

**T.C.
ATATÜRKÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

HELLP SENDROMUNDA MATERNAL VE PERİNATAL SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ümmügölsüm ESENKAYA

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Metin İNGEÇ**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM - 2013**

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
SUMMARY.....	V
KISALTMALAR.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Preeklampsinin Tanımı ve Sınıflaması.....	2
2.1.1.Gestasyonel Hipertansiyon.....	2
2.1.2.Kronik Hipertansiyon.....	2
2.1.3.Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsisi.....	3
2.1.4.Preeklampsisi, Eklampsisi Sendromu.....	3
2.2.Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	5
2.3.Etyoloji.....	6
2.3.1.Yetersiz Trofoblastik İnvazyon ve Plasental İskemi.....	6
2.3.2.Maternal, Paternal, Fetal Dokular Arasında İmmunoloji Toleransın Bozulması.....	7
2.3.3.Endotel Hücre Aktivasyonu.....	8
2.3.4.Genetik Faktörler.....	8
2.3.5.Nutrisyonel Faktörler.....	9
2.4.Preeklampsinin Öngörüsü.....	9
2.5.Preeklampsinin Sistemler Üzerine Etkisi.....	10
2.5.1.Kardiyovasküler Sistem.....	10
2.5.2.Hemodinamik Değişiklikler.....	10
2.5.3.Koagülasyon Sistemi.....	10
2.5.4.Endokrin Sistem.....	11
2.5.5.Renal Sistem.....	11
2.5.6.Hepatik Sistem.....	11
2.5.7.Serabral Sistem.....	12
2.6.HELLP Sendromu.....	12
2.6.1.Diagnostik Testler.....	15
2.6.2.HELLP Sendromunda Sınıflama.....	16
2.6.3.HELLP Sendromunda Yönetim.....	17
2.6.4.HELLP Sendromlu Vakalarda Anestezi Uygulaması.....	21
3.MATERYAL VE METOD.....	22
4.BULGULAR.....	24
5.TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ.....	38
7.KAYNAKLAR.....	39

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nın 18.01.2012 tarih ve 22 sayılı yazı ile "HELLP sendromunda maternal ve perinatal sonuçların değerlendirilmesi " adlı tez konusunun Araştırma Görevlisi Dr. Ümmügölsüm ESENKAYA tarafından çalışılması uygun görölmüş, seçilen konu incelenmek üzere etik kurula gönderilmiştir.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu'nun 24.05.2012 tarih ve 3 no'lu toplantısında 40 karar no'su ile ve Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 08.03.2012 tarih ve 01 no'lu oturumunda 01 karar no'su ile tez onaylanmış ve karar Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na iletilmiştir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın başlangıç aşamasından itibaren değerli katkılarını ve desteğini esirgemeyen, sabırla ve içtenlikle yardımcı olan tez danışmanım ve değerli hocam Prof.Dr.M.İNGEÇ'e,

Mesleki kimliğimin oluşumunda ve gelişmesinde önemli katkıları olan, kendi bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, bizlerin kendimize yetecek becerilerle donanmamıza yardımcı olan hocalarım; bize yaptığı işi en güzel şekilde yapmayı, en iyi olmak için çok çalışmayı öğreten; Prof.Dr. Yakup KUMTEPE'ye, her işinde emin, kesin, net ve titiz olmayı öğreten Doç.Dr. Bünyamin BÖREKÇİ'ye, bize farklı bakış açılarını öğreten, bilgi ve deneyimlerini içtenlikle paylaşan Doç.Dr. Ragıp Atakan AL'a, bir hocam, bir abim olarak her an yanımda olan, bizleri hep sabırla dinleyen ve yardımını hiç esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Mehmet YILMAZ'a ,

Bildikleri herşeyi bizlere öğreten tüm kıdemli uzman ablalarım, ağabeylerime, tüm çalışma arkadaşlarıma, klinik hemşirelerine, tezimde yardımcı olan klinik sekreterlerine, sevgili Emine AK'a ve tezimin her aşamasında teknik desteğiyle hep yardımcı olan arkadaşım Ali AHISKALIOĞLU'ya,

Her zaman birbirini kollayan, arkasında duran, desteklerini uzakta da olsa hep yanımda hissettiğim kardeşlerime; hayat boyu daha iyi işler yapmam için durmadan öğütler veren Asım ESENKAYA'ya, varlığı ve mutluluğu beni hep mutlu eden Ömer ESENKAYA'ya, hayatımın her anında hem anne hem abla modeli olan sevgili ablam ve eşine, kardeşim, arkadaşım hayattaki en önemli can dostum kardeşim Zeynep ve tezimde emekleri geçen eşi Akif'e,

Yaşamım boyunca hep yanımda olan, aldığım her türlü kararımın hep arkasında olan bir an bile desteklerini eksik etmeyen, bizleri özgüvenli bireyler olarak yetiştiren, faydalı insan olmayı görev edindiren biricik anne ve babama teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

Amaç

Kliniğimizde HELLP sendromu tanısı alan hastaların maternal ve perinatal sonuçlarını, demografik özellikler, komplikasyonlar, doğum şekli, tedavi ile maternal ve perinatal sonuçları etkileyen risk faktörlerini, klinik ve laboratuvar parametreleri ile maternal ve perinatal morbidite ve mortalite arasındaki ilişkileri incelemeyi amaçladık.

Materyal- metot

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, Ocak 2005 ile Aralık 2010 tarihleri arasında doğum yapan "HELLP Sendromu" tanısı alan gebelere ait veriler hasta dosyalarından elde edilen bilgiler ışığında retrospektif olarak incelendi. Tanıda öykü, laboratuvar incelemelerinden yararlanıldı.

Bulgular

Çalışmamızda hastaların yaş ortalamasını $29,8 \pm 6,9$ gebelik haftasının ortalamasını $31,4 \pm 4,2$ ortalama fetal doğum ağırlığı $1672,72 \pm 726$ gr olarak tespit edildi. Hastaların %61 multigravida, %39'u primigravida idi. En çok karşılaşılan maternal komplikasyonlar 58 hastada (%37.4) transfüzyon ihtiyacı, 26 hastada (%16.8) ABY, 11 hastada (%7.1) pulmoner ödem, 16 hastada (%10.3) DIC, 14 hastada (%9,1) dekolman plasenta, 10 hastada (%6.5) intrakranial kanama, 21 hastada (%13.5) mekanik ventilatör ihtiyacı, 19 hastada (%12.3) press sendromu idi. Prematürite oranı ise %83.4 olarak tespit edildi. Perinatal mortalite 9 hastada (%12) gelişti.

Sonuç

Maternal ve perinatal morbidite ve mortaliteyi artıran gebeliğe özgü bu hastalıkta hızlı ve doğru tanı ile etkin yönetim HELLP sendromunun prognozunu belirlemede en önemli noktayı oluşturmaktadır.

Anahtar kelimeler: HELLP sendromu, preeklampsi, maternal sonuçlar, perinatal sonuçlar

SUMMARY

Aim

The aim of this study was to investigate the maternal and perinatal outcomes of patients with the diagnosis of HELLP syndrome together with demographic characteristics, complications, mode of delivery, treatment modalities, risk factors predicting the maternal and perinatal outcomes, the relationship between clinical and laboratory parameters, and maternal and perinatal morbidity and mortality of patients with the diagnosis of HELLP syndrome.

Method

Retrospective analysis was performed on the data retrieved from the medical files of the pregnant women who were diagnosed with HELLP Syndrome and gave birth between January 2005 and December 2010 at Atatürk University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology. SPSS 15.0 was used for statistical analysis.

Results

In our study, the average age of the patients was 29.8 ± 6.9 , the mean gestational age was 31.4 ± 4.2 , the mean fetal birth weight was $1672,72 \pm 726$. Sixty-one percent of patients were multigravida while 39% of patients were primigravida. The most common maternal complication in patients with HELLP syndrome was the development of transfusion requirements (37,4%), occurring in 58 patients. Other complications in order of frequency were; acute renal failure in 26 patients (16.8%), pulmonary edema in 11 patients (7.1%), DIC in 16 patients (10,3%), placental abruption in 14 patients (9,1%), intracranial haemorrhage in 10 patients (6,5%), need for mechanical ventilation in 21 patients (13,5%), PRESS syndrome in 19 patients (12,3%). Prematurity rate was 83.4%. Rate of perinatal mortality was 12% (9 patients).

Conclusion

Rapid, accurate diagnosis and effective management is the most important point for determining the prognosis of HELLP syndrome which is unique to pregnancy and increases maternal and perinatal morbidity-mortality. Patients must be managed in tertiary centers with strong multi-disciplinary approach.

Keywords: HELLP syndrome, preeclampsia, maternal outcomes ,
perinatal outcomes

KISALTMALAR

HELLP:	Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets
DİC:	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
AST:	Aspartat Aminotransferaz
ALT:	Alanine Aminotransferaz
LDH:	Laktat Dehidrogenaz
PIH :	Pregnancy Induced Hypertension
TTP:	Trombotik Trombositopenik Purpura,
HUS:	Hemolitik Üremik Sendrom,
AFLP:	Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğer Atrofisi
PCOS:	Polikistik Over Sendromu
SLE:	Sistemik Lupus Erimatozis
İTP:	İmmun Trombositopenik Purpura
RDS:	Respiratuvar Distres Sendromu
NEK:	Nekrotizan Enterolit
TNF-α:	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
IL-12:	İnterlökin-12
Th-1:	T Helper-1
Th-2:	T Helper-2
MTHFR:	Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
ACE:	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
VEGF:	Vasküler Endotelyal Growt Faktör
LPL:	Lipoprotein Lipaz
TDP:	Taze Donmuş Plazma
BUN:	Blood (Kan) Üre Nitrojen
TB:	Total Bilirubin

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: Preeklampsinin Ağırliğini (Şiddetini) Gösteren Belirteçler.....	4
Tablo 2: HELLP Sendromunda Tanı Kriterlerinin Karşılaştırılması.....	12
Tablo 3: HELLP Sendromu, TTP, HUS ve AFLP'nin Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	15
Tablo 4: Tennessee Sınıflandırması.....	16
Tablo 5: Mississippi Sınıflandırması.....	16
Tablo 6: Antikonvülfiz İlaçlar.....	19
Tablo 7: Antihipertansif İlaçlar.....	20
Tablo 8: HELLP Sendromu Tanısı Alan Hastaların Demografik Özellikleri.....	24
Tablo 9: HELLP Sendromu Tanısı Alan Hastaların Gebelik Haftalarına Göre Dağılımı.....	24
Tablo 10: HELLP Sendromu Tanısı Alan Hastaların Kan Basınçları Ortalamaları ve Dağılımı.....	25
Tablo 11: HELLP Sendromu Tanısı Alan Hastaların Kliniğe Giriş Semptomlarına Göre Dağılımı.....	25
Tablo 12: HELLP Sendromu Tanısı Alan Hastaların Kan Gruplarına Göre Dağılımı.....	26
Tablo 13: HELLP Sendromu Tanısı Alan Hastaların Biyokimyasal Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	27
Tablo 14: HELLP Sendromu Tanısı Alan Hastaların Spot İdrardaki Proteinürinin Dağılımı.....	28
Tablo 15: HELLP Sendromu Tanısı Alan Hastalarda Gelişen Maternal Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi.....	28
Tablo 16: HELLP Sendromu Tanısı Alan Hastaların Perinatal Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	29
Tablo 17: HELLP Sendromu Tanısı Alan Hastaların Perinatal Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi.....	29
Tablo 18: En Az Bir Maternal Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Laboratuvar ve Klinik Parametreleri.....	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğin anne yaşamını tehlikeye atan en önemli komplikasyonlarından biri de gebeliğe bağlı hipertansiyondur. Kısaca PIH (pregnancy induced hypertension) olarak bilinen bu durumun en ileri şekli HELLP (Hemoliz, Eleveyted Lever, Low trombositopeni) sendromudur. HELLP sendromu, ilk kez Weinstein tarafından 1982 tarihinde tanımlanmıştır;

- Hemoliz (H),
- Yükselmiş karaciğer enzimleri (EL),
- Düşük trombosit sayısı (LP), HELLP sendromunun laboratuvar bulgularını oluşturur.

Anne ve bebek için yüksek morbidite ve mortalitenin eşlik ettiği, ciddi bir durum oluşturur. Gelişmiş ülkelerde maternal mortalite oranları, son yıllarda belirgin şekilde azalmaktadır. Buna rağmen, preeklampsi ve HELLP sendromu, maternal kayıpların en fazla görünen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. HELLP sendromu, maternal ve fetal iyilik durumunun ani ve çoğu zaman da hızlı şekilde bozulması ile karakterize, multisistemik bir hastalıktır.

HELLP sendromundaki maternal mortalite ve morbiditeyi arttıran önemli unsurlardan biri de kanama diatezidir (1, 2). HELLP sendromlu hastaların bebeklerinde prematürite nedeniyle perinatal mortalite ve morbidite artmıştır. Bilindiği gibi prematür bebeklerde gelişmemiş akciğer matüritesine nedeniyle ventilatöre bağımlılık, nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemoraji gibi komplikasyonlar daha sık görülmektedir (3). Bu sebeple, HELLP sendromu tanısı alan veya şüphesi taşıyan gebeler, en kısa sürede yoğun bakım ve perinatoloji servisi olan bir üst merkeze yönlendirilmeli ve hastane şartlarında takip edilmelidirler. Bölgesel referans merkezi olan hastanemizde preeklampsi ve HELLP sendromu nedeniyle birçok hasta tedavi görmektedir. Bu tez çalışmasında, HELLP sendromlu hastalarda; demografik özellikleri, komplikasyon, doğum şekli, tedavi modaliteleri ile maternal ve perinatal sonuçları etkileyen risk faktörlerini incelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

Gebeliğe bağlı hipertansiyon, preeklampsi ve HELLP sendromu, birbiri içine geçen klinik durumlardır. HELLP sendromu; şiddetli preeklampsi ve eklampsinin bir çeşidi olarak düşünülmektedir. Hipertansiyon ve proteinürinin birliktelik göstermediği olguların varlığı, HELLP sendromunun bağımsız bir tablo olabileceğini akıllara getirmektedir (4). Preeklampsi, nedeni tam olarak bulunamayan gebeliğe özgü bir hastalıktır (5). Preeklampsi, ülkemizde maternal ölümlerin en sık ikinci sebebinin oluşturmaktadır. Ağır preeklampsi ve eklampsili hastalarının %2 ile %30' unda HELLP sendromu izlenmektedir. Bu oran çalışılan popülasyonların özelliklerine ve tanı kriterlerine göre değişiklik göstermektedir. Normal gebelikler içerisinde bu oran; %0,2 ile %0,6 arasındadır (6).

2.1. Preeklampsinin Tanımı ve Sınıflaması

Gebelikte hipertansiyon konusunda terminolojik farklılıklar ve karışıklıklar olması nedeniyle, National High Blood Pressure Education Program Working Group 2000 (Working Group) gebelerdeki hipertansiyonu 4 gruba ayırmıştır (7) .

- 1.Gestasyonel hipertansiyon
- 2.Kronik hipertansiyon
- 3.Kronik hipertansiyon zemininde gelişen Preeklampsi (Superimpoze preeklampsi)
- 4.Preeklampsi, Eklampsi sendromu

2.1.1. Gestasyonel hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon; gebeliğin ikinci yarısında proteinürinin tespit edilmediği gebelerde kan basıncının 140/90 mmHg ya da daha fazla olmasıdır. Gebeliğin geçici hipertansiyonu olarak bilinen bu durumda, tansiyon ilk kez gebelik sırasında yükselmiş olmalı, tansiyon yüksekliğine proteinüri eşlik etmemeli ve postpartum 12. haftaya kadar kan basıncı ölçümleri normal değerlerine dönmüş olmalıdır (8).

2.1.2. Kronik hipertansiyon

Gebe hastada kronik hipertansiyon tanısı;

- 1- Gebelikten önce kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olmalı,

2- 20. gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde ölçülmeli, (gestasyonel trofoblastik hastalık yokken)

3- İlk defa 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyon tanısı alan hastanın, postpartum 12. hafta sonrasında dahi kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde devam etmesi gerekmektedir (2).

Kronik hipertansif hastalıklar, sebebine bakılmaksızın preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromu gelişimi için uygun zemin oluşturur.

2.1.3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi

Kronik hipertansif olduğu bilinen hastalarda preeklampsi gelişme riskinin normotansif gebelerden daha fazla olduğu ve bu hastalarda maternal-fetal sonuçların daha kötü olduğu bilinmektedir. Superimpoze preeklampsi (Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi) tanısı şu kriterlere göre konulur:

- Gebeliğin erken dönemlerinde proteinüri olmadan hipertansiyonu olduğu bilinen kadınlarda yeni başlangıçlı 24 saatte $>0,3$ gr proteinüri saptanması,

- 20. gebelik haftasından önce hipertansiyon ve proteinürisi olduğu bilinen kadınlarda:

- Proteinüride ani artış saptanması,
- Tansiyonu kontrol altında olan hastalarda ani kan basıncı artışı,
- Trombositopeni gelişmesi,
- AST veya ALT 'nin anormal düzeylere yükselmesi.

2.1.4. Preeklampsi, Eklampsi sendromu

Preeklampsi; klasik tanımıyla artmış kan basıncı ve proteinüri ile karakterize gebeliğin en ciddi hastalığıdır (9). Artmış kan basıncından kasıt, gebeliğin 20. haftasından önce kan basıncı normal olan hastalarda 140/90 mmHg'nın üzerinde ölçülen değerlerdir (12). Gebeliğe özgü bu sendrom genellikle gebeliğin 20. haftasından sonraki dönemde ortaya çıkar ve artmış kan basıncına proteinürinin eşlik etmesiyle tanı konulur (10). Proteinüri; 24 saatlik idrarda 0.3 gramdan fazla protein atılımının tespit edilmesidir. Spot idrarda saptanan protein miktarı (+1, +2, +3) güvenilir olmayıp, en güvenilir değerler 24 saatlik örneklerin değerlendirilmesi ile elde edilmektedir (11, 12). Chesley, proteinürinin preeklampsinin önemli bir bulgusu olduğunu ve yokluğunda preeklampsi tanısının sorgulanması gerektiğini vurgulamıştır (8).

Preeklampsi (PE) kendi içinde ağır preeklampsi ve hafif preeklampsi olarak iki gruba ayrılabilir. Bu ayırım hipertansiyon ile proteinürinin derecesi ve diğer sistemlerin ve organların tutulumuna göre yapılır. PE olguların %15'i ağır preeklampsi şeklindedir.

Ağır Preeklampsi Kriterleri:

1. Sistolik kan basıncın ≥ 160 mm Hg ve/veya diyastolik kan basıncın ≥ 110 mm Hg olması.
2. Proteinürinin 24 saatlik idrarda 2 gr ve üzerinde veya rastgele alınmış idrar örneğinde +3 ve üzeri protein olması.
3. Artmış serum kreatinin değeri ($>1,2$ mg/l olması).
4. Trombositopeninin varlığı ($<100000/\text{mm}^3$) ve/veya mikroanjiopatik hemolitik anemi varlığı (Laktik Asit Dehidrogenaz, LDH) değerinin artması.
5. Karaciger enzim düzeylerinin; Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST) veya her ikisinin de artmış olması.
6. Tekrarlayan inatçı baş ağrısı, serebral veya görsel bozukluklar
7. Kalıcı epigastrik ağrı veya sağ üst kadranda ağrısı (8).

Ödem sağlıklı gebelerde de meydana geldiğinden artık tanı kriteri olmaktan uzaklaşmıştır ve birçok sınıflandırma semasından çıkarılmıştır (13).

Hafif ve şiddetli preeklampsi ile ilgili belirteçler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Preeklampsinin Ağırlığını (Şiddetini) Gösteren Belirteçler

	Ağır Olmayan (Hafif)	Ağır (Şiddetli)
Kan Basıncı	160/110< mmHg	160/110 $\geq$ mmHg
Proteinüri	+2 $\leq$	+3 $\geq$
Baş Ağrısı	Yok	Var
Görme Bozukluğu	Yok	Var
Epigastrik Ağrı	Yok	Var
Oligüri	Yok	Var
Konvülziyon	Yok	Var
Serum Kreatinin	Normal	Yüksek
Trombositopeni	Yok	Var
Serum Transaminaz $\uparrow$	Çok Az	Belirgin
Fetal Büyüme Kısıtlılığı	Yok	Var
Akciğer Ödemi	Yok	Var

Eklampsi

Preeklampşik hastalarda gebeliği sırasında yada postpartum dönemde başka bir nedene bağlı olmadan konvülzyon gelişmesidir. Konvülzyon genelde ani olarak yüz kaslarında kasılma ile başlar ve 15-20 saniye süren tonik faz ve ardından yaklaşık bir dakika süren apne ile kendini gösteren jeneralize klonik faz ile devam eder. Sonra uzun bir inspiyum ve post iktal döneme geçilir. Kardiyorespiratuar kollaps ve mide içeriğinin aspire edilmesi, eklampsinin ciddi komplikasyonlarındanır. Nöbet (konvülzyon) esnasında hava yolu açık tutulmalı, hipoksemi ve aspirasyon gibi komplikasyonlar önlenmelidir (14).

2.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Sağlıklı nullipar kadınlarda preeklampsi görölme sıklığı %2-7 arasında değişmektedir (5). Preeklampsi riskini artıran birçok risk faktörü tanımlanmıştır (15).

- Çok genç veya ileri anne yaşı (15)
- Çoęul gebelikler (15)
- Kronik hipertansiyon veya renal hastalık varlığı (11)
- Önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsü (16)
- Ailede preeklampsi öyküsü varlığı (11)
- Önceden var olan trombofili (16)
- Romatolojik hastalık varlığı (10)
- Obesite ve insülin rezistansı (17)
- Pregestasyonel diabetes mellitus (10)
- Maternal enfeksiyonlar (18)
- Plasentanın hidropik dejenerasyonu (15)
- Kısıtlı sperm maruziyeti (19, 20)
- Donör inseminasyonu, oosit donörü sonucu elde edilen gebelikler (15, 21)

Preeklampsi genelde ilk gebelikte görölün hastalık olarak kabul edilmektedir. Risk gebelik öncesinde spermle karşılaşma süresi azaldıkça artmaktadır (22). Paternal unsurlar önemlidir; preeklampşik gebeliğe sebep olan erkeğin, farklı bir kadın ile olan gebeliğinde preeklampsi riski artmaktadır (23). İnfertilite nedeni özellikle polikistik over sendrom (PCOS) olanlarda ve tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü preeklampsi riskini arttırmaktadır. Donör gametlerin kullanılması maternal-fetal immun etkileşimi uyarır (21). Yardımcı üreme yöntemleri ile oluşan gebeliklerin birçoğu çoğul gebeliklerdir (15, 21).

2.3. Etiyoloji

Preeklampsi etiyolojisi kesin olmamakla birlikte birçok teori öne sürülmüştür.

Önemli olduğu düşünülen teoriler;

- 1- Yetersiz trofoblastik invazyon ve plasental iskemi
- 2- Maternal, paternal, fetal dokular arasında immunoloji toleransın bozulması
- 3- Endotel hücre aktivasyonu
- 4- Genetik faktörler
- 5- Nutrisyonel faktörler

2.3.1. Yetersiz Trofoblastik İnvazyon ve Plasental İskemi

Plasentanın normal oluşumunda ekstra villöz trofoblastlar, maternal spiral arterlerin kas tabakasının içine invaze olurlar (24). Spiral arterlerin yeniden şekillenmesi düşük dirençli, yüksek kapasiteli utero-plasental damarlar haline dönüşmelerini sağlar. Gebelik öncesinden yaklaşık 4-6 kat daha geniş boyuta ulaşan spiral arterler, fetus ve plasenta için yeterli kan akımını oluştururlar (25).

İlk olarak Brosens ve arkadaşları, preeklampitik gebelerin plasenta yatak biyopsilerinde spiral arterlerde fizyolojik değişikliklerin gelişmediğini göstermişlerdir (26). Daha sonra ki çalışmalarda bu sonuç teyit edilmiştir (27, 28). Preeklampside; damar çevresinde interstisyel dokuda çok hücreli damara invaze olamamış trofoblastlarda artış, spiral arter duvarında yetersiz trofoblastik invazyon, kalın duvarlı spiral arterler, lümen içinde tromboz, aterom plakları izlenir (29). Bir çalışmada normotansif 25, hafif preeklampitik 16, şiddetli preeklampitik 16, eklampitik 3 hastanın sırasıyla %0, %40, %69 ve %100'ünde patolojik plasenta yatak biyopsi bulguları tespit edilmiştir (30). Bu çalışma, preeklampitik hastalarda klinik tablo ağırlaştıkça plasental yataktaki patolojinin de ağırlaştığını göstermektedir.

Trofoblastik invazyonun yetersiz olması sonucu spiral arterlerde yeterli dilatasyonun oluşmaması, intervillöz mesafeye maternal kanın daha yüksek basınç ve hızla girmesine sebep olur. Preeklampsi olgularında Doppler ultrasonografi ile maternal kanın intervillöz mesafeye hızlı fıskiye (jet-like spurts) şeklinde girdiği (31) ve histopatolojik incelemede intervillöz mesafede göllenme, fibrin birikimi ve trombuslar olduğu tespit edilmiştir (32).

Spiral arterlerdeki daralmaya ek olarak, akut aterotik değişiklikler ve lümen içinde trombusların oluşması, akımın kısmen veya tamamen durmasına neden olabilir (30). Normal gebeliklerde intervillöz mesafede kan akımı değişiklik gösterir, yani dalgalıdır

(33). Preeklampitik hastalarda spiral arterlerin özelliğinden kaynaklanarak dalgalı kan akımı daha da abartılıdır (34). İntervillöz mesafede gelişen hipoksi ve daha da önemlisi iskemi-reperfüzyon tipi hasar, plasentada oksidatif stres ve serbest radikallerin ortaya çıkmasına, sitokin ve büyüme faktörleri salınımında bozulmaya, lökosit ve makrofaj aktivasyonuna yol açarak preeklampsi tablosunun oluşmasına sebep olabilir (29). Preeklampsinin bir plasenta oluşum problemi ve plasental yataktaki özellikle spiral arterlerde yapılanma sorunu olduğu ortadadır.

Ayrıca yetersiz trofoblastik invazyon, maternal sendromun olmadığı, fetal büyüme, gelişim geriliği olan vakalarda da izlenebilir (35). Yapılan bir çalışmada, 25 preeklampitik ve fetal büyüme, gelişim geriliği olan hastanın %68'inde, sadece fetal büyüme, gelişim geriliği tespit edilen 22 hastanın %41'inde plasental patoloji saptanmış ve bu fark istatistikî olarak anlamlı bulunmamıştır (36). Buda bize gösteriyor ki; preeklampside spiral arterlerdeki gebeliğe özgü yapılanmadaki bozukluğun ve trofoblastik invazyondaki yetersizliğin bir sorun olduğu, yalnız bu sorunun tek başına yeterli olmadığıdır.

2.3.2. Maternal, Paternal, Fetal Dokular Arasında İmmunolojik Toleransın Bozulması

İmmun sistem ile preeklampsi arasında ilişki olduğuna işaret eden epidemiyolojik bulgular vardır. Bu bulgular; primiparlarda daha çok görülmesi, semen ile uzun süreli temasın riski azaltması ve gamet donasyonlarında riskin artması olabilir (22). İlk gebeliklerde ve gebelik öncesi ilişki süresi azaldığında preeklampsi riski artmaktadır. Eş değişliğinde ise risk ilk gebelik düzeylerine yine ulaşmaktadır (37).

Huppertz ve arkadaşları, gebelikte günde birkaç gram apoptotik trofoblastın maternal dolaşıma salındığını göstermiştir (38). Maternal dolaşıma salınan nekrotik trofoblastlar; dentritik hücreler ve makrofajlar tarafından fagosite edilir ve bu hücreler tarafından tip 1 sitokinler (TNF- α , IL-12) salgılanırlar (39). Lenfosit, monosit ve nötrofiller de, hiperakvitasyona neden olarak sistemik endotelial disfonksiyonuna ve preeklampsi tablosunun gelişmesine neden olabilirler (22).

Normal gebede Th-2 ve Th-1 lenfosit dengesi Th-2 yönündedir. Bu denge sitotoksik Th-1 tarafından salınan sitokinlerin olumsuz etkisini baskılar ve fetal allografta karşı gelişen maternal immün toleransın oluşmasına neden olur. Preeklampside ise Th-1 lenfosit aktivasyonu Th-2'den daha fazladır (22). Bundan dolayı denge Th-1 lehine değişir. Preeklampitik hastaların plazmalarında Th-1 lenfositlerin salgıladıkları sitokin sevipleri yüksektir (40).

2.3.3. Endotel hücre aktivasyonu

Endotel damar duvarını döşeyen epitelyuma verilen addır. Sadece mekanik bir bariyer değil, aynı zamanda birçok görevi de bulunmaktadır. Endotel hücreleri damar duvarının tonusunu; prostoglandin, endotelin ve nitrik oksit salınımı ile sağlar, damar yüzeyinin antitrombotik özelliğini, lökosit ve trombositlerin adezyonunun düzenlenmesini ve permeabilitesini sağlarlar, bundan başka çok sayıda büyüme faktörü ve sitokin salınımında görevi vardır (41). Preeklampitik gebelerin serumlarında, faktör 8 antijen, trombomodulin, fibronektin, vasküler hücre adezyon molekül gibi endotel hasarını gösteren belirteçleri artmıştır (42). Preeklampitik hastalarda prostasiklin üretiminde azalma saptanmış, anjiotensin 2'ye karşı vasküler duyarlılıkta ve endotelin üretiminde ise artış saptanmıştır (43). Endotel hücre hasarı yada disfonksiyonu preeklampsi tablosunda gözlenen klinik bulguları açıklamaya yardımcı olabilir. Hipertansiyona; endotel bağımlı vasküler tonusun kontrolünün kaybedilmesi ve vazokonstriksiyon, proteinüriye; glomerüler permeabilitenin artması, hemokonstrasyon ve ödeme; kapiller permeabilitenin artması sonucu üçüncü boşluğa sıvı kaybı, yaygın damar içi pıhtılaşmaya (DIC); koagülasyon mekanizmasının bozulması neden olur. İskemi ve vazokonstriksiyon karaciğer hasarına sebep olur. Böbrek biyopsilerinde glomerüler endotelyozis adı verilen, böbrek glomerül endotelinde yaygın ödem ve şişme ile saptanan bulgular preeklampsi hastaları için karakteristiktir (44). Burdan şunu çıkarabiliriz ki preeklampsi yaygın endotel hasarı sonucu birçok sistemi etkileyen sistemik bir hastalıktır.

2.3.4. Genetik faktörler

Preeklampsi olan hastaların annesinde, kızında, kızkardeşinde ve torunlarında preeklampsi riskinin arttığının gözlenmesi, preeklampsi ile genetik faktörler arasında ilişki olabileceği düşüncesine neden olmuştur (45). Monozigotik dişi ikizlerde, ikiz eşlerin her ikisinde veya birinde preeklampsi gelişme oranı dizigotiklerle karşılaştırıldığında daha yüksektir (46). Genetik faktörlerin preeklampsi oluşumunda etkili olduğu genel olarak kabul görmekte ancak genetik geçiş tartışmalıdır. Preeklampsi oluşumunda etkisi olabilecek genlerin geçiş paterninin, inkomplet penetranslı otozomal dominant veya resesif geçiş özelliği gösterdiğini ileri süren çalışmalar vardır (25).

Bazı hastalıklara baktığımızda bir veya birkaç genin sorumlu olduğunu görürüz. Mesela trombofiliden (Factör V Leiden, protrombin, MTHFR), endotel fonksiyonundan

(endotelyal nitrik oksit sentetaz, epoksid hidrolaz), hemodinamiden (anjiotensinojen, renin, ACE), anjiogenezden (VEGF), sitokinlerden (TNF, IL), lipid metabolizmasından (LPL) sorumludur. Preeklampsiye yatkınlıktan 50'den fazla gen sorumlu tutulmuştur (35). Preeklampsiden sorumlu en az dört gen lokusu yaygın genom çalışmalarında bulunmuştur (2p12, 2p25, 9p13 ve 10q22.1). Bu lokuslar farklı populasyonlarda değişmektedir. Başka bir önemli nokta ise bu gen lokusları tüm preeklampsi vakalarının yalnız küçük bir kısmını açıklayabilmektedir (47).

2.3.5. Nutrisyonel Faktörler

Probiyotiklerin yüksek alımı (en az 140 ml günlük alımı) tüm preeklampsi risklerinde azalmayla ilişkili bulunmuştur (48). Antioksidan sebze ve meyvelerin yetersiz tüketilmesi ve kalsiyumdan fakir diyet de suçlanmaktadır (49).

2.4.Preeklampsinin Öngörüsü

Preeklampsi patofizyolojisinde ilişkisi olduğunu düşünülen çeşitli biyokimyasal, biyofizik ve biyolojik belirteçlerin, erken gebelikte veya gebelik boyunca değerlendirilmesinin, preeklampsi gelişimini öngörebileceği öne sürülmüştür (50, 51). En sık kullanılan testlere bakacak olursak;

1-Roll-over test: Sol yan pozisyonda yatan ve daha sonra sırt üstü pozisyona çevrilen 28 ile 32. haftalar arasındaki gebelerde hipertansif yanıt ölçülmesi (52). Bir biyofiziksel vazokonstriksiyon testidir.

2-İzometrik egzersiz testi: Aynı prensiple bir el topunu sıkarak yapılır (52).

3-Anjiotensin II infüzyon testi: İntravenöz artan dozlarda anjiotensin II hastaya verilerek yapılır ve hipertansif yanıtı bakılır.

Conde-Agudelo ve arkadaşları (2009) yeni yaptıkları meta- analizlerinin sonucunda üç testin duyarlılığını %50- 70, özgüllüğünü %85 olarak bulmuşlardır (52).

4-Uterin Arter Doppler Velosimetrisi: Spiral arterlerdeki yetersiz trofoblastik invazyon plasental perfüzyonun azalmasına bu da sonuç olarak uterin arter direncinin artmasına sebep olur.

Ultrasonografide uterin arter akım hızının artışının belirlenmesi, birinci veya ikinci trimesterde bu sürece dolaylı bir kanıt sağlar ve preeklampsi için bir öngörü testi olarak görev yapar (53, 54).

5-Serum Ürik Asit: Hiperürisemi, preeklampsinin erken laboratuvar bulgularından birisi oluşturur. Hiperürisemi, azalmış glomerül filtrasyonu, artmış tübüler geri emilim

ve azalmış sekresyon sebebiyle ürik asid klirensinin azalmasından kaynaklanmaktadır (55).

6-Mikroalbüminüri

7-Fibronektin (56).

8-Koagülasyon Aktivasyonu: Trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozuklukları preeklampsinin tamamlayıcı özellikleridir (57).

2.5. Preeklampsinin Sistemler Üzerine Etkisi

Preeklampsinin nedeni tam olarak henüz bilinmese de doğum ile sonuçlanmadığı takdirde anne ve bebeğin hayatını tehdit eder ve multiorgan tutulumuna neden olarak mortalite ve morbiditeyi artırır.

2.5.1. Kardiyovasküler Sistem

Preklampside hipertansiyonun neden olduğu artmış kardiyak afterload'a bağlı olarak kardiyak çıkış azalır. İntravasküler sıvının ekstraselüler boşluğa ekstrasvazyonuna neden olur. Özellikle akciğerlere ekstrasvazyonu ile endotelial aktivasyon olur ve oluşan akciğer ödemi hastalığın şiddetiyle orantılı olarak artar.

2.5.2. Hemodinamik değişiklikler

En sık görüleni, yaşamı tehdit edeni ve şiddetli olabilen trombositopenidir. Ayrıca bazı pıhtılaşma faktörlerinin düzeyi azalır ve eritrositlerin morfolojileri değişerek hızlı bir hemoliz görülebilir (58, 59).

2.5.3 Koagülasyon Sistemi

Endotel aktivasyonu sonrası oluşan vazospazm nedeniyle trombosit aktivasyonu ve agregasyonu ile seyreden mikroanjiopatik hemoliz sonucunda trombositopeni gelişmektedir.

Mikroanjiopatik hemolize bağlı gelişen hemoglobinemi, hemoglobinüri ve hiperbilirubinemi hastalığın şiddetini gösterir (60, 61). Eritrosit yıkımı ve İntravasküler koagülasyon ile uyumlu değişikliklere sık rastlanır (Faktör 8, antitrombin III, protein C ve S düzeylerinin azalması, fibrin yıkım ürünlerinin artması) (62, 63).

2.5.4. Endokrin Sistem

Normal gebelikte Renin, anjiotensin II ve aldosteron'un plazma düzeyleri belirgin şekilde artar. Preeklampside ise bu değerlerde azalmış kan hacmine rağmen belirgin azalma izlenir. Progesteronun deoksikortikosterona (DOC) dönüşümünden kaynaklanan artmış DOC miktarı artan sodyum tutulumundan sorumlu tutulmaktadır (64), (65).

2.5.5 Renal sistem

Glomeruler filtrasyon hızı ve böbrek kan akımı normal gebelikte artar. Preeklampside ise glomeruler filtrasyon hızı ve böbrek kan akımı azalır. Renal afferent arteriöl direncindeki artışı glomeruler endotelyozisle karakterize morfolojik değışikler meydana getirir ve hastalığın şiddetine bağılı olarak artar (66). Renal tutulumun şiddetli olduğı hastalarda, renal arter vazospazmı ve glomerüler filtrasyondaki azalma sonucunda plazma kreatinin seviyesinde artış izlenir. Ağır preeklampitik hastalarda plazma ürik asit konsantrasyonu daha fazla olmak üzere yükselmiştir. Proteinüri ise geç dönemde ortaya çıkar ve preeklampitik hastalarda glomerüler lezyonlara bağılı olarak gelişir.

Preeklampitik oligürik gebede fazla intravenöz mayi endikasyonu yoktur çünkü bu durum akciğer ödemi ile sonuçlanabilir (67, 68). Böbreklerin tutulumu sonunda gelişen proteinüri hastalığın şiddeti ile beraber artar (69, 70). Akut tubuler nekroz gelişimi de preeklampsinin komplikasyonları ile birlikte görölmektedir. Nadiren bu hastalarda kalıcı kortikal nekroz gelişir (71, 72).

2.5.6. Hepatik Sistem

Hepatoselüler iskemi, nekroz ve ödem karaciğer enzimlerinin artışına ve epigastrik ağrının oluşmasına neden olur. İskemi sonucu gelişen infarkt, bazen de subkapsüler kanamaya neden olarak şiddetli ağrıya yol açabilir ve nadiren de olsa karaciğer rüptürü gelişebilir.

Ölümcül preeklampsie olan gebelerdeki karaciğer değışiklikleri 1856'da Virchow tarafından belirlenmiştir. Karaciğer periferinde periportal alanda izlenen kanama alanları karakteristik lezyonlarıdır. Serum karaciğer transaminaz düzeylerindeki artış ağır preeklampsie belirtici olarak kabul edilmektedir (73). Çok nadir görölmüş olsa da infarktüs alanında oluşan büyüme karaciğer hematomu oluşturabilir. Eskiden cerrahi tedavi düşünölse bile günümüzdeki tedavi yaklaşımı gözlem ve konservatiftir (74).

2.5.7. Serabral Sistem

Visüel belirtiler ve baş ağrısı görülebilir. Patofizyolojide iki genel teori öngörülmektedir;

- Akut ve ciddi hipertansiyona cevap olarak vazospazm gelişmesi (75, 76).
- Normal serebro vasküler otonöregülasyon kapasitesini sistemik kan basıncındaki ani artışlar etkiler, kapiller sonu basıncın bozulması, hipoperfüzyon, artmış hidrostatik basınç, endotelial sıkı bağlantı açıklıklarından plazma ve eritrositlerin ekstrasvaziyonuna neden olur (77, 78).

Bu durum son yıllarda posterior reversibl ensefalopati (PRES) olarak adlandırılmaktadır (79). Preeklampside görme bozukluğu izlenebilir. Ancak körlük sık görülmeyen, kalıcı bir bulgu değildir. Retina dekolmanı ve retinal arter vazospazmı körlük etyolojisinden sorumlu tutulan iki unsurdur (80).

2.6 HELLP Sendromu

Hemoliz, karaciğer enzimlerinin artışı ve trombosit sayısının düşmesiyle karakterize bu sendromun tanımı için kesin kriterler konulamamıştır. Hipertansiyonun sınıflanma içindeki yeri net olarak kesinleşmemiştir. HELLP sendromu, araştırmacılar tarafından çeşitli şekillerde tanımlanmıştır. İlk kez Weinstein tarafından 1982 yılında tanımlanmıştır; Otörler hemoliz, karaciğer disfonksiyonu ve trombositopeninin tanı için gerekliliği konusunda hem fikir olsalar da, spesifik kriterler açısından farklılıklar göstermektedirler. Tablo 2'de HELLP sendromunda tanı kriterlerinin karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 2: HELLP Sendromunda Tanı Kriterlerinin Karşılaştırılması

	Weinstein(4)	Sibai ve ark.(6)	Martin ve ark. (81)
Hemoliz	Belirtilmemiş	Anormal periferik yayma LDH >600U/l veya TB >1.2mg/dl	Htc↓, LDH >164 U/l kanama diatezi
Karaciğer enzim yüksekliği	Belirtilmemiş	AST >70 U/l	AST >48 U/l ALT >24 U/l
Trombositopeni	<100.000 /mm ³	<100.000 /mm ³	<100.000 /mm ³

Sibai ve arkadaşları (6), anormal periferik yayma bulgularını, LDH düzeyinin 600 U/l üzerine çıkmasını veya total bilirubin düzeyinin 1.2 mg/dl üzerine çıkmasını, AST düzeyinin 70 U/l üzerinde çıkmasını ve trombosit sayısını $100.000/mm^3$ altına düşmesini tanı kriteri olarak kabul etmiştir.

HELLP sendromu, maternal mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu, ani ve hızla kötüleşebilen klinik bir tablodur (11). HELLP sendromu vakalarının %30'unda tablo postpartum ilk 48 saatte ortaya çıkar (82).

Şiddetli preeklampsia tanısı alan hastalarda HELLP sendromunun neden geliştiği hala netlik kazanmamıştır. Muhtemelen HELLP sendromunda daha fazla endotelial hasar gelişmekte ve bu da koagülasyon sistemini daha fazla aktive etmektedir. Paternoser ve arkadaşları, hafif preeklampsili hastalarla HELLP sendromlu hastaları karşılaştırmışlar ve sınırlanmış dissemine intravasküler koagülopatiyeye ait kanıtları HELLP sendromlu hastalarda bulmuşlardır (83). Plazmada, D-Dimer, fibronektin, Protein C ve Protein S düzeylerinde belirgin azalma, antitrombin-III seviyesinde artma tespit etmişlerdir. HELLP sendromunda görülen hemolizin şekli, mikroanjiopatik hemolitik anemidir (82).

Endotelial hasarlı ve fibrin depozitleriyle dolu küçük damarlardan eritrositler ilerlerken travmaya maruz kalırlar ve bu da periferik yaymaya şistozitler, sferositler ve Burr hücreleri olarak yansır. Hepatik sinüzoidlerdeki fibrin depozitlerine sekonder gelişen kan akımındaki yavaşlamanın karaciğer enzimlerinin artışıyla ilişkili olduğu düşünülür. Gelişen obstrüksiyon; periportal nekroza, ciddi vakalarda intrahepatik hemorajiye, subkapsüler hematoma ve karaciğer rüptüre neden olur. Trombositopeni, plateletlerin tüketimine yada yıkımına bağlanmıştır (84).

HELLP sendromu tanısı alan hastalarda genellikle nonspesifik veya belirgin olmayan bulgularla başvururlar. %90 hastada genel vücut kırgınlığı yada, düşkünlüğü gözlenir. Hastalar, %36 ile %86 arasında değişen yüzdelerde epigastrik ağrı, bulantı, kusma veya sağ üst kadranda ağrısından yakınırırlar (4). HELLP sendromlu hastaların 1/3'ünde baş ağrısı ve bulanık görme, çift görme gibi vizüel semptomlar görülebilir (1). Hastaların çoğunda hipertansiyon tespit edilmesine rağmen %15 hastada hipertansiyon saptanmayabilir. Proteinürinin şiddeti, hastalığın ciddiyetini yansıtmayabilir. HELLP sendromu tanısı alan hastaların %9'unda spot idrarda proteinüri sadece bir pozitifdir ve %6'lık bir kesimde ise proteinüri tespit edilmemiştir (6). Üçüncü trimesterde halsizlik ve genel düşkünlük gibi spesifik olmayan şikayeti mevcut olan tüm gebelerden tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri istenmelidir. Fizik muayene yapıldığı zaman tamamen normal bulgular tespit edilebilir. Ödem güvenilir bir bulgu özelliği

taşımamaktadır, çünkü normal gebeliklerin %30'unda ödem görülebilmektedir. HELLP sendromu tanısı bazen gecikebilmektedir ya da yanlış tanı alabilmektedir.

Birçok hasta özefajit, hepatit, kolesistit, sistemik lupus eritematozus veya idiopatik trombositopeni zannedilerek takip edilmektedir (85). İmmun trombositopenik purpura (ITP)'de trombositopeni gelişir, ancak karaciğer enzim anormallikleri genellikle izlenmez. Pansitopeni ve SLE ile ilişkili azalmış kompleman seviyelerinin varlığı SLE ile HELLP sendromunu ayırmada kullanılabilir. HELLP sendromu ve preeklampsi hastalarında trombositopeni olabilir, ama lökosit sayısı ve kompleman seviyeleri normaldir. Otoantikörlerin pozitif olması SLE'yi düşündürür. SLE ile uyumlu glomerüler patolojiyi doğrulamak için renal biyopsi gerekir. Ancak ağır trombositopeni varlığında, rölatif kontrendikasyon oluşturabilir. Genelde SLE ve ITP'de HELLP sendromu gibi doğum sonrası tablo düzelmez (86).

HELLP sendromu ayırıcı tanısında trombotik trombositopenik purpura (TTP), gebeliğin akut yağlı karaciğer atrofisi (AFLP) ve hemolitik üremik sendrom (HÜS) yer almaktadır. HELLP Sendromu, TTP, AFLP ve HÜS'ün klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 3'de yapılmıştır.

HELLP sendromu primer karaciğer fonksiyonlarını etkiler, TTP nörolojik disfonksiyona neden olur, HÜS de renal fonksiyon bozukluğu yaparak kendini gösterir. TTP ve HÜS, HELLP sendromuna nazaran daha az sıklıkta görülür. HÜS klinik olarak trompositopenik purpura, hemolitik anemi ve böbrek yetmezliği ile kendini gösterir. TTP'de klinik tabloya, ateş ve nörolojik tutulum eklenmektedir. TTP çoğunlukla antepartum dönemde ortaya çıkar. Hastaların yarıdan fazlası 24. gebelik haftasından önce görülür. TTP ve HÜS'un mortalitesi ise HELLP sendromundan daha yüksek olabilir. TTP veya HÜS tanısı alan plazmaferez tedavisi almayan hastalarda mortalite %68'e kadar ulaşabilmektedir. TTP-HÜS tanısı alan hastalar için plazma değişimi faydalıdır. Bu sonuç, doğum ile genellikle düzelen ve plazmaferezden yarar görmeyen HELLP sendromu ile karışıklık gösterir. HELLP sendromu ve preeklampsi tanısı ile doğurtulup düzelme göstermeyen hastalar TTP-HÜS açısından incelenmelidir (86).

AFLP ve HELLP sendromu her ikisi de karaciğeri etkiler. AFLP karaciğerin metabolizmasını HELLP sendromuna kıyasla daha kötü etkiler ve belirgin hipoglisemi, kan amonyak düzeyinde artma ve pıhtılaşma zamanında uzamaya sebep olur. Karaciğer enzim anormallikleri AFLP'li hastalara göre HELLP sendromu olan hastalarda, daha fazla görülmektedir (87).

Tablo 3: HELLP Sendromu, TTP, HÜS ve AFLP'nin Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	HELLP	TTP	HÜS	AFLP
Primer tutulan organ	Karaciğer	Santral Sinir Sistemi	Böbrek	Karaciğer
Gebelik yaşı	2.3. Trimestir	2.Trimestir	Postpartum	3.Trimestir
Trombosit	↓	↓	↓	Normal,↓
PT/PTT	Normal	Normal	Normal	↑
Hemoliz	+	+	+	+/-
Glukoz	Normal	Normal	Normal	↓
Fibrinojen	Normal	Normal	Normal	↓↓
Kreatinin	Normal/↑	↑	↑↑	↑

TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura,

HÜS: Hemolitik Üremik Sendrom,

AFLP:Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğer Atrofisi

HELLP Sendromuyla karışabilme özelliğine sahip diğer hastalıklar:

- Viral hepatitler
- Gebelik kolestazi
- Safra kesesi hastalığı
- Hepatik ensefalopati
- İdyopatik trombositopeni
- Peptik ülser ,gastroenterit

2.6.1. Diagnostik Testler

HELLP sendromunun üç temel bulgusu;1- hemoliz, 2- artmış karaciğer enzimleri ve 3-düşük platelet sayısıdır.

Hemoliz; indirekt bilirubin seviyesinin kanda artışı, haptoglobulin düzeyinin azalması ve hemolizin periferik yaymadaki göstergesi olan şistozit, anizositoz, burr hücrelerinin görülmesi ile tanısı konulur (84). Haptoglobulin seviyesini azalması hematokrit düşmeden hemolizin habercisi olabilir (88). Serum transaminaz düzeyleri 4000IU/L seviyelerine kadar yükselmekle beraber genellikle daha ılımlı bir yükseliş gösterir. Sibai AST için alt değeri 70U/L olarak bildirmiştir. Düşük platelet sayısı için genel yaklaşım $100.000/mm^3$ 'ten küçük değerler kabul edilir (1). DIC yok ise; parsiyel tromboplastin zamanı, protrombin zamanı ve fibrinojen değerleri normaldir. Artmış ürik asit seviyesi preeklamps tanısı için faydalıdır, ancak HELLP sendromunda

görülmeyebilir. Sonuç olarak HELLP sendromu tanısı için en değerli kriterin platelet sayısı olduğu söylenebilir (89).

2.6.2. HELLP Sendromunda Sınıflama

HELLP sendromu için kullanılan iki sınıflama vardır.

Birinci sınıflamada; HELLP sendromunda ki hemoliz, artmış karaciğer enzimleri ve düşük platelet sayısı ile oluşan laboratuvar anormalliklerin sayısı ile ilgili olarak yapılır. İkinci sınıflama da temel olarak platelet sayısına göre yapılır. Hastalar bir ya da iki anormal değere sahipse parsiyel HELLP sendromu, üç değere birden sahipse tam HELLP sendromu olarak sınıflandırılırlar.

İlk defa Tennessee Üniversitesi'nde yapıldığı için Tennessee Sınıflandırması olarak da adlandırılmıştır (1, 89).

Tablo 4: Tennessee Sınıflandırması

HELLP Sendromunda Tennessee Sınıflaması	
-Hemoliz için anormal periferik yayma ve hiperbilirubinemi	
-Yükselmiş AST seviyesi (70 U/l)	
-100.000/mm ³ den az trombosit	

İkinci sınıflama da temel olarak platelet sayısı dikkate alınarak yapılır. Platelet sayısı 50.000/mm³ ve altında ise Class 1 HELLP sendromu, platelet sayısı 51.000-100.000/mm³ arasında ise Class 2 HELLP sendromu, platelet sayısı 101.000-150.000/mm³ arasında ise Class 3 HELLP sendromu olarak adlandırılır. Bu sınıflandırma Mississippi Sınıflandırması olarak bilinmektedir (90).

Tablo 5: Mississippi Sınıflandırması

HELLP Sendromunda Mississippi Sınıflaması		
Platelet Sayısı	Class 1	<50.000 mm ³
	Class 2	>50.000- 100.000 mm ³
	Class 3	>100.000- 150.000 mm ³

2.6.3. HELLP Sendromunda Yönetim

HELLP sendromu yönetimindeki temel hedef; maternal ve perinatal risk değerlendirmesiyle, doğum için gerekli en doğru zamanı ve yolu belirlemektir. Erken tanı, yakın takip ve doğum zamanlamasının doğru yapılması, hastalığın klinik yönetiminde çok önemli bir yer tutar. Tedavi; tansiyon yüksekliğinin kontrol altına alınması, intrakranial kanamanın oluşmasının engellenmesi, damar içi volumün iyileştirilmesi ve konvülzyon oluşumunun önüne geçilmesine odaklıdır. Tedavideki temel amaç; annenin sağlığını korumak, yoğun ve uzun neonatal bakım ihtiyacı olmayan, canlı ve matür bir bebeğin doğmasını sağlamaktır. Doğum ile bekleme tedavisi arasında bir karar vermek için maternal ve fetal durum, doğum eyleminin başlamış olup olmaması, hastalığın klinik şiddeti, bishop skoru gibi kriterler göz önünde bulundurulur. HELLP sendromu tanısı konulduktan sonra, takipteki en iyi belirteçler; anne kanındaki LDH seviyesi ve trombosit sayısıdır (91). Laboratuvar testlerinde gelişen bozukluklar, özellikle doğum sonrası kötüleşir ve 24-48 saat içerisinde en üst düzeye ulaşır. LDH seviyesinin en üst düzeye ulaşması, iyileşmenin ve sonrasında gelecek trombosit sayısındaki artışın habercisidir (92).

Hemorajik komplikasyonlar için, trombosit sayısının en küçük olduğu değere bakılarak tahminde bulunabilir. Trombosit sayısının $40.000 /\text{mm}^3$ 'ün altında olduğu hastalarda hemorajik komplikasyonlar daha fazla görülmektedir. Buna rağmen, hepatik görüntüleme ve karaciğer biyopsileri göstermiştir ki, HELLP sendromunun ciddiyeti ile laboratuvar parametrelerindeki anormallikler arasında bir korelasyon yoktur (93, 94) .

HELLP sendromunun hızla tanınması ve tedavinin zamanında başlanması, anne ve fetus hayatı için önem taşır. HELLP sendromun ilk tanımlandığı zamanlarda, gebeliğin hemen sonlandırılması önerilmiştir (4). Son çalışmalar ise, konservatif yaklaşım uygulananlarda, morbidite ve mortalite oranlarında önemli bir artış olmadığını göstermektedir (95). Tedavi yaklaşımının seçiminde, hesaplanan gebelik yaşı ile anne ve fetüsün durumu göz önünde bulundurulmalıdır (96). Konservatif yaklaşım için aday olabilecek hastalar; kan basıncı $160/100 \text{ mmHg}$ 'nin üstünde olmayacak şekilde kontrol altına alınmış olanlar, oligürisi sıvı tedavisiyle düzelenler ve karaciğer enzim yüksekliği sağ üst ka-

dran ağrısı veya epigastrik ağrı ile ilişkili olmayanlar. Sibai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 32. gebelik haftasından küçük olan hastalarda konservatif yaklaşım (yatak istirahati, sıvı tedavisi ve yakın takip) ile gebelik süresinin ortalama 15 gün uzatılabileceği gösterilmiştir (97). Maternal morbidite oranlarında ise artış izlenmemiştir (97). Gebelik süresindeki bu uzama, yenidoğan için, yoğun bakımda

kalma sürenin kısalması, respiratuar distress sendromu ve nekrotizan enterokolit (NEK) görölme sıklıklarının azalması anlamına gelir (97).

Konservatif yaklaşım, erişkin ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine sahip tam teşekküllü bir merkezde düşünülebilir.

Rutin olarak kortikosteroid tedavisi HELLP sendrom tanısı alan hastalarda, uygulanmaktadır. 12 saatte bir, 10 mg (yüksek doz) intravenöz deksametazon uygulamasının, HELLP sendromunda laboratuar bulgularında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (98). Doğuma kadar geçen süre kortikosteroid tedavisi alan hastalarda uzamaktadır. Bu sayede, annenin tam teşekküllü bir merkeze transferi ve fetal akciğer matürasyonu için bir miktar zaman kazanılmış olunur. Antenatal steroid kullanımı, HELLP sendromuna özgü izlenen laboratuar anormalliklerindeki postpartum kötüleşmeyi engellememektedir. Buna rağmen, postpartum steroid almaya devam edenlerde laboratuar bulguları daha hızlı düzelmektedir (98). Trombosit sayısı $100.000 /mm^3$ 'ün altına düşen hastalarda kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır.

Deksametazon tedavisi, LDH ve trombosit sayısında düzelmeye sağlayarak transfüzyon ihtiyacını azaltmıştır. Ayrıca bu hastalarda, solunum desteğine ve invaziv monitorizasyona ihtiyaç azalırken, hastanede kalış süresi de kısalmıştır (98).

HELLP sendromlu hastalarda, profilaktik magnezyum sülfat infüzyonu hipertansiyonun olup olmamasından bağımsız olarak, konvülzyon geçirme olasılığına karşı başlanmalıdır. $MgSO_4$ tedavisi önce bolus ve ardından idame tedavi şeklinde devam eder. %20'lik solüsyon şeklinde 4-6 gr magnezyum sülfat bolus olarak verilir. Bunu takiben idame tedavisi, saatte 1,5-2 gr olacak şekilde devam edilir. İnfüzyon hızı, idrar çıkışı ve magnezyum seviyesine göre ayarlanılır. $MgSO_4$ tedavisi sırasında patella refleksi kontrol edilmeli, 4 saatlik idrar çıkışı 100 ml'yi aşmalı, solunum sayısı $>14 /dk$ olmalıdır. Tedavi sırasında magnezyum toksisite gelişecek olursa, toksisiteye karşı, %10'luk kalsiyum glukonattan 10 ml hazır bulundurulmalıdır. Postpartum en az 24 saat tedaviye devam edilmelidir. $MgSO_4$, profilaktik ve terapötik etkili antikonvülzan olmasına rağmen, terapötik seviyelerde tedavinin başarısız olduğu vakalar rapor edilmiştir (99). $MgSO_4$ tedavisi başarısız olan hastalarda 5-10 mg diazepam veya 125 mg fenobarbital gibi ikinci bir ajanın tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Konvülzyon profilaksisinde $MgSO_4$ 'a alternatif ajan olarak fenitoin kullanılmaktadır. Yükleme dozu maternal kiloya göre belirlenir. $MgSO_4$ kadar etkili ve ondan, daha düşük oranda yan etkiye sahiptir. İnatçı konvülzyonları olan hastalarda, düşük dozlardan 250 mg'a kadar değişen dozlarda IV sodyum amobarbital önerilmektedir. Bebek ve annede santral sinir sistemi depresyonu yapmayan etkili bir antikonvülzan ajandır. Magnezyum sülfat ancak

hipertansiyon üzerine etkisi minimaldir, bu nedenle antihipertansif amacıyla verilmemektedir (10).

Tablo 6: Antikonvülzif ilaçlar

İlaç	Yükleme dozu	İdame dozu
Magnezyum sülfat	4-6 gr iv(10-20dk) 10 gr im	2-3 gr/saat infüzyon 5 gr her 4 saatte
Fenitoin	1-1.5 gr iv	250-500 mg 10-12 saat oral veya IV
Diazepam	10 mg iv(2 dk)	400 mg/500 ml içinde(12 saatte) Maksimum:100mg/gün

Antihipertansif tedavi kan basıncı 160/110 mmHg'nin üzerinde seyreden hastalarda, plasenta dekolmanı, maternal serebrovasküler kanama ve nöbet geçirme olasılığını azaltmak için, başlanmalıdır. Annenin kan basıncı sistolik 160 mmHg'nin altında ve diyastolik 110 mmHg'nin altında tutulmalı, bunun için ilk olarak labetalol ve hidralazinin parenteral formları tercih edilebilir. Kan basıncı sistolik 140-150 mmHg, diyastolik 90-100 mmHg arasında tutulmalıdır. Ani tansiyon düşmesi sınırdan rezerve sahip uteroplental kan akımının ani olarak bozabilir. En sık kullanılan antihipertansif ajan hidralazindir. Hidralazin kullanımı sırasında intraarteryel kan basıncı monitörizasyonu gerektirmez. Primer etkisi damar direncinin azaltılmasıdır. Damarın kapasitesine etkisi yoktur, bu etkisi ile hipovolemik hastalarda avantaj sağlar. Uterin kan akımına etkisi diğer vazodilatörlere göre daha azdır ve gebelikte kullanımıyla ilgili klinik tecrübe daha fazladır. Kullanımı başlangıç dozu intravasküler 5 mg devamı, istenilen kan basıncına ulaşılan kadar her 15-20 dakikada bir 2,5-5 mg infüzyon şeklindedir. Labetalol ve nifedipin de başarıyla kullanılan diğer ajanlardır. Magnezyum sülfat ve nifedipini birbirinin etkisini arttırdığından dolayı beraber kullanırken dikkatli olunmalıdır (99).

Diüretikler, plasental perfüzyonu azaltma ihtimalinden dolayı, HELLP sendromuna bağlı hipertansiyon tedavisinde kullanılmamaktadır. Nitrogliserin veya sodyum nitroprussid, gelişebilecek hipertansif kriz durumunda, devamlı infüzyon şeklinde uygulanabilir.

Tablo 7: Antihipertansif İlaçlar

İlaç	Doz ve Uygulama	Etki Başlangıcı	Etki Süresi	Yan Etkisi
Hidralazin	5-20 mg IV, her 20-30 dk	10-20 dk	2-4 saat	Taşikardi, baş ağrısı Flushing, angina
Labetolol	20-80 mg IV her 20 dk	5-10 dk	3-6 saat	Kusma, kardiyak blok
Nifedipin	10 mg oral her 30 dk	5-10 dk	3-6 saat	Baş ağrısı, taşikardi, uterusda gevşeme
Nitroprussid	0.25-0.5 mg/kg/dk IV	Hemen	1-2dk	Bulantı, kusma Siyanid intoksikasyonu
Nikardipin	5-15 mg/saat IV	5-10 dk	1-4 saat	Taşikardi, baş ağrısı

Trombosit sayısı $\geq 40.000 /\text{mm}^3$ olan hastaların kanama ihtimali düşüktür (100). Bu hastalar, genellikle trombosit sayısı $20.000 /\text{mm}^3$ 'ün altına düşmedikçe transfüzyon ihtiyacı duymazlar. Trombosit sayısı $< 50.000 /\text{mm}^3$ olan ve sezaryen planlanan hastalar için transfüzyon endikasyonu vardır. Trombosit süspansiyonunun profilaktik intrapartum verilmesi önerilmemektedir. Çünkü bu uygulama, postpartum kanama oranlarını değiştirmemekte ve trombosit sayısının, daha hızlı artışını sağlamamaktadır (100). Dissemine intravasküler koagulopati (DIC) gelişen hastalara ise taze donmuş plazma (TDP) ve eritrosit süspansiyonu verilmelidir. HELLP sendromunda tipik olarak doğum sonrası laboratuvar parametreleri kötüleşmekte ve iyileşmesi postpartum 4. güne kadar uzamaktadır (99).

Postpartum 72. saatte hematokriti yükseltmek için transfüzyona ihtiyaç duyan, trombosit sayısı $30.000/\text{mm}^3$ 'ün altına inen veya karaciğer enzimleri hala yükselmekte olan hastalarda plazmaferez iyi bir tedavi seçeneğidir ve trombosit sayısının artması ve LDH seviyesinin düşmesinde etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (101, 102). Son yıllarda, antitrombin tedavinin ağır preeklampatik hastalarda etkileri üzerine yapılan bir çalışmada, antitrombinin; prostosiklin (PGI_2) yapımını uyardığı, hiperkoagulopatiyi düzelttiği, trombine bağlı vasokonstriksiyonu düzelttiği, fetal büyümeyi hızlandırdığı ve fetal durumu iyileştirdiği sonuçlarına varılmıştır (103). Bu çalışma dikkate alınırsa antitrombin kullanımı, heparin gibi kanama eğilimini arttırmamaktadır. Bu konu ile ilgili geniş ve randomize çalışmalara ihtiyaç olsa da,

antitrombin tedavisi, ağır preeklampitik ve HELLP sendromlu hastalarda yeni ve umut vadeden bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir.

2.6.4. HELLP Sendromlu Vakalarda Anestezi Uygulaması

Trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ ün üzerinde, kanama-pıhtılaşma testleri normal sınırlarda olan hastalarda, epidural katater güvenle yerleştirilebilir. Rejyonel anestezinin güvenilir olmadığı durumlarda genel anestezi tercih edilir. Epidural anestezi, tartışmalı olsa da, güvenilir ve deneyimli uzmanlar tarafından yapıldığında, tercih edilebilir bir yöntemdir (104). Uygun anestezinin seçimi hastanın durumu, fetusun durumu ve olayın aciliyetine göre belirlenmelidir (105).

3. MATERYAL VE METOD

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, Ocak 2005 ile Aralık 20010 tarihleri arasında doğum yapan "HELLP Sendromu" tanısı alan gebelere ait veriler hasta dosyalarından elde edilen bilgiler ışığında retrospektif olarak incelendi. Tanıda öykü ve laboratuvar incelemelerinden yararlanıldı. Hastalar kan basıncı, idrar tetkiki, tam kan sayımı ve biyokimyasal değerlendirmeler sonrasında HELLP sendromu tanısı aldılar. Çalışmamızda; 20 haftadan küçük gebelikler, diabetes mellitus, epilepsi, hepatik veya renal hastalığı olan gebeler dışlanmıştır.

HELLP sendromu tanı kriterlerimiz; Sibai tanı kriterleri dikkate alınarak konuldu.

-Hemoliz (periferik kan yaymasında fragmente eritrositlerin varlığı, serum LDH $\geq$ 600 U/L ve serum total bilirubin $\geq$ 1.2 mg/dl),

-Yüksek karaciğer enzimleri(Alanin transaminotransferaz $\geq$ 70U/L ve/veya aspartat aminotransferaz $\geq$ 70 U/L)

-Düşük trombosit sayısı (<100.000/ mm³)

Tanı alan hastaların sosyodemografik bilgilerinde; yaş, gravida, parite gebelik haftası, başvuru sırasında baş ağrısı, vizüel semptomlar, bulantı, kusma, epigastrik ağrı, eklampsi, oliguri bulunup bulunmadığı kayıtlardan kontrol edildi. Hastaların doğum şekilleri ve tanı ile doğum arası geçen süresi tespit edildi.

Ayrıca laboratuvar parametrelerinden; hemoglobin, hematokrit, platelet sayısı, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), LDH, total bilirubin, direk bilirubin, ürik asit, böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin), idrarda proteinüri (stik idrar ve 24 saatlik idrarda), INR ve çalışılan hastalarda (her hastada çalışılmadığı için) fibrinojen ve D-Dimer değerleri kontrol edildi.

Maternal komplikasyonlar olarak; Akut böbrek yetmezliği, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), kan ve kan ürünleri transfüzyonu ihtiyacı, plasenta dekolmanı, intrakranial kanama subkapsüler hematoma, eklampsi, beyin ödemi, sepsis, akut respiratuvar distres sendromu, mekanik ventilasyon ihtiyacı, maternal mortalite mevcudiyeti araştırıldı.

Akut böbrek yetmezliği tanısı ise, daha önce böbrek hastalığı olmayan olguda oligüri veya anüriye eşlik eden yükselmiş serum kreatinin değeri ($\geq$ 2 mg/dL) tespit edilmesi ile konuldu.

Dissemine intravasküler koagülopati (DİK) tanısı ise aşağıdaki kriterlerden 3 veya daha fazlasının saptanması sonucu konuldu:

-Düşük trombosit sayısı (100.000 /mm³)

- Düşük fibrinojen değeri (<300 mg/dL)
- Pozitif D-Dimer (≥ 40 mg/dL)
- Uzamış protrombin (≥ 14 sn) zamanı
- Uzamış parsiyal tromboplastin zamanı (≥ 40 sn)

Tanı konan hastaların bir kısmının dış merkezden postpartum gönderilmesi, kliniğimizde takip edilmeden direk dış merkezden yenidoğan ünitesine sevk edilen yenidoğanlar olması ve mevcut arşiv kayıtlarından ulaşılan bilgiler ışığında neonatal değerlendirme yapıldı. Neonatal takipte yenidoğanın doğum haftası ve doğum kilosu, neonatal komplikasyonlar olarak respiratuvar distres sendromu (RDS), fototerapi ihtiyacı, nekrotizan enterokolit (NEC), mekanik ventilatör ihtiyacı değerlendirildi. Maternal ve perinatal mortalite araştırıldı. İntrauterin ex fetüs olarak kliniğimize gelenler ayrıca tespit edildi.

Elde edilen nicel veriler ortalama $\pm$ standart sapma ile nitel veriler ise sıklık (yüzde) olarak verildi. Nitel veriler “Ki-kare testi ve Fisher kesin testi” ile nicel veriler ise “bağımsız örneklem t testi” ile değerlendirildi. Maternal ve perinatal komplikasyonlar için risk faktörlerini saptamada univariate logistik regresyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 15.0 for Windows paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda dosya kayıtları retrospektif olarak incelenendi. HELLP sendromu tanısı alan 155 hasta değerlendirildi.

Hastaların yaş ortalamaları $29,8 \pm 6,9$ olarak hesaplandı. Hastaların gravida ortalaması $3,5 \pm 2,7$ ve paritesi ortalama $2,1 \pm 2,4$ idi. 60 hasta primigravida (%39) idi, 95 hasta multigravida (%61) idi. Hastaların kliniğimize gelip tanı aldıkları gebelik haftasının ortalaması $31,4 \pm 4,2$ idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. HELLP Sendromu Tanısı Alan Hastaların Demografik Özellikleri

Demografik Özellikler	Değerler
Yaş (yıl) (ort+ ss)	$29,8 \pm 6,9$
Gravida (ort+ ss)	$3,5 \pm 2,7$
Parite (ort+ ss)	$2,1 \pm 2,4$
Primigravida n (%)	60 (39)
Multigravida n (%)	95 (61)
Gebelik haftası (ort+ ss)	$31,4 \pm 4,2$

ort+ss: ortalama + standart sapma

Hastaların gebelik haftalarına göre dağılımının değerlendirildiği 151 hastada; 28 hafta altı gebelik haftasına sahip hasta sayısı 28 (%18,5), 28 hafta ve 31 hafta 6 gün arasındaki gebelik haftasına sahip hasta sayısı 44 (% 29,1), 32 hafta ve 35 hafta 6 gün arasındaki gebelik haftasına sahip hasta sayısı 54 (%35,8), 36 hafta ve üstü gebelik haftasına sahip hasta sayısı 25 (%16,6) olarak tespit edildi. 4 hasta dış merkezden postpartum gönderildiği için gebelik haftaları belirtilemedi. Hastaların gebelik haftalarına göre dağılımını gösteren özellikler Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: HELLP Sendromu Tanısı Alan Hastaların Gebelik Haftalarına Göre Dağılımı

Gebelik Haftası	sayı(%)	Sonuçlar
<28 hafta	n(%)	28 (18,5)
≥ 28 hafta <32	n(%)	44 (29,1)
≥32 <36 hafta arası	n(%)	54(35,8)
≥ 36 hafta	n(%)	25(16,6)

Hastaların doğum şekilleri incelendiğimizde; 151 hastaya sezeryan ile doğum yaptırıldığı, 3 tanesine vajinal yolla doğum yaptırıldığı tespit edildi.

Hastaların tansiyon arterial değerlerine göre dağılımları Tablo 10'da görülebilmektedir. Hastaların yaklaşık %85'inin tansiyon arterial değerleri $\geq 140/90$ mmHg olduğu, %15'e yakın bir oran ise bu değerin altında olduğu tespit edildi.

Tablo 10: HELLP Sendromu Tanısı Alan Hastaların Kan Basınçları Ortalamaları ve Dağılımı

Kan Basıncı	Sonuçlar
Sistolik kan basıncı (ort+ss)	158,90 $\pm$ 28
Diastolik kan basıncı (ort+ss)	98,25 $\pm$ 16
140/90 mmHg < n(%)	23 (14,8)
140/90 mmHg $\geq$ 160/110 mmhg< n(%)	80 (51,8)
160/110 mmHg $\geq$ n(%)	52 (33,5)

ort+ss: ortalama + standart sapma

Hastaların kliniğimize giriş yaptıklarındaki semptomları değerlendirildiğinde en çok karşılaştığımız şikayetin baş ağrısı olduğu, bunu epigastrik ağrının izlediği görüldü. Olguların yaklaşık 1/5 inde eklampsi geliştiği tespit edildi. Kliniğe sadece sancılı şikayeti nedeniyle gelen ve takipleri sırasında HELLP sendromu tanısı alan hastalar da tespit edilmiştir. Ancak bu hastaların sayıları yeterli sayıda olmadığı için istatistiksel olarak değerlendirilmeye alınmamıştır. Klinik semptomları gösteren bilgiler Tablo 11'de gösterildi.

Tablo 11: HELLP Sendromu Tanısı Alan Hastaların Kliniğe Giriş Semptomlarına Göre Dağılımı

Semptomlar	sayı(%)	Sonuçlar
Baş ağrısı	n(%)	85 (54,8)
Vizüel semptom	n(%)	14 (9)
Bulantı ve kusma	n(%)	18 (12)
Epigastrik ağrı	n(%)	73 (47,1)
Eklampsi	n(%)	29 (18,7)
Oliguri	n(%)	13 (8,4)

Antepartum HELLP sendomu tanısı alan hasta sayımız 121 olup (%77,8) 34 tanesi (% 22,2)'si postpartum tanı almıştır.

Hastaların tanı kriterlerine bakılarak yapılan değerlendirmede hastaların 127 tanesi (%81.9)'ne komplet HELLP sendromu tanısı, 28'ine (%18.1) parsiyel HELLP tanısı konuldu.

HELLP sendromu tanısı alan hastalarımızın kan gruplarına göre dağılımlarına bakıldığında hastalarımızın %43,3' ünü oluşturan 52 hastada saptanan A Rh pozitif (+) kan grubunun en sık görülen kan grubu olduğu tespit edilmiştir. A Rh pozitif (+) kan grubundan sonra ise % 21,7 oranı ile 26 hastada saptanan 0 Rh pozitif (+) kan grubu ikinci en sık saptanan kan grubu olmuştur. Birer olguda saptanan AB Rh negatif (-) ve B Rh negatif (-) kan gruplarının ise HELLP tanısı konmuş hastalarımızda en seyrek görülen kan grupları oldukları tespit edilmiştir. HELLP tanısı alan hastaların kan gruplarına göre dağılımı Tablo12'de sunulmuştur. Hastalarımızın kan grup dağılımı Türkiye'deki kan gruplarının dağılımı ile karşılaştırdığımızda anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Tablo 12: HELLP Sendromu Tanısı Alan Hastaların Kan Gruplarına Göre Dağılımı

Kan Grubu	Sayı(%)	Sonuçlar
0 Rh pozitif (+)	n(%)	26(21,7)
0 Rh negatif (-)	n(%)	10(8,3)
A Rh pozitif (+)	n(%)	52(43,3)
A Rh negatif (-)	n(%)	5(4,2)
B Rh pozitif (+)	n(%)	20(16,7)
B Rh negatif (-)	n(%)	1(0,8)
AB Rh pozitif (+)	n(%)	5(4,2)
AB Rh negatif (-)	n(%)	1(0,8)

Kliniğimizde HELLP sendoromu tanısı alan hastaların 119'u (%77.8) deksametazon ampül (dekort) yapılmıştır. Platelet değerleri çok düşük olmaması ve parsiyel HELLP sendromu tanısı alan hastalarda olması nedeniyle %22.2 hastaya deksametazon tedavisi yapılmadı. Hastaların 130'una (%84.4) MgSO4 tedavisi verildi. MgSO4 tedavisi 25 hastanın, (%15.6) bir kısmı direk yoğun bakım şartlarında entübe edildiği için, bir kısmı da tansiyon değerleri normal ölçülüp parsiyel HELLP olması nedeniyle verilmedi.

HELLP sendromu tanısı alan hastaların laboratuvar sonuçlarının hastaların kliniğe yatış sırasındaki değil, HELLP sendoromu tanısı aldıktan sonraki değerleri dikkate

alınarak oluşturulan sonuçları incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 13’de gösterilmiştir. Kliniğe yatış sırasında hemorajik şokta olan 2 hastaya verilen transfüzyonlar nedeniyle hemogram değerleri dikkate alınmamıştır. 24 saatlik idrarda protein biriktirilmesi daha kıymetli olmasına rağmen hastaların çoğu yatış anında tanı alan yada yatışta acil sezeryan kararı alınan (şiddetli preeklampsi, fetal distres, geçirilmiş sezeryan, makat geliş nedenleriyle) hastalardan oluştuğu için 24 saatlik idrarda protein biriktirilen hasta sayısı azdır. Ancak biriktirilen 24 saatlik idrarlarda bir hastada 8.4 gr gibi yüksek bir değer tespit edilmiştir. Hastaların hepsinden fibrinojen, D- Dimer çalışılmadığı için bu değerler tabloda belirtilmedi. Hastalardan 17’sinde fibrinojen çalışıldı ve ortalama değeri 249 ± 35 mg/dl bulundu. Bir hastada fibrinojen değeri 9 mg/dl idi. D-Dimer 5 hastada çalışıldı ve ortalaması 23 ± 25 olarak bulundu.

Tablo 13: HELLP Sendromu Tanısı Alan Hastaların Biyokimyasal Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Laboratuvar Parametreleri	Sonuçlar
Hemogram (gr/dl) (ort.+ss)	14.1 ± 1.6
Hemotokrit (%)(ort.+ss)	$41,18 \pm 6,32$
INR (ort.+ss)	$1,17 \pm 0,53$
AST (IU/L) (ort.+ss)	$403,08 \pm 474,6$
ALT (IU/L) (ort.+ss)	$270,40 \pm 433,$
LDH (IU/L) (ort.+ss)	$1564,93 \pm 1546,$
Ürik asit (mg/dl) (ort.+ss)	$10,79 \pm 41,$
BUN (mg/dl) (ort.+ss)	$23,04 \pm 20,08$
Kreatinin (mg/dl) (ort.+ss)	$1,43 \pm 1,72$
Total Bilirubin (mg/dl) (ort.+ss)	$2,60 \pm 3,18$
Direk bilirubin (mg/dl) (ort.+ss)	$1,38 \pm 2,33$
Trombosit sayısı (L/mm^3) (ort.+ss)	$68367,74 \pm 45637,47$
24 saatlik idrarda proteinüri (mgr) (ort.+ss)	$2,62 \pm 3,08$

ort.+ss:ortalama + standart sapma

HELLP sendromu tanısı alan hastaların idrarlarından hızlı çalışılan spot idrardaki proteinüri değerleri incelendiğinde; hastaların %2.6’sında proteinüri yokken HELLP sendromu tanısı almıştır. Hastaların %77.4 ise proteinüri +3 ve üzeri tespit edilmiştir. HELLP sendromu tanısı alan hastaların spot idrardaki proteinüri dağılımı Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14: HELLP Sendromu Tanısı Alan Hastaların Spot İdrardaki Proteinürinin Dağılımı

Proteinüri Dağılımı	Sonuçlar
Protein negatif veya eser n(%)	4(2,6)
+1 proteinüri n(%)	7(4,5)
+2 proteinüri n(%)	23(14,8)
+3 ve üzeri proteinüri n(%)	120(77,4)

HELLP sendromu tanısı alan hastalarda gelişen maternal komplikasyonları incelediğimizde; hastaların 26'sı (%16.8) akut böbrek yetmezliğine girmiştir. Hastalarda en çok karşılaşılan komplikasyon 58 hastada (%37.4) izlenen transfüzyon gerekliliği idi. HELLP sendromu tanısı alan hastalarda gelişen maternal komplikasyonlarının değerlendirilmesi Tablo 15'da gösterilmiştir. Diğerleri başlığı altında toplam 7 hastada sınıflandırmaya girmeyen komplikasyonlar gelişti. Bir hastada deliryum, bir hastada postpartum psikoz, 2 hastada anksiyete bozukluğu, bir hastada kesi yeri açılması, bir hastada kesi yeri hematomu, bir hastada ensefalit, menenjit gelişti.

Tablo 15: HELLP Sendromu Tanısı Alan Hastalarda Gelişen Maternal Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi

Maternal Komplikasyonlar	Sayı(%)	Sonuçlar
Akut böbrek yetmezliği	n(%)	26 (16,8)
Pulmoner ödem	n(%)	11 (7,1)
DIC	n(%)	16 (10,3)
Dekolman plasenta	n(%)	14 (9,1)
İntrakraniyal kanama	n(%)	10 (6,5)
Transfüzyon ihtiyacı	n(%)	58 (37,4)
Akut respiratuar distres sendromu	n(%)	1 (0,6)
Mekanik ventilasyon	n(%)	21 (13,5)
Sepsis	n(%)	3 (1,9)
Maternal ölüm	n(%)	12 (7,7)
Eklampsi	n(%)	29 (13,7)
Press sendromu	n(%)	19 (12,3)
Diğerleri	n(%)	7 (5,5)

HELLP sendromu tanısı alan hastaların bebeklerini incelediğimizde ortalama doğum haftasının 31.4 ± 4.2 hafta ve ortalama doğum ağırlığının $1672,72 \pm 726$ gr olduğu görüldü. Bebeklerin doğum ağırlıklarına göre dağılımları Tablo 16'de gösterilmiştir.

Tablo 16: HELLP Sendromu Tanısı Alan Hastaların Perinatal Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Perinatal Sonuçlar		Sonuçlar
Doğum ağırlığı (ort+ss)		1672,72±726
Doğum haftası (ort+ss)		31,4±4,2
Doğum ağırlığı < 1000 gr	n(%)	30(19,9)
Doğum ağırlığı ≥ 1000gr < 1500 gr	n(%)	34(22,5)
Doğum ağırlığı ≥ 1500 gr < 2000 gr	n(%)	42(27,2)
Doğum ağırlığı ≥ 2000gr	n(%)	46(30,5)

ort+ss: ortalama + standart sapma

HELLP sendromu tanısı alan hastaların 25 tanesi intra uterin ölü fetüs (İÜÖF) tanısıyla sevk edildi veya kliniğimizde İÜÖF tanısı aldılar. Hastaların 76 tanesinin perinatal sonuçları değerlendirilebildi. Çünkü sevklerin bir kısmı postpartum sevk olması, bir kısım bebeklerin kayıtlarına ulaşılamaması ve bir bölüm bebeğin ise üniversitemizin yenidoğan ünitesine girmeden direk dış merkezlerin yenidoğan ünitelerine sevk edilmesi nedeniyle perinatal sonuçları değerlendirilememiştir. Bunun için ulaşılabilen perinatal komplikasyonların değerlendirilmesi Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17: HELLP Sendromu Tanısı Alan Hastaların Perinatal Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi

Perinatal Komplikasyonlar		Sonuçlar
Respiratuar distres sendromu (RDS)	n(%)	20 (29,4)
Perinopati prematürite (ROP)	n(%)	5 (6,1)
Nekrotizan enterokolit (NEK)	n(%)	6 (8,8)
Sepsis	n (%)	3 (4,4)
Bronkopulmoner displazi	n(%)	1 (1,5)
Mekanik ventilatör ihtiyacı	n(%)	11 (16,1)
Fototerapi ihtiyacı (hiperbilirubinemi)	n(%)	21 (30)
Perinatal mortalite	n(%)	9 (12)
İntrauterin ölü fetüs	n(%)	25 (26,6)

Maternal komplikasyon gelişmeyen ve en az bir tane maternal komplikasyon tespit edilen hastaların arasında demografik ve laboratuvar parametreleri açısından farklılık olup olmadığı Tablo 18’de karşılaştırıldı. Demografik özelliklerde anlamlı bir fark bulunmadı. Bazı biyokimyasal parametrelerde anlamlı farklılık tespit edildi. AST değerindeki artış $p=0,036$, LDH; $p=0,007$ Kreatinin; $p=0,000$ Bun; $p=0,000$ Trombosit Sayısı; $p=0,002$ Total Bilirubin; $p=0,002$ Direk Bilirubin $p=0,015$ INR; $p=0,011$ ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu. AST, LDH, Kreatinin BUN, Total Bilirubin, Direk Bilirubin, INR değerlerindeki artışlar, komplikasyon gelişimini desteklemektedir.

Tablo 18: En Az Bir Maternal Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyen Olguların Laboratuvar ve Klinik Parametreleri

	Maternal Komplikasyon Var	Maternal Komplikasyon Yok	P
Yaş (ort $\pm$ ss)	29,6 $\pm$ 6,0	30,1 $\pm$ 7	0,701
Gravite (ort $\pm$ ss)	3,6 $\pm$ 2,7	3,1 $\pm$ 2,6	0,578
Parite (ort $\pm$ ss)	2,2 $\pm$ 2,4	2,0 $\pm$ 2,4	0,487
Gebelik haftası (ort $\pm$ ss)	31,28 $\pm$ 4,6	31,69 $\pm$ 3,5	0,578
Sistolik kan basıncı (ort $\pm$ ss)	158,6 $\pm$ 30,7	159,45 $\pm$ 23,0	0,858
Diastolik kan basıncı(ort $\pm$ ss)	96,9 $\pm$ 16,5	100,0 $\pm$ 15,0	0,163
AST (ort $\pm$ ss)	462,25 $\pm$ 553,0	295,50 $\pm$ 249,0	0,036
ALT (ort $\pm$ ss)	286,95 $\pm$ 496	246,30 $\pm$ 288	0,524
LDH (ort $\pm$ ss)	1812,30 $\pm$ 1814	1115,18 $\pm$ 680,0	0,007
Kreatinin (ort $\pm$ ss)	1,8 $\pm$ 2,0	0,7 $\pm$ 0,18	0,000
BUN (ort $\pm$ ss)	27,2 $\pm$ 23,0	15,52 $\pm$ 5,6	0,000
Trombosit sayısı (ort $\pm$ ss)	60000 $\pm$ 43000	83000 $\pm$ 45000	0,002
Proteinüri (ort $\pm$ ss)	3,63 $\pm$ 4,1	1,87 $\pm$ 2,4	0,507
Total bulirubin (ort $\pm$ ss)	3,21 $\pm$ 3,4	1,51 $\pm$ 2,1	0,002
Direkt bulirubin (ort $\pm$ ss)	1,73 $\pm$ 2,4	0,76 $\pm$ 1,94	0,015
Hemoglobin (ort $\pm$ ss)	14,36 $\pm$ 1,2	13,39 $\pm$ 2,2	0,004
Hematokrit (ort $\pm$ ss)	42,89 $\pm$ 4,2	40,2 $\pm$ 6,9	0,011
INR (ort $\pm$ ss)	1,28 $\pm$ 0,68	0,97 $\pm$ 0,13	0,000
Fibrinojen (ort $\pm$ ss)	212,40 $\pm$ 118	369,25 $\pm$ 195,0	0,065

ort.+ss:ortalama + standart sapma

5. TARTIŞMA

HELLP sendromu özellikle multipar, beyaz ırk ve 25 yaş üstü gebelerde daha sık görülmektedir (106). Çelik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada multiparite oranı %70 (107), Kesim ve arkadaşları muliparite oranını %51.5 (108), Kalı Z. ise multipatide oranın %66.3 olarak belirtmiştir (109). Gasem ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada primigavidite oranı %57.8 ile daha yüksek çıkmıştır (110). Çalışmamızda HELLP sendromu tanısı alan hastaların %61 multigravida, %39'u primigravida olarak belirlenmiştir.

HELLP sendromu genç hasta popülasyonunda daha fazla görülmektedir. Taner ve arkadaşları maternal yaşı 25.5, tespit edilen gebelik haftasını 35.3 hafta olarak bildirmişlerdir (111). Willy ve arkadaşları maternal yaş ortalamasını 27, gebelik haftası ortalamasını 35.1 hafta (112), Gasem ve arkadaşları ise ortalama gebelik haftasını 32.4 hafta olarak tespit etmişlerdir (110). Çalışmamızda ortalama maternal yaş $29,81 \pm 6,9$ olup ortalama gebelik haftası $31,4 \pm 4,2$ hafta idi. Steeger ve arkadaşları HELLP sendromlu hastaların yarısının gebeliğin 27-36. haftaları arasında tanı aldığını (113), Okur ve arkadaşları ise bu oranın %55 olduğunu bildirmişlerdir (114). Bizim çalışmamızda 98 hasta (%64) bu hafta aralığında HELLP sendromu olmuştur.

HELLP sendromu tanılı hastaların ABO kan gruplarına göre değerlendirilmeleri yapıldığında, kan gruplarının normal popülasyonla karşılaştırılmasında aralarında istatistiksel farklılık bulunmadı. Literatürde bu konu ile ilgili olarak Sezik.M. ve arkadaşları hastaların %37'sinin A Rh(+) kan grubuna, %27'sinin 0 Rh(+) kan grubuna ve hastaların %15'sinin B Rh(+) , %0.9'unun AB Rh (-) , %1.8'inin B Rh (-) kan grubuna sahip olduğu belirtilmiştir (115). Bizim çalışmamızda hastaların %43'ü A Rh(+), %20'i B Rh(+), %26'i 0 Rh(+), %0,8'i AB Rh(-) ve %0.8'i B Rh(-) olarak bulunmuştur

HELLP sendromunun tanı kriterlerinden bir tanesi trombositopenidir. Trombosit seviyelerinin çok düşmesi prognozu olumsuz yönde etkileyebilmektedir. İmir ve arkadaşları HELLP sendromunda trombosit sayısı ortalamasını $60800/\text{mm}^3$ olarak belirtirken (116), Boer ve arkadaşları ise $18000-88000/\text{mm}^3$ olarak belirtmiştir (117). Kesim ve arkadaşlarının çalışmasında ise trombosit sayısı ortalama $67000/\text{mm}^3$ olarak belirtmiştir (108). Remore Arauz JF. ve arkadaşları trombosit sayısı ve maternal mortalite arasındaki ilişkiye incelemişler ve maternal mortalite gelişen 8 hastadan 7'sinin trombosit sayısı 50.000'nin altında tespit edilmiş (118). Çalışmamızda ortalama

trombosit değeri $68000/\text{mm}^3$ olarak tespit edildi. Hastaların %14'de trombosit sayısı $\geq 100.000/\text{mm}^3$, %39'da $50.000-100.000/\text{mm}^3$ arasında, %45'inde ise $\leq 50.000/\text{mm}^3$ idi.

HELLP sendromlu hastalarda diğer bir tanı kriteri olan karaciğer enzimlerindeki yükselme açısından değerlendirdiğimiz zaman farklı çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Okur ve arkadaşları ortalama AST değerini 390 IU/L, ALT değerini 215 IU/L, LDH değerini 2288 IU/L bildirirken (114), Magann ve arkadaşları ise LDH değerini 900 IU/L, AST değerini 179 IU/L, ALT değerini 124 IU/L olarak (119), İmir ve arkadaşları ortalama AST değerini 215 IU/L, ALT değerini 144 IU/L, LDH değerini 1189 IU/L olarak bildirmişlerdir (116). Bizim çalışmamızda ise ortalama LDH değeri 1564 IU/L, AST değeri 403, ALT değeri 270 IU/L olarak tespit edildi. Kliniğimizde HELLP sendromu tanısı alan hastalarda en yüksek AST değeri 2980, ALT değeri 4137 ve LDH değeri 9400 olarak tespit edildi.

HELLP sendromunun acil müdahale gerektirmesinden ötürü sezeryanın sıklıkla tercih edilen doğum şekli olmaktadır. HELLP sendromunda doğum şekillerine göre değerlendirildiğinde sezaryen oranını Sibai ve arkadaşları %42 (1), Yücel ve arkadaşları %90 (120), Sofuoğlu ve arkadaşları %60 (121), Kalı Z. %75 olarak bildirmiştir (109), Rodriguez ve arkadaşları ise %97.5 olarak rapor etmişlerdir (122). Bizim çalışmamızda bu oran %98 olarak bulundu. Bizim çalışmamızda sezeryan oranının yüksek olması kliniğimizin tersiyer merkez olması nedeniyle hayati riski yüksek olan hastaların sevk edilmesi ve ortalama gebelik haftasının >32 olması nedeniyle indüksiyon açısından servikal olgunluğun genellikle yetersiz olmasından kaynaklanmaktadır.

HELLP sendromu gelişiminin önceden öngören testler olmadığı gibi seyrini daha önceden tahmin etmemizi sağlayacak testler de henüz geliştirilmemiştir (123). Şiddetli preeklampitik ve eklemptik gebelerde genelde HELLP sendromu yaklaşık %10 olarak tespit edilmesine rağmen, HELLP sendromu sadece preeklampsi yada eklampsi olgularında gelişmez. Nonproteinürik, normotansif hastalarda da HELLP sendromu gelişebilmektedir (124). Sibai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HELLP sendromlu olguların %6'sında proteinüri tespit edilmemiştir (6). Bizim çalışmamızda ise 4 hastada (%2.6) proteinüri saptanmadı. Bu sonuç çok önemlidir çünkü HELLP sendromu nonproteinürik, normotansif hastalarda gelişebileceği klinisyen tarafından göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastalarda son yıllarda yapılan agresif tedaviler, fetal mortalite, morbitite ile maternal mortalite, morbidite oranlarının azalmasına neden olmuştur (125). Gebeliği sonlandırmadan yapılan konservatif tedaviler; fetusun immatür olduğu ve hastalığın

progresyon göstermediği durumlarda, anne ile fetusun sağlığı yakından izlenerek uygulanabilir. Bu tedavi yaklaşımı yeterli tecrübe ve donanımı olan kliniklerde uygulanmalıdır. Gebeliğin sonlandırılması hastalık seyrinin kötüleştiği durumlarda anne için hayat kurtarıcı olmaktadır. Trombosit sayısında azalmanın devam etmesi, karaciğer enzimlerinin yükselmesi, bilinç bulanıklığı gibi klinik durumda ağırlaşmalar, hastalık seyrinin kötüye gidişinin işaretleridir (125, 126)

Visser W. ve arkadaşları 34 hafta altı HELLP sendromu tanısı alan 128 hastanın gebeliğini uzatmak ve fetal akciğer maturasyonunu sağlamayı amaçladıkları çalışmalarında, hastaların %17'si (22 hasta) ilk 48 saatte doğum yapmış, kalan hastaların gebelik süresi 15 gün uzatıldığında hastaların yarısından fazlasında laboratuvar anormallikleri tersine dönmüş, maternal mortalite ve ciddi maternal morbidite oluşmamıştır. Ancak 11 tane fetal ve 7 tane neonatal ölüm gelişmiştir (95). Maria G. van Pampus ve arkadaşlarının 35 hafta altı 51 HELLP sendromlu hastada beklentisel tedavisi sonuçlarına göre, hastaların %34'ü ilk 48 saatte doğurmuş, geri kalan hastalarda gebelik süresi 3 gün uzatılmış ve bekleme tedavisi yapılan hastaların yarısından fazlasında laboratuvar sonuçları tersine dönmüş, 10 tane fetal ölüm meydana gelmiş, 15 hastada ilk 12 saatte fetal distres nedeniyle sezeryan yapılmıştır. 19 hastada trombosit sayısı 50000'nin altına düşmüş, 8 hastaya platelet transfüzyonu yapılmıştır. Doğum sonrası tüm maternal parametreler düzelmiştir (127).

Bekleme tedavisi ile perinatal mortalite ve morbidite iyileştirmek amaçlanmaktadır. Glikokortikoid uygulaması sonrası doğurtulan gebelerle, bekleme tedavisine alınanların perinatal sonuçları karşılaştırıldığında, iyileşme üzerinde ayrıntılı kanıtlar gösterilememiştir. Sibai'ye göre ise bekleme tedavisinin maternal faydası bulunmamaktadır (69).

Sapmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 20 HELLP sendromlu hasta incelenmiş, hastalardan 2'sinde konservatif yaklaşım uygulanmış ve bu 2 hastada da plasenta dekolmanı geliştiği bildirilmiştir (128). Çelik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fetusun immatür olduğu 4 (%28) hastada konservatif tedaviye karar verilmiş, bu 4 hastanın 3'ünde anne ve bebek sağlıklı taburcu edilirken, bir hastada bebek postpartum dönemde kaybedilmiştir (129).

Elimizdeki mevcut sonuçlar konservatif tedavi için yeterli klinik çalışma olmadığını göstermektedir. Bu bakımdan bekleme tedavisinde yaklaşımlar araştırma konusu olmaya devam etmektedir (69).

Sibai ve arkadaşları, HELLP sendromu tanısı alan 442 vakanın maternal morbiditeye etkisini değerlendirmişler; hastaların %55'ine kan transfüzyonu yapılmış,

hastaların %7.7 sinde akut böbrek yetmezliği , %21' inde DIC , %16' sında dekolman plasenta, %6' ında pulmoner ödem,%0.92 'unda subkapsüler hematoma ve %0.9' da retina dekolmanı geliştiğini tespit etmişlerdir. Hastaların %2'sinde intraabdominal kanama gelişmesi üzerine relaparotomi uygulanmıştır (6). İmir ve arkadaşları 64 HELLP sendromlu vakayı inceledikleri raporlarında 16 hastada (%25) pulmoner ödem, 12 hastada (%18.8) mekanik ventilasyon ihtiyacı, 1 hastada (%1.6) intrakranial kanama bildirmişlerdir (116). Prozhonova ve arkadaşları ise hastaların %10.5'unda DIC, %15.82'sinde dekolman plasenta, %5.2'sinde pulmoner ödem, %5.2'sinde ABY bildirmişlerdir (130). Audibert ve arkadaşları HELLP sendromlu hastalarda %30 ABY, %15 DIC, %6 plevral effüzyon, %9 plasenta dekolmanı tespit etmiştir (89).Remore Arauz JF.ve arkadaşları 170 HELLP sendromlu vakayı incelemelerinde hastaların %13.5'da ARY,%6.6'sında dekolman plasenta, %3'ünde pnömoni, %2.3'de subkapsuler karaciğer hematoma, %2.3'de pulmoner ödem, %1.7'inde DIC ve hastaların %1.2'sinde serebral hemoraji tespit edilmiştir (118). Bizim çalışmamızda maternal morbititeyi incelediğimizde; 26 hastada (%16.8) ABY,11 hastada (% 7.1) pulmoner ödem,16 hastada (%10.3) DIC, 14 hastada (%9,1) dekolman plasenta, 10 hastada (%6.5) intrakranial kanama, 21 hastada (%13.5) mekanik ventilatör ihtiyacı,19 hastada (%12.3) press sendromu tespit edildi. Çalışmamızda diğer komplikasyonlar başlığı altında sınıflandırmaya girmeyen komplikasyonlar değerlendirilmiştir. Bir hastada deliryum, 1 hastada postpartum psikoz, 2 hastada anksiyete bozukluğu, 1 hastada kesi yeri açılması, 1 hastada kesi yeri hematoma,1 hastada ensefalit, menenjit gelişti.

Osmanağaoğlu ve arkadaşları en sık gelişen komplikasyon olarak kan ve kan ürünleri transfüzyon ihtiyacı olduğunu bildirmişlerdir, Okur ve arkadaşları %42, Sibai ve arkadaşları ise bu oranın %55 olduğunu rapor etmişlerdir (6,114,131). Bizim kliniğimizde de 58 hastanın (%37,4) kan ve kan ürünleri transfüzyon ihtiyacını olmuş ve en sık görülen komplikasyon özelliği ile literatür ile uyumlu bulunmuştur. Buda bize göstermektedir ki bu hastalar için kan ve kan ürünleri gereksinimi için hazırlık yapılmalı ihtiyaç duyulduğunda acilen hastaya verilebilecek imkanlar sağlanmalıdır.

HELLP sendromlu hastalarda morbidite ve mortaliteye direkt etki eden faktörlerden birisi de mekanik ventilatöre bağlanma gerekliliğidir. Osmanoğlu ve arkadaşları HELLP sendromlu 37 olgunun 11'inde mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğunu (131), Turgut A. mekanik ventilasyon ihtiyacının %31.4 olduğunu bildirmişlerdir (132). Murray ve arkadaşları ise 20 HELLP sendromlu olguyu inceledikleri raporlarında hastaların %70'inde yoğun bakım ihtiyacı gerektiğini

belirtmişlerdir (133). Bizim çalışmamızda ise mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hasta sayısı 21(%13,5) idi. Kliniğimizdeki mekanik ventilatör ihtiyacının diğer merkezlerden daha düşük olması hastaların klinik tablosu çok daha ağırlaşmadan doğum kararı alınmasına bağlanabilir. Mevcut ventilasyon ihtiyacı olan hastaları incelediğimizde bu hastaların 11'inin kaybedildiği, 10 hastanın ise yoğun bakımdan şifa ile çıktığı tespit edilmiştir. Yoğun bakımdaki mortalitenin yüksek olması hastaların kliniğe geliştiki genel sistemik durumlarının ağır olması (yaygın intrakranial kanamalar v.b), takipsiz gebeliklerin genel durumunun kötüleşmesiyle beraber sevklerine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Maternal mortalite bakımından değerlendirildiğinde; HELLP sendromu birçok obstetrik problemin önünde gelen bir hastalıktır. Taner ve arkadaşlarının 35 olguluk çalışmalarında maternal mortalite oranı %2.85 iken (111), Sibai ve arkadaşları 442 HELLP sendromu olgusunda maternal mortalite oranını %1.1 olarak bildirmişlerdir(1) . Erden ve arkadaşları ise bu oranı %0.24 olarak (134), Kalı Z. ise %2.9 olarak belirtmiştir(109). 20 yıl öncesinde bu riskin %20 civarında olduğu bildirilirken (6), günümüzde gelişmiş ülkelerde bu risk %0-6.5 arasında olduğu rapor edilmektedir.(72). Bizim çalışmamızda 12 olgu (%7.7) kaybedilmiş, mortalite gelişen hastaların büyük çoğunun takipsiz gebelerden oluşması, kliniğimizin bölge il ve ilçelerden çok sayıda sevk almasına bağlı olarak mortalite oranı artmaktadır. Transport edilen hastaların bir kısmının entübe şekilde sevk edilmek zorunda kalması da mortaliteyi artıran faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Turgut A. çalışmasında HELLP sendromu olan hastalarda en az bir komplikasyon gelişen hasta oranını %62.2 (132), Kalı Z. % 65.3 (109), Gasem ve arkadaşları ise %34 olarak tespit etmişlerdir (110). Biz çalışmamızda bu oranı %64,5 olarak saptadık.

HELLP sendromlu hastalarda kötü maternal sonuçlar için risk faktörleri değerlendirilmesi açısından yapılan çalışmalarda; Kumru ve arkadaşları, trombosit sayısının < 70.000 l/mm³, AST değerinin >400 IU/L, ALT değerinin >400 IU/L, kreatinin düzeyinin >2 mg/dl olması durumunda kötü maternal sonuçlar ile ilişkili olarak bulmuşlardır (135). Haddad ve arkadaşları trombosit sayısının <50.000 l/mm³, AST değerinin >150 IU/L ve LDH değerinin >1400 IU/L olmasının kötü maternal sonuçlarla ilişkisini göstermişler, trombositopeninin maternal komplikasyonları arttırdığını ancak yüksek AST ve LDH değerlerinin maternal komplikasyonlar ile ilişkili olmadığını tespit etmişlerdir (72). Martin ve arkadaşları trombositopeniyle beraber AST, ALT, LDH ve kreatinin değerlerinin yüksekliğinin şiddetli preeklampatik hastalarda maternal morbiditeyi arttırdığını belirtmişlerdir (136). Magann ve arkadaşlarının çalışmasında ise

AST ve LDH'nın yüksek değerleri ile kötü maternal sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (3).

Kumru ve arkadaşları maternal komplikasyon gelişmeyen ve en az bir adet komplikasyon gelişen HELLP sendromlu hastaların klinik parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamışlar, laboratuvar parametrelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit etmişler, komplikasyonlu grupta trombosit sayısını düşük, karaciğer fonksiyon testlerini yüksek bulmuşlardır (135). Bizim çalışmamızda maternal komplikasyon gelişmeyen ve en az bir adet komplikasyon gelişen HELLP sendromlu hastaları karşılaştırdığımızda demografik özelliklerde anlamlı bir fark bulunmadı. Bazı biyokimyasal parametrelerde anlamlı farklılık tespit edildi. AST, LDH, Kreatinin, BUN, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, INR değerlerinde ki artışla, trombosit sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. AST, LDH, Kreatinin, BUN, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, INR değerlerindeki artışlar komplikasyon gelişimini desteklemektedir.

Doğum anındaki gestasyonel yaş perinatal morbidite için önemli bir faktördür. Sibai ve arkadaşları HELLP sendromlu hastalarda prematür doğum oranını %53 olarak bildirmişlerdir (6). Kalı Z.yaptığı çalışmada gestasyonel yaşı 32.2 ± 0.4 , prematür doğum oranını %61.5 (109), Murray ve arkadaşları ortalama gestasyonel yaşı 33.5 hafta, prematür doğum oranını %65 (133), Rojas ve arkadaşları prematür doğum oranını %80, ortalama gestasyonel yaşı 33 hafta olarak bildirmişlerdir (137). Bizim çalışmamızda ortalama gestasyonel yaşı 31.4 ± 4.2 olup, prematür doğum oranını ise %83.4 olarak tespit ettik.

HELLP sendromu tanısı alan gebelerden doğan prematür bebeklerin diğer hipertansif gebelerden doğan prematür bebeklere nazaran morbiditelerinin daha çok olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Perinatal morbidite için, Gasem ve arkadaşları RDS oranını %33.9, Turgut A %13.3, Murray ve arkadaşları %40 olarak tespit etmişlerdir (110, 132, 133). Biz ise çalışmamızda RDS oranını 2 (%29.4) olarak tespit ettik. Turgut A çalışmasında; NEK oranını %2.9, sepsis oranını %14,3 hiperbilirubinemi oranını %46 olarak belirlemiştir (132). Çalışmamızda NEK oranı %8.8, hiperbilirubinemi oranı %30, sepsis oranı %4.4, ROP oranı %5 idi.

HELLP sendromu hem maternal hem perinatal mortalite oranlarını artırmaktadır. Hastaların intrauterin ex fetus oranı, Yücel ve arkadaşlarının çalışmasında %20 (120), Kesim ve arkadaşlarının çalışmasında %18.4 (108), Visser ve arkadaşlarının çalışmasında %8.5 (95), Çelik ve arkadaşlarının çalışmasında %19 olarak saptanmıştır (107). Çalışmamızda bu oranı %26,6 olarak bulduk. Kliniğimize intrauterin ex fetus olarak gelen hasta sayısının yüksek olmasını, takipsiz gebeliklerin fazla olmasına, şehir

İçİ ve şehirlerarası birçok merkezden sevkle gelmiş olmalarına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Perinatal mortalite oranını Kesim ve arkadaşları %36.8 (108), Sibai ve arkadaşları %14 (6), Rojas ve arkadaşları %20 (137), Taner ve arkadaşları %66.6 (111) olarak bildirmiştir. Bizim çalışmamızda perinatal mortalite oranı 9 hasta ile %12 olarak bulunmuştur. Perinatal mortalite oranının düşük çıkması HELLP sendromlu hastaların bazılarının bebeklerinin kayıtlarına ulaşıl原因amasıyla ilgili olabilir.

HELLP sendromu günümüzde hala maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenini önemli sebeplerinden birisidir. Erken tanı imkanlarının kısıtlı olması, hastalığın aniden şiddetlenebilmesi, beraberinde gelişen komplikasyonların hayatı tehdit eden seviyelere ulaşabilmesi nedeniyle obstetrik problemlerin başlıcalarından biri olmaya devam etmektedir. Gelişen teknolojiye rağmen tüm dünyada mortalite ve morbidite oranları hala yüksektir. Uygun perinatal bakım, yakın takip zamanında ve yeterli müdahalelerin yapılması HELLP sendromu ile ilgili gelişebilecek problemleri azaltabilir.

6. SONUÇ

HELLP sendromu maternal ve perinatal morbidite ve mortaliteyi artıran, gebeliğe özgü bir sendromdur. Bu sendromla ilgili olarak çok sayıda çalışma olmasına rağmen etyolojisi henüz netlik kazanmamıştır. Bu nedenle hastalığın önüne hala geçilememektedir.

Preeklampsinin erken tanısı ve zamanında tedavisinin başlanması maternal – perinatal morbidite ve mortalite riskini önemli oranda azaltmaktadır. Ancak ödem, proteinüri ve hipertansiyon tablosu görülmeden de HELLP sendromu gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

HELLP sendromunun tüm sistemler üzerinde etkisi bulunmaktadır, hemoliz karaciğer enzim yüksekliği ve trombosit düşüklüğünün şiddeti ile orantılı olarak komplikasyonların şiddeti artmaktadır.

Hızlı ve doğru tanı ile etkin yönetim HELLP sendromunun prognozunu belirlemede en önemli noktalardır. Hastada gelişen komplikasyonları tespit etmek ve bu komplikasyonlar ile multidisipliner yaklaşımda bulunarak tedavi planlaması yapmak gereklidir. HELLP sendromu tanısı alan hastaların çoğunun gestasyonel yaşı küçük olması nedeniyle prematürite ve birlikte gelişen komplikasyonlara bağlı olarak yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı gerekebileceği bilinmelidir.

Yüksek komplikasyon oranına sahip hastaların çoğunun antenatal takipsiz hastalardan oluşması, antenatal takibin önemine dikkat çekmektedir. Buda bize antenatal bakım hizmetlerinin üzerinde durarak yaygınlaştırılmasını ve takiplerin düzenli yapılmasının gerekliliğini bir kez daha göstermektedir

Yapılan çalışmalarda, tanının zamanında konması, yeterli tıbbi desteğin erken dönemde başlanması ile maternal ve perinatal mortalite ve morbidite riskini önemli oranda azalttığı görülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1-Sibai BM, Ramadan MK, Usta I et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. Am J Obstet Gynecol 1993;169:1000
- 2-Weinstein L. Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia. Obstetrics and Gynecology 1985;66:657-60.
- 3-Magann EF, Martin JN. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. Clinical Obstetrics and Gynecology 1999 Sep;42(3):532-50..
- 4-Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982; 142: 159-67.
- 5-Sibai BM. Magnesium Sulfate Prophylaxis in Preeclampsia: Evidence From Randomized Trials. Clin Obstet Gynecol 2005;48:478-88.
- 6-Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A et al. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1986;155:501-9.
- 7-National High Blood Pressure Education Program: Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 2000, 183:51-53.
- 8-Chesley LC: Diagnosis of preeclampsia. Obstet Gynecol, 1985, 65:423-6.
- 9-Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. British Journal of Obstetrics and Gynecology 1992; 99: 547-53.
- 10-Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol, 2003; 102: 181-92.
- 11-Abuelo JG. Validity of dipstick analysis as a method of screening for proteinuria in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1993;169:1654.
- 12-Waugh JJS, Clark TJ, Divakaran TG. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. Obstet Gynecol. 2004 Apr;103(4):769-77.

- 13-Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, Mcowan L, Oates J, et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy, full consensus statement of recommendations from the Council of the Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ASSHP). *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40:139-56.
- 14-Sibai BM. Diagnosis, prevention and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;105(2):402-10.
- 15-Dekker G and Sibai B. Primary, secondary and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001;357:209-15.
- 16-Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hiouth J, ND Lindheimer and C MacPherson. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparous. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:422-26.
- 17-O'Brien TE, Ray JG and Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia. *Epidemiology* 2003;14:368-74.
- 18-Von Dadelszen P and Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:642-48.
- 19-Einarsson JL, Sangi-Hayhpeykar H and Gardner NO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1241-43.
- 20-Dekker G and Robillard PY. The birth interval hypothesis-does it really indicate the end of the primipaternity hypothesis? *J Reprod Immunol* 2003;59:245-51.
- 21-Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, Norman JR A Chan and GA Dekker. Surgically obtained sperm and risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Lancet* 2002;359:673-74
- 22-Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M. The role of immune system in preeclampsia. *Mol Aspec Med* 2007;28:192-209.
- 23-Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol*, 2007;196:514
- 24-Granger JP, Joey P, Alexander BT. Pathophysiology of Preeclampsia: Linking Placental Ischemia/Hypoxia with Microvascular Dysfunction. *Microcirculation*. 2002;9:147-60.
- 25-Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL. Molecular Epidemiology of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv*. 2002;58:40-66.

- 26-Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. In:Wynn RM, editor. Obstetrics and gynecology annual.1972;177-91.
- 27-Sikkema JM, Franx A, Bruinse HW. Placental pathology in early onset preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with and without thrombophilia. Placenta 2002;23:337-42.
- 28-Madazlı R, Aydın S, Uludağ S. Maternal plasma levels of cytokines in normal and preeclamptic pregnancies and their relationship with diastolic blood pressure. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003;89:251-
- 29-Madazlı R, Benian A, Aydın S. The plasma and placental levels of malondialdehyde, glutathione and superoxide dismutase in preeclampsia. J Obstet Gynecol 2002;22:477-80.
- 30-Madazlı R, Budak E, Calay Z. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) and fibronectin levels in preeclampsia. BJOG. 2000; 107:514-8
- 31-Jauniaux E, Ramsay B, Campbell S. Ultrasonographic investigation of placental morphologic characteristics and size during the second trimester of pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1994;170:130-7.
- 32-Jauniaux E, Nicolaides KH. Placental lakes, absent umbilical artery diastolic flow and poor fetal growth in early pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol, 1996;7:141-4.
- 33-Borell U, Fernstrom I, Ohlson L. An arteriographic study of blood flow through the uterus and the placenta at midpregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1965;44:22-31.
- 34-Burton IA, Robertson WB, Dixon HG. Hypoxia-Reoxygenation ;a potential source of placental oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia. Fet Mat Med Rev. 2003;14:297-317
- 35-Pijnenborg R, Vercruysse L, Hassens M. The Uterine Spiral Arteries In Human Pregnancy. Placenta 2006;27:939-58.
- 36-Madazlı R, Somunkiran A, Calay Z. Histomorphology of Placenta and the Placental Bed of Growth Restricted Fetuses and Correlation with the Doppler Velocimeters of the Uterine and Umbilical Arteries. Placenta 2003;82:797-802.
- 37-Robillard PY, Dekker GA, Chaut G. Etiology of preeclampsia. J Reprod Immunol. 2007;76:91-7.

- 38-Huppertz B, Kadyrov M, Kingdom JCP. Apoptosis and its role in trophoblast. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:29-39.
- 39-Abraham VM, Kim YM, Straszewski SL. Macrophages and apoptotic cell clearance during pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2004;51:275-82.
- 40-Azizieh F, Raghupaty R, Makhseed M. Maternal cytokine production patterns in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2005;54:30-7
- 41- Ponston L. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Pharmacological Reports.* 2006;58:69-74.
- 42- Şen C, Madazlı R, Kavuzlu C. The Value of Antithrombin-3 and Fibronectin in Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Perinat Med.* 1994;22:29-38.
- 43- Gant NF, Daley GL, Chand S. A study of angiotensin 2 pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest.* 1973;52:2682-9.
- 44- Gaber LW, Spargo BH, Lindheimer MD. Renal pathology in preeclampsia. *Barillieres Clin Obstet Gynecol.* 1987;1:971-95.
- 45-Cooper KP, Miles TM, Benyo DF. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 1998;40:102-11.
- 46-Ros HSS, Lichtenstein P, Lipworth L. Genetic effects on the liability of developing preeclampsia. *Am J Med.* 2000;91:256-60.
- 47-Laihuori H, Lahermo P, Ollikainen V. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. *Am J Hum Genet* 2003;72:168-77.
- 48-Anne Lise Brantsæter RM, Margaretha Haugen, Solveig Myking, Verena Sengpiel, Magnus Per, Bo Jacobsson and Helle Margrete Meltzer. Intake of Probiotic Food and Risk of Preeclampsia in Primiparous Women. *Am J Epidemiol.* 2011;174(7):807-15.-
- 49-John JH, Ziebland S, Yudkin P, et al: Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: A randomized controlled trial. *Lancet*, 2002, 359:1969
- 50-Levine RJ, Lindheimer MD: First-trimester prediction of early preeclampsia: A possibility at last *Hypertension*, 2009, 53:747.
- 51-Poon LC, Kametas NA, Maiz N, et al: First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*, 2009, 53:812,
- 52-Conde-Agudelo A, Romero R, Lindheimer MD: Tests to predict preeclampsia. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy*, 2009, 3:191.

- 53-Gebb J, Einstein F, Merkatz IR, et al: First trimester 3D power Doppler of the intervillous space in patients with decreased PAPP-A levels and increased uterine artery pulsatility index. Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, 2009, 279:26-31.
- 54-Groom KM, North RA, Stone PR, et al: Patterns of change in uterine artery Doppler studies between 20 and 24 weeks of gestation and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*, 2009, 113:332.
- 55-Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, et al: Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 194:160
- 56-Stubbs TM, Lazarchick J, Horger EO III: Plasma fibronectin levels in preeclampsia: A possible biochemical marker for vascular endothelial damage. *Am J Obstet Gynecol*, 1984, 150: 885.
- 57-Kenny L, Baker P, Cunningham FG: Platelets, coagulation and the liver. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy*, 2009, 3:335.
- 58-Hibbard JU, Shroff SG, Lindheimer MD: Cardiovascular alterations in normal and preeclamptic pregnancies. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy*, 2009, 3:251.
- 59-Tihtonen K, Kööbi T, Yli-Hankala A, et al: Maternal haemodynamics in preeclampsia compared with normal pregnancy during caesarean delivery. *BJO G*, 2006, 113:657.
- 60-Heilmann L, Rath W, Pollow K: Hemostatic abnormalities in patients with severe preeclampsia. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2007, 13:285.
- 61-Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, et al: Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1992, 79:14.
- 62-Kenny LC, Broadhurst DI, Dunn W, et al: Early pregnancy prediction of preeclampsia using metabolomic biomarkers. *Reprod Sci*, 2009, 16:102.
- 63-Barron WM, Heckerling P, Hibbard JU, et al: Reducing unnecessary coagulation testing in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1999, 94:364.
- 64-Luft FC, Gallery EDM, Lindheimer MD: Normal and abnormal volume homeostasis. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy*, 2009, 3:271

- 65-Winkel CA, Milewich L, Parker C R Jr, et al: Conversion o f plasma progesterone to deoxycorticosterone in men, nonpregnant and pregnant women, and adrenalectomized subjects. *J Clin Invest*, 1980, 66:803.
- 66-Conrad KP, Gaber LW, Lindheimer MD: The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesleys Hypertensive Disorders o f Pregnancy*, 2009, 3:297.
- 67-Lindheimer MD, Conrad K, Karumanchi SA: Renal physiology and disease in pregnancy. In Alpern RJ, Hebert SC, (eds): *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 2008, 4:2339.
- 68-Kirshon B, Lee W, Mauer MB, et al: Effects o f low-dose dopamine therapy in the oliguric patient with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1988, 159:604.
- 69-Sibai BM: Diagnosis, controversies, and management o f the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004, 103:981.
- 70-Chesley LC, Williams LO: Renal glomerular and tubular function in relation to the hyperuricemia of preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1945, 50:367.
- 71-Drakeley A J, Le Roux PA, Anthony J, et al: Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 186:253.
- 72-Haddad B, Barton JR, Livingston JC , et al: Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 183:444.
- 73-Pritchard JA, Weisman R Jr, Ratnoff O D , et al: Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *N Engl J Med*, 1954, 250:8
- 74-Barton JR, Sibai BM: HELLP and the liver diseases o f preeclampsia. *Clin Liver Dis*, 1999, 3:31.
- 75-Trommer BL, Homer D, Mikhael MA: Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke*, 1988, 19:326.-
- 76-Ito T, Sakai T, Inagawa S, et al: M R angiography o f cerebral vasospasm in preeclampsia. *AJN R Am J Neuroradiol*, 1995, 16:1344.
- 77-Hauser RA, Lacey DM, Knight MR: Hypertensive encephalopathy. *Arch Neurol*, 1988, 45:1078.

- 78-Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, et al: Preeclampsia-eclampsia: Clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology*, 2000, 217:371.
- 79-Narbone MC, Musolino R, Granata F, et al: PRES: Posterior or potentially reversible encephalopathy syndrome. *Neurol*, 2006, 27:187.
- 80-Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C: Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 172:1291
- 81- Martin JNJr, Files JC, Blake PG, et al. Plasma Exchange for preeclampsia. I. Postpartum use for persistently severe pre-eclampsia with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162:126-37.
- 82-Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK. Mild gestational hypertension remote from term. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:979-83.
- 83-Paternoser DM, Stella A, Simioni P, Musap M, Plebani M. Coagulation and plasma fibronectin parameters in HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 1995;50:263-8.
- 84-Padden MO. HELLP Syndrome: Recognition and Perinatal Management. *Am Fam Physician* 1999; 60 (30): 829-36.
- 85-Schoreder W, Heyl W. HELLP syndrome. Difficulties in diagnosis and therapy of a severe form of preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1993;20:88-94.
- 86-Saphier CJ, Repke JT. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome. A review of diagnosis and management. *Seminars in Perinatology*. 1998;22(2):118-33.
- 87- Barton JR, Sibai BM. Care of the pregnancy complicated by HELLP syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1991;18:165-79.
- 88- Poldre PA. Haptoglobin helps diagnose the HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1267
- 89- Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:460-4.
- 90- Martin JN Jr, Rinehart B, May WL, et al. The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:1373-1384.
- 91-Martin JN Jr, Blake PG, Perry KG Jr, McCaul JF, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(6 pt 1):1500-9

- 92-Martin JN Jr, Blake PG, Lowry SL, Perry KG Jr, Files JC, Morrison JC. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: how rapid is postpartum recovery? *Obstet Gynecol* 1990;76(5 pt 1):737-41.
- 93-Barton JR, Riely CA, Adamec TA, Shanklin DR, Khoury AD, Sibai BM. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1538-43.
- 94-Barton JR, Sibai BM. Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1820-7.
- 95-Visser W, Wallenburg HC. Temporising management of severe pre-eclampsia with and without the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:111-7.
- 96-Sibai BM, Frangieh AY. Management of severe preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996;
- 97-Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:818-28:110-3.
- 98-Tompkins MJ, Thiagarajah S. HELLP syndrome; the benefit of corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(2):304-9.
- 99-Waisman GD, Mayorga LM, Camera MI, Vignolo CA, Martinotti A. Magnesium plus nifedipine: potentiation of hypotensive effect in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:308-9.
- 100-Roberts WE, Perry KG Jr, Woods JB, Files JC, Blake PG, Martin JN Jr. The intrapartum platelet count in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome: is it predictive of later hemorrhagic complications? *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:799-804
- 101-Magann EF, Graves GR, Roberts WE, Blake PG, Morrison JC, Martin JN Jr. Corticosteroids for enhanced fetal lung maturation in patients with HELLP syndrome: impact on neonates. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993;33:131-5.
- 102-Katz VL, Watson WJ, Thorp JM Jr, Hansen W, Bowes WA Jr. Treatment of persistent postpartum HELLP syndrome with plasmapheresis. *Am J Perinatol* 1992;9:120-2.
- 103-Maki M, Kabayashi T, Terao T, Satoh K, Nakabayashi M, Segara Y, Urata M.: Antitrombin therapy for severe preeclampsia: results of a double blind, randomized, placebo controlled trial. *BI Tromb Haemost* 2000;84:593-590

- 104-Portis R, Jacobs MA, Skerman JH, Skerman EB. HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) pathophysiology and anesthetic considerations. AANA J 1997;65:37-47.
- 105- Miyamoto N KM, Okanuma M, Kawana S, Namiki A. Obstetrical anesthesia for parturient patients with HELLP syndrome. Department of Anesthesiology, Sapporo Medical University. 2002 51(9):968-72.
- 106-Williamus KP, Wilson S. Ethnic variation in the incidence of HELLP syndrome. J Perinat Med.1997;25:498-501
- 107-Çelik C, Gezginç K, Altıntepe L, Results of pregnancies with HELLP syndrome. Ren Fail 2003;25:613-8.
- 108-Kesim M, Karlık İ, Erdoğan H. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon olgularının değerlendirilmesi. Perinatoloji dergisi 1994;2:214-19.
- 109- Z. K. HELLP sendromunun maternal ve perinatal sonuçlarının değerlendirilmesi. inönü üniversitesi tıp fakultesi(uzmanlık tezi). 2010.
- 110-Gasem T, Jama FE, Burshaid S. Maternal and fetal outcome of pregnancy complicated by HELLP syndrome. J Maternal Fetal Neonatal Med. 2009 jun 12:1-4
- 111- Taner CE, Erden AC, Kocabağlı C. HELLP sendromlu 12 olgu ve tedavi yaklaşımları. Anatolian J Gynecol Obstet 1993;3:129.
- 112- Willy V, Huk CSW. Temporising management of severe preeclampsia with and without the HELLP syndrome. Br J Obstet Gynecol 1995;102:111-7.
- 113-Steeger EAP, van der Post JAM. Hypertension in pregnancy. In: Kurjak A (ed) Teextbook of Perinatal medicine. London, 1998:1889.
- 114-Okur N, Gezginç K, Gezginç S. Kliniğimizdeki HELLP sendromlu olguların değerlendirmesi. Tıp Araştırma Dergisi 2003;1:19-22.
- 115- Sezik M Toyran H, Yapar EG. Distribution of ABO and Rh blood groups in patients with HELLP syndrome. Arch Gynecol Obstet 2002 (267 (1)):33-6.
- 116- İmir G, Özdemir İ, Kaygusuz K. Perinatal outcome with HELLPsyndrome. T Turkish German Gynecol 2008;9:89-94.
- 117- Boer K, Büllern HR, Ten Cate JW. Coagulation studies in HELLP syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1991;98:42-57.
- 118- Romero Arauz JF LGA, Ramos Leon JC, Izquierdo Puente JC. Maternal morbidity and mortality in HELLP Syndrome. Ginecol Obstet Mex. 2001;69:189-93.
- 119-Magann EF, Martin JN, Bass D. Anteparum corticosteroids: Disease stabilaion in patiens with HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 1994;171:1148-53.

- 120- Yücel MA, Pakdemir S, Eraslan S. HELLP sendromunda primer tedavi. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 1997;11:92-5.
- 121- Sofuoğlu K, Kuyumcu U, İnmaz A. Preeklampsi ve eklampsi takip ve tedavi. 82 olgu analizi. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 1998;30:145-8.
- 122-Rodriguaz B, Perez PC, Perez JR. Maternal and perinatal surgical complications in low platelet count for HELLP syndrome in severe preeclampsia in intensive care. Gynecol Obstet Mex 2003;71:379-86.
- 123-Scott JR, DiSaia PJ, Hammond CB. Danforth's Obstetrics and Gynecology. Lippincott 7. edition 1994;351-66.
- 124-Grisaru D, Lessing JB, Azem F. An atypical case of HELLP syndrome. Int J Gynecol 1994;44:67-9.
- 125-Rath W. Aggressive versus conservative management of HELLP syndrome: a status assesment. Geburtshilfe Frauenheilkd 1996;56:265-71.
- 126-Niesert S. Obstetric prognosis after preeclampsia, eclampsia or HELLP syndrome. Geburtshilfe Frauenheilkd 1996;56:93-6.
- 127- Maria G.van Pampus HW, Steven M.Westerbeng,Joris A.M. vander Post,Gouke J.Bonsel,Pieter E.Treffers. Maternal and perinatal outcome after expectant management of HELLP syndrome compared with pre-eclampsia without HELLP syndrome European Journal of Obstetrics and Gynecology. 1998;76:31-6.
- 128-Sapmaz E, Gürateş B, Ay G. The analysis of complete typical HELLP cases in our department. T Klin Jineköl Obst 2002;12:213-17.
- 129- Çelik Ç, Acar A, Gönenç O. HELLP sendromlu vakaların değerlendirilmesi. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 1999;6:11-4.
- 130-Prozhonova V, Bozhoniva S, Khristova V. The perinatal outcome in adolescent with eclampsia and HELLP syndrome. Akush Gynecol 1996;35:14-6.
- 130-Erden AC, Yayla M. Preeklampsi ve eklampside maternal fetal morbidite ve mortalite. Perinatoloji dergisi 1993;1:24-30.
- 131-Osmanagaoglu MA, Osmanagaoglu S, Ulusoy H, Bozkaya H. Maternal outcome in HELLP syndrome requiring intensive care management in a Turkish hospital. Sao Paulo Med J. 2006;124:85–88
- 132-Turgut A. Hellp sendromu ve ağır preeklampsi olgularında maternal ve fetal sonuçların karşılaştırılması (Tez). İstanbul. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2008.
- 133Murray D, O'Riordan M, Geary M. The HELLP syndrome: maternal and perinatal outcome. Ir Med J. 2001 Jan;94(1): 16-8

- 134-Kumru P, Kartal Ö, Köse G. The Evaluation of Cases with HELLP Syndrome. Perinatal Journey 2005;13:15-23
- 135- Martin JR, James N, Warren L. May, PhD. Blake, RN, MSN: Early risk assessment of severe preeclampsia: Admission battery of symptoms and laboratory tests to predict likelihood of subsequent significant maternal morbidity. Am J Obstet Gynecol 1999;180:1407-14.
- 136- Rojas Feria P, Losada Martines A, Miranda Guisado ML. Neonatal complications associated to HELLP syndrome. An Pediatr. 2009 feb;70 :159-63

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

HELLP SENDROMUNDA MATERNAL VE PERİNATAL
SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ümmügülsüm ESENKAYA

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 01.12.2008

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 13.05.2013

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 13.05.2013

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Metin INGEÇ

Jüri üyesi : Doç. Dr. Bünyamin BÖREKÇİ

Jüri üyesi : Doç. Dr. Ragıp Atakan AL

Jüri üyesi : Doç. Dr. Turgut YAPANOĞLU

Jüri üyesi : Doç. Dr. Canan ATALAY

Doç. Dr. Bünyamin BÖREKÇİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

MAYIS 2013
ERZURUM