



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM EğTİM KLİNİğİ

HELLP SENDROMLU HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Neslihan Bademler

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM EĞİTİM KLİNİĞİ

HELLP SENDROMLU HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Neslihan Bademler

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Fatma Ferda Verit Atmaca

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatımın en son ama en zor zamanlarında bana kapısını açan, benden hiç birşeyi esirgemeyen, adaleti, çalışma prensibi, eğitime verdiği önemle kendisini örnek aldığım, çalışmaktan onur duyduğum, tez süresince değerli bilgi ve desteklerinden dolayı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Fatma Ferda Verit Atmaca'ya, bildikleri herşeyi bizlere öğreten Doç. Dr. Ali Galip Zebitay'a, Op. Dr. Emre Sinan Güngör'e, Op. Dr. Hürkan Akyol'a, Op. Dr. Doruk Cevdi Katlan'a, Op. Dr. Alpaslan Kaban'a, ve diğer kıymetli uzman doktorlara, Süleymaniye'de bana kucak açan, beni benimseyen, destek ve yardımlarını esirgemeyen sevgili asistan arkadaşlarıma, ameliyathanede, doğumhanede ve serviste desteklerini esirgemeyen hemşire, ebe ve personel mesai arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimimdeki ilgi, katkı ve desteklerinden ötürü Bezmialem üniversitesindeki başta Prof. Dr. Pakizer Banu Kılıçoğlu Dane, Prof. Dr. Ramazan Dansuk olmak üzere emeği geçen tüm hocalarıma, kıymetli uzman doktor ablalarıma, abilerime ve asistan arkadaşlarıma,

Bazen hoca bazen abi ama her an yanımda olan, eğitim sürecime olan katkılarını asla unutamayacağım, bizleri hep sabırla dinleyen ve yardımını hiç esirgemeyen kendisinden çok şey öğrendiğim bilimsel düşünme ve uygulama konusunda beni yönlendiren abim Doç. Dr. Serdar Aydın' a, canla basla çalıştığım ortak kaderi paylaştığım Dr. Fulya Özkal Molla' ya, manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, fedakar ve kendisini geç tanıdığım için pişman olduğum can dostum Dr. Emine Yılmaz Güler' e,

Ayrıca bu günlere gelmemde en büyük paya sahip, eğitim ve öğretim hayatım boyunca her koşulda yanımda olan, aldığım kararların arkasında olan, insanlara faydalı bireyler olmamız için uğraşan fedakar anneme ve babama, aynı fedakarlık ve desteği her daim yanımda hissettiğim beni yalnız bırakmayan kardeşlerime, iyi ve kötü günleri paylaştığım sabırla hep yanımda olan eşim Yrd. Doç. Dr. Süleyman Bademler' e ve varlığına her daim şükrettiğim sevgili biricik kızım' a en içten ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	2
2.1.GESTASYONEL HİPERTANSİYON	2
2.2. KRONİK HİPERTANSİYON	2
2.3. SUPERİMPOZE PREEKLAMPSİ	3
2.4. PREEKLAMPSİ, EKLAMPSİ	3
2.4.1.Patofizyoloji	5
2.4.2.Klinik Presentasyon	5
2.4.3.Tarama Testleri	6
2.5.HELLP SENDROMU	8
2.5.1.Patogenez	8
2.5.2.Hasta Presentasyonu Ve Klinik Semptomlar	9
2.5.3.Diagnostik Kriterler	10
2.5.4.Ayırıcı Tanı	14
2.5.5.Hellp Sendromunun Komplikasyonları	17
2.5.6.Hellp Sendromlu Gebenin Yönetimi	19
2.5.6.1.Konservatif yönetim (> 48 saat)	20
2.5.6.2.Kortikosteroid tedavisi	21
2.5.6.3.HELLP sendromlu bir kadına pratik yaklaşım	23
2.5.6.4.Anestezi / analjezi	24
2.5.6.5.Trombosit transfüzyonu endikasyonları	25
2.5.6.6.Diğer tedavi seçenekleri	25
2.5.6.7.Postpartum seyir	26

2.5.6.8.Sonraki gebeliklerde tekrarlama.....	27
3-MATERYAL-METOD.....	28
4-BULGULAR.....	30
5-TARTIŞMA.....	37
6-SONUÇ.....	44
KAYNAKLAR.....	45



KISALTMALAR

ABY:	Akut böbrek yetmezliği
ABH:	Akut böbrek hasarı
ACOG:	The American College of Obstetricians and Gynecologists
AFLP:	Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğer Atrofisi
ALT:	Alanine Aminotransferaz
aPTT:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
APS:	Antifosfolipit sendromu
ARDS:	Erişkin respiratuar distress sendromu
AST:	Aspartat Aminotransferaz
BT:	Bilgisayarlı tomografi
BUN:	Blood (Kan) Üre Nitrojen
CS:	Kortikosteroid
DİC:	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
FDP:	Fibrin Parçalanma Ürünleri
Flt-1:	Kesilmiş VEGF reseptör tip -1
HELLP:	Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets
HUS:	Hemolitik Üremik Sendrom,
IVH:	İntraventriküler Hemoraji
İTP:	İmmun Trombositopenik Purpura
LCHAD:	Uzun Zincirli 3-Hidroksiasil CoA Dehidrogenaz
LDH:	Laktat Dehidrogenaz
MAHA:	Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi
MRG:	Manyetik rezonas görüntüleme

NEK:	Nekrotizan Enterolit
TTP:	Trombotik Trombositopenik Purpura,
PAPP-A:	Gebelikle İlişkili Plazma Proteini A;
PIGF:	Plasental Growth Faktör
PT:	Prtotrombin zamanı
PLT:	Platelet
RDS:	Respiratuvar Distres Sendromu
SLE:	Sistemik Lupus Erimatozis
sEng:	Soluble endoglin
VEGF:	Vaskuler Endotelyal Growth Faktör
VKİ:	Vücut kitle indeksi
α-GST-a1:	Glutasyon S-Transferaz-A1

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : HELLP sendromlu hastaların semptom ve bulguları

Tablo 2 : HELLP sendromu sınıflandırılması

Tablo 3 : HELLP sendromunun ayırıcı tanısı

Tablo 4 : Maternal komplikasyonlar ve sıklığı

Tablo 5 : HELLP Sendromlu Hastaların Dermografik Özellikleri

Tablo 6 : HELLP Sendromlu Hastaların Gestasyonel Haftalarına Göre Dağılımı

Tablo 7 : HELLP Sendromlu Hastaların Kan Basıncı Değerleri Ve Dağılımı

Tablo 8 : HELLP sendromlu hastaların hastaneye başvuruındaki prodromal semptomlarına göre dağılımı

Tablo 9 : HELLP sendromlu hastaların kan gruplarına göre dağılımı

Tablo 10 : HELLP sendromlu hastaların labaratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi

Tablo 11 : HELLP sendromlu hastaların spot idrar tetkikindeki proteinüri dağılımı

Tablo 12 : HELLP sendromlu hastaların doğum yöntemine göre dağılımı

Tablo 13 : HELLP sendromlu hastaların sezeryan endikasyonu ve anestezi yöntemine göre dağılımı

Tablo 14 : Maternal komplikasyon gelişen ve gelişmeyen HELLP sendromlu hastaların oranları

Tablo 15 : HELLP sendromlu hastalarda gelişen maternal komplikasyonların değerlendirilmesi

Tablo 16 : HELLP sendromlu hastaların bebeklerinin doğum verilerinin değerlendirilmesi

Tablo 17 : HELLP sendromlu hastaların neonatal komplikasyonlarının değerlendirilmesi

Tablo 18 : HELLP sendromlu hastaların bebeklerinde yenidoğan yoğun bakım ihtiyacının değerlendirilmesi

ŞEKİL LİSTESİ

Resim 1 : Mikroanjiopatik hemolitik anemide periferik yaymada şiştozitlerin gösterimi

Resim 2 : Normal periferik yayma,



ÖZET

Amaç

HELLP sendromlu hastaların dermografik özellikleri, maternal ve perinatal sonuçları değerlendirilmesi

Yapıldığı kurum

İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Süleymaniye Kadın doğum ve Çocuk Hastalıkları ek hizmet binası

Materyal – metod

Kliniğimize 2012 ve 2018 yılları arasında doğum yapan HELLP sendromlu olguların dosyaları kayıtlardan retrospektif olarak incelendi. Klinik, laboratuvar parametreleri ve komplikasyonlar değerlendirildi.

Bulgular

Toplamda 50 hasta araştırıldı, yaş ortalaması $27,3 \pm 6,0$ idi. Hastaların %57,1'i 32-36+6 gestasyonel haftasındaydı ve hastaların 85,7 si sezeryan ile doğumu gerçekleştirildi. En sık başvuru şikayetinin tansiyon yüksekliği (n: 19 %38,8), en sık prodromal belirtinin baş ağrısı(n:20 %74,1) olduğu izlendi. Proteinürinin olmadığı hasta sayısı 6 (%12,3) idi. Bu hastaların 2 tanesinde kan basıncı normal değerlerdeydi. %57,1 inde maternal komplikasyon izlendi. En sık kan ve kan ürünleri transfüzyon ihtiyacı (n:19, %38,8) olduğu tespit edildi. En sık neonatal komplikasyon solunum sistemi ile ilgili olduğu görüldü. Perinatal mortalite oranı %18,4 (n:7) izlendi.

Tartışma:

HELLP sendromu maternal-fetal morbidite ve mortaliteye sebep olan ciddi

obstetrik komplikasyondur. Erken tanı ve tedaviye erken başlama önemlidir. Bu nedenle, HELLP sendromunun, yoğun bakım ünitesinde yakından takip edilmesi gerektiğini düşünürüz.

Anahtar kelimeler: HELLP sendromu, maternal komplikasyon, perinatal komplikasyon



ABSTRACT

Objective:

The assessment of dermographic features, maternal and perinatal outcomes of patients with HELLP syndrome

Institution

İstanbul Health Practice and Research Center, Süleymaniye additional service building of Obstetrics and Pediatrics.

Materials - Methods:

The data files of the cases with HELLP syndrome who give birth to our clinic during 2012 and 2018 were evaluated retrospectively. The clinical, laboratory parameters and complications and were evaluated.

Results

A total of 50 patients were searched and the mean age was 27.3 ± 6.0 years. 57.1% of the patients were in the 32-36 + 6 gestational week and 85,7 of the patients were born with cesarean section. The most frequent complaints were high blood pressure (n: 19, 38,8%) and prodromal symptom headache (n: 20% 74.1). The number of patients without proteinuria was 6 (12,3%). Two of these patients had normal blood pressure. Maternal complication was observed at 57,1%. The most common complication was blood and blood products transfusion requirement (n: 19, 38,8%). The most common neonatal complication was seen to be related to the respiratory system. The perinatal mortality rate was 18.42% (n: 7).

Conclusion:

HELLP syndrome is a serious obstetric complication that causes maternal-fetal

morbidity and mortality. Early diagnosis and early treatment is important. Therefore we think that HELLP syndrome of pregnancies must be followed up very closely in intensive care unit.

Keywords: HELLP syndrome, maternal outcome, perinatal outcome



1. GİRİŞ VE AMAÇ

HELLP sendromu, hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı ile karakterize bir sendroma atıfta bulunan bir kısaltmadır[1]. Birçok sistemi etkileyen maternal morbidite ve mortalitesi yüksek komplikasyonlar ile ilişkilidir[2]. HELLP sendromu gebeliklerin yaklaşık % 0.1 ila 0.8' inde gelişir. Şiddetli preeklampsinin bir türünü temsil etse de HELLP sendromlu hastaların % 15-20' sinde önceden gelen hipertansiyon veya proteinüri bulunmamaktadır[3-5]. Hipertansiyon ve proteinürinin yokluğu, nonspesifik bulguların varlığı bu hastaların rutin antenatal takipte gözden kaçmasına sebep olmaktadır. Hızlı ve doğru tanı ile tedavide etkin yönetim HELLP sendromunda prognozu belirleyen can alıcı noktalardır. HELLP sendromu ve beraberinde ilişkili olduğu komplikasyonlar anne ölümlerinin en sık sebepleri arasında yer almaktadır ve ciddi obstetrik sorun olmaya devam etmektedir[6, 7]. HELLP sendromunun gelişimi ve klinik tablonun seyri hakkında son yıllarda pek çok yayın literatürde göze çarpmaktadır. Ancak tanımlama, görülme sıklıkları ve klinik yönetim hakkında tartışmalı ve çelişkili noktalar bulunmaktadır. Bu sendromun analizi ile HELLP sendromunu ve sık gelişen komplikasyonlarını akılda tutma, komplikasyonları öngörme ve bunları literatür eşliğinde tartışarak tedavi yöntemini belirlemeyi amaç edindik.

2. GENEL BİLGİLER

Hipertansif hastalıklar gebelikte % 5 ile 10 arasında insidansı olduğu bildirilen en sık tıbbi komplikasyonlardır[8]. Dünyada perinatal ve maternal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir[9]. National High Blood Pressure Education Program Working Group 2000 yılında gebelik hipertansiyonu sınıflandırılmıştır[8].

Gebeliğe bağlı dört ana hipertansif bozukluk vardır [10]:

1. Gestasyonel hipertansiyon
2. Kronik hipertansiyon
3. Superimpoze preeklampsi
4. Preeklampsi, eklampsi

2.1.GESTASYONEL HİPERTANSİYON

20 haftanın üzerinde ilk defa kan basıncının 140/90 mmhg ya da daha fazla olması ve buna proteinürinin eşlik etmemesi ile tanı konur. Kan basıncı değerleri, en az dört saat arayla en az iki defa belgelenmelidir. Preeklampsi belirti ve bulguları gelişmeden postpartum 12 haftaya kadar kan basıncının normale dönmesi durumunda "geçici hipertansiyon" kabul edilir. Hipertansiyon doğumdan sonraki 12 haftayı aşarsa, tanı erken hamilelikte ortaya çıkan kan basıncında fizyolojik azalma ile maskelenmiş, "kronik / önceden var olan hipertansiyona" revize edilir. Bu nedenle, nihai bir teşhis koymak için doğumdan sonraki 12 hafta kadar yeniden değerlendirme gereklidir. Gebelikte hipertansiyon en sık görülenidir. Sağlıklı nullipar kadınların % 6 ila 17' sinde, multipar kadınların % 2 ila 4' ünde görülür[11-13].

2.2. KRONİK HİPERTANSİYON

Gebelikten önce hipertansiyon (kan basıncı 140/90 mmHgve üzeri) veya 20. gebelik haftasından önce hipertansiyon (gestasyonel trofoblastik hastalık varlığında 20. Haftadan erken gelişebilir), erken veya ilk defa gebelikte tanı konulup

postpartum 12. Haftadan sonrada devam eden hipertansiyon olarak tanımlanır. Primer (birincil hipertansiyon, eskiden "esansiyel hipertansiyon" olarak adlandırılırdı) veya çeşitli tıbbi bozukluklara ikincil olabilir. Etyoloji multifaktöriyeldir. Ancak çoğu zaman sebebi bilinmez.

2.3. SUPERİMPOZE PREEKLAMPSİ

Kronik / önceden var olan hipertansiyonlu bir kadında gebeliğin 20. haftasından sonra yeni başlangıçlı proteinüri, anlamlı end organ disfonksiyonu(proteinüri de ani artış, kontrol altında olan kan basıncında ani yükselme, trombositopeni gelişmesi, karaciğer transaminazlarında artış) veya her ikisinde olması diye tanımlanır.

2.4. PREEKLAMPSİ, EKLAMPSİ:

Kılavuzlar önceden normotansif olan bir kadında gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri yada proteinüri yokluğunda hipertansiyona end organ disfonksiyon bulguları eşlik etmesini "preeklampsi" olarak kabul etmektedir[10, 14-16].

Preeklampsi, hipertansiyonun ve proteinürinin derecesi, diğer sistemlerin tutulumuna göre ağır yada hafif preeklampsi olmak üzere 2 forma ayrılır. % 15' i ağır preeklampsidir.

Ağır preeklampsi kriterleri:

1. Sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg ve proteinüri (belirgin uç organ işlev bozukluğunun belirtileri olsun veya olmasın).

2. Sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg (proteinüri ile birlikte veya proteinüri olmaksızın) ve önemli end organ disfonksiyonu. Aşağıdaki belirti ve semptomlardan bir veya daha fazlasını içermesi tanı koymak için yeterlidir:

- Yeni ortaya çıkmış serebral veya görme bozukluğu, örneğin:

-Fotopsi (ışığın yanıp sönmesi) ve / veya skotom (karanlık alanlar veya görme alanında boşluklar).

-Geniş baş ağrısı (yani, "şimdiye kadar yaşadığım en kötü baş ağrısı", ya da analjezik tedaviye rağmen devam eden ve ilerleyen baş ağrısı güçsüzleştirici).

-Bozulmuş zihinsel durum.

•Hepatik anormallik: Medikasyona yanıt vermeyen ve herhangi bir tanı ile açıklanamayan şiddetli, sürekli sağ üst kadran ve epigastrik ağrı, yada transaminazların labaratuvar için spesifik üst limitin 2 katının üstüne çıkması, yada her ikisinin birlikte olması

• <100.000 trombosit / mm³

• Progresif böbrek yetmezliği (serum kreatinin> 1,1 mg / dL) , diğer bazı böbrek hastalığının yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması [2].

• Akciğer ödemi.

Ayrıca masif proteinüri sonucu ile zayıf bir korelasyona sahip oldukları için şiddetli proteinüri (5 g / 24 saat) ve fetal büyüme kısıtlaması da ağır preeklampsinin olası özellikleri olmaktan kaldırdılar. Preeklampsi tanısı konulsa da konulmasa da fetal büyüme kısıtlaması benzer şekilde yönetilir [2]. Oliguri de şiddetli hastalığın özelliği olmaktan kaldırıldı. Ödem eskiden preeklampsi tanı kriterleri arasında iken, sağlıklı gebelerde de meydana geldiğinden artık sınıflandırma şemalarından çıkarılmıştır[17].

Sistematik bir derlemede, dünya genelindeki gebeliklerin % 4.6' sı (% 95 güven aralığı, 2.7 - 8.2) preeklampsi ile komplike olmuştur[18]. Amerika Birleşik Devletleri preeklampsi prevalansı yaklaşık % 3.4, ancak ilk gebeliklerde 1.5 - 2 kat daha fazladır[19]. Risk faktörleri de göz önüne alındığında ülkeler arasında prevalans değişiklikleri kısmen de olsa o ülkedeki nullipar gebe kadınlardan ya da anne yaş dağılımındaki farklılıklardan kaynaklanabilmektedir.

Eklampsi ise preeklampsi olan bir kadında başka bir nörolojik nedenlerin bulunmadığı grand mal nöbetlerin gelişimi anlamına gelir. Konvulsiyon genelde yüz

kaslarında kasılma ile başlar. 15 - 20 saniye süren tonik faz ve sonrasında yaklaşık 1 dakika süren apnenin de olduğu klonik faz görülür. Postiktal dönem vardır.

Preeklampsinin risk faktörleri arasında: Önceden geçirilmiş preeklampsi öyküsü, mevcut olan medikal durumlar [pregestasyonel diyabetes mellitus, kronik hipertansiyon, sistemik lupus eritematozus(SLE), antifosfolipit sendromu(APS), kronik böbrek hastalığı, vücut kitle indeksi(VKI)] , çoğul gebelik, nulliparite, ailede preeklampsi öyküsü, plasental yetmezlikle ilişkili daha önceki gebelik komplikasyonları, yardımcı üreme teknolojisinin kullanımı, ileri anne yaşı[20].

2.4.1.Patofizyoloji

Preeklampsi patofizyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte muhtemelen hem anne hem de fetal / plasental faktörleri içerir. Etiyoloji ile ilişkin bazı teoriler önerilmiş[21]. Bunlar;

Anormal trofoblastik invazyon

Koagulasyon anormallikleri

Vasküler endotel hasarı

Kardiyovasküler maladaptasyon

İmmünolojik olaylar

Genetik yatkınlık

Diyet eksiklikleri ve fazlalıkları

2.4.2.Klinik Presentasyon

En çok etkilenen hastalar nullipar hastalardır. Çoğu yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinürisi olan gebeler, 34. gebelik haftası ve üzerinde, bazen de doğum sırasında ortaya çıkar[22, 23] Etkilenen kadınların yaklaşık % 10' u, 34 gebelik haftasından önce (yani erken başlangıç preeklampsi)[22] ve nadiren 20 ila 22 haftanın başlarında bu belirtileri ve semptomları geliştirir. Preeklampsi olgularının yaklaşık % 5' inde belirtiler ve semptomlar ilk defa postpartum dönemde, genellikle

doğumdan sonraki ilk 48 saat içinde görülür[24-26]. Maternal hipertansiyon ve proteinüri derecesi ve hastalığın diğer klinik belirtilerinin varlığı / yokluğu oldukça değişkendir[27].

2.4.3.Tarama Testleri

Genel obstetrik popülasyonda preeklampsi prevalansı nispeten düşük olduğu için (% 1 ile 7), hastalığın gelişimini doğru olarak öngörmek veya hariç tutmak için bir testin çok yüksek duyarlılık ve özgüllüklere ihtiyacı olacaktır. Klinik olarak mevcut testleri değerlendiren çalışmaların sistematik olarak gözden geçirilmesi, genel obstetrik popülasyonun taranması için bu testlerin yeterince doğru olmadığını (yüksek duyarlılık ve özgüllük) ve mevcut çalışmaların genel metodolojik kalitesinin genellikle zayıf olduğu sonucuna varmıştır[28-32]. Bu nedenle, Amerikan Kadın Hastalıkları ve Jinekologlar Koleji (ACOG), bir hastanın preeklampsi gelişme riskini değerlendirmek için laboratuvar ve görüntüleme testlerinin kullanılmasına karşı detaylı bir tıbbi öykü alma tavsiyesinde bulundu[33].

Kanıtlar tüm gebeleri risk altında kabul edip, gebelik boyunca tüm ziyaretlerinde kan basıncını ölçerek rutin taramayı desteklemektedir. Her prenatal ziyarette proteinüri testi yapmak alışılmış bir şeydir; ancak bu uygulama titizlikle değerlendirilmemiştir[28]. İlk prenatal ziyarette proteinüri tespit etmek için idrar tetkiki yapılması önerilir, asemptomatik normotansif hastalarda bir başlangıç oluşturmak ve en azından bir sonraki prenatal ziyarette testi tekrarlamak açısından önemlidir. Buna karşılık, proteinüri varlığı hipertansiyonu olan kadında tanıyı preeklampsi olarak değiştirdiğinden, proteinüri tespit edilmesi anlamlıdır. Preeklampsi tanısı konduktan sonra, proteinüri testi artık tanı veya prognostik olarak yararlı değildir[34].

Preeklampsi öngörüsünde bazı bir takım biyomarkerlar da önerilmiştir. Bunlar plasental disfonksiyon, endotel ve koagülasyon aktivasyonu, anjiogenezis ve sistemik inflamasyon belirteçlerini içermektedir. Anti-anjiyojenik proteinlerinden sEng (soluble endoglin), Flt-1 (kesilmiş VEGF reseptör tip -1) üretimi artar. Anjiyojenik proteinlerden VEGF (vasküler endotelial growth faktör), PlGF (plasental growth faktör) üretimi azalır[35]. Preeklampsinin öngörü güvenilirliğini araştıran birçok araştırmalar yapılmakta ancak sonuçları tutarsız çıkmaktadır.

Uterin arter dopleri, uterin kan akım hızını değerlendirmede yararlı bir metoddur. Anormal kan akımı, artmış uterin arter direnci veya erken diyastolik çentik gösterilmesi ile tanımlanır. Meta-analizler uterin arter Doppler analizinin preeklampsi riskini öngörebileceğini göstermesine rağmen[36-38] bu işin önderlerinin çoğunun erken tanı için bu çalışmalarını gebeliğin erken dönemlerinde yapılmasını önermediği bildirilmektedir[30, 39-42] Bu testin yanlış pozitif oranı oldukça yüksektir[39, 40], bu da aşırı hasta kaygısı ve yüksek sağlık hizmetleri maliyetlerine yol açmaktadır.

Preeklampsinin öngörülmesi için uterin arter Doppler hızı ölçümü kullanımı, yaklaşık 80.000 kadını içeren 74 çalışmanın 2008 sistematik bir derlemesinde en iyi şekilde gösterildi[36]. Bu çalışmalar, preeklampsi gelişme riski düşük ya da yüksek olan kadınlar ve 15 uterin arter Doppler endeksi içermektedir. Yazarlar, uterin arter Doppler ultrasonografinin preeklampsi öngörüsünde ikinci trimesterde ilk trimesterden daha doğru olduğunu bulmuşlardır. Preeklampsi gelişme riski yüksek kadınlarda preeklampsinin genel riski ikinci trimesterde pulsatilite indeksinin uterin arterin çentiklenmesiyle birlikte yükselmesi(duyarlılık % 19, özgüllük % 99, pozitif olasılık oranı [+ LR] 21, negatif olasılık oranı [-LR] 0.82) ile en iyi tahmin edildi ve şiddetli preeklampsi riski ikinci trimesterde artmış direnç indeksi(duyarlılık% 80, özgüllük% 78, + LR 3.7, -LR 0.26) ile en iyi tahmin edildi.

Diğer laboratuvar testleri arasında Down sendromu tarama programlarının önemli bir bileşeni olan maternal serum analit testidir. Artan kanıt, birinci ve ikinci trimesterde açıklanamayan anormal maternal serum analit konsantrasyonlarının (örneğin Gebelikle ilişkili plazma proteini A; PAPP-A) yanı sıra hücre içermeyen DNA seviyelerindeki anormalliklerin de preeklampsi dahil olumsuz gebelik sonuçlarını öngördüğünü ortaya koymaktadır[43-45]. Bu ilişki, rutin doğum öncesi bakım değişikliklerini garanti altına alacak kadar güçlü değildir, ancak biyolojik belirteçler risk tahmini modellerinde kullanılmıştır.

2.5.HELLP SENDROMU

HELLP, yüksek karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı ve mikroanjiopatik hemoliz ile karakterize bir sendroma atıfta bulunan bir kısaltmadır[1]. Muhtemelen şiddetli bir preeklampsi biçimini temsil etmektedir, ancak iki bozukluk arasındaki ilişki hala tartışmalıdır. HELLP sendromlu hastaların % 15 - 20' sinde önceden gelen hipertansiyon veya proteinüri bulunmadığından bazı yazarlar HELLP sendromunun preeklampside ayrı bir bozukluk olduğuna inanmalarına yol açmaktadır[3-5]. Hem ağır preeklampsi hem de HELLP sendromu, enfarktüs, kanama ve rüptür gibi ciddi karaciğer bulguları ile ilişkili olabilir. HELLP, gebeliklerin yaklaşık % 0,1 ila 0,2' sinde ve şiddetli preeklampsi / eklampitik hastaların % 10 ila 20' sinde gelişir.

Geçirilmiş Preeklampsi veya HELLP sendromu öyküsü, HELLP sendromu için bir risk faktörüdür. Artmış HELLP sendromu riski ile ilişkili çeşitli genetik varyasyonlar bildirilmiştir, ancak klinik yönetimde rolü yoktur[46]. Preeklampside farklı olarak, nulliparite HELLP sendromu için bir risk faktörü değildir[47]. Etkilenen hastaların yarısı veya daha fazlası multipardır.

2.5.1.Patogenez

HELLP sendromunun patogenezi belirsizdir. Eğer şiddetli preeklampsinin bir formuysa, muhtemelen anormal plasental gelişimden ve fonksiyondan kaynaklanmalıdır. Patogenezde preeklampsiye benzer şekilde anormal plasentasyona dayandırılmıştır, ancak hepatik inflamasyon ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu preeklampsiye göre daha fazladır[46, 48, 49].

Bir vaka sunumunda şiddetli erken başlangıçlı HELLP sendromu olan bir kadının, kompleman protein C5 inhibitörü olan eculizumab ile tedavisi, belirgin klinik düzelme ve 16 gün boyunca laboratuvar parametrelerinin tam normalleştirilmesi ile ilişkilendirilmiştir[50]. Yazarlar bu müdahaleyi, preeklampsi / HELLP sendromunun sistemik inflamatuvar bir bozukluk olduğu ve kompleman kaskadının önemli bir mediatör olduğu ve kompliyans düzenleyici proteinleri mutasyona uğrayan kadınların şiddetli preeklampsi riski taşıdığı hipotezine dayanarak

seçtiler[51], ve düzenleyici proteinleri mutasyona uğrayan kadınların şiddetli preeklampsi riski taşıdıkları görülmektedir[51].

HELLP sendromlu hastaların % 2' den azında altta yatan etyolojinin fetal uzun zincirli 3-hidroksiacyl CoA dehidrogenaz (LCHAD) eksikliği ile ilişkili olduğu görülmektedir[52, 53]. Bir olgu serisinde fetal LCHAD eksikliği bulunan altı gebelikte ciddi maternal karaciğer hastalığı gelişti (HELLP sendromu veya gebeliğin akut yağ karaciğeri [AFLP]) [54].

Bir başka olguda 19 fetüsün LCHAD eksikliği olduğu seride, 15 annenin (% 79) gebeliklerinde AFLP veya HELLP sendromu gelişti[55]. Bu bulgular HELLP sendromu patogeneziyle ilgili teorilere bilgi verirken, laboratuvar testlerinin HELLP sendromlu kadınların klinik tedavisinde hiçbir rolü yoktur.

2.5.2.Hasta Presentasyonu Ve Klinik Semptomlar

HELLP sendromunun değişken prezentasyonu vardır (Tablo 1). En yaygın semptom midepigastriumda, sağ üst kadranda ve sternum arkasında hissedilen ağrı ve hassasiyettir[2]. Çoğu hastada, özellikle serum aspartat aminotransferaz (AST) ve laktat dehidrogenaz (LDH) belirgin şekilde yükselirse, bulantı, kusma ve halsizlik görülür ve bunlar, nonspesifik bir viral hastalık veya viral hepatitle karıştırılabilir. Daha az görülen belirtiler ve semptomlar baş ağrısı, visual bulgular, sarılık ve asittir(Tablo 1).

Tablo1: HELLP sendromlu hastaların semptom ve bulguları

Semptom/belirti	Frekans/yüzde
Proteinüri	86 - 100
Hipertansiyon	82 - 88
Sağ üst kadranda/epigastrik ağrı	40 – 90
Bulantı – kusma	29 – 84
Baş ağrısı	33 - 61
Visual değişiklikler	10 - 20
Sarılık	5

Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 140 / 90$ mmHg olarak tanımlanır) ve proteinüri, olguların yaklaşık % 85' inde mevcuttur, ancak aksi halde şiddetli HELLP sendromu olan kadınlarda her ikisinin de yok olabileceğini hatırlamak önemlidir[56].

Belirtiler ve semptomlar tipik olarak gebeliğin 28-36. haftaları arasında gelişir ancak ikinci trimester veya doğum sonrası başlangıç da yaygındır.

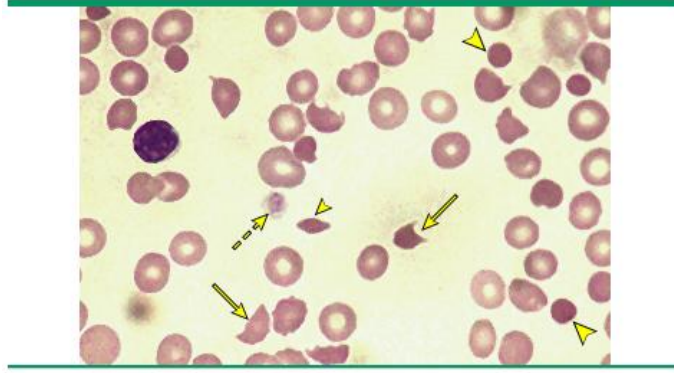
Ciddi maternal morbidite ilk presentasyon olabilir ya da kısa süre sonra gerçekleşebilir. Dissemine intravasküler pıhtılaşma (DİK), plasenta dekolmanı, akut böbrek yetmezliği(ABY), pulmoner ödem, subkapsüler veya intraparakimal karaciğer hematomu ve retina dekolmanı kapsar[2].

2.5.3.Diagnostik Kriter

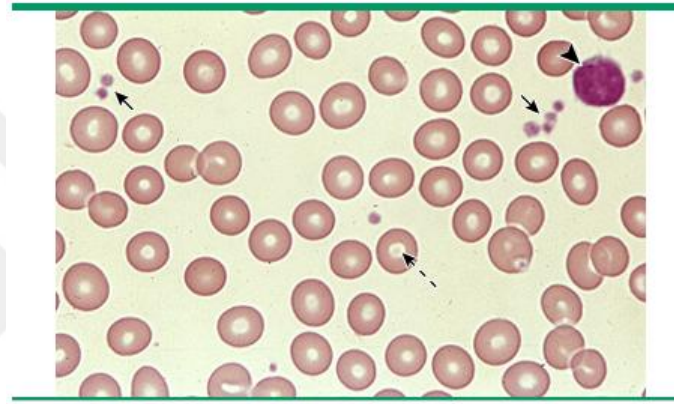
HELLP sendromunun tanısı, gebe bir kadında isminin içinde geçen (mikroanjiyopatik hemolitik kan yayması, karaciğer enzimlerinin yükselmesi ve düşük trombosit sayısı) laboratuvar anormalliklerinin tümünün varlığına dayanır. Triad belirtileri;

Hemoliz

Hastalığın en önemli özelliklerinden biri olan hemoliz, mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA) nedeniyle gelişir. Hasar gören endotel içinden yüksek hızlı geçişin neden olduğu kırmızı hücre parçalanması, intima hasarı, endotel disfonksiyonu ve fibrin birikimi ile küçük damar tutulumunun boyutunu temsil ettiği görülmektedir. Periferik kan yaymasında parçalanmış (şizosit) veya daralmış kırmızı hücrelerin spikula (Burr hücreleri) varlığı, hemolitik süreci yansıtmakta ve MAHA gelişimini kuvvetle akla getirmektedir(Resim1 ve Resim2)[57, 58].



Resim1: Mikroanjiopatik hemolitik anemide periferik yaymada şıştozitlerin gösterimi. Oklar; helmet hücreleri, küçük okbaşı; diğer fragmente kırmızı hücreler, kesikli ok; trombosit, büyük ok başı; mikrosferosit.



Resim2: Normal periferik yayma. ok; trombosit, kesikli ok; santral solukluk, ok başı lökosit.

Polikromatik kırmızı hücreler aynı zamanda kan yaymalarında görülür ve artmış retikülosit sayısı, olgunlaşmamış kırmızı hücrelerin periferik kanın içine kompensatuar salımını yansıtır. Hemoliz yoluyla kırmızı kan hücrelerinin imhası, serum LDH düzeylerinde artışa ve hemoglobin konsantrasyonlarında azalmaya neden olur. Hemoglobinemide veya hemoglobinüri, kadınların yaklaşık % 10' unda makroskopik olarak ayırt edilebilir[59]. Serbest kalan hemoglobin, dalakta konjüge olmayan bilirubine dönüştürülür veya plazmada haptoglobine ile bağlanabilir. Hemoglobin-haptoglobine kompleksi, karaciğer tarafından hızlıca temizlenir ve orta düzeyde hemoliz bile olsa kandaki düşük veya saptanamayan haptoglobine seviyelerine neden olur[60]. Hemolizi teşhis etmek için düşük haptoglobine konsantrasyonu ($< 1 \text{ g / L} - < 0.4 \text{ g / L}$) kullanılabilir[60] ve hemoliz için tercih edilen bir markerdir. Bu nedenle, hemoliz tanısı, yüksek LDH konsantrasyonu ve

konjüge olmayan bilirubin varlığı ile desteklenir, ancak düşük veya saptanamayan haptoglobin konsantrasyonunun gösterilmesi daha belirgin bir göstergedir.

Karaciğer enzim yüksekliği

Karaciğer enzimlerinin yükselmesi, hemolitik süreci ve karaciğer tutulumunu yansıtabilir. Hemoliz yüksek LDH düzeylerine büyük ölçüde katkıda bulunurken, artmış aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri çoğunlukla karaciğer hasarına bağlıdır. Plazma glutatyon S-transferaz-a1 (α -GST veya GST-a1), akut karaciğer hasarında AST ve ALT' den daha hassas bir indikatör sağlayabilir ve daha önce tanınmayı mümkün kılar[61]. Bununla birlikte, α -GST' nin ölçümü yaygın olarak bulunmamaktadır ve rutin tanı yöntemindeki yerini henüz bulamamıştır[59].

Trombositopeni

Gebelikte trombositopeni nedenleri arasında gebelikte gestasyonel trombositopeni (% 59), immün trombositopenik purpura (İTP) (% 11), preeklampsi (% 10) ve HELLP sendromu(<150 bin/ L) (% 12) [62].

HELLP sendromundaki azalmış trombosit sayısı, artan tüketimden kaynaklanmaktadır. Trombositler aktive olur ve hasar görmüş vasküler endotel hücrelerine yapışırlar, böylece daha kısa ömür ile trombosit turnoverı artar[58].

Mevcut verilerde, HELLP sendromunun teşhisi için iki önemli sınıflama vardır(Tablo 2).

Tennessee Sınıflandırma Sisteminde Sibai, "gerçek" veya "komplet" HELLP sendromu için mutlak (sıkı) kriterleri önerdi (Tablo 2)[3, 56].

İntravasküler hemoliz, anormal periferik kan yayması, artmış serum bilirubin ($\geq 20.5 \mu\text{mol} / \text{L}$ veya $> 1.2 \text{ mg} / 100 \text{ mL}$) ve yüksek LDH düzeyleri ($> 600 \text{ birim} / \text{L}$ (U / L)) ile teşhis edilir[3].

Tablo 2: HELLP sendromu sınıflandırılması

HELLP SINIF	Tennessee	Mississippi Sınıflaması
Class I	Trombosit < 100.000 mm ³ AST > 70 IU/L LDH > 600 IU/L	Trombosit < 50.000 mm ³ AST yada ALT ≥ 70 IU/L LDH ≥ 600 IU/L
Class II		Trombosit > 50.000 – < 100.000 mm ³ AST yada ALT ≥ 70 IU/L LDH ≥ 600 IU/L
Class III		Trombosit > 100.000 – < 150.000 mm ³ AST yada ALT ≥ 40 IU/L LDH ≥ 600 IU/L

Mississippi Üçlü Sınıf Sisteminde hastalığın başka bir sınıflandırması, hastalık seyrinde herhangi bir zaman en düşük trombosit sayısına dayanır (Tablo 2).

Sınıf 1 ve sınıf 2, hemoliz (LDH > 600-U/L) ve yükselmiş AST (≥ 70 U / L) konsantrasyon ile ilişkiliyken, sınıf 3 spesifik trombosit sayısına ek olarak sadece LDH > 600 U / L ve AST ≥ 40 U / L gerektirir. Sınıf 3 HELLP sendromu, ilerleme yeteneğine sahip HELLP sendromunun klinik önemli bir geçiş evresi veya bir fazı olarak düşünülür[63].

Tipik laboratuvar anormalliklerinden bazılarında sahip olanlar, yani tümünü karşılamayan kadınlar parsiyel (kısmi) HELLP sendromu olduğu kabul edilir. Bununla birlikte, bu hastalar HELLP sendromunun ekspresyonunu tamamlamak için ilerleyebilir[64]. Durum, basitçe biyokimyasal kanıtlarla teşhis edilebilir[2, 56, 65]. HELLP sendromu, hemoliz bulgularının olmadığı yerde tanımlanmıştır[4]. Farklı tanımların kullanılması yayınlanan verilerin karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır[56].

2.5.4.Ayırıcı Tanı

HELLP sendromu gebeliği komplike eden diğer hastalıklarla karıştırılabilir: AFLP, gastroenterit, hepatit, apandisit, safra kesesi hastalığı, İTP, SLE alevlenmesi, APS, hemolitik üremik sendromu (HUS), trombotik trombositopenik purpura (TTP), pankreatit ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (Tablo 3)[56, 66]. Bunlardan bazıları yüksek anne ölümleriyle ilişkilidir. Tedavileri oldukça farklı olduğu için dikkatli bir klinik öykü ve tanısal değerlendirme gereklidir.

Tablo3: HELLP sendromunun ayırıcı tanısı

	TTP	HUS	HELLP	AFLP
Abdominal ağrı	++	++	++	++
Düşük ADAMST13 aktivite	+ / ++	-	- / +	?
Anemi	++	++	+	+
Yüksek LDH	++	++çok yüksek	++	+ / ++
Yüksek Transaminaz	- / +	- / +	++	++
Ateş	+	-	-	+
Başağrısı/visual değişiklikler	++	-	++	- / +
Hipertansiyon	+ / ++	++	++	-
Sarılık	-	-	+	+
Bulantı-kusma	++	++	++	++
Proteinüri	+ ve hematüri	++	++	-
Trombositopeni	++	++	++	+
vonWillebrand faktör	++	++	-	?
Hipoglisemi	-	-	- / +	++

Gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığının klinik bulguları değişir ve HELLP sendromu ile klinik ve biyokimyasal özellikler arasında belirgin çakışma vardır [55]. AFLP tipik olarak 30 ila 38.gebelik haftaları arasında, 1-2 hafta boyunca halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, mid-epigastrik veya sağ üst karın ağrısı, baş ağrısı ve sarılık öyküsü ile oluşur. Hipertansiyon ve proteinüri genellikle yoktur. Daha detaylı inceleme metabolik asidoz, akut karaciğer yetmezliği ve normal veya orta derecede subnormal trombosit sayısı, uzun protrombin zamanı (PT) ve kısmi tromboplastin zamanı (PTT), düşük serum fibrinojen ve antitrombin konsantrasyonları ile düşük dereceli DİK ortaya koymaktadır.

Anormal kan testleri lökositoz, yükselmiş kreatinin, ürik asit, karaciğer enzimleri örneğin AST, ALT, alkalin fosfataz ve bilirubin içerir[55, 67]. Hipoglisemi ve PT süresinin uzaması, AFLP' yi HELLP sendromundan ayırt edebilir [55]. Karaciğerin ultrason muayenesi şiddetli AFLP vakalarında artmış ekojeniteyi gösterebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT), karaciğerde azalmış veya diffüz zayıflama gösterilebilir. Teşhisi doğrulamak için standart prosedür olarak karaciğer biyopsisi önerilir, ancak kabul edilebilir bir hemostatik fonksiyon gerektirir[67]. Gastrointestinal kanama, ABY ve pankreatit AFLP' yi komplike edebilir. Çoğu kadın doğumdan sonraki 1 ila 4 hafta içinde düzelir, ancak AFLP bir sonraki gebelikte tekrarlayabilir[55].

İTP, trombositopeni, purpura ve peteşi ile kanama bozukluğu olarak kendini gösterebilen klinik bir tablodur. Gebelik İTP insidansını arttırmaz ve önceden var olan hastalığı alevlendirmez. Çok düşük trombosit sayısı ile bile, çoğu durumda maternal veya fetal morbidite veya mortalite yoktur[62, 68]

HUS ve TTP, hamilelikte geç dönemde ortaya çıkan trombositopeni, anemi ve böbrek yetmezliği HUS ve TTP'de görülebilir. HUS çoğu durumda, Escherichia coli O157: H7 tarafından üretilen belirli bir enterotoksin nedeniyle çocuklarda ve adolesanlarda ortaya çıkar. TTP ve / veya HUS, ağır trombositopeni, şiddetli anemi ve AST' nin minimal yükselmesi ile birlikte yükselmiş LDH düzeyleri olan tüm gebelerde düşünülmelidir (Tablo 4)[64]. HUS deki mikrovasküler hasar başlıca böbreklerde dir. Gebelik sırasında nadir görülen bir durum olan TTP, nörolojik işlev bozukluğu(baş ağrısından görme bozukluğu, konfüzyon, afazi, geçici güçsüzlüğe kadar olan anormallik spekturum içerir), ateş, karın ağrısı ve kanama ile karakterizedir. Bu herediter duruma yönelik spesifik testler (ADAMTS13 enzim yokluğu) rutin klinik laboratuvarlarda kolaylıkla bulunmamaktadır[67]. TTP, HUS ve şiddetli preeklampsi veya HELLP arasındaki ayırım terapötik ve prognostik nedenlerle önemlidir. Bununla birlikte, klinik ve histolojik özellikler o kadar benzerdir ki doğru tanı koymak çoğu zaman zordur; Dahası, bu bozukluklar aynı anda ortaya çıkabilir.

Başlangıç zamanı fikir verebilir. TTP' nin başlangıcı gebelikte preeklampsi veya HELLP sendromunun başlangıcından daha erken olma eğilimindedir: Gebelikte TTP' nin yaklaşık % 12' si birinci trimesterde, ikinci trimestrede % 56' sı

ve üçüncü trimesterde / postpartum dönemde % 33' ünde meydana gelirken, preeklampsi-HELLP sendromu gebeliğin 20. haftasından önce görülmez ve çoğu olguya üçüncü trimesterde tanı konur[69].

Sistemik lupus eritematozus(SLE) hafif-ağır klinik bulguları olan, kapillerlerde antijen-antikor komplekslerinin birikimi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. SLE, çoklu organ sistemlerini (böbrekler, akciğerler, kalp, karaciğer ve beyin) etkileyebilir. Lupus nefritli kadınlarda klinik ve laboratuvar bulgular şiddetli preeklampsiye benzerdir. Olguların % 30 - 40' ında antifosfolipid antikorları (lupus antikoagülan ve / veya antikardiyolipin antikorları) bulunurken, SLE' li kadınların % 14 - 23' ünde hemolitik anemi ve % 40 - 50' sinden trombositopeni görülmektedir. Nöbetlere yol açabilecek vaskülit ve / veya serebrovasküler oklüzyon nedeniyle serebral lezyonlar ve semptomlar gelişebilir. APS olarak adlandırılan antifosfolipid antikorları, tekrarlayan tromboz (damarlarda ve damarlarda) ve gebelik kaybıyla ilişkilidir[67].

Ayrıncı tanıda laboratuvar bulguları; TTP, HUS ve HELLP sendromunu ayırt etmek için koagülasyon anormalliklerinden faydalanabilir.

- HELLP trombositopeni ile ilişkilidir ve şiddetli vakalarda, PT ve aPTT' nin devam eden uzamasında DİK olabilir. Buna karşılık, TTP ve HUS izole trombosit tüketimiyle ilişkilidir; Bu nedenle, trombositopeni görülmesine rağmen, PT ve aPTT' nin uzaması tipik olarak yoktur.
- Periferik yaymada şistosit yüzdesi TTP' de (% 2 ila 5) HELLP sendromundan (% 1' den az) daha sıktır[70].
- Şiddetli ADAMTS13 eksikliği (aktivite < % 10) TTP tanısı ile tutarlıdır. Bununla birlikte, bu test birkaç gün sürebilir ve TTP' nin öntanısı olan hastalarda plazma değişimiyle acil tedavi başlatılmalıdır. Hematolog ile konsülte edilerek plazma değişimini gerçekleştirebilecek bir tesise transferi tavsiye edilir.
- Şiddetli böbrek yetmezliği, HUS düşündürür.
- Yalnızca AST yükselmesi ile yüksek bir LDH düzeyi, TTP ile HELLP sendromundan daha uyumludur[64].

2.5.5.Hellp Sendromunun Komplikasyonları

HELLP sendromu, hem maternal hem de yenidoğan komplikasyonlarıyla ilişkilidir. Bildirilen ciddi komplikasyonların sıklığı tablo 4' de özetlenmiştir[2].

Tablo 4: Maternal komplikasyonlar ve sıklığı

Komplikasyonlar	Sıklık%
DİK	21%
Ablasyo plasenta	16%
Akut renal yetmezlik	8%
Ciddi asit	8%
Pulmoner ödem	6%
Plevral efüzyonlar	6%
Beyin ödemi	1%
Retinal yırtık	1%
Laringeal ödem	1%
Subkapsuler karaciğer hematomu	1%
Erişkin respiratuar distres sendromu	1%
Maternal ölüm	1%

Ciddi maternal morbidite riskini % 75' den fazla olduğunu gösteren laboratuvar eşikleri, LDH konsantrasyonu > 1400 U / L, AST > 150 U / L, ALT > 100 U / L ve ürik asit konsantrasyonu > 7.8 mg / 100 ml (> 460 µmol) dir[71]. İlginçtir, baş ağrısı, görsel değişiklikler, epigastrik ağrı ve bulantı-kusma gibi klinik semptomların, laboratuvar parametrelerine göre olumsuz maternal sonuçların daha iyi predikte ettiği öne sürülmüştür[71].

Yaygın ve ciddi maternal komplikasyonlar arasında plasenta dekolmanı, DİK ve sonrasında gelişen postpartum şiddetli kanama görülür (Tablo 4) [72]. Bilateral kalıcı görme kaybı ile ilişkili retinopati (Pursher benzeri), gebelik sırasında nadir görülen bir oftalmik komplikasyondur[73].

Eklampsinin görülme sıklığı % 4 - 9 arasında gösterilmiş[74]. Gebelik sırasında inme riski artmaz. HELLP sendromunun hayatı tehdit eden nörolojik komplikasyonları nadirdir, ancak büyük serebral veya beyin sapı kanaması, tromboz ve beyin fitiği ile komplike olan beyin ödemi veya enfarktüsü [71]içerir.

Sezaryen uygulanan HELLP sendromlu kadınlarda yara hematomu ve enfeksiyon sık görülür[74].

Gebelikte subkapsüler karaciğer hematomunun spontan rüptürü nadirdir, ancak yaşamı tehdit eden komplikasyon, 250.000 doğumda bir ile 40.000 doğumda bir (1/250.000-1/40.000) arasında meydana gelir[75] ve HELLP sendromlu vakaların yaklaşık % 1 - % 2' sinde görülür. Rüptür genellikle sağ karaciğer lobunda görülür[2, 56, 75]. Belirtiler aniden ortaya çıkan şiddetli epigastrik ve sırta yayılım gösteren sağ üst kadranda ağrı, sağ omuz ağrısı, anemi ve hipotansiyondur. Bu durum, ultrason, BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) muayenesi ile teşhis edilebilir[75]. Postpartum dönemde de hepatik rüptür görülebilir[76].

Vasküler endotelin ve trombositlerin aktivasyonu, hemoliz ve karaciğer hasarı, her biri DİK' e yatkın olan HELLP sendromunun temel patofizyolojik özellikleridir. Retrospektif bir kohort çalışmasında, HELLP sendromlu gebelerin % 38' inde DİK (trombosit $<100.000 / \text{mm}^3$, düşük serum fibrinojen konsantrasyonu ($< 3 \text{ g / L}$), fibrin parçalanma ürünleri (FDP) ($> 40 \mu\text{g / ml}$) gelişti = 40 mg / L) en sık plasenta dekolmanı ile ilişkili bulundu[4]. Düşük antitrombin konsantrasyonu, karaciğer fonksiyon bozukluğu ile sentezin azalması ve DİK' de artmış tüketim nedeniyle ortaya çıkabilir.

Bu komplikasyonlar birbirine bağımlıdır: plasenta dekolmanı, DİK' in ortak bir obstetrik etyolojisi olup, bu da ABY' yi indükleyebilir. ABY pulmoner ödeme neden olabilir. Kan transfüzyon ihtiyacını da artırır[56, 77].

Akut böbrek yetmezliğine katkıda bulunan bir faktörde mikroanjyopati ve DİK' dir[78-80]

Retina dekolmanı, vitreus kanaması ve kortikal körlük gibi görme bozuklukları DİK' in muhtemelen katkıda bulunduğu nadir komplikasyonlardandır[63].

HELLP sendromu ile komplike olan 442 gebelikten oluşan geniş retrospektif kohort çalışmasında maternal mortalite % 1.1 bulunmuş[2].

Fetal / neonatal uzun dönem prognoz, HELLP den ziyade doğumdaki gestasyonel yaşla ve doğum kilosu ile en fazla ilişkili bulunmuştur[65, 81-83] Bronkopulmoner displazi (BPD), serebral hemoraji ve devam eden ductus arteriosus gibi preterm doğum sonrasında görülen tipik komplikasyonlar görülür. HELLP

sendromlu kadından doğan yenidoğanların çoğunun normal uzun vadeli gelişimi vardır.

Maternal laboratuvar parametreleri fetal mortaliteyi öngörmemektedir. Prematüre yaygındır (% 70; %15' i 27 haftadan önce doğum) [65] ve intrauterin büyüme kısıtlaması ve plasentas dekolmanı sekeliyle komplike olabilir[83].

Genel perinatal mortalite % 7 ila 20' dir; prematürite(özellikle 32 haftanın altında doğanlarda perinatal mortalite en yüksek) intrauterin büyüme kısıtlaması ve plasenta dekolmanı perinatal ölümün önde gelen nedenleridir[56]

Lökopeni, nötropeni ve trombositopeni görülebilir. Trombositopeni hem intraventriküler hemoraji (IVH) hem de uzun dönem nörolojik komplikasyonlar için önemli bir risk faktörüdür. Maternal HELLP fetal / neonatal karaciğer fonksiyonunu etkilemez.

2.5.6.Hellp Sendromlu Gebenin Yönetimi

HELLP sendromu ile başvuran hastaların yönetimi hayli tartışmalıdır. Gerçek HELLP sendromuna sahip kadınların klinik seyri ilerleyici ve bazen de annenin genel durumunda ani kötüleşme ile seyredebilmektedir[2, 63]. Tedavisi doğumdur.

4 büyük seçenek vardır ki bu durumlarda hemen doğum kararı verilmesi konusunda konsensüs sağlanmıştır[56]. Bunlar;

- 34 haftanın üstü, 23 haftanın altı

- Fetal ölüm

- Güven vermeyen fetal durum

- Şiddetli maternal durumlar(antihipertansif ilaçlarla yapılan tedaviye rağmen > 160/110 mmHg kan basıncı olması, sebat eden veya kötüleşen klinik semptomların olması, renal fonksiyonların bozulması, şiddetli asit, plasenta dekolmanı, oliguri, pulmoner ödem, eklampsi, DİK, multiorgan disfonksiyonu, karaciğer enfarktüsü, karaciğerde kanama varlığını içerir)

Bunun dışında fetüs ve annenin stabil kaldığı, 34. Gebelik haftası ile 23. Gebelik haftası arasında, hafif-orta dereceli HELLP sendromlu hastaların

yönetiminde fikir ayrılıkları devam etmektedir. Fetal akciğer maturasyonu için kortikosteroid uygulaması sonrasında 24 saat içinde doğumu önerenler mevcuttur[56, 84].

2.5.6.1.Konservatif yönetim (> 48 saat)

HELLP sendromlu kadınların hemen doğurtulması ile birlikte konservatif tedaviyi destekleyenler mevcuttur. Agresiv tedaviyle(tanı konar konmaz hemen doğum) konservatif tedaviyi karşılaştırmayı amaçlayan geniş randomize klinik çalışmalar eksiktir. 34 gebelik haftasını tamamlamadan önce bekleme tedavisi, yakın anne ve fetus gözetiminde (örneğin, volüm genişleticiler, antihipertansif tedavi, ultrason ve Doppler muayene) üçüncü basamak bakım ünitelerinde gerçekleştirilirse seçilmiş vakalarda kabul edilebilir bir seçenek olabilir

HELLP sendromunun laboratuvar anormallikleri, bekleme yönetimi uygulanan hastalarda tersine döndüğü gösterilmiş ve ciddi maternal komplikasyonlar, dikkatli anne izleme ve zamanında müdahale ile seyrek görülmüş. Riskler dikkatlice tartışılmalıdır. Aslında bekleme yönetimin amacı neonatal morbidite ve mortaliteyi iyileştirmektir. Ancak genel perinatal sonuçlarda iyileşme gösteren bir kanıt yoktur[56] ve bekleme yönetiminden maternal fayda da yoktur. 2 çalışma da bunu desteklemektedir:

- İnvaziv hemodinamik monitorizasyon altında farmakolojik vazodilatör ve volüm genişleticiler ile tedavi edilen 34 haftanın altında HELLP sendromu olan 128 kadını içeren çalışmada[85], 48 saat içinde hastaların 22 / 128' inde (% 17) doğum gerekmiştir; Kalan hastaların gebelik uzatma süreleri ortanca değeri 15 gündür. Maternal mortalite ya da ciddi maternal morbidite görülmemesine rağmen, kadınların yarıdan fazlası (55 / 102), bekleme yönetimi ile laboratuvar anormallikleri tam tersine döndüğü gösteriştir, 11 fetal ve 7 neonatal ölüm meydana gelmiştir.

- Başka seride[86, 87], 35 hafta altında HELLP sendromlu 41 kadın bekleme yöntemi uygulandı. Doğum 14 / 41(% 34) 48 saat içinde gerekti, kalan hastaların 3 gün median gebelik uzaması vardı ve yarısından fazlası (15 / 27)

laboratuvar anormalliklerinin tersine dönüştürülmüştür. Ciddi anne morbiditesine rastlanmamış, ancak, 10 fetal ölüm rapor edilmiştir.

2.5.6.2.Kortikosteroid tedavisi

Kortikosteroid (CS) tedavisi için 3 seçenek için önerilmektedir:

- 1) Fetal akciğer maturasyonunu desteklemek için standart CS tedavisi
- 2) Annenin yüksek doz deksametazon tedavisi
- 3) Maternal morbiditeyi azaltmak ve iyileşmeyi hızlandırmak için tekrarlanan dozlarla tedavi.

Altta yatan duruma bakılmaksızın, preterm doğum (< 37 gebelik haftası), fetal akciğerlerde yetersiz surfaktan üretimi nedeniyle yenidoğanlarda respiratuar distress sendrom(RDS) riski taşır. Prenatal CS tedavisinin, surfaktan lipid-protein yolağının farklılaşmasına ve akciğer kompliyansında artışlara yol açarak fetal akciğer maturasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir. Fetal akciğer, CS' nin olgunlaşmayı "tetikleme" için biyolojik olarak hazır olmalıdır. İnsanlarda, akciğerlerin biyolojik hazırlık penceresi en sık gebeliğin 26 ila 33. haftalarında görülür[88]. Bunun için önerilen rejimler:

- Betametazon – 12 mg IM 24 saat ara ile 2 doz
- Deksametazon – 6 mg IM 12 saat ara ile 4 doz

Literatürde HELLP sendromunda kortikosteroid kullanımını öneren araştırmacılar farklı rejimler(metodoloji, kullanma zamanı, ilaç seçimi) sunmaktadır.

Fetal akciğerlerin maturasyonunu hızlandırmanın yanı sıra CS tedavisinin olumlu maternal etkileri olduğu öne sürülmüştür: ödemi azaltır, endotelial aktivasyonu inhibe eder ve endotel disfonksiyonunu azaltır, trombotik mikroanjyopatik anemiyi önler ve sitokin üretimini inhibe eder ve böylece HELLP sendromunda anti-inflamatuvar etkilere neden olur[89]. Bu açıdan bakıldığında HELLP sendromu gelişen annenin CS ile tedavisi teorik açıdan çekici görünmektedir.

İlk retrospektif ve küçük randomize çalışmalar, glukokortikoid kullanımı laboratuvar(özellikle trombosit sayısında) ve klinik parametrelerde daha hızlı iyileşme ile ilişkili olabileceğini, maternal morbiditeyi azalttığını ortaya koymuştur[84, 89-91].

HELLP sendromlu hastalarda maternal sonucu iyileştirmek için deksametazon kullanımını değerlendiren daha sonra yapılan büyük, iyi tasarlanmış, randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik araştırmalar tarafından desteklenmemektedir[92, 93].

- İlk çalışmada, Fonseca ve arkadaşları 20 gebelik haftasının üzerinde HELLP sendromlu totalde 132 kadın (n: 60 antepartum, n: 72 postpartum) randomize olarak deksametazon veya plasebo almak üzere belirlendi; doğum sonrası kadınlara doğum sonrası dozlar veya plasebo verildi. Tüm hastaların trombosit sayıları 100.000 hücre / μL altında, AST > 70 U / L ve laktat dehidrogenaz (LDH) > 600 uluslararası ünite / L'den üzerindeydi. Bu araştırmanın ana bulguları;

-Deksametazon, trombosit oranlarını ve taze dondurulmuş plazma transfüzyonlarını ne önemli ölçüde azalttığını ne de laboratuvar testinde iyileşme zamanının kısalttığını gösterilmemiştir. Hastanede kalış süresi, maternal komplikasyonların (akut böbrek yetmezliği, pulmoner ödem) süresini azaltmamıştır. Bu çalışma daha önceki küçük çalışmaların olumlu sonuçlarını doğrulayamadı. Yüksek dozda deksametazonun rutin kullanımını desteklemedi. Bununla birlikte, alt grup analizi yapıldığında şiddetli HELLP (trombosit sayısı <50,000 hücre / mm^3) olan hastalarda, deksametazon verilen hastaların kontrollerden daha hızlı trombosit sayımı ve daha kısa hastanede kalma oranına sahip olduğu gösterildi. Bunun randomizasyon yapılırken hastalığın şiddeti dikkate alınmadığından kaynaklandığı düşünüldü. Daha ayrıntılı prospektif çalışmalarda ihtiyaç vardır.

- İkinci çalışmada ise, HELLP sendromlu 114 postpartum kadın, randomize olarak, deksametazon (10 mg) veya plasebo diye 2 gruba ayrıldı. Deksametazon kullanımı, HELLP sendromlu hastaların doğum sonrası iyileşmelerini hızlandırmadı: laboratuvar veya klinik parametrelerin, maternal komplikasyonların sıklığının, rescue terapi ihtiyacı veya hastaneye yatma süresinin ilaç ve plasebo grupları arasında fark yoktu[93].

Buna ek olarak, Hellp sendromlu kadınlarda kortikosteroidleri plasebo / tedavi almayanlarla karşılaştıran 11 denemenin Cochrane incelemesi gruplar arasında fark bulamamıştır, maternal ölüm oranı veya ciddi maternal morbidite veya perinatal

/ neonatal ölüm oranlarında anlamlı bir sonuç elde edilemediğini ve esas klinik sonuçlar üzerinde fayda sağladığına dair açık bir kanıt olmadığını belirtti[94]. “The American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy” anne trombosit sayısını yükseltmek için gebeliğin 34. haftasından önce deksametazonun haklı olabileceğini belirtti.

HELLP sendromundaki hastalığın modifikasyonu için CS tedavisinden elde edilen faydalar bireysel olarak mevcut altın standart olan anında doğumla karşılaştırılmalıdır. HELLP sendromunun CS tedavisini destekleyen kesin kanıt yoktur. Sibai 24-34 haftalar arasında CS tedavisinin ve maternal stabilizasyonun ardından 24 saat sonra doğumun indiklenebileceği savunulmaktadır[56]. Kortikosteroid uygulaması için kısa bir gecikme güvenli gibi gözükmektedir[95] de hastalığın ilerlemesi genellikle bazen hızlı maternal bozulma ile ortaya çıktığı için, doğumları 48 saatin ötesine ertelenmesi akılcı olmaz.

2.5.6.3.HELLP sendromlu bir kadına pratik yaklaşım

İlk adım hastayı değerlendirmektir. Klinik annenin durumu, gebelik haftası (ultrason ile tespit edildi), doğum eylemi varlığı ve servikal Bishop skoru belirlenmelidir. Laboratuvar değerlendirme tam kan sayımı, platelet sayımı, koagülasyon parametreleri, AST, LDH, haptoglobün ve idrar analizi içermelidir. Kan basıncı ölçümü, ultrason muayenesi ve fetal değerlendirme testleri(kardiyotokografi ve dopler muayene) çok önemlidir[72]. Sıradaki adım anneyi iv sıvılar, antihipertansif ilaç (labetalol yada nifedipin gibi) ve konvülsiyonları önlemek için magnezyum sülfat ile klinik durumu stabilize etmektir[56, 72]. Annenin vital bulgularının yakın monitörizasyonu ve sıvı balansı takibi çok önemlidir[72].

Kan basıncı sistolik 160 mmhg, diyastolik 105 mmhg altında kalacak şekilde tedavi edilmelidir. Hipertansiyon genellikle hidralazin, labetalol veya nifedipin veya şiddetli vakalarda sodyum nitroprusid ile kontrol edilebilir[1]. Hidralazin; 5 mg bolus doz ve 15 - 20 dakikada bir maksimum 20 mg olacak şekilde tekrarlanmalıdır. Kan basıncı değerleri 15 dakikada bir tekrarölçülmeli ve hidralazinin yeterli geldiği düşünülmez(kan basıncı yeterli düzeyde azalmamış veya baş ağrısı semptomu geliştirse) ise labetalol veya nifedipin tedavisine geçilir. Labetalol için önerilen doz

intravenöz 20 - 40 mg 10 - 15 dakikada bir maksimum 220 mgdır. Nifedipin için 10 - 20 mg oral yol ile 30 dakikada bir maksimum 50 mg olacak şekildedir. Hasta yakın monitörize edilmelidir.

Nöbet profilaksisi için önerilen rejim Magnezyum Sülfatın yükleme dozu 20 dakika içersinde 6 gr ve ardından idame dozu 2 gr / saat olacak şekilde intravenöz infüzyon şeklindedir. Hastaya gözlem sürecinin başında magnezyum sülfat başlanmalıdır. Gebeliğin 24. ve 32. haftaları arasındaki gebeliklerde fetal / neonatal nöroproteksiyon için de verilir. Hastalar doğumda ve doğumdan sonra da en az 24 saat magnezyum sülfat tedavisi almalıdır.

HELLP sendromu tanısı teyit edildiğinde doğumun aciliyetine karar verilir. “Anne stabil mi? Bebek stabil mi? Kısacası doğum hemen gerçekleşmeli mi yoksa kortikosteroid tedavisi etkisini beklemek için 48 saat sonrasına mı ertelenmeli?” Değerlendirmeleri yapılmalıdır.

Doğum kararı verdiğimiz hastalarda doğum şeklinin nasıl olacağı konusu az ya da çok deneyime ve yerel geleneklere bağlıdır. Genel bir mutabakat yoktur. HELLP sendromu acil sezeryan endikasyonu değildir. Doğum yolu, servikal durum, obstetrik öykü, maternal ve fetal durum gibi obstetrik endikasyonlarla seçilmelidir. Doğum eyleminde olan veya membran rüptürü olup bishop uygun olan verteks geliş bebeklerde, anne ve fetüs stabil ise vajinal doğum tercih edilendir. Gebeliğin 30. haftasından önce HELLP sendromu geliştiren kadınlarda ve oligohidramnions ve / veya olumsuz Bishop skoru tanısı konanlarda sezaryen yapılmalıdır[56].

Doğum indüksiyonu denenebilir. Ancak servikal olgunlaştırıcı ajanlar kullanıldığında bile, bu gebeliklerin indüksiyonu genel olarak yüksek bir başarısızlık oranına sahiptir ve çoğu zaman uzar ve böylece anne ve fetüsü ciddi HELLP sendromunun komplikasyona daha fazla maruz kalma riskiyle karşı karşıya kalır[64]. Bu kadınlarda subfasyal ve yara hematoma riski yüksek olduğu için bazı cerrahlar sezaryende doğum yaparken subfasyal drenaj yapar ve ameliyattan sonraki ilk 48 saat boyunca kesiyi açık bırakır[3].

2.5.6.4. Anestezi / analjezi

Trombositopeni ve koagülasyon anormallikleri, doğum eylemi ve doğum için nöraksiyel analjezi / anestezi kullanımını engelleyebilir. Nöraksiyel anestezi

uygulamak için gerekli minimum trombosit sayısı bilinmemektedir ve uygulama değişmektedir. Bu hastalar için nöraksiyel ve genel anestezi kullanımı ayrı olarak gözden geçirilmiştir.

İntravenöz uygulanan opioidler, intramusküler uygulama ile veya nöraksiyel anestezi yerleştirilmesi, nöraksel kateter çıkartılması veya pudental sinir bloğu yerleştirilmesi ile ortaya çıkabilen maternal kanama riski olmadan ağrıyı hafifletir. Bununla birlikte, epizyotomi yapmak veya perineyi onarmak için anesteziklerin perine içine sızdırılmasına karşı kontrendikasyon bulunmamaktadır[64]. ancak Hematom formasyonu ve kanama riski yüksek olduğundan Pudental blok kullanımı kontrandikedir.

2.5.6.5.Trombosit transfüzyonu endikasyonları

Trombositopeni olan aktif kanama hastalarında trombosit transfüzyonu yapılmalıdır. Trombosit sayısı 20.000 mm^3 ' den az ise doğum sırasında aşırı kanamanın önlenmesi için trombosit transfüzyonu endike olabilir, ancak bu ortamda profilaktik trombosit transfüzyonu için eşik tartışmalıdır. Karar, hastaya özgü faktörlere bağlı; hematoloji servisiyle istişare yardımcı olabilir. Kan Bankası'na platelet transfüzyonlarının gerekli olabileceğini bildirmek de yararlıdır.

Sezaryen doğum planlanırsa trombosit transfüzyonu gerekebilir. Bazı uzmanlar, preoperatif trombosit sayısının 40.000 ' den 50.000 mm^3 ' den daha fazla olması için trombosit transfüzyonunu önerir[56], ancak nöraksel işlem öncesi minimum sayı tartışmalıdır ve trombosit konsantrasyonuna ek olarak faktörlere bağlıdır.

Trombosit yarılanma ömrü kısaldığı için tekrarlayan transfüzyonlar gerekmez. Cerrahi uygulanacak hastalarda öncesinde trombosit değerlerinin düzeltilmesi önemlidir[64].

2.5.6.6.Diğer tedavi seçenekleri

Antitrombin ile tedavi, preeklampsi için olası bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir. Şiddetli preeklampsi ile ilgili randomize bir çalışmada, antitrombin

desteğinin hiperkoagülabileiteyi düzeltebileceği, prostasiklin üretimini tetikleyebileceği, trombin kaynaklı vazokonstriksiyonu düzenleyebileceği, fetal durumunu iyileştirebileceği (fetal biyofiziksel profili iyileştirmesi, fetal distressini azaltması) ve fetal büyümeyi destekleyebileceği gösterilmiştir[96]. Antitrombin' in heparin kullanımının aksine, kanama riskini artırdığı gösterilememiştir. Bununla birlikte, antitrombin tedavisi şimdiye kadar HELLP sendromlu kadınlarda randomize çalışmalarla araştırılmamıştır. HELLP sendromlu kadınların antitrombin tedavisinden elde edilecek potansiyel yarar, gelecekte iyi tasarlanmış çok merkezli çalışmalarda test edilmesi mantıklı bir hedeftir.

HELLP sendromunda glutasyon düzeylerinin düştüğü belgelenmiştir. Hücre içi glutasyonun artırılması hidrojen peroksitin hasar görmesini önleyebilir. Gelecekte, preeklampsi ve HELLP sendromu bulunan hastalarda glutasyon düzeylerinin normale dönmesi umut verici bir tedavi olabilir[61]. Pulmoner ödem, erken hemodiyaliz uygulanarak daha etkin bir şekilde tedavi edilebilir. Magnezyum sülfatın utero maruziyetinin serebral palsy gelişimine karşı koruyucu olabileceği ilginçtir [140,141].

2.5.6.7.Postpartum seyir

Doğumdan sonra, annenin semptomları ve belirtileri 48 saat içinde iyileşmeye başlar, ancak uzun süreli bir seyir mümkündür(özellikle komplike olanlarda). Doğum sonrası yakın izlem sıkı monitörizasyonda en az 48 saat tutulmalıdır. HELLP sendromlarının yaklaşık % 30' u doğumdan sonra gelişir; çoğunluk ilk 48 saat içinde. Bununla birlikte, başlangıç zamanı, doğumdan sonra birkaç saat ile 7 gün arasında değişebilir[97]. Antikonvulsif tedavi gerekirse 48 saat boyunca verilmelidir. Ablasyo plasenta ile beraberinde DİK gelişen, şiddetli trombostopenisi olan ve böbrek fonksiyonlarında bozukluğu olan hastalar pulmoner ödem açısından risk altındadırlar[77, 80]

Trombosit sayısında azalma doğumdan 24 ila 48 saat sonra devam ederken, serum LDH konsantrasyonu genellikle doğumdan 24 ila 48 saat sonra pik yapar[98].

HELLP sendromu olan kadınların çoğunda maternal trombosit sayıları sürekli azalır doğumdan hemen sonra 3. günde artma eğilimi devam etmektedir[71]. Post-

partum HELLP sendromlu kadınlarda, böbrek yetmezliği ve pulmoner ödem riski doğum öncesi başlangıçlılara göre anlamlı olarak artmaktadır [77, 80].

Doğum sonrası 72 saatten uzun süre bilirubin veya kreatinin düzeyinde ilerleme gösteren HELLP sendromlu kadınlar taze dondurulmuş plazma ile plazma değişiminden yararlanabilir [99]. Hemoliz devam etmesi kalıcı trombositopeni ve hipoproteinemi durumunda post-partum eritrosit ve trombosit idamesi ve albümin takviyesi standart tedavi rejimleridir[58, 72].

2.5.6.8.Sonraki gebeliklerde tekrarlama

HELLP sendromu olan 512 kadından alınan bireysel hasta verilerinin 2015 meta-analizi, yine gebe kalanların % 7' sinde bir sonraki gebelikte HELLP sendromu geliştirdiğini ortaya koymuştur[100]. Ek olarak, % 18 preeklampsi ve % 18 gestasyonel hipertansiyon geliştirdi.

Retansiyon - Hiçbir tedavinin tekrarlayan HELLP sendromunu önlediğine dair bir kanıt yoktur, ancak veriler sınırlıdır. Sibai, HELLP sendromunu ciddi preeklampsi olarak kabul eder ve preeklampsi riskini azaltmak için gelecekteki gebeliklerde düşük doz aspirin reçete eder.[64]

3. MATERYAL VE METOD

İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları ek hizmet binasında Aralık 2012 ile Mart 2018 tarihleri arasında doğum yapan ve HELLP sendromu tanısı alan hastalar retrospektif olarak sistem ve dosya üzerinden incelendi. Çalışma Bakırköy Dr. Sadi Konuk Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2017/296 protokol kodu ile 2017-13-10 nolu karar alınarak yapıldı. Çalışmaya 20. gebelik haftasından küçük gebeler ile bilinen hepatik ve renal hastalığı olan gebeler dahil edilmedi. Toplamda 50 hasta incelendi.

HELLP Sendromu tanısı aşağıdaki 3 kriterin birlikte bulunması ile kondu:

1-)Hemoliz

- Artmış bilirubin > 1.2 mg / dl
- Artmış laktik dehidrogenaz > 600 IU / L

2-)Artmış Karaciğer Enzimleri

- AST yükselişi 70 IU / L veya daha fazla

3-)Trombositopeni

- Trombosit sayısı < 100.000 mm³

Bu kriterlerin hepsini karşılayan hastalara komplet HELLP sendromu, 1 yada 2 kriteri karşılayan hastalar parsiyel HELLP sendromu tanısı konuldu.

Hastaların dermografik verileri, yaş, gravide, parite, gebelik haftası, vücut kitle indeksi(VKI), başvuru anındaki ve sonrasındaki klinik bulguları, doğum şekli, hastanede kalış süresi, yoğun bakım ihtiyacı kayıtlardan kontrol edildi. HELLP sendromlu hastaların labaratuvar parametrelerinin analizi yapıldı. Maternal komplikasyonlar (kanama, dissemine intravaskuler koagulopati, plasenta dekolmanı, akut böbrek yetmezliği, akciğer ödemi, ARDS, beyin ödemi, intraserebral kanama, subkapsüler veya intraparenkimal karaciğer hematomu ve retina dekolmanı gibi), transfüzyon ihtiyacı kaydedildi.

Akut böbrek hasarı (ABH) tanısı için, KDIGO Rehberi baz alındı. Aşağıdakilerden herhangi birisinin varlığı ABH olarak tanımlanır:

- 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinde ≥ 0.3 mg/dl artış olması
ya da
- Son 7 gün içerisinde ortaya çıktığı bilinen ya da tahmin edilen serum kreatinin düzeyinde bazale göre ≥ 1.5 kat artış olması
ya da
- İdrar çıkışı 6 saattir $< 0,5$ ml/kg/saat

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

- Düşük trombosit sayısı ($100.000 /\text{mm}^3$)
- Düşük fibrinojen değeri (<300 mg/dL)
- Pozitif D-Dimer (≥ 40 mg/dL)
- Uzamış protrombin (≥ 14 sn) zamanı
- Uzamış parsiyal tromboplastin zamanı (≥ 40 sn)

Perinatal sonuçlar kliniğimizde takip edilmeden direk dış merkez yenidoğan ünitesine sevk edilen yenidoğanlar olması ve mevcut arşiv kayıtlarından ulaşılabildiği kadarıyla kaydedildi. Apgar skoru, doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, neonatal komplikasyonlar(respiratuvar distres sendromu, fototerapi, ihtiyacı, nekrotizan enterokolit gibi) ve perinatal mortalite değerlendirildi.

Tüm biokimyasal parametreler Süleymaniye kadın doğum ve çocuk hastalıkları saum Biokimya Laboratuvarında Beckman AU-680 otoanalizörü ile, idrar örneği Urised labumat tam otomatik idrar analizörü ile, hemogram Sysmex hematoloji analizörü cihazında çalışıldı.

İstatistik analiz için SPSS 20 paket programı kullanılmış olup gruplar arasında yüzde karşılaştırılırken Ki-kare testi kullanıldı, tanımlayıcı istatistikler sayı (%) olarak verildi. Verilerin normalliğinin denetlenmesinde Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Gruplar arasında ortalama karşılaştırılırken normal dağılım özelliği gösteren değişkenlerin karşılaştırmasında t-testi ve tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm Std. sapma, normal dağılım özelliği göstermeyen değişkenlerin karşılaştırmasında ise Mann-Whitney U testi ve tanımlayıcı istatistikler medyan (min.-max.) kullanılmıştır. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

50 tane hasta retrospesifik dosya kayıtları incelenerek elde edilen bilgiler ışığında değerlendirildi. 1 hastanın dosyasına ulaşılamadığından değerlendirme dışı bırakıldı.

Hastaların yaş ortalamaları 27.3 ± 6.0 olarak hesaplandı. Hastaların gravida ortalaması 1.7 ± 1.2 ve paritesi ortalama 0.5 ± 1.0 idi. % 71.4 hasta nullipar (n: 35) idi, % 28.6 hasta multipar (n: 14) idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 5' de gösterilmiştir.

Tablo 5: HELP Sendromlu Hastaların Dermografik Özellikleri

Dermografik Özellikler	Sayı (n)	Değerler (Ortalama±std sapma)
Yaş (yıl)	49	27.3 ± 6.0
Gravida	49	1.7 ± 1.2
Parite	49	0.5 ± 1.0
VKİ (kg/m²)	43	28.3 ± 3.6

VKİ: vücut kitle indeksi

Hastaların tanı aldıkları gebelik haftasının ortalaması 35.1 ± 3.3 hafta idi. Hastaların gebelik haftalarına göre dağılımının değerlendirildiğinde; 28 gebelik haftası altına sahip hasta sayısı 2 (% 4.1), 28 hafta ve 31 hafta 6 gün arasındaki gebelik haftasına sahip hasta sayısı 5 (% 10.2), 32 hafta ve 36 hafta 6 gün arasındaki gebelik haftasına sahip hasta sayısı 28 (% 57.1), 37 hafta ve üstü gebelik haftasına sahip hasta sayısı 14 (% 28.6) olarak tespit edildi. Hastaların gebelik haftalarına göre dağılımını gösteren özellikler Tablo 6' da gösterilmiştir.

Tablo 6: HELP Sendromlu Hastaların Gestasyonel Haftalarına Göre Dağılımı

Gestasyonel Hafta	Sayı (n)	Değerler (Yüzde%)
<28 hafta	2	4.1
28 - 31+6 hafta	5	10.2
32 - 36+6 hafta	28	57.1
>37 hafta	14	28.6

Hastaların tansiyon arterial değerlerine göre dağılımları Tablo 7’ de görülebilmektedir. Hastaların yaklaşık % 28.6’ sının(n: 14) başvuru sırasındaki kan basıncı değerleri değerleri < 140/90 mmHg altında olduğu tespit edildi. Hastaların sistolik kan basıncı ortalama 150.9 ± 31.3, diyastolik kan basıncı ortalama 92.5 ± 19.1 idi.

Tablo7: HELLP Sendromlu Hastaların Kan Basıncı Değerleri Ve Dağılımı

Kan basıncı	Sayı (n)	Değerler Ort ± SS veya Yüzde(%)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	49	150.9 ± 31.3
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	49	91.5 ± 19.1
<140/90 mmHg	14	%28.6
140/90 – 160/110 mmHg	14	%28.6
>160/110 mmHg	21	%42.9

Ort ± SS : Ortalama ± standart sapma

Hastaların kliniğimize başvuru anındaki şikayet ve semptomları incelendiğinde en sık başvuru şikayeti tansiyon yüksekliği (n: 19, % 38.8), daha sonrasında sancı, su gelişi gibi obstetrik şikayetleri(n: 14, % 28.6) olduğu görüldü. HELLP sendromlu hastaların hastaneye başvurudaki prodromal semptomlarına göre dağılımı tablo 8’ de gösterilmiştir. Hastaların % 55.1 inde (n: 27) prodromal semptom izlendi. En sık prodromal semptomun başağrısı olduğu(n: 20, % 74.1), bunu epigastrik ağrının(n: 11, % 40.7) izlediği görüldü. 1 kişi eklampsi krizi ile acil kliniğine giriş yaptığı, 14 hasta da sancı ve su gelişi gibi obstetrik şikayetler ile giriş yaptığı tespit edildi.

Tablo 8: HELLP sendromlu hastaların hastaneye başvurudaki prodromal semptomlarına göre dağılımı

Prodromal semptom	Sayı (n)	Değerler Yüzde (%)
Baş ağrısı	20	74.1
Epigastrik ağrı	11	40.7
Visual semptom	4	14.8
Bulantı – kusma	3	11.1

Antepartum HELLP sendromu tanısı alan hasta sayımız 32 olup (% 65.3) geri kalan 17 hastaya (% 34.7) ise postpartum dönemdeki takiplerinde tanı konulmuştur.

Tablo 9 : HELLP sendromlu hastaların kan gruplarına göre dağılımı

Kan grubu	Sayı (n)	Değerler Yüzde (%)
A Rh (+) pozitif	18	36.7
B Rh (+) pozitif	10	20.4
AB Rh (+) pozitif	3	6.1
0 Rh (+) pozitif	13	26.5
A Rh (-) negatif	2	4.1
B Rh (-) negatif	2	4.1
0 Rh (-) negatif	1	2.0

HELLP sendromu tanısı alan hastalarımızın kan gruplarına göre dağılımlarına bakıldığında en sık görülen kan grubunun % 36.7 ile A Rh (+) pozitif kan grubu olduğu tespit edilmiştir. A Rh (+) pozitif kan grubundan sonra ise % 26.5 oranı ile 13 hastada saptanan 0 Rh (+) pozitif kan grubu ikinci en sık saptanan kan grubu olmuştur. Gene aynı şekilde B Rh (+) pozitif hasta oranı da % 20.4 (n: 10) tespit edildi. Bir hastada 0 Rh (-) negatif kan grubu izlendi. HELLP tanısı alan hastaların kan gruplarına göre dağılımı Tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 10 : HELLP sendromlu hastaların labaratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi

Parametreler	Sayı (n)	Değerler (Ortalama±std sapma)
AST (IU/L)	49	224.7 ± 278.8
ALT (IU/L)	49	151.6 ± 192.2
LDH (IU/L)	46	944.7 ± 556.3
Ürik Asit (mg/dl)	23	6.4 ± 2.2
Kreatinin (mg/dl)	49	0.8 ± 0.4
İndirekt bilirubin (mg/dl)	29	1.1 ± 0.7
Hemoglobin (gr/dl)	49	14.9 ± 16.0
Hematokrit	49	37.2 ± 4.5
Trombosit (mm³)	49	92.2 ± 53.8
PT (sn)	49	11.8 ± 2.7
Aptt (sn)	49	30.0 ± 7.0
Fibrinojen (mg/dl)	30	253.6 ± 98.8

Hastaların biokimya, koagulasyon tetkikleri HELLP sendromu tanısı aldıktan sonraki en yüksek değerleri, hemogram tetkiki ve idrar tetkiki için de başlangıç anındaki değerleri dikkate alınarak değerlendirildi. Sonuçlar tablo 10’da verilmiştir. Rutin tüm hastalardan fibrinojen istenmediği için 30 hastada çalışılan fibrinojen değeri hesaplandı ve ortalaması 253.6 ± 98.8 bulundu.

Hastaların çoğunda acil doğum kararı verildiğinden, bir kısmında da doğum eyleminde gelip doğumu gerçekleştirdiğinden 24 saatlik idrarda proteini değerlendirmek mümkün olmamıştır. HELLP sendromlu hastaların spot idrar tetkikindeki proteinüri dağılımı tablo 11’ de gösterilmiştir. Proteinürinin olmadığı hasta sayısı 6 (% 12.2) idi ve bu hastaların 2 tanesinde kan basıncı da normal değerlerdeydi.

Tablo 11 : HELLP sendromlu hastaların spot idrar tetkikindeki proteinüri dağılımı

Proteinüri derecesi	Sayı (n)	Değerler Yüzde(%)
Proteinüri negatif	6	12.3
1+ proteinüri	11	22.5
2+ proteinüri	16	32.7
3+ proteinüri	15	30.6
4+ proteinüri	1	2.0

Hastaların doğum şekilleri incelendiğimizde; 42 hastaya sezeryan ile doğum yaptırıldığı, 7 hastaya ise vajinal yolla doğum yaptırıldığı tespit edildi. Sezeryan ile doğum yapanların % 28.6’ sı obstetrik endikasyon ile, % 71.4’ ü HELLP ve ağır preeklampsi endikasyonu ile yapılmıştır. Hastaların % 71.4’ ünde spinal anestezi yapılmışken, % 28.6’ inde genel anestezi yapılmıştır(Tablo 13).

Tablo 12 : HELLP sendromlu hastaların doğum yöntemine göre dağılımı

Doğum şekli	Sayı (n)	Değerler Yüzde (%)
Normal doğum	7	14.3
Sezeryan	42	85.7

Tablo 13 : HELLP sendromlu hastaların sezeryan endikasyonu ve anestezi yöntemine göre dağılımı

Anestezi/ Sezeryan endikasyon	Sayı (n)	Değerler Yüzde (%)
Spinal anestezi	30	71.4
Genel anestezi	12	28.6
Obstetrik endikasyonlar	12	28.6
Preeklampitik endikasyon	30	71.4

Maternal komplikasyonları incelediğimizde HELLP sendromu tanısı alan hastaların %57.1 'inde (n: 28) komplikasyon geliştiği izlendi. Maternal komplikasyonlarının değerlendirilmesi Tablo 14' de gösterilmiştir.

Tablo 14 : Maternal komplikasyon gelişen ve gelişmeyen HELLP sendromlu hastaların oranları

Maternal Komplikasyon	Sayı (n)	Değerler Yüzde (%)
Gelişen	28	57.1
Gelişmeyen	21	42.9

HELLP sendromu hastalarda en çok karşılaşılan maternal komplikasyon 19 hastada (% 38.8) izlenen kan ve kan ürünleri transfüzyon gerekliliğiydi(Tablo 15). Hastaların % 16.3' ünde kanama izlenirken, % 14.3' ünde dissemine intravasküler koagulopati izlendi. 1 hastada yara yeri enfeksiyonu gelişti. Eklampsi bizim hasta serimizde 3 kişide(% 6.1) izlendi. Transfüzyon uygulanan hastaların 16' sına Taze donmuş plazma transfüzyonu, 14' üne eritrosit süspansiyonu, 12' sine trombosit transfüzyonu, 6 hastaya da fibrinojen transfüzyonu yapıldı.

Komplikasyon gelişen 4 hastada 3. Basamak yoğun bakım ihtiyacı olduğundan dış merkeze sevk edildi. Sevk edilen hastaların bilgilerine ulaşılamadı. Genel olarak HELLP sendromu tanısı koyduğumuz hasta grubumuzda yoğun bakım ihtiyacımız %51.0 olarak tespit ettik. Hastaların hastanede kalış süresi ortalama 6.0 ± 4.0 gündü.

Tablo 15 : HELLP sendromlu hastalarda gelişen maternal komplikasyonların değerlendirilmesi

Maternal Komplikasyonlar	Sayı (n)	Değerler Yüzde(%)
Kan ve kan ürünleri transfüzyon ihtiyacı	19	% 38.8
Hematoloji(kanama, hematom)	8	% 16.3
Dissemine intravasküler koagülasyon	7	% 14.3
Akut böbrek hasarı	4	% 8.2
Pulmoner komplikasyonlar(ARDS,ödem,efüzyon)	4	% 8.2
Nörolojik komplikasyonlar	3	% 6.1
Göz komplikasyonu	1	% 2.0
Plasenta dekolmanı	2	% 4.1
Eklampsi	3	% 6.1
Enfeksiyon	1	% 2.0
1 komplikasyon gelişen hasta	10	% 20.4
2 komplikasyon gelişen hasta	5	% 10.2
3 ve üzerinde komplikasyon gelişen hasta	9	% 18.4
Yoğun bakım ihtiyacı	25	% 51.0

HELLP sendromlu hastaların neonatal sonuçları değerlendirildiğinde ancak 38 hastanın verilerine ulaşılabildi. 10 Hastanın bebeği doğduktan hemen sonra dış merkeze sevki yapıldığından, 1 hastanın kayıtlarındaki yetersizlikten dolayı bilgilerine ulaşılamadı.

Tablo 16 : HELLP sendromlu hastaların bebeklerinin doğum verilerinin değerlendirilmesi

	Sayı (n)	Değerler Ort ± SS veya M(min-max)
Doğum kilosu(gr)	51*	2123.7 ± 761.2
Apgar1	51*	7 (0-9)
Apgar2	51*	8 (0-10)

Ort ± SS : Ortalama ± standart sapma

M(min-max) : Median(min-mak)

*HELLP sendromlu hastalar arasında ikiz gebeliği olan 2 hasta mevcuttur.

Doğum ağırlığı ortalama 2123.7 ± 761.2 gr (min:520 gr, max:4300 gr), apgar skoru 1. Dakika median değeri 7 (min:0, mak:9), 5. dakika median değeri 8 (min:0, mak:10) izlendi (Tablo 16). Yenidoğanların 29' u kız cinsiyet, 22' si erkek cinsiyet olduğu görüldü.

Tablo 17 : HELLP sendromlu hastaların neonatal komplikasyonlarının değerlendirilmesi

Neonatal komplikasyon	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yenidoğanın geçici takipnesi	11	30.0
Respiratuar distress sendromu (RDS)	11	30.0
Fototerapi ihtiyacı(hiperbilurubinemi	5	13.2
Sepsis	4	10.5
Hipoglisemi	3	7.9
Mekonyum aspirasyon sendromu	3	7.9
Prematrite retinopatisi	2	5.3
Hipoksik iskemik ensefalopati	1	2.6
Nekrotizan enterokolit	1	2.6
Perinatal mortalite	7	18.4

HELLP sendromlu hastaların neonatal komplikasyonların değerlendirilmesi tablo 17’ de verilmiştir. Bilgilerine ulaşılabilenler arasında görülen en sık komplikasyonlar solunum sistemi ile ilgili komplikasyonlar idi. Bu komplikasyonların % 30.0’ u yenidoğanın geçici takipnesi, % 30.0’ u respiratuar distress sendromu olduğu tespit edildi. 4’ ünde sepsis, 1’ inde nekrotizan enterokolit(NEK), 1 yenidoğanda da hafif Hipoksik iskemik ensefalopati görüldü. HELLP sendromlu annelerden doğan yenidoğanların yoğun bakım ihtiyacı 32 hastada (% 65.3) görüldü(Tablo 18). Yenidoğan yoğun bakımda yatış süresi median değeri 5 (min: 2, max: 46) idi.

Tablo 18 : HELLP sendromlu hastaların bebeklerinde yenidoğan yoğun bakım ihtiyacının değerlendirilmesi

	İhtiyaç durumu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yenidoğan	Var	32	65.3
Yoğun bakım ihtiyacı	Yok	11	22.5
	İntrauterin ex	6	12.3

HELLP sendromu tanısı alan hastaların 6 hastada başvuru anında intrauterin fetal ex mevcut iken, 1 fetusta doğum sonrası ex görüldü.

5. TARTIŞMA

HELLP sendromu mikroanjiopatik hemolitik anemi, karaciğer enzimlerinin yüksekliği ve trombositopeni ile karakterize, birden fazla sistemi etkileyebilen bir obstetrik acildir. HELLP sendromuna sahip kadınların kliniği progresiv olabilir hatta hastalarda ani maternal kötüleşme görülebilir. HELLP sendromunun kliniğini ve seyrini bilmek bu açıdan önem arz etmektedir.

HELLP sendromlu gebelerin ortalama yaşı genellikle preeklampsili kadınlardan daha fazladır[47]. HELLP sendromu klasik olarak multipar ve 25 yaş üstü kadınlarda görülür[101]. Çalışmamızda ortalama yaş 27.3 ± 6.0 olarak hesaplandı ve literatür ile uyumlu izlendi. Multipar oranımız % 28.6 idi. Çelik ve arkadaşlarının çalışmasında multipar oranı % 70 [79], Kesim ve arkadaşlarının multipar oranı % 51.5 idi. Gasem ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise nullipar oranı % 57.8 ile daha yüksek çıkmıştır[102, 103]. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak nullipar oranımız % 71.4 ile yüksek olduğu izlendi.

Belirtiler ve semptomlar tipik olarak gebeliğin 28-36 haftaları arasında gelişir ancak ikinci trimester veya doğumdan sonra başlangıç da yaygındır. HELLP sendromlu vakaların %70' ine antepartum tanı konulurken, %30' una postpartum tanı konulur[104]. HELLP sendromu ile komplike 442 gebeliği içeren örnek teşkil eden bir seride, % 70' inde doğumdan önce antepartum dönemde meydana gelmiş[2]. Bu hastaların yaklaşık % 80' i gebeliğin 37. haftasından önce teşhis edildi ve gebeliğin 17-20. Haftaları arasında hastalığın % 3' ünden daha azı gelişti. % 30' u postpartum dönemde olduğu, genellikle doğumdan sonraki ilk 48 saat içinde gerçekleştiği gösterildi. Ancak doğumdan sonraki 7 gün içinde de olduğu rapor edildi. Postpartum HELLP hastalarının % 80' inde doğumdan önce preeklampsi bulgusu vardı; Geriye kalan % 20' sinde, doğumdan sonra preeklampsi belirtileri ilk tespit edildi.

Esenkaya ve arkadaşlarının 2016 da yayınladığı 155 HELLP sendromlu gebeyi kapsayan çalışmasında; hastaların 121 (% 77.8) tanesi antepartum dönemde, 34 tanesi (% 22.2) ise postpartum dönemde tanı almıştır[105]. Romero ve arkadaşlarının 177 hastayı içeren çalışmasında % 92 oranda antepartum HELLP

sendromunun geliştiğini, % 8 oranında postpartum geliştiğini göstermişler[106]. Çalışmamızdaki hastaların hastaneye yatışındaki gestasyonel haftaları değerlendirildiğinde % 57.1' i 32 ile 37 haftalar arasında idi. Antepartum HELLP sendromu tanısı alan hastaların sıklığı % 65.3 iken postpartum dönemde HELLP sendromu tanısı alan hastaların sıklığı % 34.7 olarak tespit edildi.

HELLP sendromlu gebelerin % 30-60 kadarında başvuru sırasında baş ağrısı şikayeti, yaklaşık % 20' sinde de görsel semptomlar görülür[56]. Sibai'nin çalışmasında en yaygın semptom midepigastriumda, sağ üst kadran ve strenum arkasında hissedilen ağrı ve hassasiyet olarak belirtilmiş[2]. Hastaneye en sık başvuru bizim çalışmamızda % 38.8 oranı ile hipertansiyon olarak tespit ettik. Prodromal semptom olarak en sık % 74.1 ile baş ağrısı, onu da % 40.7 sıklık ile epigastrik ağrı izlemekteydi. Yalnızca 3 hastada visual semptomlar görüldü(% 11.1 sıklık).

Ciddi preeklampsisi olan hastaların % 10-20' sinde HELLP sendromu görüldüğünden aslında HELLP sendromlu kadınların çoğunda, hipertansiyon(kan basıncı $\geq 140 / 90$ mmHg olarak tanımlanır) ve proteinüri vardır. Proteinürinin olmadığı hasta sayısı çalışmamızda 6 (% 12.3) idi. Bu hastaların 2 tanesinde kan basıncı da normal değerlerde idi ve postpartum seyirlerinde kan basıncı ölçümlerinde hiç yükselme görülmedi. Sadece kan basıncını dikkate alarak baktığımızda hastaların 14' ünde (% 28.6) başvuru sırasındaki kan basıncı $< 140/90$ mmhg altında izlendi. Aynı şekilde bunlarında 4' ünde postpartum seyirlerinde de hipertansiyon görülmedi. Hipertansiyon ve proteinüri, olguların yaklaşık % 85' inde mevcuttur, ancak şiddetli HELLP sendromu olan kadınlarda her ikisinin de yok olabileceğini hatırlamak önemlidir[56]. Dolayısıyla proteinürinin ve hipertansiyonun olmadığı hasta popülasyonunda, rutin antenatal takiplerde HELLP sendromu gözden kaçabilir veya tedavisinde gecikmeler olabilir. Her zaman akılda tutulmasında fayda vardır. Nitekim proteinürinin varlığı hastalığın ciddiyetini yansıtmayabilir[79]. Sibai' nin [4] yaptığı çalışmada HELLP sendromlu olguların % 6' sında proteinüri tespit edilmedi. Esenkaya ve arkadaşlarının çalışmasında ise 4 hastada (% 2.6) proteinüri saptanmadı. Bizim verilerimiz % 12.3' lük oran ile genel literatür ile uyumlu olduğunu gördük.

Çalışmamızda platelet sayısı 20 bin-248 bin arası ortalama $92.2/\text{mm}^3$ idi. Ortalama AST 224.7 ± 278.8 IU/L, ALT 151.6 ± 192.2 IU/L, LDH 944.7 ± 556.3 IU/L olarak izlendi. Romero Arauz JF ise maternal mortalite gelişen 8 hastadan 7' sinde trombosit sayısı 50.000'nin altında tespit etmiş[106]. İmir ve arkadaşları ortalama AST değerini 215 IU/L, ALT değerini 144 IU/L, LDH değerini 1189 IU/L, trombosit sayısı ortalamasını $60800/\text{mm}^3$ olarak bildirmişlerdir[107]. Esenkaya ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama LDH değeri 1564 IU/L, AST değeri 403 IU/L, ALT değeri 270 IU/L olarak tespit edildi[105]. Kesim ve arkadaşlarının çalışmasında ise platelet değeri $67.000/\text{mm}^3$ olarak bildirmişler[102]. Bizim çalışmamızda en yüksek AST değeri 1687 IU/L, ALT değeri 1126 IU/L ve LDH değeri 2859 IU/L olarak tespit edildi. Bizim değerlerimiz literatürdeki diğer çalışmalara benzer olduğu izlendi.

Doğum şekli HELLP sendromunda acil müdahale açısından çoğunlukla sezeryan olmaktadır. Özellikle uygun olmayan serviks normal doğumu zorlaştırmaktadır. Magann ve arkadaşları kötü bishop skoru ve gebelik haftasının 30 haftadan küçük olması sezeryan oranlarını anlamlı şekilde arttırdığını belirtmiş[108]. Sibai çalışmasında sezeryan oranlarını % 42 olarak verirken, Türkiyeden yapılan çalışmalarda ise Sofuoğlu % 60, Yücel ve arkadaşları % 90 sezeryan oranı tespit etmişler[2, 109, 110].

Bizim çalışmamızda sezeryan oranı % 85.7 izlendi. Bunlarında % 28.6' sı obstetrik endikasyon ile % 71.4' ü hipertansiyon ve HELLP sendromunun komplikasyonları açısından konulan endikasyon ile sezeryana alınmıştır.

Maternal komplikasyonları değerlendirecek olursak bu konu ile ilgili Sibai ve arkadaşlarının 3. Basmak merkezde toplamda 442 HELLP sendromlu gebenin verilerinin incelendiği çalışmasında[2]:

- Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) – % 21
- Plasenta dekolmanı – % 16
- Akut böbrek yetmezliği – % 8
- Pulmoner ödem – % 6
- Subkapsüler karaciğer hematom– % 1

- Retinal ayrışma – % 1

Ek olarak, hastaların % 55' i kan veya kan ürünleri ile transfüzyon ihtiyacı olmuş ve % 2' sine majör intraabdominal kanama nedeniyle laparotomi yapılmış. Dört kadın (% 1) ölmüş.

Audibert ve arkadaşlarının çalışmasında verdiği sonuçlar; % 30 oranında ABY, % 15 oranında DİK, % 6 oranında plevral efüzyon, % 9 oranında plasenta dekolmanı bildirmiş[47]. Porozhanova ve arkadaşlarının çalışmasında ise en sık maternal komplikasyon %15.8 oranında plasenta dekolmanı olarak rapor edilmiş[111]. Türkiyeden yapılan çalışmalar incelendiğinde Çelik ve arkadaşları 2003 yılında yaptığı çalışmada % 36 oranında ABY, % 17 oranında plasenta dekolmanı, 1 olguda ARDS raporlamışlar[79]. Kesim ve arkadaşlarının 2001 yılındaki çalışmasında HELLP sendromlu olguların % 32' sinde plasenta dekolmanı, % 16' sinde DİK tespit etmişler[102]. Başka bir çalışmada ise % 13.5 oranında ABY, % 6.6 oranında plasenta dekolmanı, hastaların % 3' ünde pnömoni, % 2.3' ünde subkapsuler karaciğer hematomu, % 2.3' ünde pulmoner ödem, % 1.7' sinde DIC ve hastaların % 1.2' sinde serebral hemoraji tespit edilmiştir[106].

Osmanagaoglu ve arkadaşları 2006 yılında 37 tane HELLP sendromlu gebe üzerinde retrospektif bir çalışma yapmışlar. Hastalarda en sık gözlemledikleri komplikasyon kan ve kan ürünleri transfüzyon ihtiyacı olmuş[112]. Çalışma yoğun bakımda yapılmış.

Bizim çalışmamızda en sık komplikasyon % 38.8 ile kan ve kan ürünleri transfüzyon ihtiyacıydı. Benzer şekilde Esenkaya ve arkadaşlarının çalışmasındaki oran % 37.4 idi[105]. Sibai'nin [2] çalışmasına kıyasla daha az kan transfüzyon ihtiyacı olduğunu gördük. Kliniğimizde 3. Basamak yoğun bakım şartlarının olmaması nedeniyle ihtiyaç halinde bu hastaları dış merkeze sevk etmemiz gerekiyor. Bu nedenle oranımızın nispeten düşük olduğunu düşünüyoruz. Osmanagaoglu % 100 olarak belirttiği kan ve kan ürünleri transfüzyon ihtiyacı yoğun bakım şartlarında çalışmanın yapılmış olmasından kaynaklanmaktadır[112]. HELLP sendromlu hastaların literatür çalışmalarındaki bu yüksek kan transfüzyonu ihtiyacı oranı, bu hastalığın ne kadar destek tedavisine ihtiyaç olduğunu aslında göstermektedir.

Gerektiğinde destek tedavisini de bu hastalarda daha kolay karar verilmesi gerektiğini düşünürüz.

Bizim genel komplikasyon oranlarımız nispeten Türkiye’den yayınlanan çalışmalar ile kıyaslandığında daha düşük olduğu izlenmektedir. Bunun da konservatif tedavinin kliniğimizde rutin uygulanmamasından, karar verirken anneyi daha ön planda düşünerek yeri geldiğinde daha agresiv tedavi etmemizden kaynaklanıyor olabileceği kanısındayız.

Komplikasyonların seyri çoğu zaman birliktelik gösterebilir. Haddad ve arkadaşlarının 183 HELLP hastası üzerinde yaptığı çalışmada DİK olgularında plasenta dekolmanı ve ABY birlikteliğine dikkat çekmiştir[113]. Ayrıca pulmoner ödem akut böbrek yetersizliği ile birliktelik gösterebilir. Bizim çalışmamızda DİK gelişen 2 hastada akut böbrek hasarı da mevcuttu, 1 hastada pulmoner ödem ile akut böbrek hasarı birlikteliği görüldü.

DİK çalışmamızda 7 (% 14.3) hastada görüldü. Literatüre göre düşük oran izlendi. Daha duyarlı laboratuvar testlerinin kullanıldığında çalışmalarda subklinik durum söz konusu olmaktadır. Sadece parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen seviyeleri esas alındığında subklinik DİK vakalarına tanı konulamıyor olabilir. Bu nedenle hastalara fibrinojen desteğini vermekte çekinilmemesi gerektiği kanısındayız.

Nisell ve arkadaşları 2000 yılında yayınladığı çalışmasında Eklampsi oranı % 2, plasenta dekolmanı oranı % 3 olarak saptamış[114]. Bizim çalışmamızdaki eklampsi ile plasenta dekolmanı oranları sırasıyla % 6.1 ile % 4.1 idi.

Çalışmamızda 8 hastada kanama/hematom izlenmiştir. Kanama kontrolüne ve sutürasyona rağmen bu sayının yüksek olmasının bir sebebi HELLP sendromundaki hematolojik bozukluklara bağlı olabilir. Bu durumda hastalara cilt altı hematoma için hemovak dren konulması önerilebilir.

Çalışmamızda yoğun bakım ihtiyacını % 51.0 (n: 25) olarak bulduk. 4 tane hastamızı dış merkez 3. Basamak yoğun bakım ihtiyacı olduğundan sevk etmek durumunda kaldık. Bu hastaların verilerine geriye dönük sınırlı olarak ulaşabildik. Geri kalan hastaların hastanede kalma süresi ortalama 6.0 ± 4.0 gün idi. Kliniğimizde ileriye dönük gelişme ihtimali olan komplikasyonları erken tanı amacıyla sıkı

monitörizasyon için özellikle ilk 24 - 48 saat erişkin yoğun bakımda takip etmekteyiz. Bu ortalamanın düşük olmasının sebebi olarak 3. Basamak yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarımızı(4 hasta) dış merkeze sevk ettiğimizden ve verilerine ulaşma ile ilgili sıkıntı yaşadığımızdan hesaba katamamış olmamızdır.

Murray ve arkadaşları 20 vakalık çalışmalarında hastaların % 70' inde yoğun bakım ihtiyacı gerektiğini bildirmişlerdir[81]. Bir diğer çalışmada yoğun bakıma kabul edilen hasta oranı % 64 olarak rapor edilmiştir[95]. Osmanagaoglu ve arkadaşlarının çalışmasında 37 hastanın 11' inde mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuş ve hastaların toplam yatış süresi ortalama 13 gün olarak izlenmiştir[112].

Maternal mortalite açısından literatür tarandığında bundan 20 - 25 yıl öncesinde yapılan çalışmalarda mortalite oranı olarak % 20' lerden bahsedilmektedir. Günümüz imkanları ile mortalite oranlarının değiştiğini görmekteyiz. Genelde %1 - 3.5 arasındadır[2]. Yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmalarda ise bu oran haliyle daha yüksek tespit edilmektedir. Tıpkı Türkiye' den yapılan Osmanagaoglu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki % 30 maternal mortalite oranı gibi. Bizim çalışmamızda maternal mortalite oranı 0 idi. Riskli hastada öncelikle maternal durumu stabilize ettikten sonra önceliğin anne olduğunu düşünerek, hızlıca doğum kararı verildiğinden mortalitemiz olmadığını düşünüyoruz. Her ne kadar literatürde yeterli tecrübe, ekipman varlığında, multidisipliner kliniklerde önerilmiş olsa da tek tedavi seçeneğinin doğum olduğu unutulmaması gerekir. Riskler iyi değerlendirilmeli ve bu risklerde detaylıca hasta ile paylaşılmalı, karar verilmelidir.

HELLP sendromunda perinatal mortalite ve morbidite, maternal mortaliteden çok daha yüksektir ve esasen durum geliştiğindeki gestasyonel haftaya bağlıdır[65, 115]. HELLP sendromuna bağlı perinatal mortalite oranı % 7.4 ile % 34 arasındadır[56, 112, 116]. Gebeliğin 32. haftasını tamamlamadan önce doğan yenidoğanlarda perinatal ölüm riski en yüksektir[65, 78]. Gül ve arkadaşlarına göre, perinatal mortalite 32. gebelik haftasından önce % 34, 32. gebelik haftasından sonra % 8'dir[116]. Prematürite, plasental yetmezlik, intrauterin büyüme kısıtlaması (IUGR) olsun veya olmasın ve plasenta dekolmanı neonatal ölümün önde gelen nedenidir[58, 71].

Bizim çalışmamızda perinatal mortalite oranımız % 18,4 idi. Kesim ve arkadaşları % 36,8, Sibai ve arkadaşları % 14, Rojas ve arkadaşları % 20 olarak bildirilmiş. Perinatal mortalite oranının düşük çıkması HELLP sendromlu hastaların bazılarının bebeklerinin kayıtlarına ulaşamamasıyla ilgili olabilir. İntrauterin ölüm oranımız % 12.2 idi. Dokuzeylül ve arkadaşları çalışmasında Parsiyel ve Komplet HELLP sendromlu olgularda intrauterin ölüm oranı sırasıyla % 7 ve % 4.5 olarak tespit edilmiş[117]. Çelik ve arkadaşlarının çalışmasında intrauterin ex fetus oranı % 19, Kesim ve arkadaşlarının çalışmasında % 18.4, Yücel ve arkadaşlarının çalışmasında % 20 olarak saptanmıştır[79, 102, 110].

Literatürde, HELLP sendromunda % 70 sıklıkla prematür doğumlar izlendiği belirtilmiştir[56]. Rojas ve arkadaşları ise çalışmasında prematürite doğum oranını % 80 olarak bildirmişlerdir[118]. Murray ve arkadaşları, 2001 yılında HELLP sendromlu 20 vakanın 5 yıllık sonuçlarını yayınlamışlardır. % 85' i tanıdan sonraki 24 saat içinde Sezaryen ile doğurtuldu. % 65' i preterm idi. Doğumda ortalama gebelik 33.5 hafta, ortalama doğum ağırlığı 1923 gram olan yenidoğanların % 40' ı solunum sıkıntısı sendromu (RDS) geliştirdi. Yenidoğan morbiditesi doğumdaki gebelik haftası ile en sık ilişkili idi [81]. Gasem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise RDS oranı % 33.9 olarak bildirilmiş[103]. Bizim çalışmamızda % 75.0 prematürite oranı tespit ettik. Bunlardan 2' si 28 hafta altında doğuma alınanlardı ve birinde intrauterin fetal ex, diğerinde ise neonatal ex izlendi. % 30,0 oranında RDS izlendi.

HELLP sendromlu bebeklerin yoğun bakım ihtiyacını % 65.3 olarak tespit ettik. Benzer olarak Rojas ve arkadaşlarının[118] çalışmasında % 61, Turgut ve arkadaşlarının çalışmasında % 69.5 olarak belirlemişler. Bu çalışmada ayrıca yoğun bakımda kalma süresi 13.1 gün, 1. dakika apgar 6, 5. dakika apgar 8 olarak verilmiş[119].

6. SONUÇ

HELLP sendromu yüksek maternal ve perinatal komplikasyonlar ile seyreden bir sendromdur. Erken tanı ve tedavisi obstetrisyenin en dikkat etmesi gereken noktasıdır. Düzenli antenatal takip ile erken tanı hızlı müdahale bu hastalığın seyrine etki etmektedir. En önemli komplikasyonlar arasında kan ve kan ürünleri transfüzyonu olduğu izlendiğinden, kan bankasının olması yada kan ürünlerinin temini ve yoğun bakım şartları önem arz etmektedir. Bu hastalardaki yüksek sezeryan oranı ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı önemli sorunların başında gelir. 3. Basamak merkezlerde hastaların takibi yapılması daha mantıklı olacaktır.

HELLP sendromu yönetimindeki en önemli noktalar maternal ve perinatal komplikasyonlar açısından risk belirlemek, doğum için gerekli en doğru zamanı ve yolu belirlemektir.

Pospartum deksametazon tedavisi çalışmamızda yoğun bakım ve kan ürünleri transfüzyonuna daha az ihtiyaç duyulduğunu göstermesi açısından değerlendirilirse sağlık harcamalarında azalmaya sebep olabilir. Bu konuda daha büyük randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Stone JH: HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Jama* 1998, 280(6):559-562.
2. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA: Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1993, 169(4):1000-1006.
3. Sibai BM: The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *American journal of obstetrics and gynecology* 1990, 162(2):311-316.
4. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM: Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology* 1986, 155(3):501-509.
5. Reubinoff B, Schenker J: HELLP syndrome—a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count—complicating preeclampsia-eclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1991, 36(2):95-102.
6. Koç İ, Schumacher R, Campbell O, Türkyılmaz S, Ergöçmen B, Yüksel D: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, ICON-INSTITUT Public Sector GmbH ve BNB Danışmanlık (2006) Ulusal Anne Ölümleri Çalışması, 2005. *Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü ve Avrupa Komisyonu Türkiye Delegasyonu, Ankara: Elma Teknik Basım Matbaacılık* 2005:51-92.
7. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF: WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *The lancet* 2006, 367(9516):1066-1074.
8. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. In: *American journal of obstetrics and gynecology*. vol. 183, 2000/08/02 edn; 2000: S1-s22.
9. Sibai BM: Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology* 2003, 102(1):181-192.
10. Obstetricians ACo, Gynecologists: Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 2013, 122(5):1122.
11. Yoder SR, Thornburg LL, Bisognano JD: Hypertension in pregnancy and women of childbearing age. *The American journal of medicine* 2009, 122(10):890-895.
12. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, Group CfPPS: Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. *Obstetrics & Gynecology* 2000, 95(1):24-28.

13. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, MacPherson C, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, VanDorsten P, Landon M, Paul R: Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2002, 186(1):66-71.
14. Payne B, Magee LA, von Dadelszen P: Assessment, surveillance and prognosis in pre-eclampsia. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2011, 25(4):449-462.
15. Visintin C, Muggleston MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S, Group GD: Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *Obstetric Anesthesia Digest* 2011, 31(3):143.
16. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Audibert F, Bujold E, Côté A-M, Douglas MJ, Eastabrook G: Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2014, 36(5):416-438.
17. Brown M, Hague W, Higgins J, Lowe S, McCowan L, Oats J, Peek M, Rowan J, Walters B: The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000, 40(2):139-155.
18. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L: Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2013, 170(1):1-7.
19. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ: Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *Bmj* 2013, 347:f6564.
20. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG: Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *bmj* 2016, 353:i1753.
21. Gabbe SG: Hipertansiyon. In: *Obstetri Normal ve Sorunlu Gebelikler*. 5 edn.; 2009: 867.
22. Cunningham FG, Lindheimer MD: Hypertension in pregnancy. *New England Journal of Medicine* 1992, 326(14):927-932.
23. Sibai BM: Pitfalls in diagnosis and management of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1988, 159(1):1-5.
24. Yancey LM, Withers E, Bakes K, Abbott J: Postpartum preeclampsia: emergency department presentation and management. *Journal of Emergency Medicine* 2011, 40(4):380-384.
25. Matthys LA, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM: Delayed postpartum preeclampsia: an experience of 151 cases. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2004, 190(5):1464-1466.
26. Al-Safi Z, Imudia AN, Filetti LC, Hobson DT, Bahado-Singh RO, Awonuga AO: Delayed postpartum preeclampsia and eclampsia: demographics, clinical course, and complications. *Obstetrics & Gynecology* 2011, 118(5):1102-1107.

27. Sibai BM: Maternal and uteroplacental hemodynamics for the classification and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2008, 52(5):805-806.
28. Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A: Preeclampsia screening: Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Jama* 2017, 317(16):1668-1683.
29. Meads C, Cnossen J, Meher S, Juarez-Garcia A, Ter Riet G, Duley L, Roberts T, Mol B, Van der Post J, Leeflang M: Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. 2008.
30. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M: World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology* 2004, 104(6):1367-1391.
31. Cnossen JS, Riet GT, Mol BW, Van Der Post JA, Leeflang MM, Meads CA, Hyde C, Khan KS: Are tests for predicting pre- eclampsia good enough to make screening viable? A review of reviews and critical appraisal. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2009, 88(7):758-765.
32. Briceño-Pérez C, Briceño-Sanabria L, Vigil-De Gracia P: Prediction and prevention of preeclampsia. *Hypertension in pregnancy* 2009, 28(2):138-155.
33. Obstetricians ACo, Gynecologists: Committee opinion No. 638: First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2015, 126(3):e25-e27.
34. MPH, P.A.M. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis. 2018 19.03.2018; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-clinical-features-and-diagnosis#H2249146845>.
35. Norwitz, E.R. Early pregnancy prediction of preeclampsia. 2018 21.02.2018; Available from: https://www.uptodate.com/contents/early-pregnancy-prediction-of-preeclampsia?search=Early%20pregnancy%20prediction%20of%20preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
36. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J: Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal* 2008, 178(6):701-711.
37. Velauthar L, Plana M, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes S, Khan K, Aquilina J, Thangaratnam S: First- trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta- analysis involving 55 974 women. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2014, 43(5):500-507.
38. Kleinrouweler CE, Bossuyt PM, Thilaganathan B, Vollebregt KC, Arenas Ramírez J, Ohkuchi A, Deurloo KL, Macleod M, Diab AE, Wolf H: Value of adding second- trimester uterine artery Doppler to patient characteristics in identification of nulliparous women at increased risk for pre- eclampsia: an individual patient data meta- analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2013, 42(3):257-267.

39. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, Wapner RJ, Thorp Jr JM, Mercer BM, Grobman WA: The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstetrics and gynecology* 2012, 120(4):815.
40. Christina K, Smith GC, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH: An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2005, 193(2):429-436.
41. Chien PF, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan KS: How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre- eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2000, 107(2):196-208.
42. Papageorghiou AT, Christina K, Nicolaides KH: The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2004, 18(3):383-396.
43. Poon LC, Nicolaides KH: First- trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenatal diagnosis* 2014, 34(7):618-627.
44. Halscott TL, Ramsey PS, Reddy UM: First trimester screening cannot predict adverse outcomes yet. *Prenatal diagnosis* 2014, 34(7):668-676.
45. Martin A, Krishna I, Martina B, Samuel A: Can the quantity of cell- free fetal DNA predict preeclampsia: a systematic review. *Prenatal diagnosis* 2014, 34(7):685-691.
46. Abildgaard U, Heimdal K: Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2013, 166(2):117-123.
47. 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. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1996, 175(2):460-464.
48. Benedetto C, Marozio L, Tancredi A, Picardo E, Nardolillo P, Maria Tavella A, Salton L: Biochemistry of HELLP syndrome. *Advances in clinical chemistry* 2011, 53:85.
49. Jebbink J, Wolters A, Fernando F, Afink G, van der Post J, Ris-Stalpers C: Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome—a review. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2012, 1822(12):1960-1969.
50. Burwick R, Feinberg B: Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta* 2013, 34(2):201-203.
51. Salmon JE, Heuser C, Triebwasser M, Liszewski MK, Kavanagh D, Roumenina L, Branch DW, Goodship T, Fremeaux-Bacchi V, Atkinson JP: Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: a genetic analysis of the PROMISSE cohort. *PLoS medicine* 2011, 8(3):e1001013.

52. Yang Z, Yamada J, Zhao Y, Strauss AW, Ibdah JA: Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancies complicated by liver disease. *Jama* 2002, 288(17):2163-2166.
53. Yang Z, Zhao Y, Bennett MJ, Strauss AW, Ibdah JA: Fetal genotypes and pregnancy outcomes in 35 families with mitochondrial trifunctional protein mutations. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2002, 187(3):715-720.
54. Wilcken B, Leung K-C, Hammond J, Kamath R, Leonard JV: Pregnancy and fetal long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *The Lancet* 1993, 341(8842):407-408.
55. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF, Strauss AW: A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *New England Journal of Medicine* 1999, 340(22):1723-1731.
56. Sibai BM: Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstetrics & Gynecology* 2004, 103(5, Part 1):981-991.
57. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U: The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC pregnancy and childbirth* 2009, 9(1):8.
58. Baxter JK, Weinstein L: HELLP syndrome: the state of the art. *Obstetrical & gynecological survey* 2004, 59(12):838-845.
59. Rath W, Faridi A, Dudenhausen JW: HELLP syndrome. *Journal of perinatal medicine* 2000, 28(4):249-260.
60. Wilke G, Rath W, Schutz E, Armstrong V, Kuhn W: Haptoglobin as a sensitive marker of hemolysis in HELLP-syndrome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1992, 39(1):29-34.
61. Knapen MF, Mulder TP, Bisseling JG, Penders RH, Peters WH, Steegers EA: Plasma glutathione S-transferase alpha 1-1: a more sensitive marker for hepatocellular damage than serum alanine aminotransferase in hypertensive disorders of pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1998, 178(1):161-165.
62. Parnas M, Sheiner E, Shoham-Vardi I, Burstein E, Yermiahu T, Levi I, Holcberg G, Yerushalmi R: Moderate to severe thrombocytopenia during pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2006, 128(1):163-168.
63. Martin JN, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG: The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1999, 180(6):1373-1384.
64. Sibai, B.M. *Hellp syndrome*. 2018 20 february 2018; Available from: https://www.uptodate.com/contents/hellp-syndrome?search=hellp%20syndrome%20management&source=search_result&selectedTitle=1~90&usage_type=default&display_rank=1.

65. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM: Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1999, 180(1):221-225.
66. Page L, Girling J: A novel cause for abnormal liver function tests in pregnancy and the puerperium: non- alcoholic fatty liver disease. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2011, 118(12):1532-1535.
67. Sibai BM: Imitators of severe pre-eclampsia/eclampsia. *Clinics in perinatology* 2004, 31(4):835-852.
68. Haram K, Søfteland E, Hervig T, Pirhonen J: Thrombocytopaenia in pregnancy. *Tidsskrift for den Norske laegeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke* 2003, 123(16):2250-2252.
69. Martin JN, Bailey AP, Rehberg JF, Owens MT, Keiser SD, May WL: Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2008, 199(2):98-104.
70. Stella CL, Dacus J, Guzman E, Dhillon P, Coppage K, How H, Sibai B: The diagnostic dilemma of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the obstetric triage and emergency department: lessons from 4 tertiary hospitals. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2009, 200(4):381. e381-381. e386.
71. Magann EF, Martin Jr JN: Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clinical obstetrics and gynecology* 1999, 42(3):532.
72. Ertan AK, Wagner S, Hendrik HJ, Tanriverdi HA, Schmidt W: Clinical and biophysical aspects of HELLP-syndrome. *Journal of perinatal medicine* 2002, 30(6):483-489.
73. Stewart MW, Brazis PW, Guier CP, Thota SH, Wilson SD: Purtscher-like retinopathy in a patient with HELLP syndrome. *American journal of ophthalmology* 2007, 143(5):886-887.
74. Curtin WM, Weinstein L: A review of HELLP syndrome. *Journal of Perinatology* 1999, 19(2):138.
75. Wicke C, Pereira PL, Neeser E, Flesch I, Rodegerdts EA, Becker HD: Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome: evaluation of diagnostic and therapeutic options—a unicenter study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2004, 190(1):106-112.
76. Gilboa Y, Bardin R, Feldberg D, Bachar GN: Postpartum hepatic rupture and retroperitoneal hematoma associated with HELLP syndrome. *IMAJ-RAMAT GAN-* 2006, 8(3):219.
77. Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, Penny J: Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2002, 186(2):253-256.
78. Gul A, Aslan H, Cebeci A, Polat I, Ulusoy S, Ceylan Y: Maternal and fetal outcomes in HELLP syndrome complicated with acute renal failure. *Renal failure* 2004, 26(5):557-562.
79. Çelik Ç, Gezgınç K, Altintepe L, Zeki Tonbul H, Tülin Yaman S, Akyürek C, Türk S: Results of the pregnancies with HELLP syndrome. *Renal failure* 2003, 25(4):613-618.

80. Sibai BM, Ramadan MK: Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1993, 168(6):1682-1690.
81. Murray D, O'Riordan M, Geary M, Phillips R, Clarke T, McKenna P: The HELLP syndrome: maternal and perinatal outcome. *Ir Med J* 2001, 94(1):16-18.
82. Guzel AI, Kuyumcuoglu U, Celik Y: Are maternal and fetal parameters related to perinatal mortality in HELLP syndrome? *Archives of gynecology and obstetrics* 2011, 283(6):1227-1232.
83. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Hill GA, Anderson GD: Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia. *Obstetrics and gynecology* 1984, 64(3):319-325.
84. O'Brien J, Shumate S, Satchwell S, Milligan D, Barton J: Maternal benefit of corticosteroid therapy in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: impact on the rate of regional anesthesia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2002, 186(3):475-479.
85. Visser W, Wallenburg H: Temporising management of severe pre-eclampsia with and without the HELLP syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1995, 102(2):111-117.
86. Van Pampus MG, Wolf H, Westenberg SM, van der Post JA, Bonsel GJ, Treffers PE: Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with pre-eclampsia without HELLP syndrome. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 1998, 76(1):31-36.
87. Van Pampus MG, van Pampus M, Wolf H, Ilsen A, Treffers PE: Maternal outcome following temporizing management of the (H) ELLP syndrome. *Hypertension in pregnancy* 2000, 19(2):211-220.
88. Stiles AD: Prenatal corticosteroids—early gain, long-term questions. In.: Mass Medical Soc; 2007.
89. Van Runnard Heimel PJ, Franx A, Schobben AF, Huisjes AJ, Derks JB, Bruinse HW: Corticosteroids, pregnancy, and HELLP syndrome: a review. *Obstetrical & gynecological survey* 2005, 60(1):57-70.
90. Martin JN, Thigpen BD, Rose CH, Cushman J, Moore A, May WL: Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP syndrome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2003, 189(3):830-834.
91. Matchaba P, Moodley J: Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, 1.
92. Fonseca JE, Méndez F, Cataño C, Arias F: Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2005, 193(5):1591-1598.
93. Katz L, de Amorim MMR, Figueiroa JN, e Silva JLP: Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a double-

- blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2008, 198(3):283. e281-283. e288.
94. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T: Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 9.
95. Fitzpatrick KE, Hinshaw K, Kurinczuk JJ, Knight M: Risk factors, management, and outcomes of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome and elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstetrics & Gynecology* 2014, 123(3):618-627.
96. Maki M, Kobayashi T, Terao T, Ikenoue T, Satoh K, Nakabayashi M, Sagara Y, Kajiwara Y, Urata M: Antithrombin therapy for severe preeclampsia. *Thrombosis and haemostasis* 2000, 83(04):583-590.
97. Barton JR, Sibai BM: Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clinics in perinatology* 2004, 31(4):807-833.
98. Martin JN, Blake PG, Perry KG, McCaul JF, Hess LW, Martin RW: The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1991, 164(6):1500-1513.
99. Bayraktaroğlu Z, Demirci F, Balat O, Kutlar I, Okan V, Uğur G: Plasma exchange therapy in HELLP syndrome: a single-center experience. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology* 2006, 17(2):99-102.
100. Van Oostwaard MF, Langenveld J, Schuit E, Papatsonis DN, Brown MA, Byaruhanga RN, Bhattacharya S, Campbell DM, Chappell LC, Chiaffarino F: Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2015, 212(5):624. e621-624. e617.
101. Geary M: The HELLP syndrome. *British journal of obstetrics and gynaecology* 1997, 104(8):887-891.
102. Kesim M, Karlık I, Erdoğan H: Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon olgularının değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi* 1994, 2:234-219.
103. Gasem T, Al Jama FE, Burshaid S, Rahman J, Al Suleiman SA, Rahman MS: Maternal and fetal outcome of pregnancy complicated by HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009, 22(12):1140-1143.
104. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN: Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1999, 181(4):924-928.
105. Esenkaya Ü, İnceç M, Yılmaz EPT, Arslan ŞT: HELLP sendromu tanısı alan hastaların maternal ve fetal sonuçlarının analizi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2016, 47(4).
106. Romero JA, Lara AG, Ramos JL, Izquierdo JP: Maternal morbidity and mortality in HELLP Syndrome. *Ginecologia y obstetricia de Mexico* 2001, 69:189-193.
107. Kol İÖ, Kaygusuv K, Çetin A, Çetin M, Güvenal T, Gönüllü M: Perinatal Outcomes in HELLP Syndrome. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association* 2008, 9(2).

108. Magann EF, Roberts WE, Perry KG, Chauhan SP, Blake PG, Martin JN: Factors relevant to mode of preterm delivery with syndrome of HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets). *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1994, 170(6):1828-1834.
109. Sofuoğlu K, Kuyumcuoğlu U, İnmez A, Ayaz S: Preeklampsi ve eklampside takip ve tedavi: 182 olgu analizi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 1998, 30(4).
110. Yücel M, Pakdemir S, Erarslan S, Yardım T: HELLP sendromunda primer tedavi. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1997, 11:92-95.
111. Porozhanova V, Bozhinova S, Khristova V: The perinatal outcome in adolescents with eclampsia and the HELLP syndrome. *Akusherstvo i ginekologiya* 1996, 35(1-2):14-16.
112. 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(2):85-89.
113. Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM: Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2000, 183(2):444-448.
114. Nisell H, Palm K, Wolff K: Prediction of maternal and fetal complications in preeclampsia. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2000, 79(1):19-23.
115. Aslan H, Gul A, Cebeci A: Neonatal outcome in pregnancies after preterm delivery for HELLP syndrome. *Gynecologic and obstetric investigation* 2004, 58(2):96-99.
116. Gul A, Cebeci A, Aslan H, Polat I, Ozdemir A, Ceylan Y: Perinatal outcomes in severe preeclampsia-eclampsia with and without HELLP syndrome. *Gynecologic and obstetric investigation* 2005, 59(2):113-118.
117. Dokuzeylül N, Özden S, Dayıcioğlu V: Maternal and perinatal mortality and morbidity in pregnant women with partial and complete HELLP syndrome. *Gynec Obstet Reprod Med* 2004, 10:27-32.
118. Rojas PF, Losada AM, Miranda MG: Neonatal complications associated to HELLP syndrome. In: *Anales de pediatria (Barcelona, Spain: 2003): 2009*; 2009: 159-163.
119. Turgut A: HELLP sendromu ve ağır preeklampsi olgularında maternal ve fetal sonuçların karşılaştırılması(uzmanlık tezi). *uzmanlık tezi*. 2008.