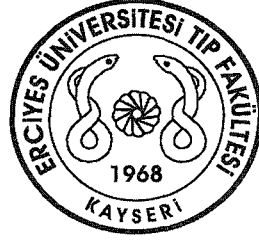


121 P77



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HELLP SENDROMLU HASTALARDA PLAZMA
DEĞİŞİMİNİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. RAMAZAN COŞKUN

Danışman

Doç. Dr. MUSTAFA ÇETİN

KAYSERİ - 2005

TEŐEKKÖR

Bu çalıőmanın hazırlanmasında katkıları olan hocalarım Doç. Dr. Mustafa etin, Yard. Doç. Dr. BÖlent Eser, Doç. Dr. Muhammed GÖven, Uzm. Dr. İsmail Sarı'ya, istatistikteki yardımlarından dolayı Ahmet ÖztÖrk'e ve yardımlarından dolayı EÖTF Aferez Ünitesi Sağlık Teknikerleri Musa Solmaz ve Mehmet Öztekin'e teőekkÖr ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Tedavi.....	8
Ayrıcı tanı.....	9
Terapötik plazma değişimi.....	16
HASTALAR VE YÖNTEM	20
BULGULAR	24
TARTIŞMA	32
SONUÇLAR	40
KAYNAKLAR	42
EKLER	48
TEZ ONAY SAYFASI	50

KISALTMALAR

AABB	: Amerikan Kan Bankaları Birliği
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ALT	: Alanin aminotransferaz
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ARDS	: Akut respiratuar distres sendromu
ASFA	: Amerikan Aferez Topluluğu
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATIII	: Antitrombin III
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
EDTA	: Etilen Diamid Tetra Asetik asit
HES	: Hidroksietilstarch
HİV	: Human immun deficiency virüs
HELLP	: Hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
Ig	: İmmunglobulin
INR	: İnternational normalized ratio
İTP	: İmmun trombositopenik purpura
İVİG	: İntravenöz immungammaglobulin
LDH	: Laktat dehidrogenaz
PT	: Protrombin zamanı
SAPD	: Sürekli ayaktan periton diyalizi
TDP	: Taze donmuş plazma
TKH	: Toplam kan hacmi
TPD	: Terapötik plazma değişimi
TT	: Trombin zamanı
TTP	: Trombotik trombositopenik purpura

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1	: HELLP sendromlu annelerden doğan bebeklerde görülebilecek sorunlar.....	7
Tablo 2	:Gebelik süresince trombositopeni nedenleri.....	9
Tablo 3	: HELLP, TTP ve HÜS arasındaki farklar.....	13
Tablo 4	: Gebelikte Karaciğer Hastalıklarının Özellikleri	15
Tablo 5	: TPD'nin bazı hastalıklardaki endikasyon kategorileri	19
Tablo 6	: Plazma değişimi komplikasyonları.....	19
Tablo 7	: HELLP sendromlu hastaların temel özellikleri.....	25
Tablo 8	: Günlük LDH seviyesi ortalama ve ortancaları	26
Tablo 9	: Günlük trombosit sayıları ortalama ve ortancaları	27
Tablo 10	: Günlük AST seviyeleri ortalama ve ortancaları.....	28
Tablo 11	: Günlük ALT seviyeleri ortalama ve ortancaları.....	28
Tablo 12	: Günlük beyaz küre sayıları ortalama ve ortancaları	29
Tablo 13	: Sınıf 1 ve 2 HELLP sendromlu hastaların karşılaştırılması.....	31

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1	: LDH seviyelerinin günlük değişim eğrisi.....	26
Şekil 2	: Trombosit sayısının günlük değişim eğrisi.....	27
Şekil 3	: ALT ve AST seviyelerinin günlük değişim eğrileri.....	28
Şekil 4	: Beyaz Küre sayılarının günlük değişim eğrisi	29



ÖZET

Amaç: HELLP sendromlu hastalarda doğum sonrası erken dönemde plazma değişimi uygulamanın etkinliğini ve sonuçlarını araştırmaktır.

Materyal ve metod: HELLP sendromu nedeniyle Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan 30 hasta çalışmaya alındı. Bir hasta, ilk plazma değişimi sonrası tedaviyi bıraktığı için çalışma dışı tutuldu. Tüm hastalara, destek tedavisinin yanında değişen sayılarda plazma değişimi işlemi uygulandı; ölüm oranı, tedaviye rağmen kalıcı organ bozukluğu oranı, laboratuvar bulgularının düzelme süreleri ve hastaların yoğun bakımdan çıkış süreleri incelendi. Plazma değişiminin yan etkileri kaydedildi. İstatistiksel analizler için iki yönlü varyans analizi, Friedman iki yönlü varyans analizi, Mann Whitney U test istatistikleri yapıldı.

Bulgular: Dokuz hastanın (%31.03) ilk gebeliği iken, 20 hasta (%68.97) daha önce bir veya daha fazla doğum yapmış idi. Üç hastada (%10.34) DİK, beş hastada (17.24) böbrek yetmezliği, iki hastada (%7.9) batın içi kanama, bir hastada (%3.45) karaciğerde subkapsüler hematoma, bir hastada (%3.45) batın içi abse ve bir hastada (%3.45) ARDS meydana geldi. Vakaların altısı (%20.69) sınıf-2 HELLP sendromu

iken büyük çoğunluğu (23 vaka, %79.31) sınıf-1 HELLP sendromlu idi Hastalara ortalama dört kez (1-15 kez) plazma değişimi uygulandı. Plazma değişimi işlemlerinin 24/134'unda (%17.9) komplikasyon meydana geldi. En fazla görülen komplikasyon 12 hastada (%41,4) görülen üşüme idi. Ürtiker (sekiz hasta, %26), katatere bağlı hematoma (beş hasta, %17,2) ve parestezi (dört hasta, %13,7) diğer daha hafif yan etkilerdi ve tedaviyle kolaylıkla düzeldiler. Bir hastada (%3.45) girişime bağlı olarak hematoraks gelişti. Ortalama trombosit sayısı $37410 \pm 22560/\mu\text{l}$, LDH düzeyi 4501.83 ± 2726.02 U/l, AST düzeyi 846.07 ± 950.62 U/l ve ALT düzeyi 340.66 ± 359.74 U/l idi. Laboratuvar parametreleri için ortalama düzelme süreleri ALT düzeyi için 3.32 ± 2.94 gün, AST düzeyi için 4.04 ± 2.55 gün, trombosit sayısı için 4.52 ± 2.20 gün ve LDH seviyesi için 7.48 ± 5.82 gün idi. Hastalar ortalama 5.86 ± 4.43 gün süre ile yoğun bakım ünitesinde takip edildiler. Hastaların hiçbirinde ölüm olmadı.

Sonuç: Bulduğumuz sonuçlar, taze donmuş plazma ile plazma değişimi uygulamasının şiddetli HELLP sendromlu hastalarda mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkileri olduğunu düşündürmektedir. Yüksek riskli hastalarda doğum sonrası erken dönemde plazma değişiminin, destek tedavisine göre avantajı olup olmadığını belirlemek için bu hasta grubunda randomize çalışma yapmak uygun olabilir.

Anahtar kelimeler: HELLP Sendromu, Plazma değişimi

EFFECT OF PLASMA EXCHANGE ON PROGNOSIS IN PATIENTS WITH HELLP SYNDROME

ABSTRACT

Aim: To investigate the efficiency and results of plasma exchange performed in patients with HELLP syndrome in early postpartum period.

Material and method: A total of 30 patients whom were admitted to the Intensive Care Unit (ICU) for HELLP syndrome were included in the study. One patient was excluded from study due to quitting the treatment after the first plasma exchange. Variable numbers of plasma exchange were administered to all patients together with supporting treatment. Mortality rates, permanent organ disfunction rates, recovery times of laboratory findings and discharged periods from the ICU were investigated. Side effects of plasma exchange were recorded. For statistical analysis, double-way variance analysis, Friedman two-way variance analysis and Mann Whitney U test were performed.

Results: 9 patients were primipar (31.03%) and 20 patients (68.97%) were multipar. DIC was seen in 3 patients (10.34%), renal insufficiency in 5 patients (17.24%), liver subcapsular hematoma in one patient (3.45%), intraabdominal abscess in one patient (3.45%), and ARDS in one patient (3.45%). 6 of all patients (20.69%) were class 2 HELLP syndrome, the majority of them were class 1 (23 patients, 79.31%) HELLP

syndrome. Approximately 4 times of plasma exchange was performed (1-15 times). Complications due to plasma exchange were seen in 24 of 134 patients (17.9%). The most common complication was chill which was seen in 12 patients (41.4%), urticary (8 patients,26%), hematoma due to catheter (5 patients, 17.2%) and parestesia (4 patients, 13.7%) were the other mild side effects and were easily treated. Hemathorax was seen in one patient due to application. Mean thrombocyte count was 37410 ± 22560 / μ l, LDH level 4501.83 ± 2726.02 U/l, AST level 846.07 ± 950.62 U/l and ALT level 340.66 ± 359.74 U/l. The mean recovery times of laboratory findings were 3.32 ± 2.94 days for ALT, 4.04 ± 2.55 days for AST, 4.52 ± 2.20 days for trombocyte count and 7.48 ± 5.82 days for LDH levels. The patients were followed in the ICU for a mean of 5.86 ± 4.43 days. None of the patients were died.

Conclusion: The results suggested that plasma exchange performed with fresh frozen plasma in patients with severe HELLP syndrome, had favorable effects on mortality and morbidity. Randomized studies may be beneficial for determination whether plasma exchange in early period in high risk patients of postpartum period has more advantage than the supportive treatment.

Key words: HELLP Syndrome, plasma exchange

GİRİŞ VE AMAÇ

Weinstein 1982 yılında hemolizi, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük trombositleri olan bir grup preeklampitik kadını “HELLP Sendromu” olarak tanımlamıştır (1). Bu sendrom yaklaşık olarak bütün gebeliklerin % 0,2-0,6’sında görülür (2). HELLP sendromunun kan damarları ve kan arasındaki normal ilişkisinin kaybı ile karakterize multisistemik bir hastalık olduğu sanılmaktadır. Bu sendromun en kesin bulgusu trombositopenidir. Diğer bulgusu da; hemogloblin seviyesinin azalması, indirek bilirubin ve laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesinin artması ile karakterize olan mikroanjiopatik hemolitik anemidir (3,4).

1990 yılında Martin ve arkadaşları trombosit sayısına göre HELLP sendromunda üç risk sınıfı belirlemişlerdir (5). HELLP sendromunda anne ölüm oranı % 1-28.5 arasındadır ve bu genellikle hastalığın şiddetine, tanının gecikmesine ve akut böbrek yetmezliğine bağlıdır. Anne ölümlerinin çoğu sınıf-1 HELLP sendromlu hastalarda olur (5-9). HELLP sendromunun tedavisi destekleyici bakımdan oluşur ve hastaların büyük bir kısmı bu yaklaşıma cevap verirler. Fakat bazen destek tedavisi yetersiz kalabilir. Organ bozukluğu olan ya da destekleyici tedaviye dirençli olan hastalarda plazma değişimi tedavisi başarılı olabilir (10). Plazma değişiminin HELLP sendromlularda hastalığın ilerlemesini veya ölüm oranını etkilediğine dair yeterli bilgi yoktur.

Çalışmadaki amacımız, HELLP sendromlu hastalarda erken doğum sonrası dönemde plazma değişimi uygulamanın etkinliğini ve sonuçlarını araştırmaktı. Çalışmada HELLP sendromu olan ve plazma değişimi ile tedavi edilen hastalarda; anne ölüm oranını, kalıcı komplikasyonları ve plazma değişiminin bazı laboratuvar parametreleri üzerine etkilerini değerlendirdik.



GENEL BİLGİLER

Hemoliz, anormal karaciğer enzimleri ve trombositopeni yıllardır preeklampsi ve eklampsinin bir komplikasyonu olarak bilinir (11). Weinstein 1982 yılında hemolizi, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük trombositleri olan bir grup preeklamptik kadını HELLP sendromu olarak tanımlamıştır (1). Bu sendrom yaklaşık olarak bütün gebeliklerin % 0,2-0,6' sında görülür ve genellikle de 25 yaşın üzerinde multipar gebelerde görülür (2). Preeklampsili kadınların %3-19.3'ünde antepartum veya postpartum dönemde HELLP sendromu görülebildiği bildirilmektedir (3,4,12). HELLP sendromlu gebelerin %10'unda hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize preeklampsi görülür. Preeklampsiye kıyasla HELLP'de daha yüksek maternal ve fetal morbidite ve mortalite görülmektedir (2).

HELLP sendromu % 69 antepartum, % 31 postpartum dönemde gözlenir (4). Özellikle postpartum gelişen formunda maternal mortalite oranı daha yüksek seyreder (7).

Eklampsi ve preeklampside farklı olarak HELLP sendromunda karaciğer enzim bozukluğu, trombositopeni ve hemoliz ön plandadır. Bununla beraber, yapılan çalışmalarda klinik özellikler ile karaciğer hasarının derecesi arasında doğru bir ilişki olmadığı ileri sürülmektedir (12).

1990 yılında Martin ve arkadaşları trombosit sayısına göre HELLP sendromunda üç risk sınıfı belirlemişlerdir.

Sınıf-1: Trombosit sayısı 50000/mm³'ün altında

Sınıf II'de 50000-100000 /mm³ arası

Sınıf III'de ise 100000-150000/mm³ arasındadır.

Bu grupta; hastalığın doğum sonrası hızla iyileşmesi, perinatal değerlendirme, HELLP sendromu tekrarlama riski ve plazma değişimi ihtiyacı gibi konularda kullanılır (5). Takipte de trombosit sayısı ve LDH değerleri en önemli parametrelerdir (5,13).

Patofizyoloji

Patofizyolojisinde mikrovasküler hasar, trombosit aktivasyonu ve vazospazm rol oynar. Mikrovasküler endotel hasarı sonucu intravasküler platelet aktivasyonu gelişir. Trombosit aktivasyonu ile birlikte tromboksan A ve serotonin salınımı olur, bu da vazospazm ve trombositlerde aglütinasyon ve agregasyona yol açar. Bu olay tekrar endotel hasarının artmasına katkıda bulunur ve kısır döngü aynı şekilde devam eder (3,4). Anemi mikroanjiyopatik hemolitik anemidir. Endoteli hasarlı olan küçük damarlardan geçen eritrositler parçalanırlar ve sonuçta oluşan fibrin depozitleri küçük damarların tıkanmasına yol açar. Bu hadise karaciğer sinüzoidlerinde de olur ve karaciğer kanlanması bozulur, iskemik nekroz gelişir. Trombositopeni, artmış trombosit yıkımına bağlıdır (4). HELLP sendromu ile birlikte en sık gözlenen komplikasyonlar: Akut böbrek yetmezliği (ABY), dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), pulmoner ödem, akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS), abruptio plesentadır (2).

Gebelikte hemostatik mekanizmalar değişikliğe uğrar. Plazma viskozitesi, plazmadaki prokoagülan faktörler artar, fibrinolizde baskılanma meydana gelir, solübl fibrin ve fibrin yıkım ürünleri artar ve trombosit sayısı azalır. Böylece gebelikte kronik intravasküler koagülasyon durumu ortaya çıkabilir. Preeklampside ise bu durum şiddetlenir (14,15).

Preeklampside vazospazm sonucu oluşan patolojik vasküler lezyonlar; karaciğer ve plasental yatağı da içeren birçok organ sistemlerinde görülür ve koagülasyon sistemi

aktive olur. Ek olarak preeklampsi ile birlikte endotel hücre hasarı sonucunda trombosit aktivasyonu meydana gelir ve mikrovasküler alanda trombosit tüketimi artar, pıhtılaşma aktivitesi yükselir (14,16)

Preeklampsi ile birlikte endotel hasarı, pıhtılaşma, fibrinoliz ve DİK elemanları vardır. Preeklampside vasküler endotelyal hasar nedeni vazospazm ve immün komplekslerdir. Endotelyal hasar prostasiklin üretimini azaltır, pıhtılaşma ve fibrinoliz aktive olur, trombin ve plazmin oluşur. Trombin, antitrombin III'ü tüketir ve intravasküler fibrin birikimine neden olur. Plazmin; $\alpha 2$ -antiplazmini tüketir, fibrin ve fibrinojeni fibrin yıkım ürünlerine çevirir. Trombosit aktivasyonu ile tromboksan A2 ve serotonin salınır, fibrinolizden gelen düşük molekül ağırlıklı fibrinolitik peptidlerin etkisiyle vazospazm ve/veya endotel hasarı oluşur. Fibronektinin yükselmesi sonucu artan fibrinoliz pıhtılaşmayı antagonize eder, endotel onarılır ve fibrin monomerleri çözülerek fibrin ağ oluşumu önlenir. Fibronektin opsonin görevi yaparak mikrodolaşımdaki makrofajların kan pıhtısını fagosite etmesini sağlar. DİK klinik bulguları yokluğunda fibronektinin artması trombosit ve fibrinojen üretimini artırır ve pıhtılaşmayla oluşan tüketim böylece kompanse edilmeye çalışılır (14).

Gebelikte trombosit sayısı düşme eğilimindedir. Preeklampside ise vazospazma ve endotel hasarına yanıt olarak gelişen trombosit agregasyonu ve beta tromboglobulindeki artış trombosit tüketimini artırarak trombositopeninin şiddetlenmesine neden olur (14,16). HELLP'de kemik iliğinde artmış trombosit tüketim ve yıkımını gösteren megakaryosit artışına rastlanır. Trombosit agregasyonuna sekonder gelişen vasküler endotelial hasar ile tromboksan A2 artışı ve prostasiklin eksikliği şiddetli trombositopeniye katkıda bulunur (1,17)

Hemoliz, mikroanjiopatik hemolitik aneminin bir belirtisidir. Mikroanjiopatik hemolitik anemide eritrositler küçük kan damarlarından geçerken intimada hasar ve fibrin birikimi nedeni ile deforme olur, periferik yaymada triangüler hücreler, burğu hücreler, ekinositler ve sferositler ortaya çıkar (1,17). Mikroanjiopatik hemolitik anemi sadece HELLP sendromuna özgün değildir. Trombotik trombositopenik purpura (TTP), renal hastalıklar, hemolitik üremik sendrom (HÜS), eklampsi ve karsinomatozis ile birlikte bulunur. Cuningham, preeklampsi-eklampside eritrositlerin morfolojisini elektron mikroskopisi ile araştırmıştır. Normal gebelerle

karşılaştırıldığında preeklampsi-eklampside belirgin olarak şistositler mikroanjiopatik hemoliz için karakteristiktir. Ekinositler ise hücre membran değişiklikleri ile karakterizedir. Eritrosit pH'sında artma veya ATP'de azalma ekinosit oluşumuna neden olur. Preeklampside plazma lipid albumin değişiklikleri normal gebedekinden daha da belirginleşir, kısmen karaciğer disfonksiyonunun da bulunması buna katkı sağlar. Artan serbest yağ asitleri, kolesterol ve lizolesitin eritrosit membranında değişikliğe neden olarak ekinositik etki yapar. Mikroanjiopatik hemolize duyarlılık artar, şistosit formasyonu gelişir (18).

HELLP sendromunda klasik hepatik lezyon olarak periportal veya fokal parankimal nekroz, sinüzoidlerde fibrin benzeri maddenin geniş hyalinize birikimi görülür. İmmunofluorosan araştırmada sinüzoidlerde hepatosellüler nekroz alanlarında fibrin mikrotrombusları ve fibrinojen depositleri olduğu kadar histolojik olarak normal parankimi olan sinüzoidlere de rastlanır. Bazı olgularda magnetik rezonans görüntüleme (MRI) sellüler nekroz ve hemoraji görülür. Nadiren hepatik tutulumda intrahepatik hemoraji ve subkapsüler hematoma bağlı rüptür gelişir (17).

HELLP sendromunda anne ölüm oranı %1-28.5 arasındadır ve bu genellikle hastalığın şiddetine, tanının gecikmesine ve akut böbrek yetmezliğine bağlıdır (5-9). Anne ölümlerinin çoğu sınıf-1 HELLP sendromlu hastalarda olur.

Gebelik sırasında ölen hastalar arasında yapılan bir analizde ölen 150 hastanın 15'inde (%10) preeklampsi tespit edilmiş ve bunların büyük bölümünü (15 hastadan 14'ü) HELLP sendromlu hastaların oluşturduğu rapor edilmiştir (19). Serebral hemoraji, DİK, ARDS, ABY, sepsis, hepatik koma ve iskemik ensefalopati en önemli mortalite nedenleridir. Ayrıca tanıda gecikme olması da mortalitenin artmasına yol açar (13). HELLP sendromlu hastalarda bebek için perinatal mortalite oranı %33 civarında tespit edilmektedir (20).

Anne ve bebek açısından riskler

Gebelikte tansiyonu yüksek olan anne adayları böbrek hasarı açısından yüksek risk altındadırlar. Yine bu annelerde doğumdan sonra kan basıncının normale dönmemesi ve kronik hipertansiyon oluşma olasılığı mevcuttur. HELLP sendromu olan hastalarda

ise ek olarak karaciğer yırtılması, DİK, plasentanın erken ayrılması (abruptio placentae) ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar, akut böbrek yetmezliği, herhangi bir dokuda oksijen yetmezliğine bağlı enfarktüs, hipoglisemi, pankreatit, nörolojik yakınmalar, beyin kanaması, inme, akciğer ödemi, beyin ödemi, solunum problemleri, konvülsiyonlar, ölüm gibi komplikasyonlar görülebilir. En sık anne ölüm nedeni karaciğer yırtılmasına bağlı ani ve hızlı gelişen karın içi kanamalardır (13,17,21).

Hipertansiyon ve HELLP sendromunun sadece anne açısından değil bebek açısından da de bazı riskleri bulunmaktadır. Uterus ve plasentaya ulaşan kan akımı azaldığı için bebekte gelişme geriliği hatta buna bağlı ölüm görülebilir. En sık bebek ölüm nedeni ise prematür doğuma bağlı gelişen komplikasyonlardır. Plasentada meydana gelen enfarktüsler ve/veya plasentanın ayrılması ise anne karnında bebek ölümüne yol açabilir (6,20,21). HELLP sendromlu annelerden doğan bebeklerde görülebilecek sorunlar tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: HELLP sendromlu annelerden doğan bebeklerde görülebilecek sorunlar

HELLP sendromlu annelerden doğan bebeklerde görülebilecek sorunlar

- Gelişme geriliği
- Doğum sonrası solunum desteği ihtiyacı
- Hipoglisemi
- Trombositopeni
- Lökositoz
- Lökopeni
- Kalp ve dolaşım sisteminde anomaliler
- Kas tonusunda azalma
- Hipokalsemi
- Hipotansiyon

Preeklampsi ve HELLP sendromu

Preeklampsi tüm gebeliklerin %6'sını ve genellikle de ilk gebeliği olan anneleri etkilemektedir (2). Gebeliğin 20'inci haftasından sonra gelişen hipertansiyon ve proteinüri (idrarda 24 saatte 300mg'dan fazla protein kaybı) olarak tanımlanır. Genellikle üçüncü trimesterde görülmesine karşın patogenezi erken gebelikte plasental trofoblastların invaziv aktivitesinin azalmasından kaynaklanan eksik

uteroplazental vasküler yapıların yeniden şekillendirilmesi suçlanmaktadır (16). Preeklampsi hastalarının %50'sinde hastalığın şiddetiyle derinleşen trombositopeni gözlenmektedir. Preeklampside görülen trombositopeninin etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte hızlanmış trombosit tüketimi, hasara uğramış veya aktive endotelde gelişen trombosit adezyonu, hemostatik sistemin aktivasyonu nedeniyle trombositlerin aktivasyonu ve tüketilmesi veya IgG kaplı trombositlerin retikuloendotelial sistem tarafından parçalanması gibi mekanizmaların önemli olduğu düşünülmektedir (2).

TEDAVİ

HELLP sendromunun tedavisi genellikle doğum öncesi hastayı klinik olarak stabil duruma getirmektir (21). Klinik olarak hafif seyreden HELLP sendromunda fetal gelişimin optimal düzeye varmasını sağlayacak 34'üncü haftaya kadar yüksek doz kortikosteroid tedavisi uygulayıp bekleme önerilmektedir (22,23). Ağır vakalarda ise kortikosteroid tedavisi ile en fazla 24-48 saat fetal akciğer matürasyonu hızlandırılıp doğumun yapılması gerekmektedir (3). Sezeryan öncesi trombosit transfüzyonu ile düzeyin 50,000/ μ L'in üzerine çekilmesi uygundur, ancak transfüzyon sonrası yükselen trombosit düzeyinin erken dönemde kalıcı olmayacağı da bilinmelidir. DİK nedeniyle gelişen bir koagülopati de eşlik ediyorsa taze donmuş plazma da kullanılabilir (2). Hastaların büyük çoğunluğunda doğum sonrası 24 saat içinde trombosit düzeyleri normale döner, ancak bazı hastalarda bu süreden sonra da trombosit sayısındaki düşüş devam edebilir (3). Doğum sonrası 72 saatten fazla süren HELLP sendromunda plazma değişiminin etkili olabileceği gösterilmiştir. Ancak, uzamış HELLP sendromu ile birlikte multiorgan yetmezliği görülen gebelerde plazma değişim tedavisi aynı derecede etkili olamamaktadır (10). Antepartum dönemde ise preeklampsi veya HELLP sendromunda plazma değişimi etkili değildir (24). Martin ve arkadaşları doğum sonrası dönemde doğumdan 72 saat sonra HELLP sendromu gelişen hastalara taze donmuş plazma (TDP) ile plazma değişimi yapmış olduğu 18 hastayı yayınlamıştır. Çalışmada bütün hastalarda dirençli trombositopeni, yükselen LDH seviyeleri ve multiorgan disfonksiyonu mevcuttur. Çalışmacılar hayatı tehdit eden mikroanjiopatinin olduğu, doğumdan 72 saat sonra dirençli HELLP sendromu varlığında TDP ile plazma değişimini önermektedir (10).

Sibai ise, çalışmalarında tüm vakalar destek tedavisi ile spontan olarak çözülmesinden dolayı plazma değişiminin kullanılmadığını belirtmekte, ayrıca bu işlemin oldukça pahalı olması ve ölümcül infeksiyon riskine dikkat çekmektedir (7).

AYIRICI TANI

GEBELİKTE TROMBOSİTOPENİ

Trombositopeni, hem kanama riski açısından hem de trombositopeniye neden olan hastalık açısından anne ve bebek için riskli bir bulgudur. Bazen pre-eklampsi veya DİK'e neden olan sepsis gibi altta yatan nedenler trombositopeniden daha tehlikelidir. Ayrıca, birçok hastada trombositopeni nedeniyle uygulanan tedavilerin de trombositopeniden daha ağır bir morbiditeye neden olabileceği hekimler tarafından bilinmelidir.

Gebelik süresince trombositopeniye yol açabilecek olaylar tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2: Gebelik süresince trombositopeni nedenleri

Gebelik süresince trombositopeni nedenleri

Gestasyonel trombositopeni

Gebeliğin indüklediği hipertansiyon

HELLP sendromu

Yalancı trombositopeni

HIV infeksiyonu

Sistemik lupus eritamosus

Antifosfolipid Sendromu

Hipersplenizm

DİK

TTP

HÜS

Konjenital trombositopeni

İlaçlar

Folat eksikliği

Primer kemik iliği disfonksiyonu

Lösemi

Aplastik anemi

İnsidental Trombositopeni

Trombosit sayısı komplikasyonsuz bir gebelik esnasında orijinal sayımdan bağımsız olarak yaklaşık %10 azalmaktadır (14). Gebelik esnasında görülen trombositopeni insidansı (trombosit sayısı 150000/ μ L'den düşük) %6.6 olarak rapor edilmiştir. Trombosit sayısındaki en derin düşüş tipik olarak sonuncu trimesterde görülmekte ve doğum sonrası normal düzeylere yükselmektedir (14,25). Hafif trombositopeni, gebelikte görülen hafif anemi gibi, hastalık belirtisi olmayan ve tedavi gerektirmeyen fizyolojik bir bulgu gibi görünmektedir. Gebeliğe bağlı trombositopenilerin %75' inden fazlası insidental trombositopeniye bağlıdır (2,25). İnsidental trombositopeninin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır, ancak hemodilüsyon ve immün veya non-immün mekanizmalarda hızlanmış trombosit tüketimine bağlı olabilir (2,14). İnsidental trombositopeni görülen gebelerin büyük çoğunluğunda trombosit düzeyi 110-150000/ μ L arasındadır. Ancak, özgeçmişinde immün trombositopeni öyküsü olmayan sağlıklı gebelerde trombosit düzeyinin 70000/ μ L üzerinde olması birçok otorite tarafından insidental trombositopeni olarak yorumlanır (15). Bu düzeyin altındaki trombosit değerlerinde ise bir patoloji aranmalıdır. İnsidental trombositopenisi olan gebeler veya bebeklerinde artmış bir kanama riski görülmez (2,15). Böylece trombosit düzeyi 70000/ μ L üzerinde olan gebelerde genel fizik muayene, tansiyon ve periferik kan yaymasının dikkatli değerlendirilmesi dışında bir araştırmaya gerek olmadığı düşünülmektedir (14,15). Ancak, bu kriterlerin içerisinde az sayıda immün trombositopenik purpura (ITP) hastasının yer alma olasılığı yüksektir. Bu nedenle gebelik öncesi trombosit sayılarını gösteren kan sayımları ve gebelik esnasındaki trombosit düzeylerinin yakın takibi gerekmektedir.

İmmün Trombositopenik Purpura (İTP)

İTP gebeliğin birinci trimesterinde en sık görülen patolojik trombositopeni nedenidir. İTP gebelikle ilgili trombositopenilerin %5'ini oluşturur (15). Gebelikte İTP, gebelik dışı İTP ile aynı olarak, GPIIb/IIIa ve GPIb/IX gibi trombosit glikoproteinlerine karşı oluşan antikorlar ve IgG ile kaplı trombositlerin retikuloendotelial sistem tarafından yıkılması sonucu oluşur (25). Gebelikte İTP tanısı daha önce trombositopeni öyküsü olan veya trombosit değeri 50000/ μ L altında olan hastalarda tanı güçlüğü oluşturmamakla birlikte, hafif trombositopeni ve trombositopeni öyküsü olmayan İTP'yi insidental trombositopeniden ayırt etmek zor olabilmektedir. Gebelik öncesi trombositopeni öyküsü olmayan hastalarda birinci trimesterde trombosit düzeyinin

100000/ μ L altında olması ve gebelik ilerledikçe bu düzeyin daha da düşmesi İTP ile uyumludur. İnsidental trombositopeni ise daha çok ikinci ve üçüncü trimesterlerde görülmektedir (13). İTP'de trombosit düzeyi 30000/ μ L altında olduğunda veya kanaması olan gebelerde tedavi endikasyonu vardır (15,25). Ayrıca doğum esnasında oluşabilecek ağır bir kanamayı önleme veya epidural anestezi amacı ile doğuma yakın bir zamanda trombosit düzeyinin 50000/ μ L üzerinde daha emniyetli bir düzeye çıkarılması gerekebilir (14,15). Birçok otorite gebelikte İTP'de kortikosteroid tedavisini etkinliği ve düşük maliyeti nedeniyle birinci seçenek olarak önermektedir (15). Ancak, kortikosteroidlerin gebelik nedeniyle gelişen hipertansiyon ve diyabet insidansını artırdığı ve hastada kilo artışı ve osteoporoz gibi yan etkilere neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle gebelikte İTP' de yüksek doz (2g/kg) intravenöz gammaglobulini (İVİG) tedavide birinci seçenek olarak tercih eden merkezler bulunmaktadır (25). İVİG kullanımındaki en önemli problemler etkisinin 3-4 hafta gibi kısa bir sürede kaybolması ve yüksek maliyetidir. Buna rağmen eğer trombosit düzeyini 30000/ μ L üzerinde tutmak amacıyla günde 10 mg' dan yüksek bir dozda prednizolon tedavisi gerekli ise IVIG düşünülmelidir. Ayrıca İVİG trombosit düzeyi üzerinde etkisinin hızlı olması nedeniyle doğuma hazırlık esnasında da kullanılabilir yararlı bir tedavi yöntemidir. Gebelik dışındaki İTP hastalarında olduğu gibi kortikosteroid ve İVİG'e yanıtız gebeler önemli bir klinik problem teşkil etmektedir. Nadiren bu hastalar yüksek doz steroide (1g metilprednizolon) ek olarak İVİG'e cevap verebilir (14). Ancak, bu durumda gebelikte İTP'de %70 düzeyinde remisyon sağlayabilen splenektomi düşünülmelidir (15). Splenektominin ilk trimesterde prematüre doğum insidansını artırması ve üçüncü trimesterde de gravid uterusun cerrahi teknikte zorluk yaratması nedeniyle ikinci trimesterde yapılması tercih edilir (25). Yakın zamanda ITP' li gebelerde laparoskopik splenektominin güvenilir ve başarılı olarak yapılabildiği Anglin ve ark. tarafından bildirilmiştir (26). Gebelikte azatiopürin kontrendikedir. Danazol ve vinkristin kullanımından da kaçınılmalıdır (14).

Maternal IgG plasentayı geçip özellikle üçüncü trimesterde fetusda trombositopeniye neden olabilmektedir (25). İTP' li gebelerin %10-25 yeni doğan bebeklerinde trombosit düzeyi 50000/ μ L altında görülür ve bunların %5'inde ise trombosit düzeyi 20000/ μ L altındadır (14). Ancak, intrakranyal kanama gibi ciddi kanama komplikasyonları bebeklerin sadece %1'inde görülmektedir (15). Çalışmaların büyük

çoğunluğunda anne ve bebekteki trombositopeni derinliği arasında bir ilişki bulunamamış ve maternal İTP tedavisinin de fetal trombositopeniyi azalttığı gösterilememiştir (2,25). Neonatal trombositopeniyi maternal antikorlar dışında fetal megakaryopoezin hızı ve fetal retikuloendotelial sistemin antikorla kaplı trombositleri uzaklaştırabilme yeteneği de etkilemektedir (15). Neonatal trombositopeninin tahmininde hastanın önceki gebeliğindeki neonatal trombositopeni derinliği en önemli prediktif faktör olarak görülmektedir (14).Fetal trombosit düzeyi doğum esnasında fetal skalp kan örnekleme ile veya doğumdan hemen önce perkütan umbilikal kan örnekleme ile belirlenebilir. Umbilikal kan örnekleme daha güvenilir olmakla birlikte %1'e varan kanama ve fetal bradikardi riski taşımaktadır (25). Bu riskin İTP'ye bağlı ağır neonatal trombositopeninin neden olduğu riske yakın olması iki farklı yaklaşımın oluşmasına neden olmuştur. Birinci yaklaşımda fetal trombosit sayısı araştırılmadan doğuma başlanır.Bu yaklaşımdaki düşünce gebelikteki İTP' de ağır trombositopeniyle gelişen kanamanın nadir görülmesi ve sezeryan ile doğumun bu hastalarda fetal intrakranyal kanamayı azalttığına dair bir veri olmayışıdır. İkinci yaklaşımda fetal trombosit sayısı tesbit edilir ve düzey 50000/ μ L altında ise sezeryan ile doğum yapılır (14).

Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) ve Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS)

TTP ve HÜS'un ortak özelliği mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopenidir. Gebeliğe spesifik olmamalarına karşın, her iki hastalığın da gebelikteki insidansı beklenenden yüksektir (27,28). Bazı serilerde TTP vakalarının %10'unun gebelerde görüldüğü rapor edilmiştir. TTP mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni, nörolojik anomaliler, ateş ve renal disfonksiyon ile karakterize olmasına karşın bu klasik pentad hastaların %40' ından azında görülür (27). HÜS klinik olarak TTP'ye benzerlik göstermektedir, ancak nörolojik anormallikler TTP' de renal disfonksiyon ise HÜS'da daha belirgindir. TTP' nin patogenezinde konjenital veya edinsel bir von Willebrand Faktör parçalayan proteaz eksikliği gösterilmiştir, ancak bu proteazın eksikliği HÜS patogenezi için geçerli değildir (29). TTP ve HÜS'u birbirinden ve diğer gebeliğe spesifik preeklampsi ve HELLP sendromundan ayırt etmek klinik olarak zor olabilir (27). Mikroanjiopatik hemolitik anemi genellikle TTP ve HÜS'da preeklampsi ve HELLP' e oranla daha ağır seyreder. TTP relatif olarak erken gebelikte (ortalama gebeliğin 23.5' inci haftası), preeklampsi ve HELLP sendromu ise

çoğunlukla üçüncü trimesterde gelişir (2,27). HÜS ise ortalama olarak doğumdan 26 gün sonra gelişmektedir (27). Preeklampsi ve HELLP sendromunda gebeliğin sonlandırılması tedavi edici olmasına karşın bu olumlu yanıt TTP ve HÜS'da görülmez (28). Ancak, gebelikte görülen TTP, gebe olmayan hastalara benzer olarak plazma değişimi sonrası %75' in üzerinde remisyona girer (27). Kronik relapslı TTP gebelik nedeniyle aktive olabilir. Ezra ve arkadaşları bu hastalarda profilaktik plazma değişiminin etkili olabileceğini göstermiştir (30). HÜS'da ise, sporadik HÜS'da olduğu gibi prognoz kötüdür. Plazma değişimine olumlu cevap TTP' ye oranla daha az görülse de bu tedavi yöntemi denenmelidir (27). Trombotik mikroangiopatilerde plasental iskemi ve prematürite nedeni ile fetal morbidite artmaktadır (28). TTP ve HUS sonraki gebeliklerde de tekrarlayabilir, ancak tekrarlama sıklığına dair veriler bulunmamaktadır (27). Trombotik mikroangiopatilerden özellikle HUS' un morbiditesi çok yüksektir ve birçok hastada kronik renal yetmezlik ve hipertansiyon görülür (28). Tablo 3' de HELLP, TTP ve HÜS arasındaki farklar gösterilmiştir.

Tablo 3: HELLP, TTP ve HÜS arasındaki farklar

	HELLP	TTP	HÜS
En sık görüldüğü gebelik zamanı	> 36. hafta	İkinci trimester	Doğum sonrası
Böbrek tutulumu	Değişken	Orta	Şiddetli
Karaciğer tutulumu	Kesin	Genellikle yok	Genellikle yok
SSS tutulumu	Bazı zamanlar	Kesin	Nadiren
Hyalin trombuslar *	Yok	Var	Var

* Hyalin trombuslar HELLP sendromlu vakalarda karaciğer sinusoidlerinde bulunur fakat arteriollerde ve kapillerlerde yaygın değildir.

Gebelikte akut karaciğer yağlanması

Gebelikte akut karaciğer yağlanması her 5000-10000 gebelikte ve tipik olarak üçüncü trimesterde görülür. Primigravidalarda daha sık görülmesine karşın daha önce problemsiz doğumlar gerçekleştiren gebelerde de görülebilir. Fetusda uzun-zincir 3-hidroksiasil CoA dehidrogenaz veya mitokondrial yağ asiti oksidasyonu ile ilgili diğer fetal enzim eksikliklerinin gebede akut karaciğer yağlanmasına neden olabileceği gösterilmiştir (31). Klinik semptom ve bulguları arasında, yorgunluk, bulantı, epigastrik ve sağ üst kadranda ağrısı, dispne, mental değişiklikler ve kolestatik karaciğer anormallikleri sayılabilir (29).

Ağır hipoglisemi, hipokolesterolemi ve hipotrigliseridemi sıklıkla görülür ve bu bulgular akut karaciğer yağlanması HELLP sendromundan ayırmada yardımcı olur (27). Fibrinojen ve antitrombin düzeyleri çok düşük seyreder ve uzamış protrombin zamanı (PT) hastaların %75' inde DİK'un laboratuvar bulguları ile birlikte görülür. Mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni görülse bile HELLP sendromu, TTP ve HÜS'a oranla oldukça hafif seyreder (32). Akut karaciğer yağlanması olan gebelerin yaklaşık %50'sinde preeklampsiye uyan klinik kriterler de ayrıca görülmektedir. Karaciğer görüntülemelerinin non-spesifik olması nedeniyle tanı genellikle klinik kriterlere dayanır. Tedavi olarak hipoglisemi, elektrolit düzensizlikleri ve altta yatan koagulopati taze donmuş plazma infüzyonları ile düzeltilir ve gebelik sezeryan ile en erken zamanda sonlandırılır (33). Koagülasyon bozukluğunun düzelmesi doğumdan 10 gün sonraya kadar uzayabilir. Fetal mortalite halen %15' de seyrederken maternal mortalite hastaların %5'ten azında görülür (31,34). Gebelikte meydana gelebilecek karaciğer hastalıklarının genel özellikleri tablo 4' de özetlenmiştir.

Gebelikle ilgili trombositopeninin diğer önemli nedenleri

Risk faktörleri olan hastalarda Human immun deficiency virüs (HIV) enfeksiyonu günümüzde düşünölmelidir (14). Sistemik lupus eritematosuslu hastalarının %25' inde trombositopeni görölebilmektedir (15). Antifosfolipid antikorlarına sahip hastalar tromboz, trombositopeni ve tekrarlayan fetal kayıplar dışında artmış preeklampsi riski de taşırlar (25). İlaçlar gebelik dışında olduğu gibi gebelerde de trombositopeniye neden olabilirler. DİK; plasental abrupsiyon, amniotik sıvı embolisi, uterus yırtılması ve ölü fetusun retansiyonu sonucu gelişebilir ve trombositopeni bulgularıyla kendini gösterebilir (29). Pseudo trombositopeni etilen diamid tetra asetik asite (EDTA) bağlı trombosit antikorlarının neden olduğu in vitro bir problemdir ve periferik yaymada trombosit kümeleri görölerek tanı konur. May-Hegglin gibi trombosit anomalileri de ilk defa gebelik esnasında periferik yaymada saptanabilmektedir (25).

Tablo 4: Gebelikte Karaciğer Hastalıklarının Özellikleri (33)

GEBELİKTE KARACİĞER HASTALIKLARININ ÖZELLİKLERİ						
Hastalık	Semptomlar	Sarılık	Trimester	Gebelikteki insidansı	Labaratuar değerleri	Zıt etkiler
Hiperemesis gravidarum	Bulantı, kusma	Hafif	1 veya 2	%0.3-1.0	Bilirubin < 4 mg/dl ALT < 200 U/L	Düşük doğum ağırlığı
Gebeliğin intrahepatik kolestazi	Kaşıntı	% 20-60'ında 1-4 hafta içinde kaşıntı başlar	2 veya 3	ABD' de %0.1-0.2	Bilirubin < 6 mg/dl ALT < 300 U/L, artmış safra asitleri	Ölüdoğum, prematurite, kanama, bebek ölüm oranı % 3-5
Safra yolu hastalıkları	Sağ üst kadrın ağrısı, bulantı, kusma, ateş	Yaygın safra kanallarının tıkanmasıyla	Her	bilinmiyor	Safra yollarında taş varsa artmış bilirubin ve GGT	Bilinmiyor
İlacın indüklediği hepatit	Yok veya bulantı, kusma, kaşıntı	Erken (kolestatik hepatitte)	Her	bilinmiyor	Değişken	Bilinmiyor
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	Üst karın ağrısı, bulantı, kusma, geç dönemde konfüzyon	Yaygın	3	% 0.008	ALT < 500 U/L, düşük glukoz, % 75'inden fazlasında DİK, geç dönemde artmış bilirubin ve amonyak	Artmış anne ölüm oranı (% 5-20) ve bebek ölüm oranı (%13-18)
Preeklampsi ve eklampsi	Üst karın ağrısı, ödem, hipertansiyon, bilinç değişiklikleri	Geç, %5-14	2 veya 3	% 5-10	ALT < 500 U/L(iskemi yoksa), proteinüri, % 7'sinde DİK	Artmış anne ölüm oranı %1
HELLP sendromu	Üst karın ağrısı, bulantı, kusma,	Geç, %5-14	3	% 0.1 (%4-12) preeklampsili kadınlarda	ALT < 500 U/L, trombositler < 100000, hemoliz, artmış LDH, % 20-40'ında DİK	Artmış anne ölüm oranı % 1-25 ve bebek ölüm oranı %35
Viral hepatitler	Bulantı, kusma, ateş	yaygın	Her	Genel popülasyonla benzer	ALT >500 U/L, artmış bilirubin, DİK nadir	Hepatit E ile artmış anne ölüm oranı

TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ

Terapötik plazma değişimi (TPD); otomatik hücre ayırma cihazı yardımıyla büyük hacimlerde hasta plazmasının vücut dışına alınması ve bunun yerine replasman sıvısının konması işlemidir. Bu işlemin amacı; çeşitli hastalıkların patogenezinde etken olan ve plazmada bulunan zararlı maddelerin azaltılması ve/veya eksik olan maddelerin yerine konmasıdır. İşlem etkili olduğunda, plazmada bulunan ve hastalık patogenezinde rol oynayan bu maddelerin plazma seviyelerinde düşüş sağlanmış olur. Bu maddelere örnek olarak monoklonal proteinler, kriyoglobulinler, immunkompleksler, lipoproteinler, oto ve/veya alloantikorlar ve toksinleri verebiliriz. Plazma değişimi çoğunlukla hastalığın seyri ile ilişkili olan immunkompleksler, alloantikorlar, otoantikorlar gibi patolojik bileşenlerin plazmada mevcut olduğunun bilindiği hastalıklarda uygulanır. Plazma değişimi ile immunkomplekslerin dolaşımdan uzaklaştırılmasının diğer tedavi yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda ek tedavi olarak yararlı olduğu kabul edilmektedir (35-37).

Dolaşımdan monoklonal proteinlerin uzaklaştırılmasının hiperviskozite tedavisinde önemli bir yeri vardır. Monoklonal immunglobulinler plazma viskozitesini arttırarak kardiyovasküler bulgulara, solunum sistemine ait bulgulara, santral sinir sistemi bulgularına, böbrek yetmezliğine, ağır vakalarda akut tübüler nekroza ve kanama problemlerine neden olabilirler. Hiperviskoziteye bağlı olarak gelişen bütün bu hayatı tehdit eden organ yetmezliklerinin kısa sürede düzeltilmesi terapötik plazma değişimi ile mümkündür (38).

Çeşitli zehirler, ilaçlar ve toksinler plazma değişimi ile hastanın plazmasından uzaklaştırılabilirler. Bazı toksik maddelerin molekül büyüklükleri veya plazma proteinlerine bağlı olmaları nedeniyle diyaliz membranını geçmeleri mümkün değildir. Bu gibi durumlarda plazma değişiminin bu toksik maddeleri uzaklaştırarak hayat kurtarıcı olduğu kanıtlanmıştır (39-40).

Terapötik plazma değişimin diğer potansiyel yararları;

- 1.Retiküloendotelial sistemin patolojik maddelerden arındırılması,
- 2.Sitotoksik tedavi yanıtını güçlendirmek amacıyla lenfosit klonlarının güçlendirilmesi,

3.İntravasküler volüm yükleme riski olmaksızın, büyük hacimlerde sağlıklı plazmanın tekrar hastaya verilebilmesi olarak sıralanabilir.

TPD işlemi sırasında değiştirilen plazmanın yerini tutabilmek amacıyla çeşitli sıvılar kullanılmaktadır (%5 albumin, taze donmuş plazma (TDP), hidrosietilstarch (HES) veya bunların karışımları gibi). Seçilecek sıvılara genelde hastanın albumin seviyesine, koagülasyon profiline ve altta yatan hastalığa göre karar verilmektedir. Plazma değişiminde kullanılan replasman sıvıları aşağıda özetlenmiştir.

1. İnsan Albumini (%5 albumin ve % 0.9 NaCl karışımı): Günümüzde çoğu merkezde standart değişim sıvısıdır. Hiperonkotik olduğu için göreceli relatif bir dilüsyonel anemiye yol açabilir.
2. Taze Donmuş Plazma (TDP): Özellikle TTP/HÜS ve benzeri hastalıklarda tercih edilmektedir. Allerjik reaksiyon ve transfüzyon ile ilişkili infeksiyon bulaşı riski yüksektir. Plazma bileşenlerine karşı antikor geliştiği için bazı hastalarda uzun süreli kullanımı sınırlıdır.
3. Yüksek molekül ağırlıklı Hidrosietilstarch (HES): 450000 kD molekül ağırlığındadır. Albumine ek olarak kullanılabilirdiği gibi son yıllarda tek başına da kullanılabilirliği gösterilmiştir. Albumine göre önemli derecede fiyat avantajı vardır. Fakat ürtikeryal ve piruritik ataklar daha fazla görülmektedir. Eğer 24 saat içinde 20 ml/kg' dan daha fazla kullanılırsa Faktör 8 fonksiyonu ile etkileşime girip koagülopatiye yol açabilir. Ender olarak atipik baş ve sırt ağrılarına neden olabilmektedir. Yarılanma ömrü çok uzundur (41).

Plazma değişimi işlemi sadece intravasküler kompartmanda yapılır ve tedavinin etkinliği;

1. İşlenen kan hacmine,
2. Her işlemde değiştirilen plazmanın hacmine,
3. Yapılan işlemlerin toplam sayısına ve değişim sıklığına,
4. Hücreler veya plazma bileşenlerinin mobilize olabilme, dengelenme ve tekrar sentezlenme hızına bağlıdır.

Plazma değişimi, çözünebilen maddeleri direk olarak intravasküler kompartmandan uzaklaştırır. Sentez ve katabolizma hızı belirli bir denge halindedir ve kompartmanlar

arasındaki hareket çok yavaş olmaktadır. Bu yüzden intravasküler kompartman, çözünebilir içeriği replasman sıvıları ile değiştirilebilen izole bir sistem olarak kabul edilmektedir (35-42).

TPD uygulanacak hastanın toplam kan hacmi, değiştirilecek olan plazma hacmini hesaplamada kullanılır.

$$\text{TOPLAM KAN HACMİ} = [70 \text{ ml/kg}] \times [\text{vücut ağırlığı (kg)}]$$

$$\text{TOPLAM PLAZMA HACMİ} = [1 - \text{hematokrit}] \times [\text{toplam kan hacmi}]$$

Standart protokollerde genellikle hesaplanan plazma hacminin 1.0-1.5 katı kullanılır. Bu uygulama ile tek seansda plazmadan arındırılmak istenen ideal solüt yük özelliğindeki (tamamı intravasküler kompartmanda bulunan) patolojik proteinlerin % 50-70' i uzaklaştırılmış olur. Çeşitli durumlarda hesaplanan hacmin 2.0-3.0 katına çıkılabilir. Toplam plazma değişim sayısı ve sıklığından çeşitli klinik durumlardaki hastaların ne kadar yarar göreceği açık olarak hesaplanmamıştır. Her hasta için bu karar, hastaların klinik durumlarına ve laboratuvar bulgularına göre verilir. Genel olarak, dolaşan immünkompleksler, myelom proteinleri, Immünglobulin G (Ig G) ve Ig M tipi antikorlar uzaklaştırılmak istendiğinde birkaç hafta süreli, haftada üç kez plazma değişimi gerekebilir. Plazma değişim süresi, laboratuvar verileri ve klinik durum göz önüne alınıp, kademeli olarak azaltılarak kesilir. TTP ve Guillain Barre Sendromu gibi akut durumlarda günlük plazma değişimi, klinik düzelineye ve hastalığın akut fazı geçinceye kadar yapılmalıdır (43).

Terapotik Plazma Değişimi Endikasyonları

Amerikan Kan Bankaları Birliği (AABB) ve Amerikan Aferez Topluluğu (ASFA) TPD kullanımıyla ilgili ayrı ayrı, fakat birbirine benzer kılavuzlar yayınlamışlardır. Her iki kılavuz da hastalıkları dört kategoriye ayırmıştır (39).

Kategori I: Primer veya standart tedavi

Kategori II: Kabul edilen yan tedavi

Kategori III: Dirençli hastalıklarda denenebilir.

Kategori IV: Kontrollü çalışmalarda etkisiz bulunmuş.

Tablo 5'da bazı hastalıklardaki TPD endikasyon kategorileri gösterilmiştir.

Tablo 5: TPD'nin bazı hastalıklardaki endikasyon kategorileri

HASTALIK	Endikasyon Kategorisi	
	AABB	ASFA
Guillain-Barre Sendromu	I	I
Kronik inf demyelinizan nöropati	I	I
HELLP sendromu (doğum sonrası)	II	II
Myestania Gravis	I	I
Eaton-Lambert Sendromu	II	I
Hiperviskozite Sendromu (Multipl Myeloma)	I	II
Multiple Skleroz	III	III
TTP	I	I
Polimyozi/Dermatomyozit	III	IV
Otoimmün hemolitik anemi	III	III
Amiyotrofik Lateral Skleroz	IV	IV
HÜS	II	II
Kriyoglobulinemi	I	I
Goodpasture sendromu	I	I
Hiperkolesterolemi	I (seçilmiş vaka)	I
Vaskülitler	II	II
İlaç yüksek dozajı ve zehirlenmeleri	II	II
Akut karaciğer yetmezliği	III	IV
Şizofreni	IV	IV

AABB: Amerikan Kan Bankaları Birliği, ASFA: Amerikan Aferez Topluluğu

Plazma değişimi işlemi esnasında bazı komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (tablo 6). İşlemlerin %4.6-36'sında komplikasyon çıkabilmektedir. Bu komplikasyonların çoğunda işleme ara verilmesi gerekmemektedir. En sık görülen komplikasyonlar üşüme-titreme, sitrata bağlı hipokalsemi ve kas krampları ve ürtikerdir. Mortalite oranı ise % 0.0009-0.0017 arasında bildirilmektedir. Ayrıca vasküler girişimin getirdiği ilave komplikasyonlar mevcuttur (36,44-46).

Tablo 6: Plazma değişimi komplikasyonları

Plazma ile geçebilen infeksiyonlar
Alerjik reaksiyonlar-anaflaksi
Eritrosit hemolizi
Hipovolemi
Hipotansiyon
Hipokalemi
Sıvı yüklenmesi
Sitratın neden olduğu hipokalsemi
Sitrata bağlı metabolik alkaloz
Koagülasyonun aktive olması
Kardiyak aritmi
Kanama
Sepsis
Maternal ölüm

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya üçüncü trimesterde HELLP sendromu tanısı almış olan hastalar alındı. Laboratuvar bulguları;

1. H (hemoliz: LDH (>600 U/L) ve indirekt bilirubin artışı, periferik kanda fragmente eritrositler),
2. EL (karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma: aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinde artış: >70 U/L) ve
3. LP (trombosit değerlerinde düşme: $<150.000/\mu\text{L}$)

Yukarıda sayılan tüm parametrelerin aynı anda tespit edilmesi HELLP sendromu tanısı için gerekli koşul olarak kabul edildi. Nisan 2000 ile Aralık 2003 tarihleri arasında HELLP sendromu nedeniyle Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan 30 hasta çalışmaya alındı. Bütün hastalar doğum sonrası dönemlerinde TDP ile bir yada daha fazla plazma değişimi yapılarak tedavi edildi.

Bir hasta ilk plazma değişimi sonrası herhangi bir düzelme olmadan hasta ve yakınlarının istekleriyle hastaneden çıkarıldığı için çalışma dışı tutuldu. 29 hasta değerlendirilmeye alındı.

Metod:

HELLP sendromu tanısı alan hastalar doğumdan sonra kısa süre içerisinde Yoğun Bakım Ünitesine alındılar ve HELLP sendromunun laboratuvar ve klinik bulguları düzeline kadar burada takip edildiler. Preeklampitik / eklampitik hastalara rutin olarak nöbet geçirmelerini engellemek için 6 gr intravenöz yükleme dozundan sonra saatte 2 gr iv gidecek şekilde magnezyum sülfat, hipertansiyonu olanlara kalsiyum kanal blokleri, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü gibi antihipertansifler verildi. Trombosit sayıları 100000/ μ L nin üzerine çıkıncaya kadar on iki saatte bir 10 mg dozunda deksametazon uygulandı. Hastalar yoğun bakım desteği ve monitörizasyon ihtiyacı olmadan desteksiz vital fonksiyonları stabil olduğunda yoğun bakım ünitesinden servise çıkarıldılar.

Hastaların yaş, gebelik sayısı, hipertansiyon hikayesi olup olmadığı, doğum yolu, kan basıncı, şuur durumu ve epileptik atakları kaydedildi. Ek olarak AST, ALT, kan üre azotu (BUN), kreatinin, kalsiyum, fosfor, bilirübinler, LDH, total protein, albumin, hemoglobin, beyaz küre ve trombosit sayıları, PT, international normalized ratio (INR), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), trombin zamanı (TT), antitrombin III (ATIII), D-dimer ve fibrinojen seviyeleri günlük değerlendirildi.

Eritrosit, trombosit ve TDP gibi kan ürünlerinin kullanımı kaydedildi. Hastalara ya klinik olarak önemli bir kanama ya da trombosit sayısı 20000/ μ L'nin altında olduğunda trombosit süspansiyonları verildi. Sezaryan öncesi trombosit sayısı 50000/ μ L' nin altında ise trombosit desteği yapıldı. Pıhtılaşma bozukluklarını veya anemiyi düzeltmek için gerektiğinde TDP veya eritrosit uygulandı. Ölüm oranı, ölüm sebebi, böbrek yetmezliği oranı, diyaliz ihtiyacı, hepatik bozukluk, DİK oranı ve infeksiyonlar kaydedildi. DİK tanısı düşük trombosit sayısı (<100000/ μ L), düşük fibrinojen (<300 mg/dl), artmış D-dimer (>500 μ g/L), uzamış PT (\geq 4 saniye) ve uzamış aPTT (\geq 40 saniye) kriterlerinden üçünün olması ile konuldu.

Hastalık şiddeti trombosit sayısına göre belirlendi.

Martin ve ark'nın sınıflaması kullanıldı.

Plazma değişimi yapılan hastaların tamamı ya sınıf-1 hastalar ya da sınıf 2 olup iki veya daha fazla organ yetmezliği olan (Karaciğer, böbrek yetmezliği veya DİK) hastalardı.

Plazma değişiminin yapılabilmesi için damar yolu sağlamak amacıyla hastalara genellikle femoral vene olmak üzere çift lümenli kateter takıldı.

Bütün plazma değişimi işlemleri Fresenius AS 204 hücre ayırıcı ile doğum sonrası dönemde uygulandı.

Plazma değişimi için bir seansta toplam plazma hacmi kadar plazma kullanıldı.

Her işlem öncesi sitratın neden olabileceği hipokalsemiyi önlemek için bir ampul % 10 Ca-glukonat infüzyonu yapıldı.

Plazma değişimi 10 hastada doğum yapılan gün, 16 hastada doğum sonrası birinci gün, üç hastada ise doğum sonrası ikinci gün başladı. Trombosit sayısı 100000'nin üzerine çıkana ve/veya LDH normal düzeyine (500 IU/L) inene kadar günlük toplam bir plazma hacmi kadar değişim yapıldı. Plazma değişimi süresince gelişen bütün yan etkiler kaydedildi.

Tedavi etkinliğini değerlendirmek açısından son nokta olarak aşağıdaki parametreler ve hesaplamalar kullanıldı:

1. Ölüm oranı
- 2.Tedaviye rağmen kalıcı organ bozukluğu tespit edilme oranı
- 3.Laboratuar bulgularında düzelme süreleri (her parametre için ayrı hesaplama yapıldı). Ayrıca laboratuar bulgularında düzelme seyri analiz edildi.
- 4.Hastaların yoğun bakımdan çıkış süreleri.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analizler için SPSS 11.5 istatistik paket programına veriler kaydedildi. Veriler için ortalama \pm standart sapma ve bazı parametreler için ortanca (en düşük-en yüksek) değerleri kullanıldı. İstatistiksel analizler yapılmadan önce değişkinlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılımlara parametrik testler yapıldı. Normal dağılmayan değişkenlere uygun

dönüşümler yapıldı. Dönüşümler sonucu da normal dağılmayanlara non-parametrik testler yapıldı.

İstatiksel analizler için iki yönlü varyans analizi, Friedman iki yönlü varyans analizi, Mann Whitney U test istatistikleri yapıldı. Varyans analizlerinde önemli bulunan farklılıklarda çoklu karşılaştırma testi olarak Tamhane yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Plazma değişimi yapılan hastaların genel özellikleri tablo 7'de gösterilmiştir. Hastaların 17'sine (%58.62) vajinal doğum, 11 hastaya (%37.93) sezeryan yapıldı. Bir hastaya (%3.45) total abdominal histerektomi operasyonu uygulandı. Dokuz hastanın (%31.03) ilk gebeliği iken, 20 hasta (%68.97) daha önce bir veya daha fazla doğum yapmış idi. Onbir hastada (%37.93) doğum sonrası dönemde HELLP sendromu gelişti. Ortalama gebelik yaşı 35.2 ± 4.96 haftaydı (20-40 hafta). Üç hastada (%10.34) daha önceden hipertansiyon hikayesi mevcuttu. Onbir hastada (%37.93) preeklampsi/eklampsi meydana geldi. Üç hastada (%10.34) koagülasyon test sonuçları DİK ile uyumlu idi. 26 hastaya (%89.66) eritrosit transfüzyonu yapıldı. 18 hastaya (%62.07) trombosit ve 15 hastaya (%51.72) ilave olarak TDP verildi. Bir hastada (%3.45) karaciğerde subkapsüler hematoma, bir hastada (%3.45) intraabdominal abse, bir hastada (%3.45) ARDS ve iki hastada (%7.90) batın içi kanama meydana geldi.

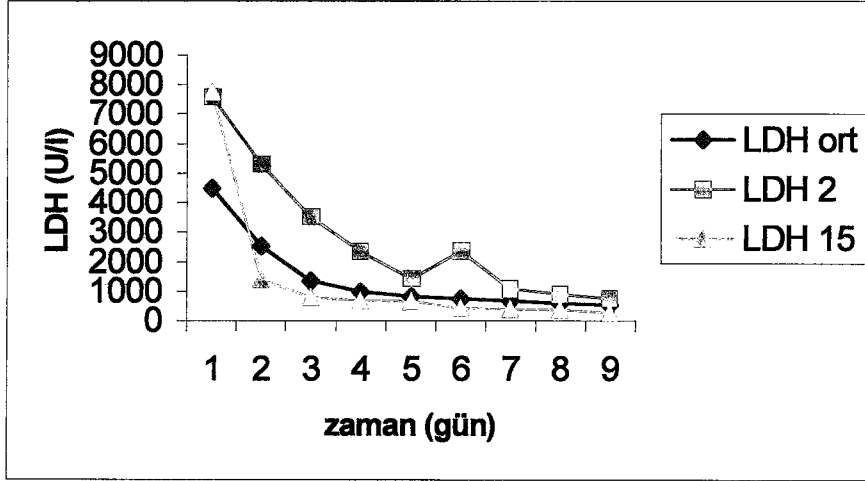
Hastalara ortalama 4 kez plazma değişimi (1-15 kez, toplam 134 seans) uygulandı. Tüm hastalara replasman için TDP kullanıldı. Yapılan işlemlerin %17.9'unda (24/134) komplikasyon meydana geldi. En fazla görülen komplikasyon 12 hastada (%41,4) görülen üşüme idi. Ürtiker (sekiz hasta, %26), katatere bağlı hematoma (beş hasta, %17,2) ve parestezi (dört hasta, %13,7) diğer daha hafif yan etkilerdi ve kolaylıkla tedaviyle düzeldiler. Bir hastada (%3.45) girişime bağlı olarak hemotoraks

gelişti. Hastalar ortalama 5.86 ± 4.43 gün süre ile yoğun bakım ünitesinde takip edildiler. Hastalardan ölen olmadı. Hepsi taburcu edildi.

Tablo 7: HELLP sendromlu hastaların temel özellikleri

Parametreler (n=29) (ortalama \pm standart sapma)	Başlangıç değerleri	Son Değerler
Yaş (yıl)	28.72 ± 5.45	
Hb (g/dl)	8.5 ± 1.49	10.73 ± 1.54
Beyaz Küre (hücre/ μ l)	15406.90 ± 3679.18	9531.03 ± 2528.85
Trombosit sayısı (hücre/ μ l)	37410 ± 22560	293590 ± 173914
LDH (U/l)	4501.83 ± 2726.02	551.83 ± 181.56
AST (U/l)	846.07 ± 950.62	29.38 ± 10.25
ALT (U/l)	340.66 ± 359.74	23 ± 10.17
Total bilirubin (mg/dl)	5.84 ± 5.43	1.08 ± 0.64
İndirek bilirubin (mg/dl)	4.12 ± 5.24	0.51 ± 0.53
BUN (mg/dl)	22.04 ± 10.25	20.76 ± 14.45
Cr (mg/dl)	1.31 ± 0.70	1.03 ± 0.63
Albumin (g/dl)	2.90 ± 0.36	3.64 ± 0.55
PT (saniye)	14.85 ± 3.62	12.41 ± 1.47
INR	1.32 ± 0.39	1.12 ± 0.25
aPTT (saniye)	42.12 ± 16.23	32.71 ± 5.09
TT (saniye)	28.40 ± 20.08	19.62 ± 5.22
ATIII (%)	61.95 ± 31.74	88.67 ± 17.91
D-dimer (ug/l)	1261.71 ± 367.98	927.82 ± 441.13
Fibrinojen (g/l)	2.60 ± 1.35	3.89 ± 1.74
Retikülosit (%)	2.78 ± 0.76	

Tüm hastaların periferik yaymasında hemoliz bulguları (fragmente eritrositler, sistositler gibi) ve trombositopeni mevcuttu.

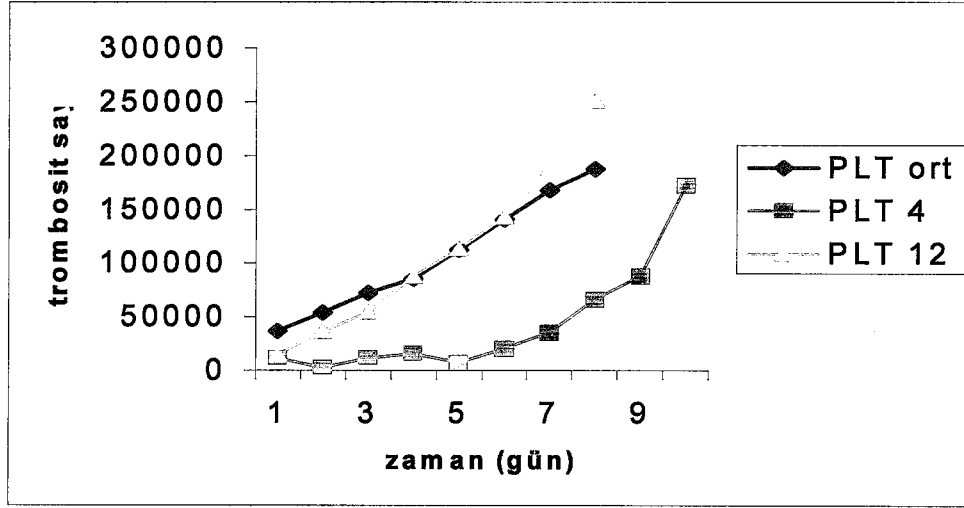


Şekil 1: LDH seviyelerinin günlük değişim eğrisi (ortalama, 2. ve 15. hastanın değişim eğrileri)

Tablo 8: Günlük LDH seviyesi ortalama ve ortancaları

Grup	Ortalama ± standart sapma (U/l)	Ortanca (En az-En yüksek)	F	P
Başlangıç LDH	4501.83±2726.02	4446 (922-11299)	92.17	< 0.05
1. gün LDH	2528.56±2023.43	1633 (550-7534)		
2. gün LDH	1362.14±877.48	982 (450-3543)		
3. gün LDH	990.21±510.54	911.50 (378-2361)		
4. gün LDH	831.83±325.80	907 (395-1451)		

LDH seviyesi başlangıçta ortalama 4501.83±2726.02 U/l idi. LDH düzeyleri günlük izlendiğinde günler arasında yukarıdaki tabloda ve grafikte görüldüğü gibi istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (F:92.17, P< 0.05).Çoklu varyans analizinde bu farkın değişimin birinci gününde başladığı görüldü. LDH'nın ortalama düzelme süresi 7.48±5.82 gün olarak tespit edildi. LDH düzeyindeki değişiklikler hastaların kendi arasında farklılık göstermekteydi. Bazılarında hızlı bir düşme hızı görülürken diğerlerinde bu düşme daha yavaştı. Aradaki değişim farkı istatistiksel olarak anlamlıydı (F:2.940, P< 0.05).

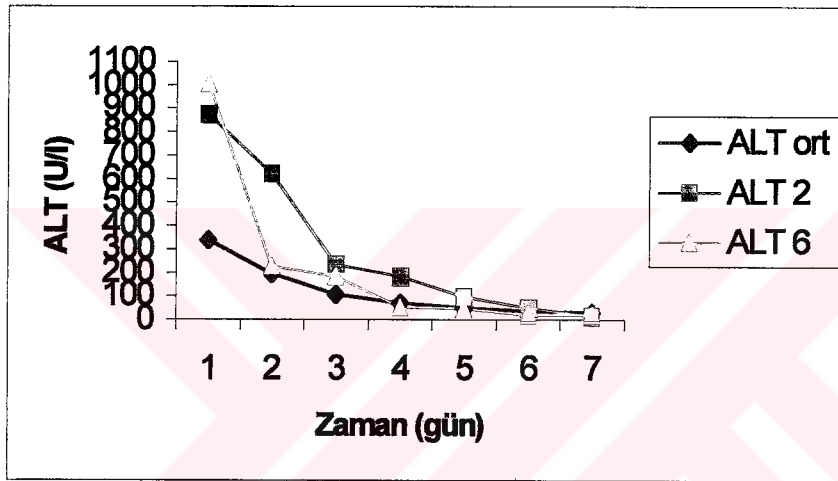
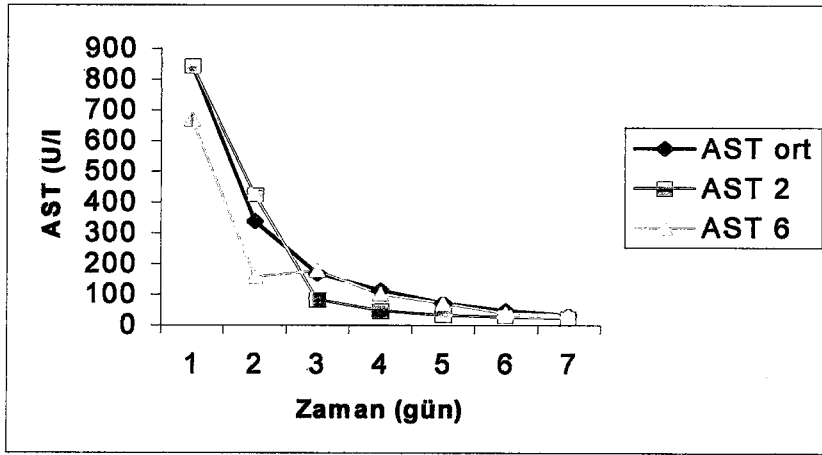


Şekil 2: Trombosit sayısının günlük değişim eğrisi (ortalama, 4. ve 12. hastaların değişim eğrileri)

Tablo 9: Günlük trombosit sayıları ortalama ve ortancaları

Grup	Ortalama ± standart sapma (hücre/ μ l)	Ortanca (En az-En yüksek)	F	P
Başlangıç trombosit sayısı	37410±22560	28000 (12000-98000)	3047.87	< 0.05
1. gün trombosit sayısı	53930±27530	53000 (3000-115000)		
2. gün trombosit sayısı	72660±29770	69000 (12000-135000)		
3. gün trombosit sayısı	85790±36160	83000 (16000-168000)		
4. gün trombosit sayısı	113170±59440	115500 (8000-232000)		
5. gün trombosit sayısı	141480±75460	132500 (21000-283000)		
6. gün trombosit sayısı	168480±82070	144500 (36000-360000)		
7. gün trombosit sayısı	187550±83540	165500 (57000-312000)		

Trombosit sayıları başlangıçta ortalama 37410±22560 hücre/ μ l iken günlük olarak hızla artmaktaydı. Günler arasında önemli farklılık mevcuttu. Bu fark grafikte de görüldüğü gibi çoklu varyans analizinde ikinci günde anlam kazanmaktaydı. Trombosit sayısı ortalama 4.52±2.20 günde normal seviyesine ulaştı. LDH' da olduğu gibi trombosit değerlerindeki değişikliklerde hastaların kendi arasında anlamlı derecede farklılık gösterdi (F:8.69, P< 0.05).



Şekil 3: ALT ve AST seviyelerinin günlük değişim eğrileri (ortalama, 2. ve 6. hastanın değişim eğrileri)

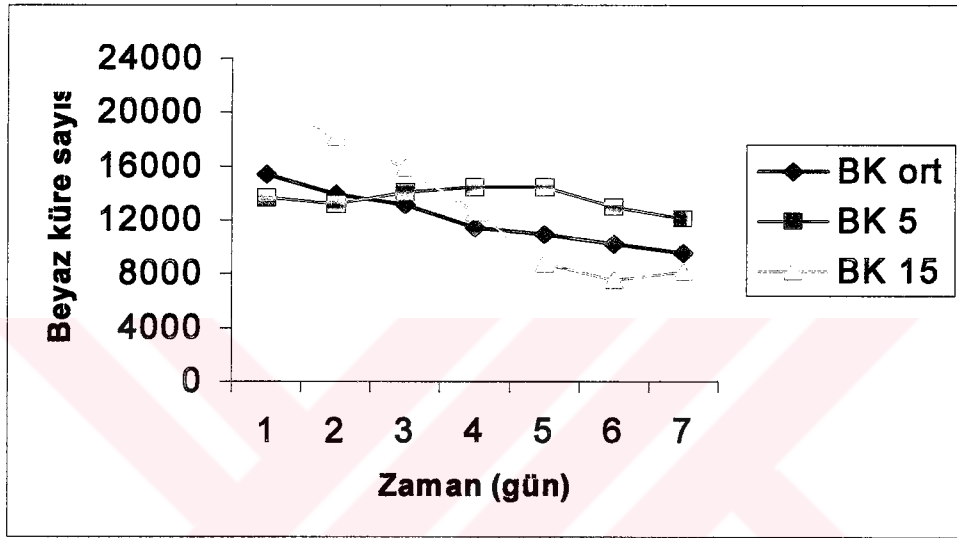
Tablo 10: Günlük AST seviyeleri ortalama ve ortancaları

Grup	Ortalama ± standart sapma (U/l)	Ortanca (En az-En yüksek)	F	P
Başlangıç AST	846.07±950.62	669 (67-4038)	1558.05	< 0.05
1. gün AST	339.03±434.29	146 (35-1676)		
2. gün AST	170.41±223.58	84 (18-1012)		
3. gün AST	114.90±171.37	68 (10-746)		
4. gün AST	71.59±105.83	41 (8-256)		

Tablo 11: Günlük ALT seviyeleri ortalama ve ortancaları

Grup	Ortalama ± standart sapma (U/l)	Ortanca	En az	En yüksek	x ²	P
Başlangıç ALT	340.66±359.74	220	26	1504	91.55	< 0.05
1. gün ALT	194.69±272.80	82	11	1107		
2. gün ALT	108.28±154.95	45	12	718		
3. gün ALT	69.41±90.30	38	15	462		
4. gün ALT	48.55±53.00	21	6	264		

ALT seviyesi başlangıçta 340.66 ± 359.74 U/l iken, AST ise 846.07 ± 950.62 U/l idi. ALT ve AST plazma değişimi süresince grafikte de görüldüğü gibi hızla düşme eğilimindeydi. ALT’de çoklu varyans analizine göre anlamlı düşüş ikinci günde ortaya çıkarken, bu düşüş AST için ise birinci günde görüldü. Bu değerlerin normal seviyelerine ulaşma süresi ise ortalama olarak sırasıyla 3.32 ± 2.94 ve 4.04 ± 2.55 gündü. Diğer parametrelerde olduğu gibi AST ve ALT’deki değişiklikler de hastalar arasında farklılık gösterdi (F: 9.11, P< 0.05).



Şekil 4: Beyaz Küre sayılarının günlük değişim eğrisi (ortalama, 5. ve 15. hastanın değişim eğrileri)

Tablo12: Günlük beyaz küre sayıları ortalama ve ortancaları

Grup	Ortalama \pm standart sapma (hücre/ μ l)	Ortanca (En az-En yüksek)	F	P
Başlangıç BK sayısı	15406.90 ± 3679.18	15000 (8100-21600)	470.61	< 0.05
1. gün Beyaz küre sayısı	13075.86 ± 3575.08	13200 (6000-25100)		
2. gün Beyaz küre sayısı	13158.62 ± 4879.15	13000 (5100-23600)		
3. gün Beyaz küre sayısı	11462.07 ± 4306.18	11000 (3900-22000)		
4. gün Beyaz küre sayısı	9531.03 ± 2528.85	9700 (3400-14500)		

Beyaz küre sayısı başlangıçta ortalama 15406.90 ± 3679.18 / μ l iken tedavi süresince düşme eğilimindeydi. Bu eğilim de istatistiksel olarak günler arasında anlamlı derecede farklılık göstermekteydi. (F: 470.61, P< 0.05). Çoklu varyans analizlerinde farklılık üçüncü günde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ortalama 4.03 ± 2.27 günde normal seviyesine indi. Beyaz küredeki değişiklikler de hastaların kendi arasında farklılık gösterdi (F: 3.58, P< 0.05).

Hastaların başlangıçta sadece beşinde (%17.24) böbrek fonksiyonlarında bozukluk varken takipleri süresince bu sayı 9'a (% 31.04) kadar yükseldi (kreatinin değerleri 1.6-6.4 mg/dl arasında değişmekteydi). Toplam 5 hastanın (% 17.24) 2-20 arasında değişen sayıda hemodiyaliz ihtiyacı oldu. Tedavi sonunda ise sadece 2 hastada (% 6.90) kalıcı böbrek fonksiyon bozukluğu meydana geldi. Hastaların birinde son dönem böbrek yetmezliği geliştiği için önce hemodiyaliz sonrasında sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) tedavisine alındı. Diğer hasta ise diyaliz ihtiyacı olmadan ayaktan poliklinik takiplerine devam ediyor.

HELLP sendromlu hastaların 5'i (%17.24) ölü doğum yaparken 24'ü (%82.76) canlı doğum yaptı. Bebeklerin doğum ağırlıkları ortalaması 2622.59 ±925.03 (450-4000 gram) gram idi.

Vakalarımızın altısı (%20.69) sınıf-2 HELLP sendromu iken büyük çoğunluğu (23 vaka, %79.31) sınıf-1 HELLP sendromlu idi. İki grup karşılaştırıldığında trombosit sayısı dışında sadece PT ve INR değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark vardı. Sınıf-2 HELLP sendromlu hastalarda PT ve INR değerleri sırasıyla 17.98±6.36 saniye, 1.68±0.71 iken sınıf-1 HELLP sendromlu hastalarda ise 13.91±2.64 saniye, 1.26±0.34 idi (P:0.024). DİK'lu hastalar çıkarıldığında ise bu fark ortadan kalkmaktaydı (PT:15.03±2.95, INR:1.34±0.27 ve p>0.05). Diğer parametrelerden başlangıç AST seviyesi sınıf 2 HELLP sendromlu hastalarda (984.50±1696.88 U/L) sınıf-1 HELLP sendromlu hastalara (716.50±550.77 U/L) göre belirgin yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak bu fark önemli değildi (P:0.076). AST seviyelerinin düzelme süresine bakıldığında sınıf-2 HELLP sendromlu hastaların daha kısa sürede düzelme eğiliminde olduğu görüldü (Sınıf 2 HELLP sendromlu hastalarda 2.83±1.72 gün, sınıf 1 HELLP sendromlu hastalarda 4.57±2.63 gün, P:0.080).

Trombosit sayısı, LDH ve ALT seviyelerinde sınıf-2 HELLP sendromlu hastalarda sınıf-1' dekilere göre daha hızlı bir düzelme gözlenirken bunların tersine beyaz küre sayısında düzelme ise sınıf 2 hastalarda daha yavaş idi (tablo 13).

Tablo 13: Sınıf 1 ve 2 HELLP sendromlu hastaların karşılaştırılması

	Sınıf 1 (n:23)	Sınıf 2 (n:6)	p
Başlangıç BK (hücre/ μ l)	15400 \pm 4694.91	15000 \pm 4675.47	0.829
Başlangıç Hb (g/dl)	8.69 \pm 1.76	8.53 \pm 1.27	0.196
Başlangıç Plt (hücre/ μ l)	31900 \pm 12730	74500 \pm 24370	< 0.001*
Başlangıç AST (U/l)	716.50 \pm 550.77	984.50 \pm 1696.88	0.076
Başlangıç ALT (U/l)	269.40 \pm 261.59	427.25 \pm 718.17	0.101
Başlangıç LDH (U/l)	4614.90 \pm 2865.25	4069.25 \pm 3771.82	0.258
Başlangıç BUN (mg/dl)	25.21 \pm 11.96	20.50 \pm 14.62	0.373
Başlangıç Cr (mg/dl)	1.28 \pm 0.62	1.03 \pm 0.40	0.705
Başlangıç PT (saniye)	13.91 \pm 2.64	17.98 \pm 6.36	0.024*
Başlangıç aPTT (saniye)	46.84 \pm 13.31	48.88 \pm 10.41	0.118
Başlangıç INR	1.26 \pm 0.34	1.68 \pm 0.71	0.024*
Başlangıç Fibrinojen (g/l)	2.87 \pm 1.16	2.60 \pm 1.21	0.349
Başlangıç TT (saniye)	27.89 \pm 24.92	25.78 \pm 7.38	0.157
Başlangıç AT III (%)	73.65 \pm 32.91	46.44 \pm 28.60	0.070
Başlangıç D-dimer (ug/l)	1086.33 \pm 372.89	1359.05 \pm 264.23	0.396
Trombosit düzelme süresi (gün)	4.74 \pm 2.12	3.67 \pm 2.50	0.189
LDH düzelme süresi (gün)	7.87 \pm 6.31	6.00 \pm 3.35	0.957
BK düzelme süresi (gün)	3.96 \pm 2.44	4.33 \pm 1.63	0.606
AST düzelme süresi (gün)	4.57 \pm 2.63	2.83 \pm 1.72	0.080
ALT düzelme süresi (gün)	3.78 \pm 3.04	1.83 \pm 1.72	0.066

*:İstatistiksel olarak anlamlı

TARTIŞMA

HELLP sendromu birçok sistemi etkileyen ve anne ve bebek ölümlerine neden olan bir hastalıktır (6). HELLP sendromunun özellikleri trombositopeni, hemoliz ve karaciğer bozukluğudur.

HELLP sendromunun en önemli bulgularından biri olan trombositopeni, hastalığın şiddetinin sınıflandırılmasında kullanılır (5). Sınıf 1 hastaların diğer sınıflara göre daha yüksek mortalite oranına sahip olduğu gösterilmiştir (4,47).

Diğer bulgu, yüksek LDH seviyesi ile karakterize hemolizdir. Martin ve arkadaşları HELLP sendromunda hastalık şiddetini belirlemek ve iyileşme takibinde trombosit sayısını ve LDH seviyesini kullandılar. Onların bulgularına göre, ortalama trombosit düzelme zamanı sınıf-1'de 11 gün iken sınıf-2'de 6 gündü (5). Bizim çalışmada ise sınıf-1'de ortalama 4.74 ± 2.12 gün iken sınıf-2'de ortalama 3.67 ± 2.50 gündü.

Bir başka karakteristik bulgu karaciğer enzimlerindeki artıştır. Birkaç çalışmada karaciğer enzimlerinin sınıf 1'de sınıf 2 ve 3'e göre daha fazla arttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte karaciğer enzim yüksekliği ile karaciğer histolojisi arasında önemli bir korelasyon gösterilememiştir (48).

Çalışmamızda; sınıf 1 olgularla sınıf 2 olgular karşılaştırıldığında sadece PT ve INR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Sınıf 2

vakalarda bu değerlerin daha yüksek çıkmasını bu gruptaki DİK'lu hasta sayısının daha yüksek olmasına bağladık. Aynı sebepten ATIII düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte belirgin olarak daha düşüktü ($p:0.07$). DİK'lu hastalar çıkarıldığında bu farklar ortadan kalkmaktaydı. Diğer laboratuvar parametreleri açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Beklenildiği gibi trombosit sayısı ve LDH, AST, ALT seviyelerinin düzelme süreleri sınıf 2 vakalarda belirgin olarak daha kısaydı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Bunun nedeninin sınıf 2 olgu sayısının düşük olması olduğunu düşünmekteyiz.

HELLP sendromu sıklıkla birden çok doğum yapmış kadınlarda görülmektedir. Hastaların gebelik yaşı ortalaması 32-34 hafta, yaş ortalaması 24-28'dir (21). Bizim alışmamızdaki vakaların bu özellikleri literatür ile uyumlu idi.

HELLP sendromunun 24. gebelik haftasından önce görülmesi oldukça nadirdir (21). Erken görülen olgular TTP ile karışabilir. Ayırıcı tanı dikkatli yapılmalıdır. Literatürde Kathula ve arkadaşları on haftalık bir gebede HELLP sendromu olgusu bildirmişlerdir (45). Bizim serimizde de bir olgu 20 haftalık gebeydi.

HELLP sendromunun böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Bu durum, hastalarda en önemli ölüm nedenlerinden biridir (13). Bir alışmada HELLP sendromlu hastalarda böbrek yetmezliği oranı % 7,3 ve ölüm oranı % 13 olarak bildirilmiştir (50). Martin ve arkadaşları ise 777 hastada %1,2 oranında böbrek yetmezliği göstermişlerdir (47). HELLP sendromunda ABY grlme sıklığı iki farklı çalışmada sırasıyla %3,2 ve % 7,7 olarak bulunmuştur (7,51). Hastaların takibinde hemodiyaliz ihtiyacı olabilmekte ve de yetmezlik bazı vakalarda kalıcı hale gelebilmektedir. Bizim alışmada ABY insidansı %17.2 idi. İki hastada kalıcı böbrek hasarı meydana geldi. Akut tübüler nekroz tespit edilen bir hasta hemodiyaliz ihtiyacı olmadan takip edildi. Diğeri ise, hemodiyaliz ihtiyacı olduğu için sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ile tedavisini sürdürmektedir. Bu derece yüksek böbrek yetmezliği oranını çalışmadaki hastaların alınma kriterlerine bağlanabilir. Plazma değişimi, toksik maddelerin ortamdaki uzaklaştırılması ve böbrek

fonksiyonlarının düzelmesini sağlayarak yoğun bakım ünitesinde kalma süresini kısaltabilir.

Çalışmamızda plazma değişimi ile LDH ve AST düzeylerinde birinci günde, ALT seviyesi ve trombosit sayısında ikinci günde, beyaz küre sayısında ise üçüncü günde anlamlı değişiklik başlamaktaydı. Hastadan hastaya bu değişim oranı farklılık göstermekteydi. Bazı hastalarda hızlı bir düzelme olurken diğerlerinde daha yavaş bir seyir mevcuttu. Çalışmamızda trombosit sayısı 100000/ μ L üzerine ve LDH normal düzeye gelene kadar plazma değişimi işlemine devam edilmesi planlamıştı. Ancak, hemoliz dışı nedenlerden dolayı LDH düzeyinin normale inmediği bazı olgularda, hemoliz bulguları ortadan kalktığı ve trombosit sayıları normale döndüğü zaman plazma değişimi işlemi sonlandırıldı. Plazma değişimi sıklığı ve sayısının hastaya göre belirlenmesi gerektiği düşünüldü.

Literatürde, anne ölüm oranı %1-28.5 arasında değişmektedir. Martin ve arkadaşları HELLP sendromlu 62 hastada anne ölüm oranını % 3,2 olarak bulurken, 442 hastayı içeren büyük bir seride ise anne ölüm oranı %1,1 olarak bulunmuştur (6,7). Akut Böbrek yetmezliği gelişen HELLP sendromlu hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ise, anne ölüm oranı diğer çalışmalara göre daha yüksek (%13) bulundu (5). HELLP sendromunda yüksek anne ölüm oranlarından biri % 25 ile 1993 yılında Taner ve arkadaşları tarafından ülkemizden yayınlanan bir çalışmada bildirilmiştir (8).

Tank ve arkadaşları, Hindistan'da yaptıkları bir çalışmada şiddetli karaciğer yetmezliği olan 26 gebede %80.71 oranında HELLP sendromu bildirdiler. Bu çalışmada trombositopeni % 88.46, DİK % 65 ve anne ölüm oranını % 42.3 gibi çok yüksek oranda bildirildi. HELLP sendromlu hastaların ise % 61'inde DİK mevcuttu. Ayrıca çoğunluğu sınıf 1 olan hastaların tamamı steroid dahil destekleyici yöntemlerle tedavi edilmiş ve vakaların 6'sı (%28.5) kaybedilmişti. Başlıca ölüm nedenleri üç hastada DİK ile beraber çoklu organ yetmezliği iken, diğerlerinde ABY, akciğer ödemi, ARDS ve metabolik ensefalopati idi (9). Bu hastaların trombosit ortalamasınının 42.600/ μ l olması da hastaların çoğunun sınıf 1 olduğunu göstermektedir. Sonuçların bu derecede farklı olması, hastalık şiddetinin derecesiyle belki de daha iyi bakımla ilişkili olabilir.

Annenin ölüm nedeni çeşitli patolojik durumlardan kaynaklanır. Bu patolojik durumların çoğunda hemorajik komplikasyonlar (kafa içi ve karaciğerde kanama) ve DİK vardır. Ölümün bir diğer önemli nedeni ise kardiopulmoner veya renal sistemdeki vasküler hadiselerdir (13,17,21).

HELLP sendromu doğum sonrası kendiliğinden düzelme eğiliminde olmasına rağmen özellikle doğum sonrası 48 saat hastaların gözlem altında tutulması gerekir. Bu dönemde hastalarda akciğer ödemi, karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliği meydana gelebilir (21,52).

HELLP sendromunda deksametazon, kan ürünleri ve magnezyum sülfat gibi tedavi yöntemleri denenmekle birlikte günümüzde tedavisi hala tartışmalı haldedir. Kortikosteroidlerin, aktive olmuş endotel stabilizasyonu yaptıkları ve trombosit agregasyonunu inhibe ederek etki gösterdikleri düşünülmektedir (53).

Martin ve ark.'nın %40'ı sınıf 1, % 60'ı sınıf 2 olan bir hasta grubunda yaptıkları bir çalışmada, doğum sonrası dönemde deksametazonla tedavi edilmiş 43 HELLP sendromlu hastada deksametazonla tedavi edilmeyen gruba göre trombosit sayısı ve LDH düzeylerinde daha hızlı bir düzelme saptamışlardır. Steroid verilen grupta trombositlerin normale dönme süresini ortalama 4 gün olarak bulmuşlardır (54)

Varol ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da, doğum sonrası dönemde steroid ile tedavi edilen 9 HELLP sendromlu hasta ile 11 steroid verilmeyen hasta karşılaştırıldığında trombosit sayısı, LDH seviyesinde daha hızlı düzelme ve hastanede kalış süresinde kısalma izlenmiştir. Bu çalışmada steroid tedavisi alan grupta hastanede kalış süresi 7.7 ± 3 gün bulunmuştur (55).

Sapmaz ve ark.'nın yaptığı doğum sonrası deksametazon tedavisi verilen 13 HELLP sendromlu hastayı içeren bir çalışmada, trombosit ortalaması $62000/\mu\text{l}$ olan sınıf 1 ve 2 olguların yoğun bakımda kalış süreleri ortalama 2.3 ± 0.4 gün tespit edilmiş ve herhangi bir ölüm olayına rastlanmamıştır. Bu oranların düşük olmasının sebebi vakaların çoğunun sınıf 2 vakalar olması gibi görünmektedir. Yine bu çalışmada da laboratuvar parametrelerinde steroid verilmeyen gruba göre daha hızlı bir düzelme,

daha kısa yoğun bakım ihtiyacı ve daha kısa hastanede kalış süresi tespit edilmiştir. Yoğun bakımda kalma açısından net kriterler olmadığı için sağlıklı bir değerlendirme yapmak zordur. Trombosit değerlerinde tedavi sonrası birinci günde, AST, ALT ve LDH seviyelerinde ise ikinci günde belirgin düzelme gözlenmiştir (56). Aynı şekilde bu hızlı düzelmelerin olguların çoğunun sınıf 2 olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Kortikosteroid tedavisi ile HELLP sendromlu hastalarda doğum sonrası trombosit sayısı, LDH seviyesi gibi laboratuvar parametrelerinde daha hızlı bir düzelme ve hastanede kalış süresinde kısalma gösterilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda bunun klinik olarak önemi gösterilememiştir (53,57-59)).

Anne ölümlerinin çoğu sınıf-1 HELLP sendromlu hastalar arasında meydana gelmektedir. Tanıda gecikme ölüme neden olabilir. Geniş serili bir çalışmada anne ölümlerinin %51,1 gibi çok yüksek bir kısmında tanıda gecikme olduğu bildirilmiştir (13). Çalışmamızda ise hastaların % 82.6'sı sınıf-1 HELLP sendromlu olmasına rağmen herhangi bir ölüm olayı meydana gelmedi.

Plazma değişimi çok çeşitli hastalıklarda kullanılan tedavi edici bir yöntemdir. Plazma değişiminin temel hedefleri, antikorlar, immünkompleksler, endojen ve eksojen toksinler gibi plazmada bulunan maddelerin ortadan kaldırılması, bazı plazma proteinlerinin ve koagülasyon faktörlerinin verilmesidir. HELLP sendromunda plazma değişiminin etki mekanizması halen tartışmalıdır. HELLP sendromu mikroanjiopatik bir hastalıktır. Klinik ve laboratuvar özellikleri yine mikroanjiopatik hastalıklar olan TTP ve HÜS'a benzemektedir. Büyük olasılıkla plazma değişimi aktive olmuş trombositlerden ve endotelial hücrelerden salınan agregan ve prokoagülan faktörleri ortadan kaldırarak etki göstermektedir.

Az sayıda hasta grubunda yapılan bazı çalışmalarda ve olgu sunumu şeklinde belirtilen yayınlarda, özellikle doğum sonrası 72 saat sonunda laboratuvar bulguları kötüleşmeye devam eden hastalarda plazma değişimi tedavisinin ölüm oranını azalttığı görülmüştür (9). Erken plazmaferez uygulaması ve doğum öncesi plazma değişimi tedavisinin etkisi konusunda ise mevcut veriler yetersizdir (14). Literatürde

doğum öncesi plazma değişimi sadece olgu sunumu şeklinde ve sınırlı sayıdadır (24,60).

Julius ve ark.'ı HELLP sendromlu dört hastaya plazma değişimi yaptıkları çalışmada ilk düzelen parametrenin AST düzeyi olduğunu, daha sonra ise sırasıyla trombosit sayısı ve LDH düzeyinin normale geldiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada ortalama dört kez (1-8 kez) plazma değişimi uygulanmış, trombosit değerleri 100000/ μ l üzerine çıkana kadar işleme devam edilmiş ve tüm olgular başarı ile tedavi edilmiştir (61).

Hamada ve ark. Destek tedavisine yanıt vermeyen HELLP sendromlu bir olguyu plazma değişimi ile başarılı bir şekilde tedavi etmişlerdir. Za ve arkadaşları da DİK ile ilişkili bir HELLP sendromlu olguyu plazma değişimi ile başarılı bir şekilde tedavi ettiklerini bildirmişlerdir (62,63).

Literatürde, plazma değişimi uygulanan en geniş seri 18 hastadan oluşmaktadır. Bu çalışmada, doğum sonrası plazma değişimi kullanımının dirençli doğum sonrası HELLP sendromu için başarılı bir yöntem olduğu ortaya konmuştur. Ancak bu çalışmada bir veya daha çok organ yetmezliği bulunan hastaların ikisi (2/9) kaybedilmiştir (10). Multi organ yetmezlikli bu iki hastanın kaybedilme sebeplerinden biri plazma değişimi tedavisinin doğum sonrası 72. saatten sonra başlaması olabilir. Bu tip hastalara plazma değişiminin doğum sonrası en kısa sürede başlanmasının anne ölüm oranı üzerine olumlu etkisi olacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda olguların çoğunun sınıf 1 veya multi organ yetmezliği bulunan sınıf 2 HELLP sendromlu hastalar olmasına rağmen herhangi bir ölüm olayının meydana gelmemesi bu düşüncemizi desteklemektedir. Literatürde bulunan diğer olgu sunumu şeklindeki yazılarda; çoğunlukla organ yetmezliği bulunan ve dirençli HELLP sendromu olguları olmakla birlikte plazma değişimi tedavisine hızlı yanıt vermişlerdir (61,63-65)).

Yoğun bakım servisimizde daha önceki yıllarda takip edilen 26 hastanın analiz edildiği bir çalışmada, Güven ve ark., %61.6 (16 hasta)'sı sınıf 1 olan ve destek tedavisi ile izlenen HELLP sendromlu hasta grubunda, anne ölüm oranını %23.08 bulmuşlardır. Bu çalışmada ölümlerin tamamı sınıf 1 HELLP sendromlu hastalarda

meydana gelmiştir. Aynı çalışmada hastaların Yoğun Bakım Ünitesinde kalma süresi ortalama 10.55 gün, trombosit düzelme süresi ortalama 7 gün, LDH düzelme süresi ortalama 11 gün, AST düzelme süresi ortalama 6.55 gün ve ALT düzelme süresi ortalama 5.8 gün idi (66). Bu sonuçlar çalışmamızdaki sonuçlar ile kıyaslandığında, tamamı plazma değişimi tedavisi ile izlenen hasta grubumuzdaki sürelerin bu çalışmaya göre belirgin olarak daha kısa olduğu görülmektedir.

Sapmaz ve ark, 20 HELLP sendromlu (sadece 2 hasta sınıf-1) hastayı içeren bir çalışmada, anne ölüm oranını % 0, bebek ölüm oranını % 50, ABY'ni % 30, DİK'u % 4, plasenta dekolmanını % 10, ARDS'nu % 10 ve cilt altı hematomunu % 15 oranında tespit etmişlerdir. Bu hastaların yaş ortalaması 29±4, multipar oranı % 80 idi (67). Audibert ve ark. ise (96) % 15 DİK, % 6 plevral effüzyon, % 9 plasenta dekolmanı, % 30 ABY komplikasyonlarını bildirmişler (68).

Plazma değişimi, maliyeti yüksek ve beraberinde bir takım komplikasyon riski olan bir işlemdir. Komplikasyonların çoğu önemsiz olmakla birlikte, ciddi komplikasyonlar da bildirilmiştir. Komplikasyon görülme sıklığı %4.6-36 arasında değişmektedir. En sık görülen komplikasyonlar üşüme-titreme, sitratın neden olduğu hipokalsemiye bağlı parestezi ve kas krampları ve ürtikerdir (44-46). Hücre ayırıcılarındaki teknolojik gelişmeler sayesinde bu sıklık giderek azalmaktadır. Fransa'da 1985 yılında bu oran %11.9 iken 1998 yılında bu oran %4.6'ya gerilemiştir. Plazma değişimine bağlı mortalite oranı literatürde % 0.0009-0.0017 arasında bildirilmektedir(44). Bu nedenle plazma değişimi uygulanacak hastalarda fayda-zarar analizini iyi yapmak gerekir. Çalışmamızda görülen komplikasyon oranları literatürle uyumluydu ve herhangi bir ölümcül veya enfeksiyon komplikasyonu gözlemlenmedi. Enfeksiyon komplikasyonunun olmaması kataterizasyon süresinin çok uzun olmamasına ve iyi bakılmasına bağlanabilir.

Bu sonuçlar göstermektedir ki, plazma değişimi tedavisi erken dönemde uygulandığında şiddetli HELLP sendromunda ölüm oranını azaltmaktadır. Anne ölümünün temel sebepleri enfeksiyon, ABY, beyin ödemi ve ARDS'dir. Yoğun Bakım Ünitesinde kalma süresinin uzaması bu gibi hastalarda enfeksiyon ve ARDS komplikasyonlarının ortaya çıkma olasılığını artırmaktadır. Plazma değişimi tedavisinin şiddetli HELLP sendromlu hastalarda böbrek yetmezliği oranını azaltarak

ve yoğun bakım ünitesinde kalma süresini kısaltarak ölüm oranını azalttığı düşünmekteyiz. Ancak literatürde plazma değişimi ile destek tedavisi yöntemlerini karşılaştıran randomize, kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

Bulduğumuz sonuçlar, taze donmuş plazma ile plazma değişimi uygulanmasının şiddetli HELLP sendromlu hastalarda mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkileri olduğunu düşündürmektedir. Yüksek riskli hastalarda doğum sonrası erken dönemde plazma değişiminin, destek tedavisine göre avantajı olup olmadığını belirlemek için bu hasta grubunda randomize çalışma yapmak uygun olabilir.



SONUÇLAR

1. Yapılan plazma değişim işlemlerinde komplikasyon görölme sıklığı %17.9 olarak tespit edildi. Ortaya çıkan komplikasyonların çoğunun tedaviyle kolaylıkla düzeldiği görüldü.
2. HELLP sendromuna bağlı komplikasyonlar olarak bir hastada (%3.45) karaciğerde subkapsüler hematoma, bir hastada (%3.45) intraabdominal abse, bir hastada (%3.45) ARDS, iki hastada (%7.90) batın içi kanama ve üç hastada (%10.34) DİK tespit edildi.
3. LDH seviyesinin ortalama düzelme süresi 7.48 ± 5.82 gün olarak tespit edildi. LDH düzeyleri günlük izlendiğinde günler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Çoklu varyans analizinde bu farkın değişimin birinci gününde başladığı görüldü. LDH düzeyindeki değişiklikler hastaların kendi arasında farklılık göstermekteydi.
4. Trombosit sayısının ortalama düzelme süresi 4.52 ± 2.20 gün olarak tespit edildi. Trombosit sayısı günlük izlendiğinde günler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Çoklu varyans analizinde bu farkın değişimin ikinci gününde başladığı görüldü. Trombosit sayısındaki değişiklikler de hastaların kendi arasında farklılık göstermekteydi.

5. ALT seviyesinin ortalama düzelme süresi 3.32 ± 2.94 gün olarak tespit edildirken AST seviyesinin ortalama düzelme süresi 4.04 ± 2.55 gün olarak tespit edildi. ALT ve AST plazma değişimi süresince hızla düşme eğilimindeydi. ALT'de çoklu varyans analizine göre anlamlı düşüş ikinci günde ortaya çıkarken, bu düşüş AST için ise birinci günde görüldü.
6. Beyaz küre sayısının ortalama düzelme süresi 4.03 ± 2.27 gün olarak tespit edildi. Beyaz küre sayısı günlük izlendiğinde günler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Çoklu varyans analizinde bu farkın değişimin üçüncü gününde başladığı görüldü. Beyaz küre sayısındaki değişiklikler de hastaların kendi arasında farklılık göstermekteydi.
7. Hastaların başlangıçta sadece beşinde (%17.24) böbrek fonksiyonlarında bozukluk varken takipleri süresince bu sayı 9'a (% 31.04) kadar yükseldi. Tedavi sonunda ise sadece 2 hastada (% 6.90) kalıcı böbrek fonksiyon bozukluğu meydana geldi.
8. Vakalarımızın altısı (%20.69) sınıf-2 HELLP sendromu iken büyük çoğunluğu (23 vaka, %79.31) sınıf-1 HELLP sendromlu idi. AST seviyelerinin düzelme süresine bakıldığında sınıf-2 HELLP sendromlu hastaların daha kısa sürede düzelme eğiliminde olduğu görüldü (Sınıf 2 HELLP sendromlu hastalarda 2.83 ± 1.72 gün, sınıf 1 HELLP sendromlu hastalarda 4.57 ± 2.63 gün). Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi (P:0.080).
9. Hastaların ortalama yoğun bakım ünitesinde takip süresi 5.86 ± 4.43 gün bulundu. Hastaların hiçbirinde ölüm olayı gözlemlenmedi.

KAYNAKLAR

1. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:159-167.
2. Rath W, Faridi A, Dudenhausen JW. HELLP Syndrome. *J Perinat Med* 2000; 28; 249-260.
3. Egerman RS, Sibai BM. HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 1999 Jun;42(2):381-9.
4. Padden MO. HELLP syndrome: Recognition and perinatal management. *Am Fam Physician* 1999; 60: 829-836.
5. Martin Jn Jr, Blake PG, Lowy SL, Perry KG Jr, Files JC. Pregnancy complicated by pre-eclampsia-eclampsia with syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: How rapid is postpartum recovery? *Obstet Gynecol* 1990; 76: 737-741.
6. Martin JN Jr, Perry KG Jr, Miles JF Jr, et al. The interrelationship of eclampsia, HELLP syndrome, and prematurity: cofactors for significant maternal and perinatal risk. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100:1095-1100.
7. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000-1006.
8. Taner CE, Erden AC, Kocabağlı C, Demiroğlu S, Bilgir O. HELLP sendromu: 12 olgu ve tedavide yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1993; 3: 129-133.
9. Tank PD, Nandanwar YS, Mayadeo NM. Outcome of pregnancy with severe liver disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002 Jan;76(1):27-31.
10. Martin JN Jr, Files JC, Blake PG, et al. Postpartum plasma exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172: 1107-1125.

11. Curtin WM, Weinstein L. A review of HELLP syndrome. *J Perinat* 1999; 19: 138-143.
12. Borum ML. Hepatobiliary diseases in women. *Med Clin North Am* 1998; 82:51-75.
13. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, et al. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 924-928.
14. Burrows RF. Platelet disorders in pregnancy. *Cur Op Obstet Gynecol* 2001; 18: 115-119.
15. Levy JA, Murphy LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15: 290-297.
16. Ökten F, Şen S. Gebelikte hipertansif hastalıklar, pre-eklampsia, eklampsia ve HELLP sendromu'nda obstetrik anestezi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2002; 55: 73-84.
17. Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet Gynecol Surv.* 2004 Dec;59(12):838-45.
18. Cunningham FG, Lowe T, Guss S, Mason R. Erythrocyte morphology in women with severe preeclampsia and eclampsia. Preliminary observations with scanning electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Oct 15;153(4):358-63
19. Welsch H, Krone HA, Wisser J. Maternal mortality in Bavaria between 1983 and 2000. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jul;191(1):304-8.
20. Dotsch J, Hohmann M, Kuhl PG. Neonatal morbidity and mortality associated with maternal haemolysis elevated liver enzymes and low platelets syndrome. *Eur J Pediatr.* 1997 May;156(5):389-91.
21. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004 May;103(5 Pt 1):981-91.
22. Mecacci F, Carignani L, Cioni R, et al. Time course of recovery and complications of HELLP syndrome with two different treatments: Heparin or dexamethasone. *Throm Res* 2001; 102: 99-105.
23. Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin RW, Martin JN Jr. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Oct;171(4):1148-53.

24. Martin JN Jr, Perry KG Jr, Roberts WE, et al. Plasma exchange for preeclampsia: II. Unsuccessful antepartum utilization for severe preeclampsia with or without HELLP syndrome. *J Clin Apheresis*. 1994;9(3):155-61.
25. Gari-Bai AR. Thrombocytopenia during pregnancy. *Ann Saudi Med* 1998; 18: 135-139.
26. Anglin BV, Rutherford C, Ramus R, Lieser M, Jones DB. Immune thrombocytopenic purpura during pregnancy: laparoscopic treatment. *JLS*. 2001 Jan-Mar;5(1):63-7.
27. Egerman RS, Witlin AG, Friedman SA, Sibai BM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy: review of 11 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Oct;175(4 Pt 1):950-6.
28. Esplin MS, Branch DW. Diagnosis and management of thrombotic microangiopathies during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 1999 Jun;42(2):360-7.
29. Martinez J. Microangiopathic hemolytic anemia. In: Beutler E, Lichtman M, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology* (6th ed) The McGraw-Hill Companies 2002;pp223-226
30. Ezra Y, Rose M, Eldor A. Therapy and prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy: a clinical study of 16 pregnancies. *Am J Hematol*. 1996 Jan;51(1):1-6.
31. Reyes H, Sandoval L, Wainstein A, Ribalta J, Donoso S, Smok G, Rosenberg H, Meneses M. Acute fatty liver of pregnancy: a clinical study of 12 episodes in 11 patients. *Gut*. 1994 Jan;35(1):101-6.
32. Moake JL. Thrombotic Microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347: 589-600.
33. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 569-576.
34. Barton JR, Sibai BM, Mabie WC, Shanklin DR. Recurrent acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Aug;163(2):534-8.
35. Urbaniak SJ, Robinson EA. Therapeutic Apheresis. *BMJ* 1990; 300: 662-665.
36. Barz D, Budde U, Hellstern P. Therapeutic plasma exchange and plasma infusion in thrombotic microvascular syndromes. *Thromb Res*. 2002 Oct 31;107 Suppl 1:S23-7.

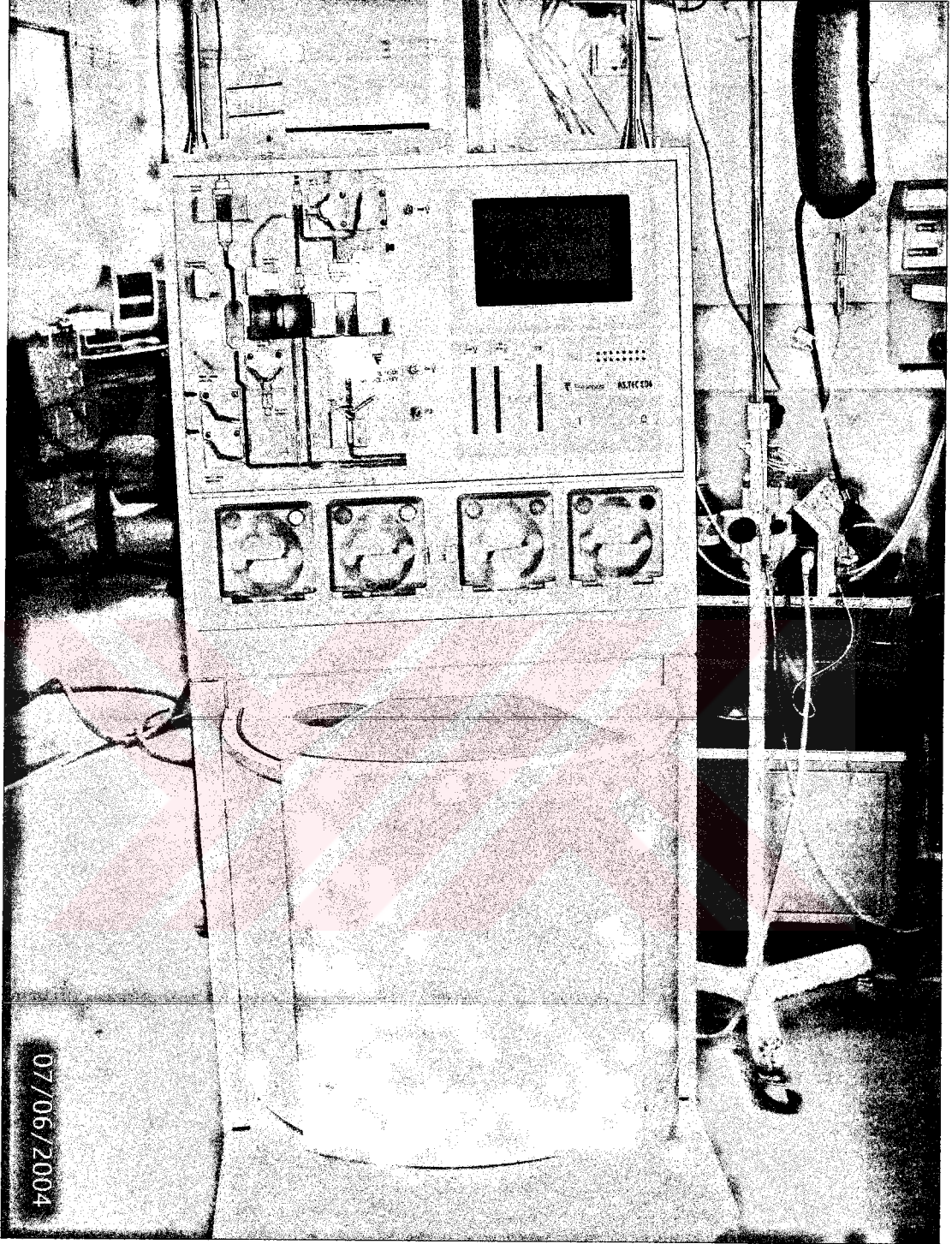
37. Bosch T, Wendler T. Extracorporeal plasma treatment in thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome: a review. *Ther Apher*. 2001 Jun;5(3):182-5.
38. Drew MJ. Plasmapheresis in the dysproteinemias. *Ther Apher*. 2002 Feb;6(1):45-52.
39. Bruce C McLeod *Apheresis - Principles and Practice*, AABB Press, Maryland, 1997.
40. Guven M, Sungur M, Eser B. The effect of plasmapheresis on plasma cholinesterase levels in a patient with organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol*. 2004 Jul;23(7):365-8.
41. Brecher ME, Owen HG, Bandarenko N. Alternatives to albumin: starch replacement for plasma exchange. *J Clin Apheresis*. 1997;12(3):146-53.
42. von Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher*. 2002 Aug;6(4):320-8.
43. Guillevin L, Bussel A. Indications of plasma exchanges in 2000. *Ann Med Interne* 2000; 151: 123-135.
44. Korach JM, Guillevin L, Petitpas D, Berger P, Chillet P. Apheresis registry in France: indications, techniques, and complications. French Registry Study Group. *Ther Apher*. 2000 Jun;4(3):207-10.
45. Norda R, Stegmayr BG; Swedish Apheresis Group. Therapeutic apheresis in Sweden: update of epidemiology and adverse events. *Transfus Apheresis Sci*. 2003 Oct;29(2):159-66.
46. Rizvi MA, Vesely SK, George JN, Chandler L, Duvall D, Smith JW, Gilcher RO. Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic-uremic syndrome. *Transfusion*. 2000 Aug;40(8):896-901
47. Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, et al. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1373-1384.

48. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, et al. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1538-1543.
49. Kathula SK, Bolla SR, Magann EF. HELLP Syndrome leading to a diagnosis of pregnancy. *South Med J* 2002; 95: 934-935
50. Sibai BM, Ramadan MK. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1682-90.
51. Wolf JL. Liver disease in pregnancy. *Med Clin North Am* 1996; 80:1167-1187.
52. Martin JN Jr, Blake PG, Perry KG, et al. The natural history of HELLP syndrome: Patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1500-1513.
53. van Runnard Heimel PJ, Franx A, Schobben AF, Huisjes AJ, Derks JB, Bruinse HW. Corticosteroids, pregnancy, and HELLP syndrome: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2005 Jan;60(1):57-70
54. Martin JN Jr, Perry KG Jr, Blake PG, May WA, Moore A, Robinette L. Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Nov;177(5):1011-7.
55. Varol F, Aydın T, Gücer F. HELLP syndrome and postpartum corticosteroids. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 73: 157-159.
56. Sapmaz E, Gürateş B, Bulgan E. HELLP sendromunda postpartum deksametazon kullanımı. *T Klin Jinekoloj Obst* 2002;2:107-111
57. Isler CM, Barrilleaux PS, Magann EF, Bass JD, Martin JN Jr. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Jun;184(7):1332-7; discussion 1337-9.
58. Magann EF, Perry KG Jr, Meydrech EF, Harris RL, Chauhan SP, Martin JN Jr. Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Oct;171(4):1154-8.

59. O'Brien JM, Shumate SA, Satchwell SL, Milligan DA, Barton JR. 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. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Mar;186(3):475-9.
60. Eckford SD, Macnab JL, Turner ML, Plews D, Liston WA. Plasmapheresis in the management of HELLP syndrome. *J Obstet Gynaecol* 1998; 18: 377-379.
61. Julius CJ, Dunn ZL, Blazina JF. HELLP syndrome: laboratory parameters and clinical course in four patients treated with plasma exchange. *J Clin Apheresis.* 1994;9(4):228-35.
62. Hamada S, Takishita Y, Tamura T, et al. Plasma exchange in a patient with postpartum HELLP syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 1996; 22: 371-374.
63. Za G, Figini E, Hardonk F, et al. Plasma exchange in a case of HELLP syndrome associated with disseminated intravascular coagulation. *Minerva Ginecol* 1991; 43: 315-317.
64. Forster JG, Peltonen S, Kaaja R, Lampinen K, Pettila V. Plasma exchange in severe postpartum HELLP syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 955-958.
65. Cosmai EM, Puzis L, Tsai HM, Lian EC. Thrombocytopenic purpura and cardiomyopathy in pregnancy reversed by combined plasma exchange and infusion. *Eur J Haematol* 2002; 68: 239-242.
66. Guven M, Guven K, Ata A, Serin IS, Utas C. Evaluation of clinical and laboratory properties in HELLP syndrome. *Intensive Care Med.* 2001 Sep;27(2):206.
67. Sapmaz E, Gürateş B, Ay G. Kliniğimizdeki komplet tipik HELLP olgularının değerlendirilmesi. *T Klin Jinekoloj Obst* 2002; 12: 213-217.
68. Audibert F, Freidman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 460-464.

Hasta Adı	Protokol No
ME	: 1157180
MB	: 1155602
MZ	: 1102118
ZD	: 1092963
GY	: 1116161
MS	: 1155286
FE	: 1178796
MS	: 1180128
NE	: 1061490
AG	: 761300
NU	: 1037209
ZM	: 1178157
SÖ	: 1036644
FU	: 1188581
HD	: 1188148
CŞ	: 1215105
DA	: 1229401
AK	: 1233978
TB	: 1241304
HK	: 1250308
ŞG	: 1250289
KA	: 1250257
VB	: 1249078
MK	: 1105060
YT	: 1164869
FA	: 1165231
ŞK	: 1127288
MÖ	1264165
HI	1290754

EK 1: Çalışmaya alınan hastaların ad-soyad ve protokol numaraları



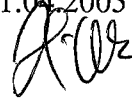
EK 2: Plazma değişimi için kullanılan hücre ayıracı

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Ramazan COŞKUN'a ait "HELLP sendromlu hastalarda plazma değişiminin prognoz üzerine etkisi" adlı çalışma, jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda Tıpta Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 01.04.2005

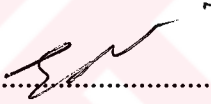
İmza



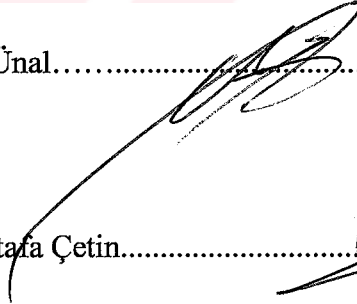
Başkan.....Prof. Dr. Mustafa Altınbaş..... İmza



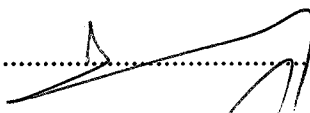
Üye.....Prof. Dr. Ramazan Demir..... İmza



Üye..... Prof. Dr. Ali Ünal..... İmza



Üye..... Doç. Dr. Mustafa Çetin..... İmza



Üye.....Doç. Dr. Namık Kemal Eryol..... İmza

