

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HELLP SENDROMUNDA MATERNAL VE PERİNATAL
SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. ZERCAN KALI
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. M. MUTLU MEYDANLI**

MALATYA-2010

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HELLP SENDROMUNDA MATERNAL VE PERİNATAL
SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. ZERCAN KALI
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. M. MUTLU MEYDANLI**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ii
TABLolar	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. PREEKLAMPSİ TANIMI VE SINIFLAMASI	8
2.1.1. Kronik Hipertansiyon:.....	8
2.1.2. Süperimpoze Preeklampsi:.....	8
2.1.3. Gestasyonel Hipertansiyon:.....	9
2.1.4. Preeklampsi-Eklampsi:.....	9
2.2. EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ:	10
2.3. ETYOLOJİ:.....	11
2.3.1. Yetersiz trofoblastik invazyon ve plasental iskemi	11
2.3.2. Oksidatif stres.....	12
2.3.3. Sitokinler	12
2.3.4. İmmünolojik faktörler	13
2.3.5. Genetik faktörler	14
2.3.6. Endotel disfonksiyonu.....	14
2.4. TANI	15
2.5. PREEKLAMPSİNİN ÖNGÖRÜSÜ	16
2.6. ŞİDDETLİ PREEKLAMPSİDE MATERNAL VE FETAL KOMPLİKASYONLAR	16
2.7. EKLAMPSİ.....	16
2.8. HELLP SENDROMU.....	17
2.8.1. Diagnostik testler.....	20
2.8.2. Sınıflama	20
2.8.3. Maternal ve perinatal sonuçlar	21
2.8.4. Yönetim.....	22
3. MATERYAL VE METOD	25
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ.....	47
7. ÖZET.....	49
8. SUMMARY.....	51
9. KAYNAKLAR.....	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABY	:Akut böbrek yetmezliği
ACE	:Anjitenin converting enzim
ALT	:Alanin amino transferaz
APGAR	:Appearance, Pulseness, Grimace, Activity, Respiration (Görünüm, Nabız, Yüz Buruşturma, Aktivite, Solunum)
ART	:Asiste reproductive technics
AST	: Aspartat amino transferaz
BK	:Beyaz küre
BPD	:Bronkopulmoner displazi
BUN	:Blood üre nitrojen
C/S	:Sezaryen
CrCl	:Creatinin klirensi
CSF	:Koloni stimule edici faktör
DKB	:Diastolik kan basıncı
DIC	:Dissemine intravascüler coagulation
dk	:Dakika
gr	:Gram
HELLP	:Hemolyse, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets (Hemoliz, Karaciğer Enzim Yüksekliği, Trombosit Düşüklüğü)
HUS	:Hemolitik üremik sendrom
IFN	:İnterferon
IL	:İnterlökin
IU	:Internasyonal Ünite
IUEF	:İntrauterin ex fetus
IUGR	:İntrauterin büyüme kısıtlılığı
IVK	:İntraventricüler kanama
dL	:Desilitre
LDH	:Laktat dehidrogenaz
LPL	:Lipoprotein
mm3	:Milimetre küp
MTFR	:Metilentetrahidrofolat redüktaz
MTP	:Mikrototalprotein
NEK	:Nekrotizan enterokolit

PCOS	:Polikistik over sendromu
PT	:Protrombin zamanı
PTT	:Parsiel tromboplastin zamanı
SLE	:Sistemik lupus eritamatozis
RDS	:Respiratuar Distress Sendromu
SKB	:Sistolik kan basıncı
SGA	:Düşük doğum ağırlığı
SPSS	:Statistical Package for Social Sciences
TA	:Tansiyon arteryel
TGF	:Transforming growth faktör
Th	:T helper
TNF α	:Tümör nekrotizan faktör alfa
USG	:Ultrasound
VEGF	:Vascüler endotelial growth faktör

TABLÖLAR

Tablo 1-2000 NHBPEP sınıflaması	8
Tablo 2-HELLP sendromu, TTP, HUS ve AFLP klinik özellikleri.....	19
Tablo 3-Tennessee sınıflaması	20
Tablo 4-Mississippi sınıflandırması (temel olarak platelet sayısına göre yapılır) (88).....	21
Tablo 5-Çalışma protokolü.....	27
Tablo 6-Çalışma grubunun demografik özellikleri	29
Tablo 7-Çalışma grubunun klinik özellikleri	30
Tablo 8-HELLP sendromlu olgularda hematolojik parametreler	30
Tablo 9-HELLP sendromlu olgularda biyokimyasal parametreler	31
Tablo 10-HELLP sendromlu olgularda maternal komplikasyonlar	32
Tablo 11-HELLP sendromlu olgularda perinatal komplikasyonlar	33
Tablo 12-En az bir maternal komplikasyon gelişen ve gelişmeyen olguların laboratuvar ve klinik parametreleri	34
Tablo 13-En az bir perinatal komplikasyon gelişen ve gelişmeyen olguların laboratuvar ve klinik parametreleri	35
Tablo 14-HELLP sendromlu olgularda laboratuvar bulgularına göre perinatal komplikasyon oranları.	36
Tablo 15-HELLP sendromlu olgularda laboratuvar bulgularına göre maternal komplikasyon oranları.	36
Tablo 16-DIC olgularının komplikasyonlarla olan ilişkisi	37
Tablo 17-Maternal sonuçlarımızın diğer çalışmalarla karşılaştırılması	42

1.GİRİŞ ve AMAÇ

HELLP Sendromu; hemoliz (H), yüksek karaciğer enzimleri (EL= elevated liver enzymes), düşük trombosit sayısı (LP= low platelets) bulguları ile seyreden, insan gebeliğine özgü preeklampsinin ağır bir çeşidi olarak kabul edilir (1). HELLP sendromu oranı şiddetli preeklampside %20, eklampside %10'a kadar çıkmaktadır (2).

Bu sendromdan ilk kez 1954 yılında Prichard tarafından bahsedilmiş, 1982 yılında Weinstein tarafından tanımlanmıştır (1, 3). Sibai ve arkadaşları (4), HELLP Sendromunun tanı kriterlerini; **I.** anormal periferik yayma bulguları, **II.** LDH düzeyi ≥ 600 U/l, **III.** total bilirubin düzeyi ≥ 1.2 mg/dl, **IV.** AST düzeyi ≥ 70 U/l, **V.** trombosit sayısı $<100.000/mm^3$, olarak tanımlamışlardır. Kliniğimizde HELLP sendromunun tanısında Sibai kriterleri kullanılmaktadır.

HELLP sendromunda kanama diatezi, maternal mortalite ve morbiditeyi arttıran önemli bir unsurdur ve preeklampsinin hipertansif komplikasyonlarının yanı sıra düşük trombosit sayısı ve karaciğer disfonksiyonundan kaynaklanır (2, 5, 6). HELLP sendromuyla ilişkili olan ve anne hayatını tehdit eden dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), dekolman plasenta, akut renal yetmezlik, pulmoner ödem, subkapsüler karaciğer hematomu ve retinal ayrılma gibi ciddi komplikasyonlar gözlemlenmiştir.

HELLP sendromlu hastaların bebeklerinde prematürite nedeniyle perinatal mortalite ve morbidite artmıştır. Bilindiği gibi prematür bebeklerde gelişmemiş akciğer matüritesine

bağlı olarak ventilatöre bağımlılık, intraventricüler hemoraji, nekrotizan enterokolit gibi komplikasyonlar daha sık görölmektedir. (7)

Antenatal takiplerine gitmeyen gebelerin çok olduğu ölkemizde gebelerin sağlık kontrollerinin çok iyi yapılması, düzenli antenatal takip almalarının sağlanması, riskli olguların tespiti, erken tanı ve uygun tedavi ile HELLP sendromunda perinatal/maternal mortalite ve morbidite büyük ölçüde azaltılabilmektedir (8).

Bu çalışmamızda kliniğimizde doğum yapan HELLP sendromu olgularında klinik, biyokimyasal sonuçlar ile maternal-fetal morbiditenin ve mortalitenin incelenmesini, literatür bilgileri ile karşılaştırılmasını amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

Preeklampsi, nedeni tam olarak ortaya konamamış gebeliğe özgü bir hastalıktır (11). Preeklampsi maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir, her yıl dünyada yaklaşık 50.000 kadın ve 90.000 yenidoğan bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir (12). Preeklampsi, gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri olarak tanımlanmaktadır (13). Ancak mevcut durum hipertansiyon ve proteinüriden çok daha öte, vücudun tüm sistemlerini ilgilendiren sistemik ve kompleks bir sendromdur.

Anne ve fetus bir arada etkilenir; annede renal, hepatik, serebral ve koagulasyon sistemlerinde bozukluklara, fetusta ise gelişme geriliği, fetal distress, fetal ölüm ve erken doğuma neden olabilir (14). Hastalık tablosunu gebeliğin kendisi oluşturur. Hastalık tablosu gebeliğe bağlıdır ve gebelik ortadan kalkınca da tablo düzelir. Hastalığın oluşması için fetusa (molar gebelikde de olabilir) ve uterusu (abdominal gebeliklerde de oluşabilir) gereksinim yoktur, ancak plasenta zorunludur (15). Dolayısıyla plasenta ve plasenta oluşumuna bağlı olarak gelişen bir gebelik patolojisidir.

Preeklampsi insan türüne özgü bir hastalıktır, diğer canlı türlerinde preeklampsi ve ona benzer bir gebelik patolojisi gözlenmez (16). Martin'e göre, insan türüne özgü üreme ve türün devamlılığının sağlanması riskli bir iştir ve bu riskleri kapsayacak bir anlamı olmalıdır (17). Preeklampsi tablosu annelerin hayatını riske atan bir tablodur.

2.1.Preeklampsi Tanımı ve Sınıflaması

Gebelikte hipertansiyon tek şekilde olmayıp çeşitli alt tipleri mevcuttur. 2000 yılında NHBPEP (National High Blood Pressure Education Program) çalışma grubu tarafından sınıflandırılması Tablo-1’de gösterilmiştir (18).

Tablo 1-2000 NHBPEP sınıflaması

Kronik Hipertansiyon
Preeklampsi-eklampsi
Preeklampsinin eklendiği kronik hipertansiyon (Superimpoze Preeklampsi)
Gestasyonel Hipertansiyon:
1- Geçici Hipertansiyon
2- Gebelikte Başlayan Kronik Hipertansiyon

2.1.1.Kronik Hipertansiyon:

Hipertansiyon, sistolik kan basıncının 140 mmHg üzerinde, diastolik kan basıncının 90 mmHg üzerinde olmasıdır. Gebelikten önce veya 20. gebelik haftasından önce tespit edilmiş olan hipertansiyon ise kronik hipertansiyon olarak adlandırılır. İlk defa gebelikte tespit edilip gebelikten sonra gerilemeyen hipertansiyon da kronik hipertansiyon olarak adlandırılır.

2.1.2.Süperimpoze Preeklampsi:

Kronik hipertansif olduğu bilinen kadınlarda preeklampsi gelişme riskinin normotansif olan gebelerden daha fazla olduğu ve maternal-fetal sonuçların daha olumsuz olduğu bilinmektedir. Süperimpoze preeklampsi tanısı şu kriterlere göre konulur:

- Gebeliğin erken dönemlerinde proteinüri olmadan hipertansiyonu olduğu bilinen kadınlarda yeni başlangıçlı 24 saatte >0,3 gr proteinüri saptanması,
- 20. gebelik haftasından önce hipertansiyon ve proteinürisi olduğu bilinen kadınlarda:
 - Proteinüride ani artış saptanması,
 - Tansiyonu kontrol altında olan hastalarda ani kan basıncı artışı,
 - Trombositopeni gelişmesi,
 - AST veya ALT ‘nin anormal düzeylere yükselmesi olarak tariflenir.

2.1.3.Gestasyonel Hipertansiyon:

Gebelikten önce tansiyonunun normal olduğu bilinen kadınlarda proteinüri olmaksızın hipertansiyonun ortaya çıkması gestasyonel hipertansiyon olarak adlandırılır. Tansiyon yüksekliği doğumdan 12 hafta sonrasına kadar devam ediyorsa gebelikte başlayan kronik hipertansiyon, devam etmiyorsa geçici hipertansiyon olarak adlandırılır.

2.1.4.Preeklampsi-Eklampsi:

Preeklampsi, klasik tanımıyla artmış kan basıncı ve proteinüri ile karakterize gebeliğin en ciddi hastalığıdır (19). Modern tanımıyla, sadece insanlarda görülen multisistemik bir hastalıktır ve artmış vasküler direnç, koagülasyon sisteminin artmış aktivitesi, endotelial disfonksiyon, artmış platelet agregasyonu ile ilişkili olan plasentasyona karşı verilen anormal vasküler cevapla karakterizedir (14).

Gebeliğe has bu sendrom genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkar ve artmış kan basıncına proteinürinin eşlik etmesiyle tanı konulur (20). Artmış kan basıncından kasıt, gebeliğin 20. haftasından önce kan basıncının normal olduğu bilinen hastalarda 140/90 mmHg'nin üzerinde ölçülen değerlerdir (18). Önceki yıllarda preeklampside şüphelenilen hastalarda eğer ölçülen kan basıncı değeri 140/90 mmHg'dan daha azsa sistolik kan basıncında 30 mmHg, diastolik kan basıncında 15 mmHg artış anlamlı olarak kabul edilmekteydi. Fakat yapılan bazı çalışmalarda proteinüri, ürik asit artışı ve diğer klinik bulgular eşlik etmeden sadece tansiyon arteriyalde bu denli artışın maternal olarak anlamlı sonuçlarının olmadığı gösterilmiştir (21, 22). Proteinüri, 24 saatlik idrarda 0.3 gramdan fazla protein atılımının saptanmasıdır. Spot idrarda tespit edilen protein miktarı (+1, +2, +3) güvenilir olmayıp en güvenilir sonuçlar 24 saatlik örneklerin değerlendirilmesiyle elde edilmektedir (23, 24). Preeklampsi anne ve bebek için her zaman tehlike arz eden bir hastalıktır. Bu yüzden tanısının biran önce kesinleştirilip gerekli müdahaleler yapılmalıdır. Kan basıncı ve proteinüriye neden olabilecek diğer durumlar ekarte edilmelidir. Aşağıdaki bulgular preeklampsi tanısının kesinleştirilmesine yardımcı olur.

- Kan basıncının $\geq 160/110$ mmHg olarak ölçülmesi,
- 24 saatlik idrarda protein miktarı 2 gr ve üzerinde ölçülmesi,
- Daha önceden normal olduğu bilinen serum kreatinin düzeyinin >1.2 mg/dl olarak ölçülmesi,
- Platelet sayısında düşme ($<100.000/mm^3$) ve buna mikroanjiopatik hemolitik aneminin

göstergesi olarak LDH seviyesinde yükselmenin eşlik etmesi,

- AST ve ALT'de artış,
- Hastada baş ağrısı veya diğer serebral ve/veya vizüel semptomların olması,
- Epigastrik ağrı mevcudiyeti (18)

Ödem sağlıklı birçok gebede de meydana geldiğinden artık tanı kriteri olmaktan uzaklaşmıştır ve birçok sınıflandırma şemasından çıkarılmıştır (25, 26).

2.2.Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri:

Sağlıklı nullipar kadınlarda preeklampsi görülme sıklığı %2-7 arasında değişmektedir (11). Preeklampsi riskini artıran birçok risk faktörü tanımlanmıştır (28) :

- Çok genç veya ileri anne yaşı (28)
- Çoğul gebelikler (14, 28)
- Önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsü (32)
- Kronik hipertansiyon veya renal hastalık varlığı (20)
- Romatolojik hastalık varlığı (20)
- Obesite ve insülin rezistansı (33)
- Pregestasyonel diabetes mellitus (20)
- Maternal enfeksiyonlar (34)
- Önceden varolan trombofili (28)
- Ailede preeklampsi öyküsü varlığı (20)
- Plasentanın hidropik dejenerasyonu (28)
- Kısıtlı sperm maruziyeti (29, 30)
- Donör inseminasyonu, oosit donörü sonucu elde edilen gebelikler (28, 31)

Preeklampsi genellikle ilk gebeliklerde ortaya çıkan bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Risk, gebelik öncesi sperm ile karşılaşma süresi kısaldıkça artmaktadır (35). Paternal faktör önemlidir; preeklamptik gebeliğe neden olan bir erkeğin, başka bir kadın ile olan gebeliğinde de preeklampsi riski artmaktadır (36). Özellikle PCOS nedeniyle oluşan infertilite ve tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü preeklampsi riskini arttırmaktadır (37). Yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler maternal immun sistemle ilgili birçok yeni risk faktörünü ortaya çıkarmıştır. Bunlar; PCOS ile birlikte obesite, primer infertilite, 40 yaş üstünde yardımcı üreme teknikleri kullanılması, donör gametlerle oluşan gebelikler olarak

özetlenebilir. Donör gametlerin kullanılması maternal-fetal immün etkileşimi uyarır ve yardımcı üreme teknikleriyle oluşan gebeliklerin birçoğu çoğul gebeliklerdir (28, 31).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda üriner sistem, periodontal hastalıklar, chlamidya ve sitomegalovirus enfeksiyonlarının preeklampsi ile bağlantılı olduğuna dikkat çekilmiştir (34, 39).

2.3.Etyoloji:

Preeklampsi etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte bu konuda birçok teori mevcuttur. Preeklampsi etyolojisini anlamak bir anlamda da gebelik oluşum sırlarını çözmemize yardımcı olmaktadır.

2.3.1.Yetersiz trofoblastik invazyon ve plasental iskemi

Normal plasenta gelişiminde ekstravillöz trofoblastlar, maternal spiral arterlerin kas tabakasını istila ederler (40). Spiral arterlerin bu şekilde yeniden yapılanması düşük dirençli, yüksek kapasiteli utero-plasental damarlar haline dönüşmelerine olanak sağlar. Bu sayede gebelik öncesi boyutlarından yaklaşık 4-6 kat daha geniş boyuta ulaşan spiral arterler gelişen fetus ve plasenta için yeterli kan akımını sağlarlar (41).

İlk olarak Brosens ve arkadaşları (42), preeklamptik gebelerden elde ettikleri plasenta yatak biyopsilerinde spiral arterlerde fizyolojik değişikliklerin oluşmadığını göstermişlerdir. Daha sonra yapılan çalışmalarda bu bulgu teyit edilmiştir (43, 44). Preeklampside spiral arter duvarında yetersiz trofoblastik invazyon, damar çevresinde interstisyel dokuda çok hücreli damara invaze olamamış trofoblastlarda artış, kalın duvarlı spiral arterler, lümen içinde tromboz ve aterom plakları gözlenir (45). Yapılan bir çalışmada normotansif 25, hafif preeklamptik 16, şiddetli preeklamptik 16, eklamptik 3 olgunun sırasıyla %0, %40, %69 ve %100' ünde patolojik plasenta yatak biyopsi bulguları saptanmıştır (46). Bu veri, preeklamptik olgularda klinik tablo ağırlaştıkça plasental yataktaki problemin de ağırlaştığını göstermektedir.

Yetersiz trofoblastik invazyon sonucu spiral arterlerde gerekli dilatasyonun oluşmaması, intervillöz mesafeye maternal kanın daha yüksek basınç ve hızla girmesine neden olur. Gerçekten de preeklampsi olgularında Doppler ultrasonografi ile maternal kanın intervillöz mesafeye hızlı fiskiye (jet-like spurts) tarzında girdiği (47) ve histopatolojik

değerlendirmelerde intervillöz mesafede göllenme, fibrin birikimi ve trombuslar oluştuğu saptanmıştır (48). Spiral arterlerdeki daralmaya ilave olarak, akut aterotik değişiklikler ve lümen içinde trombusların oluşması, akımın kısmen ya da tamamen durmasına neden olabilir (46). Normal gebeliklerde intervillöz mesafede kan akımı değişkenlik gösterir, bir başka deyiş ile dalgalıdır (49). Preeklampitik olgularda spiral arterlerin özelliğinden dolayı dalgalı kan akımı daha da abartılıdır (50). İntervillöz mesafede ortaya çıkan hipoksi ve belki de daha önemlisi iskemi-reperfüzyon tipi hasar, plasentada oksidatif stres ve serbest radikallerin açığa çıkmasına, sitokin ve büyüme faktörleri salınımında bozukluğa, lökosit ve makrofaj aktivasyonuna yol açarak preeklampsi tablosunun oluşmasına neden olabilir (45).

Preeklampsinin bir plasenta oluşum sorunu olduğu ve plasental yatakta özellikle de spiral arterlerde yapılanma problemi olduğu aşikârdır. Ancak yetersiz trofoblastik invazyon, maternal sendromun olmadığı, fetal gelişim kısıtlılığı olan olgularda da gözlenir (51). Yapılan bir çalışmada, 25 preeklampitik ve fetal gelişim kısıtlılığı olan olgunun %68'inde, yalnızca fetal gelişim kısıtlılığı olan 22 olgunun %41'inde plasental patoloji saptanmış olup, bu fark ise istatistikî olarak anlamlılık göstermemiştir (52). Dolayısıyla preeklampside yetersiz trofoblastik invazyon ve spiral arterlerde gebeliğe özgü yeniden yapılanmada sorun vardır, ancak bu durum tek başına yeterli değildir.

2.3.2.Oksidatif stres

Yapılan pek çok çalışma preeklampside plasenta kaynaklı oksidatif streste artışın olduğunu ve maternal dolaşımda da oksidatif stres ürünlerinin yükseldiğini, buna karşılık antioksidan aktivitenin azaldığını ortaya koymaktadır (53, 55). Oksidatif stres artışının nedeni, spiral arter yapılanmasındaki sorunlar sonucu ortaya çıkan hipoksi ve iskemi-reperfüzyon tipi hasardır (50). Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller lipid peroksidasyonuna, protein ve DNA'da hasara neden olur (56). Serbest radikaller trofoblastlarda apoptosiste artışa yol açar. Serbest radikaller sistemik dolaşıma katılarak bütün vücutta damar endotelinde lipid peroksidasyonuna ve yaygın oksidatif hasara yol açar (56). Yaygın endotel hasarı da preeklampsi tablosunun oluşmasına neden olur.

2.3.3.Sitokinler

Sitokinler hücre fonksiyonları üzerine etkili olan düzenleyici moleküllerdir. Sitokinler aynı zamanda endotel fonksiyonlarını da düzenlerler (57). Sitokin salınım ve

fonksiyonlarındaki bozukluk veya dengesizlikler ile preeklampsi oluşumu arasında önemli bağlantılar tespit edilmiştir.

Class 1 T-helper hücrelerin ürünleri olan, interlökin-2 (IL-2) ve interferon-g (IFN-g) gibi ve aktive olmuş makrofajların ürünleri olan tümör nekrosis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin gebelik üzerine olumsuz etkileri olduğu kabul edilmektedir. Buna karşılık Class-2 T-helper hücrelerinin ürünleri olan interlökin 10 (IL-10), interlökin 4 (IL-4) ve koloni stimule edici faktörlerin (CSF) ise olumlu etkilerinin bulunduğu kabul edilmektedir (40).

Normal gebeliklerde hafif sistemik bir enflamatuvar cevap söz konusudur. Gebeliklerde lökosit sayısı artar, nötrofiller ve monositler aktive olur (58). Dolaşımdaki enflamatuvar sitokinlerin sayısı yükselir (59).

Preeklampside sitokin salınımında ve düzeyinde, normotensif gebelere kıyasla farklılık vardır (60). Proenflamatuvar sitokin düzeyleri (TNF- α , IL-6, IL-1, IL-2) artmıştır (44). Ayrıca IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, IFN-g ve TGF- β gibi diğer sitokinlerin de yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (44, 61).

2.3.4. İmmünolojik faktörler

Preeklampsi ile immun sistem arasında ilişki olabileceğini gösteren epidemiyolojik bulgular mevcuttur. Bunlar; primiparlarda daha sık izlenmesi, semen ile uzun süreli temasın riski azaltması ve gamet donasyonlarında riskin artması olabilir (35). Preeklampsi riski, ilk gebeliklerde ve gebelik öncesi ilişki süresi kısaltıldıkça artmaktadır. Eş değiştirildiğinde ise risk ilk gebelik düzeylerine ulaşmaktadır (62).

Huppertz ve arkadaşları (63), gebelikte günde birkaç gram apoptotik trofoblastın maternal dolaşıma bırakıldığını göstermiştir. Preeklampside plasentada ortaya çıkan hipoksi, inflamasyon veya oksidatif stres trofoblastlarda apoptozis yerine nekroz ve apo-nekroza yol açar. Maternal dolaşıma bırakılan nekrotik trofoblastlar makrofaj ve dentritik hücreler tarafından fagosite edilir ve bu hücreler tip 1 sitokinler (TNF- α , IL-12) salgırlar (64). Nötrofil, monosit ve lenfositlerinde hiperaktivasyona yol açarak sistemik endotel disfonksiyonuna ve sonuç olarak preeklampsi tablosunun oluşmasına neden olabilirler (35).

Normal gebeliklerde Th-1 ve Th-2 lenfosit dengesi Th-2 lehinedir. Bu denge sitotoksik Th-1 sitokinlerin olumsuz etkisini baskılayarak, fetal allografta yönelik maternal immün

toleransın oluşmasına olanak sağlar. Preeklampside ise Th-1 hücrelerin aktivasyonu Th-2'lerden daha fazladır (35). Dolayısıyla Th-1/Th-2 dengesi Th-1 lehine değişir. Th-1 lenfositlerin salgıladıkları sitokin seviyeleri preeklampitik olguların plazmalarında yüksektir (65).

2.3.5.Genetik faktörler

Preeklampsi ile genetik faktörler arasında ilişki olabileceği düşüncesi, preeklampsi olan olguların annesinde, kızında, kızkardeşinde ve torunlarında preeklampsi riskinin arttığı gözlemine dayanır (66). Monozigotik dişi ikizlerde, ikiz eşlerin her ikisinde birden preeklampsi gelişme oranı dizigotiklere kıyasla daha yüksektir (67).

Preeklampsi oluşumunda genetik faktörlerin etkili olduğu genel anlamda kabul görmekte birlikte, genetik geçiş patterni tartışmalıdır. Preeklampsi oluşumunda etkili olabilecek genlerin geçiş paterninin, inkomplet penetranslı otozomal dominant veya resesif geçiş gösterdiğini öne süren çalışmalar mevcuttur (41).

Trombofiliden (Factor V Leiden, protrombin, MTHFR), hemodinamiden (anjiotensinojen, renin, ACE), endotel fonksiyonundan (endotelial nitrik oksit sentetaz, epoksid hidrolaz), sitokinlerden (TNF, IL), lipid metabolizmasından (LPL) ve anjiogenezden (VEGF) sorumlu 50'den fazla gen preeklampsiye yakınlıktan sorumlu tutulmuştur (51).

Yaygın genom çalışmalarında preeklampside sorumlu en az dört gen lokusu olduğu saptanmıştır (2p12, 2p25, 9p13 ve 10q22.1). Bu lokuslar değişik popülasyonlarda farklıdır. Önemli bir başka nokta da bu gen lokusları bütün preeklampsi vakalarının sadece küçük bir kısmını açıklamaktadır (77).

2.3.6.Endotel disfonksiyonu

Endotel damar duvarını döşeyen epitelyumdur, ancak yalnızca mekanik bir bariyer değildir, pek çok fonksiyonu vardır. Endotel hücreleri prostoglandin, nitrik oksit ve endotelin salınımı ile damar duvarının tonusunu, damar yüzeyinin antitrombotik özelliğini, lökosit ve trombositlerin adezyonunun düzenlenmesini ve permeabilitesini sağlarlar, ayrıca pek çok büyüme faktörü ve sitokin salınımında fonksiyonları vardır (68).

Preeklampitik gebelerin serumlarında, fibronektin, faktör 8 antijen, trombomodulin, vasküler cell adezyon molekül gibi endotel hasar belirteçleri artmıştır (69). Preeklampitik olgularda anjiotensin 2'ye karşı vasküler duyarlılıkta ve endotelin üretiminde artış, prostasiklin üretiminde ise azalma saptanmıştır (70).

Endotel hücre hasarı veya disfonksiyonu preeklampsi tablosunda saptanan klinik bulguları açıklayabilir. Endotel bağımlı vasküler tonusun kontrolünün kaybedilmesi ve vazokonstriksiyon hipertansiyona, glomerüler permeabilitenin artması proteinüriye, kapiller permeabilitenin artması üçüncü boşluğa sıvı kaybına, hemokonstrasyon ve ödeme, koagulasyon mekanizmasının bozulması ise yaygın damar içi pıhtılaşmaya (DIC) neden olur. Ayrıca, vazokonstriksiyon ve iskemi karaciğer hasarına yol açar. Preeklampitik olguların böbrek biyopsilerinde karakteristik "glomerüler endotelyosis" adı verilen böbrek glomerül endotelinde yaygın ödem ve şişme saptanır (71). Sonuç olarak, preeklampsi yaygın endotel hasarı sonucu ortaya çıkan sistemik bir hastalıktır.

Preeklampsi; sistemik ve karmaşık bir sendromdur. Altta yatan patoloji ne kadar ağır ise, maternal klinik bulgularda o kadar ağırdır ve o kadar erken gebelik haftalarında ortaya çıkar.

2.4.Tanı

Preeklampsi, tansiyon arteriyal değerlerine proteinürinin eşlik etmesiyle tanı alır (18, 20). Hipertansiyon daha önceden normotansif olduğu bilinen gebelerde kan basıncı değerinin 140/90 mmHg ve üzerinde ölçülmesidir (20). Proteinüri, 24 saatlik idrarda 0.3 gramdan fazla protein itrahının saptanmasıdır (14, 20). Şiddetli preeklampsi ise şiddetli hipertansiyona (kan basıncı değeri >160/110 mmHg), şiddetli proteinürinin (>5 g/24 saat) eşlik etmesidir (14, 18, 20). Bundan başka pulmoner ödem, nöbet geçirilmesi, oligüri (<500 ml/gün), trombositopeni (platelet sayısı < 100.000/mm³), sağ üst kadranda ağrısıyla birlikte karaciğer enzimlerinde yükseklik, santral sinir sistemi bulguları (bulanık görme, körlük, başağrısı) gibi multiorgan tutulumu mevcudiyetinde de şiddetli preeklampsi tanısı konulur (14, 21). Her ne kadar preeklampsi tanısı için sağlıklı nullipar kadınlarda proteinüri ve hipertansiyon kriterleri kullanılmakta ise de HELLP sendromu gelişen %10-15 kadında ve eklampsi gelişen %38 kadında proteinüri tespit edilememektedir (27, 72). Hafif preeklampsi ile karşılaştırıldığında, şiddetli preeklampside maternal ve perinatal komplikasyon görülme sıklığı artmıştır (14).

2.5.Preeklampsinin Öngörüsü

Preeklampsi gelişimine yatkın kadınların tahmini için birçok biyokimyasal belirteçler öne sürülmüştür. Bunlar preeklampsiyle ilgili olduğu belirtilen plasental disfonksiyon, endotelial disfonksiyon, koagülasyon aktivasyonu ve sistemik inflamasyon gibi yollarla ilgili olanlardan seçilmiştir (73, 74). Fakat daha sonradan bu belirteçlerden hiçbirinin klinik ve rutin kullanım için uygun olmadığı görülmüştür (73, 74).

İkinci trimesterde bakılan Doppler ultrasonografi uterin kan akımını değerlendirmede yararlıdır. Anormal dalga formu, artmış rezistans indeksi veya unilateral veya bilateral saptanan erken diyastolik çentik ile beraberdir (75). Her ne kadar anormal dalga formu olan gebelikler altı kat fazla preeklampsi geliştirme riski taşıyor denilsede anormal uterin arter Doppler akımının preeklampsi öngörü sensitivitesi %20-60 arasında değişir (75, 76). 27 çalışmanın (n=12994) değerlendirildiği bir literatür taramasında preeklampsi öngörüsünde uterin arter Doppler uygulamasının sınırlı değere sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Güncel veriler preeklampsi taramasında Doppler uygulamasının rutin olarak kullanılmasını desteklememektedir (75).

2.6.Şiddetli preeklampside maternal ve fetal komplikasyonlar

Preeklampsi ve eklampsi, maternal ve perinatal morbidite ve mortalitede belirgin derecede artışa neden olmaktadır. Preeklampsielerde %5-14 arasında saptanan perinatal mortalite, eklampsielerde %13-37.9 arasında değişmektedir (78). Preeklampside maternal mortalite çok nadir olmasına karşın, eklampside bu oran %0-17.5 arasında değişmektedir (78-79). Şiddetli preeklampsi olgularında maternal komplikasyonlar; ablasyo plasenta (%1-4), HELLP sendromu (%10-20), pulmoner ödem (%2-5), akut böbrek yetmezliği (%1-5), eklampsi (%1), karaciğer yetmezliği veya kanama (%1) olarak karşımıza çıkmaktadır. Ölüm ve inme nadir görülmektedir. Perinatal komplikasyonlar ise; erken doğum (%15-67), fetal gelişim kısıtlılığı (%10-25), hipoksiye bağlı nörolojik hasar (%1) ve perinatal ölüm (%1-2) şeklindedir (14).

2.7.Eklampsi

Eklampsi, preeklampsi hastalarında 20. haftadan sonraki gebelik sürecinde, doğum eylemi sırasında ya da doğumdan sonra başka bir sebeple açıklamayan konvülsiyonların gelişmesidir.

Eklampsi, gebelik sırasında, doğum esnasında veya doğum sonrasında ortaya çıkabilir. Eklamptik kadınların %10'ununda ve özellikle nulliparlarda postpartum 48 saat sonrasında da eklampsi krizi gelişebilir (80).

Nulliparite, çoğul gebelikler, triploidi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon (özellikle nefropatiler), geçirilmiş preeklampsi-eklampsi ve SLE eklampsi için risk faktörleridir. Konvülzyon ani olarak yüz kaslarında kasılma ile başlar ve 15-20 saniye süren tonik faz ve takiben yaklaşık bir dakika süren apne ile kendini gösteren jeneralize klonik faz ile devam eder. Sonrasında uzun bir inspiryum yapılır ve postiktal döneme geçilir. Kardiyorespiratuar kollaps ve mide içeriğinin aspirasyonu, eklampsinin ciddi komplikasyonlarından. Hava yolu açık tutulmalı, hipoksemi ve aspirasyon gibi komplikasyonlar önlenmelidir. Hemen MgSO₄ infüzyonu başlanmalı, doğumdan sonra en az 24 saat devam edilmelidir. Uzun süren şuur kayıplarında kranyal görüntülemeye başvurulmalıdır. Eklampsi doğum induksiyonu için endikasyon teşkil eder. Fetal durum stabilse ve serviks uygunsa vajinal doğum tercih edilmelidir. (27).

2.8.HELLP Sendromu

Hipertansiyon, karaciğer enzimlerinin yükselmesi ve trombosit sayısının düşmesi ile karakterize bu sendromun tanımı için kesin kriterler konulamamıştır. Hipertansiyonun sınıflandırılmasındaki yeri de tam kesinleşmemiştir. HELLP sendromu, çeşitli araştırmacılar tarafından farklı şekillerde tanımlanmıştır. Sibai ve arkadaşları (4), anormal periferik yayma bulgularının olmasını, LDH düzeyinin 600 U/l üzerinde olmasını veya total bilirubin düzeyinin 1.2 mg/dl üzerine olmasını, AST düzeyinin 70 U/l üzerinde olmasını, trombosit düzeyinin 100.000/mm³ altında olmasını tanı kriteri olarak almışlardır.

HELLP sendromu, preeklampsi olgularının %4-12 sinde bildirilmektedir. HELLP sendromu olgularının %30'unda tablo postpartum ilk 48 saat içinde ortaya çıkar (81). HELLP sendromu, maternal mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu ve hızla kötüleşebilen bir tablodur (20).

Şiddetli preeklampsili hastaların neden HELLP sendromu geliştirdikleri hala netleşmemiştir. HELLP sendromu gelişen hastalarda muhtemelen daha fazla endotelial hasar meydana gelmektedir ve sonuç olarak koagülasyon sistemi daha fazla aktive olmaktadır. Paternoser ve arkadaşları (82), HELLP sendromlu hastalarla hafif preeklampsili hastaları karşılaştırmışlar ve HELLP sendromlu hastalarda sınırlanmış dissemine intravasküler

koagülopatiyeye ait kanıtlar bulmuşlardır. Plazma fibronektin, D-Dimer, Protein C ve Protein S seviyelerinde bariz azalma, antitrombin-III seviyesinde yükselme tespit etmişlerdir. HELLP sendromundaki hemoliz, mikroanjiopatik hemolitik anemidir (81). Eritrositler endotelial hasarlı ve fibrin depozitleriyle dolu küçük damarlardan geçerken hasarlanırlar ve bu da periferik yaymaya sferositler, sistozitler ve Burr hücreleri olarak yansır. Yükselmiş karaciğer enzimlerinin hepatik sinüzoitlerdeki fibrin depozitlerine sekonder olarak meydana gelen kan akımındaki yavaşlamayla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Oluşan obstrüksiyon, periportal nekroza hatta ciddi vakalarda intrahepatik hemorajiye, subkapsüler hematoma ve rüptüre neden olur. Trombositopeni, plateletlerin yıkımına veya tüketimine bağlanmıştır (9).

HELLP sendromu olan hastalarda genellikle nonspesifik veya belirgin olmayan bulgular vardır. %90 hastada genel kırgınlık, düşkünlük hali gözlenir. Hastalar, %36 ile %86 arasında değişen oranlarda bulantı, epigastrik ağrı veya sağ üst kadranda ağrısından yakınmaktadırlar (1). Hastaların 1/3'ünde başağrısı ve bulanık, çift görme gibi görme ile ilgili bozukluklar görülebilir (2). Hastaların çoğunda hipertansiyon görülmesine rağmen %15'inde hipertansiyon olmayabilir. Proteinürinin derecesi, hastalığın ciddiyetini yansıtmayabilir. HELLP sendromlu olguların %9'unda spot idrarda proteinüri yalnızca bir pozitifdir ve %6'lık bir grupta ise proteinüri saptanmamaktadır (4). Fizik muayenede, sağ üst kadranda hassasiyeti, ödem ve hiperrefleksi gibi ek bulgular tespit edilebilir (2).

HELLP sendromunun maternal ve perinatal mortalitesinin yüksek olmasından dolayı üçüncü trimesterde halsizlik ve genel düşkünlük gibi nonspesifik şikayeti olan her gebeden tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri istenmelidir. Fizik muayene tamamen normal olabilir. Fakat sağ üst kadranda ağrısı %90 hastada mevcuttur. Ödem güvenilir bir bulgu değildir, çünkü normal gebeliklerin %30'unda ödem görülebilir. HELLP sendromu kliniği çok çeşitli şekillerde ortaya çıkabileceğinden tanısı bazen gecikebilmektedir ya da yanlış tanı alabilmektedir. Birçok hasta kolesistit, özefajit, hepatit, sistemik lupus eritematozus veya idiopatik trombositopeni olarak takip edilmektedir (10). ITP'de trombositopeni olmasına rağmen, karaciğer enzim anormallikleri nadiren olmaktadır. SLE bir hastada ilk kez gebelik esnasında gelişerek preeklampsi ve HELLP sendromuna benzer bir klinik seyir gösterebilir. SLE'yi preeklampsi ve HELLP sendromundan ayırmada pansitopeni varlığı ve SLE ile ilişkili olan azalmış kompleman seviyeleri kullanılabilir. Buna karşın, HELLP sendromu ve preeklampsi hastalarında trombositopeni olabilir, ancak lökosit sayısı ve kompleman seviyeleri normaldir. Otoantikörlerin varlığı SLE'yi düşündürür. SLE ile uyumlu glomerüler patolojiyi doğrulamak için renal biyopsi gerekir. Fakat ağır trombositopeni varsa, bu rölatif

olarak kontrendikasyon teşkil edebilir. Genellikle ITP ve SLE’de HELLP sendromu gibi doğum sonrası tablo gerilemez (83).

Tablo 2-HELLP sendromu, TTP, HUS ve AFLP klinik özellikleri

	HELLP	TTP*	HUS*	AFLP*
Primer tutulan organ	Karaciğer	SSS	Böbrek	Karaciğer
Gebelik yaşı	2. ve 3. trimestr	2. trimestr	Postpartum	3. trimestr
Trombosit	↓	↓	↓	N /↓
PT/PTT	N	N	N	↑
Hemoliz	+	+	+	-/+
Glukoz	N	N	N	↓
Fibrinojen	N	N	N	↓↓
Kreatinin	N/↑	↑	↑↑	↑

AFLP*: Acute fatty liver of pregnancy=Gebeliğin akut yağlı karaciğer atrofisi,

TTP*: Trombotik trombositopenik purpura, **HUS***: Hemolitik üremik sendrom

HELLP sendromunda ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıklar arasında, trombotik trombositopenik purpura (TTP), hemolitik üremik sendrom (HUS) ve gebeliğin akut yağlı karaciğer atrofisi (AFLP) yer almaktadır. Tablo 2’de HELLP Sendromu, TTP, HUS ve AFLP’nin klinik özelliklerinin karşılaştırılması görülmektedir. HELLP sendromu primer olarak karaciğer fonksiyonlarını etkilemesine rağmen, TTP nörolojik disfonksiyon ve HUS renal bozukluk olarak kendini göstermektedir. Hem TTP hem de HUS, HELLP sendromuna göre daha az sıklıkta gözükmektedir. HUS’de trompositopenik purpura, hemolitik anemi ve böbrek yetmezliği görülür. TTP’de bir bulgular pentadı oluşturacak şekilde klinik tabloya, ateş ve nörolojik tutulum eklenmektedir. TTP genellikle antepartum dönemde ortaya çıkar. Vakaların %58’si 24. gebelik haftasından önce görülür. Yayınlanmış TTP ve HUS vakalarının %10 ile 15’inde, preeklampsi belirtileri vardır. TTP ve HUS’un mortalitesi, HELLP sendromuna göre daha yüksek olabilir. TTP veya HUS’u olup plazmaferez tedavisi almayan hastalarda mortalite %68 oranlarına kadar ulaşabilmektedir. Gebelikte de benzer olarak plazma değişimi, TTP-HUS olan hastalara yararlı etki göstermektedir. Bu sonuç, doğum ile genellikle düzelen ve plazmaferezden yarar görmeyen HELLP sendromu ile karşıtlık arz eder. HELLP sendromu ve preeklampsi tanıları ile doğurtulup düzelmeyen hastalar TTP-HUS açısından değerlendirilmelidir (83).

HELLP sendromu ve AFLP'in her ikisi de karaciğeri etkilemektedir. AFLP karaciğerin metabolizmasını HELLP sendromuna göre daha kötü etkileyerek belirgin hipoglisemi, amonyak seviyelerinde artma ve pıhtılaşma zamanında uzamaya neden olur. Karaciğer enzim anormallikleri HELLP sendromu olan hastalarda, AFLP'li hastalara göre daha sık görülmektedir (84).

2.8.1.Diagnostik testler

HELLP sendromunun üç ana bulgusu hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısıdır. Hemoliz tanısı, kanda artmış bilirubin seviyesi ($\geq 1,2$ mg/dl), artmış plazma laktat dehidrogenaz seviyesi (≥ 600 U/l), azalmış haptoglobulin düzeyi ve periferik yaymada hemoliz göstergesi olan şistozit, anizositoz, Burr hücre görülmesiyle konulur (9). Azalmış haptoglobulin seviyesi hematokrit düşmeden hemolizin habercisi olabilir (85). Serum transaminaz değerleri 4000 seviyesine kadar çıkabilmekle beraber tipik olarak daha ılımlı bir yükseliş mevcuttur. Sibai, AST için eşik değeri 70 IU/l olarak belirlemiştir. Düşük platelet sayısı için genel yaklaşım $100.000/\text{mm}^3$ 'ten küçük ölçümlerin kabulüdür (2). DIC mevcut değilse protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen seviyeleri normaldir. Yükselmiş ürik asit düzeyi preeklampsi tanısında yararlıdır fakat HELLP sendromunda görülmeyebilir. Sonuç olarak HELLP sendromu tanısında en önemli kriterin platelet sayısı olduğu söylenebilir (9). Son olarak plazmadaki glutathion-S-transferaz- α enziminin, hepatosellüler hasarın belirlenmesinde aminotransferazdan daha erken ve çok daha hassas bir endikatör olduğu belirlenmiştir (87).

2.8.2.Sınıflama

HELLP sendromu için Tennessee (Tablo 3) ve Mississippi (Tablo 4) sınıflandırması kullanılmaktadır.

Tablo 3-Tennessee sınıflaması

-
- Hemoliz için anormal periferik yayma ve hiperbilirubinemi
 - Yükselmiş AST seviyesi (70 U/l)
 - $100.000/\text{mm}^3$ den az trombosit
-

Bu sınıflandırmada hastalar bir ya da iki anormal değere sahipse parsiyel HELLP sendromu, üç değere birden sahipse tam HELLP sendromu olarak sınıflandırılırlar (87).

Tablo 4-Mississippi sınıflandırması (temel olarak platelet sayısına göre yapılır) (88)

Class 1. Platelet sayısı 50.000/mm ³ ve aşağısı
Class 2. Platelet sayısı 51.000-100.000/mm ³ arası
Class 3. Platelet sayısı 101.000-150.000/mm ³ arası

2.8.3. Maternal ve perinatal sonuçlar

HELLP sendromu tanısı almış hastalar artmış maternal ölüm (%1), pulmoner ödem (%8), akut renal yetmezlik (%3), DIC (%15), ablasyo plasenta (%9), karaciğer hemorajisi veya yetmezliği (%1), yetişkin respiratuar distres sendromu (ARDS), sepsis ve stroke (<%1) gibi komplikasyonlar açısından artmış riske sahiptirler. HELLP sendromuyla komplike olmuş gebeliklerde ayrıca artmış insizyon yeri hematomu ve kan ve kan ürünlerinin artmış transfüzyonu söz konusudur (72).

HELLP sendromunda perinatal mortalite ve morbidite artmıştır. Perinatal mortalite oranları yapılan çalışmalarda %7.4 ile %20.4 arasında değişmektedir. Bu yüksek perinatal mortalite oranı genel olarak 28 hafta ve öncesi gestasyonel yaşlarda elde edilmektedir ve ciddi fetal büyüme geriliği ve ablasyo plasenta ile ilgilidir (89). Normal gebeliklerde proliferen olan trofoblastlar desidua ve myometriumu interstisyel ve endovasküler olmak üzere iki formda işgal ederler. Preeklampsi ve HELLP sendromunda, ikincil trofoblastik gelişim yetersizdir. Böylece spiral arterlerin myometrial bölümleri reaksiyon verebilme özelliğine sahip duvar yapılarını korurlar. Plasenta gerektiği gibi gelişemez ve plasental fonksiyonlarda azalma görülebilir. Olguların %2-10 kadarında plasenta dekolmanı meydana gelir (112). Plasental damarlarda meydana gelen bir diğer değişiklik fibrinoid nekrozdur. Bu durum spiral arterlerde tıkanmaya ve plasental infarktların oluşumuna yol açar (127). Bütün bu değişimler sonuçta fetusun erken gebelik haftalarından itibaren yetersiz intervillöz kan akımı ile yetinmek zorunda kalmasına ve IUGR gelişime yol açar (126). Preterm doğum oranı %70'dir ve bunun da %15'i 28 hafta ve öncesi gebeliklere aittir. Sonuç olarak respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi, intraserebral hemoraji ve nekrotizan enterokolit gibi akut neonatal komplikasyonlara sık rastlanılmaktadır (89).

2.8.4.Yönetim

En kısa zamanda HELLP sendromu veya preeklampsi tanısı doğrulanmalı ve ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır.

Çok ciddi sonuçlara yol açabilecek bu sendrom, hem anne hem de bebek açısından acil müdahaleyi gerektiren bir durumdur. Amaç anne güvenliğidir ve doğumu geciktirmek yalnızca kabul edilebilir maternal riskleriyle birlikte neonatal sonuçlara olumlu etkisi olabileceğine inanılan olgularda gündeme gelmelidir (83).

HELLP sendromu süreci, doğum ile sonlandırılmadıkça anne ve fetüsün daha da kötüleşmesi ile progresyon gösterir (20). Ancak bekleme tedavisi uygulanan şiddetli preeklampsi ve HELLP sendromu olan hastalardan elde edilen bazı tecrübeler ise bu düşünceye karşı çıkmaktadır. Bu hastaların önemli bir süre stabil kalabileceğini, hatta kötüleşmeden önce geçici olarak düzelebileceğini göstermektedir (90, 91). Acil doğumun sadece 34 hafta ve ilerisindeki gebelik haftalarında multiorgan disfonksiyonu, DIC, renal yetmezlik, ablasyo plasenta şüphesi ve fetal distres gibi durumlarda söz konusu olması gerektiği vurgulanmaktadır (72, 81).

Sibai'nin HELLP sendromlu hastalara yaklaşımdaki önerisi, öncelikle teşhis konular konulmaz hastanın yoğun bakım ünitesi ve doğum imkanlarının olduğu bir merkezde tedavi altına alınmasıdır. Şiddetli preeklampsi kriterleri gösteren olguların tedavilerine başlanmalıdır. İlk olarak maternal durum stabilize edilmelidir. İkinci basamak olarak fetal kalp atım hızı, biyofizik profil veya Doppler akımları kullanılarak fetal durumun değerlendirilmesidir. HELLP sendromu olan hastalar eklampsi açısından artmış risk altındadır ve nöbet profilaksisine ihtiyaç duyarlar. Randomize kontrollü çalışmaların sonuçları magnezyum sülfatın, eklampsi nöbetlerini önlemedeki yararını doğrulamaktadır (92, 93). Magnezyum sülfat infüzyonu önce 15-20 dakika içinde, 100 ml iv sıvı içinde dilüe edilmiş 4-6 gr magnezyum sülfat yükleme dozu şeklinde verilir, ardından 1000 ml iv sıvı içinde 2 gr/ saat idame dozuna geçilir. 4-6 saatte magnezyum serum düzeyi ölçülür ve infüzyon 4-7 mEq/L düzeyinde tutulacak şekilde ayarlanır. Magnezyum sülfat infüzyonu hasta hastaneye yatar yatmaz başlanmalıdır ve doğumdan sonra en az 24 saat süresince devam etmelidir. Magnezyum sülfat bebek ve annede santral sinir sistemi depresyonu yapmayan efektif bir antikonvülzan ajandır ancak hipertansiyonu tedavi etmek için verilmediği bilinmelidir (20).

Ciddi maternal morbidite ve mortalite ihtimali uygun destek tedavisini gerekli kılmaktadır. Şiddetli hipertansiyon, uygun antihipertansifler kullanılarak tedavi edilmelidir. Genellikle, annenin kan basıncı sistolik 160 mmHg nin altında ve diyastolik 110 mmHg nin altında olacak şekilde güvenli bir aralıkta tutmak için, ilk sırada labetalol ve hidralazinin parenteral formları tercih edilebilir. Kan basıncı sistolik 140-150 mmHg, diyastolik 90-100 mmHg arasında olacak şekilde ayarlanmalıdır (83). Labetalol ve hidralazin kan basıncını akut olarak düşürmede etkilidir (92). Dirençli, ağır hipertansiyonun tedavisinde kullanılacak alternatifler; sodyum nitroprussid, nitroglicerine ve nifedipindir. Bu ilaçlar ile kontrol edilemeyen hipertansiyonun tedavisinde ise sodyum nitroprussid kullanılmaktadır (83).

34 hafta ve üzeri gebeliklerde doğum kararı alınmalıdır. Maternal ve fetal durumu stabil olan 34 hafta altı gebeliklerde akciğer maturasyonunu hızlandırmak amaçlı betametazon 12 mg, 12 saat arayla iki doz intramüsküler, deksametazon 12 mg 12 saat arayla iki doz parenteral olarak uygulanır ve son dozdan 24 saat sonra doğum gerçekleştirilir. Bu bekleme sürecinde maternal ve fetal parametreler yakın takibe alınır (20).

HELLP sendromunda en fazla tartışma konusu olan tedaviler plazmaferez, kortikosteroid ve bekleme tedavileridir. HELLP sendromlu gebelerde fetal akciğer maturasyonu sağlamak amacı ile 24-34. haftalar arasında kullanılan steroidin annenin hematolojik durumunda düzelme sağladığı, trombosit sayısındaki düşmeyi önleyip, LDH ve karaciğer fonksiyonlarında düzelme sağladığı tespit edilmiştir (131). Martin ve arkadaşları (132), deksametazonun postpartum başlangıçlı HELLP sendromunda prognoz üzerinde olumlu etkileri olduğunu bildirmişlerdir. İslar ve arkadaşları, postpartum HELLP sendromu gelişen olgularda dexametazon ile betametazonu karşılaştırdıkları çalışmalarında deksametazonun kullanılmasının klinik düzelme sağlamanın yanında, antihipertansif kullanımını azalttığını ve yoğun bakımda kalış süresini kısalttığını tespit etmişlerdir (133). Fakat Sibai ve arkadaşları, bu uygulamanın yararlılığı kanıtlanmadığı için kullanımını önermemektedirler (20).

Plazmaferezi önerenlerin çoğu sıklıkla bu tedaviyi hastanın plazmasını uzaklaştırmak ve taze donmuş plazma ile değiştirmek için kullanmışlardır. Bu işlemin muhtemel etki mekanizmaları; dolaşımdaki toksinleri, serbest radikalleri ve immünglobülin komplekslerini uzaklaştırmak, trombosit agregasyon inhibitörlerini yerine koyup endotel hasarını stabilize etmek olabilir. Martin ve arkadaşları, HELLP sendromu veya ağır preeklampsi ile komplike olan gebeliklerinin uzatılması amacıyla 7 hastaya, plazmaferez tedavisi denemişler ancak

kötü maternal ve fetal sonuçlar elde etmişlerdir (94). Bugüne kadar yapılan çalışmalar kontrollü olmadıkları ve net sonuçları olmadığı için, HELLP sendromunda plazmaferezi rutin olarak uygulamak için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bekleme tedavisi, şiddetli preeklampsinin tedavisinde popülarite kazanmasına rağmen, HELLP sendromu olan gebelikleri sonlandırmayıp gözlemek tartışılan bir konudur. Bekleme tedavisinin şiddetli preeklampside, hem randomize hem de randomize olmayan çalışmalarda, sağ kalım ve majör morbidite de dahil olmak üzere neonatal sonuca olumlu etkisi olduğunu gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur (36). HELLP sendromunda bekleme tedavisiyle ilgili sınırlı tecrübeler nedeniyle; doğumun zamanlamasında acil doğum ve kortikosteroid verilmesinden sonra doğum tercih edilen seçeneklerdir (5, 7, 90, 91).

Gestasyon yaşının 32 haftanın altında olduğu gebeliklerde, doğum eylemine girmemiş ve Bishop skoru 5'in altında olan hastalarda sezaryen ile doğum tercih edilmelidir (111). Sezaryen ayrıca uygun Bishop skoru olmayan ve şiddetli oligo/anhidramnioz ve fetal büyüme geriliği olan 32 hafta altı gebelerde tercih edilmelidir. Travaya girmiş ve amnion membranı rüptüre olmuş hastalarda obstetrik endikasyonlar dışında vajinal doğum tercih edilmelidir. 30 hafta ve üzeri gebeliklerde doğum kararı alındıysa oksitosin veya prostoglandinlerle indüksiyon başlanır. 30 hafta altı gebeliklerde Bishop skoru 5 ve üzerindeyse de vajinal doğum tercih edilmelidir. Bu hastalarda epidural veya spinal anestezi platelet sayısı $75.000/mm^3$ altında ise anestezinin uygulanacağı alanda kanama veya hematoma oluşma riskinden dolayı kontrendikedir. Bundan dolayı böyle hastalarda sezaryen için genel anestezi tercih edilmelidir (108, 109).

3.MATERYAL VE METOD

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, Ocak 2004 ile Ağustos 2009 tarihleri arasında doğum yapan 12324 gebe dosyası arasında "HELLP Sendromu" tanısı alan gebeler retrospektif olarak incelendi. Tanıda öykü, obstetrik muayene ve laboratuvar incelemelerinden yararlandı. Hastalar kan basıncı, idrar tetkiki, tam kan sayımı ve biyokimyasal değerlendirmeler sonrasında HELLP sendromu tanısı aldılar.

HELLP Sendromu tanısı Sibai kriterlerine göre verildi (4);

- Hemoliz: Yüksek serum LDH (>600 IU/L), anormal periferik yayma, artmış bilirubin (>1.2 mg/dl).
- Yüksek karaciğer enzimleri: Karaciğer hasarını ortaya koyan 70 IU/L üzerindeki AST (aspartat aminotransferaz/SGOT), ALT (alanin aminotransferaz/ SGPT).
- Düşük trombosit sayısı: 100000/ mm³ altındaki trombosit sayısı

DIC tanısı, düşük fibrinojen (<300 mg/dl), düşük trombosit (<100000/mm³), D-dimer pozitifliği (>40 mg/dl), uzamış protrombin zamanı (>14 saniye) ve parsiyel tromboplastin zamanı (>40 saniye) parametrelerinin üç veya daha fazlasının varlığında konuldu. Oligüri ya da anüri ile birlikte serum kreatinin düzeyinin 2 mg/dl ve üzerinde olması ve/veya kreatinin klirensinin 20 ml/dk altında olması böbrek yetmezliği olarak tanımlandı. Kronik karaciğer

hastalığı, böbrek hastalığı, gebelik kolestazi, ITP (İdyopatik trombositopenik purpura), gebelik trombositopenisi ya da diğer herhangi bir hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

HELLP Sendromu tanısını alan olgular doğum servisinde yapılan fetal değerlendirmeyi takiben eğer endikasyon var ise pulmoner maturite sağlanması amacı ile standart doz intramüsküler betametazon (total 24 mg) uygulandıktan sonra doğurtuldu. Hiçbir hastaya konservatif (bekleme tedavisi) yaklaşılmadı. Kan basıncı 140/90 mmHg üzerinde ve proteinürisi olan tüm hastalar tanı aldıktan sonra, 4.5 gr.'lık bolus MgSO₄ intravenöz uygulanmasını takiben 1.5-2 gr/saat idame tedavisi aldılar. MgSO₄ postpartum 24. saatte kesildi. MgSO₄ toksisitesi açısından diürez takibi, solunum sayısı ve patellar refleks takibi yapıldı. Takipte anormal bir bulgu tespit edildiğinde MgSO₄ tedavisine iki saat süreyle ara verildi. Günlük 2500-3500 cc sıvı desteği yapıldı. Antihipertansif tedavi gereken hastalara metildopa, nifedipin ve gerektiğinde diğer antihipertansif ajanlar verildi.

Hasta takibi; vital bulgular (saatlik kan basıncı, saatlik idrar çıkışı), trombosit sayısı, ALT, AST değerleri ve klinik semptomlar (başağrısı, epigastrik ağrı, bulantı-kusma) ile yapıldı. Hastaların laboratuvar değerleri normal değerler elde edilene dek günlük takip edildi.

Tüm hastaların özgeçmişleri sorgulandı, demografik bilgileri ile reproduktif öyküleri alındı. İlk başvurudaki hematolojik ve biyokimyasal inceleme sonuçları, doğum şekli, yenidoğanın kilosunu ve akıbeti, maternal ve/veya neonatal yoğun bakım ihtiyacının olup olmadığı değerlendirildi. Maternal komplikasyonlar; dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), böbrek yetmezliği, kan ve kan ürünleri transfüzyonu ihtiyacı, plasenta dekolmanı, sezeryan gereksinimi, insizyon yeri açılması, subkapsüler hematoma, eklampsi, beyin ödemi, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve retina dekolmanı olarak araştırıldı. Neonatal komplikasyonlar; respiratuvar distres sendromu (RDS), düşük doğum ağırlığı (SGA), hiperbilirübinemi, hipoglisemi, yenidoğanın geçici takipnesi, bronkopulmoner displazi, intraventricüler kanama (IVK), nekrotizan enterokolit (NEC) olarak değerlendirildi. Maternal ve perinatal mortalite araştırıldı. Kullanılan "çalışma protokolü" Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5-Çalışma protokolü

Hasta no:

HELLP SENDROMU ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Adı –Soyadı :

Tarih :

Adres :

Dosya No:

Telefon No :

Yaşı :

Kan grubu:

Yerleşim durumu : 1.Kırsal 2.Kentsel

Antenatal takip : 1.Var 2.Yok

G: P: A: D&C: Y:

Gestasyon yaşı (USG):

Diyabet öykü: 1. yok 2. gestasyonel DM 3. Tip1 DM 4. Tip 2 DM

HT öyküsü: 1. var 2. yok

Fertilite öyküsü: 1. spontan 2. ART

Doğum Şekli: 1. NVYD 2. C/S

Doğum ağırlığı (gr) :

APGAR 1.dk: 5.dk:

Kord Ph:

Cinsiyet 1. Kız 2. Erkek

Sistolik KB: Diastolik KB:

Laboratuvar Bulguları

Hgb 1: Hct 1: Bk 1: Plt 1: Hgb 2: Hct 2: Bk 2: Plt 2:

Glu 1: BUN 1: Kre 1: AST 1: ALT 1: LDH 1:

Glu 2: BUN 2: Kre 2: AST 2: ALT 2: LDH 2:

İd.protein: Spot id. MTP/Cr: 24 h id. MTP: 24 h id.CrCl:

MATERNAL SONUÇ

Maternal YB gereksinimi: 1. var 2. yok

Maternal YB hospitalizasyon süresi (gün) :

Maternal Komplikasyon: 1. var 2. yok

Maternal Komplikasyonlar: 1.DIC 2. Böbrek yetmezliği 3. Kan ve kan ürünleri tx ihtiyacı 4. Plasenta dekolmanı 5. C/S ihtiyacı 6. İnsizyon yeri hematomu

7..Subkapsüler hematom 8. Eklampsi 9. Beyin ödemi 10.Pulmoner komplikasyon 11. Mekanik ventilasyon ihtiyacı 12. Retina dekolmanı 13. Exitus

NEONATAL SONUÇ

Neonatal YB gereksinimi: 1. var 2. yok

Neonatal YB Hospitalizasyon süresi (gün) :

Neonatal Komplikasyon: 1. var 2. yok

Neonatal Komplikasyonlar: 1.RDS 2. Düşük doğum ağırlığı 3. İntraventriküler kanama 4. NEC 5. Hipoglisemi 6. Hiperbilirubinemi 7. Geçici takipne

8.IUEF 9.Exitus

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

4. BULGULAR

Araştırmada değerlendirilen toplam 104 hastanın yaş ortalamaları 29.6 ± 5.9 olarak hesaplandı. Hastaların ortalama gravidası 3.0 ± 2.3 ve paritesi ortalama 1.6 ± 2.1 idi. Nulliparite oranı 45 olgu ile %43.2, multiparite oranı 43 olgu ile % 41.3 idi. 58 olgu kırsal bölgeden gelmekte idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 6 'da gösterilmektedir.

Tablo 6-Olguların demografik özellikleri

Yaş (yıl)	$29.6\pm 5.9^*$
Gravida (adet)	$3.0\pm 2.3^*$
Parite (adet)	$1.6\pm 2.1^*$
Nullipar (n), (%)	45 (43.3)
Primipar (n), (%)	16 (15.4)
Multipar (n), (%)	43 (41.3)
Kırsal bölgeden gelen olgu sayısı (n, (%))	58 (55.7)
Kentsel bölgeden gelen olgu sayısı (n, (%))	46 (44.2)

* ortalama±standart sapma

Doğum şekli olarak, 26 olgu (%25) vajinal yolla doğum, 78 olgu (%75) sezeryan ile doğum yaptı. Sadece HELLP sendromuna bağlı sezeryan endikasyonu konulan olgu sayısı 21 (%20) idi. Ortalama sistolik kan basıncı 161.6 ± 28.3 mmHg, ortalama diastolik kan basıncı 102.2 ± 14.8 mmHg idi. Hastaneye yatıştaki gestasyonel yaş 20 haftadan küçük eski USG referans alındığında ortalama 32.2 ± 0.4 hafta idi. Hastalarda görülen en sık kangrubu 33 olgu

ile (%31.7) ARh (+) idi. Olguların % 66.3 'ünün (69 olgu) antenatal takibi yapılmamıştı. Hastaların klinik özellikleri Tablo 7'de izlenmektedir.

Tablo 7-Olguların klinik özellikleri

Gebelik haftası	32.2±0.4*
Sistolik kan basıncı (mmHg)	161.6±28.3*
Diastolik kan basıncı (mmHg)	102.2±14.8*
Doğum ağırlığı (gr)	2040±86.4*
C/S* (n, (%))	78 (75)
Gestasyonel hipertansiyon öyküsü (n,(%))	15 (14.4)
Diabet öyküsü (n, (%))	6 (5.8)
ART* öyküsü (n, (%))	5 (4.8)
Antenatal takipli olgu sayısı (n, (%))	35 (33.6)
Antenatal takipsiz olgu sayısı (n, (%))	69 (66.3)

* ortalama±standart sapma

C/S*: Sezaryen ART*: Yardımcı üreme tekniği

Olguların laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesinde başvuru sırasındaki hematolojik parametreler; ortalama Hb değeri 11.9±2.2 g/dl, trombosit değeri 69.8±28.2 /mm³ olarak saptandı. Olguların başvuru anındaki hematolojik parametreleri Tablo 8'de izlenmektedir.

Tablo 8-HELLP sendromlu olguların başvuru anındaki hematolojik parametreleri

Hemoglobin (g/dl)	11.9±2.2*
Hematokrit (%)	35.6±7.0*
Lökosit (/mm ³)	14.1±5.7*
Trombosit (/mm ³)	69.8±28.2*

* ortalama±standart sapma

Olguların biyokimyasal değerlendirmelerinde ise LDH değeri 1497±123 IU/L, AST değeri 379±109 IU/L, ALT değeri 174±16 IU/L olarak tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9-HELLP sendromlu olgularda başvuru sırasındaki biyokimyasal parametreler

BUN* (mg/dl)	15.2±5*
Kreatinin (mg/dl)	0.7±0.2*
Spot idrarda protein (mgr)	750±69*
24 saat idrarda protein (mgr)	5452±1943*
24 saat idarda CrCl*	96.5±4.4*
Aspartat amino transferaz(IU/L)	379±109*
Alanin amino transferaz (IU/L)	174±16*
Laktat dehidrogenaz (IU/L)	1497±123*

* ortalama±standart sapma **BUN***:Blood üre nitrojen **CrCl***: Kreatinin klirensi

Üç olguda maternal mortalite gerçekleşti (3/104) (%2.9). Olgulardan ikisi DIC gelişimini takiben meydana gelen intrakranial kanama nedeni ile kaybedildi. Bir olgu ise böbrek yetmezliği nedeni ile kaybedildi. Maternal komplikasyonlar yönünden 8 olguda DIC (%7.7), 11 olguda ablasyo plasenta (%10.6), 55 olguda kan ve kan ürünleri transfüzyonu ihtiyacı (%52.9), 14 olguda insizyon yeri açılması (%13.5), 6 olguda beyin ödemi (%5.8) ve 10 olguda pulmoner komplikasyonlar (%9.6) tespit edildi (Tablo 10).

Tablo 10-HELLP sendromlu olgularda maternal komplikasyonlar

Sezaryen ihtiyacı (n (%))	78 (75.4)
Kan ve kan ürünleri transfüzyonu ihtiyacı (n (%))	55 (52.9)
Mekanik ventilasyon ihtiyacı (n (%))	19 (18.3)
Akut böbrek yetmezliği (n (%))	17 (16.3)
İnsizyon yeri açılması (n (%))	14 (13.5)
Ablasyo plasenta (n (%))	11 (10.6)
Pulmoner komplikasyonlar (n (%))	10 (9.6)
Eklampsi (n (%))	9 (8.7)
DIC* (n (%))	8 (7.7)
Beyin ödemi (n (%))	6 (5.8)
Retina dekolmanı (n (%))	5 (4.8)
İntrakranial kanama (n (%))	5 (4.8)
Maternal mortalite (n (%))	3 (2.9)
Subkapsüler hematoma (n (%))	1 (1.0)
Relaparotomi (n (%))	1 (1.0)
En az 1 komplikasyon gelişen hasta sayısı (n (%))	90 (86.5)
Yoğun bakım ihtiyacı olan hasta sayısı (n (%))	23 (22.1)
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)	10.9±6.0*

* ortalama±standart sapma **DIC***: Dissemine intravasküler koagülasyon

Perinatal komplikasyonlar yönünden 64 olguda (%61.5) prematürite, 29 olguda (%28.2) IUGR tespit edildi. Üç olguda (%2.8) neonatal ölüm meydana geldi. Başvuru anında intrauterin ölü fetus tespit edilen olgu sayısı 19 (%18.3) idi. Yenidoğanların 51'i kız (%49), 53'ü ise erkek (%51) cinsiyetindeydi. 18 olguda RDS (%17.3), 3 olguda IVK (%2.9), 2 olguda NEC (%1.9) saptandı (Tablo 11).

Tablo 11-HELLP sendromlu olgularda perinatal komplikasyonlar

Prematürite (n (%))	64 (61.5)
Düşük doğum ağırlığı (n (%))	38 (36.5)
İntrauterin gelişme geriliği (n (%))	29 (28.2)
Respiratuar distres sendromu (n (%))	8 (17.3)
Bronkopulmoner displazi (n (%))	4 (3.8)
Hipoglisemi (n (%))	10 (9.6)
İntraventricüler kanama(n (%))	3 (2.9)
Nekrotizan enterokolit (n (%))	2 (1.9)
Hiperbilürubinemi (n (%))	16 (15.4)
Geçici takipne (n (%))	14 (13.5)
IUEF* (n (%))	19 (18.3)
Neonatal mortalite (n (%))	3 (2.8)
APGAR* 1.dakika	6.1±0.2*
APGAR* 5.dakika	7.6± 0.3*
Kord ph (arter)	6.1± 0.2*
Kord ph<7.16 (arter) (n (%))	34 (32.6)
En az 1 komplikasyon gelişen olgu sayısı (n (%))	63 (60.6)
Yoğun bakım ihtiyacı olan hasta sayısı (n (%))	44 (42.3)
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)	12.1±1.9*

* ortalama±standart sapma

IUEF*: İntrauterin ex fetus

APGAR*: Appearance, Pulseness, Grimace, Activity, Respiration

En az bir maternal komplikasyonu olan ve olmayan olguların laboratuvar parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak klinik parametreler dikkate alındığında; en az bir maternal komplikasyon gelişen grupta gebelik haftası 31.9±4.4 hafta, komplikasyon gelişmeyen grupta ise 34.5±3.7 hafta olarak tespit edildi. En az bir maternal komplikasyon gelişen gruptaki bebeklerin 1. ve 5. dakika APGAR skorları 5.9±3,0 ve 7.3±4.0, komplikasyon gelişmeyen grupta ise 7.2±0.6 ve 9.7±0.6 olarak tespit edildi. Bu sonuçlara göre komplikasyon gelişen grupta gebelik yaşı, 1. ve 5. dakika APGAR skorları anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo 12).

Tablo 12-En az bir maternal komplikasyon gelişen ve gelişmeyen olguların laboratuvar ve klinik parametreleri

	Komplikasyonu Olan Vakalar (ort±ss)	Komplikasyonu Olmayan Vakalar (ort±ss)	P
Yaş	29.7±6.0	29.1±6.3	0.715
Gravida	2.9±2.3	3.4±2.5	0.518
Gebelik yaşı	31.9±4.4	34.5±3.7	0.046
Doğum ağırlığı	1983±894	2408±716	0.093
Sistolik kan basıncı	162±30	158±19	0.077
Diastolik kan basıncı	102±15	100±13	0.674
Kord ph (arter)	5.9±2.7	7.27±0.6	0.077
APGAR* 1.dk	5.9±3,0	7.2±0.6	0.033
APGAR* 5.dk	7.3±4.0	9.7±0.6	0.027
Hemoglobin (g/dl)	11.9±2.3	11.9±1.9	0.995
Hematokrit (%)	35.6±7.4	35.9±5.5	0.882
Beyazküre (l/mm ³)	14.2±6.0	13.9±3.6	0.847
Trombosit (l/mm ³)	69.2±29.6	73.7±23.6	0.593
Kan üre nitrojeni (mg/dl)	15±5.9	16.1±5.9	0.537
Kreatinin (mg/dl)	0.8±0.2	0.7±0.1	0.177
AST* (IU/L)	412±1198	167±117	0.448
ALT *(IU/L)	183±172	118±80	0.174
LDH* (IU/L)	1528±1244	1298±1398	0.529
Spot idrar protein (mgr)	256±156	279±144	0.599
24 saat idrarda MTP* (mgr)	6130±2198	2981±2966	0.594
24 saat idrarda CrCl*	97.4±46.7	91.2±30	0.637

Ort±ss: ortalama±standart sapma **APGAR*:** Appearance, Pulseness, Grimace, Activity, Respiration **MTP* :** Mikrototalprotein **AST*:** Aspartat amino transferaz **ALT*:** Alanin amino transferaz **LDH*:** Laktat dehidrogenaz **CrCl*:** Creatinin klirensi

En az bir perinatal komplikasyon gelişen ve gelişmeyen kadınların klinik ve laboratuvar parametrelerine bakıldığında; komplikasyon gelişen grupta gebelik haftası 30.8±4.1 hafta, doğum ağırlığı 1715±811 gr, APGAR 1. ve 5. dakika değerleri 5.6±3.0 ve 6.9±4.0 olarak tespit edildi. Komplikasyon gelişmeyen grupta ise bu değerler sırasıyla 34.6±3.9 hafta,

2539±748 gr, 6.9±4.0 ve 8.6±3.2 olarak tespit edildi ve istatistiksel olarak diğer gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 13).

Tablo 13-En az bir perinatal komplikasyon gelişen ve gelişmeyen olguların laboratuvar ve klinik parametreleri

	Komplikasyonu Olan Vakalar (ort±ss)	Komplikasyonu Olmayan Vakalar (ort±ss)	P
Yaş	29.7 ±5.9	29.4±6.3	0.802
Gravida	2.8±2.5	3.2±2.2	0.436
Gebelik yaşı	30.8±4.1	34.6±3.9	0.000
Doğum ağırlığı	1715±811	2539±748	0.000
Sistolik kan basıncı	161±30	161±27.2	0.971
Diastolik kan basıncı	103±15	99±14.6	0.218
Kord ph (arter)	5.8±2.8	6.5±2.1	0.173
APGAR* 1.dk	5.6±3.0	6.9±4.0	0.028
APGAR* 5.dk	6.9±4.0	8.6±3.2	0.033
Hemoglobin (g/dl)	11.7±2.2	12.2±2.2	0.323
Hematokrit (%)	35.7±6.7	35.4±8.0	0.814
Beyaz küre (l/mm ³)	14.3±5.5	13.9±6.3	0.705
Trombosit (l/mm ³)	73.0±31.4	65.0±23.7	0.167
Kan üre nitrojeni (mg/dl)	15.2±5.4	15.1±6.6	0.984
Creatinin (mg/dl)	0.8±0.3	0.7±0.2	0.302
AST* (IU/L)	274±282	539±1747	0.240
ALT* (IU/L)	148±115	214±215	0.440
LDH* (IU/L)	1507±1330	1482±1163	0.923
Spot idrar protein (mgr)	270±151	241±158	0.349
24 saat idrarda MTP* (mgr)	5983±2323	5255±1520	0.861
24 saat idrarda CrCl*	99±51	82.5±31.5	0.472

ort±ss: ortalama±standart sapma APGAR*: Appearance, Pulseness, Grimace, Activity, Respiration MTP* : Mikrototalprotein AST*: Aspartat amino transferaz ALT*: Alanin amino transferaz LDH*: Laktat dehidrogenaz CrCl*: Creatinin klirensi

Kötü maternal sonuçlar için risk faktörleri araştırıldığında trombosit sayısının <70.000/mm³, AST >400 IU/L, ALT >400 IU/L, LDH >1400 IU/L olmasının hem maternal

hem de perinatal komplikasyonları artırdığına dair anlamlı istatistiksel ilişki bulunmadı (Tablo 14,Tablo 15) .

Tablo 14-HELLP sendromlu olgularda laboratuvar bulgularına göre perinatal komplikasyon oranları.

	Perinatal komp. var	Perinatal komp. yok	P değeri	OR (%95 CI)
Trombosit <70.000	27(%52.9)	24(%47.1)	0.118	0.531(0.2-1.1)
Trombosit >70.000	36(%67.9)	17(%32.1)		
AST*>400(IU/L)	12(%50)	12(%50)	0.227	0.569(0.2-1.4)
AST*<400(IU/L)	51(%63)	29(36.3)		
ALT*<400(IU/L)	4(%40)	6(%60)	0.187	0.395(0.1-1.4)
ALT*>400(IU/L)	59(%62)	35(%37)		
LDH*>1400(IU/L)	20(%58.8)	14(%41.2)	0.799	0.897(0.3-2.0)
LDH*<1400(IU/L)	43(%61.4)	27(%38.6)		

AST*: Aspartat amino transferaz **ALT*:** Alanin amino transferaz **LDH*:** Laktat dehidrogenaz

Tablo 15-HELLP sendromlu olgularda laboratuvar bulgularına göre maternal komplikasyon oranları.

	Maternal komp. var	Maternal komp. yok	P değeri	OR (%95 CI)
Trombosit <70.000	45(%88.2)	6(%11.8)	0.619	1.333(0.4-4.1)
Trombosit >70.000	45(%84.9)	8(%15.1)		
AST*>400(IU/L)	23(%95.3)	1(%4.2)	0.180	4.463(0.5-36.0)
AST*<400(IU/L)	67(%83.8)	13(16.3)		
ALT*<400(IU/L)	10(%100)	0(%0)	0.351	-
ALT*>400(IU/L)	80(%85.1)	14(%14.9)		
LDH*>1400(IU/L)	30(%88.2)	4(%11.8)	1.00	1.250(0.3-4.3)
LDH*<1400(IU/L)	60(%85.7)	10(%14.3)		

AST*: Aspartat amino transferaz **ALT*:** Alanin amino transferaz **LDH*:** Laktat dehidrogenaz

Olgularımızın 8 tanesinde (%7.7) DIC gelişmiş olup; bu olgularda akut böbrek yetmezliği (**p=0.003**), kan ve kan ürünleri transfüzyon ihtiyacı (**p=0.006**), plasenta dekolmanı (**p=0.000**), insizyon yeri açılması (**p=0.011**) ve eklampsi (**p=0.021**) oranı daha yüksek olarak saptandı (Tablo 15).

Tablo 16-DIC olgularının komplikasyonlarla olan ilişkisi

	DIC tespit edilen olgular	DIC tespit edilmeyen olgular	P Değeri
Akut böbrek yetmezliği	5 (%62.5)	12(%12.5)	0.003
Kan transfüzyonu	8(%100)	47(%49)	0.006
İntrauterinexfetus	2(%25)	17(%17.7)	0.636
Dekolman plasenta	5(%62.5)	6(%6.3)	0.000
İnsizyon açılması	4(%50)	10(%10.4)	0.011
Subkapsüler hematoma	0(%0)	1(%1)	1.000
Eklampsi	3(%37.5)	6(%6.3)	0.021
Beyin ödemi	1(%12.5)	5(%5.2)	0.389
Pulmoner komplikasyon.	2(%25)	8(%8.3)	0.170
Mekanik ventilatör ihtiyacı	3(37.5)	16(%16.7)	0.159
Retina dekolmanı	1(%12.5)	4(%4.2)	0.335
İntrakranial kanama	1(%12.5)	4(%4.2)	0.335
Maternal ex	1(%12.5)	2(%2.1)	0.215
IUGR*	2(%25)	27(%28.4)	1.000
Oligohidroamnios	1%12.5)	18(%18.8)	1.000
Neonatal ex	(%37.5)	19(%19.8)	0.361

IUGR*: intrauterin gelişme geriliği

5.TARTIŞMA

Sibai ve arkadaşları (4) HELLP sendromu insidansı tüm gebeliklerde %0.1-0.6 olarak, Gürbüz ve arkadaşları bu oranı %2-12, Taner ve arkadaşları %8.8, Willy ve arkadaşları %4-12 olarak bildirmişlerdir (103-105). Literatürdeki bu insidans farkının tanı kriterlerinin farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Kliniğimizde Sibai kriterleri kullanılmaktadır ve kliniğimizde HELLP sendromu prevalansı 104/12324 (%0.84) olarak tespit edildi.

HELLP sendromu tipik olarak beyaz ırk, multipar ve 25 yaş üzeri gebelerde daha sık izlenmektedir (96). Çelik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada multiparite oranı %70 olarak bildirilmiştir (100). Kesim ve arkadaşları primiparite oranını %48.5, muliparite oranını %51.5 olarak belirlemiştir (111). Gasem ve arkadaşları primigravidite oranını %57.8, multigravidite oranını %42.2 olarak belirlemiştir (138). Çalışmamızda ise primiparite oranı 16 olgu ile %15.3, multiparite oranı 43 olgu ile %41.3, primigravidite oranı 35 olgu ile %33.6, multigravidite oranı 69 olgu ile %66.3 olarak tespit edildi. Literatür ile uyumlu olarak multipar hasta sayımız daha fazla idi.

Willy ve arkadaşları ortalama maternal yaşı 27, ortalama gebelik haftasını ise 35.1 hafta, Taner ve arkadaşları ise maternal yaşı 25.5 ve gebelik haftasını 35.3 hafta olarak bildirmişlerdir (104, 105). Gasem ve arkadaşları ise ortalama gebelik haftasını 32.4 hafta olarak bildirmişlerdir (138). Çalışmamızda ortalama maternal yaş 29.6 ± 0.5 , ortalama gebelik haftası 32.2 ± 0.4 hafta idi. Steeger ve arkadaşları HELLP sendromlu hastaların %50' sinin gebeliğin 27-36. haftaları arasında tanı aldığını tespit etmiş, Okur ve arkadaşları ise bu oranı %55 olarak belirlemiştir (86, 98). Bizim çalışmamızda 60 hasta (%57.6) bu hafta

aralığında idi. Turgut A. yaptığı çalışmada ağır preeklampsili hastalarda yenidoğanın doğumdaki gestasyonel haftasını ortalama 35.3 ± 4.2 ve HELLP sendromu olan hastalarda ise ortalama 34.3 ± 3.3 hafta olarak bildirmiştir (134). HELLP sendromu şiddetli preeklampsiye göre Abramovci ve arkadaşlarının da belirttiği gibi daha erken gestasyonel yaşta ortaya çıkmaktadır (89).

İmir ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada geçirilmiş gebeliğe bağlı hipertansiyon öyküsü oranını %20 olarak tespit etmişlerdir (101). Bizim çalışmamızda ise bu oran %14.4 (15 hasta) olarak tespit edildi. Geçirilmiş gebeliğe bağlı hipertansiyonun, diabetin, ART öyküsünün perinatal ve maternal komplikasyon gelişimi açısından istatistiksel olarak bir anlamı olmadığı tespit edildi.

Olguların maternal komplikasyon gelişiminde ABO kan gruplarının etkisi araştırıldığında, kan grupları arasında istatistiksel farklılık bulunmadı. Literatürde bu konu ile ilgili Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada maternal komplikasyon gelişen olgularda sık karşılaşılan kan grubu %71.4 oranında BRh (+) olarak tespit edilmiştir (124).

Antenatal takip açısından bakıldığında, Kumru ve arkadaşları preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromu tanısı alan ve düzenli antenatal takip almamış 82 hastada en az bir maternal ve/veya perinatal komplikasyon gelişme oranını 68 olgu ile %82.9 olarak belirlemişlerdir (8). Bizim çalışmamızda ise 69 (%66.3) antenatal takipsiz olgu mevcuttu. Antenatal takipsiz 69 olgunun 62'sinde en az bir maternal komplikasyon gelişmiş olup bu oran %89.8, 42 hastada en az bir perinatal komplikasyon gelişmiş olup bu oran ise %60.8 idi. Literatür ile benzer olarak antenatal takipsiz olgularda komplikasyon oranı oldukça yüksek tespit edildi.

HELLP sendromunda trombosit sayısı ortalama olarak $18000-88000/\text{mm}^3$ olarak bildirilmiştir (102). Kesim ve arkadaşları (111) trombosit sayısını $67000/\text{mm}^3$, İmir ve arkadaşları (101) ise $60800/\text{mm}^3$ olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ortalama trombosit değeri $69000/\text{mm}^3$ olarak tespit edildi ve literatür ile uyumlu bulundu.

HELLP sendromlu hastalarda karaciğer enzimleri değişik derecelerde yüksek bildirilmiştir. İmir ve arkadaşları ortalama AST değerini 215 IU/L, ALT değerini 144 IU/L, LDH değerini 1189 IU/L bildirmişlerdir (101). Okur ve arkadaşları ortalama AST değerini 390 IU/L, ALT değerini 215 IU/L, LDH değerini 2288 IU/L bildirmişlerdir (98). Magann ve arkadaşları ise LDH değerini 900 IU/L, AST değerini 179 IU/L, ALT değerini 124 IU/L

olarak bildirmişlerdir (106). Bizim çalışmamızda ise ortalama LDH değeri 1497 ± 123 IU/L, AST değeri 379 ± 109 , ALT değeri 174 ± 16 IU/L olarak tespit edildi ve her üç değerinde literatür ile uyumlu idi.

Yapılan çalışmalarda HELLP sendromunda sezaryen oranını Sofuoğlu ve arkadaşları %60, Sibai ve arkadaşları %42, Yücel ve arkadaşları %90, Rodriguez ve arkadaşları ise %97.5 olarak tespit etmişlerdir (2, 97, 107, 110). Bizim çalışmamızda bu oran (78/104) %75 olarak bulundu ve bu bulgu literatür ile uyumlu idi. Magann ve arkadaşları 30 haftadan küçük gebelik haftasının ve 2'den küçük Bishop skorunun sezaryen oranını anlamlı şekilde arttırdığını ve bu iki nedenle hastaların %75'den fazlasında operatif doğum gerektiğini belirtmişlerdir (118). Ayrıca HELLP sendromunun acil müdahale gerektirmesinden ötürü sezeryanın sıklıkla tercih edildiği kanaatindeyiz.

Elimizde bu sendromu öngören testler olmadığı gibi seyrini önceden tahmin edebileceğimizi sağlayacak testler de henüz geliştirilmemiştir (112). Genelde şiddetli preeklampatik gebelerde HELLP sendromu tespit edilmesine rağmen, HELLP sendromu yalnız preeklampsi ve/veya eklampsi olgularında görülmez. Normotansif, nonproteinürik olgularda da HELLP sendromu gelişebilir (113). Sibai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların %6'sında proteinüri tespit edilmemiştir (4). Bizim çalışmamızda ise 7 hastada (%6.7) proteinüri saptanmadı. Bu bulgu oldukça önemlidir ve klinisyenler mutlaka akılda tutmalıdır.

Son yıllarda hastalara uygulanan agresif tedaviler, fetal ve maternal mortalite ve morbidite oranlarında azalmaya yol açmıştır (114, 115). Gebelik sonlandırılmaksızın yapılan konservatif tedaviler ancak fetusun immatür olduğu ve hastalığın progresyon göstermediği hallerde, anne ve fetusun sağlık durumu çok yakından takip edilerek denenebilir. Bu yaklaşım ancak yeterli tecrübe ve donanımı olan kliniklerde uygulanmalıdır. Hastalığın seyrinin kötüleştiği durumlarda gebeliğin sonlandırılması anne için hayat kurtarıcı olmaktadır. Karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombosit sayısında azalmanın devam etmesi, bilinç bulanıklığı gibi klinik tabloda ağırlaşmalar, hastalık seyrinin kötüye gittiğinin işaretleridir (114, 115).

Çelik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 14 HELLP sendromlu hasta prospektif olarak incelenmiş hastalığın kötüleşmeyip, fetusun immatür olduğu 4 vakada (%28) konservatif tedavi tercih edilmiş, bu 4 hastanın 3'ünde anne ve bebek sağlıklı olarak taburcu edilirken bir olguda bebek postpartum dönemde kaybedilmiştir (116). Sapmaz ve

arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 20 HELLP sendromlu olgu incelenmiş, olguların ikisinde konservatif yaklaşım denenmiş ve bu iki vakada plasenta dekolmanı geliştiği bildirilmiştir (117). Bu sonuçlar konservatif tedavi için yeterli tecrübe ve klinik çalışma olmadığına işaret etmektedir. Bu nedenle HELLP sendromunun yönetiminde doğum öncelikli tedavi seçeneği olmalıdır. Bizim çalışmamızda ise hiçbir hastaya konservatif yaklaşımda bulunulmadığı saptandı.

Sibai ve arkadaşları 442 HELLP olgusunda maternal mortalite oranını %1.1 olarak bildirmişlerdir (2). Taner ve arkadaşları 35 olguyu incelemiş bu oranı %2.85, Erden ve arkadaşları ise bu oranı %0.24 olarak bildirmişlerdir (104, 119). Bu risk günümüzde gelişmiş ülkelerde de %0-6.5 arasında bildirilmektedir (120). Yaklaşık 20 yıl öncesinde bu riskin %20 civarında olduğu bildirilmekteydi (4). Bizim çalışmamızda 3 olgu (%2.9) kaybedilmiş olup, bu bulgumuz literatür ile uyumludur. Bu olgulardan iki tanesinde DIC gelişti ve ardından intrakranial kanama tabloya eklendi. Hastalar reanimasyon servisinde takip edildi ancak başarılı sonuç alınamadı. Olgularımızdan bir tanesinde de ciddi böbrek yetmezliği gelişti, reanimasyon ünitesinde takip edildi, ancak doğumdan 167 gün sonra kaybedildi.

Turgut A. yaptığı çalışmada HELLP sendromu olan hastalarda en az bir komplikasyon olan hasta oranını %62.2, Gasem ve arkadaşları ise %34 olarak bildirmişlerdir (134, 138). Biz çalışmamızda bu oranın (90/104) %86.5 olduğunu saptadık. Bu farklılığın bizim çalışmamızda maternal komplikasyonlar arasına sezaryeni de dahil etmiş olmamızdan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Sezaryen gereksinimi bir maternal komplikasyon olarak kabul edilmediğinde ise çalışmamızda en az bir komplikasyon gelişen kadın sayısı 68 idi ve bu % 65.3 'e tekabül etmektedir.

Sibai ve arkadaşları, 442 HELLP olgusundaki maternal akıbeti değerlendirmiş; %21 oranında DIC , %16 oranında dekolman plasenta, %7.7 oranında akut böbrek yetmezliği (ABY), %6 oranında pulmoner ödem tespit etmişlerdir. %55 olguya kan transfüzyonu yapılmış, %0.9 oranında subkapsüler hematoma gelişmiş ve %0.9 oranında retina dekolmanı tespit etmişlerdir. Yüzde iki hastaya intraabdominal kanama nedeni ile relaparotomi uygulanmıştır (4).

Audibert ve arkadaşları HELLP sendromlu olgularda % 15 DIC, %6 plevral effüzyon, %9 plasenta dekolmanı, %30 ABY bildirmiştir (87). Prozhonova ve arkadaşları %10.5 DIC, %15.8 dekolman plasenta, %5.2 pulmoner ödem, %5.2 ABY tespit etmiştir (121).

Çalışmamızdaki maternal sonuçlar ülkemizde yapılan çalışmalarla karşılaştırmalı olarak Tablo 17 'de gösterilmiştir.

Tablo 17-Maternal sonuçlarımızın diğer çalışmalarla karşılaştırılması (98, 101, 117, 123, 141, 142, 143)

	n	DIC N,(%)	ABY N,(%)	Dekolman plasenta n,(%)	Maternal mortalite n,(%)
İmir ve ark.2008	64	11 (17.2)	16 (25)	7 (10.9)	5 (7.8)
Osmanağaoğlu ve ark.2006	37	2(5)	4(11)	4(11)	11(30)
Kumru ve ark.2005	25	6 (24)	5 (20)	7 (28)	2 (8)
Çelik ve ark.2003	36	2(5.5)	13(36)	6(17)	2(5.5)
Okur ve ark.2003	91	2 (2.2)	6 (6.6)	9 (9.9)	2 (2.2)
Sapmaz ve ark.2002	20	4 (20)	6 (30)	2 (10)	0
Kesim ve ark.2001	35	5(14.2)	4(11.4)	9(25.7)	1(2.85)
Mevcut çalışma	104	8 (7.7)	17 (16.3)	11 (10.6)	3 (2.9)

DIC: Dissemine intravasküler koagülasyon **ABY:** Akut böbrek yetmezliği

HELLP sendromu gelişen hastaların %7.7–19.6'sında ABY geliştiği bildirilmektedir (128,129). HELLP sendromu, böbreğin mikrovasküler yapısını etkileyerek akut tübüler nekroza yol açar. Bu durum geriye dönüşümlü olabilir fakat ciddi kortikal nekrozla beraber de görülebilir. Bu nedenle hemofiltrasyon veya uzun dönemde hemodiyaliz gerekir. Bizim çalışmamızda ABY olan olgu sayısı 17 (%16.3) olarak tespit edildi. Bir hastamız HELLP sendromu sonrasında kronik böbrek yetmezliği nedeni ile kaybedildi. Drakeley ve arkadaşları ABY olan 72 gebenin %50'sinde HELLP sendromu saptandığını ve özellikle ciddi böbrek yetmezliği olan tüm hastaların ya HELLP sendromlu veya dekolman plasentası olduğunu bildirmişlerdir (130). Bizim çalışmamızda ABY tespit edilen 4 olgumuza plasenta dekolmanının da eşlik ettiği tespit edildi.

Çalışmamızda diğer komplikasyonlar değerlendirildiğinde ise; 14 olguda (%13.5) insizyon yeri hematoma ve açılması, 1 olguda (%1) subkapsüler hematoma, 6 olguda (%5.8)

beyin ödemi, 10 olguda (%9.6) pulmoner komplikasyonlar, 19 olguda (%18.3) mekanik ventilasyon ihtiyacı, 5 olguda (%4.8) intrakranial kanama tespit edildi. İmir ve arkadaşları 64 HELLP sendromlu olguyu incelemiş 16 olguda (%25) pulmoner ödem, 12 olguda (%18.8) mekanik ventilasyon ihtiyacı, 1 olguda (%1.6) intrakranial kanama tespit etmişlerdir (101). Komplikasyon oranlarımız yurtiçi birçok merkez verileri ile kıyaslandığında daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeni, kliniğimizde HELLP sendromu olan hastaların genel durumu stabilize edildikten sonra doğumu geciktirmeden gerçekleştirmemiz olabilir. HELLP sendromuna konservatif yaklaşımın mortalite riskini attırdığını düşünmekteyiz.

Sibai ve arkadaşları en sık komplikasyon olarak %55 oranında kan ve kan ürünleri transfüzyon ihtiyacını belirlemişlerdir (4). Osmanağaoğlu ve arkadaşları %100, Okur ve arkadaşları %42 oranında kan ve kan ürünleri transfüzyon ihtiyacını en sık komplikasyon olarak belirlemişlerdir (8, 142). Literatür ile uyumlu olarak, çalışmamızda sezeryandan sonra saptanan en sık komplikasyon 55 olgu ile (%52.9) kan ve kan ürünleri transfüzyonu idi. Bu durum göstermektedir ki; hastaneye yatırılan hastaların çoğunun klinik durumunun stabilizasyonunda uygun destek tedavisi gerekmektedir.

Turgut A, HELLP sendromu olan hastalarda yoğun bakım ihtiyacını %69.5, mekanik ventilasyon ihtiyacını %31.4, yoğun bakımda kalış süresini ortalama 13.1 gün olarak belirlemiştir (134). Osmanoğlu ve arkadaşları 37 HELLP sendromlu olgunun 11 tanesinde mekanik ventilasyon ihtiyacı tespit etmiş, ortalama yoğun bakımda yatış süresini ise 13 gün olarak belirlemişlerdir (142). Murray ve arkadaşları 20 HELLP sendromlu olguyu incelemiş ve %70'inde yoğun bakım ihtiyacı tespit etmiş, ortalama yoğun bakımda kalma süresini 23.8 gün olarak belirlemişlerdir (144). Bizim çalışmamızda yoğun bakım ihtiyacı olan 23 olgu (%22.1), yoğun bakımda kalış süresi ortalama 10.9 ± 6.04 gün, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan olgu sayısı ise 19 olgu (%18.3) olarak belirlendi.

Retina dekolmanı oranını Sibai ve arkadaşları %1, Okur ve arkadaşları %1.1 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise retina dekolmanı oranı 5 olgu (%4.8) ile literatüre oranla yüksek tespit edildi. Buna neden olarak asemptomatik de olsa her HELLP sendromlu hastaya tanı konulduktan sonra rutin göz hastalıkları konsültasyonu isteyip değerlendirmemizden kaynaklandığını düşünmekteyiz (2, 98).

Kumru ve arkadaşları en az bir adet maternal komplikasyon gelişen ve gelişmeyen HELLP sendromlu hastaların klinik parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptamamışlar, laboratuvar parametrelerinden komplikasyonlu grupta trombosit sayısını düşük, karaciğer fonksiyon testlerini yüksek tespit etmişlerdir (141). Bizim çalışmamızda gruplar arasında laboratuvar parametreleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Klinik parametrelerden komplikasyon gelişen grupta ortalama gebelik haftası 31.9 hafta, komplikasyon gelişmeyen grupta ise 34.5 hafta olarak tespit edildi. En az bir maternal komplikasyon gelişen gruptaki bebeklerin 1. ve 5. dakika APGAR skorları 5.9 ve 7.3, komplikasyon gelişmeyen grupta ise 7.2 ve 9.7 olarak tespit edildi. Bu sonuçlara göre komplikasyon gelişen grupta gebelik yaşı, 1. ve 5. dakika APGAR skorları anlamlı olarak düşük bulundu.

En az bir adet perinatal komplikasyon gelişen grupta ortalama gebelik haftası 30.8 hafta, ortalama doğum ağırlığı 1715 gr, APGAR 1. ve 5. dakika değerleri 5.6 ve 6.9 olarak tespit edildi. Komplikasyon gelişmeyen grupta ise bu değerler sırasıyla 34.6 hafta, 2539 gr, 6.9 ve 8.6 olarak tespit edildi ve istatistiksel olarak diğer gruba göre anlamlı yüksek bulundu. Kumru ve arkadaşları en az bir perinatal komplikasyon gelişen grupta klinik parametre olarak yenidoğan ağırlığını komplikasyon gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük tespit etmişlerdir (141).

HELLP sendromlu olgularda kötü maternal sonuçlar için risk faktörleri araştırılmış; Haddad ve arkadaşları (120), laboratuvar parametrelerinden trombosit sayısının <50.000 l/mm³, AST değerinin >150 IU/L ve LDH değerinin >1400 IU/L olmasının kötü maternal sonuçlarla ilişkisini göstermişlerdir. Trombositopeninin maternal komplikasyonları arttırdığı ancak yüksek AST ve LDH değerleri ile maternal komplikasyonlar arasında bir ilişki bulunmadığını tespit etmişlerdir (120). Kumru ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada trombosit sayısının <70.000 l/mm³, AST değerinin >400 IU/L, ALT değerinin >400 IU/L, kreatinin düzeyinin >2 mg/dl olması maternal komplikasyon gelişimini belirleyen belirteçler olup kötü maternal sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur (141). Magann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AST ve LDH'nın yüksek değerleri ile kötü maternal sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir (7). Martin ve arkadaşları AST, ALT, LDH ve kreatinin yüksek değerlerinin trombositopeniyle beraber şiddetli preeklampatik hastalarda maternal morbiditeyi arttırdığını göstermişlerdir (135). Bizim çalışmamızda ise trombosit sayısının <70.000 l/mm³, AST değerinin >400 IU/L, ALT değerinin >400 IU/L, LDH değerinin >1400 IU/L olmasının hem maternal hem de perinatal komplikasyonları arttırdığına dair anlamlı istatistiksel ilişki bulunamadı. Bu sonuçlara göre klinik tablonun şiddetli olmasına rağmen hızlı ve uygun hasta yönetimiyle komplikasyon gelişiminin azaltılabildiği söylenebilir.

Maternal morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden olan DIC, HELLP sendromunun diğerkomplikasyonları ile sıklıkla beraber izlenir. Haddad ve arkadaşlarının HELLP sendromu olan 183 olguda yaptığı çalışmada, DIC olgularında plasenta dekolmanı ve ABY ile birlikteliğini dikkat çekici bulunmuştur (120). Kumru ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DIC'in maternal ölüm, dekolman plasenta, ABY, insizyon açılması ve erken neonatal ölüm ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (141). Bizim çalışmamızda ise DIC tespit edilen olgularda ABY (p=0.003), kan ve kan ürünleri transfüzyonu (p=0.006), plasenta dekolmanı (p=0.0001), insizyon yeri açılması (p=0.011), eklampsi (p=0.021) birlikteliği istatistiksel olarak anlamlılık arz etmekteydi. İnsizyon yeri açılan hastaların hiçbirinde enfeksiyon tespit edilmedi. Cilt altı sütürizasyon ve kanama kontrolüne rağmen bu oranın özellikle DIC tespit edilen olgularda yüksek çıkmasını DIC'te koagülasyon kaskadında meydana gelen değişikliklere bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

HELLP sendromunda perinatal mortalite ve morbidite artmıştır. Perinatal mortalite oranını Sibai ve arkadaşları %14, Kesim ve arkadaşları %36.8, Taner ve arkadaşları %66.6, Rojas ve arkadaşları %20, Gül ve arkadaşları %34 olarak bulmuşlardır (4, 104, 111, 137, 140). Bizim çalışmamızda 19 hastada intrauterin ex fetus ve 3 hastada erken neonatal ölüm olmak üzere toplam 22 hasta ile %21.2 olarak belirlendi ve literatürle uyumlu idi.

Intrauterin ex fetus oranını Kesim ve arkadaşları %18.4, Yücel ve arkadaşları %20, Visser ve arkadaşları %8.5, Çelik ve arkadaşları %19 olarak saptamışlardır (107, 111, 122, 143). Çalışmamızda bu oran 19 hasta ile %18.3 olarak belirlendi ve literatür ile uyumlu bulundu.

Perinatal morbidite temelde doğum anındaki gestasyonel yaşa bağlıdır. Sibai ve arkadaşları HELLP sendromlu olgulardaki prematür doğum oranını %53 olarak belirlemiş (4). Rojas ve arkadaşları bu oranı %80, ortalama gestasyonel yaşı 33 hafta olarak belirlemişlerdir (137). Murray ve arkadaşları ortalama gestasyonel yaşı 33.5 hafta, prematür doğum oranını %65 olarak belirlemişlerdir (144). Çalışmamızda ortalama gestasyonel yaşı 32.2±0.4, prematürite oranını ise 64 olgu ile %61.5 olarak tespit ettik.

Literatürde IUGR oranına bakıldığında, bu oranı Sibai ve arkadaşları (4) %27, Gasem ve arkadaşları (138) %28, Dönmez ve arkadaşları (123) %51 olarak belirlemiştir. Bizim çalışmamızda IUGR oranı 29 hasta ile %28.2 olarak belirlendi. HELLP sendromunun etyopatogenezinde yer alan yetersiz trofoblastik gelişim ve plasentadaki fibrinoid nekrozun

yanı sıra yetersiz antenatal bakım ve düşük sosyoekonomik düzey de intrauterin gelişme geriliğini artıran faktörler olabilir. Oligohidroamnios oranını İmir ve arkadaşları %46.9 olarak bildirmişlerdir (101). Çalışmamızda bu oran 19 hasta ile %18.3 olarak belirlendi.

RDS oranını Kim ve arkadaşları %5.7, Gül ve arkadaşları %40, Gasem ve arkadaşları %33.9, Murray ve arkadaşları %40 olarak bulmuşlardır (138–140, 144). Biz ise bu oranı 18 olgu ile %17.3 olarak belirledik. Çalışmamızdaki sonuç literatürde bildirilen sınırlar içerisinde idi. Turgut A yaptığı çalışmada, IVK oranını %2.2, NEC oranını % 0.6, BPD oranını %0.9, hipoglisemi oranını %10.3, hiperbilirubinemi oranını %41.1 olarak bildirmiştir (134). Çalışmamızda IVK oranı 3 olgu ile %2.9, NEC oranı 2 olgu ile %1.9, BPD oranı 4 olgu ile %3.8, hipoglisemi oranı 10 olgu ile %9.6, hiperbilirubinemi oranı 16 olgu ile %15.4 olarak belirlendi.

Rojas ve arkadaşları (137), HELLP Sendromunda bebeklerin yoğun bakım ihtiyacını % 61, Turgut A. (134) %69.5 ve yoğun bakımda kalma sürelerini ortalama 13.1 gün, 1. dk APGAR skoru ortalama 6.0, 5. dk APGAR skoru ortalama 8.0 olarak belirlemiştir. Çalışmamızda 44 hastada (%42.3) neonatal yoğun bakım ihtiyacı ve neonatal yoğun bakımda kalma süresi ise ortalama 12.1 gün olarak tespit edildi. Birinci dakika APGAR skorunu ortalama 6.1 ± 0.28 , 5. dk APGAR skorunu ortalama 7.6 ± 0.3 olarak tespit ettik ve bu bulgularımız literatürle uyumlu idi.

HELLP sendromlu gebelerden doğan prematür bebeklerin diğer hipertansif gebelerden doğan prematür bebeklere göre morbiditelerinin daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (91, 125). Perinatal morbidite ve mortalitenin hastalığın şiddetiyle mi ilgili olduğu yoksa doğumdaki gestasyonel yaşın küçük olmasıyla mı ilişkili olduğu hala netleşmemiştir (50). Bizim çalışmamızda neonatal morbidite ve mortalite gestasyonel yaşın küçük olmasıyla açıklanabilir. Ancak bu konuda net yanıt HELLP sendromu ile normotansif aynı gestasyonel yaştaki gebeliklerin neonatal sonuçlarının karşılaştırılması ile ortaya konulabilir.

6.SONUÇ

HELLP sendromu maternal-perinatal morbidite ve mortaliteyi arttıran nadir ancak ciddi bir sendromdur. Hastalığın etyolojisinin tespiti için birçok çalışma yapılmış ancak kesin bir sebep bulunamamıştır. Bu nedenle hastalığın önlenmesi bugün itibarıyla mümkün görünmemektedir. Ayrıca ödem, proteinüri ve hipertansiyon tablosu gelişmeden de HELLP sendromu oluşabileceğinden atipik ve nonspesifik semptomlarla gelen hastalarda da HELLP sendromu oluşabileceği konusunda dikkatli olunmalıdır.

HELLP sendromu saptanması ağır bir sistemik hasarı göstermekte ise de; anormal laboratuvar bulgularının maternal ve perinatal komplikasyonları arttırdığına dair anlamlı veriler elde edilemedi. Ancak komplikasyonla seyreden HELLP sendromlu olgularda hastalık tablosunun daha erken gebelik haftalarında ortaya çıktığı izlendiğinden konservatif tedavi ile çok fazla zaman kazanma ve dolayısıyla perinatal mortalitede iyileşme pek mümkün olmamaktadır. Bu süre içerisinde anne hayatı ciddi risk altındadır. HELLP sendromu yönetiminde izlenecek yol, tanı konulduktan sonra hastaların reanimasyon ya da yoğun bakım servisi olan hastane şartlarında izlenmesi, uygun antihipertansif tedavinin uygulanması, konvüzyon profilaksisi, sıvı ve hemodinamik dengenin sağlanması ve sürdürülmesi, ve doğumun bir an önce indüklenmesi olmalıdır.

HELLP sendromu komplikasyonları nedeniyle Kadın-Doğum, Anestezi/Reanimasyon ve Yeni Doğan hekimlerinin birlikte ve multidisipliner çalışmasını gerektiren bir

sendromdur. Eğer hasta sevk edilecekse, genel durumun ağırlaşması beklenmeden rutin acil ilk mşdahalesi yapılarak sevk edilmelidir.

Çalışmalar gşsteriyor ki HELLP sendromunun tanısının zamanında yapılması ve yeterli tıbbi desteğin erken dşnemde ve multidisipliner yaklaşımla sağlanması maternal-perinatal morbidite ve mortalite riskini 3nemli 3lçşde azaltmaktadır. Hastaların çoğunun antenatal takipsiz hastalar olmasını ve bu grupdaki yşksek komplikasyon oranlarını da g3z 3nşne alarak, antenatal bakım hizmetlerinin yaygınlaştırılması ve takiplerinin dşzenli yapılması, hastalık tespit edildiğinde doğumun mşmkşnse maternal ve yenidoğan yoğum bakım şartları iyi olan tersiyer merkezlerde yaptırılması gerekmektedir.

7.ÖZET

Amaç: Kliniğimizdeki HELLP sendromlu olguların maternal-perinatal morbidite ve mortalite sonuçlarını ve perinatal ve maternal komplikasyonların klinik ve laboratuvar parametreleri ile olan ilişkisini incelemek.

Materyal ve Metod: Kliniğimizde Ocak 2004 ve Ağustos 2009 tarihleri arasında takip edilen 104 HELLP sendromlu gebe retrospektif olarak incelendi. En az bir adet perinatal ve maternal komplikasyon gelişen olgularda laboratuvar ve klinik parametreler değerlendirildi ve laboratuvar parametrelerine göre komplikasyon gelişme riski incelendi.

Bulgular: Çalışmamızdaki HELLP sendromu insidansı %0.84 idi. Olguların yaş ortalaması 29.6 ± 5.9 , ortalama gebelik haftası 32.2 ± 0.4 ve ortalama doğum ağırlığı 2040 ± 86 gr idi. En sık görülen maternal komplikasyon %75 oranında sezaryen, %52.9 oranında transfüzyon ihtiyacı, %16.3 oranında ABY idi. Maternal mortalite üç olguda (%2.9) gerçekleşti. En sık görülen perinatal komplikasyon %61.5 oranında prematürite, %36.5 oranında düşük doğum ağırlığı, %17.3 oranında RDS idi. 69 olgu (%66.3) antenatal takipsiz idi. Perinatal komplikasyon gelişen grupta gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, APGAR 1. ve 5. dk skorları daha düşük tespit edildi. DIC tespit edilen olgularda ABY ($p=0.003$), kan ve kan ürünleri transfüzyonu ($p=0.006$), plasenta dekolmanı ($p=0.0001$), insizyon yeri açılması ($p=0.011$), eklampsi ($p=0.021$) birlikteliği istatistiksel olarak anlamlılık arz etmekteydi.

Sonuç: HELLP sendromunda ciddi maternal ve perinatal komplikasyon insidansı artmıştır. Antenatal takiplerin düzenli yapılması, erken tanı, multidispliner yaklaşım ve hastalık tespit edildiğinde doğumun yoğun bakım şartları iyi olan merkezlerde yaptırılması gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: HELLP sendromu, maternal komplikasyon, perinatal komplikasyon

8.SUMMARY

Objective: To evaluate the maternal–perinatal morbidity and mortality in women with HELLP syndrome and to investigate the relationship between perinatal maternal complications and maternal laboratory clinical parameters.

Materials and Methods: One hundred and four patients diagnosed as HELLP syndrome between January 2004 and August 2009 were evaluated retrospectively. Maternal and neonatal complications, demographic data and laboratory findings were evaluated. The relationship between laboratory clinic parameters and the risk of perinatal and maternal complications of the women having at least one perinatal and maternal complication were investigated.

Results: The incidence of HELLP syndrome was %0.84 in this study. Mean age was 29.6 ± 5.9 years and mean gestation age at delivery was 32.2 ± 0.4 weeks, mean birth weight was 2040 ± 86 gr. The most common maternal complications were cesarean section (%75.4), the need for transfusion (%52.9), and acute renal failure (%16.3). Maternal mortality occurred in three cases (2.9%). Perinatal complications were prematurity (%61.5) low birth weight (%36.5), RDS (%17.3). Sixty-nine patients (%66.3) had no antenatal care. Perinatal complications were related to prematurity, low birthweight and low APGAR scores at 1 and 5 minutes. Acute renal failure ($p=0.003$), need for transfusion ($p=0.006$), abruptio placentae ($p=0.0001$), wound dehiscence ($p=0.011$), and eclampsia ($p=0.021$) were more common in women with disseminated intravascular coagulation.

Conclusion: The incidence of serious maternal and fetal complications are increased in HELLP syndrome. Regular antenatal follow-up early diagnosis, multidisciplinary approach and delivery at tertiary health centers with intensive care unit facilities are crucial factors for the management of patients with HELLP syndrome.

Keywords: HELLP syndrome, maternal outcome, perinatal outcome

9.KAYNAKLAR

1. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 159-67.
2. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000
3. Prichard JA, Weisman R, Ratnoff OD et al. Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *N Eng J.* 1954;150:89-98
4. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A et al. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155:501-9.
5. Weinstein L. Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia. *Obstetrics and Gynecology* 1985;66:657-60.
6. Martin JN, Blake PG, Perry KG, McCaul JF, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1991;164:1500-9.
7. Magann EF, Martin JN. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1999 Sep;42(3):532-50.
8. Kumru P, Kartal Ö, Köse G et al. Preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromu olgularımızın değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2005;15:72-80.
9. Padden MO. HELLP Syndrome: Recognition and Perinatal Management. *Am Fam Physician* 1999; 60 (30): 829-36.

10. Schoreder W, Heyl W. HELLP syndrome. Difficulties in diagnosis and therapy of a severe form of preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1993;20:88-94.
11. Sibai BM. Magnesium Sulfate Prophylaxis in Preeclampsia: Evidence From Randomized Trials. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:478-88.
12. Mohaupt M. Molecular aspects of preeclampsia. *Mol Asp Med*, 2007; 28: 169-91.
13. Higgins JR, Swiet M. Blood-pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001; 357: 131-5.
14. Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M et al. Preeclampsia. *Lancet*, 2005;365:785-99.
15. Redman CWG, Sargent IL The pathogenesis of preeclampsia. *Gynecol Obstet Fertil*, 2001;29:518-22.
16. Rosenberg KR, Trevathan WR. An anthropological perspective on evolutionary context of preeclampsia in human. *J Reprod Immunol*. 2007; 76: 91-7
17. Martin RD. Human reproduction background for medical hypotheses. *J Reprod Immunol*. 2003; 53: 111-35.
18. Report of the National High Blood Pressure Education Program, Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1-22.
19. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992; 99: 547-53.
20. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2003; 102: 181-92.
21. North RA, Taylor RS, Schellenberg JC. Evaluation of a definition of preeclampsia. *BR J Obstet Gynecol* 1999; 106: 767-73.
22. Levine RJ. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure 15 mmHg? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 787-92.
23. Abuelo JG. Validity of dipstick analysis as a method of screening for proteinuria in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1654.
24. Waugh JJS, Clark TJ, Divakaran TG. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004 Apr;103(4):769-77.
25. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. ACOG Technical Bulletin No:219. Washington, DC: The College;1996: 1-8.

26. Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, Mcowan L, Oates J. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy, full consensus statement of recommendations from the Council of the Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ASSHP). *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000; 40: 139-56.
27. Sibai BM. Diagnosis, prevention and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;105(2):402-10.
28. Dekker G and Sibai B. Primary, secondary and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001;357:209-15.
29. Einarsson JJ, Sangi-Hayhpeykar H and Gardner NO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1241-43.
30. Dekker G and Robillard PY. The birth interval hypothesis-does it really indicate the end of the primipaternity hypothesis? *J Reprod Immunol* 2003;59:245-51.
31. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, Norman JR, Chan A and GA Dekker. Surgically obtained sperm and risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Lancet* 2002;359:673-74
32. Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hiouth J, ND Lindheimer and C MacPherson. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparous. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:422-26.
33. O'Brien TE, Ray JG and Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia. *Epidemiology* 2003;14:368-74.
34. Von Dadelszen P and Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:642-48.
35. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M. The role of immune system in preeclampsia. *Mol Aspec Med* 2007;28:192-209.
36. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol*, 2007;196:514
37. Jivraj S, Anstie B, Cheong YC. Obstetric and neonatal outcome in women with a history of recurrent miscarriage: a cohort study. *Hum Reprod*, 2001;16:102-6.
38. Mac Kay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;97:533-38.
39. Bogges KA, Lief S, Martha AP, Moss K, Beck J and Offenbacher S. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;101:227-31.
40. Granger JP, Joey P, Alexander BT. Pathophysiology of Preeclampsia: Linking Placental Ischemia/Hypoxia with Microvascular Dysfunction. *Microcirculation*. 2002;9:147-60.

41. Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL. Molecular Epidemiology of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;58:40-66.
42. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. In: Wynn RM, editor. *Obstetrics and gynecology annual.* 1972;177-91.
43. Sikkema JM, Franx A, Bruinse HW. Placental pathology in early onset preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with and without thrombophilia. *Placenta* 2002;23:337-42.
44. Madazlı R, Aydın S, Uludağ S. Maternal plasma levels of cytokines in normal and preeclamptic pregnancies and their relationship with diastolic blood pressure. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;89:251-7.
45. Madazlı R, Benian A, Aydın S. The plasma and placental levels of malondialdehyde, glutathione and superoxide dismutase in preeclampsia. *J Obstet Gynecol* 2002;22:477-80.
46. Madazlı R, Budak E, Calay Z. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) and fibronectin levels in preeclampsia. *BJOG.* 2000; 107:514-8.
47. Jauniaux E, Ramsay B, Campbell S. Ultrasonographic investigation of placental morphologic characteristics and size during the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol,* 1994;170:130-7.
48. Jauniaux E, Nicolaides KH. Placental lakes, absent umbilical artery diastolic flow and poor fetal growth in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol,* 1996;7:141-4.
49. Borell U, Fernstrom I, Ohlson L. An arteriographic study of blood flow through the uterus and the placenta at midpregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1965;44:22-31.
50. Burton IA, Robertson WB, Dixon HG. Hypoxia-Reoxygenation ; a potential source of placental oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia. *Fet Mat Med Rev.* 2003;14:297-317
51. Pinjenborg R, Vercruyse L, Hassens M. The Uterine Spiral Arteries In Human Pregnancy. *Placenta* 2006;27:939-58.
52. Madazlı R, Somunkiran A, Calay Z. Histomorphology of Placenta and the Placental Bed of Growth Restricted Fetuses and Correlation with the Doppler Velocimeters of the Uterine and Umbilical Arteries. *Placenta* 2003;24:797-802.
53. Madazlı R, Benian A, Gümüşhan K. Lipid peroxidation and antioxidant in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;85:205-8.
54. Zusterzeel PL, Rutten H, Roelofs HM. Protein carbonyls in decidua and placenta of preeclampsia women as markers for oxidative stress. *Placenta* 2001;22:213-9.

55. Uzun H, Benian A, Madazlı R. Circulating oxidized low-density lipoprotein and paraoxonase activity in preeclampsia. *Gyn Obstet Inves.* 2005;60:195-200.
56. Poston L, Rajimakers MTM. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome A Review. *Placenta* 2004;18:72-8.
57. Saito S. Cytokine network at the fetomaternal interface. *J Reprod Immunol.* 2000;47:87-103.
58. Greer IA, Dawes J, Johnston TA. Neutrophil activation is confined to the maternal circulation in pregnancy induced hypertension. *Obstet Gynecol.* 1991;78:28-32.
59. Austgulen R, Lien E, Liabakk NB. Increased levels of cytokines and cytokine activity modifiers in normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol.* 1994;57:149-55.
60. Rusterholz C, Hahn S, Holzgreve W. Role of placentally produced inflammatory and regulatory cytokines in pregnancy and etiology of preeclampsia. *Semin Immunopathol.* 2007;29:151-62.
61. Rinehart BK, Terrone DA. Expression of placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 10 increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:915-20.
62. Robillard PY, Dekker GA, Chaut G. Etiology of preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2007;76:91-7.
63. Huppertz B, Kadyrov M, Kingdom JCP. Apoptosis and its role in trophoblast. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:29-39.
64. Abraham VM, Kim YM, Straszewski SL. Macrophages and apoptotic cell clearance during pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2004;51:275-82.
65. Azizieh F, Raghupaty R, Makhseed M. Maternal cytokine production patterns in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2005;54:30-7.
66. Cooper KP, Miles TM, Benyo DF. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 1998;40:102-11.
67. Ros HSS, Lichtenstein P, Lipworth L. Genetic effects on the liability of developing preeclampsia. *Am J Med.* 2000;91:256-60.
68. Poston L. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Pharmacological Reports.* 2006;58:69-74.
69. Şen C, Madazlı R, Kavuzlu C. The Value of Antithrombin-3 and Fibronectin in Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Perinat Med.* 1994;22:29-38.
70. Gant NF, Daley GL, Chand S. A study of angiotensin 2 pressor response through primigravid pregnancy. *J Clin Invest.* 1973;52:2682-9.
71. Gaber LW, Spargo BH, Lindheimer MD. Renal pathology in preeclampsia. *Barillieres Clin Obstet Gynecol.* 1987;1:971-95.

72. Sibai BM. Diagnosis, controversies and management of HELLP syndrome. *Obstet Gynecol* 2004;103:981-91.
73. A Conde-Agudelo, J Villar and M Lindheimer. World Health Organization systemic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2004;104:1367-91.
74. Tjoa ML, Qudejans CBM, Van Vugt JMG. Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy* 2004;23:171-89.
75. Chien PF, Arnott N, Gordon A. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of preeclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? *Br J Obstet Gynaecol*. 2000;107:196-208.
76. Yu CKH, Boli A, Cacho AM. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction in twin pregnancies at 23 weeks of gestation by transvaginal uterine artery Doppler ultrasound. *Obstet Gynecol* 2002;20:535-40.
77. Laivuori H, Lahermo P, Ollikainen V. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. *Am J Hum Genet* 2003;72:168-77.
78. Pritchard JA, Mac Donald PC, Gant NF: *Williams Obstetrics* (17th ed). Appleton Century-Crofts, Norwalk 1985.
79. Dennis EJ, Mc Farland KF, Hester LL. The Preeclampsia-eclampsia Syndrome. In Danforth DN: *Obstetrics and Gynecology*. Harper and Row, Philadelphia 1982, 4: 455-74.
80. Lubarsky SL, Barto JR, Friedman SA, Nasreddine S, Ramadan MK, Sibai BM. Late postpartum eclampsia revisited. *Obstet Gynecol* 1994 Apr;83(4):502-5.
81. Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK. Mild gestational hypertension remote from term. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:979-83.
82. Paternoser DM, Stella A, Simioni P, Musap M, Plebani M. Coagulation and plasma fibronectin parameters in HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 1995;50:263-8.
83. Saphier CJ, Repke JT. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome. A review of diagnosis and management. *Seminars in Perinatology*. 1998;22(2):118-33.
84. Barton JR, Sibai BM. Care of the pregnancy complicated by HELLP syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1991;18:165-79.
85. Poldre PA. Haptoglobin helps diagnose the HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1267.
86. Steeger EAP, van der Post JAM. Hypertension in pregnancy. In: Kurjak A (ed) *Textbook of Perinatal medicine*. London, 1998:1889.

87. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:460-4.
88. Martin JN Jr, Rinehart B, May WL. The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:1373-84.
89. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:221-5.
90. Heyborne KD, Burke MS, Porreco RP. Prolongation of premature gestation in women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets: A report of five cases. *J Reprod Med*. 1990;35:53-7.
91. Van Dam PA, Renier M, Baekelandt M. Disseminated intravascular coagulation and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1989;73:97-102.
92. Mabie WC, Gonzalez AR, Sibai BM. A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1987;70:328-33.
93. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. *Obstetrik Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji*. 2001;644.
94. Martin JNJr, Perry KG Jr, Roberts WE. Plasma exchange for preeclampsia: II. Unsuccessful antepartum utilization for severe preeclampsia with or without HELLP syndrome. *J Clin Apheresis*. 1994;9:155-61.
95. Yalcin OT, Sener T, Hassa H, Ozalp S, Okur A. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. *International Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998;61:141-8.
96. Wiliamus KP, Wilson S. Ethnic variation in the incidence of HELLP syndrome. *J Perinat Med*.1997;25:498-501.
97. Sofuoğlu K, Kuyumcu U, İnmaz A. Preeklampsi ve eklampsi takip ve tedavi. 82 olgu analizi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 1998;30:145-8.
98. Okur N, Gezginç K, Gezginç S. Kliniğimizdeki HELLP sendromlu olguların değerlendirmesi. *Tıp Araştırma Dergisi* 2003;1:19-22.
99. Egerman RS, Sibai BM. *Clin ObStet Gynecol*. HELLP sendrom. 1999;42:381-9.
100. Çelik C, Gezginç K, Altıntepe L, Results of pregnancies with HELLP syndome. *Ren Fail* 2003;25:613-8.

101. İmir G, Özdemir İ, Kaygusuz K. Perinatal outcome with HELLPsyndrome. T Turkish German Gynecol 2008;9:89-94.
102. Boer K, Büllern HR, Ten Cate JW. Coagulation studies in HELLP syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1991;98:42-57.
103. Gürbüz H. HELLP sendromlu olan 75 gebede maternal mortalite ve morbidite. Uzmanlık tezi. İstanbul, 1998.
104. Taner CE, Erden AC, Kocabağlı C. HELLP sendromlu 12 olgu ve tedavi yaklaşımları. Anatolian J Gynecol Obstet 1993;3:129.
105. Willy V, Huk CSW. Temporising management of severe preeclampsia with and without the HELLP syndrome. Br J Obstet Gynecol 1995;102:111-7.
106. Magann EF, Martin JN, Bass D. Anteparum corticosteroids: Disease stabilitaion in patiens with HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 1994;171:1148-53.
107. Yücel MA, Pakdemir S, Eraslan S. HELLP sendromunda primer tedavi. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 1997;11:92-5.
108. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E. Agressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks gestation: a randomize controlled trial. Am J Obstet Gynecol 1994;171:818-22.
109. Dokuzeylül N, ÖzdenS, DayıoğluV. Maternal and perinatal mortatility in women with partial and complete HELLP syndrome. Gynec Obstet Reprod Med 2004;10:27-32.
110. Rodriguaz B, Perez PC, Perez JR. Maternal and perinatal surgical complications in low platelet count for HELLP syndome in severe preeclampsia in intensive care. Gynecol Obstet Mex 2003;71:379-86.
111. Kesim M, Karlık İ, Erdoğan H. Gebeliğin oluşturduğu hipertansiyon olgularının değerlendirilmesi. Perinatoloji dergisi 1994;2:214-19.
112. Scott JR, DiSaia PJ, Hammond CB. Danforth's Obstetrics an Gnecology. Lippincott 7. edition 1994;351-66.
113. Grisar D, Lessing JB, Azem F. An atypical case of HELLP syndome. .Int J Gynecol 1994;44:67-9.
114. Niesert S. Obstetric prognosis after preeclampsia, eclampsia or HELLP syndrome. Geburtshilfe Frauenheilkd 1996;56:93-6.
115. Rath W. Agressive versus conservative management of HELLP syndrome: a status assesment. Geburtshilfe Frauenheilkd 1996;56:265-71.

116. Çelik Ç, Acar A, Gönenç O. HELLP sendromlu vakaların değerlendirilmesi. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 1999; 6:11-4.
117. Sapmaz E, Gürateş B, Ay G. The analysis of complete typical HELLP cases in our department. T Klin Jinekoloj Obstet 2002;12:213-17.
118. Magann EF, Roberts WE, Perry KGJr. Factors relevant to mode of preterm delivery with syndrome of HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets). Am J Obstet Gynecol. 1994;170:1828-32.
119. Erden AC, Yayla M. Preeklampsi ve eklampside maternal fetal morbidite ve mortalite. Perinatoloji dergisi 1993;1:24-30.
120. Haddad B, Barton JR, Livingston JC. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 2000 (b);183:444-8.
121. Prozhonova V, Bozhoniva S, Khristova V. The perinatal outcome in adolescent with eclampsia and HELLP syndrome. Akush Gynecol 1996;35:14-6.
122. Visser W, Walleburg HCS. Temporising management of severe preeclampsia with and without the HELLP syndrome. Br J Obstet Gynecol 1999;102:111-7.
123. Dönmez M, Erdemir M, Kaya İ. On yıllık HELLP olgularımızın değerlendirilmesi. Perinatoloji dergisi Haziran 2001;9:1-3.
124. Özdemir İ, İmir G, Yenicesu C. HELLP sendromundaki majör maternal komplikasyonlara ABO kan gruplarının etkisi. Türkiye KlinikleriTıp Dergisi. 2008; 18 (5): 289-93.
125. Harms K, Rath W, Hefting E. Maternal hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count, and neonatal outcome. Am J Perinatol.1995;12:1-6.
126. Harrington K, Thompson O, Aquilina J. Uteroplental and umbilical circulation: physiological changes in pregnancy. In: Kurjak A, ed. Textbook of Perinatal Medicine. London: The Parthenon Publishing Group. 1998;37:422-6.
127. Mabie WC, Sibai BM. Hypertensive states of pregnancy. In: Pernoll ML, ed. Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment. 8th ed. Connecticut: Appleton and Lange Company. 1994; 18: 380-97.
128. Gezginç K, Acar A, Gezginç ST, Okur N, Akyürek C. Kliniğimizde preeklampitik gebeliklerin değerlendirilmesi Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003;10:1-3.
129. Selçuk NY, Odabaşı AR, Çetinkaya R, Tonbul Z, San A. Outcome of pregnancies with HELLP syndrome complicated by acute renal failure (1989-1999). Renal Failure 2000;22:319-27.

130. Drakeley AJ, Le Roux PA, Antony J, Penny J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *MJ Obstet Gynecol* 2002;186:253-6.
131. Rahman TM, Wendan J. Severe hepatic dysfunction in pregnancy. *Q J Med* 2002;343-57.
132. 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 trombocytopenia) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1011-7.
133. Isler CM, Magann EF, Rinehart BK, Terane DA, Bass JD, Martin JN Jr. Dexamethasone compared with betamethasone for glucocorticoid treatment of postpartum HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;80:291-7.
134. Turgut A. Hellp sendromu ve ağır preeklampsi olgularında maternal ve fetal sonuçların karşılaştırılması (Tez). İstanbul. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2008.
135. Martin JR, James N, Warren L. May, PhD. Blake, RN, MSN: Early risk assessment of severe preeclampsia: Admission battery of symptoms and laboratory tests to predict likelihood of subsequent significant maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1407-14.
136. Madazlı R. Plasenta. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 2008; 227-55.
137. Rojas Feria P, Losada Martines A, Miranda Guisado ML. Neonatal complications associated to HELLP syndrome. *An Pediatr.* 2009 feb;70 :159-63
138. Gasem T, Jama FE, Burshaid S. Maternal and fetal outcome of pregnancy complicated by HELLP syndrome. *J Maternal Fetal Neonatal Med.* 2009 jun 12:1-4
139. Kim HY, Sohn YS, Lim JH. Neonatal outcome after preterm delivery in HELLP syndrome. *Yonsei Med J* 2006; 47: 393-8
140. Gul A, Cebeci A, Aslan H. Perinatal outcomes in severe preeclampsia with and without HELLP syndrome. *Gynecol Obstet. Invest* 2005;59:113-118
141. Kumru P, Kartal Ö, Köse G. The Evaluation of Cases with HELLP Syndrome. *Perinatal Journey* 2005;13:15-23
142. Osmanağaoğlu MA, Osmanağaoğlu S, Ulusoy H et al. Maternal outcome in HELLP syndrome requiring intensive care management in a Turkish hospital. *Sao Paulo Med J.* 2006 Mar 2;124(2): 85-9.
143. Çelik C, Gezginç K, Altintepe L, Tonbul HZ, Yaman ST, Akyürek C, Türk S. Results of the pregnancies with HELLP syndrome. *Ren Fail.* 2003 Jul;25(4): 613-8.

144. Murray D, O'Riordan M, Geary M. The HELLP syndrome: maternal and perinatal outcome. *Ir Med J.* 2001 Jan;94(1): 16-8