



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

**YOĞUN BAKIMDA HELLP SENDROMLU HASTALARA
UYGULADIĞIMIZ PLAZMA DEĞİŞİMİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Abdullah GÖK
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Aytaç YÜCEL**

MALATYA 2017



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

**YOĞUN BAKIMDA HELLP SENDROMLU HASTALARA
UYGULADIĞIMIZ PLAZMA DEĞİŞİMİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Abdullah GÖK
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Aytaç YÜCEL**

**Bu tez İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu tarafından 2015/4-
11 karar sayısı ile desteklenmiştir**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
SUMMARY	ix
TABLolar DİZİNİ	iii
GRAFİKLER DİZİNİ	iv
RESİMLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HELLP Sendromu	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. İnsidans	3
2.1.3. Patofizyoloji	4
2.1.4. Klinik Semptomlar	5
2.1.5. Diagnostik Testler	6
2.1.6. Sınıflama	7
2.1.6.1. Tennessee Sınıflaması	8
2.1.6.2. Mississippi Sınıflaması	8
2.1.7. Ayırıcı Tanı	9
2.1.8. Komplikasyon	11
2.1.9. Tedavi	12
2.2. Terapötik Plazma Değişimi	14
2.2.1. Tanım	14
2.2.2. Aferez İşlemlerinin Sınıflaması	14
2.2.2.1. Uygulanan Kişiyeye Göre	14
2.2.2.2. Aferez Tipine Göre	15
2.2.3. Terapötik Plazma Değişiminin Etki Mekanizması	15
2.2.4. Terapötik Plazma Değişim Yöntemleri	18
2.2.5. Terapötik Plazma Değişim Süresi ve Sıklığı	18
2.2.6. Terapötik Plazma Değişim Endikasyonları	19
2.2.7. Terapötik Plazma Değişiminde Kullanılan Replasman Sıvıları	20
2.2.8. Terapötik Plazma Değişiminin Komplikasyonları	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23

3.1. İstatistiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA	35
6. KAYNAKLAR	41



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: HELLP sendromunun klinik semptomları.....	5
Tablo 2: HELLP sendromunda tanı kriterlerinin karşılaştırılması.....	7
Tablo 3: Tennessee sınıflaması	8
Tablo 4: Mississippi sınıflaması.....	9
Tablo 5: HELLP Sendromu, TTP, HÜS ve AFLP'nin klinik özellikleri.....	11
Tablo 6: Plazma proteinleri ve sebep oldukları hastalıklar	16
Tablo 7: Plazma değişimi sonrası kan bileşenlerindeki değişiklikler	17
Tablo 8: Terapötik plazma değişiminde tedavi süreleri.....	19
Tablo 9: AABB ve ASFA'nın kategorilerine göre plazma değişim Endikasyonları.....	20
Tablo 10: Plazmaferezin komplikasyonları	22
Tablo 11: Giriş ile TPD öncesi hemodinamik verilerin karşılaştırılması	27
Tablo 12: Giriş ile TPD sonrası hemodinamik verilerin karşılaştırılması	27
Tablo 13: TPD öncesi ile TPD sonrası hemodinamik verilerin karşılaştırılması.....	28
Tablo 14: Giriş ile TPD öncesi hematolojik verilerin karşılaştırılması	28
Tablo 15: Giriş ile TPD sonrası hematolojik verilerin karşılaştırılması	29
Tablo 16: TPD öncesi ile TPD sonrası hematolojik verilerin karşılaştırılması	29
Tablo 17: Giriş ile TPD öncesi biyokimyasal verilerin karşılaştırılması.....	31
Tablo 18: Giriş ile TPD sonrası biyokimyasal verilerin karşılaştırılması.....	31
Tablo 19: TPD öncesi ile TPD sonrası biyokimyasal verilerin karşılaştırılması	32

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Hb ve Hct değerlerinin ortalamasında meydana gelen değişiklikler	30
Grafik 2: Plt değerlerinin ortalamasında meydana gelen değişiklikler	30
Grafik 3: AST, ALT ve LDH değerlerinde meydana gelen değişiklikler	32



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Hastamızda gelişen hepatik nekroz ve subkapsüller hematomun bilgisayarlı tomografi görüntüsü.....	34
Resim 2: Hastamızda gelişen hepatik nekroz ve subkapsüller hematomun MR görüntüsü.....	34



KISALTMALAR DİZİNİ

AABB	: American Association of Blood Banks
ABY	: Akut böbrek yetmezliği
AFLP	: Acute Fatty Liver of Pregnancy
ALT	: Alanin aminotransferaz
APACHE	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
APTT	: Activated partial tromboplastin time
ASFA	: American Society For Apheresis
AST	: Aspartat aminotransferaz
D.Bil	: Direkt bilirubin
DAB	: Diyastolik arter basıncı
DİK	: Dissemine intravasküler koagülopati
GKS	: Glasgow Koma Skalası
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
HES	: Hidroksietil starch
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
INR	: International normalized ratio
ITP	: İdiyopatik trombositopenik purpura
KAH	: Kalp atım hızı
Kre	: Kreatinin
LDH	: Laktat dehidrogenaz
OAB	: Ortalama arter basıncı
Plt	: Platelet
PT	: Protrombin time
SAB	: Sistolik arter basıncı
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
SpO₂	: Oksijen saturasyonu
T.Bil	: Total bilirubin
TDP	: Taze donmuş plazma
TPD	: Terapötik plazma değişimi
TTP	: Trombotik trombositopenik purpura
vWF	: VonWillebrand faktör
WBC	: White blood cell

ÖZET

Giriş: HELLP sendromu anne ve bebekte yüksek mortalite ile seyredabilen, ağır preeklampsi ve eklampsinin bir komplikasyonudur. Hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombosit sayısında azalma ile karakterize olup klinik olarak ciddi takip ve tedavi gerektiren bir durumdur. Etiyolojisi ve patogenezi hâlâ tam olarak bilinmemektedir. Tüm gebelikler içinde görülme sıklığı %0.2-0.8 iken ciddi preeklampsili gebelerde %2-20 oranında görülmektedir. Plazma değişimi HELLP sendromlu hastalarda medikal tedaviye ek olarak yapılan bir tedavi yöntemidir. Amacımız HELLP sendromlu hastalara uygulanan terapötik plazma değişimi tedavisinin etkinliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Reanimasyon Yoğun Bakım'da Ocak 2011 ile Aralık 2015 yılları arasında postpartum dönemde takip edilen HELLP sendromu tanısı almış ve plazma değişimi uygulanmış 27 hasta retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik ve gebelik özellikleri ile doğum şekilleri, GKS, APACHE II ve SOFA skorları, komplikasyonları, mortaliteleri, bilinç durumları, mekanik ventilatör ihtiyaçları, vital bulguları, fizik muayene bulguları, yapılan invaziv ve noninvaziv işlemler, kullanılan kan ve kan ürünleri, kan gazı, tam kan sayımı, biyokimyasal değerleri ve periferik yayma sonuçları kaydedildi ve istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Hastalarımızın yaş ortalaması 29.85 ± 5.77 olarak bulundu. Postpartum giriş değerleri esas alınarak hesaplanan APACHE II skoru 18.74 ± 7.46 , SOFA skoru 8.03 ± 3.63 , GKS 10.22 ± 5.3 olarak hesaplandı. Hastaların giriş ile TPD öncesi hematolojik verileri karşılaştırıldığında TPD öncesi Hb, Hct, Plt, değerlerindeki azalma ile WBC, PT, APTT, INR değerlerindeki artma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Giriş ile TPD öncesi biyokimyasal verileri karşılaştırıldığında ise TPD öncesi BUN ve Kre değerlerindeki artma istatistiksel olarak anlamlıydı. Hastaların giriş ile TPD sonrası

hematolojik verileri karşılaştırıldığında, TPD sonrası Plt değerindeki artma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Giriş ile TPD sonrası biyokimyasal verileri karşılaştırıldığında ise TPD sonrası AST, ALT, LDH, T.Bil, D.Bil değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. Hastaların TPD öncesi ile TPD sonrası hematolojik verileri karşılaştırıldığında TPD sonrası Hb, Hct, Plt değerlerindeki artma ve WBC, PT, APTT, INR değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. TPD öncesi ile TPD sonrası biyokimyasal verileri karşılaştırıldığında ise TPD sonrası AST, ALT, LDH, T.Bil, D.Bil, BUN, Kre değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. Postpartum dönemde yoğun bakımda 12 (%44.4) hastada mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu. Hastalarımızın 24'üne (%88.9) kan ve kan ürünü transfüzyon yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların reanimasyon yoğun bakımda ortalama yatış süreleri 9.14±8.97 gündür. Hastalar gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirildiklerinde; 11'inde (%40.7) ABY, 4'ünde (%14.8) akciğer ödemi, 3'ünde (%11.1) DİK, 2'sinde (%7.4) konvülzyon, 1'inde (%3.7) intrakraniyal kanama ve serebral ödem, 1'inde (%3.7) hepatik nekroz ve subkapsüller hematom görüldü. 3(%11.1)hastamızda yeniden operasyon ihtiyacı oldu. Hastalarımızın hiçbirinde yara yeri enfeksiyonu gelişmedi. 2 (%7.4) hastamız yoğun bakım takibi esnasında kaybedilmiştir.

Sonuç: HELLP sendromu tanısı ve tedavisi itibariyle multidisipliner yaklaşım gerektiren bir hastalıktır. HELLP sendromlu hastalarda plazma değişimi tedavisine hiç de azımsanmayacak düzeyde ihtiyaç duyulmaktadır, öyle ki hastalarda plazma değişiminin en başta mortalite olmak üzere komplikasyon gelişimi, yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerini azalttığı bilinmektedir. Bu nedenle hastalar terapötik plazma değişiminin yapılabildiği, ilgili dahili ve cerrahi branşların bulunduğu kapsamlı bir yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi edilmelidir. Tüm bu nedenler göz önüne alındığında terapötik plazma değişiminin bu hasta grubunda vazgeçilmez bir tedavi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: HELLP sendromu, terapötik plazma değişimi, yoğun bakım

SUMMARY

Introduction: HELLP syndrome is a complication of severe preeclampsia and eclampsia which has a high mortality rate for both the mother and the baby. It is characterized by haemolysis, elevation in the liver enzymes, decrease in the platelet count and should be followed and treated cautiously in the clinic. The etiology and pathogenesis are still not known. The incidence is 0.2-0.8% in all pregnancies, though in severe cases of pregnancy with preeclampsia, the incidence is up to 2-20%. The plasma exchange is an additional therapeutic method in the patients who receive medical treatment. The objective of the study is to evaluate the efficiency of therapeutic plasma exchange in HELLP patients.

Material and method: 27 patients diagnosed as HELLP syndrome in their postpartum period that were followed and administered plasma exchange in İnönü University, Faculty of Medicine Intensive Care Unit between January 2011 and December 2015 were evaluated retrospectively in our study. The demographic and gestational properties, GCS, APACHE II and SOFA scores, complications, mortalities, states of consciousness, needs for mechanical ventilation, vital signs, physical examination findings, invasive and noninvasive procedures, blood and blood products, blood gas analysis, complete blood count values, biochemical values and peripheral smear results were recorded and statistically evaluated.

Findings: The mean age of our patients was 29.85 ± 5.77 . When based on admission values, APACHE II scores was calculated as 18.74 ± 7.46 , SOFA score was 8.03 ± 3.63 and GCS was 10.22 ± 5.3 . When the haematological values on admission and before TPE were compared, a statistically significant decrease in Hb, Hct and platelet counts and a increase in WBC, PT, aPTT, INR values were found. When the biochemical values on admission and before TPE were compared, a statistically

significant increase was determined in BUN and creatinin values. When the haematological values on admission and after TPE were compared, a statistically significant increase was determined in platelet values. When we compared the biochemical values on admission and after TPE, a statistically significant increase was determined in AST, ALT, LDH, total bilirubin and conjugated bilirubin. When the haematological values for patients before and after TPE were compared, a statistically significant increase in Hb, Hct and platelet values and a decrease in WBC, PT, aPTT, INR values were found. When we compared the biochemical values before and after TPE, statistically significant decreases in AST, ALT, LDH, total bilirubin and conjugated bilirubin, BUN, creatinin values were found. In the postpartum period, 12 patients (44.4%) required mechanical ventilation in the intensive care unit. The blood and blood products were transfused in 24 patients (88.9%). The mean duration of the stay in the intensive care unit for patients included in this study was 9.14 ± 8.97 days. When the patients were evaluated in the means of complications; ARF was observed in 11 patients (40.7%), pulmonary edema in 4 patients (14.8%), DIC in 3 patients (11.1%), convulsion in 2 patients (3.4%), intracranial hemorrhage and edema in 1 patient (3.7%) and hepatic necrosis and subcapsular hemorrhage in 1 patient (3.7%). Reoperation was needed in 3 patients (11.1%). Wound infection was not seen in any of our patients. During the follow-up 2 patients (7.4%) died in the intensive care unit.

Conclusion: With respect to diagnosis and treatment, HELLP syndrome is a disease that requires a multidisciplinary approach. Plasma exchange therapy is highly required for patients with HELLP syndrome; in that way the evolution of complications decreases in particular and the duration of stay in the intensive care unit and the hospital shortens with plasma exchange. For that reason, the patients should be followed and treated in the comprehensive intensive care units in which therapeutic plasma exchange can be administered in the guidance of related internal medicine and surgical specialists. When all these are taken into consideration, the therapeutic plasma exchange is an essential therapeutic method for this patient group.

Key words: HELLP syndrome, therapeutic plasma exchange, intensive care unit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet) sendromu anne ve bebekte yüksek mortaliteye sebep olabilen, ağır preeklampsi ve eklampsinin önlenmesi güç bir komplikasyonudur. Hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombosit sayısında azalma ile karakterize olup klinik olarak ciddi bakım ve takip gerektiren bir durumdur. İlk kez 1982 yılında Weinstein tarafından tanımlanmıştır. Tüm gebelikler içinde görülme sıklığı %0.2-0.8 iken ciddi preeklampsili gebelerde %2-20 oranında görülmektedir. Bu sendrom genellikle gebeliğin 3. trimesterinde, daha düşük oranda da doğumu takip eden ilk 48-72 saat içinde görülür. Etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlık, anormal plasentasyon, immünolojik patolojiler ve annenin vasküler endotel disfonksiyonu rol oynayabilmektedir. HELLP sendromunun sebebi segmental vazospazm, endotel lezyonu ve fibrin birikimi ile oluşan mikrosirkülasyon bozukluğudur. HELLP sendromu perinatal ve maternal çeşitli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bunlar böbrek yetmezliği, asit, plevral efüzyon, pulmoner ödem, dissemine intravasküler koagülopati (DİK), uzamış yara iyileşmesi, endometrit, karaciğer hematomu, körlük ve çoklu organ yetersizliğidir. HELLP sendromu gebelikle ilişkili akut böbrek yetmezliklerinin (ABY) en önemli nedeni olarak bildirilmektedir. HELLP sendromu gelişen hastaların %7.7-19.6'sında ABY geliştiği bildirilmektedir. Aynı zamanda fetal ve maternal mortalite de yüksek oranlarda seyretmektedir. Ciddi komplikasyonlar ile seyreden bu sendromun yoğun bakım koşullarında takibi gereklidir [1, 2].

Aferez; kanın bir komponentinin alınıp, geri kalanının hastaya veya donöre geri verilmesi işlemi olarak tanımlanır. Hemaferoz, aferez ile eş anlamlı olarak kullanılır. Hemaferoz; bir kan komponentinin uzaklaştırılması ve kalanının donöre veya hastaya geri verilmesi işlemi, ilk kez 1666 yılında Dr. Richard Lower tarafından deneysel olarak

köpeklerde uygulanmıştır [3]. Plazmaferez; hastanın plazmasının alınıp yerine replasman sıvılarının konulması işlemidir. Terapötik plazma değişimi ise replasman sıvısı olarak allojenik plazmanın kullanıldığı plazma değişimi işlemidir. Terapötik plazma değişimi ilk olarak 1960 yılında hiperviskozite sendromunun tedavisinde Solomon ve Fahey tarafından kullanılmıştır [3]. Terapötik plazma değişiminin esas amacı çeşitli hastalıkların patogeneğinde etkin olan plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması veya bu zararın bir ölçüye kadar geri döndürülmesidir. Plazmada bulunan ve hastalık patogeneğinden sorumlu olan çeşitli proteinlere örnek olarak monoklonal proteinler, kriyoglobulinler, immünkompleksler, lipoproteinler, oto/allo antikolar ve toksinler verilebilir [3].

Bu retrospektif çalışmanın amacı; İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Reanimasyon Bilim Dalında 2010-2015 yılları arasında yatan postpartum HELLP sendromlu hastalara uygulanan terapötik plazma değişimi tedavisinin etkinliğinin fizik muayene, biyokimyasal ve hematolojik parametreler, arteryel kan gazı değeri, APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation System), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), GKS (Glasgow Koma Skalası) ile birlikte maternal mortalite ve morbiditenin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HELLP Sendromu

2.1.1. Tanım

Preeklampsili hastalarda endotel disfonksiyonu nedeniyle ortaya çıkan, çoklu organ yetmezliği ve mikroanjiopatik hemolitik anemiye sebep olan gebeliğin ağır bir komplikasyonudur. HELLP sendromu hemoliz (Hemolysis), yüksek karaciğer enzimleri (Elevated Liver enzymes), düşük trombosit (Low Platelet) klinik durumunu tanımlamak için kullanılan bir kısaltmayı ifade eder. İlk kez 1982 yılında Weinstein ve ark. tarafından tanımlanmıştır [4].

2.1.2. İnsidans

Yapılan bir çalışmada HELLP sendromunun insidansı %0.11 olarak saptanmıştır [5]. Gebeliğin hipertansif hastalıklarının %4-12 sinde komplikasyon olarak HELLP sendromu gelişebilir [6, 7]. Preeklampsi hastalarında HELLP sendromu görülme oranı %20 iken eklampside %10-32 olarak bulunmuştur. HELLP sendromu varlığında eklampsi gelişme oranı ise %6-52 olarak saptanmıştır. Maternal mortalite % 0-4 arasında değişkenlik göstermektedir. Perinatal mortalite esas olarak doğumdaki gestasyonel yaşla ilişki göstermektedir [6]. HELLP sendromu preeklampsiye göre daha erken gebelik haftalarında ortaya çıkmaktadır [8]. Olguların %80'i termden önce, %10'u 27. gebelik haftasından önce görülmektedir. Bu hastaların %30 kadarı ise postpartum dönemde tanı almaktadır [6]. Preeklampsinin klasik profilinden farklı olarak HELLP sendromları multipar ve beyaz kadınlarda görülmektedir [6].

2.1.3. Patofizyoloji

HELLP sendromunun etyolojisi ve patogenezi hâlâ netlik kazanmamıştır. HELLP sendromlu hastalarda diğer mikroanjiopatik hastalıklarda olduğu gibi endotel hasarı sorumlu tutulmaktadır. Vasküler endotel damar tonusunu koruyan aktif bir bariyerdir. Endotel hasarı sonucunda trombositler aktive olur ayrıca vazokonstriktif maddeler olan tromboksan, endotelin ve serotonin üretimi artarken prostasiklin ve nitrik oksit üretimi de azalır. Meydana gelen trombosit agregasyonu endotel hasarını daha da artırır. Sağlıklı gebelere oranla HELLP sendromlu hastalarda vazokonstriktör bir madde olan endotelin daha yüksek oranlarda tespit edilmiştir [9]. HELLP sendromlu hastalarla hafif preeklampsi hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada HELLP sendromlu hastalarda sınırlanmış DİK'e ait kanıtlar bulunmuştur. Ayrıca plazma fibronektin, D-Dimer Protein C ve Protein S seviyelerinde bariz düşüş, antitrombin-III seviyesinde yükselme olduğu görülmüştür [10].

Endotelde ve megakaryositlerden sentezlenen VonWillebrand faktör (vWF) trombosit adezyonu ile agregasyonunda görev alır. vWF plazmada multimerler halinde bulunur ve pıhtılaşma faktörü 8 için taşıyıcı protein vazifesi görür. vWF'ün yıkımında rol alan bir metalloproteinaz olan ADAMTS13 aktivitesi HELLP sendromlu hastalarda düşük bulunmuştur. ADAMTS13 aktivitesinin azalmasından perfüzyonu azalmış trofoblastlardan salınan toksinler ve otoantikörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yeni salınan vWF multimerleri ADAMTS13 tarafından parçalanır böylelikle daha az aktif formlara dönüşürler. HELLP sendromlu hastalarda reaktif olan vWF multimerlerinin seviyeleri yükselmektedir. Bu artış HELLP sendromunda ki tüketime bağlı trombositopeni ve trombotik mikroanjiopatiyi açıklamaktadır [11]. Ayrıca trombositopeni trombositlerin yıkımına veya tüketimine bağlanmıştır [12].

HELLP sendromunda ki hemoliz sonucu oluşan anemi mikroanjiopatik hemolitik anemidir. Eritrositler hasarlı endotel ve fibrin depozitleriyle dolu küçük damarlardan geçerken parçalanırlar. Periferik yaymada hasarlanmış eritrositler; sferositler, şistositler ve Burr hücreleri olarak görülürler. Karaciğer enzimlerindeki yükselmenin sebebinin hepatik sinüoitlerde fibrin depozitlerine sekonder kan akımdaki yavaşlama olduğu düşünülmektedir. Oluşan obstrüksiyon periportal nekroza hatta ciddi olgularda intrahepatik hemoraji, subkapsüller hematoma ve rüptüre neden olur [12]. Hepatositlerde ki apoptozisten sorumlu olduğu bilinen CD95 (APO-1, FAS)'in karaciğer hastalıklarında major patojenik mekanizmada rol aldığı bilinmektedir [13].

Tümör nekrotizan faktör reseptör ailesinden olduğu bilinen CD95 plasenta tarafından üretilmektedir. HELLP sendromlu hastaların hepatositlerinde yüksek oranda tespit edilmiştir [13].

Ayrıca hepatositlerde ki apoptozisten kaspaz 3, 8, 9 enzimleri de sorumlu tutulmuştur. Anaflotoksinler C3a ve C5a'nın artmış plazma konsantrasyonu, azalmış plasental vasküler endotelial büyüme faktörü miktarı, yükselmiş plazma glutatyon peroksidaz seviyeleri HELLP sendromu patogenezini oluşturan diğer mekanizmalar olarak düşünülmektedir [14-17].

2.1.4. Klinik Semptomlar

Klinik olarak HELLP sendromlu hastalarda en sık görülen semptomlar sırasıyla halsizlik, epigastrik ağrı, baş ağrısı, mide bulantısı ve kusmadır [6]. Daha az olarak görülen diğer semptomlar ise sarılık, görme bozuklukları ve asittir [18]. HELLP sendromunun klinik semptomları Tablo 1'de özetlenmiştir [19].

Hastalarda yaygın olarak görülen kırınglık, bulantı, kusma serum aspartat aminotransferaz (AST) ve laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliğinden kaynaklanmaktadır [20]. Hepatoselüler iskemi ve ödem nedeniyle Glisson kapsülünde oluşan gerginlik sağ üst kadranda hassasiyet ve epigastrik ağrıya neden olmaktadır [9].

Tablo 1: HELLP sendromunun klinik semptomları

Klinik Semptomlar	İnsidans (%)
Huzursuzluk	90
Bulantı, Kusma	35-50
Epigastrik ağrı	65-90
Sağ üst kadranda hassasiyet	80
Baş ağrısı	31
Sarılık	5
Yüksek tansiyon	80
Görme bozukluğu	6

HELLP sendromunun erken teşhisi çok önemlidir. Bu nedenle üçüncü trimesterde halsizlik ve genel düşkünlük şikâyeti olan her gebeden tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri istenmelidir. Fizik muayene tamamen normal olabilmekle birlikte sağ üst kadran ağrısı %90 hastada mevcuttur. Ödem spesifik bir bulgu değildir çünkü normal gebeliklerin %30'unda ödem görülebilir. Hipertansiyon ve proteinüri hafif şiddette olabilir veya hiç olmayabilir [12]. Preeklampsi tanısı için sağlıklı nullipar kadınlarda proteinüri ve hipertansiyon kriterleri kullanılsa da HELLP sendromu gelişen %10-15 kadında ve eklampsi gelişen %38 kadında proteinüri tespit edilememiştir [21]. HELLP sendromlu hastalarda yapılan bir diğer çalışmada olguların %9'unda spot idrarda proteinüri yalnızca bir pozitifdir ve %6'luk bir grupta ise proteinüri saptanmamıştır [22].

HELLP sendromu kliniği çok çeşitli şekillerde ortaya çıkabileceğinden tanısı bazen gecikebilmekte ya da yanlış tanı alabilmektedir. Birçok hasta kolesistit, özefajit, hepatit, sistemik lupus eritematozus (SLE) veya idiyopatik trombositopeni olarak takip edilmektedir [23]. Karın ağrısı, kırgınlık, bulantı ve kusma gibi bulguların viral hastalıklarla karıştırılması ciddi morbidite veya anne ölümü ile sonuçlanabilir [18].

2.1.5. Diagnostik Testler

HELLP sendromunun üç ana bulgusu hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısıdır. Hemoliz tanısı, kanda artmış indirekt bilirubin seviyesi, artmış plazma LDH seviyesi, Coombs testi negatifliği, azalmış haptoglobulin düzeyi ve periferik yaymada hemoliz göstergesi olan şistozit, anizositoz, Burr hücrelerinin görülmesiyle konur [12]. Azalmış haptoglobulin seviyesi hematokrit düzeyleri henüz düşmemişken hemolizin habercisi olabilir [24]. Serum transaminaz değerleri 4000 U/L seviyesine kadar çıkabilmekle beraber tipik olarak daha ılımlı bir yükseliş mevcuttur. Sibai ve ark. [6] AST için eşik değeri 70 U/L olarak belirlemiştir. Düşük trombosit sayısı için genel yaklaşım 100.000/ μ L'den küçük ölçümlerin kabulüdür. DİK 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 trombosit sayısı olduğu söylenebilir [12].

2.1.6. Sınıflama

HELLP sendromu, çeşitli araştırmacılar tarafından farklı şekillerde tanımlanmıştır. Hemoliz, karaciğer disfonksiyonu ve trombositopeni üçlüsünün tanı için gerektiği konusunda hem fikir olunmasına rağmen, spesifik kriterler konusunda farklılıklar ortaya konulmaktadır.

Tablo 2’de farklı yazarlar tarafından ileri sürülen üç önemli kriter grubu gösterilmektedir. Bu araştırmacılar, trombosit sayısının 100.000/ μ L’nin altında olması konusunda hemfikir olmalarına rağmen, hemoliz ve karaciğer enzim değişiklikleri konusunda farklılıklar ileri sürmüşlerdir. Weinstein’in orijinal ve genişletilmiş serisindeki hastalarının tümünde, hemoliz ve karaciğer enzim anormallikleri ile ilgili kanıt vardır ancak anormalliklerin derecesi ve gerçek laboratuvar testleri açıkça belirtilmemiştir [4, 25]. Hemolizi tanımlamada Sibai ve ark. [6, 22] karakteristik eritrosit morfolojisi olan anormal periferik yayma ile artmış LDH veya artmış total bilirubin seviyelerini kullanmışlar. Martin ve ark. [22, 26, 27] ise hemolizi tanımlamada LDH yükselmesi varlığında başka bir neden olmaksızın hematokrit seviyesinde düşmeyi veya klinik kanama diyatezini kullanmışlardır. Yine Martin ve ark. [22, 26, 27] HELLP sendromunun tanısında Sibai ve ark. [6] tanı kriterlerindeki kadar yüksek LDH veya karaciğer enzim seviyesini kullanmamışlardır.

Tablo 2: HELLP sendromunda tanı kriterlerinin karşılaştırılması

	Weinstein ve ark. [4]	Sibai ve ark. [22]	Martin ve ark. [26]
Hemoliz	Belirtilmemiş	Anormal periferik yayma, LDH>600 U/L veya T.Bil>1.2	Hematokritte düşme, LDH>164 U/L veya kanama diyatezi
Karaciğer enzim yüksekliği	Belirtilmemiş	AST>70 U/L	AST>48 U/L, ALT>24U/L
Trombositopeni	<100.000/ μ L	<100.000/ μ L	<100.000/ μ L

T.Bil: Total bilirubin, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz

Sınıflandırma sistemleri maternal mortaliteyi, tedavi etkinliğini, sonuçların değerlendirilmesi ve karşılaştırılması için oluşturulmuştur. HELLP sendromu için yaygın olarak kullanılan iki sınıflama sistemi mevcuttur. Bunlar Tennessee ve Mississippi sınıflandırmalarıdır [28].

2.1.6.1. Tennessee Sınıflaması

İlk olarak Tennessee Üniversitesinde Sibai ve ark. tarafından yapıldığı için bu adı almıştır. HELLP sendromunda görülen hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı ile ifade edilen laboratuvar anormalliklerle ilgilidir. Sibai'nin HELLP sendromu tanısı için genel yaklaşımı Tablo 3'de özetlenmiştir. Bu sistemde hastalar bir veya iki anormal değere sahipse parsiyel HELLP sendromu, üç değere birden sahipse tam HELLP sendromu olarak sınıflandırılırlar [6, 8].

Tablo 3: Tennessee sınıflaması

1	Hemoliz için anormal periferik yayma ve hiperbilirubinemi
2	Yükselmiş AST seviyesi (70 U/L)
3	100.000/mm ³ den az trombosit

2.1.6.2. Mississippi Sınıflaması

Mississippi sınıflandırma sisteminde HELLP sendromlu hastalar trombosit sayıları temel alınarak 3 ana gruba ayrılırlar. Trombosit sayısı 50.000/ μ L'nin altında ise şiddetli, 50.000/ μ L'den fazla ve 100.000/ μ L'den az ise orta, 100.000/ μ L'den fazla ve 150.000/ μ L'den az ise hafif trombositopeni olarak tanımlanmıştır. Mississippi Klas 1'de şiddetli trombositopeni, hepatik disfonksiyon (AST ve/veya ALT \geq 70 IU/L) ve hemolizi destekleyen bulgular (LDH \geq 600 IU/L), Klas 2'de orta dereceli trombositopeni, Klas 3'de hafif trombositopeni, hafif hepatik disfonksiyon (AST ve/veya ALT \geq 40 IU/L) ve hemoliz bulguları (LDH \geq 600 IU/L) mevcuttur [28].

Tablo 4: Mississippi sınıflaması

Klas	
1	Trombosit sayısı $\leq 50.000/\mu\text{L}$, AST ve/veya ALT ≥ 70 IU/L, LDH ≥ 600 IU/L
2	$50.000/\mu\text{L} \leq$ Trombosit sayısı $\leq 100.000/\mu\text{L}$, AST ve/veya ALT ≥ 70 IU/L, LDH ≥ 600 IU/L
3	$100.000/\mu\text{L} \leq$ Trombosit sayısı $\leq 150.000/\mu\text{L}$, AST ve/veya ALT ≥ 40 IU/L, LDH ≥ 600 IU/L

Her iki sınıflama sistemi de eksiklikleri olduğundan dolayı ideal değildir. Tennessee sınıflandırmasında gruplar ve sonuçlar arasında ki ayırım zordur ve kortikosteroid tedavisinin faydası gösterilememiştir. Mississippi sınıflandırma sistemi kortikosteroid tedavisini yönetmek ve gebelik sonuçlarını karşılaştırmak için çok kullanışlıdır. Mississippi sınıflandırmasında Klas 3 hastalarda dahil olmak üzere parsiyel hastalık tanımı bulunmamaktadır. Plasenta dekolmanı gibi nedenlerin sebep olduğu tüketim koagülopatisi gibi durumlar inceleme dışı bırakılmıştır. Her iki sınıflandırma da klinisyenlerin karşılaştığı klinik senaryoların çeşitliliğini tarif etmek için yeterli değildir [28].

2.1.7. Ayırıcı Tanı

HELLP sendromunda çoğunlukla gastrointestinal semptomlar olması nedeniyle ayırıcı tanıda hepatit, gastrit, pankreatit, kolesistit ve apandisit kapsayan gastrointestinal hastalıkların göz önüne alınması gerekir. Hekim bu tanıları düşünürken, karaciğer fonksiyonunu gösteren enzim değerlerini ve trombosit sayımını da istemelidir [29]. Hafif hipertansiyon veya ödem gibi belirtiler, hekimin HELLP sendromu ve preeklampsiyi göz önünde bulundurmasını gerektirmektedir. Hepatit sıklıkla daha yüksek bir karaciğer enzim seviyesi ve nadiren HELLP sendromundaki kadar anlamlı trombositopeni ile kendini gösterir. Bu nedenle hepatit gibi gebelikte karaciğer enzimlerini yükselterek tanı güçlüğüne neden olan hastalıklarla ilgili çeşitli makaleler yazılmıştır [30-32].

HELLP sendromunun ayırıcı tanısında idiyopatik trombositopenik purpura (ITP) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) nadiren de olsa düşünülmelidir. 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. HELLP sendromu ve preeklampsi hastalarında trombositopeni olabilir ancak lökosit sayısı ve kompleman seviyeleri normaldir. Otoantikörlerin varlığı SLE'yi düşündürmektedir ancak SLE ile uyumlu glomerüler patolojiyi doğrulamak için renal biyopsi gerekir. Fakat şiddetli trombositopeni varsa, bu rölatif olarak kontrendikasyon teşkil edebilir. Genellikle ITP ve SLE'de HELLP sendromu gibi doğum sonrası tablo gerilemez [33].

Hekimin HELLP sendromunu trombotik trombositopenik purpura (TTP), hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve gebeliğin akut yağlı karaciğerinden (Acute fatty liver of pregnancy=AFLP) ayırması gerekmektedir çünkü farklı prognoz ve tedavileri vardır. Tablo 5'de HELLP Sendromu, TTP, HÜS ve AFLP'nin klinik özelliklerinin karşılaştırılması görülmektedir. HELLP sendromunda primer olarak karaciğer fonksiyonları etkilenmekteyken, TTP'de nörolojik disfonksiyon ve HÜS'de renal bozukluklar bulunmaktadır. Hem TTP hem de HÜS, HELLP sendromuna göre daha az sıklıkta görülmektedir. TTP ve HÜS birlikte ortaya çıkabilir. HÜS'de trombositopenik purpura, hemolitik anemi ve böbrek yetmezliği mevcutken TTP'de klinik tabloya, ateş ve nörolojik tutulum eklenmektedir [33]. Gebelerde TTP ve HÜS vakalarının incelendiği bir derlemede bazı önemli ayırıcı durumlar gösterilmiştir. TTP genellikle antepartum dönemde ortaya çıkar. Ancak vakaların %58'i 24. gebelik haftasından önce görülür. Yayınlanmış TTP ve HÜS vakalarının %10-15'inde, preeklampsi belirtileri vardır. TTP ve HÜS'ün mortalitesi, HELLP sendromuna göre daha yüksektir. TTP ve HÜS'ü olup plazmaferez tedavisi almayan hastalarda mortalite %58-68 oranlarına kadar ulaşabilir [34]. TTP ve HÜS'ün fetal kayıp, erken doğum ve fetal distressi içeren bir dizi obstetrik komplikasyona neden olduğu bildirilmiştir [35]. Gebelik esnasında henüz doğum yapmamış TTP ve HÜS'ü olan hastalarda plazma değişiminin yararlı etkileri gösterilmiştir. HELLP sendromu ve preeklampsi tanıları ile doğum yapan ve klinik olarak düzelmeyen hastalar TTP ve HÜS açısından değerlendirilmelidir [33].

Ayırıcı tanıda yer alan diğer bir önemli hastalık AFLP'dir. AFLP, HELLP sendromuna göre gebeliğin geç dönemlerinde çoğunlukla da üçüncü trimesterde görülmektedir [36, 37]. HELLP sendromu kadar yaygın değildir 5.000-16.000 doğumda bir görülür [37, 38]. HELLP sendromu ve AFLP'nin her ikisi de öncelikli olarak karaciğeri etkilemekle birlikte hasarın büyüklüğü her iki hastalıkta farklılık

göstermektedir. AFLP karaciğer metabolizmasını HELLP sendromuna göre daha kötü etkileyeceğinden belirgin hipoglisemi, amonyak seviyelerinde artma ve pıhtılaşma zamanında uzamaya neden olurken karaciğer enzim anormallikleri HELLP sendromu olan hastalarda daha sık görülmektedir [39].

Tablo 5: HELLP Sendromu, TTP, HÜS ve AFLP'nin klinik özellikleri

	HELLP	TTP	HÜS	AFLP
Primer tutulan organ	Karaciğer	Santral sinir sistemi	Böbrek	Karaciğer
Gebelik yaşı	2. ve 3. trimester	2. trimester	Postpartum	3. trimester
Trombosit sayısı	↓	↓	↓	N/↓
PT/APTT	N	N	N	↑
Hemoliz	+	+	+	-/+
Glukoz	N	N	N	↓
Fibrinojen	N	N	N	↓↓
Kreatinin	N/↑	↑	↑	↑

N: Normal, ↑: Artar, ↓: Azalır, +: var, -: yok

2.1.8. Komplikasyon

HELLP sendromlu hastalarda maternal morbidite değişkenlik göstermektedir. Ciddi morbidite riski maternal bulguların ve laboratuvar anormalliklerin şiddeti ile korelasyon göstermektedir [28].

HELLP sendromunda sonuçlar genellikle iyi olsa da ciddi komplikasyonlarda göreceli olarak yaygındır. Yapılan bir çalışmada hastaların %21'inde DİK, %16'sında ablasyo plasenta, %8'inde ABY, %6'sında akciğer ödemi, %1'inde subkapsüller karaciğer hematomu yine % 1'inde retina dekolmanı gözlenmiştir. Ek olarak hastaların %55'inde kan ve kan ürünü transfüzyon ihtiyacı olmuş, %2 hasta majör intraabdominal kanama nedeniyle tekrar ameliyata alınmış, mortalite oranı ise % 1 olarak bulunmuştur

[6]. Akut respiratuar distres sendromu, sepsis ve inme gibi komplikasyonlar nadir olarak bildirilmiştir [8, 40].

Komplike olmayan HELLP vakalarında serum AST ve ALT değerlerinin yükselmesi çok tipik değildir. AST, ALT yükselişi ile birlikte omuza ve boyuna vuran sağ üst kadranda ağrısı ve hipotansiyon olması hepatik nekroz, subkapsüller hematom ve viral hepatit gibi komplikasyonları düşündürmelidir. Bu bulgulara sahip HELLP sendromlu hastalar ile yapılan çalışmada; görüntüleme yöntemlerinde %45 oranında anormal bulgu saptanmıştır. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme tanı koymada kullanışlı yöntemlerdir [41, 42].

Perinatal mortalite ve morbidite HELLP sendromunda artmıştır. Perinatal mortalite oranları yapılan çalışmalarda %7.4-20.4 arasında değişmektedir. Perinatal mortalite oranı genel olarak 28 hafta ve öncesi gebeliklerde daha yüksektir. Preterm doğum oranı %70'dir ve bunun da %15'i 28 hafta ve öncesi gebeliklere aittir. Respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi, intraserebral hemoraji ve nekrotizan enterokolit gibi akut neonatal komplikasyonlara sık rastlanmaktadır [43].

2.1.9. Tedavi

HELLP sendromu tanısı almış hastaların klinik tablosu progresif kötüleşme göstermektedir. Yüksek maternal mortalite ve morbidite riski olduğundan dolayı bazı otörler acil olarak doğumun gerçekleştirilmesini önermektedir [25]. Bir diğer yaklaşım da sadece 34. haftadan sonra ki gebelik döneminde HELLP sendromu teşhisi konulması durumunda veya multiorgan disfonksiyonu, DİK, renal yetmezlik, ablasyo plasenta şüphesi, fetal distres gibi durumlarda acil doğumun gerçekleştirilmesi gerektiğidir [6, 44]. 34 haftanın altındaki HELLP sendromlu gebelerde anne ve fetüsün durumu güvende ise doğum öncesi kortikosteroid tedavisi uygulanmasını öneren çalışmalarda mevcuttur [45]. Sibai ve ark'nın [43] HELLP sendromlu hastalara yaklaşımı öncelikle teşhis konulur konulmaz yoğun bakım ünitesi ve doğum imkanlarının olduğu bir merkezde tedavi altına alınması yönündedir.

HELLP sendromu teşhisi doğrulandıktan sonra ilk olarak annenin durumunu stabilize edilmeli, fetüsün durumu değerlendirilmeli ve acil doğum gerektiren endikasyon olup olmadığına karar verilmelidir [46]. Şiddetli hipertansiyon antihipertansif ilaçlarla tedavi edilmelidir. Kan basıncı kontrolü için genellikle labetalol, hidralazin, nifedipin, daha şiddetli hastalarda sodyum nitroprusid kullanılır

[47]. Magnezyum sülfat 24-32 hafta arası gebeliklerde konvülzyonları önleme ve fetal beyin koruyucu olarak intravenöz olarak verilir [46].

Aktif kanaması olan trombositopenik hastalara trombosit transfüzyonu yapılmalıdır. Trombosit sayısı 20.000/ μ L'nin altında olan hastalar eğer doğuma alınacaksa aşırı kanamayı önlemek için trombosit transfüzyonu yapılabilir ancak bu aşamada profilaksi eşiği tartışmalıdır. Bu durumda hastaya göre karar vermek veya hematolog önerisi almak yardımcı olabilir [46]. Bazı otörler sezaryen planlanmışsa preoperatif trombosit sayısının 40.000 ila 50.000'den yüksek olması gerektiğini savunmuşlardır [45]. Nöroaksiyal işlemler için minimum trombosit sayısı tartışmalıdır [46].

Doğum ağrısı olan, membran rüptürü olmuş ve baş geliş bebeklerde gestasyonel yaş ne olursa olsun normal vajinal doğum daha uygun bir yöntemdir. Sezaryen genellikle makat geliş veya fetüs ile ilgili sıkıntı var ise gerçekleştirilir. Ancak 30-32 haftadan küçük gebeliklerde serviks indüksiyon için uygun değilse, fetal büyüme geriliği, oligohidroamniyos, ablasyo plasenta gibi bulguların varlığında sezaryen ile doğumun daha tercih edilebilir bir yöntem olduğu belirtilmiştir. Bu gebelerde medikal ajanlarla doğum indüksiyonu yüksek başarısızlık ile sonuçlandığından HELLP sendromlu hastalarda anne ve fetüs açısından komplikasyon riski daha yüksektir [46].

İlk gözlemsel çalışmalar ve küçük çaplı diğer çalışmalar glukokortikoid kullanımının laboratuvar ve klinik parametrelerde hızlı düzelme sağladığını göstermiştir [48-51]. Bu bulgular daha sonra yapılan HELLP sendromlu hastalarda deksametazon uygulamasının maternal sonuçlarda ki düzelmeye etkisini inceleyen geniş, iyi tasarlanmış randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda desteklenmemiştir [52, 53]. Plasebo ve kortikosteroid tedavisinin karşılaştırıldığı 11 yayının derlemesinde gruplar arasında maternal morbidite, mortalite ve perinatal mortalite açısından steroidlerin klinik yararlılığını gösterecek kanıt bulunamamış [54]. Tüm bu bulgulara rağmen bazı araştırmacılar klinik tecrübelerine ve tutarlı sonuçlar gösteren bazı çalışmaları baz alarak trombosit sayısı 100.000/ μ L'nin altında ki hastalara deksametazon kullanımını önermektedirler [28].

Hastaların büyük çoğunda doğum sonrası ilk 24 saat içinde trombosit sayısı normale döner ancak bazı vakalarda doğumdan sonra da trombosit düşüşü devam edebilir [55]. Doğum sonrası 72 saatten uzun süren HELLP sendromunda plazma değişiminin etkili olabileceği gösterilmiştir. Ancak uzamış HELLP sendromu ile birlikte

multiorgan yetmezliği görölen gebelerde plazma değişimi aynı derecede etkili olmayabilir [27].

2.2. Terapötik Plazma Değişimi

2.2.1. Tanım

Aferez; kanın bir komponentinin alınıp, geri kalanının hastaya veya donöre geri verilmesi işlemleri olarak tanımlanmaktadır. Hemaferaz, aferez ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Hemaferaz işlemleri, ilk kez 1666'da Dr. Richard Lower tarafından deneysel olarak köpeklerde uygulanmıştır. Plazmaferaz ise hastanın plazmasının alınıp yerine replasman sıvılarının konulması işlemidir [56]. Terapötik plazma değişimi (TPD) ise replasman sıvısı olarak allojenik plazmanın kullanıldığı plazma değişimi işlemidir. İlk kez 1902'de Fransa ve 1914'de Rusya'da uygulanmıştır [57].

2.2.2. Aferez İşlemlerinin Sınıflaması

Aferez işlemleri uygulanan kişiye ve yapılan aferez işleminin tipine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir [58, 59]

2.2.2.1. Uygulanan Kişiye Göre

1. Terapötik aferez (hastaya tedavi amaçlı işlem yapılması)
 - Sitaferaz
 - Trombositaferaz
 - Sitoredüktif lökoferez
 - Komponent değişimi
 - Terapötik plazma değişimi
 - Eritrosit değişimi
 - Plazma immün modölatör tedavi
 - Lipit aferezi
 - Ekstrakorporeal foto immünoterapi

2. Donör aferez (sağlıklı vericiden kan komponenti toplanması)

- Plazmaferez
- Trombositaferez
- Granülositaferez

2.2.2.2. Aferez Tipine Göre

1. Sitoferez

- Lökoferez
 - Periferik kök hücre aferezi
 - Granülositaferez
 - Lenfositoferez
- Trombositoferez
- Eritrositoferez
- Fotoferez

2. Plazmaferez

3. LDL aferezi

2.2.3. Terapötik Plazma Değişiminin Etki Mekanizması

Terapötik plazma değişiminin esas amacı çeşitli hastalıkların patogeneğinde etkili olan plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması ve geri döndürülmesidir. Plazmada bulunan ve hastalık patogeneğinden sorumlu olan çeşitli proteinlere örnek olarak monoklonal proteinler, kriyoglobulinler, immünkompleksler, lipoproteinler, oto/allo antikorlar ve toksinler verilebilir [59]. Bu plazma proteinleri ve sebep oldukları hastalıklar Tablo 6'da gösterilmiştir [60].

Tablo 6: Plazma proteinleri ve sebep oldukları hastalıklar

Patolojik madde	Hastalık
İmmünglobulinler	Hiperviskozite sendromu Waldenstrom's makroglobulinemisi Multiple myelom
Otoantikolarlar	Myastenia gravis Anti – GBM antikor hastalığı SLE, Sistemik vaskülitler Trombotik trombositopenik purpura
Lipoproteinler	Hiperkolesterolemiler
Dolaşan immünkompleksler	İmmünkompleks glomerülonefritleri SLE, Sistemik vaskülitler Akut greft rejeksiyonları
Proteine bağlı maddeler ve toksinler	Tiroid krizi, Amanita phalloides toksinleri

Plazmaferez işleminde dolaşımdaki otoantikoların veya immün komplekslerin titresinin hızlı düşürülmesi, Multiple myelom ve diğer disproteinemilerde immünglobulin veya immünglobulin komponentlerinin uzaklaştırılması, TTP'de olduğu gibi trombotik faktörlerin uzaklaştırılması, sepsis ve multiorgan yetmezliklerinde rol alan bakteriyel toksinlerin ve inflamatuvar medyatörlerin plazma düzeyinin azaltılması hedeflenmektedir [61].

Plazmaferez ve plazma değişimi iki farklı tekniktir. Plazmaferez iki basamaklı bir işlem olup ilk aşamada kan santrifüj pompası veya filtre ile hücreler ve plazma komponentlerine ayrılırken, ikinci basamakta ayrılmış plazma farklı adsorbanlar içeren kolonlardan geçirilerek seçilmiş bileşenlere ayrılır ve işlenmiş plazma hastaya geri verilir. Plazmaferezde replasman sıvısına gerek olmaz veya minimal kullanılır. Plazma değişimi ise tek basamaklı bir işlem olup kan filtre veya santrifüj pompalarıyla hücre ve plazmaya ayrılır, hücreler hastaya geri verilirken plazma donör plazması veya albüminle

değiştirilir. Plazma değişimi, çözünebilir maddeleri intravasküler kompartmandan direkt olarak uzaklaştırır. Sentez ve katabolizma hızı belirli bir denge halinde olup kompartmanlar arasındaki hareket çok yavaştır. Bu yüzden intravasküler kompartman, çözünebilir içeriği replasman sıvıları ile değiştirilebilen izole bir sistem olarak kabul edilmektedir. Büyük molekül ağırlıklı maddeler, vasküler boşluk ve interstisyum arasında çok yavaş bir hızda denge oluşturduklarından herhangi bir büyük molekül ağırlıklı maddenin plazmadan uzaklaştırılması birinci derece kinetik ile hesaplanabilir. Bundan dolayı tek bir plazma değişim işlemi plazmadaki makro molekül seviyesini %60 oranında azaltır. Plazma değişimi uygulanacak hastanın toplam plazma hacmi=(1-Hematokrit) x (0.07/L x kg) formülü ile hesaplanır.

Plazmaferezin muhtemel etki mekanizmaları: Eksik olan plazma faktörlerinin yerine konulması, inflamatuvar medyatörlerin ortamdan uzaklaştırılması, immün regülasyonun güçlendirilmesi, retikuloendotelyal sistem fonksiyonlarının düzenlenmesidir.

Plazma hacminin 1,5 katı değişim yapıldıktan sonra bazı plazma bileşenlerinde değişiklikler görülür. Fibrinojen ve immün komplekslerde %75-85, immünglobulinlerde ise %65 azalma görülür. Elektrolitler, ürik asit ve bazı proteinler çok fazla etkilenmemektedirler. Hafif eritrosit ve trombosit sayısında azalma görülse de ciddi trombositopeni (<50.000) hastaların %10'unda görülebilir [62]. Bir plazma hacmi kadar plazma değişimi sonrası kan bileşenlerindeki meydana gelen değişiklikler ve 48 saat sonraki düzelme oranları Tablo 7 de gösterilmiştir [62].

Tablo 7: Plazma değişimi sonrası kan bileşenlerindeki değişiklikler

Bileşen	Bazal değerlerde azalma (%)	48 saat sonra düzelme (%)
Pıhtılaşma faktörleri	25-50	60-100
Fibrinojen	63	65
İmmünoglobulinler	63	45
Paraproteinler	30-60	Değişken
Karaciğer enzimleri	55-60	100
Bilirubin	45	100
Kompleman C3	63	60-100
Trombosit	25-30	75-100

2.2.4. Terapötik Plazma Değişim Yöntemleri

Plazma değişiminde, plazma santrifüj veya filtrasyon ile ayrılır. Santrifüj tekniği ile tam kan özgül ağırlık farkı esasına göre bileşenlerine ayrılır. Tek damar yolu ile basit uygulanabilen ve sıklıkla kan bankalarında kan şekilli elemanlarının ayrılması için kullanılan bir tekniktir. Santrifüj tekniği aralıklı ve devamlı olabilir. Aralıklı santrifüj yöntemiyle kan ardışık olarak bileşenlerine ayrılarak, işlem planlanan volüm çekilene kadar devam edilir. Avantajları işlemin basit olması, tek periferik venöz damar yoluna ihtiyaç olması ve aletlerin taşınabilir olmasıdır. Dezavantajları işlemin 4 saatten fazla sürmesi ve gerekli ekstrakorporeal kan hacminin rölatif olarak fazla olmasıdır. Devamlı santrifüj işlemi sırasında ise kan sürekli eritrosit, lökosit, trombosit ve plazma katmanlarına ayrılır. İstenmeyen bileşenler uzaklaştırıldıktan sonra, kalanlar replasman sıvısı ile birlikte hastaya geri verilir. Devamlı santrifüj tekniği hızlı olup bir çok işlem (anti-koagülasyon, toplama işlemleri ve sıvı replasmanı) otomatik yapılır. Dezavantajları yüksek maliyet, aletlerin zor taşınması ve iki lümenli kateter veya iki venöz damar yolu ihtiyacının olmasıdır [61].

Membran filtrasyon tekniği santrifüj yöntemine alternatif olarak yoğun bakım ünitelerinde kullanılabilir bir yöntemdir. Hastanın venöz kanı tercihen santral kateterden 50-200 ml/dakika hız ile bir filtreye pompalanır. Bu membranlar sadece plazmanın geçişine izin veren 0,2-0,6 µm çapa sahiptir. Plazma sürekli ölçülüp toplanarak infüzyon hızı intravasküler volüme göre manuel veya otomatik olarak hesaplanır. Minimum ekipman gereken bir işlem olup hemodiyaliz aleti ile yapılabilir. Akut böbrek yetmezliği olan hastalara aynı anda, aynı aletle hem hemodiyaliz, hem de plazmaferez işlemi uygulanabilir. Plazma 30-50 ml/dakika hızıyla ayrıldığı için membran filtrasyon işlemi için 3 saatten daha az süre gerekmektedir. Dezavantajı yapay membrandan geçiş sırasında kompleman ve lökositlerin aktifleşmesi ve geniş venöz kateter ihtiyacının olmasıdır. Avantajları ise santrifüj işlemi kadar güvenli, etkili ve maliyetinin daha düşük olmasıdır [61].

2.2.5. Terapötik Plazma Değişim Süresi ve Sıklığı

Standart protokollerde genellikle hesaplanan plazma hacminin 1-1.5 katı kullanılır. Bu uygulama ile tek seansta plazmadan temizlenmek istenen patolojik

proteinlerin ortalama %60'ı (%50-80) uzaklaştırılmış olur. Çeşitli durumlarda, hesaplanan hacmin 2-3 katına çıkılabilir [60, 63].

Toplam plazma değişim sayısı ve sıklığından çeşitli klinik durumlarda ki hastaların ne kadar yarar göreceği bilinmemektedir. Plazma değişim sıklığı ve değiştirilecek olan plazma hacmi, klinik yanıtı göre hastadan hastaya değişiklik gösterebilir (Tablo 8). Plazma değişim süresi, laboratuvar verileri ve klinik durum göz önüne alınarak, ayarlanmalı ve kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir.

Tedavinin etkinliği işlenen kan hacmine, her işlemde değiştirilen plazmanın hacmine, yapılan işlemlerin toplam sayısına, işlemlerin sıklığına ve hücreler veya plazma bileşenlerinin mobilize olabilme, dengelenme ve tekrar sentezlenme hızlarına bağlıdır. TPD öncesi ve sonrası hastadan alınan örnekler plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörlerin hangi oranda uzaklaştırıldığı hakkında bilgi verebilir [63].

Tablo 8: Terapötik plazma değişiminde tedavi süreleri

Bileşen	Tedavi hacmi(ml/kg)	Tedavi aralığı (saat)	Sonlandırma kriteri
TTP	40	24	Remisyona kadar
Paraproteinler	40-60	24	Cevap alana kadar
Otoantikörler	40-60	24-48	4-6 işlem
İmmünkompleksler	40-60	24-48	Cevap alana kadar
Kriyoproteinler	40-60	24-48	Cevap alana kadar
Toksinler	40-60	24-72	Cevap alana kadar

2.2.6. Terapötik Plazma Değişim Endikasyonları

TPD işlemi nörolojik, hematolojik, immünolojik hastalıklarda ve böbrek hastalıklarında yaygın kullanılmaktadır. TPD işlemi yapılan olguların çoğunluğunu TTP, myastenia gravis ve Guillain-Barre sendromu oluşturmaktadır. Hematolojik hastalıklar içinde TPD'ye en iyi yanıt veren hastalık ise TTP'dir [64]. Amerikan kan bankaları birliğinin (American Association of Blood Banks=AABB) ve Amerikan aferez derneğinin (American Society For Apheresis=ASFA) ayrı ayrı, fakat birbirine benzer yapmış olduğu sınıflamalar halen yaygın olarak kullanılmaktadır [65-67]. Bu sınıflamalar Tablo 9'da gösterilmiştir. Buna göre:

Kategori I: Primer veya standart tedavi

Kategori II: Kabul edilebilir yan tedavi

Kategori III: Standart tedaviye dirençli hastalarda denenebilir tedavi

Kategori IV: Kontrollü çalışmalarda etkisiz bulunmuş olduğunu ifade etmektedir [66].

Tablo 9: AABB ve ASFA'nın kategorilerine göre plazma değişim endikasyonları

HASTALIK	AABB	ASFA
Guillain-Barre sendromu	I	I
HELLP sendromu (doğum sonrası)	II	II
Myastenia gravis	I	I
Eaton-Lambert sendromu	II	I
Hiperviskozite sendromu (Multiple myelom)	I	II
Multiple Skleroz	III	III
TTP	I	I
Otoimmün hemolitik anemi	III	III
Amiyotrofik lateral skleroz	IV	IV
HÜS	II	II
Kriyoglobulinemi	I	I
Goodpasture sendromu	I	I
Hiperkolesterolemi	I (seçilmiş vaka)	I
Vaskülitler	II	II
İlaç yüksek dozajı ve zehirlenmeleri	II	II
Şizofreni	IV	IV

2.2.7. Terapötik Plazma Değişiminde Kullanılan Replasman Sıvıları

Plazma değişim işlemi ile vücuttan uzaklaştırılan sıvının neden olacağı hipovolemiyi önlemek için yerine konması gereklidir. Bu amaçla serum fizyolojik, albümin, taze donmuş plazma ve hidroksietil starch (HES) başlıca kullanılan replasman sıvılarıdır [60, 68]. Terapötik plazma değişiminde kullanılan replasman sıvısı ise allojenik plazmadır [63].

Albümin güncel olarak, çoğu merkezde kullanılmakta olan replasman sıvısıdır [69]. Albümin %5 solüsyon olarak tek başına veya %0.9 serum fizyolojik ile karışım şeklinde kullanılır [63]. Virüs bulaşma riskinin olmaması ve anafilaksi riskinin minimal olması en önemli avantajlarıdır. Hiperonkotik olması nedeniyle göreceli dilüsyonel anemiye neden olması, prekallikrein aktive edici faktör varlığına bağlı hipotansif ataklar oluşturması, pıhtılaşma faktörlerinin azalmasına bağlı koagülopati gelişebilmesi, pirojenik reaksiyonlara neden olması ve pahalı bir ürün olması ise başlıca dezavantajlarıdır [60, 67].

Taze donmuş plazma (TDP) kullanımı ile vücut dışına alınan plazma proteinlerinin replasmanı sağlanmış olur. Bu nedenle pıhtılaşma faktörlerinin ve immünglobulinlerin eksikliğine sebep olmamaktadır [60, 63, 68]. Özellikle TTP ve karaciğer hastalığı olanlarda tercih edilmektedir [63]. Ucuz ve idamesinin kolay olması ise en önemli avantajlarıdır. Enfeksiyon riski, sitrata bağlı hipokalsemi ve parestezi oluşması, kas krampları, ürtiker, ender olarak anafilaktoid reaksiyon riski dezavantajları olarak sayılabilir [60, 63, 68].

2.2.8. Terapötik Plazma Değişiminin Komplikasyonları

Günümüzde yeni kuşak modern otomatik aferez cihazlarının kullanılması nedeniyle komplikasyonlar çok nadir izlenmektedir. Reaksiyonlar hafif, orta, ciddi ve fatal olarak sınıflandırılabilir. Hafif reaksiyonlar müdahale gerektirmez. Orta şiddetli reaksiyonlar işlemde aksama meydana getirebilir ve hastanın konforunu sağlamak açısından tıbbi müdahale gerektirebilir. Ciddi reaksiyonlar ise işlemin sonlandırılmasını gerektiren ve hastanın klinik durumunda kritik değişime neden olan reaksiyonlardır. İşlem sırasında veya 24 saat içerisinde aferez işlemi ile ilişkili ölüm, fatal reaksiyon olarak sınıflandırılır [68]. Yeterli kan akımını sağlayabilmek için kalın çaplı iğneler ile damarlara girilmesi özellikle damar yapıları ince olan kadın ve çocuklarda damar yırtılması, hematom gibi komplikasyonların gelişmesine yol açabilmektedir. Bir diğer yan etki de antikoagülan olarak kullanılan sitrat solüsyonlarının yarattığı toksisitedir. Özellikle işlem süresinin uzun olduğu veya işlenen kan hacminin fazla olduğu durumlarda önemli miktarda sitrat kullanılmakta ve kalsiyumu bağlayan sitrat hastalarda uyuşma, kalpte ritim bozuklukları, kas krampları gibi yan etkilere yol açabilmektedir [63]. Bu yan etkileri azaltmak için oral veya parenteral kalsiyum kullanılmaktadır. Aferez işlemlerinin sık tekrarlanması yan etki olarak trombosit,

lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalmaya yol açabilir [63]. Ciddi anafilaktik reaksiyonlar gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilmektedir. Tüm komplikasyonlar göz önüne alındığında ölüm insidansı %0.03-0.05 olarak bildirilmektedir [60, 63, 68]. Hastalarda gelişebilecek komplikasyonlar Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10: Plazmaferezin komplikasyonları

1. Vazovagal ve hipovolemik reaksiyonlar: Hipotansiyon, Solunum sıkıntısı
2. Sitrat toksisitesine bağlı hipokalsemik reaksiyonlar
3. Pıhtılaşma anormallikleri
4. Transfüzyon reaksiyonları
5. Enfeksiyon
6. İlaçların uzaklaştırılması
7. Kateter ile ilgili sorunlar
8. Damar yolu ile ilgili sorunlar: Damarın yırtılması, hematom
9. Hava embolisi
10. Mekanik hemoliz
11. Trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalma

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'nun 2015/4-11 sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmamıza İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Reanimasyon Yoğun Bakım'da Ocak 2011 ile Aralık 2015 yılları arasında postpartum dönemde yatan obstetrik hastalardan HELLP sendromu tanısı almış 74 hastanın bilgileri retrospektif olarak tarandı ve değerlendirildi. Terapötik plazma değişimi yapılan, HELLP sendromu düşündüren anormal periferik yayma bulgusu olan 27 hasta çalışmaya dahil edildi. Terapötik plazma değişimi yapılmayan 47 hasta çalışma dışı bırakıldı. Mikroanjiopatik hemolitik anemiye neden olan; TTP, HÜS, AFLP, preeklampsi, eklampsi gibi hastalıklar ayırıcı tanıda kullanıldı. ADAMTS13 teknik yetersizlik nedeniyle değerlendirilemedi.

Hasta takibinde yoğun bakım arşivimizde ki hasta gözlem formları ile hastane bilgi yönetim sisteminde (Enlil, Can Eroğlu Bilgi Sistemleri İnşaat San. ve Tic. Ltd. Şti, v2.16.11, 2016) ki veriler kullanıldı. Hastaların mortalite skorlama sistemleri, bilinç durumları, mekanik ventilatör ihtiyaçları, ihtiyaç duydukları oksijen miktarı (L/dk), vital bulguları, fizik muayene bulguları, yapılan invaziv ve noninvaziv işlemler, kullanılan kan ve kan ürünleri her gün gözlem kâğıdına not edilmişti. Ayrıca hastaların günlük kan gazı, tam kan sayımı, biyokimyasal değerleri ve periferik yayması incelenmiş ve bu testler her terapötik plazma değişimi öncesi ve sonrası tekrarlanmıştı.

Çalışmaya alınan 27 hastanın yaş, gebelik sayısı, gebelik haftası, doğum şekli, doğum için uygulanan anestezi yöntemi kaydedildi. Hastaların yoğun bakımımıza yatış anındaki değerleri; giriş değerleri, ilk plazma değişimi yapılmadan önceki değerleri; terapötik plazma değişimi öncesi değerleri, son plazma değişimi tamamlandıktan sonraki değerleri; terapötik plazma değişimi sonrası değerleri olarak adlandırıldı. Yatan tüm hastaların giriş, terapötik plazma değişimi öncesi ve sonrası dönemlerde bilinç

durumu, mekanik ventilasyon ihtiyacı, kalp atım hızı (KAH), oksijen saturasyonu (SpO₂), sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB) ve ortalama arter basınçları (OAB) gibi hemodinamik parametreleri, hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), platelet (Plt), beyaz küre (White Blood Cell=WBC), protrombin zamanı (Protrombin Time=PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (Activated Partial Tromboplastin Time=APTT), uluslar arası düzeltme oranı (International Normalized Ratio=INR), gibi hematolojik parametreleri AST, ALT, LDH, total bilirubin (T.Bil), direkt bilirubin (D.Bil), kan üre azotu (Blood Urea Nitrogen=BUN), kreatinin (Kre) gibi biyokimyasal parametreleri kaydedildi. Mortalitenin tahmin edilebilmesi açısından yatan tüm hastaların giriş Glasgow Koma Skalası (GKS), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) skoru, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skoru hesaplandı. Hastaların kan ve kan ürünü ihtiyaçları, plazma değişim seans sayısı, hemodiyaliz veya hemofiltrasyon ihtiyacı, yoğun bakımda kalış süreleri, reoperasyon, yara yeri enfeksiyonu, DİK, ABY, akciğer ödemi, beyin ödemi, kafa içi kanama, konvülzyon, hepatik nekroz ve subkapsüller hematom gibi gelişebilecek komplikasyonlar ile hastaların mortalite ve morbidite oranları kayıt altına alındı.

Terapötik plazma değişimi yapılması planlanan HELLP sendromlu hastalara trombosit sayısı 100.000/ μ L'nin üstüne çıkana kadar 12 saatte bir 10 mg deksametazon tedavisi rutin olarak uygulandı. Hipertansif seyreden hastalara antihipertanif tedavi verildi. İnternal juguler veya subklaviyan çift lümenli diyaliz katateri takıldı. Bir seansta kullanılacak plazma hacmi: tahmini plazma volümü=0.07x(kg)x(1-hematokrit) formülüyle hesaplandı. Trombosit sayısı 100.000/ μ L üzerine çıkana kadar ve LDH normal düzeye inene kadar günlük terapötik plazma değişimi işlemine devam edildi. Terapötik plazma değişimi işleminde replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma kullanıldı. Terapötik plazma değişim işlemi SpectraOptia® Apheresis System (Terumo BCT, Colorado, USA) ve Fresenius COM-TEC® (Fresenius Hemocare, Homburg, Germany) cihazları ile yapıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS (Statistical Package For Social Science) 22.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Veriler ortama (standart sapma) ile verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. Sayısal bağımlı grupların karşılaştırılmasında ise Cochran's Q testi kullanıldı. Grupların ikişerli

karşılaştırılmasında ise sırasıyla Bonferonni düzeltilmeli Wilcoxon işaretli sıra testi ile Bonferonni düzeltilmeli McNemar's testi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Reanimasyon Yoğun Bakım'da retrospektif olarak yapılan taramada; 74 HELLP sendromlu hastadan terapötik plazma değişimi uygulanmış 27 hasta dahil edildi.

Hastalarımızın yaş ortalaması 29.85 ± 5.77 olarak bulundu. Hastalarımızın 10'u (%37) primipar, 17'si (%63) multipar olarak bulundu. Multipar hastaların ortalama doğum sayısı 3.94 ± 1.81 olarak saptandı. 27 hastamızın 6'sı (%22.2) normal vajinal yolla, kalan 21 (%77.8) hasta sezaryen ile doğum yapmıştır. Gebelik haftası yönünden değerlendirilen hastaların 22'si (%81.5) üçüncü trimesterde, 5'i (%18.5) ikinci trimesterde doğum yapmış olup ortalama gebelik haftası değeri 31.00 ± 5.46 olarak bulundu.

Postpartum giriş değerleri esas alınarak hesaplanan APACHE II skoru 18.74 ± 7.46 , SOFA skoru 8.03 ± 3.63 , GKS 10.22 ± 5.3 olarak kaydedildi.

Hastaların giriş ile TPD öncesi hemodinamik verileri karşılaştırıldığında TPD öncesinde KAH ve SAB değerlerindeki artma ve SpO₂ değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). DAB ve OAB değerlerindeki artma ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Giriş ve TPD öncesi hemodinamik verileri ortalama, standart sapma ve p değeri ile birlikte Tablo 11'da gösterilmiştir.

Tablo 11: Giriş ile TPD öncesi hemodinamik verilerin karşılaştırılması

	Giriş (Ort ± SS)	TPD öncesi (Ort ± SS)	p değeri
KAH (atım/dk)	101.30±22.34	119.44±21.23	<0.001
SAB (mm/Hg)	147.59±27.12	167.59±21.68	0.001
DAB (mm/Hg)	85.56±18.47	87.41±16.02	0.064
OAB (mm/Hg)	105.85±20.26	114.11±15.92	0.880
SpO₂ (%)	98.33±1.86	89.59±8.25	<0.001

Hastaların giriş ile TPD sonrası hemodinamik verileri karşılaştırıldığında KAH, SAB, DAB, OAB, SpO₂ değerlerinde ki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Giriş ve TPD sonrası hemodinamik verileri ortalama, standart sapma ve p değeri ile birlikte Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Giriş ile TPD sonrası hemodinamik verilerin karşılaştırılması

	Giriş (Ort ± SS)	TPD sonrası (Ort ± SS)	p değeri
KAH (atım/dk)	101.30±22.34	88.74±17.89	0.403
SAB (mm/Hg)	147.59±27.12	139.63±22.40	0.662
DAB (mm/Hg)	85.56±18.47	79.26±14.39	0.064
OAB (mm/Hg)	105.85±20.26	99.19±15.83	0.231
SpO₂ (%)	98.33±1.86	97.11±2.22	0.459

Hastaların TPD öncesi ile TPD sonrası hemodinamik verileri karşılaştırıldığında TPD sonrasında KAH, SAB, OAB değerlerindeki azalma ve SpO₂ değerlerindeki artma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$), DAB değerlerindeki azalma ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). TPD öncesi ve TPD sonrası hemodinamik verileri ortalama, standart sapma ve p değeri ile birlikte Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13: TPD öncesi ile TPD sonrası hemodinamik verilerin karşılaştırılması

	TPD öncesi (Ort ± SS)	TPD sonrası (Ort ± SS)	p değeri
KAH (atım/dk)	119.44±21.23	88.74±17.89	<0.001
SAB (mm/Hg)	167.59±21.68	139.63±22.40	<0.001
DAB (mm/Hg)	87.41±16.02	79.26±14.39	0.064
OAB (mm/Hg)	114.11±15.92	99.19±15.83	<0.001
SpO₂ (%)	89.59±8.25	97.11±2.22	<0.001

Hastaların giriş ile TPD öncesi hematolojik laboratuvar verileri karşılaştırıldığında TPD öncesi Hb, Hct, Plt, değerlerindeki azalma ve WBC, PT, APTT, INR değerlerindeki artma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Giriş ve TPD öncesi hematolojik laboratuvar verileri ortalama, standart sapma ve p değeri ile birlikte Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14: Giriş ile TPD öncesi hematolojik verilerin karşılaştırılması

	Giriş (Ort ± SS)	TPD öncesi (Ort ± SS)	p değeri
Hb (g/dl)	10.39±1.85	7.23±1.56	<0.001
Hct (%)	30.43±5.17	21.40±4.74	<0.001
Plt (/L)	84.85±62.20	42.56±20.80	0.010
WBC (/L)	15.53±6.38	19.47±6.46	0.003
PT (sn)	13.66±3.95	18.23±17.70	0.001
APTT (sn)	33.59±10.76	70.42±54.27	<0.001
INR	1.16±0.34	1.73±2.39	0.004

Hastaların giriş ile TPD sonrası hematolojik laboratuvar verileri karşılaştırıldığında TPD sonrası Plt değerindeki artma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Hb, Hct, WBC, PT, APTT, INR değerlerinde ki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Giriş ve TPD sonrası hematolojik laboratuvar verileri ortalama, standart sapma ve p değeri ile birlikte Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15: Giriş ile TPD sonrası hematolojik verilerin karşılaştırılması

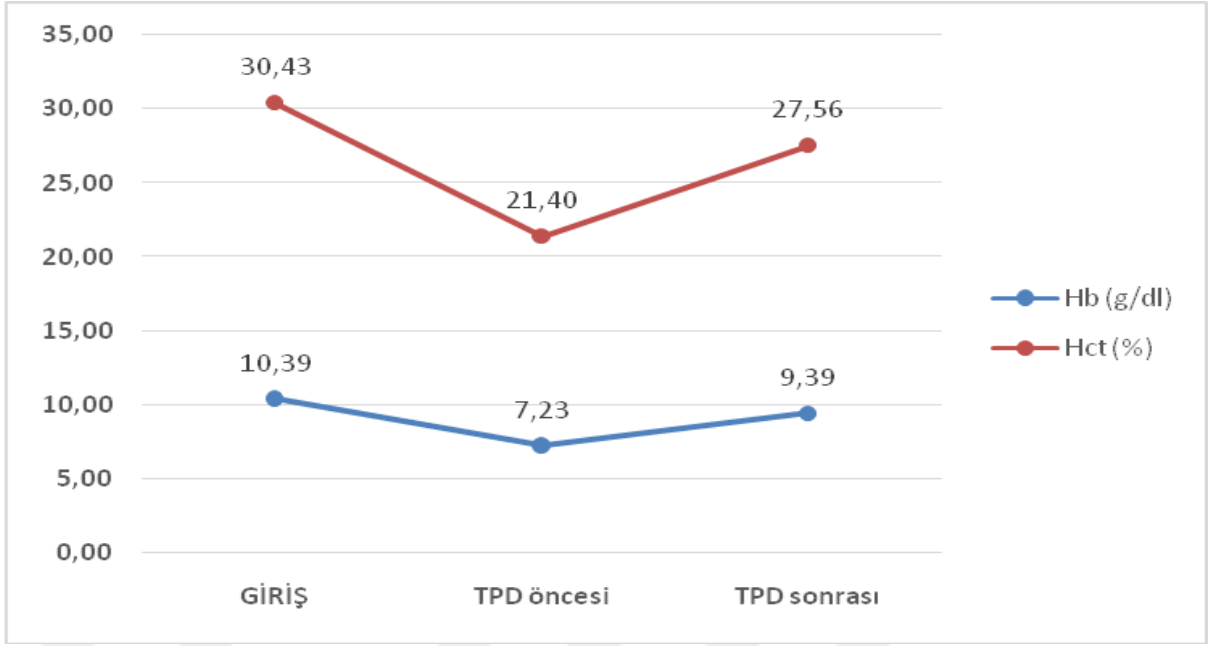
	Giriş (Ort ± SS)	TPD sonrası (Ort ± SS)	p değeri
Hb (g/dl)	10.39±1.85	9.39±1.22	0.231
Hct (%)	30.43±5.17	27.56±3.63	0.124
Plt (/L)	84.85±62.20	146.74±85.41	0.019
WBC (/L)	15.53±6.38	12.93±3.75	0.170
PT (sn)	13.66±3.95	15.43±17.92	0.267
APTT (sn)	33.59±10.76	30.94±10.09	1.000
INR	1.16±0.34	1.48±2.43	0.353

Hastaların TPD öncesi ile TPD sonrası hematolojik laboratuvar verileri karşılaştırıldığında TPD sonrası Hb, Hct, Plt değerlerindeki artma ve WBC, PT, APTT, INR değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). TPD öncesi ve TPD sonrası hematolojik laboratuvar verileri ortalama, standart sapma ve p değeri ile birlikte Tablo 16’de gösterilmiştir.

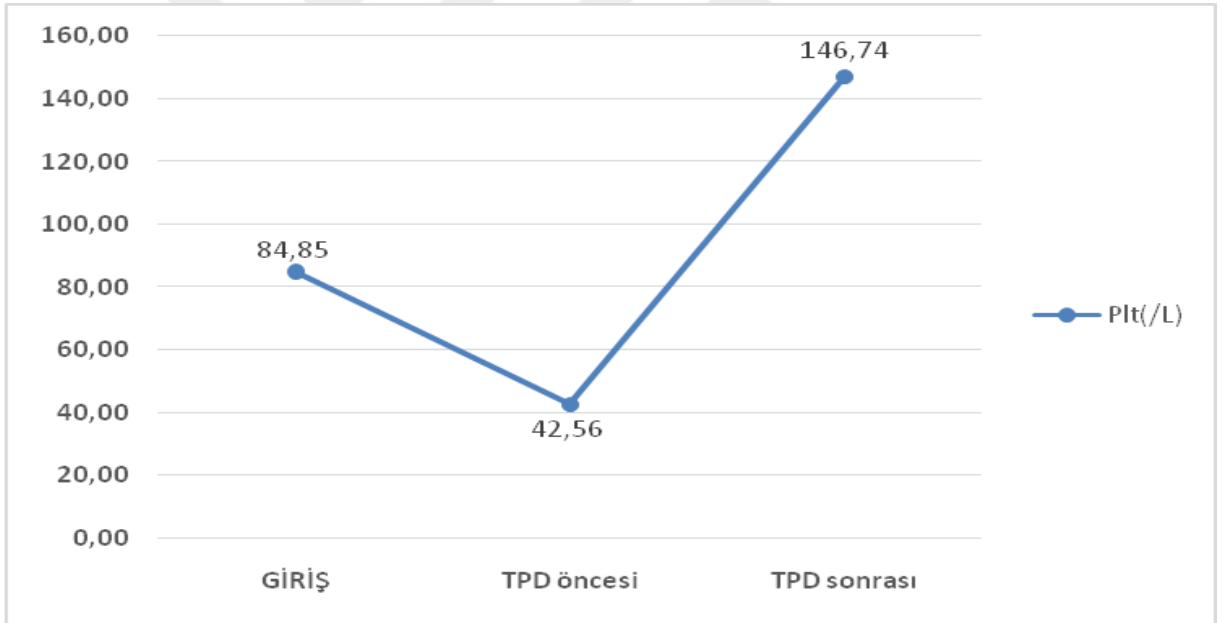
Tablo 16: TPD öncesi ile TPD sonrası hematolojik verilerin karşılaştırılması

	TPD öncesi (Ort± SS)	TPD sonrası (Ort ± SS)	p değeri
Hb (g/dl)	7.23±1.56	9.39±1.22	<0.001
Hct (%)	21.40±4.74	27.56±3.63	<0.001
Plt (/L)	42.56±20.80	146.74±85.41	<0.001
WBC (/L)	19.47±6.46	12.93±3.75	<0.001
PT (sn)	18.23±17.70	15.43±17.92	<0.001
APTT (sn)	70.42±54.27	30.94±10.09	<0.001
INR	1.73±2.39	1.48±2.43	<0.001

Çalışmaya dahil ettiğimiz tüm hastalarımızın giriş, TPD öncesi ve TPD sonrası hemoglobin ve hematokrit değerlerinin ortalamasında meydana gelen değişiklikler Grafik 1’de, trombosit değerlerinin ortalamasında meydana gelen değişiklikler ise Grafik 2’de özetlendi.



Grafik 1: Hb ve Hct değerlerinin ortalamasında meydana gelen değişiklikler



Grafik 2: Plt değerlerinin ortalamasında meydana gelen değişiklikler

Hastaların giriş ile TPD öncesi biyokimyasal laboratuvar verileri karşılaştırıldığında TPD öncesi BUN ve Kre değerlerindeki artma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). AST, ALT, LDH, T.Bil, D.Bil değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmadı ($p > 0,05$). Giriş ve TPD öncesi biyokimyasal laboratuvar verileri ortalama, standart sapma ve p değeri ile birlikte Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17: Giriş ile TPD öncesi biyokimyasal verilerin karşılaştırılması

	Giriş (Ort ± SS)	TPD öncesi (Ort ± SS)	p değeri
AST (IU/L)	795.3±1549.8	888.26±1536.29	0.231
ALT (IU/L)	482.56±1058.47	504.67±1052	0.588
LDH (IU/L)	2033.59±3391.44	2254.19±3340.94	0.267
T.Bil (mg/dl)	4.52±6.61	6.11±7.17	0.105
D.Bil (mg/dl)	2.88±5.69	3.95±5.96	0.105
BUN (mg/dl)	23.22±22.39	46.19±47.40	<0.001
Kre (mg/dl)	1.41±1.41	2.22±2.13	<0.001

Hastaların giriş ile TPD sonrası biyokimyasal laboratuvar verileri karşılaştırıldığında TPD sonrası AST, ALT, LDH, T.Bil, D.Bil değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). BUN ve Kre değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0,05$). Giriş ve TPD sonrası biyokimyasal laboratuvar verileri ortalama, standart sapma ve p değeri ile birlikte Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18: Giriş ile TPD sonrası biyokimyasal verilerin karşılaştırılması

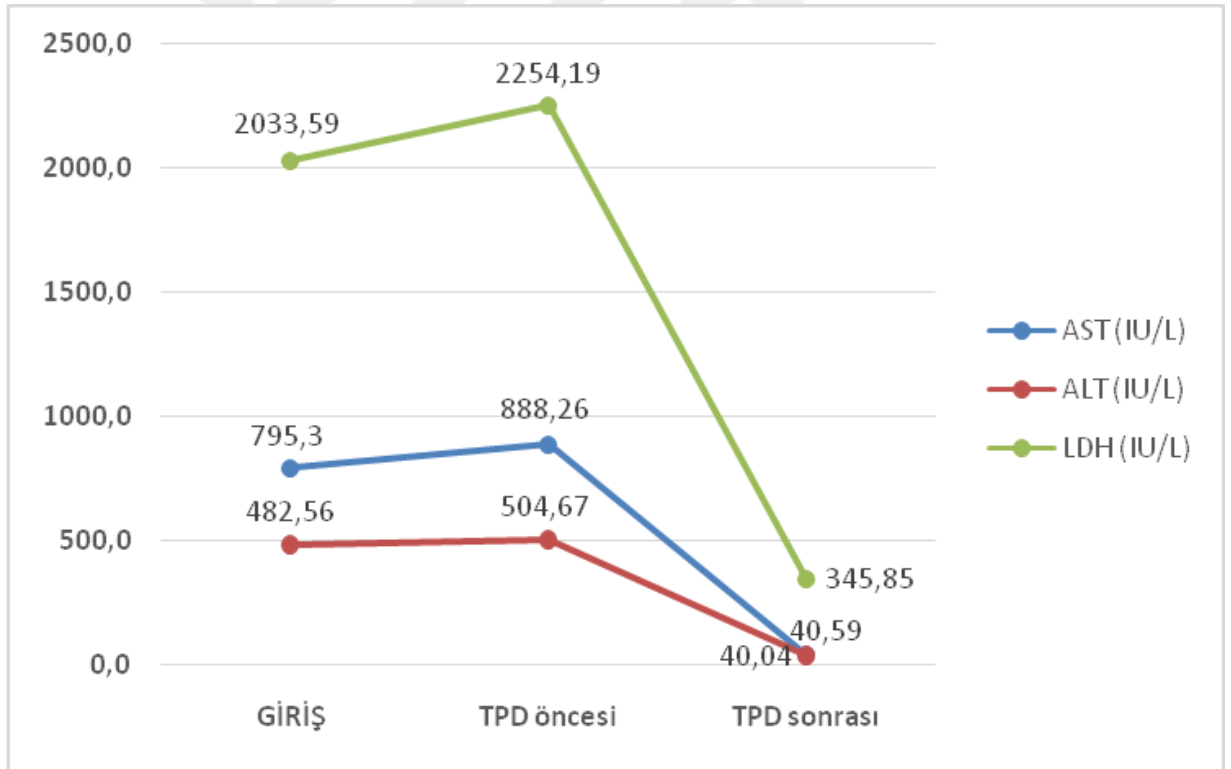
	Giriş (Ort ± SS)	TPD sonrası (Ort ± SS)	p değeri
AST (IU/L)	795.3±1549.8	40.59±24.86	<0.001
ALT (IU/L)	482.56±1058.47	40.04±26.90	<0.001
LDH (IU/L)	2033.59±3391.44	345.85±172.49	<0.001
T.Bil (mg/dl)	4.52±6.61	1.53±1.54	0.003
D.Bil (mg/dl)	2.88±5.69	0.77±1.08	0.003
BUN (mg/dl)	23.22±22.39	33.85±28.04	0.353
Kre (mg/dl)	1.41±1.41	1.49±1.55	0.742

Hastaların TPD öncesi ile TPD sonrası biyokimyasal laboratuvar verileri karşılaştırıldığında TPD sonrası AST, ALT, LDH, T.Bil, D.Bil, BUN, Kre değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). TPD öncesi ve TPD sonrası biyokimyasal laboratuvar verileri ortalama, standart sapma ve p değeri ile birlikte Tablo 19’de gösterilmiştir.

Tablo 19: TPD öncesi ile TPD sonrası biyokimyasal verilerin karşılaştırılması

	TPD öncesi (Ort ± SS)	TPD sonrası (Ort ± SS)	p değeri
AST (IU/L)	888.26±1536.29	40.59±24.86	<0.001
ALT (IU/L)	504.67±1052	40.04±26.90	<0.001
LDH (IU/L)	2254.19±3340.94	345.85±172.49	<0.001
T.Bil (mg/dl)	6.11±7.17	1.53±1.54	<0.001
D.Bil (mg/dl)	3.95±5.96	0.77±1.08	0.003
BUN (mg/dl)	46.19±47.40	33.85±28.04	0.001
Kre (mg/dl)	2.22±2.13	1.49±1.55	<0.001

Çalışmaya dahil ettiğimiz tüm hastalarımızın giriş, TPD öncesi ve TPD sonrası AST, ALT, LDH değerlerinin ortalamasında meydana gelen değişiklikler Grafik 3'de gösterilmiştir.



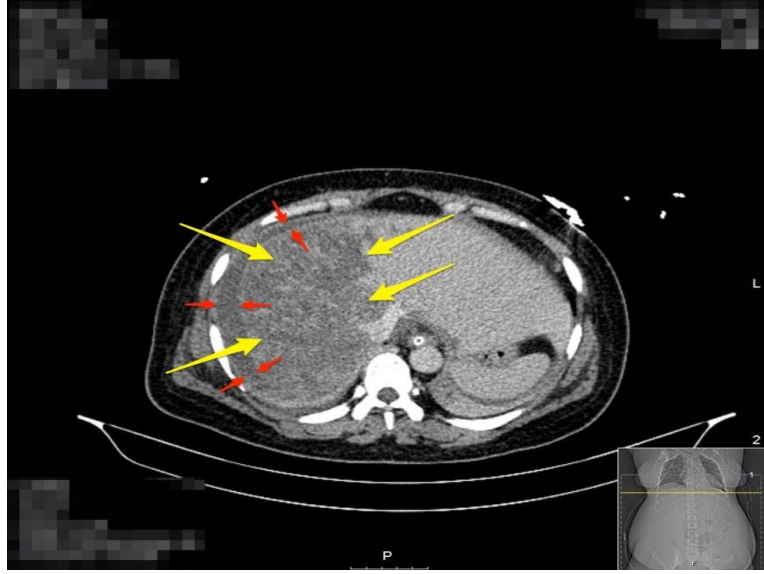
Grafik 3: AST, ALT ve LDH değerlerinde meydana gelen değişiklikler

Postpartum dönemde yoğun bakıma yatış esnasında 11 (%40.7) hastada bilinç kapalı ve mekanik ventilasyon ihtiyacı mevcuttu. Takibimiz sırasında bir hasta daha henüz terapötik plazma değişimi işlemi başlanmamışken akciğer ödemi gelişmesi ve bilincin kapanması üzerine entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Terapötik plazma değişimi sonrası 3 (%11.1) hastamızda bilinç kaybı ve mekanik ventilasyon ihtiyacı devam etmekteydi.

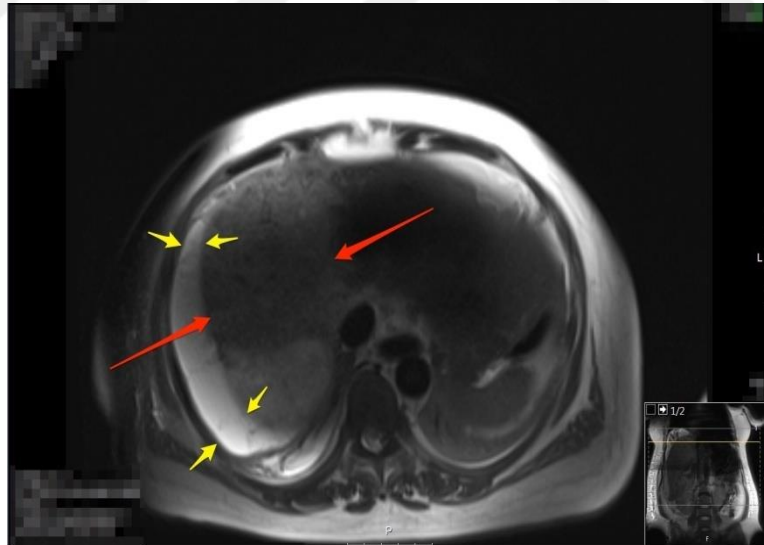
Takibimiz sırasında hastalarımızın 24'ünde (%88.9) kan ve kan ürünü transfüzyon ihtiyacı doğmuştur. Tedavi süresince kullanılan ortalama eritrosit süspansiyonu 4.25 ± 4.19 ünite, taze donmuş plazma 1.14 ± 1.65 ünite, tam kan 0.25 ± 0.71 ünite, trombosit aferezi 1.18 ± 2.60 ünite, havuz trombosit 0.40 ± 0.79 ünitedir. Hastalara yoğun bakımda uygulanan terapötik plazma değişimi seans sayısı ortalama 4.92 ± 3.31 bulunmuştur.

Çalışmaya alınan hastaların reanimasyon yoğun bakımda ortalama yatış süreleri 9.14 ± 8.97 gündü. Hastalar gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirildiklerinde; 11'inde (%40.7) ABY, 4'ünde (%14.8) akciğer ödemi, 3'ünde (%11.1) DİK, 2'sinde (%7.4) konvülzyon, 1'inde (%3.7) intrakraniyal kanama ve serebral ödem gelişti. 1 (%3.7) hastamızda da karaciğer nekrozu ve subkapsüller hematom görüldü (Resim 1, 2).

3 (%11.1) hastamızda yeniden operasyon ihtiyacı oldu. Hastalarımızın hiçbirinde yara yeri enfeksiyonu gelişmedi. 2 (%7.4) hastamız da yoğun bakım takibi esnasında kaybedilmiştir.



Resim 1: Hastamızda gelişen hepatik nekroz ve subkapsüller hematomaun bilgisayarlı tomografi görüntüsü.



Resim 2: Hastamızda gelişen hepatik nekroz ve subkapsüller hematomaun MR görüntüsü.

5. TARTIŞMA

Martin ve ark. [70] HELLP sendromlu hastalarda postpartum dönemde 48 saate kadar laboratuvar değerlerinde bozulmanın devam edebileceğini belirtmiştir. Yine Karumanchi ve ark. [71] kadınların büyük çoğunluğında doğumdan sonra trombosit düşüşünün devam edebileceğini hatta postpartum 3. gün en düşük seviyelerine ulaşabileceğini belirtmişlerdir. Yosunkaya ve ark. [72] postpartum yoğun bakım ünitesinde takip ettikleri 15 hastadan oluşan serilerinde hastaların 4 günlük laboratuvar değerlerini karşılaştırmışlar ve trombosit, AST, ALT, LDH, BUN, Kre değerlerinin ilk 48 saat kötüleşmeye devam ettiğini ve 3. günden sonra düzelmeye başladığını, T.Bil seviyelerinin ise 3. günde normal seviyelere ulaştığını göstermişlerdir. 86 hasta ile yapılan bir başka çalışmada; klasik yöntemler kullanılarak tedavi edilen 81 HELLP sendromlu kontrol grubu ile plazma değişimi yapılarak tedavi edilen 5 HELLP sendromlu hasta karşılaştırmış, plazma değişimi yapılan hastaların tamamı doğumun gerçekleştiği gün klas 3 veya inkomplet HELLP sendromu tanısı almasına rağmen 72 saat içerisinde klas 1 HELLP sendromuna ilerleme göstermiştir [73]. Biz de çalışmamızda postpartum olarak yoğun bakımımızda takip ettiğimiz HELLP sendromlu hastaların giriş, plazma değişimi öncesi ve sonrası değerlerini karşılaştırdık. Giriş ve plazma değişimi öncesi değerlerde laboratuvar değerlerini kıyasladığımızda benzer şekilde Plt, Hb, Hct değerlerinde anlamlı bir azalmaya, BUN, Kre değerlerinde ise anlamlı bir artışa rastladık. AST, ALT, LDH, T.Bil, D.Bil, değerlerinde artma olmasına rağmen bu artış anlamlı değildi. Bu bulgular yapılan çalışmalar ile uyumluymuş ve bize HELLP sendromlu hastalarda doğum sonrası da hemoliz, trombosit tüketimi gibi anjiopatik patolojinin devam edebileceğini, hastaların böbrek yetmezliği açısından sıkı bir şekilde takip edilmesi gerektiğini göstermiştir.

Eser ve ark. [74] 29 HELLP sendromlu hastadan oluşan ve plazma değişimi yöntemi ile tedavi edilen grubu, 26 HELLP sendromlu hastadan oluşan konservatif yöntemlerle tedavi edilen kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda plazma değişimi ile tedavi edilen grupta trombosit, AST, ALT ve LDH değerlerindeki düzelmenin daha kısa sürede gerçekleştiğini rapor etmişlerdir. Kara ve ark. [3] tarafından yapılan retrospektif çalışmada ise hastalarda plazma değişimi sonrası trombosit, AST, LDH, Kre değerlerinde anlamlı düzelme gösterilmiştir. Plazma değişiminin faydasını gösteren birçok olgu sunumu da bulunmaktadır. Vafaeinmanesh ve ark'nın [75] yayınladıkları olgu sunumlarında: Klas 1 HELLP sendromlu 2 hastada; sırasıyla 21 ve 3 seans plazma değişimi uygulamış, hemoglobin ve trombosit, PT, APTT, INR, AST, ALT, LDH, T.Bil ve Kre seviyelerinde ise anlamlı bir düzelme gerçekleştiğini göstermişler ve hastaları klinik ve laboratuvar olarak sağlıklı bir şekilde taburcu etmişlerdir. Bir diğer vaka çalışmasında postpartum yoğun bakım ünitesinde klas 1 HELLP sendromu ve pulmoner ödem ile yoğun bakıma yatırılan hastaya uygulanan 8 seans plazma değişiminin ardından trombosit, LDH, T.Bil, D.Bil seviyeleri normal olarak taburcu edilmiştir [76]. Bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz veriler bu bulguları destekler niteliktedir. Plazma değişimi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında AST, ALT, LDH, T.Bil, D.Bil, Kre gibi biyokimyasal parametrelerdeki düzelme ile hemoglobin, trombosit, PT, APTT, INR değerlerindeki düzelmeleri anlamlı bulduk. Tüm bu parametrelerdeki anlamlı düzelme, plazma değişiminin HELLP sendromunda ne kadar etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

HELLP sendromlu hastalarda doğumdan sonra 48-72 saat boyunca klinik ve laboratuvar parametrelerin kötüleşebileceği bilinmektedir. Çalışmamızı planlarken giriş, plazma değişimi öncesi ve plazma değişimi tamamen bittikten sonra yapılan değerlendirmeleri esas aldık. Klasik tedavi alan HELLP sendromlu hastaların yoğun bakıma yattıktan sonra klinik ve laboratuvar olarak kötüleşmeye devam ettiğini gözlemledik. Plazma değişimi kararı aldığımız süreye kadar Hb, Hct, Plt, WBC, PT, APTT, INR değerlerinin tümünde anlamlı bozulmalar gördük. Yine aynı değerleri plazma değişimi tamamlandıktan sonra kontrol ettiğimizde plazma değişim işlemine başlamadan önceki konumumuza göre tüm değerlerde anlamlı bir düzelme sağladık. Ancak tam kan sayımındaki değerlerin dalgalanması nedeniyle giriş değerlerimizle plazma değişimi sonrası değerlerimizi karşılaştırdığımızda trombosit sayısının artışı dışında plazma değişimi sonrası değerler, ancak giriş değerleri düzeyine gelebildi.

Trombosit değerinde ise hem giriş hem de plazma değişimi öncesi değerlere göre plazma değişimi sonrası değerlerin çok daha yüksek olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük. Aynı şekilde hastaların KAH, SAB, OAB, SpO₂ gibi vital parametreleri de bahsettiğimiz laboratuvar parametrelerine korele bir şekilde değişiklik gösterdi. Çalışmamızda ki hastaların biyokimyasal parametrelerini incelediğimizde tam kan sayımından farklı olarak girişte AST, ALT, LDH, T.Bil, D.Bil değerlerinin zaten oldukça yüksek olduğunu plazma değişim öncesine kadar anlamlı bir kötüleşme olmadığını gördük. Bu nedenle plazma değişimi sonrası AST, ALT, LDH, T.Bil, D.Bil değerlerindeki dramatik düzelme giriş ve plazma değişimi sonrası verilerin karşılaştırılmasını oldukça anlamlı kılmaktadır.

HELLP sendromunun gebelerde ki sıklığı %0.5-0.9 arasında değiştiği bildirilmiştir. Hastaların %70'i doğumdan önce sıklıkla da 27-37. gebelik haftalarında tanı alır. %10 vaka 27. gebelik haftasından önce, %20 vaka ise 37. gebelik haftasından sonra tanı almaktadır [6, 77]. Hastaların %30'u doğumdan sonra 2 ila 7 gün arasında tanı alırlar ve bu hastalarda prognoz daha kötü olmaktadır [78]. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların 22'si (%81.5) hasta üçüncü trimester, 5'i (%18.5) hasta ikinci trimesterde tanı almıştı. Hastalarımızın ortalama gebelik haftası 31±5.46 hafta idi. Tanı konulduktan sonra hepsi doğuma alındılar. Çalışmamızda ki hastaların gebelik haftalarının literatür bilgisiyle uyumlu olduğunu gördük.

Sibai ve ark'nın yaptığı çalışmada HELLP sendromlu hastaların sıklıkla beyaz ırk ve multipar kadınlarda görüldüğü bildirilmiştir [6, 22]. Aynı zamanda HELLP sendromu 25 yaş ve üstü kadınlarda daha fazla görülmektedir [12]. Hastaların yaş ortalaması preeklampitik hastalara göre daha yüksektir [12, 79]. Bizim çalışmamızda hastalarımızın yaş ortalamasını 29.85±5.77 olarak bulduk. Ayrıca hastalarımızın 10'u (%37) primipar, 17'si (%63) multipardı. Multipar hastaların ortalama doğum sayısı 3.94±1.81 olarak saptandı. Bulgularımız daha önce yapılan çalışmalarla uyumluluk göstermektedir.

Maternal mortalite ve morbidite riski yüksek olduğundan önde gelen yazarlar acil olarak doğumun gerçekleştirilmesini önermektedir [25]. Bazı yazarlar ise sadece 34. haftadan sonra ki gebelik döneminde HELLP sendromu teşhisi konulması durumunda veya anne ve fetüsle ilgili komplikasyon gelişmesi halinde doğumun gerçekleştirilmesini önerirler [6, 44]. 34 haftanın altındaki HELLP sendromlu gebelerde anne ve fetüsün durumu güvende ise doğum öncesi kortikosteroid tedavisi uygulanmasını öneren çalışmalarda mevcuttur [45]. Vajinal doğum gebelik haftası

30'un üzerinde, baş geliş durumlarında arzulanan yöntemdir. Sezaryen ile doğum obstetrik bir endikasyon varsa veya gebelik haftası 30'un altındaysa gerçekleştirilir [46]. Çalışmamız da hastalarımızın 6'sı (%22.2) normal vajinal yolla doğum yaparken, 21 (%77.8) hasta sezaryen ile doğum yapmıştır. Sezaryen ile doğum oranının fazla olmasının sebebi gebelik haftasının düşük olması, makat geliş, fetal distres, ablasyo plasenta oligohidroamniyos gibi obstetrik nedenlerin mevcudiyeti ile açıklanabilir.

HELLP sendromlu hastalar bir veya birden fazla organ tutulumu nedeniyle invaziv veya noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı gösterebilirler. 15 HELLP sendromlu hastanın bulunduğu bir çalışmada 10 hasta invaziv, 3 hasta noninvaziv olmak üzere 13 hasta mekanik ventilasyon ihtiyacı göstermiştir. Yine aynı çalışmada hastaların ortalama mekanik ventilasyon süresi ise 5.87 ± 12.07 gün olarak verilmiştir [72]. 19 HELLP sendromlu hastanın retrospektif olarak tarandığı bir diğer çalışmada ise sadece 2 hasta invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duymuştur [1]. Çalışmamızda 11 hasta postoperatif yoğun bakıma entübe olarak getirildi, ekstübe olarak kabul ettiğimiz hastalarımızdan 1 tanesi plazma değişimi yapılmadan önce akciğer ödemi gelişmesi ve bilinç bozukluğu nedeniyle elektif olarak entübe edildi. Toplamda 12 (%44.4) hastada invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu. Plazma değişim işlemleri sona erdiğinde 3 (%11.1) hastamız hala mekanik ventilasyona ihtiyaç duymaktaydı. HELLP sendromlu hastalar içinde özellikle plazma değişim tedavisine ihtiyaç duyan hasta grubunun major organ yetmezliklerine daha açık olduğu düşünüldüğünde, mekanik ventilasyon oranlarının bu denli yüksek olması muhtemel görünmektedir.

Yapılan birçok çalışmada HELLP sendromlu hastaların yoğun bakım ünitelerinde yatış süreleri ile ilgili değişik sonuçlar elde edilmiştir. Eser ve ark. [74] tarafından yapılan çalışmada HELLP sendromu olup plazma değişimi yapılan hastaların oluşturduğu grupta 5.86 ± 4.43 gün yoğun bakımda kalırken, konservatif yöntemlerle tedavi edilen grupta bu sürenin 10.55 ± 3 gün olduğu görülmektedir. Bu çalışma ile plazma değişimi uygulanmış HELLP sendromlu hastalarda yoğun bakımda kalış süresinin kısaldığı raporlanmıştır. Ancak Kara ve ark'nın [3] yaptığı çalışmada plazma değişimi yapılan hastalarda ortalama yoğun bakım yatış süresi 11 gün bulunmuş. Bir diğer çalışmada ise plazma değişimi yapılmadan çalışmamızda ortalama yoğun bakım yatış süresi 9.14 ± 8.97 gün olarak bulunmuş olup literatür bilgisiyle uyum göstermektedir.

Eser ve ark. [74] çalışmasında plazma değişimi seans sayısı 4 (1-15), Kara ve ark. [3] çalışmasında bu sayı 4.5 olarak bulunmuştur. Bizde çalışmamızda ortalama plazma değişimi seans sayısını 4.92 ± 3.31 olarak bulduk ve bu sonuçlar diğer çalışmalarla uyumluydu.

Eser ve ark. [74] yaptığı çalışmada 29 HELLP sendromlu hastanın 26'sında eritrosit süspansiyonu, 18'inde trombosit aferezi, 15'inde ek olarak TDP ihtiyacı olmuştur. Diğer bir çalışmada 19 HELLP sendromlu hastanın 9'unda eritrosit süspansiyonu ihtiyacı olmuşken 4'ünde trombosit süspansiyonu kullanmış [1]. Bizim çalışmamızda 24 hastamızda kan ve kan ürünü transfüzyon ihtiyacı gerçekleşti. Ortalama 4.25 ± 4.19 ünite eritrosit süspansiyonu, 1.18 ± 2.60 ünite trombosit aferezi, 1.14 ± 1.65 ünite taze donmuş plazma kullandık.

HELLP sendromunun akut böbrek yetmezliği ile birlikteliği iyi bilinmektedir. HELLP sendromlu hastalarda mortalitenin başlıca sebeplerindendir [18]. Martin ve ark'nın [40] 777 hastayı içeren çalışmalarında HELLP'li hastalarda akut böbrek yetmezliği oranını %1.2 olarak göstermişlerdir. HELLP sendromlu hastalarda yapılan diğer iki çalışmada ise akut böbrek yetmezliği insidansının %3.2 ile %7.7 arasında değiştiğini bildirmişlerdir [6, 80]. Sibai ve ark.'nın [78] çalışmasında ise böbrek yetmezliği insidansını %7.3 olarak belirtmişlerdir. Eser ve ark. [74] plazma değişimi yaptıkları hastalarda %17.2 ABY geliştiğini, plazma değişimi yapılmayan hastalarda bu oranının %23'e yükseldiğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda en sık karşılaştığımız komplikasyon akut böbrek yetmezliği oldu. ABY hastalarımızın 11'inde (%40.7) gelişmişti. HELLP sendromunda ABY gelişimi ile ilgili literatürde birbirinde çok farklı birçok veri bulunmakta. Çalışmamızda bu oran azımsanmayacak derecede yüksektir. Yoğun bakıma yatış sonrası hastaların idrar çıkışları, BUN, Kre değerlerinde ki bozulma ve plazma değişiminin tedavisinin bu parametrelerin düzelmesine olan katkısı göz önüne alınınca belki de yoğun bakıma yatış sonrası plazma değişimine başlamak için çok fazla vakit kaybetmememiz gerektiğinin bir düşünmekteyiz. Sibai ve ark'nın [6]. yaptığı çalışmada hastaların %21'inde DİK, %6'sında akciğer ödemi, %1'inde subkapsüller karaciğer hematomu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da 4 (%14.8) hastamızda akciğer ödemi, 3 (%11.1) hastamızda DİK, 1(%3.7) hastamızda da karaciğer nekrozu ve subkapsüller hematom gözlendi. Bunların dışında 2 hastamızda konvülzyon ve 1 hastamızda da intrakraniyal kanama gelişti.

Literatür taramasına göre mortalite oranları değişiklik göstermektedir. Martin ve ark.[81] 62 HELLP sendromlu hastada mortalite oranını %3.2 bulurken, Sibai ve ark. [6] 442 HELLP sendromlu hastadan oluşan genişletilmiş serilerinde %1.1 oranında mortalite bildirmişlerdir. Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise bu oran %25 olarak bildirilmiştir [82]. Eser ve ark. [74] plazma değişimi yapılan ve yapılmayan HELLP sendromlu hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında; plazma değişimi yapılan grupta mortalite olmamasına rağmen plazma değişimi yapılmayan grupta %23 lük bir mortalite oranı bulmuşlardır. Yapmış olduğumuz çalışmada yoğun bakım takibi esnasında 2 (%7.4) hasta kaybedilmiştir.

Sonuç olarak HELLP sendromu tanısı ve tedavisi itibariyle multidisipliner yaklaşım gerektiren bir hastalıktır. HELLP sendromlu hastalarda plazma değişimi tedavisine hiç de azımsanmayacak düzeyde ihtiyaç duyulmaktadır öyle ki hastalarda plazma değişiminin en başta mortalite olmak üzere komplikasyon gelişimi, yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerini azalttığı bilinmektedir. HELLP sendromlu hastalar plazma değişiminin yapılabildiği, ilgili dahili ve cerrahi branşların bulunduğu kapsamlı bir yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi edilmelidir. Tüm bu nedenler göz önüne alındığında terapötik plazma değişiminin bu hasta grubunda vazgeçilmez bir tedavi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Ersoy, A., Ali, A., Ünlü, N., Kara, D., Turgut, N., Mihmanlı, V. Yoğun bakımda HELLP Sendromu deneyimlerimiz. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 2012. 28(3): p. 138-41.
2. Sapmaz, E., Gürateş, B., Bulgan, E. HELLP Sendromunda postpartum deksametazon kullanımı. *Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2002. 12(2): p. 107-11.
3. Kara, M., Turhan, S., Oral, M., Yılmaz, A. Yoğun bakım ünitesinde HELLP sendromu ve eklampsi hastalarına uygulanan plazmaferez tedavisinin etkinliği. *Dicle Tıp Dergisi*, 2014. 41(1): p. 172-78.
4. Weinstein, L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1982. 142(2): p. 159-67.
5. Magann, E.F., Perry, K.G., Chauhan, S.P., Graves, G.R., Blake, P.G. and Martin, J.N. Jr. Neonatal salvage by week's gestation in pregnancies complicated by HELLP syndrome. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 1994. 1(3): p. 206-9.
6. Sibai, B.M., Ramadan, M.K., Usta, I., Salama, M., Mercer, B.M., and Friedman, S.A. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1993. 169(4): p. 1000-6.
7. MacKenna, J., Dover, N.L. and Brame, R.G. Preeclampsia associated with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets an obstetric emergency? *Obstetrics Gynecology*, 1983. 62(6): p. 751-4.
8. Audibert, F., Friedman, S.A., Frangieh, A.Y. and Sibai, B.M. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1996. 175(2): p. 460-4.
9. Oosterhof, H., Voorhoeve, P.G. and Aarnoudse, J.G. Enhancement of hepatic artery resistance to blood flow in preeclampsia in presence or absence of HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1994. 171(2): p. 526-30.

10. Paternoster, D.M., Stella, A., Simioni, P., Mussap, M. and Plebani, M. Coagulation and plasma fibronectin parameters in HELLP syndrome. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 1995. 50(3): p. 263-8.
11. Hulstein, J.J., van Runnard Heimel, P.J., Franx, A., Lenting, P.J., Bruinse, H.W., Silence, K., de Groot, P.G. and Fijnheer, R. Acute activation of the endothelium results in increased levels of active von Willebrand factor in hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2006. 4(12): p. 2569-75.
12. Padden, M.O., HELLP syndrome: recognition and perinatal management. *American Family Physician*, 1999. 60(3): p. 829-36, 839.
13. Strand, S., Strand, D., Seufert, R., Mann, A., Lotz, J., Blessing, M., Lahn, M., Wunsch, A., Broering, D.C., Hahn, U., Grischke, E.M., Rogiers, X., Otto, G., Gores, G.J. and Galle, P.R. Placenta-derived CD95 ligand causes liver damage in hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Gastroenterology*, 2004. 126(3): p. 849-58.
14. Haeger, M., Unander, M. and Bengtsson, A. Enhanced anaphylatoxin and terminal C5b-9 complement complex formation in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstetrics Gynecology*, 1990. 76(4): p. 698-702.
15. Zhou, Y., McMaster, M., Woo, K., Janatpour, M., Perry, J., Karpanen, T., Alitalo, K., Damsky, C. and Fisher, S.J. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *American Journal of Pathology*, 2002. 160(4): p. 1405-23.
16. Diedrich, F., Renner, A., Rath, W., Kuhn, W. and Wieland, E. Lipid hydroperoxides and free radical scavenging enzyme activities in preeclampsia and HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: no evidence for circulating primary products of lipid peroxidation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2001. 185(1): p. 166-72.
17. Knapen, M.F., Mulder, T.P., Van Rooij, I.A., Peters, W.H. and Steegers, E.A. Low whole blood glutathione levels in pregnancies complicated by preeclampsia or the hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstetrics Gynecology*, 1998. 92(6): p. 1012-5.

18. Isler, C.M., Rinehart, B.K., Terrone, D.A., Martin, R.W., Magann, E.F. and Martin, J.N., Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1999. 181(4): p. 924-8.
19. Kurjak, A., ed. Textbook of Perinatal Medicine. 2. ed. Hypertension in pregnancy, ed. Steegers, E., van der Post, J.A.M. (eds). 1998, Parthenon Publishing Group: London 1889-905.
20. Catanzarite, V.A., Steinberg, S.M., Mosley, C.A., Landers, C.F., Cousins, L.M. and Schneider, J.M. Severe preeclampsia with fulminant and extreme elevation of aspartate aminotransferase and lactate dehydrogenase levels: high risk for maternal death. *American Journal of Perinatology*, 1995. 12(5): p. 310-3.
21. Sibai, B.M., Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstetrics Gynecology*, 2005. 105(2): p. 402-10.
22. Sibai, B.M., Taslimi, M.M., el-Nazer, A., Amon, E., Mabie, B.C., Ryan, G.M., Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1986. 155(3): p. 501.
23. Schroder, W. and Heyl, W. HELLP-syndrome. Difficulties in diagnosis and therapy of a severe form of preeclampsia. *Clinical and Experimental Obstetrics Gynecology*, 1993. 20(2): p. 88-94.
24. Poldre, P.A., Haptoglobin helps diagnose the HELLP syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1987. 157(5): p. 1267.
25. Weinstein, L. Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia. *Obstetrics Gynecology*, 1985. 66(5): p. 657-60.
26. Martin, J.N., Jr., Files, J.C., Blake, P.G., Norman, P.H., Martin, R.W., Hess, L.W., Morrison, J.C. and Wiser, W.L. Plasma exchange for preeclampsia. I. Postpartum use for persistently severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1990. 162(1): p. 126-37.
27. Martin, J.N., Jr., Files, J.C., Blake, P.G., Perry, K.G., Jr., Morrison, J.C. and Norman, P.H. Postpartum plasma exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1995. 172(4 Pt 1): p. 1107-25; discussion 1125-7.

28. Martin, J.N., Jr., Rose, C.H. and Briery, C.M. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2006. 195(4): p. 914-34.
29. Sibai, B.M., The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1990. 162(2): p. 311-6.
30. Knox, T.A. and Olans, L.B. Liver disease in pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 1996. 335(8): p. 569-76.
31. Samuels, P. and Cohen, A.W. Pregnancies complicated by liver disease and liver dysfunction. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 1992. 19(4): p. 745-63.
32. Rustgi, V.K. Liver disease in pregnancy. *Medical Clinics of North America*, 1989. 73(4): p. 1041-6.
33. Saphier, C.J. and Repke, J.T. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a review of diagnosis and management. *Seminars in Perinatology*, 1998. 22(2): p. 118-33.
34. Weiner, C.P. Thrombotic microangiopathy in pregnancy and the postpartum period. *Seminars in Hematology*, 1987. 24(2): p. 119-29.
35. Egerman, R.S., Witlin, A.G., Friedman, S.A. and Sibai, B.M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy: review of 11 cases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1996. 175(4 Pt 1): p. 950-6.
36. Usta, I.M., Barton, J.R., Amon, E.A., Gonzalez, A. and Sibai, B.M. Acute fatty liver of pregnancy: an experience in the diagnosis and management of fourteen cases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1994. 171(5): p. 1342-7.
37. Reyes, H., Sandoval, L., Wainstein, A., Ribalta, J., Donoso, S., Smok, G., Rosenberg, H. and Meneses, M. Acute fatty liver of pregnancy: a clinical study of 12 episodes in 11 patients. *Gut*, 1994. 35(1): p. 101-6.
38. Castro, M.A., Goodwin, T.M., Shaw, K.J., Ouzounian, J.G. and McGehee, W.G. Disseminated intravascular coagulation and antithrombin III depression in acute fatty liver of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1996. 174(1 Pt 1): p. 211-6.

39. Barton, J.R. and Sibai, B.M. Care of the pregnancy complicated by HELLP syndrome. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 1991. 18(2): p. 165-79.
40. Martin, J.N., Jr., Rinehart, B.K., May, W.L., Magann, E.F., Terrone, D.A. and Blake, P.G. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1999. 180(6 Pt 1): p. 1373-84.
41. Barton, J.R. and Sibai, B.M. Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1996. 174(6): p. 1820-5; discussion 1825-7.
42. Nunes, J.O., Turner, M.A. and Fulcher, A.S. Abdominal imaging features of HELLP syndrome: a 10-year retrospective review. *AJR American Journal of Roentgenology*, 2005. 185(5): p. 1205-10.
43. Abramovici, D., Friedman, S.A., Mercer, B.M., Audibert, F., Kao, L. and Sibai, B.M. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1999. 180(1 Pt 1): p. 221-5.
44. Haddad, B., Barton, J.R., Livingston, J.C., Chahine, R. and Sibai, B.M. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2000. 183(2): p. 444-8.
45. Sibai, B.M. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstetrics Gynecology*, 2004. 103(5 Pt 1): p. 981-91.
46. Sibai, B.M. HELLP syndrome. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on September 14, 2015).
47. Stone, J.H., HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *JAMA*, 1998. 280(6): p. 559-62.

48. O'Brien, J.M., Shumate, S.A., Satchwell, S.L., Milligan, D.A. and Barton, J.R. Maternal benefit of corticosteroid therapy in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: impact on the rate of regional anesthesia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2002. 186(3): p. 475-9.
49. Matchaba, P. and Moodley, J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004(1): p. CD002076.
50. Martin, J.N., Jr., Thigpen, B.D., Rose, C.H., Cushman, J., Moore, A. and May, W.L. Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2003. 189(3): p. 830-4.
51. Isler, C.M., Barrilleaux, P.S., Magann, E.F., Bass, J.D. and Martin, J.N., Jr. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2001. 184(7): p. 1332-7; discussion 1337-9.
52. Fonseca, J.E., Mendez, F., Catano, C. and Arias, F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2005. 193(5): p. 1591-8.
53. Katz, L., de Amorim, M.M., Figueiroa, J.N., and Pinto e Silva, J.L., Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2008. 198(3): p. 283 e1-8.
54. Woudstra, D.M., Chandra, S., Hofmeyr, G.J. and Dowswell, T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010(9): p. CD008148.
55. Egerman, R.S. and Sibai, B.M. HELLP syndrome. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 1999. 42(2): p. 381-9.
56. Agishi, T. Spectrum of blood purification. . *Prog Med.*, 1985(134): p. 861-64.
57. Huestis, D.W., Bove, J.R., Busch, S., ed. *Practical Blood Transfusion*. 3rd ed. 1981, Little, Brown: Boston. 315-72.

58. Barnes, A., ed. Therapeutic Apheresis. Hemapheresis perspectives, ed. Kolins, J., Jones, J.M. (eds). 1983, American Association of Blood Banks: Arlington, Virginia. 1-13.
59. Volkin, R.L., Starz, T.W., Winkelstein, A., Shadduck, R.K., Lewis, J.H., Hasiba, U. and Spero, J.A. Changes in coagulation factors, complement, immunoglobulins, and immune complex concentrations with plasma exchange. *Transfusion*, 1982. 22(1): p. 54-8.
60. McLeod, B.C., ed. Apheresis: Principles and Practice. Basic principles of therapeutic blood Exchange, ed. Weinstein, R., Price, T.H. (eds). 2003, AABB Press: Bethesda. 295-320.
61. Madore, F. Plasmapheresis. Technical aspects and indications. *Critical Care Clinics*, 2002. 18(2): p. 375-92.
62. Linker, C. Plasmapheresis in clinical medicine. *Western Journal of Medicine*, 1983. 138(1): p. 60-9.
63. Petrides, M., ed. Therapeutic apheresis. Practical Guideline to Transfusion Medicine, ed. Petrides, M., Stack, G. 2001, AABB press: Bethesda. 293-311.
64. Rock, G.A., Shumak, K.H., Buskard, N.A., Blanchette, V.S., Kelton, J.G., Nair, R.C. and Spasoff, R.A. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *New England Journal of Medicine*, 1991. 325(6): p. 393-7.
65. McLeod, B.C., ed. Apheresis: Principles and Practice. 2 ed. TPE in Renal, Rheumatic, and Miscellaneous Disorders, ed. Price, T.H., Weinstein, R., Szczepiorkowski, Z.M. (eds). 2003, AABB press: Bethesda. 375-409.
66. McLeod, B.C., ed. Apheresis: Principles and Practice. 2 ed. Therapeutic plasma exchange in hematologic disease and dysproteinemias, ed. Drew, M.J., Price, T.H., Weinstein, R. (eds). 2003, AABB press: Bethesda. 345-373.
67. McLeod, B.C., ed. Apheresis: Principles and Practice. 2 ed. Therapeutic plasma exchange in neurologic disorders, ed. B.C. McLeod, Price, T.H., Weinstein, R. (eds). 2003, AABB press: Bethesda. 321-44.
68. Aferez Teknolojisi Esasları. in 1. Ulusal Hemaferéz Kongresi. 2003. İstanbul.
69. McMaster, P. and Shann, F. The use of extracorporeal techniques to remove humoral factors in sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2003. 4(1): p. 2-7.

70. Martin, J.N., Jr., Blake, P.G., Perry, K.G., Jr., McCaul, J.F., Hess, L.W. and Martin, R.W. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1991. 164(6 Pt 1): p. 1500-9; discussion 1509-13.
71. Karumanchi, S.A., Maynard, S.E., Stillman, I.E., Epstein, F.H. and Sukhatme, V.P. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney International*, 2005. 67(6): p. 2101-13.
72. Yosunkaya, A., Keçecioglu, A., Erdem, T.B., Bozaran, H., Yoğun bakım ünitemizde sık rastlanan obstetrik sorun: HELLP sendromu (15 olgunun analizi). *Selçuk Üniversitesi Tıp Dergisi*, 2011. 27(1): p. 18-23.
73. Simetka, O., Klat, J., Gumulec, J., Dolezalkova, E., Salounova, D. and Kacerovsky, M. Early identification of women with HELLP syndrome who need plasma exchange after delivery. *Transfusion and Apheresis Science*, 2015. 52(1): p. 54-9.
74. Eser, B., Guven, M., Unal, A., Coskun, R., Altuntas, F., Sungur, M., Serin, I.S., Sari, I. and Cetin, M. The role of plasma exchange in HELLP syndrome. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2005. 11(2): p. 211-7.
75. Vafaeimanesh, J., Nazari, A. and Hosseinzadeh, F. Plasmapheresis: Lifesaving treatment in severe cases of HELLP syndrome. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 2014. 5(4): p. 243-7.
76. Del Fante, C., Perotti, C., Viarengo, G., Gallini, G.S., Tinelli, C. and Salvaneschi, L. Daily plasma-exchange for life-threatening class I HELLP syndrome with prevalent pulmonary involvement. *Transfusion and Apheresis Science*, 2006. 34(1): p. 7-9.
77. Barton, J.R. and Sibai, B.M. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clinics in Perinatology*, 2004. 31(4): p. 807-33, vii.
78. Sibai, B.M. and Ramadan, M.K. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1993. 168(6 Pt 1): p. 1682-7; discussion 1687-90.
79. Haram, K., Svendsen, E. and Abildgaard, U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BioMed Central Pregnancy Childbirth*, 2009. 9: p. 8.

80. Wolf, J.L. Liver disease in pregnancy. *Medical Clinics of North America*, 1996. 80(5): p. 1167-87.
81. Martin, J.N., Jr., Perry, K.G., Jr., Miles, J.F., Jr., Blake, P.G., Magann, E.F., Roberts, W.E. and Martin, R.W. The interrelationship of eclampsia, HELLP syndrome, and prematurity: cofactors for significant maternal and perinatal risk. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1993. 100(12): p. 1095-100.
82. Taner, C.E., Erden, A.C., Kocabağı, C. HELLP sendromu: 12 olgu ve tedavide yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri Obstetrik ve Jinekoloji*, 1993. 3: p. 129.

