T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

AĞIR PREEKLAMPSİ VE HELLP SENDROMU TANILI HASTALARDA MATERNAL VE PERİNATAL MORTALİTE VE MORBİDİTEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN İRDELENMESİ

Dr.Hatice CAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2018

T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

AĞIR PREEKLAMPSİ VE HELLP SENDROMU TANILI HASTALARDA MATERNAL VE PERİNATAL MORTALİTE VE MORBİDİTEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN İRDELENMESİ

Dr.Hatice CAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Alev ATIŞ AYDIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İçindekiler

GİRİŞ VE AMAÇ 1
GENEL BİLGİLER 2
1.1 GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARI 2
1.2 PREEKLAMPSİ 3
1.2.1 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri 6
1.2.2 Patofizyoloji 8
1.2.3 Preeklampsi Öngörüsü ve Korunma 13
1.3 PREEKLAMPSİDE YÖNETİM 14
1.4 AĞIR PREEKLAMPSİDE YÖNETİM 15
1.4.1 Antikonvulsif Tedavi 19
1.5 KRONİK HİPERTANSİYON VE SÜPEREMPOZE PREEKLAMPSİ 20
1.6 EKLAMPSİ 20
1.7 HELLP Sendromu 21
1.7.1 Patogenez 22
1.7.2 Klinik Bulgular 22
1.7.3 Tanı 23
1.7.4 Ayırıcı tanı 24
1.7.5 HELLP Sendromunda Yönetim 31
1.7.6 Maternal Sonuçlar 32
1.7.7 Fetal ve neonatal sonuçlar 33
GEREÇ VE YÖNTEM 33
1.1 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME 35
BULGULAR 36
TARTIŞMA 49
SONUÇ 54
KAYNAKLAR 56
ÖZGEÇMİŞ 65
EKLER ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, cerrahi alanda gelişimime katkı sağlayan başta İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. İsmail Özdemir olmak üzere Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ndeki tüm hocalarıma, uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma; ekip ruhuyla çalıştığımız tüm hemşire, sekreter ve personellere teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında bana her türlü konuda verdikleri destek için başta tez danışmanım Doç. Dr. Alev Atış Aydın olmak üzere, başasistanımız Op. Dr. Aysu Akça'ya, Doç. Dr. Burak Yücel'e, perinatoloji yandal asistanımız Op. Dr. Zuhat Acar'a verilerimi toplamama yardımcı olan tüm asistan arkadaşlarıma ve kız kardeşim Derya Işır'a teşekkür ederim.

Uzmanlık sınavına hazırlanma aşamasından itibaren her zaman yanımda olan ve desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Selçuk Can'a, benimle uzun süren ameliyatlara giren henüz doğmamış kızım Irmak Arya'ya ve sabırla beni evde bekleyen canım yavrum Nazlı Ada Can'a sonsuz teşekkürler…

Tezimi kızlarım Nazla Ada ve Irmak Arya'ya ithaf ediyorum.

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. ACOG 2002 preeklampsi tanı kriterleri 5
Tablo 2. ACOG 2013 preeklampsi tanı kriterleri 6
Tablo 3. Gebelikte hipertansiyon tedavisinde kullanılan ajanlar 17
Tablo 4. Gebelikte akut ciddi hipertansiyon tedavisinde kullanılan ajanlar (79)..... 18
Tablo 5. HELLP Sendromu Tanı kriterleri. 24
Tablo 6. Gebeliğin Karaciğer hastalıklarının sınıflandırılması 25
Tablo 7. Gebelik ilişkili karaciğer hastalıklarının özellikleri 25
Tablo 8. Preeklampsi, HELLP, AFLP, TTP ve HÜS'te semptomlar ve laboratuvar bulguların karşılaştırılması..... 31
Tablo 9. Ağır preeklampsi ve HELLP hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması 36
Tablo 10. Ağır preeeklampsi ve HELLP hastalarının laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması 37
Tablo 11. Ağır preeklampsi ve HELLP hastalarının tedavilerinin karşılaştırılması . 40
Tablo 12. Maternal ve neonatal sonuçlar 41
Tablo 13. HELLP sendromlu ve ağır preeklampsili olgularda maternal morbidite . 42
Tablo 14. Gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanılı hastalarının laboratuvar bulguları.. 43
Tablo 15. Gebeliğin akut yağlı karaciğeri uygulanan tedaviler 43
Tablo 16. Gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanılı olgularda maternal ve neonatal sonuçlar 44
Tablo 17. HELLP sendromu ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanılı hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması 45
Tablo 18. HELLP sendromu ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanılı hastaların tedavilerinin karşılaştırılması 46
Tablo 19. HELLP sendromu ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanılı hastaların maternal ve neonatal mortalite ve morbiditelerinin karşılaştırılması..... 47
Tablo 20. Maternal mortaliteye etki eden faktörler..... 48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 . Amerika'da 1998-2005 yılları arası anne ölüm oranları 2
Şekil 2. Ağır Preeklampside 34 hafta altı gebeliklerde yönetim algoritması 16
Şekil 3 Normal karaciğerin mikroskobik görünümü 27
Şekil 4. Gebeliğin akut yağlı karaciğerinde karaciğerinin mikroskobik görünümü .. 27
Şekil 5. Ülkemizde yapılan çalışmalarda HELLP sendromunda ortaya çıkan sonuçlar 33
Şekil 6. Ağır preeklampsi ve HELLP sendromu tanılı hastalarda karaciğer transaminazlarının karşılaştırılması 39

KISALTMALAR

ABY: Akut böbrek yetmezliği

ACE: Anjiotensin coverting enzyme

ACOG: The Americsn College of Obstetricians and Gynecologists

ADAMTS13: A disintegrin and metalloproteinaz 13

AFA: Antifosfolipid antikor sendromu

AFLP: Acute fatty liver of pregnancy (Gebeliğin akut yağlı karaciğeri)

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

ARDS: Adult respiratory distress syndrome

AST: Aspartat aminotransferaz

AT-1: Anjiotensin-1

CD94: Cluster of Differentiation 94 (yüzey farklılaşma antijeni)

DIC: Disseminated intravascular coagulation

DM: Diyabetes mellitus

DNA: Deoksi-ribo nükleik asit

Flt-1: Fms related tyrosine kinase-1

GST-A1: Glutatyon S-transferaz -A1

HELLP: Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet

HIV: Human imminodeficiency virus

HLA CLASS 1:Human leukocyte antijen class 1

HLA: Human leukocyte antigen

HSV: Herpes simpleks virus

HT: Hipertansiyon

HÜS: Hemolitik Üremik sendrom

IL: İnterlökin

ITP: İmmun trombositopenik purpura

IUGR: İntrauterin gelişme geriliği

KIR: Killer-cell immungobulin like receptor

LDH: Laktat dehidrogenaz

MR: Manyetik rezonans

MTHFR: Metilen tetrahidroplat redüktaz

NICE: National Institute of Health and Clinicak Exellence

NK: Natural killer

PCOS: Polikistik over sendromu

PIGF: Plasental growth factor

PLT: Trombosit

PRES: Posterior reversible ensefalopati

SLE: Sistemik lupus eritamatozus

Th: T-helper

TNF: Tumor necrosis factor

TTP: Trombotik trombositopenik purpura

USPSTF: The US Preventive Services Task Force

VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör

WHO: World Healh Organization

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı ağır preeklampsi ve HELLP sendromu tanısı almış hastaların klinik ve laboratuvar verilerini, uygulanan tedavileri maternal, perinatal sonuçlarını incelemek, HELLP sendromu ile diğer karaciğer yetmezliği ile giden hastalıkları ayırt etmek, preeklampsi hastalarında anne için mortaliteyi belirleyen faktörleri tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem: ACOG 2013 kriterleri esas alınarak ağır preeklampsi tanısı alan 51 ve HELLP sendromu tanısı alan 48 olmak üzere toplam 99 gebe retrospektif ,olarak incelendi. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri (trombosit değerleri, karaciğer enzim düzeyleri, koagulasyon faktörleri) kan basıncı takipleri, hastalara uygulanan tedaviler (doğum şekli, antihipertansif tedavi, betametazon uygulaması, MgSO4 infüzyon süreleri, kan ve kan ürünleri transfüzyon ihtiyaçları), maternal ve neonatal yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri ve gelişen komplikasyonlar bakımından karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaş, gebelik haftası, doğum şekli bakımından aralarında fark saptanmadı. HELLP grubunda ağır preeklampsiye göre hemoglobin, hematokrit, trombosit ve fibrinojen değerlerini anlamlı oranda daha düşük, AST, ALT, LDH ve bilirubin değerlerini daha yüksek saptandı. HELLP tanılı hastaların daha yüksek oranda yoğun bakım ünitesinde takip edildiği görüldü. Maternal morbidite ve mortalite oranlarını HELLP grubunda anlamlı olarak daha fazla saptandı ancak perinatal mortalite ve morbidite açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. İlk yatışında HELLP tanısı alan 48 hastadan 8 'inin daha ağır bulgularla birlikte olması, ikter ve karaciğer yetmezliğine bulguları olması, muti-organ yetmezliği gelişmesi üzerine bu hastalara multidisipliner konsültasyonlarla akut yağlı karaciğer tanısı konuldu. Bu hastalardaki laboratuvar bulguları, yoğun bakımda yatış süreleri, transfüzyon ihtiyaçları anlamlı oranda HELLP grubuna göre daha ağır seyrettiği görüldü. Maternal mortalite üzerine etkili faktörler olarak total bilirubin seviyesi ve fibrinojen düşüklüğü olarak bulundu

Sonuç: Ağır preeklampsi ve HELLP tanılı hastalar arasında yapılan karşılaştırmada laboratuvar bulguları ve kliniğin HELLP grubunda daha ağır seyrettiği ve bu grupta maternal mortalite ve morbidite oranlarının daha yüksek olduğu sonucuna ulaştıldı. Perinatal sonuçlar arasında her iki grupta anlamlı fark olmadığı sonucuna ulaşıldı. Maternal mortaliteyi belirleyen en önemli faktörlerin total bilirubin seviyesi ve fibrinojen düşüklüğü olduğu sonucuna ulaşıldı. Gebelikte karaciğer enzim yüksekliği ile giden akut yağlı karaciğer, TTP, HÜS gibi diğer hastalıkların da ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği sonucuna ulaşıldı.

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

ABSTRACT

Objective: This study aims to investigate clinical and laboratory follow-up of patients diagnosed with severe preeclampsia and HELLP syndrome, examine their treatments as well as maternal and perinatal results, distinguish HELLP syndrome from other diseases associated with liver failure, and identify factors defining maternal mortality for patients with preeclampsia.

Materials and methods: A total of 99 pregnant women were retrospectively examined. 51 of those were diagnosed with severe preeclampsia, while the other 48 were with HELLP syndrome based on ACOG 2013 criteria. They were compared with regards to their demographic backgrounds, clinical and laboratory results (i.e. platelet counts, liver enzyme levels, coagulation factors etc.), blood pressure follow-ups, provided treatments (i.e. type of delivery, antihypertensive therapy, betamethasone application, duration of MgSO4 infusion, needs for blood and blood products transfusion), durations of stay in maternal and neonatal intensive care units and developed complications.

Results: No difference was identified between patients regarding average age, pregnancy weeks and types of delivery. It was established that the group of patients with HELLP syndrome had significantly lover counts in haemoglobin, haematocrit, platelet and fibrinogen and higher counts in AST, ALT, LDH and bilirubin compared to that of with severe preeclampsia. It was observed that follow-up duration in intensive care units was longer in patients diagnosed with HELLP syndrome. Maternal morbidity and mortality rates were established to be higher in the group of patients with HELLP syndrome; however no significant difference was observed between two groups with regards to perinatal morbidity and mortality. 8 out of 48 patients diagnosed with HELLP upon first admission demonstrated more severe results, had icterus and liver failure symptoms and developed multiple organ failure, and they were then diagnosed with acute hepatosteatosis following multidisciplinary consultations. Laboratory results, stays in intensive care units and transfusion needs of these patients were observed to be significantly more severe compared to the group of patients with HELLP. It was identified that factors affecting maternal mortality were total bilirubin and low fibrinogen levels.

Conclusion: Comparison between patients diagnosed with severe preeclampsia and HELLP suggests that laboratory and clinical symptoms are more severe, and morbidity and mortality rates are higher in the group of patients with HELLP. Two groups have no significant difference with regards to perinatal results. The most important factors affecting maternal mortality are increased total bilirubin and low fibrinogen levels. Other diseases associated with elevated liver enzymes in pregnancy such as TTP, HUS or hepatosteatosis should be also considered in differential diagnosis.

Key words: Severe preeclampsia, HELLP syndrome, maternal, perinatal

GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi prevelansı ırk, bölge ve ülkelerde farklılık göstermekle birlikte dün dünyada yaklaşık %4,6 civarındadır (1). Preeklampsi bir multisistem bozukluğudur ve artmış vasküler direnç, artmış kuagulasyon sistem aktivitesi, endotelyal disfonksiyon, artmış platelet aktivasyonu ile agregasyonu sonucu plasentasyona karşı anormal vasküler cevapla karakterizedir. Preeklampsili gebeler ileride artmış kardiyovasküler hastalık riski ile karşı karşıyadır. Maternal mortalitenin yaklaşık %10-15'i preeklampsi, eklampsiye bağlı olarak gelişir (1,2).

Eklampsi, preeklamptik hastalarda prepartum (%59), intrapartum (%20) veya postpartum (%21) dönemde herhangi başka bir nedene bağlı olmadan generalize tonik-klonik kasılmaların gelişmesidir. İnsidansı 1,5-10/10.000 dir. Preklampside %0,6, ağır preeklampside %2-3 ortaya çıkar. Kraniyal görüntülemede hastaların yaklaşık %90'ında posteıor revesible ensefalopati (PRES) saptanır (2,3).

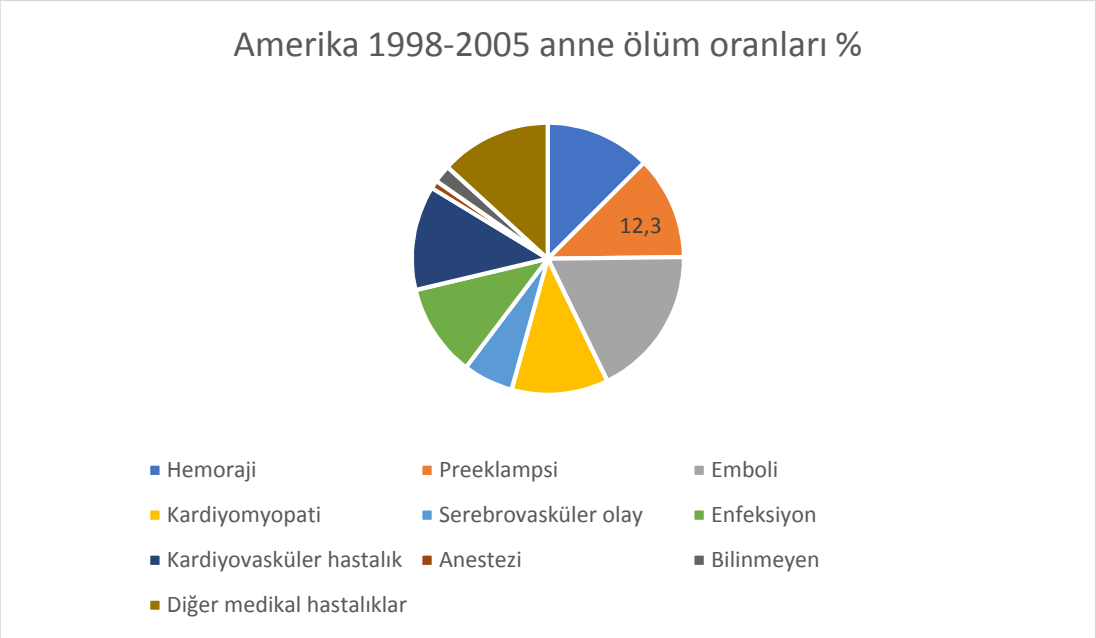
HELLP sendromu ilk defa 1982 de Weinstein tarafından tanımlanmış ve trombositopeni, karaciğer enzim yüksekliği ve hemoliz ile seyreden bir klinik durumdur (4). Görülme sıklığı %0,5-0.9 aralığında ve en sık 27-37. Gebelik haftaları arasındadır. Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekte ancak patofizyolojisinde intravaskuler fibrin depozitlerinin hepatik sinusoidallerde obstrüksiyona yol açması, intrahepatik vasküler konjesyon, artmış intrahepatik basınca bağlı hepatik nekroz, intraparankimal ve subkapsüler hemoraji hatta kapsüler rüptür ile sonuçlanan bulgular yer almaktadır (5). HELLP sendromu ile preeklampsi arasında yakın bir ilişki bulunsa da bu sendromun %16 sında hipertansiyon hafiftir, %15'inde hipertansiyon eşlik etmeyebilir (4). HELLP sendromunda %21 DIC, %16 abruptio plasenta, %8 akut böbrek yetmezliği, %6 pulmoner ödem, %1 subkapsüler karaciğer hematomu, %1 retina dekolmanı ve %1 maternal mortalite görülür.

Preeklampsi, ağır preeklampsi ve HELLP sendromu bütün dünyada maternal ve perinatal morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkileyen klinik durumlardır. Antenatal takiplerine gitmeyen gebelerin çok olduğu ülkemizde sağlık kontrollerinin çok iyi yapılması, düzenli antenatal takip almalarının sağlanması, riskli olguların tespiti, erken tanı ve tedavi ile maternal ve perinatal mortalite ve morbidite azaltılabilmektedir (1,2,5).

Araştırmamızın amacı üçüncü basamak bir hastane olan merkezimizde ağır preeklampsi ve HELLP sendromu tanısı almış hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını, uygulanan tedavileri ve maternal, perinatal sonuçlarını incelemek, HELLP sendromu ile diğer karaciğer yetmezliği ile giden diğer hastalıkları ayırt etmek; preeklampsi, HELLP hastalarında anne için mortaliteyi belirleyen muhtemel faktörleri tespit etmektir. Erken tanı ve tedavi planlayarak mortaliteyi azaltmak hedeflenmektedir.

GENEL BİLGİLER

2010 yılında dünyada 287 000 anne ölümü olmuştur. Anne ölümü, kaza veya insidental sebepler dışında gebelik ve doğum sonrası 42 gün içinde gebelikle ilişkili veya gebelikle ağırlaşan sebepler nedeni ile gerçekleşen ölüm olarak bildirilmiştir. 2006'da WHO verilerine göre kanama ve hipertansif hastalıklar gelişmekte olan bölgelerde ana sebeplerdir . Amerika'da ise anne ölüm oranları ve etiyolojileri aşağıdaki şekilde belirtilmiştir (Şekil-1) (6).



Şekil 1 . Amerika'da 1998-2005 yılları arası anne ölüm oranları.

1.1 GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARI

Hipertansif hastalıklar tüm gebeliklerin %5-10'unu komplike eder ve maternal mortalite ve morbiditenin önde gelen sebepleri arasında yer almaktadır. Ülkemizde 2007-2013 yılları arasında yapılan retrospektif bir çalışmada maternal mortalitenin % 41.7'sinin gebeliğin hipertansif hastalıkları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (7).

ACOG un 2013'te yayınladığı Task Force in Hypertension in Pregnancy çalışmasında gebeliğin hipertansif hastalıklarını 4 ana başlık altında incelemiştir;

Kronik hipertansiyon,

Gestasyonel hipertansiyon,

Preeklampsi;

- şiddetli bulgularla seyretmeyen preeklampsi,
- şiddetli bulgularla seyreden preeklampsi,

Kronik hipertansiyon zemininde süperempoze preeklampsi olarak ayrılmıştır(8).

1.2 PREEKLAMPSİ

Preeklampsi gebeliğe özgü multisistematik etki gösteren hipertansif bir hastalıktır. Preeklampsi hakkında ilk yazılı bulgular M.Ö. 400'lü yıllarda Hipokrat'a dayanır. Hipokrat, başağrısı ve konvulsiyon görülen gebelerin durumunu 'vahim' olarak nitelendirmiş, bu durumu sağlıksız bir gebeliğin spesifik bulgusu olarak tanımlamıştır.1700'lü yılların sonunda De Sauvages Grekçe bir kelime olan 'eklampsi' ifadesini kullanmış ve ansızın oluşan konvulsiyonları tanımlamıştır Preeklampsinin hipertansif bir bozukluk olduğunun tanınmasına yol açan gelişme ise kan basıncını ölçmek için 1986'da civalı manometrenin kullanılması olmuştur. Preeklampsi hakkında yapılan modern çalışmaların babası Leon Chesley'dir. Chesley preeklampsi hakkında ilk genetik çalışmaları başlatmış, preeklampsinin renal sonuçlarını irdelemiş ve modern çalışmaların önünü açmıştır (9).

Tüm gebeliklerde insidansı yaklaşık % 8-10'dur. Tüm dünyada anne ölümlerinin %10 ila15'inden sorumludur. Yılda yaklaşık 8.5 – 10 milyon hasta tanı alır. Sıklıkla 20. Gebelik haftasından itibaren ortaya çıkar. En sık terme yakın dönemde görülür ve sıklıkla yeni ortaya çıkmış hipertansiyon ve proteinüri ile tanı alır. Klasik tanıda her ne kadar protenüri tespit edilse de bazı hastalarda proteinüri olmaksızın hipertansiyona eşlik eden farklı klinik ve laboratuvar bulguları ile de prezente olabilir (2,8,9). Bazı gebelerde hipertansiyon ve proteinüri saptandığında asemptomatik olabilmektedirler. Diğer bir grupta ise ciddi baş ağrısı, ciddi üst batın ağrısı ve vizüel semptomlarla ciddi preeklampsi kliniği ortaya çıkabilmektedir. %4 ila 14 oranında preeklampsi HELLP sendromuna ilerleyebilmektedir. HELLP sendromu preeklampsi ile birlikte görülebilmekle beraber tamamen ilişkisiz olarak da ortaya çıkabilmekte ve %25 lere varan ciddi maternal morbidite ve mortaliteye yol açabilmekdir. Tek başına ya da kronik hipertansiyona süperempoze olarak ortaya çıkabilmektedir (10,11).

Preeklampsi ciddi maternal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Eklampsi, inme, plasenta dekolmanı, HELLP sendromu, DIC, karaciğer rüptürü, pulmoner ödem, ARDS, akut böbrek yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanabilmektedir. Uzun dönemde ise hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve erken ölüme yol açabilmektedir. Perinatal morbidite ve mortalite de aynı şekilde rol sahibidir ve akut dönemde IUGR, prematurite, ölü doğum ve neonatal ölüme, kronik dönemde mental-motor gelişim geriliklerine yol açabilmektedir (2,4).

Preeklampsi daha önce 300 değişik sınıflamadan geçmiştir. Preeklampsinin dinamik ve progresif bir süreç olması, hastanın durumunun sürekli yeniden değerlendirilmesinin gerekmesi, preeklampsinin ilk kez puerperiumda ortaya

çıkabilmesi ya da kötüleşebilmesi, hekimlerin preeklampsinin multisistemik tabiatını değerlendirmekte yetersiz kalmaları, tanı için zaman zaman tanı kriterlerine sıkı sıkıya bağlı kalma hatasına düşmeleri gibi sebeplerle yeniden sınıflama ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Son güncel sınıflamalar aşağıdaki dernekler tarafından yayınlanmıştır:

ACOG– The American College of Obstetricians and Gynecologists 2013 (8).

ISSHP– The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy 2014

SOMANZ– The Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand 2014

SOGC– The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada 2014

ACOG un 2013 te yayınladığı Task Force in Hypertension in Pregnancy çalışmasında 'hafif/ağır preeklampsi' tabirleri kaldırılmış yerine 'şiddetli özellikler göstermeyen/gösteren preeklampsi' ibarelerine yer verilmiştir. 'Proteinüri' şiddetli özellikler gösteren preeklampsi için tanı kriteri olmaktan çıkarılmıştır. ACOG aynı zamanda oligüri, masif proteinüri (5gr/24 saat), fetal büyüme geriliğini ciddi hastalığın muhtemel özellikleri olmaktan çıkarmış ve fetal büyüme geriliğini preeklampsinin varlığından bağımsız olarak yönetmeyi önermişlerdir. Ödem sağlıklı birçok gebede de meydana geldiğinden artık tanı kriteri olmaktan uzaklaşmıştır ve birçok sınıflandırma şemasından çıkarılmıştır (8,9)..

Eski (2002) ve yeni (2013) sınıflamalar Tablo 1 ve Tablo 2 de gösterilmektedir.

Tablo 1. ACOG 2002 preeklampsi tanı kriterleri .

Preeklampsi	**Ağır preeklampsi**
20. gebelik haftasına kadar normotansif olan gebede 4 saatlik aralıkla istirahatte iken ölçülen sistolik kan basıncı ≥140 mmHg, diyastolik kan basıncı ≥90 mmHg	Preeklampsi tanısı alan gebede aşağıdakileri bulguların herhangi birinin ortaya çıkması;
24 saat idrarda ≥ 300 mg proteinüri	6 saat ara ile istirahat halinde yapılmış en az iki ölçümde sistolik kan basıncı ≥160 mmHg, diyastolik kan basıncı ≥110 mmHg
	24 saat idrarda ≥ 5 gr veya 4 saatlik aralıkla alınmış en az 2 spot idrar örneğinde 3+ proteinüri
	Oligüri (<500 ml/ 24 saat)
	Serebral ve vizüel bulgular
	Pulmoner ödem veya siyanoz
	Epigastrik ağrı veya sağ üst kadran ağrısı
	Bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri
	Trombositopeni
	İntrauterin gelişme geriliği

Tablo 2. ACOG 2013 preeklampsi tanı kriterleri.

<table>
<tr><th>Şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi</th><th>Şiddetli özellikler gösteren preeklampsi</th></tr>
<tr><td>20. gebelik haftasına kadar kan basıncı takipleri normal olan gebede 20. gebelik haftasından itibaren 4 saat aralıkla istirahatte ölçülen sistolik kan basıncı ≥140 mmHg ve diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg veya tek ölçüm sistolik kan basıncı ≥160 mmHg diyastolik kan basıncı ≥110 mmHg</td><td>Preeklampsi tanısı almış hastada aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin pozitif olması ağır/şiddetli özellikler gösteren preeklampsi tanısı koydurur;</td></tr>
<tr><td>24 saat idrarda 300mg veya spot idrarda +1 proteinüri veya protein/kreatinin oranı ≥ 0.3</td><td rowspan="3">Daha önce herhangi bir antihipertansif kullanmamış gebede 4 saatlik istirahatli aralıklarda ölçülen sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg, diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg
Trombositopeni (<100.000/mm3)
Karaciğer transaminazlarında 2 kat yükselme. Devam eden ciddi sağ üst kadran ağrısı veya epigastrik ağrı (başka tanı almamış uygulanan tedaviye yanıt vermemiş)
Serum kreatinin konsantrasyonu ≥ 1.1 veya önceden bilinen renal hastalığı olmayanlarda kreatinin düzeyinde 2 kat yükselme
Pulmoner ödem
Yeni ortaya çıkmış serebral veya vizüel semptomlar</td></tr>
<tr><td>Proteinüri yokluğunda hipertansiyona eşlik eden ve yeni başlamış aşağıdaki durumlardan birinin olması;</td></tr>
<tr><td>Trombositopeni (<100.000/mm3),
Serum kreatinin konsantrasyonu >1.1 in ya da önceden bilinen renal hastalığı olmayanlarda kreatinin düzeyinde 2 kat yükseklik
Karaciğer transaminazlarında 2 kat yükseklik
Pulmoner ödem
Serebral veya vizüel semptomlar</td></tr>
</table>

1.2.1 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Preeklampsi farklı ırk ülkelerde farklılık gösteren ancak ortalama %4.6 ortaya çıkan bir durumdur. Preeklampsi riskini artıran pek çok faktör bulunmuştur.

- Önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsü
- Ailede preeklampsi öyküsü
- Kronik hipertansiyon
- Kronik böbrek hastalığı
- Nulliparite
- Anne yaşı >40 veya <18
- Çoğul gebelikler
- Obezite ve insülin rezistansı

- Otoımmun hastalık varlığı(SLE, AFA)
- Pregestasyonel diabetes mellitus
- Plasentanın hidropik dejenerasyonu
- Ivf gebelikler
- Donör inseminasyonu, oosit donörü sonucu elde edilen gebelikler
- Maternal enfeksiyonlar
- Kısıtlı sperm maruziyeti
- Önceden varolan trombofili
- Nonimmunhidrops fetalis
- Önceki gebeliklerin olumsuz sonuçlanması (Plasenta dekolmanı, Fetal ölüm, IUGR)
- Partner ile ilişkili durumlar (Yeni partner, Bariyer yöntem ile korunma)
- Molar gebelik
- Beslenme yetersizlikleri, Malnutrisyon (12,13,14,15,16)

Preeklampsi genel olarak nullipar hastalığı olarak kabul edilir. Konsepsiyonun geliştiği aynı partner ile kısıtlı sperm maruziyeti hastalık gelişme riskini artırır. (15,17). Konsepsiyondan önce aynı partnerle uzun süre sperm maruziyetinin preeklampsiden koruma etkisi 20 yaş altında yüksek preeklampsi insidansı ile açıklanabilir. Aynı partnerle bir kez sağlıklı gebelik veya abort yaşanmış olması riski azaltır fakat aynı koruyuculuk partner değişiminde gözlenmez (15,18). Paternal faktör önemlidir; preeklamptik gebeliğe neden olan bir erkeğin, başka bir kadın ile olan gebeliğinde de preeklampsi riski artmaktadır (19).

İnfertilite, özellikle Polikistik over sendromu (PCOS) kaynaklı infertilite ve rekürren abortlar da preeklampsi açısından risk faktörü olarak belirlenmiştir. (20) Yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler maternal immun sistem ile ilgili birçok yeni risk faktörü ortaya çıkarmıştır. Bunlar; PCOS ile birlikte obezite, primer infertilite, 40 yaş ve üzerinde yardımcı üreme tekniklerinin kullanılması, dönor gametle oluşan gebelikler olarak özetlenebilir. Dönor gametlerinin kullanılması maternal-fetal immun etkileşimi uyarır ve yardımcı üreme teknikleriyle oluşan gebeliklerin birçoğu çoğul gebeliklerdir (12,13).

Obezite kesin bir risk faktörüdür. Vücut kitle indeksi arttıkça risk de artar. Obezitenin insülin rezistansıyla direkt ilişkisi mevcuttur. Gebelikte D vitamini eksikliğinin de preeklampsi için olası bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bunda, D vitamini düzeyinin immun sistem üzerine etkili olması ve D vitamini eksikliği sonucu ortaya çıkan enfeksiyonların da preeklampsi gelişiminde rol oynaması önemlidir. Gebelikte yetersiz kalsiyum alımı da preeklampsi ile ilişkili bulunmuş ve kalsiyum desteğinin riski önleyebileceği yönünde yapılan araştırmalarda hipertansiyon ve preeklampsi sıklığının azaldığı tespit edilmiştir (21,22,23).

Maternal enfeksiyonlar ile ilgili 2008 American Jounal of Obstetrics and Gynecolgy dergisinde yayınlanan bir meta analizde toplam 49 çalışma derlenmiş ve maternal üriner sitem enfeksiyonu ve periodontal hastalıklarda artmış risk bildirilmiştir. Metaanalizde Klamidya pnömoni, Helicobacter pylorii, tedavi edilmiş

ya da edilmemiş HIV, malariaya karşı antikorlar varlığında preeeklampsi izlenmemiş, HSV Tip2, Micoplasma Hominis, bakteriyel vajinoz ve preeklampsi arasında ilişki saptanmamıştır (25,26).

1.2.2 Patofizyoloji

Preeklampsinin patofizyolojsi hala kesin olarak bilinmemektedir ancak açıklamak için birçok hipotez öne sürülmüştür. Preeklampsi, insan gebeliğine özgüdür, plasentanın varlığına ve plasentasyona verilen maternal cevapla karakterizedir. Preeklampsinin molar gebeliklerde de izlenmesi, fetüs varlığının şart olmadığı ve bu olayın plasenta varlığına bağlı olduğunu düşündürmektedir.

- Anormal plasental gelişim,
- İmmunolojik faktörler,
- Genetik faktörler,
- İnflamasyon,
- Artmış ACE II duyarlılığı,
- Kompleman aktivasyonu,
- Sistemik endotelyal disfonksiyon patofizyolojide sorumlu tutulmaktadır (25,26,27).

a.) Anormal plasental gelişim: Plasentanın preeklampsi patofizyolojindeki kritik önemini gösteren en önemli parametreler şöyledir;

Preeklampsi gelişiminde plasentan dokunun gelişmesi etken iken fetusun etken olmayışı, doğum ile plasenta ayrıldıktan sonraki günler ve haftalar içinde preeklampsinin kaybolması olarak açıklanabilir (28,29).

Ancak bazı nadir durumlarda doğumdan 6-8 hafta sonrasına kadar preeklampsi sebat edebilmektedir. Bu durum tam olarak açıklanamasa da doğumdan sonra antiangiogenetik faktörlerin, kompleman siteminin aktivasyonu ve ekstravaskuler sıvının intravasküler komponente taşınmasının etkili olduğu düşünülmektedir.

Normal plasenta gelişiminde ekstravillöz trofoblastlar, maternal spiral arterlerin elastik lamina ve orta düz kas invaze ederler (30). Spiral arterlerin bu şekilde yeniden yapılanması, düşük dirençli, yüksek kapasiteli utero-plasental damarlar haline dönüşmelerine olanak sağlar. Bu sayede gebelik öncesi boyutlarından 4-6 kat daha geniş boyuta ulaşan spiral arterler gelişen fetüs ve plasenta için yeterli kan akımı sağlarlar (31). Bu olay gebeliğin 20. haftasına kadar tamamlanır.

İlk olarak Brosens ve arkadaşlarının 1972 yılında yaptıkları bir çalışmada preeklamptik gebelerin plasentalarından yaptıkları biyopsilerde spiral arterlerde fizyolojik değişikliklerin oluşmadığını göstermişlerdir (32). Preeklampside spiral arter duvarında yetersiz trofoblastik invazyon, damar çevresinde intersitisyel dokuda çok hücreli damara invaze olmamış trofoblastlarda artış, kalın duvarlı spiral arterler, lümen içinde tromboz ve aterom plakları gözlenir (33). Yapılan çalışmaların birinde 25'i normotansif, 16 'sı preeklamptik, 16'sı şiddetli preeklamptik.3 'ünün eklamptik olan gebelerin plasenta yatak biyopsilerinde sırasıyla %0, %40, %69, %100'ünde patolojik bulgulara rastlanmıştır. Bu durum, preeklamptik olgularda klinik tablo ağırlaştıkça

plasental yataktaki problemin de ağırlaştığını göstermektedir (31,32).

Normal gebeliklerde intervillöz mesafede kan akımı değişkenlik gösterir. Preeklamptik olgularda spiral arterlerin özelliğinden dolayı bu değişkenlik daha da belirginleşir ve bu duruma bağlı olarak intervillöz mesafede ortaya çıkabilecek hipoksi ve iskemi-reperfüzyon tipi hasar, plasentada oksidatif stres ve serbest radikallerin açığa çıkmasına, sitokin ve büyüme faktörlerindeki salınımda bozukluğa, lökosit ve makrofaj aktivasyonuna yol açarak preeklampsi tablosunun ortaya çıkmasına neden olabilir (34).

b.) İmmunolojik faktörler: Preeklampsinin ortaya çıkışının önlenmesinde önceki paternal fetal antijenlere maruziyetin koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (35). Nulliparlarda, gebelikleri arasında partner değiştirenlerde, uzun süre aralıklı gebeliklerde, bariyer yöntemler ile korunanlarda ortaya çıkan gebeliklerde daha az paternal antijene maruziyet nedeni ile daha fazla preeklampsi geliştiği görülmektedir. Yapılan metaanalizlerde oosit donasyonu ile elde edilen gebeliklerde, diğer yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebeliklere oranla 2 kat, doğal yoldan elde edilen gebeliklere oranla ise 4 kat artmış preeklampsi riski ortaya konmuştur. Bu durum göstermektedir ki anne ve fetüs arasında immünolojik intoleransın preeklampsinin gelişiminde önemli yeri bulunmaktadır (36-37).

Preeklamptik kadınlarda ortaya çıkan immünolojik hadiseler, transplant rejeksiyonundaki graft versus host hastalığı ile benzerlik göstermektedir (38). Ekstravillöz trofoblast hücreleri (EVT) alışılagelmişin dışında HLA Class 1 antijen kombinasyonları eksprese ederler: HLA-C, HLA-E ve HLA-G. CD94, KIR ve ILT gibi farklı reseptörler içeren ve Class 1 molekülleri tanımaları ile bilinen NK (natural killer) hücreleri ekstravillöz trofoblaslar ile birlikte maternal desiduayı infiltre ederler (39). NK hücreleri ile EVT hücreleri arasındaki iletişimin plasental implantasyonu sağladığı varsayılmaktadır. Preeklampside maternal ve paternal genlerdeki fikir ayrılığı sonucu artmış NK hücre aktivitesine bağlı olarak anormal plasental implantasyon geliştiği izlenmiştir.

Preeklamptik kadınlarda yapılan plasental yatak biyopsilerinde preeklamptik desidual dokuda artmış dentritik hücre infiltrasyonu gözlenmiştir (40). Bu dentritik hücreler transplantasyon antijenlerine yanıt veren antijen spesifik T- hücrelerine öncülük ederler. Dendritik hücreler desidual seviyede maternal ve fetal antijenlerin ortaya çıkışında farklılıklara yol açarak anormal implantasyona ve fetal antijenlere değişik maternal cevaba yol açabilirler.

Genetik araştırmalar maternal NK hücrelerindeki KIR reseptörlerindeki polimorfizmi ve fetal HLA-C halotipinin KIR-AA genotipine sahip anne ile fetal HLA-C2 genotipinin artmış preeklampsi riski ile ilişkisini incelemişlerdir (41). Ancak bu teori kesin olarak kanıtlanamamıştır. Bir sistematik çalışmada bir ya da daha fazla HLA allelinin preeklampsi patogenezinde etkisinin olduğu gösterilememiştir (42). Araştırmacılar spesifik bir genotipten çok maternal, fetal, pternal HLA tipleri arasındaki etkileşimin preeklampsiye zemin hazırladığını düşünmektedirler.

Huppertz ve arkadaşları, gebelikte birkaç gram apoptotik trofoblastın maternal dolaşıma bırakıldığını göstermişlerdir. Preeklampside plasentada ortaya çıkan hipoksi,

imflamasyon veya oksidatif stres trofoblastlarda apoptozis yerine nekroz ve apo-nekroza yol açar. Maternal dolaşıma bırakılan nekrotik trofoblastlar makrofaj ve dendritik hücreler tarafından fagosite edilir ve bu hücreler tip 1 sitokinler salgılarlar. (TNF-ALFA, IL-12). Nötrofil, monosit ve lenfositlerde hiperaktivasyona yol açarak sistemik endotel disfonksiyonuna ve sonuç olarak preeklampsi tablosunun oluşmasına neden olabilirler (43,44,45).

Normal gebeliklerde Th-1 ve Th-2 lenfosit dengesi Th-2 lehinedir. Bu denge sitotoksik Th-1 sitokinlerin olımsuz etkilerini baskılayarak, fetal allografta yönelik maternal immun oluşmasına olanak sağlar. Preeklampside ise Th-1 hücrelerinin aktivasyonu Th-2 lerden daha fazladır (45).

Preeklampsi hastalarında tespit edilmiş ilginç bir bulgu da Anjiotensin 1 reseptörlerine karşı artmış agonistik antikor düzeylerinin tespit edilmiş olmasıdır. Bu antikorlar intraselüler serbest kalsiyumu harekete geçirerek artmış plazminojen aktivatör inhibitör-1 üretimini artırmakta ve zayıf trofoblastik invazyona yol açmaktadır. Ek olarak anjıotensin 1 reseptör antikoları sFlt-1 sekresyonunu artırırlar. (46).

c.) Genetik faktörler: Preeklampsi vakaları her ne kadar sporadik olarak ortaya çıksada, genetik faktörlerin de preeklampsi açısından predispozan olduğu tespit edilmiştir. Pozitif aile öyküsü olan (anne-abla) nullipar gebelerde olmayanlara oranla 2 ila 5 kat artmış risk olduğu gözlenmiştir. Kız kardeşlerde yapılan bir çalışmada fetüs/plasentada maternal STOX-1 geninde kayıp mutasyonu saptanmış (10q22) fetüs/plasentanın aynı paternal gen homoloğu taşıması durumunda preeklampsi fenotipinin ortaya çıkmadığı gözlenmiştir (47,48).

Önceki gebeliğinde preeklampsi olan kadınlarda 7 kat artmış risk tespit edilmiştir. İkiz kardeşlerde yapılan araştırmalarda genetik bir bağlantı tespit edilemese de anne ve babadan fetusa aktarılan genlerin defektif plasentasyona ve preeklampsi gelişimine katkıda bulunduğu yönünde araştırmalar mevcuttur (49,50).

Trombofiliden (Factör V Leiden, protrombin, MTHFR), hemodinamiden (Anjiotensinojen, renin, ACE),endotel fonksiyonundan (endotelyal nitrik oksit sentetaz, epoksid hidroksilaz), sitokinlerden (TNF, IL), lipid metabolizmasından (LPL) ve anjiogenezden (VEGF) sorumlu 50 den fazla gen preeklampsiye yatkınlıktan sorumlu tutulmuştur (51).

sFlt-1 ve Flt-1 genleri 13. Kromozom üzerinde taşınmaktadır. Trizomi 13 gibi kromozomun daha çok tekrarlandığı fetuslarda bu genlerin daha çok ekspresyonu söz konusudur. Bu durumdaki gebelerde diğer trizomili fetuslara ve normal fetuslara oranla anlamlı ölçüde artmış preeklampsi tespit edilmiştir. Ek olarak dolaşımdaki sFlt-1/ PGIF oranının preeklampsili kadınlarda anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir (52,53).

Genom boyu ile ilişkilendirmeye yönelik bir çalışmada, genom boyu signifikanslı bir genetik risk varyantı tespit edilmiş ve bağımsız bir kohortta inandırıcı replikasyon sağlanmıştır (54). Bu genom çalışmasında insan fetal genomunda yer alan 13. Kromozomun FLT-1 lokusu yakınında meydana gelen değişikliklerin

preeklampside izlendiğini gösteren kanıtlar sağlamıştır. Literatür yapısının FLT-1 geçiş yolunun preeklampsi patogenezindeki rolüne odaklandığı düşünüldüğünde, bu çalışmanın FLT-1 genom bölgesine odaklanan ilk güçlü tarafsız çalışma olması etkileyicidir.

12q'daki bir lokus hemolizle ilişkilendirilebilir; karaciğer enzimleri yükselmiştir, trombosit değerleri düşük saptanmıştır, ancak HELLP sendromu olmayan preklampsi bulunmamıştır. Bu durum, HELLP sendromundaki önemli genetik faktörlerin preklampsidekilerden farklı olabileceğini göstermektedir. 12q23'te protein kodlamayan uzun RNA'daki değişiklikler HELLP sendromuna neden olabilecek mekanizmalardan biri olarak görülmektedir. Protein kodlamayan bu uzun RNA extravillöz trofoblastik göç için önemli olabilecek büyük bir gen dizisini düzenlemektedir (55,56).

PAI-1 4G/5G'nin polimorfizmine (resesif model) ilişkin olarak yapılan bir meta analiz, preklampsi riski ile bir bağlantı olduğunu gösteren güçlü ve tutarlı kanıtlar ortaya koymuştur (57). Anjiyotensinojen gen varyantı (T235) ve endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) gibi diğer birkaç aday gen preklampsi ile ilişkilendirilmiştir; ancak büyük çaplı çalışmalar bu genlerin hastalık duyarlılığı açısından önemli olduğunu göstermemektedir (58). Preklampsi, eklampsi ve gestasyonel hipertansiyonu olan 343 İzlandalı kadın üzerinde yapılan genom boyu taraması, 2p13'te preklampsi lokusu için önemli bir duyarlılık olduğunu göstermiş; Avustralya'da gerçekleştirilen bir genom boyu ilişkilendirme çalışması ise 2q14.2 üzerinde beta inhibin geni yakınlarında iki tek nükleotid polimorfizm ve preklampsi arasında orta düzeyli bir bağlantı (yaklaşık 1,5) ortaya koymuştur. Önemli olabilecek diğer lokuslar ise 2p12, 2p25 ve 9p13 üzerinde tespit edilmiştir (59,60,61).

d.) İnflamasyon: Normal gebelikte termde ortaya çıkan inflamasyon bulguları preeklampsi olgularında çok daha abartılı ve erken dönemde ortaya çıkmaktadır. Dolaşan sinsityotrofoblast artıklarının inflamasyonun ortaya çıkışında etken oldukları düşünülmektedir (62). Maternal dolaşıma salınan plasental DNA'nın da preeklampsi olgularında inflamasyonu tetiklediği görülmüştür. Plasental hipoksi ve buna bağlı artmış nekroz ve apoptoz serbest DNA'nın daha fazla oranda maternal dolaşıma geçişine yol açmaktadır. Yapılan bir çalışmada 17. gebelik haftasından itibaren preeklampsi gelişecek olan gebelerin (klinik semptomlar ortaya çıkmadan yaklaşık 3 hafta öncesinde) kontrol grubuna göre maternal dolaşımında trofoblastik cell-free DNA'nın keskin bir yükseliş gösterdiği belirlenmiştir (63). Fetal DNA'nın yükselişine sFLT-1 yükselişi de eşlik eder ve sinsityal mikropartiküller ile birlikte diğer toksik sinsityal proteinler de beraberinde taşınırlar (64,65). Henüz kesin olarak kanıtlanmamakla birlikte bu toksik faktörlerin inflamasyonu uyarırken vasküler endotelyal duyarlılığı da arttırdıkları düşünülmektedir.

e.) Artmış ACE-II duyarlılığı: Preeklampsi hastalarında artmış ACE-II duyarlılığı tespit edilmiş olup bu durum artmış bradikinin B2 reseptör up-regülasyonu ile açıklanmıştır. Upregülasyon ile artmış B2 reseptör heterodimerizasyonu ve

anjiotensin 2 tip 1 (AT-1) ile AT-1/B2 heterodimer oranındaki artış bu durumdan sorumlu tutulmaktadır. Preeklampsi hastalarında AT-1 reseptörlerine karşı artmış agonistik antikor düzeyleri tespit edilmiştir. AT-1 in endojen ligandı olan ACE-II in artmış resptör aktivitesi nedeni ile hipertansiyonu ve vasküler hasarı tetiklediği saptanmıştır (66). Diğer çalışmalarda endotelyal disfonksiyona yol açan anti-anjiogenetik faktörlerin ACE-II duyarlılığının artışına yol açtığı görülmüştür (67).

f.) Kompleman aktivasyonu: Otoimmun hastalıkları olan hastalarda preeklampsi gelişme riski normal popülasyona oranla yüksek tespit edilmiştir. Özellikle sistemik lupus eritamatosiste ve antifosfolipid antikor sendromunda temel mekanizmanın komplemanın sisteminin doğrudan aktivasyonu sonucu ortaya çıktığı belirlenmiştir. Preeklampsi hastalarında da benzer şekilde komplemanın alternatif yoldan aktivasyonu tespit edilmiştir. Diğer tetikleyiciler ile birlikte kompleman sisteminin aktivasyonu yaygın endotel hasarına neden olmaktadır. Yaygın endotel hasarı da preeklampsi maternal tablosunun ortaya çıkmasına yol açar. Preeklamptik kadınlarda, semptomatik olmadan önce endotelyal hücre hasarını gösteren belirteçlerin yükseldiği gösterilmiştir. Bunlar arasında, endotelin, hücresel fibronektin, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve bozulmuş prostasiklin/tromboksan profili bulunmaktadır. Plasentadan salgılanan dolaşan proanjiyogenik faktörler arasında ise VEGF ve PIGF, antianjiyogenik faktörler arasında ise çözünür fms-benzeri tirozin kinaz I reseptörü (fms-like tyrosine kinase I receptor, sFlt-1) ve çözünür endoglin (sEng) bulunmaktadır (62,68).

g.) Sistemik Endotelyal Disfonksiyon

Preeklampside endotel disfonksiyonu veya uygunsuz endotel hücre aktivasyonu, artmış endotel hücre permeabilitesi ve trombosit agregasyonu ile birliktedir. Renin-anjiotensin sisteminin tipik stimulasyonunun yokluğu, daha sonra gelişecek vazokonstruksiyon ve hipertansiyonla birlikte olan anjiotensin II ve norepinefrine artmış vasküler duyarlılık ve artmış endotel permeabilitenin hepsi bu endotel aktivasyonuyla açıklanabilir (68).

Endotelyal disfonksiyon vazodilatatör prostoglandinlerin (öz. Prostasiklin ve nitrik oksit) üretimlerine ve aktivitelerine olumsuz etki etmektedirler. Preeklampside endotelyal hücre disfonksiyonunun ve trombosit agregasyonu trombin ve fibrin formasyonunda artışa yol açtığı gösterilmiştir. Tromboksan A2 nin prostasikline karşı artmış konsantrasyonu daha sonra spiral arterde tromboza yol açmakta ve plasental infarkt ve uteroplasental kan akımında azalmaya neden olmaktadır. Antiagregan olan prostasiklin ve nitrik oksidin yetersiz üretimi spiral arterlerin iç yüzeyinde artmış trombosit aktivasyonunu açıklamaktadır. Uteroplasental dolaşımda trombositler damar yüzeyine adheze olurlar ve trombosit agregasyonuna, fibrin formasyonuna neden olan Tromboksan A2 ve serotoninden oluşan granül ve dense granüller salgılanmaktadır. Spiral arterlerdeki artmış sinsiyotrofoblast apoptozisi ve trombosit aktivasyonu gibi fibrin oluşumunu artırabilmektedir (66,67).

Sonuç olarak patofizyolojide rol alan tüm bu faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan plasental hipoperfüzyon fetusta intrauterin gelişme geriliği ve oligohidroamniosa neden olurken annede sistemik endotelyal disfonksiyon ödem, hemoliz ve hipertansiyona, böbrek gromerüllerindeki hasara bağlı olarak proteinüri ve renal yetmezliğe, santral sinir sisteminde baş ağrısı ve diğer nörolojik semptomlara, karaciğerde ise nekroza gidebilecek iskemiye yol açmaktadır (66,67,68).

1.2.3 Preeklampsi Öngörüsü ve Korunma

Preeklampsiden korunmanın kesin yolu ne yazık ki henüz bilinmemektedir. Düşük doz aspirin ve günlük kalsiyum desteği kullanımı korunmada kullanılsa da tüm gebe popülasyonunda uygulanması mümkün olmamaktadır. Bazı çalışmalar düşük doz aspirin ve kalsiyum desteğinin yüksek riskli gruplara önerilebileceğini göstermektedir. Hipertansif risk faktörü olan ve düşük kalsiyum diyeti alan gebelerde kalsiyum takviyesinin kan basıncını ılımlı şekilde düşürdüğü gösterilmiştir. Günlük önerilen kalsiyum düzeyi ise net olarak ifade edilmemektedir. Düşük doz aspirin kullanımının ikinci trimesterde anormal uterin arter doppleri olan gebelerde preeklampsi gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (69).

Fetal Medicine Foundation maternal faktörler, ortalama arteryal basınç (MAP), uterin arter PI ve PLGF ye göre 11- 14.GH da bir risk belirlemesi yapmakta ve yüksek riskli gruplara 12-36 haftalar arasında 150 mg/gün aspirin önermektedir. FMF 22.,32. ve 36.GH da tekrar preeklampsi için risk değerlendirmesi önermektedir. Yüksek riskli gebelerde haftalık idrarda protein ölçümü ve tansiyon takibi önermektedir (6).

NICE göre preeklampsi için yüksek riskli grup; önceki gebelikte preeklampsi,,kronik böbrek hastalığı olan, otoimmün hastalığı olanlar (örn. LE, Antifosfolipid sendrom), diabetes mellitus ve kronik hipertansiyonu olanlardır.

NICE göre orta riskli grup; ilk gebeliği olan, yaşı>40 olanlar, bir önceki gebeliği >10 yıl önce olanlar, ilk vizitte vücut kitle indeksi >35 kg/m2 olanlar, çoğul gebeliği olanlar ve ailede preeklampsi öyküsü olanlardır.

NICE yüksek riske işaret eden 1 faktör ya da orta riske işaret eden 2 veya daha fazla faktör varlığında 12-40 hafta arasında 75 mg aspirin ile profilaksi önermektedir

NICE öyküsünde ciddi preeklampsi, 34 hafta öncesi doğum gerektiren preeklampsi, 10 persantilin altında doğum ağırlığı ile birlikte preeklampsi, IUMF, ablasyo var ise 28-30 haftalar arasında veya bir önceki gebelikte olayların başladığı haftadan en az 2 hafta öncesinden başlayarak ultrasonografik fetal biometri, amnios mayi miktarı tespiti ve umblikal arter doppler incelemesinin 4 haftada bir tekrarını önermektedir (2,3).

USPSTF hikayede preeklampsi öyküsü olan, kötü obstetrik öykü durumunda, diabetes mellitus, kronik hipertansiyon gibi komorbiditeler varlığında, nulliparite,

obesite, siyah ırk, ileri anne yaşı, çoğul gebelik durumunda 12.haftadan itibaren doğuma kadar 81mg/gün aspirin profilaksisi önermektedir.

ACOG iyi bir tıbbi özgeçmiş anamnezi dışında preeklampsi için tarama testi önermemektedir. ACOG'a göre geçmişte preterm (<34gh) veya 2 term preeklampsi varlığında asprin başlanılabilir (8). Preeklampsi her ne kadar kesin olarak önlenemese de iyi bir prenatal takip ve bakım ile morbidite ve mortalitenin önüne geçmek mümkündür. Bu nedenle tüm gebelerin prenatal bakıma erişimi sağlanmalıdır.

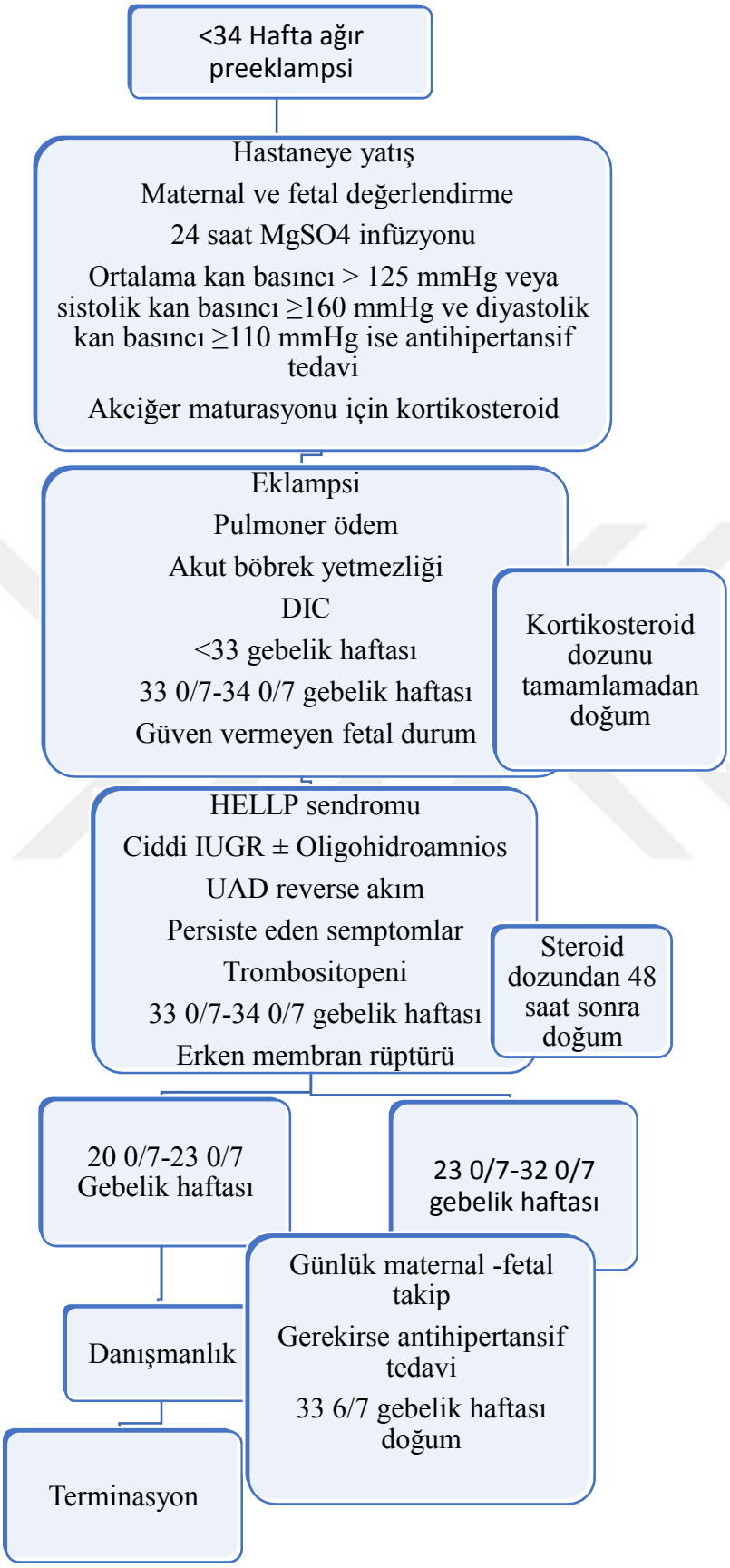
a) **Uterin arter doppleri:** Uterin arter doppleri 1. trimesterdeki yüksek uterine arter PI değeri, normalde progresif fizyolojik trofoblastik invazyon ile düşer. Preeklampsi'de ise bozulmuş trofoblastik invazyon nedeni ile PI yüksek kalır. 1. ve 2. trimester uterin arter Doppler incelemeleri özellikle <34 hafta doğum gerektiren erken preeklampsi öngörüsünde etkindir. Yüksek risk grubunda UAD'in doğruluğu daha fazladır.
b) **Maternal kan basıncı (11-13 hafta):** Preeklampsi öngörüsünde MAP(ortalam arteryel basınç) , sistolik ve diastolik kan basıncı parametrelerinden daha üstündür.
   MAP = Diyastolik KB + (Sistolik KB -Diyastolik KB) / 3
c) **Biyokimyasal Belirteçler (Plasental Disfonksiyon):** Günümüzde plasental disfonksiyon belirteçlerinden hiçbiri preeklampsiyi öngörmede tek başına yeterli değildir. Bu nedenle 1. ve 2. trimester biokimyasal testlerini uterin arter doppleri ile kombine edilerek testlerin prediktif değerleri arttırılmaya çalışılmaktadır. Pregnancy-associated plasma protein-A(PAPP-A), Placental growth factor (PlGF), Placental protein 13 (PP13), Inhibin-A, A disintegrin and metalloprotease 12 (ADAM12). Erken preeklampsiyi saptama oranı %94.1 (%5 FPR), geç preeklampsi'yi saptama oranı %35.7, gestasyonel hipertansiyonu 'u saptama oranı %18.3 (3,9,69).

1.3 PREEKLAMPSİDE YÖNETİM

Preeklampsi hastaları ilk değerlendirme sırasında hospitalize edilmelidir sonraki takipleri ayaktan poliklinikte yapılabilir. Günlük kan basıncı takipleri ve haftalık olarak trombosit, kreatinin ve karaciğer enzim düzeyleri takip edilmelidir. Preeklampsi tanısı konduktan sonra tekrar proteinüri miktarının değerlendirilmesi gerekmemektedir. Bu hastalarda haftada iki kez fetal iyilik hali değerlendirilmeli, fetal gelişim geriliği tespit edilmesi halinde umblikal arter doppleri ile takip edilmelidir. 34 haftanın altında tanı almış gebelere antenatal steroid önerilmektedir. Aktivite kısıtlaması önerilir ve antihipertansif ile tuz kısıtlaması önerilmez. Ağır özellkik göstermeyen preeklampsi olgularında 37 haftadan itibaren doğum planlanmalıdır (1,9,13).

1.4 AĞIR PREEKLAMPSİDE YÖNETİM

Ağır preeklampsi tanısı konulan hastalarda yönetim preeklampsi olgularına göre farklılık göstermektedir. Bu hastaların hastanede ilk değerlendirme yapıldıktan sonra tersiyer merkezlerde yatırılarak takibi önerilmektedir. 4 saatte bir kan basıncı ölçümü yapılmalı, haftada en az iki kez trombosit, kreatinin, karacciğer enzim düzeyleri takip edilmeli, maternal semptomlar sık sık sorgulanmalıdır. Aldığı-çıkardığı sıvı miktarı yakından takip edilmeli ve Eklampsi profilaksisi için mutlaka MgSO4 başlanmalıdır. Şiddetli hipertansiyonu olan olgularda antihipertansif tedavi verilmelidir. Fetal iyilik hali de yakından takip edilmeli ve 34 hafta altında gebeliklerde antenatal steroid uygulanmalıdır. Doğum 34 haftadan itibaren planlanmalı, anne ve fetusun durumunda bozulma olması ve fetusun yaşam sınırının altında olması halinde acil doğum kararı alınmalıdır. Ağır preeklampside 34. gebelik haftasından önce yönetim aşağıdaki şekilde özetlenmiştir (Şekil-2) (19,70).



Şekil 2. Ağır Preeklampside 34 hafta altı gebeliklerde yönetim algoritması.

Gebelikte kullanılan antihipertansif tedavi ajanları Tablo 3'de akut ciddi hipertansiyonda kullanılan tedavi ajanları Tablo 4'te gösterilmiştir (78,79).

Tablo 3. Gebelikte hipertansiyon tedavisinde kullanılan ajanlar.

İlaç	**Sınıf**	**İlk doz**	**Yaygın efektif doz aralığı**	**Maksimum günlük doz**
Metildopa	Santral etkili alfa agonist	250 mg günde 2-3 kez, 2 günde bir dozu artırılabilir.	250 ila 1000mg, 2 ila 3 doz	3000 mg
Labetolol	Kombine alfa ve beta bloker	100 mg günde 2 kez,2-3 günde bir 100 mg artırılabilir.	200 ila 800mg, 2 doz	2400 mg
Nifedipine expended release(genişletilmiş sürümü)	Kalsiyum kanal blokeri	30 ila 60 mg günde tek, 7 ila 14 gün aralıkla artırılabilir.	30 ila 90 günde tek doz	120 mg
Hidralazin Not: refleks taşikardiye yol açar. Oral formu mevcut değildir. Tedaviye dirençli olgularda diğer ajanlarla birlikte verilir	Periferik Vazodilatatör	Günde 10 mg günde 4 kez, 2 ila 5 günde 10 ila 25 mg artırılabilir.	50 ila 100 mg, 2 ila 4 doz	200mg

Metildopanın ilk doz hipotansif etkisi ve doz ayarlaması ilk 2-3 günde ortaya çıkmayabilir. .Nifedipinin orta salınımlı tableti oral veya sublingual olarak önerilmez. Hızlı kan basıncı düşüşüne yol açabilir..Günlük 100 mg kronik Hidralazin dozlarının yavaş asetilleyici kadınlarda lupus eritamotozus riskini artırdığı için o doza çıkılmadan önce asetilleme statülerinin belirlenmesigerekmektedir

Tablo 4. Gebelikte akut ciddi hipertansiyon tedavisinde kullanılan ajanlar.

İLAÇ	**İLK DOZ**	**TAKİP**
Labetolol	2 dakikada 20 mg iv infüzyon Başlangıç dozundan itibaren ara doz uygulamak yerine 1-2 mg/dakika devamlı iv infüzyon yapılabilir. İnfüzyon pompası ve sürekli monitorizasyon gerektirir.	10 dk lık aralıklarla kan basıncı ölçümü yap. Hedef kan basıncı düzeyine; 10 dk sonra ulaşıldıysa : 40mg ıv 2 dk'da 20 dk sonra ulaşılırsa: 60 mg iv 2 dk2'da 30 dk sonra ulaşılırsa: 80 mg iv 2 dk 'da 40 dk sonra ulaşılırsa :80 mg iv 2 dk'da verilir. Kümülatif maksimum doz :300 mg Cevap yoksa başka ajan
Hidralazin	5 mg iv 1-2 dakikada kademeli olarak verilir.labetolole göre kan basıncındaki düşüş daha az tahmin edilebilir.	20dk aralıkla kan basıcı ölç. Hedef düzeye; 20 dk sonra ulaşılırsa: ilk doz cevabına göre 5 veya 10 mg 2 dk'da 40 dk sonra ulaşılırsa: önceki cevaba dayanarak 10 mg 2 dk'da verilir Kümülatif maksimum doz: 20 mg Cevap yoksa başka ajan
Orta salınımlı nifedipin	10 mg oral Kan basıncında ani düşüşe yol açarak fetal	20 dk aralıkla kan basıncı ölç. Hedef düzeye; 20 dk sonra ulaşılırsa: 10

	bradikardiye ve acil sezaryen endikasyonuna neden olabilir. İv erişimi olmayan gebeler dışında tercih edilmez.Orta salınımlı nifedipin verilecekse fetal kalp hızı monitorizasyonu yapılmalıdır.	veya 20 mg oral ilk doz cevabına göre 40 dk sonra ulaşılırsa: 10 veya 20 mg oral önceki doz cevabına göre verilir Cevap yoksa başka ajan
Genişletilmiş salınımlı nifedipin	30 mg oral	Hedef kan basıncı düzeyine 1 ila 2 saat içinde ulaşılamazsa bir doz daha verilebilir. Cevap yoksa başka ajan
Nicardipin (parenteral)	3 ya da 9 mg/saat devamlı iv infüzyon İlk etki süresi 5 ila 15 dk sürebilir genellikle hızla titrasyonu artar ve regülasyonu sağlar İnfüzyon pompası ve sürekli monitorizasyon gerektirir.	Hedef kan basıncı elde edilecek şekilde doz ayarlaması yapılır

IV: İntravenöz.Eğer İntravenöz erişim şansı yoksa hidralazin 10 mg tek doz intramuskuler olarak verilebilir.Kapsüller başka şekilde önerilmedikçe oral alınmalıdır.

Antihipertansif tedavi 160ila 180 mmHg sistolik kan basıncı, 105 ila 110 diyastolik kan basıncı olan hastalarda gerekmektedir. Antihipertansif tedavi ile sistolik kan basıncının 140 ila 155 mmHg arasında, diyastolik kan basıncının ise 90 ila 105 mmHg arasında tutmak hedeflenmektedir. Hipotansiyondan korunmak için kan basıncı düzeyleri kademeli olarak düşürülmelidir (78,79).

1.4.1 Antikonvulsif Tedavi

MgSO4 Eklampsi proflaksisinde kullanılan en temel ajandır. MgSO4' ın periferik nöromüsküler blok ve antral antikonvulsif etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Magnezyum terapötik düzeylerde endotel hücrelerinde prostasiklin yapımını artırır ve

kalsiyuma karşı antagonistik etkiye sahiptir. İntravenöz bolus şeklinde uygulandığında geçici hafif bir antihipertansif etkisi vardır. Ayrıca uteroplasental arterlerde vazodilatatör etkisinin olduğu da bildirilmiştir. MgSO4, nöromüsküler plakta asetilkolin salınımını engeller veya kalsiyum yerine geçerek membran potansiyelini etkiler ve bu yolla terapötik etkisini oluşturur (glutamatın salınımını azaltması, NMDA reseptörünü bloke etmesi, adenozinin etkisini artırma, kalsiyum girişini bloke etmesi) (70,75,81).

MgSO4' ın önerilen tedavi edici düzeyi 4.3-8.4 mg/dl' dir. Serum düzeyi 9 mg/dl' nin üzerinde olduğunda, Mg toksisitesi riski vardır. Sıcaklık hissi, kas zayıflığı, somnolans hali, konuşma güçlüğü, Mg toksisitesinin erken semptomları olup, serum Mg düzeyi 9-12 mg/dl' de gözlenir. Serum Mg düzeyi 15-17 mg/dl' de kas paralizisi, solunum durması, 30-35 mg/dl' de kalp durmasıgelişir. Bu nedenlerden ötürü MgSO4 tedavisi, kan düzeylerinin kontrolü ile uygulanmalıdır. Magnezyumun antidotu kalsiyum glukonattır ve magnezyum zehirlenmesi durumlarında uygulanır. Mg tedavisine, idrar miktarının 100 ml/ 4 saatten az, patella refleksinin kaybolduğu ve solunum sayısının dakikada 12'nin altında olduğu durumlarda son verilmelidir (74,75).

1.5 KRONİK HİPERTANSİYON VE SÜPEREMPOZE PREEKLAMPSİ

Kronik hipertansiyon, kan basıncının gebelik öncesi ya da 20. gebelik haftasında önce 140/90 mmHg den yüksek olması, 20. gebelik haftasından sonra başlayan tansiyon yüksekliğinin doğumdan sonraki 12. haftadan sonra devam etmesi olarak tanımlanmaktadır.

Süperempoze preeklampsi, önceden bilinen kronik hipertansiyonu olan gebede preeklampsi gelişme durumudur.

Kronik hipertansiyonu olan gebelerdekan basıncı ölçümü <160/105 mm Hg ve organ hasarı mevcut değilse farmakolojik tedavi alması önerilmemektedir. Ek maternal ve fetal komplikasyonu olmayan ve kronik HT olan kadınlarda doğumun 37 haftadan önce yapılması önerilmez. Şiddetli özellikleri taşımayan superempoze preeklampsi tanısı alan, maternal ve fetal durumu stabil olan gebelerde doğum için 37 haftaya dek beklenmesi önerilmekte, şiddetli özellikler ile birlikte süperempoze preeklampsi tanısı alan gebelerde 34 haftadan itibaren beklenmesi önerilmemektedir (1,19,70).

1.6 EKLAMPSİ

Eklampsi, preeklamptik hastalarda 20. Gebelik haftasından itibaren, doğum eylemi sırasında veya doğumdan sonra başka bir sebeple açıklanamayan generalize tonik-klonik konvülziyonların ve /veya koma gelişmesi olarak tanımlanan klinik bir durumdur. Eklamptik konvülziyonlar grand mal tipinde, tonik klonik tarzdadır ve gelişen komanın süresi değişkendir. Konvülziyonlar nadiren devamlılık kazanır ve ancak kas paralizisi ile durdurulabilir. Nadiren 20. gebelik haftasından önce ve

postpartum 48 saatten sonra da eklampsi olguları bildirilmiştir (70).

Eklampsi insidansı 1,5-10/10000. Preeklampsi olgularının %0,6 sında ağır preeklampsi olgularının %2,3'ünde eklampsi ortaya çıkmaktadır. %59 u antepartum, %20 si intrapartum %21 i postpartum (ilk 48 saaat) dönemde görülmektedir (71).

PRES (Posterior reversible ensefalopati sendrom) ilk kez 1996'da Hinchey ve arkadaşları tarafından çeşitli etyolojik sebeplere bağlı hipertansif hastalarda saptanmış, posterior serebral lobta subkortikal reversible vazojenik ödem ile karakterize klinik ve radyolojik bir durumdur. Eklampsi geçiren hastaların karnial MR görüntülemelerinde sıklıkla PRES tespit edilmektedir. Yapılan bir çalışmada 29 eklampsi hastasının 17 sinin MR'ında PRES e rastlanmış (%58,6) ve Presli hastalar ile olmayanlar karşılaştırıldığında aralarında demografik özellik bakımından fark saptanmamıştır (Yaş, ağırlık, multiparite vs.). Bu hastalarda diğerlerine oranla daha yüksek kreatinin düzeyleri, karaciğer enzim yüksekliği, trombosit fonksiyon bozukluğu ve daha fazla miktarda proteinüri tespit edilmiş ve yenidoğan APGAR skorları da 1. dakikada daha düşük saptanmıştır. Ancak daha önce yapılmış yayınlarda eklampsili olgularda Pres sıklığının %100'e kadar saptandığı çalışmalar yer almaktadır (72,73,74).

Konvülziyonların 20. Gebelik haftasından önce ve postpartum 48 saatten sonra ortaya çıkması, uzun sürmesi, kalıcı nörolojik defisit görülmesi ve MgSO4 tedavisine yanıtsızlık göstermesi durumunda ayırıcı tanıya gitmek gerekmektedir.

Eklampside ilk olarak annede hava yolu açık tutmak, hipoksi, asiprasyon ve travmanın önlenmesini sağlamak ve tekrarlayan nöbetlerin önüne geçmek gerekmektedir. Hipertansiyonu tedavi etmek uygun olan en kısa sürede doğumu planlamak gerekmektedir. Eklampsi doğum indüksiyonu için bir endikasyondur. Nöbetler sırasında 5-10 dk süre ile fetal bradikardi beklenmekle birlikte bu süreç daha uzun sürerse dekolmandan şüphe edilmelidir. Ancak fetal durum stabilse ve serviks uygunsa vajinal yoldan doğum tercih edilmesi önerilmektedir. Hemen MgSO4 başlanmalı ve postpartum en az 24 saat verilmelidir (75).

MgSO4 tekrarlayan nöbetlerin önlemesinde ilk seçenek tedavi yöntemidir. Eklampsi ve ağır preeklamspide proflakside kullanılmaktadır (1). Yükleme dozu İV olarak 4-6 gr/20 dakika içinde verilmekte ve idame dozu ise 1-3 gr/ saat olacak şekilde 24-48 saat süre devam edilmektedir. Böbrek fonksiyonları yeterli ise Mg düzeyine bakmak şart değildir. Maternal mortaliteyi azaltır (73,74,75).

1.7 HELLP Sendromu

HELLP sendromu ilk olarak 1982 de Weinstein ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup periferik yaymada mikroanjiopati ile seyreden hemoliz, yükselmiş karaciğer enzim düzeyleri ve trombositopeni ile seyreden sendromun kısaltmasıdır. (H: hemoliz; EL: elevated liver enzymes; LP: low platalet) (2,10).

Tüm gebelikleri yaklaşık %0,5 ila 0,9'unda ortaya çıkmaktadır. Olguların %70'i

doğumdan önce %30 u doğum sonrası (postpartum 7. güne kadar) ortaya çıkmaktadır. Ağır preeklampsi ve eklampsi olan hastaların %10-20'sinde görülmekte ve muhtemelen preeklampsinin ağır bir formunu göstermektedir. Ancak HELLP sendromlu hastaların %15-20' sinde önceden beri olan hipertansiyon ya da proteinüri yoktur. Doğum öncesi ortaya çıkanların %70 i 27-37. Gebelik haftalarında, %10 u 27. gebelik haftası öncesi, %20 si de 37. Gebelik haftası sonrasında görülmektedir (10,11).

Önceki gebeliklerinde preeklampsi veya HELLP sendromu öyküsü, pozitif aile öyküsü HELLP sendromunu artıran riskler arasında yer almaktadır. Ancak preeklampside olduğu gibi nulliparite risk faktörü değildir. Olguların yarısından fazlasının multipar olduğu gösterilmiştir. HELLP sendromu, ağır preeklampsi (ortalama 19 yaş) olgularına göre sıklıkla daha ileri yaş grubunda (ortalama 25 yaş) ortaya çıkmaktadır (4,5.11).

1.7.1 Patogenez

Etyopatogenezi tam olarak açıklamamış olmasına rağmen histopatolojik bulgular göstermektedir ki karaciğerde intravaskuler fibrin birikimleri ve buna bağlı olabileceği düşünülen hepatik sinüzoidal obstrüksiyon, intrahepatik vaskuler konjesyon, artmış intrahepatik basınç ve ardından gelen hepatik nekroz, intraparankimal subkapsiler hemoraji ve sonuç olarak kapsüler rüptür ile karakterizedir. (4,5,6).

Yapılan bir vaka sunumunda erken haftada tanı almış ciddi HELLP sendromlu bir olguda yazarlar preeklampsi ve HELLP sendromunun sistematik inflamatuvar bir bozukluk olduğu ve kompleman kaskadının bu durum için anahtar rol teşkil ettiği hipotezine dayanarak C5 monoklonal antikoru olan eculizumab tedavisi başlamışlar ve 16 günde ciddi klinik ve laboratuvar iyileşme elde etmişlerdir (76).

Fetal LCHAD (uzun 9zincirli 3-hidroksiaçil CoA dehidrogenaz) eksiliğinin de HELLP sendromuna yol açabileceğinin gösteren bir vaka serisinde, fetal LCHAD eksikliği olan 6 gebede ciddi maternal karaciğer hastalığı gelişmiş (HELLP veya gebeliğin akut yağlı karaciğeri) ancak 3 annenin etkilenmediği ortaya konmuş ve bu durumum büyük olasılıkla tek başına maternal LCHAD heterozigositesine bağlı olmadığı düşünülmüştür (77-80).

1.7.2 Klinik Bulgular

HELLP sendromunda tipik klinik bulgular sıklıkla bulantı, kusma, ciddi sağ üst kadran ağrısı veya epigastrik ağrı olarak bildirilmiştir. Birçok hasta bulantı, kusma halsizlik tariflemektedir. Belirtilerin sıklıkla başvurudan birkaç gün önce başladığı ve en çok geceleri ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Ancak viral enfenksiyon benzeri atipik semptomlar, baş ağrısı (%30), vizüel değişiklikler (%20), sarılık ve asitle de başvurabilmektedirler. Karaciğer enzimlerinde özellikle AST de ve LDH ta anlamlı

yükseklikler görüldüğünde viral hepatitler ve nonspesifik viral enfeksiyonlarla karışabilmekte ve tanı atlanması ciddi maternal morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Bu hastaların bir kısmı imukozal yüzeyel kanamalar, peteşial hemoraji, ekimoz gibi trombositopeni ile ilişkili semptomlarla da başvurabilirler. Hipertansiyon ve proteinüri vakaların %85'in de görülür fakat bu bulgulardan biri ya da her ikisi ciddi HELLP sendromu olan kadınlarda bazen görülmeyebilir (10,80). Nadiren hastalar spontan rüptür sonucu subkapsuler hematom gelişimi ile başvururlar (%0,5). Rüptür sıklıkla sağ lobta izlenmektedir. Hastaların ani başlangıçlı şiddetli epigastrik ağrısı, sırt ağrısı sağ omuz ağrısı, anemi ve hipotansiyonu mevcuttur. Maternal mortalitenin ve morbiditenin önüne geçilmesi içi acil olarak tanı konulmalı, hızla değerlendirilmelidir. Hepatik rüptür doğum sonrası da görülebilmektedir (80-83).

1.7.3 Tanı

HELLP sendromunun tanısı adını aldığı laboratuvar bulguları ile konur. Hemoliz artmış karaciğer enzim düzeyleri ve trombositopeni. Bunun dışında tanıyı akla getiren önemli klinik bulgular ise bulantı, sağ üst kadran ağrısı aşırı kilo alımı yaygın ödem varlığıdır (86).

HELLP sendromunda görülen hemoliz mikroanjiopatik hemolitik anemi olarak ortaya çıkar. Yaygın endotelyal hasar ve vasküler duvarlardaki fibrin depositleri sonucu eritrositlerin fragmantasyonu ile karakterize bir durumdur. Bu fragmante eritrositler periferik yaymada şiştositler olarak ifade edilmektedir. Hastalarda hemolize bağlı olarak haptoglobulin düzeylerinde azalma tespit edilmektedir. Akut hemolize ait önemli bir parametre olmasına rağmen haptoglobulin düşüşü tanıda rutin olarak kullanılmamaktadır. Yine hemolize bağlı olarak hastalarda hiperbilirubinemi görülebilmektedir. Yükselen karacğer enzim düzeyleri karaciğer hasarının göstergesi olarak ortaya çıkmaktadır. Glutatyon S-transferaz-A1 (GST-A1) yüselişi akut hasarın tespitinde daha duyarlı tespit edilmiş ancak tanıda rutin olarak bakılması önerilmemiştir (84,85).

HELLP senromu için 2 sınıflandırma sitemi bulunmaktadır. 1980'lerde Mississippi ve Tennesse Üniversite'lerinden 2 araştırmacı tarafından yapılmıştır (87). Tablo 5'te HELLP sendromu tanı kriterleri özetlenmiştir.

Tablo 5. HELLP Sendromu Tanı kriterleri.

HELLP SINIF	**1**	**2**	**3**
Tennessee (tüm kriterler mevcut ise komplet / bir-iki kriter mevcut ise parsiyel HELLP)	PLT <100bin /dl AST >70 IU/I LDH >600 IU/I		
Mississippi	PLT <50 bin/dl AST ya da ALT >70 IU/I LDH >600 IU/I	PLT <100 bin/dl ve >50 bin/dl AST ya daALT>70 IU/I LDH >600 IU/I	PLT <150 bin/dl ve >100 bin/dl AST ya da ALT>40 IU/I LDH>600 IU/I

AST: Aspartat aminotranseraz, ALT : Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz PLT: Trombosit

Özetle HELLP sendromu tanısı için hastaların tam kan sayımı, trombosit sayımı, periferik yayma, karaciğer enzim düzeyleri ve bilirubinleri istenmeli ayrıca ek olarak serum kreatinin düzeyi ve idrar protein/kreatinin oranı saptanmalıdır.

1.7.4 Ayırıcı tanı

HELLP sendromu gebeliği komplike eden diğer hastalıklarla karışabilmektedir. Bunlar; gebeliğin akut yağlı karaciğeri, gastroenterit, kolanjit, viral hepatit, apandisit, mesane hastalıkları, immün trombositopeni (ITP), lupus antifosfolipid sendromu, hemolitik üremik sendrom (HÜS), trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve alkolik olmayan karaciğer hastalığı, kolelitiazis, pankreatit, kokain intoksikasyonu, sepsisle seyreden piyelonefrit olarak sıralanabilir (88). Tablo 6 ve 7'de gebelik ile ilgili karaciğre hastalıklarının sınıflandırılması ve özellikleri özetlenmiştir..

Tablo 6. Gebeliğin Karaciğer hastalıklarının sınıflandırılması

Gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları	Hiperemezis gravidarum (1. trimester) Gebeliğin intrahepatik kolestazı (2-3. trimester) Gebeliğin akut yağlı karaciğeri (3. trimester) Preeklampsi (2-3. trimester) HELLP sendromu (2-3. trimester-postpartum)
Gebelik sırasında gelişen karaciğer Hastalıkları	Akut viral hepatit Budd-Chiari sendromu Kolelithiazis İlaç ilişkili hepatotoksisite
Gebelik öncesinde var olan karaciğer hastalıkları	Kronik viral hepatit Otoimmun hepatit Siroz Wilson hastalığı

Tablo 7. Gebelik ilişkili karaciğer hastalıklarının özellikleri

Hastalık	**Görülme zamanı**	**Klinik özellikleri**	**Histolojisi**
Hiperemezis Gravidarum	1. trimester	Bulantı, kusma, kilo kaybı	Belirgin histopatolojik bulgu yok, normal karaciğer dokusu, hepatosit nekrozu, safra tıkaçları, steatozis
Gebeliğin intrahepatik kolestazı	2. ve 3. trimester	Kaşıntı, sarılık, halsizlik, karın ağrısı, steatore	Sentrolobüler kolestaz. İnflamasyon görülmez
Preeklampsi,	2. ve 3. trimester	Hipertansiyon,	Periportal

Eklampsi		ödem, proteinüri, nörolojik semptomlar (başağrısı, nöbet, koma)	hemoraji, nekroz, fibrin birikimi, mikroveziküler yağlanma
HELLP sendromu	3. trimester	Karın ağrısı, bulantı kusma, ödem, proteinüri	Nekroz, periportal hemoraji, fibrin birikimi
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	3. trimester	Bulantı, kusma, halsizlik, sarılık, karın ağrısı	Mikroveziküler yağlanma

a.) Gebeliğin akut yağlı karaciğeri: Gebeliğin akut yağlı karaciğeri sıklıkla 30 ila 38. gebelik haftalarında ortaya çıkmaktadır. HELLP sendromu ile gebeliğin akut yağlı karaciğeri aynı haftalarda ortaya çıkabilmesi ve benzer klinik semptomlar vermesi nedeniyle birbirinden ayırmak zordur bu durum iki hastalık arasındaki farklılıkları bilmeyi gerektirmektedir. Akut yağlı karaciğer ile komplike olan kadınlar hızlı bir şekilde karaciğer yetmezliğine, kanama bozuklukları, ensefalopatiye girerler. Ek laboratuar tetkikleri yardımcı olabilir. Protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında (APTT) uzama, ciddi hipoglisemi, artmış kreatinin düzeyi gibi bulguların akut yağlı karaciğerde görülme sıklılığı HELLP sendromundan daha fazladır (89,90,91).

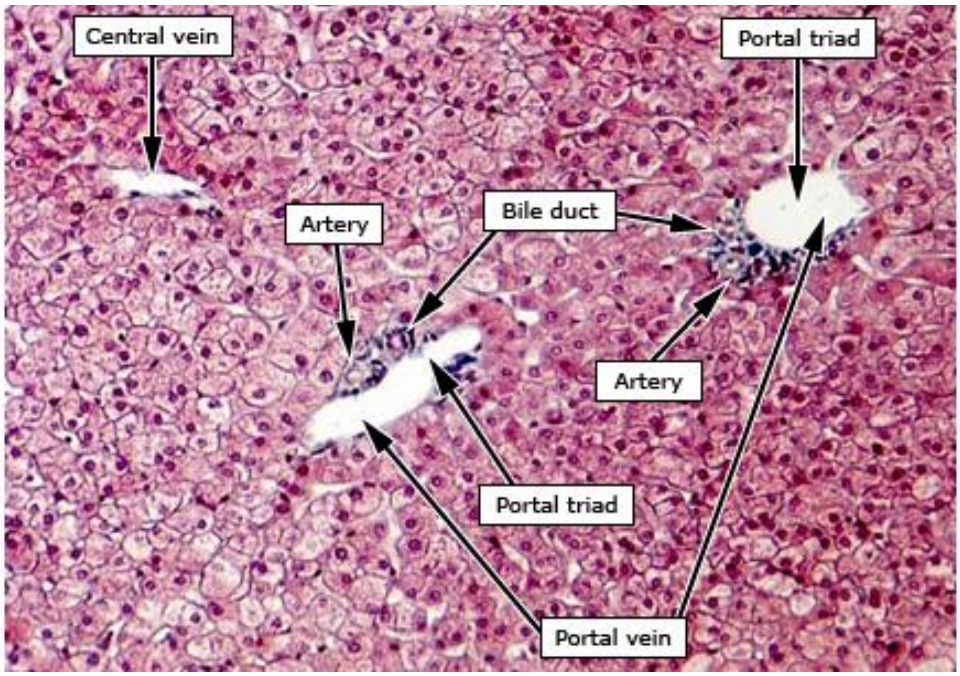
Akut yağlı karaciğer ile komplike olan kadınların çoğu HELLP sendromlu kadınlardan daha fazla olarak kalıtımsal yağ asitlerinin mitokondrial beta oksidasyon defekti, uzun zincirli 3 hidroksi açil koaenzim A dehidrojenaz eksikliği (LCHAD), kısa zincirli açil koenzim A dehidrojenaz eksikliği, karnitin palmitoiltransferaz 1 eksikliği gibi kazanılmış defektlere sahiptir (89).

.Akut yağlı karaciğer tanısı alan hastaların batın USG lerinde sıklıkla karaciğerde artmış ekojenite tespit edilmektedir.

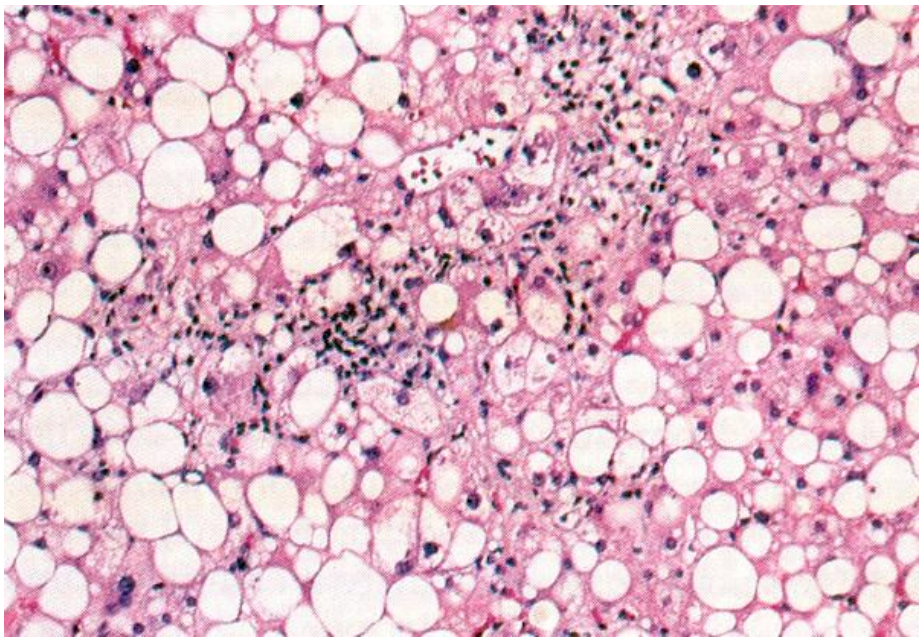
Tanısal karaciğer biyopsisi sıklıkla yapılmaz çünkü klinik tanı sıklıkla yapılabilmekle birlikte bunun hastalığın yönetimine etkisi yoktur. Biyopsi yapılan olgularda tipik histolojik görünüm sentrilobüler hepatositlerde mikroveziküler yağ infiltrasyonudur. Bu histoloji Reye sendromu, valproik asit ve tetrasiklin hepatotoksisitesi, orta ve uzun zincir "3-hydroxyacyl-CoA dehydro-genaz (LCHAD)" eksikliği ile büyük benzerlik gösterirHistolojisinde zon 1 korunmuş, mikroveziküler steatoz, hepatositler merkezde koyu çekirdekle köpüklü görünümde, çok az inflamasyon ve nekroz bulunur. Yağdepolanması sentrilobüler alanda (zon 3) en

belirgindir. Hücresel yapı korunmuştur. Bazı vakalarda kanaliküler safra tıkaçları ve safra boyalı hepatositlerle karak-terize sentrilobüler kolestaz görülür. Elektron mikroskopisinde balpeteği görünüm olur ve mitokondriler büyük pleomorfik görünümdedir. Postpartum patolojik bulgular düzelmeye başlar (90,91).

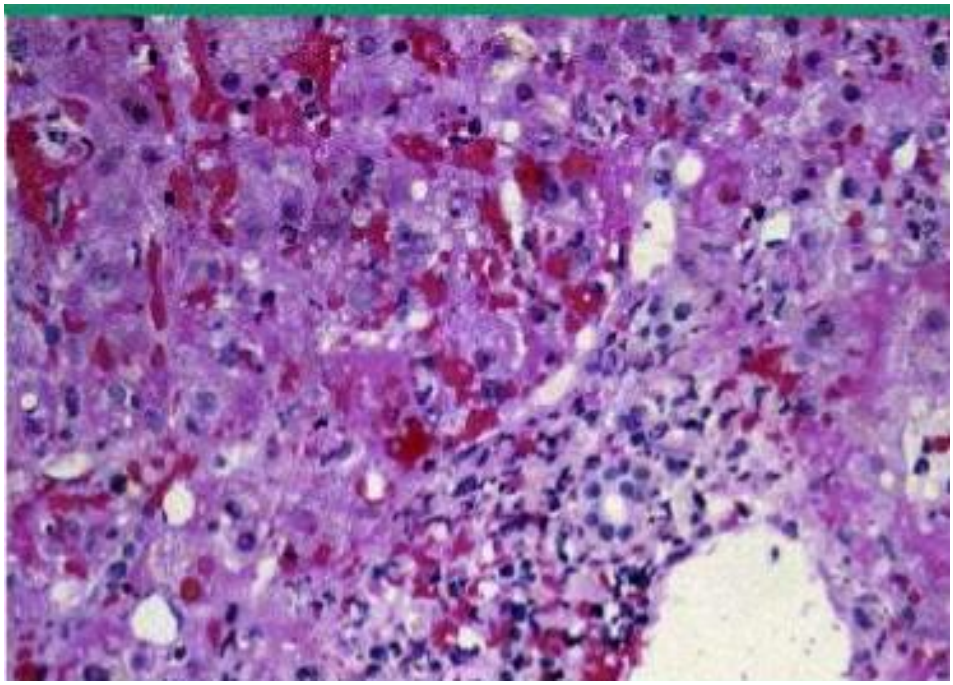
Şekil 3-4 ve 5'te sırası ile normal karaciğerin, gebeliğin akut yağlı karaciğerinin, HELLP sendromunda karaciğerin mikroskobik görünümleri gösterilmektedir.



Şekil 3 Normal karaciğerin mikroskobik görünümü.



Şekil 4. Gebeliğin akut yağlı karaciğerinde karaciğerinin mikroskobik görünümü.



Şekil 5- HELLP sendromunda karaciğerin mikroskobik görünümü.

AFLP de sıklıkla lökositoz görülmekle birlikte eşlik eden kanama yoksa diğer kan tablosunda anlamlı değişiklik beklenmemektedir. Hemolizli olgularda trombositopeni görülebilebilmektedir. Trombin ve protrombin zamanı sıklıkla uzamıştır ve çoğunlukla fibrinojen düzeyi normal tespit edilir. Hastaların %75'inde fibrin ürünlerinin birikimine bağlı DIC (dissemine intravasküler kuagulasyon) ortaya çıkabilir. Serum AST ve ALT düzeyleri 300 U/L ila 500 U/L, bazı hastalarda 1000 U/L ye kadar yükselebilmektedir. Azalmış glukojenolize bağlı olarak karaciğer enzim yüksekliğine serum amonyak, aminoasit, ürik asit düzeylerinde yükselme, laktik asidoz, hiperbilirubinemi ve hipoglisemi eşlik etmektedir.ALP (alkalen fosfataz) de 10 kata varan yükselik tespit edilir ancak normal gebeliklerde de yükselen bir parametre olduğu için tanıda değeri yoktur. Ayrıca ciddi vakalarda serum üre ve kreatinin düzeylerinde yükselme akut böbrek yetmezliği görülmektedir (91,108).

Swansea Kriterleri: Swansea kriteleri yapılan bir kohort çalışmasında 100.000 doğumda 5 hastada ortaya çıkan semptomlar, laboratuvar ve görüntüleme bulgularından diyagnostik bir model olarak bir araya getirilmesi sonucu oluşturulmuştur(108).

- Kusma
- Karın ağrısı
- Polidipsi/poliüri
- Ensefalopati
- Yüksek bilirubin düzeyleri (>0,8 mg/dL or >14 micromol/L)

●Hipoglisemi (<72 mg/dL or >4 mmol/L)

●Lökositoz (>11 000 cells/microL)

●Yüksek karaciğer taransaminazları (AST veya ALT) (>42 international unit/L)

●Yüksek amonyak düzeyi (>47 micromol/L)

●Yüksek ürik asit düzeyi (5,7 mg/dL or >340 micromol/L)

●Akut böbrek hasarı veya yüksek kretinin düzeyi (1,7 mg/dL or >150 micromol/L)

●Koagulopati veya ptrotrombin zamanında uzama (>14 saniye)

●USG de karacciğer ekojenitesinde artış veya batında asit

●Biyopside karaciğerde mikroveziküler yağlanma

Yapılan bir kohort çalışmasında Swansea kritelerine göre gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanısı alan 24 hastada yapılan karaciğer biyopsisinde 6 ve üzeri anormal değişken üzerinde %85 pozitif prediktif değer, mikroveziküler yağlanma için %100 negatif prediktif değer saptanmıştır (109).

Her ne kadar gebeliğin akut yağlı karaciğeri, HELLP sendromu ve ciddi prelampsiyi birbirinden ayırmak zor olsa da klinik yönetim tüm olgularda aynıdır (doğumun planlanması, maternal bakım). Bu üç hastalık diğer hastalıklardan hızlıca ayırt edilmeli ve doğum planı oluşturulmaldır. Gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanısı konduktan sonra hasta multi-organ yetmezliğine gidebileceği için yakın vital bulguları takip edilmeli (monitorizasyon) sık ve düzenli aralıklarla laboratuvar tetkikleri tekrarlanmalıdır.

•Tam kan sayımı

•Biyokimyasal parametreler (karaciğer transaminazları, bilirubin, üre, kreatinin, elektrolitler, glukoz)

•Amonyak düzeyi

•Protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) , fibrinojen

•Amilaz, lipaz

Hastalar kan bankası, yoğun bakım ünitesi, yenidoğan yoğun bakım ünitesi, anesezist, neonatalog, nefrolog, hematolog, gastroenteroloğun bulunduğu üçüncü basamak hastanelerde multidisipliner yaklaşımla takip ve tedavi edilmelidir(109).

Son yıllarda gelişen bakım imkanları ile maternal mortalite oranları %75 lerin üzerindeyken %5 in altına düşmüştür**.** Bu gelişme hastaların daha erken tanı almaya başlamaları, zamanında doğumun gerçekleştirilmesi, yoğun bakım ünitelerinde ileri düzey bakım imkanlarının gelişmesi gibi pek çok faktöre bağlanabilir.

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri tablosu sıklıkla doğumdan sonraki 7 ila 10 gün içerisinde tamamen normale dönmektedir. Karaciğer enzim düzeyleri ve kuagülopati sıklıkla doğumdan 2 gün sonra düzelmeye başlamaktadır. Bazı hastalarda ise doğumdan sonraki birkaç gün içerisinde karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında ve koagülopatide geçici kötüleşme görülsede bu hastalar da neticede tamamen iyileşmektedirler (91,108,109).

Hastalarda düşüş eğilimi gözleninceye kadar karaciğer enzim düzeyleri, kreatinin ve koagulasyon faktörlei her 6 saatte bir kontrol edilmelidir. Düşüş gözlendikten sonra tetkiklerin sıklığı azaltılabilir. Bazı hastalarda multi-organ yetmezliği gelişebilir ve bu hastalara uzun süre yoğun bakım ünitelerinde takip gerekebilir. Hepatik ensefalopatiye bağlı olarak mekanik ventilasyon, pankreatit gelişen hasalarda parenteral beslenme, hemoliz veya post-partum kanamaya bağlı olarak kan ve kan ürünleri transfüzyonu ihtiyacı doğabilir. Bazı hastalarda hemodiyaliz ve plazmaferez tedavileri gerekebilir. Bu hastalar erişkinlerde görülen akut karaciğer yetmezliği olguları ile aynı şekilde tedavi edilmektedir. Erken tanı alamayan ve doğumu gecikmiş bazı olgularda fulminan yetmezlk gelişebilmekte ve transplantasyon ihtiyacı doğabilmektedir (108,109).

b.) TTP ve HÜS: TTP ve HÜS trombotik mikroanjiopati ile giden, anemi, trombositopeni ve renal yetmezliğin görüldüğü HELLP sendromunda ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken hastalıklardır.
HÜS için mikroanjiopatik hemolitik anemi, renal yetmezlik ve trombositopeni klasik tanı triadıdır.

TTP nin başlangıç zamanı HELLP sendromunun ve preeklamsinin başlangıç zamanına göre daha erken gebelik haftalarında olabilmektedir. Gebelikte ortaya çıkan TTP'nin %12'si ilk trimesterde, %56'sı ikinci trimesterde, %33'ü postpartum ve 3.trimesterde başlamakta olup, preeklampsi ve HELLP sendromu 20.gebelik haftasından sonra büyük oranda da 3. Trimesterde tanı alırlar. Preeklampside hipertansiyon ve proteinüri sıklıkla hemoliz, trombositopeni, karaciğer bozukluklarından önce ortaya çıkmaktadır. Von willebrand faktör ayırıcı proteaz aktivitesinin (ADAMTS-13) %5'in altında olması TTP'de %33-100 oranında görülmekle birlikte HELLP sendromu ve HÜS'te bu nadir ya da hiç görülmemektedir. TTP deki karaciğer enzim yüksekliği sıklıkla HELLP ye oranla daha ılımlı seyretmektedir. TTP'de %2-5'de, HELLP sendromunda %1'den daha az oranda periferif yaymada şistositler görülmektedir.

HELLP sendromunda trombositopeni şiddetli vakalarda PT ve APTT'nin uzadığı, faktör V ve faktör VIII'in azaldığı dissemine intravasküler koagulopati (DIC)

tablosuyla ortaya çıkmaktadır. TTP ve HÜS'te ise trombosit tüketimi ile izoledir bu yüzden trombositopeni görülebilir fakat kuagulasyon parametrelerinde değişiklik tespit edilmemektedir (92). Tablo 8'de preeklampsi, HELLP sendromu, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, TTP ve HÜS'te ön plana çıkan semptom ve bulgular özetlenmiştir (92,93,94,106).

Tablo 8. Preeklampsi, HELLP, AFLP, TTP ve HÜS'te semptomlar ve laboratuvar bulguların karşılaştırılması.

Tanı	**Plts**	**LFTs**	**Total Bilirubinler**	**Cr**	**LDH**	**Glu**	**DIC**	**CNS**
Preeklampsi	±	±	±	±	±	→	±	±
HELLP	↓/↓ ↓	↑ ↑	↑	±	↑	→	±	±
AFLD	↓ ↓	↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑	↑	↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑	±
TTP	↓ ↓ ↓	↑	↑	↑	↑ ↑	→	±	++
HÜS	↓	↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑	→	±	±

TTP: Trombotik trombositopenik purpura HÜS: Hemolitik üremik sendrom HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platalet AFLP:Gebeliğin akut yağlı karaciğeri Plts:Trombosit sayısı LFTs: Karaciğer tranaminazları Cr:Kreatinin LDH:Laktat dehidrogenaz Glu: Glukoz DIC: Dissemine intravascular coagulatıon CNS:santral sinir sistemi semptomu ±: var yada yok

1.7.5 HELLP Sendromunda Yönetim

HELLP sendromunda da preeklampside olduğu gibi primer tedavi doğumdur. Ciddi hipertansif olgularda preeklampside önerilen şekilde antihipertansif tedavi planlanmalıdır. MgSO4 doğumda ya da doğum öncesinde konvülsiyonları engellemek ve 24-32 haftalar arasında fetal nörogelişimi korumak için verilmeli ve kontrendikasyon yoksa post-partum 48 saate kadar devam edilmelidir. Hastaların tanı aldıktan sonraki süreçte hızla durumları progresyon göstermekte ve kötüleşmektedir. Bu nedenle HELLP sendromlu hastalar hangi gebelik haftasında olursa olsun ekspektan yaklaşım düşünülmez, gözlemsel olarak 48 saatten fazla bu yaklaşım düşünülmemelidir.Ekspentan yaklaşımın perinatal sonuçları iyileştirmede kortikosteroid kullanımını takip ederek doğurtulan gebeliklerle karşılatırıldığında kanıtlanmış bir yararı yoktur ve herhangi maternal bir faydası olmadığı yönünde pek çok çalışma mevcuttur.Eğer maternal ve fetal durumun güven verici olduğu düşünülüyorsa 34 hafta altı gebeliklerde steroid uygulaması yapılabilir ancak 48 saati geçen olgularda genel durumun hızla bozulabileceğinden çok da önerilmemektedir(4,11,80).

Eylemdeki hasta için, membranlar rüptüre olup, prezente olan kısmın baş olduğu hastalarda gebelik haftasına bakılmaksızın vajinal doğum önerilmektedir. Serviksin uygun olduğu 30-32 hafta arası gebelerde doğum indüksiyonu yapılabilmektedir. Ancak indüksiyonun uzaması durumunda annenin ve fetusun durumunda kötüye gidiş söz konusu olabileceğinden indüksiyon kararı verilirken dikkatli davranılmalıdır. IUGR, oligohidramnios, plasenta dekolmanı gibi güven vermeyen fetal durum varlığı

düşünülen olgularda ve en az 30 ila 32 hafta gebeliği bulunup serviksi doğum indüksiyonuna uygun olmayan hastalarda, fetusun anormal prezentasyonlarında sezaryen ile doğum önerilmektedir. Sezaryen planlanan hastalarda genel anestezi tercih edilmelidir. Epidural anestezi trombosit düzeyinin 75.000/mm3 altında olan hastalarda kontrendikedir (80,83,92).

Trombosit düzeyleri 20.000 in altında olan gebelerde mutlaka trombosit replasmanı yapılması önerilmektedir. Sezaryen planlan gebeninse cerrahi öncesi trombosit düzeylerinin 40-50.000 aralığında olması sağlanmalıdır (80).

Deksametazon uygulaması HELLP sendromu olgularında artık önerilmemektedir. Geçmişte trombosit düzeylerinde artış saptanması nedeni ile önerilmiş ancak günümüzde yapılan klinik çalışmalar neticesinde mortalite ve morbiditenin önlenmesinde anlamlı fark izlenmemiştir (85,94).

HELLP sendromu tanısı alan hastalar mutlaka yoğun bakım ünitesi ve doğum olanakları mevcut olan ileri merkezlerde takip ve tedavi edilmelidir. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ışığında bireysel ek tedaviler uygulanmalıdır. Kan ve kan ürünü replasmanları, plazmaferez, diyaliz yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda sıklıkla kullanılan tedavi yöntemleridir (95).

HELLP sendromlu hastaların çoğu 24-48 saat içerisinde stabilize olmak-tadırlar. %2 ila 27 oranında sonraki gebelikte rekkürrens ihtimali bulunmaktadır. Bu hastalarda sonraki gebelikte artmış preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, erken doğum eylemi, IUGR(intrauterin gelişme geriliği), plasenta dekolmanı riski daha fazladır(4,11).

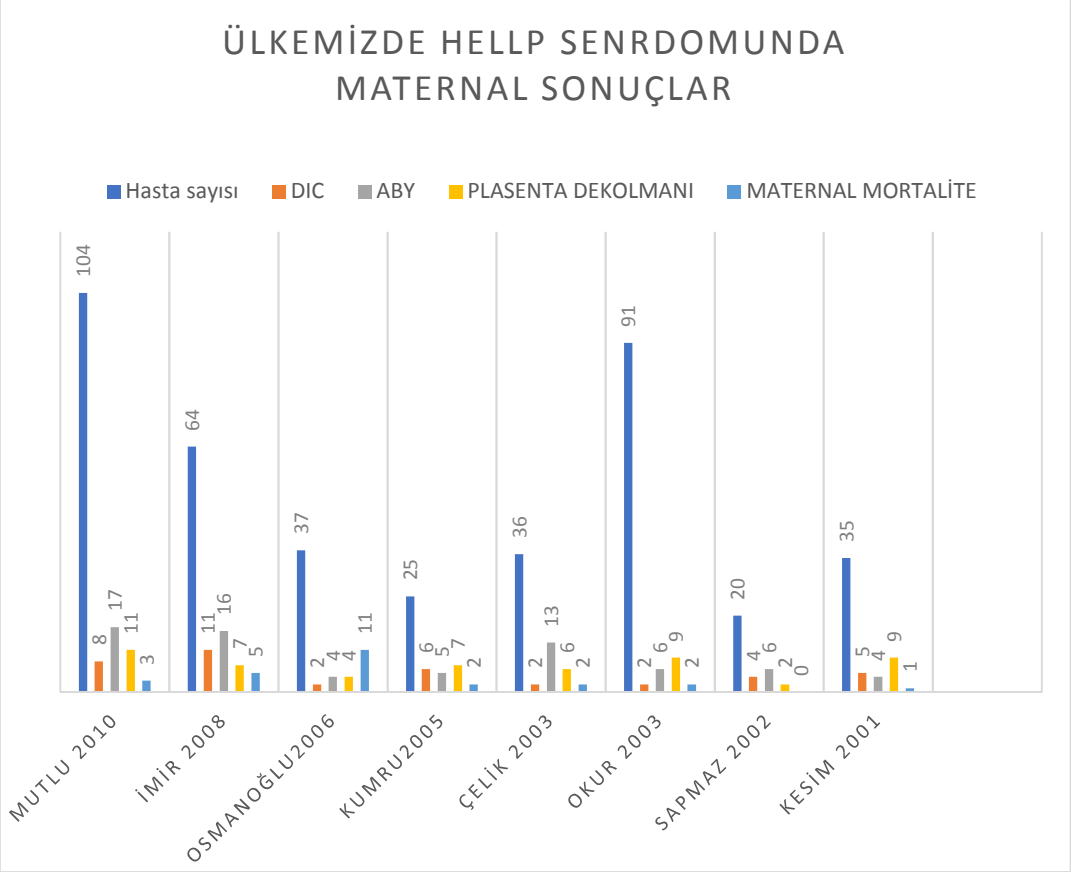
1.7.6 Maternal Sonuçlar

Doğumu takiben maternal semptomlar sıklıkla 48 saat içinde düzelmektedir fakat bazı olgularda normale dönüş daha uzun sürebilmektedir. İyi yönetilmiş HELLP sendromu için maternal sonuçlar genellikle iyi olabilmekle birlikte, ciddi komplikasyonlarda ortaya çıkabilmektedir. %1 ila 3 maternal ölüm riski vardır. Tersiyer bir merkezde 442 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %21'inde dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), %16'sında plasenta dekolmanı, %8 akut böbrek yetmezliği, %6 sında akut pulmoner ödem, %1'inde retina dekolmanı, %1'inde subkapsüler karaciğer hematomu ortaya çıkmıştır. Ek olarak; hastaların %55'inde kan ve kan ürünleri transfüzyonu gerekmiş, %2'sinde major abdominal kanama nedeniyle laparatomi yapılmış, 4 hastada (%1) ise mortalite görülmüştür (95).

Bu komplikasyonlar birbirinden bağımsız düşünülemez, plasenta dekolmanı DIC gelişimini tetiklemekte ve bu durum akut renal yetmezliği indüklemektedir ve sonuç olarak pulmoner ödem gelişmektedir. Postpartum başlangıçlı HELLP sendromunda renal yetmezlik ve pulmoner ödem riski artmış olarak tespit edilmiştir. Erişkin respiratuar distres sendromu (ARDS), sepsis, inme, trombositopenik hastalarda postpartum ve intrakranial kanama ve hematoma sekonder yara yeri enfeksiyonu saptanan hastalar bildirilmiştir (95,105). Her ne kadar postpartum dönemde AST, LDH, konjuge bilurubin gibi karaciğer fonksiyon testleri normale dönsede, yayınlanmış bir raporda total bilurubin düzeyinin postpartum 3-101 ay sonra

bile 11 hastada (%20) yüksek olduğu izlenmiştir (104).

Ülkemizde ise 8 merkezde yapılan 2001-2010 yılları arasında toplam 412 HELLP tanısı almış hasta üzerinde yapılan çalışmalarda hastaların %9'unda DIC, %17 sinde akut böbrek yetmezliği, %9'unda plasenta dekolmanı, %6 sında maternal mortalite izlenmiştir. (96, 97, 98,99,100,101,102). Çalışmaların detayları Şekil 5 'de gösterilmektedir.



DIC: Dissemine intravaküler kuagulasyon ABY: Akut böbrek yetmezliği

Şekil 5. Ülkemizde yapılan çalışmalarda HELLP sendromunda ortaya çıkan sonuçlar

1.7.7 Fetal ve neonatal sonuçlar

Fetal moratlite ve morbidite %9-24 arasında gelişmektedir. HELLP sendromlu olgularda da preeklampsiye benzer şekilde plasental yetmezlik ve buna bağlı IUGR görülebilmektedir. Perinatal mortalitenin en önemli nedenleri IUGR, ablasyo plasenta ve prematüritedir. Fetal sonuçlar sıklıkla prematürite ile ilişkilidir (105).

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezimize, Ocak 2016 ile Ekim 2018 tarihleri arasında doğum yapan ve ağır preeklampsi, HELLP tanısı alan 99 gebe retrospektif olarak

incelendi. Tanıda anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerden faydalanıldı. Hastalar kan basıncı, idrar tetkiki, tam kan sayımı ve biyokimyasal değerlendirmeler sonrasında 2013 ACOG kriterlerine göre ağır preeklampsi (1) ve HELLP tanısı kondu (86).

Gestasyon haftaları son adet tarihine, varsa 12 hafta öncesi eski ultrason ölçümüne göre ve mümkünse her ikisi teyitlenerek belirlendi. Gestasyon haftasına göre ölçümleri 5. Persentilin altında olan fetuslara intrauterin gelişme geriliği tanısı kondu.

Gebeliğin 2. Trimesterinden sonra 4 saatlik istirahatli aralıklarla ölçülen sistolik kan basıncı değeri 160 mmHg ve üzeri diyastolik kan basıncı düzeyi 110 mmHg veya sistolik kan basıncı 140 mmHg ve üzeri diyastolik kan basıncı 90 mmHg ve üzeri olup proteinüriye ek olarak; karaciğer enzimlerinde 2 kat yükseklik, trombositopeni (<100.000), kreatinin değeri 1.1 in üzerinde ya da öncesinde bilinen renal hastalığı olmayanlarda 2 kat yükselme saptanan hastalar, yeni ortaya çıkan pulmoner ödem, serebral ve vizüel semptomlardan herhangi biri olanlar ağır preeklampsi tanısı aldılar (1). Trombosit değeri < 100.000 olan ve AST veya ALT değeri >70 ve LDH değeri > 600 olan hastalar HELLP sendromu tanısı aldılar (86).

DIC tanısı aşağıdaki kriterlerden 3 veya daha fazla pozitif olması durumunda konuldu: trombositopeni (<100.000 /ml), düşük fibrinojen düzeyi (<300 mg/dl), D-dimer pozitifliği(≥40 mg/dl) veya uzamış protrombin (≥14 saniye) ve parsiyel tromboplastin zamanı(≥40 saniye).

Akut böbrek yetmezliği tanısı ≤20 mL/min kreatin klirensi ve serum kreatin düzeyinde ≥2 mg/dL artış ile giden oligüri veya anüriye göre kondu. Pulmoner ödem klinik verilere ve göğüs radyolojisine göre değerlendirildi.

Fetal anomalisi olan, kaşıntısı olan ve kolestaz, kronik veya aktif hepatit, ITP (İdyopatik trombotik trombositopenik purpura) tanısı alan, gestasyonel trombositopenisi olan gebeler çalışma dışında bırakıldı.

Ağır preeklampsi ve HELLP tanılı hastaların yapılan fetal ve maternal değerlendirmeleri sonucunda 24-34 hafta aralığında pulmoner maturite sağlanması amacı ile standart doz intramüsküler betametazon uygulandı.

Ağır preeklampsi tanısı alan hastalar maternal ve fetal durum stabil ise hastalara 24-34 hafta arası perinatoloji servisinde yatırılarak konservatif yaklaşıldı.. Eklampsi proflaksisi için 4.5 gr.'lık bolus MgSO4 intravenöz uygulanmasını takiben 2 gr/saat idame tedavisi başlandı. MgSO4 toksisitesi açısından diürez takibi, solunum sayısı ve patellar refleks takibi yapıldı. Post-partum 24 saat MgSO4 tedavisine devam edildi. Antihipertansif tedavi gereken hastalara metildopa, nifedipin ve gerektiğinde kombine tedaviler antihipertansif ajanlar verildi Lüzum halinde hastalara sıvı desteği yapıldı. Hastaların laboratuvar klinik bulgularına göre gerekli ek tedaviler uygulandı. Hasta takibi; 4 saatlik aralıklarla kan basıncı takibi, günlük hemogram ve biyokimya değerleri ve klinik semptomların sorgulanması (başağrısı, epigastrik ağrı, bulantı-kusma) ile yapıldı. Günlük fetal hareket takibi haftada 2 kez Usg ile fetal iyilik halinin

kontrolü sağlandı. Maternal ve fetal endikasyon (güven vermeyen fetal veya maternal durum, vital veya laboratuvar parametrelerinde bozulma) saptanması halinde doğum planlandı.

HELLP sendromu tanılı hastalarda ise 24-34 hafta arası betametazon dozları uygulandıktan sonra doğum planlandı. Hastaların tamamına MgSO4 infuzyonu (bolus yükleme ve idame) ve aldığı çıkardığı, vitaller solunum, ateş,tansiyon,nabız takibi, aldığı çıkardığı ve lüzum halinde sıvı desteği yapıldı. Antihipertansif tedavi gereken hastalara ağır preeklampside olduğu gibi metildopa, nifedipin ve gerektiğinde kombine antihipertansif tedaviler başlandı. Doğum gebelik haftasına, Bishop skoruna, maternal veya fetal durum el verdiği sürece karar verilerek indüksiyon ile başlandı. Herhangi bir olumsuzluk da sezaryen planlandı. Doğumdan sonra hastaların bir kısmı yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Post-partum hastaların vital bulguları, hemogram, biyokimya, koagulasyon parametreleri yakından ve düzenli aralıklarla takip edildi. Hastaların laboratuvar değerleri normal değerler elde edilene dek günlük takip edildi.

1.1 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Veri analizleri Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) 16,0 paket programı ile yapıldı. Analizlerde verilen tanımlayıcı analizleri, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma olarak yazıldı. Mann Whitney U test ile istatistiksel anlam açısından incelendi. Kategorik veriler sayısal değer ve yüzde olarak ifade edildi. Kikare test, hasta sayısının az olduğu durumda Fisher exact test ile karşılaştırıldı. Maternal mortaliteye etki eden faktörler Binary lojistik regresyon analizi ile analiz edildi. P-değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

BULGULAR

Kliniğimizde Ocak 2016- Ekim 2018 tarihleri arasında doğum yapmış 36405 gebe içerisinde tanı almış ciddi bulgularla seyreden preeklampsi ve HELLP sendromo insidansını % 0 .27 olarak hesapladık.

Çalışmamıza dahil edilen 99 hastanın 51'i ağır preeklampsi, 48' ı HELLP sendromu tanısı aldılar. Ağır preeklampsi ve HELLP sendromu tanılı hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Ağır preeklampsi ve HELLP hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Demografik ve klinik özellikler	**Ağır preeklampsi n:51**	**HELLP n:48**	**P**
Yaş (ort ± ss)	30.8 ± 6,6	32.4±5.9	0.2
Gravida (ort ± ss)	2.5 ± 1,9	2.6±1.6	0.22
Parite (ort ± ss)	1.0 ± 1.7	1.2±1.4	0.42
Nulliparite n(%)	26 (%51)	19(%39.6)	0.25
Pozitif öykü n(%)	11 (%21.6)	20(%41.7)	**0.03**
Doğumda gebelik Haftası (hafta ± ss)	31.1 ± 3.7	32.3±4.2	0.06
Primer Sezaryen doğum n(%)	44 (%86)	35(%72)	0.16
Kan basıncı (mmHg±ss) Sistolik K.B Diyastolik K.B	 165.7±15 98.9 ± 5.8	 159.6±22.8 94.7±9.6	 >0.05
IUMF	2(%3,9)	4(% 8.3)	0.42
Yenidoğan doğum ağırlığı (kg±ss)	1592±845	1779±862	0.13

NSD: Normal vajinal doğum HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platalet: IUMF: İntrauterin motrt fetüs ss: standart sapma n: hasta sayısı

Ağır preeklampsi hastalarının yaş ortalaması 30,8±6,6, HELLP sendromu tanısı almış hastaların yaş ortalaması 32.4 ± 5.9 idi ($p<0.5$). Nulliparite oranı ağır preeklampsi hastalarında %51, HELLP sendromu tanılı olgularda %39.6 olarak hesaplandı ($p=0.25$). Doğumda ortalama gebelik haftası ağır preeklampsi

hastalarında 31.1±3.7, HELLP sendromu tanılı hastalarda 32.3±4.2 olarak belirlendi (p=0.06).

HELLP sendromu tanılı hastalardan 3'ünün ve ağır preeklampsi tanılı hastalardan birinin çoğul gebeliği mevcuttu. Bir ağır preeklampsi ve iki HELLP sendromu tanılı hastanın IVF gebeliği mevcuttu.

Doğum şekli olarak, ağır preeklampsi tanılı 44(%86) hasta, HELLP sendromu tanılı 35 (%72) hasta primer sezaryen ile doğum yapmıştır (p=0.16).

Ağır preeklampsi hastalarının 11(%21.6)'i ve HELLP sendromu tanılı hastalarınsa 20(%417)'sinde önceki doğumlarında kendilerinde ve/veya ailelerinde pozitif preeklampsi/eklampsi öyküsü saptandı. HELLP grubunda ağır preeklampsi grubuna göre pozitif aile öyküsü istatistiksel olarak daha anlamlı olarak tespit edildi (p=0.03)

Mevcut gebeliklerinde ise ağır preeklampsi tanılı hastaların 2 (%3.9)'sinde eklampsi krizi ile başvururken, 2(%3.9)'sinde bilinen kronik böbrek yetmezliği, 2 (%3.9)' sinde gestasyonel diyabetes mellitus tanısı mevcuttu. Yine ağır preeklampsi hastalarının 2 (%3.9)'sinde intrauterin mort fetüs (IUMF) saptandı. . HELLP sendromu hastalarının ise 2(% 4.16)'si eklampsi krizi ile başvurdu. HELLP sendromu tanılı hastaların 2(%4.16)'sinde kronik hipertansiyon, 1(%2.08)'inde Tip1 diyabetes mellitus, 2 (%4.16)'sinde gestasyonel diyabetes mellitus tanısı mevcuttu. HELLP sendromu tanılı hastalardan 4 (%8.3)'ünde intrauterin mort fetüs (IUMF) saptandı. Her iki grup arasında IUMF açısından istatistiksel fark tespit etmedik (p=0.42).

Tablo 10. Ağır preeeklampsi ve HELLP hastalarının laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Laboratuvar parametre	**Ağır Preeklampsi n:51**	**HELLP n:48**	**P**
Hgb (g/dl ± ss)	11.8±2.1	8.8±2.4	<0.001
Hct (%± ss)	33.9±5.7	26.3±7.1	<0.001
Plt (10^3/ ml ± ss)	236.3±94	61.0±30.6	<0.001
Üre (mg/dl ± ss)	29.0±13.7	37.2±20.2	0.02
Kreatinin (mg/dl ± ss)	0.7±0.3	1.1±0.9	0.01
AST (IU/L ± ss)	23.6±16.8	724.9±1310	<0.001
ALT (IU/L ± ss)	21.6±38	434.5±836	<0.001
LDH (IU/L ± ss)	306±97	1321.9±1171	<0.001
Total bilirubin (mg/dl ± ss)	0.45±0.2	3.5±5.2	<0.001
Direkt bilirubin (mg/dl ± ss)	0.22±0.1	2.5±4.2	0.002
İndirekt bilirubin (mg/dl ± ss)	0.23±0.1	1.0±1.4	<0.001

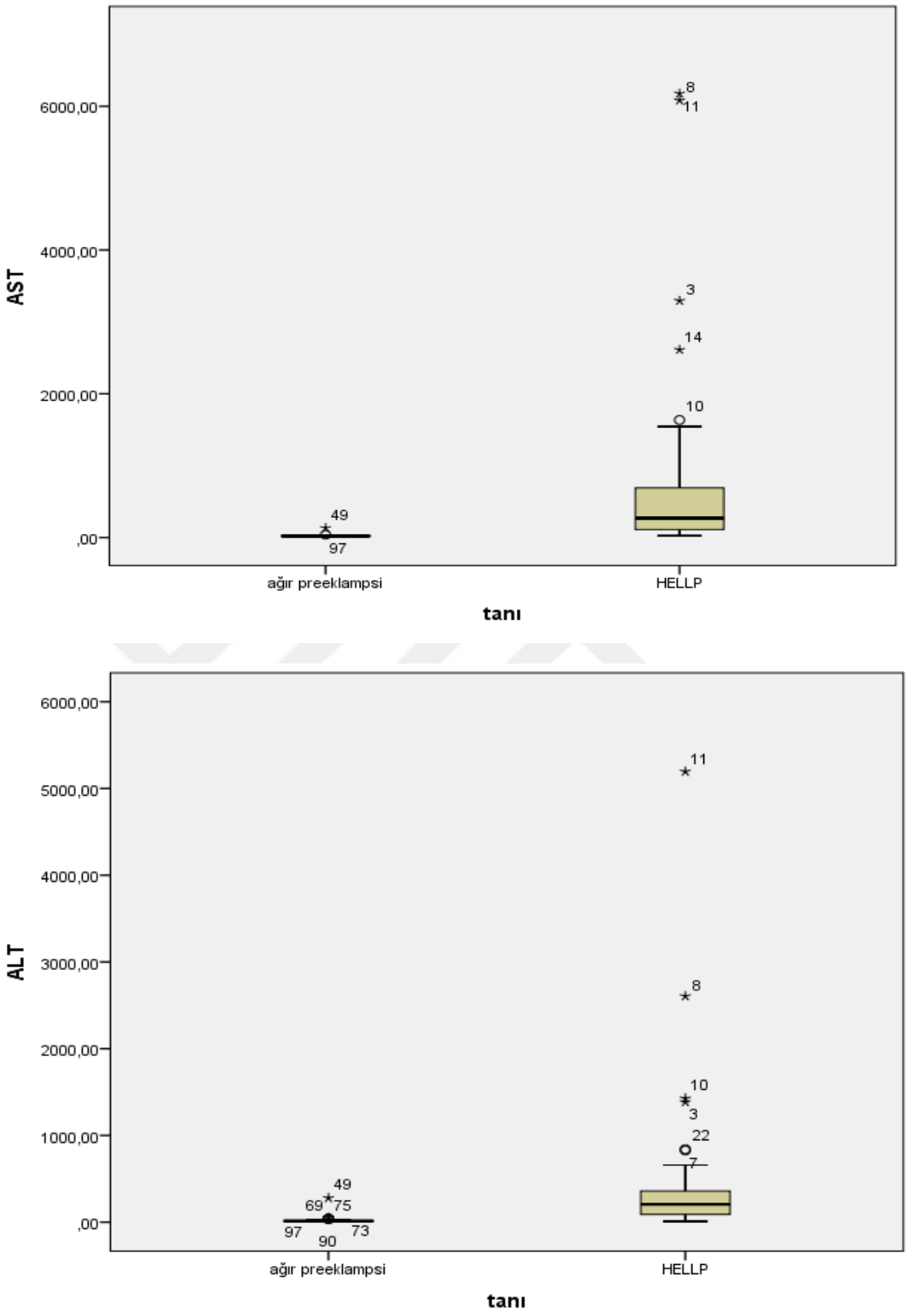
INR (ort ± ss)	0.9±0.06	1.2±0.7	0.05
Fibrinojen (mg/dl ± ss)	441.6±113	315.2±160	0.001
Proteinüri n(%)			
Negatif Pozitif +/++/+++	0 51(%100)	5(%10.4) 43(%89.6)	0.02

HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platalet AST:Aspartat aminotransferaz ALT: Alanin aminotransferaz LDH: Laktat dehidrogenaz Hgb:Hemoglobin Hct: Hematokrit Plt:Trombosit INR: İnternational Normalized Ratio

Tablo 10'da iki grup hastanın laboratuvar bulgularının karşılaştırılması özetlenmiştir. Hastaların laboratuvar özellikleri incelendiğinde ağır preeklampsi tanılı hastaların ortalama hemoglobin değerleri 11.8±2.1 g/dl, hematokrit değerleri % 33.9±5.7, trombosit değerleri 236.3±94 10^3/ml; HELLP tanılı hastaların ortalama hemoglobin değerleri 8.8 ± 2.4 g/dl, hematokrit değerleri % 26.3±7.1, trombosit değerleri ise 61.0±30.6 10^3/ml olarak saptandı ve her üç parametrenin de HELLP sendromu hastalarda anlamı olarak daha düşüktü ($p < 0,001$). Benzer şekilde HELLP tanılı hastalarda AST(724.9±1310 IU/L), ALT(434.5±836 IU/L), LDH(1321±1171 IU/L) düzeylerinin de ağır preeklampsi tanılı hastalara oranla (AST: 23.6±16.8 IU/L, ALT:21.6±38 IU/L, LDH:306±97 IU/L) anlamlı biçimde yüksek olduğu tespit edildi Karaciğer transminazlarının karşılaştırlması şekil 6'da gösterilmiştir. ($p < 0.001$).Yine HELLP sendromu tanılı hastalarda total bilirubin (3.5±5.2) ($p<0.001$), indirekt bilirubin düzeylerinin (1.0±1.4 mg/dl) ($p<0.001$)ağır preeklampsi tanılı hastalara (0.23±0.1mg/dl) oranla anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Fibrinojen değerleri de HELLP sendromu tanılı hastalarda (315.2±160 mg/dl) ağır preeklampsi tanılı hastalara oranla (441.6±113 mg/dl) anlamlı olarak daha düşük tespit edildi ($p=0.001$).

Ağır preeklampsi tanılı hastaların tamamında proteinüri saptanırken HELLP sendromu tanılı hastaların 5 (%10.4)'ünde proteinüri saptanmadı ($p=0.02$).

Laboratuvar değerlerindeki anlamlı farklılıklarla kolere olarak hastaların tedavi ihtiyaçları da benzer oranlarda farklılık göstermiştir. Tablo 11'de iki grup hastanın tedavileri gösterilmektedir.



Şekil 6. Ağır preeklampsi ve HELLP sendromu tanılı hastalarda karaciğer transaminazlarının karşılaştırılması

Tablo 11. Ağır preeklampsi ve HELLP hastalarının tedavilerinin karşılaştırılması

Tedavi	**Ağır Preeklampsi n:51**	**HELLP n:48**	**p**
Antihipertansif tedavi n(%)	51(%100)	48(%100)	
Tek ajan Çoklu ajan	38 (%74.5) 13 (%25.4)	26(%54.1) 22(%55.9)	0.04
MgSO4 toplam saat (saat ± ss)	26.6±8.7	34.4±17.9	0.001
Betametazon n (%) Yok Var Tek doz Çift doz	 18(%35.3) 33(%64.7) 1(%2) 32 (%62.7)	 37(%77.1) 11(%22.9) 4(%8.3) 7(%14.6)	 <0.001
ES transfüzyonu (ort ± ss)	0.15±0.5	3.6±6.3	<0.001
TDP transfyonu (ort ± ss)	0	2.8±6.6	<0.001
TS transfüzyonu (ort ± ss)	0.07±0.3	6.8±12.2	<0.001
Fibrinojen n (%)	0	10(%19.8)	0.04
Hemodiyaliz(n%)	0	6(%12.5)	0.01
Plazmaferez(n%)	0	5(%10.4)	0.02
Maternal YBÜ yatış n (%) Var <7 gün (n %) ≥7 gün (n %)	 2(%3.9) 2 (%3.9) 0	 34(%70.8) 25(%52.1) 9(%18.7)	 <0.001

HELLP: Hemolysis, elevated liver enzymes, low platalet ES: Eritrosit süspansiyonu TDP:Taze donmuş plazma TS: Trombosit süspansiyonu YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Her iki gruptaki hastaların antihipertansif kullanım oranları tabloda gösterilmiştir, HELLP grubunda çoklu ajan kullanımı daha fazla görülmüştür (p=0.04). HELLP sendromu tanılı hastalarda toplam MgSO4 infüzyon süresi, eritrosit süspansiyonu, TDP (Taze donmuş plazma) trombosit süspansiyonu transfüzyonları ve yoğun bakım ünitesinde takip edilme oranları ağır preeklampsi hastalarına oranla anlamlı farklı bulunmuştur (tüm parametreler için p<0.001). HELLP sendromu tanılı hastaların % 18.7' si yedi gün ve üzeri yoğun bakım ünitesinde takip edilmişlerdir.

Tablo 12'de iki grup hastaya ait maternal ve neonatal sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Tablo 12. Maternal ve neonatal sonuçlar

Maternal Neonatal sonuçlar	**Ağır preeklampsi n: 51**	**HELLP n:48**	**P**
Maternal morbidite n(%)	3 (%5.8)	19(%39.5)	<0.001
Maternal mortalite n (%)	0	6(%12.5)	0.01
1. dk APGAR (ort ± ss)	5.7±2.6	5.2±2.9	0.53
5.dk APGAR (ort ± ss)	7.5 ±2.7	6.6±3.1	0.11
Neonatal YBÜ yatış süresi (gün ± ss)	13.1±16	8.4±10.6	0.56
Neonatal morbidite n(%)	30 (%57)	30 (%58)	0.9
Neonatal Mortalite n (%)	8 (%15.3)	16 (%31)	0.09

HELLP : Hemolysis, elevated liver enzymes, low platalet ARDS: Acute respiratuvar distress syndrome YBÜ: Yoğun bakım ünitesi APGAR: Appearance, Pulseness, Grimace, Activity, Respiratio

Ağır preeklampsi tanılı toplam 3(%5,8) hastada komplikasyon izlenirken HELLP sendromunda 19(%39,5) hastada maternal morbidite görülmüştür (p<0.001).. HELLP sendromunda mortalite 6 hasta ile %12.5 iken ağır preeklampside kaybedilen hasta olmadı(p=0.01).

Tablo 13. HELLP sendromlu ve ağır preeklampsili olgularda maternal morbidite

HELLP sendromu tanılı hastalarda Maternal Morbidite n(%)	
DIC	4(%8,3)
İntrakraniyal hemoraji	1(%2)
Post-partum kanama	2(%4,16)
Akut böbrek yetmezliği	3(%6,25)
Plasenta dekolmanı	2(%4,16)
ARDS	2(%4,16)
Pnömoni	1(%2)
Beyin apsesi	1(%2)
Yara yeri enfeksiyonu	1(%2)
İnsizyon hattında hematom	1(%2)
Fasiyal paralizi	1(%2)
Ağır Preeklampsi tanılı hastalarda Maternal Morbidite n(%)	
Post-partum kanama	1(%1.96)
Plasenta dekolmanı	1(%1.96)
Pulmoner emboli	1(%1.96)

DIC: Dissemine intravascular coagulation ARDS: Acute respiratory distress syndrome

Tablo 13'de HELLP sendromu ve ağır preeklampsi tanılı hastalarda izlenen maternal morbidite oranları ayrıntılı olarak gösterilmektedir Ağır preeklampsi tanılı hastalarınsa birinde plasenta dekolmanı (%1,96), birinde pulmoner emboli (%1,96) ve birinde post-partum kanama (%1,96) saptandı.

Çalışma kapsamına alınan 48 HELLP sendromu tanısı ile yatırılan ve yoğunbakımda takip edilen 8 hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının toparlanamaması, karaciğer enzimlerinin giderek yükselmesi karaciğer yetmezliği bulguları, ikter gibi bulgular gelişmesi gibi ek bulgular eklenmesi nedeniyle multidispliner konsültasyonlar sonucu bu hastaların gebeliğin akut yağlı karaciğeri ile uyumlu olduğu düşünülerek bu 8 hasta ayrı olarak incelendi ve HELLP sendromu tanılı hastalardan ayrıştırıldı.

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanısı alan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 14'de özetlenmiştir.

Tablo 14. Gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanılı hastalarının laboratuvar bulguları

Demografik, klinik, laboratuvar özellikler	**Gebeliğin akut yağlı karaciğeri n:8**
Yaş (ort. ± ss)	32.5 ± 6.07
Gravida (ort. ± ss)	2.6 ± 1.1
Parite (ort. ± ss)	1.3 ± 1.1
Gebelik haftası (hafta ± ss)	32.4 ± 4.3
Sistolik kan basıncı (mmHg ± ss)	153.7 ± 28.2
Diyastolik kan basıncı (mmHg ± ss)	90 ± 1.06
Hgb (g/dl ± ss)	6.3 ± 0.9
Hct (% ± ss)	18.5 ± 2.7
Plt (10^3/ ml ± ss)	35.3 ± 20.1
Üre (mg/dl ± ss)	41.1 ± 21.7
Kreatinin (mg/dl ± ss)	1,5 ± 1
AST (IU/L ± ss)	1699 ± 2031
ALT (IU/L ± ss)	801,7 ± 839
LDH (IU/L ± ss)	2423 ± 1933
Total bilirubin (mg/dl ± ss)	12,6 ± 3,4
Direkt bilirubin (mg/dl ± ss)	10,3 ± 2,7
İndirekt bilirubin (mg/dl ± ss)	2,2 ± 0,9
INR (ort ± ss)	2,0 ± 0,8
Fibrinojen (mg/dl ± ss)	152,3 ± 116,3

AST:Aspartat aminotransferaz ALT: Alanin aminotransferaz LDH: Laktat dehidrogenaz Hgb:Hemoglobin Hct: Hematokrit Plt:Trombosit INR: İnternational Normalized ratio

Bu hastaların tamamı yoğun bakım ünitesinde takip edildiler. Tedavi ajanları Tablo 15'te özetlenmiştir.

Tablo 15. Gebeliğin akut yağlı karaciğeri uygulanan tedaviler

Tedavi	**Gebeliğin akut yağlı karaciğeri n:8**
Antihipertansif n (%)	8(%100)
Tek ajan	4(%50)
İkili/üçlü ajan	4(%50)
MgSO4 n(%)	6 (%75)
ES transfüzyonu (ort ± ss)	5.8 ± 3.2
TDP transfüzyonu (ort. ± ss)	7.2 ± 5.4
TS transfüzyonu (ort. ± ss)	14.1 ± 18
Betametazon n (%)	8 (%100)
Hemodiyaliz n (%)	2 (%25)
Plazmaferez n(%)	2 (%25)
YBÜ yatış n(%)	8 (%100)

ES: Eritrosit süspansiyonu TDP:Taze donmuş plazma TS: Trombosit süspansiyonu YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanılı hastalarda mortalite oranı % 37.5 (3/8)

saptanmıştır. Yaşayan 5 hastada ise şu komplikasyonlar görülmüştür: 2 (%25) hasta DIC tablosuna ilerlemiş, bir hastada intrakraniyal hemoraji (%12.5), bir hastada post-partum kanama (%12.5), bir hastada ARDS (%12.5) ortaya çıkmıştır. Neonatal mortalite % 12,5 (1) oranında saptanmıştır.

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanılı olgularda maternal ve neonatal sonuçlar Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16. Gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanılı olgularda maternal ve neonatal sonuçlar

Maternal ve Neonatal sonuçlar	**Gebeliğin akut yağlı karaciğeri**
Maternal morbidite n(%)	5 (%62)
DIC	2 (%25)
İnrakranial hemoraji	1 (%12.5)
Post-partum kanama	1 (12.5)
ARDS	1 (%12.5)
Maternal mortalite	3 (%37,5)
1. dk yenidoğan APGAR	
<7	3 (%37,5)
≥7	5 (%62,5)
5. dk yenidoğan APGAR	
<7	2 (%25)
≥7	6 (%75)
Neonatal mortalite	1 (%12,5)

DIC: Dissemine intravascular coagulatıon, ARDS: Acute respiratory distress senydrome

Tablo 17'de bu olguların HELLP sendromu tanılı olgularla klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması özetlenmiştir.

Tablo 17. HELLP sendromu ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanılı hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Klinik ve laboratuvar özellikler	**HELLP n:40**	**Gebeliğin akut yağlı karaciğeri n:8**	**p**
Sistolik kan basıncı (mmHg ±ss)	157.2 ± 2.1	153.7 ± 28.2	0.2
Diyastolik kan basıncı(mmHg±ss)	95.7 ± 9.3	90 ± 1.06	0.1
Hgb (g/dl± ss)	9.3 ± 2.3	6.3 ± 0.9	<0.001
Hct (% ± ss)	27.9 ± 6.7	18.5 ± 2.7	<0.001
Plt (10^3/ ml ± ss)	66.2 ± 29	35.3 ± 20.1	0.005
Üre (mg/dl ±ss)	37.1 ± 20.1	41.1 ± 21.7	0.5
Kreatinin (mg/dl ± ss)	1.1 ± 0.8	1.5 ± 1	0.1
AST (IU/L ± ss)	530 ± 101	1699 ± 2031	0.006
ALT (IU/L± ss)	361 ± 826	801.7 ± 839	0.01
LDH (IU/L ± ss)	1101 ± 827	2423 ± 1933	0.01
Total bilirubin (mg/dl ± s)	1.76 ± 3.2	12.6 ± 3.4	<0.001
Direkt bilirubin (mg/dl ± ss)	0.97 ± 2.2	10.3 ± 2.7	<0.001
İndirekt bilirubin (mg/dl ± ss)	0.78 ± 1.3	2.2 ± 0.9	<0.001
INR (ort ± ss)	1.09 ± 0,6	2.0 ± 0.8	<0.01
Fibrinojen (mg/dl ± ss)	347.8 ± 148	152.3 ± 116.3	<0.01
Proteinüri n (%)	36 (%90)	7 (%87.5)	0.6

HELLP: Hemolysis, elevated liver enzymes, low platalet AST: Aspartat aminotransferaz ALT: Alanin aminotransferaz LDH: Laktat dehidrogenaz Hgb: Hemoglobin Hct: Hematokrit Plt: Trombosit INR: İnternational Normalized ratio

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanısı alan gebelerin Hct, Hb seviyeleri, trombosit değerleri ve koagulasyon parametreleri, INR, fibrinojen, karaciğer enzimleri, LDH, total ve direkt bilirubin ve HELLP tanılı olgularla karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklıydı ($p<0.05$)

Tablo 18'de iki grup arasında uygulanan tedaviler arasındaki farklar belirtilmiştir.

Tablo 18. HELLP sendromu ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanılı hastaların tedavilerinin karşılaştırılması

Tedavi	**HELLP n:40**	**Gebeliğin akut yağlı karaciğeri n:8**	**p**
ES transfüzyonu (ort ± ss)	3.2 ± 6.6	5.8 ± 3.2	0.003
TDP transfüzyonu (ort. ± ss)	1.9 ± 6.5	7.2 ± 5.4	< 0.001
TS transfüzyonu (ort. ± ss)	5.4 ± 10.4	14.1 ± 18	0.003
Hemodiyaliz n (%)	4 (%10)	2 (%25)	0.25
Plazmaferez n(%)	3 (%7.5)	2 (%25)	0.18
YBÜ yatış n(%)	26 (%65)	8 (%100)	0.04

HELLP : Hemolysis, elevated liver enzymes, low platalet ES: Eritrosit süspansiyonu TDP:Taze donmuş plazma TS: Trombosit süspansiyonu YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Yine akut yağlı karaciğer hastalarının HELLP sendromu tanılı hastalarla tedavileri karşılaştırıldığında gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanılı hastalara anlamlı olarak daha fazla transfüzyon yapıldığı gözlendi ($p<0.05$). Yoğun bakım ünitesinde takip edilme oranları da istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.04$).

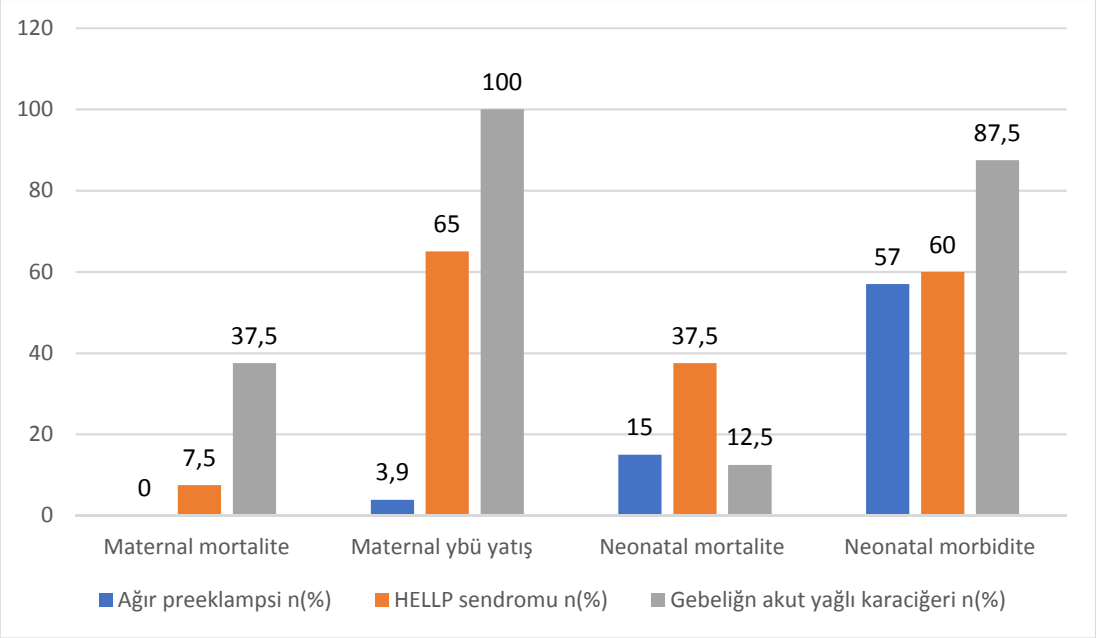
Ağır preeklampsi ile karşılatırılan HELLP sendromu tanılı olgular içerisinde DIC tespit edilen 2 hastanın, ARDS gelişen bir hastanın, intrakraniyal kanamalı bir hastanın ve postpartum kanamalı bir hastanın olmak üzere toplam 5 hastanın morbiditesinin gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanısı konulan hastalara ait olduğu tespit edildi. Kaybedilen 3 hastanın da yine gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanılı olduğu belirlendi. Yeniden hesaplanan mortalite ve morbidite oranları Tablo 19'da özetlenmiştir.

Ağır preeklampsi, HELLP sendromu, Gebeliğin akut yağlı karaciğeri olgularında ortaya çıkan maternal ve neonatal sonuçlar Şekil 7'de gösterilmiştir.

Tablo 19. HELLP sendromu ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanılı hastaların maternal ve neonatal mortalite ve morbiditelerinin karşılaştırılması

Maternal ve Neonatal sonuçlar	**HELLP n:40**	**Akut yağlı kc n:8**	**P**
Yoğun bakım yatış (gün±ss)	3.6±6.7	7.5±7.3	0.02
Maternal mortalite n (%)	3(%7.5)	3 (%37.5)	0.04
Neonatal morbidite n (%)	24 (%60)	7 (%87.5)	0.23
Neonatal mortalite n(%)	15 (%37,5)	1 (%12,5)	0.23

HELLP : Hemolysis, elevated liver enzymes, low platalet



ŞEKİL 7- Ağır preeklampsi, HELLP sendromu, Gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanılı olguların maternal, fetal mortalite ve morbidite oranları

Maternal mortalite oranımız % 6 (6/99) bulundu. Maternal mortaliteyi etkileyen dermografik özellikler, laboratuvar bulguları veya uygulanan tedaviler lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde total bilirubin düzeylerinin ve fibrinojen seviyesinin mortaliteyi anlamlı etkilediği görüldü.

Tablo 20. Maternal mortaliteye etki eden faktörler

	OR	%95 CI	p
Total bilirubin	1.28	(1.03-1.58)	0.02
Fibrinojen	0.98	(0.97-1)	0.04

Total bilirubin artışı maternal mortaliteyi 1.2 kat arttırırken, fibrinojen artışının mortaliteyi %2 azalttığı bulunmuştur.

TARTIŞMA

Dünyada gebelerde hipertansif hastalık oranı bölgeye göre değişmekle birlikte %2-8.2 arasında değişirken dünyadaki preeklampsi insidansı ortalama % 2.1 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ağır preeklampsi ve HELLP sıklığını % 0.27 bulduk. Zhang ve arkadaşları Amerika'da 2003 yılında bu oranı % 1, İngiltere'de ise bu oran 2017 verilerinde %0.5 olarak tespit edilmiştir (112,113). Kongwattanakul ve arkadaşları ise Tayland'da yaptıkları çalışmada ağır preeklampsi ve Hellp oranını % 0.95 olarak bulmuşlardır (114). Bu oranların farklı bulunmasının sebebi ülkelere göre etnik farklılıklar ayrıca 2013 yılında ACOG'un değiştirdiği preeklampsi yeni sınıflaması olarak düşünülmektedir. Çalışmamızda HELLP oranını ise % 0.1 olarak saptadık. Bu oran literatürdeki %0.17-0.85 ile uyumludur (86).

İleri anne yaşı, primipar olmak, çoğul gebelikler, IVF (İnvitro fertilizasyon), preeklampsi öyküsü, diyabet, obezite, preeklampsi riski ile ilişkili bulunmuştur (10). Önceki gebeliklerinde preeklampsi veya HELLP sendromu öyküsü, pozitif aile öyküsü HELLP sendromunu artıran riskler arasında yer almaktadır. Biz çalışmamızda ağır preeklampside yaş ortalamasını 30.8 ± 6.6, HELLP grubunda ise daha ileri yaş (32.4±5.9) ortalaması tespit ettik. HELLP sendromunda, Preeklampside olduğu gibi nulliparite risk faktörü değildir. Olguların yarısından fazlasının multipar olduğu gösterilmiştir (3). Çalışmamızda nulliparite oranı literatürle uyumlu olarak (%51) ağır preeklampsi grubunda daha fazlaydı yine aile öyküsü ise HELLP sendromunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla saptandı.

Ağır Preeklampsi, eklampsi veya HELLP sendromu kendini ortalama 32 ila 34. gestasyon haftasında göstermektedir. Tek etkin tedavi yöntemi doğumdur (83).Klinik pratikte yönetim HELLP sendromunun seyri tahmin edilemez olduğundan ve çok hızlı klinik bozulduğundan genel yaklaşım 32-34 haftalarda steroid sonrası doğumdur(86).Çalışmamızda ağır preeklampsi grubunda doğum haftasını 31.1 ± 3.7 ve benzer olarak HELLP grubunda 32.3±4.2 olarak tespit ettik. Bu da literatür ile uyumludur. Yıldırım ve ark.ları HELLP sendromunda median gestasyon haftasını ağır preeklampsiden daha erken ve ortalama 34 olarak bulmuşlardır.Gül ve ark.ları ise ağır preeklampsi grubunun ortalama doğum haftasını 34, HELLP grubunu ise ortalama 33 bulup aralarında istatistiksel anlamlı fark tespit etmemişlerdir(115,116).

Gofton ve ark.ları hipertansif hastalıklarda sezaryen oranının yüksek olduğu göstermiştir(130). Biz de her iki grup hastada da primer sezaryen oranlarını %72-%86 gibi benzer ve yüksek bulduk.

Yıldırım ve ark.ları çalışmalarında IUMF oranını ağır preeklampsi grubunda %10 , HELLP sendromunda ise %11. Gül ve ark.laeı ise HELLP grubunda anlamlı olarak IUMF oranlarını daha fazla bulmuşlardır(%4.6 'ya karşılık % 10.3) Sujatha ve ark.ları ise HELLP grubunda anlamlı olarak IUMF oranını (%27'ye karşılık %7)daha fazla bulmuşlardır(115,116,117). Biz çalışmamızda fark anlamlı olmasa da ağır preeklampside IUMF oranı %3.9, HELLP 'de % 8.3 daha yüksek olarak tespit ettik.

Çalışmamızda her iki grupta yenidoğanın doğum ağırlıkları ağır preeklampsi grubunda ortalama 1592gr, HELLP grubunda ortalama 1779 gr olarak saptadık($p>0.05$). Gül ve ark.ları ise ağır preeklampsi grubunda ortalama 1886 gr, HELLP grubunda benzer olarak 1724 gr , Sujatha ve ark.ları ise HELLP grubunda anlamlı olarak daha düşük doğum kilo ortalaması bulmuşlardır (1900/ 2200 gr) (115,117).Abramovici ve ark.ları HELLP grubunda ağır preeklampsiye göre anlamlı olarak daha düşük doğum kilosu (1340 grama karşılık 1795) tespit etmişlerdir.

Ağır preeklampsi ve HELLP sendromu artmış maternal ve perinatal mortalite ile birliktedir. Bunun nedenleri olarak böbrek yetmezliği, tüketim koagulopatisi, hipovolemik şok, karaciğer hematomu, akciğer ve beyin ödemi olarak düşünülmektedir (86).Liu ve ark.ları, Martin ve ark.ları HELLP sendromu ile koagülasyon anomalileri arasında çok güçlü ilişki bulmuşlardır(118,120). Çalışmamızda tüm laboratuvar değerlerinin HELLP grubunda anlamlı olarak daha bozulmuş olduğunu tespit ettik. Hemoglobin ve trombosit, fibrinojen değerleri HELLP grubunda daha düşük iken üre, kreatinin, AST, ALT, LDH, bilirubin değerleri daha yüksek idi. HELLP grubunda %10 oranında proteinüri negatifti. Bizim çalışmamızda olduğu gibi Turgut ve ark.ları , Abramovici ve ark.ları, Haddad ve ark.ları. HELLP grubunda anlamlı olarak trombosit, eritrosit, taze donmuş plazma transfüzyonlarına daha çok ihtiyaç duyulduğunu saptamışlardır (123,124,125). Turgut ve ark.ları, Martin ve ark.ları HELLP grubunda ağır preeklampsiye oranla akut böbrek yetmezliğini daha fazla tespit etmişlerdir (120,123). Biz de üre kreatinin değerlerinde ve diyaliz ihtiyacında literatürle uyumlu olarak her iki grup arasında anlamlı fark tespit ettik.

Ağır preeklampsi grubunda yoğun bakımda yatış oranlarını %3.9 iken, HELLP grubunda % 70.8 gibi yüksek olduğunu ve bunların da %18.7 oranında 7 gün ve üzeri yoğun bakım ünitesinde yattıklarını tespit ettik. Turgut ve ark.ları da yoğun bakımda yatış ve mekanik ventilasyon oranlarını daha fazla bulmuşlardır.(123) Biz her iki grupta eklampsi geçirme oranını benzer bulduk. Bu bulgu Haddad ve ark.larının çalışması ile uyumludur (124). Ancak Liu ve ark.ları, Martin ve ark.ları HELLP grubunda daha fazla olduğunu görmüşlerdir (118,120). Her ikisinin beraber bulunduğu durumda ise post-partum komplikasyonlar ayrı ayrı bulunmalarına göre daha yüksek komplikasyon oranları tespit edilmiştir(118).

Ağır preeklampsi/HELLP sendromunda artmış morbidite ve mortalitenin sebebi eşlik eden ağır kanamalar, serebrovasküler kanamalar, pulmoner ödem, karaciğer rüptürü olarak bildirilmiş olup bu komplikasyonlara genellikle 32 hafta öncesi gebeliklerde daha fazla rastlanmaktadır (80). Bildirilen yayınlarda maternal mortalite oranı HELLP grubunda % 0-4.3 olarak ifade edilmiştir (123). HELLP sendromlu hastaların ağır preeklampsi hastalarına göre kötü maternal sonuçlarla ilişkili olduğu bulunmuştur (120,123). Sibai ve ark.ları bu grup hastalarda maternal mortalite oranını %24 gibi yüksek vermiştir(80). Yıldırım ve ark.ların çalışmasında hastaların mortalite oranını ağır preeklampsi grubunda % 0.1 ve HELLP grubunda % 0.5 olarak belirtmişler ve mortalite sebeplerini intrakranyal kanama ve ARDS olarak bildirilmiştir(116).Turgut ve ark.ları ağır preeklampsi ve HELLP grubunda yaptıkları çalışmada maternal mortaliteye ağır preeklampsi grubunda hiç rastlamazken HELLP

grubunda oranını % 0.9 olarak tespit etmişlerdir(123). Liu ve ark.ları ise maternal mortalite oranının her iki grup arasında anlamlı farklı olmadığını bildirmişlerdir(118). Çalışmamızda maternal mortalite oranını % 6 olarak tespit ettik. Hastalardan biri eklampsi krizi, solunum ve kardiyak arrest nedeni ile, bir tanesi intrakraniyal kanama nedeni ile bir tanesi DIC nedeni ile kaybedildi. Diğer 3 hasta ise yoğun bakım ünitesinde uzun süreli yatıp multiorgan yetmezliği nedeni ile kaybedilmişlerdir. Bu grup hastaların laboratuvar ve klinik olarak yoğun bakımda toparlanamaması nedeni ile ikterlerinin artması multisistemik bozukluklar tespit edilmesi üzerine yapılan multidispliner konsültasyonlarda bunların HELLP 'nin daha ağır formu olan ve HELLP ile karışan akut yağlı karaciğer oldukları düşünüldü. Ağır bulgularla seyreden preeklampsi, HELLP sendromu ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri klnik olarak içiçe girmiş semptomlarla karşımıza çıkmaktadır. Bu üç hastalığın ayrımı yapmak bazen oldukça zor hatta imkansız olabilmektedir (107,108). Akut yağlı karaciğer nadir, sadece insan gebeliğinde 10.000-20.000 'de bir görülen potansiyel olarak fatal, muti-organ yetmezliği ile giden daha çok gebeliğin ikinci yarısında görülen bir hastalıktır.Çalışmamızdaki akut yağlı karaciğer oranımız literatürle uyumlu olarak 10.000'de 2 bulundu(89,91). Hipertansiyon; preeklampsi olgularının %100'ünde, HELLP sendromu tanılı olguların %85'inde ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri olgularının yaklaşık %50'sinde ortaya çıkmaktadır. Hepatik yetmezliği gösteren ciddi bulantı, kusma, sarılık , hipoglisemi ve koagulopati daha çok gebeliğin akut yağlı karaciğerinde karşımıza çıkarken, laboratuvar bulgularında ise daha yüksek karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeyleri ile dikkat çekmektedir.Öte yandan proteinüri ve hipertansiyona HELLP li ve ağır preeklampsili olgularda daha sık ratlanmaktadır. Akut böbrek yetmezliğini de içine alan multisistem yetmezliği, ensefalopati, ARDS, pulmoner ödem, pankreatit ve koagulopatiye daha çok gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanısı güçlendirmektedir (107,108,119). Çalışmamızda 48 HELLP hastasının 8'i yukarıdaki belirti ve bulgulardan dolayı akut yağlı karaciğer düşünüldüğünden biz bu 8 hastayı ayırıp 40 HELLP hastası ile karşılaştırdık. Bu iki grup hasta arasında hemoglobin, hematokrit, trombosit, fibrinojen değerlerinin anlamlı olarak daha düşük, AST, ALT, LDH, INR değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. HELLP grubunda AST ortalaması 530 ± 101 IU/L, akut yağlı karaciğer grubunda 1699 ± 2031 IU/L, ALT ortalaması HELLP grubunda 361 ± 826 IU/L ,akut yağlı karaciğer grubunda 801.7 ± 839 IU/L olarak hesaplandı. HELLP grubunda fibrinojen değerleri 347.8 ± 148 mg/dl , INR değeri 1.09 ± 0,6 ; akut yağlı karaciğer grubunda fibrinojen değerleri 152.3 ± 116.3 mg/dl, INR değeri 2.0 ± 0.8 olarak saptanmış bu tablo literatürle uyumlu olarak akut yağlı karaciğerde DIC görülme oranının anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir. Gebelikte karaciğer hastalıklarını inceleyen Pourrat ve ark.larının preeklampsi ve preeklampsiyi taklit eden hastalıkların irdelendiği çalışmasında ayırıcı tanıda preeklampsi, HELLP, AFLP, TTP ve HÜS bildirlmiştir (93). Akut yağlı karaciğere aynı zamanda preklampsi de eşlik edebildiği halde preekampsi hastalarında sarılık ve hipoglisemi beklenmez. Akut yağlı karaciğer enzim yüksekliği ile beraber hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve DIC tablosu daha ön planda iken, TTP 'de trombosit düşüklüğü ve santral sinir sistemi bulguları, HÜS'te ise kreatinin yüksekliği ve renal patolojiler karaciğer bulgularına eşlik eder. Preeklampsi bunlara göre daha hafif bulgularla beraberdir (tablo 8).

Yıldırım ve ark.ları ağır preeklampsi grubunda %3.9 HELLP grubunda ise %14.8 oranında maternal morbidite bildirmiştir iki grup arasında anlamlı fark saptamıştır(116). Turgut ve ark.ları DIC gelişimi açısından preeklampsi ve HELLP grubunda anlamlı fark saptamamışlar, iki grup arasında en belirgin farkların yoğun bakım ünitesinde yatış ve transfüzyon miktarlarında olduğunun belirtmişlerdir(123). Çalışmamızda maternal morbidite oranlarını ağır preeklampsi grubunda %5.8, HELLP tanılı grubunda %35 ve akut yağlı karaciğer grubunda %62 oranında tespit ettik.Akut yağlı karaciğer grubunun yoğun bakımda yatış oranının anlamlı olarak HELLP grubundan dolayısıyla ağır preeklampsi grubundan daha fazla oranda görüldüğünü literatürle uyumlu olarak saptadık(119).Ağır preeklampsi grubunda bir hastada plasenta dekolmanı (%1.96), bir hastada pulmoner emboli(%1.96) ve bir hastada postpartum kanama (1.96) saptadık.HELLP grubundan bir hastada beyin apsesi, bir hastada da fasiyal paralizi geliştiğini ve % 6.25 akut böbrek yetmezliği, %4.16 plasenta dekolmanı oranında görüldü.Akut yağlı karaciğer grubunda hastaların %25'inde DIC, %12.5'inde ARDS ,% 12.5'inde intrakraniyal hemoraji ve %12.5'inde post-partum kanamaya bağlı olduğunu gördük.

Son yıllarda gelişen bakım imkanları ile maternal mortalite oranları akut yağlı karaciğerde %75 lerin üzerindeyken %5 in altına düşmüştür (109). Bizim çalışmamızda da yağlı karaciğer grubunda hem transfüzyon ihtiyacı ve hem yoğun bakım yatış oranları HELLP grubuna oranla anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Bu grup hastalarda maternal mortalite oranları da anlamlı olarak (%37.5 ve %7.5) yüksek bulunmuştur. Akut yağlı karaciğer mortalitesi Amerikada 80'li yıllarda yaklaşık %85 saptanırken erken tanı ile doğumun gerçekleştirilmesi ve gelişmiş ileri yoğun bakım şartları sayesinde bu oran yaklaşık % 10-15'lere gerilemiştir.

Ağır preeklampsi, HELLP hastalarında perinatal ve neonatal morbidite ve mortalite oranlarının arttığı genel bir konsensüstür. Perinatal ölüm oranı HELLP sendromunda %7 ile %60 arasında değişmektedir(125). Mekanik ventilasyon yoğun bakımda yatış, düşük APGAR skorları, nekrotizan enterokolit oranları anlamlı olarak yüksektir. Hatta Gül ve arkadaşları ağır preeklampsi grubuna nazaran fetal ve perinatal mortaliteyi HELLP grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (115). Yeon Kim ve arkadaşları, preeklampsi grubuna oranla HELLP grubunda mekanik ventilasyon, sepsis, intraventriküler hemoraji oranlarını daha yüksek tespit etmişlerdir (126). Biz her iki grubun yoğunbakım ünitesinde yatış süreleri, neonatal morbidite ve mortalite oranları arasında anlamlı fark izlemedik. Bunun nedeni olarak da doğum haftaları her iki grupta benzer saptanması olarak düşündük. (Ortalama 31'e karşılık 32 gh).Yeon Kim ve ark.ları, Haddad ve ark.ları, Abromovici ve ark.ları yaptıkları çalışmalarda neonatal morbidite ve mortalitenin direkt olarak doğumdaki gebelik haftası ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (124,125,126). Son yıllardaki ağır preeklampsinin ekspektan/konservatif yönetimi, HELLP sedromunda steroid sonrası doğum yönetimi, bazı özellikli tersiyer merkezlerde yapılan 28 haftadan önceki HELLP 'lerde ekspektan yönetim neonatal outcome da belirgin iyileşme yaratmıştır(125).

Romero ve ark.ları gebeliğin hipertansif hastalıklarında maternal ve perinatal

komplikasyonların en iyi belirtecinin trombosit sayısı olduğunu göstermişlerdir(122). Biz ise maternal mortalite oranını % 6 (6/99) bulduk. Maternal mortaliteyi etkileyen dermografik özellikler, laboratuvar bulguları veya uygulanan tedaviler lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde total bilirubin düzeylerinin ve fibrinojen seviyesinin mortaliteyi anlamlı etkilediği görüldü. Total bilirubin artışı maternal mortaliteyi 1.2 kat arttırırken, fibrinojen artışının mortaliteyi %2 azalttığı bulundu. Bu sonuç total bilirubin artışının karaciğer yetmezliğinin belirteci iken fibrinojen düşüklüğü DIC komplikasyonunun parametrelerinden biridir. Diğer laboratuvar belireçlerinin veya trombosit sayısının anlamlı bulunmamasının muhtemel sebepleri, maternal mortalite sayısının az olmasından veya ileri analizde faktörlerin birbirini etkilemesinden kaynaklı olabileceğini düşündük.

Mortalite ve morbiditeyi belirleyen faktörlerrin tam olarak saptanabilmesi için hasta sayısının daha fazla olması, akut yağlı karaciğer tanısı alan hastalarda amonyak ve glukoz değerlerinin de çalışılması, 24 saat idrarda kantitatif proteinüri miktarının belirlenmesi, ortalama kan basıncı düzeyleri yerine hastanın semptomatik olduğu andaki en yüksek kan basıncı düzeylerinin dikkate alınması, yenidoğan bebeklerin ayrıntılı morbiditesinin belirlenmesi gerekmektedir. Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları bunlardır.

SONUÇ

Dünyada gebelerde hipertansif hastalık oranı bölgeye göre değişmekle birlikte %2- 8.2 arasında değişirken, çalışmamızda ağır preeklampsi ve HELLP oranını %0.27 bulduk. HELLP oranını ise % 0.1 olarak saptadık. Bu oranların farklı bulunmasının sebebi ülkelere göre etnik farklılıklar ayrıca 2013 yılında ACOG'un değiştirdiği preeklampsi yeni sınıflaması olarak düşündük.

Nulliparite oranını literatürle uyumlu olarak (%51) ağır preeklampsi grubunda daha fazla tepit ettik ve yine aile öyküsü ise HELLP sendromunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla saptadık.

Ağır Preeklampsi, eklampsi veya HELLP sendromu kendini ortalama 32 ila 34. gestasyon haftasında göstermektedir. Çalışmamızda ağır preeklampsi grubunda doğum haftasını 31.1 ± 3.7 ve benzer olarak HELLP grubunda 32.3±4.2 olarak tespit ettik. Her iki grup hastada da primer sezaryen oranlarını %72-%86 gibi benzer ve yüksek bulduk. Ağır preeklampside IUMF oranı %3.9, HELLP 'de % 8.3 olarak tespit ettik. Çalışmamızda her iki grupta yenidoğanın doğum ağırlıkları ağır preeklampsi grubunda ortalama 1592gr, HELLP grubunda ortalama 1779 gr olarak saptadık.

Tüm laboratuvar değerlerinin HELLP grubunda anlamlı olarak daha bozulmuş olduğunu tespit ettik. Hemoglobin ve trombosit, fibrinojen değerleri HELLP grubunda daha düşük iken üre, kreatinin, AST, ALT, LDH, bilirubin değerleri daha yüksek idi. HELLP grubunda %10 oranında proteinüri negatifti. Üre kreatinin değerlerinde ve diyaliz ihtiyacında her iki grup arasında anlamlı fark tespit ettik. Ağır preeklampsi grubunda yoğun bakımda yatış oranları%3.9 iken, HELLP grubunda % 70.8 gibi yüksek olduğunu ve bunların da %18.7 oranında 7 gün ve üzeri yoğun bakım ünitesinde yattıklarını tespit ettik. Maternal mortalite oranını % 7 olarak tespit ettik. 48 HELLP hastasının 8'i yukarıdaki belirti ve bulgulardan dolayı akut yağlı karaciğer düşünüldüğünden biz bu 8 hastayı ayırıp 40 HELLP hastası ile karşılaştırdık. Bu iki grup hasta arasında hemoglobin, hematokrit, trombosit, fibrinojen değerlerinin anlamlı olarak daha düşük, AST, ALT, LDH, INR değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptadık. HELLP grubunda fibrinojen değerleri 347.8 ± 148 mg/dl, INR değeri 1.09 ± 0,6; akut yağlı karaciğer grubunda fibrinojen değerleri 152.3 ± 116.3 mg/dl, INR değeri 2.0 ± 0.8 olarak saptadık ve bu tabloda literatürle uyumlu olarak akut yağlı karaciğerde DIC görülme oranının anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük. Perinatal sonuçları değerlendirdiğimizde her iki grubun yoğunbakım ünitesinde yatış süreleri, neonatal morbidite ve mortalite oranları arasında anlamlı fark izlemedik. Bunun nedeni olarak da doğum haftaları her iki grupta benzer saptanması olarak düşündük (Ortalama 31'e karşılık 32 gh). Maternal komplikasyon oranlarını ise yine literatürle uyumlu olarak ağır preeklampsi grubunda %5.8, HELLP grubunda %35 ve akut yağlı karaciğer grubunda %62 olarak saptadık. Yoğum bakım ünitesinde kalış sürelerini akut yağlı karaciğer grubunda HELLP grubuna göre daha uzun tespit ettik .

Maternal mortalite oranını % 6 (6/99) bulduk. Maternal mortaliteyi etkileyen

dermografik özellikler, laboratuvar bulguları veya uygulanan tedaviler lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde total bilirubin düzeylerinin ve fibrinojen seviyesinin mortaliteyi anlamlı etkilediği görüldü. Total bilirubin artışı maternal mortaliteyi 1.2 kat arttırırken, fibrinojen artışının mortaliteyi %2 azalttığı bulundu.

KAYNAKLAR

1-American College of Obstricians and Gynecologists. Hypertension in Pregnancy.Washington, DC: American College of Obstricians and Gynecologists; 2013:89.

2- Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol, 2003;102:181-92.

3- Dekker G and Sibai B. Primary, secondry and tertiary prevention of preeclampsia. Lancet 2001;357:209-215.

4- Saphier CJ.,Repke JT, Hemolysis, Elevated Liver Ensymes, and Low Platelets (HELLP) Syndrome :A Rewiev of diagnosis and management. Seminar Perinatol 1998;22:118-133

5- Kumru P, Kartal Ö, Köse G et al. Preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromu plgularımızın değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2005;15:72-80.

6- Say L, Chou D, Gemmil A, Tunçalp Ö, Moller A, Daniels J, Gülmezoğlu M, Temmerma M, Alkema L, Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis Lancet Glob Health 2014;2e323-33

7- Kavak SB, Kavak E, Demirel İ, Akkın İ. H, İlhan R, Kaplan S.Evaluation of Maternal Mortality Cases in the Province of Elazig,2007-2013: A Retrosektif StudyGlobal Journal of Health Science: Vol 7. No:1:2015

8-ACOG Task Force on Hypertension in pregnancy2013.

9 - Magee LA, Pels A, Helewa M, ReyE, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. J Obstet Gynaecol Can. 2014;36(5):416-38 (SOGC).

10- Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platalet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982;142:159-167)

11- Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 924-8.

12- Saftlas AF , Levine RJ and Klebanoff MA et al. Abortion, changed paternity and risk of preeclampsia in nulliparous women. Am J Epidemiol 2003;157:1108-1114.

13- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ ve ark(2001) Hypertensive disorders in pregnancy, in Williams Obstetrics. New york, McGraw-Hill Health Professıons Division, pp 567-618.

14-Von Dadelszen P and Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrautein growth restriction? Acta Obstet Gynecol Scand

2002;186:422-26.

15- Dekker G and Robillard PY. The birth interval hypothesis -does it really indicate the end of the primipaternity hypotesisi? J Reprod Immunol 2003;59;245-51.

16- Queeenan. J.C. Hobbin, Spong CY..Protocols for High-Risk Pregnancies,5th edition.(ed). 2010 ;50:414

17-Einarsson JI, Sangi-Hayhpeykar H and Gardner NO Sperm axposure and developement of preeklampsia. Am J Obstet Gynecol 2003;188:1241-43.

18- Nicolaides KH Engl J Med. 2017;377(7):613. ASPRE trial Epub 2017 Jun 28.

19- Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preevlampsia remote from term:patient selection, treatment and delivery indicatiıons. AM J Obstet Gynecol,2007;196:514.

20- Jivraj S, Anstie B, Cheong YC, Fairlie FM, Laird SM and Li TC. Obstetric and neonatal outcome in womwn with a history of recurrent miscarriage. Hum Reprod 2001;16:102-106.

21-O'Brien TE, Ray JG and Chan WS. Maternal body mass'index and the risk of preeclampsia. Epyidemyology 2003;14:368-374.

22- Merewood A, Mehta SD, Chen TC, et al. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(3):940-5.

23-Imdad A, et al. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducingrisk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. BMC Public Health. 2011;11 Suppl 3:S18.

24-Sibai BM. Diagnosis, prevention and management of eclampsia. Am Coll Obstet Gynecol. 2005;105:402–410. 34. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy com

25- Redman CWG,Sargent IL Preeclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response. Plasenta 2003;24:21-27,

26 Dekker- GA, Sibai BM. Pathogenesis and etiology of preeclampsia. AM J Obstet gynecol 1998;179:1359

27-Mostello D, Catlin TK, Roman L, Holcomb WL Jr, Leet T. Preeclampsia in the parous woman: who is at risk? Am J Obstet Gynecol. 2002;187:425–429.

28- Moore-Maxwell CA, Robboy SJ. Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy. Gynecol Oncol 2004; 92:708.

29- Matsuo K, Kooshesh S, Dinc M, et al. Late postpartum eclampsia: report of two cases managed by uterine curettage and review of the literature. Am J Perinatol 2007; 24:257.

30-Granger JP, Joey P, Alexander BT. Pathophysiology of Preeclampsia :Linking Placental Ischemia/Hypoxia with Microvascular Dysfunction.Microcirculation.

2002;9:147-60.

31- Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL. Moleculer Epidemiyology of Preeclampsia. Obstet Gynecol Surv. 2002;58:40-66.

32- Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of spiral arteries in the pathogeneisi of preeclampsia. In:Wynn RM, editör. Obstetrics and Gynecology annual 1972 ;177-91.

33- MadazlıR, Benian A, Aydın S. The plasma and plecental levels of malondiadehyde, glutathione and superoxide dismutase in preeclampsia. J Obstet Gynecol 2002;22:477-80.

34- MadazlıR, Budak E, Calay Z. Correlation between placental bed biopsy findings, vasculer cell adhesion molecule (VCAM-1) and fibronectin levels in preeclampsia. BJOG. 2000; 107:514-8.

35-Robillard PY, Hulsey TC, Périanin J, et al. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. Lancet 1994; 344:973.

36- Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, et al. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2016; 214:328

37- Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 51:720.

38- Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. Am J Obstet Gynecol 2007; 196:5.e1.

39- Loke YW, King A. Immunology of implantation. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2000; 14:827.,

40- Huang SJ, Chen CP, Schatz F, et al. Pre-eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. J Pathol 2008; 214:328.

41- Hiby SE, Walker JJ, O'shaughnessy KM, et al. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. J Exp Med 2004; 200:957.

42- Saftlas AF, Beydoun H, Triche E. Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders: a systematic review. Obstet Gynecol 2005; 106:162.

43- Huppertz B, Kadyrov M, Kingdom JCP. Apoptosıs and its role in trophoblast. Am J Obstet Gynecol. 2006;195:29-39.

44- Abraham VM, Kim YM, Straszewski SL. Macrophages and apoptotic cell clerance during pregnanacy. Am J Reprod Immunol. 2004;51:275-82.

45-Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M. The role of immune system in

preeclampsia.Mol Aspec Med 2007;28:192-209.

46- Zhou CC, Ahmad S, Mi T, et al. Autoantibody from women with preeclampsia induces soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production via angiotensin type 1 receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T-cells signaling. Hypertension 2008; 51:1010.

47- Carr DB, Epplein M, Johnson CO, et al. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2005; 193:965.

48- Van Dijk M, Mulders J, Poutsma A, et al. Maternal segregation of the Dutch preeclampsia locus at 10q22 with a new member of the winged helix gene family. Nat Genet 2005; 37:514.

49- Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ 2005; 330:565.

50- Treloar SA, Cooper DW, Brennecke SP, et al. An Australian twin study of the genetic basis of preeclampsia and eclampsia. Am J Obstet Gynecol 2001; 184:374.

51-. Pinjenborg R, Vercruysse L, Hassens M. The Uterin Spiral Arteries In Human Pregnancy. Placenta 2006;27:939-58.

52- Tuohy JF, James DK. Pre-eclampsia and trisomy 13. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99:891.

53- Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y, et al. Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. Am J Obstet Gynecol 2006; 194:239.

54- McGinnis R, Steinthorsdottir V, Williams NO, et al. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. Nat Genet 2017; 49:1255.

55- Lachmeijer AM, Arngrímsson R, Bastiaans EJ, et al. A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands. Eur J Hum Genet 2001; 9:758.

56- van Dijk M, Thulluru HK, Mulders J, et al. HELLP babies link a novel lincRNA to the trophoblast cell cycle. J Clin Invest 2012; 122:4003.

57- Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 51:720.

58- Lachmeijer AM, Dekker GA, Pals G, et al. Searching for preeclampsia genes: the current position. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 105:94.

59- Arngrímsson R, Sigurõardóttir S, Frigge ML, et al. A genome-wide scan reveals a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia on chromosome 2p13. Hum Mol Genet 1999; 8:1799.

60- Johnson MP, Brennecke SP, East CE, et al. Genome-wide association scan identifies a risk locus for preeclampsia on 2q14, near the inhibin, beta B gene. PLoS One 2012; 7:e33666.

61- Laivuori H, Lahermo P, Ollikainen V, et al. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. Am J Hum Genet 2003; 72:168.

62-Germain SJ, Sacks GP, Sooranna SR, et al. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. J Immunol 2007; 178:5949.

63- Levine RJ, Qian C, Leshane ES, et al. Two-stage elevation of cell-free fetal DNA in maternal sera before onset of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:707.

64- Rajakumar A, Cerdeira AS, Rana S, et al. Transcriptionally active syncytial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. Hypertension 2012; 59:256.

65- Tannetta DS, Dragovic RA, Gardiner C, et al. Characterisation of syncytiotrophoblast vesicles in normal pregnancy and pre-eclampsia: expression of Flt-1 and endoglin. PLoS One 2013; 8:e56754.

66- Wenzel K, Rajakumar A, Haase H, et al. Angiotensin II type 1 receptor antibodies and increased angiotensin II sensitivity in pregnant rats. Hypertension 2011; 58:77.

67-Burke SD, Zsengellér ZK, Khankin EV, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 promotes angiotensin II sensitivity in preeclampsia. J Clin Invest 2016; 126:2561.

68- Y Wang, Y Gu, Y Zhang and DF Lewis. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: decreased endothelial nitric oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cells from preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2004;190:817-824.

69- Verghese L, Alam S, Beski S, Thuraisingham R, Barnes I, MacCallum P. Antenatal screening for pre-eclampsia: evaluation of the NICE and pre-eclampsia community guidelines. J Obstet Gynaecol. 2012;32(2):128–131

70-. Lana K. Wagner M.,Diagnosis and Management of Preeclampsia Am Fan Physcian 2004 Dec 15;70(12):2317-2324.

71- Brown MA. The physiology of pre-eclampsia.Clin Exp Pharmacol Physiol1995.

72-. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med., 1996,334,494-500.

73-Hossain N, Khan N, Panhwar N, Noureen S. Clinical spectrum of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in patients with eclampsia. Pak J Med Sci. 2015,31,1121-3. 13.

74- Brewer J, Owens MY, Wallace K, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2013,208,468.e1-6.

75- Sibai BM. Diagnosis, prevention and management of eclampsia. Obstet Gynecol 2005;105(2):402-10.

76- Burwick RM, Feinber BB. Eculizumab for the treatment of Preeklampsia/HELLP syndrome Placenta. 2013;34:201-3

77- Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. N Engl J Med. 1999;340:1723-31.

78- Seely EW, Ecker J, Kronic hypertension in pregnancy,N Engl J Med 2011; 369:439.

79- American College of Obstricians and Gynecologists Commitee of Obstetric Practice, Commitee opınıon No:623: Emergent Therapy for acute onset, Severe Hypertensıon during pregnancy and the postpartum period. Obstet Gynecol 2015; -125:521.

80- Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Obstet Gynecol. 2004;103:981-91.

81- Yücesoy G, Özkan S, Bodur H, Tan T, Çalışkan E, Vural B et al. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. Arch Gynecol Obstet 2005; 273: 43-9

82- Madazlı R., Şen C, Ocak V. Perinatoloji Dergisi 1:45-49,1993.

83- Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. 1982. Am J Obstet Gynecol 2005; 193:859; discussion 860.

84- Wilke G, Rath W, Schutz E, Armstrong VW, Kuhn W. Haptoglobin as a sensitive marker of hemolysis in HELLP-syndrome. Int J Gynaecol Obstet 1992; 39:29-34.

85- Knapen MF, Mulder TP, Bisseling JG, Penders RH, Peters WH, Steegers EA. Plasma glutathione S-transferase alpha 1-1: a more sensitive marker for hepatocellular damage than serum alanine aminotransferase in hypertensive disorders of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1998; 178:161-165.

86- Martin JN Jr, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. Am J Obstet Gynecol. 2006;195:914-34.

87- Gilboa Y, Bardin R, Feldberg D, Bachar GN. Postpartum hepatic rupture and retroperitoneal hematoma associated with HELLP syndrome. Isr Med Assoc J 2006; 8:219-220.

88- Benedetto C, Marozio L, Tancredi A, et al. Biochemistry of HELLP syndrome. Adv Clin Chem 2011; 53:85-104.

89- Matern D, Hart P, Murtha AP, Vockley J, Gregersen N, David S Millignton et al. Acute fatty liver of pregnancy associated with short-chain acyl-coenzyme A

dehydrogenase deficiency. J Pediatr. 2001;138:585-8.

90- Van Dyke RW. The liver in pregnancy. In: Zakim D, BoyerTD (eds). Hepatology a textbook of liver disease. 3rd ed.USA: WB Saunders Company, 1996; 1734-5.

91- Hin Hin Ko, BSc Pharm MD and Eric Yoshida, MD MHSc FRCPC. Acute fatty liver of pregnancy *Can J Gastroenterol. 2006 Jan; 20(1): 25–30.*

92-Acar D, Yüce T, Çetindağ E.N,Alkılıç A, Kalafat E, Aytaç R,HELLP Sendromu Arşiv Kaynak Tarama Dergisi Archives Medical Review Journal 2014; 23(4):737-763.

93-Pourrat O, Coudroy R, Pierre F, Differentiation between severe HELLP syndrome and trombotic microangiopathy, trombotic trombocitopenic purpura and other imitators. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015; 189: 68.

94- Katz L, de Amorim MM, Figueiroa JN, Pinto e Silva JL. Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol. 2008; 198: 283.e1-e8.

95-Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salam M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol. 1993;169:1000-6.

96- Okur N, Gezginç K, Gezginç S. Kliniğimizdeki HELLP sendromlu olguların değerlendirmesi. Tıp Araştırma Dergisi 2003; 1:19-22.

97- İmir G, Özdemir İ, Kaygusuz K. Perinatal outcome with HELLPsyndrome. T Turkısh German Gynecol 2008; 9:89-94.

98- Sapmaz E, GürateşB, Ay G. The analysıs of complete typıcal HELLP cases in our department. T Klin Jinekol Obst 2002; 12:213-17 .

99- Dönmez M, Erdemir M, Kaya İ. On yıllık HELLP olgularımızın değerlendirilmesi. Perinatoloji dergisi Haziran 2001; 9:1-3.

100- Kumru P, Kartal Ö, Köse G. The Evaluation of Cases with HELLP Syndrome. Perinatal Journal 2005 ;13:15-23.

101- Osmanağaoğlu MA, Osmanağaoğlu S, Ulusoy Het al. Maternal outcome in HELLP syndrome requiring intensive care management in a Turkish hospital. Sao Paulo Med J.2006 Mar 2;124(2): 85-9.

102- Çelik C, Gezginç K, Altintepe L, Tonbul HZ, Yaman ST, Akyürek C, Türk S. Results of the pregnancies with HELLP syndrome. Ren Fail.2003 Jul;25(4): 613-8.

103- Knapen MF, van Altena AM, Peters WH, Merkus HM, Jansen JB. Liver function following pregnancy complicated by the HELLP syndrome. Br J Obstet Gynaecol. 1998;105:1208-10.

104- Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis,

elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. Am J Obstet Gynecol. 1999;180:1373-84.

105- Steeger EAP, van der Post JAM. Hypertension in pregnancy. In: Kurjak A (ed) Teextbook of Perinatal medicine. London, 1998:1889.

106- Güven S, Türkay C, 2 Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi 1 İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2 Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara Gebelik ve karaciğer hastalıkları Güncel Gastroenteroloji dergisi 15/2, Haziran 2011;107:113

107-Ringers J ,BK Francisco N et al. Auxiliary or orthotopic liver transplantation for acute fatty liver of pregnancy: case series and review of the literature . BJOG 2016 ; 123 : 1394 – 8 .

108- Dey M, Reema K. Acute Fatty liver of pregnancy. N Am J Med Sci. 2012;4 (11): 611-2.

109- Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, et al. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. Gut 2008; 57: 951-6.

110- Sibai BM[1], Barton JR Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications.Am J Obstet Gynecol. 2007 Jun;196(6):514.e1-9.

111- Lana K. Wagner M.,Diagnosis and Management of Preeclampsia Am Fan Physcian 2004 Dec 15;70(12):2317-2324.

112- Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. Hypertens Pregnancy. 2003;22(2):203–212.

113- Liabsuetrakul T, Thida T. Geographical Distribution of Hypertensive Disorders in Pregnancy and their Adverse Maternal and Perinatal Outcomes in Thailand. Int J Pregn & Chi Birth. 2017;2(2):42–43

114- Kongwattanakul K, Saksiriwutthosukanya P, Chaiyarach S, Thepsuthammarat S. International Journal of Women's Health 2018:10 371–377

115- Gul A, Cebeci A, Aslan H,Polat İ,Ozdemir A, Ceylan Y,Perinatal Outcomes in Severe Preeclampsia-Eclampsia with and without HELLP Syndrome Gynecol Obstet Invest 2005;59:113–118

116- Yıldırım G, Güngördük K,Aslan H, Gül A, Bayraktar M,Ceylan Y, Comparison of perinatal and maternal outcomes of severe preeclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome J Turkish-German Gynecol Assoc 2011; 12: 90-6

117 - Sujatha M, Meena M. A comparative study of maternal and perinatal outcome in patients with and without HELLP syndrome. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol 2017;6:49-53

118- Liu CM, Chang SD, Cheng PJ, Chao AS. Comparisons of maternal and perinatal outcomes in Taiwanese women with complete and partial HELLP syndrome and women with severe preeclampsia without HELLP. J Obstet Gynaecol Res. 2006 Dec;32(6):550-8.

119- Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, et al. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 389-95.

120- Martin James N. Jr MD, Brian K. Rinehar MD, aWarren L. May, PhD, bEverett F. Magann MD, aDom A. Terrone MD, and Pamela G. Blake, RN, MSN Jackson, Mississippi The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and lowplatelet count) syndrome classification. Am. J ObstetGynecol 1999; 180:1373-84.

121-Villar J, Say L, Gulmezoglu AM, Marialdi M, Lindheimer MD, Betran AP, et al. Pre-eclampsia eclampsia: a health problem for 2000 years. In: Critchly H, MacLean A, Poston L, Walker J, editors. Preeclampsia. London, England: RCOG Press 2003: 189-207.

122- Romero R, Mazor M, Lockwood CJ, Emamian M, Belanger KP, Hobbins JC, et al. Clinical significance, prevalence, and naturalhistory of thrombocytopenia in pregnancy-induced hypertension. Am J Perinatol 1989; 6:32-8

123- Turgut A, Demirci O, Demirci E, Uludoğan Comparison of maternal and neonatal outcomes in women with HELLP syndrome and women with severe preeclampsia without HELLP syndrome Journal of Prenatal Medicine 2010; 4 (3): 51-58.

124- Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome versus severe preeclampsia: onset at < or = 28.0 weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol. 2000(a); 183: 1475-9.

125- Abramovici D, Friedman, S.A, Brian M. Mercer, MD, Franc¸ois Audibert, MD, Lu Kao, RN, and Baha M. Sibai, MD Mephis TennesseeNeonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks'gestation: Does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes,and low platelet count) syndrome matter? Am J Obstet Gynecol 1999; 180:221-5.

126-Kim HY, Sohn YS, Lim JH, Kim EH, Kwon JY, Park YW, Kim YH. Yonsei Neonatal outcome after preterm delivery in HELLP syndrome.Med J. 2006 Jun 30;47(3):393-8.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Hatice Can

Doğum yeri ve tarihi: Ankara/1982

Uyruğu: TC

İletişim adresi ve telefonu: Atakent mahallesi, O3 güney yan yolu TEMA İstanbul konutları 9/F blok D:63 Halkalı/Küçükçekmece/İstanbul – 5352181025

Yabancı dili: İngilizce

Elektronik posta: haticeisir82@hotmail.com

II- Eğitim

2014-2018 SBÜ Kanuni Sultan Süleyman SUAM Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Eğitimi Programı

2000-2006 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

1996-2000 Nevşehir Hüseyin Avni İncekara Fen Lisesi

1993-1996 Nevşehir Anadolu Lisesi (orta okul)

1988-1993 Ankara Telsizler İlkokulu

III- Ünvanlar

2006- Halen: Tıp Doktoru

IV- Mesleki Deneyim

2014-2018 SBÜ Kanuni Sultan Süleyman SUAM Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Eğitimi Programı Asistan Doktor

2011-2014 İstanbul Küçükçekmece Fatih Aile Sağlığı Merkezi

2006-2011 İstanbul Prof. Dr. Necmi Ayanoğlu Silivri Devlet Hastanesi

EKLER

ETİK KURUL ONAYI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ağır Preeklampsi ve Hellp Sendromu Tanılı Hastalarda Maternal ve Perinatal Mortalite ve Morbiditeye Etki eden Faktörlerin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	Uygundur
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 06**	**Tarih: 28.09.2018**	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili yukarıda listelenen belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Doç. Dr. Umut Mert AKSOY**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Ziya SALİHOĞLU	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Umut Mert AKSOY	Erişkin Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Merih ÇETİNKAYA	Neonatoloji	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Arda KAYHAN	Radyoloji	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Cemil ERTÜRK	Ortopedi ve Travmatoloji	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Umut Mert AKSOY
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ağır Preeklampsi ve Hellp Sendromu Tanılı Hastalarda Maternal ve Perinatal Mortalite ve Morbiditeye Etki eden Faktörlerin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Doç.Dr.Ömür TABAK	İç Hastalıkları	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☒	
Doç. Dr. Nuray AKTAY AYAZ	Çocuk Ramotoloji	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☒	
Uzm. Dr. Mahmut Cem TARAKÇIOĞLU	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Uzm. Dr. Gonca KESKİNDEMİRCİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☐	H☒	
Uzm. Dr. Nadiye KÖROĞLU	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Uzm. Dr. Sebile GÜLER	Farmakoloji	Esenler Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Uzm. Dr. Elif ALTUNDAŞ HATMAN	Halk Sağlığı uzmanı	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Uzm.Psikolog Sema BALIK OKUTAN	Psikolog	Küçükçekmece Belediyesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Cihan YÜZBAŞIOĞLU	Avukat	Galatasaray Üniversitesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☐	H☒	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Umut Mert AKSOY
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

ARAŞTIRMA VERİ FORMU

Hasta Adı ve Soyadı:

TC kimlik numarası :

Telefon:

Yaşı:

Gravida&Parite :

Gestasyon Haftası:

Özgeçmiş:

Başvuru anında;

Hemogram:

Koagulasyon:

Biyokimya:

Tam idrar tetkiki :

Takipleri sırasında ortalama sistolik/diyastolik kan basıncı değerleri:

Takipleri sırasında maksimum karaciğer transamninazları, LDH(Laktat dehidrogenaz) düzeyleri, bilirubin düzeyleri:

Takipleri sırasında minimum PLT(Trombosit) düzeyleri :

Uygulanan tedavi ajanları :

Steroid:

Antihipertansif tedavi:

Transfüzyon miktarı:

Hemodiyaliz:

Plazmaferez:

Ek tedaviler :

Maternal YBÜ(Yoğun bakım ünitesi) kalış süresi:

Doğum şekli ve Post-partum komplikasyon:

Maternal/Fetal mortalite:

Yenidoğan APGAR:

Yenidoğan YBÜ kalış süresi: