

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**BETAMETAZON, DEKSAMETAZON VE STANDART TEDAVİNİN
POSTPARTUM HELLP SENDROMUNA ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Zehra BEBEK

**Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Bünyamin Börekçi**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2007**

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	III
ONAY.....	IV
ÖZET.....	V
SUMMARY.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. Preeklampsi Tanımı ve Sınıflaması.....	3
2. 1. 1. Kronik Hipertansiyon.....	3
2.1. 2. Superimpoze Preeklampsi.....	3
2. 1. 3. Gestasyonel Hipertansiyon.....	3
2. 1. 4. Preeklampsi-Eklampsi.....	4
2. 2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	5
2. 3. Maternal ve Perinatal Sonuçlar.....	6
2. 4. Tanı.....	7
2. 5. Şiddetli Preeklampside Görülebilecek Maternal ve Fetal Komplikasyonlar	7
2. 5. 1. Maternal Komplikasyonlar.....	7
2. 5. 2. Neonatal Komplikasyonlar.....	7
2. 6. Patofizyoloji.....	8
2. 6. 1. Plasentasyon ve İmmun Teori.....	8
2. 6. 2. Plasental Debris (Döküntü) Hipotezi.....	10
2. 6. 3. Endotelial Aktivasyon ve İnflamasyon.....	10
2. 6. 4. Genler ve Genetik Uyuşmazlık Hipotezi.....	11
2. 7. Preeklampsinin Önceden Tahmini	11
2. 8. Preeklampsiden Korunma	12
2. 9. HELLP Sendromu.....	12
2. 9. 1. Diagnostik Testler.....	13
2. 9. 2. Sınıflama.....	14

2. 9. 3. Maternal ve Perinatal Sonuçlar.....	14
2. 9. 4. Yönetim.....	15
2. 10. HELLP Sendromunda Kortikosteroid Kullanımı.....	17
2. 10. 1. İnsanlarda Kortikosteroidler	18
2. 10. 2 Sentetik Glukokortikoidlerin Farmakolojik Etkileri.....	18
2. 10.3 Kortikosteroidlerin Antienflamatuvar ve İmmünespresif Etkileri.....	19
2.11. Gebelik ve Kortikosteroidler.....	20
2.11.1. Gebelikte İlaç Metabolizmasındaki Değişimler	20
2.11. 2. Sentetik Kortikosteroidlerin Transplasental Geçışı.....	21
2.11. 3. Kortikosteroidlerin Fetusa Etkileri.....	21
2.11. 4. Gebelikte Kortikosteroid Kullanım Endikasyonları.....	21
2.12. Kortikosteroidler ve HELLP Sendromu.....	22
3. MATERYAL ve METOT.....	23
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	33
6.KAYNAKLAR.....	38

TEŞEKKÜR

Beni bu araştırmaya yönlendiren, çalışmanın her aşamasında desteğini esirgemeyip büyük emek veren, çok değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Bünyamin Börekçi'ye en içten dileklerle teşekkürü bir borç bilirim.

Her zaman desteğini gördüğüm Sayın Prof. Dr. Sedat Kadanalı'ya, bana emek veren diğer hocalarıma, çalışmanın veri tabanını sağlayan değerli katılımcılara, manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim, oğlum ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ONAY

‘ Betametazon, Deksametazon Ve Standart Tedavinin Postpartum Helly Sendromuna Etkilerinin Karşılaştırılması’ isimli çalışmamızın Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kurulu’nun 09.11.2005 tarih ve 245 sayılı yazısı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 18.01.2006 tarih ve 16 sayılı kararı ile Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’na yaptığımız başvuru sonrasında tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve 14.03.2006 tarih ve 216 sayılı yazı ile Anabilim Dalımıza bildirilmiştir.

ÖZET

Bu çalışmada , postpartum HELLP Sendromlu hastalarda deksametazon, betametazon ve standart tedavinin klinik ve laboratuvar olarak etkilerini araştırmayı ve karşılaştırmayı amaçladık.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Aralık 2005-Mart 2007 tarihleri arasında postpartum HELLP Sendromu tanısıyla yatırılarak tetkik ve tedavi edilen 60 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar randomize olarak yirmişer kişilik üç grup halinde prospektif olarak değerlendirildi.

Birinci gruba 10 mg dexametazon intravenöz olarak 12 saatte bir, üç kez, toplam 30 mg dozunda, ikinci gruba 12 mg betametazon asetat ve betametazon sodyum fosfat kombinasyonu (celestone chronodose amp) intramusküler olarak 24 saatte bir toplam 24 mg dozunda tatbik edilmiştir. İlk iki gruba aynı zamanda eklampitik konvülzyon profilaksisi için standart tedavi olan 4.5 gr yükleme dozunu takiben 2 gr/saat dozunda postpartum 48 saat boyunca MgSO₄ infüzyonu verilmiştir. Üçüncü gruba ise sadece standart tedavi olan MgSO₄ infüzyonu verilmiştir. Hastaların hematokrit ve platelet sayıları 6 saatte bir, LDH, AST, ALT seviyeleri 12 saatte bir, ilk 48 saat boyunca ölçüldü. Hastaların ortalama arteryel kan basınçları (MAP) monitörize edildi ve idrar çıkış miktarları takip edildi. MAP: Diastolik kan basıncı + (1/3) Nabız basıncı formülüyle hesaplandı.

Her üç grup arasında AST, ALT, LDH düşüş hızlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Platelet yükselme hızında 42. saate kadar üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. 42. saatten itibaren deksametazon grubundaki platelet yükselme hızında diğer gruplara oranla istatistiksel açıdan anlamlı artış saptandı (p<0.005). MAP değerleri açısından üç grup karşılaştırıldığında, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi. İdrar atımında da 44. saate kadar üç grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiş olup, 44. saatten sonra betametazon grubunda diğer iki gruba oranla idrar atımında artış saptanmıştır. Postpartum kanama, eklampsi, akut böbrek yetmezliği ve enfeksiyon gelişimi gibi maternal majör komplikasyonlar açısından üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Hastanede kalış süresi açısından da üç grup arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi. Çalışmamızda MAP değerlerindeki değişimde de anlamlı bir farka rastlanmadı.

Bu bulgulara dayanarak HELLP sendromlu hastalara deksametazon verilmesi laboratuvar parametrelerden platelet sayısı üzerine betametazon verilmesi ise klinik parametrelerden idrar atımı üzerine olumlu etkilere sahiptir. Ancak HELLP sendromlu hastalarda deksametazon mu verilmeli yoksa betametazon mu verilmeli sorusunun cevabı mevcut çalışmada net olarak belirlenememiş olup, daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu dşnlmektedir.

Anahtar kelimeler: HELLP sendromu, Kortikosteroid, Betametazon, Deksametazon.

SUMMARY

In this study, we aimed to investigate and compare clinical and laboratory effects of dexamethasone and betamethasone and standard therapy over patients with postpartum HELLP syndrome.

60 patients were included to this study all of whom were diagnosed as, investigated and treated for HELLP syndrome between December 2005 to March 2007 in Ataturk University Obstetrics and Gynaecology Clinic. Patients were evaluated prospectively within three groups, each consisting of 20 women selected randomly.

To the first group 10 mg dexamethasone is administered intravenously per 12 hours three times at a total dose of 30 mg, to the second group 12 mg betamethasone acetate and betamethasone sodium phosphate combination (Celestone chronodose amp.) is administered intramuscularly per 24 hours at a total dose of 24 mg. At the same time 1st and 2nd groups were administered 4.5 gr loading dose followed by MgSO₄ infusion postpartum 48 hours at a dose of 2 gr/hour. Third group was only administered standart MgSO₄ infusion therapy. Within first 48 hours hematocrit levels and platelet numbers were taken per 6 hours and LDH, AST, ALT levels are taken per 12 hours. Mean arterial pressure (MAP) of patients was moniterized and urine output was recorded. MAP is calculated with the Formula of $MAP = \text{Diastolic blood pressure} + \frac{1}{3} \text{Pulse pressure}$.

Among the three groups there were no statistically significant difference in terms of AST, ALT, LDH decreasing rates. Within the first 42 hours there was no statistically significant difference among the three groups in terms of platelet increasing rate. Exceeding 42 hours platelet increasing rate of dexamethasone group was significantly higher than other groups. ($p < 0.005$) As it came to compare the three groups in terms of MAP values, no statistically significant difference was recorded. In terms of urine output there were no significant difference among the three groups within first 44 hours, however after exceeding 44 hours urine output was higher in betamethasone group than other two groups. In terms of major complications such as postpartum bleeding, eclampsia, acute renal failure there were no significant difference among the three groups, just as in the time length of hospital staying. There were no significant difference recorded in terms of MAP values in our study.

Based on these findings, from laboratory parameters, dexamethasone administration has a positive effect on platelet increasing rate and from clinical parameters, betamethasone administration has a positive effect on urinary output. However in this study, question of whether dexamethasone or betamethasone should be the agent of choice in HELLP syndrome

patients has not been answered clearly, thus we suppose that there is need for further studies in this subject.

Key Words: HELLP syndrome, Corticosteroids, Betamethasone, Dexamethasone.

1-GİRİŞ ve AMAÇ

Preeklampsi, klasik tanımıyla tüm gebeliklerin % 5 – 8' inde görülen, artmış kan basıncı, ödem ve proteinüri ile karakterize gebeliğin en ciddi hastalığıdır. (1) Modern tanımıyla; sadece insanlarda görülen multisistem bozukluğudur ve artmış vasküler direnç, koagülasyon sisteminin artmış aktivitesi, endotelial disfonksiyon, artmış platelet agregasyonu ile alakalı olan plasentasyona karşı verilen anormal vasküler cevapla karakterizedir. (2)

Hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, ve düşük trombosit sayısı ile karakterize HELLP Sendromu; preeklampsinin şiddetli bir biçimi olarak ilk kez Pritchard tarafından tanımlanmıştır. (3) HELLP Sendromu, şiddetli preeklampitik hastaların % 20' sinde görülür. Vakaların % 80'i terminden önce, % 10'u 27. haftadan önce görülür. 1/3 vaka ise postpartum dönemde tanı alır. (4)

Kanama diatezi, maternal mortalite ve morbiditeyi artıran önemli bir unsurdur ve preeklampsinin hipertansif komplikasyonlarının yanı sıra düşük trombosit sayısı ve karaciğer disfonksiyonundan kaynaklanır. (4 , 5 , 6)

HELLP Sendromuyla ilişkili olan ve anne hayatını tehdit eden dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), ablasyo plasenta, akut renal yetmezlik, pulmoner ödem, subkapsüler karaciğer hematomu ve retinal ayrılma gibi ciddi komplikasyonlar gözlemlenmiştir.

HELLP Sendromlu hastaların bebeklerinde perinatal mortalite ve morbidite prematürden dolayı artmıştır. Bilindiği gibi prematür bebeklerde gelişmemiş akciğer maturitesine bağlı olarak ventilatöre bağımlılık, intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit gibi komplikasyonlar daha sık görülmektedir. (7)

Kortikosteroidler, tıpta geniş bir hastalık grubunun tedavisinde kullanılan potent antiinflamatuvar ve immunsupresif ilaçlardır. Bundan otuz yıl önce Liggins ve Howie erken doğum tehdidi olan hastalarda fetal akciğer maturasyonunu sağlamak için kortikosteroidlerin kullanılabileceğini keşfetmişlerdir. Prednizon ve prednizolonun plasentadan geçişi kısıtlıdır bundan dolayı fetal endikasyonlar için plasental geçişi daha iyi olan deksametazon ve betametazon kullanılmaktadır. (8) Yıllar içinde HELLP sendromlu bazı hastalarda fetal akciğer maturitesi için kullanılan kortikosteroidlerin maternal biyokimyasal değerleri ve klinik tabloyu düzelttiği gözlemlenmiştir. (9)

Sonraki yıllarda yapılan birçok vaka takdimleri, retrospektif ve prospektif çalışmalar Hellp Sendromu'nda kullanılan yüksek doz kortikosteroidlerin yararlı etkilerini göstermişlerdir. (10 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15) Steroid tedavisinin maternal açıdan olumlu etkisinin en fazla platelet

sayısının artışı, karaciğer enzimlerinin düşmesi ve hastanede kalış süresini kısaltması olarak tesbit edilmiştir. Fetal açıdan da kortikosteroid alan grupta fetal ağırlığın anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. (16) Ancak yapılan çalışmaların sonuçlarına göre standart tedaviye glukokortikoid eklenmesinin maternal ve fetal açıdan vazgeçilmez bir tedavi olduğuna dair henüz somut bir kanıt elde edilememiştir. (16,17)

Yapılan çalışmalar, HELLP Sendromunda kortikosteroid kullanımının maternal ve fetal etkilerini araştırmışlar ve sonuç olarak maternal etkilerden trombosit sayısına, karaciğer enzimlerine, idrar çıkışına olumlu etkilerinin olduğunu ve hastanede kalış süresini kısalttığını belirtmişler, fetal etkilerden ise kortikosteroid alan grupta sadece fetal ağırlığın anlamlı derecede yüksek olduğunu ve diğer komplikasyonlar açısından standart terapi alan grupla bir fark olmadığını saptamışlardır.(16)

Bu çalışmada randomize ve prospektif olarak postpartum HELLP Sendromlu hastalarda deksametazon, betametazon ve standart tedavinin klinik ve laboratuvar olarak etkilerinin araştırması ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2- GENEL BİLGİLER

2. 1. Preeklampsi Tanımı ve Sınıflaması

Gebelikte görülen hipertansiyon ve preeklampsi genellikle terme yakın dönemde veya termde ortaya çıkan gebelik esnasındaki önemli sorunlardan biridir. (18) Gebelikte görülen hipertansiyon tek şekilde olmayıp çeşitli alt tipleri mevcuttur.En son National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy tarafından 2000 yılında onaylanan şu sınıflandırma kabul görmüştür. (19)

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

2. 1. 1. Kronik Hipertansiyon:

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

2.1. 2. Superimpoze Preeklampsi:

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

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

2. 1. 3. Gestasyonel Hipertansiyon:

Gebelikten önce tansiyonunun normal olduğu bilinen kadınlarda proteinüri olmaksızın hipertansiyonun ortaya çıkması gestasyonel hipertansiyon olarak adlandırılır.Eğer yüksek

tansiyon doğumdan 12 hafta sonrasına kadar devam ediyorsa gebelikte başlayan kronik hipertansiyon, devam etmiyorsa geçici hipertansiyon olarak adlandırılır.

2. 1. 4. Preeklamsi-Eklamsi:

Preeklamsi, klasik tanımıyla tüm gebeliklerin % 5 – 8' inde görülen, artmış kan basıncı, ödem ve proteinüri ile karakterize gebeliğin en ciddi hastalığıdır. (1) Modern tanımıyla; sadece insanlarda görülen multisistem bozukluğudur ve artmış vasküler direnç, koagülasyon sisteminin artmış aktivitesi, endotelial disfonksiyon, artmış platelet agregasyonu ile alakalı olan plasentasyona karşı verilen anormal vasküler cevapla karakterizedir. (2)

Gebeliğe has bu sendrom genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkar ve artmış kan basıncına proteinürinin eşlik etmesiyle tanı konulur. (18) Artmış kan basıncından kasıt gebeliğin 20. haftasından önce kan basıncının normal olduğu bilinen hastalarda 140/90 mm Hg'nın üzerinde ölçülen değerlerdir. (19) Önceki yıllarda preeklamsiden şüphelenilen hastalarda eğer ölçülen kan basıncı değeri 140/90 mm Hg'dan daha azsa sistolik kan basıncında 30 mm Hg, diastolik kan basıncında 15 mm Hg artış anlamlı olarak kabul edilmekteydi. Fakat yapılan bazı çalışmalarda proteinüri, ürik asit artışı ve diğer klinik bulgular eşlik etmeden sadece tansiyon arteriyalde bu denli artışın maternal olarak anlamlı sonuçlarının olmadığı gösterilmiştir. (20, 21) Proteinüri, 24 saatlik idrarda 0.3 gramdan fazla protein itrahının saptanmasıdır. Spot idrarda tesbit edilen protein miktarı (+1, +2, +3) güvenilir olmayıp en güvenilir sonuçlar 24 saatlik örneklerin değerlendirilmesiyle elde edilmektedir. (22, 23) Preeklamsi anne ve bebek için her zaman tehlike arz eden bir hastalıktır. Bu yüzden tanısının biran önce kesinleştirilip gerekli müdahaleler yapılmalıdır. Kan basıncı ve proteinüriye neden olabilecek diğer durumlar elenmelidir. Aşağıdaki bulgular preeklamsi tanısının kesinleştirilmesine yardımcı olur.

- Kan basıncının $\geq 160/110$ mm Hg olarak ölçülmesi,
- 24 saatlik idrarda ≥ 2 g proteinüri tesbit edilmesi,
- Daha önceden normal olduğu bilinen serum kreatinin düzeyinin >1.2 mg/dl olarak ölçülmesi,
- Platelet sayısında düşme (<100.000) ve buna miroanjiopatik hemolitik aneminin göstergesi olarak LDH seviyesinde yükselmenin eşlik etmesi,
- AST, ALT'de artış,
- Hastada baş ağrısı veya diğer serebral ve/veya vizüel semptomların olması,
- Epigastrik ağrı mevcudiyeti (19)

Ödem sağlıklı birçok gebede de meydana geldiğinden artık tanı kriteri olmaktan uzaklaşmıştır ve birçok sınıflandırma şemasından çıkarılmıştır. (24, 25)

Eklampsi, preeklampitik hastalarda gebelikte veya postpartum dönemde herhangi başka bir nedene bağlı olmadan konvülzyon gelişmesidir. Nulliparite, çoğul gebelikler, triploidi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon (özellikle nefropatiler), geçirilmiş preeklampsi-eklampsi, sistemik lupus eritematosus eklampsi için risk faktörleridir. Konvülzyon ani olarak başlayabilir.Yüz kaslarında kasılma ile başlar ve 15-20 saniye süren tonik faz ve de takiben yaklaşık bir dakika süren apne ile kendini gösteren jeneralize klonik faz ile devam eder. Sonrasında uzun bir inspiyum yapılır ve postiktal döneme geçilir. Kardiyorespiratuar kollaps ve mide içeriğinin aspirasyonu eklampsinin ciddi komplikasyonlarındanndır. Hava yolu açık tutulmalı, hipoksemi ve aspirasyon gibi komplikasyonlar önlenmelidir. Hemen Mgso4 infüzyonu başlanmalı doğumdan sonra en az 24 saat devam edilmelidir. Uzun süren şuur kayıplarında kranyal görüntülemeye başvurulmalıdır. Eklampsi doğum indüksiyonu için endikasyon teşkil eder. Fetal durum stabilse ve serviks uygunsu vajinal doğum tercih edilmelidir. (26)

2. 2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri:

Sağlıklı nullipar kadınlarda preeklampsi görülme sıklığı %2-7 arasında değişmektedir. (27, 28) Preeklampsi riskini artıran birçok risk faktörü tanımlanmıştır (29) :

- Kısıtlı sperm maruziyeti (30, 31)
- Donör inseminasyonu, oosit donörü sonucu elde edilen gebelikler (29, 32)
- Çok genç veya ileri anne yaşı (2, 29)
- Çoğul gebelikler (2, 29)
- Önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsü (33)
- Kronik hipertansiyon veya renal hastalık varlığı (18)
- Romatolojik hastalık varlığı (18)
- Obesite ve insülin resistansı (34)
- Pregestasyonel diabetes mellitus (18)
- Maternal enfeksiyonlar (35)
- Önceden varolan trombofili (29)
- Ailede preeklampsi öyküsü varlığı (18)
- Plasentanın hidropik dejenerasyonu (29)

Genel olarak preeklampsi nullipar hastalığı olarak bilinir. Konsepsiyonun geliştiği aynı partnerle kısıtlı sperm maruziyeti hastalık gelişme riskini artırır. (30, 31) Konsepsiyondan önce aynı partnerle uzun süren sperm maruziyetinin preeklampside koruma etkisi 20 yaş altında yüksek preeklampsi insidansı ile açıklanabilir. Aynı partnerle birkez sağlıklı gebelik veya abort yaşanmış olması riski azaltır fakat aynı koruyuculuk partner değişiminde gözlenmez. (31, 36) Paternal faktörle ilgili yapılan çalışmalarda paternal faktörün önemine değinilmiş ve eşlerinde preeklampsi gelişen babalar “tehlikeli baba” olarak adlandırmışlardır. Eğer daha önceden başka bir partnerden sağlıklı bir gebeliği bulunan bir kadın önceki eşinde preeklampsi görülmüş bir adamla evlenirse ikinci gebeliğinde normal popülasyona göre preeklampsi açısından iki kat fazla risk altındadır. Bu da nullipar bir kadınla eşdeğerdur. (37, 38)

İnfertilite, özellikle PCOS kaynaklı infertilite ve rekürren abortlar da preeklampsi açısından risk faktörü olarak gösterilmiştir. (39) Yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler maternal immun sistemle ilgili birçok yeni risk faktörü ortaya çıkarmıştır. Bunlar: PCOS ile birlikte obesite, primer infertilite, 40 yaş üstünde yardımcı üreme teknikleri kullanılması, donör gametlerle oluşan gebelikler olarak özetlenebilir. Donör gametlerin kullanılması maternal-fetal immun etkileşimi uyarır ve yardımcı üreme teknikleriyle oluşan gebeliklerin birçoğu çoğul gebeliklerdir. (29, 32)

Obesite kesin bir risk faktörüdür. Vücut-kitle indeksi arttıkça risk de artar. Obesitenin insülin resistansı ile direkt bir bağlantısı mevcuttur. (29, 34)

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda üriner sistem, periodontal hastalıklar, chlamidya ve sitomegalovirus enfeksiyonlarının preeklampsi ile bağlantılı olduğuna dikkat çekilmiştir. (35, 40)

2. 3. Maternal ve Perinatal Sonuçlar:

Maternal ve perinatal sonuçlar hastalığın geliştiği andaki gestasyonel yaşa, hastalığın şiddetine, hastalığa yaklaşım kalitesine ve herhangi ek bir medikal hastalığın olup olmamasına göre değişir. (4, 18, 19, 29) Genel olarak 36. haftadan sonra gelişen hafif preeklampside maternal ve perinatal sonuçlar iyidir. Tersine 33. haftadan önce gelişen, ek bir medikal problemi olan ve gelişmekte olan ülkelerde görülen preeklampside maternal ve perinatal mortalite ve morbidite artmıştır. (2, 4, 18, 19)

Yapılan birçok çalışmaya göre preeklampsi gelişen kadınlar hayatlarının ileriki dönemlerinde kardiyovasküler hastalık geliştirme açısından artmış riske sahiptirler. Preeklampsideki ve koroner arter hastalığındaki risk faktörleri ve patofizyolojik

anormalliklerin birbirine benzer oluşundan bu durumun kaynaklandığı düşünülmektedir. (41, 42)

2. 4. Tanı:

Preeklampsi, tansiyon arteriyal değerlerine proteinürinin eşlik etmesiyle tanı alır. (18, 19) Hipertansiyon daha önceden normotensif olduğu bilinen gebelerde kan basıncı değerinin $\geq 140/90$ mm Hg olarak ölçülmesidir. (19) Proteinüri, 24 saatlik idrarda 0.3 gramdan fazla protein itrahının saptanmasıdır. (2, 19)

Şiddetli preeklampsi ise şiddetli hipertansiyona (Kan basıncı değeri $\geq 160/110$ mm Hg) şiddetli proteinürinin (>5 g/24 saat) eşlik etmesidir. (2, 18, 19) Bundan başka pulmoner ödem, nöbet geçirilmesi, oligüri (<500 ml/gün), trombositopeni (platelet sayısı < 100.000), sağ üst kadranda ağrısıyla birlikte karaciğer enzimlerinde yükseklik, santral sinir sistemi bulguları (bulanık görme, körlük, baş ağrısı) gibi multiorgan tutulumu mevcudiyetinde de şiddetli preeklampsi tanısı konulur. (2, 18) Her ne kadar preeklampsi tanısı için sağlıklı nullipar kadınlarda proteinüri ve hipertansiyon kriterleri kullanılmakta ise de HELLP sendromu gelişen %10-15 kadında, eklampsi gelişen %38 kadında proteinüri tesbit edilememektedir. (26, 43) Şiddetli preeklampside hafif preeklampsiye oranla maternal ve perinatal komplikasyon görülme sıklığı artmıştır. (2)

2. 5. Şiddetli Preeklampside Görülebilecek Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

2. 5. 1. Maternal Komplikasyonlar

- Ablasyo plasenta (%1-4)
- Dissemine koagülopati- HELLP sendromu (%10-20)
- Pulmoner ödem- aspirasyon (%2-5)
- Akut renal yetmezlik (%1-5)
- Eklampsi (<1)
- Karaciğer yetmezliği veya hemorajisi (<1)
- Stroke (nadir)
- Ölüm (nadir)
- Uzun dönemde kardiyovasküler morbidite

2. 5. 2. Neonatal Komplikasyonlar

- Preterm doğum (%15-67)
- Fetal büyüme geriliği (%10-25)
- Hipoksi- nörolojik hasar (<1)
- Perinatal ölüm (%1-2)

- Düşük doğum ağırlığına bağlı olarak uzun dönemde kardiyovasküler hastalık gelişmesi

(Risklerin büyüklüğü tanı anındaki gestasyonel yaşa, hastalığın şiddetine, ek bir medikal hastalığın olup olmamasına göre değişir.) (2)

2. 6. Patofizyoloji

Preeklampsinin patofizyolojisi hala kesin olarak bilinmemektedir. Preeklampsi patofizyolojisini açıklamak için birçok hipotezler öne sürülmüştür.

Preeklampsi, insan gebeliğine özeldir, plasentanın varlığıyla ve plasentasyona verilen maternal cevapla karakterizedir. (44) Preeklampsinin molar gebeliklerde de izlenmesi, fetus varlığının şart olmadığı ve bu olayın plaseenta varlığına bağlı olduğunu düşündürmektedir. (45) Günümüzde yoğun olarak tartışılan esas iki ana mekanizma mevcuttur: Vasküler teori ve immunolojik teori. (2)

2. 6. 1. Plasentasyon ve İmmun Teori

Maternal-fetal immün uyumsuzluğun preeklampsi gelişiminin merkezinde rol oynadığı epidemiyolojik çalışmalar tarafından desteklenmektedir. (29, 32)

Semenin kadın genital yollarında toplanması mukozal alloimmünizasyona neden olur. Çok genç yaşlardaki artmış preeklampsi riskini en iyi açıklayan risk faktörü kısıtlı sperm maruziyetidir. (30, 31) Tekrarlayan antijen (sperm hücresi) maruziyeti partner spesifik mukozal tolerans için mutlaka gereklidir. (46) Kadın genital yollarında toplanan spermler inflamatuvar bir takım olayları başlatır. İnflamatuvar reaksiyonu başlatan ve güçlü bir tip-2 immün reaksiyona yol açan kritik seminal faktörün seminal-vezikal kaynaklı transforming growth faktör $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) olduğu düşünülmektedir. Tip 2 immün cevabın başlatılmasıyla TGF $\beta 1$ zayıf plasentasyon ve fetal gelişmeyle ilgili olduğu düşünülen Tip 1 immün cevabın başlatılmasını engeller. (46)

Gebeliğin erken dönemlerinden itibaren trofoblast hücreleri desidua içine doğru göç eder ve sonunda plasental yatak olan myometriumda kolonize olurlar. Sitotrofoblast kümeleri spiral arterlerle kontakt kurarlar ve arteriyel lümeneye doğru ilerlerler. Endovasküler trofoblast hücreleri spiral arterlerin endotelinin yerini alırlar ve daha sonra media tabakasını istila ederler. Media tabakasının elastik, mükümler ve nöral dokularını yıkıma uğratarlar ve trofoblastik hücreler damar duvarıyla bütünleşirler. (47, 48) Endovasküler sitotrofoblastlar adezyon reseptörlerini yerini aldıkları endotelial hücrelere benzetmek için değişime uğrarlar ve preeklampsi de bu değişimdeki başarısızlığa bağlıdır. (49)

Bu fizyolojik değişimler sonucunda maternal vazomotor kontrolden bağımsız, düşük dirençli bir arteriolar sistem meydana gelir ve bu da gelişmekte olan fetüseye yeterli kan sağlamak için gereklidir. (2)

Endovasküler trofoblast invazyonu interstisyel invazyonun bir yan kolu gibi görünmektedir. İnsan plasentası uzun periyotta gerçekleşecek intrauterin hayata hazırlık için olduğu düşünölen yoğun bir invazyon içermektedir. (50)

Uterusun mukozal tabakası gebelerde desiduayı elde etmek için endometriumdandan transforme olur. Bu değişimin en önemli hücresel karakteri lökosit infiltrasyonudur ve potansiyel bir implantasyondan önce luteal fazda başlar. Erken gebelik döneminde Natural-killer hücreleri (NK hücreleri) uterusu invazyon gösteren sitotrofoblast hücreleri etrafında yoğun olarak birikirler. Gebeliğin ortalarına doğru yaklaşık 20. hafta civarlarında plasantasyonun tamamlanmasıyla korele olarak NK hücreleri ortadan kaybolurlar. NK hücreleri hem maternal plasental yataktaki vasküler değişiklikleri hem de trofoblast invazyonunu etkiler. Uterin NK hücreleri anjiogenezde ve vasküler stabilitede etkili olan vasküler endotelial growth faktör (VEGF), plasental growth faktör (PIGF) ve anjiopietin 2 gibi birçok sitokinleri üretir. (51, 52)

Trofoblast hücrelerinin yoğun lökosit infiltrasyonu ile desiduaya invazyonu ve ardı sıra gerçekleşecek arteriyal transformasyon için allojenik hücrelerle yakın doku teması kurması gerekmektedir. Hangi immun mekanizma bu derin trofoblast invazyonuna izin vermektedir? Sinsityotrofoblastlar membranlarında klasik HLA mRNA veya HLA proteini üretmezler. Klasik klas-I HLA antijenleri bulunmamasına rağmen sitotrofoblastlar non-klasik HLA-G ve HLA-E antijenlerini eksprese ederler. Non-polimorfik HLA-G, trofoblastların NK hücreleri tarafından oluşturulan sitotoksik etkilerinden korunmasında önemli bir role sahiptir. Bunun yanında HLA-G tarafından aktive edilen NK hücreleri en majör vasküler değişikliklerde çok önemlidir. (52, 53) NK hücrelerinin en önemli ürünlerinden biri IFN- γ 'dır. Yapılan deneylerde uterin NK hücrelerinden elde edilen IFN- γ 'nın gebeliğe bağlı spiral arter modifikasyonunda gerekli olduğu gösterilmiştir. IFN- γ salınımı α 2-makroglobulin salınımını stimüle eden genleri harekete geçirir. α 2-makroglobulin ise proteazları, sitokinleri ve vasküler dilatasyonda etkili olan diğer medyatörleri düzenler. (52)

T hücreleri immun cevaba adaptasyondaki en etkili hücreler olarak bilinmektedir. Preeklampsideki majör T hücre etkileşimi yokluğu immun uyumsuzluğa yol açmaktadır. (53)

2. 6. 2. Plasental Debris (Döküntü) Hipotezi

Sinsityal yüzeydeki kontrollü hücre yıkımı sinsityal yüzün yenilenmesi için gereklidir. Bu kontrollü hücre yıkımı (apoptozis) preeklampside artmıştır. Preeklampside artmış apoptozise neden olan nedir? Plasental iskemi ve reperfüzyon sonucu gelişen oksidatif stres önemli patojenik yollar olarak düşünülmektedir. (54) Akut ateros veya spiral arter trombozu şiddetli plasental iskemiye ve hatta infarkta neden olabilmektedir. (48) Hastalığın ileri safhalarında görülen plasental iskemi preeklampsi gelişmesinde sorumlu olan önemli faktörlerden biridir. (2) Apoptozis maternal veya fetal immün uyumsuzluğa neden olabilir. Preeklampitik kadınların serumlarının trofoblast ömrünü kısalttığı gösterilmiştir. (55) Preeklampsideki artmış apoptotik debrisler, inflamatuvar stimulusu artırarak patogenezi başlatabilirler. Sinsityotrofoblast mikropartiküllerine bağlanan monositler ve nötrofiller TNF, IL-12 ve superoksit radikallerinin artmış üretimine neden olurlar. (56) Özellikle TNF, endotel hücreleri aktive edebilmesi, mikroprotein kaçağına yol açabilmesi ve asetilkoline bağlı vazorelaksasyonu azaltabilmesi açısından dikkatleri üzerine çekmiştir. Preeklampsideki artmış plasental TNF miktarları muhtemelen villöz makrofajlar tarafından salgılanmaktadır. (57)

Özet olarak maternal-fetal immün uyumsuzluk superfisyal plasentasyonun ana nedeni olabilir. Artmış sinsityotrofoblastik dökülme annede artmış bir sistemik inflamatuvar cevabı tetikleyebilir ve bu da preeklampsinin bir nedeni olabilir. (55, 57)

2. 6. 3. Endotelial Aktivasyon ve İnflamasyon

Preeklampside endotel disfonksiyonu veya uygunsuz endotel hücre aktivasyonu, artmış endotel hücre permeabilitesiyle ve platelet agregasyonu ile alakalıdır ve bu da klinikte sıkça karşımıza çıkan bulgulardan biridir. (58) Böyle uygunsuz endotelial aktivasyon intravasküler inflamatuvar reaksiyonun bir parçasıdır. Özellikle üçüncü trimesterde maternal inflamatuvar cevap sağlıklı bir gebeliğin gereğidir fakat bu inflamasyon preeklampside daha azdır. (44)

Renin-anjiyotensin sisteminin tipik stimülasyonunun yokluğu, daha sonra gelişecek vazokonstriksiyon ve hipertansiyonla birlikte olan anjiyotensin II ve norepinefrine artmış vasküler duyarlılık ve artmış endotel hücre geçirgenliğinin hepsi bu endotel aktivasyonu ile açıklanabilir. (58) Endotelial disfonksiyon vazodilatör prostaglandinlerin (öz. Prostaglandin ve nitrik oksit) üretimlerine ve aktivitelerine olumsuz etki eder. Preeklampside endotelial hücre disfonksiyonu ve platelet agregasyonu trombin ve fibrin formasyonunda artmaya yol açar. Tromboxan A₂'nin prostasikline karşı artmış konsantrasyonu ilerde spiral arter trombozu ve plasental infarkt ile uteroplazental kan akımını azaltabilir. Antiagreganlar olan

prostasiklin ve nitrik oksitin yetersiz üretimi spiral arterlerin iç yüzeyinde artmış platelet aktivasyonunu açıklar. Özellikle uteroplasental dolaşımında plateletler damar yüzeyine yapışır ve platelet agregasyonuna ve fibrin formasyonuna neden olan tromboxan A2 ve serotoninenden oluşan α granül ve dense granül salgırlarlar. (59) Spiral arterlerdeki artmış sinsityotrofoblast apoptozisi de platelet aktivasyonu gibi fibrin oluşumunu artırabilir. (60)

Sonuç olarak trombofilii destekleyen herhangi bir yol bu patofizyolojik süreci artırır ve preeklampsi patogeneziini açıklamada bu hipotez tek başına yeterli değildir. (61)

2. 6. 4. Genler ve Genetik Uyuşmazlık Hipotezi

Genetik uyumsuzluk teorisine göre fetal genler fetüse besin geçişini artıracak yönde, maternal genler maternal optimumu koruyacak şekilde hareket eder. (62) Uyuşmazlık hipotezi plasental faktörlerin (fetal genlerin) maternal kan basıncını artırıcı yönde, maternal faktörlerin kan basıncını düşürücü yönde etki ettiğini öne sürer. Endotelial hücre disfonksiyonu, uteroplasental kan akımı yetersizken plasenta dışı direnci artırarak fetüsün kendi kendini kurtarma stratejisi olarak görülebilir. (29) Sağlıklı gebeliklerdeki endovasküler trofoblastlarla desidual lökositler (öz. NK hücreleri) arasındaki yeterli iletişim gerekli VEGF ve PIGF salınımına yol açar. VEGF'nin artmış konsantrasyonu yüksek inflamatuvar stres altındaki damar endotelini korumakta önemlidir. (45)

Yaygın genom çalışmaları preeklampside sorumlu en az dört gen lokusu olduğunu saptamışlardır: 2p12, 2p25, 9p13 ve 10q22.1. Bu lokuslar değişik popülasyonlarda farklıdır. Önemli bir başka nokta da bu lokusların bütün preeklampsi vakalarının sadece küçük bir kısmını açıklamasıdır. (63, 64) Ebeveyn etkisini araştıran gen çalışmalarında bütün ailelerde etkilenen kardeşlerdeki alellerin maternal kaynaklı olduğu görülmüştür. (64)

2. 7. Preeklampsinin Önceden Tahmini

Preeklampsi geliştirmeye yatkın kadınların tahmini için birçok biyokimyasal markerlar öne sürülmüştür. Bu markerlar preeklampsiyle ilgili olduğu belirtilen plasental disfonksiyon, endotelial disfonksiyon, koagülasyon aktivasyonu ve sistemik inflamasyon gibi yollarla ilgili olanlardan seçilmiştir. (65, 66) Fakat daha sonradan bu markerlardan hiçbirinin klinik ve rutin kullanım için uygun olmadığı görülmüştür. (65, 66)

İkinci trimesterde bakılan Doppler ultrasonografi uterin kan akımını değerlendirmede yararlıdır. Anormal dalga formu, artmış rezistans indeksi veya unilateral veya bilateral saptanan erken diyastolik çentik ile beraberdir. (67) Her ne kadar anormal dalga formu olan gebelikler altı kat fazla preeklampsi geliştirme riski taşıyor dense de anormal uterin arter Doppler akımının preeklampsiyi tahmin ediş sensitivitesi %20-60 arasında değişir. (67, 68) 27

çalışmanın (n=12994) değerlendirildiği bir reviewda preeklampsi taramasında uterin arter Doppler uygulamasının sınırlı değere sahip olduğu sonucuna varılmıştır. (67)

Güncel veriler preeklampsi taramasında Doppler uygulamasının rutin olarak kullanılmasını desteklememektedir. Fakat uterin arter Doppleri yüksek risk altındaki ve koruyucu tedavinin mutlaka uygulanması gerektiği hastalarda yararlı olabilir. (29)

2. 8. Preeklampside Korunma

Geçmiş on yılda preeklampsinin oranını ve şiddetini düşürmek amaçlı birçok çalışmalar yapıldı. Özet olarak bu çalışmalarda protein veya tuz kısıtlaması; çinko, magnezyum, balık yağı, vitamin C ve E desteği; diüretik ve diğer antihipertansif ilaçların; düşük doz aspirin veya heparinin kullanılması risk faktörlerine sahip kadınlarda uygulandı. Sonuç olarak bu uygulamaların kısıtlı yararının olduğu veya hiçbir yarar sağlamadığı görüldü. (18, 19, 29, 69)

2. 9. HELLP Sendromu

HELLP Sendromu, hemoliz (H), yüksek karaciğer enzimleri (EL= elevated liver enzymes), düşük trombosit sayısı (LP= low platelets) bulguları ile seyreden, insan gebeliğine özgü preeklampsinin ağır bir çeşidi olarak kabul edilir. (70) Magann ve arkadaşları yaptıkları 12 yıllık bir tarama sonucunda HELLP sendromu insidansını %0.11 olarak bulmuşlardır. (71) Bu oran ağır preeklampside %20, eklampside %10'a kadar çıkmaktadır. Maternal mortalite %0-%4 arasında değişmektedir. HELLP sendromunun %70'i antepartum %30'u postpartum tanı almaktadır. Perinatal mortalite esas olarak doğumdaki gestasyonel yaşla bağlantılıdır. (72)

Şiddetli preeklampsi hastalarının neden HELLP sendromu geliştirdikleri hala belirsizdir. HELLP gelişen hastalarda muhtemelen daha fazla endotelial hasar meydana gelmektedir ve sonuç olarak koagülasyon sistemi daha fazla aktive olmaktadır. Paternos ve arkadaşları HELLP sendromlu hastalarla normotensif preeklampsi hastaları karşılaştırmışlar ve HELLP sendromlu hastalarda sınırlanmış dissemine intravasküler koagülopatiye ait kanıtlar bulmuşlardır. Plazma fibronektin, D-Dimer, Protein C ve Protein S seviyelerinde bariz düşüş, antitrombin-III seviyesinde yükselme tespit etmişlerdir. (73) HELLP sendromundaki hemoliz mikroanjiopatik hemolitik anemidir. Eritrositler endotelial hasarlı ve fibrin depozitleriyle dolu küçük damarlardan geçerken hasarlanırlar ve bu da periferik yaymaya sferositler, şistozitler ve burr hücreleri olarak yansır. Yükselmiş karaciğer enzimlerinin hepatik sinüzoidlerdeki fibrin depozitlerine sekonder kan akımındaki yavaşlamayla oluştuğu düşünülür. Oluşan obstrüksiyon, periportal nekroza hatta ciddi

vakalarda intrahepatik hemorajiye, subkapsüler hematoma ve rüptüre neden olur. Trombositopeni, plateletlerin yıkımına veya tüketimine bağlanmıştır. (74)

Klinik olarak %90 hastada genel kırgınlık, düşkünlük hali gözlenir, %65 hastada epigastrik ağrı, %30 hastada mide bulantısı ve kusma ve %31 hastada başağrısı gözlenir. (4) HELLP sendromunun erken teşhisi çok önemli olduğu için üçüncü trimestirde halsizlik ve genel düşkünlük şikayeti olan her gebeden tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri istenmelidir. Fizik muayene tamamen normal olabilir. Fakat sağ üst kadranda ağrısı %90 hastada mevcuttur. Ödem iyi bir bulgu değildir çünkü normal gebeliklerin %30'unda ödem görülebilir. Hipertansiyon ve proteinüri hafif şiddette olabilir veya hiç olmayabilir. (74) HELLP sendromu kliniği çok çeşitli şekillerde ortaya çıkabileceğinden tanısı bazen gecikebilmektedir ya da yanlış tanı alabilmektedir. Birçok hasta kolesistit, özefajit, hepatit veya idyopatik trombositopeni olarak takip edilmektedir. (75)

HELLP SENDROMUYLA KARIŞABİLECEK HASTALIKLAR

- | | |
|---------------------------|------------------------------------|
| -Akut Yağlı Karaciğer | -Trombotik Trombositopenik Purpura |
| -Viral Hepatitler | -Hepatik Ensefalopati |
| -Gebelik Kolestazi | -Safra Kesesi Hastalığı |
| -İdyopatik Trombositopeni | - Peptik Ulkus |
| -Hiperemesis Gravidarum | -Gastroenterit |
| -Hemolitik Üremik Sendrom | |

2. 9. 1. Diagnostik Testler

HELLP sendromunun üç ana bulgusu hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük platelet sayısıdır. Hemoliz tanısı, kanda artmış indirekt bilirubin seviyesi, azalmış haptoglobulin düzeyi ve periferik yaymada hemoliz göstergesi olan şistozit, anizositoz, burr hücre görülmesiyle konulur. (74) Azalmış haptoglobulin seviyesi hematokrit düşmeden hemolizin habercisi olabilir. (76) Serum transaminaz değerleri 4000 seviyesine kadar çıkabilmekle beraber tipik olarak daha ılımlı bir yükseliş mevcuttur. Sıbai AST için eşik değeri 70 U/l olarak belirlemiştir. Düşük platelet sayısı için genel yaklaşım $100.000/mm^3$ 'ten küçük ölçümlerin kabulüdür. (72) DİK mevcut değilse protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen seviyeleri normaldir. Yükselmiş ürik asit düzeyi

preeklampsi tanısında yararlıdır fakat HELLP sendromunda görülmeyebilir. Sonuç olarak HELLP sendromu tanısında en önemli kriterin platelet sayısı olduğu söylenebilir. (10, 74)

2. 9. 2. Sınıflama

HELLP sendromu için kullanılan iki sınıflama mevcuttur. Birinci sınıflama, HELLP sendromunda görülen hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük platelet sayısı ile ifade edilen laboratuvar anormalliklerin sayısı ile ilgilidir. Sibai'nin HELLP sendromu tanısı için genel yaklaşımı 1) hemoliz için anormal periferik yayma ve hiperbilirubinemi 2) Yükselmiş AST seviyesi (≥ 70 U/l 3) $< 100.000/\text{ml}$.den az trombosit sayısı şeklindedir. Bu sistemde hastalar bir ya da iki anormal değere sahipse parsiyel HELLP sendromu, üç değere birden sahipse tam HELLP sendromu olarak sınıflandırılırlar. İlk olarak Tennessee Üniversitesi'nde yapıldığı için Tennessee Sınıflandırması olarak adlandırılmıştır. (4, 77)

İkinci sınıflama da temel olarak platelet sayısına göre yapılır. Platelet sayısı $50.000/\text{mm}^3$ ve aşağısı ise Class 1 HELLP sendromu, platelet sayısı $51.000-100.000/\text{mm}^3$ arası ise Class 2 HELLP sendromu, platelet sayısı $101.000-150.000/\text{mm}^3$ arası ise Class 3 HELLP sendromu olarak adlandırılmaktadır. Bu sınıflandırma da Mississippi Sınıflandırması olarak bilinmektedir. (78)

HELLP SENDROMUNDA MISSISSİPPİ SINIFLAMASI

Platelet Sayısı

- Class1: platelet sayısı < 50.000
- Class2: platelet sayısı $> 50.000- \leq 100.000$
- Class3: platelet sayısı $> 100.000- \leq 150.000$

Hemoliz ve Hepatik Disfonksiyon

- $\text{LDH} \geq 600 \text{ IU/L}$
- $\text{AST ve/veya ALT} \geq 40 \text{ IU/L}$

2. 9. 3. Maternal ve Perinatal Sonuçlar

HELLP sendromu tanısı almış hastalar artmış maternal ölüm (%1) oranına ve pulmoner ödem (%8), akut renal yetmezlik (%3), dissemine intravasküler koagülopati (%15), ablasyo plasenta (%9), karaciğer hemorajisi veya yetmezliği (%1), yetişkin respiratuvar distres sendromu (ARDS), sepsis ve stroke ($< \%1$) gibi komplikasyonlar açısından artmış riske sahiptirler. HELLP sendromuyla komplike olmuş gebeliklerde ayrıca artmış yara hematoma oranı ve kan ve kan ürünlerinin artmış transfüzyonu söz konusudur. (43)

HELLP sendromunda perinatal mortalite ve morbidite artmıştır. Perinatal mortalite oranları yapılan çalışmalarda %7,4-%20,4 arasında değişmektedir. (78, 80) Bu yüksek perinatal mortalite oranı genel olarak 28 hafta ve öncesi gestasyonel yaşlarda elde edilmektedir ve ciddi fetal büyüme geriliği ve ablasyo plasenta ile ilgilidir. (80) Preterm doğum oranı %70'dir ve bunun da %15'i 28 hafta ve öncesi gebeliklere aittir. Sonuç olarak respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi, intracerebral hemoraji ve nekrotizan enterokolit gibi akut neonatal komplikasyonlara sık rastlanmaktadır. (80)

HELLP Sendromunda Maternal Morbiditeyi Artıran Risk Faktörleri

Laboratuar	Klinik
• Trombosit<50.000/ mm ³	• Epigastrik ağrı
• LDH>1400 IU/L	• Mide bulantısı
• AST>150IU/L	• Kusma
• ALT>100IU/L	• Eklampsi
• Ürik asit<7,8 mg/dl	• Ciddi Hipertansiyon
• Kreatinin>1	• Plasenta Dekolmanı

2. 9. 4. Yönetim

Gerçek HELLP sendromu tanısı almış hastaların klinik tablosu genellikle hızla bozulma eğilimindedir. Bu sendromun varlığı yüksek maternal mortalite ve morbiditeyle bağlantılı olduğundan bazı otörler acil doğum önermektedirler. (5) Fakat başka bir yaklaşım da acil doğumun sadece 34 hafta ve ilerisindeki gebelik haftalarında HELLP sendromu teşhisi konulması durumunda veya multiorgan disfonksiyonu, DİK, renal yetmezlik, ablasyo plasenta şüphesi ve fetal distres gibi durumlarda söz konusu olması gerektiğini vurgulamaktadır. (72, 81) Sibai'nin HELLP sendromlu hastalara yaklaşımdaki önerisi öncelikle teşhis konulmaz hasta yoğun bakım ünitesinin ve doğum imkanlarının olduğu bir merkezde tedavi altına alınmalıdır. İlk olarak maternal durum stabilize edilmelidir. Öncelikle kan basıncı ve koagülasyon testleri değerlendirilmelidir. İkinci basamak fetal kalp atım hızı, biyofizik profil veya Doppler akımları kullanılarak fetal durumun değerlendirilmesidir. Gelişebilecek konvülzyonlara karşı önlem olarak magnezyum sülfat infüzyonu önce 6 gr 20 dakikada yükleme dozu, akabinde 2gr/saat dozunda idame doz devam etmelidir. Magnezyum sülfat infüzyonu hasta hastaneye yatar yatmaz başlamalıdır ve doğumdan sonra en az 24 saat süresince devam etmelidir. Arteriyel kan basıncı sistolik 160 mm/Hg, diyastolik 105 mm/Hg

altında tutulmaya çalışılmalıdır. Kan basıncını düşürmede tercih, saatte 20 mg.1 geçmemek kaydıyla her 15-20 dakikada bir tekrarlanabilen 5 mg hidralazin tedavisidir. Kan basıncı hidralazin tedavisi sürerken 15 dakikada bir, tansiyon arteryal stabilize edildikten sonra saatlik takip edilmelidir. Eğer hidralazin kan basıncını yeterince düşüremiyse veya başağrısı, taşikardi gibi yan etkileri görüldüyse seçenek olarak labetalol veya nifedipin tercih edilebilir. Sonuç olarak acil doğum ya da bekleme politikalarından biri tercih edilmelidir. 34 hafta ve üzeri gebeliklerde doğum kararı alınmalıdır. Maternal ve fetal durumu stabil olan 34 hafta altı gebeliklerde akciğer maturasyonunu hızlandırmak amaçlı betametazon 12 mg 12 saat arayla iki doz intramüsküler, deksametazon 12 mg 12 saat arayla iki doz intravenöz olarak uygulanır ve son dozdan 24 saat sonra doğum gerçekleştirilir. Bu bekleme sürecinde maternal ve fetal parametreler yakın takibe alınır. 30 hafta altı gebeliklerde doğum eylemine girmemiş ve Bishop skoru 5'in altında olan hastalarda sezaryen ile doğum tercih edilmelidir. Sezaryen ayrıca uygun Bishop skoru olmayan ve şiddetli oligo/anhidramnioz ve fetal büyüme geriliği olan 32 hafta altı gebelerde tercih edilmelidir. Travaya girmiş ve amnion membranı rüptüre olmuş hastalarda obstetrik endikasyonlar dışında vajinal doğum tercih edilmelidir. 30 hafta ve üzeri gebeliklerde doğum kararı alındıysa oksitosin veya prostoglandinlerle indüksiyon başlanır. 30 hafta altı gebeliklerde Bishop skoru 5 ve üzerindeyse de vajinal doğum tercih edilmelidir. Bu hastalarda epidural veya spinal anestezi platelet sayısı 75.000/mm³ altında ise anestezinin uygulanacağı alanda kanama veya hematoma oluşma riskinden dolayı kontrendikedir. Bundan dolayı sezaryende böyle hastalarda genel anestezi tercih edilmelidir. (43)

HELLP sendromlu hastalarda aşikar kanama bulgularının (dişeti kanaması, ekimozlar, kesi yeri ve ponksiyon bölgelerinden sızıntılar gibi) olaması ve hiçbir kanama bulgusu vermese de platelet sayısının 20.000/mm³ altında olması durumunda platelet transfüzyonu gereklidir. Eğer sezaryen düşünülüyorsa platelet sayısı 40.000/mm³ üstüne çıkarılmalıdır. Böyle hastalarda hematoma oluşma ihtimaline karşılık kesi yerine cilt altına dren konulmalı ve 48 saat tutulmalıdır. (43)

Doğum sonrası periyotta ilk 48 saatte hasta çok yakından takip edilmeli ve magnezyum sülfat infüzyonu en az 24 saat tercihen 48 saat devam etmelidir. Hastaların büyük çoğunluğu doğumdan 48 saat sonra düzelmeye başlamaktadırlar. (43) Yapılan bazı çalışmalarda yüksek doz deksametazon ve betametazonun postpartum HELLP sendromlu hastalarda iyileştirmeyi hızlandırdığı, hastanede kalış süresini kısalttığı vurgulanmaktadır. (10, 12, 14, 82) Fakat bazı otörler bu uygulamanın yararlılığı kanıtlanmadığı için hastalarında henüz kullanmamaktadırlar. (43)

HELLP SENDROMLU HASTANIN YÖNETİMİ

BASAMAK	İŞLEM
Tanı Koyma	<ul style="list-style-type: none"> Gerekli laboratuvar tetkikleri iste. (KCFT, BFT, Hemogram, Ürogram) HELLP Sendromunun ayırıcı tanısını yaparak doğru tanı koy.
Stabilizasyon	<ul style="list-style-type: none"> Damar yolu aç MgSO₄ infüzyonuna başla, gerekliyse antihipertansif ver, yüksek doz kortikosteroidi düşün. İdrar çıkışını, tansiyon arteryalı monitorize et. Derin trombositopeni (<20.000), anemi mevcutsa kan ürünleri transfüze et. Anestezi konsültasyonu yaptır.
Fetal Değerlendirme	<ul style="list-style-type: none"> NST ve umbilikal arter Doppler akımını değerlendir.
Transport	<ul style="list-style-type: none"> Üçüncü basamak sağlık hizmeti gerekliyse, anne ve fetüs stabilse transportu düşün.
Doğum	<ul style="list-style-type: none"> ≥32 hafta gebeliklerde serviks uygunsu ve fetal durum stabilse vajinal doğum düşün. Ciddi fetal gelişme geriliği mevcutsa ve umbilikal arter Doppler akımı bozuksa sezaryen yap.
İyileşme Süreci	<ul style="list-style-type: none"> Periyodik laboratuvar testlerini hastalığın ciddiyeti düzelineye kadar 6-24 saat aralıklarla tekrarla MgSO₄ infüzyonunu doğumdan sonra en az 24 saat devam ettir, Antihipertansif tedaviyi gerekliyse devam ettir.

2. 10. HELLP Sendromunda Kortikosteroid Kullanımı

Kortikosteroidler 1948'den bu yana immunsupresif ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Bundan otuz yıl önce Liggins ve Howie erken doğum tehdidinde fetal akciğer maturasyonunu artırmak için kortikosteroidlerin kullanılabileceğini bulmuşlardır. Yıllar içinde HELLP sendromlu hastalarda fetal akciğer maturasyonu için kullanılan kortikosteroidlerin maternal biyokimyasal değerlere ve klinik bulgulara olumlu etkileri olduğunu fark etmişlerdir. (9)

2. 10. 1 İnsanlarda Kortikosteroidler

Adrenal korteksten salgılanan üç ana grup steroid mevcuttur.

- Glukokortikoidler
- Mineralokortikoidler
- Sex steroidleri

Glukokortikoidler metabolizmayı düzenler, antienflamatuar ve immunsupresif etkileri vardır. İnsandaki majör glukokortikoid kortizoldür.

Mineralokortikoidler, özellikle aldosteron böbrek üstünden etki ederek sıvı ve elektrolit dengesini düzenler.

Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve testosteron androjenik etkilerde bulunur.

Kortizol (hidrokortizon), adrenokortikotropik hormon (ACTH) etkisi altında adrenal bezin zona fasikülata ve zona retikularis tabakalarından kolesterolden sentezlenen endojen bir glukokortikoiddir. Kortizol sekresyonu sirkadien ritme göre değişir ve sabah erken saatlerde en yüksek, gece geç saatlerde en alt seviyededir. Salgılanan kortizolün büyük bir kısmı transkortine az bir kısmı da albumine bağlanır. Hedef hücrelerde etkin olan serbest kortizoldür. Kortizol, glukokortikoid olmasına rağmen az da olsa mineralokortikoid etkiye de sahiptir ve yarılanma ömrü 60-90 dakikadır. (8, 83)

11 β hidroksisteroid dehidrogenaz (11 β -HSD) enzimi kortizolü inaktif formu olan 11 keto metaboliti kortizona dönüştürür. 11 β -HSD enziminin iki izoenzimi mevcuttur. 11 β -HSD tip 1 enzimi redüktaz olarak görev yapar ve temel olarak karaciğerde bulunur. NADPH varlığında kortizonu kortizole çevirir. 11 β -HSD tip 2 enzimi oksidaz olarak görev yapar ve temel olarak böbrekte bulunur. NAD varlığında kortizolü kortizona dönüştürür. Gebelikte plasentada 11 β -HSD tip 2 enzimi gösterilmiştir ve bu da fetüsün maternal kortikosteroidlere sınırlanmış etkilenmesini gösterir. (84)

2. 10. 2 Sentetik Glukokortikoidlerin Farmakolojik Etkileri

Sentetik kortikosteroidler kortizole nazaran artmış glukokortikoid, azalmış mineralokortikoid etki elde etmek için geliştirilmiştir. Kısa- orta etkili (kortizol ve prednizon;

yarılanma ömrü 8-36 saat) ve uzun etkili (betametazon ve deksametazon; yarılanma ömrü 36-54 saat) olarak ikiye ayrılır. (83) Kortizolün farmakolojik preparatı olan hidrokortizonla kıyaslanınca prednizon ve metil prednizon 5 kat, deksametazon ve betametazon 25-30 kat daha fazla antienflamatuar aktiviteye sahiptir. Plazmadaki prednizolon, deksametazon betametazonun %70-90'ı kortikosteroid bağlayıcı protein ve albumine bağlanır. Dolaşan steroidlerin serbest formu biyolojik etkilerden sorumludur. (83)

Kortikosteroidlerin temel kullanım endikasyonları bir hastalığın zararlı inflammatuar ve immünolojik etkilerini baskılamaktır. Fakat aynı zamanda birçok istenmeyen yan etkilere sahiptirler. Glukokortikoidlerin ana biyokimyasal etkileri hepatik glukoneogenezi stimüle etmek, periferel dokuda protein sentezini inhibe etmek ve karaciğerde protein sentezini stimüle etmektir. Kortikosteroid tedavisi alan iyatrojenik hiperadrenokortizm hastalarında steroidler kemikten fosfor ve kalsiyum mobilizasyonuna yol açar ve sonuç olarak osteoporoz ve spontan kırıklar oluşur. Karaciğerde glikoz sentezini stimüle ederek glikoz intoleransına yol açar. Uzun süren tedavilerde kollagen sentezi azaldığı için cilt atrofisi gelişir. Sonuç olarak immun ve inflammatuar yanıtın baskılanması fırsatçı enfeksiyonlarda artışa neden olur. Ayrıca uzun tedavi periyotlarında hipofiz-adrenal aksı da baskılanır ve bu nedenle iki haftanın üstünde tedavi almış hastalarda ilaç dozu azaltılarak kesilmelidir. (8, 83)

Kortikosteroidlerin Antienflamatuar Etkilerinin Karşılaştırılması

Kortikosteroid	Antienflamatuar Gücü
Hidrokortizon (Kortizol)	1
Prednizon	4
Prednizolon	4
Metil Prednizolon	5
Deksametazon	30
Betametazon	20
Triamsinolon	3
Aldesteron	0.1
Fludrokortizon	10

2. 10.3 Kortikosteroidlerin Antienflamatuar ve İmmünespresif Etkileri

Steroidlerin serbest formları plazma membranından geçerek hücre içindeki yüksek afiniteli sitoplazmik glukokortikoid reseptörlere (GRs) bağlanır ve pozitif veya negatif bir etki

için nükleustaki genlere göç eder. GRs reseptörleri vücudun hemen her hücresinde bulunur. (8) Glukokortikoidler lipokortin 1, antienflamatuar protein ve IL-1 reseptör antagonisti gibi birkaç proteinin sentezini artırır. Bununla birlikte IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, IL-13, IFN γ , TNF α ve çeşitli adezyon moleküllerinin sentezini azaltır. (85) Glukokortikoid reseptörleri (GR), immün ve antienflamatuar cevaplardan sorumlu genleri düzenleyen proteinler olan aktivatör protein 1 (AP-1), nükleer faktör kappa B (NF kappa B) gibi proteinlerin aktivasyonunu engeller. Genel kabul kortikosteroidlerin antienflamatuar ve immünmodulatuar etkilerini hücrelerdeki AP-1 ve NF kappa B'nin aktivitelerini engelleyerek gerçekleştirdiğidir. (86) Sonuç olarak endotelial hücrelerden, makrofajlardan, eosinofillerden, T-lenfositlerden ve mast hücrelerinden gerçekleşen azalmış sitokin üretimi kortikosteroidlerin klinik etkisidir. Ayrıca glukokortikoidler doku ödemi doğrudan veya dolaylı olarak kan damarlarının çapını ve geçirgenliğini azaltarak sağlar; inflammatuar sitokinlerin enflamasyon alanlarına geçişini engeller. Araşidonik asit, ADP, kollagen ve trombinle uyarılmış olan platelet agregasyonunu inhibe ederler. (8) Glukokortikoidlerin daha ileri immünmodulatuar aktivitesi de osteoklast ve osteoblast prekürsörlerinin, eosinofillerin, timositlerin ve başkalaşmış T hücrelerinin indüklenmesidir. Th1 ve Th2 dengesinde de etkilidirler. Kortikosteroidler Th2 aktivitesini artırır, Th1 aktivitesini baskırlar. (87)

2.11. Gebelik ve Kortikosteroidler

2.11.1. Gebelikte İlaç Metabolizmasındaki Değişimler

Gebelikte maternal ve fetal ilaç etkileşimi üç faktörden etkilenir: 1) Gebelikte annede ilaç metabolizmasında fizyolojik olarak değişen emilim, dağılım ve atılımdaki değişimlerden 2) Plasenta tarafından metabolize edilen ilaç miktarı ve fetüs tarafından yapılan dağılım ve atılımdan 3) Her iki tarafa olan plasental transferden. (8)

Gebelikteki fizyolojik volüm genişlemesi dağılımda artmış volüme neden olur ve sonuç olarak ilacın serum konsantrasyonu düşer. Ayrıca progesterona bağlı olarak azalmış intestinal motiliteye sekonder ilaç absorpsiyonunda da değişimler olur. Normal gebeliklerde plazma kortikosteroid bağlayıcı globülin konsantrasyonları artmıştır. Fetal ilaç konsantrasyonunun majör belirteci maternal ilaç konsantrasyonudur. (88) İlaçların plasental transferi komplet veya inkomplet olarak gerçekleşir. Çok az sayıda ilaç fetal plazmada maternal plazmadan daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Birçok ilacın serbest fraksiyonu plasentadan serbest olarak pasif difüzyonla geçer. Küçük molekülü yağda çözünen noniyonize ilaçlar maternal-fetal üniteden en rahat geçen ilaçlardır. İnsan plasentasından geçişi kısıtlayan en önemli tabaka sinsityotrofoblastlardır. Spesifik proteinlerle plasentada gerçekleşen aktif transport ilaçların transplasental geçişinde önemli bir rol

oynamaktadır. Fetal karaciğerde ve plasentada biyotransformasyonun majör iki kategorisi bulunur. Bunlar faz I (oksidasyon, dehidrogenasyon, hidroliz) ve faz II (glukronidasyon, metilasyon, asetilasyon) reaksiyonlarıdır. Fakat fetüste ilaç metabolizması tamamen matürleşmediği için fetüsteki ilacın sabit konsantrasyonu maternal dolaşım tarafından belirlenir. (8, 88)

2.11. 2. Sentetik Kortikosteroidlerin Transplasental Geçişi

Plasental sinsityotrofoblastlarda 11 β -HSD tip 2 enzim aktivitesi bulunduğundan kortizol- prednizolon ve betametazon- deksametazonun transplasental geçişi arasında büyük fark vardır. Prednizolon ve metil prednizolon büyük bir oranda plasental dokuda inaktive olmaktadır. Plasental 11 β -HSD tip 2 enzimi fetal glukokortikoid maruziyetinde anahtar role sahiptir. 11 β -HSD tip 2 enzim aktivitesi ilerleyen gestasyonel yaşla birlikte artar, intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsi varlığında azalır. (89)Yapılan klinik çalışmalarda maternal iv prednizolon uygulamasından sonra fetal prednizolon konsantrasyonunun 8-10 kat az olduğu, umbilikal kordaki betametazon konsantrasyonunun maternal konsantrasyona oranının 0.28-0.66 arasında olduğu, deksametazonun da plasentadan intakt bir şekilde geçtiği gösterilmiştir. (90)

2.11. 3. Kortikosteroidlerin Fetüse Etkileri

Deksametazon ve betametazon plasental bariyerden kolayca geçtiğinden erken doğum tehdidinde fetal akciğer maturasyonunu hızlandırmak için kullanılmaktadır. Kortikosteroidler fetal akciğer maturasyonunu doku ve alveolar sürfaktan yapımını artırarak, kompliansı ve maksimal akciğer volümünü artırarak ve vasküler permeabilityi azaltarak artırır. (91) Yan etki olarak betametazon uygulaması fetal hareketlerde ve aktivite periyotlarında, solunumda ve kalp atım variabilitesinde azalmaya neden olur. (92) İleri derecede gelişme geriliği olan fetüsler antenatal steroidlere zayıf cevap verirler. Bununla birlikte gebelikte uzamış kortikosteroid kullanımı, intrauterin gelişme geriliğine ve düşük doğum ağırlığına neden olabilir. (93) Fetal akciğer maturasyonunu hızlandırmak için steroid kullanımının gündeme geldiği ilk yıllarda steroid olarak deksametazon kullanılmaktaydı. Son yıllarda akciğer maturasyonu için deksametazon yerine betametazon kullanılmaktadır. (94) Tek doz veya multi doz steroid uygulaması açısından anlaşmazlık mevcuttur. Tekrarlayan uygulamaların serebral palsiden koruduğu fakat çocuklukta hiperaktiviteye, yetişkin çağda da hipertansiyona yol açtığı iddia edilmektedir. (95, 96)

2.11. 4. Gebelikte Kortikosteroid Kullanım Endikasyonları

Gebelikte sistemik lupus eritamatozus (SLE), romatoid artrit (RA), dev hücreli arterit, polimiyozit ve diğer bağ doku hastalıkları gibi otoimmün birçok sistemik hastalık sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilir. Bundan başka astım, psöriazis gibi cilt hastalıkları ve multiple skleroz (MS) gibi bazı nörolojik hastalıklar da steroidlerle tedavi edilir.

En önemli fetal endikasyon, fetal akciğer maturasyonunun hızlandırılmasıdır. Ayrıca fetal kalp blokları, konjenital adrenal hiperplazi, konjenital lupus ve fetal alloimmun trombositopenide kullanılır. (8)

2.12. Kortikosteroidler ve HELLP Sendromu

Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar ve immunsupresif özelliklerinin HELLP sendromunda görülebilen tüketim koagülopatisine birçok faydalı etkileri mevcuttur. Bozulmuş endotelin yol açtığı anormalliklere faydalı etkilerinin olduğu bilinmektedir. Ayrıca kortikosteroidler endotelial aktivasyonun neden olduğu birçok olayı da engellemektedir. (97) Kortikosteroidler antikor kaplı plateletlerin dalak tarafından tüketilmesini önler, dalak ve kemik iliği tarafından antikor üretimini azaltır ve kemik iliğinin platelet üretimini artırır. Aynı zamanda glukokortikoidler araşidonik asit, ADP, kollagen ve trombin tarafından tetiklenmiş platelet agregasyonunu azaltır. Ayrıca endotelial hücrelerin, makrofajların, eosinofillerin, T lenfositlerinin ve mast hücrelerinin sitokin üretimini azaltırlar. (8)

Sonuç olarak kortikosteroidlerin aktive endotelial hücreler ve plateletler üzerinde antiinflamatuvar ve immunmodulatuvar etkilerinden dolayı stabilize edici etkileri HELLP sendromunda yararlı klinik etkiler göstermektedir. Kortikosteroidlerin, özellikle deksametazon ve betametazonun HELLP sendromu üzerine olumlu etkilerini araştıran retrospektif ve prospektif birçok çalışma yapılmıştır.(10, 11, 12, 13, 14, 15) Biyokimyasal ve klinik olarak birçok yarar sağladıklarını ifade etseler de ciddi maternal morbiditelerin hiçbirinde düzelme tespit edilmemiştir.

3- MATERYAL VE METOD

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine Aralık 2005-Mart 2007 tarihleri arasında postpartum HELLP Sendromu tanısıyla yatırılarak tetkik ve tedavi olan 60 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

HELLP Sendromu tanısı Misissipi sınıflamasına göre konuldu. ⁽⁷⁸⁾

1- Hemoliz (artan LDH serum konsantrasyonu, azalan hematokrit düzeyi)

2- Trombositopeni: ≤ 50000 class 1

50000-100000 class 2

101000-150000 class 3

3- Hepatik disfonksiyon (AST, ALT, LDH'nin artan konsantrasyonları)

4- Ağır preeklampsi ve eklampsiyi destekleyen diğer klinik ve laboratuvar bulgular.

Çalışmaya class 1 ve class 2 HELLP sendromlu hastalar dahil edildi. Hastalar randomize olarak yirmişer kişilik üç grup halinde prospektif olarak değerlendirildi.

Her üç grupta da önceden bilinen renal, hepatik, hematolojik, malign, enfeksiyöz hastalığı olanlar, insülin tedavisine ihtiyaç duyulan diabetes mellituslu hastalar, son yedi gün içinde maternal bir hastalıktan dolayı veya fetal akciğer maturasyonu için oral veya parenteral kortikosteroid tedavisi almış olan hastalar, koryoamniyoniti bulunan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Her üç grupta bulunan hastalara anamnez, klinik muayene, hemogram, biyokimyasal tetkikler, idrar çıkışı takibi, tansiyon arteriyel takibi gibi klinik takip ve laboratuvar tetkikleri içeren standart protokol uygulandı.

Üç gruptan; Birinci gruba 10 mg dexametazon intravenöz olarak 12 saatte bir, üç kez, toplam 30 mg dozunda, ikinci gruba 12 mg betametazon asetat ve betametazon sodyum fosfat kombinasyonu (celestone chronodose amp) intramüsküler olarak 24 saatte bir, iki kez, toplam 24 mg dozunda tatbik edilmiştir. İlk iki gruba aynı zamanda eklampitik konvülsiyon profilaksisi için standart tedavi olan 4.5 gr yükleme dozunu takiben 2 gr/saat dozunda postpartum 48 saat boyunca $MgSO_4$ infüzyonu verilmiştir. Üçüncü gruba ise sadece standart tedavi olan $MgSO_4$ infüzyonu verilmiştir.

Preeklampsi hastalarda paranteral antihipertansif tedavide ilk tercih olarak kullanılan Hidralazin ülkemizde bulunmadığından $\geq 180/110$ mmHg tansiyon arteriyel değerlerine sahip hastalara sublingual nifedipin (10 mg) uygulanmıştır. Gerekli hastalarda alfa metil dopa oral olarak 250 mg (t.i.d.) başlanıp, yetersiz durumlarda 500 mg (q.i.d.) maksimum doza kadar çıkılmıştır.

Hastaların hematokrit ve platelet sayıları 6 saatte bir, LDH, AST, ALT seviyeleri 12 saatte bir, ilk 48 saat boyunca ölçüldü. Hastaların ortalama arteriyel kan basınçları (MAP) monitorize edildi ve idrar çıkış miktarları takip edildi. MAP: Diyastolik kan basıncı + (1/3) Nabız basıncı formülüyle hesaplandı.

4-BULGULAR

Çalışmadaki veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Tedavi grupları arasındaki parametrelerin ortalamaları Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. $P < 0.05$ olması durumunda ortalamalar arası fark anlamlı kabul edildi.

1- Çalışmaya dahil edilen hasta grupları, maternal yaş, gestasyonel yaş, gravida sayıları, hastaneye başvurudaki platelet sayısı, LDH, AST, ALT seviyeleri ile karşılaştırıldı.

Elde edilen sonuçlarda gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Tablo-1: Çalışmamızdaki grupların demografik özellikleri ve başvurudaki değerler

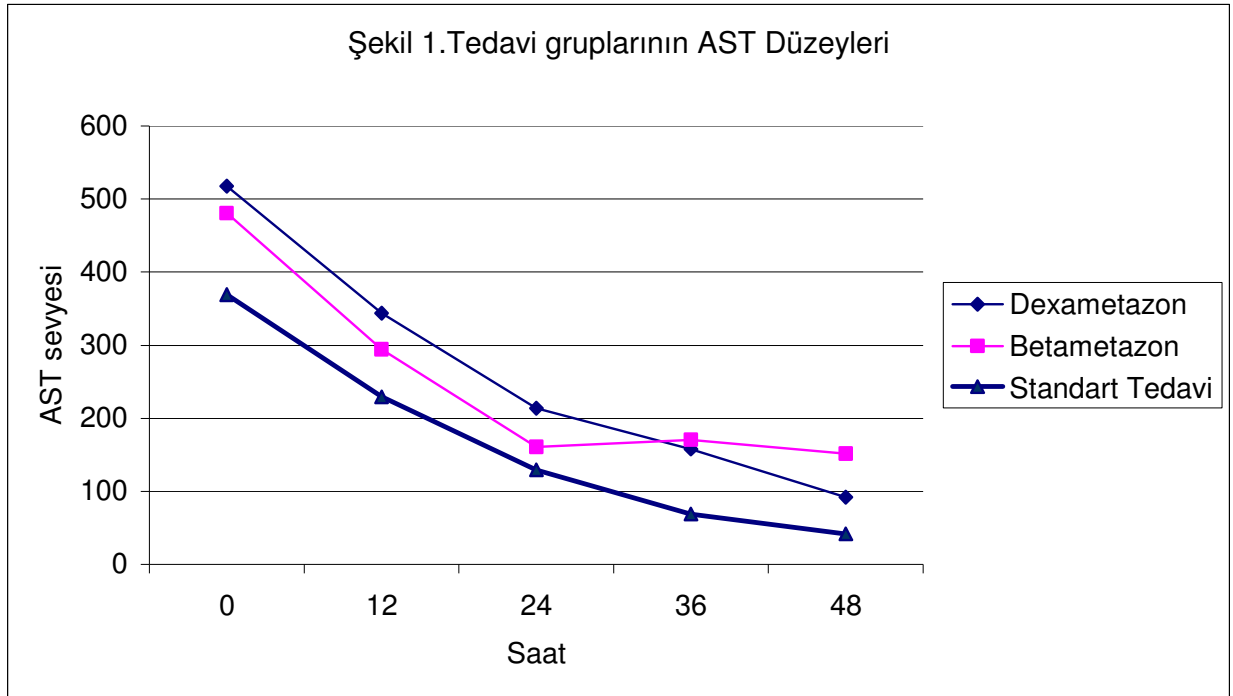
	Dexametazon	Betametazon	Standart Tedavi	p
Maternal Yaş	29.9±6.9	28.8±6.6	28.5±7.4	p>0.05
Gestasyonel Yaş	31.2±4.8	33.8±4.7	32.4±4.8	
Gravida	1.75±0.4	1.55±0.5	1.6±0.5	
Platelet	75300±21379	64050±24788	68300±24912	
LDH	3376±3316	2653±2799	2588±1753	
AST	517±870	480±300	369±347	
ALT	369±701	290±237	254±244	

2-Tedavi gruplarında AST seviyeleri karşılaştırmasına bakıldığında; 3 grup ile AST seviyelerindeki değişiminde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı

Tablo-2: Tedavi grupları ile serum AST seviyelerindeki değişim.

	Dexametazon		Betametazon		Standart Tedavi		p
	Ort.	S. S.	Ort.	S. S.	Ort.	S. S.	
AST0	517,70	870,05	480,65	300,66	369,40	347,92	0,21
AST12	343,75	583,12	294,35	183,60	229,30	229,52	0,21
AST24	213,70	429,84	160,60	118,90	129,35	113,40	0,44
AST36	157,95	379,89	170,60	403,91	69,20	25,81	0,34
AST48	92,05	225,62	151,70	484,11	42,10	10,69	0,82

Şekil-1: Tedavi grupları ile serum AST düzeyleri arasındaki ilişki.

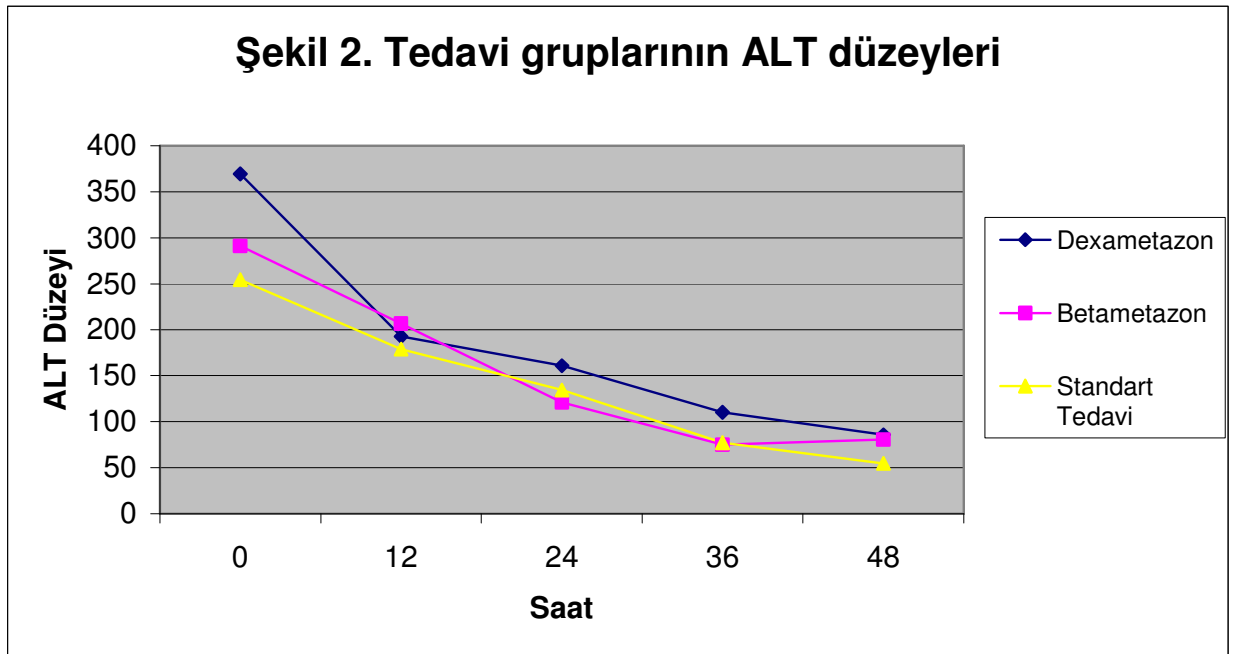


3-Tedavi grupları ile serum ALT seviyeleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; 3 grubun karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tablo-3: Tedavi grupları ile serum ALT seviyeleri arasındaki ilişki.

Tablo 2.							
	Dexametazon		Betametazon		Standart Tedavi		p
	Ort.	S. S.	Ort.	S. S.	Ort.	S. S.	
ALT0	369,45	701,91	290,95	237,02	254,45	244,93	0,63
ALT12	192,80	226,84	206,60	173,80	178,80	176,21	0,50
ALT24	160,80	259,26	120,95	74,24	134,40	135,24	0,98
ALT36	110,35	197,06	74,95	46,26	77,20	34,94	0,79
ALT48	85,75	194,19	80,45	178,54	54,50	20,72	0,13

Şekil-2: Tedavi grupları ile serum ALT düzeyleri arasındaki ilişki.

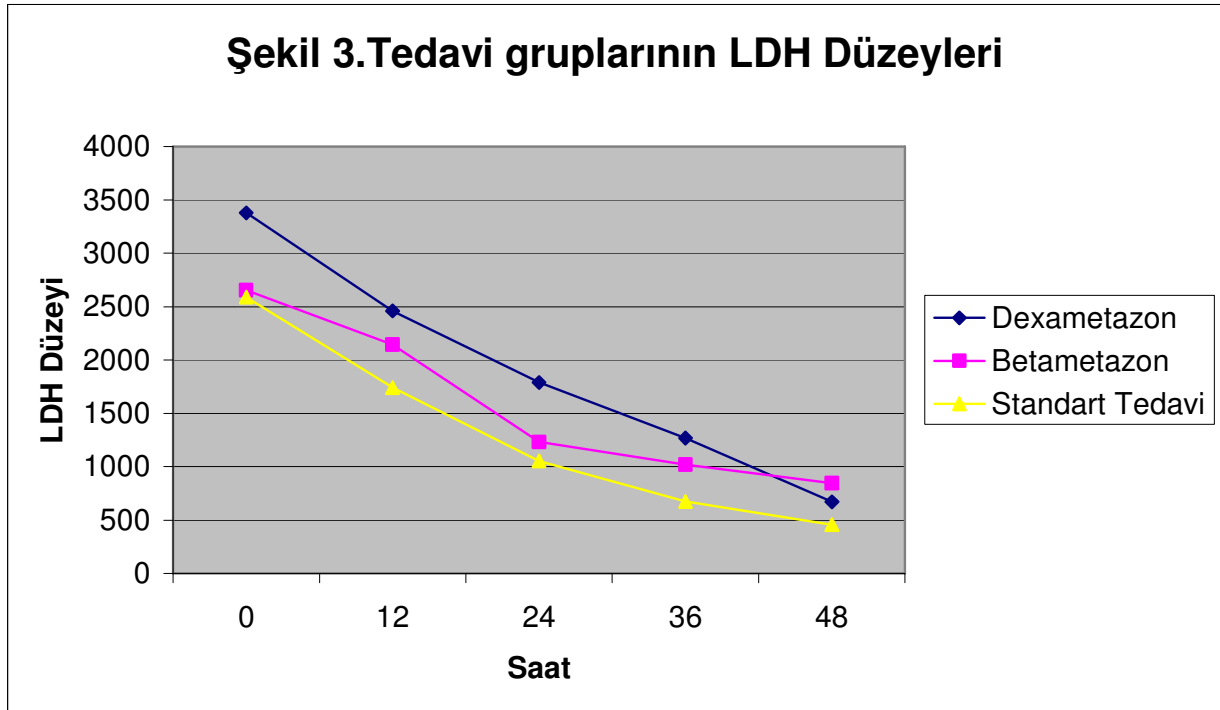


4-Tedavi grupları ile serum LDH seviyeleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; 3 grupta serum LDH seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı.

Tablo-4: Tedavi grupları ile serum LDH seviyeleri arasındaki ilişki.

	Dexametazon		Betametazon		Standart Tedavi		p
	Ort.	S. S.	Ort.	S. S.	Ort.	S. S.	
LDH0	3376,30	3316,08	2653,65	2799,57	2588,95	1753,69	0,34
LDH12	2459,30	2998,23	2142,45	2754,05	1740,75	1265,92	0,44
LDH24	1788,55	2995,61	1230,30	1284,78	1053,25	674,47	0,26
LDH36	1266,40	2531,78	1019,10	1330,75	672,60	360,44	0,37
LDH48	670,90	1018,00	846,30	1573,10	455,40	165,01	0,74

Şekil-3: Tedavi grupları ile serum LDH seviyeleri arasındaki ilişki.

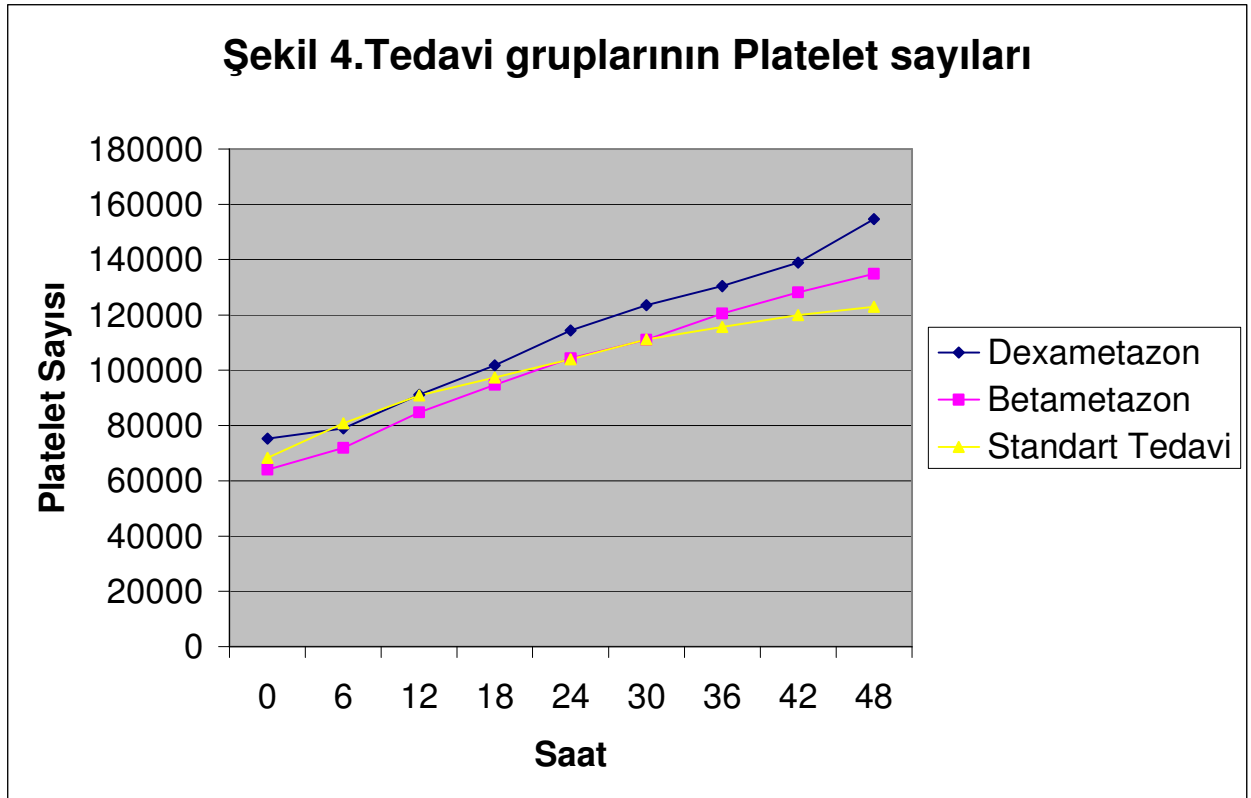


5-Tedavi grupları ile kan PLT seviyeleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; 42. saaten itibaren deksametazon grubundaki platelet yükselme hızında diğer gruplara oranla istatistiksel açıdan anlamlı artış saptandı ($p<0.005$)

Tablo-5: Tedavi grupları ile kan PLT seviyeleri arasındaki ilişki.

	Dexametazon		Betametazon		Standart Tedavi		P
	Ort.	S. S.	Ort.	S. S.	Ort.	S. S.	
PLT0	75300,00	21379,04	64050,00	24788,53	68300,00	24912,69	0,37
PLT6	79050,00	22253,27	71950,00	23107,24	80900,00	19547,24	0,38
PLT12	91100,00	27022,21	84750,00	21484,08	90800,00	16481,57	0,57
PLT18	101700,00	26163,65	94700,00	17758,91	97400,00	13311,65	0,49
PLT24	114300,00	22782,96	104300,00	16225,71	103950,00	10475,41	0,17
PLT30	123500,00	20213,34	111000,00	21635,74	111150,00	10281,69	0,043
PLT36	130400,00	20538,54	120500,00	18608,15	115650,00	9554,69	0,019
PLT42	138850,00	40263,96	128150,00	23015,50	119850,00	10539,52	0,003
PLT48	154600,00	22653,92	134900,00	26734,37	122900,00	10212,99	0,000

Şekil-4: Tedavi grupları ile kan PLT seviyeleri arasındaki ilişki

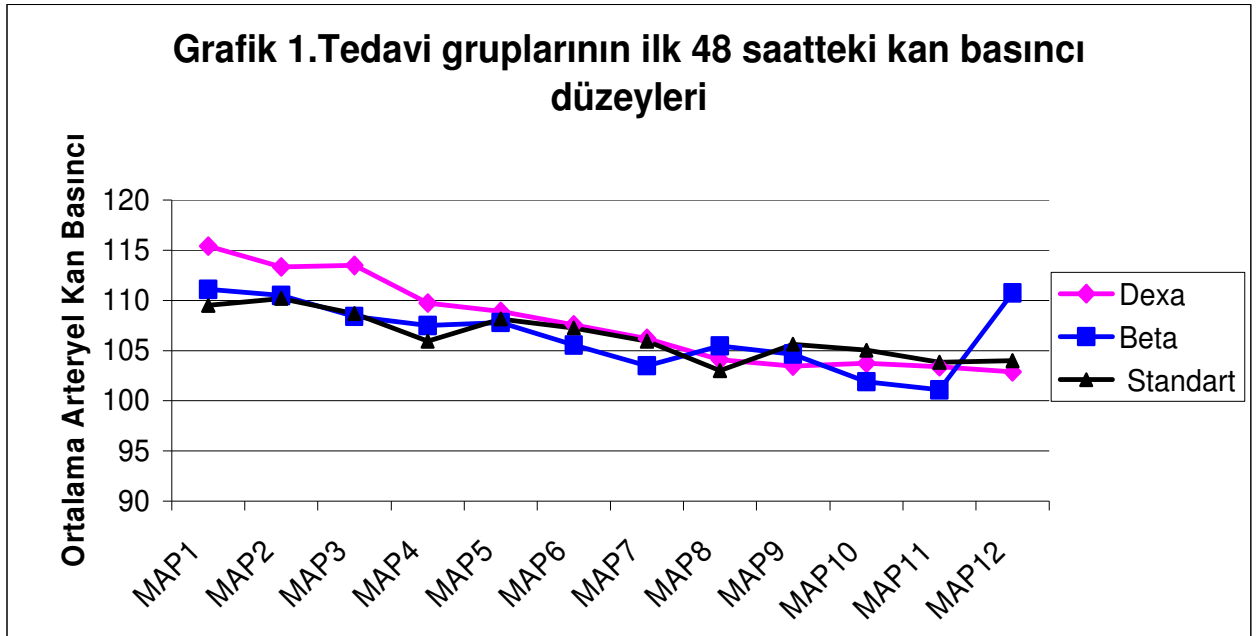


6- Tedavi gruplarında MAP seviyelerindeki değişim incelendiğinde; 3 grup içinde MAP seviyelerindeki düşüşte istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilemedi.

Tablo-6: Tedavi grupları ile MAP seviyeleri arasındaki ilişki.

	Dexametazon		Betametazon		Standart Tedavi		P
	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	
MAP0	115,40	12,63	111,10	9,61	109,50	7,35	0,231
MAP4	113,35	10,04	110,50	7,13	110,20	5,67	0,417
MAP8	113,50	8,03	108,40	7,06	108,70	5,70	0,061
MAP12	109,75	5,59	107,50	6,26	105,95	6,17	0,152
MAP16	108,90	5,89	107,80	5,38	108,15	4,52	0,850
MAP20	107,55	7,37	105,55	4,97	107,25	4,09	0,550
MAP24	106,20	6,70	103,50	5,05	105,95	6,18	0,411
MAP28	104,10	6,69	105,45	6,75	103,00	5,16	0,364
MAP32	103,45	5,12	104,65	6,44	105,65	4,48	0,239
MAP36	103,75	5,30	101,90	5,45	105,05	4,57	0,132
MAP40	103,40	5,77	101,10	5,61	103,85	4,25	0,172
MAP44	103,80	5,78	101,12	5,65	103,80	4,20	0,175
MAP48	102,90	5,31	110,75	44,85	104,00	4,27	0,156

Şekil-5: Tedavi grupları ile MAP seviyeleri arasındaki ilişki.

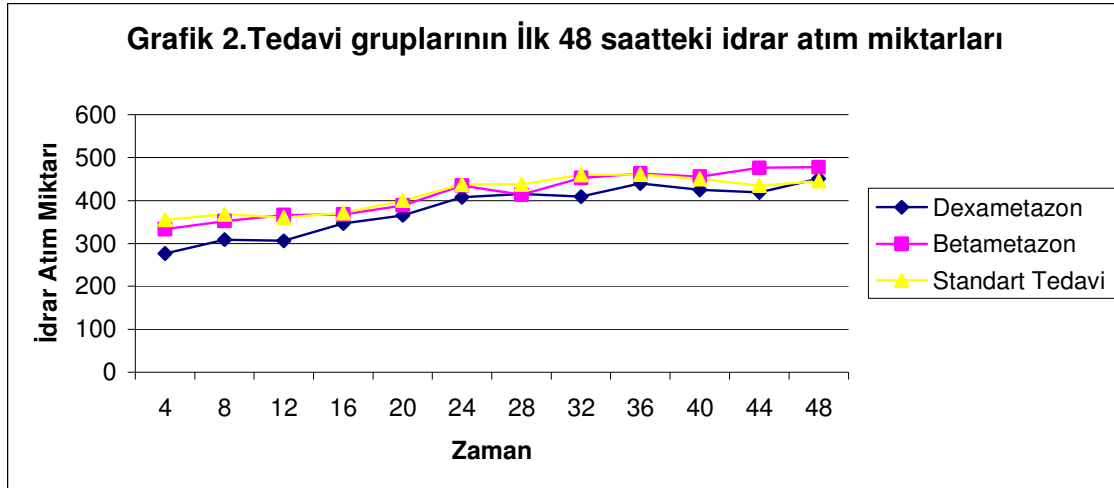


7-Tedavi grupları arasında idrar atılım miktarlarındaki değişim incelendiğinde; 3 grup içinde betametazon grubunda idrar atımında 44. saatten itibaren anlamlı bir artış tespit edildi.

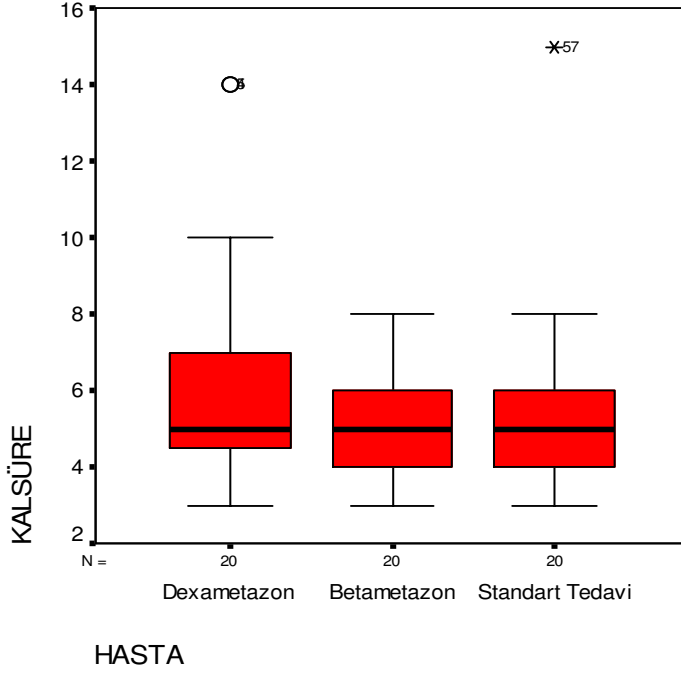
Tablo-7: Tedavi gruplarında idrar atım miktarlarının değişimi.

	Dexametazon		Betametazon		Standart Tedavi		p
	Ort.	S. S.	Ort.	S. S.	Ort.	S. S.	
İDRAR4	276,25	114,56	333,50	140,20	355,00	143,18	0,12
İDRAR8	308,50	115,44	352,00	154,36	368,50	151,67	0,37
İDRAR12	306,25	109,99	366,00	159,16	360,00	124,18	0,22
İDRAR16	346,25	114,21	367,50	143,52	371,00	138,14	0,67
İDRAR20	365,75	122,09	388,50	162,91	400,00	115,85	0,59
İDRAR24	407,50	124,63	435,00	167,88	437,50	119,07	0,37
İDRAR28	415,00	115,96	413,50	140,16	437,50	121,26	0,41
İDRAR32	408,75	120,65	452,50	171,28	460,00	136,30	0,13
İDRAR36	440,00	124,45	462,50	176,87	461,00	126,69	0,38
İDRAR40	424,75	112,45	456,00	162,49	450,00	108,82	0,063
İDRAR44	418,75	121,90	476,00	162,04	435,00	115,96	0,012
İDRAR48	451,00	126,93	477,50	165,81	445,00	113,44	0,033

Şekil-6: Tedavi gruplarının idrar atım miktarındaki değişim.



8- Tedavi gruplarında hastanede kalış sürelerine bakıldığında; 3 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilemedi.



9- Tedavi gruplarına dahil hastalar postpartum kanama, eklampsi, akut böbrek yetmezliği ve enfeksiyon gelişimi gibi maternal majör komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.

5-TARTIŞMA

Hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı ile karakterize HELLP Sendromu preeklampsinin şiddetli bir formu olarak ilk kez Pritchard tarafından tanımlanmıştır. ⁽³⁾ 1982’de Weinstein tarafından şiddetli preeklampsi-eklampsinin, hemoliz (H), yükselmiş karaciğer enzimleri (EL), düşük platelet sayısı (LP) ile seyreden atipik formu, HELLP sendromu olarak isim almıştır. ⁽⁵⁾

HELLP sendromlu bir gebenin nasıl takip ve tedavi edileceği henüz tam olarak obstetri literatüründe netleşmemiştir. Bazı yazarlar hafif HELLP sendromlarının verilen kortikosteroidlerin akciğer matüritesini arttırana kadar bekleyebileceğini belirtmişlerdir. Çünkü steroidler fetal akciğer matüritesini arttırmasının yanı sıra yeni doğanın intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit ve neonatal ölüm risklerini azaltabilmektedir. ⁽⁸¹⁾ HELLP sendromuyla komplike gebelikler, dissemine intravasküler koagülopati (DIK), akut renal yetmezlik (ARY), asit, pulmoner ve serebral ödem, plevral efüzyon, karaciğer subkapsüler hematomu ve karaciğer rüptürü gibi ciddi maternal komplikasyonlar açısından yüksek riske sahiptirler. ⁽⁴⁾ Bu komplikasyonlara bağlı mortalite yoğun bakım koşulları iyi olan, tecrübeli personele sahip merkezlerde %1 kadar düşük seyretmekteyken, kötü koşullarda %24’e kadar çıkabilmektedir. Hastalığın patofizyolojisi henüz net olarak açıklanamadığından kesinleşmiş bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. ⁽⁷²⁾ Bazı otörler tarafından plazmaferez tedavisi önerilmiştir, fakat bu tedavinin maliyeti yüksek ve yararı tartışmalıdır. ⁽⁹⁸⁾ HELLP sendromu kliniği çok çeşitli şekillerde ortaya çıkabileceğinden tanısı bazen gecikebilmektedir ya da yanlış tanı alabilmektedir. Birçok hasta kolesistit, özefajit, hepatit veya idiyopatik trombositopeni olarak takip edilmektedir. ⁽⁷⁵⁾ Yanlışlıkla otoimmün hastalık tanısı konularak veya fetal akciğer maturasyonunu hızlandırmak için kortikosteroid tedavisi alan HELLP sendromlu hastalarda laboratuvar ve klinik parametrelerde düzelme olduğu gözlenmiştir. Bu gelişme HELLP sendromunda kortikosteroid tedavisinin kullanımını gündeme getirmiştir. ⁽⁹⁻¹¹⁾ Kortikosteroid tedavisinin yapılamadığı durumlar net olarak belli değildir. Maternal kortikosteroid tedavisinin anne ve bebekte enfeksiyon riskini arttırdığı iddia edilmiştir. Diğer bir rölatif kontrendikasyon annede diabetes mellitus durumudur. ⁽¹⁾

HELLP sendromunun takibinde maternal trombosit sayımı ve LDH ölçümünün en iyi parametreler olduğu belirtilmiştir. Yine annenin iyileşme kriteri olarak da tansiyonun stabilleşmesi ve idrar atılımının artmasının kullanılabilceği önerilmektedir. ⁽⁶⁾

Magann ve ark. yüksek doz kortikosteroidi iki türlü kullanarak HELLP sendromlu hastalarda hem antenatal kortikosteroid verildiğinde ⁽¹¹⁾ hem de postpartum verildiğinde ⁽¹⁰⁾

(iki ayrı çalışma iki ayrı hasta grubu üzerinde yapılmış) HELLP sendromunda klinik (MAP ve diürezis) ve laboratuvar (trombosit sayımı, LDH, AST, ALT) parametrelerde hızlı bir düzelme gözlemişlerdir. Kortikosteroid verilen grupta, verilmeyen grup arasında enfeksiyon, anormal uterin kanama ve yara enfeksiyonu açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Kadanalı ve ark.⁽¹³⁾ antepartum HELLP sendromlu hastalarda yaptıkları çalışmada Magann ve ark. yaptıkları çalışmalarla uyumlu olarak steroid verilen grupta verilmeyen gruba göre MAP değerinde 24. saatte belirgin olarak azalma, idrar çıkışında 18. saatte artma, trombosit sayısında 18. saatten sonra artış, AST, ALT ve LDH seviyelerinde zamanla düşüş saptamışlardır. Yine klinik olarak enfeksiyon, postpartum kanama ve yara enfeksiyonu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Yalçın ve ark.⁽¹⁴⁾ postpartum HELLP sendromlu hastalarla yaptıkları benzer bir çalışmada MAP'da 28. saatte düşme, idrar atılımında 36. saatte yükselme, AST seviyesinde 40. saatte düşme, platelet sayısında 20. saatte anlamlı bir şekilde yükselme tespit etmişlerdir. Yalçın ve ark. diğer çalışmalara ek olarak hastanede kalış süresiyle kortikosteroid ilişkisini incelemiştir. Kortikosteroid alan grupta hastanede kalış süresi 6.0 ± 4.1 gün (4-15 gün) iken kontrol grubunda 10.5 ± 3.2 gün (6-21 gün) olarak saptanmıştır, bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Vigil-De Gracia ve ark.⁽¹²⁾ postpartum HELLP sendromlu hastalarda yapmış oldukları çalışmada MAP, idrar atımı, platelet sayısı, LDH, AST, ALT seviyeleri açısından steroid alan ve almayan iki grup hastada karşılaştırmışlardır. Yüksek doz deksametazon tedavisinden 30 saat sonra platelet sayısında steroid alan grupta anlamlı bir yükselme saptamışlardır. Fakat yapılan diğer çalışmaların aksine^(10,11,13,14) ilk 72 saat içinde LDH, AST ve ALT seviyelerinde steroid alan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmemiştir. Ayrıca idrar atım miktarı ve MAP değerleri arasında steroid alan grupta almayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Postpartum kanama, enfeksiyon, kesi yeri enfeksiyonu açısından iki grup arasında yine istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Buraya kadar belirtilen çalışmaların hepsinde kontrol grupları ve steroid grupları arasında çalışmanın başlangıcındaki laboratuvar parametreleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Fakat Vigil-De Gracia ve ark. yapmış olduğu çalışmada çalışmanın başlangıcındaki platelet değeri steroid alan grupta, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük idi. Buna rağmen steroid alan grupta postpartum 30. saatte platelet sayısında anlamlı bir yükseliş tespit edilmiştir.

Varol ve ark.⁽⁹⁹⁾ postpartum HELLP sendromlu hastalarda yapmış olduğu benzer çalışmada da, steroid grubunda, platelet sayısında yükselme, AST, ALT, LDH seviyelerinde düşme, kontrol grubuna göre anlamlı olarak değişim gösterdi. Fakat bu çalışmada MAP

değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilemedi. Aynı zamanda steroid grubunda hastanede kalış süresi kontrol grubuna göre kısa olup kan ve kan ürünleri transfüzyonu ihtiyacı da daha azdı.

Isler ve ark. ⁽¹⁵⁾ deksametazon ve betametazonun postpartum HELLP sendromlu hastalar üzerine olan etkilerini karşılaştırmışlar. Deksametazon grubuna 10 mg IV deksametazon sodyumfosfat her 12 saatte bir, betametazon grubuna 12 mg IM betametazon her 24 saatte bir klinik ve laboratuvar parametreler düzelinceye kadar uygulanmıştır. HELLP sendromunun iyileşme kriteri olarak MAP değerinin düzelmesinin esas alındığı bu çalışmada deksametazon grubunun çalışmaya başlangıç LDH seviyesi betametazon grubundan anlamlı olarak yüksek idi. Her iki grubun klinik ve laboratuvar olarak karşılaştırılmasında MAP değerinde IV deksametazon grubunda, IM betametazon alan gruba göre anlamlı olarak düşüş tespit edildi. İdrar atımı ve platelet yükselişi, AST, ALT, LDH düşüşü açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Deksametazon grubundan sadece bir hasta (%6) ciddi hipertansiyondan dolayı hidralazin tedavisine ihtiyaç duyarken, betametazon grubunun neredeyse yarısı (n=9) benzer endikasyondan dolayı hidralazin veya labetolol tedavisine ihtiyaç duymuştur. Betametazon grubundan 4 kişi glukokortikoid tedavisi sırasında baş ağrısı, bulanık görme, tansiyon yüksekliği gibi eklampsiye gidiş ve preeklampsinin şiddetlenme semptomları nedeniyle obstetrik acil odasına tekrar alınmıştır. Böyle bir durum deksametazon grubunda söz konusu olmamıştır. Bu çalışmanın sonucu olarak Isler ve ark. IV deksametazonun, IM betametazondan HELLP sendromu üzerine daha etkili olduğu görüşüne varmışlardır. Bu etkiyi de deksametazonun IV yapıлып direkt sistemik dolaşıma katılmasına ve potensinin betametazondan daha fazla olmasına bağlamaktadırlar.

Şimdiye kadar sözü edilen bütün çalışmalarda kortikosteroidlerin HELLP sendromuna olumlu etkilerinden bahsedildi. Fakat son yıllarda Fonseca ve ark. ⁽¹⁰⁰⁾ yapmış olduğu bir çalışmada HELLP sendromunda kortikosteroid tedavisinin anlamlı bir etkisinin olmadığı vurgulanmaktadır. Fonseca ve ark. kendi çalışmalarının HELLP sendromunda kortikosteroid kullanımına dair şimdiye dek yapılmış çalışmalar içinde en geniş ve çalışma şekli olarak ilk çift kör ve plasebo kontrollü çalışma olduğunu söylemişlerdir. 132 HELLP sendromlu hasta (60'ı gebe, 72'si postpartum olmak üzere) ile çalışılmış (hastalar rasgele ve kapalı zarf usulü ile plasebo ve steroid grubu olarak ikiye ayrılmış). Gebe hastalara hospitalizasyondan sonra, 12 saat arayla, doğuma kadar 10 mg, doğumdan sonrada 3 doz deksametazon verilmiştir. Postpartum hastalara da 12 saat arayla 10 mg deksametazon 3 doz halinde verilmiştir. Aynı prosedür kontrol grubuna da deksametazon yerine plasebo olarak steril su verilerek uygulanmıştır. Aynı zamanda bütün hastalara 1.5 gr/saat magnezyum sülfat infüzyonu

verilmiştir. Çalışmanın sonucunda hastanede kalış süresinin plasebo grubuna göre deksametazon grubunda (gebe ve postpartum) daha kısa olduğu saptanmıştır. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir. Platelet sayısında yükselme; LDH, AST, ALT seviyelerinde düşüş hızında deksametazon ve plasebo grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hatta AST seviyesindeki düzelme hızı deksametazon grubunda daha yavaş bir şekilde gerçekleşmiştir. İdrar atımı yönünden de iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. 13'ü plasebo grubundan, 10'u deksametazon grubundan olmak üzere toplam 13 hastada furosemid kullanımı gerekmiştir. Aynı zamanda MAP değerindeki düşüş açısından da anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışma süresince 3'ü steroid grubundan 1'i plasebo grubundan olmak üzere toplam 4 maternal ölüm gerçekleşmiştir. Komplikasyonlar ve transfüzyon açısından da anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Mould ve ark. ⁽¹⁰¹⁾ 2006 yılında yapmış olduğu çalışmada da Fonseca ve ark. yapmış oldukları çalışmayla paralel olarak HELLP sendromlu hastalarda platelet yükselme, AST,ALT,LDH düşüş hızında steroid grubu ile kontrol grubu arasında bir fark bulamamıştır.

Şu ana kadar sözü edilen tüm çalışmalarda hastalar ya deksametazon ve standart tedavi açısından, ya da deksametazon ve betametazon tedavisi açısından karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızda ise postpartum HELLP sendromlu hastalar üç grup halinde; deksametazon, betametazon ve standart tedavi açısından karşılaştırıldı. Her üç grup arasında AST, ALT, LDH düşüş hızlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Platelet yükselme hızında 42. saate kadar üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. 42. saatten itibaren deksametazon grubundaki platelet yükselme hızında diğer gruplara oranla istatistiksel açıdan anlamlı artış saptandı ($p<0.005$). MAP değerleri açısından üç grup karşılaştırıldığında, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi. İdrar atımında da 44. saate kadar üç grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiş olup, 44. saatten sonra betametazon grubunda diğer iki gruba oranla idrar atımında artış saptanmıştır. Postpartum kanama, eklampsi, akut böbrek yetmezliği ve enfeksiyon gelişimi gibi maternal önemli komplikasyonlar açısından üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Hastanede kalış süresi açısından da üç grup arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi. Yapmış olduğumuz çalışmanın sonucu olarak laboratuvar parametrelerinden sadece deksametazon grubunda 42. saatten itibaren platelet sayısında anlamlı bir yükseliş saptanmıştır. Bu bulgular Vigil-De Gracia ve ark. yapmış olduğu çalışmayla (30. saatten itibaren olmak üzere) paralellik göstermektedir. Deksametazon grubuyla betametazon grubunun karşılaştırıldığı Isler ve ark. yapmış olduğu çalışmada deksametazon grubunda MAP değerlerinde anlamlı bir düşüş saptanırken, bizim çalışmamızda MAP değerlerindeki değişimde anlamlı bir farka

rastlanmadı. Bununla birlikte betametazon grubunda idrar atımında 44. saatten itibaren anlamlı bir artış tespit edildi.

Bu bulgulara dayanarak HELLP sendromlu hastalara kortikosteroid verilmesi laboratuvar parametrelerden platelet sayısı üzerine klinik parametrelerden idrar atımı üzerine olumlu etkilere sahiptir, fakat önemli komplikasyonlar açısından (eklampsi, akut böbrek yetmezliği, ARDS, dekolman plasenta, maternal ölüm, vb.) yararlı olduğu henüz hiçbir çalışmayla desteklenmemiştir. Sonuç olarak 'HELLP sendromlu hastalarda deksametazon mu verilmeli yoksa betametazon mu verilmeli' sorusunun cevabı için daha geniş kapsamlı ve daha ileri düzeydeki çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

6-KAYNAKLAR

- 1-** Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992;99:547-53.
- 2-** Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005 Feb 26-Mar 4;365(9461):785-99.
- 3-** Pritchard J, Weisman R, Ratnoff O, Vosburgh G. Intravascular haemolysis, thrombocytopenia and other haematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *New England Journal of Medicine* 1954;250:89-98.
- 4-** Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Aman E, Mabic BC Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP syndrome). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;169:1000-6.
- 5-** Weinstein L. Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia. *Obstetrics and Gynecology* 1985;66:657-60.
- 6-** Martin JN Jr, Blake PG, Perry KG, McCaul JF, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1991;164:1500-9.
- 7-** Magann EF, Martin JN Jr. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1999 Sep;42(3):532-50.
- 8-** van Runnard Heimel PJ, Franx A, Schobben AF, Huisjes AJ, Derks JB, Bruinse HW. Corticosteroids, pregnancy and HELLP syndrome: a review. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2005 Jan;60(1):57-70
- 9-** Thiagarajah S, Bourgeois FJ, Harbert Gin Jr, et al. Thrombocytopenia in preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1984;150:1-7.
- 10-** Magann EF, Perry KG, Meyderech EF, Haris RL, Suneet PC, Martin JN. Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994;171(4):1154-8.
- 11-** Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan D, Martin RW, Martin JN. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994;171:1148-53.
- 12-** Vigil-De Gracia P, Garcia-Caceres E. Dexamethasone in the post-partum treatment of HELLP syndrome. *International Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997;59:217-21.

- 13-** Kadanali S, Kucukozkan T, Bukam B. Helpful effect of high-dose corticosteroid use on HELLP syndrome. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1997;11:55-8.
- 14-** Yalcin OT, Sener T, Hassa H Ozalp S, Okur A. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. *International Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998;61:141-8.
- 15-** Isler C, Barrilleaux P, Magann E, Bass J, Martin J.A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count) syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001;184(7):1332-7.
- 16-** Matchaba P, Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Review.* 2004;(1):CD002076.
- 17-** Cunningham FG, Gant NF, Kenneth JL. Hypertensive disorders in pregnancy. *Williams Obstetrics* 21th Ed. McGraw-Hill, 2001;567-618.
- 18-** BM Sibai, Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*,2003;102 pp. 181-192.
- 19-** Report of the National High Blood Pressure Education Program, Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1-S22.
- 20-** North RA, Taylor RS, Schellenberg JC. Evaluation of a definition of preeclampsia. *BR J Obstet Gynaecol* 1999;106:767-73.
- 21-** Levine RJ. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure ≥ 15 mm Hg? *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:787-92.
- 22-** Abuelo JG. Validity of dipstick analysis as a method of screening for proteinuria in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1654.
- 23-** JJS Waugh, TJ Clark, TG Divakaran, KS Khan and MD Kilby. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103:769-777.
- 24-** American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. *ACOG Technical Bulletin No:219.* Washington, DC: The College;1996. p. 1-8.
- 25-** Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, Mcowan L, Oates J, et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy, full consensus statement of recommendations from the Council of the Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ASSHP). *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40:139-56.
- 26-** Sibai BM. Diagnosis, prevention and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;105(2):402-10.

- 27- LJ Vatten and Skjaerven. Is preeclampsia more than one disease? *BJOG* 2004;111:298-302
- 28- JC Hauth, MG Ewell, RL Levine, JR Esterlitz, BM Sibai and LB Curet. Pregnancy outcomes in healthy nulliparous women who subsequently developed hypertension. *Obstet Gynecol* 2000;95:24-28.
- 29- G Dekker and B Sibai. Primary, secondary and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001;357:209-215.
- 30- JI Einarsson, H Sangi-Hayhpeykar and NO Gardner. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1241-43.
- 31- G Dekker and PY Robillard. The birth interval hypothesis-does it really indicate the end of the primipaternity hypothesis? *J Reprod Immunol* 2003;59:245-51.
- 32- JX Wang, AM Knottnerus, G Schuit, RJ Norman A Chan and GA Dekker. Surgically obtained sperm and risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Lancet* 2002;359:673-74.
- 33- MD Hnat, BM Sibai, S Caritis J Hiouth, ND Lindheimer and C MacPherson. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparous. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:422-26.
- 34- TE O'Brien, JG Ray and WS Chan. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia. *Epidemiology* 2003;14:368-374.
- 35- P Von Dadelszen and LA Magee. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:642-648.
- 36- AF Saftlas, RJ Levine and MA Klebanoff et al. Abortion, changed paternity and risk of preeclampsia in nulliparous women. *Am J Epidemiol* 2003;157:1108-1114.
- 37- MS Esplin, MB Fausett and A Fraser et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med* 2001;344:867-872.
- 38- RT Lie, S Rasmussen, H Brungborg, HK Gjessing, E Lie-Nielsen and LM Irgens. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: a population based study. *BMJ* 1998;316:1343-1347.
- 39- S Jivraj, B Anstie, YC Cheong, FM Fairlie, SM Laird and TC Li. Obstetric and neonatal outcome in women with a history of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2001;16:102-106.
- 40- KA Bogges, S Lief, AP Martha, K Moss, J Beck and S Offenbacher. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;101:227-231.

- 41-** JE Ramsay, F Stewart, IA Gren and N Satar. Microvascular dysfunction: a link between preeclampsia and maternal coronary heart disease. *BJOG* 2003;110:1029-1031.
- 42-** BJ Wilson, MS Watson and GJ Prescott et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life. *BMJ* 2003;326:1-7.
- 43-** BM Sibai. Diagnosis, controversies and management of HELLP syndrome. *Obstet Gynecol* 2004;103:981-991.
- 44-** CWG Redman and IL Sargent. Preeclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response. *Plasenta* 2003;24:21-27.
- 45-** GA Dekker, BM Sibai. Pathogenesis and etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1359.
- 46-** SA Robertson, WV Ingman, S O'Leary, DJ Sharkey and KP Tremellen. Transforming growth factor beta – a mediator of immune deviation in seminal plasma. *J Reprod Immunol* 2002;57:109-128.
- 47-** TY Khong, F De Wolf, WB Robertson and I Brosens. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:1049-1059.
- 48-** R Pijnenborg, J Anthony and DA Davey et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:648-655.
- 49-** Y Zhou, CH Damsky and S Fisher. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. *J Clin Invest* 1997;99:2152-2164.
- 50-** P Kaufmann, S Black and B Huppertz. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003;69:1-7.
- 51-** A Moffett-King. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2002;2:656-663.
- 52-** BA Croy, H He, S Esadeg and Q Wei et al. Uterine natural killer cells; insight into their cellular and molecular biology from mouse modeling. *Reproduction* 2003;126:149-160.
- 53-** A van der Meer, HG Lukassen and MJ van Lierop et al. Membrane-bound HLA-G activates proliferation and interferon-gamma production by uterine natural killer cells. *Mol Hum Reprod* 2004;189-195.
- 54-** B Huppertz, HG Frank, JC Kingdom, F Reister and P Kaufmann. Villous cytotrophoblast regulation of the syncytial apoptotic cascade in the human placenta. *Histochem Cell Biol* 1998;110:495-508.

- 55-** D Neale, K Demasio, J Illuzi, T Chaiworapongsa, R Romero and G Mor. Maternal serum of women with preeclampsia reduces trophoblast cell viability: evidence for an increased sensitivity to Fas-mediated apoptosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;13:39-44
- 56-** AS Aly, M Khandelwal, J Zhao, AH Mehmet, MD Samuel and S Parry. Neutrophils are stimulated by syncytiotrophoblast microvillous membranes to generate superoxide radicals in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:252-258.
- 57-** DF Benyo, A Samarason, CW Redman, S Sims and KP Conrad. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2505-2512.
- 58-** 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.
- 59-** CW Redman. Platelets and the beginnings of preeclampsia. *1990;323:478-480.*
- 60-** SV Ashton, GS Whitley and PR Dash et al. Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/FasL interactions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:102-108.
- 61-** JC Livingston, JR Barton, V Park, B Haddad, O Philips and BM Sibai. Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:153-157.
- 62-** D Haig. Genetic conflicts in human pregnancy. *Q Rev Biol.* 1993;68:495-532.
- 63-** H Laivuori, P Lahermo and V Ollikainen et al. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in finnish families. *Am J Hum Genet* 2003;72:168-177.
- 64-** CB Oudejans, J Mulders and AM Lachmeijer et al. The parent-of-origin effect of 10q22 in preeclamptic females coincides with two regions clustered for genes with down-regulated expression in androgenetic placentas. *Mol Hum Reprod* 2004;10:589-598.
- 65-** A Conde-Agudelo, J Villar and M Lindheimer. World Health Organization systemic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004;104:1367-1391.
- 66-** ML Tjoa, CBM Qudejans, JMG Van Vugt, MA Blankenstein and IJVan Wijk. Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy* 2004;23:171-189.
- 67-** PF Chien, N Arnott, A Gordon, P Owen and KS Khan. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of preeclampsia, inrauterine growth retardation and perinatal death? *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:196-208.

- 68-** CKH Yu, At Papageorghiou, A Boli, AM Cacho and KH Nicholaides. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction in twin pregnancies at 23 weeks of gestation by transvaginal uterine artery Doppler ultrasound. *Obstet Gynecol* 2002;20:535-540.
- 69-** BM Sibai. Prevention of preeclampsia: a big disappointment. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1275-1278.
- 70-** Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:159-67.
- 71-** Magann EF, Perry KG, Chauhan SP, Graves GR, Blake PG, Martin JN. Neonatal salvage by weeks gestation in pregnancies complicated by HELLP syndrome. *J Soc Gynecol Invest* 1994;1:206-9.
- 72-** Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000-6.
- 73-** Paternoster DM, Stella A, Simioni P, Musap M, Plebani M. Coagulation and plasma fibronectin parameters in HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 1995;50:263-8.
- 74-** Padden MO. HELLP Syndrome: Recognition and Perinatal Management. *Am Fam Physician* 1999; 60(30):829-36.
- 75-** Schoreder W, Heyl W. HELLP syndrome. Difficulties in diagnosis and therapy of a severe form of preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1993;20:88-94.
- 76-** Poldre PA. Haptoglobin helps diagnose the HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1267.
- 77-** Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:460-4.
- 78-** Martin JN Jr, Rinehart B, May WL, et al. The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:1373-1384.
- 79-** Barton JR, Riely CA, Adamec TA, Shanklin DR, Khoury AD, Sibai BM. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1538-43.
- 80-** Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does HELLP (hemolysis,

elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:221-5.

81- Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:444-8.

82- Martin JN Jr, Thigsen BD, Rose CH, Cushman J, Moore A, May WL. Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:830-4.

83 S.Oğuz Kayaalp. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2. Cilt, 11. Baskı, Hacettepe Taş 2005.

84- Burton PJ, Waddell BJ. Dual function of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in placenta: modulating placental glucocorticoid passage and local steroid action. *Biol Reprod* 1999;60:234-240.

85- Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci* 1998;94:557-572.

86- Riccardi C, Bruscoli S, Migliorati G. Molecular mechanisms of immunomodulatory activity of glucocorticoids. *Pharmacol Res* 2002;45:361-368.

87- Wilckens T, De Rijk R. Glucocorticoids and immune function: unknown dimensions and new frontiers. *Immunol Today* 1997;18:418-424.

88- Audus KL. Controlling drug delivery across placenta. *Eur J Sci* 1999;8:161-165.

89- Shams M, Kilby MD, Somerset DA, et al. 11 Beta- hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human pregnancy and reduced expression in intrauterine growth restriction. *Hum Reprod* 1998;13:799-804.

90- Murphy VE, Fittock RJ, Zarzycky PK, Delahunty MM, Smith R, Clifton VL. Metabolism of synthetic steroids by the human placenta. *Placenta* 2007;28(1):39-46.

91- Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glukokorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:254-262.

92- Mulder EJ, Koenen SV, Blom I, et al. The effects of antenatal betamethazone administration on fetal heart rate and behaviour depend on gestational age. *Early Hum Dev* 2004;76:65-77.

93- Thorp JA, Jones PG, Knox E, et al. Does antenatal corticosteroid therapy affect birth weight and head circumference? *Obstet Gynecol* 2002;99:101-108.

94- Jobe AH, Soll RF. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:585-587.

- 95-** French NP, Hagan R, Evans SF, et al. Repeated antenatal corticosteroids: effects on cerebral palsy and childhood behaviour. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:588-595.
- 96-** Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J, et al. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet* 1993;341:339-341.
- 97-** Kitchens CS, Pendergast JF. Human thrombocytopenia is associated with structural abnormalities of the endothelium that are ameliorated by glucocorticosteroid administration. *Blood* 1986;67:203-206.
- 98-** Martin JN, Jr, Files JC, Blake PG et al. Plasma exchange for preeclampsia. I. Postpartum use for persistently severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:128-137.
- 99-** Varol F, Aydin T, Gucer F. HELLP syndrome and postpartum corticosteroids. *Int J Gynecol Obstet*: 2001;73:157-159.
- 100-** Fonseca J, Mendez F, Catano C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1591-8
- 101-** Mould S, Paruk F, Moodley J. High-dose dexamethasone in the treatment of HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet*: 2006; 93: 140-141.