

SON İKİ YILDA KLİNİĞİMİZDE GÖRÜLEN VE TEDAVİSİ YAPILAN HELLP SENDROMLARINA MEDİKAL VE EPİDEMİYOLOJİK BİR YAKLAŞIM

MEDICAL AND EPIDEMIC APPROACH TO HELLP SYNDROME WHICH IS TREATED AND DIAGNOSED IN RECENT TWO YEARS

Hüseyin İVİT Atilla KÖKSAL Berrin TEZCAN Külal ÇUKUROVA

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Anahtar Sözcükler: HELLP sendromu

Key Words: HELLP syndrome

ÖZET

Bu çalışma İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2001-2002 yıllarında başvuran ve HELLP sendromu tanısı klinik ve laboratuvar bulguları ile konulup tedavi altına alınan 13 vakanın retrospektif olarak araştırılmasıyla yapıldı. HELLP sendromunda doğru ayırıcı tanının yapılması ve erken tanının koyulması DIC ve hepatorenal yetmezlik gibi ciddi komplikasyonların gelişiminin önlenmesinde son derece önemlidir. HELLP sendromunun semptomatik tedavisi annenin genel durumunun iyileştirilmesi bozulmuş hemodinamik dengelerin ve homokoagülasyonun stabil hale getirilmesidir. En önemli terapotik yaklaşım ise gestasyonel yaş göz önüne alınarak maternal ve fetal durumun değerlendirilmesine dayalı gebeliğin sonlandırılmasıdır.

SUMMARY

This is a retrospective study, concerning the 13 patients whom diagnosed as HELLP syndrome and treated between 2001-2002 at third clinic of Obstetrics and Gynecology Department of İzmir Training and Research Hospital. True discrimination and early diagnose is very important for preventing severe complications such as DIC, renal failure and liver disorders. We focus on early recognition of symptoms of coagulopathy in combination with symptoms of preeclampsia especially on early detection on treatment of HELLP syndrome. According to gestational age early delivery is curative by evaluating the maternal and fetal state..

GİRİŞ

19. yüzyıldan bu yana gebeliğin hipertansif hastalıkları söz konusu olduğunda ciddi bir komplikasyon olarak mikrotrombus oluşumu ve koagülopati hep ön plana çıkmıştır. Ağır preeklampside kırmızı kan hücrelerinin ve trombositlerin mikroangiopatik olarak yıkılması HELLP sendromu adı altında bilinmektedir(1). HELLP sendromu 1982 yılında ilk olarak Weinstein tarafından, hemoliz

(MHA), artmış karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayımı ile karakterize edilmiştir. Ciddi preeklampsi ve eklampsi olgularının %4-14'ü arasında görülmektedir(2).

İlk tanımlandığından bu yana bu sendromla ilgili bir çok tanı kriteri ortaya atılmış olup, en son kabul edilen Tennessee Üniversitesinde kabul edilen tanılamadır ve bu tanılamaya göre HELLP sendromu kriterleri aşağıdaki gibidir(3).

Hemoliz, abnormal periferik yayma, total bilirubin 1,2 mg/dl'nin üzerinde olacak ve LDH 600 ü/lt'nin üzerinde olacak, yükselmiş KC enzimleri SGOT 70 ü/ml'nin üzerinde olacak, trombositopeni 100 bin/mm³'ün altında olacak.

HELLP sendromu aynı zamanda trombositopeninin düzeyine göre Marthin ve arkadaşları tarafından Mississippi Üniversitesinde yapılan bir çalışmada aşağıdaki gibi kategorize edilmiştir.

Class 1> trombosit sayısı <50 bin /mm³

Class 2> trombosit sayısı 50 bin-100 bin/mm³

Class 3> trombosit sayısı >100 bin/mm³

Etiyoloji ve patofizyoloji: Diğer mikroangiopatik patolojilere benzer şekilde endotelial hasar HELLP sendromu gelişiminde önemli rol oynar. İntimal hasar, damar lümeninde fibrin depositlerinin birikimine neden olur. Platelet aktivasyonu ile de serotonin ve TxA₂ gibi vazokonstriktör madde salınımı artar. Platelet aglutinasyonu ve agregasyonu meydana gelir. Bu a endotel hasarını arttırıp, endotelial prostasiklin salınımını bozar. HELLP sendromu patogenezinde sorumlu tutulan endotel hasarının gelişiminde potent bir vazokonstriktör olan endotelinin preeklampatik hastalarda, kontrol grubuna oranla daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır.

HELLP sendromunun klinik bulguları ortaya çıkmadan önce preeklampatik hastalarda maternal plasma fibronektin düzeylerinde bir artış görülür. Hepatik sinusordlerde fibrin birikimine bağlı obstruksiyon ortaya çıkar. Bu hepatosellüler hasara ve epigastrik ağrıya neden olur. Hemoraji alanlarında periportal veya parankimal hyalen depositleri görülmektedir. Geniş subkapsüler veya intraparakimal hemoraji sık olarak ortaya çıkabilir(4).

Yapılan bir çalışmada(4) 11 HELLP sendromlu hastanın 4'ünde sezeryan sırasında yapılan KC biopsilerinde yağlı infiltrasyon saptanmıştır. İlginç olarak yağ infiltrasyonu transaminaz yüksekliği ve trombositopeni ile korelasyon gösterse de periportal hemoraji ve fibrin depositlerinin gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır(5). DIC ile kombine gelişen HELLP sendromunda klinik açıdan tanınan pratik olarak konulmasında bazı kriterler belirlenmiştir(4). Trombositopeni, hipofibrinojenemi (<300mg/dl) ve fibrin yıkım ürünlerinin artması (>40 µg/ml). Yapılan bir çalışmada 112 HELLP sendromlu hastanın incelemeler sonucu, %38 oranında DIC'in laboratuvar bulgularının pozitif olduğu saptanmıştır. %10 hastada platelet düzeyi 20 bin/mm³ altında olduğu, %20 hastada ise antepartum

fetal ölüm ile ilişkili olarak Ablasio plasenta gelişimi saptanmıştır(6,7).

DIC ve ablatio plasenta antepartum ölüm ile yakından ilişkilidir(8). HELLP sendromunda platelet harabiyetine sekonder olarak kemik iliği analizlerinde artmış megakaryositler saptanmıştır. 1998 yılında yapılan bir çalışmada HELLP sendromlu hastalarda F5'lerden mutasyon insidansında ve protein C rezistansında bir artış saptanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 2001-2002 tarihleri arasında hastanemiz 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran ve HELLP sendromu tanısı klinik ve laboratuvar bulguları ile konulup, tedavi altına alınan 13 vakanın retrospektif olarak araştırılmasıyla yapıldı.

Olgular tanısız parametreler, agresiv ve konservatif tedavi yaklaşımı komplikasyon gelişimi, maternal ve fetal mortalite oranları açısından değerlendirildi. Yaş, parite, sosyoekonomik durum ve mevsimsel değişim ile HELLP sendromu sıklığı arasındaki ilişki incelendi. Olgularda komplikasyon gelişimi Abdominopelvik USG ve spesifik laboratuvar bulguları ile değerlendirildi. Fetal durum NST ile değerlendirildi. NST bulguları ile APGAR skorları karşılaştırıldı. Olgular serum platelet, SGOT, SGPT, Bilirubin ve LDH düzeyleri normal sınırlara düşünceye kadar izlendi.

BULGULAR

Kliniğimize başvuran 13 HELLP sendromu vakasının 9'u 20-30 yaş arasında (%69,2), 3'ü 30-40 yaş arasında (%23), 1'i 40 yaş üzerideydi (%7,6). Gebelik haftası incelendiğinde 8 hasta 30-37 gebelik haftasında (%61.5), 3 hasta 30 haftanın altında (%23.0), 2 hasta 37 haftanın üzerinde (%15,3) gebelik haftasına sahipti.

13 vakanın 9'u primipar (%69.2), 2'si multipar (%15.3), 2'si grandmultipardı (%15.3).

Mevsimsel değişim ile HELLP sendromu sıklığı arasındaki ilişki incelendiğinde (%61.5 oranında) bahar aylarında sendromun gelişme sıklığının arttığı saptandı.

13 vakanın 2'sinde postpartum (%15), 11'inde ise antepartum (%85) dönemde HELLP sendromu gelişmiştir. Sendromun geliştiği 13 hastanın 2'si (%15) nonpreeklampattır. 8 hastaya MgSO₄ ve Alfametildopa tedavisi

(%30,7), 1 hastaya ise sadece Nidilat (%7.6) tedavisi uygulandı.

Olguların 8'ine sezaryen operasyonu uygulandı (%61.5). Sezaryen uygulanan 2 olgu 29. Gebelik haftasında ve neonatal dönemde RDS gelişti. Sezaryen endikasyonu ise %75 oranında fetal distress idi. 4 hastaya NSPD (%30.7), 1 hastaya ise vakum ekstraksiyonu ile doğum uygulandı(%7.6).

Bebek doğum ağırlığı normogramına göre 4 yenidoğanda SGA (%30.7) saptandı ve bunların doğum öncesi USG bulguları da SGA ile uyumluydu.

NST ile fetal durum değerlendirildiğinde 6 hastanın NST'i nonreaktifi ve bu hastalar sezaryen operasyonuna alındılar. Sezaryen uygulanan olguların bebeklerinin 3'ünün 1' APGAR değeri 5'in altında iken, birinin 5' APGAR değeri 5'in altında saptandı. 13 olgunun 1'i IUMF'di ve 5 yenidoğan solunum zorluğu nedeniyle İzmir Behçet Uz Çocuk Hastanesi'ne gönderildi (%38.4). 3 yenidoğan maske ile O2 tedavisine ihtiyaç duyarken (%23), 4 yenidoğan ise herhangi bir müdahale gerekmedi.

Hastaların hepatit markerleri incelendiğinde 3 hastada antiHAV Ig6(+), 1 hastada HBSA g(+), 2 hastada antiHBs(+) saptandı.

Olguların tümü komplikasyon gelişimi açısından USG ile değerlendirildi. Hiçbir olguda KC hematomu, KC rüptürü veya pankreatit bulgusu saptanmadı. 3 hastada asit gelişimi mevcuttu (%23.0). Diğer 10 olgunun Abdominal ultrasonları normaldi. Olguların hiç birinde böbrek yetmezliği gelişmedi.

Olguların laboratuvar bulgularına göre incelendiğinde ; Hastaların başvuru anındaki Hb değerleri 6 hastada 10-12 (%46.1) arasında, 5 hastada 12'nin üzerinde (%38.4), 2 hastada 10'un altında (%15.3) saptandı. Son Hb düzeyleri ise 8 hastanın 10-12 arasında (%61.5), 4 hastanın 12'nin üzerinde (%30.7) ve 1 hastanın 10'un altında %7.6 saptandı.

Hastaların başvuru anındaki platelet değerleri 5 hastada 50'bin'in altında (%38.4), 8 hastada 50-100 bin arasında (%61.5) saptandı. Son platelet değerleri ise tümünde 150 binin üzerindeydi.

Hastaların tedavi öncesi KC enzimleri incelendiğinde 8 hastanın SGOT değeri 200 ü/ml üzerinde (%61.5), 5 hastanın SGOT değeri ise 70-200 ü/ml arasında saptandı (%38.4). Tedavi sonrası değerlendirmede ise 10

hastanın SGOT değeri 70 ü/ml'nin altında iken, 2 hastada ılımlı bir yükseklik (%76 ü/ml ve 80 ü/ml) mevcuttu.

Olguların tedavi öncesi total bilirubin değerleri incelendiğinde 8 hastanın 2 ↑ % mg (%61.5), 5 hastanın 1.2-2 %mg arasında değerleri mevcuttu. Tedavi sonrasında total bilirubin düzeyleri normal sınırlarda saptanmıştır.

Olguların 5'ine taze kan transfüzyonu, 2'sine trombosit suspansiyonu uygulandı. 6 hastada kan transfüzyonuna ve trombosit süspansiyonu transfüzyonuna ihtiyaç duyulmadı.

Tüm olgular postpartum ile 72 s'de medikal tedaviye cevap vermiş olup hiçbir hastada postpartum steroid tedavisi denenmemiştir.

Olguların hiç birinde DIC gelişmemiş olup, tüm olguların fibrinojen, d-dimer, APTT ve PTT değerleri normal sınırlarda seyretmiştir.

Çalışmamızda maternal mortalite oranı %0 iken, fetal mortalite oranı %7.6 olarak (in utero dönemde fetal ölüm) saptanmıştır.

Olguların yarısında postpartum bir hafta içinde KC enzimleri ve diastolik kan basıncı değerleri normale döndü. Trombositopeni ise postpartum 3 gün (70 ü/ml ve <90 mmHg) içinde spontan düzelme gösterdi.

TARTIŞMA

HELLP sendromunun ağır preeklampsi ile birlikte görülme oranı yüksektir ve tanısı hemoliz,yüksek karaciğer enzimleri, düşük platelet düzeyi gibi tipik laboratuvar bulgularına dayanmaktadır(1). Hemoliz, abnormal periferik yaymanın mikroskopik bulguları ve total bilirubin düzeyindeki ve LDH düzeyindeki artışı ile tanınmaktadır(9).

HELLP sendromu kliniği huzursuzluk, halsizlik ve nonspesifik yakınmalar ile başlar. Hastaların yarısında bulantı, kusma, baş ağrısı, 2/3'ünde ise epigastrik ağrı ve sağ üst kadranda ağrısı gelişir. Sağ üst kadranda ağrısı veya epigastrik ağrı KC hematoma rüptürü veya vasküler kollabse bağlı gelişmiş olabileceği için bu semptomlar acil doğum endikasyonu oluşturabilir.

HELLP sendromunda doğru ayırıcı tanının yapılması ve erken tanı koyulması, DIC ve hepatorenal yetmezlik gibi ciddi komplikasyonların gelişiminin önlenmesinde son derece önemlidir(2).442 HELLP sendromlu olgu üzerin-

de yapılan bir çalışmada ablatis plasenta ve DIC dışındaki komplikasyonlar incelendiğinde şu oranlar bulunmuştur. Akut Böbrek yetmezliği %7.4, pulmoner ödem %6, KC hematoma ve retina dekolmanı %0.9, maternal mortalite %1.1.(4) ABY gelişen hastalarda. Ablatis plasenta ve DIC gibi multipl obstetrik komplikasyonlar da gelişebilir(10,8).

HELLP sendromunun semptomatik tedavisi annenin genel durumunun iyileştirilmesi, bozulmuş hemodinamik dengelerin ve hemokoagülasyonunun stabil hale getirilmesidir. En önemli terapotik yaklaşım ise, gestasyonel yaş göz önüne alınarak maternal ve fetal durumun değerlendirilmemesine dayalı gebeliğin erken sonlandırılmasıdır(2,4). HELLP sendromunda doğum anındaki gestasyonel yaş %15 27 haftanın altında, %15 37-42 haftalar arası, geri kalan ise 27-37 haftalar arasındadır(4). HELLP sendromu kendisi sezaryen ile doğum için endikasyon teşkil etmez. 30-32 haftanın üzerinde vaginal doğum denenebilir. Fakat 30 haftanın altında uzamış travaydan kaçınılması gerektiği için primer olarak sezaryen ile doğum denenmelidir(11).

Çoğu hasta, kardiyotokografik fetal distress veya unstable maternal kan basıncı nedeniyle doğurtulmaktadır. Perinatal mortalite oranı %12.3'dür. Yenidoğan sağkalım oranını etkileyen en önemli faktör gestasyonel yaştır ve bu da doğum ağırlığı ile kuvvetli bir korelasyon gösterir(12).

Bir çalışmada erken postpartum yüksek doz kortikosteroid tedavisinin, HELLP sendromunda iyileşme hızını arttırmakta ve hospitalizasyon süresini kısaltmakta olduğu belirtilse de, 17 anne üzerinde yapılan bir başka çalışmada postpartum dönemde Dexametazon tedavisinin platelet düzeyini yükselttiği fakat KC enzimleri ve kan pH'ını etkilemediği belirtilmektedir(13).

Biz kliniğimizde 13 HELLP vakasında da postpartum

dönemde KS tedavisi denemedik. Antenatal dönemde ise fetal AC maturasyonunun sağlanması için kortikosteroid tedavisi denendi. 32 haftanın altındaki gebelerde antenatal kortikosteroid kullanımı fetal AC maturitesinin sağlanması açısından önemlidir. Bu nedenle 32 haftanın altında akciğer gelişiminin değerlendirilmesi açısından amniosentez denenebilir. Amniosentez HELLP sendromlu hastalarda kontrendike değildir.

HELLP sendromlu hastalarda uygulanacak anestezi şekli hastanın koagülasyon statüsüne ve anesteziyolojinin kararına bağlıdır. Eğer koagülopati mevcutsa regional anestezi kontrendikedir(14,15).

Biz sezaryen uyguladığımız hastaların tümünde pfanenstiel insizyon kullandık ve komplikasyona rastlamadık. CIS operasyonu uygulanan 104 HELLP sendromlu hastada yapılan bir çalışmada midline ve pfanenstiel insizyon arasında komplikasyon gelişimi açısından fark saptanmamıştır(16).

Sonuç olarak HELLP Sendromu hem anne hemde bebek sağlığını olumsuz olarak etkileyen ciddi bir obstetrik problem olup ayırıcı tanısının doğru yapılması gereklidir. Ayırıcı tanıda gebelik sırasında kullanılan nitrofurantoin, sulfonamid, İNH, metildopa, fenitoin, klorpromazin, sulfonamid gibi ilaçlar akla gelmelidir. Erken tanının konması karaciğer yetmezliği gibi ciddi komplikasyonların önlenmesinde son derece önemlidir. HELLP sendromunun tedavisi maternal ve fetal durumun değerlendirilmesine dayalı gebeliğin sonlandırılmasıdır. HELLP sendromu açısından recurrens oranı %3-5 arasında değişmektedir. HELLP sendromu hikayesi olan hastalarda oral kontraseptifler iyi tolere edilir. 4 ay ile 6 yıl arasında oral kontraseptif kullanan 98 hastada hiçbir komplikasyon gelişmemiştir(4).

KAYNAKLAR

1. Toman J, Zivny J, Feyereisl J. The HELLP syndrome. Ceska Gynecol 1997; 62(5): 292-8
2. Pereira SP, O'Donohue J, Wendon J, Williams R. Maternal and perinatal outcome in secure pregnancy-related liver disease. Hepatology 1997; 26(5): 1258-62
3. Jaleel A, Baseer A. Thrombocytopenia in preeclampsia: an earlier detector of HELLP syndrome J Pak Med Assoc 1997; 47(9): 230-2
4. Norbert Glercher, Principles of Medical Therapy in Pregnancy
5. Ton AC, Von Krieken JH, Peters WH, Steegers ZA. Acute fatty liver in Pregnancy. Neth J Med 2002; 60(9): 370-3
6. Burroughs AK. Pregnancy and liver disease. Forum (Genova)1998; 8(1): 42-58

7. Dotsch J, Hohmann M, Kuhi PG. Neonatal morbidity and mortality associated with maternal haemolysis elevated liver enzymes and low platelets syndrome. *Eur J Pediatr* 1997; 156(5): 439-40
8. Ahmed AS. Preeclampsia : multisystem involvement and maternal risks. *Jr. Soc Health* 2002; 122(4): 211-2
9. Saphier CJ, Repke JT. Hemolysis, elevated liverenzymes and low platelets (HELLP) syndrome. A review of diagnosis and management. *Semin Perinatol* 1998; 22(2): 118-33
10. Sanchez-Bautista S, Hernandez J, Tortosa JA. Acute pulmonary edema during delivery of a pregnancy with HELLP syndrome. *Rev ESP Anesthesiol Reanim* 1998; 45(2): 75-6
11. Poole JH. Aggressive management of HELLP syndrome and eclampsia. *AACN Clin Issues* 1997; 8(4): 524-38
12. Srp B, Velebil P, Kvasnicka J. Fetal complications in pre-eclampsia and eclampsia. *Ceska Gynecol* 2002; 67(6): 365-71
13. Isler CM, Magann EF, Rinehart BK, Terrone DA, Bass JD, Martin JN. Jr. Dexamethasone compared with bethamethasone for glucocorticoid treatment of postpartum HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 80(3): 291-7
14. Von Hundelshausen B. Anesthesia and analgesia in Obstetrics. *Ther Umsch* 2002;59(12): 667-76
15. Talahashi H, Satoh T, Sakio H. Anesthesia for patient with HELLP syndrome; *Masui* 1996; 45(11): 1350-3
16. Briggs R, Char RS, Mercer B, Sibai B. Postoperative incision complications after cesarean section in patients with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynaecol* 1996; 175(4 pt 1): 893-6