



## HELLP Sendromu HELLP Syndrome

Dilek Acar<sup>1</sup>, Tuncay Yüce<sup>1</sup>, Elif Nazlı Çetindağ<sup>1</sup>, Ayşegül Alkılıç<sup>1</sup>,  
Erkan Kalafat<sup>1</sup>, Ruşen Aytaç<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

### ÖZET

HELLP sendromu intravasküler hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği ve trombosit düşüklüğü durumu olarak tanımlanmaktadır. %0,1 ile %0,8 oranında bir insidansı mevcuttur. Genetik yatkınlık durumunda risk artmaktadır. Ayrıca preeklampsinin aksine multipartite riski artıran bir durumdur. Tanısı HELLP sendromu tanımı da yer alan değerlerdeki değişimlerle konulmaktadır. Özellikle trombosit sayısı sınıflamalarda da kullanılmaktadır. Ayırıcı tanıda akılda bulunması gereken durumlar şiddetli preeklampsi, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura durumları ile ayırıcı tanısı yapılması gerekmektedir. Maternal olarak disemine intravasküler koagülasyon (DIC), plasenta dekolmanı, akut renal yetmezlik, pulmoner ödem, subkapsüler karaciğer hematomu, retina dekolmanı gibi komplikasyonlar ile karşılaşabiliriz. Tedavide ise şu an için önerilen hastanın stabilizasyonu, kan basıncı kontrolü ve magnezyum sülfat infüzyonu başlanması önerilmektedir. Daha sonra ise fetal hafta, fetal distress ve maternal distress açısından değerlendirilerek bu risklerin olması durumunda doğum düşünülmelidir. Eğer risk faktörleri negatif ve fetus 24 ile 34 hafta arasında ise steroid dozu tamamlanıp devamında doğum planlanmalıdır. Sonuç olarak HELLP sendromunun kesin tedavisi doğumdur. Steroid tedavisi ve diğer tedavi seçenekleri ile ilgili geniş randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** HELLP sendromu, tanı, sınıflama, komplikasyon, tedavi

### ABSTRACT

HELLP syndrome is characterized by hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia. With an incidence of 0.1%-0.8% it is known to be effected by genetic predisposition. Unlike preeclampsia multiparity increases the risk of HELLP syndrome. Diagnosis is made by the classic clinical triad. Thrombocyte counts are especially important for classification of the disease. When making a



diagnosis, severe preeclampsia, acute fatty liver of pregnancy, hemolytic uremic syndrome and thrombocytopenic thrombotic purpura should be always be kept in mind for differential diagnosis.

HELLP syndrome has several complications , including but not limited to; disseminated intravascular coagulopathy, acute renal failure, pulmonary edema, liver rupture and hematoma and retinal detachment. Suggested treatment modality consists, stabilization of blood pressure and magnesium sulfate infusion. Then evaluation of fetal status and planning delivery method and time if maternal status remains unstable. If prognosis seems favorable without urgent delivery and fetus can benefit from it, a course of betamethasone can be given to fetuses between 24 and 34 weeks of gestational age. The only and definite treatment of HELLP syndrome is delivering the baby. Suggested benefits of steroid therapy and other experimental treatments are still to be proven effective by large randomized controlled trials.

**Key words:** HELLP syndrome, diagnosis, classification, complication, treatment

## Giriş

İntravasküler hemoliz, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ve trombositopeni uzun yıllar boyunca şiddetli preeklampsi/eklampsili kadınlarda tanımlanmıştır<sup>1</sup>. Son 50 yılda araştırmacılar bu anormal bulguların varlığının kötü maternal sonuçlarla ilişkili olduğunu farketmişlerdir<sup>2,3,4</sup>. 1982 de Weinstein trombositopenik, anormal periferik kan yayması, anormal karaciğer fonksiyon testi bulguları olan 29 preeklampsi/eklampsili kadını incelediğinde bu laboratuvar bulgularının birlikteğinin ayrı bir olay olduğunu öngörmüştür ve bunu HELLP sendromu (H:hemoliz; EL:elevated liver enzymes; ve LP:low platelets) olarak tanımlamıştır<sup>82</sup>. Hemoliz, mikroanjiopatinin varlığı HELLP sendromu triadının temel taşıdır.

HELLP sendromu, periferik yaymada mikroanjiopati ile seyreden hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük trombosit düzeyi ile seyreden sendromun kısaltmasıdır<sup>1</sup>. Muhtemelen preklampsinin ağır bir formunu gösterir fakat iki hastalık arasındaki ilişki tartışmalıdır. HELLP sendromlu hastaların %15-20'inde önceden beri olan hipertansiyon ya da proteinüri yoktur. Bazı otörlere göre HELLP sendromu preeklamsiden farklı bir hastalıktır<sup>2,3,4</sup>. Fakat şiddetli preeklampsi ve HELLP sendromu karaciğerde infarkt, hemoraji ve rüptür gibi belirtiler gösterebilir. İnsidansı tüm gebeliklere bakıldığında %0,1-0,8 olmakla birlikte ciddi preeklampsi/eklampsili olan kadınların %10-20'sinde bu durum gelişir<sup>1</sup>.

Oranlarda da görüldüğü gibi HELLP sendromu nadir sayılmayacak bir görülme oranına sahiptir. Bu durum özellikle bu hastalığın yönetimi açısından araştırmacıları değişik

çalışmalara yönlendirmiştir. Bu çalışmalar ışığında HELLP sendromu yönetimini tekrar değerlendirdik.

## Risk Faktörleri

Gebenin daha önceki gebeliklerinde preeklamsi veya HELLP sendromu hikayesi olması risk faktörüdür. Aynı zamanda kız kardeşinde ya da ailede birinde HELLP sendromu hikayesi bulunması riski arttırmaktadır<sup>5</sup>. Bir çok genetik varyantın HELLP sendromu riskini artırdığı raporlanmıştır fakat klinik yönetimde rolü yoktur<sup>6</sup>. Preeklamsiden farklı olarak nulliparite HELLP sendromu için risk faktörü değildir<sup>7</sup>. Hastaların yarıdan fazlası multipardır.

## Patogenez

HELLP sendromunun patogenezi net değildir. Ciddi preeklampsinin bir formu olarak düşünüldüğünde; normal olmayan plasental gelişim ve fonksiyondan kaynakladığı söylenebilir. Bağımsız bir klinik tablo olarak düşünüldüğünde; preeklamsiye benzer şekilde anormal plasantasyon eşlik eder fakat preeklamsiden farklı olarak aşırı hepatik inflamasyon ve koagülasyon sisteminin aşırı aktivasyonu patogenezde rol alır<sup>6,8,9</sup>. Bir ciddi erken HELLP sendromlu kadının ele alındığı bir vaka sunumunda eculizumab, hedefe yönelik kompleman protein C5, tedavisi klinik iyileşmeyi sağladığı ve laboratuvar parametrelerinde 16 günde iyileşme olduğu izlenmiştir<sup>10</sup>. Yazarlar preeklamsi ya da HELLP sendromunun sistemik inflamatuvar bir bozukluk olduğu ve kompleman kaskadının anahtar elemanı olduğu hipotezine dayanarak bu tedaviyi düşünmüşlerdir, bu nedenle kompleman düzenleyici proteinlerinde mutasyon olması ciddi preeklamsi için risk oluşturmaktadır<sup>11</sup>.

HELLP sendromlu hastaların %2'sinden daha azında, altta yatan patolojinin fetal uzun zincirli 3-hidroksiasil CoA dehidrojenaz (LCHAD) eksikliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir<sup>12,13</sup>. Yayınlanan bir vaka serisinde, fetal LCHAD eksikliği olan 6 gebede ciddi maternal karaciğer hastalığı (HELLP ya da gebeliğin akut yağlı karaciğeri) gelişmiştir<sup>14</sup>. Bu komplikasyonlar büyük olasılıkla şans ya da tek başına maternal LCHAD eksikliği heterozigositesine bağlı değildir çünkü diğer etkilenmemiş fetusa sahip 3 gebelikteki annelerin komplike olmadığı izlenmiştir<sup>15</sup>.

## Klinik Prezantasyon

HELLP sendromu çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir. En sık semptom epigastrium ortasında hassasiyet ve karın ağrısı, karın sağ üst kadranda ağrısı ya da sternum altındaki ağrıdır<sup>16</sup>. Bir çok hasta bulantı, kusma ve halsizlik tarifler. Özellikle serum alanin aminotransferaz (AST) ve laktat dehidrojenaz (LDH) anlamlı yüksekliği olduğunda bu viral hepatit ve nonspesifik viral enfeksiyonla karışabilir<sup>17</sup>. Daha az görülen bulgu ve semptomlar ise baş ağrısı, vizüel değişiklikler, sarılık ve asittir. Viral hastalıkla birlikte olabilen karın ağrısı, bulantı, kusma ve halsizlik gibi yanıtıcı semptomlar atlandığında anne ölümü veya ciddi morbiditelerle sonuçlanabilir<sup>18</sup>. HELLP sendromlu hastaların bir kısmı mukozal yüzeylerden kanama, hematüri, peteşial hemoraji, ekimoz gibi trombositopeni ile ilişkili semptomlarla da başvurabilirler. Hipertansiyon (kan basıncının  $\geq 140/90$  mm Hg) ve proteinüri vakaların %85'in de görülür fakat bu bulgulardan biri ya da her ikisi ciddi HELLP sendromu olan kadınlarda bazen görülmeyebilir<sup>19</sup>.

**Tablo 1. HELLP Sendromu Olan Kadınlarda Semptom Ve Bulgular**

	Weinstein <sup>82</sup> (n=57)	Sibai ve ark <sup>74</sup> (n=509)	Martin ve ark <sup>20</sup> (n=501)	Rath ve ark <sup>75</sup> (n=50)
Sağ üst/epigastrik ağrı	86	63	40	90
Bulantı/Kusma	84	36	29	52
Baş ağrısı	Yok	33	61	Yok
Hipertansiyon	Yok	85	82	88
Proteinüri	96	87	86	100

Bulgu ve belirtiler tipik olarak 28-36. gebelik haftaları arasında görülür fakat ikinci trimester ve postpartum başlangıçta olasıdır. HELLP sendromu ile komplike olan 437 kadının yer aldığı 442 gebeliğe sahip tanımlayıcı bir seride vakaların %70'i doğumdan önce komplike olmuştur<sup>16</sup>. Bu hastaların ortalama olarak %80'i 37. haftadan önce tanı almıştır, %3'ten daha azında 17-20. gebelik haftaları arasında HELLP sendromu gelişmiştir. %30 hastada postpartum özellikle ilk 48 saat içinde gelişmekle birlikte bazen bu süre doğumdan sonra 7 güne kadar uzamaktadır. Postpartum HELLP sendromu gelişen hastaların %20'sinde antepartum preeklampsi izlenmiştir.

Ciddi maternal morbidite başlangıçta gelişebileceği gibi başlangıçtan kısa süre sonrada gelişebilir. Bunlar diisemine intravasküler koagülasyon (DIC), abrupsiyo plasenta , akut renal yetmezlik, pulmoner ödem, subkapsüler yada intraparakimal karaciğer hematomu ve retinal ayrılmalıdır<sup>16</sup>. Trombositopeniye bağlı kanama ise nadir bir bulgudur (Tablo1).

## **Başlangıç Zamanı ve Tanı Anındaki Maternal Durum**

HELLP sendromunun başlangıcı ve tanı anındaki hastanın klinik durumu karışıktır. Çeşitli çalışmalarda incelenen hasta gruplarının bir kısmı kliniğe ilk başvuruda bir kısmı preeklampsi için bekleme yaklaşımı ile izlenirken bir kısmı da postpartum dönemde anormal bulgular nedeniyle yakalanmıştır. Postpartum görülen vakalarda doğumdan önce preeklampsi olabileceği gibi preeklampsinin olmadığı vakalarda görülebilir. Postpartum dönemde ilk 48 saat ya da 3.günden sonra görülen vakalarda mevcuttur.

## **Tanı**

HELLP sendromunun tanısı (hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, düşük platelet düzeyleri) laboratuvar bulguları ile konur. Bu yüzden laboratuvar olarak<sup>19</sup>:

1. Tam kan sayımı, trombosit sayımı
2. Periferik yayma
3. AST, bilirubin
4. Ek olarak serum kreatinin düzeyi ve idrar protein/kreatinin oranı saptanmalıdır.

Aynı zamanda bu laboratuvar tetkikleri ikinci trimesterde ya da doğum sonrası ilk haftada yeni başlangıçlı hipertansiyon ve diğer karakteristik semptomları olan (sağ üst kadranda ağrısı/epigastrik ağrı, bulantı, kusma, yorgunluk, halsizlik) hastalarda da yapılmalıdır.

Gebe yada postpartum dönemde tipik laboratuvar kriterlerinin bir kısmına sahip olan hastalar parsiyel HELLP sendromu olarak tanımlanırlar<sup>7</sup>.

## **Sınıflandırma**

HELLP sendromu için 2 sınıflandırma sistemi bulunmaktadır. 1980'lerde Mississippi ve Tennessee Üniversite'lerinden 2 araştırmacı tarafından yapılmıştır<sup>4,19,43</sup>. TENNESSE sınıflamasında HELLP sendromu komplet ve inkomplet olarak 2'ye ayrılabilir ve diagnostik kriterler artmış LDH (>600 u/l) ile birlikte hemoliz, AST>70 ve trombosit sayısının <100.000 olarak alınmıştır.

Komplet HELLP sendromu her üç parametreyi içeren duruma, parsiyel HELLP sendromu ise bu üç bulgudan bir ya da ikisini içeren durum olarak tanımlanmıştır. MISSISSIPPI üçlü sınıflandırması HELLP sendromunu trombosit sayısına göre 3 gruba ayırır (Tablo 2).

**Tablo 2. HELLP Sendromunun Tanımlayıcı Kriterleri**<sup>4,19,43</sup>

HELLP sınıf	Tennessee sınıflaması	Mississippi sınıflaması
1	Trombosit $\leq$ 100 bin/dl AST $\geq$ 70 IU/l LDH $\geq$ 600 IU/l	Trombosit $\leq$ 50 bin/dl AST yada ALT $\geq$ 70 IU/l LDH $\geq$ 600 IU/l
2		Trombosit $\leq$ 100 bin/dl ve $\geq$ 50 bin/dl AST yada ALT $\geq$ 70 IU/l LDH $\geq$ 600 IU/l
3		Trombosit $\leq$ 150 bin/dl ve $\geq$ 100 bin/dl AST yada ALT $\geq$ 70 IU/l LDH $\geq$ 600 IU/l

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

## Laboratuvar Kriterleri

HELLP sendromu için kesin tanı kriterleri maternal komplikasyonları tahmin etmek için gereklidir. HELLP sendromu tanısı için aşağıdaki tüm laboratuvar kriterleri içermelidir<sup>16</sup>.

1. Periferik yaymada şistozitlerle( helmet cells) karakterize mikroanjiopatik hemolitik anemi, hemolizi destekleyen diğer bulgular indirekt bilirubin düzeyinde artış ve düşük haptoglobin düzeyi ( $\leq$ 25 mg/dL)
2. Trombosit sayısının  $\leq$  100.000 olması
3. Total bilirubin düzeyinin  $\geq$ 1.2 mg/dl olması
4. Serum AST düzeyinin  $\geq$ 70 olması (bazı araştırmacılar AST yerine ALT ya da birlikte değerlendirilmesini önermekte fakat AST karaciğer hücre nekrozu ve eritrosit hemolizinin en iyi göstergesidir).

Yükselmiş LDH düzeyleri HELLP sendromunun laboratuvar tanı kriterleri içine karaciğer hastalığı ve hemoliz için özgün olmayan bir bulgu olduğu için dahil edilmez. Yukarıda da

bahsedildiği gibi tüm laboratuvar kriterlerine sahip olmayan kadınlar parsiyel HELLP sendromu olarak düşünülür ve bu hastalar tüm kriterleri kapsayan HELLP sendromuna doğru ilerler.

HELLP sendromunda tanısız laboratuvar kriterleri konusunda net bir fikir birliği yoktur. Uygun alternatif sınıflandırma Mississippi sınıflandırmasıdır<sup>20,21,22</sup>.

1. Dökümanite edilmiş yüksek LDH düzeyi ve progresif anemi
2. Hepatik disfonksiyon LDH>600 IU/L, yüksek karaciğer enzimleri AST≥40 IU/L, ALT≥40 IU/L ya da her ikisi
3. Trombosit sayısının ≤150.000/mm<sup>3</sup> olması trombositopeni olarak tanımlanır. HELLP sendromu trombosit sayımına göre 3 gruba sınıflandırılabilir. Class 1 HELLP sendromu trombosit sayısı <50 bin /mm<sup>3</sup> altında, Class 2 HELLP sendromu trombosit sayısının 50-100 bin /mm<sup>3</sup>, Class 3 HELLP sendromu ise trombosit sayısının 100-1500 bin /mm<sup>3</sup> olması olarak tanımlanır.

**Tablo 3. HELLP Sendromu Tanısında Ayırıcı Tanı**

Gebelikle ilişkili hastalıklar	Benign trombositopeni Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
Gebelikle ilişkili olmayan hastalıklar	Viral hepatit Kolanjit Akut pankreatit Gastrit Gastrik ülser Yukarı üriner sistem enfeksiyonu
Trombositopeni	Immun trombositopeni Folat eksikliği
HELLP sendromunu taklit eden nadir hastalıklar	Antifosfolipit sendrom Sistemik lupus eritematozus Hemolitik üremik sendrom Trombotik trombositopenik purpura

## Ayırıcı Tanı

HELLP sendromu gebeliği komplike eden diğer hastalıklarla karışabilmektedir. Bunlar gebeliğin akut yağlı karaciğeri, gastroenterit, hepatit, apandisit, mesane hastalıkları, immün trombositopeni(ITP), lupus antifosfolipid sendromu, hemolitik üremik sendrom(HÜS), trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve alkolik olmayan karaciğer hastalığıdır<sup>19,20,21,22</sup>.

Gebelikte karaciğer hastalığı geçiren 46 kişilik bir olgu serisinde başvuruların %70'inde akut yağlı karaciğer, %15 'inde HELLP sendromu olduğu raporlanmıştır<sup>23</sup>. Karaciğerin komplike olduğu hastaların çoğunun gebelikle ilişkili olmadığı görülmüştür (Tablo 3).

## Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri

HELLP sendromu ile gebeliğin akut yağlı karaciğeri aynı haftalarda ortaya çıkabilmesi ve benzer klinik semptomlar vermesi nedeniyle birbirinden ayırmak zordur fakat iki hastalık arasındaki farklılıkları bilmek önemlidir. Akut yağlı karaciğer ile komplike olan kadınlar hızlı bir şekilde karaciğer yetmezliğine, kanama bozuklukları, ensefalopatiye girerler. Ek laboratuvar tetkikleri yardımcı olabilir. Protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında (APTT) uzama, ciddi hipoglisemi, artmış kreatinin düzeyi gibi bulguların akut yağlı karaciğerde görülme sıklığı HELLP sendromundan daha fazladır. Akut yağlı karaciğer ile komplike olan kadınların çoğu HELLP sendromlu kadınlardan daha fazla olarak kalıtsal yağ asitlerinin mitokondrial beta oksidasyon defekti, uzun zincirli 3 hidroksi açıl koenzim A dehidrojenaz eksikliği, kısa zincirli açıl koenzim A dehidrojenaz eksikliği, karnitin palmitoiltransferaz 1 eksikliği gibi kazanılmış defektlere sahiptir<sup>12,13,15,24,25</sup>. Bu ayırıcı tanı için tipik bulgu değildir. Tanısal karaciğer biyopsisi sıklıkla yapılmaz çünkü klinik tanı sıklıkla yapılabilmekle birlikte bunun hastalığın yönetimine etkisi yoktur.

## Trombotik Mikroanjiopati

Trombositopeni, anemi, renal yetmezlik geç gebelikte oluşabileceği gibi aynı zamanda TTP VE HÜS'de ortaya çıkabilecek bulgulardır<sup>20,26,29</sup>. TTP ve HÜS şiddetli trombositopeni, şiddetli anemi ve yükselmiş LDH düzeyi ve AST'de minimal yükseklik olan tüm gebe kadınlarda düşünülebilir<sup>30</sup>. TTP ve HÜS, şiddetli preeklamsi ve HELLP sendromu arasındaki ayrımı yapılması terapötik ve prognostik nedenlerden dolayı önemlidir. Klinik ve histolojik yapıların benzer olmasından dolayı kesin tanıyı koymak sıklıkla zordur ayrıca bunlar eş zamanlı olarak ortaya çıkabilir.



Başlangıç zamanı ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. TTP nin başlangıç zamanı HELLP sendromunun ve preeklamsinin başlangıç zamanına göre daha erken gebelik haftalarında olabilmektedir. Gebelikte ortaya çıkan TTP'nin %12'si ilk trimesterde, %56'sı ikinci trimesterde, %33'ü postpartum ve 3.trimesterde başlamakta olup, preeklamsi ve HELLP sendromu 20.gebelik haftasından önce gelişmez ve bir çok vaka 3.trimesterde tanı alır<sup>31</sup>. Hemoliz, trombositopeni, karaciğer bozukluklarından önce hipertansiyon ve proteinüri hikayesi preeklamsi tanısı için destekleyici bulgulardır.

Laboratuvar çalışmaları TTP/HÜS ve HELLP sendromunu birbirinden ayırmak için yardımcıdır ve çoğunlukla koagülasyon anormallikleri bu hastalıklarda birbirinden farklıdır.

- HELLP sendromu sıklıkla trombositopeni ile prezente olmasının yanında şiddetli vakalarda PT ve APTT'nin uzadığı, faktör V ve faktör VIII'in azaldığı dissemine intravasküler koagulopati (DIC) tablosuyla olabilmektedir. Zıt olarak TTP ve HÜS trombosit tüketimi ile izoledir bu yüzden trombositopeni görülebilir fakat diğer bulgular izlenmez.
- Periferik yaymadaki şistozit yüzdesi TTP'de %2-5'de, HELLP sendromunda %1'den daha az görülür<sup>30</sup>.
- Von willebrand faktör ayırıcı proteaz aktivitesinin (ADAMTS-13) %5'in altında olması TTP'de %33-100 oranında görülmekle birlikte HELLP sendromu ve HÜS'te bu nadir ya da hiç görülmemektedir<sup>30,32</sup>.
- Yüksek LDH düzeyi ile ılımlı AST yüksekliği sıklıkla HELLP sendromundan daha çok TTP ile birlikte izlenir.

## Yönetim

### Başlangıç

Tanı doğrulandıktan sonra ilk olarak annenin durumu stabilize edilmeli fetal durum değerlendirilmeli ve doğumun ne zaman gerçekleşeceğine karar verilmelidir. 34. gebelik haftasından küçük gebeliklerde, anne stabil değilse perinatoloji uzmanına konsulte edilmelidir.

Antihipertansif ilaçlar ciddi hipertansiyonu tedavi etmek için kullanılmalıdır. Hipertansiyon sıklıkla labetalol, hidralazin, nifedipin ya da daha şiddetli vakalarda sodyum nitroprusid ile kontrol altına alınabilir<sup>1</sup>. Antihipertansif tedaviye yaklaşım preeklamsi ile benzerdir. Magnezyum sülfat intravenöz olarak doğumda ya da doğum öncesinde konvülsiyonları engellemek ve 24-32 haftalar arasında fetal nörogelişimi korumak için verilir.

### **Doğum Zamanı**

Tedavinin dayandığı esas nokta doğumdur. Doğum tedavi için en efektif ve küratif yöntemdir. Uzmanlar arasındaki fikir birliği maternal stabilizasyondan sonra doğum savunulur.

1. 34 hafta gebelik
2. Güven vermeyen fetal iyilik testleri (Biyofizik profil, NST)
3. Şiddetli maternal hastalık varlığı, multiorgan disfonksiyon, DIC, karaciğer infarktı ve hemorajisi, pulmoner ödem, renal yetmezlik, plasenta dekolmanı

### **Bekleme Yaklaşımının Rolü**

HELLP sendromlu hastalar hangi gebelik haftasında olursa olsun ekspektan yaklaşım düşünülmez, gözlemsel olarak 48 saatten fazla bu yaklaşım düşünülmemelidir. HELLP sendromlu hastaların klinik durumu progresif ve sıklıkla ani kötüleşme ile karakterizedir. Bekleme yaklaşımının sonuçları ile çok az sayıda yayın vardır. Bu çalışmalarda HELLP sendromundaki laboratuvar anormalliklerinin tersine döndüğü hasta grupları bekleme yaklaşımı ile izlenmiş ve ciddi maternal komplikasyon dikkatli maternal monitorizasyon ve zamanında müdahale ile en aza indirgenmiştir. Ekspektan yaklaşımın amacı neonatal mortalite ve morbiditeyi iyi hale getirmektir. Ekspektan yaklaşımın perinatal sonuçları iyileştirmede kortikosteroid kullanımını takip ederek doğurtulan gebeliklerle karşılaştırıldığında kanıtlanmış bir yararı yoktur ve herhangi maternal bir faydası yoktur. Aşağıdaki çalışmalar bizim bu yaklaşımımızı doğrulamaktadır:

- İnvaziv monitorizasyon altında volüm genişletici ve vazodilatatör tedavisi alan 34 hafta ve altı gebeliğe sahip 128 HELLP sendromlu gebenin ele alındığı bir çalışmada; 22/128 (%17)'sinde 48 saat içinde doğum gerekli görülmüş, geri kalan hastalarda ortalama gebeliği uzatma süresi 15 gün olarak izlenmiştir<sup>34</sup>. Her ne kadar maternal mortalite ve ciddi morbidite izlenmese de hastaların yarısından çoğu (55/102) laboratuvar

parametrelerinde geri dönüş ile bekleme yaklaşımını tamamlamış olup, 11 fetal ve 7 neonatal ölüm izlenmiştir.

- Diğer bir çalışmada ise 35 hafta altı 41 HELLP sendromlu gebe izlenmiştir<sup>35</sup>. Hastaların %34'de (14/41) 48 saat içinde doğum gerçekleşmiş, geri kalan hastaların ortalama gebeliği uzatma süresi 3 gün olarak izlenmiştir ve hastaların yarısından çoğunda laboratuvar bulgularında iyileşme saptanmıştır<sup>35</sup>. 10 fetal ölüm izlenmiştir.

### **34 Hafta Altı Gebelikler**

Eğer maternal ve fetal durum güven vericiyse 34 hafta altı HELLP sendromu ile komplike olmuş gebeliklerde doğumdan önce steroid uygulaması önerilir<sup>19,33</sup>. Ancak doğumun 48 saat gecikmesini hastalığın hızlıca ilerleyebileceği göz önüne alındığında çok önerilmemektedir (Tablo 4).

### **Trombosit Transfüzyonu için Endikasyonlar**

Trombositopenik olup aktif olarak kanayan hastalara trombosit transfüzyonu yapılmalıdır. Trombosit transfüzyonu 20.000/mm<sup>3</sup> altındaki trombosit sayısı olan gebelerde doğum esnasında aşırı kanamayı önlemek için gereklidir. Trombosit transfüzyonu için eşik değer tartışmalı olmakla birlikte bu hastaya ait spesifik faktörlere bağlıdır ve hematoloj konsültasyonu önerilir. Eğer sezeryan ile doğum planlanıyorsa trombosit transfüzyonu gerekli olabilir. Bazı çalışmalara göre önerilen ameliyat öncesi trombosit düzeyi 40-50 bin/mm<sup>3</sup> üzerinde olmalıdır<sup>19</sup>. Fakat minimum trombosit sayısı nöroaksiyel prosedür öncesi tartışmalıdır ve trombosit konsatrasyonu ile ilgili diğer faktörlere bağlıdır.

### **Doğum Şekli**

Eylemdeki hasta için, membranlar rüptüre olup, prezente olan kısmın baş olduğu hastalarda gebelik haftasına bakılmaksızın vajinal doğum önerilir. Serviksin uygun olduğu 30-32 hafta arası gebelerde doğum indüksiyonu yapılabilir. Sezeryan doğum obstetrik endikasyonlarda (makat prezentasyon, güven vermeyen fetal durum) önerilir. Eğer serviks doğum indüksiyonu için uygun değilse en az 30-32 hafta gebelikler için sezeryan ile doğum tercih edilir özellikle fetal durum riske atılmayacak kadar ciddi ise (IUGR, oligohidramnios, plasenta dekolmanı) servikal olgunlaştırıcı ajanlarla doğum indüksiyonu genellikle yüksek başarısızlık oranına

sahiptir ve sıklıkla süreyi uzatarak anne ve fetusun HELLP sendromunun şiddetli etkilerine maruz kalmasını neden olur.

Subfasyal ve kesi yeri hematomu riskinin bu kadınlarda yüksek olması nedeniyle bazı cerrahlar sezeryan sonrası subfasyal dren koyar veya kesi yerini postoperatif ilk 48 açık bırakılabilir<sup>4</sup>.

### **Anestezi/Analjezi**

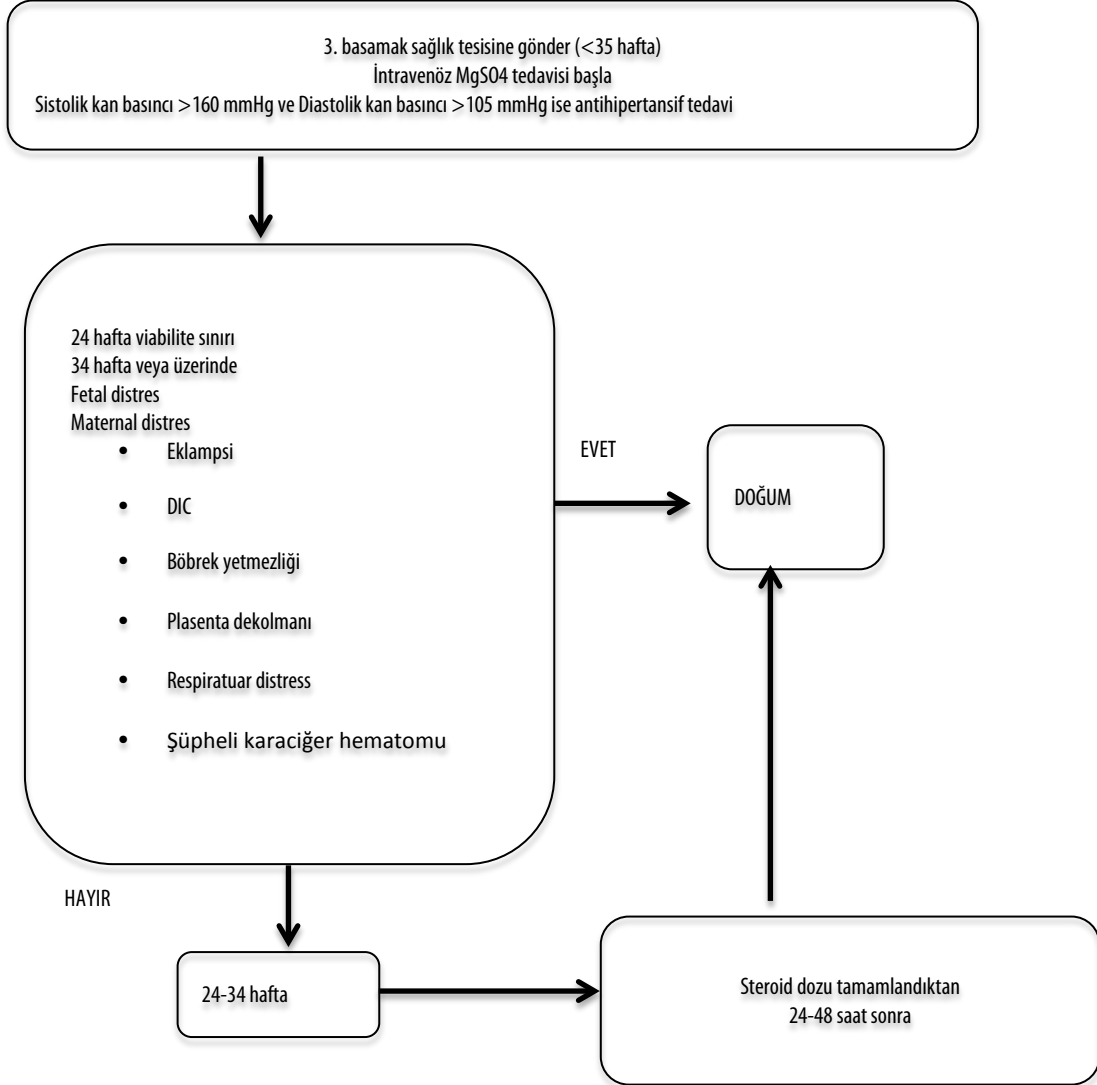
İntravenöz uygulanan opioidler maternal kanama riski yapmadan ağrıyı azaltabilir, intramuskuler, nöroaksiyel katater yerleşimini takiben nöroaksiyel anestezi, pudental sinir bloğu yapılarak da uygulanabilir. Pudental blok yapılırken hematoma riskine dikkat edilmelidir. Epidural anestezi trombosit düzeyi 75.000/mm<sup>3</sup>'den az ise kontrendikedir. Genel anestezi tercih edilmelidir.

### **HELLP Sendromu Tedavisinde Dekametazon Tedavisinin Yeri**

HELLP sendromu steroidlerle tedavi edilmez. Başlangıçtaki gözlemsel çalışmalar ve küçük randomize çalışmalar steroid kullanımının laboratuvar ve klinik parametrelerde hızlı iyileşme sağladığını öne sürmüştür<sup>36,39</sup>. Bu bulgular iyi randomize edilmiş, çift kör placebo kontrollü çalışmalarla desteklenmemiştir<sup>40,41</sup>.

İlk çalışmada 20 hafta üstü HELLP sendromu ile komplike olmuş 132 kadına (60 antepartum, 72 postpartum) deksametazon (10 mg iv 12 saatte bir doğuma kadar ve doğumdan sonra 3 ek doz) ya da placebo verilmiştir. Postpartum kadınlar sadece postpartum dozları ya da placebo olarak ayrılmıştır. Total trombosit sayımı 100.000/mm<sup>3</sup>, AST>70, LDH>600 olan hastalar çalışmaya kabul edilmiştir. Çalışmadaki major bulgular;

- Dekametazonun toplam hastanede kalış süresini azaltmadığı, toplam transfüze edilen trombosit ve taze donmuş plazma oranını ve maternal komplikasyon oranını azaltmadığı izlenmiştir.
- Tedavi ile laboratuvar parametrelerinde iyileşme süresi kısaltmamıştır.
- Alt grup analizi yapıldığında şiddetli HELPP sendromu olan hastalarda (trombosit<50.000/mm<sup>3</sup>) deksametazon kullanımı kontrol grubuna göre trombosit sayısında daha hızlı iyileşme ve hastanede kalma süresi daha kısa olarak izlenmiştir.

**Tablo 4. HELLP sendromu yönetimi**<sup>19</sup>

İkinci çalışmada 114 HELLP sendromlu postpartum kadın ele alınmıştır. Bir gruba 10 mg deksametazon ya da diğer gruba plasebo verilmiştir<sup>41</sup>. Deksametazon kullanımının postpartum iyileşmeyi hızlandırmadığı plasebo ile ilaç grubu arasında laboratuvar ve klinik parametreler, hastanede kalış süresi, maternal komplikasyonların sıklığı, kurtarma tedavisi arasında farklılık olmadığı izlenmiştir.

Ülkemizden yapılan bir çalışmada 27 HELLP vakası steroid alan ve almayan olarak iki gruba ayrıldı. Steroid alan grupta laboratuvar parametrelerindeki düşme anlamlı olarak daha fazla idi. Ayrıca kan ürünü replasman ihtiyacında istatistiksel olarak daha az saptandı<sup>83</sup>.

Ek olarak 11 çalışmanın ele alındığı Cohrane'in yayınladığı review'de HELLP sendromlu hastalarda kortikosteroid kullanımı plasebo/tedavisiz grup ile karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında maternal ölüm, ciddi maternal morbitide, perinatal/infant ölüm oranı arasında farklılık saptanmamıştır. HELLP sendromuna eşlik eden bozulmuş laboratuvar bulgularının düzelmesinde yüksek doz deksametazonun (10 mg iv x2) antenatal kullanımının yararlı olduğu gösterilmiştir. Antenatal uygulanan steroidler doğumdan sonraki laboratuvar bulgularındaki bozulmayı engellemez ancak postpartum steroid kullanmaya devam eden hastalarda bozulmuş laboratuvar değerleri hızlı düzelir. Antepartum tedavide intravenöz(iv) deksametazon intramüsküler (im) betametazona göre daha etkin sonuçlar vermektedir. Maternal trombosit sayısının steroid ile yükselmesi epidural anestezi için olanak sağlar.

Tüm bu sonuçlara rağmen bazı araştırmacılar deksametazon kullanımını trombosit sayısı <100.000/mm<sup>3</sup> olan hastalarda kendi klinik deneyimlerine, çoklu gözlemsel çalışmalara ve küçük randomize çalışmalara dayanarak önermektedirler<sup>43</sup>. Steroid kullanımının küçük randomize çalışmalarda laboratuvar ve klinik bulgularda hızlı iyileşme sağladığı özellikle trombosit sayısında iyileşme başta olmak üzere bazı parametrelerde düzelme olduğunu öne sürsede daha geniş randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **Hepatik Komplikasyonların Yönetimi**

### **Hepatik Hematom ve Rüptür**

HELLP sendromu glisson kapsülünün altına kanama sonucu hepatik rüptür ile komplike olabilir<sup>16,44,46,47</sup>. Rüptüre komşu alandan alınan karaciğer biopsisinde periportal hemoraji, fibrin depozitleri ve nötrofilik infiltrasyon izlenir bunlar hepatik preeklamsi için destekleyici bulgulardır<sup>16</sup>. Hematom baskılanabilir ya da rüptüre olup intraperitoneal kaviteye

kanayabilir. Hepatik hematoma nadiren HELLP sendromu ya da preeklamsi yokluğunda da oluşabilir<sup>48</sup>.

Hepatik hematoma gelişen kadınlarda tipik olarak epigastrik ağrı, şiddetli trombositopeni, omuz ağrısı, bulantı ve kusma gelişir<sup>44</sup>. Hepatik rüptür gelişirse batında hemoperitoneum gelişir ve sonra aniden şok gelişir. Aminotransferazlar sıklıkla yükselir ve 4000-5000 IU gibi değerler sıklıkla izlenir. CT, MR gibi görüntüleme yöntemleri bu tür lezyonları belirlemede ultrasonografiden daha güvenilirdir<sup>44</sup>. Sınırlanmış hematoma varlığında gerektiğinde hasta kan ve sıvı replasmanı ile desteklenmelidir. Eğer hematoma boyutu stabil seyrediyorsa ve hastanın laboratuvar bulguları düzelme eğiliminde gidiyorsa hasta ayaktan takip olmak üzere taburcu edilebilir. Hematomun tamamen kaybolması aylar alabilir<sup>44</sup>.

Hemodinamik olarak stabil olan hepatik rüptürlü hastalarda perkütan hepatik arter embolizasyonu ilk tercih tedavi olarak düşünülebilir<sup>49,50</sup>. Hemodinami stabil değilse, persistan kanama, artan ağrı, hematoma büyüme varlığında cerrahi yaklaşım düşünülebilir<sup>51</sup>. Karaciğer cerrahisinde deneyimli ekibe konsültasyonu yapılmalıdır<sup>52</sup>. Operatif yaklaşım packing, drenaj, hepatik arter ligasyonu ya da etkilenmiş karaciğer alanının rezeksiyonunu içerir. Tüm bunlara rağmen devam eden hemoraji durumunda rekombinant FVIIa verilebilir<sup>53</sup> ve karaciğer transplantasyonu yayınlanan vaka raporlarında<sup>53,57</sup> başarılı bulunmuştur. Hayatta kalmayı başaran hastalarda hepatik sekel izlenmemiştir.

### **Hepatik İnfarkt**

HELLP sendromunda hepatik infarkt nadir görülür ve genellikle altta yatan prokoagülan duruma özellikle antifosfolipid sendromuna bağlıdır<sup>58,62</sup>. Klinik bulgular yüksek serum aminotransferaz düzeyleri (1000-2000 IU ya da daha yüksek), sağ üst kadranda ağrı ve ateştir. Hemorajiyi takiben infarkt gelişebilir. Tanı bilgisayarlı tomografi (BT) ya da magnetik rezonans inceleme (MRI) ile konur.

### **Şüpheli Hepatik Hematom ve İnfarkt**

Serum aminotransferazlarındaki anlamlı yükseklik komplike olmamış HELLP sendromu için tipik bir bulgu değildir. Bu durum hepatik infarkt, subkapsüler hematoma, viral hepatit gibi durumlarda da izlenebilir.

Görüntüleme tetkikleri BT, MRI gibi görüntüleme tetkikleri hepatik infarkt, hematoma, rüptür gibi ani ciddi sağ üst kadran ağrısı, omuz ağrısı, boyun ağrısı hipotansiyon ile prezente olan durumlarda faydalı yöntemlerdir<sup>44,45</sup>. Bu tür semptomları tarifleyen 33 HELLP sendromlu gebenin ele alındığı bir vaka serisinde karaciğer görüntülemesi ile 15 hastada (%45) anormal bulguları ortaya çıkarmıştır<sup>44</sup>. En sık rastlanan bulgu subkapsüler hematoma ve intraparakimial hemorajidir.

### **Postpartum Dönem**

Doğumdan sonra hastalara en az 48 saat yakın monitorizasyon yapılmalıdır. Vital bulgular, sıvı alımı, idrar çıkışı, pulse oksimetre, laboratuvar değerleri sıkı takip edilmelidir. Magnezyum sülfat infüzyonu en az 48 saat devam etmeli, kan basıncı 160/105 mmHg olacak şekilde antihipertansif ajanlar kullanılmalıdır. Hastaların büyük çoğunluğu ilk 48 saat içinde düzelmeye gösterir.

Laboratuvar değerleri doğumu takiben başlangıçta daha da kötüleşebilir. Postpartum gidişatı değerlendirmek için 158 HELLP sendromlu gebe üzerinde yapılan çalışmada trombosit düzeylerinde azalma doğum sonrası 24-48 saat devam etmiştir<sup>20</sup>. Serum LDH düzeyleri genellikle postpartum 24-48 saat içinde pik yapmıştır. İyileşen tüm hastalarda 100.000/mm<sup>3</sup> üzerindeki trombosit sayısına spontan olarak postpartum 6. günde ya da trombosit düzeyi en alt düzeyde ise 72 saatte ulaşılır. Trombosit sayısında yükselme ve LDH düzeyinde düşme eğilimi komplikasyon yokluğunda postpartum 4 günde görülür<sup>63</sup>.

DIC, trombosit <20.000/mm<sup>3</sup>, renal disfonksiyon, asit gibi şiddetli hastalık bulguları olan hastalarda iyileşme gecikebilir<sup>19,64</sup>. Bu hastalarda sıklıkla pulmoner ödem ve renal yetmezlik gelişme riski vardır.

Postpartum başlangıçlı HELLP sendromuna karşı dikkatli olunmalıdır. Hastaların çoğunda birkaç saatten bir haftaya kadar uzayabilirken büyük çoğunluğunda ilk 48 saat içinde HELLP sendromu gelişebilir.

### **Sonuç ve Prognoz**

HELLP sendromu ölümcül seyreden çeşitli maternal morbiditelere sebep olur. Şiddetli morbidite riski artan çeşitli maternal semptomlar ve laboratuvar anormallikler ile kolerebilir<sup>43</sup>.



## Maternal Sonuçlar

Doğumu takiben maternal semptomlar 48 saat içinde düzeler fakat uzun süreli de kalabilir. HELLP sendromu için maternal sonuçlar genellikle iyi olabilmekle birlikte, ciddi komplikasyonlarda görülebilmektedir. %1 maternal ölüm riski vardır. 437 HELLP sendromlu gebenin ele alındığı bir tersiyer merkezde şu komplikasyonlar izlenmiştir<sup>16</sup>.

- Disemine intravasküler koagülasyon (DIC) %21
- Plasenta dekolmanı %16
- Akut renal yetmezlik %8
- Pulmoner dem %6
- Subkapsüler karaciğer hematomu %1
- Retina dekolmanı %1

Ek olarak; hastaların %55'inde kan ve kan ürünleri transfüzyonu gerekmiş, %2'sinde major abdominal kanama nedeniyle laparotomi yapılmış, 4 hastada (%1) ise mortalite grlmştir. Bu komplikasyonlar birbirinden bağımsız değildir, abrupsiyo plasenta sık rastlanan obstetrik patoloji olan DIC'in etiyolojisinde yer alır ve akut renal yetmezliği indükleyebilir. Akut renal yetmezlik pulmoner ödeme neden olabilir. Postpartum başlangıçlı HELLP sendromunda renal yetmezlik ve pulmoner ödem riski artmıştır.

Erişkin respiratuar distres sendromu, sepsis, stroke gibi ek komplikasyonlar diğer vaka serilerinde raporlanmıştır<sup>7,21</sup>. Trombositopenik hastalarda kanama ve hematoma ikincil olarak kesi yeri enfeksiyonları izlenmiştir. Her ne kadar postpartum dönemde AST, LDH, konjuge bilirubin gibi karaciğer fonksiyon testleri normale dnsede, yayınlanmış bir raporda total bilirubin düzeyinin postpartum 3-101 ay sonra bile 11 hastada (%20) yüksek olduğu izlenmiş<sup>65</sup>. HELLP sendromunda renal yetmezlik olsun ya da olmasın uzun dönem renal fonksiyon etkilenmez<sup>66,67</sup>.

## Fetal/Neonatal Sonuçlar

Fetal/neonatal sonuçlar ve uzun dönem sonuçlar doğumdaki gebelik haftası ve doğum ağırlığına bağlıdır<sup>73,81</sup>. Maternal laboratuar parametreleri fetal mortaliteyi tahmin etmez. Sıklıkla prematürite izlenir (%70) ve doğumların %15'i 27.haftadan öncedir<sup>73</sup> ayrıca IUGR ve abrupsiyo plasentanın sekeli olarak komplike olabilir<sup>74</sup>. Perinatal mortalite %7-20

arasındadır. Perinatal ölümün başlıca sebepleri IUGR, prematürite, abrupsiyo plasentadır<sup>19</sup>. Maternal hipertansiyon, IUGR, prematüriteye bağlı anemi, trombositopeni ve lökopeni izlenir<sup>75</sup>. Maternal HELLP sendromu fetal/neonatal karaciğer fonksiyonunu etkilemez.

**Tablo 5. HELLP Sendromu Sonrası Gebelik Sonuçları**

	Normotansif Kadınlar(n)	Gebeler (n)	HELLP (%)	Preklampsi (%)
Sibai ve ark. <sup>68</sup>	139	192	3	19
Sillivan ve ark. <sup>29</sup>	122	161	19	23
Van Pampus ve ark. <sup>35</sup>	77	92	2	16
Chames ve ark. <sup>69</sup>	40	42	6	52

### Sonraki Gebeliklerde Rekürrens

HELLP sendromunun tekrarı ile ilgili toplanan bilgiler az olmakla birlikte hastalığın insidansından daha az gibi görünmektedir. HELLP sendromunun tekrarlama riski azdır (%2-6), fakat preeklamsinin sonraki gebelikte gelişme riski yüksektir (>%20), hatta ikinci trimesterde HELLP sendromu geçiren kadınlarda gelişme riski daha yüksektir (>%50).

- HELLP sendromu hikayesi olan 400 gebeyi kapsayan 3 çalışmada rekürrens oranının %2-6 arasında olduğu izlenmiştir 68,70. Bununla birlikte rekürrens çoğunlukla parsiyel HELLP sendromlu vakalarda %24-24 olarak raporlanmıştır<sup>29,71</sup>.
- Nadir birkaç vakada sonraki gebelikte tekrarlayan hepatik rüptür belirtilmiştir<sup>46,72</sup>.

HELLP sendromu hikayesi olan bir kadın sonraki gebeliğinde preeklampsi geliştirme açısından yüksek risk altındadır<sup>68,69,71</sup>. 152 HELLP sendromu hikayesi olan kadının ele alındığı bir çalışmada 212 takip eden gebelikte normotansif kadınların %19'unda, altta yatan hipertansiyon hikayesi olan hastaların %75'inde preeklampsi gelişmiştir<sup>68</sup>. Diğer çalışmada 2.trimester HELLP sendromu hikayesine sahip 48 hasta ve takip eden 62 gebelik ele alınmış, preeklamsinin 52 normotansif hastanın 27 sinde (%52), kronik hipertansiyonlu 10 hastanın 7 sinde (%70) geliştiği izlenmiştir (Tablo 5).

## Korunma

Tekrarlayan HELLP sendromunu engelleyen tedavi yoktur, bununla ilgili bilgiler sınırlıdır. Preeklampsiyi önlemek için kullanılan düşük doz aspirin tedavisi ayrı olarak tartışılmalıdır.

## Yönetim Önerileri

1. Tanı doğrulandıktan sonra ilk adım olarak anne stabilize edilmeli, fetal durum değerlendirilmeli hemen doğumun gerçekleşip gerçekleşmeyeceği değerlendirilmeli, ciddi hipertansiyon varlığında antihipertansif ajanlarla tedavi edilmeli ya da konvülsiyonları önlemek için, 24-32 gebelik haftasında ise fetal/neonatal nöron koruyucu etki için magnezyum sülfat başlanmalıdır.
2. HELLP sendromu DIC, pulmoner ödem, akut renal yetmezlik, karaciğerde hemoraji, infarkt, abrupsiyo plasenta gibi multiorgan disfonksiyonlarla komplike ise ya da fetal durum güven vermiyorsa gebelik haftasına bakılmaksızın hemen doğum gerçekleştirilmelidir.
3. 34. haftanın üzeri gebeliklerde bekleme yaklaşımı beklemek yerine doğum tercih edilmelidir (Grade1c). Bu popülasyonda HELLP sendromunun getirdiği risklerden dolayı prematürite daha önemlidir.
4. 34 hafta altı gebeliklerde, maternal ve fetal durum stabil ise doğumu fetal akciğer gelişirici kortikosteroid uygulamasından sonra doğum bekleme yaklaşımı ya da acil doğum tercih edilebilir (Grade 2c). Bazı hasta gruplarında bekleme yaklaşımıyla laboratuvar anormallikleri düzelse, dikkatli monitorizasyon altında ciddi maternal komplikasyonlar nadir görülmektedir. Perinatal sonuçlar bekleme yaklaşımı sonucundan iyi olmamaktadır.
5. 30-32 haftadan daha küçük uygun kıvamda olmayan serviksiz sahip gebeliklerde, uzun indüksiyon süresinden kaçınmak için sezeryan ile doğum tercih edilir (Grade 2c).
6. HELLP sendromu tedavisi için kortikosteroid önerilmez (Grade1 b). Dekametazon laboratuvar bulgularının düzelmesini iyileştirmediği gibi maternal komplikasyonları da azaltmaz. Steroid kullanımı küçük randomize çalışmalarda laboratuvar ve klinik bulgularda hızlı iyileşme sağladığı öne sürülsede daha geniş randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Sonuç

Sonuç olarak; HELLP sendromu üzerinde yapılan bir çok çalışma, mortalite ve morbiditesi yüksek olan bu durumun yönetiminde büyük değişiklikler yaratmamıştır. Özellikle steroid uygulamasının üzerinde duran ve etkin olduğunu söyleyen çalışmalar olsada halen rutin öneriler arasında yer almamaktadır.

## Referanslar

1. Stone JH. HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *JAMA*. 1998;280:559-62
2. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155:501-9.
3. Reubinoff BE, Schenker JG. HELLP syndrome--a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count--complicating preeclampsia-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 1991;36:95-102
4. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162:311-6.
5. Lachmeijer AM, Arngrímsson R, Bastiaans EJ, Frigge ML, Pals G, Sigurdartottir S et al. A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands. *Eur J Hum Genet*. 2001;9:758-64
6. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;166:117-23
7. 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;175:460-64
8. Benedetto C, Marozio L, Tancredi A, Picardo E, Nardolillo P, Tavella AM et al. Biochemistry of HELLP syndrome. *Adv Clin Chem*. 2011;53:85-104.
9. Jebbink J, Wolters A, Fernando F, Afink G, van der Post J, Ris Stalpers C. Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome - a review. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822:1960-69
10. Burwick RM, Feinberg BB. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta*. 2013;34:201-3.
11. Salmon JE, Heuser C, Triebwasser M, Liszewski MK, Kavanagh D, Roumenina L et al. Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: a genetic analysis of the PROMISSE cohort. *PLoS Med*. 2011; 8:e1001013.

12. Yang Z, Yamada J, Zhao Y, Zhao Y, Strauss AW, Ibdah JA. Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancies complicated by liver disease. *JAMA*. 2002;288:2163-6.
13. Yang Z, Zhao Y, Bennett MJ, Strauss AW, Ibdah JA. Fetal genotypes and pregnancy outcomes in 35 families with mitochondrial trifunctional protein mutations. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187:715-20.
14. Wilcken B, Leung KC, Hammond J, Kamath R, Leonard JV. Pregnancy and fetal long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Lancet*. 1993;341:407-8.
15. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med*. 1999;340:1723-31.
16. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salam M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:1000-6.
17. Catanzarite VA, Steinberg SM, Mosley CA, Landers CF, Cousins LM, Schneider HM. Severe preeclampsia with fulminant and extreme elevation of aspartate aminotransferase and lactate dehydrogenase levels: high risk for maternal death. *Am J Perinatol*. 1995;12:310-3.
18. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:924-8.
19. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol*. 2004;103:981-91.
20. Martin JN Jr, Blake PG, Perry KG Jr, McCaul JF, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164:1500-13.
21. Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:1373-84.
22. Page LM, Girling JC. A novel cause for abnormal liver function tests in pregnancy and the puerperium: non-alcoholic fatty liver disease. *BJOG*. 2011;118:1532-35.
23. Pereira SP, O'Donohue J, Wendon J, Williams R. Maternal and perinatal outcome in severe pregnancy-related liver disease. *Hepatology*. 1997;26:1258-62.
24. Innes AM, Seargeant LE, Balachandra K, Roe CR, Wanders RJ, Ruiters N et al. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency presenting as maternal illness in pregnancy. *Pediatr Res*. 2000;47:43-5

25. Matern D, Hart P, Murtha AP, Vockley J, Gregersen N, David S Millington et al. Acute fatty liver of pregnancy associated with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr.* 2001;138:585-8.
26. Sibai BM, Ramadan MK. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:1682-90.
27. Weiner CP. Thrombotic microangiopathy in pregnancy and the postpartum period. *Semin Hematol.* 1987;24:119-29.
28. Egerman RS, Witlin AG, Friedman SA, Sibai BM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy: review of 11 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:950-56.
29. Sullivan CA, Magann EF, Perry KG Jr, Roberts WE, Blake PG, Martin JN Jr. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:940-3.
30. Stella CL, Dacus J, Guzman E, Dhillon P, Coppage K, Helen H et al. The diagnostic dilemma of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the obstetric triage and emergency department: lessons from 4 tertiary hospitals. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:381.e1-e6
31. Martin JN Jr, Bailey AP, Rehberg JF, Owens MT, Keiser SD, Warren al May. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:98-104.
32. Lattuada A, Rossi E, Calzarossa C, Candolfi R, Mannucci PM. Mild to moderate reduction of a von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in pregnant women with HELLP microangiopathic syndrome. *Haematologica.* 2003; 88:1029-34.
33. American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1122-31.
34. Visser W, Wallenburg HC. Temporising management of severe pre-eclampsia with and without the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102:111-7.
35. van Pampus MG, Wolf H, Westenbergh SM, van der Post JA, Bonsel GJ, Treffers BE et al. Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with pre-eclampsia without HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;76:31-6.
36. O'Brien JM, Shumate SA, Satchwell SL, Milligan DA, Barton JR. Maternal benefit of corticosteroid therapy in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: impact on the rate of regional anesthesia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:475-9.
37. Matchaba P, Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; :CD002076.

38. Isler CM, Barrilleaux PS, Magann EF, Bass JD, Martin JN jr. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:1332-9.
39. Martin JN Jr, Thigpen BD, Rose CH, Cushman J, Moore A, Warren al May. Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:830-4.
40. Fonseca JE, Méndez F, Cataño 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.
41. Katz L, de Amorim MM, Figueiroa JN, Pinto e Silva JL. Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:283.e1-e8
42. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD008148.
43. Martin JN Jr, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:914-34.
44. Barton JR, Sibai BM. Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:1820-5.
45. Nunes JO, Turner MA, Fulcher AS. Abdominal imaging features of HELLP syndrome: a 10-year retrospective review. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185:1205-10.
46. Greenstein D, Henderson JM, Boyer TD. Liver hemorrhage: recurrent episodes during pregnancy complicated by preeclampsia. *Gastroenterology.* 1994;106:1668-71.
47. Wicke C, Pereira PL, Neeser E, Flesch I, Rodegerdts EA, Horst Dieter B. Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome: Evaluation of diagnostic and therapeutic options--a unicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:106-12.
48. Schwartz ML, Lien JM. Spontaneous liver hematoma in pregnancy not clearly associated with preeclampsia: a case presentation and literature review. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:1328-33.
49. Rinehart BK, Terrone DA, Magann EF, Martin RW, May WL, Martin JN Jr. Preeclampsia-associated hepatic hemorrhage and rupture: mode of management related to maternal and perinatal outcome. *Obstet Gynecol Surv.* 1999;54:196-202.
50. Grand'Maison S, Sauvé N, Weber F, Dagenais M, Durand M, Mahone M et al. Hepatic rupture in hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynecol.* 2012;119:617-25.
51. Wilson RH, Marshall BM. Postpartum rupture of a subcapsular hematoma of the liver. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992;71:394-7

52. Stevenson JT, Graham DJ. Hepatic hemorrhage and the HELLP syndrome: a surgeon's perspective. *Am Surg.* 1995;61:756-60.
53. Merchant SH, Mathew P, Vanderjagt TJ, Howdieshell TR, Crookston KP. Recombinant factor VIIa in management of spontaneous subcapsular liver hematoma associated with pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;103:1055-8.
54. Erhard J, Lange R, Niebel W, Scherer R, Kox WJ, Phillips T et al. Acute liver necrosis in the HELLP syndrome: successful outcome after orthotopic liver transplantation. A case report. *Transpl Int.* 1993;6:179-81.
55. Hunter SK, Martin M, Benda JA, Zlatnik FJ. Liver transplant after massive spontaneous hepatic rupture in pregnancy complicated by preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1995;85:819-22.
56. Araujo AC, Leao MD, Nobrega MH, Bezerra PF, Pereira FV, Dantas EM et al. Characteristics and treatment of hepatic rupture caused by HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:129-33.
57. Zarrinpar A, Farmer DG, Ghobrial RM, Lipshutz GS, Gu Y, Hyatt JR et al. Liver transplantation for HELLP syndrome. *Am Surg.* 2007;73:1013-6.
58. Ilbery M, Jones AR, Sampson J. Lupus anticoagulant and HELLP syndrome complicated by placental abruption, hepatic, dermal and adrenal infarction. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1995;35:215-7.
59. Alsulyman OM, Castro MA, Zuckerman E, McGehee W, Goodwin TM. Preeclampsia and liver infarction in early pregnancy associated with the antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol.* 1996;88:644-6.
60. Seige M, Schweigart U, Moessmer G, Schneider KT, Classen M. Extensive hepatic infarction caused by thrombosis of right portal vein branches and arterial vasospasm in HELLP syndrome associated with homozygous factor V Leiden. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:473-4.
61. Pauzner R, Dulitzky M, Carp H, Mayan H, Kenett R, Farfel Z et al. Hepatic infarctions during pregnancy are associated with the antiphospholipid syndrome and in addition with complete or incomplete HELLP syndrome. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1758-63.
62. Chou MM, Chen YF, Kung HF, Liu CK, Sun L, Chen WC et al. Extensive hepatic infarction in severe preeclampsia as part of the HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): evolution of CT findings and successful treatment with plasma exchange therapy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2012;51:418-20.
63. Hupuczi P, Nagy B, Sziller I, Rigo B, Hruby E, Papp Z et al. Characteristic laboratory changes in pregnancies complicated by HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy.* 2007;26:389-401.
64. Martin JN Jr, Blake PG, Lowry SL, Perry KG Jr, Files JC, Morrison JC et al. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: how rapid is postpartum recovery? *Obstet Gynecol.* 1990 76:737-41.



65. Knapen MF, van Altena AM, Peters WH, Merkus HM, Jansen JB. Liver function following pregnancy complicated by the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:1208-10.
66. Jacquemyn Y, Jochems L, Duiker E, Bosmans JL, Van Hoof V, Van Campenhout C et al. Long-term renal function after HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 2004;57:117-20.
67. Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, Penny J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:253-6.
68. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:125-9.
69. Chames MC, Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Sibai BM. Subsequent pregnancy outcome in women with a history of HELLP syndrome at < or = 28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1504-8.
70. van Pampus MG, Wolf H, Mayruhu G, Treffers PE, Bleker OP. Long-term follow-up in patients with a history of (H)HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy.* 2001;20:15-23.
71. Habli M, Eftekhari N, Wiebracht E, Bombrys A, Khabbaz M, How H et al. Long-term maternal and subsequent pregnancy outcomes 5 years after hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201:385.e1-e5.
72. Wüst MD, Bolte AC, de Vries JI, Dekker GA, Cuesta MA. Pregnancy outcome after previous pregnancy complicated by hepatic rupture. *Hypertens Pregnancy.* 2004;23:29-35.
73. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:221-5.
74. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Hill GA, Anderson GD. Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1984;64:319-25.
75. Harms K, Rath W, Herting E, Kuhn W. Maternal hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count, and neonatal outcome. *Am J Perinatol.* 1995;12:1-6.
76. Singhal N, Amin HJ, Pollard JK, Tough SC, Johnston DW, Clark DJ. Maternal haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome: perinatal and neurodevelopmental neonatal outcomes for infants weighing less than 1250 g. *J Paediatr Child Health.* 2004;40:121-6.
77. Dötsch J, Hohmann M, Kühl PG. Neonatal morbidity and mortality associated with maternal haemolysis elevated liver enzymes and low platelets syndrome. *Eur J Pediatr.* 1997;156:389-91.
78. Gortner L, Pohlandt F, Bartmann P, Terinde R, Versmold H, Dorigo O et al. Short-term outcome in infants with birth weights less than 1750 g born to mothers with HELLP syndrome. *J Perinat Med.* 1992;20:25-8.

79. Kändler C, Kevekordes B, Zenker M, Kandler M, Beinder E, Lang N et al. Prognosis of children born to mothers with HELLP-syndrome. *J Perinat Med.* 1998;26:486-90.
80. Murray D, O'Riordan M, Geary M, Phillips R, Clarke T, McCenna P et al. The HELLP syndrome: maternal and perinatal outcome. *Ir Med J.* 2001;94:16-8.
81. Guzel AI, Kuyumcuoglu U, Celik Y. Are maternal and fetal parameters related to perinatal mortality in HELLP syndrome? *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283:1227-32.
82. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. 1982. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:859-60.
83. Sapmaz E, Gürateş B, Bulgan E. Postpartum dexamethasone use in patients with hellp syndrome. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst.* 2002;12:107-11.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Tuncay Yüce  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı.  
Ankara, Turkey  
e-mail: drtuncayyuce@gmail.com