T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARINDA SERUM HAPTOGLOBİN DEĞERLERİ

Dr. Hamza Bilal ÜNAL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ayhan COŞKUN

MERSİN – 2023

T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARINDA SERUM HAPTOGLOBİN DEĞERLERİ

Dr. Hamza Bilal ÜNAL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ayhan COŞKUN

MERSİN – 2023

TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecimde desteğini hep yanımda hissettiğim, engin deneyimlerinden faydalandığım çok kıymetli tez danışamanı hocam Prof. Dr. Ayhan COŞKUN'a,

Kadın hastalıkları ve doğum ihtisas eğitimim süresince, ömür boyu yapacağım mesleği bana öğreten, bilgi beceri ve tecrübelerini esirgemeyen çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Gürkan YAZICI'ya, Prof. Dr. Devrim TOK'a, Prof. Dr. Hakan AYTAN'a, Doç. Dr. T. Tuyan İLHAN'a, Doç. Dr. Hüseyin DURUKAN'a, Dr. Öğ. Ü. Ş. Göksun GÖKULU'ya,

Hekimlik mesleğinin en zor dönemlerinden biri olan asistanlık eğitimi sürecinde beraber çalışma fırsatı bulduğum fedakâr, kıymetli ve birbirinden değerli hekim arkadaşlarıma,

Kliniğimizde ekip ruhuyla çalıştığımız hemşire, ebe, sekreter, personeller başta olmak üzere tüm sağlık emekçilerine,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme,

Her zaman yanımda olan hayattaki en büyük şansım biricik eşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hamza Bilal ÜNAL

Mersin – 2023

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ ve AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
1. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları	8
1.1. Gestasyonel Hipertansiyon	8
1.2. Kronik Hipertansiyon	9
1.3. Kronik Hipertansiyon Zemininde Gelişen Preeklampsi	9
1.4. Preeklampsi	9
1.4.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	9
1.4.2. Tanı ve Tanı Kriterleri	11
1.4.3. Etyopatogenez	13
1.4.4. Tarama ve Önleme	16
1.4.5. Klinik ve Laboratuvar Bulguları	18
1.4.6. Klinik Yönetim	20
1.5. Eklampsi	21
1.6. HELLP Sendromu	22
1.6.1. Patogenez	22
1.6.2. Klinik Bulgular	23
1.6.3. Tanı	24
1.6.4. HELLP Sendromu Komplikasyonları	25
2. Haptoglobin	26
GEREÇ ve YÖNTEM	27
BULGULAR	29
TARTIŞMA	38

SONUÇ ve ÖNERİLER 44

KAYNAKLAR 45

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ 56

TABLOLAR DİZİNİ 57

ÖZET

Gebeliğin hipertansif hastalıklarında serum haptoglobin değerleri

Gebeliğin hipertansif hastalıkları, maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasındadır. Preeklampsi ve HELLP sendromunda erken tanı, takip ve tedavinin planlanmasında maternal kanda serum haptoglobin düzeyinin kullanılıp kullanılamayacağının değerlendirilmesi amacıyla preeklampsi tanısı alan 49 ve HELLP sendromu tanısı alan 13 olgu çalışma grubu, 54 sağlıklı gebe ise kontrol grubu olarak alındı. Grup olguları maternal serum haptoglobin düzeyi, platelet sayısı, ALT, AST, LDH ve ürik asit düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Ayrıca tüm olguların yaşı, obstetrik öyküleri ve yenidoğan sonuçları kaydedildi ve gruplar arası karşılaştırıldı.

Haptoglobinin sonuç ortalaması HELLP sendromu grubunda 0,29±0,23 g/L, preeklamsi grubunda 1,01±0,52 g/L, kontrol grubunda ise 1,16±0,37 g/L olarak bulundu. HELLP sendromu grubunda preeklampsi ve kontrol grubuna göre haptoglobin sonuç ortalaması düşük bulundu. HELLP sendromu ile kontrol grubu ve preeklampsi grubu arasındaki farklar istatiksel olarak anlamlı iken preeklampsi ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

HELLP sendromlu gebelerde ALT/AST, LDH, ürik asit yüksekliği ve platelet düşüklüğü ile paralel olarak hemolizin önemli bir göstergesi olan haptoglobin belirgin olarak düşük izlendi. Preeklamptik gebelerde ise serum haptoglobin düzeylerinde önemli bir değişiklik izlenmedi.

HELLP sendromunun erken tanı ve tedavisinin planlanmasında diğer biyokimyasal parametrelerle birlikte haptoglobin seviyelerinin de kullanılabileceği saptandı.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, preeklampsi, HELLP sendromu, haptoglobin

ABSTRACT

Serum haptoglobin values in hypertensive disorders of pregnancy

Hypertensive disorders of pregnancy are among the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality. In order to evaluate whether serum haptoglobin level in maternal blood can be used in early diagnosis, follow-up and treatment planning in preeclampsia and HELLP syndrome, 49 cases diagnosed with preeclampsia and 13 cases diagnosed with HELLP syndrome were included in the study group, and 54 healthy pregnant women were included in the control group. Group cases were compared in terms of maternal serum haptoglobin level, platelet count, ALT, AST, LDH and uric acid levels. In addition, the age, obstetric histories and newborn outcomes of all cases were recorded and compared between groups.

The mean haptoglobin result was 0.29±0.23 g/L in the HELLP syndrome group, 1.01±0.52 g/L in the preeclampsia group, and 1.16±0.37 g/L in the control group. The mean haptoglobin result was found to be lower in the HELLP syndrome group compared to the preeclampsia and control groups. While the differences between HELLP syndrome and the control group and preeclampsia group were statistically significant, no significant difference was found between the preeclampsia and control groups.

In pregnant women with HELLP syndrome, haptoglobin, an important indicator of hemolysis, was markedly low in parallel with high ALT/AST, LDH, uric acid and low platelet. No significant change was observed in serum haptoglobin levels in preeclamptic pregnant women.

It was determined that haptoglobin levels can be used together with other biochemical parameters in planning the early diagnosis and treatment of HELLP syndrome.

Keywords: Hypertension, preeclampsia, HELLP syndrome, haptoglobin

GİRİŞ ve AMAÇ

Gebeliğin hipertansif hastalıkları, dünya genelinde gebeliklerin %10 kadarını komplike eder ve maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin en büyük sebeplerinden birini oluşturur. Yenidoğan bebeklerin karşılaştıkları sorunların bir kısmı doğrudan hipertansif hastalıklar ile ilişkili olsa da büyük bir kısmı hipertansif hastalıklarla komplike olan gebeliklerde doğumun erken başlatılması sonucu ortaya çıkan prematüriteye bağlıdır. En uygun tedavi için belirti ve bulgular yakından gözlenmeli, ardından tanı kesinleştirilmeli ve doğum anne ve bebek sağlığı için en uygun zamanda gerçekleştirilmelidir.

Yıllardır yapılan yoğun araştırmalara ragmen gebeliğin hipertansiyonu nasıl uyardığı veya şiddetlendirdiği hala çözülememiştir. Hipertansif hastalıklar, obstetride en önemli ve merak uyandıran çözümlenmemiş sorunlar arasında yer almaktadır. Maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin azalması için yüksek riskli gebeliklerin önceden belirlenerek yakın takibi gereklidir. Erken tanı yöntemlerinin bulunması ve fizyopatolojik değişikliklerin durdurulması veya düzeltilmesi ile maternal mortalite ve morbidite de iyileşme sağlanabilir.

Haptoglobin moleküler heterojenite ile karakterize bir akut faz α2–glikoproteindir. Primer sentez yeri karaciğer olmakla birlikte akciğer ve yağ dokusunda da sentezlenebilir. Haptoglobin'in en önemli işlevi, hemoglobini yakalayarak demir kaybını önlemek ve böylece böbreklerin vasküler sisteminde serbest demir tarafından oluşturulabilecek oksidatif hasarı engellemektir. Haptoglobin değeri düşüklüğü hemolizin en önemli laboratuvar bulgularındandır. Hemolizle beraber ciddi karaciğer hastalığında, orak hücreli anemide, talasemide, transfüzyon reaksiyonlarında serum haptoglobin değerleri düşerken; yanıklarda, paraziter enfeksiyonlarda, iskemik nekrozlarda, bağ dokusu hastalıklarında, malignensilerde, psikozlarda serum haptoglobin değerleri yükselir.

Biz çalışmamızda HELLP sendromu ve preeklampside erken tanı, takip ve tedavinin planlanmasında maternal kanda serum haptoglobin düzeyinin kullanılıp kullanılamayacağını araştırdık.

GENEL BİLGİLER

1. GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIKLARI

Gebeliğin hipertansif hastalıkları, maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasındadır. Bu hastalıkları ayırt etmek, kapsamlı bir fizik muayene ve uygun laboratuvar testleri ile hastanın öyküsünün dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir. Hipertansif hastalıklar dünya çapında tüm gebeliklerin %10 kadarını etkiler.[1]

Gebelikte hipertansiyon, en az 4-6 saat arayla yapılan iki ayrı ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg veya daha yüksek olması ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg veya daha yüksek olması olarak tanımlanır. Bununla birlikte, gebelikte veya başka bir durumda hipertansiyon tanısı, öncelikle doğru bir kan basıncı ölçümünü gerektirir. Poliklinik ortamında hasta sırt destekli oturur pozisyonda olmalı, bacak bacak üstüne atmamış olmalı ve muayeneden 30 dakika öncesine kadar tütün veya kafein almamış olmalıdır. Yatar pozisyonda yapılan ölçümler inferior vena kavaya basıdan kaynaklanan kan basıncı değişimini en aza indirmek için sol lateral dekübit pozisyonunda yapılmalıdır. Yapılan kan basıncı ölçümleri, gebelik haftası ve her trimesterde kan basıncında beklenen değişiklikler bağlamında yorumlanmalıdır. İlk iki trimesterde kan basıncı düşer ve gebeliğin yaklaşık 20. haftasında en alt düzeye inerken üçüncü trimesterde gebelik öncesi seviyelere döner.

Gebeliğin hipertansif hastalıkları, gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyon, kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi ve preeklampsi/eklampsi olmak üzere dört ana başlık altında sınıflandırılır.[2]

1.1 GESTASYONEL HİPERTANSİYON

Daha önce kan basınçları normal olan bir kadında, proteinüri veya organ disfonksiyonu yokluğunda 20. gebelik haftasından sonra başlayan hipertansiyon olarak tanımlanır. Gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi veya kronik hipertansiyon kriterlerini karşılamayan hipertansif gebeler için geçici bir tanıdır. Kan basıncı postpartum 12 haftaya kadar normale dönerse gebeliğin geçici hipertansiyonu, hipertanisyon postpartum 12 hafta ve sonrasında devam ederse

kronik hipertansiyon, proteinüri veya organ disfonksiyonu belirtileri gelişirse preeklampsi olarak tanı değiştirilir. Bu nedenle tüm hastaların doğum sonrası 12 haftaya kadar takip edilmesi gereklidir. Gebelikte en sık görülen hipertansif hastalık türüdür. Sağlıklı nullipar gebelerin %6-17'sinde, multipar gebelerin %2-4'ünde görülür.[3,4]

1.2 KRONİK HİPERTANSİYON

Gebelikten veya 20. gebelik haftasından önce sistolik kan basıncının 140 mm Hg'ye eşit veya daha yüksek ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mm Hg'ye eşit veya daha yüksek olması kronik hipertansiyon olarak tanımlanır. İlk kez gebelikte tanı konulan ve postpartum 12 hafta ve sonrasında devam eden hipertansiyon da kronik hipertansiyon olarak sınıflandırılır. Tüm gebeliklerin %0.9-1.5'inde görülür.

1.3 KRONİK HİPERTANSİYON ZEMİNİNDE GELİŞEN PREEKLAMPSİ

Önceden var olan kronik hipertansiyon preeklampsi ile komplike hale geldiğinde süperimpoze preeklampsi olarak kabul edilir. Kronik hipertansiyonu olan kadınların %20-50'sinde süperimpoze preeklampsi gelişebilir, bu insidans normotansif gebelere göre beş kat veya daha fazladır. Kronik hipertansif hastalarda preeklampsi daha erken başlama ve daha şiddetli olma eğilimindedir.[5]

1.4 PREEKLAMPSİ

Preeklampsi, en sık 20. gebelik haftasından sonra ve sıklıkla term döneme yakın olan yeni başlangıçlı hipertansiyon ile ilişkili multisistemik bir gebelik bozukluğudur. Sıklıkla yeni başlayan proteinüri eşlik etse de, bazı kadınlarda proteinüri yokluğunda hipertansiyon ve preeklampsinin diğer belirti ve semptomları görülebilir. Dünya çapında maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Tüm gebeliklerin %2-8'ini komplike hale getirdiği tahmin edilmektedir.[6]

1.4.1 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Sistematik bir derlemede, dünya çapındaki gebeliklerin %4,6'sının preeklampsi ile komplike olduğu gösterilmiştir.[7] Amerika Birleşik Devletleri'ndeki

insidans yaklaşık %5'tir. Nüfus veri tabanlarında tanı kriterlerinin standardizasyonunun olmaması nedeniyle doğru preeklampsi insidans değerlerini elde etmek zordur. Ülkeler arasındaki insidanstaki farklılıklar anne yaşı dağılımındaki ve nüfustaki nullipar gebe hastaların oranındaki farklılıklar sonucu ortaya çıkmaktadır.[8] Zaman içerisinde insidans artmaktadır, muhtemelen bu artış hastalık için risk faktörlerinin nüfus düzeyindeki artışı ile ilişkilidir.[9] Hastalığın başlangıç zamanına göre erken başlangıçlı preeklampsi (<34 gebelik haftası) ve geç başlangıçlı preeklampsi (≥34. gebelik haftası) olmak üzere klinik iki alt tip tanımlanmıştır. Popülasyona dayalı bir çalışmada, erken başlangıçlı preeklampsi ve geç başlangıçlı preeklampsi insidansı sırasıyla %0.3 ve %2.7 olarak bulunmuştur. Erken başlangıçlı preeklampsi daha az sıklıkla görülmekle birlikte geç başlangıçlı hastalığa göre daha yüksek maternal, perinatal ve neonatal mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir.[10]

Yapılan sistematik incelemelerde değerlendirilen çeşitli risk faktörleri preeklampsi ile ilişkilendirilmiştir. Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü, önceden var olan hipertansiyon, pregestasyonel diyabet, çoğul gebelik, kronik böbrek hastalığı ve antifosfolipid sendromu, sistemik lupus eritematozus gibi bazı otoimmün hastalıkların en yüksek rölatif riski taşıdığı gösterilmiştir. Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü, bu öyküye sahip olmayanlarla karşılaştırıldığında bir sonraki gebelikte preeklampsi gelişme riskini sekiz kat artırmaktadır.[11,12] Bu risk ile preeklampsinin şiddeti arasında güçlü bir ilişki vardır. İkinci trimesterde şiddetli preeklampsi özellikleri olan hastalar, bir sonraki gebeliklerinde preeklampsi gelişme en yüksek olan gruptadır. (%25 ile %65 arasında nüks oranları bildirilmiştir.)[13]

Tablo 1: Preeklampsi gelişiminde artmış risk ile ilişkilendirilen klinik durumlar[11,12]

• Nulliparite, Çoğul gebelik
• Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü, Ailede preeklampsi öyküsü
• >40 yaş veya <18 yaş
• Kronik hipertansiyon, Kronik Böbrek Yetmezliği, Diabetes mellitus (gestasyonel- pregestasyonel), Hipertiroidi
• Otoimmun hastalıklar (örn. Antifosfolipid antikor sendromu, Sistemik Lupus Eritramatozis)
• Obezite, Obstruktif uyku apnesi, Travmatik stres bozukluğu sonrası
• Hidrops fetalis, Önceki gebelikte fetal büyüme geriliği, ablasyo plasenta veya fetal ölüm
• Önceki gebelik normotansif ise uzun süreli gebelik aralığı; önceki gebelik preeklamptik ise, gebelikler arası kısa olması nüks riskini artırır
• Erkek partnerle ilgili faktörler (yeni erkek partner, sınırlı sperm maruziyeti [örn. bariyer kontrasepsiyonun önceki kullanımı])
• Tüp bebek
• Siyah ırk

1.4.2 Tanı ve Tanı Kriterleri

Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği (ACOG) Gebelikte Hipertansiyon Görev Gücü, 1972'de preeklampsi için bir sınıflandırma oluşturmuş ve bu sınıflandırmayı 2013'te güncellemiştir. Preeklampsi, başlangıçta daha önce normotansif olan bir hastada, 20. Gebelik haftasından sonra iki ayrı ölçümde sistolik kan basıncının ≥140 mmHg'ye veya diyastolik basıncın ≥90 mmHg'ye yükselmesi ile birlikte proteinüri (24 saatlik koleksiyonda ≥300 mg proteinüri, 0.3 g/g idrarda protein/kreatinin oranı veya kantitatif yöntemler mevcut değilse spot idrarda +1 proteinüri) olması olarak tanımlanmaktaydı. 2013 yılında yayınlanan güncellenmiş sınıflandırma ile trombositopeni, bozulmuş karaciğer fonksiyonu, yeni başlayan böbrek yetmezliği, pulmoner ödem veya yeni başlayan serebral veya görme bozuklukları gibi diğer son organ hasarları varlığında tanı için bir gereklilik olarak proteinüri ortadan kaldırılmıştır. Yine bu güncellenmiş

sınıflandırma ile birlikte hafif/ağır preeklampsi tabirleri kaldırılmış yerine şiddetli özellikler göstermeyen/gösteren preeklampsi ibarelerine yer verilmiştir. Oligüri, masif proteinüri (5gr/gün), fetal büyüme geriliğini ciddi hastalığın muhtemel özellikleri olmaktan çıkarılmış ve fetal büyüme geriliğinin preeklampsinin varlığından bağımsız olarak yönetilmesi önerilmiştir. Ödem birçok sağlıklı gebede de meydana geldiğinden artık tanı kriteri olarak kullanılmamaktadır ve birçok sınıflandırma şemasından çıkarılmıştır. [14,15]

Tablo 2: Preeklampsi tanı kriterleri[6]

<table>
<tr><td>Kan basıncı</td><td colspan="2">• Daha önce normotansif bir kadında 20. gebelik haftasından sonra en az 2 kez ve en az 4 saat arayla yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncı ≥140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥90 mmHg olması
• Sistolik kan basıncı ≥160 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥110 mmHg ise dakikalar içinde teyit yeterlidir.</td></tr>
<tr><td colspan="3">ve</td></tr>
<tr><td>Proteinüri</td><td colspan="2">• 24 saat idrar örneğinde ≥300 mg proteinüri
Veya
• Protein/kreatinin oranı ≥0.3 (her biri mg/dL cinsinden olmalı)
• Dipsitck yöntemi ile +2 proteinüri</td></tr>
<tr><td colspan="3">Proteinürinin yokluğunda yeni başlangıçlı hipertansiyonu olan hasta grubunda, aşağıdaki klinik tablolardan herhangi birinin bulunması</td></tr>
<tr><td>Trombositopeni</td><td colspan="2">• Trombosit sayısı < 100.000 hücre/mikrolitre</td></tr>
<tr><td>Böbrek yetmezliği</td><td colspan="2">• Serum kreatinin >1.1 mg/dL veya böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun normalin iki katına çıkması</td></tr>
<tr><td>Karaciğer fonksiyon bozukluğu</td><td colspan="2">• Karaciğer transaminazlarının normal konsantrasyonunun iki katına çıkması</td></tr>
<tr><td colspan="3">Pulmoner ödem</td></tr>
<tr><td colspan="3">Alternatif tanılarla açıklanmayan ve normal dozlarda analjeziklere yanıt vermeyen yeni başlayan baş ağrısı veya görsel semptomlar</td></tr>
</table>

Tablo 3: Şiddetli özellikler gösteren preeklampsi tanı kriterleri[6]

Herhangi bir antihipertansif tedavi almaksızın, istirahat halinde iken dört saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg veya diastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olması
Trombositopeni (trombosit sayısı < 100.000 hücre/mikrolitre)
Karaciğer fonksiyonlarının bozulması (başka bir tanı ile açıklanamayan, karaciğer enzim düzeylerinin normal sınırların iki kat veya üzerine çıkması) veya ilaçlara yanıt vermeyen, başka bir tanı ile açıklanamayan şiddetli kalıcı sağ üst kadran ağrısı ya da epigastrik ağrı
Böbrek yetmezliği (serum kreatinin konsantrasyonu >1.1 mg/dL veya başka bir böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması)
Pulmoner ödem
İlaca yanıt vermeyen ve alternatif tanılarla açıklanmayan yeni başlangıçlı baş ağrısı
Görsel semptomlar

1.4.3 Etyopatogenez

Preeklampsi, insan gebeliğine özgü bir hastalık olup insan dışı türlerde görülmez.[16] Preeklampsinin patogenezi tam olarak bilinmemektedir ancak plasentanın çıkarılması ile preeklampsi semptomlarının gerilemesi nedeniyle plasenta her zaman preeklampsinin etiyolojisinde merkezi bir figür olmuştur.[17] Preeklampsi patogenezini anormal plasentasyon ve yaygın endotel hasarı olmak üzere iki temel aşamanın oluşturduğu düşünülmektedir. İlk aşamada plasental vasküler gelişimdeki anormallikler nedeniyle plasental yetersiz perfüzyon ve buna bağlı hipoksi veya iskemi gelişir. İkinci aşamda ise antianjiyogenik faktörlerin matermal dolaşıma salınması sonucu maternal semptomlardan sorumlu olan yaygın endotel hasarı gelişir. Endotel disfonksiyonu klinik semptomların ortak nedenidir ve hipertansiyon, proteinüri, ödem ve diğer semptomların kökenlerini de açıklar.[17,18]

a) Anormal plasentasyon: Normal gebeliklerde, gelişmekte olan plasentanın sitotrofoblast hücreleri, desidua ve miyometriyumun bir kısmından göç ederek gelişmekte olan fetüse kan akımı sağlayan uterin arterin terminal dalları olan maternal spiral arterlerin oldukça kaslı tunika tabakasını invaze eder. Böylece spiral arterler küçük müsküler arteriyollerden düşük dirençli yüksek kapasiteli damarlara dönüşürek uterusun diğer bölgelerine kıyasla plasentaya kan akışını büyük ölçüde kolaylaştırırlar.[19] Spiral arterlerin yeniden şekillenmesinin ilk trimesterin sonlarında başladığı ve 18-20. gebelik haftalarında tamamlandığı düşünülmektedir ancak bu arterlerin trofoblast istilasının kesin olarak sonlandığı gebelik yaşı belirsizdir. Preeklampside, sitotrofoblast hücreleri spiral arterlerin desidual kısmına kadar infiltre olurken miyometriyal segmente nüfuz edemez.[20,21] Spiral arterler büyük, kıvrımlı vasküler kanallara dönüşemezler ve dar kalarak plasental hipoperfüzyona neden olurlar. Plasentasyondaki bu kusur sonucunda ikinci trimesterda fetal ölüm, plasenta dekolmanı, intrauterin büyüme kısıtlaması olan veya olmayan preeklampsi, maternal hipertansiyon olmadan intrauterin büyüme kısıtlaması, erken doğum ve erken membran rüptürü gibi birçok olumsuz gebelik sonucunu ile ilişkilendirilmiştir.[22]

Plasental hipoperfüzyon anormal plasentasyonda hem neden hem de sonuç olabilir. Bu konuda yapılan hayvan deneylerinde, in vitro olarak uteroplasental kan akımı azaltıldığında kan basıncında artış ve proteinüri gibi preeklampsi benzeri semptomlar görülmüştür.[23] Hipertansiyon, diyabet, sistemik lupus eritematozus, renal hastalıklar gibi vasküler yetmezlikle ilişkili tıbbi durumlar anormal plasentasyon ve preeklampsi riskini artırırken; mol hidatiform, hidrops fetalis, diabetes mellitus, çoğul gebelik gibi plasental kan akışını artırmadan plasental kütleyi artıran obstetrik durumların plasental iskemi ve preeklampsi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.[24]

b) İmmünolojik faktörler: Nullipar kadınlar ve gebelikler arasında eş değiştiren, gebelik aralıkları uzun olan, bariyer kontrasepsiyon kullanan veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yoluyla gebe kalan kadınlar, paternal antijenlere daha az maruz kalmaktadır ve bazı çalışmalarda preeklampsi gelişme risklerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Yapılan meta-analiz çalışmalarında

oosit donasyonu ile gebelik elde edilen kadınların diğer yardımcı üreme teknikleriyle gebelik elde edilen kadınlara göre iki kattan daha fazla, doğal yollarla gebe kalan kadınlara göre dört kat daha fazla preeklampsi oranına sahip olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalar sonucunda anne ve fetüs arasındaki immünolojik intoleransın preeklampsinin patogenezinde rol oynayabileceği hipotezi öne sürülmüştür.[25,26]

c) Genetik faktörler: Preeklampsi vakaları çoğunlukla sporadik olarak ortaya çıkmasına rağmen, genetik faktörlerin de hastalığın ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Annesinde veya kızkardeşinde preeklampsi öyküsü olan nullipar gebelerde olmayanlara oranla 2 ile 5 kat arasında artmış risk olduğu gözlenmiştir.[27] Mol hidatiformun tamamen paternal genlerden oluştuğu durumlarda hastalığın daha erken başlangıçlı ve şiddetli seyretmesi, hastalıkta babadan katılan fetal genlerin rolü olduğunu düşündürür. Preeklampsi ile komplike bir gebelik sonucu doğmuş olan erkeklerin eşleri böyle bir öyküsü olmayan erkeklerin eşlerine göre daha yüksek oranlarda preeklampsi geliştirir.[28]

d) Çevresel faktörler: Çeşitli diyet ve yaşam tarzı ile ilgili faktörler artmış preeklampsi riski ile ilişkilendirilmesine rağmen nedenselliğin kanıtlanması zor olmuştur. Diyetle düşük kalsiyum alımını artan preeklampsi oranlarıyla ilişkilendiren ve yüksek riskli kadınlarda kalsiyum takviyesi ile preeklampsinin önlenmesini ilişkilendiren epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur.[29] Prospektif bir çalışmada, vücut kitle indeksi artışı ile preeklampsi gelişme riski arasında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermiştir.[30]

e) İnflamasyon: Miad gebelerde görülen inflamasyon bulguları normale göre preeklampside daha şiddetli ve erken dönemde görülmektedir. İnflamasyonun ortaya çıkışında dolaşımdaki sinsityotrofoblast artıklarının rol aldıkları düşünülmektedir.[31] Preeklampsi olgularında maternal dolaşıma salınan serbest plasental Deoksi-ribo nükleik asitin (DNA) de inflamasyonu tetiklediği görülmüştür. Plasental hipoksi sonucu artmış nekroz ve apoptoz serbest plasental DNA'nın maternal dolaşıma geçişini artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada gebeliğin erken döneminde preeklampsi gelişen gebelerin kontrol grubuna göre maternal dolaşımdaki serbest plasental DNA seviyelerinin daha yüksek olduğu ve preeklampsi semptomlarının belirgin hale gelmesinden üç hafta

önce keskin bir yükseliş gösterdiği belirlenmiştir.[32] Maternal enfeksiyon ve preeklampsi arasındaki ilişkiyi inceleyen gözlemsel çalışmaların meta-analizinde üriner sistem enfeksiyonu ve periodontal enfeksiyonları olan gebelerde preeklampsi riskinin artmış olduğu görülmüştür. Bunun sonucunda maternal enfeksiyonun ayrıca sistemik bir inflamatuar yanıtı da indükleyebileceği düşünülmüştür.[33]

f) Sistemik endotelyal disfonksiyon: Preeklampsinin tüm klinik özellikleri yaygın endotel disfonksiyonuna verilen klinik yanıtlar olarak açıklanabilir. Örnek olarak, vasküler tonusun bozulmuş endotelyal kontrolüne bağlı olarak hipertansiyon, artmış vasküler geçirgenliğe bağlı olarak proteinüri ve ödem, prokoagülanların anormal endotelyal ekspresyonuna bağlı olarak da koagülopati gelişir. Beyin, karaciğer, böbrek ve plasenta gibi hedef organların damarlarındaki endotel disfonksiyonunun sonucu olarak baş ağrısı, nöbetler, görsel semptomlar, epigastrik ağrı ve fetal büyüme geriliği görülür.[34,35] Dolaşımdaki hücresel fibronektin, faktör VIII antijeni ve trombomodulin konsantrasyonlarında artış olması, endotel kaynaklı vazodilatörlerin (nitrik oksit ve prostasiklin gibi) üretiminde azalma ve vazokonstriktörlerin (endotelinler ve tromboksanlar gibi) üretiminde artış olması, anjiyotensin II'ye gelişmiş vasküler reaktivite olması preeklamptik kadınlarda yaygın endotel disfonksiyonunu destekleyen laboratuvar kanıtlarıdır.[36,37] Vasküler hastalıkla ilişkili olduğu bilinen hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek hastalığı ve otoimmün hastalıklar dahil olmak üzere komorbiditeleri olan kadınlarda preeklampsi oranları önemli ölçüde daha yüksektir. Bu hastalıkları preeklampsi ile ilişkilendiren patofizyolojik yolaklar tam olarak açıklanamasa da, önceden var olan endotel hücre hasarı bu ilişkide bir rol oynayabilir.[38] Preeklampsi gelişen kadınlarda sonraki dönemde hayatları boyunca kardiyovasküler hastalık geliştirme riskinin neden arttığı önceden var olan endotel hasarı ile açıklayabilir.[39] Ayrıca preeklampsi öyküsü olan kadınlar uzun vadede son dönem böbrek hastalığı ve hipotiroidizm için yüksek risk grubundadır.[40]

1.4.4 Tarama ve Önleme

Preeklampsi prevalansı nispeten düşük olmasına rağmen (%1-7), önemli maternal ve perinatal morbidite nedenlerindendir, dünya genelinde anne

ölümlerinin ikinci en sık nedenidir. Doğum dışında preeklampsinin etkili bir tedavisinin olmaması preeklampsinin birincil ve ikincil önlenmesini önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirirmektedir.[41]

İlk prenatal visitte tüm gebeler ayrıntılı bir tıbbi öykü ile preeklampsi risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Çünkü hastalığa yakalanma riski yüksek olan hastaların belirlenmesi ve gebelik boyunca düşük doz aspirin tedavisi almaları bu riski azaltabilmektedir. Düşük doz aspirin (81-150 mg), preeklampsi riskini azaltmada faydası olduğuna dair kanıtlar bulunan tek farmakolojik ajandır.[42] Gebeliğin 12. Haftasından sonra ve ideal olarak 16. haftadan önce başlanmalı, doğuma kadar devam edilmelidir.[43]

Yapılan çalışmalar sonucu elde edilen sonuçlar sonraki muayenelerde kan basıncı ölçümü yapılarak preeklampsi taramasına devam edilmesini desteklemektedir. Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü tüm gebelerin preeklampsi için risk altında olduğunu ve gebelik boyunca tüm başvurularında kan basıncı ölçümü yapılarak taranması gerektiğini belirtmiştir. Preeklampsi tanısı her ne kadar 20. gebelik haftasından sonra konulsa da, 20. gebelik haftasındandan önce birkaç kez kan basıncının ölçülmesi, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde karşılaştırma yapmak için bir temel oluşturur. Her prenatal vizitte proteinüri bakılması alışılagelmiş bir uygulama olmasında ragmen sonuçları iyileştirdiği kanıtlanmamıştır. Buna karşılık, hipertansiyonu olan bir gebede proteinüri varlığı tanıyı preeklampsi olarak değiştirdiğinden, hipertansiyonu olan hastalarda her vizitte proteinüri bakılmalıdır.[44,45]

Kan veya görüntüleme testleri preeklampsi taranmasında kullanılmamaktadır. Preeklampsili hastalardan elde edilen verilere dayanarak, yüksek risk grubunda olan kişilerin alt gruplarını tespit etmek için çeşitli laboratuvar ve görüntüleme testleri önerilmiştir. Genel obstetrik popülasyonda preeklampsinin prevalansının nispeten düşük olması sebebiyle bir testin hastalığın gelişimini doğru bir şekilde öngörmesi veya dışlaması için çok yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması gerekecektir. Klinik olarak mevcut testleri değerlendiren çalışmaların sistematik incelemeleri, bu testlerin genel obstetrik popülasyonu taramak için yeterli yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmadığı ve mevcut çalışmaların genel metodolojik kalitesinin genel olarak zayıf olduğu

sonucuna varmıştır.[46,47] Bu nedenle ACOG bir hastanın preeklampsi geliştirme riskini değerlendirmek için ayrıntılı bir tıbbi öykü alınmasını ve kan basıncının değerlendirilmesini önermektedir.[6]

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), diyet kalsiyum alımının düşük olduğu popülasyonlarda, özellikle hipertansiyon gelişme riski daha yüksek olanlar olmak üzere preeklampsi riskini azaltmak için gebelere günde 1500-2000 mg elementer kalsiyum takviyesi önermektedir.[48]

1.4.5 Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Preeklampside sadece tansiyon yüksekliğinden, çoklu organ sistemi fonksiyon bozukluklarına kadar farklı belirti ve bulgular mevcuttur. Hematolojik, renal ve hepatik sistem en çok etkilenen sistemlerdir.

Hipertansiyon hastalığın varlığına dair en yaygın klinik ipucudur ve genellikle en erken klinik bulgudur. Kan basıncı genellikle kademeli olarak yükselir ve sıklıkla gebeliğin 37. haftasından sonra olmak üzere 3. trimesterda hipertansif aralığa ulaşır. Hipertansif aralığa ulaşmadan önceki bir ile iki hafta içinde kan basınçları genellikle 135/85 mmHg civarında ölçülmektedir. Bununla birlikte bazı hastalarda 34. gebelik haftasından önce veya doğumdan sonra hipertansiyon hızla gelişir.[49]

Epigastrik, üst karın veya retrosternal ağrı varsa şiddetli özellik gösteren hastalığın bulgularındandır. Genellikle geceleri başlayan, alt retrosternum veya epigastriyumda maksimal olan, ancak sağ hipokondriuma veya sırta yayılabilen şiddetli sürekli ağrı ile karakterizedir.[50]

Sık görülen nörolojik bulgular baş ağrısı, görme bozuklukları, mental durum değişiklikleri, inme, generalize hiperrefleksi ve nöbetdir.[6]

Pulmoner ödem de şiddetli özellik gösteren hastalığın bir bulgusudur ve prospektif bir çalışmada şiddetli özelliklere sahip 63 preeklampsi vakasının yaklaşık %10'unda gözlenmiştir. Preeklampsili hastalarda nefes darlığı, öksürük, hırıltı, endişe, huzursuzluk, göğüs ağrısı, çarpıntı ve aşırı terleme gibi semptomlar görülmesi halinde dikkatli olunmalıdır.[51]

Preeklampsili hastalarda genellikle doğum sırasında veya doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde geçici oligüri (4 saatte 100 mL'den az) görülür. Şiddetli özellik gösteren hastalıkta idrar çıkışı 24 saatte 500 mL'den az olabilir. Oligüri, vazospazma sekonder olarak intravasküler boşluğun daralmasından kaynaklanır, bunun sonucunda renal sodyum, su tutulumunda artış ve intrarenal vazospazm görülür.[52]

Proteinüri, glomerüler filtrasyon bariyerinin bozulmasına ve tübüllerden seçici olmayan protein atılımının artmasına bağlı oluşur. Preeklampsi ilerledikçe proteinüri genellikle artar, ancak geç bir bulgu olabilir ve bazı hastalar proteinüri görülmeden önce doğurabilir veya eklamptik konvülziyon geçirebilir.[53]

Preeklampsili hastaların yaklaşık %20'sinde trombosit sayısı 150.000 hücre/microL'den düşüktür. Trombositopeni, preeklampside en sık görülen pıhtılaşma bozukluğudur. Mikroanjiyopatik endotelyal hasar ve aktivasyon, mikrovasküler sistemde trombosit ve fibrin trombüs oluşumuna neden olur. Artmış trombosit tüketimi ve patogenezde rol oynadığı düşünülen immün mekanizmalar trombositopeniye yol açar.[54]

Hastalarda görülen hemokonsantrasyon ise vazospazma sekonder intravasküler boşluğun daralması ve kapiller sızıntı nedeniyle gerçekleşir. Bunun sonucunda hematokrit tipik olarak artar. Heilmann ve ark.'nın yaptığı çalışmada hematokritin %36 ile %43 oranında arttığı gösterilmiştir.[55]

Karaciğerde periportal ve sinüzoidal fibrin birikimi ve mikrovesiküler yağ birikiminden kaynaklanan azalmış hepatik kan akışı potansiyel olarak iskemi, nekroz ve periportal kanama ile sonuçlanır. Bunun sonucunda karaciğer transaminazlarında artış gerçekleşir. Nadiren de olsa subkapsüler hematom, karaciğer yetmezliği veya rüptür görülebilir. Preeklampside artan serum Laktat Dehidrogenaz (LDH) seviyeleri ise hepatik disfonksiyon (iskemik dokulardan) ve hemolizden (eritrosit yıkımından) kaynaklanır.[56]

Hiperürisemi ve preeklampsi arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmektedir ve nedeni büyük olasılıkla glomerüler filtrasyon hızındaki azalma ile ilgilidir. Serum ürik asidindeki artış, glomerüler filtrasyon hızındaki hafif azalmalara göre genellikle beklenenden daha fazladır, bu da proksimal renal tübüllerde azalmış

tübüler sekresyon veya artmış yeniden emilimin rol oynadığı hipotezini öne çıkarmıştır.[57] Meta-analizler, ürik asit düzeylerinin preeklampsi ile ilişkili komplikasyonların doğru bir belirteci olmadığı sonucuna varsa da çalışmalar arasındaki tutarsızlık nedeniyle bu konu tartışmalı olmaya devam etmektedir.[58]

1.4.6 Klinik Yönetim

Preeklampsinin kesin tedavisi olan doğumun zamanlamasında hastalığın şiddeti, gebelik haftası, maternal ve fetal durum gibi birçok faktör etkilidir.

Şiddetli özellikler gösteren preeklampsi özellikle 34 gebelik haftası ve üzerinde doğum için bir endikasyon olarak kabul edildir. Doğum hem serebral kanama (inme), hepatik rüptür, böbrek yetmezliği, pulmoner ödem, nöbet, trombositopeniye bağlı kanama, miyokard enfarktüsü, akut solunum sıkıntısı sendromu, retina hasarı veya dekolman gibi ciddi maternal komplikasyon riskini hem de büyüme geriliği ve ölüm gibi fetal komplikasyon riskini en aza indirir.

Fetüsün canlılığın alt sınırı olan 23-24 gebelik haftasına ulaşmadığı gebelikler, 34+0 haftadan önce erken doğum eylemi veya erken membran rüptürü, maternal ve/veya fetal durumun anstabil olduğu gebelikler de doğum için adaydır. Bu durumlarda gebeliği uzatmaya çalışmak, anne ve fetus için nispeten küçük potansiyel faydalar sağlasa da önemli riskleri de beraberinde taşır; bu nedenle doğum tercih edilir.[6,59]

Şiddetli özellikler gösteren preeklampsili preterm gebeliklerde seçilmiş vakalarda anne ve fetüs hastalığın ilerlemesi açısından risk altında olsa da, erken doğumdan kaynaklanan neonatal morbiditeyi azaltmak için doğum yerine antenatal kortikosteroid uygulanması için bekleme yönetimi seçilebilir. Bu yöntem için, hem anne hem de fetüs stabil olmalı, uygun düzeyde yenidoğan bakımı olan bir hastane ortamında yakından izlenmelidir.[60]

Şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsi tanısı almış 37 haftanın üzerindeki term gebelerde doğum önerilirken; 37 haftanın altındaki gebeliklerde ise erken doğumun getirdiği prematürite riskleriyle, preeklampsinin sebep olabileceği maternal ve neonatal morbidite ve mortalite arasında denge kurularak bekleme yöntemi seçilebilir.[14] Preeklampsi tanısı konulduktan sonra hastalığın

şiddetini ve ilerleme hızını belirlemek için yakın izlem önemlidir. İlk tanı anında hastaneye yatış hızlı değerlendirme ve gereğinde müdahaleyi kolaylaştırır. Hastaneden yatarak yapılan ilk değerlendirmeden sonra birkaç günlük süre boyunca stabil olduğu saptanan ve ciddi preeklampsi özellikleri olmayan hastalar için ayaktan takip ve tedavi uygun bir seçenektir. Ayaktan takip edilecek hastalar şiddetli özellikler gösteren preeklampsi semptomları açısından bilgilendirilmeli ve hastaneye başvurması gereken durumlar anlatılmalıdır. Günde iki kez kan basıncı ölçümü, haftada iki kez fetal monitorizasyon ve preeklampsi için labaratuvar testi yapılmalıdır. Semptomların şiddetine göre hastaların kontrole çağrılma sıklıkları artırabilir.[61,62]

ACOG da hasta iyi bilgilendirildiği ve kan basıncı, ultrasonografi, laboratuvar testlerini içerecek şekilde seri maternal ve fetal izleme yapıldığı sürece şiddetli özellikler göstermeyen preeklampsili hastalar için evde ayaktan yönetimi bir seçenek olarak görmektedir.[6]

1.5 EKLAMPSİ

Eklampsi, preeklamptik bir hastada yeni başlayan jeneralize tonik klonik nöbetlerin meydana gelmesi anlamına gelir. Tespit ve yönetimdeki ilerlemelere rağmen, özellikle az gelişmiş ülkelerde maternal morbidite ve mortalitenin yaygın bir nedeni olmaya devam etmektedir. Gelişmiş ülkelerde eklampsi insidansı 10.000 doğumda 1,5 ila 10 vaka gibi düşük seviyelerdedir ve insidans azalmaya devam etmekte veya sabit kalmaktadır. Bununla birlikte, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde insidans 10.000 doğumda 19.6 vakadan 142 vakaya kadar değişmektedir.[63,64] Gebeliklerin yaklaşık %50'sinde erken ve yaklaşık %20'sinde 20 ile 30 gebelik haftaları arasında ortaya çıkar.[65] Sistematik bir incelemede vakaların yaklaşık %60'ı antepartum, %20'si intrapartum ve %20'si postpartum izlenmiştir.[66] Postpartum vakaların yaklaşık %90'ı doğumdan sonraki bir hafta içinde meydana gelir. Bunlar içerisinde de en çok doğumdan sonraki 48 saat içinde ve nulliparlarda meydana gelir. [67]

Eklampsili hastaların çoğunda, nöbetten önceki saatlerde en yaygın olarak bildirilenleri görme bozuklukları, epigastrik ağrı ve baş ağrısı olmak üzere bir veya daha fazla öncül semptom vardır.[68]

Nöbetler sırasında öncelikli olarak hava yolu açıklığının sağlanmalı ve aspirasyon önlenmelidir. Hasta sol tarafına yatırılmalıdır. Annede hipoksi ve travmayı önlemek, varsa şiddetli hipertansiyonu tedavi etmek, tekrarlayan nöbetleri önlemek ve acil doğum açısından değerlendirme yapmak diğer acil yapılması gerekenlerdir.[69] Magnezyum sülfat (MgSO4) tekrarlayan nöbet oranlarını azalttığı gösterilen ve nöbetlerin önlenmesinde ilk seçenek olarak kullanılan ilaçtır. Yükleme dozu olarak 4-6 gr MgSO4 20 dakikada intravenöz yoldan verilir. Böbrek fonksiyonları iyi olan hastalarda saatte 1-2 gram sürekli intravenöz infüzyon olarak bir idame dozu uygulanır.[70]

1.6 HELLP SENDROMU

HELLP, gebelikte veya postpartum periferik yaymada mikroanjiopati ile seyreden hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı ile karakterize bir sendromu ifade eden kısaltmadır.[71] Şiddetli bir preeklampsi formunu temsil ettiği muhtemeldir ancak HELLP sendromlu hastaların %15-20 kadarında önceden hipertansiyon veya proteinüri yoktur. Bu nedenle iki bozukluk arasındaki ilişki tartışmalıdır.[72,73] Genel olarak gebeliklerin %0,1-1'inde gelişir. Şiddetli preeklampsi, eklampsi hastalarının %1-2'sinde mikroanjiyopatik hemoliz olması nedeniyle HELLP sendromu olduğu kabul edilebilir.

Geçirilmiş preeklampsi veya HELLP öyküsü risk faktörleridir. Artmış HELLP sendromu riski ile ilişkili çeşitli genetik faktörler bildirilmiştir, ancak bunların klinik yönetimde hiçbir rolü yoktur.[74] Nulliparite preeklampsiden farklı olarak, HELLP sendromu için bir risk faktörü değildir. Multiparlar etkilenen hastaların yarısından fazlasını oluşturmaktadır.[75]

1.6.1 Patogenez

Patogenez tam olarak belirlenememiştir. Eğer HELLP sendromu şiddetli bir preeklampsi formu ise, muhtemelen aynı etyopatolojik kökene sahiptir. Ayrı bir form olsa bile, yine de benzer bir kökene sahip olduğu ancak daha sonra hepatik inflamasyon ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonun preeklampsiye göre daha fazla olduğu düşünülmektedir.[76]

HELLP sendromunun kompleman düzensizliğinin neden olduğu trombotik mikroanjiyopati ile ilişkili olabiliceği ve fetüsün erken doğurtulmasına gerek kalmadan tedavi edilebileceği düşünülmüştür. Yapılan bir vaka sunumunda şiddetli erken başlangıçlı HELLP sendromlu bir olguda tedavi olarak kompleman protein C5 inhibitörü olan eculizumab başlanmış ve 16 günde klinik iyileşme ve laboratuvar parametrelerinin tamamen normalleştiği görülmüştür. Yazarlar bu tedavide preeklampsi ve HELLP sendromunun sistematik inflamatuvar bir bozukluk olduğu ve kompleman kaskadının bu durum için anahtar rol teşkil ettiği hipotezini benimsemişlerdir.[77,78]

HELLP sendromlu hastaların %2'sinden azında, altta yatan etiyolojinin fetal uzun zincirli 3-hidroksiasil CoA dehidrojenaz (LCHAD) eksikliği ile bir ilişkisi olduğu görülmektedir.[79] Bir vaka serisinde, fetal LCHAD eksikliği olan altı gebenin hepsinde HELLP veya gebeliğin akut yağlı karaciğeri olmak üzere ciddi maternal karaciğer hastalığı gelişmiştir.[80]

1.6.2 Klinik Bulgular

HELLP sendromu değişken klinik prezentasyona sahiptir. Semptomların başlangıcı genellikle hızlıdır ve semptomlar giderek kötüleşir. Kolik tarzda olabilen karın ağrısı en sık görülen semptomdur ve midepigastriuma, sağ üst kadrana veya sternum arkasında lokalize olabilir. Birçok hastada ayrıca spesifik olmayan bir viral hastalık veya viral hepatit ile karıştırılabilecek mide bulantısı, kusma, genel halsizlik vardır. Baş ağrısı, görsel değişiklikler, sarılık ve asit daha az görülen semptomlardır.

Hipertansiyon ve proteinüri, olguların yaklaşık % 85' inde mevcut olmasına rağmen şiddetli HELLP sendromu olan hastalarda herhangi birinin veya her ikisinin de görülemeyebileceği bilinmelidir.

Ciddi maternal morbiditeye neden olan plasenta dekolmanı, akut böbrek hasarı, pulmoner ödem, subkapsüler veya intraparenkimal karaciğer hematomu ve retina dekolmanı en başta mevcut olabilir veya kısa bir süre sonra gelişebilir. Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) mevcutsa genellikle dekolman, şiddetli peripartum kanama veya fulminan karaciğer yetmezliği ile birlikte görülür.[81,82]

Tablo:4 HELLP sendromunun belirti ve semptomlarının bildirilen sıklığı[81,82]

Semptom/Belirti	Frekans/Yüzde
Proteinüri	86-100
Hipertansiyon	82-88
Sağ üst kadran/Epigastrik ağrı	40-90
Bulantı kusma	29-84
Baş ağrısı	33-61
Görsel değişiklikler	10-20
Sarılık	5

1.6.3 Tanı

HELLP'in karakteristik semptomları (sağ üst kadran/midepigastrik ağrı, bulantı, kusma, genel halsizlik) ve/veya gebeliğin ikinci yarısında veya postpartum ilk haftada yeni başlayan hipertansiyonu olan gebelerde tanıyı koymak veya dışlamak için laboratuvar testleri yapılmalıdır. Ağrı laboratuvar anormalliklerinden birkaç saat önce ortaya çıkabileceğinden, ağrının nedeni belirlenmedikçe laboratuvar testlerinin dört ile altı saat içinde tekrarlanmasının yararlı olabileği bildirilmiştir. Laboratuvar testlerinde tam kan sayımı, periferik yayma, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), bilirubin, kreatinin bakılmalıdır. Ayrıca karaciğer enzimleri yüksek olan hastalarda haptoglobin, LDH ve pıhtılaşma parametreleri bakılmalıdır.[83]

HELLP tanısı, adını içeren tüm laboratuvar anormalliklerinin (periferik yaymada mikroanjiyopati ile seyreden hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı) varlığında konulur. Tennessee sınıflandırması tanı için aşağıdaki kriterlerin hepsinin varlığına ihtiyaç duyar.[84]

- Aşağıdakilerden en az ikisi tarafından belirlenen hemoliz
  - ❖ Şistosit ve burr hücreli periferik yayma
  - ❖ Serum bilirubini ≥1,2 mg/dL
  - ❖ Düşük serum haptoglobini (≤25 mg/dL) veya LDH normalin üst seviyesinin ≥2 katı (laboratuvara özel referans aralıklarına göre)
  - ❖ Kan kaybıyla ilgisi olmayan şiddetli anemi

- Karaciğer enzim yüksekliği: ALT, AST normalin üst seviyesinin ≥2 katı (laboratuvara özel referans aralıklarına göre)
- Düşük trombosit sayısı: <100.000 hücre/mikroL

1.6.4 HELLP Sendromu Komplikasyonları

HELLP sendromu, maternal ve neonatal bir takım komplikasyonlarla ilişkilidir. Ciddi komplikasyonlar ve sıklığı aşağıda belirtilmiştir.[82]

- Kanama (Hastaların %55'inde kan veya kan ürünleri ile transfüzyon gerekmiş, %2'sinde majör intraabdominal kanama nedeniyle laparotomi gerekmiştir.)
- Yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) (%21)
- Plasenta dekolmanı (%16)
- Akut böbrek hasarı (%8)
- Akciğer ödemi (%6)
- Subkapsüler karaciğer hematomu veya hepatik rüptür, retina dekolmanı, ölüm (%1)

Maternal semptomların ve laboratuvar anormalliklerinin şiddetinin artması ciddi morbidite ile ilişkili görülmüştür. AST seviyeleri 2000 IU/L üzerinde ve LDH seviyeleri 3000 IU/L üzerinde olan dört hastadan oluşan bir raporda, hastaların tümünün mental durumu bozuk izlenmiş ve hepsinde sarılık, yoğun hemoliz ve ciddi hipertansiyon olduğu görülmüş. Hastaların birinde çoklu organ yetmezliği mevcutken iki hasta maternal ölüm ile sonuçlanmış.[85]

Fetal ve uzun dönem neonatal prognoz, HELLP sendromundan ziyade doğumun gerçekleştiği gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ilişkilidir. Doğumların %15'i 27 gebelik haftasından önce olmak üzere erken doğum %70 gibi yaygın bir oranda gerçekleşmektedir.[86] Genel perinatal ölüm oranı %7-20'dir; preterm doğum komplikasyonları, intrauterin büyüme geriliği ve plasenta dekolmanı, perinatal ölümün önde gelen nedenleridir.[81,87]

2.HAPTOGLOBİN

Hemoglobin bağlama özelliklerine sahip bir proteini ilk olarak Polonovski ve Jayle (1940) tanımladılar ve bunu daha sonra Yunanca bağlamak anlamına gelen ‘haptein’ kelimesinden gelen 'haptoglobin' olarak adlandırdılar.[88]

Haptoglobin, esas olarak dimerler oluşturan disülfit bağları ile bağlanan hem alfa hem de beta alt birimlerinden oluşan ve hepatositler tarafından sentezlenen bir alfa-2-glikoproteindir.[89]

Haptoglobin, hemoglobin bağlama kapasitesine sahip bir plazma proteinidir ve hemolizin iyi bilinen bir belirtecidir. Haptoglobin ayrıca bir bakteriyostatik ajan olmakla birlikte prostaglandin sentezi ve anjiyogenez inhibitörü olarak işlev gören bir akut faz proteinidir.[90] Bununla birlikte, haptoglobinin en iyi bilinen biyolojik fonksiyonu hemoglobini yakalamasıdır. Yaşlı eritrositlerin parçalanmasından sonra, dolaşımdaki serbest hemoglobin böbrek hasarı oluşturabilir. Haptoglobin serbest hemoglobini geri dönüşümsüz olarak bağlayarak intravasküler hemoliz sırasında hem demir kaybını hem de böbrek hasarını önler. Haptoglobinin azalması hemoliz için bir belirteçtir çünkü yüksek miktarlarda serbest hemoglobin varlığında haptoglobin hızla tükenir.[91,92]

İntravasküler hemoliz sonucu oluşan serbest hemoglobin dolaşımdaki haptoglobine bağlanır ve hemoglobin-haptoglobin kompleksi daha sonra CD163 reseptörleri aracılığıyla monositler ve doku makrofajları yoluyla dolaşımdan hızla temizlenir. Böylece demir, hem oksijenaz tarafından serbest bırakılır ve yeni hemoglobin sentezi için plazma transferrin yoluyla kemik iliğine geri taşınır. Serbest haptoglobinin 5 günlük bir yarı ömrü varken, hemoglobin-haptoglobin komplekslerinin yarı ömrü birkaç dakikadır.[93,94]

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 31.08.2022 tarih ve 2022/612 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındıktan sonra hastane veritabanı ve hasta dosyaları taranarak retrospektif şekilde yapıldı.

1 Şubat 2017 - 15 Şubat 2022 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı kliniğinde takip edilen, 18 (dahil)-46 (dahil) yaş arasında, 24+0 ve daha büyük gebelik haftasında, maternal kanda serum haptoglobin değeri bakılmış olan tüm gebeler çalışma kapsamına alındı. Diabetes mellitus, kronik hipertansiyon, tromboemboli, trombofili, karaciğer veya renal hastalık öyküsü gibi kronik ek hastalığı olan, çoğul gebeliği olan veya takipleri sırasında fetal anomali tespit edilen gebeler çalışma dışı bırakıldı. Kriterlere uyan toplam 116 olgu çalışmaya alındı. Preeklampsi veya HELLP sendromu tanısı alanlar 2 ayrı çalışma grubu, bu tanıları almayanlar kontrol grubu olarak kabul edildi. Kontrol grubuna obstetrik anamnezinde (daha önceki ve şimdiki gebeliğinde) önemli bir patolojisi (plasenta previa, intrauterin gelişme geriliği, plasenta dekolmanı vb.) olmayan gebeler dahil edildi. Çalışma gruplarında toplam 62 olgu (preeklampsi tanılı 49, HELLP sendromu tanılı 13), kontrol grubunda 54 olgu mevcuttur. Gebeler preeklampsi tanısı alan (grup 1), HELLP sendromu tanısı alan (grup 2) ve sağlıklı kontrol grubu (grup 3) olarak üç gruba ayrıldı. Her üç grup verileri birbirleriyle karşılaştırılarak istatistiksel analizleri yapıldı.

Çalışma ve kontrol grup olguları maternal serum haptoglobin düzeyi, platelet sayısı, ALT, AST, LDH ve ürik asit düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Tüm gebelerin yaşı ve obstetrik öyküleri (gravidası, paritesi, yaşayan çocuk sayısı, abortus sayısı, doğum haftası) kaydedildi. Olguların gestasyonel haftaları annenin son adet tarihlerine göre veya son adet tarihini bilmeyenlerde ilk trimesterde fetal ultrasonografi ölçümlerine göre hesaplandı.

Gruplardaki yenidoğanların doğum ağırlıkları, umblikal arter pH düzeyleri, 1. ve 5. dakika APGAR skorları ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) yatış durumları kaydedildi ve gruplar arası karşılaştırıldı.

Preeklampsi (Kan basıncı yüksekliği ile birlikte proteinüri olması veya proteinüri olmadan kan basıncı yüksekliğine trombositopeni, böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, pulmoner ödem, serebral ya da görme semptomlarının herhangi birinin eşlik etmesi) ve HELLP Sendromu (Trombosit değeri 100.000 hücre/mikroL altında, AST veya ALT değeri 60 U/L üzerinde ve hemoliz bulguları olması) tanısında, ACOG cemiyetinin 2020 yılında yayınladığı bültenindeki kriterler temel alındı.

İstatiksel Analiz

Çalışma verilerinin Merkezi Limit Teoremine uygun olması nedeniyle normallik testi yapılmadan parametrik testler kullanılmıştır.[95] Ancak AST/ALT ve PLT değerlerinde ortalamadan sapmalar yüksek olduğu için ve gravide, parite, yaşayan çocuk sayısı, abortus sayısı, APGAR skoru değerleri ordinal veri tipinde olduğu için non-parametrik test kullanıldı.

Verilerin çözümlenmesinde ölçeklerde sürekli yapıdaki verilen istatistiği yapılırken ortalama ve standart sapma, özelliklerin medyan, minimum ve maksimum değerleri; kategorik değişkenleri tanımlarken frekans ve yüzde değerler kullanıldı.

Bağımsız 3 grup ortalamalarını karşılaştırmak için One Way ANOVA ve Kruskal Wallis H test istatistiği, grup ölçümlerinde ortalamalar arasında fark tespiti halinde ikili karşılaştırmalar Tukey istatistiği ile değerlendirildi.

Kategorik değişkenler arası ilişki durumunun değerlendirilmesi için Ki-Kare test istatistiği, gruplar arası oran karşılaştırmada ise Z test istatistiği kullanıldı.

Verilerin istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS Version 21 ve MedCalc istatistik paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 116 olgunun 62'si preeklampsi veya HELLP sendromu tanısı alan çalışma grubu, 54'ü bu tanıları almayan sağlıklı kontrol grubu olarak belirlendi. Çalışma grubundaki olguların 49'u preeklampsi tanısı alırken 13'ü HELLP sendromu tanısı aldı. Olgular preeklampsi, HELLP sendromu ve sağlıklı kontrol grubu şeklinde üç gruba ayrıldı. Her üç grup verileri birbirleriye ayrı ayrı karşılaştırılarak istatistiksel analizleri yapıldı.

Tüm olguların yaşı 18 ile 46 arasında idi. Gruplara göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). HELLP sendromlu hastalarda yaş ortalaması 29,8±8,2; preeklamsili hastalarda 30,2±7,3; kontrol grubunda 30,2±7,1 yıl olarak bulundu.

Her üç gruptaki olguların obstetrik öyküleri (gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı, abortus sayısı ve doğum haftası) karşılaştırıldı. Gravida, parite, yaşayan çocuk ve abortus sayısı ortalama değerleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Ancak gruplar arasında multiparite-nulliparite ve yaşayan çocuk sahibi olma yönünden istatiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p<0,05$). Nulliparite oranı HELLP sendromu grubunda %64,3, preeklampsi grubunda %40,8, kontrol grubunda ise %24,1 olarak bulundu. HELLP sendromu grubunda preeklampsi ve kontrol grubuna göre, preeklampsi grubunda ise kontrol grubuna göre nulliparite oranının daha yüksek olduğu görüldü. Bu sonuçlara göre HELLP sendromu grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken ($p=0.004$) preeklampsi grubu ile kontrol grubu ve HELLP sendromu grubu ile preeklampsi grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.07$, $p=0.12$). Yaşayan çocuk sahibi olma oranı HELLP sendromu grubunda %35,7, preeklampsi grubunda %59,2, kontrol grubunda ise % 74,1 olarak bulundu. Bu sonuçlara göre HELLP sendromu grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken ($p=0.007$) preeklampsi grubu ile kontrol grubu ve HELLP sendromu grubu ile preeklampsi grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.11$, $p=0.12$). Daha önce düşük yapmış olma yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). HELLP sendromlu olguların %14,3'ünde, preeklampsili olguların

%16,3'ünde, kontrol grubunun ise % 24,1'inde düşük yapmış olma durumu mevcuttu.

Olguların doğum haftası ortalamaları HELLP sendromu grubunda 32,38±3,79; preeklampsi grubunda 35,25±2,91; kontrol grubunda ise 37,18±2,47 bulundu. HELLP sendromu grubunda preeklampsi ve kontrol grubuna göre, preeklampsi grubunda ise kontrol grubuna göre doğum haftası ortalaması düşük bulundu. Bu sonuçlara göre HELLP sendromu grubu ile kontrol grubu, preeklampsi grubu ile kontrol grubu ve HELLP sendromu grubu ile preeklampsi grubu arasındaki farklar istatiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$, $p=0,003$, $p=0,004$).

Tablo 5: Preeklampsi ve kontrol grup olgularının yaş ve obstetrik öykü parametrelerinin karşılaştırılması

	Preeklampsi (n=49)	Kontrol n=54	p
	Ort±S.s Medyan(MinMax)	**Ort±S.s Medyan(MinMax)**	
Yaş	30,2±7,3 29(18-42)	30,2±7,1 30,5(19-46)	0,98
Gebelik Haftası	35,25±2,91 36(24,4-40,3)	37,18±2,47 38,2(31,2-41)	**0,003**
Gravida	2,6±1,8 4(3-9)	2,7±1,3 4(3-6)	0,6
Parite	1,9±1,1 2(1-5)	1,9±0,9 2(1-4)	0,55
Yaşayan çocuk	1,9±1,1 2(1-5)	1,9±0,9 2(1-4)	0,98
Abortus	1,4±0,7 1(1-3)	1,1±0,3 1(1-1)	0,12
	n(%)	**n(%)**	
Doğum yapmış olan/olmayan			
Nullipar	20(40,8)	13(24,1)	0.07
Multipar	29(59,2)	41(75,9)	
Yaşayan çocuk sahibi olma/olmama			
Yok	20(40,8)	14(25,9)	0.11
Var	29(59,2)	40(74,1)	
Düşük yapmış olma/olmama			
Yok	41(83,7)	41(75,9)	0,58
Var	8(16,3)	13(24,1)	

Tablo 6: HELLP sendromu ve kontrol grup olgularının yaş ve obstetrik öykü parametrelerinin karşılaştırılması

	HELLP (n=14)	Kontrol n=54	p
	Ort±S.s Medyan(MinMax)	**Ort±S.s Medyan(MinMax)**	
Yaş	29,8±8,2 27(19-43)	30,2±7,1 30,5(19-46)	0,98
Gebelik Haftası	32,38±3,79 32,5(24,2-38,2)	37,18±2,47 38,2(31,2-41)	**<0,001**
Gravida	2,2±2,1 2(2-10)	2,7±1,3 4(3-6)	0,6
Parite	2,6±2,5 1(1-9)	1,9±0,9 2(1-4)	0,55
Yaşayan çocuk	1,8±1,7 1(1-5)	1,9±0,9 2(1-4)	0,98
Abortus	2±1,4 2(1-3)	1,1±0,3 1(1-1)	0,12
	n(%)	**n(%)**	
Doğum yapmış olan/olmayan			
Nullipar	9(64,3)	13(24,1)	**0.004**
Multipar	5(35,7)	41(75,9)	
Yaşayan çocuk sahibi olma/olmama			
Yok	9(64,3)	14(25,9)	**0.007**
Var	5(35,7)	40(74,1)	
Düşük yapmış olma/olmama			
Yok	12(85,7)	41(75,9)	0,58
Var	2(14,3)	13(24,1)	

Tablo 7: HELLP sendromu ve preeklampsi grup olgularının yaş ve obstetrik öykü parametrelerinin karşılaştırılması

	HELLP (n=14)	Preeklampsi (n=49)	p
	Ort±S.s Medyan(MinMax)	**Ort±S.s Medyan(MinMax)**	
Yaş	29,8±8,2 27(19-43)	30,2±7,3 29(18-42)	0,98
Gebelik Haftası	32,38±3,79 32,5(24,2-38,2)	35,25±2,91 36(24,4-40,3)	**0,004**
Gravida	2,2±2,1 2(2-10)	2,6±1,8 4(3-9)	0,6
Parite	2,6±2,5 1(1-9)	1,9±1,1 2(1-5)	0,55
Yaşayan çocuk	1,8±1,7 1(1-5)	1,9±1,1 2(1-5)	0,98
Abortus	2±1,4 2(1-3)	1,4±0,7 1(1-3)	0,12
	n(%)	**n(%)**	
Doğum yapmış olan/olmayan			
Nullipar	9(64,3)	20(40,8)	0.12
Multipar	5(35,7)	29(59,2)	
Yaşayan çocuk sahibi olma/olmama			
Yok	9(64,3)	20(40,8)	0.12
Var	5(35,7)	29(59,2)	
Düşük yapmış olma/olmama			
Yok	12(85,7)	41(83,7)	0,58
Var	2(14,3)	8(16,3)	

HELLP sendromu, preeklamsi ve kontrol grup olgularında biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında; haptoglobin, platelet, ALT/AST, LDH, ürik asit ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Haptoglobinin ortalamaları HELLP sendromu grubunda 0,29±0,23 g/L, preeklamsi grubunda 1,01±0,52 g/L, kontrol grubunda ise 1,16±0,37 g/L olarak (HELLP sendromu grubunda preeklampsi ve kontrol grubuna göre daha düşük) bulundu. HELLP sendromu grubu ile kontrol grubu ve preeklampsi grubu arasındaki farklar istatiksel olarak anlamlı iken ($p<0,001$, $p<0,001$) preeklampsi grubu ve kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0,18$).

Platelet sonuç ortalaması HELLP sendromu grubunda 85071,43±37112 hücre/mikroL, preeklamsi grubunda 228061,22±87167,79 hücre/mikroL, kontrol

grubunda ise 240648,15±75509,37 hücre/mikroL olarak (HELLP sendromu grubunda preeklampsi ve kontrol grubuna göre daha düşük) bulundu. HELLP sendromu grubu ile kontrol grubu ve preeklampsi grubu arasındaki farklar istatiksel olarak anlamlı iken (p<0,001, p<0,001) preeklampsi grubu ve kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunmadı (p=0,69).

ALT/AST ortalamaları HELLP sendromu grubunda 207,07±184,25/370,14±409,34 U/L, preeklamsi grubunda 17,61±21,08/25,38±29,05 U/L, kontrol grubunda ise 15,83±21,62/22,33±17,34 U/L olarak (HELLP sendromu grubunda preeklampsi ve kontrol grubuna göre ALT/AST sonuç ortalaması daha yüksek) bulundu. HELLP sendromu grubu ile kontrol grubu ve preeklampsi grubu arasındaki farklar istatiksel olarak anlamlı iken (p<0,001, p<0,001) preeklampsi grubu ve kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunmadı (p=0,99).

LDH ortalamaları HELLP sendromu grubunda 847,28±645,31 U/L, preeklamsi grubunda 235,45±57,67 U/L, kontrol grubunda ise 225,39±54,63 U/L olarak (HELLP sendromu grubunda preeklampsi ve kontrol grubuna göre daha yüksek) bulundu. HELLP sendromu grubu ile kontrol grubu ve preeklampsi grubu arasındaki farklar istatiksel olarak anlamlı iken (p<0,001, p<0,001) preeklampsi grubu ve kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunmadı (p=0,97).

Ürik asit sonuç ortalaması HELLP sendromu grubunda 6,27±1,81 U/L, preeklamsi grubunda 5,65±1,49 U/L, kontrol grubunda ise 4,68±1,36 U/L olarak bulundu. HELLP sendromu ve preeklampsi grupları ile kontrol grubu arasındaki farklar istatiksel olarak anlamlı iken (p=0,001; p=0,003), HELLP sendromu grubu ve preeklampsi grubu arasındaki fark anlamlı bulunmadı (p=0,35).

Tablo 8: Preeklampsi ve kontrol grup olgularının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Preeklampsi (n=49)	Kontrol n=54	p
	Ort±S.s Medyan(MinMax)	**Ort±S.s Medyan(MinMax)**	
Haptoglobin	1,01±0,52 1,05(0,02-2,24)	1,16±0,37 1,15(0,24-1,93)	0,18
PLT	228061,22±87167,79 211000(20000-445000)	240648,15±75509,37 229000(125000-439000)	0,69
AST	25,38±29,05 19(6-211)	22,33±17,34 18(10-130)	0,99
ALT	17,61±21,08 12(6-146)	15,83±21,62 12(3-137)	0,99
LDH	235,45±57,67 228(146-482)	225,39±54,63 217,5(140-364)	0,97
Ürik Asit	5,65±1,49 5,3(3,01-11)	4,68±1,36 4,3(2,7-8,6)	**0,003**

Tablo 9: HELLP sendromu ve kontrol grup olgularının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	HELLP (n=14)	Kontrol n=54	p
	Ort±S.s Medyan(MinMax)	**Ort±S.s Medyan(MinMax)**	
Haptoglobin	0,29±0,23 0,18(0,02-1,26)	1,16±0,37 1,15(0,24-1,93)	**<0,001**
PLT	85071,43±37112,02 89000(40000-152000)	240648,15±75509,37 229000(125000-439000)	**<0,001**
AST	370,14±409,34 212(64-760)	22,33±17,34 18(10-130)	**<0,001**
ALT	207,07±184,25 143(42-541)	15,83±21,62 12(3-137)	**<0,001**
LDH	847,28±645,31 454(303-1890)	225,39±54,63 217,5(140-364)	**<0,001**
Ürik Asit	6,27±1,81 6,2(4,4-12)	4,68±1,36 4,3(2,7-8,6)	**0,001**

Tablo 10: HELLP sendromu ve preeklampsi grup olgularının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	HELLP (n=14)	Preeklampsi (n=49)	p
	Ort±S.s Medyan(MinMax)	**Ort±S.s Medyan(MinMax)**	
Haptoglobin	0,29±0,23 0,18(0,02-1,26)	1,01±0,52 1,05(0,02-2,24)	**<0,001**
PLT	85071,43±37112,02 89000(40000-152000)	228061,22±87167,79 211000(20000-445000)	**<0,001**
AST	370,14±409,34 212(64-760)	25,38±29,05 19(6-211)	**<0,001**
ALT	207,07±184,25 143(42-541)	17,61±21,08 12(6-146)	**<0,001**
LDH	847,28±645,31 454(303-1890)	235,45±57,67 228(146-482)	**<0,001**
Ürik Asit	6,27±1,81 6,2(4,4-12)	5,65±1,49 5,3(3,01-11)	0,35

Yenidoğanların fetal ağırlık ortalamaları HELLP sendromu grubunda 1618,36±872,21; preeklampsi grubunda 2456,63±772,46; kontrol grubunda ise 2907,04±615,88 gr (HELLP sendromu grubunda preeklampsi ve kontrol grubuna göre, preeklampsi grubunda ise kontrol grubuna göre daha düşük) bulundu. HELLP sendromu grubu ile kontrol grubu, preeklamspi grubu ile kontrol grubu ve HELLP sendromu grubu ile preeklampsi grubu arasındaki farklar istatiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001, p=0,005, p=0,001).

Birinci dakika APGAR skoru ortalaması HELLP sendromu grubunda 5,9±2,4, preeklamsi grubunda 6,8±1,4, kontrol grubunda 7,4±1,3 (HELLP sendromu grubunda preeklampsi ve kontrol grubuna göre, preeklampsi grubunda ise kontrol grubuna göre daha düşük) bulundu. HELLP sendromu ile kontrol grubu arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı iken (p=0,006) preeklampsi grubu ile kontrol grubu ve HELLP sendromu grubu arasındaki fark anlamlı bulunmadı (p=0,13; p=0,16).

Beşinci dakika APGAR skoru ortalaması HELLP sendromu grubunda 7,4±2,4, preeklamsi grubunda 8,6±0,9, kontrol grubunda 8,9±0,8 (HELLP sendromu grubunda preeklampsi ve kontrol grubuna göre, preeklampsi grubunda ise kontrol grubuna göre daha düşük) bulundu. HELLP sendromu grubu ile

kontrol grubu ve preeklampsi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken (p<0,001; p=0,003), preeklampsi ve kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunmadı (p=0,26).

Umbilikal arter kan gazında pH ortalamaları HELLP sendromu grubunda 7,26±0,06, preeklamsi grubunda 7,28±0,11, kontrol grubunda 7,31±0,06 bulundu. HELLP sendromu grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı iken (p=0,03) preeklampsi grubu ile HELLP sendromu grubu ve kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulunmadı (p=0,99; p=0,26).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranları HELLP sendromu grubunda %76,9, preeklampsi grubunda %65,3, kontrol grubunda %31,5 olarak (HELLP sendromu grubunda preeklampsi ve kontrol grubuna göre, preeklampsi grubunda ise kontrol grubuna göre daha yüksek) bulundu. Kontrol grubu ile HELLP sendromu grubu ve preeklamspi grubu arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı iken (p=0.003; p<0.001) HELLP sendromu grubu ile preeklampsi grubu arasındaki fark anlamlı bulunmadı (p=0.43)

Tablo 11: Preeklampsi ve kontrol grup olgularının yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması

	Preeklampsi (n=49)	Kontrol n=54	p
	Ort±S.s Medyan(MinMax)	**Ort±S.s Medyan(MinMax)**	
Fetal ağırlık	2456,63±772,46 2547,5(1295-3650)	2907,04±615,88 3100(1300-3660)	**0,005**
APGAR 1.dk	6,8±1,4 5,5(4-9)	7,4±1,3 8(7-9)	0,13
APGAR 5.dk	8,6±0,9 8,5(6-10)	8,9±0,8 10(8-10)	0,26
pH	7,28±0,11 7,28(7,1-7,36)	7,31±0,06 7,34(7,2-7,5)	0,26
	n(%)	**n(%)**	
YYBÜ Yatış Durumu			
Yok	17(34,7)	37(68,5)	**<0.001**
Var	32(65,3)	17(31,5)	

Tablo:12 HELLP sendromu ve kontrol grup olgularının yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması

	HELLP (n=14)	Kontrol n=54	p
	Ort±S.s Medyan(MinMax)	**Ort±S.s Medyan(MinMax)**	
Fetal ağırlık	1618,36±872,21 1205(790-1585)	2907,04±615,88 3100(1300-3660)	**<0,001**
APGAR 1.dk	5,9±2,4 6(3-8)	7,4±1,3 8(7-9)	**0,006**
APGAR 5.dk	7,4±2,4 7(7-9)	8,9±0,8 10(8-10)	**<0,001**
pH	7,26±0,06 7,27(7,23-7,29)	7,31±0,06 7,34(7,2-7,5)	**0,03**
	n(%)	**n(%)**	
YYBÜ Yatış Durumu			
Yok	3(23,1)	37(68,5)	**0.003**
Var	10(76,9)	17(31,5)	

Tablo 13: HELLP sendromu ve preeklampsi grup olgularının yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması

	HELLP (n=14)	Preeklampsi (n=49)	p
	Ort±S.s Medyan(MinMax)	**Ort±S.s Medyan(MinMax)**	
Fetal ağırlık	1618,36±872,21 1205(790-1585)	2456,63±772,46 2547,5(1295-3650)	**0,001**
APGAR 1.dk	5,9±2,4 6(3-8)	6,8±1,4 5,5(4-9)	0,16
APGAR 5.dk	7,4±2,4 7(7-9)	8,6±0,9 8,5(6-10)	**0,003**
pH	7,26±0,06 7,27(7,23-7,29)	7,28±0,11 7,28(7,1-7,36)	0,99
	n(%)	**n(%)**	
YYBÜ Yatış Durumu			
Yok	3(23,1)	17(34,7)	0.43
Var	10(76,9)	32(65,3)	

TARTIŞMA

Gebeliğin hipertansif hastalıkları maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerindendir. Preeklampsi multifaktöriyel bir hastalıktır; etiyoloji ve patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Preeklampsi öngörüsü maternal ve fetal morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve önlemek adına ciddi önem arz etmektedir. HELLP sendromu ise mikroanjiopatik hemolitik anemi, karaciğer enzimlerinin yüksekliği ve trombositopeni ile karakterize, birden fazla sistemi etkileyebilen bir obstetrik acildir. HELLP sendromunun kliniği progresif olabilir, hastalarda ani maternal kötüleşme görülebilir. HELLP sendromunun kliniğini ve seyrini bilmek bu açıdan önem arz etmektedir.[96,97]

İleri anne yaşı, nulliparite, çoğul gebelikler, invitro fertilizasyon, preeklampsi öyküsü, diyabet, obezite, preeklampsi oluşma riski ile ilişkili bulunmuştur. Özgeçmişinde preeklampsi veya HELLP sendromu öyküsü, pozitif aile öyküsü HELLP sendromunu artıran riskler arasında yer almaktadır.[98] Jean-Ju Sheen ve arkadaşları 2006-2015 yılları arasında preeklampsi tanısı almış hastaları incelemiş ve artan maternal yaş ile preeklampsi insidansının arttığını saptamışlardır.[99] HELLP sendromu ise klasik olarak multipar ve 25 yaş üstü kadınlarda görülmektedir.[100] Çalışmamızda HELLP sendromlu hastalarda yaş ortalaması 29,8±8,2 yıl, preeklamsili hastalarda 30,2±7,3 yıl, kontrol grubunda 30,2±7,1 yıl olarak bulundu. Gruplara göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ve yaş ortalamalarının literatür ile uyumlu olduğu izlendi.

Preeklampsi genç nullipar kadınların hastalığı olarak bilinmektedir ve dolayısıyla bu grupta insidans yüksektir. Long tarafından yapılan bir çalışmada 2434 tekil gebelikte nulliparlarda preeklampsi insidansı %14.1, multiparlarda ise %5.7 olarak bildirilmiştir.[101] Preeklampsinin klasik profilinden farklı olarak HELLP sendromu özellikle beyaz ırk, 25 yaşın üzerinde ve kötü obstetrikal öyküsü olan multiparlarda daha sık görülmektedir.[102] Çelik ve arkadaşlarının çalışmasında HELLP sendromunda multiparite oranı % 70 (nulliparite oranı %30), Kesim ve arkadaşlarının çalışmasında multiparite oranı % 51.5 (nulliparite oranı %48.5) olarak belirtilmiştir.[103,104] Gasem ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise nulliparite oranı % 57.8 ile multipartite oranından (%42,2) daha yüksek

çıkmıştır.[105] Çalışmamızda HELLP sendromu tanısı alan hastaların %64,3'ü nullipar, %35,7'si multipar; preeklampsi tanısı alan hastaların %40,8'i nullipar, %59,2'si multipar; kontrol grubundaki hastaların ise %24,1'i nullipar, %75,9'u multipar bulundu. HELLP sendromu grubunda preeklampsi ve kontrol grubuna göre, preeklampsi grubunda ise kontrol grubuna göre nulliparite oranının daha yüksek olduğu görüldü. HELLP sendromu grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalışmamızda literatürün tersine preeklampside nulliparite oranı %40,8 ile multiparite oranına göre daha düşük izlendi. HELLP sendromunda ise multiparite oranı yine literatürün tersine %35,7 ile nulliparite oranına göre daha düşük izlendi.

Yıldırım ve arkadaşlarının eklampsi, şiddetli preeklampsi ve HELLP sendromlu grup olgularının karşılaştırıldığı çalışmasında doğum haftası ortalaması şiddetli preeklampside 34,4 iken HELLP sendromunda 34 olarak tespit edildi.[106] Gül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HELLP sendromunda doğum haftası 33,0 +/- 5,8; şiddetli preeklampside ise 34,1 ± 6,1 olarak bulunmuştur.[107] Ağır preeklampsi, eklampsi veya HELLP sendromu olguları kendilerini klinik olarak ortalama 32 ile 34. gestasyonel haftalar arasında göstermektedir. Tek etkin tedavi yöntemi ise doğumdur.[98] Klinik pratikte HELLP sendromunun seyri tahmin edilemez ve çok hızlı klinik tablo bozulabildiğinden genel yaklaşım steroid sonrası doğumdur.[108] Çalışmamızda olguların doğum haftası ortalamaları HELLP sendromu grubunda 32,38±3,79; preeklampsi grubunda 35,25±2,91; kontrol grubunda ise 37,18±2,47 bulundu. Gruplar kendi aralarında ayrı ayrı karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Literatürle uyumlu olarak HELLP sendromu grubunda preeklampsi ve kontrol grubuna göre, preeklampsi grubunda ise kontrol grubuna göre doğum haftası ortalaması düşük bulundu.

Preeklampsi, eklampsi veya HELLP sendromu ile komplike olan gebeliklerde perinatal ve neonatal morbidite ve mortalite oranlarının arttığı genel olarak kabul edilmektedir. Gül ve arkadaşları çalışmalarında yenidoğanların fetal ağırlık ortalamasını şiddetli preeklampsi grubunda 1886 gr, HELLP sendromu grubunda da benzer olarak 1724 gr bulmuşlardır.[107] Sujatha ve arkadaşları ise HELLP sendromu grubunda şiddetli preeklampsi grubuna göre anlamlı olarak

daha düşük fetal ağırlık ortalaması (1900/2200 gr) bulmuşlardır.[109] Yine Abramovici ve arkadaşları çalışmalarında HELLP sendromunda şiddetli preeklampsiye göre anlamlı olarak daha düşük fetal ağırlık ortalaması (1340/1795 gr) bulmuşlardır.[86] Çalışmamızda yenidoğanların fetal ağırlık ortalamaları HELLP sendromu grubunda 1618,36±872,21 gr, preeklampsi grubunda 2456,63±772,46 gr, kontrol grubunda ise 2907,04±615,88 gr olmak üzere literatürle uyumlu olarak HELLP sendromu grubunda preeklampsi ve kontrol grubuna göre, preeklampsi grubunda ise kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Preeklampsili 467, HELLP sendromlu 111 gebenin dahil edildiği bir çalışmada vakaların 1. dakika APGAR skoru ortalaması preeklampside 6,5 ± 1,75; HELLP sendromunda 6,0 ± 1,8; 5. dakika APGAR skoru ortalaması preeklampsi grubunda 8,3 ± 1,2; HELLP sendromu grubunda 8,0 ± 1,2 olarak bulunmuştur.[110] Yine Örgül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsi grupları ile kontrol grubu arasında 1. ve 5. dakika APGAR skorları açısından anlamlı derecede fark olduğu (erken başlangıçlı preeklampside geç başlangıçlı preeklampsi ve kontrol grubuna göre, geç başlangıçlı preeklampside kontrol grubunda göre daha düşük) sonucuna varılmıştır.[111] Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak HELLP sendromu grubunda preeklampsi ve kontrol grubuna göre, preeklampsi grubunda ise kontrol grubuna göre 1. ve 5. dakika APGAR skoru ortalamaları ile umbilikal arter kan gazında pH ortalamaları daha düşük bulundu. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranları açısından bakıldığında ise Rojas ve arkadaşlarının çalışmasında HELLP sendromunda yenidoğan yoğun bakıma yatış oranı % 61, Turgut ve arkadaşlarının çalışmasında % 69.5 olarak belirtilmiştir.[112,113] Çalışmamızda ise yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranları HELLP sendromu grubunda %76,9; preeklampsi grubunda %65,3; kontrol grubunda %31,5 olmak üzere literatür ile uyumlu olarak HELLP sendromu grubunda preeklampsi ve kontrol grubuna göre, preeklampsi grubunda ise kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Yine ayrıca Yeon Kim ve arkadaşları, Haddad ve arkadaşları, Abromovici ve arkadaşları çalışmalarında neonatal morbidite ve mortalitenin direkt olarak doğumdaki gebelik haftası ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.[86,114,115] Bu veriler neticesinde doğum haftasının, doğum ağırlığının ve APGAR skorlarının daha düşük olmasının preeklampsi ve HELLP

sendromu ile komplike gebeliklerin daha erken haftalarda sonlandırılması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Schröcksnadel ve arkadaşlarının çalışmasında çeşitli derecelerde hipertansif gebelik bozukluğu olan 166 gebe ve 179 normotansif gebe hemoliz belirteçleri yönünden karşılaştırılmıştır. Haptoglobin normotansif gebelerde 1,76 g/L, preeklampside 1,34 g/L, şiddetli preeklampside 1,56 g/L bulunurken HELLP sendromunda belirgin derecede düşük olarak 0,14 g/L bulunmuştur. LDH ise normotansif gebelerde 176 U/L, preeklampside 198 U/L, şiddetli preeklampside 237 U/L bulunurken HELLP sendromunda belirgin derecede yüksek olarak 505 U/L bulunmuştur. Trombosit değerleri normotansif gebelerde 208000 hücre/mikroL, preeklampside 205000 hücre/mikroL, şiddetli preeklampside 181000 hücre/mikroL bulunurken HELLP sendromunda belirgin derecede düşük olarak 69000 hücre/mikroL bulunmuştur. Teşhis duyarlılığında haptoglobin ve LDH'ın diğer hemoliz parametrelerinden açıkça üstün bulunduğu belirtilmiştir. Düşen trombosit sayısının da yaklaşan hemolizin bir göstergesi olarak alınması gerektiği; haptoglobin, LDH ve trombositlerin yardımıyla tam bir klinik tablo ortaya çıkmadan 1-2 gün önce HELLP sendromu tanısı konulabileceği belirtilmiştir.[116]

Wilke ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada HELLP senromlu 25 hasta değerlendirilmiş ve tanı anında 25 hastanın hepsinde azalmış haptoglobin seviyeleri gözlenmiş. Beş hastada yüksek bilirubin ve plazma hemoglobin seviyeleri gözlenirken, 11 hastada anormal periferik yayma saptanmış. Hastaların başvuru anında laboratuvar tetkiklerinde trombosit ortalama değeri 80700±33000 hücre/mikroL, AST ortalama değeri 85±35 U/L, ALT ortalama değeri 88±31 U/L olarak ölçülmüş. Hemoliz parametrelerinden LDH normalden yüksek olarak 441±214 U/L ölçülürken haptoglobin normalden daha düşük olarak 0.28±0.22 g/L ölçülmüş. Sonuç olarak haptoglobinin HELLP sendromunda orta derecede hemolizin erken tespiti için hassas bir parametre olduğu ve tanıya yardımcı olması için laboratuvar taramasına dahil edilmesi gerektiği gösterilmiştir.[117]

Orhan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada şiddetli preeklampsi, eklampsi ve HELLP senromunda serum haptoglobin seviyeleri karşılaştırılmış. HELLP (n=15), şiddetli preeklampsi veya eklampsi (n=26) ve kontrol grubu

(n=21) haptoglobin seviyeleri sırasıyla 0,37±0,01; 0,74±0,03; ve 1,82±0,13 g/L olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmüş. Hemolizin belirleyicisi kabul edilen indirek bilirubin seviyeleri ise HELLP sendromunda yüksek izlenirken şiddetli preeklampsi/eklampsi ve kontrol grupları arasında fark bulunmamış. Haptoglobinin, hemolizin sensitif ve erken bir belirleyicisi olduğu sonucuna varılmıştır.[118]

Toplam 23 çalışma ve 7461 gebenin dahil edildiği bir meta-analizde preeklamptik ve sağlıklı gebe kadınlar arasında haptoglobin maternal serum düzeyleri ve haptoglobin fenotiplerini değerlendirilmiş ve bunların hastalıktaki prediktif rolü araştırılmıştır. Mevcut kanıtlar preeklampside haptoglobin düzeylerinde önemli bir değişiklik olduğu yönünde ortak bir sonuca varamamış ve serum haptoglobin ile ilgili veriler çelişkili bulunmuştur. Bu meta-analiz, preeklampsi gelişimi ile haptoglobin fenotipleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir.[119]

Bizim çalışmamızda haptoglobin sonuç ortalaması HELLP sendromu grubunda 0,29±0,23 g/L, preeklamsi grubunda 1,01±0,52 g/L, kontrol grubunda ise 1,16±0,37 g/L olarak bulundu. Platelet sonuç ortalaması HELLP sendromu grubunda 85071,43±37112 hücre/mikroL, preeklamsi grubunda 228061,22±87167,79 hücre/mikroL, kontrol grubunda ise 240648,15±75509,37 hücre/mikroL olarak bulundu. ALT/AST sonuç ortalaması HELLP sendromu grubunda 207,07±184,25/370,14±409,34 U/L, preeklamsi grubunda 17,61±21,08/25,38±29,05 U/L, kontrol grubunda ise 15,83±21,62/22,33±17,34 U/L olarak bulundu. LDH sonuç ortalaması HELLP sendromu grubunda 847,28±645,31 U/L, preeklamsi grubunda 235,45±57,67 U/L, kontrol grubunda ise 225,39±54,63 U/L olarak bulundu. Ürik asit sonuç ortalaması HELLP sendromu grubunda 6,27±1,81 U/L, preeklamsi grubunda 5,65±1,49 U/L, kontrol grubunda ise 4,68±1,36 U/L olarak bulundu. HELLP sendromu grubunda preeklampsi ve kontrol grubuna göre haptoglobin ve platelet sonuç ortalaması belirgin olarak düşük izlenirken ALT/AST, LDH, ürik asit daha yüksek izlendi. Haptoglobin, platelet, ALT/AST ve LDH sonuç ortalamalarında HELLP sendromu grubu ile kontrol grubu ve HELLP sendromu grubu ile preeklampsi grubu arasındaki farklar istatiksel olarak anlamlı iken preeklampsi grubu ve kontrol

grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ürik asit sonuç ortalamasında ise HELLP sendromu grubu ile kontrol grubu ve preeklampsi grubu ile kontrol grubu arasındaki farklar istatiksel olarak anlamlı iken HELLP sendromu grubu ve preeklampsi grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Literatür ile uyumlu olarak HELLP sendromunda serum haptoglobin sonuç ortalaması hemoliz parametreleri ve tanıda kullanılan laboratuvar tetkiklerinin yüksekliği veya düşüklüğü ile paralel bir şekilde belirgin derecede daha düşük izlenmiştir. Preeklampside ise serum haptoglobin düzeylerinde önemli bir değişiklik izlenmemiştir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Preeklampsi, maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerindendir. Gebeliğe özgü, multifaktöriyel patogeneze sahip bir hastalık olan ve etiyolojisi halen net aydınlatılamayan preeklampsinin erken tanı ve önlenmesi henüz gerçekleştirilememiştir.

HELLP sendromu maternal ve perinatal morbidite ve mortaliteyi artıran, gebeliğe özgü bir sendromdur. Bu sendromla ilgili olarak çok sayıda çalışma olmasına rağmen etyolojisi henüz netlik kazanmamıştır. Bu nedenle hastalığın önüne hala geçilememektedir.

Yaptığımız çalışmada HELLP sendromlu gebelerde ALT/AST, LDH, ürik asit yüksekliği ve platellet düşüklüğü ile paralel olarak hemolizin önemli bir göstergesi olan haptoglobin belirgin olarak düşük izlendi. Preeklamptik gebelerde ise serum haptoglobin düzeylerinde önemli bir değişiklik izlenmedi.

Bu sonucun bize HELLP sendromunun erken tanı ve tedavisinin planlanmasında diğer biyokimyasal parametrelerle birlikte haptoglobin seviyelerinin de kullanılabileceğini gösterdiğine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Wilkerson RG, Ogunbodede AC. Hypertensive Disorders of Pregnancy. Emergency Medicine Clinics of North America. 2019;37(2):301-316. doi:10.1016/j.emc.2019.01.008
2. Kattah AG, Garovic VD. The Management of Hypertension in Pregnancy. Advances in Chronic Kidney Disease. 2013;20(3):229-239. doi:10.1053/j.ackd.2013.01.014
3. Sibai B. Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstetrics & Gynecology. 2003;102(1):181-192. doi:10.1016/S0029-7844(03)00475-7
4. ACOG Committee Opinion No. 736: Optimizing Postpartum Care. Obstetrics & Gynecology. 2018;131(5):e140-e150. doi:10.1097/AOG.0000000000002633
5. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 2019;133(1):e26-e50. doi:10.1097/AOG.0000000000003020
6. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstetrics & Gynecology. 2020;135(6):e237-e260. doi:10.1097/AOG.0000000000003891
7. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2013;170(1):1-7. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.05.005
8. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2011;25(4):391-403. doi:10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006
9. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular Trends in the Rates of Preeclampsia, Eclampsia, and Gestational Hypertension, United States, 1987-2004. American Journal of Hypertension. 2008;21(5):521-526. doi:10.1038/ajh.2008.20
10. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal Morbidity Associated With Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia.

Obstetrics & Gynecology. 2014;124(4):771-781. doi:10.1097/AOG.0000000000000472

11. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. BMJ. Published online April 19, 2016:i1753. doi:10.1136/bmj.i1753
12. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ. 2005;330(7491):565. doi:10.1136/bmj.38380.674340.E0
13. van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2006;195(3):723-728. doi:10.1016/j.ajog.2006.06.044
14. Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2014;36(5):416-438. doi:10.1016/S1701-2163(15)30588-0
15. Hypertension in Pregnancy: Executive Summary. Obstetrics & Gynecology. 2013;122(5):1122-1131. doi:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
16. Robillard PY, Dekker G, Iacobelli S, Chaouat G. An essay of reflection: Why does preeclampsia exist in humans, and why are there such huge geographical differences in epidemiology? Journal of Reproductive Immunology. 2016;114:44-47. doi:10.1016/j.jri.2015.07.001
17. Roberts JM, Hubel CA. The Two Stage Model of Preeclampsia: Variations on the Theme. Placenta. 2009;30:32-37. doi:10.1016/j.placenta.2008.11.009
18. Alasztics B, Kukor Z, Pánczél Z, Valent S. The pathophysiology of preeclampsia in view of the two-stage model. Orvosi Hetilap. 2012;153(30):1167-1176. doi:10.1556/OH.2012.29415
19. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? J Clin Invest. 1997;99(9):2152-2164. doi:10.1172/JCI119388

20.Roberts JM, Redman CWG. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. The Lancet. 1993;341(8858):1447-1451. doi:10.1016/0140-6736(93)90889-O
21.Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, MCFadyen IR, Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 1994;101(8):669-674. doi:10.1111/j.1471-0528.1994.tb13182.x
22.Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2011;204(3):193-201. doi:10.1016/j.ajog.2010.08.009
23.Casper F, Seufert R. Atrial natriuretic peptide (ANP) in preeclampsia-like syndrome in a rat model. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2009;103(05):292-296. doi:10.1055/s-0029-1211368
24.Dekker GA. Risk Factors for Preeclampsia: Clinical Obstetrics and Gynecology. 1999;42(3):422. doi:10.1097/00003081-199909000-00002
25.Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2016;214(3):328-339. doi:10.1016/j.ajog.2015.11.020
26.Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies: Genetic and non-genetic risk factors for PE. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;51(6):720-730. doi:10.1002/uog.18959
27.Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister’s risk: Family history as a predictor of preeclampsia. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2005;193(3):965-972. doi:10.1016/j.ajog.2005.06.034
28.Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, et al. Paternal and Maternal Components of the Predisposition to Preeclampsia. N Engl J Med. 2001;344(12):867-872. doi:10.1056/NEJM200103223441201
29.Patrelli TS, Dall’Asta A, Gizzo S, et al. Calcium supplementation and prevention of preeclampsia: a meta-analysis. The Journal of Maternal-Fetal &

Neonatal Medicine. 2012;25(12):2570-2574. doi:10.3109/14767058.2012.715220

30. Paré E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim KH. Clinical Risk Factors for Preeclampsia in the 21st Century. Obstetrics & Gynecology. 2014;124(4):763-770. doi:10.1097/AOG.0000000000000451

31. Germain SJ, Sacks GP, Soorana SR, Sargent IL, Redman CW. Systemic Inflammatory Priming in Normal Pregnancy and Preeclampsia: The Role of Circulating Syncytiotrophoblast Microparticles. J Immunol. 2007;178(9):5949-5956. doi:10.4049/jimmunol.178.9.5949

32. Levine RJ, Qian C, LeShane ES, et al. Two-stage elevation of cell-free fetal DNA in maternal sera before onset of preeclampsia. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2004;190(3):707-713. doi:10.1016/j.ajog.2003.12.019

33. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: Systematic review and metaanalysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2008;198(1):7-22. doi:10.1016/j.ajog.2007.07.040

34. Redman CWG, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1999;180(2):499-506. doi:10.1016/S0002-9378(99)70239-5

35. Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Clinical and Biochemical Evidence of Endothelial Cell Dysfunction in the Pregnancy Syndrome Preeclampsia. American Journal of Hypertension. 1991;4(8):700-708. doi:10.1093/ajh/4.8.700

36. Granger J. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. American Journal of Hypertension. 2001;14(11):S178-S185. doi:10.1016/S0895-7061(01)02086-6

37. Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ, Dekker GA, Sibai BM. Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1995;172(1):202-203. doi:10.1016/0002-9378(95)90113-2

38. Levine RJ, Qian C, Maynard SE, Yu KF, Epstein FH, Karumanchi SA. Serum sFlt1 concentration during preeclampsia and mid trimester blood pressure in healthy nulliparous women. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2006;194(4):1034-1041. doi:10.1016/j.ajog.2005.10.192

39.Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2007;335(7627):974. doi:10.1136/bmj.39335.385301.BE

40.Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjærven R, Iversen BM. Preeclampsia and the Risk of End-Stage Renal Disease. N Engl J Med. 2008;359(8):800-809. doi:10.1056/NEJMoa0706790

41.Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. Drugs. 2017;77(17):1819-1831. doi:10.1007/s40265-017-0823-0

42.Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;2019(10). doi:10.1002/14651858.CD004659.pub3

43.US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, et al. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2021;326(12):1186. doi:10.1001/jama.2021.14781

44.US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2017;317(16):1661. doi:10.1001/jama.2017.3439

45.Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A. Preeclampsia Screening: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2017;317(16):1668. doi:10.1001/jama.2016.18315

46.Townsend R, Khalil A, Premakumar Y, et al. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;54(1):16-27. doi:10.1002/uog.20117

47.Myatt L. The prediction of preeclampsia: the way forward. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2022;226(2):S1102-S1107.e8. doi:10.1016/j.ajog.2020.10.047

48.Woo Kinshella M, Sarr C, Sandhu A, et al. Calcium for pre-eclampsia prevention: A systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. BJOG. 2022;129(11):1833-1843. doi:10.1111/1471-0528.17222

49.Desforges JF, Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in Pregnancy. N Engl J Med. 1992;326(14):927-932. doi:10.1056/NEJM199204023261405
50.Walters BNJ. Preeclamptic Angina – A Pathognomonic Symptom of Preeclampsia. Hypertension in Pregnancy. 2011;30(2):117-124. doi:10.3109/10641950903115020
51.Vaught AJ, Kovell LC, Szymanski LM, et al. Acute Cardiac Effects of Severe Pre-Eclampsia. Journal of the American College of Cardiology. 2018;72(1):1-11. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.048
52.ACOG Committee Opinion #313: The Importance of Preconception Care in the Continuum of Women' Health Care: Obstetrics & Gynecology. 2005;106(3):665-666. doi:10.1097/00006250-200509000-00052
53.Moran P, Lindheimer MD, Davison JM. The renal response to preeclampsia. Seminars in Nephrology. 2004;24(6):588-595. doi:10.1016/j.semnephrol.2004.07.008
54.Burrows RF, Hunter DJ, Andrew M, Kelton JG. A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. Obstet Gynecol. 1987;70(3 Pt 1):334-338.
55.Heilmann L, Siekmann U, Schmid-Schönbein H, Ludwig H. Hemoconcentration and pre-eclampsia. Arch Gynecol. 1981;231(1):7-21. doi:10.1007/BF02110019
56.Dani R, Mendes GS, Medeiros J de L, Péret FJ, Nunes A. Study of the liver changes occurring in preeclampsia and their possible pathogenetic connection with acute fatty liver of pregnancy. Am J Gastroenterol. 1996;91(2):292-294.
57.Lam C, Lim KH, Kang DH, Karumanchi SA. Uric acid and preeclampsia. Seminars in Nephrology. 2005;25(1):56-60. doi:10.1016/j.semnephrol.2004.09.009
58.Pecoraro V, Trenti T. Predictive value of serum uric acid levels for adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant women with high blood pressure. A systematic review and meta-analysis. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2020;252:447-454. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.07.042
59.Heard AR, Dekker GA, Chan A, Jacobs DJ, Vreeburg SA, Priest KR. Hypertension during pregnancy in South Australia, Part 1: Pregnancy

outcomes. The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2004;44(5):404-409. doi:10.1111/j.1479-828X.2004.00267.x

60. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2007;196(6):514.e1-514.e9. doi:10.1016/j.ajog.2007.02.021

61. Dowswell T, Middleton P, Weeks A. Antenatal day care units versus hospital admission for women with complicated pregnancy. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews. Published online October 7, 2009. doi:10.1002/14651858.CD001803.pub2

62. Barton JR, Istwan NB, Rhea D, Collins A, Stanziano GJ. Cost-Savings Analysis of an Outpatient Management Program for Women with Pregnancy-Related Hypertensive Conditions. Disease Management. 2006;9(4):236-241. doi:10.1089/dis.2006.9.236

63. Liu S, Joseph KS, Liston RM, et al. Incidence, Risk Factors, and Associated Complications of Eclampsia. Obstetrics & Gynecology. 2011;118(5):987-994. doi:10.1097/AOG.0b013e31823311c1

64. Vousden N, Lawley E, Seed PT, et al. Incidence of eclampsia and related complications across 10 low- and middle-resource geographical regions: Secondary analysis of a cluster randomised controlled trial. Persson LÅ, ed. PLoS Med. 2019;16(3):e1002775. doi:10.1371/journal.pmed.1002775

65. Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. BMJ. 1994;309(6966):1395-1400. doi:10.1136/bmj.309.6966.1395

66. Berhan Y, Berhan A. Should magnesium sulfate be administered to women with mild pre-eclampsia? A systematic review of published reports on eclampsia: Systematic review of reports on eclampsia. J Obstet Gynaecol Res. 2015;41(6):831-842. doi:10.1111/jog.12697

67. Al-Safi Z, Imudia AN, Filetti LC, Hobson DT, Bahado-Singh RO, Awonuga AO. Delayed Postpartum Preeclampsia and Eclampsia: Demographics, Clinical Course, and Complications. Obstetrics & Gynecology. 2011;118(5):1102-1107. doi:10.1097/AOG.0b013e318231934c

68. Shah AK, Rajamani K, Whitty JE. Eclampsia: A neurological perspective. Journal of the Neurological Sciences. 2008;271(1-2):158-167. doi:10.1016/j.jns.2008.04.010

69. Sibai BM. Diagnosis, Prevention, and Management of Eclampsia: Obstetrics & Gynecology. 2005;105(2):402-410. doi:10.1097/01.AOG.0000152351.13671.99
70. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: lessons learned from recent trials. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2004;190(6):1520-1526. doi:10.1016/j.ajog.2003.12.057
71. Stone JH. HELLP Syndrome: Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets. JAMA. 1998;280(6):559. doi:10.1001/jama.280.6.559
72. 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. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1986;155(3):501-507. doi:10.1016/0002-9378(86)90266-8
73. Reubinoff BE, Schenker JG. HELLP syndrome - a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count - complicating preeclampsia-eclampsia. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 1991;36(2):95-102. doi:10.1016/0020-7292(91)90762-T
74. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2013;166(2):117-123. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.09.026
75. 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. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1996;175(2):460-464. doi:10.1016/S0002-9378(96)70162-X
76. Benedetto C, Marozio L, Tancredi A, et al. Biochemistry of Hellp Syndrome. In: Advances in Clinical Chemistry. Vol 53. Elsevier; 2011:85-104. doi:10.1016/B978-0-12-385855-9.00004-7
77. Burwick RM, Feinberg BB. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. Placenta. 2013;34(2):201-203. doi:10.1016/j.placenta.2012.11.014
78. Salmon JE, Heuser C, Triebwasser M, et al. Mutations in Complement Regulatory Proteins Predispose to Preeclampsia: A Genetic Analysis of the

PROMISSE Cohort. M. Fisk N, ed. PLoS Med. 2011;8(3):e1001013. doi:10.1371/journal.pmed.1001013

79. Yang Z. Prospective Screening for Pediatric Mitochondrial Trifunctional Protein Defects in Pregnancies Complicated by Liver Disease. JAMA. 2002;288(17):2163. doi:10.1001/jama.288.17.2163

80. Wilcken B, Leung KC, Hammond J, Wilcken B, Kamath R, Leonard JV. Pregnancy and fetal long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. The Lancet. 1993;341(8842):407-408. doi:10.1016/0140-6736(93)92993-4

81. Sibai BM. Diagnosis, Controversies, and Management of the Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count: Obstetrics & Gynecology. 2004;103(5, Part 1):981-991. doi:10.1097/01.AOG.0000126245.35811.2a

82. 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 (HELLP syndrome). American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1993;169(4):1000-1006. doi:10.1016/0002-9378(93)90043-I

83. O??Brien JM, Barton JR. Controversies With the Diagnosis and Management of HELLP Syndrome: Clinical Obstetrics and Gynecology. 2005;48(2):460-477. doi:10.1097/01.grf.0000160309.73197.35

84. Ditisheim A, Sibai BM. Diagnosis and Management of HELLP Syndrome Complicated by Liver Hematoma. Clinical Obstetrics & Gynecology. 2017;60(1):190-197. doi:10.1097/GRF.0000000000000253

85. Catanzarite V, Steinberg S, Mosley C, Landers C, Cousins L, Schneider J. Severe Preeclampsia with Fulminant and Extreme Elevation of Aspartate Aminotransferase and Lactate Dehydrogenase Levels: High Risk for Maternal Death. Amer J Perinatol. 1995;12(05):310-313. doi:10.1055/s-2007-994482

86. 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? American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1999;180(1):221-225. doi:10.1016/S0002-9378(99)70178-X

87.Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, Hill GA, Anderson GD. Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia. Obstet Gynecol. 1984;64(3):319-325.
88.Carter K, Worwood M. Haptoglobin: a review of the major allele frequencies worldwide and their association with diseases: HAPTOGLOBIN: ALLELE FREQUENCIES AND DISEASE. International Journal of Laboratory Hematology. 2007;29(2):92-110. doi:10.1111/j.1751-553X.2007.00898.x
89.Bensi G, Raugei G, Klefenz H, Cortese R. Structure and expression of the human haptoglobin locus. The EMBO Journal. 1985;4(1):119-126. doi:10.1002/j.1460-2075.1985.tb02325.x
90.Langlois MR, Delanghe JR. Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. Clin Chem. 1996;42(10):1589-1600.
91.Tolosano E, Fagoonee S, Hirsch E, et al. Enhanced splenomegaly and severe liver inflammation in haptoglobin/hemopexin double-null mice after acute hemolysis. Blood. 2002;100(12):4201-4208. doi:10.1182/blood-2002-04-1270
92.Nielsen MJ, Moestrup SK. Receptor targeting of hemoglobin mediated by the haptoglobins: roles beyond heme scavenging. Blood. 2009;114(4):764-771. doi:10.1182/blood-2009-01-198309
93.Wassell J. Haptoglobin: function and polymorphism. Clin Lab. 2000;46(11-12):547-552.
94.Kormoczi GF, Saemann MD, Buchta C, et al. Influence of clinical factors on the haemolysis marker haptoglobin. Eur J Clin Invest. 2006;36(3):202-209. doi:10.1111/j.1365-2362.2006.01617.x
95.Norman G. Likert scales, levels of measurement and the “laws” of statistics. Adv in Health Sci Educ. 2010;15(5):625-632. doi:10.1007/s10459-010-9222-y
96.Alese MO, Moodley J, Naicker T. Preeclampsia and HELLP syndrome, the role of the liver. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2021;34(1):117-123. doi:10.1080/14767058.2019.1572737
97.Mustafa R, Ahmed S, Gupta A, Venuto RC. A Comprehensive Review of Hypertension in Pregnancy. Journal of Pregnancy. 2012;2012:1-19. doi:10.1155/2012/105918
98.Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. American Journal

of Obstetrics and Gynecology. 1982;142(2):159-167. doi:10.1016/S0002-9378(16)32330-4

99.Sheen JJ, Wright JD, Goffman D, et al. Maternal age and risk for adverse outcomes. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2018;219(4):390.e1-390.e15. doi:10.1016/j.ajog.2018.08.034

100.Geary M. The HELLP syndrome. BJOG:An international journal of O&G. 1997;104(8):887-891. doi:10.1111/j.1471-0528.1997.tb14346.x

101.Long PA, Oats JN. Preeclampsia in Twin Pregnancy-Severity and Pathogenesis. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1987;27(1):1-5. doi:10.1111/j.1479-828X.1987.tb00920.x

102.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 (HELLP syndrome). American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1993;169(4):1000-1006. doi:10.1016/0002-9378(93)90043-I

103.Çelık Ç, Gezgınç K, Altintepe L, et al. Results of the Pregnancies with HELLP Syndrome. Renal Failure. 2003;25(4):613-618. doi:10.1081/JDI-120022553

104.Kesim M, Karlık İ. Gebeliğin Oluşturduğu Hipertansiyon Olgularının Değerlendirilmesi. Perinatoloji dergisi 1994;2:214-19.

105.Gasem T, Al Jama FE, Burshaid S, Rahman J, Al Suleiman SA, Rahman MS. Maternal and fetal outcome of pregnancy complicated by HELLP syndrome. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2009;22(12):1140-1143. doi:10.3109/14767050903019627

106.Yildirim G, Gungorduk K, Aslan H, Gul A, Bayraktar M, Ceylan Y. Comparison of perinatal and maternal outcomes of severe preeclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome. J Turkish German Gynecol Assoc. 2011;12(2):90-96. doi:10.5152/jtgga.2011.22

107.Gul A, Cebeci A, Aslan H, Polat I, Ozdemir A, Ceylan Y. Perinatal Outcomes in Severe Preeclampsia-Eclampsia with and without HELLP Syndrome. Gynecol Obstet Invest. 2005;59(2):113-118. doi:10.1159/000082648

108.Martin JN, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: The integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2006;195(4):914-934. doi:10.1016/j.ajog.2005.08.044

109.Sujatha M, Meena M. A comparative study of maternal and perinatal outcome in patients with and without HELLP syndrome. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. Published online 2017. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20164420

110.Turgut A, Demirci O, Demirci E, Uludoğan M. Comparison of maternal and neonatal outcomes in women with HELLP syndrome and women with severe preeclampsia without HELLP syndrome. J Prenat Med. 2010;4(3):51-58.

111.Örgül G, Aydın Haklı D, Özten G, Fadiloğlu E, Tanacan A, Beksaç MS. First trimester complete blood cell indices in early and late onset preeclampsia. tjod. 2019;16(2):112-117. doi:10.4274/tjod.galenos.2019.93708

112.Rojas Feria P, Losada Martínez A, Miranda Guisado ML. Complicaciones neonatales del síndrome HELLP. Anales de Pediatría. 2009;70(2):159-163. doi:10.1016/j.anpedi.2008.08.023

113.Turgut R. HELLP SENDROMU VE AĞIR PREEKLAMPSİ OLGULARINDA MATERNAL VE FETAL SONUÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI.

114.Kim HY, Sohn YS, Lim JH, et al. Neonatal Outcome after Preterm Delivery in HELLP Syndrome. Yonsei Med J. 2006;47(3):393. doi:10.3349/ymj.2006.47.3.393

115.Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome versus severe preeclampsia: Onset at ≤28.0 weeks' gestation. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2000;183(6):1475-1479. doi:10.1067/mob.2000.106975

116.Schröcksnadel HS, Sitte B, Steckel-Berger G, Dapunt D. Hemolysis in Hypertensive Disorders of Pregnancy. Gynecol Obstet Invest. 1992;34(4):211-216. doi:10.1159/000292763

117.Wilke G, Rath W, Schutz E, Armstrong VW, Kuhn W. Haptoglobin as a sensitive marker of hemolysis in hellp-syndrome. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 1992;39(1):29-34. doi:10.1016/0020-7292(92)90776-F

118.Orhan TA, Koçak İ, Üstün C, Yanik FF, Kökçü A. Serum haptoglobin levels in severe preeclampsia, eclampsia and hellp syndrome. GORM:Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine. 1998;4(3):119-122.

119.Bellos I, Pergialiotis V, Loutradis D, Papapanagiotou A, Daskalakis G. The role of hemoglobin degradation pathway in preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. Placenta. 2020;92:9-16. doi:10.1016/j.placenta.2020.01.014

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists, Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği
ALT: Alanin Aminotransferaz
AST: Aspartat Aminotransferaz
dL: Desilitre
DNA: Deoksi-ribo nükleik asit
DİK: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
Gr: Gram
HELLP: Hemoliz(H), yükselmiş karaciğer enzim düzeyi (Elavated Liver Enzymes) ve düşük platelet düzeyi (Low Platelet Count)
L: Litre
LCHAD: uzun zincirli 3-hidroksiasil CoA dehidrojenaz
LDH: Laktat Dehidrogenaz
Mg: Miligram
MgSO4: Magnezyum Sülfat
mL: Mililitre
mmHg: Milimetre Cıva
U: Ünite
WHO: World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü
YYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (Preeklampsi gelişiminde artmış risk ile ilişkilendirilen klinik durumlar)	11
Tablo 2 (Preeklampsi tanı kriterleri)	12
Tablo 3 (Şiddetli özellikler gösteren preeklampsi tanı kriterleri)	13
Tablo 4 (HELLP sendromunun belirti ve semptomlarının bildirilen sıklığı)	24
Tablo 5 (Preeklampsi ve kontrol grup olgularının yaş ve obstetrik öykü parametrelerinin karşılaştırılması)	30
Tablo 6 (HELLP sendromu ve kontrol grup olgularının yaş ve obstetrik öykü parametrelerinin karşılaştırılması)	31
Tablo 7 (HELLP sendromu ve preeklampsi grup olgularının yaş ve obstetrik öykü parametrelerinin karşılaştırılması)	32
Tablo 8 (Preeklampsi ve kontrol grup olgularının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması)	34
Tablo 9 (HELLP sendromu ve kontrol grup olgularının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması)	34
Tablo 10 (HELLP sendromu ve preeklampsi grup olgularının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması)	35
Tablo 11 (Preeklampsi ve kontrol grup olgularının yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması)	36
Tablo 12 (HELLP sendromu ve kontrol grup olgularının yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması)	37
Tablo 13 (HELLP sendromu ve preeklampsi grup olgularının yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması)	37