TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE HELLP SENDROMU VE EKLAMPSİ HASTALARINA UYGULANAN PLAZMAFEREZ TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Merve YAZICI

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet ORAL

ANKARA – 2012

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim/Bilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan,

Yoğun Bakım Ünitesinde Hellp Sendromu ve Eklampsi Hastalarına Uygulanan Plazmaferez Tedavisinin Etkinliği başlıklı, Dr.Merve Yazıcı'ya ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20/02/2012

Prof.Dr.Handan CUHRUK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim/Bilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Sacide DEMİRALP
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim/Bilim Dalı
Üye

Prof.Dr.Mehmet ORAL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim/Bilim Dalı
Tez Danışmanı

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bana her türlü konuda verdikleri destekten dolayı başta tez hocam Prof. Dr. Mehmet ORAL'a, Prof. Dr. Handan CUHRUK'a, Prof. Dr. Melek TULUNAY'a; yardımlarıyla bana yol gösteren Uzm. Dr. Ali Abbas YILMAZ, Uzm. Dr. Sanem ÇAKAR TURHAL, Uzm. Dr. Başak Ceyda MEÇO'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Her zaman yanımda olarak bana güven veren biricik aileme teşekkürler…

Dr. Merve YAZICI

2012

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLOLAR DİZİNİ v
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. PREEKLAMPSİ VE EKLAMPSİ 3
2.1.1. Tanımı 4
2.1.2. Patofizyoloji 8
2.1.2.1. Plasentasyon ve immun teori 9
2.1.2.2. Plasental debris (döküntü) hipotezi 10
2.1.2.3. Endotelyal aktivasyon ve inflamasyon 11
2.1.2.4. Genler ve genetik uyuşmazlık hipotezi 12
2.1.3. Preeklampsinin Önceden Tahmini 13
2.1.4. Preeklampsiden Korunma 13
2.2. HELLP SENDROMU 14
2.2.1. HELLP Sendromuyla karışabilecek hastalıklar 15
2.2.2. Diagnostik Testler 15
2.2.3. Sınıflama 16
2.2.4. Maternal ve Perinatal Sonuçlar 17
2.2.5. HELLP Sendromunda Maternal Morbiditeyi Artıran Risk Faktörleri 17
2.2.6. Yönetim 18
2.3. TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ 19
2.3.1. Aferezin Tanımı 19

2.3.2. Aferez sınıflaması 20
2.3.2.1. Uygulanan kişiye göre: 20
2.3.2.2. Aferez tipine göre: 21
2.3.3. Aferez Cihazları Çalışma Prensipleri 21
2.3.3.1. Santrifüj Tekniği 21
2.3.4. Filtrasyon tekniği 22
2.3.5. Aferezde vasküler giriş sorunu 23
2.3.5.1. Damar yolu değerlendirilmesi ve seçimi 23
2.3.6. Plazma değişimi işlemlerinde hedef ve süreler 25
2.3.7. Plazma değişiminde kullanılan replasman sıvıları 32
2.3.8. Plazma değişimi komplikasyonları 34
2.3.9. TPD yeni kullanım alanları 35
3. GEREÇ VE YÖNTEM 36
3.1. PLAZMA DEĞİŞİMİ İŞLEMİ 36
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 37
4. BULGULAR 38
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 42
6. ÖZET 46
7. ABSTRACT 47
8. KAYNAKLAR 48

KISALTMALAR

APACHE II	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation System)
GKS	: Glasgow Koma Skorlaması
IFN-γ	: interferon γ
IL-12	: interlökin-12
MODS skorlaması	: Multiple Organ Dysfunction Score
NK hücreleri	: Natural killer hücreleri
PCOS	: Polikistik over sendromu
PIGF	: plasental growth faktör
SLE	: sistemik lupus eritematozus
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
TGFβ1	: transforming growth faktör β1
TNF	: tümör nekroz faktör
VEGF	: vasküler endotelyal growth faktör

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Terapötik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler 20

Tablo 2.2. 70 sabit rakamı yerine Toplam Kan Hacmi (TKH) hesabında Glicher'in 5'ler kuralı (ml/kg) kullanılır. 22

Tablo 2.3. Plazma değişimi işlemlerinde hedef ve süreler 25

Tablo 2.4. Plazma değişimi işlemlerinde teorik etkinlik 26

Tablo 2.5. Bir plazma değişim işlemi sonrası kan bileşenlerindeki değişiklikler 26

Tablo 2.6. Bazı plazma proteinlerinin dağılım ve metabolik özellikleri 28

Tablo 2.7. Endikasyonlar için 1993 yılında AABB ve ASFA'nın ortaklaşa yaptığı sınıflama aşağıda verilmiştir. 30

Tablo 2.8. Replasman sıvılarının karşılaştırılması 34

Tablo 2.9. Plazma değişimi komplikasyonları 35

Tablo 4.1. Yoğun bakıma yatış nedenleri. 38

Tablo 4.2. Hastaların demografik ve klinik özellikleri. 38

Tablo 4.3. Hasta özellikleri..... 38

Tablo 4.4. Plazmaferez uygulamasının HELLP sendromlu ve eklampsi hastaları üzerine klinik ve laboratuar etkileri. 39

Tablo 4.5. Yoğun bakım sonucu..... 40

Tablo 4.6. Plazmaferez uygulanan yoğun bakım hastalarında mortaliteyi öngören faktörler. 40

Tablo 4.7. Plazmaferez seans sayısındaki artışın klinik ve laboratuar değerler üzerindeki etkisi 41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi, tüm gebeliklerin %5–8'inde görülen, artmış kan basıncı, ödem ve proteinüri ile karakterize olup gebeliğin en ciddi hastalığıdır. Günümüzdeki tanımıyla ise artmış vasküler direnç, koagülasyon sisteminin artmış aktivitesi, endotelial disfonksiyon ve artmış trombosit agregasyonuyla ilişkili olan plasentasyona karşı verilen anormal vasküler cevapla karakterize kompleks bir sendromdur.

Gebelikte hipertansiyon sıklığı %7-10 oranında görülmekte olup ve halen önemli bir maternal ve fetal morbidite ve mortalite nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde maternal mortalitenin %17'si gebeliğin hipertansif hastalıklarından kaynaklanmaktadır. Preeklampsinin kesin tedavisi doğumdur. Bu tedavide amaç, annede gelişebilecek intraserebral hemoraji, akut tübüler veya kortikal nekroz, retina dekolmanı, karaciğerde subkapsüler hematom veya rüptür, pulmoner ödem, kalp yetmezliği ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) gibi komplikasyonları önlemektir. Bunlar içinde intraserebral kanama en sık karşılaşılan anne ölüm nedenidir.

Eklampsi ise preeklamptik hastalarda gebelikte veya postpartum dönemde herhangi başka bir nedene bağlı olmadan konvülziyon gelişmesidir. Nulliparite, çoğul gebelikler, triploidi, gebeliğin ağırlaştırdığı kronik hipertansiyon (özellikle nefropatiler), geçirilmiş preeklampsi-eklampsi, sistemik lupus eritematozus eklampsi için risk faktörleridir.

HELLP Sendromu, hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı bulguları ile seyreden, insan gebeliğine özgü preeklampsinin ağır bir çeşidi olarak kabul edilir.

Aferez; kanın bir komponentinin alınıp, geri kalanının hastaya veya donöre geri verilmesi işlemi olarak tanımlanır. Hemaferezis, aferezis ile eş anlamlı olarak kullanılır. Hemaferez; bir kan komponentinin uzaklaştırılması ve kalanının donöre veya hastaya geri verilmesi işlemi, ilk kez 1666' da Dr. Richard Lower tarafından deneysel olarak köpeklerde uygulanmıştır. Plazmaferez; hastanın plazmasının alınıp yerine replasman sıvılarının konulması işlemidir. Terapötik plazma değişimi (TPD) ise replasman sıvısı olarak allojenik plazmanın kullanıldığı plazma değişimi işlemidir. İlk kez 1902'de Fransa ve 1914'de Rusya'da uygulanmıştır. TPD'nin başlangıcı olarak 1960'da Hiperviskozite Sendromu'nun tedavisinde Solomon ve Fahey'in TPD'ni kullanması kabul edilebilir. TPD'nin esas olarak amacı; çeşitli hastalıkların patogenezinde etkin olan plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması veya bu zararın bir ölçüye kadar geri döndürülmesidir. Plazmada bulunan ve hastalık patogenezinden sorumlu olan çeşitli proteinlere örnek olarak monoklonal proteinler, kriyoglobulinler, immünkompleksler, lipoproteinler, oto/allo antikorlar ve toksinler verilebilir.

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Yoğun Bakımı'na 2005-2010 yılları arasında HELLP Sendromu ve eklampsi kliniğiyle yatan obstetrik hastalar retrospektif olarak tarandı ve değerlendirildi.

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada plazmaferez uygulamasının yoğun bakıma kabul edilen HELLP Sendromu ve eklampsi hastalarının tedavisi üzerine etkinliğinin gösterilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PREEKLAMPSİ VE EKLAMPSİ

National High Blood Pressure Education on Working Group (2000) tarafından yapılan sınıflamaya göre gebeliğin hipertansif hastalıkları beş gruba ayrılmıştır (1):

1. Preeklampsi: Kan basıncı ≥140/90 mmHg ve proteinüri ≥300 mg/24 saat- Eklampsi: Preeklampsi hastasında konvülsiyon görülmesidir.
2. Gebeliğin geçici hipertansiyonu: Proteinüri olmaksızın kan basıncının ≥140/90 mmHg olmasıdır.
3. Gebelikte başlayan kronik hipertansiyon: Gebelikten önce tansiyonunun normal olduğu bilinen kadınlarda proteinüri olmaksızın hipertansiyonun ortaya çıkması gestasyonel hipertansiyon olarak adlandırılır. Eğer yüksek tansiyon doğumdan 12 hafta sonrasına kadar devam ediyorsa gebelikte başlayan kronik hipertansiyon, devam etmiyorsa geçici hipertansiyon olarak adlandırılır.
4. Kronik hipertansiyon: 20. gebelik haftasından önce kan basıncının ≥140/90 mmHg olmasıdır. Hipertansiyon, sistolik kan basıncının >140 mm Hg diastolik kan basıncının > 90 mmHg olmasıdır. Gebelikten önce veya 20. gebelik haftasından önce tesbit edilmiş olan hipertansiyon ise kronik hipertansiyon olarak adlandırılır. İlk defa gebelikte tesbit edilip gebelikten sonra gerilemeyen hipertansiyon da kronik hipertansiyon olarak adlandırılır.
5. Preeklampsinin eklendiği kronik hipertansiyon: Gebeliğin 20. haftasından önce kan basıncının ≥140/90 mmHg olduğu hastaların 24 saatlik idrarında proteinürinin ≥300 mg olmasıdır. Kronik hipertansif olduğu bilinen kadınlarda preeklampsi gelişme riskinin normal kan basıncına sahip olan gebelerden daha fazla olduğu ve maternal-fetal sonuçların daha olumsuz olduğu bilinmektedir ve tanıda şu kriterler kullanılır:

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

2.1.1. Tanımı

Preeklampsi, klasik tanımıyla tüm gebeliklerin %5–8'inde görülen, artmış kan basıncı, ödem ve proteinüri ile karakterize gebeliğin en ciddi hastalığıdır (2). Günümüzdeki tanımıyla; sadece insanlarda görülen multisistem bozukluğudur ve artmış vasküler direnç, koagülasyon sisteminin artmış aktivitesi, endotelial disfonksiyon, artmış trombosit agregasyonuyla alakalı olan plasentasyona karşı verilen anormal vasküler cevapla karakterizedir (3).

Gebelikte hipertansiyon sıklığı %7-10 oranında görülmekte olup ve halen önemli bir maternal ve fetal morbidite ve mortalite nedenidir (4). Amerika Birleşik Devletleri'nde maternal mortalitenin %17'si gebeliğin hipertansif hastalıklarından kaynaklanır (5). Preeklampsinin kesin tedavisi doğumdur. Bu tedavide amaç, annede gelişebilecek intraserebral hemoraji, akut tübüler veya kortikal nekroz, retina dekolmanı, karaciğerde subkapsüler hematom veya rüptür, pulmoner ödem, kalp yetmezliği ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) gibi komplikasyonları önlemektir. Bunlar içinde intraserebral kanama en sık karşılaşılan anne ölüm nedenidir (6). Doğum anne için tedavi seçeneği olmasına karşın fetüs için her zaman uygun olmayabilir (7).

Gebeliğe has bu sendrom genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkar ve artmış kan basıncına proteinürinin eşlik etmesiyle tanı konulur (8). Artmış kan basıncından kasıt gebeliğin 20. haftasından önce kan basıncının normal olduğu bilinen hastalarda 140/90 mm Hg'nın üzerinde ölçülen değerlerdir (9).

Proteinüri, 24 saatlik idrarda 0.3 gramdan fazla protein itrahının saptanmasıdır. Spot idrarda tesbit edilen protein miktarı (+1, +2, +3) güvenilir olmayıp en güvenilir sonuçlar 24 saatlik örneklerin değerlendirilmesiyle elde edilmektedir (10,11).

Preeklampsi maternal ve fetal mortaliteye yol açan bir hastalıktır. Bu yüzden tanısının bir an önce kesinleştirilip gerekli müdahalelerin yapılması önemlidir ve şu bulgularla tanı kesinleştirilir:

- Kan basıncının ≥160/110 mm Hg olarak ölçülmesi,
- 24 saatlik idrarda ≥2g proteinüri tesbit edilmesi,
- Daha önceden normal olduğu bilinen serum kreatinin düzeyinin >1.2 mg/dL olarak ölçülmesi,
- Trombosit sayısında düşme (<100.000) ve buna miroanjiopatik hemolitik aneminin göstergesi olarak LDH seviyesinde yükselmenin eşlik etmesi,
- AST, ALT'de artış,
- Hastada başağrısı veya diğer serebral ve/veya vizüel semptomların olması,
- Epigastrik ağrı mevcudiyeti (12)

Günümüzde ödem sağlıklı birçok gebede de meydana geldiğinden artık tanı kriteri olmaktan uzaklaşmış ve birçok sınıflandırma şemasından çıkarılmıştır (13,14).

Sağlıklı nullipar kadınlarda preeklampsi görülme sıklığı %2-7 arasında değişmektedir (16, 17). Preeklampsi riskini artıran birçok risk faktörü tanımlanmıştır (18):

- Kısıtlı sperm maruziyeti
- Donör inseminasyonu, oosit donörü sonucu elde edilen gebelikler
- Çok genç veya ileri anne yaşı
- Çoğul gebelikler

- Önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsü
- Kronik hipertansiyon veya renal hastalık varlığı
- Romatolojik hastalık varlığı
- Obesite ve insülin resistansı
- Pregestasyonel diabetes mellitus
- Maternal enfeksiyonlar
- Önceden varolan trombofili
- Ailede preeklampsi öyküsü varlığı
- Plasentanın hidropik dejenerasyonu (19-27)

Genel olarak preeklampsi nullipar hastalığı olarak bilinir. Konsepsiyonun geliştiği aynı partnerle kısıtlı sperm maruziyeti hastalık gelişme riskini artırır (28,29). Konsepsiyondan önce aynı partnerle uzun süren sperm maruziyetinin preeklampsiden koruma etkisi 20 yaş altında yüksek preeklampsi insidansı ile açıklanabilir. Aynı partnerle birkez sağlıklı gebelik veya abort yaşanmış olması riski azaltır fakat aynı koruyuculuk partner değişiminde gözlenmez (29, 30). Paternal faktörle ilgili yapılan çalışmalarda paternal faktörün önemine değinilmiş ve eşlerinde preeklampsi gelişen babalar "tehlikeli baba" olarak adlandırmışlardır. Eğer daha önceden başka bir partnerden sağlıklı bir gebeliği bulunan bir kadın önceki eşinde preeklampsi görülmüş bir adamla evlenirse ikinci gebeliğinde normal popülasyona göre preeklampsi açısından iki kat fazla risk altındadır. Bu da nullipar bir kadınla eşdeğerdir (31, 32).

İnfertilite, özellikle Polikistik over sendromu (PCOS) kaynaklı infertilite ve rekürren abortlarda preeklampsi açısından risk faktörü olarak gösterilmiştir (33). Yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler maternal immun sistemle ilgili birçok yeni risk faktörü ortaya çıkarmıştır. Bunlar: PCOS ile birlikte obesite, primer infertilite, 40 yaş üstünde yardımcı üreme teknikleri kullanılması, donör gametlerle oluşan gebelikler olarak özetlenebilir (34, 35). Obesite kesin bir risk faktörüdür. Vücut-kitle indeksi arttıkça risk de artar. Obesitenin insülin rezistansıyla direkt bir bağlantısı mevcuttur (34, 36). Son yıllarda yapılan bazı çalısmalarda üriner sistem, periodontal hastalıklar, Klamidya ve Sitomegalovirus enfeksiyonlarının preeklampsi ile bağlantılı olduğuna dikkat çekilmiştir (37, 38).

Maternal ve perinatal sonuçlar hastalığın geliştiği andaki gestasyonel yaşa, hastalığın şiddetine, hastalığa yaklaşım kalitesine ve herhangi ek bir medikal hastalığın olup olmamasına göre değişir (39, 40, 41, 42). Genel olarak 36. haftadan sonra gelişen hafif preeklampside maternal ve perinatal sonuçlar iyidir. Tersine 33. haftadan önce gelişen, ek bir medikal problemi olan ve gelişmekte olan ülkelerde görülen preeklampside maternal ve perinatal mortalite ve morbidite artmıştır (43, 39, 40, 41). Yapılan birçok çalışmaya göre preeklampsi gelişen kadınlar hayatlarının ileriki dönemlerinde kardiyovasküler hastalık geliştirme açısından artmış riske sahiptirler. Preeklampsideki ve koroner arter hastalığındaki risk faktörleri ve patofizyolojik anormalliklerin birbirine benzer oluşundan bu durumun kaynaklandığı düşünülür (44, 45).

Preeklampsi, tansiyon arteriyel değerlerine proteinürinin eşlik etmesiyle tanı alır (46, 47). Hipertansiyon daha önceden normotensif olduğu bilinen gebelerde kan basıncı değerinin ≥140/90 mm Hg olarak ölçülmesidir (47). Proteinüri, 24 saatlik idrarda 0.3 gramdan fazla protein itrahının saptanmasıdır (48, 47).

Şiddetli preeklampsi ise şiddetli hipertansiyona (Kan basıncı değeri ≥160/110 mm Hg) şiddetli proteinürinin (>5 g/24 saat) eşlik etmesidir (48, 46, 47). Bundan başka pulmoner ödem, nöbet geçirilmesi, oligüri (<500 mL/gün), trombositopeni (trombosit sayısı < 100.000), sağ üst kadran ağrısıyla birlikte karaciğer enzimlerinde yükseklik, santral sinir sistemi bulguları (bulanık görme, körlük, başağrısı) gibi multiorgan tutulumu mevcudiyetinde de şiddetli preeklampsi tanısı konulur (48, 46). Her ne kadar preeklampsi tanısı için sağlıklı nullipar kadınlarda proteinüri ve hipertansiyon kriterleri kullanılmakta ise de HELLP sendromu gelişen %10-15 kadında, eklampsi gelişen %38 kadında proteinüri tespit edilememektedir (49, 50). Şiddetli preeklampside hafif preeklampsiye oranla maternal ve perinatal komplikasyon görülme sıklığı artmıştır (48).

Şiddetli Preeklampside Görülebilecek Maternal Komplikasyonlar

- Ablasyo plasenta (%1-4)
- Dissemine koagülopati- HELLP sendromu (%10-20)

- Pulmoner ödem- aspirasyon (%2-5)
- Akut renal yetmezlik (%1-5)
- Eklampsi (<%1)
- Karaciğer yetmezliği veya hemorajisi (<%1)
- Stroke (nadir)
- Ölüm (nadir)
- Uzun dönemde kardiyovasküler morbidite

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

2.1.2. Patofizyoloji

Preeklampsinin patofizyolojisi hala kesin olarak bilinmemektedir. Preeklampsi patofizyolojisini açıklamak için birçok hipotezler öne sürülmüştür. Preeklampsi, insan gebeliğine özeldir, plasentanın varlığıyla ve plasentasyona verilen maternal cevapla karakterizedir (51). Preeklampsinin molar gebeliklerde de izlenmesi, fetus varlığının şart olmadığı ve bu olayın plasenta varlığına bağlı olduğunu

düşündürmektedir (52). Günümüzde yoğun olarak tartışılan esas iki ana mekanizma mevcuttur: Vasküler teori ve immunolojik teori (48).

2.1.2.1. Plasentasyon ve immun teori

Maternal-fetal immun uyumsuzluğun preeklampsi gelişiminin merkezinde rol oynadığı epidemiyolojik çalışmalar tarafından desteklenmektedir (53, 56). Semenin kadın genital yollarında toplanması mukozal alloimmunizasyona neden olur. Çok genç yaşlardaki artmış preeklampsi riskini en iyi açıklayan risk faktörü kısıtlı sperm maruziyetidir (54, 55). Tekrarlayan antijen (sperm hücresi) maruziyeti partner spesifik mukozal tolerans için mutlaka gereklidir (57). Kadın genital yollarında toplanan spermler inflamatuar bir takım olayları başlatır. İnflamatuar reaksiyonu başlatan ve güçlü bir tip-2 immun reaksiyona yol açan kritik seminal faktörün seminal-vezikal kaynaklı transforming growth faktör β1 (TGFβ1) olduğu düşünülmektedir. Tip 2 immun cevabın başlatılmasıyla TGFβ1 zayıf plasentasyon ve fetal gelişmeyle ilgili olduğu düşünülen Tip 1 immun cevabın başlatılmasını engeller (57). Gebeliğin erken dönemlerinden itibaren trofoblast hücreleri desidua içine doğru göç eder ve sonunda plasental yatak olan myometriumda kolonize olurlar. Sitotrofoblast kümeleri spiral arterlerle kontakt kurarlar ve arteryal lümene doğru ilerlerler. Endovasküler trofoblast hücreleri spiral arterlerin endotelinin yerini alırlar ve daha sonra media tabakasını istila ederler. Media tabakasının elastik, müsküler ve nöral dokularını yıkıma uğratırlar ve trofoblastik hücreler damar duvarıyla bütünleşirler (58, 59). Endovasküler sitotrofoblastlar adhezyon reseptörlerini yerini aldıkları endotelyal hücrelere benzetmek için değişime uğrarlar ve preeklampsi de bu değişimdeki başarısızlığa bağlıdır (60). Bu fizyolojik değişimler sonucunda maternal vazomotor kontrolden bağımsız, düşük dirençli bir arteriolar sistem meydana gelir ve bu da gelişmekte olan fetüse yeterli kan sağlamak için gereklidir (48).

Endovasküler trofoblast invazyonu interstisyel invazyonun bir yan kolu gibi görünmektedir. İnsan plasentası uzun periyotta gerçekleşecek intrauterin hayata hazırlık için olduğu düşünülen yoğun bir invazyon içermektedir (61). Uterusun mukozal tabakası gebelerde desiduayı elde etmek için endometriumdan transforme

olur. Bu değişimin en önemli hücresel karakteri lökosit infiltrasyonudur ve potansiyel bir implantasyondan önce luteal fazda başlar. Erken gebelik döneminde Natural killer hücreleri (NK hücreleri) uterusta invazyon gösteren sitotrofoblast hücreleri etrafında yoğun olarak birikirler. Gebeliğin ortalarına doğru yaklaşık 20. hafta civarlarında plasentasyonun tamamlanmasıyla korele olarak NK hücreleri ortadan kaybolurlar. NK hücreleri hem maternal plasental yataktaki vasküler değişiklikleri hem de trofoblast invazyonunu etkiler. Uterin NK hücreleri anjiogenezde ve vasküler stabilitede etkili olan vasküler endotelyal growth faktör (VEGF), plasental growth faktör (PIGF) ve anjiopoietin 2 gibi birçok sitokinleri üretir (62, 63).

Trofoblast hücrelerinin yoğun lökosit infiltrasyonuyla desiduaya invazyonu ve ardı sıra gerçekleşecek arteryal transformasyon için allogenik hücrelerle yakın doku teması kurması gerekmektedir. Hangi immun mekanizma bu derin trofoblast invazyonuna yol açmaktadır? Sinsityotrofoblastlar membranlarında klasik HLA mRNA veya HLA proteini üretmezler. Klasik klas-I HLA antijenleri bulunmamasına rağmen sitotrofoblastlar non-klasik HLA-G ve HLA-E antijenlerini eksprese ederler. Non-polimorfik HLA-G, trofoblastların NK hücreleri tarafından oluşturulan sitotoksik etkilerinden korunmasında önemli bir role sahiptir. Bunun yanında HLA-G tarafından aktive edilen NK hücreleri en majör vasküler değişikliklerde çok önemlidir (63, 64). NK hücrelerinin en önemli ürünlerinden biri interferon γ'dır (IFN-γ). Yapılan deneylerde uterin NK hücrelerinden elde edilen IFN-γ'nın gebeliğe bağlı spiral arter modifikasyonunda gerekli olduğu gösterilmiştir. IFN-γ salınımı α2-makroglobulin salınımını stimüle eden genleri harekete geçirir. α2-makroglobulin ise proteazları, sitokinleri ve vasküler dilatasyonda etkili olan diğer medyatörleri düzenler (63). T hücreleri immun cevaba adaptasyondaki en etkili hücreler olarak bilinir. Preeklampsideki majör T hücre etkileşimi yokluğu immun uyumsuzluğa yol açar (64).

2.1.2.2. Plasental debris (döküntü) hipotezi

Sinsityal yüzeydeki kontrollü hücre yıkımı sinsityal yüzün yenilenmesi için gereklidir. Bu kontrollü hücre yıkımı (apopitozis) preeklampside artmıştır.

Programlanmış hücre ölümü etyolojisinde ve tetiklenmesinde plasental iskemi ve reperfüzyon sonucu gelişen oksidatif stresin en önemli patojenik yol olduğu düşünülmektedir (65). Akut ateroz veya spiral arter trombozu şiddetli plasental iskemiye ve hatta infarkta neden olabilmektedir (59). Hastalığın ileri safhalarında görülen plasental iskemi preeklampsi gelişmesinde sorumlu olan önemli faktörlerden biridir (48). Apopitozis maternal veya fetal immun uyumsuzluğa neden olabilir. Preeklamptik kadınların serumlarının trofoblast ömrünü kısalttığı gösterilmiştir (66). Preeklampsideki artmış apopitotik debrisler, inflamatuar stimulusu arttırarak patogenezi başlatabilirler. Sinsityotrofoblast mikropartiküllerine bağlanan monositler ve nötrofiller tümör nekroz faktör (TNF), interlökin-12 (IL-12) ve superoksit radikallerinin artmış üretimine neden olurlar (67). Özellikle TNF, endotel hücreleri aktive edebilmesi, mikroprotein kaçağına yol açabilmesi ve asetilkoline bağlı vazorelaksasyonu azaltabilmesi açısından dikkatleri üzerine çekmiştir. Preeklampsideki artmış plasental TNF miktarları muhtemelen villöz makrofajlar tarafından salgılanmaktadır (68). Özet olarak maternal-fetal immun uyumsuzluk superfisyal plasentasyonun ana nedeni olabilir. Artmış sinsityotrofoblastik dökülme annede artmış bir sistemik inflamatuar cevabı tetikleyebilir ve bu da preeklampsinin bir nedeni olabilir (66, 68).

2.1.2.3. Endotelyal aktivasyon ve inflamasyon

Preeklampside endotel disfonksiyonu veya uygunsuz endotel hücre aktivasyonu, artmış endotel hücre permeabilitesiyle ve trombosit agregasyonuyla ilişkilidir ve bu da klinikte sıkça karşımıza çıkan bulgulardan biridir (69). Böyle uygunsuz endotelyal aktivasyon intravasküler inflamatuar reaksiyonun bir parçasıdır. Özellikle üçüncü trimestırde maternal inflamatuar cevap sağlıklı bir gebeliğin gereğidir fakat bu inflamasyon preeklampsiden daha azdır (51).

Renin-anjiotensin sisteminin tipik stimülasyonunun yokluğu, daha sonra gelişecek vazokonstriksiyon ve hipertansiyonla birlikte olan anjiotensin II ve norepinefrine artmış vasküler duyarlılık ve artmış endotel hücre geçirgenliğinin hepsi bu endotel aktivasyonuyla açıklanabilir (69). Endotelyal disfonksiyon vazodilatatör

prostaglandinlerin (öz. Prostasiklin ve nitrik oksit) üretimlerine ve aktivitelerine olumsuz etki eder. Preeklampside endotelyal hücre disfonksiyonu ve trombosit agregasyonu trombin ve fibrin formasyonunda artmaya yol açar. Tromboxan A2'nin prostasikline karşı artmış konsantrasyonu ileride spiral arter trombozu ve plasental infarkt ile uteroplasental kan akımını azaltabilir. Antiagreganlar olan prostasiklin ve nitrik oksitin yetersiz üretimi spiral arterlerin iç yüzeyinde artmış platelet aktivasyonunu açıklar. Özellikle uteroplasental dolaşımda trombositler damar yüzeyine yapışır ve trombosit agregasyonuna ve fibrin formasyonuna neden olan tromboxan A2 ve serotoninden oluşan granül ve dense granül salgılarlar (70). Spiral arterlerdeki artmış sinsityotrofoblast apoptozisi de trombosit aktivasyonu gibi fibrin oluşumunu artırabilir (71).

Sonuç olarak trombofiliyi destekleyen herhangi bir yol bu patofizyolojik süreci artırır ve preeklampsi patogenezini açıklamada bu hipotez tek başına yeterli değildir (72).

2.1.2.4. Genler ve genetik uyuşmazlık hipotezi

Genetik uyuşmazlık teorisine göre fetal genler fetüse besin geçisini artıracak yönde, maternal genler maternal optimumu koruyacak şekilde hareket eder (73). Uyuşmazlık hipotezi plasental faktörlerin (fetal genlerin) maternal kan basıncını artırıcı yönde, maternal faktörlerin kan basıncını düşürücü yönde etki ettiğini öne sürer. Endotelyal hücre disfonksiyonu, uteroplasental kan akımı yetersizken plasenta dışı direnci arttırarak fetüsün kendi kendini kurtarma stratejisi olarak görülebilir (53). Sağlıklı gebeliklerdeki endovasküler trofoblastlarla desidual lökositler (özellikle NK hücreleri) arasındaki yeterli iletişim gerekli VEGF ve PIGF salınımına yol açar. VEGF'nin artmış konsantrasyonu yüksek inflamatuar stres altındaki damar endotelini korumakta önemlidir (52).

Yaygın genom çalısmaları preeklampsiden sorumlu en az dört gen lokusu olduğunu saptamışlardır: 2p12, 2p25, 9p13 ve 10q22.1. Bu lokuslar değişik popülasyonlarda farklıdır. Önemli bir başka nokta da bu lokusların bütün preeklampsi vakalarının sadece küçük bir kısmını açıklamasıdır (74, 75). Ebeveyn etkisini araştıran gen

çalışmalarında bütün ailelerde etkilenen kardeşlerdeki alellerin maternal kaynaklı olduğu görülmüştür (75).

2.1.3. Preeklampsinin Önceden Tahmini

Preeklampsi geliştirmeye yatkın kadınların tahmini için birçok biyokimyasal belirteç öne sürülmüştür. Bu belirteçler preeklampsiyle ilgili olduğu belirtilen plasental disfonksiyon, endotelyal disfonksiyon, koagülasyon aktivasyonu ve sistemik inflamasyon gibi yollarla ilgili olanlardan seçilmiştir (76, 77). Fakat daha sonradan bu markerlardan hiçbirinin klinik ve rutin kullanım için uygun olmadığı görülmüştür (76, 77). İkinci trimestirde bakılan Doppler ultrasonografi uterin kan akımını değerlendirmede yararlıdır. Anormal dalga formu, artmış rezistans indeksle veya unilateral veya bilateral saptanan erken diyastolik çentik ile beraberdir (78). Her ne kadar anormal dalga formu olan gebelikler altı kat fazla preeklampsi geliştirme riski taşıyor denilse de anormal uterin arter Doppler akımının preeklampsiyi tahmin ediş sensitivitesi %20-60 arasında değişir (78, 79). 27 çalışmanın (n=12994) değerlendirildiği bir derlemede preeklampsi taramasında uterin arter Doppler uygulamasının sınırlı değere sahip olduğu sonucuna varılmıştır (78). Güncel veriler preeklampsi taramasında Doppler uygulamasının rutin olarak kullanılmasını desteklememektedir. Fakat uterin arter Doppleri yüksek risk altındaki ve koruyucu tedavinin mutlaka uygulanması gerektiği hastalarda yararlı olabilir (53).

2.1.4. Preeklampsiden Korunma

Geçmiş on yılda preeklampsinin oranını ve şiddetini düşürmek amaçlı birçok çalışmalar yapıldı. Özet olarak bu çalışmalarda protein veya tuz kısıtlaması; çinko, magnezyum, balık yağı, vitamin C ve E desteği; diüretik ve diğer antihipertansif ilaçların; düşük doz aspirin veya heparinin kullanılması risk faktörlerine sahip kadınlarda uygulandı. Sonuç olarak bu uygulamaların kısıtlı yararının olduğu veya hiçbir yarar sağlamadığı görüldü (46, 47, 53, 80).

2.2. HELLP SENDROMU

HELLP Sendromu, hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı bulguları ile seyreden, insan gebeliğine özgü preeklampsinin ağır bir çeşidi olarak kabul edilir (81). Magann ve arkadaşları yaptıkları 12 yıllık bir tarama sonucunda HELLP sendromu insidansını %0.11 olarak bulmuşlardır (82). Bu oran ağır preeklampside %20, eklampside %10'a kadar çıkmaktadır. Maternal mortalite %0-%4 arasında değişir. HELLP sendromunun %70'i antepartum %30'u postpartum tanı alır. Perinatal mortalite esas olarak doğumdaki gestasyonel yaşla bağlantılıdır (83). Şiddetli preeklampsili hastaların neden HELLP sendromu geliştirdikleri hala belirsizdir. HELLP gelişen hastalarda muhtemelen daha fazla endotelyal hasar meydana gelir ve sonuç olarak koagülasyon sistemi daha fazla aktive olur. Paternoser ve ark.ı HELLP sendromlu hastalarla normotensif preeklampsili hastaları karşılaştırmışlar ve HELLP sendromlu hastalarda sınırlanmış dissemine intravasküler koagülopatiye ait kanıtlar bulmuşlardır. Plazma fibronektin, D-Dimer, Protein C ve Protein S seviyelerinde bariz düşüş, antitrombin-III seviyesinde yükselme tespit etmişlerdir (84). HELLP sendromundaki hemoliz mikroanjiopatik hemolitik anemidir. Eritrositler endotelyal hasarlı ve fibrin depozitleriyle dolu küçük damarlardan geçerken hasarlanırlar ve bu da periferik yaymaya sferositler, şistozitler ve burr hücreleri olarak yansır. Yükselmiş karaciğer enzimlerinin hepatik sinüzoitlerdeki fibrin depozitlerine sekonder kan akımındaki yavaşlamayla oluştuğu düşünülür. Oluşan obstrüksiyon, periportal nekroza hatta ciddi vakalarda intrahepatik kanamaya, subkapsüler hematom ve rüptüre neden olur. Trombositopeni, plateletlerin yıkımına veya tüketimine bağlanmıştır (85). Klinik olarak %90 hastada genel kırgınlık, düşkünlük hali gözlenir, %65 hastada epigastrik ağrı, %30 hastada mide bulantısı ve kusma ve %31 hastada başağrısı gözlenir (86). HELLP sendromunun erken teşhisi çok önemli olduğu için üçüncü trimestirde halsizlik ve genel düşkünlük şikayeti olan her gebeden tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri istenmelidir. Fizik muayene tamamen normal olabilir. Fakat sağ üst kadran ağrısı %90 hastada mevcuttur. Ödem iyi bir bulgu değildir çünkü normal gebeliklerin %30'unda ödem görülebilir. Hipertansiyon ve proteinüri hafif şiddette olabilir veya hiç olmayabilir (85). HELLP sendromu kliniği çok çeşitli şekillerde ortaya

çıkabileceğinden tanısı bazen gecikebilir ya da yanlış tanı alabilir. Birçok hasta kolesistit, özefajit, hepatit veya idyopatik trombositopeni olarak takip edilir (87).

2.2.1. HELLP Sendromuyla Karışabilecek Hastalıklar

- Akut yağlı karaciğer
- Trombotik trombositopenik purpura
- Viral hepatitler
- Hepatik ensefalopati
- Gebelik kolestazı
- Safra kesesi hastalığı
- İdyopatik trombositopeni
- Peptik ülser
- Hiperemezis gravidarum
- Gastroenterit
- Hemolitik üremik sendrom

2.2.2. Diagnostik Testler

HELLP sendromunun üç ana bulgusu hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısıdır. Hemoliz tanısı, kanda artmış indirekt biluribin seviyesi, azalmış haptoglobulin düzeyi ve periferik yaymada hemoliz göstergesi olan şistozit, anizositoz, burr hücre görülmesiyle konulur (85). Azalmış haptoglobulin seviyesi hematokrit düşmeden hemolizin habercisi olabilir (88). Serum transaminaz değerleri 4000 seviyesine kadar çıkabilmekle beraber tipik olarak daha ılımlı bir yükseliş mevcuttur. Sibai AST için eşik değeri 70 U/l olarak belirlemiştir. Düşük trombosit sayısı için genel yaklaşım 100.000/mm³'ten küçük ölçümlerin tesbit edilmesidir (83).

DİK mevcut değilse protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen seviyeleri normaldir. Yükselmiş ürik asit düzeyi preeklampsi tanısında yararlıdır fakat HELLP sendromunda görülmeyebilir. Sonuç olarak HELLP sendromu tanısında en önemli kriterin platelet sayısı olduğu söylenebilir (89, 85).

2.2.3. Sınıflama

HELLP sendromu için kullanılan iki sınıflama mevcuttur.

Birinci sınıflama, HELLP sendromunda görülen hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük platelet sayısıyla ifade edilen laboratuar anormalliklerin sayısıyla ilgilidir. Sibai'nin HELLP sendromu tanısı için genel yaklaşımı (39):

1) Hemoliz için anormal periferik yayma ve hiperbiluribinemi

2) Yükselmiş AST seviyesi (≥70 U/L)

3) <100.000/mL'den az trombosit sayısı şeklindedir.

Bu sistemde hastalar bir ya da iki anormal değere sahipse parsiyel HELLP sendromu, üç değere birden sahipse tam HELLP sendromu olarak sınıflandırılırlar. İlk olarak Tennessee Üniversitesi'nde yapıldığı için Tennessee Sınıflandırması olarak adlandırılmıştır (86, 90).

İkinci sınıflama da temel olarak trombosit sayısına göre yapılır. Bu sınıflandırma da Mississippi Sınıflandırması olarak bilinmektedir (91).

HELLP Sendromunda MİSSİSSİPPİ sınıflaması:

Trombosit sayısı

- Class1: Trombosit sayısı < 50.000
- Class2: Trombosit sayısı >50.000- 100.000
- Class3: Trombosit sayısı >100.000- 150.000

Hemoliz ve Hepatik Disfonksiyon

- LDH ≥ 600 IU/L
- AST ve/veya ALT ≥ 40 IU/L

2.2.4. Maternal ve Perinatal Sonuçlar

HELLP sendromu tanısı almış hastalar artmış maternal ölüm (%1) oranına ve pulmoner ödem (%8), akut renal yetmezlik (%3), dissemine intravasküler koagülopati (%15), ablasyo plasenta (%9), karaciğer hemorajisi veya yetmezliği (%1), yetişkin respiratuar distres sendromu (ARDS), sepsis ve stroke (<%1) gibi komplikasyonlar açısından artmış riske sahiptirler. HELLP sendromuyla komplike olmuş gebeliklerde ayrıca artmış yara hematomu oranı ve kan ve kan ürünlerinin artmış transfüzyonu söz konusudur (92). HELLP sendromunda perinatal mortalite ve morbidite artmıştır. Perinatal mortalite oranları yapılan çalışmalarda %7,4-20,4 arasında değişmektedir (91, 94).

2.2.5. HELLP Sendromunda Maternal Morbiditeyi Artıran Risk Faktörleri

Laboratuvar Klinik

- Trombosit < 50.000/ mm^3
- LDH > 1400 IU/L
- AST > 150IU/L
- ALT > 100IU/L
- Ürik asit < 7,8 mg/dL
- Kreatinin > 1
- Epigastrik ağrı
- Mide bulantısı
- Kusma

- Eklampsi
- Ciddi hipertansiyon
- Plasenta dekolmanı (83)

2.2.6. Yönetim

Gerçek HELLP sendromu tanısı almış hastaların klinik tablosu genellikle hızla bozulma eğilimindedir. Bu sendromun varlığı yüksek maternal mortalite ve morbiditeyle bağlantılı olduğundan bazı otörler acil doğum önermektedirler (95). Fakat başka bir yaklaşım da acil doğumun sadece 34 hafta ve ilerisindeki gebelik haftalarında HELLP sendromu teşhisi konulması durumunda veya multiorgan disfonksiyonu, DİK, renal yetmezlik, ablasyo plasenta şüphesi ve fetal distres gibi durumlarda söz konusu olması gerektiğini vurgulamaktadır (83, 96). Sibai'nin HELLP sendromlu hastalara yaklaşımdaki önerisi öncelikle teşhis konulur konulmaz hasta yoğun bakım ünitesinin ve doğum imkanlarının olduğu bir merkezde tedavi altına alınmalıdır (94). İlk olarak maternal durum stabilize edilmelidir. Öncelikle kan basıncı ve koagülasyon testleri değerlendirilmelidir. İkinci basamak fetal durumun değerlendirilmesidir. Gelişebilecek konvülziyonlara karşı önlem olarak magnezyum sülfat infüzyonu devam etmelidir. Magnezyum sülfat infüzyonu hasta hastaneye yatar yatmaz başlamalıdır ve doğumdan sonra en az 24 saat süresince devam etmelidir. Arteryal kan basıncını düşürmede tercih hidralazin tedavisidir. Eğer hidralazin kan basıncını yeterince düşüremediyse veya başağrısı, taşikardi gibi yan etkileri görüldüyse seçenek olarak labetolol veya nifedipin tercih edilebilir. Sonuç olarak acil doğum ya da bekleme politikalarından biri tercih edilmelidir. 34 hafta ve üzeri gebeliklerde doğum kararı alınmalıdır. Maternal ve fetal durumu stabil olan 34 hafta altı gebeliklerde akciğer matürasyonunu hızlandırmak amaçlı betametazon, deksametazon uygulanır ve sonra doğum gerçekleştirilir. Bu bekleme sürecinde maternal ve fetal parametreler yakın takibe alınır.

Doğum sonrası periyotta ilk 48 saatte hasta çok yakından takip edilmeli ve magnezyum sülfat infüzyonu en az 24 saat tercihen 48 saat devam etmelidir.

Hastaların büyük çoğunluğu doğumdan 48 saat sonra düzelmeye başlar (92). Yapılan bazı çalısmalarda yüksek doz deksametazon ve betametazonun postpartum HELLP sendromlu hastalarda iyileşmeyi hızlandırdığı, hastanede kalış süresini kısalttığı vurgulanmaktadır (89, 97, 98, 99). Fakat bazı otörler bu uygulamanın yararlılığı kanıtlanmadığı için hastalarında henüz kullanmamaktadırlar (92).

2.3. TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ

2.3.1. Aferezin Tanımı

Aferez; kanın bir komponentinin alınıp, geri kalanının hastaya veya donöre geri verilmesi işlemi olarak tanımlanmaktadır. Hemaferezis, aferezis ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Hemaferez; bir kan komponentinin uzaklaştırılması ve kalanının donöre veya hastaya geri verilmesi işlemi, ilk kez 1666'da Dr. Richard Lower tarafından deneysel olarak köpeklerde uygulanmıştır (100). Plazmaferez; hastanın plazmasının alınıp yerine replasman sıvılarının konulması işlemidir (100). Terapötik plazma değişimi ise replasman sıvısı olarak allojenik plazmanın kullanıldığı plazma değişimi işlemidir. İlk kez 1902'de Fransa ve 1914'de Rusya'da uygulanmıştır (101). TPD'nin başlangıcı olarak 1960'da Hiperviskozite Sendromu'nun tedavisinde Solomon ve Fahey'in TPD'ni kullanması kabul edilebilir (102). Terapötik plazma değişiminin esas olarak amacı; çeşitli hastalıkların patogenezinde etkin olan plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması veya bu zararın bir ölçüye kadar geri döndürülmesidir. Plazmada bulunan ve hastalık patogenezinden sorumlu olan çeşitli proteinlere örnek olarak monoklonal proteinler, kriyoglobulinler, immünkompleksler, lipoproteinler, oto/allo antikorlar ve toksinler verilebilir (Tablo 2.1) (103).

Plazma değişimi işlemi genel olarak hücre ayırıcı cihazlar (cell seperator) ile yapılır. Bu cihazların sağladığı en önemli avantaj istenilen kan komponentlerini ayırabilmesidir. Bir başka deyişle bu cihazlarla farklı işlemler yapılabilmektedir. Devamlı akım yöntemi kullanan cihazlarda donörden ve hastadan alınan kan alma işlemi süreklilik göstermektedir. Aralıklı akım yöntemi ile çalışan cihazlarda ise

yüksek hacimlerde ve fasılalarla alınan kan santrifüj edilerek komponentlerine ayrılır.

Tablo 2.1. Terapötik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler (104)

PATOLOJİK MADDE	HASTALIK
Hiperviskozite sendromu, Waldenstrom's makroglobulinemisi, Multipl myelom	İmmünglobulinler
Myastenia gravis, Anti – GBM antikor hastalığı, SLE, Sistemik vaskülitler, Faktör VIII inhibitörleri, Trombotik trombositopenik purpura	Otoantikorlar
Hiperkolesterolemiler	Lipoproteinler
İmmün kompleks glomerülonefritleri, SLE, sistemik vaskülitler, Akut greft rejeksiyonları	Dolaşan immün kompleksler
Tiroid krizi, Amanita Phalloides Toksinleri	Proteine bağlı maddeler ve toksinler

2.3.2. Aferez sınıflaması

2.3.2.1. Uygulanan kişiye göre:

- Terapötik Aferez (hastaya tedavi amaçlı işlem yapılması)
  - Sitaferez (sitoredüktif lökoferez, trombositaferez vb.)
  - Komponent değişimi (terapötik plazma değişimi ve eritrosit değişimi)
  - Plazma immünomodulatuvar tedavi (lipid aferezi, ekstrakorporeal fotoimmünoterapi)
- Donör Aferezi (sağlıklı vericiden kan komponenti toplanması)
  - Plazmaferez, trombositaferez, granülositaferez gibi (102, 103)

2.3.2.2. Aferez tipine göre:

1- Sitoferez

   a) Lökoferez

      Periferik kök hücre aferezi

      Granülositoferez

      Lenfositoferez

   b) Trombositoferez

   c) Eritrositoferez

   d) Fotoferez

2- Plazmaferez (Plazma değişimi, plazma filtrasyonu)

3- LDL aferezi (102, 103)

2.3.3. Aferez Cihazları Çalışma Prensipleri

2.3.3.1. Santrifüj Tekniği

Bu yöntemde kanın komponentlerine ayrılması, santrifuj sırasında oluşan merkez kaç kuvvetinin etkisi ile özgül ağırlıkları birbirinden farklı olan kan hücreleri ve plazmanın ayrılması prensibine dayanır. Bir tüp içinde kan santrifuj edilecek olursa özgül ağırlıklarına göre hafiften ağıra doğru plazma, trombosit, mononükleer hücre, granülosit ve eritrosit olarak sıralanır (102-104).

Alınan kan, komponent ayrımının gerçekleştirileceği santrifüj bölgesine gönderilir. Üretici firmaların kendi cihazları için geliştirdikleri değişik şekillerde dizayn edilmiş santrifuj bölümleri bulunur ve cihazlara göre çanak (bowl), ayırım odacığı (seperation chamber), tübüler kasnak gibi farklı isimler ile betimlenirler. Santrifuj yönteminde iki farklı teknik vardır: aralıklı akım tekniği (intermittan akım), sürekli akım tekniği.

2.3.4. Filtrasyon tekniği

Filtrasyon tekniği ile yapılan aferezde kanın en küçük komponentleri (genellikle plazma) daha büyük komponentlerden (genellikle hücresel komponentler) ayırmak amacı ile içinde küçük delikler (porlar) bulunduran yarı geçirgen bir membran kullanılır (102-104). Filtrasyon santrifugasyon kombinasyonu ve adsorbsiyon tekniği de aferez işlemlerinde kullanılır. Genel bir kural olarak, büyük molekül ağırlıklı maddeler, vasküler boşluk ve intertisyum arasında çok yavaş bir hızda denge durumu oluştururlar. Bu nedenle, herhangi bir büyük molekül ağırlıklı maddenin plazmadan uzaklaştırılması basitçe birinci derece kinetiği ile hesaplanabilir. Buna göre, tek bir plazma değişimi işlemi, makromolekül seviyesini plazmada %60 (50-80) oranında azaltır. Aferez işlemi öncesi bazı hesaplamaların yapılması gereklidir. Bu hesaplamaları çoğu aferez cihazı otomatik olarak yapmakla birlikte teorik olarak bilinmesinde de fayda vardır. Toplam plazma hacmi, değiştirilecek olan plazma hacmini hesaplamada kullanılır.

TOPLAM KAN HACMİ = [70 ml] x [Vücut Ağırlığı (kg)]

TOPLAM PLAZMA HACMİ = [1-Hematokrit] X [Toplam Kan Hacmi]

Tablo 2.2. 70 sabit rakamı yerine Toplam Kan Hacmi (TKH) hesabında Glicher'in 5'ler kuralı (ml/kg) kullanılır.

	Erkek (mL/kg)	**Kadın (mL/kg)**
Şişman	60	55
Zayıf	65	60
Normal	70	65
Kaslı	75	70

Standart protokollerde genellikle hesaplanan plazma hacminin 1,0-1,5 katı kullanılır. Bu uygulama ile tek seansta plazmadan arındırılmak istenen patolojik proteinlerin %60 (50-80)'ı uzaklaştırılmış olur. Çeşitli durumlarda, hesaplanan volümün 2-3 katına çıkılır. Ekstrakorporeal dolaşımda bulunan hacim işlem sırasında hiçbir zaman %15'i geçmemelidir. İşlem sırasındaki hematokrit en az %25 olmalıdır.

Aferez işlemlerinde kullanılan diğer hacim hesapları:

Total Eritrosit Hacmi (TEH): Hematokrit X toplam kan hacmi

İşlem sırasındaki hematokrit: [(TEH-ekstrakorporeal eritrosit hacmi) / TKH] X 100

Aferez işlemleri, her biri kullanılacak olan cihaz için özel olarak üretilmiş, tümü steril, tek kullanımlık setler ile yapılmaktadır. Bu işlemler sırasında hasta veya donörün geniş çaplı bir toplar damarına girilerek kan, hızı ayarlanabilen bir pompa aracılığı ile alınmakta ve bu sırada antikoagulan bir solüsyon (genellikle; asit-sitrat-dekstroz: ACD-A) ile sabit bir oranda karıştırılarak sistemde kanın pıhtılaşması önlenmektedir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve ayrıca sitrata aşırı duyarlı olanlarda antikoagulasyon işleminde heparin kullanılabilir.

Aferez cihazları otomatik olmakla birlikte sürekli takip edilmesi zorunludur. Başarılı ve güvenli bir işlem için şu bilgilerin dikkatle değerlendirilmesi gerekir: antikoagulan akış hızı, antikoagulan/tam kan oranı, tam kan akış hızı, plazma akış hızı, komponent toplama hızı, santrifüj hızı, işlenen toplam kan hacmi, işlem süresi. Her işlem tipine ve her hasta/donöre göre bu özellikler değişir. Yine de bu ayrıntılara dikkat edilmesi, kayıtların düzenli olarak tutulması, güvenli ve etkili bir sonuç sağlayabilir.

2.3.5. Aferezde vasküler giriş sorunu

Her türlü aferez işleminde cihaza, hastaya ve prosedüre uygun kan akımı sağlanması gereklidir. Erişkinlerde yapılan işleme ve kullanılan replasman sıvısına göre değişmek üzere genellikle kan akım hızı 60-150 mL/dk'dır. Küçük çocuklarda bu değer 10 mL/dk'ya kadar düşer. Vasküler giriş yolunun uygunluğu, akım hızınında yaratacağı değişiklikler ile işlem süresini etkiler (102-104).

2.3.5.1. Damar yolu değerlendirilmesi ve seçimi

Terapötik aferez işlemlerinde; enfeksiyon, kanama ve santral venöz kateter ilişkili tromboz risklerinden kaçınmak amacı ile mümkün olduğunca periferal venlerin

kullanılması tercih edilmektedir. Terapotik aferez işlemlerinde hastanın yeterli periferik venöz yolu yok ise santral venöz kateter (SVK) gibi diğer seçenekler değerlendirilmelidir. Antekubital yerleşimli olan medial kubital, sefalik ve basilik venler hem alış hem de dönüş yolu olarak tercih edilir.

Bu damarlara 16–18 G (gauge) çelik ince duvarlı iğneler takılarak 120 mL/dk'ya varan akım hızları elde edilebilir. Basilik ven antekübital bölgedeki en geniş çaplı (6–8 mm) vendir, seyri elin medial (ulnar) kenarı boyuncadır. Sefalik ven daha az genişlikte olmasına rağmen (4–6 mm), yüzeyel seyrettiği için rahat palpe edilebilir. Periferik nöropatisi olan hastalarda kol kasları yeterli "avuç sıkma" hareketini yapamayacağı için yeterli kan akımı sağlanamayabilir.

Hastanın hematokrit ve vizkozite değerleri ve istenen işlem hızına göre iğne boyutu seçilmelidir. İğne çapı azaldıkça ve uzunluğu arttıkça, bu her iki parametre ile ters orantılı olarak vasküler direnç (kateter içi) artacaktır. Yüksek hematokrit veya plazma vizkoziteli olgularda 16–17 G iğneler ile 70 mL/dk'ya yakın kan akım hızı sağlanabilir. Normal veya düşük hematokritli olgularda ise 18 G bir iğne ile 110 mL/dk kan akım hızı sağlanabilir. Yapılan bir çalışmada periferik venöz yol (antekübital venler), SVK ve Hickman tipi kateterlerin akım hızları değerlendirilmis ve sırasıyla 60 mL/dk, 65 mL/dk ve 45 mL/dk olarak bulunmuştur ($p=0,002$). McDiarmid erkeklerde kadınlara göre akım hızlarını daha yüksek bulmuştur (70 mL/dk–50,5 mL/dk, $p<0,001$). Değerlendirilmesi gereken bir diğer konu prosedürün tahmini sayı ve frekans ihtiyacıdır. Birçok durumda prosedürü periferal venöz yol ile sağlamak çok zordur ve bu durum hastalar için daha rahatsızlık verici olabilir. Bu nedenle bazen her gün uygulanan sık ve çok sayıdaki prosedürler genellikle santral venöz yola ihtiyaç duyarlar. Aferez işlemlerinde vasküler giriş üç şekilde sağlanabilir; periferik venler, santral venler, hem periferal hem de santral venler.

Antekübital venler kullanıldığında ortaya çıkan komplikasyonlar; takılma sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar (hematom, sinir zedelenmesi, arteriyel ponksiyon), venospazm, flebit. Kateter giriş bölgesinde lokal kanama olabilir. Kanama düşük trombosit sayısı, heparin yada başka bir antikoagulan kullanımı ile beraber gözlenebilir. Heparin antikoagulan etki gösterir ve dozu çok dikkatli ayarlanmalıdır.

Bu değişik tipteki kateterlerin özelliklerini ve "priming volümleri"ni (iç çap dolum hacmi) de bilmeyi gerektirir. Eğer hastada trombositopeni veya koagulasyon faktör eksikliği varsa heparin ve rtPA (Rekombinan doku plazminojen aktivatörü) kullanımı minimale indirilmeli ve yakın takip yapılmalıdır.

2.3.6. Plazma değişimi işlemlerinde hedef ve süreler

Toplam plazma değişimi sayısı ve sıklığından çesitli klinik durumlardaki hastaların ne kadar yarar göreceği açık olarak hesaplanmamıştır. Her hasta için bu karar, hastanın klinik durumuna ve laboratuvar verilerine göre verilir. Genel olarak, dolaşan immün kompleksler, myeloma proteinleri, Ig G ve Ig M tipi antikorlar uzaklaştırılmak istendiğinde birkaç hafta süreli, haftada 3 kez plazma değişimi gerekebilir. Plazma değişimi süresi, laboratuvar verileri ve klinik durum gözönüne alınarak, kademeli olarak azaltılarak kesilir. Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve Guillain-Barre sendromu (GBS) gibi akut durumlarda günlük plazma değişimi, hastanın kliniği düzelene ve hastalığın akut fazı geçene kadar yapılmalıdır (Tablo 2.3). Plazma değişimi sıklığı ve değiştirilecek olan plazma volümü, doktorun vereceği karara bağlıdır ve hastadan hastaya değişebilir (105,106).

Tablo 2.3. Plazma değişimi işlemlerinde hedef ve süreler

Bileşen	Tedavi hacmi (mL/kg)	Tedavi aralığı (saat)	Sonlandırma kriteri
Otoantikorlar (GBS)	40–60	24-48	4 – 6 siklus
İmmünkompleksler	40–60	24–48	Cevap alana kadar
Paraproteinler	40–60	24	Cevap alana kadar
Kriyoproteinler	40–60	24–48	Cevap alana kadar
Toksinler	40–60	24–48	Cevap alana kadar
TTP/HUS	40	24	Remisyona kadar
İmmünolojik rebound	40–60	24–48	2-3 kere sonrası immunsüpresif tedavi

Bir maddenin intravasküler kompartmandaki miktarı; o maddenin plazma konsantrasyonu ve plazma volümü yardımı ile bulunabilir. Plazmadan

uzaklaştırılmak istenen faktörler biliniyorsa; " plazma değişim miktarı: plazma volümü x konsantrasyonu" formülü ile hesaplanabilir (103, 105, 107).

Tablo 2.4. Plazma değişimi işlemlerinde teorik etkinlik (103);

Değiştirilen plazma volüm sayısı	Orijinal plazmadan kalan miktar yüzdesi
0,5	60
1,0	35
1,5	20
2,0	12

Eğer sözkonusu olan madde ağırlıklı olarak intravasküler kompartmanda bulunuyorsa, TPD ile ortamdan temizlenme hızı, birim zamanda değiştirilen plazma hacmine bağlıdır. Plazma değişimi öncesi ve sonrası alınan örnekler plazma faktörlerindeki düşüşün yüzdesi hakkında bilgi verirler (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Bir plazma değişim işlemi sonrası kan bileşenlerindeki değişiklikler (120)

Bileşen	Bazal değerden % azalma	48 saat sonra % Toparlanma
Pıhtılaşma Faktörleri	25–50	60–100
Fibrinojen	63	65
Immunglobulinler	63	45
Paraproteinler	30–60	Değişken
Karaciğer enzimleri	55–60	100
Bilirübin	45	100
C3	63	60–100
Trombositler	25–30	75–100

Ekstravasküler alanın büyüklüğü, ekstravasküler kompartmandaki faktörlerin miktarı bilinmemektedir. Ekstravasküler alanın intravasküler kompartmandan üç kat veya

daha fazla olabileceği belirtilmekte ayrıca plazma faktörlerinin de kapiller membrandan geçiş hızları bilinmemektedir.

Aferez işlemi sadece intravasküler kompartmanda yapılır ve tedavinin etkinliği aşağıdaki parametrelere bağlıdır:

1-) İşlenen kan hacmine

2-) Her işlemde değiştirilen plazmanın hacmine

3-) Yapılan işlemlerin toplam sayısına ve değişim sıklığına

4-) Hücreler veya plazma bileşenlerinin mobilize olabilme, dengelenme ve tekrar sentezlenme hızlarına (120).

Plazmadan uzaklaştırılması istenen maddenin intravasküler (örn. Ig M, Fibrinojen, α-2- makroglobulin) veya ekstravasküler (örn. albumin ve Ig G) kompartmanda yoğunlaşması önemlidir. Bu nedenle plazma proteinleri gibi yeni sentezlenen çözünebilir maddelerin büyük oranda intravasküler boşluğa geçtiği bilinmektedir. Çözünebilir bir madde vücuda intravasküler kompartman yoluyla sentez hızında girerken, aynı madde intravasküler kompartmandan katabolizma hızı ile uzaklaştırılır. İntravasküler kompartmandan ekstravasküler kompartmana doğru olan hareket esas olarak diffüzyon yoluyla olurken, çok küçük molekül ağırlıklı maddeler ise transmembran akımı kullanır. Çözünebilen maddeler ekstravasküler kompartmandan intravasküler kompartmana ise esas olarak lenfatik sistem aracılığı ile geri dönerler (107-109). Plazma değişimi, çözünebilen maddeleri direkt olarak intravasküler kompartmandan uzaklaştırır. Sentez ve katabolizma hızı belirli bir denge halindedir ve kompartmanlar arasındaki hareket çok yavas olmaktadır. Bu yüzden intravasküler kompartman, çözünebilir içeriği replasman sıvıları ile değiştirilebilen izole bir sistem olarak kabul edilir. Bazı plazma proteinlerinin dağılım ve metabolik özellikleri Tablo 2.6'da sıralanmıştır. Bu tablodan yola çıkarak, tek bir plazma değişimi işlemi ile ağırlıklı olarak intravasküler kompartmanda yer alan Ig M, fibrinojen ve α–2 makroglobulin'in, ağırlıklı olarak ekstravasküler

kompartmanda yer alan albumin ve Ig G'ye göre daha büyük oranda uzaklaştırılması mümkün olmaktadır.

Tablo 2.6. Bazı plazma proteinlerinin dağılım ve metabolik özellikleri (121)

Protein	mg/mL	M (kDa)	İntravasküler (%)	Katabolizma hızı (%)
IgG	12,1	150	45	6,7
IgA	2,6	160	42	25
IgM	0,9	950	76	18
IgD	0,02	175	75	37
IgE	0,0001	190	41	94
Albumin	42±3.5	66	40	10
Fibrinojen	2-4	340	80	25
C3	1,5	240	53	56
α-2 makroglobulin	2,6	820	100	8,2

Başarılı bir TPD işlemi öncelikle uygun bir damar yolu gerektirir. Bu nedenle TPD uygulanacak olan hastanın yeterince büyük periferik venlere sahip olması yoksa hastaya çift lümenli bir santral venöz yol yerleştirilmesi gerekir.

TPD işlemi başlamadan önce eğer hastaya santral kateter takılmış ise, kateterin lokalizasyonunun değerlendirilmesi amacıyla, radyografik inceleme yapılması şarttır. Çünkü, TPD işlemi sırasında antikoagülan olarak kullanılan 'sitrat'ın atrioventriküler düğüme yakın infüzyonu sonucu kardiyak aritmiler gelişebilir.

TPD işlemi gereken durumlar için genel görüş prosedürün 2 veya 3 gün aralarla ve her seferinde hesaplanan total plazma hacminin 1-1,5 katı hacimde replasman sıvısı kullanılmasıdır. Bunun bazı istisnaları da vardır. Örnegin; TTP'de TPD'nin, trombosit sayısının ardışık üç veya dört gün boyunca normal seviyelere ulaşana kadar her gün yapılması önerilmektedir.

Laboratuvar değerlendirmesi, ulaşılmak istenen değerlerin ve işlem sayısının belirlenmesi için çok önemlidir. Her terapotik plazma değişimi işlemi öncesinde bazal tam kan sayımı, serum protein elektroforezi, koagülasyon ve serum elektrolit değerlerinin tespit edilmesi gereklidir. Ancak bu şekilde tedaviye olan yanıtın yeterliliği değerlendirilebilir. Plazma değişimi işlemi birçok nörolojik, hematolojik, immunolojik hastalıklarda, böbrek hastalıklarında, son zamanlarda hiperlipidemiler (seçilmiş vakalarda), ilaç intoksikasyonları vb. durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Genel olarak bakıldığında terapötik plazma değişimi işlemi yapılan olguların çoğunluğunu TTP, myastenia gravis ve Guillain–Barre sendromu oluşturmaktadır. Hematolojik hastalıklar içinde terapötik plazma degişimine en iyi yanıt veren hastalık TTP'dir. Ayrıca HELLP sendromlu vakalarda da etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Plazma değişimi endikasyonlarının Amerika Kan Bankaları Birliği (American Association of Blood Banks: AABB) ve Amerika Aferez Derneğine (American Society For Apheresis: ASFA) göre kategorileri aşağıda sunulmuştur. Bu sınıflamanın amacı endikasyonları tamamen birbirinden ayırmak değil, klinisyenlere karar verme aşamasında yol göstermek ve kolaylık sağlamaktır (120). Buna göre;

Kategori I: Primer veya standart tedavi

Kategori II: Kabul edilebilir yan tedavi

Kategori III: Standart tedaviye dirençli hastalarda denenebilir tedavi

Kategori IV: Kontrollü çalısmalarda etkisiz bulundu (110).

Tablo 2.7. Endikasyonlar için 1993 yılında AABB ve ASFA'nın ortaklaşa yaptığı sınıflama aşağıda verilmiştir.

NÖROLOJiK HASTALIKLAR	ENDİKASYON KATEGORİSİ	
	AABB	ASFA
Guillain-Barre Sendromu	I	I
Kr. Enfl. Demyel. Nöropati	I	I
Monoklonal Gamopati İle Seyreden Nöropati	-	II
Myastenia Gravis	I	I
Eaton-Lambert Send	II	I
Paraneoplastik SSS Sendromları	-	III
Multipl Skleroz	III	III
Refsum Hastalığı	I	I
Polimiyozit/Dermatomiyozit	IV	IV
Rasmussen's Ensefaliti	III	-
Amiyotrofik Lateral Skleroz	IV	IV
Şizofreni	IV	IV
HEMATOLOJİK HASTALIKLAR	**ENDİKASYON KATEGORİSİ**	
	AABB	**ASFA**
ABO-uyumsuz solid organ transplantasyonu	III	-
Aplastik Anemi	IV	III
Otoimmün Hemolitik Anemi	III	III
Koagülasyon Faktör İnhibitörü	III	II
Soğuk Aglütinin Hastalığı	II	-
Kriyoglobulinemi	I	I
HELLP Sendromu	II	II
Hemolitik Üremik Send	II	II
Hiperviskozite Send. (Multipl Myelom)	I	II
ITP	IV	III
TrombositAlloimmünizasyonu	III	III
Post-Transfüzyon Purpura	I	I
Saf Eritroid Hücre Aplazisi	III	III
Eritrosit Alloimmünizasyonu	III	III
TTP	I	I
RENAL-ROMATOLOJİK HASTALIKLAR	**ENDİKASYON KATEGORİSİ**	
	AABB	**ASFA**
Goodpasture Send	I	I
Lupus Nefriti	II	IV
Hızlı ilerleyen glomerülonefrit	II	II
Vaskülitler	II	II
İnflamatuvar Myopatiler	II/ IV	IV
Hiperkolesterolemi	I	I
İlaç İntoksikasyonları	II	II
Akut Akciğer Yetmezliği	III	IV
Organ reddi	III	III

ASFA'nın 2007 yılında yaptığı TPD uygulanan hastalık kategorileri sınıflamasında ise birtakım değişiklikler olmuştur (122). Buna göre;

Kategori I standart tedavi: Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, kriyoglobulinemi, Goodpasture sendromu, myastenia gravis, trombotik trombositopenik purpura, hiperviskosite sendromları, paraproteinemik polinöropati (IgG/IgA), Streptokok enfeksiyonları ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiatrik bozukluklar (Sydenham koresi).

Kategori II kabul edilebilir yan tedavi: Mantar zehirlenmeleri, ANCA-ilişkili hızlı ilerleyen glomerülonefrit, ABO uygunsuz renal transplantasyon, ABO uygunsuz hematopoietik kök hücre transplantasyonu, renal transplantasyon (antikor aracılıklı rejeksiyon, HLA desensitizasyonu), multipl skleroz (akut santral sinir sistemi demiyelinizasyon hastalığı), Lambert-Eaton miyastenik sendromu, Rasmussen ensefaliti, paraproteinemik polinöropati (IgM), gebelikte eritrosit alloimmünizasyonu, refsum hastalığı (fitanik asit depo hastalığı).

Kategori III refrakter hastalıkta denenebilir: Katastrofik antifosfolipid sendromu, pemfigus vulgaris, myeloma sekonder akut böbrek yetmezliği, akut karaciğer yetmezliği, hipertrigliseridemik pankreatit, ilaç zehirlenmeleri, multipl skleroz (kronik ilerleyici tip), akut dissemine ensefalomiyelit, fokal segmental glomerüloskleroz, hızlı ilerleyen glomerülonefrit, idiyopatik hemolitik üremik sendrom (transplant ilişkili mikroanjiyopati), koagulasyon faktör inhibitörleri, post transfüzyon purpura, skleroderma, ABO uygunsuz karaciğer transplantasyonu, kalp ve akciğer transplant rejeksiyonu.

Kategori IV: Kontrollü çalışmalarla etkisiz bulundu.

Myastenia gravis, terapötik plazma değişiminin tedavide kullanıldığı ilk nörolojik hastalıktır. Bunu, otoimmün etyolojinin sebep olduğu düşünülen, diğer nörolojik hastalıklar takip etmiştir. Amerikan Kan Bankası Birliğine (AABB) üye merkezlerden, 1995 yılında, alınan veriler yapılan tüm plazma değişimi işlemlerinin %45'ni nörolojik hastalıkların oluşturduğunu göstermektedir (105).

Terapötik plazma değişiminin etkin olarak tedavide kullanıldığı bir diğer nörolojik hastalık ise hızla ilerleyen, ağırlıklı olarak motor nöropati ile seyreden ve sebebi bilinmeyen GBS'dir. Otomatik hücre ayırıcı cihazların kullanıma girmesi terapötik plazma değişiminin kullanılabileceği hastalıkların sayısında ve çeşidinde bir patlamaya neden olmuştur. Bazı durumlarda TPD konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen hastalar için son şans olarak kabul edilmektedir. TPD kullanımı için en uygun koşul hastanın plazmasından bilinen patolojik bir maddenin uzaklaştırılmak istendiği durumdur. Hematolojik hastalıklar içinde her ne kadar uzaklaştırılan madde bilinmese de, TPD'ye en iyi yanıt veren hastalık TTP'dir. Plazma değişiminin diğer muhtemel etki mekanizmaları (100-104);

1-) Eksik olan plazma faktörlerinin yerine konulması

2-) İnflamatuvar mediatörlerin ortamdan uzaklaştırılması

3-) İmmünregülasyonun güçlendirilmesi

4-) Retiküloendotelyal sistem fonksiyonlarının düzenlenmesi olarak sıralanabilir.

2.3.7. Plazma değişiminde kullanılan replasman sıvıları

Plazma değişimi işlemi ile vücuttan uzaklaştırılan sıvının, volüm eksikliğini önlemek amacıyla, yerine konulması gereklidir. Replasman amacıyla kullanılan sıvıların her birinin avantajları ve dezavantajları vardır (Tablo 2.8) (106,107).

Başlıca üç çeşit replasman sıvısı kullanılmaktadır; Albumin (%5 albumin ve %0.9 serum fizyolojik karışımı), taze donmuş plazma, hidroksietilstarch (HES). Plazma değişimi işlemlerinde kullanılan replasman sıvılarının avantaj ve dezavantajları Tablo 2.8'de sunulmuştur.

Albumin (%5 albumin ve %0,9 serum fizyolojik karışımı): Günümüzde çoğu merkezde kullanılmakta olan standart replasman sıvısıdır. Viral bulaşım riskinin olmaması ve anafilaksi riskinin minimal olması en önemli avantajlarıdır. Bununla

beraber hiperonkotik olması nedeniyle görece dilüsyonel bir anemiye neden olması, prekallikrein aktive edici faktör varlığına bağlı hipotansif ataklar oluşması, koagülasyon faktörlerinin azalmasına bağlı olarak işlem sonrası koagülopati oluşturabilmesi, nadiren pirojenik reaksiyonlar meydana gelmesi ve pahalı bir ürün olması ise dezavantajlarıdır (Tablo 2.8).

Taze donmuş plazma (TDP): Trombosit agregasyonunu inhibe eden bir protein sağladığı için özellikle TTP ve HÜS'da tercih edilen taze donmuş plazma kullanımı ile vücut dışına alınan plazma proteinlerinin replasmanı sağlanmış olur. Ucuz ve idamesinin kolay olması ise en önemli avantajlarıdır. Bununla beraber komplikasyon sıklığı albuminden daha fazladır. Komplikasyonlara örnek olarak rölatif olarak yüksek enfeksiyon bulaşma riski, sitrata bağlı parestezi oluşması (sitratın serbest kalsiyumu bağlaması nedeniyle), kas krampları, ürtiker, ender olarak anaflaktoid reaksiyon riski sayılabilir (Tablo 2.8). Ayrıca plazma bileşenlerine karşı antikor geliştiği için bazı hastalarda uzun süreli kullanımı sakıncalıdır. Fibrinojen, Faktör V, Faktör VII, Faktör VIII, Protein C ve Protein S taze donmuş plazmanın içerdiği bazı koagulasyon parametreleridir.

Kriyopresipitat: TDP'nin +4ºC'de eritilerek süpernatanın ayrılması ile elde edilir ve –20ºC'de 1 yıl saklanabilir. FVIII, FXIII, fibrinojen ve fibronektin içerir. FVIII eksikliği, von Willebrand hastalığı, hipofibrinojenemi tedavisinde kullanılır. Bir ünite kriyopresipitat en az 80 Ü FVIII, 150 mg fibrinojen ve yaklaşık 15 mL plazma içermelidir. Kriyosüpernatan plazma ise TDP'nin +4ºC'de eritilerek kriyopresipitattan ayrılması ile elde edilir. Özellikle refrakter TTP vakalarında oldukça faydalıdır.

Hidroksietilstarch (HES): 450,000 kD ağırlığında bir molekül olan hetastarch, albumine ek olarak kullanılabildiği gibi son yıllarda tek başına da kullanılabileceği gösterilmiştir. Albumine göre en önemli avantajı fiyatı olup ürtikeryal ve pruritik ataklar daha fazla gözlenir. Eğer 24 saat içinde 200 mL/kg'dan daha fazla kullanılırsa Faktör VIII ile etkileşerek koagülopatiye sebep olabilir. Ender olarak baş ve sırt ağrılarına rastlanır ve eliminasyon yarı ömrü çok uzundur.

Tablo 2.8. Replasman sıvılarının karşılaştırılması

Replasman Solüsyonu	Avantajı	Dezavantajı
Albumin	İzo-onkotik İnflamatuvar mediatörlerle kontamine olmaz Hepatit riski yok	Pahalı Koagulasyon faktörleri içermez İmmünglobülinleri içermez
Plazma protein fraksiyonu	Albuminden daha ucuz	Hipotansif reaksiyonları uyarabilir
Kristalloidler	Düşük maliyet Hipoallerjenik Hepatit riski yok	2-3 volum gerektirir Hipo-onkotik Koagulasyon faktör içermez İmmunglobülinleri içermez
Taze donmuş plazma	İmmünglobülinler, kompleman, antitrombin ve öteki proteinler normal seviyelerini korurlar	Hepatit – HIV riski, sitrat yükü, ABO uygunsuzluk riski, alerjik reaksiyonlar, sensitizasyon

2.3.8. Plazma değişimi komplikasyonları

Komplikasyon görülme sıklığı, taze donmuş plazma kullanıldığında albumin kullanımına göre daha fazladır (%20–1,4). En sık karşılaşılan problemler; sitrat tarafından indüklenen parasteziler (sitratın serbest kalsiyumu bağlaması nedeniyle), kas krampları ve ürtikerdir. Ciddi anaflaktik reaksiyonlar gibi daha ciddi komplikasyonlar ise hem taze donmuş plazma hem de diğer replasman sıvılarının kullanımında ortaya çıkar. Tüm komplikasyonlar göz önüne alındığında ölüm insidansı işlem başına %0.03-0.05 olarak saptanmıştır. Tablo 2.9'da komplikasyonlar sunulmuştur (106-109).

Tablo 2.9. Plazma değişimi komplikasyonları

• Vasküler girişe bağlı komplikasyonlar; kateter ile ilgili sorunlar
• Farmakodinamik değişiklikler; ilaçların uzaklaştırılması
• Sitrat etkileri; metabolik alkaloz, hipokalsemi, hipokalemi vb.
• Dolaşımsal problemler; hipotansiyon
• İnfeksiyonlar
• Mekanik hemoliz ve teknik yetersizlikler
• Allerjik reaksiyonlar ve respiratuvar disstres
• Aferez süresince fatalite (3 / 10.000 – 1 / 500)
• Koagulasyon anormallikleri
• Anjiyotensin dönüştürücü (converting) enzim (ACE) inhibitörleri kullanımı ile ilgili sorunlar

2.3.9. TPD yeni kullanım alanları

1) Plazma bileşenlerinin seçici olarak ayrıştırılması (Plazmamodülasyon, Plazma Filtrasyon): Seçici ayrıştırma işleminde kullanılan sistemler; ultrafiltrasyon, kaskad filtrasyon, kriyofiltrasyon, immünadsorbsiyon (Stafilokokkal protein-A agaroz (immünosorba) kolon, Stafilokokkal protein-A silika (prosorba) kolon)

2) LDL'nin seçici ayrıştırılması

3) Safra asitlerinin seçici olarak uzaklaştırılması

4) SIRS, SEPSİS VE MODS (122)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Yoğun Bakımı'na 2005-2010 yılları arasında HELLP Sendromu ve eklampsi kliniğiyle yatan obstetrik hastalar retrospektif olarak tarandı ve değerlendirildi. Kayıtlarına ulaşılabilen 8 HELLP Sendromu ve 6 eklampsi hastasının maternal yaş, APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation System), Glasgow Koma Skorlaması (GKS), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) ve MODS skorlaması (Multiple Organ Dysfunction Score) kaydedildi. Olgular geçirilmiş cerrahi (C/S), yoğun bakımda kalış süreleri, noninvaziv ve invaziv mekanik ventilatör ihtiyaçları, mortaliteleri, uygulanan plazmaferez seans sayıları, biyokimyasal (BUN, kreatinin, ast, alt, ggt, ldh, laktat, total protein, albumin, bilirubin) ve hematolojik (lökosit, trombosit, hemoglobin, hematokrit, ınr) bulguları, kan ve kan ürünü transfüzyonları, vital bulguları, arter kan gazı değerleri, idrar çıkışları ve inotrop ihtiyaçları açısından kabulleri sırasındaki, ilk plazmaferez seansından 48 saat sonraki ve tedavi sonundaki değerleriyle kaydedildi.

3.1. PLAZMA DEĞİŞİMİ İŞLEMİ

Hastaların tamamına femoral, juguler veya subklaviyan iki yollu hemodiyaliz kateteri yerleştirildi. Tüm hastalara AÜTF İbn-i Sina Hastanesi Terapötik Aferez Ünitesi tarafından Fresenius-AS-TEC 204 (Fresenius Hemocare, Redmon, WA, USA) ve Cobe Spectra (Gambro BCT, MA, USA) cihazları ile ve tüm işlemlerde replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma kullanılarak işlem yapıldı.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirmede gruplar arasında yüzde karşılaştırılırken Ki-kare testi kullanıldı, tanımlayıcı istatistikler sayı (%) olarak verildi. Gruplar arasında ortalama karşılaştırılırken normal dağılım özelliği gösteren değişkenlerin karşılaştırmasında t-testi ve tanımlayıcı istatistikler ortalama±Std. sapma, normal dağılım özelliği göstermeyen değişkenlerin karşılaştırmasında ise Mann-Whitney U testi ve tanımlayıcı istatistikler medyan (min.-max.) kullanılmıştır.

Zamanlar arasında farkı araştırırken sürekli değişkenler için dağılım normal ise tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, dağılım normal değilse Friedman testi yapıldı. Kategorik değişken için ise Cochrain testi yapıldı. Değişkenlerin zamanlara göre yüzde değişimlerinin plazmaferezle ilişkisini araştırırken Spearman korelasyon testi yapıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza HELLP Sendromu ve eklampsi kliniğiyle takip edilen ve tedavisinde plazmaferez uygulanan 14 hasta dahil edilmiştir ve yoğun bakımda yatışı süresince mevcut klinik ve labaratuar bulguları beraber değerlendirilip aşağıda belirtilen sonuçlara ulaşılmıştır.

Tablo 4.1. Yoğun bakıma yatış nedenleri.

Tanı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Eklampsi	6	42,9
HELLP Sendromu	8	57,1
Toplam	14	100

2005-2010 yılları arası HELLP Sendromu ve eklampsi tanılarıyla toplam 14 hasta yoğun bakımımızda takibe alınmıştır.

Tablo 4.2. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

	Sayı
Yaş (yıl)	29,5±5,9*
Gravida (adet)	3±2,3*
Parite (adet)	1,6±2,1*
Nullipar (n, %)	6 (42)
Primipar (n, %)	1 (8)
Multipar (n, %)	7 (50)
Sezeryan section (n, %)	10 (71)
Normal doğum (n, %)	4 (29)

*: Standart sapma.

Takip edilen hasta yaş ortalaması 29,5 (±5,9) olup doğum sayıları özellikleri tablodaki gibidir.

Tablo 4.3. Hasta özellikleri

	Eklampsi	HELLP Sendromu	Toplam	p
Yaş	31 (21-39)	29,5 (21-36)	29,5 (21-39)	0,573
Yoğun bakım süresi (gün)	10,1±5,4	15,2±9,7	11 (3-34)	0,276
Noninvaziv mekanik ventilatör süresi (gün)	8,5±7,4	10,8±7,5	9 (0-22)	0,568
Mekanik ventilatör süresi (gün)	0 (0-7)	0 (0-24)	0 (0-24)	0,852
Plazmaferez seans sayısı	4,3±2,7	3,8±2,3	4,5 (2-8)	0,742

Tüm grupta ortalama yoğun bakım süresi 11 gün (3-34), yapılan plazmaferez seans sayısı ortalaması 4,5 seanstır. Eklampsi ve HELLP Sendromu grupları ayrı ayrı değerlendirilerek yaş, ihtiyaç duyulan yoğun bakım süresi, non-invaziv mekanik ventilatör süresi, mekanik ventilatör süresi ve plazmaferez seans sayıları beraber değerlendirildiğinde gruplar arasında belirgin farklılık görülmemiştir (p > 0,003).

Tablo 4.4. Plazmaferez uygulamasının HELLP sendromlu ve eklampsi hastaları üzerine klinik ve laboratuar etkileri.

Değişken	Median değerleri	p
APACHE II Skoru	Bazal: 12,5 (6-31) 48. saat: 12 (5-35) Son : 10 (1-36)	P=0,206
MODS	Bazal: 5 (2-13) 48. saat: 5 (1-14) Son : 1 (0-17)	P=0,002
SOFA	Bazal: 6 (2-19) 48. saat: 6 (2-19) Son : 3 (1-21)	P=0,144
GKS	Bazal: 15 (3-15) 48. saat: 15 (3-15) Son : 15 (3-15)	P=1
Kreatinin (%mg)	Bazal: 1,3 (0,7-3,1) 48. saat: 1,3 (0,5-3,6) Son : 0,7 (0,4-8)	P=0,003
Lökosit (/mm^3)	Bazal: 14900 (4200-37000) 48. saat: 11600 (5060-33500) Son : 8900 (4600-34000)	P=0,09
Trombosit (/mm^3)	Bazal: 53000 (27000-175000) 48. saat: 57000 (23000-117000) Son : 216000 (47000-799000)	P=0,00
AST (U/L)	Bazal: 120 (24-6152) 48. saat: 61 (20-4803) Son : 28 (12-2711)	P=0,006
LDH (IU/L)	Bazal: 1252 (188-11143) 48. saat: 676 (208-8198) Son : 400 (67-3176)	P=0,001
Laktat (mmol/L)	Bazal: 2,6 (1-30) 48. saat: 2 (0,6-19,3) Son : 1,1 (0,6-35)	P=0,001
Total protein (g/dL)	Bazal: 4,8 (3,1-5,3) 48. saat: 5 (3,7-5,9) Son : 6 (1-7,5)	P=0,000
INR	Bazal: 1,2 (0,9-2,2) 48. saat: 1,1 (0,9-2,6) Son : 1 (0,9-2,3)	P=0,923
Ortalama (Mean) Kan Basıncı (mmHg)	Bazal: 104 (57-134) 48. saat: 105 (55-129) Son : 106 (37-131)	P=0,584
HRW (Horovitz Oranı) (PaO_2/FiO_2)	Bazal: 210 (86,2-564,4) 48. saat: 273 (142,5-520) Son : 269 (81,5-383)	P=0,168
İdrar (mL/gün)	Bazal: 740 (0-3880) 48. saat: 2420 (0-6760) Son : 1200 (0-4350)	P=0,070

Klinik ve labaratuvarı birlikte değerlendirilen hastaların plazmaferez tedavisi sonrasında trombosit sayısı ve total proteinde artış; MODS skoru, AST, GGT, LDH, laktat, kreatinin değerlerinde belirgin iyileşme izlenmektedir. APACHE II, SOFA ve GKS skorları ile, lökosit, INR, ortalama kan basıncı, HRW (Horovitz Oranı) ve idrar çıkışı değerlerinde iyileşme izlenmemektedir.

Tablo 4.5. Yoğun bakım sonucu

	Eklampsi		HELLP sendromu	
	n	**%**	**n**	**%**
Ex	2	33	1	15
Taburcu	4	67	7	85
Toplam	6	100	8	100

Eklampsi tanısıyla takip edilen grupta mortalite oranı %33 iken HELLP Sendromu tanısı ile takip edilen grupta bu oran %15 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.6. Plazmaferez uygulanan yoğun bakım hastalarında mortaliteyi öngören faktörler.

Değişken	**Ex**	**Taburcu**	**P**
Sayı	3	11	-
Ortalama yaş	35 (28-39)	27 (18-35)	<0,003
APACHE II skor	28±3,6	12,1±4,9	<0,001
MODS	9,3±3,5	4,7±1,7	0,001
SOFA	13±9,5	6±1,7	0,336
GKS	3 (3-10)	15 (11-15)	0,001
Anüri	2 (%66)	1 (%9)	<0,001
HRW	182 (86,2-556,5)	249 (162,5-564,4)	0,456
Kreatinin	1,6 (1-3,1)	1,3 (0,7-2,7)	0,291
Lökosit	7400 (4200-12100)	15400 (12500-37000)	0,005
Trombosit	54000 (29000-64000)	53000 (27000-175000)	0,659
INR	1,98 (0,8-2,2)	1,1 (0,9-2,1)	0,555
AST	470 (178-6152)	73 (24-2153)	0,126
GGT	24 (13-39)	21 (8-189)	0,659
LDH	1252 (1146-11143)	1169 (188-2704)	0,456
T. Protein	4,6±1,4	4,7±0,4	0,935
Laktat	15,5 (2,4-30)	2,6 (1-22)	0,225
Kan Basıncı	75,6±20,7	105,9±14,7	0,013

Yoğun bakımda tedavi gören 14 hastanın 3'ü hayatını kaybetmiştir. Mortalite sonuçlarına göre klinik ve labaratuar değerlendirmeleri gözönüne alıdığında ve yaşayan 11 ve ölen 3 hasta sonuçlarına göre karşılaştırıldığında yaş, yoğun bakıma alındığı andaki APACHE II, MODS, GKS ve hastanın mevcut idrar miktarı mortaliteyi belirleyen klinik ve laboratuar değerleridir.

Tablo 4.7. Plazmaferez seans sayısındaki artışın klinik ve laboratuar değerler üzerindeki etkisi

Değişken/Plazmaferez seans sayısı artışı	(bazal-48) r ve p değerleri	(bazal-son) r ve p değerleri
APACHE II	r: 0,037 p: 0,899	r: 0,325 p: 0,278
MODS	r: 0,324 p: 0,258	r: 0,016 p: 0,959
SOFA	r: 1 p: -	r: 0,534 p: 0,060
GKS	r: - p: -	r: 0,216 p: 0,479
HRW	r: 0,178 p: 0,543	r: 0,108 p: 0,727
Kreatinin	r: 0,268 p: 0,354	r: 0,385 p: 0,194
Lökosit	r: 0,372 p: 0,191	r: 0,252 p: 0,406
Trombosit	r: 0,063 p: 0,830	r: 0,393 p: 0,184
INR	r: 0,435 p: 0,120	r: 0,418 p: 0,155
AST	r: 0,146 p: 0,617	r: 0,048 p: 0,876
ALT	r: 0,194 p: 0,507	r: 0,071 p: 0,818
GGT	r: 0,105 p: 0,721	r: 0,300 p: 0,319
LDH	r: 0,369 p: 0,194	r: 0,238 p: 0,434
T. Protein	r: 0,173 p: 0,553	r: 0,006 p: 0,985
Laktat	r: 0,095 p: 0,748	r: 0,096 p: 0,755
Kan Basıncı	r: 0,020 p: 0,945	r: 0,000 p: 1

Yukarıdaki tabloda görüldüğü üzere plazmaferez sayısındaki artışın klinik ve laboratuar değerler üzerine etkisi anlamlı olarak görülememiştir ($p>0,003$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamamızda 2005-2010 yılları arası HELLP Sendromu ve eklampsi tanılarıyla takip edilen ve tedavisinde plazmaferez uygulanan yoğun bakım hastaları yatışları süresince klinik ve laboratuar olarak birlikte değerlendirilerek sonuçlara ulaşılmıştır.

Çalışmamıza toplam 14 hasta dahil edilmiştir. Bunların 8'i HELLP Sendromu (%57,1), 6'sı eklampsi (%42,9) hastasıdır (Tablo 4.1).

Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.2'de belirtilmiştir. Buna göre hastaların ortalama yaşı 29,5'tir. Çalışmaya dahil edilen 14 hastanın 7'si multipar (%50), 6'sı nullipardır (%42). Ayrıca çalışmaya alınan 14 hastanın 10'u doğumunu C/S (%71) ile 4'ü normal doğum (%29) ile gerçekleştirmiştir.

Hastalar HELLP ve eklampsi grupları olarak ayrı ayrı değerlendirilmiş ve plazmaferez seans sayısı, invaziv ve non-invaziv mekanik ventilatöre bağlı kalma süreleri, yoğun bakımda kalış süreleri karşılaştırıldığında fark bulunanamamıştır (Tablo 4.3). HELLP hastalarının yaş ortalaması 29,5, eklampsi hastalarının yaş ortalaması 31 olarak bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen 14 hastanın yoğun bakımda ortalama yatış süreleri 11 gündür. Yoğun bakımdaki bütün takipleri süresince tüm hastalar ortalama 9 gün boyunca noninvaziv mekanik ventilatör ile takip edilmişlerdir. Tüm hastalar göz önüne alındığında yatışları süresince ortalama 4,5 seans plazmaferez uygulanmıştır.

Apopitozis maternal veya fetal immun uyumsuzluğun ana nedenidir. Preeklampside artmış apopitozisin nedeni plasental iskemi ve reperfüzyon sonucu gelişen oksidatif strestir (65). Preeklampsideki artmış apopitotik debrisler, inflamatuar stimulusu arttırarak immünolojik süreci başlatırlar. Sinsityotrofoblastlara bağlanan monositler ve nötrofiller TNF, IL-12 ve superoksit radikallerinin artmış üretimine neden olurlar (67). Özellikle TNF, endotel hücreleri aktive edebilmesi, mikroprotein kaçağına yol

açabilmesi ve asetilkoline bağlı vazorelaksasyonu azaltabilmesi açısından dikkatleri üzerine çekmiştir. Preeklampsideki artmış plasental TNF miktarları muhtemelen villöz makrofajlar tarafından salgılanmaktadır (68). Maternal-fetal immun uyumsuzluğa bağlı gelişen anormal plasentasyon ve artmış sinsityotrofoblastik dökülme annede sistemik inflamatuar cevabı tetikler ve bu da meydana gelen preeklampsinin ana nedenlerinden biridir (66, 68).

Bizim eklampsi ve HELLP sendromlu hastalara terapötik plazma değişimini yapmamızın esas amacı hastalığın patogenezinde etkin olan plazma bileşenlerinin (immünkompleksler, oto/allo antikorlar) azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması veya bu zararın bir ölçüye kadar geri döndürülmesidir. Bu süreç içerisinde hastalarda oluşan sistemik inflamatuar cevabın takip edilmesi APACHE II ve MODS skorlamalarıyla yapıldı. Mortalite grubundaki hastaların giriş ve tedavi boyunca olan APACHE II ve MODS değerlerinde belirgin yükseklik saptandı. Plazmaferez tedavisinden fayda gören grupta ise bu değerlerde giriş ve taburculukları sırasında anlamlı iyileşme gözlendi.

Plazmaferez uygulamasının yoğun bakımda takip edilen 14 hastanın klinik ve laboratuar değerleri üzerine etkisi de araştırılmıştır (Tablo 4.4). Bununla ilgili olarak hastaların yoğun bakıma kabul, 48. saat ve taburcu olmadan önceki mevcut olan klinik ve labaratuar bulguları ayrı ayrı değerlendirilmiş ve ortalama 4,5 seans plazmaferez uygulanan 14 hastada trombosit sayısı ve total proteinde artış ile AST, LDH, laktat, serum kreatinin ve MODS skoru değerlerinde belirgin iyileşme izlenmektedir.

HELLP Sendromu'nda trombositopeni, AST ve LDH değerleri hastalığın gidişatı ve sınıflandırlması açısından en önemli kriterlerdir (111). Bununla beraber ağır trombositopeni hastalarda mortalitenin ihtimali açısından belirgin ipuçları vermektedir (112,113). Takip ettiğimiz hastalarda plazmaferez sonrası belirgin iyileşme sağlanan labaratuar bulgumuz serum LDH konsantrasyonudur (Tablo 4.4). Martin ve ark'nın belirttiği gibi trombositopeni ve serum LDH değerlerinin yüksekliği özellikle HELLP Sendromunun gidişatını belirleyen önemli kriterlerdir (111). AST ve GGT hücre yıkımını gösteren karaciğer enzimleridir ve bizim

yaptığımız çalışmada da takip ettiğimiz hasta grubunda plazmaferez bu iki labaratuar değerini de anlamlı bir şekilde iyileştirmiştir. Fakat birçok çalışmada gösterildiği üzere AST ve GGT değerlerindeki iyileşmenin karaciğer histolojisindeki iyileşme ile birlikteliği gösterilememiştir (114).

Literatüre göre maternal mortalite %1'den %25'e kadar değişmektedir. Martin ve ark'nın çalışmasında bu oran HELLP Sendromlularda %3,2'dir. Sibai ve ark'nın 442 hastayı içine alan çalışmalarında HELLP Sendromu ve preeklampsi hastalarında bu oran %1,1'dir (115). Martin ve ark'nın yaptığı bir çalışmada HELLP Sendromu ve renal yetmezliğinde bu oran %13 olarak bulunmuştur (111). Taner ve ark'nın Türkiye'de yaptıkları çalışmada bu oran %25 olarak belirtilmiştir (116). Çalışmamızda bu oran %21 dir ve literatüre oranla bir hayli fazladır. Grupları HELLP Sendromu ve eklampsi olarak ayırdığımızda ise mortalitenin HELLP Sendromu grubunda %15, eklampsi grubunda %33, olarak görülmesi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,003$), fakat hasta sayısı azlığı bu mortalite farklılığınının anlamının güvenilirliğini bizce azaltmaktadır (Tablo 4.5).

Yoğun bakımda tedavi gören 14 hastanın 3'ü hayatını kaybetmiştir. Mortalite görülen grup ile iyileşerek yoğun bakımdan taburcu olan hasta grupları mevcut klinik ve laboratuar değerleri ile karşılaştırılmış ve üzerinde önemle durulması gereken anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 4.6). Bu sonuçlara göre hastaların yaş, yoğun bakıma alındığı andaki APACHE II, MODS, Glaskow koma skoru ve mevcut idrar çıkışları mortaliteyi belirleyen klinik ve laboratuar değerleridir. Mortalite grubunda hastaların giriş APACHE II, MODS ve GKS, yaş ortalaması, yoğun bakıma kabul sırasında mevcut olan anüri durumları mortaliteyi anlamlı olarak arttırmaktadır. Bizim çalışmamıza göre HELLP Sendromu ve eklampsi hastalarında yoğun bakıma kabulleri sırasındaki yaş, APACHE II, MODS değerleri ne kadar yüksekse, GKS değerleri ne kadar düşükse ve idrar çıkışı ne kadar az ise mortalitede anlamlı olarak artış görünmektedir.

Eklampsi ve HELLP Sendromunun böbrek yetmezliği ile birlikteliği önemli bir mortalite kriteridir (117). Hatta bir çalışmada HELLP Sendromu ile birliktelik gösteren renal yetmezliğin mortaliteyi dört kat arttırdığına yönelik kanıt bulunmuştur

(118). Renal yetmezliğin HELLP Sendromunun bir sonucu olarak görüldüğü iki çalışmada oran sırasıyla %3,2 ve 7,7'dir (115,118). Çalışmamızda serum kreatinin değerlerinde plazmaferezin etkisi iyileşme yönündedir ve hasta gidişatına fayda sağladığı aşikardır.

Çalışmamızda takip edilen 14 hastanın kliniğe ilk yatışları sırasındaki, tedavinin 48. saatindeki ve klinikten taburculukları sırasındaki kaydedilen tüm klinik ve laboratuar verileri bu üç zaman göz önünde bulundurularak da karşılaştırılmış, ancak plazmaferez uygulamasının ilerleyen seansları arasında takip edilen kriterlerimizde anlamlı değişiklik bulunamamıştır (Tablo 4.7).

HELLP Sendromu ve eklampsi ile beraber görülen gebelikler, dissemine intravasküler koagülopati (DIK), akut renal yetmezlik (ARY), asit, pulmoner ve serebral ödem, plevral efüzyon, karaciğer subkapsüler hematomu ve karaciğer rüptürü gibi ciddi maternal komplikasyonlar açısından yüksek riske sahiptirler. Bu komplikasyonlara bağlı mortalite yoğun bakım koşulları iyi olan, tecrübeli personele sahip merkezlerde %1 kadar düşük seyretmekteyken, kötü koşullarda %40'a kadar çıkabilmektedir. Hastalığın patofizyolojisi henüz net olarak açıklanamadığından kesinleşmiş bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Eser ve arkadaşları plazmaferez tedavisi uygulanan HELLP Sendromlu hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada HELLP Sendromlu hastaların yönetiminde uygulanan destek tedavisinin bu hastaların büyük bir kısmında iyileşmeyi sağladığına değinmişlerdir (119). Ancak bu çalışmada da belirtildiği gibi organ yetmezliğiyle komplike olan HELLP Sendromunun tedavisinde uygulanan plazmaferez etkinliği tartışılmaz bir öneme sahiptir.

Günümüz şartlarında plazmaferez uygulaması hala kullanılan malzemeleri dolayısıyla pahalı bir tedavi yöntemidir. Ancak yapılan başka çalışmalarda ve bizim çalışmamızda da gösterildiği gibi hastaların yoğun bakımda kalış süresini kısaltarak ve mortaliteyi azaltarak karar zarar oranı göz önünde bulundurulduğunda HELLP Sendromu ve eklampsi hastalarının tedavisinde yeri doldurulamayacak bir tedavi yöntemidir (119).

6. ÖZET

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

Eklampsi, preeklamptik hastalarda gebelikte veya postpartum dönemde herhangi başka bir nedene bağlı olmadan konvülziyon gelişmesidir.

HELLP Sendromu, hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı bulguları ile seyreden, insan gebeliğine özgü preeklampsinin ağır bir çeşidi olarak kabul edilir.

Plazmaferez; hastanın plazmasının alınıp yerine replasman sıvılarının konulması işlemidir. Terapötik plazma değişimi ise replasman sıvısı olarak allojenik plazmanın kullanıldığı plazma değişimi işlemidir.

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Yoğun Bakımı'na 2005-2010 yılları arasında HELLP Sendromu ve eklampsi kliniğiyle yatan obstetrik hastalar retrospektif olarak tarandı ve değerlendirildi.

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada plazmaferez uygulamasının yoğun bakıma kabul edilen HELLP Sendromu ve eklampsi hastalarının tedavisi üzerine etkinliğinin gösterilmesi amaçlandı.

7. ABSTRACT

The classic definition of Preeclampsia which occurs in 5%to 8%of all pregnancies is the most serious disease of pregnancy characterized by increased blood pressure, edema and proteinuria. With its modern definition; preeclampsia is a multi-system disorder that only occurs in people and is characterized by abnormal vascular response given against placentation associated with increased vascular resistance, increased activity of the coagulation system, endothelial dysfunction, increased platelet aggregation.

Eclampsia is the development of convulsions in patients with preeclampsia during pregnancy or the postpartum period without any reason.

HELLP syndrome, characterized by hemolysis, elevated liver enzyme levels and a low platelet count is considered to be a severe variant of preeclampsia specific to human pregnancy.

Plasmapheresis is a process that removes the patient's plasma and replaces it with replacement fluid. Therapeutic Plasma Exchange is also a plasma exchange process using allogenic plasma as a replacement fluid.

In this study, the obstetric patients who stayed with the diagnosis of HELLP syndrome and eclampsia in the intensive care unit of the Department of Anesthesiology and Reanimation in Ankara University between the years of 2005-2010, were reviewed and evaluated retrospectively.

This retrospective study was undertaken to demonstrate the effectiveness of the application of plasmapheresis on the treatment of patients with HELLP syndrome and eclampsia who were admitted to the intensive care unit.

8. KAYNAKLAR

1. Gary C, Norman FG, Kenneth JL, Larry CG, Jonh CH, Katharine DW. Williams Obstetrics, 21st edition, McGraw-Hill. pp: 567-618, 2001.

2- Duley L. Maternal mortality associated with hypertansive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. British Journal of Obstetrics and Gynecology 1992;99:547-53.

3- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet 2005 Feb 26-Mar 4;365 (9461):785-99.

4. Sibai BM. Preeclampsia-Eclampsia. Current Problems in Obstetrics and Gynecology and Fertility 13:1-45, 1990.

5. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Obstet. Gynecol. 99:159-167, 2002. ACOG Committee on Practice Bulletins Obstetrics

6. Alvarez Navascues R, Marin R. Severe maternal complications associated with preeclampsia: an almost forgotten pathology? Nefrologia 21:565-573, 2001.

7. Đsmail Ö., Özlem K. G., Oğuz Y. Preeklampsi, Eklampsi ve HELLP Sendromu, Preeklampsi, Eklampsi ve HELLP Sendromunda Maternal Morbidite ve Mortalite Nedenleri, Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2003; 3: 5-9.

8- BM Sibai, Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol,2003;102 pp. 181-192.

9- Report of the National High Blood Pressure Education Program, Working group report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:S1-S22.

10- Abuelo JG. Validity of dipstick analysis as a method of screening for proteinuria in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1993;169:1654.

11- JJS Waugh, TJ Clark, TG Divakaran, KS Khan and MD Kilby. Accuracy of urianalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. Obstet Gynecol 2004;103:769-777.

12- Report of the National High Blood Pressure Education Program, Working group report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:S1-S22.

13- American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. ACOG Technical Bulletin No:219. Washington, DC: The College;1996. p. 1-8.

14- Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, Mcowan L, Oates J, et al.The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy, full consensus statement of recommendations from the Council of the Australasian Society fort he Study of Hypertension in Pregnancy (ASSHP). Aust N Z J Obstet Gnaecol 2000;40:139-56.

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

16- LJ Vatten and Skjaerven. Is preeclampsia more than one disease? BJOG 2004;111:298- 302

17- JC Hauth, MG Ewell, RL Levine, JR Esterlitz, BM Sibai and LB Curet. Pregnancy outcomes in healty nulliparous women who subsesequently developed hypertension. Obstet Gynecol 2000;95:24-28.

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

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

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

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

22- JX Wang, AM Knottnerus, G Schuit, RJ Norman A Chan and GA Dekker. Surgically obtained sperm and risk of gestational hypertension and preeclampsia. Lancet 2002;359:673-74.

23- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet 2005 Feb 26-Mar 4;365 (9461):785-99.

24- MD Hnat, BM Sibai, S Caritis J Hiouth, ND Lindheimer and C MacPherson. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparous. Am J Obstet Gynecol 2002;186:422-26.

25- BM Sibai, Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol,2003;102 pp. 181-192.

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

27- P Von Dadelszen and LA Magee. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? Acta Obstet Gynecol Scand 2002;81:642-648.

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

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

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

31- MS Esplin, MB Fausett and A Fraser et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. N Engl J Med 2001;344:867-872.

32- RT Lie, S Rasmussen, H Brungborg, HK Gjessing, E Lie-Nielsen and LM Irgens. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: a population based study. BMJ 1998;316:1343-1347.

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

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

35- JX Wang, AM Knottnerus, G Schuit, RJ Norman A Chan and GA Dekker. Surgically obtained sperm and risk of gestational hypertension and preeclampsia. Lancet 2002;359:673-74.

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

37- P Von Dadelszen and LA Magee. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? Acta Obstet Gynecol Scand 2002;81:642-648.

38- KA Bogges, S Lief, AP Martha, K Moss, J Beck and S Offenbacher. Maternal periodontal diseae is associated wiyh an increased risk for preeclampsia. Obstet Gynecol 2003;101:227- 231.

39- Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Aman E, Mabic BC Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets HELLP syndrome). American Journal of Obstetrics and Gynecology 1993;169:1000-6.

40- BM Sibai, Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol,2003;102 pp. 181-192.

41- Report of the National High Blood Pressure Education Program, Working group report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:S1-S22.

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

43- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet 2005 Feb 26-Mar 4;365 (9461):785-99.

44- JE Ramsay, F Stewart, IA Gren and N Satar. Microvascular dysfunction: a link between preeclampsia and maternal coronary heart disease. BJOG 2003;110:1029-1031.

45- BJ Wilson, MS Watson and GJ Prescott et al. Hypertensive diseases of pregnancy and riskof hypertension and stroke in later life. BMJ 2003;326:1-7.

46- BM Sibai, Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol,2003;102 pp. 181-192.

47- Report of the National High Blood Pressure Education Program, Working group report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:S1-S22.

48- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet 2005 Feb 26-Mar 4;365 (9461):785-99.

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

50- BM Sibai. Diagnosis, controversies and management of HELLP syndrome. Obstet Gynecol 2004;103:981-991.

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

52- GA Dekker, BM Sibai. Pathogenesis and etiology of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1998;179:1359.

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

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

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

56- JX Wang, AM Knottnerus, G Schuit, RJ Norman A Chan and GA Dekker. Surgically obtained sperm and risk of gestational hypertension and preeclampsia. Lancet 2002;359:673-74.

57- SA Robertson, WV Ingman, S O'Leary, DJ Sharkey and KP Tremellen. Transforming growth factor beta – a mediator of immune deviation in seminal plasma. J Reprod Immunol 2002;57:109-128.

58- TY Khong, F De Wolf, WB Robertson and I Brosens. Iadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-forgestational age infants. Br J Obstet Gynaecol 1986;93:1049-1059.

59- R Pijnenborg, J Anthony and DA Davey et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1991;98:648-655.

60- Y Zhou, CH Damsky and Sj Fisher. Preeclanpsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. J Clin Invest 1997;99:2152-2164.

61- P Kaufmann, S Black and B Huppertz. Endovascular trophoblast invasion: implications fort he pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. Biol Reprod 2003;69:1-7.

62- A Moffett-King. Natural killer cells and pregnancy. Nat Rev Immunol 2002;2:656-663. 63- BA Croy, H He, S Esadeg and Q Wei et al. Uterine natural killer cells; insight into their cellular and molecular biology from mouse modeling. Reproduction 2003;126:149-160.

64- A van der Meer, HG Lukassen and MJ van Lierop et al. Membrane-bound HLA-G activates proliferation and interferon-gamma production by uterine natural killer cells. Mol Hum Reprod 2004:189-195.

65- B Huppertz, HG Frank, JC Kingdom, F Reister and P Kaufmann. Villous cytotrophoblast regulation of the syncytial apoptotic cascade in the human placenta. Histochem Cell Biol 1998;110:495-508.

66- D Neale, K Demasio, J Illuzi, T Chaiworapongsa, R Romero and G Mor. Maternal serum of women with preeclampsia reduces trophoblast cell viability: evidence for an increased sensitivity to Fas-mediated apoptosis. J Matern Fetal Neonatal Med 2003;13:39-44

67- AS Aly, M Khandelwal, J Zhao, AH Mehmet, MD Samuel and S Parry. Neutrophils are stimulated by syncytiotrophoblast microvillous membranes to generate superoxide radicals in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2004;190:252-258.

68- DF Benyo, A Samarason, CW Redman, S Sims and KP Conrad. Expression of inflamatory cytokines in placentas from women with preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:2505-2512.

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

70- CW Redman. Platelets and the beginnings of preeclampsia. 1990;323:478-480.

71- SV Ashton, GS Whitley and PR Dash et al. Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/FasL interactions. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:102-108.

72- JC Livingston, JR Barton, V Park, B Haddad, O Philips and BM Sibai. Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2001;185:153-157.

73- D Haig. Genetic conflicts in human pregnancy. Q Rev Biol. 1993;68:495-532.

74- H Laivuori, P Lahermo and V Ollikainen et al. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in finnish families. Am J Hum Genet 2003;72:168-177.

75- CB Oudejans, J Mulders and AM Lachmeijer et al. The parent-of-origin effect of 10q22 in preeclamptic females coincides with two regions clustered for genes with down-regulated expression in androgenetic placentas. Mol Hum Reprod 2004;10:589-598.

76- A Conde-Agudelo, J Villar and M Lindheimer. World Health Organization systemic review of screening tests for preeclampsia. Obstet Gynecol 2004;104:1367-1391.

77- ML Tjoa, CBM Qudejans, JMG Van Vugt, MA Blankenstein and IJVan Wijk. Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. Hypertens Pregnancy 2004;23:171-189.

78- PF Chien, N Arnott, A Gordon, P Owen and KS Khan. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of preeclampsia, inrauterine growth retardation and perinatal death? Br J Obstet Gynaecol 2000;107:196-208.

79- CKH Yu, At Papageorghiou, A Boli, AM Cacho and KH Nicholaides. Screening for preeklampsia and fetal growth restriction in twin pregnancies at 23 weeks of gestation by transvaginal uterine artery Doppler ultrasound. Obstet Gynecol 2002;20:535-540.

80- BM Sibai. Prevention of preeklampsia: a big disappointment. Am J Obstet Gynecol 1998;179:1275-1278.

81- Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe conseqence of hypertension in pregnanacy. Am J Obstet Gynecol 1982;142:159-67.

82- Magann EF, Perry KG, Chauan SP, Graves GR, Blake PG, Martin JN. Neonatal salvage by weeks gestation in pregnancies complicated by HELLP syndrome. J Soc Gynecol Invest 1994;1:206-9.

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

84- Paternoser DM, Stella A, Simioni P, Musap M, Plebani M. Coagulation and plasma fibronectin parameters in HELLP syndrome. Int J Gynecol Obstet 1995;50:263-8.

85- Padden MO. HELLP Syndrome: Recognition and Perinatal Management. Am Fam Physician 1999; 60 (30):829-36.

86- Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Aman E, Mabic BC Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets HELLP syndrome). American Journal of Obstetrics and Gynecology 1993;169:1000-6.

87- Schoreder W, Heyl W. HELLP_syndrome. Difficulties in diagnosis and theraphy of a severe form of preeclampsia. Clin Exp Obstet Gynecol 1993;20:88-94.

88- Poldre PA. Haptoglobulin helps diagnose the HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 1987;157:1267.

89- Magann EF, Perry KG, Meyderech EF, Haris RL, Suneet PC, Martin JN. Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP). American Journal of Obstetrics and Gynecology 1994;171 (4):1154-8.

90- Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. Am J Obstet Gynecol 1996;175:460-4.

91- Martin JN Jr, Rinehart B, May WL, et al. The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP syndrome classification. Am J Obstet Gynecol. 1999;180:1373-1384.

92- BM Sibai. Diagnosis, controversies and management of HELLP syndrome. Obstet Gynecol 2004;103:981-991.

93- Barton JR, Riely CA, Adamec TA, Shanklin DR, Khoury AD, Sibai BM. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count). Am J Obstet Gynecol 1992;167:1538-43.

94- Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does HELLP (hemolysis, 44 elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? Am J Obstet Gynecol 1999;180:221-5.

95- Weinstein L. Preeclampsia/eclampsia with heamolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia. Obstetrics and Gynecology 1985;66:657-60.

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

97- Vigil-De Gracia P, Garcia-Caceres E. Dexamethasone in the post-partum treatment of HELLP syndrome. International Journal of Obstetrics and Gynecology 1997;59:217-21. 39

98- Yalcin OT, Sener T, Hassa H Ozalp S, Okur A. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. International Journal of Obstetrics and Gynecology 1998;61:141-8.

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

100. Agishi T. Spectrum of blood purification. Prog Med 1985;134:861-4.

101. Huestis DW, Bove JR, Busch S. Practical Blood Transfusion. 3rd ed. Boston: Little, Brown, and Co. 1981:315-72.

102. Barnes A. Hemapheresis perspectives. In: Kolins J, Jones JM (eds). Therapeutic Apheresis. Arlington. Virginia: American Association of Blood Banks 1983:1-13.

103. Volkin RL, Starz TW, Winkelstein A, Shadduck RK, Lewis JH, Hasiba U, Spero JA. Changes in coagulation factors, complement, immunglobulins, and immune complex concentration with plasma exchange. Transfusion 1982;22:54-58.

104. Arslan Ö. 26th National Congress of Hematology. Scientific meeting of congress. Therapeutic plasma exchange. October Ankara; 1998:197-203.

105. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillian-Barre Syndrome: Efficiency of plasma exchange in Guillian-Barre Syndrome: Role of replacement fluids. Ann Neurol 22:753.1987

106. Orlin JB, Berkman EM. Partial plasma exchange using albumin replacement. Removal and recovery of normal plasma constituents. Blood 1980;56:1055-1059.

107. Petrides M. Therapeutic apheresis. Practical guideline to transfusion medicine. Petrides M and Stack G (eds). AABB press, Bethesda, MD 2001, pp.293 – 311.

108. Jiann-HorngYeh and Hou-Chang Chiu; Coagulation Abnormalities In Serial Double-Filtration Plasmapheresis; Journal of Clinical Apheresis 16:130-142 (2001)

109. Chirnside A, Urbamiak SJ, Prowse CV, Keller AJ. Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. II. Effects on factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III. Br j Haematol 1981,48:627-634.

110. Drew, MJ. Therapeutic plasma Exchange in hematologic disease and dysproteinemias. In:McLeod BC, Price TH, Weinstein R (eds). Apheresis: Principles and Practice. 2nd edition, AABB pres Bethasda, MD 2003, pp. 345 – 373.

111. Martin JN Jr, Blake PG, Lowy SL, et al. Pregnancy complicated by pre-eclampsia-eclampsia with syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: How rapid is postpartum recovery? Obstet Gynecol 1990;76:737.

112. Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, et al. The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. Am J Obstet Gynecol 1999;180:1373.

113. Padden MO. HELLP syndrome: Recognition and perinatal management. Am Fam Physician 1999;60:829.

114. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, et al. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). Am J Obstet Gynecol 1992;167:1538.

115. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome).Am J Obstet Gynecol 1993;169:1000.

116. Taner CE, Erden AC, Kocabaglı C, et al. HELLP sendromu: 12 olgu ve tedavide yaklasimlar. Turkiye Klinikleri Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 1993;3:129.

117. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, et al. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. Am J Obstet Gynecol 1999;181:924.

118. Wolf JL. Liver disease in pregnancy. Med Clin North Am 1996;80:1167.

119. Bulent Eser, Muhammet Guven, Ali Unal, Ramazan Coskun, Fevzi Altuntas, Murat Sungur, Ibrahim Serdar Serin, Ismail Sari and Mustafa Cetin; The Role of Plasma Exchange in HELLP Syndrome. Clin Appl Thrombosis/Hemostasis 11 (2):211–217, 2005

120. Weinstein E. Basic Principles of Therapeutic Blood Exchange. In: McLeod B, Price TH, Drew MJ, et al, (eds). Apheresis: Principles and Practice, 1st ed. Maryland: AABB Press, 1997, p. 271.

121. Chopek M, Mc Cullough J. Protein and biochemical changes during plasma exchange. In: Berkman EM, Umlas J, (eds). Therapeutic Hemapheresis. Washington, DC: AABB Press, 1980: 13-52.

122. J Clin Apher. 2007 Jun;22 (3):106-75. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. Szczepiorkowski ZM, BandarenkoN, Kim C, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Shaz BH, Weinstein R, Wirk, Winters JL; American Societyfor Apheresis; Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis