

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**HELLP SENDROMUNUN BİRİNCİ BASAMAK  
TEDAVİSİNDE TERAPÖTİK PLAZMA  
DEĞİŞİMİNİN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. H. Bayram BERKTAŞ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Mehmet Ali ERKURT**

**MALATYA-2014**

## TEŐEKKÖR

Bu çalıőmanın hazırlanmasındaki katkılarından dolayı danışman hocam Doç.Dr. Mehmet Ali Erkurt'a, istatistiklerdeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Saim Yoloğlu'na, hiçbir fedakârlıktan kaçınmayarak bugünlere gelmemde en büyük katkıları olan aileme, dâhiliye uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Hülya Taőkapan olmak üzere tüm değerli hocalarıma ve asistanlık hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Amaç:** HELLP sendromu birçok sistemi etkileyebilen, maternal ve fetal mortaliteye neden olabilen, mikroanjiopatik hemolitik anemi, karaciğer enzimlerinin yüksekliği ve trombositopeni ile karakterize gebeliğin ciddi bir komplikasyonudur. HELLP sendromunun tedavisinde bebeğin doğurtulması genellikle yeterli olmaktadır. Bununla birlikte class I olgularında doğuma rağmen hastanın tablosu hızla bozulabilir. Bu çalışmada class I HELLP sendromu olgularında plazma değişimi sonuçlarımız değerlendirildi.

**Yöntem:** Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoji Bölümünde 2011-2014 yılları arasında HELLP sendromu tanısı konulan 21 hasta alındı. Hastaların hepsi Mississippi kriterlerine göre class I'e uymaktaydı. Hastaların doğurtulmasına rağmen, metabolik ve şuur bozukluğu mevcuttu. Tüm hastalara her seansta 1:1 volüm olmak üzere 3'er kez terapötik plazma değişimi uygulandı. Hastaların işlem öncesi ve sonrası hemogram ve biyokimyasal parametreleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması  $31\pm 4,9(23-38)$  idi. Hastaların terapötik plazma değişimleri öncesi ve sonrası hemogram ve biyokimyasal parametreleri düzeyi ortalaması sırasıyla; hemoglobin(Hgb) (g/dL)  $8.8\pm 1.8$  ve  $10.1\pm 2.5$  (p: 0,7), trombosit( $\mu$ L)  $32.100\pm 10.100$  ve  $174.200 \pm 110.200$  ( p:0,001), lökosit ( $\mu$ )  $16.500 \pm 6.500$  ve  $12.700 \pm 5070$  ( p:0,015), LDH (U/L)  $1721.1\pm 1053.8$  and  $361.3\pm 217.07$  ( p: 0,0001), AST (U/L)  $709.8\pm 136.2$  and  $68.7\pm 21.5$  ( p: 0,001), ALT (U/L);  $350.6\pm 64.2$  and  $47.2\pm 30.6$  (P:0,001), total bilirubin(mg/dL)  $7.5\pm 5.7$  and  $2.3\pm 1.1$  ( p: 0.03), kreatinin (mg/dL)  $2.68\pm 1.51$  and  $1.67\pm 1.06$  (p:0,17). Bu sonuçlara göre hastaların terapötik plazma değişimi sonrasında öncesine göre lökosit, total bilirubin, LDH, AST ve ALT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma trombosit sayısında ise anlamlı artma bulundu. Hgb değerlerinde ise artma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu parametrelerin tedavi sonunda normal sınırlara döndüğü görüldü. BUN ve kreatinin seviyelerinde ise düzelme görülmekle birlikte anlamlı değişim izlenmedi.

**Tartışma:** HELLP sendromunda bebeğin doğurtulması temel tedaviyi oluşturmakla birlikte bazı olgular doğuma rağmen progresyon gösterebilir. Hem maternal hem de fetal mortaliteye neden olabilen bu durum agresif tedaviyi gerektirir. Terapötik plazma değişimi uygulaması bu tedavi seçeneklerinden birini

oluşturmaktadır. Çalışmamızda Class I olgularımızda terapötik plazma değişimi hızlı ve efektif bir tedavi seçeneği olarak bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** HELLP Sendromu, Terapötik Plazma Değişimi

## ABSTRACT

**Aim:** HELLP syndrome, which can affect multiple organ systems and cause maternal and fetal mortality, is a serious complication of pregnancy characterized by microangiopathic hemolytic anemia, elevation of liver enzymes, and thrombocytopenia. Delivering the infant usually suffices for the treatment of this syndrome. In cases with Class I HELLP syndrome, however, the clinical picture may rapidly deteriorate despite delivery. In this paper we presented the outcomes with the use of therapeutic plasma exchange (TPE) in cases with class I HELLP syndrome.

**Method:** This study included 21 patients diagnosed with the HELLP syndrome at Inonu University Faculty of Medicine, Department of Hematology between 2011 and 2014. All patients met the Mississippi criteria for class I HELLP syndrome. All patients had metabolic derangement and impaired consciousness despite completion of delivery. All patients underwent therapeutic plasma exchange for three sessions each with a 1:1 volume. Hemogram and biochemical parameters of the patients were evaluated before and after the procedure.

**Results:** The mean age of the study participants was  $31+4.9(23-38)$  years. The mean hemoglobin level before and after therapeutic plasma exchange of the patients were  $8.8\pm 1.8$  and  $10.1\pm 2.5$  ( $p:0.7$ ), respectively. The corresponding values were  $32.100\pm 10.100$  and  $174.200 \pm 110.200$  ( $p:0.001$ ), respectively for the thrombocyte count ( $\mu\text{L}$ );  $16.500 \pm 6.500$  and  $12.700 \pm 5.070$  ( $p:0.015$ ), respectively for the leucocyte count ( $\mu$ );  $1721.1\pm 1053.8$  and  $361.3\pm 217.07$  ( $p:0.0001$ ), respectively for LDH (U/L);  $709.8\pm 136.2$  and  $68.7\pm 21.5$  ( $p:0.001$ ), respectively for AST (U/L);  $350.6\pm 64.2$  and  $47.2\pm 30.6$  ( $p:0.001$ ), respectively for ALT (U/L);  $7.5\pm 5.7$  and  $2.3\pm 1.1$  ( $p: 0.03$ ), respectively for total bilirubin(mg/dL); and  $2.68\pm 1.51$  and  $1.67\pm 1.06$  ( $p:0.17$ ), respectively for creatinine (mg/dL). According to these results, there was a statistically significant decrease in leucocyte count, bilirubin, LDH, AST, and ALT levels whereas a significant increase in thrombocyte count was observed. Hemoglobin levels were increased, although this increase was not statistically significant. These parameters returned to normal levels after therapeutic plasma exchange. BUN and creatinine levels improved, albeit non-significantly.

**Discussion:** HELLP syndrome is primarily treated with the delivery of infant, however some cases may show disease progression despite completion of delivery. As a potential cause of both maternal and fetal mortality, HELLP syndrome condition should be aggressively treated. Therapeutic plasma exchange is one of the available treatment options. In our study, therapeutic plasma exchange was found to be an effective and life-saving treatment option in Class I HELLP syndrome occurring in the early postpartum period.

**Key words:** HELLP Syndrome, Therapeutic Plasma Exchange

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ KISALTMALAR.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. HELLP SENDROMU.....	1
1.1.1. Diagnostik Testler.....	4
1.1.2. Sınıflama.....	5
1.2. TEDAVİ.....	5
2. TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ.....	6
2.1. Terapötik Aferez Uygulamaları.....	6
2.2. Terapötik Aferez İşlemleri.....	6
3. MATERYAL VE METOD.....	10
4. BULGULAR.....	12
5. TARTIŞMA.....	15
KAYNAKLAR.....	18

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1.1:</b> HELLP Sendromunda Tanı Kriterlerinin Karşılaştırılması.....	1
<b>Tablo 1.2:</b> HELLP Sendromu, TTP, HUS ve AFLP Klinik Özellikleri... ..	4
<b>Tablo 1.3:</b> Tennessee sınıflaması.....	5
<b>Tablo 1.4:</b> Mississippi Sınıflandırması (temel olarak platelet sayısına göre yapılır) (20).....	5
<b>Tablo 2.1:</b> Terapötik Plazma Değişimi İle Plazmadan Uzaklaştırılan Maddeler .....	7
<b>Tablo 2.2:</b> Terapötik Plazma Değişiminin Çeşitli Hastalıklarda Kullanımı(27).....	8
<b>Tablo 4.1:</b> HELLP Sendromlu Hastaların Genel Özellikleri .....	12
<b>Tablo 4.2:</b> Trombosit Sayılarının Ortalama ve Standart Sapması .....	13
<b>Tablo 4.3:</b> AST Sayılarının Ortalama ve Standart Sapması .....	13
<b>Tablo 4.4:</b> ALT Sayılarının Ortalama ve Standart Sapması .....	13
<b>Tablo 4.5:</b> LDH Sayılarının Ortalama ve Standart Sapması .....	14
<b>Tablo 4.6:</b> Lökosit Sayılarının Ortalama ve Standart Sapması .....	14



## KISALTMALAR

<b>AABB</b>	: Amerikan Kan Bankaları Birliği
<b>AFLP</b>	: Acute fatty liver of pregnancy= Gebeliğin akut yağlı karaciğer atrofisi
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>aPTT</b>	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
<b>ASFA</b>	: Amerikan Aferez Derneği
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>BUN</b>	: Kan üre azotu
<b>DIC</b>	: Dissemine intravasküler koagülopatiye
<b>HELLP</b>	: Hemoliz yükselmiş karaciğer enzimleri, trombositopeni
<b>HES</b>	: Hidroksi etil starch
<b>HGB</b>	: Hemoglobin
<b>HÜS</b>	: Hemolitik üremik sendrom
<b>INR</b>	: İnternational normalized ratio
<b>ITP</b>	: İmmün trompositopenik purpura
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>PT</b>	: Protrombin zamanı
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritematozus
<b>TB</b>	: Total bilürubin
<b>TDP</b>	: Taze Donmuş Plazma
<b>TPD</b>	: Terapötik plazma değişimi
<b>TTP</b>	: Trombotik trombositopenik purpura

## 1. GENEL BİLGİLER

### 1.1. HELLP SENDROMU

HELLP sendromu, ağır preeklampsi ve eklampsi hastalarının %5- 10'unda görülen, hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği ve trombositopeniyi içeren bir tablodur. Klinik özelliklerini tanımlayan Hemolysis (hemoliz), Elevated Liver Enzymes (karaciğer enzimlerinde yükselme) ve Low Platelet Count (trombositopeni) kelimelerinin baş harflerinin bir araya getirilmesiyle HELLP Sendromu olarak tanımlanmıştır (1). HELLP sendromu, çeşitli araştırmacılar tarafından farklı şekillerde tanımlanmıştır. Hemoliz, karaciğer disfonksiyonu ve trombositopeni üçlüsünün tanı için gerektiği konusunda hem fikir olunmasına rağmen, spesifik kriterler konusunda farklılıklar ortaya konulmaktadır. Tablo 1 de HELLP sendromunda tanı kriterlerinin karşılaştırılmıştır.

**Tablo 1.1:** HELLP Sendromunda Tanı Kriterlerinin Karşılaştırılması

	Weinstein (1)	Sibai ve ark. (2)	Martin ve ark.(3)
Hemoliz	Belirtilmemiş	Anormal periferik yayma,LDH> 600 veya TB>1,2	Hematokritte düşme, LDH >164 veya kanama diyatezi
Karaciğer enzim yüksekliği	Belirtilmemiş	AST>70	AST>48 ALT>24
Trombositopeni	<100.000/mm <sup>3</sup>	<100.000/mm <sup>3</sup>	<100.000/mm <sup>3</sup>

**TB: Total bilirubin, LDH:Laktat dehidrogenaz, AST:Aspartat aminotransferaz, ALT:Alanin aminotransferaz**

Tablo1 Weinstein ve ark. (1), Sibai ve ark. (2), Martin ve ark. (3) tarafından ileri sürülen üç önemli kriter grubunu göstermektedir. Bu araştırmacıların hepsi, trombosit sayısının 100.000/ $\mu$ L'nin altında olmasını gerektiğini önermelerine rağmen, hemoliz ve karaciğer enzim değişiklikleri konusunda farklılıklar ortaya koymaktadırlar.

Weinstein 'ın orijinal ve genişletilmiş serisindeki hastalarının tümünde, hemoliz ve karaciğer enzim anormallikleri ile ilgili kanıt vardır ancak anormalliklerin derecesi ve gerçek laboratuvar testleri açıkça belirtilmemiştir (1,4). Hemolizi tanımlamada Sibai ve arkadaşları (2,5), karakteristik eritrosit morfolojisi olan anormal periferik yayma ile artmış laktat dehidrogenaz (LDH) veya artmış total bilirubin (TB) seviyelerini kullanmışlar. Martin ve arkadaşları ise (2,3,6), hemolizi tanımlamada LDH yükselmesi varlığında başka bir neden olmaksızın hematokrit seviyesinde düşmeyi veya klinik kanama diyatezini kullanmışlardır. Yine Martin ve arkadaşları(2,3,6) HELLP sendromunun tanısında Sibai ve arkadaşlarının (9--4-10) tanı kriterlerindeki kadar yüksek LDH veya karaciğer enzim seviyesini kullanmamışlardır.

Magann ve ark. yaptıkları 12 yıllık bir tarama sonucunda HELLP sendromu insidansını %0.11 olarak bulmuşlardır (7). 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 (8). HELLP sendromu, maternal mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu ve hızla kötüleşebilen bir tablodur (9).

Şiddetli preeklampsili hastalarda HELLP sendromu gelişmesinin nedeni hala belirsizdir. HELLP sendromu gelişen hastalarda muhtemelen daha fazla endotelial hasar meydana gelmektedir ve sonuç olarak koagülasyon sistemi daha fazla aktive olmaktadır. Paternoser ve ark. HELLP sendromlu hastalarla normotansif preeklampsili hastaları karşılaştırmışlar ve HELLP sendromlu hastalarda sınırlanmış dissemine intravasküler koagülopatiye (DIC) ait kanıtlar bulmuşlardır. Plazma fibronektin, D-Dimer, Protein C ve Protein S seviyelerinde bariz düşüş, antitrombin-III seviyesinde yükselme tespit etmişlerdir(10). HELLP sendromundaki hemoliz mikroanjiopatik hemolitik anemidir. Eritrositler endotelial hasarlı ve fibrin depozitleriyle dolu küçük damarlardan geçerken hasarlanırlar ve bu da periferik yaymaya sferositler, şistozitler ve burr hücreleri olarak yansır. Mikroanjiopatik hemolitik anemi sadece HELLP sendromuna özgün değildir. Ayırıcı tanıda Trombotik trombositopenik purpura(TTP), Hemolitik üremik sendrom(HÜS), eklampsi, preeklampsi, gebeliğin yağlı karaciğeri ve dissemine intravasküler koagülopati düşünülmelidir. Yükselmiş karaciğer enzimlerinin hepatik sinüzoidlerdeki fibrin depozitlerine sekonder, kan akımındaki yavaşlamayla oluştuğu düşünülür. Oluşan obstrüksiyon, periportal nekroza hatta ciddi vakalarda intrahepatik

hemorajiye, subkapsüler hematoma ve rüptüre neden olur. Trombositopeni, trombositlerin yıkımına veya tüketimine bağlanmıştır(11).

HELLP sendromu olan hastalarda genellikle nonspesifik veya belirgin olmayan bulgular vardır. %90 hastada genel kırgınlık, düşkünlük hali gözlenir. Hastalar, %36-86 arasında değişen oranlarda bulantı, epigastrik ağrı veya sağ üst kadran ağrısından yakınmaktadırlar (12). Hastaların 1/3'ünde başağrısı, bulanık ve çift görme gibi görme ile ilgili bozukluklar görülebilir (13). Hastaların çoğunda hipertansiyon görülmesine rağmen %15'inde hipertansiyon olmayabilir. Proteinürinin derecesi, hastalığın ciddiyetini yansıtmayabilir. HELLP sendromlu olguların %9'unda spot idrarda proteinüri yalnızca bir pozitifdir ve %6'lık bir grupta ise proteinüri saptanmamaktadır (14). Fizik muayenede sağ üst kadran hassasiyeti, ödem ve hiperrefleksi gibi ek bulgular tespit edilebilir (13).

HELLP sendromu kliniği çok çeşitli şekillerde ortaya çıkabileceğinden tanısı bazen gecikebilmektedir ya da yanlış tanı alabilmektedir. Birçok hasta kolesistit, özefajit, hepatit, sistemik lupus eritematozus (SLE) veya immün trombositopeni olarak takip edilmektedir (15). İmmün trombositopenide trombositopeni olmasına rağmen, karaciğer enzim anormallikleri nadiren olmaktadır. SLE bir hastada ilk kez gebelik esnasında gelişerek preeklampsi ve HELLP sendromuna benzer bir klinik seyir gösterebilir. SLE'yi preeklampsi ve HELLP sendromundan ayırmada pansitopeni varlığı ve SLE ile ilişkili olan azalmış kompleman seviyeleri kullanılabilir. Buna karşın, HELLP sendromu ve preeklampsi hastalarında trombositopeni olabilir, ancak lökosit sayısı ve kompleman seviyeleri normaldir. Otoantikörlerin varlığı SLE'yi düşündürür. SLE ile uyumlu glomerüler patolojiyi doğrulamak için renal biyopsi gerekir. Fakat ağır trombositopeni varsa, bu rölatif olarak kontrendikasyon teşkil edebilir. Genellikle ITP ve SLE'de HELLP sendromu gibi doğum sonrası tablo gerilemez (16).

**Tablo 1.2:** HELLP Sendromu, TTP, HUS ve AFLP Klinik Özellikleri

	HELLP	TTP	HÜS	AFLP
Primer tutulan orga	Karaciğer	SSS	Böbrek	Karaciğer
Gebelik yaşı	2. ve 3.trimester	2.trimester	postpartum	3.trimester
Trombosit	↓	↓	↓	N/ ↓
Pt/ptt	N	N	N	↑
Hemoliz	+	+	+	-/+
Glukoz	N	N	N	↓
Fibrinojen	N	N	N	↓↓
Kreatinin	N/ ↑	↑	↑↑	↑

**AFLP\*:** Acutefatty liver of pregnancy=Gebeliğin akut yağlı karaciğer atrofisi, **TTP\*:** Trombotik trombositopenik purpura, **HUS\*:** Hemolitik üremik sendrom

### 1.1.1. Diagnostik Testler

HELLP sendromunun üç ana bulgusu hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısıdır. Hemoliz tanısı, kanda artmış bilirubin seviyesi ( $\geq 1,2$  mg/dl), artmış plazma laktat dehidrogenaz seviyesi ( $\geq 600$  U/l), azalmış haptoglobulin düzeyi, coombs testi negatifliği ve periferik yaymada hemoliz göstergesi olan şistozit, anizositoz, Burr hücre görülmesiyle konulur. Azalmış haptoglobulin seviyesi hematokrit düşmeden hemolizin habercisi olabilir (17). Serum transaminaz değerleri 4000 seviyesine kadar çıkabilmekle beraber tipik olarak daha ılımlı bir yükseliş mevcuttur. Sibai ve ark. AST için eşik değeri 70 IU/l olarak belirlemişlerdir. Düşük platelet sayısı için genel yaklaşım trombosit sayısının  $100.000/\mu\text{L}$ 'den az olmasıdır(13). DIC 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 (18).

### 1.1.2. Sınıflama

HELLP sendromu için Tennessee (Tablo 3) ve Mississippi (Tablo 4) sınıflandırması kullanılmaktadır.

**Tablo 1.3:** Tennessee sınıflaması

---

Hemoliz için anormal periferik yayma ve hiperbilirubinemi
Yükselmiş AST seviyesi ( 70 U/l )
100.000/mm <sup>3</sup> den az trombosit

---

Bu sınıflandırmada hastalar bir ya da iki anormal değere sahipse parsiyel HELLP sendromu, üç değere birden sahipse tam HELLP sendromu olarak sınıflandırılırlar (19).

**Tablo 1.4:** Mississippi sınıflandırması (temel olarak platelet sayısına göre yapılır) (20).

---

Class 1. Platelet sayısı 50.000/mm <sup>3</sup> ve aşağısı
Class 2. Platelet sayısı 51.000-100.000/mm <sup>3</sup> arası
Class 3. Platelet sayısı 101.000-150.000/mm <sup>3</sup> arası

---

### 1.2. TEDAVİ

HELLP sendromunun tedavisi hastayı doğum öncesi klinik olarak stabil duruma getirmektir(21). Klinik olarak hafif seyreden HELLP sendromunda fetal gelişimin optimal düzeye varmasını sağlayacak 34'üncü haftaya kadar yüksek doz kortikosteroid tedavisi uygulayıp bekleme önerilmektedir(22,23). Ağır vakalarda ise kortikosteroid tedavisi ile en fazla 24-48 saat fetal akciğer matürasyonu hızlandırılıp doğumun yapılması gerekmektedir(24). Sezaryan öncesi transfüzyon ile trombosit sayısının 50000/mL olması sağlanmalıdır. DIC nedeniyle oluşan bir koagülopati varsa taze donmuş plazma da kullanılabilir(25). Hastaların büyük çoğunda doğum sonrası 24 saat içinde trombosit sayısı normale döner, ancak bazı vakalarda doğumdan sonrada trombosit düşüşü devam edebilir(24). Doğum sonrası 72 saatten uzun süren HELLP sendromunda

plazma değişimin etkili olabileceği gösterilmiştir. Ancak uzamış HELLP sendromu ile birlikte multiorgan yetmezliği görülen gebelerde plazma değişimi aynı derecede etkili olmayabilir(26).

## **2. TERAPÖTİK PLAZMA DEğİŞİMİ**

### **2.1. Terapötik Aferez Uygulamaları**

“Aferez” kelimesi ayırmak, uzaklaştırmak anlamına gelen Yunanca bir kelimedir. Günümüzde tam kanın uzaklaştırılması, çeşitli bileşenlere ayrılması, bir ya da daha fazla bileşenin toplanması ve/veya değiştirilmesini içeren pek çok sayıdaki işlem den söz etmek için kullanılır. Bu konudaki ilk uygulamalar 1960’lı yıllarda başlamıştır.

### **2.2. Terapötik Aferez İşlemleri**

#### **1. Hücresel elemanların azaltılması**

- Trombosit aferezi
- Lökoferez

#### **2. Kan komponentinin değişimi**

- Plazma değişimi
- Eritrosit değişimi

#### **3. Kan komponentinin modifikasyonu**

- Plazma içeriğinin selektif ayrıştırılması
- Fotoferez

Terapötik aferez uygulamalarında çoğunluğu sitrata bağlı reaksiyonlar (parmak ve dudaklarda uyuşma, bulantı, göğüste sıkışma hissi) olmak üzere % 10 oranında komplikasyon gözlenebilir. Daha az sıklıkla, özellikle anemik hastalara hafif-orta derecede gelişen hipotansiyon, volüm replasmanı ve plazma ile kanın reinfüzyon hızı artırılarak kontrol altına alınabilir. Terapötik aferez işlemi sırasında görülebilen ölümler işlemin kendisinden çok altta yatan hastalık nedeniyledir.

Terapötik plazma değişimi (TPD), aferez cihazı kullanımı ile büyük hacimlerde hasta plazmasının uzaklaştırılması ve bunun yerine uygun replasman sıvılarının

konması işlemidir. İşlem etkili olduğunda, plazmada bulunan ve hastalık patogenezinde rol oynayan maddelerin (monoklonal proteinler, kriyoglobulin, immünkompleksler, lipoproteinler, otoantikörler, alloantikörler ve toksinler) plazma seviyelerinde düşüş sağlanmış olur. Terapötik plazma değişimi ile immünkomplekslerin plazmadan uzaklaştırılmasının diğer tedavi yaklaşımlarının yetersiz kaldığı durumlarda ek tedavi olarak yararlı olduğu kabul edilmektedir.

**Tablo 2.1:** Terapötik Plazma Değişimi İle Plazmadan Uzaklaştırılan Maddeler

Patolojik madde	Hastalık
otoantikörler	TTP MyasteniaGravis Anti-GBM antikör hastalığı Sistemik lupuseritamozus Sistemik vaskülitler Pıhtılaşma faktör inhibitörleri
immünglobulinler	Hiperviskozite sendromu Waldenstrom's makroglobulinemisi MultipleMyeloma
Lipoproteinler	Ailevi Hiperkolesterolemiler
Dolaşan İmmünkompleksler	İmmünkompleks glomerülo nefritleri Sistemik lupu seritamozus Sistemik vaskülitler Akut graft rejeksiyonları
Proteine bağlı maddeler ve toksinler	Tiroid krizi Amanita Phalloides toksinleri



**Tablo 2.2:** Terapötik Plazma Değişiminin Çeşitli Hastalıklarda Kullanımı(27)

Hastalık	AABB: Amerikan Kan Bankaları Birliği	ASFA: Amerikan Aferez Derneği
Aplastik anemi	IV	III
Otoimmünhemolitik anemi	II	II
Koagülasyon faktör inhibitörü	III	II
Soğuk aglütinin hastalığı	I	I
Kriyoglobulinemi	II	I
HELLP sendromu (postpartum)	II	II
Hemolitik üremik sendrom	II	II
Hiperviskozitesendromu (multiplmyeloma)	I	II
İmmüntrombositopenikpurpuraIV	III	
Trombositalloimmünizasyonu	II	III
Posttransfüzyonpurpura	II	I
Saf eritroid dizi aplazisi	II	II
Eritrosit alloimmünizasyonu	III	III
Trombotiktrombositopenikpurpura	I	I

**\*I: Standart tedavi, II: Kabul edilen yan tedavi, III: Refrakter hastalarda denenebilir, IV: Kontrollü çalışmalarda etkisiz bulunmuş**

Plazma değişimi işlemi ile vücuttan uzaklaştırılan sıvının, hacim eksikliğini önlemek amacıyla yerine konması gereklidir. Bu amaçla serum fizyolojik, albümin, taze donmuş plazma ve hidroksi etil starch başlıca kullanılan replasman sıvılarıdır (28,29). Terapötik plazma değişiminde kullanılan replasman sıvısı ise allojenik plazmadır (30).

Albümin güncel olarak, çoğu merkezde kullanılmakta olan replasman sıvısıdır (31). Albümin %5 solüsyon olarak tek başına veya % 0.9 serum fizyolojik ile karışımı şeklinde kullanılır (30). Viral bulaşım riskinin olmaması ve anafilaksi riskinin minimal olması en önemli avantajlarıdır. Hiperonkotik olması nedeniyle göreceli dilüsyonel anemiye neden olması, prekallikrein aktive edici faktör varlığına bağlı hipotansif ataklar

oluşturması, pıhtılaşma faktörlerinin azalmasına bağlı olarak işlem sonrası koagülopati gelişebilmesi, pirojenik reaksiyonlara neden olması ve pahalı bir ürün olması ise başlıca dezavantajlarıdır (28,3).

Taze Donmuş Plazma (TDP) ,özellikle TTP/HÜS'te tercih edilmektedir. Alerjik reaksiyon ve transfüzyonla ilişkili enfeksiyon riski yüksektir. Plazma bileşenlerine karşı antikor gelişimi nedeniyle uzun süreli kullanımı sınırlıdır. Terapötik plazma değişiminde en sık kullanılan replasman sıvısıdır.

%3 Hidroksi etil starch (HES), tek başına ya da albüminle birlikte kullanılabilir. Ucuz ve eliminasyon yarı ömrü uzundur. Ürtikeryal ve pruritik ataklar sıktır. 24 saat içinde 20 ml/kg'dan fazla kullanıldığında FVI-II ile etkileşime girerek koagülopatiyeye neden olabilir.

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2011-2014 tarihleri arasında takip edilen ve terapötik plazma değişimi yapılan Class I HELLP sendromlu hastalar (trombosit sayısı  $< 50.000/\mu\text{L}$ ) alındı. HELLP sendromu tanısı koymak için gerekli koşul olarak hemolizin olması ( $\text{LDH} > 600 \text{U/L}$ , total bilirubin artışı, periferik yaymada fragmente eritrositlerin görülmesi-şistosit) karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ( $\text{AST}$  ve  $\text{ALT} > 70 \text{U/L}$ ) ve trombosit değerinde düşme ( $\text{PLT} < 150000/\mu\text{L}$ ) alındı. Ayırıcı tanıda mikroanjiyopatik hemolitik anemi yapan diğer hastalıklar (TTP, HÜS, DIC, AFLP, preeklampsi ve eklampsi) alındı. Teknik yetersizlikten dolayı tanı anında ADAMTS13 düzeyi çalışılmadı. Hastalara klinik ve laboratuvar olarak HELLP sendromu tanısı konuldu. Hastaların hepsinin terapötik plazma değişimine cevap vermesi ile tanı teyid edildi.

Çalışmaya toplam 21 hasta katıldı. HELLP sendromu tanısı alan hastalar doğum sonrası laboratuvar ve klinik bulguları normale dönene kadar yoğun bakımda takip edildiler. Hipertansiyonu olan hastalara kalsiyum kanal blokörü, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü gibi antihipertansif ilaçlarla müdahale edildi.

Hastaların yaş, gebelik sayısı, şuur durumu, doğum yolu kaydedildi. Ayrıca hastaların plazma değişimi öncesi ve sonrası Hgb, lökosit, trombosit sayısı, AST, ALT, total bilirubin, kan üre azotu (BUN), kreatinin, PT, aPTT, INR, LDH düzeyleri değerlendirildi. Hastaların tam kan sayım işlemi (CBC), Beckman Coulter Immage (Beckman Coulter, California, USA) cihazında empadans yöntemi ile; Hgb fotometrik yöntemle, lökosit alt grupları ise lazer yöntemi ile; serum BUN, kreatinin, Aeroset Abbott (Abbott Laboratories, Minnesota, USA) cihazı spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı. Değerler SPSS 17.0 a kaydedildi. İstatistiksel değerlendirme nicel değişkenlerin normal dağılım göstermediği Shapiro Wilk testi ile yapıldı. Plazma değişimi öncesi ve sonrası değişiminin test edilmesinde Wilcoxon testi kullanıldı.

HELLP sendromunun derecesi Missisipi sınıflandırması(3) göre belirlendi. Missisipi sınıflandırması göre Class I' e uyan hastalar çalışmaya alınıp terapötik plazma değişimi uygulandı. Terapötik plazma değişimi yapılabilmesi için hastalara çift lümenli geçici diyaliz katateri takıldı. Genellikle internal juguler ven kullanıldı. Plazma değişim işlemlerinin hepsi doğum sonrası uygulandı. Bir seansta kullanılacak plazma hacmi: Tahmini plazma volümü =  $0,07 \times (\text{kg}) \times (1 - \text{hematokrit})$  formülüyle hesaplandı(54). İşlem

öncesi hipokalsemi ve allerjik reaksiyonları önlemek amacıyla bir ampul kalsiyum glukonat ve bir ampul deksametazon yapıldı. Trombosit sayısı 100.000/ $\mu$ L'nin üzerine çıkana kadar ve LDH normal düzeye inene kadar günlük terapötik plazma değişimi işlemi yapıldı. Terapötik plazma değişimi işleminde replasman sıvısı olarak taze donmuş plazma kullanıldı. Spectra optia marka plazma değişimi cihazı ile ortalama her hastaya üçer kez terapötik plazma değişimi yapıldı.

#### 4. BULGULAR

Terapötik plazma değişimi yapılan hastaların genel özellikleri tablo 7 de gösterilmiştir.

Hastaların 4' üne (%19,04) vajinal doğum, 17' sine (%80,96) sezaryan uygulandı. 3 hastanın (%14,2) ilk gebeliği iken 18 hasta (%85,8) daha önce bir veya daha fazla gebelik yaşamıştır. Hastaların yaş ortalaması  $31 \pm 4,9(23-38)$  idi. Hastaların hepsinin gebeliği üçüncü trimesterdeydi.

**Tablo 4.1:** HELLP Sendromlu Hastaların Genel Özellikleri

<b>Parameters (n=21)</b> <b>(mean <math>\pm</math>standard deviation)</b>	<b>Levels</b> <b>before TPE</b>	<b>Levels</b> <b>after TPE</b>	<b>P</b>
Leucocyte count ( $\mu$ l)	16.500 $\pm$ 6.500	12.700 $\pm$ 3.070	<b>0.015</b>
Hgb(g/dl)	8.8 $\pm$ 1.8	10.1 $\pm$ 2.5	0.7
Platelet count ( $\mu$ l)	32.100 $\pm$ 10.100	174.200 $\pm$ 110.200	<b>0.001</b>
INR	1.15 $\pm$ 0.28	1.08 $\pm$ 0.19	0.7
aPTT(seconds)	26.09 $\pm$ 12.0	25.8 $\pm$ 10.7	0.3
PT(seconds)	13.6 $\pm$ 3.4	12.3 $\pm$ 2.1	0.8
AST(U/L)	709.8 $\pm$ 136.2	68.7 $\pm$ 21.5	<b>0.001</b>
ALT(U/L)	350.6 $\pm$ 64.2	47.2 $\pm$ 30.6	<b>0.001</b>
Total bilirubin(mg/dl)	7.5 $\pm$ 5.7	2.3 $\pm$ 1.1	<b>0.03</b>
Direct bilirubin(mg/dl)	5.03 $\pm$ 3.2	1.7 $\pm$ 0.9	<b>0.0001</b>
LDH(U/L)	1721.1 $\pm$ 1053.8	361.3 $\pm$ 217.07	<b>0.0001</b>
BUN(mg/dl)	39.6 $\pm$ 25.5	29.5 $\pm$ 12.5	0.134
Creatinine (mg/dl)	2.68 $\pm$ 1.51	1.67 $\pm$ 1.06	0.17

İşlemlerle ilgili en fazla görülen komplikasyon üşüme ve titremeydi. İşlemlerle ilgili ciddi komplikasyon görülmedi. Bir hasta sepsis nedeniyle (%4) ex oldu.

**Tablo 4.2:** Trombosit Sayılarının Ortalama ve Standart Sapması

	Ortalama	Standart Sapma	p
Terapötik plazma değişimi öncesi	32.100	10.100	
Terapötik plazma değişimi sonrası	174.200	110.200	0,001

Trombosit sayıları başlangıçta ortalama  $32.100 \pm 10.100$  idi. Terapötik plazma değişiminden sonra ölçülen trombosit sayılarının ortalaması  $174.000 \pm 110.000$  olarak hesaplandı. Trombosit sayısında görülen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 4.3:** AST Sayılarının Ortalama ve Standart Sapması

	Ortalama	Standart Sapma	p
Terapötik plazma değişimi öncesi	709.8	136.2	
Terapötik plazma değişimi sonrası	68.7	21.5	0,001

AST değerlerinin plazma değişimi öncesi ortalaması  $709.8 \pm 136.2$  idi. Terapötik plazma değişimi sonrası ölçülen AST değerlerinin ortalaması  $68.7 \pm 21.5$  olarak hesaplandı. AST değerlerindeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 4.4:** ALT Sayılarının Ortalama ve Standart Sapması

	Ortalama	Standart Sapma	p
Terapötik plazma değişimi öncesi	350.6	64.2	
Terapötik plazma değişimi sonrası	47.2	30.6	0,001

ALT değerlerinin plazma değişimi öncesi ortalaması  $350.6 \pm 64.2$  idi. Terapötik plazma değişimi sonrası ölçülen ALT değerlerinin ortalaması  $47.2 \pm 30.6$  olarak hesaplandı. ALT değerlerindeki bu düşüş istatikselsel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 4.5:** LDH Sayılarının Ortalama ve Standart Sapması

	Ortalama	Standart Sapma	p
Terapötik plazma değişimi öncesi	1721.1	1053.8	
Terapötik plazma değişimi sonrası	361.3	217.07	0,0001

LDH değerlerinin plazma değişimi öncesi ortalaması  $1721.1 \pm 1053.8$  idi. Terapötik plazma değişimi sonrası ölçülen LDH değerlerinin ortalaması  $361.3 \pm 217.07$  olarak hesaplandı. LDH değerlerindeki bu düşüş istatikselsel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 4.6:** Lökosit Sayılarının Ortalama ve Standart Sapması

	Ortalama	Standart Sapma	p
Terapötik plazma değişimi öncesi	16.500	6.500	
Terapötik plazma değişimi sonrası	12.700	5.070	0,015

WBC değerlerinin plazma değişimi öncesi ortalaması  $16.500 \pm 6.500$  idi. Terapötik plazma değişimi sonrası ölçülen WBC değerlerinin ortalaması  $12.700 \pm 5.070$  olarak hesaplandı. WBC değerlerindeki bu düşüş istatikselsel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ).

Hastaların terapötik plazma değişimi öncesi ve sonrası ölçülen INR, BUN, kreatinin, aPTT değerlerinde gerileme, Hgb değerinde artma olmasına rağmen istatikselsel olarak anlamlı bulunmadı.

## 5. TARTIŞMA

HELLP sendromu bir çok sistemi etkileyebilen, maternal ve fetal mortaliteye neden olabilen, mikroanjiopatik hemolitik anemi, karaciğer enzimlerinin yüksekliği ve trombositopeni ile karakterize gebeliğin ciddi bir komplikasyonudur. HELLP sendromunun tedavisinde bebeğin doğurtulması genellikle yeterli olmaktadır. Bununla birlikte class I olgularında doğuma rağmen hastanın tablosu hızla bozulabilir. Bu durumda tedaviye kortikosteroidlerin eklenmesi düşünülebilir. Kortikosteroidlerin HELLP sendromuna bağlı hematolojik anormallikleri düzelttiği bilinmektedir (33). Kortikosteroidlerin, aktive olmuş endotel stabilizasyonu yaparak ve trombosit agregasyonunu inhibe ederek etki gösterdikleri düşünülmektedir(34). Steroid tedavisi HELLP sendromunda ilk olarak 1984 yılında Thiagarajah tarafından kullanılmıştır. Çalışmalarında steroid kullanan 5 hastanın laboratuvar değerlerinde iyileşme tespit etmişlerdir (33). Vigil-De Gracia ve ark. (35) da, 34 hasta üzerinde çalışmış ve deksametazon verilen grupta trombosit sayılarında artma tespit etmişlerdir. Yalçın ve ark. (36), toplam 30 hastayı kapsayan çalışmalarında deksametazonun total dozunu 30 mg olarak uygulamışlar ve sonuçta deksametazon verilen grupta serum AST ve trombosit sayısında anlamlı iyileşme bulmuşlardır. Bebeğin doğurtulması ve tedaviye steroidlerin eklenmesine rağmen düzelmeyen olgularda terapötik plazma değişimi uygulanabilir.

Terapötik plazma değişimi 30 yıldan fazla zamandır hematolojik hastalıklarda tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır(37). Plazma değişimi terapatik aferezin en yaygın tipidir(38,39,40). Plazma değişimi hematolojik ve hematolojik olmayan bir çok hastalıkların tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Bugünlerde terapötik plazma değişimi endikasyonları artmıştır. Bunlar arasında TTP, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, solid organ transplantasyon sonrası rejeksiyon, kök hücre nakli öncesi antikörlerin temizlenmesi, romatolojik hastalıklar, kronik inflamatuvar poliradikülönöropati, myastania graves, hipervizkozite, yılan sokması ve HELLP Sendromu bulunmaktadır(41,42,43,55). 2014 Ulusal Terapatik Aferez Rehberinde ciddi HELLP Sendromlu hastaların tedavisinde plazma değişimi tedavisi önerilmiştir. Çalışmamızda 2011-2014 yılları arasında Class I HELLP Sendromu tanısıyla takip edilen ve tedavisinde plazma değişimi uygulanan 21 hasta klinik ve laboratuvar olarak değerlendirildi.



Gebelerin % 0,5-0,9' unda, ciddi preeklampsisi olan hastaların %10-20' sinde HELLP sendromu görülmektedir. Vakaların % 70'ine genellikle gebeliğin 26-28 inci haftasında antepartum tanı konulurken, hastaların %30'u postpartum dönemde tanı konulur (44). Hastaların yaş ortalaması 24-28' dir(21). Çalışmamızda hastaların hepsi gebeliğin 3.trimesterindeydi ve postpartum hasta yoktu. Bebeğin doğurtulmasına rağmen iyileşmeyen Class I HELLP sendromlu hastalar çalışmaya alındı. Hastalarımızın yaş ortalaması  $31\pm 4,9(23-38)$  idi. Bulgularımız literatürle uyumlu idi.

HELLP sendromu hastalarında mortalite ve morbidite oranları atmıştır. Bunun nedeni hastalarda böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kardiyopulmoner olaylar, akciğer ödemi, enfeksiyonların artması, hemorajik komplikasyonlar ve DIC' tir(21,45,46,47). Literatürde anne ölüm oranı %1-28,5 arasında değişmektedir. Martin ve ark. HELLP Sendromlu 62 hastada anne ölüm oranını %3,2 olarak bulurken, 442 hastayı içeren daha büyük bir çalışmada ise anne ölüm oranı %1,1 olarak bulunmuştur(48). Haris ve ark. HELLP sendromlu hastaların terapötik plazma değişimi ile tedavi edilebileceğini bildirdiler(50). Bu çalışmaya göre hastalar tamamen düzeldi ve ölüm izlenmedi. Eser ve ark. Çalışmasında terapötik plazma değişimi ile tedavi edilmiş 26 hasta da iyileşmiş ve ölüm görülmemiştir (43). Çalışmamızda 21 hastanın bir tanesi(%4.7) sepsis nedeniyle kaybedildi. Bu sonuçlara göre; şiddetli HELLP sendromlu hastalarda erken dönemde yapılan terapötik plazma değişimi tedavisi ölüm oranını belirgin olarak azaltmaktadır.HELLP sendromunda plazma değişimi tedavisi ile mikrotrombüs oluşumu önlenir ve plazmadaki antikorlar temizlenir. Buna bağlı olarak plazma değişiminin böbrek, karaciğer, beyin ve akciğer fonksiyonlarını düzelterek ölüm oranını azalttığı düşünülebilir. Bu hastaların anne olduğunu düşünüldüğünde class I HELLP sendromlu hastalarda plazma değişimi tedavisinin anne ölümünü azalttığı görülmektedir.

Böbrek yetmezliği HELLP Sendromunda en önemli mortalite nedenlerinden biridir(46). Martin ve ark. 777 hastada yapmış oldukları çalışmada % 1,2 oranında böbrek yetmezliği göstermişlerdir(51). HELLP Sendromunda akut böbrek yetmezliği görülme sıklığı iki farklı çalışmada sırasıyla %3,2 ve %7,7 olarak bildirilmiştir(49,52). Eser ve ark. 26 HELLP Sendrom'lu hastada akut böbrek yetmezliği insidansını %17,2 olarak bulmuşlardır. Bunlardan sadece 2 hastada kalıcı böbrek hasarı meydana gelmiş ve bir tanesi periton diyalizi ile takip edilmiştir. Çalışmamızda 21 hastanın 9' unda

(%42,8) akut böbrek yetmezliği gelişti. Terapötik plazma değişimi ile 6 hastada akut böbrek yetmezliği düzeldi. 3(%14,2) hastada terapötik plazma değişime rağmen kalıcı böbrek hasarı meydana geldi. Bu hastalar diyalizsiz takip edilmektedir.

HELLP sendromu doğum sonrası kendiliğinden düzelme eğiliminde olmasına rağmen hastaların doğum sonrası 48 saat gözetim altında tutulması gerekmektedir. Çünkü bu dönemde hastalarda mikrotrombüslere bağlı akciğer ödemi, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve serebrovasküler hastalık gelişebilir(21,53). Bizim hastalarımızda terapötik plazma değişiminden sonra akciğer ödemi görülmedi ve karaciğer yetmezliği düzeldi. Tanı anında şuur bulanıklığı görülen 6 hasta(%28.5) terapötik plazma değişiminden sonra normale döndü.

Sonuç olarak; HELLP sendromu fetal ve maternal mortalitenin önemli sebeplerinden birisidir. Bu yüzden HELLP sendromunun erken tanısı ve tedavisi büyük önem arz etmektedir. HELLP sendromu tedavisinde bebeğin doğurtulması ve steroid tedavisinin yetmediği, trombositopeninin ağırlaştığı olgularda erken dönemde plazma değişimi tedavisi hemen akla gelmelidir. Çalışmamızın sonucunda class I HELLP sendromunda plazma değişiminin oldukça etkili ve hayat kurtarıcı bir tedavi yöntemi olduğu sonucuna ulaştık.

## KAYNAKLAR

- 1- Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142:159.
- 2- Sibai BM, Taslimi MM, eI-Nazer A, et al. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155:501-9.
- 3- Martin JNJr, Files JC, Blake PG, et al. Plasma Exchange for preeclampsia. I. Postpartum use for persistently severe preeclampsia with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:126-37.
- 4- Weinstein L. Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia. *Obstet Gynecol.* 1985;66:657-60.
- 5- 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). *AmJ Obstet Gynecol.* 1993;169:1000-6.
- 6- Martin JNJr, Files JC, Blake PC, et al. Postpartum plasma exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1107-25.
- 7- Martin JN Jr, Thigsen BD, Rose CH, Cushman J, Moore A, May WL. Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:830-4.
- 8- S.O ğuz Kayaalp. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2. Cilt, 11. Baskı, Hacettepe Ta ş 2005.
- 9- Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol,* 2003; 102: 181-92.
- 10- 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.
- 11- Padden MO. HELLP Syndrome: Recognition and Perinatal Management. *Am Fam Physician* 1999; 60(30):829-36.

- 12- Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 159-67.
- 13- Sibai BM, Ramadan MK, Usta I et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000
- 14- Sibai BM, Taslimi MM, eI-Nazer A et al. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia- eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155:501-9.
- 15- Schoreder W, Heyl W. HELLP syndrome. Difficulties in diagnosis and therapy of a severe form of preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1993;20:88-94.
- 16- Saphier CJ, Repke JT. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome. A review of diagnosis and management. *Seminars in Perinatology*. 1998;22(2):118-33.
- 17- Poldre PA. Haptoglobin helps diagnose the HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1267.
- 18- Padden MO. HELLP Syndrome: Recognition and Perinatal Management. *Am Fam Physician* 1999; 60 (30): 829-36.
- 19- 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.
- 20- Martin JN Jr, Rinehart B, May WL. The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:1373-84.
- 21- Sibai BM. Diagnosis, controversies and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count. *Obstet Gynecol*. 2004 May;103(5 Pt):981-91.
- 22- Mecacci F, Carignani L, Cioni R, et al. Time course of recovery and complications of HELLP syndrome with two different treatments: Heparin or dexamethasone. *Throm Res* 2001;102:99-105.
- 23- Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin RW, Martin JN Jr. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome

- of hemolysis,elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) Am J Obstet Gynecol.1994 Oct;171(4):1148-53
- 24- Egerman RS,Sibai BM.HELLP syndrome.Clin Obstet Gynecol.1999 Jun;42(2):381-9.
  - 25- Rath W,Faridi A,Dudenhause JW.HELLP Syndrome.J Perinat Med 2000;28:249-260
  - 26- Martin JN Jr,Files JC,Blake PG,et al.Postpartum plasma Exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP (hemolysis,elevated liver enzymes and low platelets) syndrome.Am J Obstet Gynecol.1995;172:1107-1125.
  - 27- Apheresis: Principles and Practice. 1sted. Maryland: AABB ;Turk J Haematol 2003;20(1)
  - 28- Weinstein R. Basic principles of therapeutic blood Exchange. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R (eds). Apheresis: Principles and Practice. AABB Press, Bethesda, MD 2003, pp. 295-29-320 Aferez teknolojisi esasları. Ulusal hemaferes Kongre Kitapçığı. I Ulusal Hemaferes Kongresi, İstanbul, 2003.
  - 29- Petrides M. Therapeutic apheresis. Practical Guideline to Transfusion Medicine. Petrides M and Stack G (eds). AABB press, Bethesda, MD 2001, pp. 293-311.
  - 30- McMaster, Paddy MRCP; Shann, Frank FRACP The use of extracorporeal techniques to remove humoral factors in sepsis. Pediatric Critical Care Medicine. 2003; 4:2-7.
  - 31- McLeod BC. Therapeutic plasma Exchange in neurologic disorders. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R (eds). Apheresis: Principles and Practice. 2nd edition, AABB press, Bethesda, MD 2003, pp. 321-344.
  - 32- Thiagarajah S, Bourgeois FJ, Harbert GM Jr, et al. Thrombocytopenia in preeclampsia: Associated abnormalities and management principles. Am J Obstet Gynecol. 1984;150:1-7.
  - 33- van Runnard Heimel PJ,Franx A,Schobben AF,Huisjes AJ,Derks JB,Bruinse HW.Corticosteroids,pregnancy,and HELLP syndrome: a review.Obstet Gynecol Surv.2005 Jan;60(1):57-70.
  - 34- Vigil-DeGracia P, Garcia-Cacares E. Dexamethasone in the postpartum treatment of HELLP syndrome. Int J Gynecol Obstet 1997;59:217-21.

- 35- Yalçın OT, Şener T, Hassa H, Özalp S, Okur A. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 1998;61:141-8.
- 36- Ward DM. Conventional apheresis therapies: a review. *J Clin Apher* 2011;26:230-8.
- 37- Rock GA, Herbert CA. Canadian apheresis group. Therapeutic apheresis in Canada. *J Clin Apher* 1992;7:47-8
- 38- Kadikoylu G, Yavasoglu I, Ozkul A, Akyol A, Yukselen V, Guney E et al. The single center registry for therapeutic apheresis in Turkey: 11-year activity. *Transfus Apher Sci* 2012;47(1):61-5
- 39- Yavasoglu I, Kadikoylu G, Akyol A, Bolaman Z. Therapeutic apheresis: result from a single center in Turkey. *Transfus Apher Sci* 2007;36(3):249-53.
- 40- Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Banderonko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis. In clinical practice. Evidence based approach from the apheresis applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010;25:83-177.
- 41- Yıldırım C, Bayraktaroglu Z, Gunay N, Bozkurt S, Kose A, Yılmaz M. The use of therapeutic plasmapheresis in the treatment of poisoned and snake bite victims: an academic emergency department's experiences. *J Clin Apher* 2006;21(4):219-23.
- 42- Eser B, Guven M, Unal A, Coskun R, Altuntas F, Sungur m, et al. The role of plasma exchange in HELLP syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005;11(2):211-7.
- 43- Kirkpatrick, The HELLP Syndrome-Acta-Clin Belg 2010 Mar-Apr;65(2):91-7. Review
- 44- 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;181:924-928.
- 45- Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet Gynecol Surv.* 2004 Dec;59(12):838-45.

- 46- Hahn U, Pereira P, Dammann F, Claussen CD. [Liverhematom Aandliverinfarction: a severe complication of HELLP syndrome]. *Rofo*. 1997 May;166(5):460-2.
- 47- Martin JN Jr, Perry KG Jr, Miles JF Jr, et al. The interrelationship of eclampsia, HELLP syndrome, and prematurity: cofactors for significant maternal and perinatal risk. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:1095-1100.
- 48- 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;169:1000-1006.
- 49- Haris A, Aranyi J, Braunitzer H, Kalman E, Meran Z, Soltesz M, et al. Role of plasmapheresis in immunological kidney diseases. Experience from 1050 completed plasmapheresis treatment sessions. *Orv Hetil* 2011;10,152(28):1110-9.
- 50- Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, et al. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1373-1384.
- 51- Wolf JL. Liver disease in pregnancy. *Med Clin North Am* 1996;80:1167-1187.
- 52- Martin JN Jr, Blake PG, Perry KG, et al. The natural history of HELLP syndrome: Patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1500-1513.
- 53- Erkurt MA. Therapeutic plasma exchange in hematologic disease: Results from a single center in Eastern Anatolia. *Transfusion and Apheresis Science* 48(2013)335-339.