

HELLP Sendromlu Kadınlarda Kortikosteroid Tedavisinin Etkileri

Meral ABN, Gönül ÖZER, Ahmet YALINKAYA, Talat DEMİRKOL, Talip GÜL
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır

ÖZET

HELLP SENDROMLU KADINLARDA KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİNİN ETKİLERİ

Amaç: Hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombositopeni ile karakterize olan HELLP sendromlu kadınlarda kortikosteroid tedavisini etkilerini araştırmak.

Materyal ve Metod: Kliniğimizde Şubat 1997- Mart 1998 tarihleri arasında HELLP sendromu tanısı alan 25 hastadan 15'ine 12 saat arayla 10 mg, 10 mg, 5 mg, 5 mg olmak üzere toplam 30 mg dexametazon intravenöz olarak verildi. Kontrol grubu olarak rastgele seçilen 10 hasta kortikosteroid almadan tedavi edildiler. Tüm hastaların ortalama arter basınçları (MAP), saatlik idrar çıkışları, 6 saatte bir trombosit sayıları, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktik dehidrogenaz (LDH) değerleri 36 saat boyunca ölçüldü.

Bulgular: Kortikosteroid tedavisi alan hasta grubu ile almayan hastaların idrar çıkışları, MAP değerleri, ALT, AST, LDH ve trombosit sayılarında giderek bir düzelme gözlemlendi. Bu değerler gruplar arasında karşılaştırıldığında idrar çıkışları, MAP değerleri, ALT, AST ve LDH arasında anlamlı farklılık yoktu. Trombosit değerlerindeki düzelme 24. Saatten sonra kortikosteroid alan grupta daha belirgin olarak gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.005$).

Sonuç: Yüksek maternal ve fetal morbidite ve mortaliteye neden olan ve günümüzde de hala radikal bir tedavisi olmayan HELLP sendromunda kortikosteroid tedavisinin trombosit değerlerinin daha kısa sürede yükselmesinde faydalı olabileceği görüşüyoruz.

Anahtar kelimeler: Hell sendromu, kortikosteroid, tedavi.

SUMMARY

THE EFFECTS OF CORTICOSTEROID TREATMENT IN THE WOMEN WITH SYNDROME

Objective: To evaluate the effects of corticosteroid treatment in the women with HELLP Syndrome characterized with hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia.

Material and Method: Fifteen of 25 patients whose diagnoses were HELLP Syndrome were treated with dexamethasone 10 mg bid the first day and 5 mg bid the second day (30 mg total) intravenously. Other 10 patients were selected randomly as control group who were not treated with corticosteroid. Mean arterial pressure (MAP) and urine output were monitored hourly, platelet count, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH) concentrations per 6 hours through 36 hours.

Results: urine output, MAP, ALT, AST, LDH concentrations and platelet counts progressively improved in both groups. There was no significant difference statistically between two groups when urine output, MAP, ALT, AST, and LDH values were compared. Increase in number of platelets after 24 th hour was higher in corticosteroid group and this difference was statistically significant ($p<0.005$).

Conclusions: We believe that corticosteroid therapy may be useful for increasing platelet counts in a short time in patients with HELLP syndrome, which has a high maternal and fetal morbidity and mortality and still has no radical therapy.

Key words: Corticosteroid, HELLP syndrome, treatment.

H Hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve trombositopeni ile karakterize olan HELLP sendromu ilk olarak 1982 yılında Weinstein tarafından tarif edilmiş olup Sibai'nin kriterleri ile kesinlik kazanmıştır (1). Maternal mortalite oranı %0-24 arasında, fetal mortalite oranı %7.7-60 arasında olan

HELLP sendromlu (2) kadınlarda DIC, akut böbrek yetmezliği, karaciğer rüptürü, kardiopulmoner yetmezlik gibi ciddi komplikasyonlar görülebilmektedir (3). Tüm gebeliklerin % 4-12'sinde görülebilen ciddi maternal ve fetal komplikasyonlara neden olabilen HELLP sendromunun günümüzde de hala kesin bir tedavisi yoktur. Son yıllarda yüksek doz kortikosteroid tedavisinin HELLP sendromunun klinik gidişi üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (4-6). Çalışmamızda HELLP sendromlu kadınlarda steroid tedavisinin etkileri araştırıldı.

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Meral Aban

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı 21280, Diyarbakır

* Bu çalışma 6. Ulusal Perinatoloji Kongresi'nde (10-13 Mayıs 1998, Belek/Antalya) poster olarak sunulmuştur.

Tablo 1. Kortikosteroid Tedavisi Alan Hastaların ve Kontrol Grubu Hastaların Klinik Özellikleri

	Steroid grubu n=15 (Ortanca)	Kontrol grubu n=10 (Ortanca)	p
Yaş	30	30	p>0.05
Gebelik haftası	36.00	35.50	p>0.05
MAP	103.00	110.00	p>0.05
Trombosit	58.00	58.00	p>0.05
ALT	214.0	134.5	p>0.05
AST	235.0	247.0	p>0.05
LDH	590	1023	p>0.05
Ürik asit	6.800	6.800	p>0.05

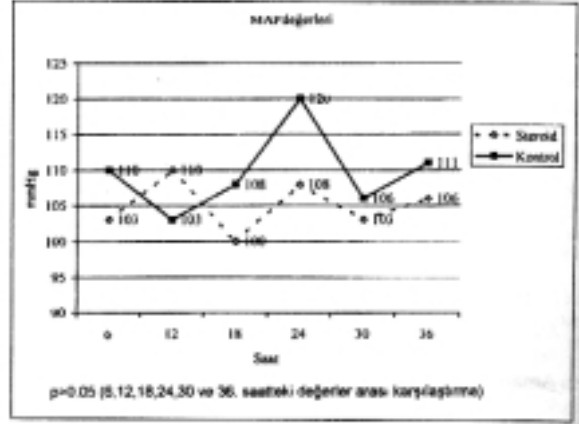
MATERYAL VE METOD

Şubat 1997-Mart 1998 tarihleri arasında kliniğimizde yatarak HELLP sendromu tanısı alan ve tedavisi yapılan 25 hasta incelemeye alındı. Hastaların tümünde genel fizik muayene ve obstetrik muayene yapıldı. Tam kan, tam idrar, biyokimya, periferik yayma, FDP, fibrinojen, obstetrik ve batın ve beyin tomografisi tetkikleri yapıldı.

HELLP sendromu tanısı Sibai'nin kriterlerine göre belirlendi. Hemoliz değerlendirilirken periferik yaymadaki aşistositler, triangüler hücreler, burğu hücrelerini varlığı, total bilirubin > 1.2 mg/dl, LDH > 600 İÜ/L olması hemoliz varlığı olarak kabul edildi. ALT ve AST'nin 70 İÜ/L'den yüksek olması, LDH'nın 600 İÜ/L'den yüksek olması karaciğer enzim yüksekliği olarak değerlendirildi. Trombositlerin 100.000/mm³'den az olması trombositopeni olarak kabul edildi.

Hastalar rastgele kapalı zarf usulü ile steroid tedavisi alan ve almayan olarak iki gruba ayrıldı. Diabetes mellitus, korioamniyotisi olanlar steroid tedavisi alanların dışında bırakıldı.

HELLP sendromlu 15 hastaya önce 2 saat ara ile 10 mg deksametazon intravenöz olarak uygulandı, daha sonra 12 saat ara ile 5 mg olmak üzere 2 doz daha deksametazon yapılarak toplam 30 mg'lık doz 36 saat içinde uygulandı. Kontrol grubu olarak alınan 10

**Grafik 1. Steroid alan ve almayan hastaların MAP değerlerinin karşılaştırılması.**

HELLP sendromlu hasta kortikosteroid verilmeden tedavi edildiler. Bütün hastaların arteriel tansiyonları, saatlik idrar çıkışları monitorize edildi. Her 6 saatte bir ALT, AST, LDH ölçümleri ve trombosit sayımları yapıldı. MAP = Diastolik kan basıncı + diastol) / 3 formülü ile hesaplandı. Bütün hastalar antikoagülan olarak magnezyum sülfat ve antihipertansif olarak metil dopa (alfamet® - İbrahim Etem) ve nifedipin (nidalat®- Doğu İlaç) aldılar. Tüm hastalar 12 saat içerisinde doğurtuldular. Elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirilmeleri Mann Whitney - U ve Wilcoxon testi ile yapıldı.

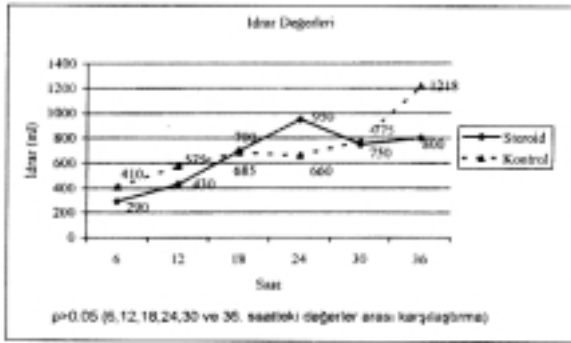
BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm HELLP sendromlu hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 1). Kortikosteroid tedavisi alan grupta almayan hasta grubunun MAP, saatlik diürez, ALT, AST, LDH ve trombosit değerlerinde giderek bir düzelme gözlemlendi ve her 6 saatte bir yapılan ölçümler bir sonraki ölçüm değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme gözlemlendi (p<0.001) (Tablo 2-3).

Tablo 2. Kortikosteroid Tedavisi Alan Hasta Grubunun Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Wilcoxon Testi ile Karşılaştırılması

n=15	6. saat (Ortanca)	12. saat (Ortanca)	18. saat (Ortanca)	24. saat (Ortanca)	30. saat (Ortanca)	36. saat (Ortanca)	*p
MAP	103.00	110.00	100.00	108.30	103.00	106.00	<0.001
İdrar	290	430	700	950	750	800	<0.001
ALT	214	154	141	105	96	90	<0.001
AST	235	144	130	97	83	68	<0.001
LDH	590	578	405	512	506	472	<0.001
Trombosit	58	74	85	114	110	128	<0.001

*p: 6-12, 12-18, 18-24, 24-30, 30-36. saatler arası karşılaştırma



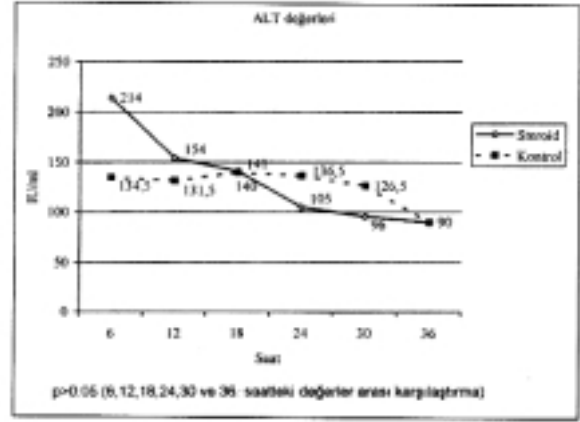
Grafik 2. Steroid alan ve almayan hastaların idrar değerlerinin karşılaştırılması.

Steroid tedavisi alan grup ile almayan grubun MAP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu (Grafik 1). İdrar çıkışlarında her iki grupta da giderek artış gözlemlendi ancak iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (Grafik 2). Steroid tedavisi alan hastalardan birinde akut böbrek yetmezliği gelişti ve hastaya hemodializ uygulandı. Her iki grubun ALT, AST ve LDH değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Grafik 3,4,5). Trombosit değerleri her iki grupta da giderek yükseldi ve kortikosteroid alan grupta bu düzelmeye 24. Saatten sonra belirgin olarak kortikosteroid tedavisi almayan gruba göre daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Grafik 6).

Klinik olarak kortikosteroid alan hasta grubu ile almayan hastaların postpartum enfeksiyon morbiditesi, yara enfeksiyonu ve postpartum kanama açısından farklılık gözlemlenmedi.

TARTIŞMA

Hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve trombositopeni ile karakterize olan HELLP sendromu ciddi maternal ve fetal morbidite ve mortalite ile birlikte seyretmektedir. Bibai ve ark. 442 hastalık bir seride DIC, akut böbrek yetmezliği, subkapsüler karaciğer hematomu, plasenta dekolmanı gibi ciddi komplikasyonların HELLP sendromu ile birlikte olduğunu bildirmişlerdir (3). Birçok araştırmacının ortak görüşü HELLP sendromunda doğumun bir an önce gerçekleştirilmesi



Grafik 3. Steroid alan ve almayan hastaların ALT değerleri.

gerektiğidir (3-5). Martir ve ark.'na göre genellikle doğumdan 72 saat sonra trombosit sayıları normal değerlerine çıkmaktadır (7).

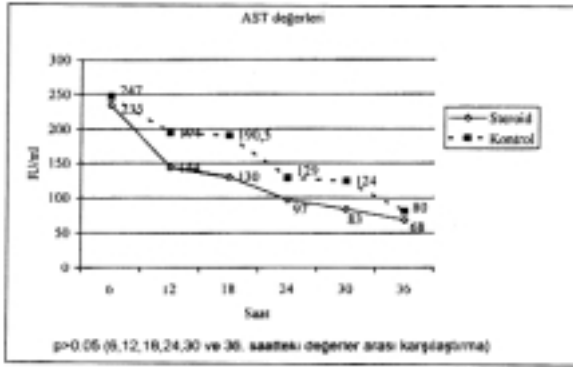
HELLP sendromlu bir hastanın takip ve tedavisinde fikir birliği yoktur. Son yıllarda kortikosteroid tedavisinin faydalı olduğunu bildiren görüşler mevcuttur (4-6). Martin ve ark. plazmaferezis tedavisinden de olumlu sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir (7), Magann ve ark. antepartum dönemde fetal akciğer matüritesinin artırılması için kortikosteroid tedavisi verilen HELLP sendromlu hastaların klinik (diürez, MAP) ve laboratuvar değerlerinin (ALT, LDH, trombosit) steroid tedavisi almayan hastalara göre daha erken düzeldiklerini bildirmişlerdir (4). Magann ve ark., diğer bir çalışmada ise postpartum dönemde kortikosteroid tedavisi uyguladıkları HELLP sendromlu hastaların steroid tedavisi almayanlara göre daha erken düzeldiklerini bildirmişlerdir (5).

HELLP sendromunun takibinde maternal trombosit ve LDH ölçümünün en iyi parametreler olduğu bildirilmiştir (8). Maternal idrar çıkışının artması, arteriel tansiyonun stabilleşmesi ve takipte kullanılan kriterlerdir. HELLP sendromlu hastalarda kortikosteroid tedavisi vererek sendromun düzelmesinde kriter olan MAP, diürez, trombosit, ALT, AST, LDH değerlerinin kortikosteroid uygulanmayan grubun aynı parametreleriyle karşılaştırdık. Kortikosteroid tedavisi uygulanan hasta grubunda trombosit sayılarında kontrom

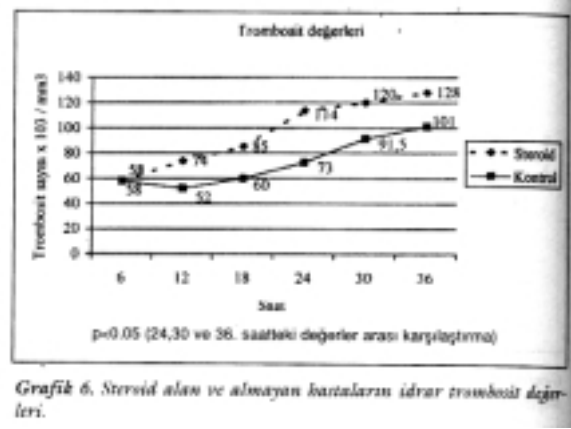
Tablo 3. Kortikosteroid Tedavisi Almayan Kontrol Grubunun Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Wilcoxon Testi ile Karşılaştırılması

n=10	6. saat (Ortanca)	12. saat (Ortanca)	18. saat (Ortanca)	24. saat (Ortanca)	30. saat (Ortanca)	36. saat (Ortanca)	*p
MAP	110.00	103.30	108.30	120.00	106.30	115.50	<0.001
İdrar	410	575	685	660	775	1218	<0.001
ALT	134.5	131.5	140	136.5	126.5	90	<0.001
AST	247	194	190.5	129	124	80	<0.001
LDH	1023	982	735	532	510	505	<0.001
Trombosit	58	52	60	73	91.5	101	<0.001

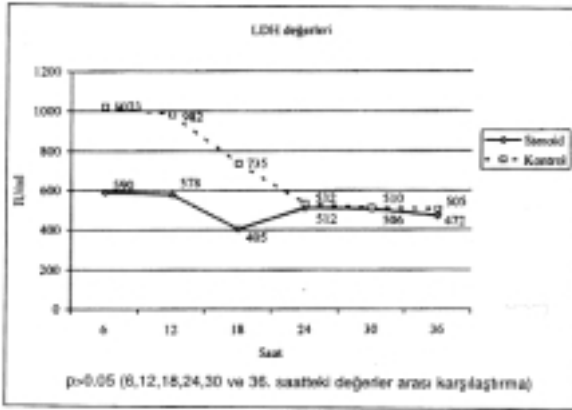
*p: 6-12, 12-18, 18-24, 24-30, 30-36. saatler arası karşılaştırma



Grafik 4. Steroid alan ve almayan hastaların AST değerleri



Grafik 6. Steroid alan ve almayan hastaların idrar trombosit değerleri.



Grafik 5. Steroid alan ve almayan hastaların LDH değerleri.

grubuna göre daha erken bir düzelmeye sahiptir ($p<0.05$) ve bu düzelmeye 24. Saatten sonra belirgenleşti. Kortikosteroid tedavisinin trombositler üzerine olan etkisi tam olarak bilinmemektedir. Fakat trombositlerin adezyonunu azalttığı, dalak tarafından trombositlerin yakalanmasını önlediği, direkt olarak endotele etki ettiği ve trombosit aktivasyonunu arttırdığı iddia edilmektedir (4,5).

Her iki grup kendi içinde değerlendirildiğinde MAP, diürez, ALT, AST ve LDH değerlerinde 36 saatlik bir sürede giderek bir düzelmeye gözlemlendi, bu düzelmeye istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Ancak her iki grup arasındaki değerler karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç olarak HELLP sendromlu hastalara korti-

kosteroid tedavisinin uygulanması, birçok komplikasyona sebep olabilen trombositopeni tablosunun daha kısa sürede düzelmesinde etkili olabileceği görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Sibai BM. Management of preeclampsia. Clinics in perinatology. 18: 793-808, 1991.
2. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? Am J Obstet Gynecol 162: 311-6, 1990.
3. Sibai BM, Ramadan MK- Usta I, Salama M, Mercer BM, Freidman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol 169: 1000-6, 1993.
4. 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 171: 1148-53, 1994.
5. Magann EF, Ferry KG, Meydrech EF, Harris RL, Chauhan SP, Martin JN Jr. postpartum corticosteroids: Accelerated recovery from with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). Am J Obstet Gynecol 171: 1154-58, 1994.
6. Kadanali S, Küçüközkan T, Bukam B. Yüksek doz kortikosteroid kullanımının HELLP sendromu seyrine olumlu etkileri. Jinekoloji ve obstetrik Dergisi 11: 55-58, 1997.
7. Martin JN Jr, Files JC, Blake PG, Norman PH, Martin RW, Hess LW, Morrison JC, Wisner WL. Plasma exchange for preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 162: 126-37, 1990.
8. Barton JR, Sibai BM. Care of the pregnancy complicated by HELLP syndrome. Obstet Gynecol Clin North Am 18: 165-79, 1991.