

# Yüksek Doz Betametazon Uygulamasının HELLP Sendromu Üzerine Etkileri

## The Effects of High Dose Betamethasone Application on HELLP Syndrome

Dr. Eray ÇALIŞKAN,<sup>a</sup>  
Dr. Yiğit ÇAKIROĞLU,<sup>a</sup>  
Dr. Emek DOĞER,<sup>a</sup>  
Dr. Eylem ÜNLÜBİLGİN,<sup>b</sup>  
Dr. Serdar DİLBAZ,<sup>b</sup>  
Dr. Berna DİLBAZ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kocaeli

<sup>b</sup>Ankara Etilik Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 18.11.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 08.12.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Emek DOĞER  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
Kocaeli,  
TÜRKİYE/TURKEY  
emekdoger@hotmail.com

**ÖZET Amaç:** Yüksek doz betametazon uygulamasının HELLP sendromunun sezaryen doğum sonrası seyrine etkilerini belirlemek. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma acil sezaryen doğum planlanan 65 HELLP sendromlu gebede prospektif randomize kontrollü yöntemle gerçekleştirildi. Hastalar betametazon tedavisi (grup 1, n= 34) ve kontrol (grup 2, n= 31) olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Birinci gruptaki hastalara 24 mg kas içi betametazon uygulandı ve aynı doz 24 saat sonra tekrar edildi. İkinci grupta ise plasebo olarak salin kullanıldı ve kas içi uygulama 24 saat sonra tekrarlandı. Sezaryen doğum sonrası dönemde karaciğer fonksiyon testleri, trombosit sayımları ve ortalama arteriyel basınç takipleri gerçekleştirildi. **Bulgular:** Ortalama gebelik haftası birinci grupta  $33 \pm 2.5$  ve ikinci grupta ise  $33.8 \pm 3$  olarak tespit edildi ( $p=0.245$ ). Ortalama arter basıncı ölçümleri başlangıçta ve sezaryen doğum sonrası 4, 8, 12 ve 24. saatlerde gruplar arasında benzerdi. Hastaların kabulünde ortalama trombosit sayımları birinci grupta  $106 \pm 32.4 \times 10^3/\text{mm}^3$  ve ikinci grupta ise  $110 \pm 39.7 \times 10^3/\text{mm}^3$  olarak bulundu ( $p=0.656$ ). Benzer olarak iki grup arasında ortalama trombosit sayımı yönünden sezaryen doğum sonrası 12. saatte ve 24. saatte anlamlı farklılık tespit edilmedi. Yirmidördüncü saatte trombosit sayımları birinci grupta  $103 \pm 51.4 \times 10^3/\text{mm}^3$  ve ikinci grupta  $79 \pm 48 \times 10^3/\text{mm}^3$  olarak bulundu ( $p=0.056$ ). Ancak sezaryen doğum sonrası 48. saatte trombosit sayımlarının birinci grupta ikinci gruba karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (sırasıyla;  $118 \pm 56.9 \times 10^3/\text{mm}^3$  e karşılık  $89 \pm 51.8 \times 10^3/\text{mm}^3$  ( $p=0.042$ )). **Sonuç:** HELLP sendromlu gebelerde yüksek doz betametazon uygulaması sezaryen doğum sonrası dönemde trombosit sayımında erken iyileşmeye neden olur.

**Anahtar Kelimeler:** Betametazon; HELLP sendromu; trombosit sayısı

**ABSTRACT Objective:** To determine the effects of high dose betamethasone on post-Cesarean section HELLP syndrome outcome. **Material and Methods:** The study was conducted on 65 pregnant women with HELLP syndrome who were planned emergency Cesarean section with a controlled randomized prospective method. Patients were assigned to betamethasone treatment (Group I, n=34) and control groups (Group II, n= 31). In group I, 24 mg intramuscular betamethasone was applied and was repeated 24 hours later. Intramuscular placebo saline was injected in Group II and was repeated 24 hours later. Liver function tests, platelet count and mean arterial pressure were followed-up in the post-Cesarean section period. **Results:** The mean gestational age was  $33 \pm 2.5$  weeks in Group I and  $33.8 \pm 3$  weeks in Group II ( $p=0.245$ ). Mean arterial pressure before and at 4, 8, 12, and 24 hours were similar. The mean platelet count at admission was  $106 \pm 32.4 \times 10^3/\text{mm}^3$  in Group I and  $110 \pm 39.7 \times 10^3/\text{mm}^3$  in Group II ( $p=0.656$ ). Similarly, the mean platelet counts 12 hours and 24 hours after the Cesarean delivery were not statistically different in between the two groups. The mean platelet count 24 hours after the Cesarean delivery was  $103 \pm 51.4 \times 10^3/\text{mm}^3$  in Group I and  $79 \pm 48 \times 10^3/\text{mm}^3$  in Group II ( $p=0.056$ ). However, the mean platelet count at 48 hours after the cesarean delivery was significantly higher in Group I when compared to Group II ( $118 \pm 56.9 \times 10^3/\text{mm}^3$  and  $89 \pm 51.8 \times 10^3/\text{mm}^3$  respectively ( $p=0.042$ )). **Conclusion:** High dose betamethasone application in HELLP syndrome results in earlier recovery of platelet counts in the post-Cesarean section period.

**Key Words:** Betamethasone; HELLP syndrome; platelet count

**H**ELLP sendromu (hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük platelet sayımı) preklampsinin %3 ile %18.9 arasında değişen oranlarda bildirilen komplikasyonudur.<sup>1-3</sup> Sendromun neden olduğu ağır klinik sonuçlar iyi bilinmesine karşın görülme sıklığı, nedeni ve tedavisi gibi temel konularda tartışmalar halen devam etmektedir.<sup>4</sup> Gebeliği HELLP sendromu ile komplike olan hastaların akut böbrek yetmezliği, akciğer ödemi, asit, plevral efüzyon ve karaciğer rüptürü gelişimi riski artmıştır.<sup>5</sup> Dahası plasental ayrılma ve yaygın damar içi pıhtılaşması bu sendroma sıkça eşlik etmektedir.<sup>6</sup>

Hastalığın gebe ve yenidoğandaki yüksek morbiditesi, korunma ve etkin tedavi yöntemlerinin sürekli araştırılmasını zorunlu kılmaktadır. Bu amaç doğrultusunda HELLP sendromunda kortikosteroidlerin yararlı etkileri ilk olarak Thiagarajah ve ark. tarafından 1984 yılında yayınlandı.<sup>7</sup> Takip eden yıllarda benzer sonuçlar çok sayıda araştırma tarafından doğrulandı.<sup>8-12</sup> 1999'da Tompkins ve ark. HELLP sendromunda kortikosteroidlerin etkilerini göstermeyi amaçlayan o tarihteki en geniş çalışmayı yayınlarken, 93 hastada betametazonun üç farklı uygulamasının hematolojik değerlerde iyileşmeye neden olduğunu rapor ettiler.<sup>13</sup>

Biz çalışmamızda tanı sonrası acil sezaryen doğum yaptırılan HELLP sendromlu hastalarda operasyondan hemen önce uygulanan ve operasyon sonrası dönemde tekrar edilen yüksek doz betametazonun olası koruyucu ve iyileştirici etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma hastane etik kurullarının izni sonrası 2005 – 2007 yılları arasında, iki ayrı merkezde tanı konul-

muş 65 HELLP sendromlu gebede prospektif randomize kontrollü yöntemle gerçekleştirildi. Çalışmaya katılan tüm gebelerden yazılı aydınlatılmış onam alındı. Çalışmayı oluştururken hipotezimiz yüksek doz betametazon uygulamasının HELLP sendromlu hastaların doğum sonrası laboratuvar bulgularında erken iyileşmeye neden olacağıydı. HELLP sendromu tanısı, hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük platelet sayımı tespit edilen preeklampsi veya eklampsi hastalarında, diğer hastalıkların ekarte edilmesi sonrasında konuldu. Çalışmamızda Sibai tarafından tanımlanan, platelet sayımının 150000/mm<sup>3</sup> altında olması, aspartat aminotransferaz (AST) düzeyinin 70 U/l'nin üzerinde ve laktat dehidrojenaz (LDH) seviyesinin 600 U/l'nin üzerinde olması kriterlerinin tümünün varlığı HELLP sendromu tanısı için gerekli kabul edildi.<sup>3</sup>

Çalışma süresince iki ayrı merkezde 182 HELLP sendromu olgusu değerlendirildi. Araştırmaya dahil edilen (n= 65) ve hariç tutulan (n=117) olguların özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Çalışma grupları 52'si (%80) ağır preeklampsi tanısı ile ikinci basamak hastanelerden sevk edilmiş, doğum öncesi herhangi bir nedenle kortikosteroid almamış, gebe veya fetüsteki yaşamsal tehlike nedeniyle acil sezaryen doğum planlanan hastalardan oluşturuldu. Tüm hastalarda acil sezaryen doğum gerekliliği çalışmaya katılan obstetrisyenler tarafından belirlenirken şu kriterlerin varlığı arandı: a) gebeliğin 34. haftasını aşmış, bulanık görme, şiddetli baş ağrısı, şiddetli üst kadran ağrısı olan tüm olgular ile herhangi bir gebelik haftasında eklampşik kriz geçiren, nörolojik bulgulara sahip aynı zamanda tedaviye rağmen 160/100 mmHg'nın üzerinde sebat eden ağır hipertansiyonu olan tüm olgulara, b) vaginal

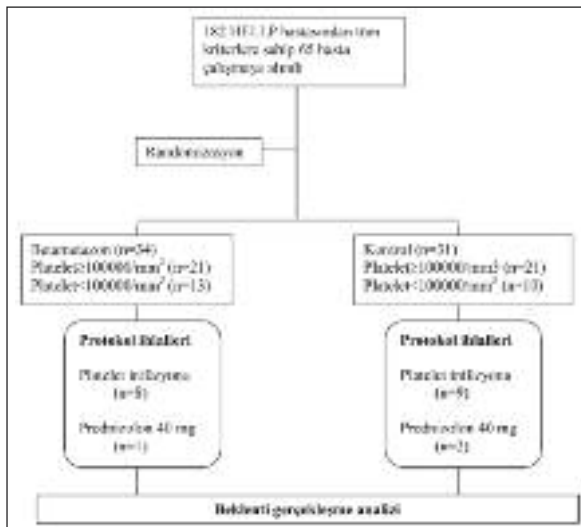
**TABLO 1:** Çalışmaya kabul edilen ve çalışma dışı tutulan olguların karşılaştırılması.

Değişken	Kabul edilenler (n= 65)	Kabul edilmeyenler (n= 117)	p
Ortalama gebelik haftası (ort ± SS)	33.4 ± 2.8 (27-37)	31.8 ± 3.7 (20-39)	0.002
Trombosit sayımı <150000/mm <sup>3</sup> (n,%)	65 (100)	117 (100)	1,000
Yükselmiş KC enzimleri (n,%)	65 (100)	114 (97.4)	0.191
Yükselmiş LDH (n,%)	65 (100)	08 (92.3)	0.022
Kabulden doğuma dek geçen süre (saat, ort ± SS)	1.8 ± 2.5 (0.5-8)	43 ± 48 (24-432)	<0.001
Sezaryen doğum hızı (n,%)	65 (100)	61 (52)	<0.001

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı LDH: Laktat dehidrojenaz KC: Karaciğer

kanaması olan ve plasental ayrılmadan şüphelenilen tüm olgulara, c) sebat eden fetal bradikardi ve tekrarlayan deselerasyonlar gibi fetal sıkıntının işaretleri olan tüm olgulara acil sezaryen doğum yapıldı. Çalışmanın akış şeması Şekil 1'de gösterilmiştir. HELLP sendromu tanısı konulan gebeler durumlarının acil sezaryen doğum gerektirdiğinin tespit edilmesinin ardından çalışmaya kabul edildiler ve betametazon ya da plasebo uygulamasından hemen sonra sezaryen operasyonuna alındılar. Kontrol grubunda iki betametazon grubunda ise bir hastada beyin ödeminden şüphelenilmesi üzerine 40 mg prednizolon uygulandı. Sezaryen doğum öncesi platelet sayımı  $50000/\text{mm}^3$ 'ün, operasyon sonrası  $20000/\text{mm}^3$ 'ün altında tespit edilmişse veya yara hematomu mevcut ise 8 ünite platelet infüzyonu gerçekleştirildi. Bu şekilde sekizi betametazon grubunda ve dokuzu plasebo grubunda, toplam 17 hastaya trombosit transfüzyonu yapıldı. Prednizolon uygulaması ve trombosit transfüzyonu nedeniyle ortaya çıkan protokol ihlali analizlerde göz önünde bulunduruldu.

Çalışma prospektif randomize kontrollü yöntem ile gerçekleştirildi. Hastalardan 34'ü betametazon tedavi grubuna (grup 1) ve 31'i plasebo kontrol grubuna (grup 2) bilgisayar aracılığı ile randomize olarak dağıtıldılar. Grup 1'de 13 hasta ve grup 2'de 10 hasta  $100000/\text{mm}^3$  değerinden daha düşük trombosit sayımına sahipti. Çalışmaya katılan obstetrisyenler hariç tüm personel ve hastalar,



ŞEKİL 1: Çalışma akış şeması.

hangi hastanın hangi grupta olduğundan habersizdiler. Birinci grupta 24 mg betametazon kas içi olarak HELLP sendromu tanısı sonrası, sezaryen doğumun hemen öncesinde profilaktik olarak uygulandı ve 24 saat sonra tekrar edildi. İkinci gruptaki hastalara ise tümüyle aynı zamanlarda ve şekilde plasebo amaçlı salin uygulandı. Durumu acil sezaryen doğum gerektirmeyen, vaginal doğum yaptırılabilmesi için gerekli maternal ve fetal şartlara sahip, fetal akciğer matürasyonunun sağlanması için bekleme sürecinin yararlarının zararlarına ağır bastığı hastalar, klinik koryoamniyonit kanıtlarına sahip, kalp yetmezliği, konjenital ve edinilmiş kalp hastalığı ve böbrek hastalığı anamnezi olan ve antenatal dönemde herhangi bir nedenle steroid tedavisi gördüğü tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakıldılar (n=117) (Tablo 1).

Çalışmaya kabul edilen tüm hastalara yatak istirahati ve damar içi sıvı tedavisi (150 ml/saat salin), magnezyum sülfat tedavisi ve eğer endike ise antihipertansif tedavi başlandı. Fetal iyilik hali nonstress test ve biyofizik profil ile değerlendirildi. Magnezyum sülfat tedavisine 6 gr yükleme dozu ile başlandı ardından kontrollü devamlı infüzyon ile saatte 1,5 gr dozunda doğum sonrası 24. saate dek idame edilmesi sağlandı. Eğer diastolik kan basıncı  $\geq 110$  mmHg veya sistolik kan basıncı  $\geq 160$  mmHg ise dilatı 10 mg nifedipin, 250 mg oral alfa metil dopa ile birlikte uygulandı. Alfa metil dopa tedavisine altı saatlik aralıklar ile devam edilirken kan basıncı yüksek seyrederse dozu iki katına çıkarıldı. Eğer kan basıncı değerleri tedavinin 12. saatinde halen yüksekse veya tedavinin 6. saatinde giderek yükselen değer ölçülmüşse tedavi rejimine prazosin eklendi. Kombine antihipertansif tedavi kan basıncını düşürmede yetersiz kaldığında nitrogliserin infüzyonu 5 mg/dk dozunda başlandı ve her 3 – 5 dakikada bir 100 mg/dk dozu aşmamak kaydı ile istenen etki sağlanıncaya dek arttırıldı. Diastolik kan basıncının 120 mmHg veya sistolik kan basıncı 200 mmHg'dan yüksek olduğu görüldüğünde dilatı nifedipin tekrarlandı.

Tüm hastaların ortalama arteriyel basınç ve idrar çıkımları saatlik ölçümler ile monitörize edildi. AST ve ALT (alanin aminotransferaz) ölçümleri elde edildi ve 24 saatte bir tekrarlandı. Trombosit sa-

yımları başlangıçta ve betametazon ya da plasebo uygulaması ile sezaryen doğum arasındaki sürenin kısa olması nedeniyle sezaryen doğum sonrası 4, 12, 24 ve 48. saatlerde elde edildi. Dördüncü 12. ve 24. saat trombosit sayımları ile ilk betametazon uygulaması sonrasındaki değişimleri değerlendirmeyi, 48. saat platelet sayımı ile iki dozluk tedavinin tamamlanmasından sonraki platelet değişimlerini ortaya koymayı amaçladık. Fibrinojen, antitrombin aktivitesi, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanları yaygın damariçi pıhtılaşmasından şüphesi varsa hemen yoksa doğum sonrası 24. saatte ölçüldü. Sezaryenin ardından ilk saatlerde tüm hastaların postpartum yoğun bakımı gerçekleştirilirken, diüretik gereksinimi olmaksızın  $\geq 30$  ml/saat idrar çıkımı olan hastalar, sistolik kan basıncı  $<140$  mmHg ve diastolik kan basıncı  $<90$  mmHg ve trombosit sayımı  $50000/\text{mm}^3$ 'ün üzerine yönelen seyirde olan hastalar postpartum rutin bakım odalarına alındılar.

Çalışmada kategorik değişkenler Ki-kare ve Fischer'in Kesin Ki-kare testi ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Shapiro-Wilk normalite testi sonuçlarına göre Mann Whitney U testi veya bağımsız iki örneklem t testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde

ile ifade edildi. Betametazon kullanan ve kullanmayan gruplardaki trombosit değişimi Anova testi ile karşılaştırıldı. Grupların kendi içinde zaman içerisindeki trombosit değişimlerinin değerlendirilmesinde tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. p değeri  $<0.05$  olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS (Statistical program for social sciences, IL, USA) paket programı kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya kabul edilen 65 hastaya ait demografik veriler ve başlangıç laboratuvar bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir. Anne yaşı, gebelik haftası, nulliparite, infertilite tedavisi öyküsü ve gebelik diyabeti varlığı betametazon ve plasebo gruplarında benzerdi. Ortalama gebelik haftası grup 1'de  $33 \pm 2.5$  ve grup 2'de  $33.8 \pm 3$  olarak bulundu ( $p=0.245$ ). Ortalama arteriyel basınç ölçümleri hem başlangıçta hem de doğum sonrası 4, 8, 12, 16 ve 24. saatlerde iki grup arasında benzerdi (Şekil 2, Tablo 3). Aynı şekilde başlangıç platelet sayımları, hematokrit, ürik asit ve karaciğer enzimleri düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi. Operasyon sonrası 24. saatte ortalama AST düzeyi  $342 \pm 446$  U/l değeri ile plasebo grubu ile benzerdi ( $359 \pm 472$  U/l,

**TABLO 2:** Hastaların demografik karakteristikleri ve çalışma başlangıcındaki laboratuvar bulguları.

Değişken	Betametazon grubu (n= 34)	Kontrol grubu (n= 31)	p
Anne yaşı (yıl, ort $\pm$ SS)	27.3 $\pm$ 5.6	27.7 $\pm$ 6.5	0.790
Gebelik haftası (ort $\pm$ SS)	33 $\pm$ 2.5	33.8 $\pm$ 3	0.245
Nulliparite (n,%)	15 (44.1)	15 (48.4)	0.729
İnfertilite tedavisi (n,%)	2 (6.5)	2 (6.5)	1.000
Gebelik diyabeti (n,%)	2 (6.5)	-	0.153
OAB (mm Hg, ort $\pm$ SS)	120.4 $\pm$ 11.9	120.5 $\pm$ 17.9	0.978
Plateletler ( $\text{mm}^3$ , ort $\pm$ SS)	106 $\pm$ 32.4 $\times 10^3$	110 $\pm$ 39.7 $\times 10^3$	0.656
Hematokrit (% , ort $\pm$ SS)	36.4 $\pm$ 4.3	37.9 $\pm$ 3.7	0.138
Ürik asid (mg/ml, ort $\pm$ SS)	6.9 $\pm$ 2.1	6.8 $\pm$ 1.7	0.834
LDH (U/l, ort $\pm$ SS)	625 $\pm$ 325	605 $\pm$ 272	0.789
AST (U/l, ort $\pm$ SS)	283.2 $\pm$ 489.2	235.1 $\pm$ 238.6	0.621
ALT (U/l, ort $\pm$ SS)	194.7 $\pm$ 342	155.7 $\pm$ 139.2	0.556

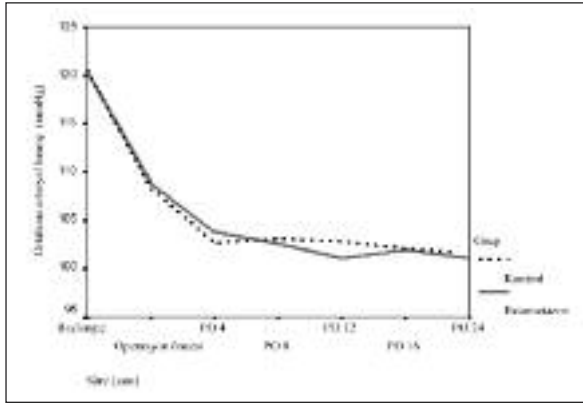
$p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı

OAB : Ortalama arteriyel basınç

LDH: Laktat dehidrojenaz

AST: Aspartat aminotransferaz

ALT: Alanin aminotransferaz



ŞEKİL 2: Betametazon ve kontrol grupları arasında ortalama arteriyel basınçların karşılaştırılması (PO: Postoperatif).

**TABLO 3:** Betametazon ve kontrol gruplarında ortalama arteriyel basınç ölçümlerinin zamana göre değişimi.

	Betametazon (n=34)	Kontrol (n=31)	P
Kabulde OAB (mmHg)	120,4 ± 11,9	120,5 ± 17,9	0,977
Operasyon öncesi	108,8 ± 13,9	108,3 ± 15,4	0,892
4. saat	103,7 ± 13,3	102,6 ± 12	0,717
8. saat	102,5 ± 12,6	103 ± 11,7	0,892
12. saat	101 ± 12,6	102,8 ± 11,6	0,573
16. saat	101,8 ± 9,5	102 ± 8,9	0,937
24. saat	101 ± 12,3	101,5 ± 13,1	0,885

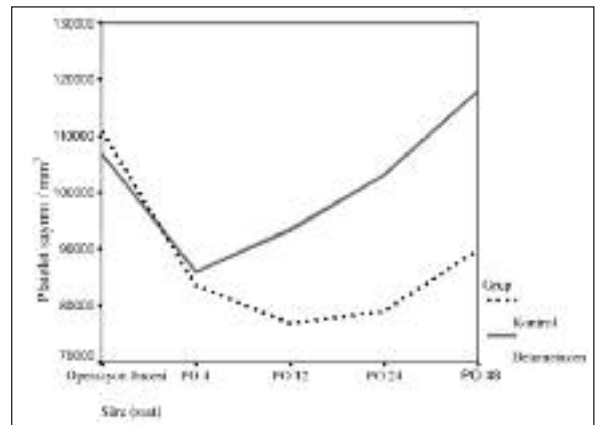
p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı  
OAB : Ortalama arteriyel basınç

p= 0.881). Aynı şekilde 24. saat ortalama ALT seviyesi grup 1'de 219 ± 259 U/l ve grup 2'de 194 ± 198 U/l olarak ölçüldü ki bu değerler arasında da istatistiksel açıdan farklılık yoktu (p= 0.665).

Gruplar arasında 48. saatte platelet sayımlarında tespit edilen anlamlı farklılık betametazon uygulamasının hematolojik değerler üzerine etkisini gösteren tek bulguydu. Başlangıç ortalama platelet sayımlarının grup 1'de  $106 \pm 32,4 \times 10^3$  ve grup 2'de  $110 \pm 39,7 \times 10^3$  değeri ile benzer olduğu tespit edildi (p= 0.656) (Şekil 3, Tablo 4). Benzerlik doğum sonrası 12. ve 24. saatte devam etti. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 24. saatte betametazon grubunda trombosit sayımında belirgin iyileşme ve düzelme eğilimi görülmekteydi. Yirmi dördüncü saatte platelet sayımları grup 1'de  $103 \pm 51,4 \times 10^3/\text{mm}^3$  ve grup 2'de  $79 \pm 48 \times$

$10^3/\text{mm}^3$  olarak bulundu (p= 0.056). Ancak sezaryen doğum sonrası 48. saatte platelet sayımlarının birinci grupta ikinci grupta karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (sırasıyla;  $118 \pm 56,9 \times 10^3/\text{mm}^3$  karşılık  $89 \pm 51,8 \times 10^3/\text{mm}^3$  (p= 0.042)). Betametazon kullanan ve kullanmayan grupta zaman içerisindeki trombosit sayımlarındaki değişimin anlamlı olarak farklı olduğu gözlemlendi (F:5.3, p=0.024). Betametazon grubunda zaman içinde ortalama trombosit değeri anlamlı olarak yüksekti.

Intrapartum değişkenler ve gebelik sonuçları Tablo 5'te gösterilmiştir. Betametazon grubunda 31 (%91) hastada alfa metil dopa ve dokuz (%27) hastada prazosin ağır hipertansiyonun kontrolü için gerekirken öte yandan plasebo grubunda 19 (%61) hastada alfa metil dopa ve iki (%6.5) hastada prazosin gereksinimi olmuştur. Betametazon grubunda antihipertansif tedavi oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p= 0.004). Betametazon grubunda iki (%5.9) ve plasebo grubunda iki (%6.5) hastaya ise



ŞEKİL 3: Betametazon ve kontrol gruplarında platelet sayımlarındaki iyileşme (PO: Postoperatif).

**TABLO 4:** Betametazon ve kontrol gruplarında platelet sayımlarının zamana göre değişimi.

	Betametazon (n=34)	Kontrol (n=31)	P
Kabulde platelet sayımı (mm <sup>3</sup> )	$106 \pm 32,4 \times 10^3$	$110 \pm 39,7 \times 10^3$	0,656
4. saat	$86 \pm 34,7 \times 10^3$	$84 \pm 31,4 \times 10^3$	0,768
12. saat	$93,4 \pm 41,8 \times 10^3$	$77 \pm 45,2 \times 10^3$	0,134
24. saat	$103 \pm 51,4 \times 10^3$	$79 \pm 48 \times 10^3$	0,056
48. saat	$118 \pm 56,9 \times 10^3$	$89 \pm 51,8 \times 10^3$	0,042*

\* p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı



**TABLO 5:** Seçilmiş intrapartum değişkenler ve uygulamalar.

Değişken	Betametazon	Kontrol	p
	grubu (n=34)	grubu (n=31)	
Antihipertansif tedavi	31 (91)	19 (61)	0.004
Preterm doğum	23 (67)	19 (61)	0.616
Çoğul gebelik	2 (5.9)	1 (3.2)	0.606
Baş ağrısı	17 (50)	19 (61)	0.376
Bulanık görme	4 (11.8)	5 (16.1)	0.617
Epigastrik hassasiyet	13 (38.2)	15 (48.4)	0.410
Retinal ayrılma	1 (2.9)	1 (3.2)	0.944
Anti-trombin III infüzyonu	3 (8.8)	3 (9.7)	0.900
Trombosit infüzyonu	8 (23.5)	9 (29)	0.615
Fibrinogen infüzyonu	2 (5.8)	-	0.178

p&lt;0.05 istatistiksel olarak anlamlı

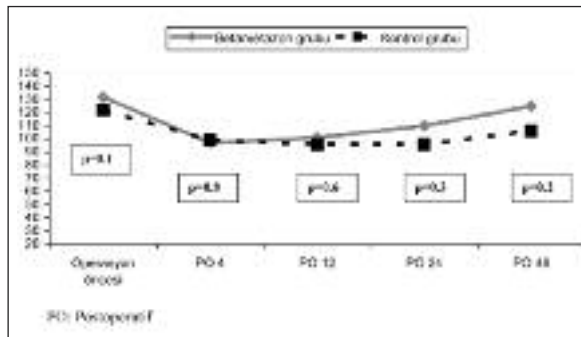
nitrogliserin ile müdahale edilmiştir. Saatte 30 ml'nin altında idrar çıkımı betametazon grubunda 14 (%41.2), plasebo grubunda ise 17 (%54.8) hastada tespit edilmiş, postoperatif eklampsi betametazon grubunda sadece bir hastada görülürken plasebo grubunda hiçbir hastada eklampatik konvülsiyon görülmemiştir. Yara hematomu da betametazon grubunda bir (%2.9) hastada görülmüş ve plasebo grubunda gelişmemiştir. Her iki grupta sezaryen sonrası intraabdominal kanama, acil müdahale gerektiren postpartum kanama ve maternal mortalite görülmemiştir.

Betametazon grubunda 7 (%20.6) ve plasebo grubunda 3 (%9.6) hastaya doğum sonrası anemi nedeniyle eritrosit süspansiyonu gerekmiştir. Betametazon grubunda 8 (%23.5) hastaya ortalama 3.1 ± 1.7 ünite ve plasebo grubundaki 9 (%29) hastaya

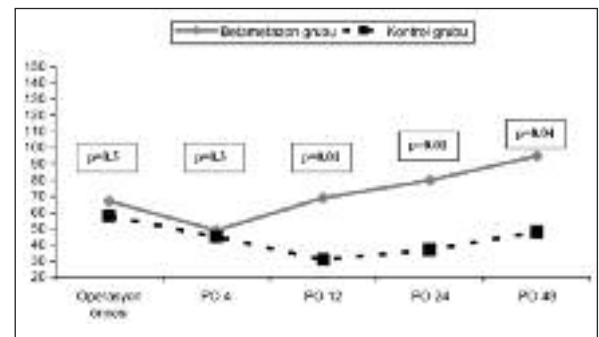
ortalama 4.1 ± 2 ünite trombosit transfüzyonu uygulanmış olup değerler arasında istatistiksel olarak farklılık yoktur (p=0.615). Trombosit transfüzyonu göz önüne alınarak verilerin tekrar değerlendirilmesi Şekil 4, Tablo 6 ve 7'de sunulmuştur. Bu tekrar analiz plasebo grubu ile karşılaştırıldığında betametazon uygulanan grupta trombosit transfüzyonun daha etkili sonuçlar verdiğini ve bu etkinin tedavinin 12. saatinden itibaren belirginleştiğini göstermiştir.

## TARTIŞMA

HELLP sendromunun patofizyolojisinde endotelial hücre disfonksiyonu kaynaklı inflamatuvar süreç suçlanmaktadır.<sup>14</sup> Kortikosteroidler bu sürecin inhibe edilmesinde kritik rol oynarlar. Bu sendromda C-reaktif protein, interlökin ve glutatyon s-transferaz alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin kan düzeylerinde anlamlı yükselmeler ortaya çıkmaktadır.<sup>15</sup> Endotelin yaygın aktivasyonu trombotik mikroanjyopatik anemiye neden olmakta hemoliz ile birlikte trombositopeni ve karaciğer hasarına bağlı bulgular ortaya çıkmaktadır. Betametazon 36-54 saatlik yarı ömrü ve uzun etki süresi ile endotel hücrelerinin, makrofaj, eozinofil, T lenfosit ve mast hücrelerinin sitokin üretimini inhibe ederek güçlü antiinflamatuvar özellikler gösterir. Kortikosteroidler araziidonik asit, ADP, kollajen ve trombin ile indüklenen platelet kümeleşmesini azalttıkları gibi idiyopatik trombositopenik purpura ilgili araştırmaların sonuçlarında da gösterildiği gibi dalakta antikor kaplı plateletlerin tüketimini ve henüz tanımlanmamış bir mekanizma ile kemik iliği trombosit üretimini artırırlar.<sup>16</sup>



a



b

**ŞEKİL 4:** Trombosit infüzyonuna ihtiyaç olmayan (4a) ve olan (4b) hastalarda betametazon tedavisi ile trombosit sayımlarındaki iyileşme.

**TABLO 6:** Betametazon ve kontrol gruplarında platelet infüzyonuna ihtiyaç olmayan hastalarda platelet sayımlarının zamana göre değişimi (değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterilmiştir).

	Betametazon (n=26)	Kontrol (n=22)	P
Preoperatif trombosit sayısı (mm <sup>3</sup> )	132,5 $\pm$ 14,7 x10 <sup>3</sup>	124 $\pm$ 29,8 x10 <sup>3</sup>	0,144
4. saat	97,5 $\pm$ 30,5 x10 <sup>3</sup>	99,4 $\pm$ 19,1 x10 <sup>3</sup>	0,801
12. saat	100 $\pm$ 35,5 x10 <sup>3</sup>	95,5 $\pm$ 41 x10 <sup>3</sup>	0,636
24. saat	110 $\pm$ 50 x10 <sup>3</sup>	95,9 $\pm$ 47 x10 <sup>3</sup>	0,327
48. saat	125 $\pm$ 56 x10 <sup>3</sup>	106 $\pm$ 51 x10 <sup>3</sup>	0,252

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

**TABLO 7:** Betametazon ve kontrol gruplarında trombosit infüzyonuna ihtiyaç olan hastalarda trombosit sayımlarının zamana göre değişimi (değerler ortanca  $\pm$ min-max olarak gösterilmiştir).

	Betametazon (n=8)	Kontrol (n=9)	P
Preoperatif trombosit sayısı(mm <sup>3</sup> )	69 x10 <sup>3</sup> (47-122)	47 x10 <sup>3</sup> (38-127)	0,722
4. saat	45 x10 <sup>3</sup> (27-83)	40 x10 <sup>3</sup> (34-97)	0,370
12. saat	55 x10 <sup>3</sup> (25-195)	31 x10 <sup>3</sup> (27-40)	0,015*
24. saat	79 x10 <sup>3</sup> (21-185)	39 x10 <sup>3</sup> (19-60)	0,011*
48. saat	92 x10 <sup>3</sup> (27-200)	45 x10 <sup>3</sup> (27-93)	0,046*

\* p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Her ne kadar HELLP sendromlu hastaların tedavisini amaçlayan çoğu yönetim planı gebelik haf-tasına ve steroid uygulaması nedeniyle doğumun ertelenmesinin kazançlarına bakılmaksızın acil doğumu önerse de bu sendromun yönetiminde kortikosteroidlerin yararlı etkilerini ortaya koyan çok sayıda çalışma yayınlanmıştır.<sup>5,7-10</sup> Patofizyolojik mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da HELLP sendromlu hastalarda kortikosteroid uygulamasının fetal akciğer matürasyonunu hızlandırmasının yanısıra hastalık sürecini düzelttiği, toplam maternal morbiditeyi azaltırken doğum sonrası iyileşmeyi çabuklaştırdığı öne sürülmektedir.<sup>11</sup> Özellikle trombosit sayımı, karaciğer fonksiyon testlerinde daha hızlı düzelmeye görüldüğü bu durumun kısa hastanede kalış süresi ve daha az kan ürünleri kullanımı ile ilişkili olduğu ek olarak yüksek trombosit sayımları sayesinde bölgesel anestezi uygulanması şansının arttığı vurgulanmaktadır.<sup>14</sup> Bu araştırmalar doğum öncesi ve doğum sonrası dö-

nemde deksametazon veya betametazon gibi potent kortikosteroidlerin kullanımı için farklı yol ve rejimler önermişlerdir. En sık karşılaşılan uygulama yöntemi betametazonun 12 mg dozunun 12 veya 24 saatlik aralıklarla tekrarlanması ya da her 6 saatte bir 6 mg deksametazonun kas içi uygulanması şeklindedir.<sup>17</sup> Ancak her 12 saatte 10 mg deksametazonu doğuma kadar uygulayan ve doğum sonrası üç doz tekrarı daha yapan ve 48 saatlik süre zarfında 30 mg kortikosteroid uygulaması ile yüksek steroid dozlarını öneren çalışmalar da mevcuttur.<sup>18,19</sup>

HELLP sendromunda kortikosteroidlerin olumlu etkilerine vurgu yapan yayınların aksine 2004 yılında yayınlanan Cochrane analizinde ise araştırmacılar kortikosteroid tedavisinin maternal mortalitede ve plasental ablasyon, pulmoner ödem ve karaciğer hematomu ve rüptürü gibi maternal morbiditeye neden olan komplikasyonlarda anlamlı değişikliğe neden olmadığı ancak hastanede kalış süresini anlamlı olarak kısalttığı ve 48 saatin üzerinde daha yüksek trombosit sayımlarına eğilim yarattığı sonucuna vardılar.<sup>20</sup> Fetal akciğer matürasyonunun sağlanması için önerilen standart dozların sonuçlarını inceleyen derlemelerin aksine yüksek doz deksametazon kullanan araştırmacılar 10 mg deksametazonun 12 saatlik aralıklarla tekrarlayan dozlarının maternal morbidite üzerine olumlu etkileri olduğunu ve bu yolla trombosit sayımında daha hızlı bir iyileşme sağlanabileceğini öne sürmektedir.<sup>21</sup> Ancak 132 HELLP sendromlu pre ve postpartum hastada yüksek doz deksametazon uygulaması ile çift kör plasebo kontrollü çalışma gerçekleştiren Fonseca ve ark. ise bu tedavinin maternal komplikasyonları azaltmadığı gibi platelet, LDH ve AST düzeylerinin iyileşme süresinde kısaltmaya yol açmadığı ayrıca platelet ve taze donmuş plazma transfüzyonu oranlarında ve hastanede yatış süresinde anlamlı bir azalmaya neden olmadığı sonucuna vardılar.<sup>18</sup> Bu bulgular ile rutin yüksek doz deksametazon kullanımını destekler bir sonuca ulaşamadılar.<sup>18</sup>

Bu çalışmaların sonuçlarını kortikosteroid uygulaması sonrası bekleme sürelerinin değişik olması ve uygulanan dozların standartize olmaması nedeni ile yorumlamak zordur. Çalışmamız doğum

öncesi betametazon kullanımının doğum sonrası erken dönemde maternal durumun stabilize edilmesindeki değerini ortaya koymayı amaçladığından fetal akciğer matürasyonu için beklenmemesi ve hiçbir gebenin antenatal dönemde steroid almamış olması ile daha önceki çalışmalardan farklıdır. Ayrıca çalışmamız kullandığımız toplam 48 mg betametazon dozu ile literatürde rastlanan en yüksek doz kullanımı örneklerinden biridir. Her ne kadar yüksek doz steroid uygulamasının fetüs üzerinde zararlı etkiler gösterebileceği tartışma konusu olsa da çalışmamızda steroid uygulaması ile sezaryen operasyonu arasındaki süre böyle bir etkinin ortaya çıkmasına fırsat vermeyecek kadar kısadır.

Trombosit sayımı, LDH ölçümü, kan basıncı ölçümleri ve idrar çıkımı HELLP sendromunun ağırlığına ve iyileşme sürecindeki hastanın yoğun postpartum bakımdan rutin bakıma alınmasına karar vermek için kullanılabilen en önemli parametrelerdir.<sup>21</sup> Bu bulguların önemi ışığında doğumun hemen öncesinde uygulanan ve doğum sonrası dönemde tekrar edilen yüksek doz betametazon almış hastalarda platelet sayımının daha hızlı şekilde yükselerek kararlı hale geldiğini gözlemledik. Ancak laboratuvar bulgularındaki bu iyileşmenin hastaların klinik sonuçlarında anlamlı değişikliğe yol açtığını tespit etmedik. Gruplar arasında trombosit ve taze donmuş plazma infüzyonu uygulama oranında anlamlı farklılık görmediğimiz gibi yara yeri hematomu görülme sıklığı ve anemi nedeniyle eritrosit süspansiyonu transfüzyon oranları da gruplar arasında benzerdi. İdrar çıkımı ve ortalama arteriyel basınç tedavi ve kontrol gruplarında an-

lamlı farklılık göstermemesine rağmen antihipertansif tedavi gereksiniminin betametazon grubunda anlamlı olarak yüksekti. Her dört saatte bir yapılan ortalama arteriyel basınç ölçümleri ile doğrulanmayan bu durum yüksek doz steroid kullanımının maternal hemodinami üzerine etkilerini kontrol etmek için daha fazla hastada antihipertansif ilaç kullanmış olmamız ile ilişkili olabilir. Tedavi grubunda trombosit sayımlarında doğum sonrası 48. saatte tespit ettiğimiz anlamlı düzelmeyi LDH, ALT ve AST düzeylerinde görmedik. Ulaştığımız bulguların aksine önceki çalışmalar konservatif olarak takip edilen ve fetal akciğer matürasyonu için doğumu ertelenen hastalarda kortikosteroidlerin AST ve ALT seviyeleri üzerine olumlu etkilerini göstermiştiler.<sup>22</sup> Bu araştırmalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak steroid tedavisinin etkileri HELLP sendromunun ana nedeni olduğu düşünülen fetoplasental ünite varlığında ve bir bekleme süresinin ardından değerlendirilmiştir. Çalışmamızda acil sezaryen doğum uyguladık, sürecin kısa olması steroidlerin karaciğer hücre fonksiyonu üzerine olan yararlarını maskeleyebilir.

Sonuç olarak sezaryen öncesi betametazon uygulanan ve 24 saat sonra tekrar dozu alan HELLP sendromlu hastalarda sezaryen doğum sonrası trombosit sayımı daha hızlı iyileşmesi nedeniyle konservatif yönetim veya doğumun ertelenmesi mümkün olmasa bile kortikosteroid uygulaması düşünülmelidir. Uygulamanın klinik yararları ancak yüksek doz kortikosteroid uygulanarak gerçekleştirilecek daha ileri çalışmalarla ortaya konabilecektir.

## KAYNAKLAR

- 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(2):159-67.
- Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(4):1000-6.
- Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(2):311-6.
- 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(2):460-4.
- Martin JN Jr, Blake PG, Perry KG Jr, McCaul JF, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(6 Pt 1):1500-9.
- Kumru P, Kartal ÖP, Köse G, Aka N, Büyükoğlu B. [The evaluation of cases with preeclampsia, eclampsia and hellp syndrome in our clinic]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2005;15(2):72-80.
- Thiagarajah S, Bourgeois FJ, Harbert GM Jr, Caudle MR. Thrombocytopenia in preeclampsia: associated abnormalities and management principles. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150(1):1-7.
- Varol F, Aydın T, Gücer F. HELLP syndrome and postpartum corticosteroids. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;73(2):157-9.



9. Sapmaz E, Gürateş B, Bulgan E. [Postpartum dexamethasone use in patients with HELLP syndrome]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2002;12(2):107-11.
10. Yalcin OT, Sener T, Hassa H, Ozalp S, Okur A. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;61(2):141-8.11.
11. Rose CH, Thigpen BD, Bofill JA, Cushman J, May WL, Martin JN Jr. Obstetric implications of antepartum corticosteroid therapy for HELLP syndrome. *Obstet Gynecol*. 2004;104(5 Pt 1):1011-4.
12. Vigil-De Gracia P, García-Cáceres E. Dexamethasone in the post-partum treatment of HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;59(3):217-21.
13. Tompkins MJ, Thiagarajah S. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: the benefit of corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(2):304-9.
14. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:8.
15. van Runnard Heimel PJ, Kavelaars A, Heijnen CJ, Peters WH, Huisjes AJ, Franx A, et al. HELLP syndrome is associated with an increased inflammatory response, which may be inhibited by administration of prednisolone. *Hypertens Pregnancy* 2008;27(3):253-65.
16. 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;60(1):57-70.
17. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004;103(5 Pt 1):981-91.
18. Fonseca JE, Méndez F, Cataño C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(5):1591-8.
19. Magann EF, Martin JN Jr. Critical care of HELLP syndrome with corticosteroids. *Am J Perinatol* 2000;183:1-22.
20. Matchaba P, Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD002076.
21. Martin JN Jr, Thigpen BD, Rose CH, Cushman J, Moore A, May WL. Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(3):830-4.
22. Magann EF, Perry KG Jr, Meydrech EF, Harris RL, Chauhan SP, Martin JN Jr. Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(4):1154-8.