

# HELLP Sendromlu Hastaların Tedavisinde Postpartum Kortikosteroid Kullanımının Etkileri

Bünyamin BÖREKÇİ<sup>1</sup>, Zehra BEBEK<sup>2</sup>, Metin İNGEÇ<sup>1</sup>, Sedat KADANALI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Atatürk University, Erzurum, Turkey

<sup>2</sup>Erzincan State Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Erzincan, Turkey

Received 30 December 2007; received in revised form 25 February 2008; accepted 02 March 2008;

published online 12 June 2008

## Abstract

### Effects of Postpartum Corticosteroids in Patients with HELLP Syndrome

**Objective:** In this study, we aimed to investigate and compare clinical and laboratory effects of dexamethasone and betamethasone and standard therapy on patients with postpartum HELLP syndrome.

**Materials and Methods:** Sixty patients were included to this study all of whom were diagnosed of HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. Patients were evaluated prospectively within three groups, each consisting of 20 women selected randomly. To the first group dexamethasone, to the second group betamethasone is administered. At the same time 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups were administered MgSO<sub>4</sub> infusion. Third group was only administered standart MgSO<sub>4</sub> infusion therapy.

**Results:** Clinical was similiar between groups at the start of study. Within the first 42 hours there was no statistically significant difference among the three groups in terms of platelet increasing rate. Exceeding 42 hours platelet increasing rate of dexamethasone group was significantly higher than other groups ( $p < 0.005$ ). In terms of urine output there were no significant difference among the three groups within first 44 hours, however after exceeding 44 hours urine output was higher in betamethasone group than other two groups. Among the three groups there were no statistically significant difference in terms of AST, ALT, LDH decreasing rates, MAP values. In terms of major complications such as postpartum bleeding, eclampsia, acute renal failure there were no significant difference among the three groups, just as in the time length of hospital staying.

**Discussion:** Based on these findings, from laboratory parameters, dexamethasone administration has a positive effect on platelet increasing rate and from clinical parameters, betamethasone administration has a positive effect on urinary output. However in this study, question of whether dexamethasone or betamethasone should be the agent of choice in HELLP syndrome patients has not been answered clearly, thus we suppose that there is need for further studies in this subject.

**Keywords:** HELLP syndrome, corticosteroids, post-partum

## Özet

**Amaç:** Bu çalışmada, postpartum HELLP sendromlu hastalarda deksametazon, betametazon ve standart tedaviyi karşılaştırarak klinik ve laboratuvar etkilerini araştırmayı amaçladık.

**Materyal ve Metot:** HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: hemoliz, karaciğer enzim yükselmesi ve düşük trombosit sayısı) sendromu tanısı konulan 60 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar prospektif, randomize olarak yirmişer kişilik üç grup olarak değerlendirildi. Birinci gruba deksametazon, ikinci gruba betametazon tatbik edilmiştir. Her iki gruba aynı zamanda eklamptik konvülsiyon profilaksisi için standart tedavi olarak MgSO<sub>4</sub> infüzyonu verilmiştir. Üçüncü gruba ise sadece standart tedavi olan MgSO<sub>4</sub> infüzyonu yapılmıştır.

**Sonuçlar:** Hastaların çalışma öncesi belirlenen klinik özellikleri her iki grupta benzerdi. Trombosit yükselme hızında 42. saate kadar üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Kırk ikinci saatten itibaren deksametazon grubundaki trombosit yükselme hızında diğer gruplara oranla istatistiksel açıdan anlamlı artış saptandı ( $p < 0.005$ ). İdrar atımında da 44. saate kadar üç grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiş olup, 44. saatten sonra betametazon grubunda diğer iki gru-

**Corresponding Author:** Dr. Bünyamin Börekçi

Üniversite Lojmanları 6. Blok, No: 9,

25100 Erzurum, Türkiye

**Phone** : +90 442 316 63 33-2286

**GSM** : +90 532 457 95 19

**E-mail** : borekcib@gmail.com

ba oranla idrar atımında artış saptanmıştır. Bunun dışında AST, ALT, LDH düşüş hızlarında MAP değerlerindeki değişimde anlamlı bir farka rastlanmadı. Postpartum kanama, eklampsi, akut böbrek yetmezliği ve enfeksiyon gelişimi gibi maternal önemli komplikasyonlar açısından üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Hastanede kalış süresi açısından da üç grup arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi.

**Tartışma:** Bu bulgulara dayanarak, HELLP sendromlu hastalara deksametazon verilmesi laboratuvar parametrelerinden trombosit sayısı üzerine, betametazon verilmesi ise klinik parametrelerden idrar atımı üzerine olumlu etkilere sahiptir. Ancak HELLP sendromlu hastalarda deksametazon mu verilmeli, yoksa betametazon mu verilmeli sorusunun cevabı mevcut çalışmada net olarak belirlenememiş olup, daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar sözcükler:** HELLP sendromu, kortikosteroid, postpartum

## Giriş

Preeklampsinin şiddetli bir formu olan HELLP sendromu, hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı ile karakterizedir (1). HELLP sendromlu hastalarda DİK, akut böbrek yetmezliği, erişkin respiratuvar distres sendromu (ARDS), karaciğer rüptürü ve kardiyopulmoner yetmezlik gibi birçok komplikasyon gelişmektedir (2-4).

Fetal akciğer matüritesini hızlandırmak için kullanılan kortikosteroid tedavisinin, HELLP sendromlu hastaların bir bölümünde maternal biyokimyasal değerleri ve klinik tabloyu düzelttiği gözlenmiştir (5). Yapılan retrospektif ve prospektif çalışmalarda da HELLP sendromu tedavisinde yüksek doz kortikosteroid uygulamasının faydalı etkilerinin olduğu belirlenmiştir (6-11). Bu tedavinin maternal açıdan en olumlu etkileri; trombosit sayısında artış, karaciğer enzimlerinde düşme ve hastanede kalış süresinin daha kısa olmasıdır. Fetal açıdan en olumlu etkisi ise, kortikosteroid kullanılan hastalarda fetal ağırlığın daha fazla olmasıdır (12). Ancak, prospektif, randomize çalışma sayısının azlığı nedeniyle HELLP sendromunda standart tedaviye glukokortikoidlerin eklenmesinin ortaya çıkaracağı sonuçlar hakkında tam bir fikir birliğine varılamamıştır (12,13).

Prospektif, randomize ve kontrollü olarak yaptığımız çalışmamızda amacımız, postpartum dönemde HELLP sendromu tespit edilen hastalarda standart tedavisi ile deksametazon ya da betametazon ilavesinin, hastaların klinik ve laboratuvar değerlerine yaptıkları etkileri araştırmaktır.

## Materyal ve Metot

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Aralık 2005 ile Mart 2007 tarihleri arasında, postpartum HELLP sendromu tanısıyla yatırılan 60 hasta çalışmaya alındı.

HELLP sendromu tanısı Mississippi sınıflamasına göre konuldu (14);

- 1- Hemoliz (artan LDH serum konsantrasyonu, azalan hematokrit düzeyi)
- 2- Trombositopeni: 

≤50 000	sınıf 1
50 000-100 000	sınıf 2
101 000-150 000	sınıf 3
- 3- Hepatik disfonksiyon (AST, ALT, LDH'nin artan konsantrasyonları)

4- Ağır preeklampsi ve eklampsiyi destekleyen diğer klinik ve laboratuvar bulgular.

Çalışmaya sınıf 1 ve sınıf 2 HELLP sendromlu hastalar dahil edildi. Önceden bilinen renal, hepatik, hematolojik, malign veya enfeksiyöz hastalığı olanlar, insülin tedavisine ihtiyaç duyulan diabetes mellituslu hastalar, son yedi gün içinde maternal bir hastalıktan dolayı veya fetal akciğer matürasyonu için oral veya parenteral kortikosteroid tedavisi gören hastalar ile koryoamniyonit tespit edilen hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma prospektif olarak yapıldı ve hastalar randomize olarak yirmişer kişilik üç gruba ayrıldı. Birinci gruba, 10 mg deksametazon intravenöz olarak 12 saat arayla üç kez olmak üzere toplam 30 mg dozunda, ikinci gruba 12 mg betametazon asetat ve betametazon sodyum fosfat kombinasyonu (celestone chronodose ampul) intramüsküler olarak 24 saat arayla iki kez olmak üzere toplam 24 mg dozunda uygulandı. Bu iki gruba aynı zamanda eklampitik konvülsiyon profilaksisi için standart tedavi olan 4.5 g yükleme dozunu takiben 2 g/saat dozunda postpartum 48 saat boyunca MgSO<sub>4</sub> infüzyonu verildi. Üçüncü gruba ise sadece standart tedavi olan MgSO<sub>4</sub> infüzyonu yapıldı.

Tansiyon arteriyeli ≥180/110 mmHg olarak tespit edilen hastalara sublingual nifedipin (10 mg) uygulandı. Antihipertansif tedavinin oral yoldan idamesi için alfa metildopa 250 mg (t.i.d.) oral olarak başlandı, sebat eden 160 mmHg veya üzerindeki sistolik basıncı ve/veya 105 mmHg üzerindeki diyastolik basıncı durumlarda maksimum doz olan 500 mg'a (q.i.d.) kadar çıkıldı.

Tedavinin ilk 48 saati süresince hematokrit ve trombosit düzeyleri 6 saatte bir; LDH, AST ve ALT seviyeleri 12 saatte bir kontrol edildi. Hastaların arteriyel kan basınçları monitörize edildi ve idrar çıkış miktarları takip edildi. Ortalama arteriyel basınç (MAP): (2 x diyastolik kan basıncı + sistolik kan basıncı)/3 formülüyle hesaplandı.

## Sonuçlar

Çalışmaya dahil edilen hasta grupları, demografik özellikler açısından incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1). Serum AST, ALT, LDH ve MAP seviyeleri gruplar arasında farklılık göstermedi (Şekil 1-4). Hastanede kalış süreleri de tüm gruplarda benzerdi (Şekil 5).

**Tablo 1.** Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve başvuru değerleri

	Deksametazon	Betametazon	Kontrol	p
Yaş (yıl)	29.9±6.9	28.8±6.6	28.5±7.4	>0.05
Gestasyonel yaş (hafta)	31.2±4.8	33.8±4.7	32.4±4.9	
Primipar	5 (%25)	9 (%45)	8 (%40)	
ALT (U/L)	369±701	290±237	254±245	
AST (U/L)	517±870	480±300	369±348	
LDH (U/L)	3376±3316	2654±2800	2589±1754	
Trombosit (n/mm <sup>3</sup> )	75 300±21 379	64 050±24 789	68 300±24 913	
Ortalama arteriyel kan basıncı (mmHg)	115±13	111±10	109±7	

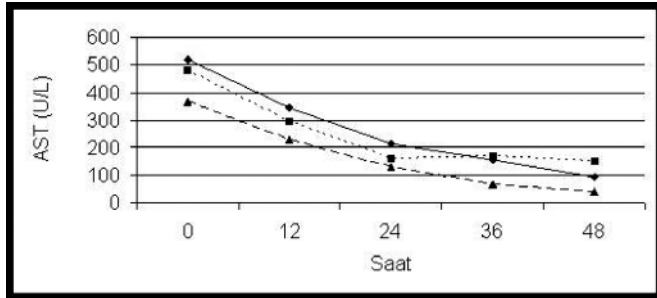
Trombosit seviyelerinin 48 saatlik periyottaki değişimi açısından değerlendirme yapıldığında, deksametazon verilen hastalarda trombosit seviyelerindeki yükselme 42. saatten sonra diğer gruplara göre daha hızlı idi ( $p<0.005$ ) (Şekil 6). İdrar atılım miktarlarındaki değişim incelendiğinde, betametazon grubunda 44. saatten itibaren idrar atımında anlamlı bir artış tespit edildi (Şekil 7). Gruplar arasında postpartum kanama, eklampsi, akut böbrek yetmezliği ve enfeksiyon gelişimi gibi maternal majör komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

## Tartışma

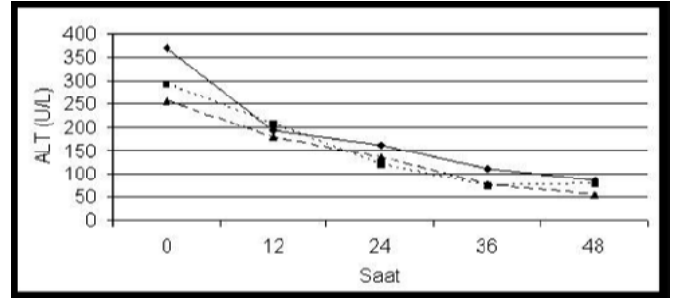
HELLP sendromunun fizyopatolojik gelişimi kesin olarak açıklanamamış olmasının yanı sıra, takip ve tedavisi açısından da fikir birliği sağlanamamıştır (15). HELLP sendromlu hastaların takibinde kullanılabilecek en uygun parametrele-

rin, maternal trombosit sayısı ve LDH seviyelerinin olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, hastanın klinik açıdan iyileşme göstergesi olarak arteriyel tansiyonun stabil hale gelmesi ve idrar atımındaki artışın kullanılabileceği önerilmektedir (4).

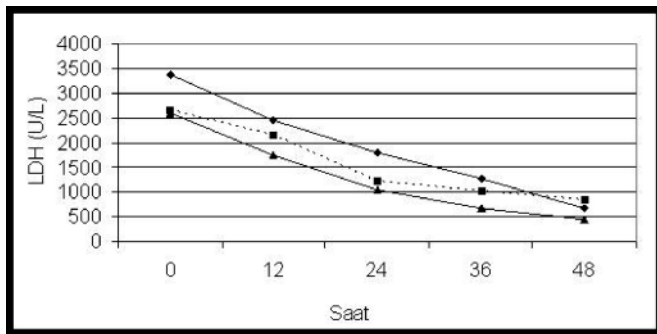
Bahsedilen kriterler kullanılarak yapılan çalışmalar irdelendiğinde, öncelikle deksametazonla yapılan çalışmaların ağırlıkta olduğu dikkati çekmektedir. Ülkemizden Yalçın ve arkadaşları, postpartum HELLP sendromlu hastalarda yaptıkları çalışmada, deksametazon verilen hastalarda MAP'ta 28. saatte düşme, idrar atımında 36. saatte yükselme, AST seviyesinde 40. saatte düşme, trombosit sayısında 20. saatte anlamlı bir yükselme tespit etmişlerdir (10). Yine ülkemizden Varol ve arkadaşlarının, postpartum HELLP sendromlu hastalarda yapmış olduğu benzer çalışmada da, deksametazon verilenlerde kontrol grubuna göre trombosit sayısında yükselme;



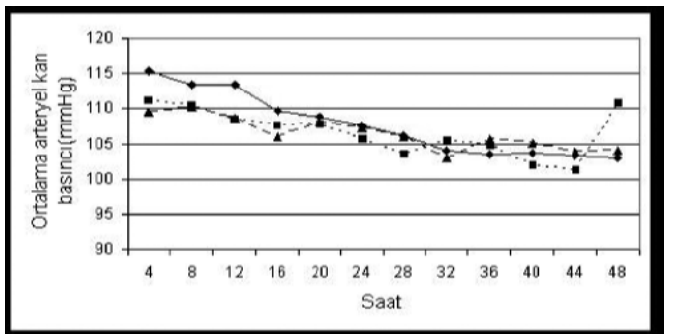
**Şekil 1.** Tedavi gruplarının AST düzeyleri (— deksametazon, ..... betametazon, ----- standart tedavi).



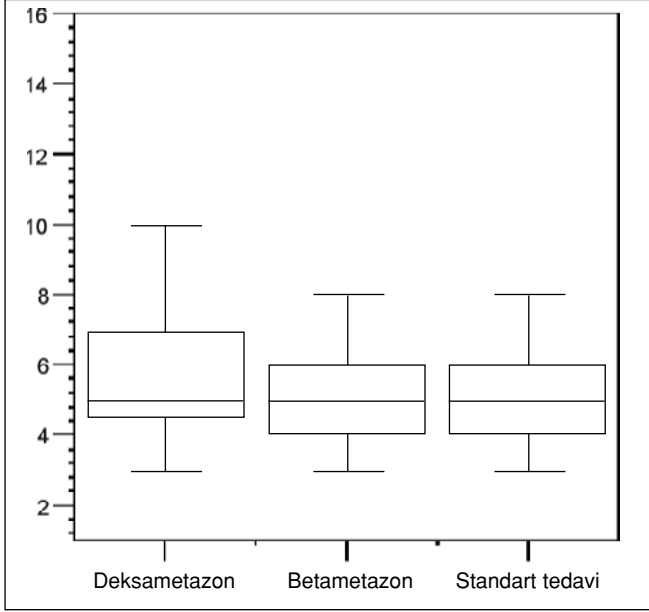
**Şekil 2.** Tedavi gruplarının ALT düzeyleri (— deksametazon, ..... betametazon, ----- standart tedavi).



**Şekil 3.** Tedavi gruplarının LDH düzeyleri (— deksametazon, ..... betametazon, ----- standart tedavi).



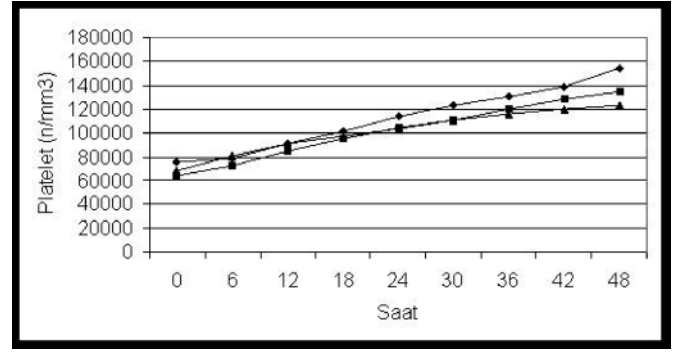
**Şekil 4.** Tedavi gruplarının ilk 48 saatteki kan basıncı (MAP) düzeyleri (— deksametazon, ..... betametazon, ----- standart tedavi).



Şekil 5. Hasta gruplarına göre hastanede yatış süresi ( $p > 0.05$ ).

AST, ALT ve LDH seviyelerinde azalma belirgin iken, MAP değerleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (16). Her iki çalışmada da, steroid verilen hastalarda hastanede kalış süresinin kontrol grubuna göre daha kısa olduğu vurgulanmaktadır. Postpartum deksametazon tedavisi uygulanan başka bir çalışmada, uygulamadan 30 saat sonra trombosit sayısında anlamlı bir yükselme olduğu; LDH, AST ve ALT seviyelerinde ise ilk 72 saat içinde önemli bir düşüş saptandığı belirtilmektedir. Aynı çalışmada, idrar atım miktarı, MAP değerleri, postpartum kanama, enfeksiyon, ke-si yeri enfeksiyonu açısından iki grup arasında yine anlamlı bir fark bulunmadığı vurgulanmaktadır (8).

Postpartum HELLP sendromlu hastalarda deksametazon ve betametazonun etkilerini karşılaştıran İşler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, HELLP sendromunda klinik iyileşme kriteri olarak kabul edilen MAP değerindeki düşmenin deksametazon verilen hastalarda betametazon verilenlere göre daha hızlı olduğu; idrar atımı, trombosit seviyesindeki yükselme, AST, ALT ve LDH düzeylerindeki azalmanın ise iki grup arasında benzer olduğu rapor edilmektedir. Antihipertansif tedavi, betametazon uygulanan grupta daha fazla sayıda hastada kullanılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda HELLP sendromlu hastalarda deksametazon uygulamasının betametazona göre daha etkili olduğu ifade edilmektedir (11). Fonseca ve arkadaşlarının, 132 HELLP sendromlu hastada (60'ı gebe, 72'si postpartum) 3 doz deksametazon vererek yaptıkları placebo kontrollü, çift kör çalışmada, kortikosteroid kullanımının HELLP sendromunun klinik ve laboratuvar değerleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı vurgulanmaktadır (17). Mould ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada da, benzer şekilde steroid tedavisinin bir farklılık oluşturmadığı belirtilmektedir (18).



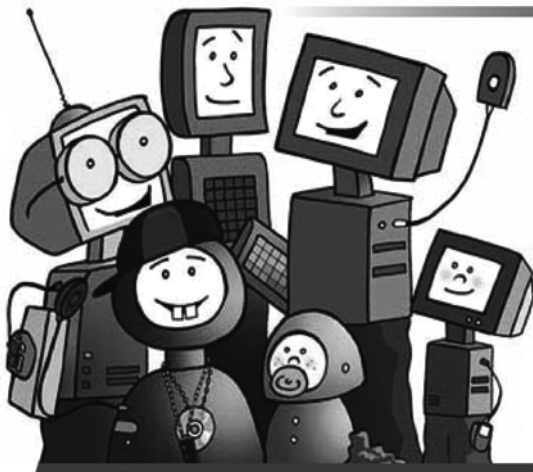
Şekil 6. Tedavi gruplarının trombosit sayıları (— deksametazon, ..... betametazon, ----- standart tedavi).

Günümüze kadar yapılan çalışmaların birçoğunda, HELLP sendromlu hastalar ya deksametazon-standart tedavi ya da deksametazon-betametazon tedavisi açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda ise, postpartum HELLP sendromlu hastalar deksametazon, betametazon ve standart tedavi gruplarına ayrı ayrı karşılaştırıldı. Gruplar arasında AST, ALT ve LDH seviyelerindeki azalma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Trombosit seviyesi, tedavi sonrası 42. saate kadar gruplar arasında benzerlik gösterirken, 42. saatten itibaren deksametazon grubundaki trombosit seviyesinde yükselme diğer gruplara göre belirgin bir şekilde daha fazla idi. İdrar atım miktarı da tedavi sonrası 44. saate kadar üç grup arasında benzerlik gösterirken, bu saatten sonra betametazon grubunda idrar atımı diğer iki gruba oranla daha fazla idi. MAP değerleri açısından ise üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Postpartum kanama, eklampsi, DİK, akut böbrek yetmezliği ve enfeksiyon gelişimi gibi maternal majör komplikasyonlar açısından gruplar arasında farklılık izlenmedi. Hastanede kalış süresi de tüm gruplarda benzerdi. Deksametazon uygulanan hastalarda tespit ettiğimiz trombosit sayısındaki 42. saatten sonra meydana gelen anlamlı artış, Vigil-De Gracia ve arkadaşlarının (8) yaptığı çalışmayla (30. saatten itibaren artış) benzerlik göstermektedir. Deksametazon ile betametazon grubunun uygulamasını karşılaştırdığı Isler ve arkadaşlarının çalışmasında, deksametazon tedavisinde MAP değerlerinde anlamlı bir azalma saptanırken (11), bizim çalışmamızda MAP değerlerinde anlamlı bir fark ortaya çıkmadı. Bununla birlikte, çalışmamızda betametazon grubunda idrar atımında 44. saatten itibaren anlamlı bir artış tespit edildi.

Sonuç olarak, HELLP sendromlu hastalarda postpartum kortikosteroid verilmesi, laboratuvar parametrelerinden trombosit sayısında yükselme, klinik parametrelerden idrar atımında artış yapması açısından olumlu etkilere sahiptir; ancak majör maternal morbidite ve mortalite yönünden yararlı etkileri henüz hiçbir çalışmayla desteklenmemiştir. HELLP sendromlu hastalarda deksametazon ya da betametazon tedavilerinden hangisinin daha olumlu etkiye sahip olduğunu cevaplandırabilmek için daha geniş kapsamlı ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Pritchard J, Weisman R, Ratnoff O et al. Intravascular haemolysis, thrombocytopenia and other haematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *New England Journal of Medicine* 1954;250:89-98.
2. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A et al. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets HELLP syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;169:1000-6.
3. Weinstein L. Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia. *Obstetrics and Gynecology* 1985;66:657-60.
4. Martin JN Jr, Blake PG, Perry KG et al. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1991;164:1500-9.
5. Thiagarajah S, Bourgeois FJ, Harbert Gin Jr et al. Thrombocytopenia in preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1984;150:1-7.
6. Magann EF, Perry KG, Meydrecht EF et al. Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994;171(4):1154-8.
7. Magann EF, Bass D, Chauhan SP et al. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994;171:1148-53.
8. Vigil-De Gracia P, Garcia-Caceres E. Dexamethasone in the post-partum treatment of HELLP syndrome. *International Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997;59:217-21.
9. Kadanali S, Kucukozkan T, Bukan B. Helpful effect of high-dose corticosteroid use on Hellp syndrome. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1997;11:55-8.
10. Yalcin OT, Sener T, Hassa H. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. *International Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998;61:141-8.
11. Isler C, Barrilleaux P, Magann E. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count) syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001;184(7):1332-7.
12. Matchaba P, Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Review*. 2004;(1):CD002076.
13. Cunningham FG, Gant NF, Kenneth JL. Hypertensive disorders in pregnancy. *Williams Obstetrics* 21<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill; 2001;567-618.
14. Martin JN Jr, Rinehart B, May WL et al. The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1373-84.
15. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000-6.
16. Varol F, Aydin T, Gucer F. HELLP syndrome and postpartum corticosteroids. *Int J Gynecol Obstet* 2001;73:157-9.
17. Fonseca J, Mendez F, Catano C. 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;193:1591-8.
18. Mould S, Paruk F, Moodley J. High-dose dexamethasone in the treatment of HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 2006;93:140-1.



**Online manuscript  
submissions  
and peer review  
(JournalAgent)**

Available at  
**J Turkish German Gynecol Assoc**  
**www.jtgga.org**

[www.journalagent.com](http://www.journalagent.com)