

Bölüm 15

GEBELİKTE AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ VE TROMBOTİK MİKROANJİOPATİLERE YAKLAŞIM

Özlem KAYACIK GÜNDAY¹

Giriş

Gebelik sırasında veya sonrasında ortaya çıkan akut böbrek yetmezliği (ABY), nadir görülen ancak üstesinden gelinmesi gereken, ciddi bir halk sağlığı sorunudur ve maternal- fetal mortalitenin de önemli bir nedenidir(1). Genellikle uzun hastanede kalış süreleri, renal replasman tedavisi (RRT) ve yoğun bakım ihtiyacı gerektirir. Ayrıca uzun dönemde, kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkilidir(2). Hindistan’ da yapılan bir çalışmada tüm obstetrik ABY vakalarının %60’ ından, postpartum ABY’ nin sorumlu olduğu bildirilmiştir; ancak gerçek insidansını tahmin etmek zordur(3). RRT gerektiren postpartum ABY insidansı, 1:20000 olarak bildirilmiştir(4). Bu düşük insidans, yeterince araştırılmamış olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca anne yaşının artması ile beraber postpartum ABY insidansında artma beklenebilir(5).

Çoğu hastada böbrek hastalığı öyküsü yoktur ve önceden tahmini zor, akut bir tablo olarak ortaya çıkar. Gelişmekte olan ülkelerde obstetrik bakımın iyileşmesi ile insidansı azalırken, son yıllarda, artan anne yaşı ve üremeye yardımcı tedavi yöntemleri sonrası gebeliklerin artması nedeniyle, gelişmiş ülkelerde, insidansı artmıştır(1). Klinisyenlerin, özellikle postpartum dönemde, tüm hastaların renal fonksiyonlarını dikkatle gözlemeleri ve şüpheli durumlarda, hızlı tanı ve tedavinin yapılması, bu istenmeyen ciddi sekellerin gelişmesini önleyebilir. Aynı zamanda, gebelikteki renal fizyolojik adaptasyonların bilinmesi de, gebelikte böbrek yetmezliğinin erken teşhisi ve hızlı agresif tedavisi için esastır.

Gebelik Sırasında Renal Fizyolojik Adaptasyon

Gebeliğe adaptasyon sırasında, böbrekler temel bir rol oynar ve böbrek fonksiyonlarında bazı fizyolojik değişiklikler meydana gelir(6). Bunlar, anatomik değişiklikler, renal hemodinamik adaptasyon, glomerüler fonksiyonel adaptasyon, tübüler fonksiyonel adaptasyon olarak sıralanabilir.

¹ Dr .Öğr. Üyesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı, kayacikozlem@yahoo.com.tr,

Gebelik sırasında renal anatomik değişiklikler:

- 1) Böbreğin uzunluğu 1 ila 1.5 cm artar.
- 2) Vasküler ve interstisyel boşluklardaki değişiklikler sonucu böbreğin hacmi %30 kadar artar.
- 3) Gebelikte uterusun üriner trakta basısı ve progesterona bağlı düz kas relaksasyonu nedeniyle pelvikaliektazi ve hidronefroz gelişebilir(7). Bu durum idrar yolu enfeksiyonlarına yatkınlık yaratır ve ihmal edilen vakalarda, septik şok hatta ABY ile sonuçlanabilir.

Gebelik sırasında renal fizyolojik değişiklikler:

- 1) Kan hacminde artış, sistemik vasküler dirençte azalma ve kardiyak debide artış; Glomerüler filtrasyon hızı (GFR), %40 ila %60 arasında ve böbrek kan akışı %80 oranında artar. Bu değişiklikler üçüncü trimesterin ortasına kadar devam ederken, kreatinin üretimi değişmeden kalır.
- 2) Total vücut sıvısı, 6 ila 8 L artar; bunun 4 ila 6 L kadarı ekstraselüler sıvı artışıdır ve gebelikte gelişen ödemden sorumludur(8). Bu hacim genişlemesi, renin-aldosteron-anjiyotensin sisteminin aktivasyonuna bağlıdır. Ortalama olarak 950 mmol' e kadar kümülatif sodyum tutulması vardır(9). Ayrıca korpus luteum tarafından üretilen 6 kDa' lık bir peptid olan relaxin, renal kan akımında, GFR' de ve solut klirensinde artışa katkıda bulunur.

Gestasyonel fizyolojik değişikliklerin laboratuvar parametrelerine etkisi şu şekilde özetlenebilir:

Renal klirensteki artış, dolaşımdaki kreatinin, üre ve ürik asit düzeylerinde fizyolojik bir azalmaya yol açar. Gebelik sırasında ortalama serum kreatinin seviyesi 0,5 ila 0,6 mg/ dL' dir ve kan üre nitrojen seviyesi yaklaşık 8 ila 10 mg/ dL' ye düşer. Gebelik sırasında, normal aralıkta olmasına rağmen, serum kreatinin düzeyinde 1.0 mg/ dL' ye kadar cüzi bir artışta bile, böbrek yetmezliğinden şüphe edilmelidir.

Üçüncü trimesterde, tübüler reabsorpsiyon veriminin azalması ve filtrasyon yükündeki artış sonucu, protein atılımında her 24 saatte bir, 180 ila 250 mg' a kadar bir artış görülür. Gebelik sırasında, normal protein atılımı 24 saatlik idrarda, toplamda, 260 mg' dan daha az olmalıdır ve idrar ölçüm çubuğunda 1+ protein anormal kabul edilir(10). Bir çalışmada, gestasyonel hipertansiyonu olan hastalarda, ürikasitin, preeklampsi varlığı ve şiddetini predikte ettiği gösterilmiştir(11).

Bir diğer fizyolojik değişiklik ise, hafif respiratuvar alkalozla bağlı, renal kompensatuar bikarbonat ekskresyonunda artış olmasıdır. Metabolik asidoz tedavisi sırasında, bu durumun dikkate alınması gerekir(12).

Yukarıda tarif edilen bu fizyolojik değişiklikler nedeniyle, gebelikte ABY' nin erken tanınmasında zorluklar vardır ve literatürde tartışılmaya devam etmektedir. Klinisyenler için, 24 saatlik idrar kreatinin klirensi, gebelikte böbrek fonksiyonunu ölçmek için en geçerli yöntem olarak kabul edilir(6). Ancak hastalar için, 24 saatlik idrarı toplamada zorluk ve eksik toplama ihtimali nedeniyle, spot protein/kreatinin oranı, pekçok çalışmada da güvenilirliği doğrulandığından, gebelikte proteinüriyi ölçmek için tercih edilen test olarak, kabul edilmiştir(13). Yine albümin/ kreatinin oranı da, sıklıkla kullanılmaktadır(14).

Postpartum ABY

ABY, böbrek fonksiyonlarının ani kaybını ifade eder ve genellikle reversibldir(15). Postpartum dönemde, ABY tanı kriterleri şunlardır: 1) 2012 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)' a göre (16) akut reanal hasar bulgularının oluşması: renal fonksiyonların 48 saat içinde ani olarak azalmasına işaret eden, serum kreatinin > 0,3 mg/ dl ($\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$) olması, serum kreatininde en az % 50 artış olması (başlangıç değerinin 1.5 katı) veya idrar çıkış hacminin, 6 satten uzun süre 0,5 ml/ kg/ saatten az olması; 2) doğumdan sonra 6 haftaya kadar ortaya çıkan ABY; 3) gebelik öncesi ve sırasında renal fonksiyonların normal olması(15). Ancak gebelik döneminde artan renal kan akımı ve glomerüler hiperfiltrasyon sonucu daha düşük serum kreatinin düzeyi gözleendiği için, gebe olmayan bir kadın için normal kabul edilen değerler, gebelik sırası ve erken postpartum dönemde anormal olabilir(17). Renal fonksiyonel değişiklikler, doğumdan 12 hafta sonrasına kadar devam eder. Normal plazma kreatinin değeri, 44 $\mu\text{mol/L}$ ' ye kadar düşer. Bu nedenle, gebelikte, 70.72 $\mu\text{mol/L}$ üzerindeki herhangi bir değer anormal kabul edilmelidir(17). Ayrıca bu durum nedeniyle, bazı vakalarda erken ve doğru tanı gecikebilir(18).

Postpartum ABY' nin en yaygın nedenleri, gelişmiş ülkelerde, preeklampsi gibi gebeliğin hipertansif bozuklukları ve trombotik mikroangiopati durumları iken(1), gelişmekte olan ülkelerde, doğum sonu kanama ve enfeksiyonlar öne çıkmaktadır(19).

Gebelikle İlişkili Akut Böbrek Yetmezliği

Gebelikle ilişkili akut böbrek yetmezliğinin (Pr- ABY) etiyojisi çok farklı ve çeşitlidir. Burdaki ABY nedenleri de, gebe olmayan popülasyondakine benzer şekilde kategorize edilebilir: 1) prerenal (fonksiyonel) nedenler; 2) intrarenal nedenler; 3) postrenal nedenler (Bknz: Şekil 1).

Pr- ABY' nin prerenal nedenleri içinde, ciddi hipovolemik şoka neden olan, dehidratasyon (şiddetli hiperemezis gravidarum vb) ve ciddi hemoraji (ablasyo

plasenta, plasenta previa, uterin atoni kanamaları, uterin laserasyon, uterin perforasyon) durumları ve çok daha nadiren konjestif kalp yetmezliği ve şiddetli septik pyelonefrit sayılabilir(20).

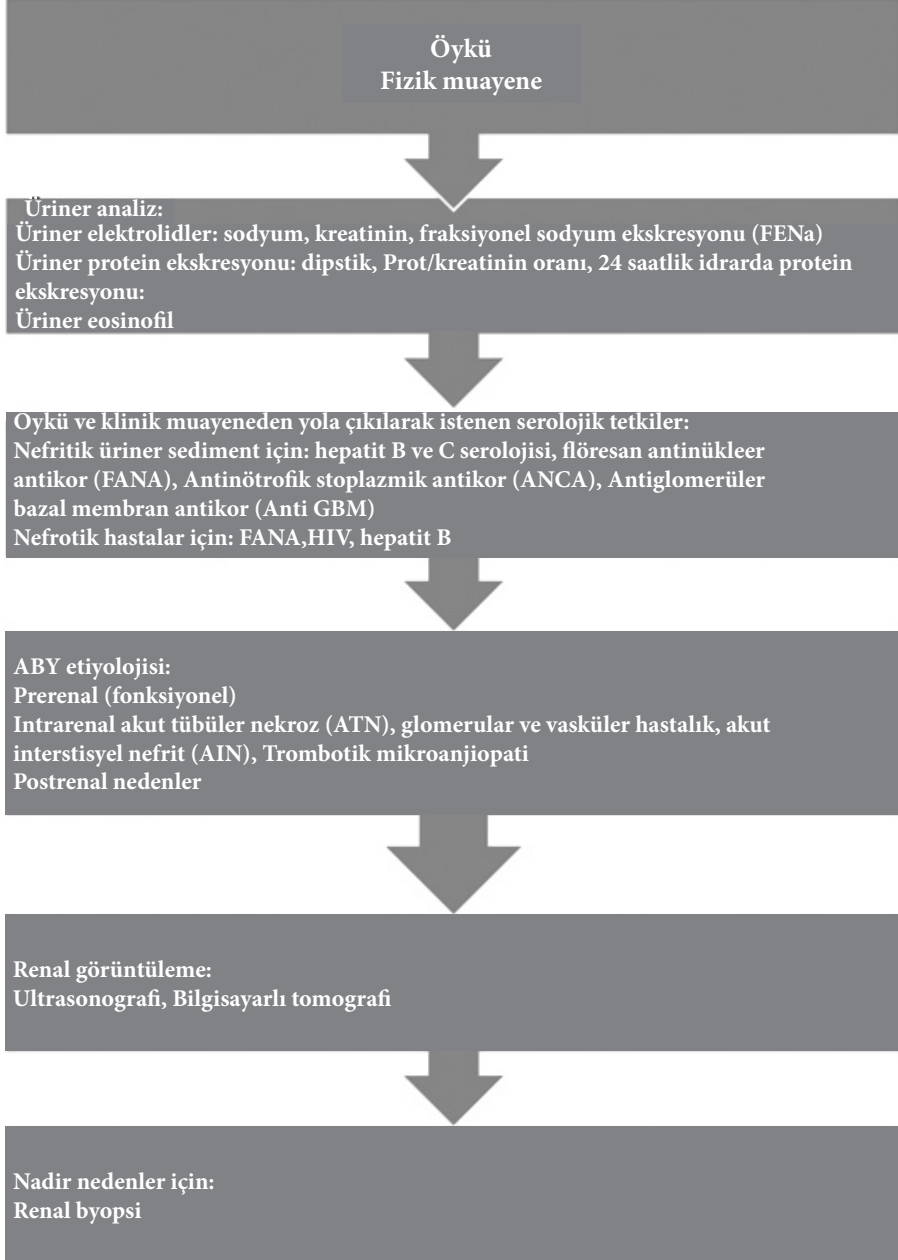
Gebelikte nadir, fakat potansiyel olarak irreversibl bir intrarenal ABY nedeni, ablasyo plasenta gibi ciddi obstetrik acil durumlardan sonra bildirilen akut kortikal nekrozdur (AKN). Burdaki AKN' nin kesin patogenezi belirsiz olmakla beraber, gebelikteki hiperkoagülabilitenin, interlobüler ve afferent arteriollerde intravasküler tromboza ve böbrek byopsilerinde tespit edilen yamalı veya difüz AKN' ye yolaçtığı düşünülmektedir(21). Pr- ABY' nin ortaya çıkma zamanı önemlidir. Peripartum bakımın iyileştirildiği ve küretajın yasal olduğu gelişmiş ülkelerde, septik düşüklere sonra veya hiperemesis gravidaruma bağlı prerenal azotemi nedeniyle oluşan ABY, çok daha nadir görülürken(1), invitro fertilizasyon gebeliklerinde sıklıkla oluşan preeklampsi/ hemoliz, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ve düşük trombosit (HELLP) Sendromu gibi üçüncü trimester komplikasyonları sonrası gelişen ABY ise daha siktir(6). Burdaki etkenlerin ABY' ye yolaçma mekanizmaları farklıdır; bunlar içinde, preeklampsi; HELLP Sendromu; trombotik mikroanjyopatiler: trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve atipik hemolitik üremik sendrom (aHUS); gebeliğin akut yağlı karaciğeri (AFLP); ablasyo plasenta gibi nedenlerle oluşan şiddetli kanama; puerperal sepsis sayılabilir(1). Bazı vakalarda, bu sayılan etiolojilerin hiçbiri için kesin ayırıcı tanı yapılamadığı durumlarda, böbrek byopsisi planlanabilir; ancak üçüncü trimesterde, işleme bağlı yüksek risk nedeniyle kontrendikedir(22).

Preeklampsi, şiddetli değilse ve HELLP Sendromu ile ilişkili olmadığı sürece, normal bir gebeliğe kıyasla renal kan akımında ve glomerüler filtrasyon hızında %30 ila %40' lık bir azalma olmasına rağmen, preeklampsi nedeniyle, Pr-ABY nadir olarak ortaya çıkar (% 1) (23). Klinik pratikte, preeklampsi/ HELLP Sendromu vakalarının, TTP/ aHÜS ve lupus nefriti gibi diğer nedenlerden ayırt edilmesi, örtüşen klinik ve laboratuvar parametreleri nedeniyle zordur; ancak bu ayırım önemlidir(24).

Diğer nadir nedenler, gebelikle ilişkili amniyotik sıvı embolisi, pulmoner emboli gebelikle ilişkisi olmayan, de novo glomerüler hastalıklar ve akut interstisyel nefrit olarak sayılabilir(20).

Gebelikte postrenal ABY nedenleri nadirdir. Gebelerin %90' ında fizyolojik hidronefroz ortaya çıkar ve bazen üreteral kateter ile drenaj sağlanması gerekebilir. Mesane ve üreter yaralanmaları da diğer nadir nedenlerdendir ve genellikle, acil sezeryan sırasında, ektopik böbrek, üreter duplikasyonu gibi değişmiş üreter anatomisine sahip kadınlarda iatrojenik olarak oluşur (25).

Pr- ABY' nin, uzun dönem sonuçları belirsizliğini korumaktadır. Şiddetli ABY gelişen kadınların % 4 ila 9' u, 4-6 ay diyalize bağımlı kalmıştır(18). Son dönem böbrek hastalığına ilerleme oranı ise, genel olarak % 1,5 ile 2,5 arasında değişmektedir(26).



Şekil 1: Gebelikle ilişkili akut böbrek yetmezliği (Pr- ABY) için yönetim algoritması**

Gebelikte Trombotik Mikroanjiopatiler

Trombotik mikroanjiyopatiler (TMA), arteriyollerde ve kapillerlerde yaygın trombus oluşumu ile karakterize, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve end- organ hasarı ile karakterize bir grup heterojen bozukluktur (27). TMA lerin, gebelik sırasında, en sık iki nedeni, preeklampsi ve HELLP Sendromu' dur. 2013' te, Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Koleji' nin (ACOG), preeklampsi için tanı kriterlerini revize etmesi sonrası, özellikle, şiddetli preeklampsi için, tanı kriterleri içinde, proteinürinin bulunması gerekli değildir. Şiddetli preeklampsi sırasında, endotel hasarı ilerledikçe, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeninin yanı sıra, kapiller geçirgenlik artışı ile beraber, pulmoner ödem tablosu ortaya çıkabilir(24). Preeklampsi sırasında, vasküler endotelial growth faktör eksikliği, hipertansiyon, proteinüri ve renal hasara katkıda bulunabilir. Glomerüller kapiller duvar kalınlaşması ve subendotelial hyalin birikintileri, glomerüller filtrasyon bozukluğuna yolaçar. Proteinüri preeklampsi tanımından çıkarılsa da, primer glomerüler hastalık tanısında ve şiddetli ve süperempoze preeklampside önemli bir rol oynamaya devam etmektedir(28).

Yine ilk kez 1982' de Dr. Louis Weinstein, tarafından tanımlanan HELLP Sendromu' nda da, yüksek karaciğer enzimleri [aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminaz (ALT)' nin normalin üst sınırının iki katından fazla yükselmesi] ve trombositopeninin ($< 100000 /\text{mm}^3$) yanısıra, mikroanjiyopatik hemolitik anemi görülmektedir (29). Günümüzde HELLP vakalarının %15-20' sinin hipertansiyon veya proteinüri olmaksızın meydana geldiği tahmin edilmektedir ve genellikle, hastalarda, bulantı/ kusma, sağ üst kadranda veya epigastrik bölgede karın ağrısı gibi ek belirti ve semptomlar vardır (30). İlk tanımlanan HELLP vakalarında dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) sık bir bulgu değilken, günümüzde, doğum sonu kanama, plasenta dekolmanı veya fetal ölüm durumlarının eşlik etmesiyle oldukça sık rastlanan bir durumdur (31). HELLP Sendromu' na eşlik eden hemoliz tanısı için aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının olması gerekir: 1. Mikroanjiyopatik hemolitik anemiye düşündürülen anormal periferik yayma (örn., şistositler); 2. total bilirubin $> 1,2 \text{ mg/dl}$; 3. laktat dehidrogenaz (LDH) $> 600 \text{ U/L}$; 4. haptoglobin $< 40 \text{ mg/ dl}$ (32). Hemolizin tespit edilmesi, HELLP Sendromu'nu teşhis etmek veya ekarte etmek için gerekli ve önemlidir. Hemoliz olmayan kadınlarda, TMA beklenmez ve böyle durumlarda, ayırıcı tanıda, gebeliğin akut yağlı karaciğeri (AFLP) akla gelmelidir (33). Gebelik sırasında ve doğum sonrasında, en sık neden, HELLP Sendromu veya preeklampsi olsa da (24), nadiren, TTP ve aHUS' a bağlı olarak da TMA gelişebilir. Pekçok klinik ve laboratuvar bulgusu örtüştüğü için, TTP ve aHUS sıklıkla preeklampsi veya HELLP Sendromu ile karıştırılır. Ancak bu noktada ayırıcı tanının acil olarak yapılması gerekir.

Her iki durumda da, tanıda gecikme yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yolaçabilir. Bu komplikasyonlar arasında, ABY, konvülsiyon, stroke, akciğer ödemi, DIC, kan transfüzyonu, yoğun bakım ünitesine kabul ve ölüm sayılabilir (34). Ayrıca, HELLP Sendromu ve preeklampsi hastalarında, gebeliğin sonlandırılması ile beraber, aşikar bir şekilde, klinik iyileşme izlenirken, TTP için plazma değişimi, aHUS içinse, ekulizumab (anti kompleman C5) tedavisi gerekecektir (35). Plazma infüzyonu veya değişimi TTP tedavisinde oldukça etkili olsa da, HUS tedavisinde etkili olmaz. Plazma değişim tedavisine rağmen aHUS hastalarının yaklaşık %80' i, tanıdan sonraki 3 yıl içinde son dönem böbrek hastalığına ilerler(36).

TTP, mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, ilişkili purpura veya kanama, nörolojik anormallikler, ateş ve böbrek fonksiyon bozukluğu (hematüri ve/ veya proteinüri veya yüksek kan üre azotu) beşlisi ile karakterize olmakla beraber, gerçekte, hastaların sadece % 20-30' u, bu klasik beşli ile başvurur. Hematolojik olmayan bulguların tutarsızlığı nedeniyle, mikroanjyopatik hemolitik anemi ve trombositopeninin varlığı, TTP şüphesini artırmalı ve tedaviye başlamak için gecikilmemelidir. Günümüzde, trombositopeni ve mikroanjyopatik hemolitik aneminin varlığı [artmış laktat dehidrojenaz (LDH), azalmış hemoglobin ve haptoglobin ve parçalanması vb.] TTP' nin olası teşhisi için yeterlidir. Ayrıca RRT gerektiren oligürik veya anürik ABY, TTP' nin tipik bir özelliği değildir. Oysa, ayırıcı tanıda en çok karıştırılan, HUS, mikroanjyopatik hemolitik anemi, plazma a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS13) >10 IU/dL ve baskın böbrek hasarı olan trombositopeni kliniği ile tanımlanır. HUS' de, trombositopeni TTP' deki kadar şiddetli olmayabilir ve başvuru anında anemi değişken olabilir (37). TTP ile ilişkili maternal mortalite, plazma değişiminin hemen başlatılmasıyla, % 90' dan, hızlıca, %10' un altına düşürülebilir(38). Bu nedenle ayırıcı tanı vakit kaybedilmeden, hızla yapılmalı ve plazmaferez tedavisine bir an önce başlanmalıdır.

AFLP, 20000 gebelikte 1 görülen, ancak potansiyel olarak ölümcül bir obstetrik acildir: maternal ve neonatal mortalite sırasıyla % 2 ve % 10' dur(39). Maternal ve fetal uzun zincirli 3-hidroksiasil-CoA dehidrojenaz enzimindeki mutasyonlar, karaciğerde, uzun zincirli yağ asitlerinin birikimine ve annede ciddi hepatotoksositeye neden olur(40). Hastada, karaciğer fonksiyon bozukluğu, yüksek bilirubin ve transaminaz, koagülopati, hipoglisemi, laktik asidoz, asit ve ensefalopatiye neden olur. Koagülopati'ye bağlı kanama riskinden dolayı karaciğer byopsisi, tanı için zorunlu değildir. AFLP' li hastaların, %50 ila 75' inde, ABY görülür(41). Bir otopsi serisinde, karaciğer bulgularına benzer şekilde, bazı vakalarda renal tübüller epitelde serbest yağ asidi birikimi bildirilmiştir(42). Preeklampsi ve özellikle HELLP vakalarında olduğu gibi, hastalarda, mide bulantısı, kusma ve epigastrik

acı vardır. Ayrıca AFLP hastalarında sıklıkla sarılık da izlenir. Hipertansiyon ve proteinüri de vakaların %70' inde ortaya çıkar. En kısa zamanda hastanın doğurtulması ve agresif destekleyici tedavi uygulanması önemlidir. Ciddi durumlarda, plazma değişimi ve karaciğer nakli uygulanan vakalar vardır ve AFLP için uzun dönem sonuçları iyi bilinmemektedir(43).

HUS, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve ABY ile karakterizedir. Kanlı diyare öyküsü, tipik HUS tanısı için, önemli bir semptomdur ve hastalığa Shiga toksin üreten Escherichia coli neden olur. Ancak aHUS varlığında da, diyare, bulantı, kusma olabilir (44) ve aHUS vakalarında, akut böbrek hasarı hemen her zaman mevcuttur ve yüksek serum kreatinin, aHUS tanısı için en önemli kriterdir(45). aHUS' ü ortaya çıkaran neden olarak, kompleman aktivasyonunu düzenleyen genlerdeki mutasyonlar ve buna bağlı kontrolsüz kompleman aktivasyonu suçlanmaktadır. Kompleman düzenleyicilere karşı inhibitör antikorlar da tanımlanmıştır (46, 47). HUS tanısı için bu mutasyonların veya kompleman inhibisyon antikorlarının (anti- CFH) tanımlanması gerekli değildir. Yine bazı durumlarda da, aşırı kompleman aktivasyonu tetiklenebilir. Bunlar arasında en önemli nedenler, gebelik, organ nakli, sistemik lupus eritematozus (SLE) veya malignite olarak sayılabilir. Eğer gebelikte veya doğum sonrasında ortaya çıkarsa, gebelikle ilişkili atipik HUS (p-aHUS) olarak adlandırılır. Literatür incelendiğinde, p-aHUS, sıklıkla, preeklampsi, plasenta dekolmanı, fetal ölüm veya doğum sonu kanama gibi obstetrik komplikasyonlar sonrasında ortaya çıkan vaka sunumları şeklindedir. Ancak komplike olmayan doğumlardan sonra da ortaya çıkabilir (48). Hastalığın kliniğinde göze çarpan en belirgin durum, özellikle en çok karıştırılan HELLP Sendromu ve şiddetli preeklampsi ile karşılaştırıldığında, HUS' da, çok daha şiddetli izlenen, akut böbrek hasarını işaret eden laboratuvar bulgularıdır (hiperkreatininemi, oligüri veya anüri) (49). Bu nedenle, özellikle serum kreatinin > 1.1 mg/dl ve serum LDH> 1000 U/L ise, aHUS tanısı düşünülmelidir. HUS tanısını destekleyen diğer faktörler, hastanın özgeçmiş veya soygeçmişinde HUS öyküsü, yüksek LDH:AST oranı (>10:1) veya düşük hemoglobin (< 8.0 g/dl) olmasıdır. Yüksek bir LDH:AST oranı, karaciğer iltihabıyla orantılı olmayan eritrosit hemolizini gösterir. Hemoglobin düzeyi, hemokonsantrasyon nedeniyle şiddetli preeklampsi ve HELLP Sendromu' nda normal izlenebilirken, HUS' de tipik olarak çok düşüktür. Ayrıca 1000 U/L' nin üzerindeki LDH değerleri aHUS' te sık görülürken, HELLP Sendromu' nda daha az sıklıkta görülür(30, 50). aHUS klasik olarak karaciğer enzim yüksekliği ile ilişkili olmasa da, gebelikle ilişkili aHUS olan çok sayıda vakada, HELLP' e benzer AST veya ALT yükselmeleri tanımlanmıştır (51, 52). Bu nedenle, AST veya ALT yüksekliği, HUS veya TTP için tanısal incelemeyi engellememelidir. HELLP ve şiddetli preeklampsili hastalarda,

obstetrik komplikasyonlar olmadığı sürece, doğum sonrasında hızlı iyileşme gözlenirken, HUS' da serum kreatinininde, sıklıkla 4 mg/dl üstünde olan dramatik ve hızlı artışlar ve hastada açıklanamayan hızlı kötüleşme vardır. HELLP Sendromu' nda da renal bozukluklar ortaya çıkabilir ancak, akut böbrek hasarı, genellikle konservatif tedavi ile düzelebilen, renal tromboz izlenmeyen, akut tübüler nekroza (ATN)' a bağlıdır (53). Geniş bir popülasyonda yapılan araştırmada, p-aHUS gelişen 87 kadının %56' sında, kompleman genlerinde yeni veya nadir varyantlar izlendi ve en yaygın mutasyonlar, kompleman faktör H ve kompleman faktör I genlerindedir. Bu varyantları bulunduran hastalarda, diyaliz ihtiyacı, nüks oranı ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme daha fazla idi(54). Nedene yönelik tedavi mümkün olmadığında veya dirençli vakalarda, kompleman blokajı yapan ekulizumab (C5' e karşı monoklonal antikor) verilmelidir. Ekulizumabın, uzun süreli prognoza olumlu etkisi vardır (45). Bu nedenle, her ne kadar ilk basamak tedavide, tanı kesinleşene kadar sıklıkla, plazmaferez ve/ veya kortikosteroidler denense de, tanının daha fazla geciktirilmeden, ekulizumab tedavisine geçilmesi, anne morbiditesini azaltabilir (55).

DIC, genellikle anormal pıhtılaşma profili (uzamış PT, aPTT), azalmış fibrinojen ve artmış fibrin bozulma ürünleri ile kendini gösteren bir tüketim koagülopatisidir. Gebelik sırasında DIC, sıklıkla sepsis, intrauterin fetal ölüm, plasenta dekolmanı gibi komplikasyonlar sonucu oluşur(56).

Antifosfolipid antikor sendromu (APLS), tromboz (arteriyel veya venöz) ve tekrarlayan gebelik kaybı ile birlikte antifosfolipid antikorlarının saptanması ile karakterizedir. Ayrıca hastaların en az yarısında trombositopeni ve %32' sinde mikroanjiopatik hemolitik anemi oluşabilir.

Trombositopeni, şiddetli preeklampsi, HELLP, TTP ve aHUS için ortak bir bulgudur. Ancak çok derin trombositopeni, özellikle trombosit sayısı $<30.000/mm^3$ olduğunda, TTP için şüphe uyandırmalıdır(57). Hemolitik anemi ve trombositopeni ile beraber, anormal ADAMTS13 aktivitesi ($<10\%$) olan kadınlarda, mutlaka TTP düşünülmelidir. ADAMTS13, büyük von Willebrand faktör (vWF) multimerlerinin bölünmesinden sorumlu bir enzimdir. ADAMTS13' ün azalan aktivitesi, bu multimerlerin kanda kalıcı olmasına yolaçarak, trombosit agregasyonu ve trombüs oluşumuna ve trombosit tüketiminden kaynaklanan trombositopeniye neden olur. Yine eritrositlerin trombüs nedeniyle hasara uğraması da hemolitik anemi tablosuna yolaçar(58). Klasik vakalarda (%33-100 arasında değişir), ADAMTS13' ün ciddi eksikliği (normalin $<5\%$ 'i) sözkonusudur. Ancak, ADAMTS13' de ciddi bir eksiklik olmadan, plazma değişimine yanıt veren TTP hastaları da rapor edilmiştir (38). Literatürde, birçok vaka serisinde, gebelik ve TTP arasında ilişki olduğu bildirilmektedir. Gebelik sırasında, fizyolojik olarak,

ADAMTS13' te azalma ve vWF' de, 1.5 ila 3 kat artışa bağlı hiperkoagulabilite meydana gelir. vWF konsantrasyonu ne kadar yüksek olursa, multimerlerini parçalamak için o kadar fazla ADAMTS13 tüketilecektir. Doğuştan veya otoimmün aracılı ADAMTS13 eksikliği olan duyarlı bir bireyde, bu hassas denge bozulur ve ADAMTS13 kapasitesini aşacak şekilde, daha fazla vWF multimeri ile sonuçlanır. Bu durumun, duyarlı bireylerde TTP' yi hızlandırabileceği öne sürülmüştür(59). Konjenital ve edinsel olmak üzere iki tip TTP tanımlansa da, konjenital tipi de gebelik, enfeksiyon, cerrahi operasyon, pankreatit, gribal enfeksiyon gibi tetikleyici bir faktörle, her yaşta ortaya çıkabilir(60). Konjenital tip, ADAMTS13 gen mutasyonu sonucu ortaya çıkarken, edinsel tip, otoimmün aracılıdır ve otoimmün tipinin tanısı, serumda ADAMTS13 IgG antikorları belirlenerek konur(61).

Steroid tedavisi, TTP için tek başına yeterli tedavi olarak kabul edilmez, ancak yetişkinlerde edinilmiş TTP' nin en yaygın nedeni olan ADAMTS13' e karşı inhibitör antikor oluşumunu azaltmak için, genellikle plazma değişimi ile birlikte kullanılır(62). Plazma değişimi sırasında, mikrotrombüs ve oto-antikorları içeren plazma çıkarılır; ADAMTS13' ten zengin plazma verilir. Plazma değişiminin yanısıra, anti-CD 20 antikorları olan rituksimab tedavisinin, remisyona ulaşmak için gereken plazma değişimi sayısını azalttığı, hastaneye yatış süresini kısalttığı ve tekrarlama riskini %80' in üzerinde azalttığı gösterilmiştir ve TTP için güvenli ve etkili bir tedavidir (63). Trombosit transfüzyonu, TTP' de bir başka tartışmalı konudur. Mevcut kılavuzlar, şiddetli kanaması olan veya invaziv prosedür gereken hastalar dışında, TTP' de rutin trombosit transfüzyonuna karşı çıkmaktadır. Retrospektif bir çalışmada, trombosit transfüzyonunun, TTP 'li hastalarda, daha yüksek arteriyel tromboz ve mortalite oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (64). Plazma ADAMTS13 aktivitesi (<10 IU/dL) TTP için oldukça spesifik olmakla beraber, belirgin hemoliz ve artan bilirubin gibi preanalitik değişkenler, hatalı olarak düşük ADAMTS13 aktivitesine neden olabileceğinden, test sonuçlarının, hastanın kliniği ile birlikte yorumlanması önerilmektedir (65). TTP, tedavide gecikildiği takdirde, mortalitesi yüksek olduğu için, TTP' den şüphe edilen vakalarda, ADAMTS13 tetkik sonucu beklenmeden, plazma değişimi tedavisine, acil olarak başlanması önerilebilir. Çoğu hastada olduğu gibi, acil durumlarda, ADAMTS13 sonuçlarını bekleyecek vakit olmadığı için, ciddi ADAMTS13 eksikliği olup olmadığını tahmin etmeyi sağlayan puanlama skorları önerilmiştir. Coppo ve arkadaşlarının önerdiği skorlamada, kreatinin <2.2 mg/dl, trombosit sayısı <30000/ mm³ ve pozitif antinükleer antikor testini içeren üç kriter vardır. Bu skorlama sistemi, yaklaşık %98 özgüllüğe sahipken, duyarlılığı %46' dır ve kreatinin ve trombosit sayısı, ciddi ADAMTS13 eksikliğini (<10 IU/dL) öngörmek için yeterlidir (66). Diğer bir puanlama sistemi olan PLAZMIC skoru, yedi kriter

kullanır: trombosit sayısı $<30000/ \text{mm}^3$, hemoliz değişkeni, aktif malignensi olmaması, transplant öyküsü olmaması, MCV $<9 \times 10 - 14 \text{ L}$, INR <1.5 ve kreatinin $<2 \text{ mg/dL}$. PLAZMIC Skoru, Coppo Skorlama Sistemi ile benzer tahmin değerlerine sahiptir; ancak düşük riskli hastalarda, ciddi ADAMTS13 eksikliğini tahmin etmede daha iyidir (67). Başlangıç trombosit sayısı $\geq 30000/ \text{mm}^3$ ve serum kreatinin $\geq 2.3 \text{ mg/dL}$ olması, TTP' yi ve plazma ADAMTS13 aktivitesinin ciddi eksikliğini, neredeyse tamamen elimine etmektedir (66). Gelecekte, rekombinant ADAMTS13 tedavisinin, kalıtsal TTP için standart tedavi olması umulmaktadır(68). Şu anda, edinilmiş TTP için, tedavi alternatifleri kortikosteroidler, vinkristin, siklofosamid, siklosporin, rituksimab (anti- CD20) ve bortezomib (plazma hücrelerini hedef alan bir proteazom inhibitörü) olarak özetlenebilir(69).

Özetle, gebelikte trombositopeni ve hemoliz, ciddi bir şekilde ve hızlı araştırmayı gerektiren ve ABY gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yolaçabilen bir durumdur. En sık nedenler HELLP sendromu ve şiddetli preeklampsi iken, diğer nedenler TTP ve HUS, daha nadir ortaya çıkar ve bu da, bu durumların tanısında ve spesifik tedavisinde gecikmeye yolaçabilir (Bknz: Tablo 1). Klinik tablo beklenmedik bir şekilde, yaşamı tehdit eden komplikasyonların ortaya çıkmasına doğru evrilebilir. Bu nedenle, gebe takibi yapan hekimlerin, gebelikte hemolizin diğer nedenlerinden haberdar olması ve ağır trombositopeni ile hastaneye başvuran gebe hastalarda, ayırıcı tanıda, TTP ve HUS' u gözönünde bulundurmaları önemlidir. Ayırıcı tanı için, tüm hastalarda, rutin TTP tanı kriterlerinin onaylanmasının beklenmesi, birçok vakada yetersiz tanıya yol açacaktır ve bundan kaçınılmalıdır. TTP olası tanısı, trombositopeni ile birlikte mikroanjyopatik hemolitik aneminin varlığına dayandırılmalı ve ileri tetkik sonuçları beklenirken, plazma değişimi başlatılmalıdır. Ayrıca TTP ve HUS şüphesi olan hastaların, kadın doğum, hematoloji, neonatoloji, nefroloji ve yoğun bakım uzmanlarından oluşan, anne ve bebeğin hayatta kalma şansını artıracakları, multidisipliner yaklaşımla tedaviyi sağlayan üçüncü basamak merkezlere, mümkün olan en hızlı şekilde sevk edilmesi gerekir.

Tablo 1: Gebelikte Trombotik mikroanjiyopati ayırıcı tanısı ve yönetimi**

Hastalık bulguları ve yönetim	Şiddetli Preeklampsi/HELLP	AFLP	TTP/ HUS	SLE/ APLS	aHUS
Başlangıç zamanı					
2. trimester	+	+	++	+	+
3. trimester	++	++	+	+	+
Postpartum	+	-	+	+	++
İşaret ve semptomlar					
Ateş	-	-	+	+	+
Hipertansiyon	+++	++	+	++	+
Nörolojik semptom	+	+	++	+	-
Purpura	-	-	++	+	++
Laboratuvar bulguları					
ABY	+	++	+++	++	+++
Hemolitik anemi	++	+	+++	++	+++
Trombositopeni	++	+	+++	+	+++
Transaminitis	++	+++	+	-	+
DIC	+	++	-	+	-
PT yüksekliği	++	+++	-	-	-
Hipoglisemi	-	++	-	-	-
ADAMTS 13 eksikliği	+	-	++	-	+
Tedavi					
Doğum/ destek	+++	+++	-	-	-
Plazmaferez	-	-	+++	+	+++
Steroid	+	+	+/-	+++	-

* Fetal akciğer matürasyonu için uygulama. PT, protrombin zamanı; SLE/APLS, sistemik lupus eritematozus/ antifosfolipid sendrom; AFLP, gebeliğin akut yağlı karaciğeri.

** Acharya A, Santos J, Linde B, et al. Acute kidney injury in pregnancy—current status. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20(3):218; with permission.

Lupus Nefriti

SLE, çoğunlukla, doğurganlık çağındaki kadınları etkileyen, otoimmün bir hastalıktır; lupus nefriti ve ardından Pr-ABY geliştirme riski önemli bir endişe kaynağıdır. Gebelik sırasında lupus nefriti tanısı koymak, özellikle, diğer trombotik

mikroanjyopatilerle klinik özellikleri paylaştığı için (anemi, trombositopeni, proteinüri, ABY) zordur. Ayırıcı tanı için, azalmış kompleman, antinükleer antikor panel antikorlarının (anti-çift sarmallı DNA, anti-Smith antikorları) varlığı, aktif idrar sedimenti ve ekstrarenal lupus belirtilerinin varlığı faydalıdır(70). Eşzamanlı antifosfolipid sendromu olan lupus hastalarında, ek olarak, maternal (preeklampsi/ HELLP) ve fetal komplikasyon riskleri artmıştır (fetal kayıp, intrauterin büyüme kısıtlaması, erken doğum) (71).

Tüm bu ayırıcı tanı tablosuna rağmen, gebelik sırasında ve doğum sonrası dönemde görülen ve TTP-HUS, preeklampsi/ HELLP veya AFLP için spesifik kriterlerini karşılamayan ABY vakaları, idiyopatik Pr-ABY kategorisi altında gruplandırılmıştır. Bu hastalar eğer, tedaviye hızla cevap veriyorsa, böbrek biyopsisine gerek duyulmaz. Renal biyopsinin, TMA etiolojisinin belirlenmesinde yeri yoktur(72). Eğer altta yatan glomerulonefrit şüphesi varsa, renal biyopsi düşünülebilir ve bu durumda steroid ve immünsupresif tedavi gerekecektir(20).

Gelecekte ayırıcı tanı için umut verici noninvasif testler:

Preeklampsi tanısı için: Çözünür fms benzeri tirozin kinaz-1, plasental büyüme faktörü ve çözünür endoglin(73).

Membranöz nefropatide hastalık izlemi ve aktivitesi için: Anti-PLA2R (M-type phospho-lipase A2 receptor) (74).

Pr- ABY Tedavisinde Önemli Noktalar

Pr-ABY tedavisi, anne ve fetus üzerindeki riskler nedeniyle, spesifik zorluklar doğurur. Konu ile ilgili yeterince çalışma yoktur ve tedavi uzman görüşüne ve küçük vaka serilerine dayanır. Pr- ABY tedavisini planlamada en önemli noktalar arasında, böbrek hasarının altında yatan nedenin belirlenmesi, intravenöz sıvı resüsitasyonu, gerekirse diyalizin zamanında başlatılması ve altta yatan nedene ve maternal- fetal değerlendirmeye bağlı olarak fetüsün hızlı doğumu sayılabilir. Planlama ve tedavi multidisipliner yaklaşım gerektirir(20).

Dehidratasyon ve akut kanamaya bağlı prerenal nedenlerde, intravenöz sıvı replasmanı ve gereğinde kan replasmanı kritik iken, preeklampsi ve endotoksin aracılı durumlarda, pulmoner ödem riskinden dolayı dikkatli olunmalıdır. Şiddetli preeklampsi, HELLP ve AFLP vakalarında, temel tedavi doğumdur. Gebeliğin hipertansif hastalıklarında, doğum öncesi ve sonrası magnezyum sülfat ile konvülsiyon profilaksisi yapılırken, ABY gelişen vakalarda, hipermagnezemi açısından dikkatli olunmalıdır. 34 haftadan küçük gebeliklerde, fetal akciğer matürasyonu için, antenatal steroid uygulanmalıdır(75).

Glomerülonefrit tedavisi için steroid ve/ veya immünsüpresifler gerekir. Ancak steroid kullanırken, gestasyonel diyabet açısından, immünsüpresif tedavide de teratojenite açısından dikkatli olunmalıdır. Azotioprin, siklosporin ve takrolimus teratojenik değildir(76).

ADAMTS 13 eksikliğinde, öncelikle plazmaferez; eğer başarısız olursa rituksimab; aHUS tedavisinde ise ekulizumab öncelikli tedavidir. Rituksimab fetal toksisite riski taşır(77).

Gebelikte ABY Önleme Stratejileri

Gebelikte hiperemezis gravidarum gibi durumların erken teşhis ve tedavisi önemlidir(78). ABY riski taşıyan kadınlarda ve hatta postpartum dönemdeki tüm kadınlarda, mümkün olduğunca, nefrotoksik ilaçlardan kaçınmak ve özellikle NSAİ kullanımını en az seviyeye indirmek gerekir. Postsezeryan dönemde sıklıkla kullanılan proton pompa inhibitörleri, akut interstisyel nefrit kaynaklı ABY riskinin artmasıyla ilişkilidir ve kullanırken dikkatli olunmalıdır(6).

Gebelikte asemptomatik bakteriüri ve renal pelvikaliyektazi yaygın bir durumdur. Semptom vermeden hızla pyelonefrite ilerleme riskinden dolayı, renal enfeksiyonların erken tanı ve tedavisi, sepsis ve ilerleyici renal hasarı önlemek açısından önem arzeder(79). Tüm gebelerin asemptomatik bakteriüri açısından taranması şarttır. İdrar kültür antibiyograma göre, üriner enfeksiyonların uygun antibiyotiklerle tedavisi gerekir(80).

Oligürüsi olan ve magnezyum uygulanan preeklampsi hastalarında, hipermagnezemi ve magnezyum toksisitesi açısından dikkatli olunmalıdır. Çoğu klinisyen oligüri için diüretik kullanır. Ancak bu durum diyaliz ihtiyacını geciktirirken, ATN' u engellemez ve ABY süresini kısaltmaz. Bu nedenle, üriner çıkışı artırmak için kullanımı önerilmez(16).

Pr- ABY' de, RRT' ne başlama endikasyonları, gebe olmayan popülasyonla benzerdir: asidoz, üremi, tıbbi tedaviye dirençli hiperkalemi, hipermagnezemi ve hiperkalsemi gibi elektrolit bozuklukları, sıvı yüklenmesi. Ancak gebelerde, RRT' ne başlama zamanı, tedavi süresi veya RRT modalitesi seçimi hakkında sınırlı veri vardır, bu nedenle diyaliz reçetesinin kişiselleştirilmesi gerekir(81).

Preeklampsi/eklampsi, HELLP sendromu ve AFLP ile komplike olan gebeliklerde temel tedavi fetüsün doğumudur. Maternal morbiditenin azaltılması ve şiddetli preeklampside, posterior reversibl ensefalopati ve stroke gibi durumların önlenmesi için, kan basıncının kontrolü önemlidir(82). Şiddetli HELLP Sendromu' nun tedavisi için plazma değişiminin kullanımı tartışmalıdır(83).

ADAMTS13 eksikliğine bağlı gebelikte ilişkili TMA tedavisi için, hemen plazmaferез başlatılmalıdır. TMA ile, Preeklampsi, HELLP ve AFLP arasında ayırım yapmanın mümkün olmadığı durumlarda da, plazmaferез önerilmektedir(84). Gebelik sırasında, TTP için ikinci basamak tedavi olan rituksimab, fetal toksisite endişesi nedeniyle sınırlıdır, ancak postpartum kullanılabilir(85).

Kompleman düzensizliğine bağlı TMA tedavisi için, özellikle HUS vakalarında, ekulizumab önerilir. C5 inhibisyonu meningokok enfeksiyonu riskini artırır. Bu nedenle, ekulizumab başlamadan önce meningokok aşısı yapılmalıdır. Ekulizumab tedavisi süresince ve aşının etkisini göstermesi beklenirken, ek olarak, oral antibiyotik profilaksisi gerekebilir(86).

KAYNAKLAR

1. Rao S, Jim B. Acute Kidney Injury in Pregnancy: The Changing Landscape for the 21st Century. *Kidney Int Rep.* 2018;3(2):247-57.
2. Chawla LS, Amdur RL, Shaw AD, Faselis C, Palant CE, Kimmel PL. Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in United States veterans. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(3):448-56.
3. Eswarappa M, Madhyastha PR, Puri S, Varma V, Bhandari A, Chennabassappa G. Postpartum acute kidney injury: a review of 99 cases. *Ren Fail.* 2016;38(6):889-93.
4. Krane NK, Hamrahian M. Pregnancy: kidney diseases and hypertension. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(2):336-45.
5. Shu H, Nie F. Clinical characteristics and prognosis of postpartum acute kidney injury. *J Int Med Res.* 2021;49(2):300060520988388.
6. Acharya A. Management of Acute Kidney Injury in Pregnancy for the Obstetrician. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2016;43(4):747-65.
7. Thadhani RI, Johnson RJ, Karumanchi SA. Hypertension during pregnancy: a disorder begging for pathophysiological support. *Hypertension.* 2005;46(6):1250-1.
8. Davison JM. The kidney in pregnancy: a review. *J R Soc Med.* 1983;76(6):485-501.
9. Yu T, Khraibi AA. Natriuretic response to direct renal interstitial volume expansion (DRIVE) in pregnant rats. *Am J Hypertens.* 2005;18(6):851-7.
10. Airolidi J, Weinstein L. Clinical significance of proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62(2):117-24.
11. Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness RB, et al. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension.* 2005;46(6):1263-9.
12. Lim VS, Katz AI, Lindheimer MD. Acid-base regulation in pregnancy. *Am J Physiol.* 1976;231(6):1764-9.
13. Côté AM, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *Bmj.* 2008;336(7651):1003-6.
14. Cade TJ, de Crespigny PC, Nguyen T, Cade JR, Umstad MP. Should the spot albumin-to-creatinine ratio replace the spot protein-to-creatinine ratio as the primary screening tool for proteinuria in pregnancy? *Pregnancy Hypertens.* 2015;5(4):298-302.
15. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar CV, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(5):649-72.
16. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-84.

Güncel Kadın Hastalıkları ve Doğum Çalışmaları III

17. Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *Bmj*. 2008;336(7637):211-5.
18. Van Hook JW. Acute kidney injury during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2014;57(4):851-61.
19. Prakash J, Niwas SS, Parekh A, Pandey LK, Sharatchandra L, Arora P, et al. Acute kidney injury in late pregnancy in developing countries. *Ren Fail*. 2010;32(3):309-13.
20. Acharya A, Santos J, Linde B, Anis K. Acute kidney injury in pregnancy-current status. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(3):215-22.
21. Chugh KS, Jha V, Sakhuja V, Joshi K. Acute renal cortical necrosis--a study of 113 patients. *Ren Fail*. 1994;16(1):37-47.
22. Lindheimer MD, Davison JM. Renal biopsy during pregnancy: 'to b . . . or not to b . . .?'. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987;94(10):932-4.
23. Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol*. 2009;113(6):1299-306.
24. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-31.
25. Rajasekar D, Hall M. Urinary tract injuries during obstetric intervention. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(6):731-4.
26. Liu Y, Ma X, Zheng J, Liu X, Yan T. Pregnancy outcomes in patients with acute kidney injury during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):235.
27. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. *Pregnancy Hypertens*. 2018;12:29-34.
28. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(2 Pt 1):499-506.
29. 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.
30. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. 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(3):501-9.
31. Haram K, Mortensen JH, Mastroli SA, Erez O. Disseminated intravascular coagulation in the HELLP syndrome: how much do we really know? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(7):779-88.
32. 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.
33. Vigil-De Gracia P. Acute fatty liver and HELLP syndrome: two distinct pregnancy disorders. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;73(3):215-20.
34. Tsai HM, Kuo E. From Gestational Hypertension and Preeclampsia to Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Obstet Gynecol*. 2016;127(5):907-10.
35. Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol*. 2014;164(6):759-66.
36. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006;108(4):1267-79.
37. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):312-22.
38. Elayoubi J, Donthireddy K, Nemaakayala DR. Microangiopathies in pregnancy. *BMJ Case Rep*. 2018;2018.
39. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut*. 2008;57(7):951-6.
40. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF, et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med*. 1999;340(22):1723-31.

41. Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG. Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected duration of recovery. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(5):456.e1-7.
42. Slater DN, Hague WM. Renal morphological changes in idiopathic acute fatty liver of pregnancy. *Histopathology.* 1984;8(4):567-81.
43. Tang WX, Huang ZY, Chen ZJ, Cui TL, Zhang L, Fu P. Combined blood purification for treating acute fatty liver of pregnancy complicated by acute kidney injury: a case series. *J Artif Organs.* 2012;15(2):176-84.
44. Siegler RL, Pavia AT, Hansen FL, Christofferson RD, Cook JB. Atypical hemolytic-uremic syndrome: a comparison with postdiarrheal disease. *J Pediatr.* 1996;128(4):505-11.
45. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, Cataland SR, Espinosa M, Gaber AO, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):84-93.
46. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(4):554-62.
47. Józsi M, Licht C, Strobel S, Zipfel SL, Richter H, Heinen S, et al. Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood.* 2008;111(3):1512-4.
48. Song D, Yu XJ, Wang FM, Xu BN, He YD, Chen Q, et al. Overactivation of Complement Alternative Pathway in Postpartum Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Patients with Renal Involvement. *Am J Reprod Immunol.* 2015;74(4):345-56.
49. Kozlovskaya NL, Korotchaeva YV, Bobrova LA. Adverse outcomes in obstetric-atypical haemolytic uraemic syndrome: a case series analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(17):2853-9.
50. Asif A, Nayer A, Haas CS. Atypical hemolytic uremic syndrome in the setting of complement-amplifying conditions: case reports and a review of the evidence for treatment with eculizumab. *J Nephrol.* 2017;30(3):347-62.
51. Mwita JC, Vento S, Benti T. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Haemolytic Uremic Syndrome and pregnancy. *Pan Afr Med J.* 2014;17:255.
52. Dixit S, Tiwari AK, Pandey PK, Raina V. Successful outcome of therapeutic plasma exchange in post-partum haemolytic-uraemic syndrome: a case report. *Blood Transfus.* 2012;10(4):533-5.
53. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfus Apher Sci.* 2016;54(2):199-202.
54. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, Delmas Y, Wong EKS, Bresin E, et al. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(8):1237-47.
55. Zschiedrich S, Prager EP, Kuehn EW. Successful treatment of the postpartum atypical hemolytic uremic syndrome with eculizumab. *Ann Intern Med.* 2013;159(1):76.
56. Lester EP, Roth DG. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy. *J Reprod Med.* 1977;19(4):223-32.
57. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017;4(4):e157-e64.
58. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature.* 2001;413(6855):488-94.
59. Ducloy-Bouthors AS, Caron C, Subtil D, Provot F, Tournois A, Wibau B, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: medical and biological monitoring of six pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;111(2):146-52.
60. Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, Yagi H, Kokame K, Soejima K, et al. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost.* 2011;9 Suppl 1:283-301.

61. Verbij FC, Fijnheer R, Voorberg J, Sorvillo N. Acquired TTP: ADAMTS13 meets the immune system. *Blood Rev.* 2014;28(6):227-34.
62. urizio Gorini M, trizia Luliri P. Steroids: What role in TTP? *Transfusion Science.* 1992;13(1):73-6.
63. Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost.* 2017;15(10):1889-900.
64. Goel R, Ness PM, Takemoto CM, Krishnamurti L, King KE, Tobian AA. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood.* 2015;125(9):1470-6.
65. Meyer SC, Sulzer I, Lämmle B, Kremer Hovinga JA. Hyperbilirubinemia interferes with ADAMTS-13 activity measurement by FRETSS-VWF73 assay: diagnostic relevance in patients suffering from acute thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):866-7.
66. Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS one.* 2010;5(4):e10208.
67. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *The Lancet Haematology.* 2017;4(4):e157-e64.
68. Schiviz A, Wuersch K, Piskernik C, Dietrich B, Hoellriegl W, Rottensteiner H, et al. A new mouse model mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura: correction of symptoms by recombinant human ADAMTS13. *Blood.* 2012;119(25):6128-35.
69. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2010;116(20):4060-9.
70. Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: Ten Key Issues in Management. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2007;33(2):227-35.
71. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *The Lancet.* 2010;376(9751):1498-509.
72. Abraham KA, Kennelly M, Dorman AM, Walshe JJ. Pathogenesis of acute renal failure associated with the HELLP syndrome: a case report and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;108(1):99-102.
73. Hadker N, Garg S, Costanzo C, Miller JD, Foster T, van der Helm W, et al. Financial impact of a novel pre-eclampsia diagnostic test versus standard practice: a decision-analytic modeling analysis from a UK healthcare payer perspective. *J Med Econ.* 2010;13(4):728-37.
74. Fresquet M, Jowitt TA, Gummadova J, Collins R, O'Cualain R, McKenzie EA, et al. Identification of a major epitope recognized by PLA2R autoantibodies in primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(2):302-13.
75. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):514.e1-9.
76. Shah S, Verma P. Overview of Pregnancy in Renal Transplant Patients. *Int J Nephrol.* 2016;2016:4539342.
77. Fakhouri F, Vercel C, Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(12):2100-6.
78. Hill JB, Yost NP, Wendel GD, Jr. Acute renal failure in association with severe hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol.* 2002;100(5 Pt 2):1119-21.
79. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD, Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):18-23.
80. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(2):Cd000490.
81. Silva GB, Jr., Monteiro FA, Mota RM, Paiva JG, Correia JW, Bezerra Filho JG, et al. Acute kidney injury requiring dialysis in obstetric patients: a series of 55 cases in Brazil. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;279(2):131-7.

Güncel Kadın Hastalıkları ve Doğum Çalışmaları III

82. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. J Am Soc Hypertens. 2010;4(2):68-78.
83. Eckford SD, Macnab JL, Turner ML, Plews D, Liston WA. Plasmapheresis in the management of HELLP syndrome. J Obstet Gynaecol. 1998;18(4):377-9.
84. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. Blood. 2010;116(20):4060-9.
85. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2011;118(7):1746-53.
86. Kaplan M. Eculizumab (Alexion). Curr Opin Investig Drugs. 2002;3(7):1017-23.