

# DIJAGNOZAI LIJEČENJE HELLP SINDROMA

---

Jurica, Ivanka

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:814624>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2021-11-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ivanka Jurica

**DIJAGNOZA I LIJEČENJE HELLP SINDROMA**

Diplomski rad

Rijeka, 2020. godina

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ivanka Jurica

**DIJAGNOZA I LIJEČENJE HELLP SINDROMA**

Diplomski rad

Rijeka, 2020. godina

Mentor rada: doc.dr.sc. Aleks Finderle, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 30. lipnja 2020. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u

Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc.dr.sc. Tea Štimac, dr. med.
2. Prof.dr.sc. Sandra Milić, dr.medm
3. Doc.dr.sc. Ozren Mamula, dr.med.

Rad sadrži 44 stranica, 0 slika, 5 tablica, 82 literaturna navoda.

## SADRŽAJ RADA

1. UVOD .....	1
2. SVRHA RADA .....	2
3. ETIOPATOGENEZA .....	2
3.1. Genetska podloga.....	3
3.2. Maternalni čimbenici rizika.....	3
3.3. Patofiziologija.....	4
3.3.1. Posteljica .....	4
3.3.2. Imunološki sustav .....	5
3.3.3. Endotel .....	5
3.3.4. Jetra .....	6
4. KLINIČKA PREZENTACIJA .....	6
4.1. Gestacijska dob pri nastupu.....	6
4.2. Simptomi i znakovi .....	7
5. DIJAGNOSTIKA .....	8
5.1. Dijagnostički kriteriji – klasifikacija.....	9
5.2. Diferencijalna dijagnoza .....	11
5.2.1. Akutna masna atrofija jetre trudnoće.....	11
5.2.2. Trombotične mikroangiopatije .....	12
5.2.3. Idiopatska trombocitopenična purpura.....	13
5.2.4. Sistemni eritemski lupus .....	14
6. LIJEČENJE .....	14
6.1. Porođaj .....	15
6.1.1. Ekspektativni ili aktivni pristup?.....	16
6.1.2. Vaginalni porođaj ili carski rez?.....	17
6.2. Primjena kortikosteroida .....	18
6.3. Primjena magnezijevog sulfata.....	19
6.4. Transfuzija (trombocita).....	20
6.5. Primjena antihipertenziva.....	21
6.6. Ostala terapija .....	23
6.7. Liječenje HELLP sindroma u babinjača .....	23
7. POSTPOROĐAJNI TIJEK .....	24

8.	ISHOD I PROGNOZA .....	24
8.1.	Perinatalni ishod .....	24
8.2.	Maternalni ishod .....	25
8.3.	Prevenција i prognoza.....	25
9.	RASPRAVA.....	27
10.	ZAKLJUČAK.....	30
11.	SAŽETAK .....	31
12.	SUMMARY .....	32
13.	LITERATURA.....	33
14.	ŽIVOTOPIS.....	44

## **POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA**

HELLP sindrom; H – hemolysis (hemoliza), EL – elevated liver enzymes (povišeni jetreni enzimi), LP – low platelets (

VEGF – vaskularni endotelni čimbenik rasta

BMI – body mass indeks, indeks tjelesne mase

PIGF – čimbenik rasta posteljice

LDH – laktat dehidrogenaza

Tr – trombociti

AST – aspartat aminotransferaza

ALT – alanin aminotransferaza

AFLP – akutna masna atrofija jetre trudnoće

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

TTP – trombotična trombocitopenična purpura

HUS – hemolitičko-uremički sindrom

SLE – sistemni eritemski lupus

p.p. – po potrebi

## 1. UVOD

Iako je trudnoća fiziološki proces, ne prolazi uvijek bez komplikacija. Rizičnom trudnoćom smatra se svaka s prisutnim medicinskim ili opstetričkim stanjem povezanim s trudnoćom, a koje predstavlja stvarnu ili potencijalnu opasnost za zdravlje majke ili fetusa. (1) Međutim, važno je napomenuti da se precizna definicija rizične trudnoće ne može postaviti jer se ne postoje kriteriji kojima bi se ona odredila. (2) Udio rizičnih trudnoća iz ovog razloga u različitim izvorima varira između 6 i 33%. (1) HELLP sindrom spada u teške komplikacije trudnoće, uslijed čega ista postaje visoko rizičnom.

HELLP sindrom prvi je puta opisan 1982. godine od strane dr. Louisa Weinsteina u radu imena „*Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy*“. (3) U njemu su na temelju 29 slučajeva Weinstein i suradnici skrojili termin 'HELLP' kao akronim znakova koja se javljaju u kliničkoj slici – H za hemolizu (*haemolysis*), EL za povišene jetrene enzime (*elevated liver enzymes*), i LP za snižene trombocite (*low platelet*). U slučaju da se pojavljuju sve navedene promjene, sindrom smatramo kompletnim; a ako nedostaje neki od znakova (najčešće hemoliza) zovemo ga parcijalnim HELLP sindromom. Većina autora smatra ga formom ili komplikacijom teške preeklampsije (4), ali je točan odnos HELLP sindroma i preeklampsije kao kliničkih entiteta još uvijek kontroverzan.

Prevalencija HELLP sindroma kreće se između 0.2 i 0.9% u svih trudnoća (5-8) te između 5 i 24% u trudnica s teškom preeklampsijom, (7,9-12) budući da su stanja patogenetski bliska. Unatoč relativno niskoj učestalosti, posljedice HELLP sindroma mogu biti teške i za majku i za fetus, što čini ovu temu izuzetno važnom.



## 2. SVRHA RADA

Svrha ovog preglednog rada jest prikazati literaturu koja će objediniti najnovije spoznaje o HELLP sindromu, s posebnim naglaskom na smjernice za dijagnostiku i liječenje istoga. Budući da se radi o potencijalno smrtonosnoj komplikaciji trudnoće, važno je pratiti najnovija saznanja i preporuke struke kako bi se osigurala najbolja moguća skrb.

Korištena je literatura nađena u PubMed bazi podataka, s izborom relevantnih radova što manje starosti i što većom razinom kvalitete dokaza, a pretraživana po ključnim pojmovima HELLP sindrom (*HELLP syndrome*), i HELLP sindrom u kombinaciji sa etiologijom (*etiology*), patogeneza (*pathogenesis*), dijagnostikom (*diagnostics*), liječenjem (*management, treatment*), komplikacijama (*complications*), morbiditetom i mortalitetom (*morbidity, mortality*). Pregledani su i UpToDate te aktualne smjernice različitih opstetričkih društava.

## 3. ETIOPATOGENEZA

Etiopatogeneza HELLP sindroma još uvijek ostaje dijelom nerazjašnjena. Najvjerojatnijim etiološkim mehanizmom smatra se kombinirani učinak nekoliko genetskih varijacija, od kojih svaka nosi niski do umjereni rizik za razvoj preeklampsije ili HELLP sindroma, te maternalnih i okolišnih faktora. (6) Sindrom većina autora smatra teškim oblikom ili komplikacijom preeklampsije, sa sličnom podlogom – abnormalnom placentacijom. (6,8) Međutim, radi se o multifaktorijalnom entitetu koji se još uvijek istražuje. Postavljanje definitivnih zaključaka predstavlja znanstvenicima velik izazov primarno zbog niske prevalencije HELLP sindroma, uslijed čega su studije ograničene malim uzorkom.

### **3.1. Genetska podloga**

Geni koji kodiraju proteine uključene u proces placentacije ključna su meta u utvrđivanju etiologije HELLP sindroma. Mutacije ovih gena dovode do patološke placentacije i kasnijeg razvoja gestacijskih hipertenzivnih poremećaja.

Zasad je utvrđeno da su mutacije gena koji kodiraju Fas receptor, vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), i koagulacijski faktor V (Leiden) povezane s povišenim rizikom za razvoj HELLP sindroma. (8) Također, polimorfizmi gena za glukokortikoidni receptor (13) i gena za Toll-like receptor specifično podižu rizik za nastank HELLP sindroma u odnosu na preeklampsiju. (8) Međutim, još nije identificiran univerzalni genetski uzrok HELLP sindroma, (6) niti je vjerojatno da će ikada biti.

### **3.2. Maternalni čimbenici rizika**

Sva se istraživanja slažu da je gestacijski hipertenzivni poremećaj u nekoj od prethodnih trudnoća rizični čimbenik za razvoj HELLP sindroma. (8,12,14-16) Osim toga, višepodne trudnoće utvrđene su kao rizik u istraživanjima koja su ih uzela u obzir. (12,14) Trudnice s pozitivnom obiteljskom anamnezom na HELLP sindrom, primarno bliskih srodnica kao što su majke i sestre, također imaju veći rizik za razvoj HELLP sindroma. (6,15) Neke studije utvrdile su da je starija dob trudnice (35 i više godina) jedan od rizičnih rizičnih čimbenika. (12,17)

Pitanje pariteta kao rizičnog čimbenika intenzivno se istražuje, ali još uvijek nije razriješeno. U određenim studijama nuliparitet je identificiran kao čimbenik rizika (8,12,16,18); dok su drugi autori smatraju da to nije slučaj, ili da je rizik veći u pluripara. (6,17,19)

Još jedan potencijalni rizični čimbenik je pretilost. U populacijskoj studiji iz 2018. godine koja je obuhvatila sve trudnice koje su rodile u Norveškoj između 1999. i 2014. godine (n=418 897) povišen BMI (BMI  $\geq$ 30) i diabetes mellitus tip 1 potvrđeni su kao faktori rizika za razvoj HELLP sindroma u primigravida, iako ne i u narednim trudnoćama. (14) Međutim, starija istraživanja identificirala su povišen BMI kao rizični čimbenik za samo za nastanak preeklampsije, dok za HELLP sindrom nije nađena poveznica neovisno o broju trudnoća. (20,21)

### **3.3. Patofiziologija**

Zasad još nije osmišljen i potvrđen patofiziološki model koji bi objasnio sve karakteristike HELLP sindroma. (11) Međutim, neke su stvari jasne – primjerice, da je preduvjet za razvoj HELLP sindroma posteljica, (7) koju možemo smatrati i uzrokom bolesti. Jedna od najnovijih ideja jest tzv. „posteljica-imunološki sustav-endotel-jetra os“, (22) koja pokušava objediniti sva obilježja HELLP sindroma s tkivima koji u njemu sudjeluju. Autori smatraju da patologija same posteljice uzrokuje sistemne promjene, koje rezultiraju pretjeranim upalnim odgovorom, aktivacijom trombocita i potrošnom trombocitopenijom, mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom zbog kapilara okludiranih trombima, i na kraju zatajenjem jetre zbog ishemije hepatocita.

#### **3.3.1. Posteljica**

Prva karika u osi, posteljica, inicira ovaj patofiziološki slijed lučenjem placentalnih faktora i vazoaktivnih supstanci. (23) Uzrok tome leži u abnormalnoj placentaciji – dolazi do poremećaja razvoja i interakcije ekstraviloznih stanica trofoblasta s deciduom, te patološkog remodeliranja spiralnih arterija maternice. Sredinom trudnoće, posteljica više ne može izdržati potrebe fetusa za kisikom i hranjivim tvarima, zbog čega dolazi do narušavanja normalnog obrasca izlučivanja iz posteljice. (22) Mijenja se otpuštanje čimbenika uključenih

u vaskularnu homeostazu u smislu anti-angiogeneze, vazokonstrukcije, porasta krvnog tlaka, smanjenja produkcije dušičnog oksida, te aktivacije endotela i trombocita; kao i čimbenika uključenih u apoptozu i rast u smislu pojačane apoptoze (primarno endotelnih stanica sinusoida u jetri) i pojačanog upalnog odgovora u organizmu. (23)

Osim humoralnog, patološko remodeliranje ima i neposredni učinak na posteljicu jer se neadekvatno amortiziraju sile smicanja u interviloznom prostoru. Mehanička ozljeda resica posteljice i samih krvnih stanica dovodi do otpuštanja debrisa trofoblasta u krv, što uz nekrozu oštećenih dijelova dodatno pojačava upalni odgovor organizma (22) i endotelnu aktivaciju. (24)

### **3.3.2. Imunološki sustav**

Majčin imunološki sustav izuzetno je važan u održavanju normalne trudnoće, prije svega omogućivši toleranciju očevih antigena i formiranje prikladnog imunološkog okruženja za implantaciju. Različite studije proučavale su ponašanje majčnog imunološkog sustava u sklopu patofiziologije HELLP sindroma, što je rezultiralo dokazima da sve komponente imunološkog sustava sudjeluju u patogenezi, ali nemaju u njoj glavnu ulogu. (11) Najviše se pažnje od svih dijelova imunološkog sustava uključenih u patogenezu HELLP sindroma pridaje sustavu komplementa. Moguće je da disregulacija komponenti komplementa, koja rezultira prevelikom aktivacijom istog, uzrokuje trombotičnu mikroangiopatiju (25) i oštećuje endotel hepatalnih sinusoida. (26) Osim što podržava pretjeran upalni odgovor, imunološki sustav time i direktno pridonosi hemolizi i uništenju parenhima jetre.

### **3.3.3. Endotel**

Kao što je ranije navedeno, čimbenici koje otpušta posteljica uzrokuju između ostalog i aktivaciju endotela. Važno je ovome dodati da postoji značajan pad u lučenju čimbenika rasta posteljice (PIGF) koji je promovira obnovu endotelnih stanica, vaskulogenezu i

angiogenezu. (27) Disfunkcija endotela dodatno promovira već pristunu aktivaciju trombocita, što pomiče čitav organizam još više prema hiperkoagulabilnom stanju (28) i povećava izgled za hemolizu zbog vazokonstrikcije uzrokovane čimbenicima koje luče aktivirani trombociti. (26)

Endotel sinusoidnih kapilara jetre posebno je osjetljiv na antiangiogene i proupalne čimbenike iz placentе. Takav aktivirani sinusoidni endotel privlači leukocite i trombocite, čime uzrokuje mehaničko začepljenje sinusoida, kao i formaciju mikrotromba i odlaganje fibrina u mikrocirkulaciji jetre. (29)

### **3.3.4. Jetra**

Patofiziološki slijed HELLP sindroma kulminira u jetri kao završnom organu u opisanoj osi. Uslijed jake upalne reakcije, aktivacije trombocita i koagulacijskog sustava te sporog protoka krvi kroz sinusoide (30) u njima dolazi do mehaničke opstrukcije, formiranja mikrotromba i odlaganja fibrina. Zadnji stadij uključuje pojavu ishemije i nekroze hepatocita anterogradno od opstrukcije, koji otpuštanjem raznih medijatora dodatno pojačavaju upalu i oksidativni stres; a kongestije retrogradno. (22)

## **4. KLINIČKA PREZENTACIJA**

### **4.1. Gestacijska dob pri nastupu**

HELLP sindrom nastupa antepartalno u oko 70% slučajeva. (5,7,31,32) Javlja se s najvećom učestalošću između 27. i 37. tjedna gestacije, dok se tek 10% odnosi na početak prije 27. tjedna, i oko 20% nakon 37. tjedna. (7,33) Postpartalna prezentacija susreće se u oko 30% slučajeva; uobičajeno unutar 48 sati od porođaja, ali postoji mogućnost pojave i do 7 dana poslije porođaja, kada raste rizik značajnog morbiditeta za majku. (5,33) Nije

razjašnjeno što je okidač nastanka HELLP sindroma postpartalno, iako se tipično javlja u rodilja koje su u trudnoći imale proteinuriju i hipertenziju. (32)

## **4.2. Simptomi i znakovi**

Klinička prezentacija HELLP sindroma može biti izrazito raznolika. Određen dio trudnica je asimptomatski (9), a kod simptomatske kliničke slike nastup je karakteristično nagao s progresivnim pogoršanjem. (22,31,33) Prije nastupa samog HELLP sindroma između 80 i 90% trudnica imaju hipertenziju i proteinuriju od ranije, (7,34) uz pojavu edema i pretjeranog porasta tjelesne težine zbog istih u oko polovice. (8,22,33)

Karakterističan simptom jest bol u trbuhu koja može nalikovati kolikama, locirana epigastrično ili pod desnim rebrenim lukom; značajno rjeđe javlja se retrosternalna bol. (7,31) Nerijetko se trudnice nekoliko dana prije nastupa boli žale na neodređenu nelagodu u abdomenu, (5,22) što se, kao i kasniji nastup boli, smatra posljedicom rastezanja jetrene kapsule zbog kongestije. (35) Od ostalih simptoma nalazimo mučninu i povraćanje, malaksalost te glavobolju sa ili bez vizualnih fenomena. (7,31) Tipična klinička prezentacija jest kombinacija epigastrične boli te mučnine i/ili povraćanja, koja u trudnice nakon 20. tjedna gestacije mora pobuditi sumnju na razvoj HELLP sindroma. (31) Vrlo se rijetko trudnice prezentiraju krvarenjem zbog trombocitopenije (hematurija, petehije, ekhimoze) ili ikterusom. Obilježje simptomatologije koje valja spomenuti jest i da je ovisna o dobu dana, s najvećim intenzitetom noću. (5,33,36)

Kao što je prethodno navedeno, u između 80 i 90% nađu se hipertenzija i proteinurija u kliničkom pregledu. Međutim, odsustvo jednog ili oba znaka ne znači da posrijedi nije teški oblik HELLP sindroma. (37)

U trudnica s opisanom kliničkom slikom potrebno je učiniti laboratorijsku obradu, koja uključuje kompletnu krvnu sliku, periferni razmaz krvi, hepatogram i vrijednost serumskog kreatinina. (37) Često se, osim navedenog, analizira i koncentracija serumske laktat dehidrogenaze (LDH) i haptoglobina.

## 5. DIJAGNOSTIKA

Postavljanje dijagnoze često započinje na temelju kliničke prezentacije, (32) a za potvrdu dijagnoze potrebno je dokazati laboratorijske abnormalnosti u imenu HELLP sindroma – hemolizu, povišenje jetrenih transaminaza i pad broja trombocita.

Usljed hemolize raste koncentracija serumske laktat dehidrogenaze (LDH) i pada koncentracija hemoglobina. Hemoglobin koji se oslobađa iz raspadnutih eritrocita se ili konvertira u nekonjugirani bilirubin; ili veže u kompleks s haptoglobinom kojeg brzo metabolizira jetra, što rezultira padom serumske koncentracije haptoglobina. (7) Dolazi i do umjerenog porasta vrijednosti jetrenih enzima zbog ozljede jetre (32) te pada broja trombocita. (5) Trombocitopenija u trudnoći može biti posljedica različitih stanja, ali je znak za alarm kada se javlja u kombinaciji s hemolizom i oštećenjem jetre.

Iako su parametri koji se analiziraju jasno određeni, vrijednosti potrebne za dijagnozu u literaturi nisu standardizirane. (38) Što su laboratorijski parametri jače narušeni, dijagnoza je sigurnija. (31)

## 5.1. Dijagnostički kriteriji – klasifikacija

Trenutno postoje dva važeća sustava klasifikacije u dijagnostici HELLP sindroma – Tennessee klasifikacija i Mississippi klasifikacija. (39)

Svrha Tennessee klasifikacije jest dijagnosticirati kompletni HELLP sindrom ukoliko su ispunjeni svi navedeni kriteriji: 1. trombocitopenija s brojem trombocita 100 000/ $\mu$ L i manje; 2. oštećenje jetre s porastom aspartat aminotransferaze (AST) na 70IU/L ili više; i 3. dokazana hemoliza (abnormalni periferni razmaz krvi ili serumska vrijednost laktat dehidrogenaze (LDH)  $\geq$ 600IU/L ili serumski bilirubin  $\geq$ 1,2mg/dL). Ako su neki, ali ne i svi kriteriji ispunjeni, govorimo o parcijalnom HELLP sindromu. Parametar koji najčešće nedostaje jest hemoliza, zbog čega neki autori koriste termin 'ELLP sindrom'. (37) Parcijalni HELLP sindrom uvijek može prijeći u kompletni. (31) Ova distinkcija nije beznačajna budući da je u retrospektivnoj studiji iz 1996. godine dokazano da su ishodi lošiji u trudnica s kompletnim HELLP sindromom u odnosu na one s parcijalnim HELLP (ELLP) sindromom i preeklampsijom, koja je imala najbolje ishode. (17)

<b>Tennessee klasifikacija</b>
1. Tr $\leq$ 100 000/ $\mu$ L
2. AST $\geq$ 70IU/L
3. abnormalni razmaz krvi (shistociti) ili LDH $\geq$ 600IU/L ili bilirubin $\geq$ 1,2mg/dL
*u slučaju da nisu ispunjeni svi kriteriji dijagnoza parcijalni HELLP sindrom

Tablica 1. Tennessee klasifikacija.



S druge strane, Mississippi klasifikacija osmišljena je kako bi kategorizirala HELLP sindrom obzirom na težinu stanja, s trombocitopenijom kao glavnim orijentirom. Klasa I označava najteži, dok klasa III najblaži oblik HELLP sindroma. Vrijednosti jetrenih proba (aspartat aminotransferaza (AST) ili alanin aminotransferaza (ALT)  $\geq 70$  IU/L) i LDH ( $\geq 600$  IU/L) konstantne su u svim klasama. Podjela po klasama temelji se samo na broju trombocita - klasu I definira broj trombocita ispod 50 000/ $\mu$ L, klasu II između 50 000 i 100 000/ $\mu$ L, a klasu III između 100 000 i 150 000/ $\mu$ L. Najvažnija kategorija u Mississippi klasifikaciji jest klasa I, koja predstavlja ozbiljno životno ugrožene trudnice i povezana je sa statistički značajno višim maternalnim morbiditetom od klase II i III. (40)

<b>Klasa</b>	<b>Mississippi klasifikacija</b>
I	1. Tr $\leq 50\ 000/\mu\text{L}$ 2. AST ili ALT $\geq 70$ IU/L 3. LDH $\geq 600$ IU/L
II	1. $50\ 000/\mu\text{L} < \text{Tr} \leq 100\ 000/\mu\text{L}$ 2. AST ili ALT $\geq 70$ IU/L 3. LDH $\geq 600$ IU/L
III	1. $100\ 000/\mu\text{L} < \text{Tr} \leq 150\ 000/\mu\text{L}$ 2. AST ili ALT $\geq 70$ IU/L 3. LDH $\geq 600$ IU/L

*Tablica 2. Mississippi klasifikacija.*

Iako su osmišljeni 80-ih godina 20. stoljeća, (31) uporaba ovih klasifikacijskih sustava još uvijek nije univerzalna budući da postoje i mnogi dijagnostički kriteriji u literaturi. Tendencija bi morala biti ka sve širem korištenju dostupnih klasifikacija kako bi se poboljšala mogućnost usporedbe kliničkih podataka iz različitih centara, i na temelju toga optimizirala skrb. (39)

## 5.2. Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza HELLP sindroma relativno je široka zbog nespecifične kliničke prezentacije i laboratorijskih pokazatelja. Osim toga, dijagnoza je često zahjtevna u trudnica koje imaju preeklampsiju, budući da nije lako razlučiti radi li se o HELLP sindromu kao komplikaciji, ili o nekoj bolesti superponiranoj na preeklampsiju. Međutim, zbog velike razlike u liječenju i vođenju trudnoće (primjerice, postoji li potreba za hitnim porođajem) u ovim stanjima neobično je važno ispravno postaviti dijagnozu. (41)

Benigna, a česta stanja koja valja imati na umu su upalna i infektivna stanja u abdomenu koja će se prezentirati sličnom kliničkom slikom, primjerice virusni hepatitis, kolecistitis, kolangitis, infekcije gornjih mokraćnih puteva i gastritis. Iako klinički mogu imitirati HELLP sindrom, laboratorijski nalazi značajno se razlikuju. (33)

### 5.2.1. Akutna masna atrofija jetre trudnoće

Stanje koje je klinički najbližije HELLP sindromu jest akutna masna atrofija jetre trudnoće (*acute fatty liver of pregnancy*, AFLP). Riječ je o nakupljanju mikrovezikularnih masnih kapljica u hepatocitima. (41)

Akutna masna atrofija jetre trudnoće se tipično prezentira između 30. i 38. tjedna gestacije s 1-2 tjedna malaksalosti, anoreksije, mučnine i povraćanja te bolova pod desnim rebrenim lukom u anamnezi. (33) U laboratorijskim nalazima nađe se hemokoncentracija, leukocitoza i obično uredan broj trombocita, iako vremenom može doći do pada. U koagulogramu, zbog smanjene produkcije u jetri, javlja se niski fibrinogen, produljeno protrombinsko vrijeme i niske razine antitrombina, što ukazuje na prisutstvo diseminirane intravaskularne koagulopatije (DIK-a). (41) Nađe se i povišenje svih jetrenih proba,

kreatinina, amonijaka i mokraćne kiseline. Parametar koji može pomoći u diferencijalnoj dijagnozi jest glukoza, koja je često snižena u AFLP. (33)

Iako se u ponekad dijagnoza može dobiti ultrazvukom abdomena na temelju hiperehogenog odjeka jetre, zlatni standard je biopsija. Međutim, zbog povećanog rizika od krvarenja, kao i sličnih patohistoloških nalaza u HELLP i AFLP, ona se rijetko izvodi – dijagnoza se najčešće temelji na kliničkim i laboratorijskim pokazateljima. Biopsija jetre izbjegava se i zato što je postupak nakon utvrđivanja dijagnoze sličan je za HELLP i AFLP – terapija je porođaj. (41)

### **5.2.2. Trombotične mikroangiopatije**

Trombotične mikroangiopatije (trombotična trombocitopenična purpura – TTP i hemolitičko-uremički sindrom – HUS) također mogu imitirati HELLP sindrom, iako se u trudnoći rijetko pojavljuju. Sličnost proizlazi iz srodnih patofizioloških karakteristika ovih triju stanja koja uključuju ozljedu endotela, formiranje mikrotromba, trombocitopeniju i hemolitičku anemiju. (33)

Trombotična trombocitopenična purpura obično se prezentira krvarenjem, epistaksom, petehijama i purpustom, kao i neurološkim abnormalnostima u rasponu od glavobolje i zbunjenosti do kome. Od znakova može se naći vrućica (30-40%), hipertenzija te znakovi afekcije bubrega (hematurija, proteinurija, znaci zatajenja bubrega). U laboratorijskim nalazima dominirat će teška anemija s abnormalnim perifernim razmazom krvi i vrlo visokim vrijednostima LDH, kao i trombocitopenijom koja je često ispod 20 000/ $\mu$ L. Koagulogram je obično uredan, dok jetrene probe mogu biti uredne i povišene. (41)

Hemolitičko-uremički sindrom karakteristično se javlja postpartalno (između 48 sati i 10 tjedana po porodu), sa simptomima i znakovima bubrežnog zatajenja – edemima, hipertenzijom, oligurijom te značajno narušenim paramterima bubrežne funkcije. Ostali laboratorijski nalazi isti su kao u TTP. (33) Osnova terapije obiju trombotičnih mikroangiopatija jest plazmafereza; dok se u trombotičnoj trombocitopeničnoj purpuri mogu primijeniti još i imunosupresivi te splenektomija, a u hemolitičko-uremičkom sindromu dijaliza. (41)

	<b>PE/HELLP</b>	<b>TTP/HUS</b>	<b>AFLP</b>
Anemija	+/-	+++	-
Trombocitopenija	++	+++	+/-
Leukocitoza	-	+	++
↑ LDH	+++	++++	++
↑ AST	++	+/-	+
Fibrinogen	N	N	↓
Protrombinsko vrijeme	N	N	produženo
Glukoza	N	N	↓
↑ kreatinin	+/-	++	++
↑ mokraćna kiselina	+	++	++
↑ amonijak	-	-	+
↑ bilirubin	+	++	+++

*Tablica 3. Diferencijalna dijagnoza HELLP sindroma – laboratorijski pokazatelji.*

### **5.2.3. Idiopatska trombocitopenična purpura**

Idiopatska trombocitopenična purpura (ITP) autoimuna je bolest koju karakterizira trombocitopenija uzrokovana autoantitijelima na trombocite. Većina pacijenata je asimptomatska (41), ali u teškim slučajevima mogu se prezentirati razvojem petehija,

ekhimoza i purpura. (33) Osim trombocitopenije, ITP ne dijeli klinička i laboratorijska obilježja s HELLP sindromom, pa se dijagnostička dilema može dogoditi samo u trudnice koja boluje od idiopatske trombocitopenične purpure i preeklampsije istovremeno. (41) Dijagnoza je benigna budući da se radi o stanju koje nije povezano s pogoršanjem maternalnog ili fetalnog ishoda. (33)

#### **5.2.4. Sistemni eritemski lupus**

Sistemni eritemski lupus (SLE) je autoimuna bolest sa stvaranjem autoantitijela i odlaganjem kompleksa antigen-antitijelo u stijenke kapilara. Budući da može zahvatiti sve organske sustave, lupus se često naziva velikim imitatorom. Ako dođe do razvoja SLE u bubregu, simptomi mogu jako nalikovati preeklampsiji (hipertenzija, proteinurija). (33) Kombinacija takve kliničke slike s pojavom trombocitopenije (u 40-50% žena) ili hemolitičke anemije (u 24-23% žena) (41) podsjeća na HELLP sindrom, zbog čega egzacerbacija lupusa u trudnoći može značajno otežati postavljanje ispravne dijagnoze.

## **6. LIJEČENJE**

Budući da se radi o teškoj komplikaciji trudnoće, sve trudnice s dijagnozom HELLP sindroma trebalo bi uputiti u rodilište III. stupnja. (42,43) Liječenje HELLP sindroma započinje procjenom majčinog statusa, stabiliziranjem trudnice i procjenom fetalnog statusa kardiokografijom i ultrazvučnim pregledom (uključujući procjenu fetalne biometrije, količine plodove vode i doplerska mjerenja). (4,33)

U okviru obrade trudnice s HELLP sindromom u tercijarnom centru treba spomenuti i matematički model fullPIERS. Radi se o relativno novom alatu koji služi za procjenu negativnih ishoda za trudnicu na temelju: 1. gestacijske dobi, 2. prisutstva grudne boli ili dispneje, 3. saturacije kisikom (SpO<sub>2</sub>), 4. broja trombocita, 5. vrijednosti kreatinina i 6.

vrijednosti ALT/AST. fullPIERS model je razvijen i testiran unutar kohorte od 2023 trudnice s preeklampsijom u tercijskim rodilištima u Kanadi, Ujedinjenom Kraljevstvu, Novom Zelandu i Australiji, te je pušten u uporabu s namjerom korištenja u razvijenim zemljama. Osmišljen je i modificirani model, miniPIERS, namijenjen slabije razvijenim zemljama. (44) fullPIERS model testiran je od strane više skupina istraživača i smatra se dobrim prognostičkim alatom. (45-47) Ovakav bi alat mogao biti izuzetno koristan u kliničkom odlučivanju, osobito kod procjene hitnoće porođaja te dinamike davanja terapije, čime bi se smanjio broj teških maternalnih komplikacija. (47)

PREP-S i PREP-L slični su modeli koji prognoziraju vjerojatnost negativnih ishoda za trudnicu unutar 48 sati (PREP-S) od prijema ili do otpusta (PREP-L). PREP-S u izračun uključuje dob majke, gestacijsku dob, duboke tetivne reflekse, preegzistirajuće komorbiditete, omjer albumina i kreatinina u urinu, serumsku koncentraciju uree, broj trombocita, sistolički krvni tlak, primjenu antihipertenziva ili magnezijevog sulfata, saturaciju kisikom, vrijednost ALT-a i serumsku koncentraciju kreatinina. PREP-L uključuje sve navedeno osim dubokih tetivnih refleksa, vrijednosti ALT-a i serumske koncentracije kreatinina. (48) Oba su modela validirana. (49)

## **6.1. Porođaj**

Osnovna terapija HELLP sindroma koja dovodi do njegove rezolucije jest porođaj. (5,34,50,51) Međutim, pri odluci o postupanju, mora se u obzir uzeti gestacijska dob, kao i stanje majke i fetusa.

### 6.1.1. Ekspektativni ili aktivni pristup?

U zbrinjavanju HELLP sindroma postoje tri pristupa – 1. ekspektativni pristup s produljivanjem trudnoće što je više moguće (više od 72 sata) u svrhu poboljšanja perinatalnog ishoda; 2. minimalno odgađanje porođaja (24-48 sati) radi primjene kortikosteroida za sazrijevanje fetalnih pluća; te 3. hitni porođaj.

U svih trudnoća u kojih je uz HELLP sindrom prisutno multiorgansko zatajenje, diseminirana intravaskularna koagulacija, infarkt ili krvarenje u jetri, plućni edem, zatajenje bubrega, (suspektna) abrupcija posteljice, ili znaci fetalne patnje potrebno je aktivno započeti porođaj. (4,37,51-54)

Obzirom samo na gestacijsku dob, većina se stručnjaka slaže da je hitni porođaj indiciran u svih trudnica u kojih se HELLP sindrom razvije s navršenih 34 (35) tjedana trudnoće. (36,37,43,50-55). Konsenzus stručnjaka nastao je jer maternalni morbiditet raste primjenom ekspektativnog pristupa, dok se fetus u 34. tjednu već približava zrelosti i ima dobre izgleda za preživljenje.

Postupak je jasan i u slučaju nastupa HELLP sindroma prije navršenih 24 tjedna, iako je takva prezentacija rijetka. Produljivanje trudnoće rezultira vrlo visokim stopama perinatalnog mortaliteta (>80%) i maternalnog morbiditeta (ovisno o literaturi, između 27 i 71%) (43,54), stoga se preporučuje pružanje psihološkog savjetovanja i prekid trudnoće. (4,34,43,50,51,54,56)

Pristup kod trudnica s navršenih manje od 34, a više od 24 tjedna nije jednoznačno određen. U ekspektativnom pristupu liječnici koriste širok raspon mjera, kao što su strogo mirovanje, antihipertenzivna terapija, antitrombotska terapija, magnezijev sulfat, ekspanzija volumena plazme i kortikosteroidi, kako bi stabilizirali majčino stanje i maksimalno odgodili

porođaj. (37) U sustavnom preglednom članku iz 2018. godine grupa istraživača iz Ujedinjenog Kraljevstva ustanovila je da postoji mala ili nikakva razlika između ekspektativnog i aktivnog pristupa u HELLP sindromu, iako su dokazi niske kvalitete. (57) Zasad ne postoje velike, randomizirane kliničke studije koje bi usporedile učinkovitost ekspektativnog i aktivnog pristupa specifično za HELLP sindrom. (33) Međutim, većina stručnjaka (36,37,57) i smjernica (4,43,51-55) ne savjetuju ekspektativni pristup u vođenju HELLP sindroma obizrom na porast maternalnog morbiditeta (43) i mortaliteta. (54) Jedino *Indian National Association for the Study of the Liver—Federation of Obstetric and Gynaecological Societies of India* u svojim smjernicama iz 2019. potiču razmatranje ekspektativnog pristupa u trudnica prije navršenih 27 tjedana. (50)

Pristup koji se preferira u trudnoći prije navršenih 34 tjedna gdje su majka i fetus klinički stabilno jest odgoditi porođaj tek toliko da se može administrirati kura kortikosteroida za sazrijevanje fetalnih pluća, obično ne više od 48 sati. (5,34,37,43,51-55)

### **6.1.2. Vaginalni porođaj ili carski rez?**

Algoritam za odabir načina porođaja u HELLP sindromu ne postoji. Odluka bi trebala biti temeljena na standardnim opstetričkim procjenama, kao i procjeni progresije bolesti. (43,52,53,55) Vaginalni porođaj ipak se preferira u svih žena, uključujući i one s HELLP sindromom. (43,55)

U američkoj studiji u kojoj su sudjelovale 374 trudnice s teškom preeklampsijom između 24 i 34 tjedna gestacijske dobi zaključeno je da indukcija porođaja treba ostati opcija budući da je 48% žena uspjelo roditi vaginalnim putem. Najvažniji čimbenik u odluci između porođaja vaginalno ili carskim rezom bio je Bishop indeks kod prijema, iako je indukcija porođaja bila uspješnija što je gestacijska dob bila viša. (58) Također, utvrđeno je da indukcija vaginalnog porođaja u teške preeklampsije (što obuhvaća i HELLP sindrom) nema



negativnih učinaka na novorođenčad, uključujući i onu vrlo niske porođajne težine. (59) Kod odabira porođaja carskim rezom, na umu valja imati sklonost krvarenju i stvaranju hematoma na mjestu reza zbog trombocitopenije, zbog čega se preporuča postavljanje subfascijalnog drena. (51)

## 6.2. Primjena kortikosteroida

U HELLP sindromu postoje dvije indikacije za primjenu kortikosteroida: 1. za sazrijevanje fetalnih pluća, kao što je ranije navedeno; i 2. u terapijske svrhe za majku.

Za ubrzavanje sazrijevanja fetalnih pluća u prijevremenom porođaju (<34 tjedna) definirana su dva protokola: 1. dvije doze betametazona od 12 mg intramuskularno u razmaku od 24 sata; i 2. četiri doze deksametazona od 6 mg intramuskularno u razmacima od 12 sati, što preporuča *National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes*. (60) Optimalni izbor protokola u kontekstu hipertenzivnih poremećaja trudnoće, uključujući HELLP sindrom, nije još utvrđen, ali je Cochraneov sustavni pregledni članak na temu primjene antenatalnih kortikosteroida za zrelost fetalnih pluća dokazao da već jedna doza kortikosteroida značajno smanjuje incidenciju sindroma respiracijskog distresa. (61)

S druge strane, primjena kortikosteroida u terapijske svrhe u HELLP sindromu područje je opsežne debate. U počecima liječenja HELLP sindroma, jedina terapija bila je hitni porođaj. Međutim, kasnije je otkriveno da primjena kortikosteroida može normalizirati laboratorijske parametre i produljiti gestaciju. (62) Meta-analiza iz 2015. na temu terapijske uporabe kortikosteroida u HELLP sindromu zaključila je da iako postoji statistički značajno poboljšanje broja trombocita, razine LDH i ALT (a razine AST statistički neznačajno), te smanjenje primjene transfuzije i duljine boravka u bolnici; ne postoji statistički značajna razlika u maternalnom mortalitetu, ukupnom morbiditetu, porođajnoj težini ili incidenciji

sindroma respiratornog distresa u novorođenčadi između skupine koja je primala kortikosteroidnu terapiju i kontrolne skupine. (63) Uslijed toga, većina smjernica ne preporuča korištenje kortikosteroida u svrhu poboljšanja kliničkih ishoda (43,52-56). U tijeku je istraživanje u Južnoj Americi (COHELLP studija) na vrlo velikom uzorku koje za cilj ima odrediti snižava li primjena deksametazona u HELLP sindromu stope teškog maternalnog morbiditeta, što bi trebalo razrješiti ovu dilemu. (64)

### **6.3. Primjena magnezijevog sulfata**

Primjena magnezijevog sulfata ( $MgSO_4$ ) u HELLP sindromu ima dvojaku ulogu – služi za fetalnu neuroprotekciju u prijevremenim porođajima, i kao prevencija konvulzija tj. razvoja eklampsije u trudnica.

Iako je magnezijev sulfat dokazano učinkovit u smanjenju incidencije cerebralne paralize u prematurusa, (65) još uvijek nema točnog konsenzusa do koje se gestacijske dobi daje. Svi se autori slažu da u obzir dolaze prijevremeni porođaji od granice vijabilnosti, ali gornju granicu postavljaju na 30 (54,66), 32 (4,55,65) ili 34 (43,66) tjedna gestacije. Preporuka za doziranje u HELLP sindromu, kada se porođaj planira, jest dati magnezijev sulfat (optimalno do 4 sata prije porođaja) s početnom dozom od 4 grama intravenski kroz 30 minuta, pa nastaviti s infuzijom 1 g/sat do porođaja. (65)

U slučaju profilakse eklampsije, većina se smjernica slaže da trudnice s HELLP sindromom imaju indikaciju za primjenu antepartalno (52,55,56) ili intrapartalno (53). Standardni protokol uključuje početnu dozu od 4 grama intravenski kroz 5-20 minuta, nakon čega se nastavlja magnezijev sulfat u infuziji 1 g/sat kroz 24 sata (52) ili do 24 sata postpartalno (4,51,53). Ako dođe do konvulzija tijekom primjene magnezijevog sulfata, treba dodati još 2-4 grama intravenski kroz 5 minuta (43,52) i nastaviti s terapijom 24 sata nakon završetka konvulzija. (52) Postoji i protokol koji kombinira intravensku i intramuskularnu

primjenu, s 4 grama intravenski te 10 grama intramuskularno (5 grama u svaki gluteus) kao početnom dozom, zatim 5 grama intramuskularno svakih 4 sata kroz 24 sata. (4,43,53).

#### **6.4. Transfuzija (trombocita)**

Dijagnoza HELLP sindroma zahtjeva vrlo budno praćenje stanja trudnice, uključujući krvnu sliku i laboratorijske paramtere. Najvažniji je parametar broj trombocita – ne samo njihov apsolutni broj, nego i dinamika promjene, zbog čega se preporuča kontrolni laboratorij svakih 12-24 sata. (51,53)

Transfuzija trombocita (sa ili bez drugih krvnih preparata) jedini je učinkoviti lijek za tešku trombocitopeniju. (54) Samo smjernice napisane od strane *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (55), i kasnije prikazane u *The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension* daju konkretne preporuke za primjenu transfuzije u HELLP sindromu.

Njihove smjernice za terapiju HELLP sindroma preporučaju: 1. učiniti transfuziju trombocita uvijek u trombocitopeniji ispod 20 000/ $\mu$ L; 2. u trombocitopeniji između 20 000/ $\mu$ L i 50 000/ $\mu$ L, učiniti transfuziju trombocita u slučaju planiranja porođaja carskim rezom; 3. u trombocitopeniji između 20 000/ $\mu$ L i 50 000/ $\mu$ L gdje se planira vaginalni porođaj, razmotriti transfuziju trombocita u slučaju aktivnog krvarenja, otprije poznate disfunkcije trombocita ili koagulopatije, te progresivnog pada broja trombocita; 4. u trombocitopeniji preko 50 000/ $\mu$ L, razmotriti transfuziju trombocita i/ili koncentriranih eritrocita u slučaju aktivnog krvarenja, otprije poznate disfunkcije trombocita ili koagulopatije, te progresivnog pada broja trombocita bez obzira na način porođaja. (55)

Broj trombocita	Način porođaja	
	Carski rez	Vaginalni porođaj
Tr ≤20 000/μL	✓	✓
20 000/μL ≤ Tr ≤50 000/μL	✓	Razmotriti ako: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ aktivno krvarenje</li> <li>➤ disfunkcija trombocita</li> <li>➤ koagulopatija</li> <li>➤ progresivni pad broja trombocita</li> </ul>
Tr ≥50 000/μL	Razmotriti ako: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ aktivno krvarenje</li> <li>➤ disfunkcija trombocita</li> <li>➤ koagulopatija</li> <li>➤ progresivni pad broja trombocita</li> </ul>	Razmotriti ako: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ aktivno krvarenje</li> <li>➤ disfunkcija trombocita</li> <li>➤ koagulopatija</li> <li>➤ progresivni pad broja trombocita</li> </ul>

Tablica 4. Preporuke za transfuziju trombocita u HELLP sindromu (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada).

## 6.5. Primjena antihipertenziva

Iako hipertenzija ne mora uvijek biti prisutna u trudnica u kojih se razvije HELLP sindrom, u velikoj većini slučajeva mjere se visoke vrijednosti krvnog tlaka. Tada se postupa po uobičajenom protokolu za hitno snižavanje tlaka u trudnica.

Teškom hipertenzijom većina smjernica smatra sistolički tlak od 160 mmHg (4,43,52-55,67) ili dijastolički tlak veći od 110 mmHg (4,43,52-55,67,68) izmjeren najmanje dva puta, na istoj ruci, u razmaku od najmanje 15 minuta. Iznad ovih vrijednosti krvnog tlaka raste incidencija maternalnog morbiditeta i mortaliteta (54), pri čemu posebno valja naglasiti nastanak cerebralnog krvarenja koji može biti direktan uzrok smrti trudnice. (69)

Stoga, teška hipertenzija je stanje koje se hitno mora procijeniti i zbrinuti. Tri najčešća antihipertenziva koja se koriste u ovu svrhu su nifedipin peroralno, te labetalol ili hidralazin intravenski. Cochraneov sustavni pregledni članak iz 2013. naslova *Drugs for*

*treatment of very high blood pressure during pregnancy* nije našao značajne razlike u učinku ova tri lijeka, iako autori napominju da je primjena nifedipina povezana s dužim održavanjem nižih vrijednosti krvnog tlaka od hidralazina. (70)

Protokoli za terapiju neznatno se razlikuju između smjernica. S primjenom bi trebalo započeti unutar 30-60 minuta od trenutka kad je ustanovljena teška hipertenzija (53), a tlak mjeriti svakih 15-30 minuta dok ne padne ispod 160/110 mmHg. (52)

<b>Antihipertenziv</b>	<b>Protokol</b>
Nifedipin, peroralno (p.o.)	<i>FIGO smjernice:</i> 1. kapsula, 10 mg (bez žvakanja); do max. 30 mg; ili 2. tableta: 10 mg do max. 30 mg <i>ACOG smjernice:</i> tableta, 10–20 mg; ponoviti za 20 min p.p., zatim 10–20 mg svakih 2–6 sati; max. dnevna doza 180 mg <i>SOMANZ smjernice:</i> tableta, 10–20 mg; do max. 45 mg; ponoviti za 45 min p.p. <i>SOGC smjernice:</i> kapsula, 5–10 mg (sažvakati ili progutati); ponavljati svakih 30 min
Labetalol, intravenski (i.v.)	<i>FIGO smjernice:</i> 20 mg, zatim 40 mg p.p, zatim 80 mg p.p do max. 300 mg <i>ACOG smjernice:</i> 1. 10–20 mg, zatim 20–80 mg svakih 10–30 min; ili 2. infuzija 1–2 mg/min do max. 300 mg <i>SOMANZ smjernice:</i> bolus 20–80mg kroz 2 min; ponavljati svakih 10 min. p.p. <i>SOGC smjernice:</i> 1. 20 mg; ponoviti 20–80 mg za 30 min; ili 2. infuzija 1–2 mg/min, max 300 mg
Hidralazin, intravenski (i.v.)	<i>FIGO smjernice:</i> 5 mg, zatim 5–10 mg p.p. do max. 45 mg <i>ACOG smjernice:</i> 1. 5 mg, zatim 5–10 mg svakih 20–40 min; ili 2. infuzija 0.5–10 mg/sat do max.20 mg <i>SOMANZ smjernice:</i> bolus 10 mg, ponavljati svakih 10 min, max. 30 mg <i>SOGC smjernice:</i> 1. 5 mg, zatim 5-10 mg svakih 30 min; ili 2 0.5–10 mg/sat do max.20 mg

Tablica 5. Protokoli za zbrinjavanje teške hipertenzije.

## 6.6. Ostala terapija

Rutinska ekspanzija volumena plazme nije preporučljiva. (43,52,54,55). Nadoknada tekućine trebala bi se ograničiti na 80 mL/sat i.v. u svrhu sprečavanja pojave plućnog edema. (43,52)

Primjena plazmafereze ne preporuča se u liječenju HELLP sindroma, naročito u prva 4 dana poslije porođaja. (43,55)

Trombocitopenija u HELLP sindromu povećava rizik nastanka epiduralnog hematoma nakon spinalne anestezije. (53,71) Iako službene donje granice broja trombocita ispod koje se ne primjenjuje spinalna anestezija nema, (71) preporuča se postaviti ju na 70,000/ $\mu$ L (53) do 75,000/ $\mu$ L (71). U slučaju da je broj trombocita u padu; postoji disfunkcija trombocita, stečena ili nasljedna koagulopatija; ili je trudnica na antikoagulantnoj ili antiagregacijskoj terapiji, granica se mora revidirati. (53)

Opasnost od krvarenja postoji i pri primjeni analgetika intramuskularno ili neuraksijalno, kao i kod davanja pudendalnog bloka. Preporuka za kupiranje boli jest intravenska administracija analgetika, a kod epiziotomije ili šivanja međice perinealna infiltracija. (51)

## 6.7. Liječenje HELLP sindroma u babinjača

Kao što je ranije navedeno, u oko 30% slučajeva HELLP sindrom se prezentira postpartalno i povezan je s većim rizikom razvoja zatajenja bubrega i plućnog edema (33). Budući da je okosnica terapije u trudnica sam porođaj, u babinjača se ona svodi na suportivnu skrb. Primjenjuju se isti postupci koji su ranije navedeni, osim onih učinjenih za dobrobit fetusa. (51) Za razliku od antenatalne prezentacije, česta je primjena visokih doza kortikosteroida u terapijske svrhe, (33) budući da postoje znaci da bi se tako mogao ubrzati oporavak. (72)

## **7. POSTPOROĐAJNI TIJEK**

Za HELLP sindrom karakteristično je inicijalno pogoršanje laboratorijskih vrijednosti (pad broja trombocita i hematokrita, porast jetrenih proba) nakon porođaja, obično tijekom prvih 48 sati. (73) Međutim, do četvrtog postpartalnog dana, ako nema komplikacija, pojavljuje se trend porasta broja trombocita te pada jetrenih proba i laktat dehidrogenaze. (51) Usljed toga, preporuča se uzimati uzorke za laboratorij svakih 12 sati (53) do normalizacije nalaza. (51) Potpuno uredan laboratorij očekuje se nakon 2 tjedna. (32) Dojenje nije kontraindicirano nakon preboljelog HELLP sindroma, čak ni ako je majka još na antihipertenzivnoj terapiji. (34)

U slučaju da do četvrtog postpartalnog dana nema trendova poboljšanja, dijagnoza HELLP sindroma treba se preispitati. Međutim, oporavak je individualan, pa u vrlo teških slučajeva (primjerice trombocitopenija ispod 20,000/ $\mu$ L) može biti nešto produljen. (51)

## **8. ISHOD I PROGNOZA**

### **8.1. Perinatalni ishod**

HELLP sindrom povezan je s lošijim ishodima majke i djeteta. (7,8,12,31,74) Perinatalni morbiditet u sklopu HELLP sindroma primarno je povezan s prematuritetom djeteta, obzirom da je dio terapije porođaj unatoč niskoj gestacijskoj dobi. Stoga, od komplikacija kod novorođenčadi nalazimo nisku porođajnu težinu, fetalni respiracijski distress sindrom, tešku neonatalnu hipoglikemiju, nekrotizirajući enterokolitis, infekcije, i drugu patologiju prematurusa. (31,32,36)

Perinatalni mortalitet varira između 7 i 35% (7,22,33) , u nekim izvorima i do 70%, (9,34), a vodeći uzroci smrti jesu prematuritet, insuficijencija te abrupcija posteljice. (32,33) Iako su stope visoke, predmet je rasprave jesu li lošiji perinatalni ishodi uzrokovani HELLP sindromom, ili su posljedica isključivo niske porođajne težine i prijevremenog porođaja. (12,33,36)

## **8.2. Maternalni ishod**

Maternalne komplikacije uključuju teško krvarenje s potrebom za transfuzijom, abrupciju posteljice, diseminiranu intravaskularnu koagulaciju, plućni edem, neurološke manifestacije u vidu moždanog udara i promjena stanja svijesti, akutnu ozljedu bubrega i druge, (7,31,74) od kojih valja posebno napomenuti hepatalno krvarenje i rupturu kao rijetko stanje s izuzetno visokim maternalnim i perinatalnim mortalitetom. (7,31,32,33) Maternalni mortalitet u HELLP sindromu općenito iznosi oko 1,1%, (7,31,34,74) iako su prijavljene i više stope, (22,33,36) s moždanim udarom kao vodećim uzrokom smrti. (31,34,36)

## **8.3. Prevencija i prognoza**

Ne postoji dokazano učinkovita prevencija razvoja HELLP sindroma. Međutim, postoje načini prevencije preeklampsije, a HELLP sindrom smatra se teškim oblikom preeklampsije. (51)

Prepouke za prevenciju preeklampsije nešto se razlikuju obzirom na rizične čimbenike vezane uz trudnicu, iako isti nisu jednoznačno definirani u literaturi. Čimbenici visokog rizika uključuju osobnu anamnezu gestacijskih hipertenzivnih poremećaja, kronične bolesti (uključujući hipertenziju, dijabetes, kroničnu bubrežnu bolest), antifosfolipidni sindrom te abnormalan doplerski nalaz na uterinoj arteriji prije 24. tjedna gestacije. (4,43,55) Čimbenici umjerenog rizika su obiteljska anamneza gestacijskih hipertenzivnih poremećaja,



dob majke >40 godina, BMI >30, višeplodna trudnoća, velik interval između dviju trudnoća, kratak seksualni odnos (<6 mjeseci) prije začeća, primiparitet i drugi. (4,55)

U sklopu prevencije preeklampsije, kao i u svakoj trudnoći, prepouča se apstinencija od alkohola, prestanak pušenja i uporaba folata perikonceptijski. (43) Dvije specifične tvari koje se koriste za prevenciju preeklampsije su kalcij i aspirin. U trudnica s niskim unosom kalcija (<600 mg/dan, manje od 2 porcije mliječne hrane) i umjerenim do visokim rizikom za razvoj preeklampsije preporuča se oralna suplementacija kalcijem od 1-1,5 g/ dan. (4,43,54,55)

U žena umjerenog do visokog rizika za razvoj preeklampsije preporuča se uzimanje niskih doza aspirina (75-150 mg) svaki dan od najmanje 16. tjedna gestacije, po mogućnosti i ranije, do 37. tjedna ili porođaja. (4,43,54,55)

Rizik ponovne pojave HELLP sindroma u trudnice koja ga je već prebolila viši je nego u općoj populaciji i iznosi između 3 i 28% (ovisi o sudionicima studije, gestacijskoj dobi pri nastupu i težini stanja). (14,75-78) Trudnice koje su prebolile HELLP sindrom tekođer imaju veći rizik razvoja gestacijske hipertenzije, preeklampsije, intrauterinog zastoja rasta, abrupcije posteljice, i posljedično, prijevremenog porođaja, (78) što im se mora napomenuti u planiranju sljedeće trudnoće.

## 9. RASPRAVA

Nekoliko je tema u okviru HELLP sindroma pogodno za raspravu. Prvi problem jest pronalazak zadovoljavajućeg patofiziološkog modela koji će u animalnim studijama ili kompjuterskim simulacijama konzistentno davati rezultate nalik stvarnim. Naime, iako su osmišljeni brojni modeli te istražene mnoge komponente uključene u patogenezu (više od 170 gena, razni medijatori, svi dijelovi imunološkog sustava), objašnjenje koje bi objedinilo sve teorijske dokaze još nije izneseno. Integrirani etiopatogenetski model omogućit će ciljanu disrupciju određenih patofizioloških procesa u terapiji, a jednoga dana možda i etiološko liječenje.

Još jedno problematično područje predstavlja dijagnostika. Iako postoje dva važeća klasifikacijska sustava, nisu univerzalno prihvaćena zbog velikog broja dijagnostičkih kriterija prisutnih u literaturi. Standardizacija i klasifikacija HELLP sindroma potrebna je kao temelj za učinkovitu usporedbu rezultata među različitim centrima i zemljama – incidencija je niska, pa je jedina mogućnost za „*big data*“ istraživanja prikupljanje podataka globalno. Tek na temelju velikih brojeva može se zasigurno dokazati koji je terapijski algoritam optimalan.

Zbog niske incidencije teško je procijeniti i vrijednost ekspektativnog pristupa. Studije o produljivanju trudnoće s HELLP sindromom s pozitivnim rezultatima u vidu značajnog produljenja gestacije, i uslijed toga smanjenja perinatalnog morbiditeta i mortaliteta, učinjene su obično na malim uzorcima. Iako se zasad čini da ekspektativni pristup nije učinkovit i neće zaživjeti, ne treba zanemariti dokaze koji govore suprotno, već ih treba nadograditi i definitivno potvrditi ili opovrgnuti.

Primjena kortikosteroida za poboljšanje kliničkog ishoda (primarno majke) ideja je ukorijenjena u činjenici da je HELLP sindrom hiperinflamatorno stanje, koje bi po svemu sudeći moralo pozitivno reagirati na terapiju kortikosteroidima. Određeni autori zalažu se za njihovu agresivnu primjenu; većina je protiv budući da je izgledno da kortikosteroidi nemaju učinka na krajnji klinički ishod. (63) Međutim, čak i protivnici napominju da je potrebna definitivna potvrda u vidu velike randomizirane studije, što je cilj ranije spomenute COHELLP studije. Prikupljanje podataka za studiju trajalo je od 2011. do 2019. godine, što znači da bi rezultati uskoro morali biti objavljeni.

Okosnice simptomatske terapije HELLP sindroma su kontrola krvnog tlaka i transfuzija trombocita. Antihipertenzivna terapija detaljno je istražena u sklopu drugih gestacijskih hipertenzivnih poremećaja, posebno preeklampsije, ali još nije jasno definiran ciljni krvni tlak u samom HELLP sindromu. Također, granica nakon koje se preporuča transfuzija trombocita u zbrinjavanju HELLP sindroma određena je od strane samo jednog društva, *Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada*, i to konsenzusom stručnjaka, a ne temeljem znanstvenog istraživanja. Jasni algoritam za transfuziju trombocita, s posebnim osvrtom na način porođaja i primjenu neuraksijalne anestezije, mogao bi biti koristan.

Postpartalna prezentacija HELLP sindroma jedinstven je izazov unutar same problematike. Većina se terapijskih smjernica temelji na odabiru idealnog vremena i načina porođaja, te stabilizaciji trudnice do istoga, obzirom da se uklanjanje posteljice iz tijela smatra terapijom. Međutim, postpartalni nastup HELLP sindroma većina smjernica uopće ne spominje, budući da je zasad terapija svedena na suportivnu. Udio od gotovo jedne trećine koju čini postpartalna prezentacija nije malen, te zahtjeva da se i znanost i struka detaljnije njome pozabave.

Kao što je u poglavlju o etiopatogenezi navedeno, u HELLP sindromu postoji pojačana aktivacija sustava komplementa. Od velikog je interesa u terapiji monoklonsko Ig2/4κ protutijelo ekulizumab, koje se veže za C5 proteinsku komponentu komplementa i inhibira aktivaciju terminalne komponentne komplementa. Riječ je o protutijelu koje se koristi za liječenje paroksizmalne noćne hemoglobinurije i hemolitičko-uremičkog sindroma, jednog od imitatora HELLP sindroma. (79) 2013. godine Burwick i Feinberg, liječnici iz *Brigham and Women's Hospital* u Bostonu, primjenili su ekulizumab u svrhu odgode porođaja u trudnice s HELLP sindromom u 26+5 tjednu gestacije. Nakon 16 dana u kojima su laboratorijski nalazi bili uredni, trudnoća je po pogoršanju dovršena carskim rezom. Novorođenče je u dobrom stanju otpušteno kući nakon 67 dana u pedijatrijskoj intenzivnoj jedinici. (80) Na temelju ovog i još jednog slučaja primjene ekulizumaba za liječenje akutne ozljede bubrega u babinjače s HELLP sindromom, (81) osmišljena je studija gdje će se 15 trudnica s klasom I liječiti ekulizumabom. (82) Rezultati bi mogli potpuno promijeniti terapijski postupak u HELLP sindromom.

Prevenција je uvijek najučinkovitije liječenje, ali o prevenciji HELLP sindroma zna se vrlo malo. U ovom radu opisana je prevencija preeklampsije, koju većina autora rabi i za HELLP sindrom. No, postoje naznake da HELLP sindrom i preeklampsija nemaju toliko sličnu etiologiju kao što se prije mislilo, (7) pa se postavlja pitanje je li ona uopće učinkovita.

Na kraju, najveći je problem HELLP sindroma njegova niska incidencija. Teško je doći do sigurnih zaključaka o stanju koje se pojavljuje u manje od 1% trudnoća, nije dovoljno dobro dijagnostički definirano te je po život opasno i za majku, i za dijete, zbog čega se teško odlučiti na eksperimentiranje u zbrinjavanju i liječenju. Jedino je rješenje organizirano prikupljanje standardiziranih podataka sa svih strana svijeta koji će omogućiti prakticiranje na dokazima temeljene medicine.

## 10. ZAKLJUČAK

Iako je kao entitet poznat gotovo 40 godina, HELLP sindrom još uvijek nije potpuno shvaćen od strane liječnika i znanstvenika. Uzroci tome su višestruki – incidencija je niska, postavljanje dijagnoze nedovoljno dobro određeno, a sličnosti s drugim stanjima velike. Gotovo da ne postoji područje vezano uz HELLP sindrom koje je dostatno razrađeno.

Ključ razumijevanja – i uslijed toga učinkovitog liječenja – HELLP sindroma leži u istraživanju etiopatogeneze. U budućnosti naglasak mora biti na otkrivanju svih komponenti u patofiziološkom slijedu događaja, te retrogradno analizi genetskih polimorfizama koji su za takvu abnormalnu funkciju odgovorni.

U međuvremenu, područje na koje se valja usredotočiti jest liječenje. Temelj liječenja predstavlja porođaj, što znači da učinkovite medikamentozne terapije nema. Suportivna terapija uključuje korekciju trombocitopenije i kontrolu krvnog tlaka, ali ne može adresirati podležće mehanizme pojačanog upalnog odgovora te pretjerane aktivacije endotela i trombocita. Budući da je izgledno da kortikosteroidna terapija nema učinka na morbiditet i mortalitet trudnice, treba težiti pronalasku druge terapije – kao što je ekulizumab – koja će se uplesti u patofiziološku kaskadu i time omogućiti produljenje gestacije u slučaju antepartalne, odnosno samo liječenje u slučaju postpartalne prezentacije.

Međutim, unatoč mnogim nepoznicama, ne treba zaboraviti da opstetričari diljem svijeta ulažu trud i vrijeme kako bi skrb koju pružaju trudnicama s HELLP sindromom doveli na najvišu moguću razinu i time omogućili što bolji ishod.

## 11. SAŽETAK

HELLP sindrom (H – hemolysis, EL – elevated liver enzymes, LP – low platelet) teška je komplikacija trudnoće s potencijalno smrtonosnim ishodom za majku i dijete. Etiologija i patogeneza još nisu razjašnjene u cijelosti, ali se temeljem bolesti smatra abnormalna placentacija. Zbog poremećaja prokrvljenosti posteljice, pokreće se patofiziološka kaskada koja uključuje prejaku aktivaciju imunološkog sustava, trombocita i endotela što rezultira ishemijskim oštećenjem ciljnih organa, jetre.

Oštećenjem jetre, tipično između 27. i 37. tjedna gestacije, započinje klinička prezentacija sindroma, koja uključuje bol u trbuhu (epigastrična ili pod desnim rebrenim lukom), mučninu, povraćanje, malaksalost i glavobolju sa ili bez vizualnih fenomena. Dijagnoza se postavlja temeljem kliničke slike i dokazivanja laboratorijskih abnormalnosti u imenu sindroma. Na temelju broja trombocita, HELLP sindrom se može subklasificirati u tri kategorije koje govore o težini stanja.

Okosnicu liječenja čini porođaj, koji se prije 24. i nakon 34. tjedna gestacije učini hitno, a između 24. i 34. tjedna s odgodom od 48 sati kako bi se primjenom kortikosteroida povećala zrelost fetalnih pluća. Terapija uključuje i primjenu magnezijevog sulfata za prevenciju konvulzija i fetalnu neuroprotekciju, antihipertenzive za kontrolu tlaka te transfuziju trombocita u slučaju teške trombocitopenije.

Maternalni i perinatalni ishod je lošiji nego u fiziološke trudnoće, s brojnim komplikacijama i povišenim stopama mortaliteta. Trudnica s HELLP sindromom u osobnoj anamnezi ima u sljedećoj trudnoći povišen rizik za razvoj svih gestacijskih hipertenzivnih poremećaja, uključujući HELLP sindrom, te za intrauterini zastoj rasta, abrupciju posteljice i prijevremeni porođaj.

## 12. SUMMARY

HELLP syndrome (H – hemolysis, EL – elevated liver enzymes, LP – low platelet) is a severe complication of pregnancy, with potentially lethal outcomes for both the mother and neonate. The etiology and pathogenesis are still being investigated, but the root cause is considered to be abnormal placentation. Due to the disruption of the placental circulation, the stressed placenta emits various products which results in an enhanced inflammatory response, as well as endothelial and platelet activation, causing ischemia in the liver.

The gestational age at onset is typically between 27 and 37 weeks, and women usually present with pain in the upper abdomen (epigastric or in the right upper quadrant), nausea, vomiting, malaise and headache with or without neurological involvement. The diagnosis of HELLP is based on both the clinical presentation and laboratory abnormalities that the name of the acronym is comprised of. HELLP syndrome can then be categorized into three classes according to platelet count.

Delivery is the basis of treatment. Before 24 and after 34 weeks of gestation the mother should be delivered immediately, while the delivery between 24 and 34 weeks' gestation can be briefly delayed in order to administer corticosteroids for fetal lung maturity. The treatment also includes administering magnesium sulphate for seizure prophylaxis and fetal neuroprotection, antihypertensive therapy for blood pressure control and platelet transfusion in case of very low platelet count.

The HELLP syndrome is associated with poor maternal and perinatal outcomes, including increased rates of serious morbidity and mortality. The risk of recurrence is high, as are the risks for developing other gestational hypertensive disorders, intrauterine growth retardation, placental abruption and preterm delivery.

### 13. LITERATURA

1. Holness N. High-risk pregnancy. *Nurs Clin North Am.* 2018;53:241-251.  
doi:10.1016/j.cnur.2018.01.010
2. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, author; Backes EP, Scrimshaw SC, editors. *Birth settings in America: outcomes, quality, access, and choice.* [Internet] Washington (DC): National Academies Press (US); *Epidemiology of Clinical Risks in Pregnancy and Childbirth.* 2020. Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555485/>
3. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142:159-167. doi:10.1016/s0002-9378(16)32330-4
4. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:291-310. doi:10.1016/j.preghy.2018.05.004
5. Dusse LM, Alpoim PN, Silva JT, Rios DR, Brandão AH, Cabral AC. Revisiting HELLP syndrome. *Clin Chim Acta.* 2015;451:117-120.  
doi:10.1016/j.cca.2015.10.024
6. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;166:117-123. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.09.026
7. Benedetto C, Marozio L, Tancredi A, et al. Biochemistry of HELLP syndrome. *Adv Clin Chem.* 2011;53:85-104. doi:10.1016/b978-0-12-385855-9.00004-7
8. Haram K, Mortensen JH, Nagy B. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome. *J Pregnancy.* 2014;2014:910751. doi:10.1155/2014/910751



9. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010;375:594-605. doi:10.1016/S0140-6736(09)61495-1
10. Jebbink J, Wolters A, Fernando F, Afink G, van der Post J, Ris-Stalpers C. Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome - a review. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822:1960-1969. doi:10.1016/j.bbadis.2012.08.004
11. Stojanovska V, Zenclussen AC. Innate and Adaptive Immune Responses in HELLP Syndrome. *Front Immunol*. 2020;11:667. doi:10.3389/fimmu.2020.00667
12. Fitzpatrick KE, Hinshaw K, Kurinczuk JJ, Knight M. Risk factors, management, and outcomes of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome and elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynecol*. 2014;123(3):618-627. doi:10.1097/AOG.000000000000140
13. Bertalan R, Patocs A, Nagy B, et al. Overrepresentation of BclII polymorphism of the glucocorticoid receptor gene in pregnant women with HELLP syndrome. *Clin Chim Acta*. 2009;405:148-152. doi:10.1016/j.cca.2009.03.046
14. Malmström O, Morken NH. HELLP syndrome, risk factors in first and second pregnancy: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97:709-716. doi:10.1111/aogs.13322
15. Perronne L, Dohan A, Bazeries P, et al. Hepatic involvement in HELLP syndrome: an update with emphasis on imaging features. *Abdom Imaging*. 2015;40:2839-2849. doi:10.1007/s00261-015-0481-1
16. Oliveira N, Poon LC, Nicolaides KH, Baschat AA. First trimester prediction of HELLP syndrome. *Prenat Diagn*. 2016;36:29-33. doi:10.1002/pd.4694
17. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets)

- syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:460-464. doi:10.1016/s0002-9378(96)70162-x
18. Williams KP, Wilson S. The impact of parity on the incidence of HELLP syndrome and small for gestational age infants in hypertensive pregnant women. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002;24:485-489. doi:10.1016/s1701-2163(16)31096-9
  19. Than NG, Abdul Rahman O, Magenheimer R, et al. Placental protein 13 (galectin-13) has decreased placental expression but increased shedding and maternal serum concentrations in patients presenting with preterm pre-eclampsia and HELLP syndrome. *Virchows Arch.* 2008;453:387-400. doi:10.1007/s00428-008-0658-x
  20. Leeners B, Rath W, Kuse S, Irawan C, Imthurn B, Neumaier-Wagner P. BMI: new aspects of a classical risk factor for hypertensive disorders in pregnancy. *Clin Sci.* 2006;111:81-86. doi:10.1042/CS20060015
  21. Martin JN Jr, May WL, Rinehart BK, Martin RW, Magann EF. Increasing maternal weight: a risk factor for preeclampsia/eclampsia but apparently not for HELLP syndrome. *South Med J.* 2000;93:686-691.
  22. von Salmuth V, van der Heiden Y, Bekkers I, et al. The role of hepatic sinusoidal obstruction in the pathogenesis of the hepatic involvement in HELLP syndrome: Exploring the literature. *Pregnancy Hypertens.* 2020;19:37-43. doi:10.1016/j.preghy.2019.11.012
  23. van Lieshout LCEW, Koek GH, Spaanderman MA, van Runnard Heimeel PJ. Placenta derived factors involved in the pathogenesis of the liver in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP): A review. *Pregnancy Hypertens.* 2019;18:42-48. doi:10.1016/j.preghy.2019.08.004
  24. Shen F, Wei J, Snowise S, et al. Trophoblast debris extruded from preeclamptic placentae activates endothelial cells: a mechanism by which the placenta

- communicates with the maternal endothelium. *Placenta*. 2014;35:839-847.  
doi:10.1016/j.placenta.2014.07.009
25. Vaught AJ, Gavriilaki E, Hueppchen N, et al. Direct evidence of complement activation in HELLP syndrome: A link to atypical hemolytic uremic syndrome. *Exp Hematol*. 2016;44:390-398. doi:10.1016/j.exphem.2016.01.005
26. Fang CJ, Richards A, Liszewski MK, Kavanagh D, Atkinson JP. Advances in understanding of pathogenesis of aHUS and HELLP. *Br J Haematol*. 2008;143:336-348. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07324.x
27. Ali SM, Khalil RA. Genetic, immune and vasoactive factors in the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19:1495-1515. doi:10.1517/14728222.2015.1067684
28. Guven S, Sonmez M, Karahan SC. The role of fibrinolytic and antifibrinolytic activities in the pathophysiology of HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy*. 2011;30:275-286. doi:10.3109/10641950902968718
29. Ring A, Stremmel W. The hepatic microvascular responses to sepsis. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26:589-594. doi:10.1055/s-2000-13215
30. McCuskey RS. The hepatic microvascular system in health and its response to toxicants. *Anat Rec*. 2008;291:661-671. doi:10.1002/ar.20663
31. Martin JN Jr, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:914-934. doi:10.1016/j.ajog.2005.08.044
32. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Jakopcic I, et al. Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue. *Med Sci Monit*. 2018;24:4080-4090.  
doi:10.12659/MSM.907723

33. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:8. doi:10.1186/1471-2393-9-8
34. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on liver disease and pregnancy. *Dig Liver Dis*. 2016;48:120-137. doi:10.1016/j.dld.2015.11.004
35. Suarez B, Alves K, Senat MV, et al. Abdominal pain and preeclampsia: sonographic findings in the maternal liver. *J Ultrasound Med*. 2002;21:1077-1086. doi:10.7863/jum.2002.21.10.1077
36. Aloizos S, Seretis C, Liakos N, et al. HELLP syndrome: understanding and management of a pregnancy-specific disease. *J Obstet Gynaecol*. 2013;33:331-337. doi:10.3109/01443615.2013.775231
37. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol*. 2004;103:981-991. doi:10.1097/01.AOG.0000126245.35811.2a
38. Ditisheim A, Sibai BM. Diagnosis and Management of HELLP Syndrome Complicated by Liver Hematoma. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60:190-197. doi:10.1097/GRF.0000000000000253
39. Rimaitis K, Grauslyte L, Zavackiene A, Baliuliene V, Nadisauskiene R, Macas A. Diagnosis of HELLP Syndrome: A 10-Year Survey in a Perinatology Centre. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:109. doi:10.3390/ijerph16010109
40. Martin JN Jr, Brewer JM, Wallace K, et al. Hellp syndrome and composite major maternal morbidity: importance of Mississippi classification system. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26:1201-1206. doi:10.3109/14767058.2013.773308

41. Sibai BM. Imitators of severe pre-eclampsia/eclampsia. *Clin Perinatol*. 2004;3:835-852. doi:10.1016/j.clp.2004.06.007
42. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Levels of maternal care. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212:259–271. doi:10.1016/j.acog.2014.12.030.
43. The International Federation of Gynecology and Obstetrics, author; Magee LA, von Dadelszen P, Stones W, Mathai M, editors. *The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension* [Internet]. London: The Global Library of Women’s Medicine (UK); 2007. [citirano 18..06.2020.] Dostupno na:  
[https://www.glowm.com/resource\\_type/resource/textbook/title/the-figo-textbook-of-pregnancy-hypertension/resource\\_doc/2768](https://www.glowm.com/resource_type/resource/textbook/title/the-figo-textbook-of-pregnancy-hypertension/resource_doc/2768)
44. PRE-EMPT (PREgnancy Evidence, Monitoring, Partnerships and Treatment) [Internet] fullPIERS (Pre-eclampsia Integrated Estimate of RiSk): External Validation and Recalibration [ažurirano 4.1.2018, citirano 18.6.2020.]. Dostupno na: <https://pre-empt.obgyn.ubc.ca/evidence/fullpiers>
45. Ukah UV, Payne B, Hutcheon JA, et al. Assessment of the fullPIERS Risk Prediction Model in Women With Early-Onset Preeclampsia. *Hypertension*. 2018;71:659-665. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10318
46. Ukah UV, Payne B, Karjalainen H, et al. Temporal and external validation of the fullPIERS model for the prediction of adverse maternal outcomes in women with pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2019;15:42-50. doi:10.1016/j.preghy.2018.01.004
47. Ukah UV, Payne B, Lee T, Magee LA, von Dadelszen P; fullPIERS and miniPIERS Working Groups. External Validation of the fullPIERS Model for Predicting Adverse Maternal Outcomes in Pregnancy Hypertension in Low- and Middle-Income Countries. *Hypertension*. 2017;69:705-711. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08706

48. Evidencio. Medical Decision Support. [Internet] PREP models: prediction of complications in early-onset pre-eclampsia. [citirano 18.6.2020.]. Dostupno na: <https://www.evidencio.com/models/show/1043>
49. Thangaratinam S, Allotey J, Marlin N, et al. Prediction of complications in early-onset pre-eclampsia (PREP): development and external multinational validation of prognostic models. BMC Med. 2017;15:68. doi:10.1186/s12916-017-0827-3
50. Arora A, Kumar A, Anand AC, et al. Indian National Association for the Study of the Liver-Federation of Obstetric and Gynaecological Societies of India Position Statement on Management of Liver Diseases in Pregnancy. J Clin Exp Hepatol. 2019;9:383-406. doi:10.1016/j.jceh.2019.02.007
51. UpToDate. [Internet] HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets). [ažurirano 18.5.2018., citirano 18.6.2020.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/hellp-syndrome-hemolysis-elevated-liver-enzymes-and-low-platelets>
52. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline NG133, 2019. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>
53. The American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG) Gestational Hypertension and Preeclampsia. ACOG Practice Bulletin No. 222, 2020. Dostupno na: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2020/06/gestational-hypertension-and-preeclampsia>
54. Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand. (SOMANZ) The SOMANZ Guideline for the Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy. SOMANZ guideline, 2015. Dostupno na: [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(15\)30588-0/pdf](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(15)30588-0/pdf)

55. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. (SOGC) Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. SOGC clinical practice guideline No. 307, 2014. Dostupno na: <https://www.somanz.org/guidelines.asp>
56. World Health Organization. (WHO) WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. WHO recommendations, 2011. Dostupno na: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44703/9789241548335\\_eng.pdf;jsessionid=CABBFE617B80142A0F128D1CCF8EF663?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44703/9789241548335_eng.pdf;jsessionid=CABBFE617B80142A0F128D1CCF8EF663?sequence=1)
57. Magee LA, Yong PJ, Espinosa V, Côté AM, Chen I, von Dadelszen P. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: a structured systematic review. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28:312-347. doi:10.1080/10641950802601252
58. Nassar AH, Adra AM, Chakhtoura N, Gómez-Marín O, Beydoun S. Severe preeclampsia remote from term: labor induction or elective cesarean delivery?. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:1210-1213. doi:10.1016/s0002-9378(98)70133-4
59. Alexander JM, Bloom SL, McIntire DD, Leveno KJ. Severe preeclampsia and the very low birth weight infant: is induction of labor harmful?. *Obstet Gynecol*. 1999;93:485-488. doi:10.1016/s0029-7844(98)00488-8
60. National institutes of Health (NIH). Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA*. 1995;273:413-418. doi:10.1001/jama.1995.03520290065031
61. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD004454. doi:10.1002/14651858.CD004454.pub3

62. O'Brien JM, Milligan DA, Barton JR. Impact of high-dose corticosteroid therapy for patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:921-924. doi:10.1067/mob.2000.108869
63. Mao M, Chen C. Corticosteroid Therapy for Management of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count (HELLP) Syndrome: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2015;21:3777-3783. Pdoi:10.12659/msm.895220
64. Katz L, Amorim M, Souza JP, Haddad SM, Cecatti JG; COHELLP Study Group. COHELLP: collaborative randomized controlled trial on corticosteroids in HELLP syndrome. *Reprod Health.* 2013;10:28. doi:10.1186/1742-4755-10-28
65. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, et al. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. SOGC Clinical Practice Guideline. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33:516-529. doi:10.1016/S1701-2163(16)34886-1
66. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Preterm labour and birth NICE guideline NG25, 2015. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>
67. UpToDate. [Internet] Use of antihypertensive drugs during pregnancy and postpartum. [ažurirano 20.4.2020., citirano 18.6.2020.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/use-of-antihypertensive-drugs-during-pregnancy-and-postpartum>
68. European Society of Cardiology (ESC). 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. ESC clinical practice guideline, 2018. Dostupno na: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Cardiovascular-Diseases-during-Pregnancy-Management-of>
69. Wilkinson H; Trustees and Medical Advisers. Saving mothers' lives. Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. *BJOG.* 2011;118:1402-1404. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03097.x



70. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013:CD001449.  
doi:10.1002/14651858.CD001449.pub3
71. UpToDate. [Internet] Anesthesia for the patient with preeclampsia. [ažurirano 23.10.2019., citirano 20.6.2020.]. Dostupno na:  
<https://www.uptodate.com/contents/hellp-syndrome-hemolysis-elevated-liver-enzymes-and-low-platelets>
72. Yalcin OT, Sener T, Hassa H, Ozalp S, Okur A. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998;6:141-148.  
doi:10.1016/s0020-7292(98)00036-8
73. 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;164:1500-1513. doi:10.1016/0002-9378(91)91429-z
74. 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;169:1000-1006.  
doi:10.1016/0002-9378(93)90043-i
75. Leeners B, Neumaier-Wagner PM, Kuse S, et al. Recurrence risks of hypertensive diseases in pregnancy after HELLP syndrome. *J Perinat Med.* 2011;39:673-678.  
doi:10.1515/jpm.2011.081
76. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:125-129. doi:10.1016/0002-9378(95)90099-3

77. Sullivan CA, Magann EF, Perry KG Jr, Roberts WE, Blake PG, Martin JN Jr. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:940-943. doi:10.1016/s0002-9378(94)70063-x
78. Hupuczi P, Rigó B, Sziller I, Szabó G, Szigeti Z, Papp Z. Follow-up analysis of pregnancies complicated by HELLP syndrome. *Fetal Diagn Ther.* 2006;21:519-522. doi:10.1159/000095665
79. Sarno L, Tufano A, Maruotti GM, Martinelli P, Balletta MM, Russo D. Eculizumab in pregnancy: a narrative overview. *J Nephrol.* 2019;32:17-25. doi:10.1007/s40620-018-0517-z
80. Burwick RM, Feinberg BB. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta.* 2013;34:201-203. doi:10.1016/j.placenta.2012.11.014
81. Elabd H, Elkholi M, Steinberg L, Acharya A. Eculizumab, a novel potential treatment for acute kidney injury associated with preeclampsia/HELLP syndrome. *BMJ Case Rep.* 2019;12:e228709. doi:10.1136/bcr-2018-228709
82. Johns Hopkins University. The Use of Eculizumab in HELLP Syndrome. 2020. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04103489>

## 14. ŽIVOTOPIS

Ivanka Jurica rođena je 31. svinja 1996. godine u Rijeci. 2002. godine upisuje Osnovnu školu "Srdoči" koju završava 2010. godine. Od 2010. do 2014. godine pohađa opći smjer Gimnazije Andrije Mohorovičića u Rijeci, kojeg završava s odličnim uspjehom. Nakon polaganja državne mature, upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci 2014. godine. Aktivno se služi engleskim, a pasivno talijanskim jezikom.