

Gebelik ve Karaciğer Hastalıkları

Sonay GÜVEN¹, Cansel TÜRKAY²

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara



Gebelik sırasında görülen bir çok normal fizyolojik ve hormonal değişikliğin karaciğer hastalıklarına yol açan fonksiyonel bozukluklardan ayrımının yapılması şarttır. Tüm gebeliklerin ortalama %3 kadarında karaciğer fonksiyon bozukluğuna rastlanmaktadır (1). Gebeliğin karaciğer hastalıkları hafif fonksiyonel bozukluktan, anne ve bebekte morbidite ve mortalitede artışa yol açan nadir görülen ciddi karaciğer hastalığına kadar değişebilmektedir. Gebelikte görülen karaciğer hastalıkları; gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları, gebelik öncesinde de var olan karaciğer hastalıkları ve gebelik sırasında gelişebilecek karaciğer hastalıkları olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 1). Gebelikte görülen karaciğer fonksiyon bozukluklarının en sık nedeni gebeliğe özgü karaciğer hastalıklarıdır. Gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları daha karakteristik klinik bulgulara sahip olup, çoğunlukla belirli gestasyonel haftalarda görülürken, gebeliğe özgü olmayan karaciğer hastalıkları tüm gebelik boyunca herhangi bir zamanda görülebilmektedir.

Gebeliğin karaciğer hastalıklarının ayırıcı tanısının doğru yapılması ve gerekli tedavinin vakit kaybedilmeden uygulanması anne ile bebeğin morbidite ve mortalitesi açısından çok önemlidir. Bu yazıda acil müdahalenin anne ve bebeğin mortalitesinde önemli yer tuttuğu, dolayısıyla erken teşhisin önemli olduğu gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları üzerinde durulacaktır.

Gebelik Sırasında Görülen Normal Fizyolojik ve Hormonal Değişiklikler

Gebelik sırasında görülen normal fizyolojik değişiklikler karaciğer hastalıklarını çağırıştırabilmektedir. Bu fizyolojik değişikliklerin (Tablo 2) iyi bilinmesi hekimi yanlış tanı koymak-

tan korur. Gebelik sırasında görülen, fizyolojik kabul edilen anne kalp hızında ve kardiyak outputta artış, kan basıncında azalma ile sistemik vasküler dirençte azalma dekompanse karaciğer yetmezlikli hastalarda da görülebilmektedir. Yine gebeliğin yol açtığı hiperöstrojenik ortam sebebiyle sağlıklı gebelerin %60'ında görülen telenjektazi, spider anjioma ya da palmar eritem, kronik karaciğer hastalığının bulguları olsa da gebelik için fizyolojik olan lezyonlardır (1).

Gebelik sırasında %50 artış gösteren kan volumüne rağmen, tüm gebelik boyunca karaciğere olan kan akımı sabittir. Büyüyen uterusun karaciğeri göğüs kafesine doğru itmesi karaciğerin fizik muayenede palpe edilemeyecek boyutlarda kalmasına yol açar. Gebenin fizik muayenesinde karaciğerin palpe edilebilmesi patolojik kabul edilir. Safra kesesi motilitesinin azalması nedeniyle safranin lithojenitesinde artma izlenir. Normal bir gebelik sırasında plazma volüm artışına bağlı olarak serum albümin düzeyinde düşme (3,1 g/dl), kolesterol ve trigliserit düzeylerinde artma ve plasental alkalen fosfotaz üretiminin katkısına bağlı olarak alkalen fosfataz seviyesinde normalin 2-4 katına kadar artma görülür. ALT, AST, GGT, bilirubin tüm gebelik boyunca normal seviyelerde seyrederek, serum düzeylerindeki değişikliklerin incelenmesi gereklidir. ALP, 5'-nükleotidaz ve bilirubin düzeylerinde artış ile orta derecede olan aminotransferaz artışı kolestatik karaciğer hastalığını düşündürür. Işık mikroskopunda karaciğer normal ya da normale yakın olarak görülür (2).

Gebelik sırasında karaciğer görüntülemesinde kullanılacak en güvenilir görüntüleme yöntemi ultrasonografi (USG)'dir. Ancak daha ileri görüntülemenin gerekli olduğu

Tablo 1. Gebeliğin karaciğer hastalıklarının sınıflandırılması ve görüldükleri gestasyonel haftalar

Gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları

- Hiperemesis gravidarum (1. trimester)
- Gebeliğin intrahepatik kolestazi (2-3. trimester)
- Gebeliğin akut yağlı karaciğeri (3. trimester)
- Preeklampsi (2-3. trimester)
- HELLP sendromu (2-3. trimester- postpartum)

Gebelik sırasında gelişen karaciğer hastalıkları

- Akut viral hepatit
- Budd-Chiari sendromu
- Kolelithiazis
- İlaç ilişkili hepatotoksitesite

Gebelik öncesinde de var olan karaciğer hastalıkları

- Kronik viral hepatit
- Otoimmün hepatit
- Siroz
- Wilson hastalığı

Tablo 2. Gebeliğin karaciğer hastalıklarının sınıflandırılması ve görüldükleri gestasyonel haftalar

Azalan	Değişmeyen	Artan
Hemoglobin	Alanin aminotransferaz	Lökosit sayısı
Kan üre nitrojeni	Aspartat aminotransferaz	Fibrinojen
Ürik asit	Bilirubin	Transferrin
Albümin	GGT	Alkalen fosfotaz
Total protein	5' Nükleotidaz	Lösün amino peptidaz
Gamma-globülin	Protrombin zamanı	Trigliserit
		Kolesterol
		Serum safra asitleri
		Seruloplazmin
		A ve β globülin
		AFP (özellikle çoğul gebelikte)

durumlarda kontrastsız manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. Gadolinyumlu MRG'nin transplasental geçiş etkisinin olması ve fetüs üzerine bilinmeyen etkileri sebebiyle gebelikte kullanılması sakıncalıdır (2).

GEBELİĞE ÖZGÜ KARACİĞER HASTALIKLARI

HİPEREMEZİS GRAVİDARUM

Tüm gebelerin %50-90'ında bulantı ve kusma görülür. Dehidratasyon, ketonüri ve vücut ağırlığının %5'i ya da fazlasının kaybına yol açan şiddetli kusma hali olarak tanımlanan hiperemesis gravidarum (HG) ise tüm gebeliklerin %0,3-2'sinde görülür (3).

Etyoloji

Hiperemesis gravidarumun etyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamış olsa da, anormal gastrik motilite, genetik ve hormonal faktörler, otonom sinir sisteminde meydana gelen değişiklikler, lipit düzey değişiklikleri ve bazı nutrisyon eksikliklerinin HG etyopatogenezinde önemli role sahip olduğu düşünülmektedir. HG gelişiminde artan östrojen seviyeleri, prolaktin seviyelerinde düşme ve hipotalamo-hipofizyal adrenal aksın aşırı aktivitesi önemli yer tutmaktadır (4). HG risk faktörleri olarak beden kitle indeksinin yüksek olması, psikiyatrik hastalık varlığı, molar gebelik durumu, ilk gebelik, çoğul gebelik durumu ve gebelik öncesinde diyabetin olması sayılabilir.

Klinik

HG'da semptomlar en erken 4. gestasyonel hafta civarında başlar, çoğunlukla 18. gestasyonel haftada düzelir. Ancak bazen 3. trimestera kadar ya da doğuma kadar da devam edebilir. Hiperemesis gravidarumlu gebelerin yaklaşık %60'ında artmış olan serum human koryonik gonadotropin konsantrasyonunun tiroid stimulan hormon (TSH) aktivitesini artırması sonucu hipertiroidizm görülür. HG'da vücut ağırlığının %5'inden fazla kilo kaybı, dehidratasyon, ketozis, hipokalemi, hipomagnezemi, metabolik alkaloz, hipofosfatemi, serum üre ve kreatinin konsantrasyonlarında artma görülür. HG'lu gebelerin %50-60'ında karaciğer fonksiyon testlerinde bozuklukluk görülür (5). Sarılığa nadir olarak rastlanır, ancak serum aminotransferaz seviyelerinde 20 kata kadar artış izlenebilmektedir.

Karaciğer biyopsisi yapılması tanı için gerekli değildir ancak yapıldığı takdirde hafif steatozis ve kolestazın izlendiği non spesifik değişiklikler izlenir. 18 haftadan uzun süren inatçı semptomlar varlığında mekanik obstrüksiyonu dışlamak için endoskopi yapılması düşünülmelidir (2).

Tedavi

Tedavide intravenöz rehidratasyon, parenteral ya da enteral nutrisyon ve antiemetiklerden oluşan destek tedavisi verilir. Vitamin desteği, özellikle 3 haftadan uzun süren kusma vakalarında Wernicke ensefalopatisini önleme amaçlı 100 mg i.v/i.m tiamin 5 gün boyunca verilmelidir (6). Hastalara düşük yağ, yüksek karbonhidrat içerikli besinlerden az miktarda sık sık tüketmeleri, baharatlı, tuzlu ve yüksek proteinli besinlerden uzak durmaları, sıvıları öğün aralarında tercihen soğuk olarak tüketmeleri önerilir. Destek tedavisi ile hastalar

5-8 gün içinde düzeliyor, anormal olan laboratuvar değerleri normale döner ancak relaps sık olarak görülür.

GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI

Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK) gebeliğin 2. yarısında görülen safra asit tuzlarında artış ve kaşıntıyla karakterize, doğumla birlikte düzelmeye izlenen kolestatik karaciğer hastalığıdır. İskandinav ülkeleri, Güney Asya ve Güney Amerika'da (özellikle Şili) daha sık görülmekle birlikte Avrupa'daki insidansı %0,1-1,5 civarındadır (7). İntrahepatik kolestazın yol açtığı kronik plasental yetmezlik fetüste anoksi, prematürite, perinatal ölüm, fetal distress, ölü doğum gibi komplikasyonlara sebep olur. Maternal morbidite üzerine etkisi fazla olmasa da, fetus üzerindeki bu ciddi etkiler gebeliğin intrahepatik kolestazının teşhis ve tedavisinin önemini arttırmaktadır. GİK ileri anne yaşı, multiparite, oral kontraseptif kullanımı sonrası kolestaz öyküsü olması durumlarında daha fazla görülür.

Etyoloji

İntrahepatik kolestazın etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte etyopatogenezi genetik, hormonal ve çevresel etkenlerin önemli rolleri vardır. ATP-casette transporter B4 (ABCB4) ya da multidrug resistant protein-3 (MDR3) gibi kanaliküler membranda bulunan fosfolipit taşıyıcılarında oluşan mutasyonların intrahepatik kolestaz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İntrahepatik kolestazı olan gebelerin %15'inde tespit edilen MDR3 mutasyonu kromozom 7q21.1'de yer almaktadır. Genetik mutasyonların ve gebeliğin etkisiyle oluşan östrojen duyarlılığındaki artış, safra asitlerinin sülfasyonunu ve taşınmasını bozarak serum safra asit seviyesinde artışa sebep olmaktadır. Östrojenin hepatositlerde membran permeabilitesini ve karaciğerin safra asit uptake'ini azalttığı düşünülmektedir. Safra asitlerinin plasenta aracılığıyla anneden bebeğe geçişinin bozulması fetüste safra asitlerinin toksik düzeye ulaşmasına yol açar. Safra asitlerinin artışının myometriyal kontraktiliteyi etkileyerek plasentadaki koryonik venlerde vazokonstriksiyona yol açtığı ve böylece preterm eylemlerin ortaya çıktığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada heterozigot mutasyonların taşıyıcı disfonksiyonuna yol açtığı, ancak ciddi karaciğer hastalığının, taşıyıcı fonksiyonunun tamamen kaybolmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (7).

Klinik

Gebeliğin 25. haftasından sonra, özellikle avuç içi ve topuklardan başlayan daha sonra tüm vücuda yayılan, özellikle ge-

celeri daha fazla olan kaşıntı ana belirtidir. Kaşıntı doğumdan en geç 48 saat sonra düzeliyor. Sarılık nadir olarak görülür, ortaya çıkış zamanı kaşıntının başlangıcından 2-4 hafta sonradır. Aminotransferaz seviyeleri normalin 20 katına kadar çıkabilir. Bilirubin seviyelerinde hafif artış görülebilir. GİK olan gebelerde kolelithiyazis ve akut kolesistit gelişme sıklığının fazla olduğu tespit edilmiştir. Serum GGT seviyelerinde artış gebelikle ilişkisiz, gebelik öncesi var olan karaciğer hastalığının ya da MDR3 mutasyonu varlığının göstergesidir. GİK'da en önemli tanı kriteri 10 µmol/L'den fazla olan serum safra asit konsantrasyonudur. Serum total safra asit seviyelerinde 10-25 kata kadar artış izlenebilir. Bir çok çalışmada serum safra asit seviyesi ile fetal komplikasyonların ilişkili olduğu, 40 µmol/L altındaki konsantrasyonlarda fetal komplikasyon riskinin düşük olduğu gösterilmiştir (8). Hastalarda yağda eriyen vitamin replasmanını gerektiren ishal ve steatore görülebilir. Malabsorbsiyonun yol açtığı vitamin K eksikliği protrombin zamanında uzama ve postpartum hemorajiye yol açabilir. Tanı için karaciğer biyopsisi gereksizdir. Yapıldığında histopatolojide noninflamatuar, sentrolobüler kolestaz, hepatositlerde ve kanaliküllerde safra tıkaçları izlenir (3).

Tedavi

İntrahepatik kolestazın tedavisinde erken teşhis ve hepatolojik desteğin sağlandığı multidisipliner yaklaşım önemli yer tutmaktadır. İntrahepatik kolestaz tanısı alan gebeler 33-34. gebelik haftasından önce yüksek riskli prematür yenidoğan bakımı sağlayabilecek obstetrik merkezlere yönlendirilmelidirler.

Tedavide önemli yer tutan ursodeoksikolik asit, plazma safra asit konsantrasyonunu ve sülfatlanmış progesteron metabolit konsantrasyonunu azaltır. 10-15 mg/kg dozunda verilen ursodeoksikolik asit kaşıntıda azalma, karaciğer fonksiyon testlerinde düzelmeye sağlarken anne ve fetus tarafından da iyi tolere edilir. Kaşıntıdaki azalmanın gebeliğin intrahepatik kolestazına spesifik progesteron metabolitlerinin üriner atılımındaki azalmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir. 40 µmol/L üzerindeki serum safra asit konsantrasyonlarında ortaya çıkan kaşıntının giderilmesinde ursodeoksikolik asitin deksametazondan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca erken doğumun planlandığı olgularda, deksametazon preterm fetusün akciğer matürasyonunu da sağlayacaktır. Kolestiramin, serum safra asit konsantrasyonunu azaltmada çok etkili olmamakla birlikte vitamin K eksikliğine de yol açmaktadır (8).

Intrahepatik kolestaz doğumla birlikte düzeler, ancak bazı ailel vakalarda bu durum doğumdan sonra da devam ederek fibrozise hatta siroza yol açabilir. Böyle vakalarda intrahepatik kolestaz ilerde ortaya çıkabilecek karaciğer ve safra yolları hastalıklarının habercisi olabilir (9).

GEBELİĞİN AKUT YAĞLI KARACİĞERİ

İlk olarak Stander ve Cadden tarafından 1934 yılında akut sarı atrofik karaciğer olarak tanımlanan gebeliğin akut yağlı karaciğeri (GAYK) obstetrik acillerdendir. Gebelikte görülen karaciğer yetmezliğinin sık nedenlerinden biri olan gebeliğin akut yağlı karaciğeri gebeliğin 2. yarısında görülen hepatositlerin mikroveziküler yağlanması olarak tarif edilen bir hastalıktır. Maternal ve fetal mortalite %1-20 arasında görülmektedir. Gebeliğin akut yağlı karaciğeri 7000 gebelikte 1 ile 16000 gebelikte 1 arasında değişen bir insidansa sahiptir (10).

Etyoloji

GAYK mitokondriyal β oksidasyon bozukluğunun olduğu mitokondriyal sitopatilerden biridir. Mitokondriyal sitopatilerin karakteristik bulguları kusma, hipoglisemi, laktik asidoz, hiperamonyemi ve organlarda mikroveziküler yağ birikimidir. İç mitokondri membranı üzerinde yer alan mitokondriyal enzim kompleksinin bir parçası olan uzun zincirli 3-hidroksi açıl koenzim A dehidrogenaz enzim eksikliği olan fetüste hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, trompositopeni (HELLP) sendromu ya da gebeliğin akut yağlı karaciğerinin gelişme riski %79'dur. Bir çok çalışma özellikle bir ya da her iki allelde G1528C ve E474Q mutasyonlarının olduğu uzun zincirli 3-hidroksi açıl koenzim A dehidrogenaz enzim eksikliği ile gebeliğin akut yağlı karaciğerinin birbiriyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Yağ asidi oksidasyon defekti olan fetüslerde gebelik sırasında annede karaciğer hastalığı gelişme riski 20 kat artmıştır. Biriken fetal yağ asitleri maternal dolaşıma katılıp maternal karaciğerde birikerek karaciğer toksisitesine yol açar (11).

Klinik

GAYK'nin kliniği bulantı ve karın ağrısından, hepatik ensefalopati ve sarılığa kadar değişebilir. İkiz gebelik ve nulliparite hastalığın gelişimi için risk faktörlerinden bazılarıdır. Beden kitle indeksi ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri arasında ters ilişki bulunmuştur. Aminotransferaz, bilirübin, serum ürik asit konsantrasyonlarında artış, protrombin zamanında uza-

ma gebeliğin akut yağlı karaciğerinde görülen sık belirtiler olmakla birlikte normal karaciğer laboratuvar bulgularına sahip hastalarda da dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gelişebilmektedir. Hipoglisemi kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilir. Şiddetli hastalıkta laktik asidozla birlikte yüksek serum amonyak konsantrasyonlarına rastlanır. Renal disfonksiyon sık görülür. Lökositoz hastaların %98'inde görülür. Ayırıcı tanıda HELLP sendromu ve viral hepatitler yer alır. Viral serolojinin bakılması her olguda şarttır (2). Tanı için altın standart karaciğer biyopsisi olsa da tanıda nadiren kullanılır. Küçük stoplazmik vakuol ya da diffüz stoplazmik balonlaşma şeklinde olabilen mikroveziküler yağlanma tipik bulgusudur. Kanaliküler kolestaz, hepatositlerin tek tek ya da grup halinde nekrozu ve ekstramedüller hematopoez de izlenebilmektedir. Tüm bu değişiklikler doğumdan sonra günler haftalar içinde kalıcı etki bırakmaksızın düzelmektedir. Swansea tanı kriterleri karaciğer biyopsisine alternatif tanı yöntemidir (Tablo 3) (1). Gebeliğin akut yağlı karaciğerinin tanısı klinik ve laboratuvar bulgularıyla koyulur (12).

Tedavi

GAYK'de tedavide acil doğum şarttır. Prematüre fetüslerde akciğer matürasyonu için kortikosteroid ihtiyacı duyulabilir. Doğumdan sonra kadınlarda 4 haftaya kadar uzayan uzun bir kolestatik dönem olabilir. Hepatik ensefalopati, hepatik rüptür ve karaciğer yetmezliğinin düzelmemesi durumunda karaciğer nakli yapılabilir. Yenidoğanlar ise hipoglisemi, hepatik

Tablo 3. Gebeliğin akut yağlı karaciğerinde Swansea tanı kriterleri

Başka bir neden bulunmaması halinde aşağıdakilerden 6 ya da daha fazlasının olması

- Kusma
- Karn ağrısı
- Polidipsi/poliüri
- Ensefalopati
- Yüksek bilirubin düzeyi ($>14 \mu\text{mol/L}$)
- Hipoglisemi ($<4 \text{ mmol/L}$)
- Yüksek ürik asit düzeyi ($>340 \mu\text{mol/L}$)
- Lökositoz ($>11 \times 10^9/\text{L}$)
- Yüksek AST/ALT düzeyi ($>42 \text{ IU/L}$)
- Yüksek amonyak düzeyi ($>47 \mu\text{mol/L}$)
- Renal yetmezlik (Kreatinin $>150 \mu\text{mol/L}$)
- Koagülopati (PT $>14 \text{ s}$ /APTT $>34 \text{ s}$)
- USG'de asit ya da parlak karaciğer
- Karaciğer biyopsisinde mikroveziküler steatozis

yetmezlik, miyopati ve yağ asidi oksidasyon defektiyle birlik-telik gösteren diğer belirtiler açısından araştırılmalıdır. Uzun zincirli 3-hidroksi açıl koenzim A dehidrogenaz enzim mutasyonuna sahip kadınlarda rekürrenste artış olsa da belirgin mutasyon olmayan kadınlarda da gebeliğin akut yağlı karaciğerinin tekrar görülme olasılığı mevcuttur. Gebeliğin akut yağlı karaciğeri sonucunda kronik karaciğer hastalığı gelişmez (2).

GEBELİĞİN HİPERTANSİYON İLİŞKİLİ KARACİĞER HASTALIKLARI

Gebelikte görülen hipertansiyon en az iki seferde ölçülen kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olmasıdır. Preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu, hepatik infarkt ve hepatik rüptür gebelikte görülen hipertansiyon ile ilişkilidir.

PREEKLAMPSİ VE EKLAMPSİ

Preeklampsi gebelerin %5-10'unda görülen böbrekleri, merkezi sinir sistemini, hematolojik sistemi ve karaciğeri etkileyebilen multisistemik bir bozukluktur. Preeklampsi 20. gebelik haftasından sonra ve/veya doğumdan sonra 48 saat içinde görülen 300 mg/gün'den fazla proteinüri ve hipertansiyonla karakterizedir. Hipertansiyon, normotansif ölçümden en az 4-6 saat sonra ölçülen kan basıncının en az farklı iki zamanda 140/90 mmHg'dan yüksek olması durumudur. Hastada preeklampsi semptom ve bulgularına ek olarak başağrısı, nöbet, koma, görsel sanrılar gibi nörolojik bulguların da görülmesi durumuna eklampsi adı verilir. Preeklampsi bulgu, semptom ve biyokimyasal bozuklukların olması fakat hipertansiyon ya da proteinürinin olmamasına atipik preeklampsi denir.

Etyoloji

Preeklampsi etyopatogenezinde genetik yatkınlık, prostasiklin ve tromboksan dengesinde bozukluk olması, endotel disfonksiyonuna ve koagülasyon aktivasyonuna sebep olan plasental iskeminin önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Preeklampsi risk faktörleri; 16 yaşından küçük ve 45 yaşından büyük anne yaşı, primiparite, insülin direnci olması, gebelik öncesi hipertansiyon varlığı, aile öyküsü, önceki gebelikte preeklampsi öyküsü, enfeksiyon olmasıdır (13).

Klinik

Sağ üst kadranda ağrısı, başağrısı, bulantı ve kusma sık görülen belirtilerdir. Hepatik vasküler yataktaki vazokonstrüksiyona

sekonder olduğu düşünülen anormal karaciğer fonksiyon testleri hastaların %20-30'unda görülür. Aminotransferaz seviyeleri 10-20 kata kadar artış gösterebilirken, bilirubin seviyelerinde çok nadir yükselme görülür. Tanı için karaciğer biyopsisi gerekli değildir. Biyopside periportal bölgelerde belirgin sinüzoidal fibrin trombüsleri, hemoraji ve hepatosellüler nekroz görülür (3).

Tedavi

Kan basıncının sıkı takibi preeklampsi kontrolü açısından gereklidir. Karaciğerin etkilendiği durumlar şiddetli preeklampsinin göstergesi olup acil doğum gerektirir. 36. gebelik haftası öncesi, hafif preeklampitik gebe yoğun ve sıkı kontrol altında fetal akciğer matürasyonu gelişene kadar takip edilebilir. Eklampsi geliştiğinde magnezyum sülfat kullanılabilir. Maternal hipertansif ataklar, renal disfonksiyon, hepatik rüptür ya da infarkt, nöbet, artmış perinatal morbidite ve mortalite preeklampsi komplikasyonlarıdır. Doğumdan 2 hafta sonraya kadar karaciğer fonksiyon testleri genellikle normale döner (2).

HELLP SENDROMU

İlk olarak 1982 yılında Weinstein tarafından tanımlanan mikroanjiopatik hemoliz, artmış karaciğer enzimleri ve trombositopeni durumuna HELLP Sendromu denir. Preeklampitik gebelerin %5-10'unda HELLP sendromu görülmektedir. HELLP sendromunda prematüriteye ya da maternal komplikasyonlara bağlı olarak %6-70 civarında perinatal infant mortalitesi mevcuttur. Gebeliğin 2. ya da 3. trimesterinde, bazen de doğumdan sonra görülebilen HELLP sendromunda ileri anne yaşı, multiparite, beyaz ırk risk faktörlerini oluşturmaktadır (14).

Etyoloji

HELLP sendromu etyopatogenezinde trombosit aktivasyon değişiklikleri, proinflamatuvar sitokinlerde artış ve vasküler endotelial hasar ile birliktelik gösteren segmental vazospazm önemli yer tutar. Yine uzun zincirli 3-hidroksi açıl koenzim A dehidrogenaz enzim defektinin etyopatogenezde yer alması gebeliğin akut yağlı karaciğeriyle overlap sendromunu düşündürür.

Klinik

HELLP sendromlu hastaların aktif şikayeti olmayabilir ya da sağ üst kadrana lokalize karın ağrısı, epigastrik ağrı, bulantı, kusma ve halsizlik gibi şikayetleri olabilir. %85'den fazla olguda hipertansiyon ve proteinüri belirgindir. İntravasküler fib-

Tablo 4. HELLP sendromu sınıflandırma sistemleri

Tennessee Sistemi	Mississippi Sistem
<ul style="list-style-type: none">• AST > 70 IU/L• LDH > 600 IU/L• PLT < 100x10⁹/L	<ul style="list-style-type: none">• AST > 40 IU• LDH > 600 IU/L• Klas I : Plt < 50x10⁹/L• Klas II : Plt 50-100x10⁹/L• Klas III: Plt 100-150x10⁹/L

rin birikimi ve hipovolemi karaciğer hasarına yol açarken, sinüzoidal basınç artışı hafiften şiddetliye kadar değişebilen aminotransferaz ve hafif bilirubin artışına neden olur. HELLP sendromu laboratuvar olarak tam ve parsiyel olmak üzere ikiye ayrılır. HELLP sendromundaki anormal laboratuvar değerleri, mikroanjyopatik hemolitik anemi ile birlikte serum laktat dehidrogenaz (LDH) seviyelerinde yükselme (parsiyel durumda hemoliz var veya yoktur), transaminazlarda 2-10 kat yükselme (tam HELLP sendromu durumunda AST > 70 IU/L, parsiyel HELLP sendromunda ise AST > 40 IU/L), < 100.000 altında trombosit sayısı (parsiyel durumda < 150.000 altında) olarak sıralanabilir. HELLP tanı kriterlerini içeren Tennessee ve Mississippi sistemleri ise Tablo 4'de verilmiştir (14). Diğer na-

dir belirtiler pulmoner ödem, DIC, plasental ablasyo, retinal ayrılmadır. Şiddetli karaciğer hastalığı ve DIC varlığı durumunda protrombin zamanında ve internasyonal normalize edilmiş oran (INR)'da uzama izlenir. 464 µmol/L'den fazla serum ürik asit konsantrasyonu maternal ve fetal morbidite ve mortalite ile birliktelik gösterir (14). Trombositopeni varlığı nedeniyle karaciğer biyopsisi yüksek riskli bir işlemdir. Mikroskobik bulgular nonspesifik olup, preeklampsinin bulgularına benzerdir. HELLP kaynaklı maternal mortalite %1 iken, perinatal mortalite %7-22 arasında değişir (15).

Tedavi

HELLP sendromunda kesin tedavi doğumdur. Gebelik haftasına göre acil doğum ya da kortikosteroid sonrası doğuma karar verilir. Doğumdan 48 saat sonrasına kadar transaminotransferaz, bilirubin ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri normale iner. Postpartum 4. günden sonra devam eden ya da yükselen laboratuvar değerleri postpartum komplikasyonlara işaret eder. HELLP'in devam eden postpartum semptomları varlığında antitrombotik ajanlar, plazmaferez ve hemodiyaliz uygulanır. HELLP sendromu ya da preeklampsisi olan has-

Tablo 5. HELLP sendromu, TTP/HÜS ve GAYK'nin ayırıcı tanısı

	HELLP	TTP/ HÜS	GAYK
Başlangıç zamanı	2-3 trimester	Herhangi bir zaman	2-3 trimester
Koagülasyon bozuklukları	+	-	+
Trombositopeni	+	+	+
Hipoglisemi	-	-	+
Renal yetmezlik	+/-	+	+
Hemoliz	+	+	-
Preeklampsi öyküsü	++/-	-	+/-

HELLP=Hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, düşük trombosit. GAYK=Gebeliğin akut yağlı karaciğeri. TTP/HÜS= Trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendrom

Tablo 6. Gebelik ilişkili karaciğer hastalıklarının özellikleri

Hastalık	Görülme zamanı	Klinik özellikleri	Histoloji
Hiperemesis Gravidarum	1. trimester	Bulantı, kusma, kilo kaybı	Belirgin histopatolojik bulgu yok, normal karaciğer dokusu, hepatosit nekrozu, safra tıkaçları, steatozis
Intrahepatik kolestaz	2. ve 3. trimester	Kaşınıtı, sarılık, halsizlik, karın ağrısı, steatore	Sentrolobüler kolestaz, inflamasyon görülmez
Preeklampsi, eklampsi	2. ve 3. trimester	Hipertansiyon, ödem, proteinüri, nörolojik defisitler (başağrısı, nöbet, koma)	Periportal hemoraji, nekroz, fibrin birikimi, mikroveziküler yağlanma
HELLP	3. trimester	Karın ağrısı, bulantı, kusma, ödem, hipertansiyon, proteinüri	Nekroz, periportal hemoraji, fibrin birikimi
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	3. trimester	Bulantı, kusma, sarılık, halsizlik, karın ağrısı	Mikroveziküler yağlanma

Tablo 7. Gebeliğe özgü karaciğer hastalıklarının karakteristik laboratuvar bulguları

GIK	Bilirubin seviyelerinde ↑ (x6), ALT/AST seviyelerinde ↑ (x6), safra asit ↑
HG	Bilirubin seviyelerinde ↑ (x4), ALT/AST seviyelerinde ↑ (x2-4)
Preeklampsi	Bilirubin seviyelerinde ↑ (x2-5), ALT/AST seviyelerinde ↑ (x10-50), trombosit ↓
HELLP	ALT/AST seviyelerinde ↑ (x10-20), trombosit ↓, LDH ↑, ürik asit ↑
AFLP	Bilirubin seviyelerinde ↑ (x6-8), ALT/AST seviyelerinde ↑ (x5-10, nadir 20 kat)

↑=artma ↓=azalma. HG=hiperemesis gravidarum. GIK =gebeliğin intrahepatik kolestazi. HELLP=Hemoliz, Artmış karaciğer enzimleri, düşük trombosit. AFLP=gebeliğin akut yağlı karaciğeri. ALT=Alanin aminotransferaz. AST=Aspartat aminotransferaz. LDH=Laktat dehidrogenaz

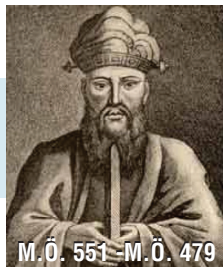
taların küçük bir bölümünde hepatik infarkt, rüptür ve hematoma gelişebilir. Subkapsüler hematoma, hepatik infarkt, rüptür ve hemoraji bilgisayarlı tomografi ya da MRG ile görüntülenebilir. Ayırıcı tanıda gebeliğin akut yağlı karaciğeri, trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendrom yer alır (Tablo 5). Hepatik hematoma bağlı aşırı kanama, hepatik rüptür ve karaciğer yetmezliği HELLP sonrası

karaciğer naklinin endikasyonlarıdır (2).

Sonuç olarak gebeliğe özgü olan karaciğer hastalıklarının genel klinik özellikleri ve karakteristik laboratuvar bulguları sırasıyla Tablo 6 ve Tablo 7’de verilmiştir. Bu hastalarda ayırıcı tanının doğru olarak, zamanında yapılması ve tedavinin uygulanmasıyla anne ve bebeğin mortalite ve morbiditesinin azaltılması yönünde önemli sonuçlar elde edileceği açıktır.

KAYNAKLAR

1. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002; 51: 876-80.
2. Joshi D, James A, Quaglia A, et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 594-605.
3. Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 897-906.
4. Taskin S, Taskin EA, Seval MM, et al. Serum levels of adenosine deaminase and pregnancy-related hormones in hyperemesis gravidarum. *J Perinat Med* 2009; 37: 32-5.
5. Hepburn IS, Schade RR. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2334-58.
6. Chioffi G, Neri I, Cavazzuti M, et al. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61: 255-68.
7. Floreani A, Carderi I, Paternoster D, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1649-53.
8. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42: 1399-405.
9. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary disease: a population-based study. *Hepatology* 2006; 43: 723-8.
10. Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, et al. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 389-95.
11. Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, et al. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 115-20.
12. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, et al. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut* 2008; 57: 951-6.
13. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 181-92.
14. Magann EF, Martin JN Jr. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 532-50.
15. Mihiu D, Costin N, Mihiu CM, et al. HELLP syndrome - a multisystemic disorder. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16: 419-24.



M.Ö. 551 - M.Ö. 479

Elmas nasıl yontulmadan kusursuz olmaz ise; insan da acı çekmeden olgunlaşamaz.

KONFÜÇYÜS