

Otoimmün Karaciğer Hastalıkları ve Gebelik

Bilge BAŞ, Ayhan Hilmi ÇEKİN

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Antalya

OTOİMMÜN HEPATİT

Otoimmün hepatit (OİH) rölatif olarak ender görülmesi ve heterojen kliniği nedeniyle tanı, tedavi ve takip açısından zor bir hastalıktır. Avrupa'da yıllık görülme oranı 15-25/100.000'dir. Yaş aralığı oldukça geniştir, bebeklik döneminde ortaya çıkabileceği gibi ilk tanı 80 yaşında da konulabilir, her iki cinsiyette de görülür. Ancak özellikle üreme çağındaki kadınlarda izlenir (1). Bu da OİH ve gebelik birlikteliğine klinikte sık karşılaşılması demektir. Hastalık klinik olarak sessiz, subklinik olabileceği gibi fulminan bir başlangıç da yapabilir. Alevlenmeler ve spontan remisyonlar ile seyredabilen hastalık uygun tedavi ile iyi bir prognoza sahiptir. Tedavi ile kontrol altındaki stabil seyirli hastalarda gebe kalma oranı sağlıklı kadınlara eşittir (2).

Otoimmün hepatit tedavisinde amacımız komplet remisyon sağlayıp ilerleyici karaciğer hastalığından hastayı korumaktır. Az sayıda hastada ilaç kesilmesi sonrası remisyon sağlanırken çoğu hastada uzun süreli tedavi gerekmektedir. Tedavi planlanırken ilaçların olası yan etkilerini düşünüp yarar-zarar dengesi iyi sağlanmalıdır. Hastanın üreme yaşında olup olmaması ve çocuk sahibi olmak istemesi tedavi seçerken göz önünde bulundurulmalıdır. Remisyon indüksiyon tedavisinde yüksek doz tedavi ile başlanıp hastalığın klinik, biokimyasal ve son olarak da histolojik düzelmesi ile tam iyileşmeden bahsedilir. Ancak hastaların çoğunda tam iyileşme görülmediği için

çoğu kadın gebelik esnasında hastalığa sahiptir ve tedavi ihtiyacı olmaktadır. OİH tedavisinde kullanılan majör ilaçlar azotiyüridin (AZT) ve kortikosteroiddir (KS). Hastanın yaşına, genel durumuna ve tercihine göre tek başına ya da kombine kullanılabilirler (3).

Otoimmün Hepatit ve Gebelik

OİH gebelik sırasında veya postpartum dönemde ilk defa karşımıza çıkabilir ve bu gebelik sürecinden çok diğer otoimmün hastalıklar gibi postpartum dönemde daha belirgin olarak kendini gösterir. Bunun yanında önceden OİH tanısı olan bir hasta ile de gebelik durumunda karşılaşabiliriz. Önceden tanı olan hastaların mevcut durumlarında sıklıkla iyiye gitme hatta remisyon olabilir. Alevlenme doğum sonrası daha sıktır ancak gebeliğin herhangi bir periyodunda da görülebilir. 42 gebeliği içeren bir seride spontan abortus oranı %17, erken doğum %17 saptanmış olup ilginç olarak anti-Ro/SSA ve antiSLA/LP pozitifliğinin gebeliği kötü yönde etkilediği gösterilmiştir (4). Gebelikle hastalığın sakinleşmesi gebeliğe bağlı sitokinlerde azalma ve immün dilüsyonla ilişkilendirilir. Gebelik esnasında tamamen farklı bir canlı olan embriyonun korunması amaçlı immünsupresyon izlenir, bu da bir çok otoimmün hastalığın aktivitesini azaltır. Allogenic embriyonun anne tarafından kabul edilmesi gereklidir. Bura-

da en önemli ajan progesterondur. Normal sağlıklı gebelikte embriyo antijeni ile karşılaşan maternal lenfositlerde progesteron reseptör sayısı artar, düşük ve erken doğumda ise bu reseptörlerde azalma gözlenmiştir (Szekeres-Bartho ve ark. 1990) (5). Progesterone-induced blocking factor (PIBF) lenfositler tarafından salgılanan, gebelikte progesteronun etkisine aracılık eden bir moleküldür. Hücrel ve humoral immün sistem üzerinde etki gösterir. Araşidonik asit salınımını inhibe eder, natural killer hücre aktivitesinde azalma, interferon gammada azalma sağlar. Asimetrik antikor ve T helper2 (Th 2) sitokinlerin artışı sağlar. Sağlıklı gebeliklerde gebeliğin başlangıcında maternal immün sistem gebeliği koruma amaçlı Th 2 lenfositlere kayma şeklindedir. Asimetrik antikorlar bir anlamda etkin ve embriyo için zararlı olmayan bloke edici antikorlardır. Embriyo için toksik olabilecek antikorlarla yarışarak reseptörleri bloke eder ve bu antikorların zararlarından korurlar (blocking antibodies). Tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda asimetrik antikor düzeyinin oldukça düşük olduğu gösterilmiştir (Gruber ve ark 2005) (6).

Ancak tedavi kesilmesi ile çoğu zaman nüks ile seyrettiğinden, hekim ve hasta, ilaç devamı ve güvenliği konusunda kaygı yaşamaktadır. Bunun nedeni önceki yıllarda otoimmün hepatitli gebelerde prematürite, düşük doğum ağırlığı ve fetal kaybın sık olması olabilir. Ancak günümüzde tedavideki yeni gelişmeler ve hastaların özenli takibi sayesinde prognozda önemli değişiklikler ortaya çıkmıştır. Alevlenme riski nedeniyle gebelik sırasında immünsüpresyon tedavisine devam edilmesi önerilmektedir. Gebeliğin üçüncü ayından sonra ilaçların dozunda orta derecede bir azaltmaya gidilebilir (4). Gebelerde prednisolonun gebelik kategorisi C ve azotiopürinin D olmasına rağmen tek başına KS yerine kombinasyon tedavisi tercih edilmektedir. AZT ve düşük doz KS'in gebelik süresince devamına izin verilmektedir. Gebelik esnasında sağlıklı doğumun gerçekleştirilebilmesi için yeterli immünsüpresif tedavi devam edilmelidir.

OİH tedavisinde kullanılan majör ilaç olan tiopürinler azotiopürin (AZT) ve 6-merkaptopürindir (6-MP). Sitotoksik etkilerini, biriktiği dokularda T ve B lenfosit proliferasyonunu inhibe ederek ve sitotoksik T hücrelerinin apoptozuna yol açarak gösterirler (7). Tiopürinler Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) D kategorisi ilaçlardır (8). Literatürde maternal tiopürin maruziyetinin etkilerine yönelik farklı görüş bildiren çalışmalar vardır. Rajapakse tarafından yapılan konsepsiyondan 3

ay önce 6-MP kesilmeyen 50 hamile hastada spontan abortus ve konjenital anomali gelişme riskinin ilacın 3 ay öncesinde kesildiği ve 90 hastanın dahil edildiği gruba göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (9). Bunun aksine Truel C. tarafından yapılan ve konsepsiyon esnasında AZA veya 6-MP maruziyeti olan 46 hamile ile 84 kişilik kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada iki grup arasında spontan abortus, erken doğum, düşük doğum ağırlığı veya konjenital malformasyon gelişimi açısından risk artışı tespit edilmemiştir (10).

Laktasyon döneminde infant serumunda ve anne sütünde çok düşük düzeylerde tespit edilebilmelerine karşın bu dönemde kullanımlarına ilişkin yan etki bildirilmemiştir. Ancak annelerin ilaç kullanımından yaklaşık 4 saat sonrasına kadar emzirmemeleri konusunda uyarılmaları gerektiği belirtilmiştir (11).

Kortikosteroidler OİH tedavisinde kullanılan ve FDA sınıflamasına göre kategorisi C grubu olan ilaçlardır. Kortikosteroidlerin kullanımının yarık damak, neonatal adrenal yetersizlik ve düşük doğum ağırlığı gibi riskleri olduğu bilinmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gebelik esnasında kullanılan kortikosteroidlerin genel olarak bakıldığında konjenital malformasyon riskinde artışa neden olmadığı fakat yarık damak ve dudak risk artışı konusunda farklı görüşler olduğu bilinmektedir. Literatürde 531 steroid kullanan gebe hastayı kapsayan çalışmada prematürite, spontan abortus ya da gelişme defekti tespit edilmediği belirtilmiştir (12). Çok merkezli yapılan PIANO çalışmasında hamileliğin herhangi döneminde steroid kullanımına maruz kalan 969 kadından olan infantın doğum sonrası 4. yıla kadar takipleri yapılmış. Maternal steroid kullanımı ile konjenital anomali ya da gelişme geriliği tespit edilmemiştir (13). Anne sütünde kortikosteroidlerin düşük düzeyde tespit edilebileceği ve genellikle anne sütü ile beslenmenin devamının uygun olduğu belirtilmiştir. Laktasyon döneminde anne sütüne geçişi en az olan steroidler olan prednizon ve prednizolon tercih edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Ancak ilaç alımından sonraki 4 saatten sonra beslenmenin uygun olduğu belirtilmiştir (14).

PİRİMER BİLİYER KOLANJİT

Primer biliyer kolanjit (PBK) otoimmün zeminde gelişen kronik kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. İnterlobuler ve septal safra kanallarına lenfositik infiltrasyon olması sonucunda progresif kolestaz ve fibrozis oluşur. Özellikle HLA-DR8

PBK'lı hastaların 1. derece yakınlarında görülme riski 100 kat artmıştır, Bu da genetik yatkınlığı göstermektedir. Prevalansı 1.9-40/100.000 ve kadınlarda 9 kat siktir, 30-65 yaş aralığında izlenebilir. Tanı sırasında hastaların %50-60'ı asemptomatiktir ve olguların %25'i rutin kan testlerinde tesadüfen saptanır. Yorgunluk (65%) en sık ve genellikle ilk görülen, tedaviye rağmen devam eden bir semptomdur. Kaşıntı hastaların yarısından fazlasında (%55) olan, hayat kalitesini oldukça azaltan bir bulgudur. Diğer otoimmün hastalıklarla beraberliği siktir. En sık Sjögren sendromu ve Hashimoto tiroiditi ile birlikte görülür.

Fizik muayene bulguları hastalığın evresine bağlıdır, erken dönemde tamamen normal olabilir, hastalık ilerledikçe hepatomegali, splenomegali, sarılık, kaşıntı izleri görülür. İleri evre hastalıkta sirozun sekonder bulguları olabilir.

Alkalen fosfataz (ALP) hemen daima yüksektir. Gama glutamil transferaz GGT ve 5-nükleotidaz da buna paralel olarak yükselir. Transaminazlar normal veya hafif yüksek olabilir. Bilirubin düzeyleri erken dönemde normaldir, hastalık ilerledikçe yükselir, kötü prognostik göstergedir. Serum immünglobulin M (IgM), serum safra asitleri, hyaluronat yüksek görülür. Olguların en az yarısında serum kolesterol seviyeleri yüksektir ve ksantomalı olgularda 1.000 mg/dl'in üstünde görülebilir. anti mitokondrial antikor (AMA) pozitifliği PBK'ya spesifiktir ve %90-95 oranında duyarlılığı vardır. Ancak AMA negatif PBK da olabilir.

Görüntüleme yöntemlerinden batın ultrasonografi safra yollarında gros patolojiyi ekarte etmek ya da hastalığın derecesini anlamak için kullanılabilir ucuz ve kolay bir yöntemdir. Magnetik rezonans (MR) kolanjiografi ile de biliyer obstrüksiyon dışlanabilir. Portal hilusta lenfadenopati olguların %15'inde görülür.

Tedavide iki amacımız vardır, primer hastalığın tedavisi ve komplikasyonların tedavisi. Ursodeoksikolik asit (UDCA) endojen tersiyer safra asitidir ve kılavuzlarda PBK hastalığının primer tedavisi olarak kabul edilir.

Primer Biliyer Kolanjit ve Gebelik

Primer biliyer kolanjit otoimmün hepatite kıyasla daha geç yaşlarda ortaya çıktığından genellikle gebelikle beraberliği daha enderdir. Ancak gebeliğin intrahepatik kolestazi ile sık karışır. PBK; klinik bulguların, özellikle kaşıntının ve kolestaz

değerlerindeki yüksekliğin doğum sonrası da devam etmesi ile tanınır. Gebelik safra fonksiyonlarını da etkileyebildiği için hastalık aktivitesine neden olabilir. Tedavide kullanılan ursodeoksikolik asit gebeliğin son üç ayında güvenilir olarak düşünülse de özellikle gebeliğin ilk üç ayında kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda gebeliğin erken dönemlerinde teratojenik etkiler gösterebileceği görülmüştür. Süte geçip geçmediği bilinmediğinden ursodeoksikolik asit kullanan annelerin emzirmesi önerilmez (15). Kolestiramin kullanımı konusunda veri yoktur. Kaşıntı için kullanılan hidrokizin ilk üç ayda kontrendikedir (16).

WILSON HASTALIĞI

Wilson hastalığı (WH) otozomal resesif geçişli, biliyer sistemden bakır atılım bozukluğu sonucu bakırın organ ve dokularda birikimiyle karakterize kronik bir hastalıktır, prevalansı 1:30.000'dir. Hastalıktan sorumlu gen 13. kromozoma lokalize ATP7B genidir (17). Atılmayan bakır başta karaciğer olmak üzere beyin, böbrek ve korneada birikir ve organ fonksiyonlarını bozar.

Sıklıkla erken yirmili yaşlarda görülmektedir ve semptomatik olgularda karaciğer disfonksiyonuna bağlı hormonal değişimler sonucu fertilitate bozulur. Menstrüel düzensizlikler ve amenore sık karşılaşılan komplikasyonlardır. Tedavi almayan olgularda gebelik çoğunlukla düşükle sonuçlanmaktadır. Menstrüel bozukluklar ve kronik karaciğer hastalığının erken başlangıçlı olmasından dolayı güvenli ve başarılı gebelik nadirdir (18). Ancak, erken tanı ve uygun bir tedavi ile başarılı bir gebelik elde edilebilir.

Günümüzde tedavi için dört ilaç kullanılmaktadır: D-penisilamin, çinko, trientin ve tetratiomolibdat. Bu ilaçların hepsi aynı etkinliğe sahip olmakla birlikte gebelik sırasında kullanımları teratojenik etkilerinden dolayı tartışma konusudur. Wilson hastalığı olan tüm gebe kadınlara, gebeliğin seyri boyunca medikal tedavi önerilmektedir (18). Gebelikte penisilaminin kategori D olmasına karşın kesildiğinde ciddi hemolitik anemi ile birlikte karaciğer yetmezliğine gidebileceğinden tedaviye devam önerilir. Yüksek dozda kullanıldığında fetüste cutis laxa sendromu, mikrognati, düşük kulak ve annede bozulmuş yara iyileşmesine neden olabileceği konusunda anne bilgilendirilmelidir (19). D-penisilamin Wilson hastala-

rında düşük dozda kullanılmakta ve bakır şelasyonu sonrası hızla vücuttan atılmaktadır. Böylece kandaki seviyesi daha da düşmektedir. Bu nedenle Wilson hastalarında gebelik döneminde güvenli olduğu belirtilmektedir. Yara iyileşmesini bozmamak için özellikle son trimesterde gebelik öncesi dozların %25-50'si olacak şekilde doz ayarlaması yapılmalıdır (19).

D-penisilaminin süte geçip geçmediği tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle bu ilacın alındığı zamanlarda emzirme önerilmez. Ancak emzirme döneminde D-penisilamin alan annelerin bebeklerinde herhangi bir hastalık etkisi görülmemiştir. Bununla birlikte sütteki çinko ve bakır oranları düşmektedir (20).

İkinci kullanılan ilaç çinkodur. Yeterli çalışma olmamasına rağmen literatürde penisilaminle aynı derecede etkili oldu-

ğu ve teratojenik etkilerinin benzer olduğu belirtilmektedir. Gebeliğin son üç aylık döneminde daha iyi yara iyileşmesini sağlamak amacıyla çinkonun da dozu azaltılmalıdır (21).

Trientin ve tetratiomolibdat da alternatif tedavilerdir ancak hamilelik sırasında bu iki ajanın kullanımı ile ilgili literatürde yeterli veri bulunmamaktadır (22).

HEMAKROMATOZİS

Kadınlarda üreme çağıında menstruasyon ile aylık kan kaybı nedeniyle hemakromatozis üreme çağıında oldukça ender görülmektedir.

Bütün gruplardaki sağlıklı ve asemptomatik kadınlarda vajinal doğum ilk seçenek olmalıdır, sezaryen ise acil veya diğer patolojik durumlarda yapılmalıdır (23).

KAYNAKLAR

1. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-213.
2. Gossard AA, Lindor KD. Autoimmune hepatitis: a review. *J Gastroenterol* 2012;47:498-503.
3. Lamers MMH, van Oijen MGH, Pronk M, Drenth JPH. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol* 2010;53:191-8.
4. Schramm C, Herkel J, Beuers U, et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006;101:556-60.
5. Szekeres-Bartho J, Kinsky R, Chaouat G. The effect of a progesterone-induced immunologic blocking factor on NK-mediated resorption. *Am J Reprod Immunol* 1990;24:105-7.
6. Gruber R, Axmann S, Schoenberg MH. The influence of oxygenated water on the immune status, liver enzymes, and the generation of oxygen radicals: a prospective, randomised, blinded clinical study. *Clin Nutr* 2005;24:407-14.
7. Heneghan MA, Allan ML, Bornstein JD, et al. Utility of thiopurine methyltransferase genotyping and phenotyping, and measurement of azathioprine metabolites in the management of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2006;45:584-91.
8. Czaja AJ, Carpenter HA. Thiopurine methyltransferase deficiency and azathioprine intolerance in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2006;51:968-75.
9. Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanic J, et al. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:684-88.
10. Truel C, Lopez-San Roman A, Bermejo F, et al. Outcomes of pregnancies fathered by inflammatory bowel disease patients exposed to thiopurines. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2003-8.
11. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, et al. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1209-13.
12. Habal FM, Huang VW. Review article: a decision-making algorithm for the management of pregnancy in the inflammatory bowel disease patient. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:501-15.
13. Lin K, Martin CF, Dassopoulos T, et al. Pregnancy outcomes amongst mothers with inflammatory bowel disease exposed to systemic corticosteroids: Results of the PIANO Registry. *Gastroenterology* 2014;146(Suppl 1):S-1.
14. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohns Colitis* 2010;4:63-101.
15. Heathcote JE. Management of primary biliary cirrhosis. *AASLD practice guidelines. Hepatology* 2000;31:1005-13.
16. Tan J, Surti B, Saab S. Pregnancy and cirrhosis. *Liver Transpl* 2008;14:1081-91.
17. Schilsky ML. Wilson disease: new insights into pathogenesis, diagnosis, and future therapy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2005;7:26-31.
18. Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, et al. Successful pregnancies and abortions in symptomatic and asymptomatic Wilson's disease. *J Neurol Sci* 2004;217:37-40.
19. Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008;47:2089-111.
20. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. (eds). *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.
21. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology* 2000;31:364-70.
22. Theodoridis TD, Zepiridis L, Athanatos D, et al. Placenta abruption in a woman with Wilson's disease: a case report. *Cases J* 2009;2:8699.
23. Lee HJ, Seong WJ, Hong SY, Bae JY. Successful pregnancy outcome in a Korean patient with symptomatic Wilson's disease. *Obstet Gynecol Sci.* 2015;58:409-13.