

Gebelikte Karaciğer Hastalıkları: Tanı ve Tedavide Güncel Yaklaşımlar

Liver Diseases in Pregnancy: Current Approaches in Diagnosis and Treatment

● Selin Nur ÇOT¹, ● Emine YILMAZ¹, ● Gökhan KÖKER¹, ● Ferda AKBAY HARMANDAR², ● Serdar AKÇA²,
● Ayhan Hilmi ÇEKİN²

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Antalya

Özet • Karaciğer, kolesterol ve bilirubin gibi endobiyotiklerin metabolizması ve atılımı da dahil olmak üzere birçok kritik işlevi yerine getirir. Bunun yanı sıra, pıhtılaşma faktörleri ve albümin gibi önemli proteinlerin sentezini gerçekleştirir ve safra asidi ile kolesterol metabolizmasına etki eder. Gebelik, anne adayında belirgin fizyolojik ve metabolik değişimlerin görüldüğü bir süreçtir. Normal gebeliklerde karaciğer fonksiyonlarında kayda değer bir değişiklik olmaz ve histolojik yapısı genellikle normaldir. Gebelik sürecinde meydana gelen çeşitli fizyolojik ve hormonal değişikliklerin, karaciğer hastalıklarına neden olan fonksiyonel bozukluklardan ayırt edilmesi gereklidir. Bu derlemede, gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları hakkında genel bir bakış sunmak ve patogenezi, tedavi yöntemleri ve sonuçlarıyla ilgili güncel bilgilerin aktarılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Gebelik, karaciğer fonksiyon testleri, gebelikte karaciğer hastalıkları

Abstract • The liver performs many critical functions, including the metabolism and excretion of endobiotics such as cholesterol and bilirubin. It also synthesizes important proteins such as clotting factors and albumin, and is involved in bile acid and cholesterol metabolism. Pregnancy is a period of significant physiological and metabolic changes in the expectant mother. In normal pregnancies, there are no significant changes in liver function and its histologic structure is usually normal. The various physiologic and hormonal changes that occur during pregnancy need to be differentiated from the functional disturbances that cause liver diseases. In this review, we provide an overview of pregnancy-specific liver diseases and provide up-to-date information on their pathogenesis, treatment modalities and outcomes.

Key words: Pregnancy, liver function tests, liver diseases in pregnancy

GİRİŞ

Gebelik, fizyolojik ve hormonal uyum süreçlerinin belirginleştiği bir dönemdir. Plazma hacmi ve koagülasyon faktörleri artarken, bazı biyokimyasal parametrelerde dalgalanmalar izlenir; buna karşın karaciğer fonksiyon testleri genellikle normaldir. Gebelikte karaciğer fonksiyon bozukluklarının en sık nedeni, gebeliğe özgü hastalıklardır: hiperemesis gra-

vidarum (HG), gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİK), pre-eklampsi/eklampsi, HELLP sendromu (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri (GAYK). Bunun yanında, önceden var olan hastalıklar (kronik viral hepatitler, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, siroz) ile gebelik sırasında gelişebilen hastalıklar (akut viral

İletişim: Gökhan KÖKER • Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya • E-mail: gkhknkr@gmail.com • Çot SN, Yılmaz E, Köker G, et al. • *Liver Diseases in Pregnancy: Current Approaches in Diagnosis and Treatment* • *The Turkish Journal of Current Gastroenterology* 2025;27:48-64.

hepatit, safra taşları, Budd–Chiari sendromu) da maternal ve fetal prognozu olumsuz etkileyebilir. Bu derleme, gebelikteki fizyolojik değişiklikler ve karaciğer hastalıklarını güncel literatür ışığında özetleyerek tanı ve tedavi yaklaşımlarına katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

GEBELİKTE KARACİĞER HASTALIKLARI

Gebelikte görülen karaciğer hastalıkları; gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları, gebelik öncesinde mevcut olan karaciğer hastalıkları ve gebelik sürecinde ortaya çıkabilen karaciğer hastalıkları olmak üzere üç ana gruba ayrılabilir (Tablo 1). Gebelikte görülen karaciğer fonksiyon bozukluklarının en sık nedeni gebeliğe özgü karaciğer hastalıklarıdır. Literatürde 2025 yılında Jutras ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 51 708 gebelikte %2.8 oranında karaciğer hastalığı gözlenmiş olup, bu olguların %44.5'i gebeliğe özgü karaciğer hastalığı şeklindedir (1). Gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları, tipik olarak belirli gestasyonel haftalarda ortaya çıkan karakteristik klinik bulgularla kendini gösterirken; gebeliğe bağlı olmayan karaciğer hastalıkları, gebeliğin herhangi bir döneminde görülebilir. Bu hastalıkların ayırıcı tanısının dikkatli bir şekilde yapılması ve uygun tedavi yaklaşımlarının zamanında uygulanması, maternal ve fetal morbidite ile mortalitenin azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır.

1. NORMAL BİR GEBELİKTE KARACİĞER İLE İLGİLİ GÖRÜLEN FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Normal bir gebelikte insan vücudunda, bazıları karaciğer hastalığı olan kadınlarda görülenleri taklit edebilen birçok fizyolojik ve hormonal değişiklik meydana gelir. Gebelikte fizyolojik değişiklikler 1. trimesterde başlar, 2. trimesterde pik yapar. Gebelik süresince plazma hacmi yaklaşık %45-55

oranında artar. Bu artışla birlikte kalp hızı ve kardiyak output da yükselir, kan basıncında düşüş ve sistemik vasküler dirençte azalma gözlemlenir. Bu fizyolojik değişimler, dekompanse kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde görülen hiperdinamik dolaşım durumuna benzer sonuçlar doğurur. Gebelik süresince hepatik kan akımı büyük oranda sabit kalmaktadır. Artan uterin hacim, karaciğeri diyafragma aracılığıyla torasik boşluğa doğru yer değiştirttiğinden, fizyolojik olarak karaciğerin palpasyonu genellikle mümkün değildir. Bu nedenle fizik muayenede hepatomegalinin saptanması, altta yatan patolojik bir süreci düşündürmelidir. Gebelikte safra kesesi motilitesinde meydana gelen azalma, biliyer staz ile birlikte safranin litojenitesinde artışa yol açar. Östrojen düzeylerindeki fizyolojik artışa bağlı olarak gelişen palmar eritem, spider anjiyomlar ve telenjektazi gibi vasküler lezyonlar, gebeliğin normal dermatolojik bulguları arasında yer alır (2). Genel kan hacmi, sodyum ve su tutulmasına da yol açan renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu nedeniyle ikinci üç aylık dönemde artar, serum albümin konsantrasyonu düşer. Üre, hemoglobin ve protrombin zamanı gibi diğer yaygın biyokimyasal ve hematolojik testlerde ise hemodilüsyon nedeniyle değişim gözlenmez veya hafif bir azalma meydana gelir. Alkalen fosfataz (ALP) hem plasentadan hem de fetal kemik gelişiminin bir sonucu olarak üretimi arttığından 3. trimesterde 2-4 kat artar. Alfa fetoprotein (AFP) fetal karaciğerde de üretildiğinden gebelikte artar. Safra asitleri ve serum trigliserit düzeyinde de artış görülür. Gebelik, pıhtılaşma faktörlerinin (I, II, V, VII, X, XII) ve fibrinojenin artış gösterdiği prokoagülan bir durumdur. Bunun yanı sıra alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), 5'nükleotidaz, serum bilirübin seviyeleri ve protrombin zamanında değişim gözlenmez ve bu parametrelerin seviyelerindeki değişim her zaman anormal değerlendirilip ileri inceleme

Tablo 1. Gebelikte görülen karaciğer hastalıkları

Gebeliğe Özgü Karaciğer Hastalıkları	Gebelik Sırasında Gelişen Karaciğer Hastalıkları	Değişik Etiyolojiye Bağlı Tüm Kronik Karaciğer Hastalıkları
Hiperemesis gravidarum (1. trimester)	Akut viral hepatit	Otoimmün hepatit
Gebeliğin intrahepatik kolestazi (2. ve 3. trimester)	Budd Chiari sendromu	Wilson hastalığı
Preeklampsi, eklampsi (2. ve 3. trimester)	Safra taşları	Karaciğer sirozu
HELLP Sendromu (2. ve 3. trimester, postpartum)		Kronik viral hepatit
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri (3. trimester)		

HELLP: Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets.

Tablo 2. Gebelikte görülen fizyolojik değişiklikler

Azalanlar	Değişmeyenler	Artanlar
Hemoglobin	ALT	Lökosit sayısı
Kan üre nitrojeni	AST	Fibrinojen
Ürik asit	Bilirübin	Transferrin
Albümin	GGT	ALP
Total protein	5nükleotidaz	Lösin aminopeptidaz
Gamma-globulin	Protrombin zamanı	Trigliserit
		Kolesterol
		Serum safra asitleri
		Seruloplazmin
		Alfa ve beta globülin
		AFP

ALT: Alanin transaminaz; AST: Aspartat transaminaz; GGT: Gama glutamil transferaz; ALP: Alkalen fosfataz; AFP: Alfa feto protein.

gerektirir (2). Gebelikte görülen fizyolojik değişiklikler Tablo 2’de verilmiştir. Ultrasonografi (USG), gebelik sırasında karaciğeri görüntülemek için en güvenli görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir. Gebelik sırasında yapılan abdominal USG’de karaciğer genellikle normaldir. Karaciğer boyutu ve parankim yapısı normal olup biliyer ağaçta dilatasyon görülmez. Tek belirgin USG bulgusu, açlık safra kesesi hacmi ve postkontraksiyon rezidü hacmidir. Kese boşalmasındaki gecikme, artmış serum progesteron düzeyine bağlıdır. Daha detaylı görüntüleme gereksinimi durumunda, kontrast madde kullanılmaksızın gerçekleştirilen manyetik rezonans görüntüleme (MRG), gebelikte güvenle tercih edilebilecek bir modalitedir. Öte yandan, iyonizan radyasyon içermesi nedeniyle bilgisayarlı tomografi (BT) ve direkt radyografik incelemeler, fetal maruziyet açısından risk oluşturduğundan gebelikte mümkün olduğunca kullanılmamalıdır. Karaciğer biyopsisi, klinik gereklilik veya tanısal belirsizlik söz konusu olduğunda ve tanının gecikmesinin gebede daha büyük risk oluşturacağı durumlarda yapılabilir. İşlem öncesinde koagülopati mutlaka düzeltilmelidir (3).

2. GEBELİĞE ÖZGÜ KARACİĞER HASTALIKLARI

2.1 Hiperemesis Gravidarum

Bulantı ve kusma, gebelerin yaklaşık %70’ini etkileyen yaygın bir klinik durumdur (4). Hiperemesis gravidarum (HG), bu bulantı ve kusmanın en şiddetli biçimidir ve intraktabl kusma ile karakterizedir (2). Bu durum dehidratasyona, ketozise ve

%5’ten fazla kilo kaybına yol açar. Tüm gebeliklerin %1-3’ünü etkiler (5). Etiyolojisi belirsizdir. İlk trimesterde zirve yapan insan koryonik gonadotropin (hCG) hormonu, hiperemesis gravidarum etiyopatogenezinde uzun zamandır odak noktası olmaya devam etmektedir. Niemeijer ve arkadaşlarının 2014’te yayımladığı sistematik derleme ve meta-analizde, HG ile hCG düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş, incelenen 35 çalışmanın 18’inde hCG seviyelerinin HG veya gebelikte bulantı-kusma ile anlamlı biçimde ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, 13 çalışmada böyle bir ilişki gösterilememiştir. Bulgular, hCG’nin HG patogenezinde rol oynayabileceğini, ancak gebelik haftasına göre standartlaştırılmamış ölçümler nedeniyle sonuçların tutarsızlık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Yazarlar, hCG’nin tanısal ya da prognostik bir biyobelirteç olarak tek başına güvenilir olmadığını, fakat patofizyolojik mekanizmalarda katkısının olabileceğini vurgulamışlardır (6). Son dönemde yapılan araştırmalarda, erken dönemde trofoblastlar tarafından üretilen ve beyindeki kusma merkezi olan area postrema’daki reseptörlere bağlanan büyüme farklılaşma faktörü 15 (GDF-15), erken plasental gelişim ile gebelikte bulantı ve kusma arasındaki bağlantının önemli bir biyobelirteç adayı olarak tanımlanmıştır (7). HG gelişiminde rol oynayan risk faktörleri arasında genç maternal yaş, dişi fetus taşınması, çoğul gebelik, molar gebelik, tiroid ve paratiroid bezine ait fonksiyonel bozukluklar, hiperkolesterolemi, tip 1 diabetes mellitus gibi altta yatan sistemik hastalıklar ile önceki gebeliklerde HG öyküsü yer almaktadır (8-11). HG’nin patofizyolojisi hâlen karmaşık ve tam olarak

aydınlatılamamış olsa da, bağışıklık yanıtları, hormonal değişiklikler, gastrointestinal motilite bozuklukları ve psikolojik etkenler gibi olası nedenlerin önemi vurgulanmaktadır. GDF-15 ve hCG düzeylerindeki artışın, HG'nin patofizyolojisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Güncel araştırmalar, hCG'nin etkilenen bireylerde geçici hipertiroidizm ile ilişkili olabileceğini ve HG tanısı alan kadınlarda GDF-15 düzeylerinin yükseldiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, HG'nin ortaya çıkışında immünolojik ve endokrin bozuklukların birlikte rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir (12).

HG; gebeliğin 4. haftasında başlar, çoğunlukla 18. haftada düzelir ancak bazen 3. trimestere kadar ya da doğuma kadar da devam edebilir. Dehidratasyona bağlı renal disfonksiyon, kusma ve azalmış oral alıma bağlı hipokalemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit anormallikleri ortaya çıkabilir. Hastane yatış gerektiren vakaların %50'sinde karaciğer enzimlerinde anormallikler görülür (2). Serum aminotransferazlarının yükselmesi sık görülen bir laboratuvar bulgusudur ve olguların yaklaşık %40-50'sinde ortaya çıkmaktadır (13). Bununla birlikte, nadir olgularda transaminaz düzeylerinin normalin çok üzerinde değerlere ulaştığı ve beraberinde hiperbilirubinemi ile klinik sarılığın geliştiği rapor edilmiştir (14). Bu veriler, HG'nin çoğunlukla hafif biyokimyasal bozukluklarla seyretmesine rağmen nadiren ciddi hepatosellüler hasara ve sarılığa yol açabileceğini göstermektedir. Bu nedenle HG olgularında aminotransferaz ve bilirubin düzeylerinin izlenmesi, ayırıcı tanıda diğer hepatobiliyer patolojilerin dışlanması açısından önemlidir. Biyokimyasal anormallikler, kusmanın sona ermesiyle birlikte düzelir. Eğer 18. haftayı geçtikten sonra kalıcı karaciğer anormallikleri saptanırsa, alternatif tanılar (örneğin viral hepatit) düşünülmelidir. Karaciğer biyopsisi genellikle gerekli değildir; ancak yapıldığında hafif steatoz ve kolestaz gibi spesifik olmayan değişiklikler gösterebilir. Ayrıca, 18. haftayı aşan kalıcı semptomlar durumunda mekanik obstrüksiyonu dışlamak için gastroskopi düşünülmelidir (15).

Tedavi; intravenöz rehidratasyon, hiponatremi ve hipokaleminin düzeltilmesi, tromboprofilaksi ile birlikte Wernicke ensefalopatisini önlemek amacıyla tiamin takviyesi (100 mg i.v/i.m 5 gün boyunca) ve ağızdan sıvı ile diyetin yavaşça yeniden başlatılmasını sağlamak için antiemetik tedavi içerir (15,16). Gebelikte bulantı ve kusmanın tedavisinde B6 vitamini veya B6 vitamini ile doksilamin kombinasyonu, birinci basamak tedavi olarak güvenli ve etkindir. Antihistaminikler (örneğin difenhidramin), metoklopramid ve ondansetron ise ikinci basamak seçenekler olarak kullanılmakta; kortikosteroidler ise dirençli olgularda tercih edilmektedir (12). Sonraki gebeliklerde relaps görülme ihtimali yüksektir (17). HG tanımı Tablo 3'te verilmiştir (17).

2.2 Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi

Gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİK), gebeliğin ikinci yarısında safra asit tuzlarındaki artış ve kaşıntı ile karakterize olan, doğumla birlikte düzelme gösteren bir kolestatik karaciğer hastalığıdır. Gebeliğe bağlı en sık görülen karaciğer hastalığıdır. Sonraki gebeliklerde tekrarlama olasılığı yüksektir. GİK, özellikle İskandinav ülkeleri, Güney Asya ve Güney Amerika (özellikle Şili) gibi bölgelerde daha yaygın görülürken, Avrupa'daki insidansı %0.1-%1.5 civarındadır. Afrika ülkelerinde ise nadiren rapor edilmektedir (18). Maternal morbidite üzerine etkisi düşüktür ancak fetus üzerinde anoksi, prematürite, perinatal ölüm, fetal distress, ölü doğum gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir (19). Çoğul gebeliklerde ve doğurganlık tedavisi görmüş kadınlarda daha sık görülür. İleri anne yaşı, multiparite, oral kontraseptif kullanımı sonrası kolestaz öyküsü ve aile öyküsü risk faktörleri arasındadır (20).

İntrahepatik kolestazın etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik, hormonal ve çevresel etkenlerin önemli roller oynadığı düşünülmektedir. Kolestazın nedeni, anormal biliyer transport ile ilişkilidir ve kadın cinsiyet hor-

Tablo 3. Hiperemesis gravidarum Windsor tanımı (2017)

Zorunlu Özellikler	Katkıda Bulunan Özellikler
Bulantı ve kusma (bunlardan en az biri şiddetli)	Dehidratasyon belirtileri
Normal şekilde yeme içme yeteneğinin olmaması	Erken gebelik, gebelik yaşının 16 haftadan önce olması
Günlük yaşam aktivitelerinin güçlü bir şekilde etkilenmesi	
Semptomlar gebeliğin erken süreçlerinde başlar	

monlarının doğrudan etkileri kolestazı indükler. Safra tuzu taşınmasında görevli proteinlerdeki mutasyonlar da patogeneizde rol oynamaktadır. İntrahepatik kolestaz tanısı alan olguların yaklaşık %25'inde, safra asidi taşınımında görevli taşıyıcı proteinleri kodlayan ABCB4 (fosfatidilkolin flippase), ABCB11 (safra tuzu ihracat pompası) ve ATP8B1 genlerinde heterozigot mutasyonlar bildirilmektedir (21). Daha küçük bir grupta ise kolestaz ile ilişkili diğer genlerde mutasyonlar görülmektedir (22). ABCB4 mutasyonları tipik olarak yüksek serum GGT ile ilişkilidir. Ayrıca multidrug resistant protein-3 (MDR3) gibi kanaliküler membranda bulunan fosfolipit taşıyıcılarında oluşan mutasyonların da intrahepatik kolestaz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İntrahepatik kolestazı olan gebelerin %15'inde tespit edilen MDR3 mutasyonu, kromozom 7q21.1'de yer almaktadır ve kanaliküler membranda fosfolipidler için anahtar bir taşıyıcıdır. Bu gendeki mutasyonlar, taşıyıcı işlev kaybına ve dolayısıyla serum safra asitlerinin artmasına neden olur. Floreani ve arkadaşları sadece heterozigot mutasyonların taşıyıcı işlev bozukluğuna neden olduğunu, taşıyıcı işlevinin tamamen yokluğunun ise ciddi karaciğer hastalığı ile ilişkili olduğunu bulmuştur (23). Buna ek olarak, yükselen safra asidi konsantrasyonlarının myometriumun kontraktilesini etkileyerek plasentadaki koryonik venlerde vazokonstriksiyon oluşturduğu ve bu mekanizmanın preterm eylemi tetikleyebileceği öne sürülmektedir (23).

Gebeliğin intrahepatik kolestazı gebeliğin 25. haftasından itibaren başlar. Temel semptomu, özellikle avuç içi ve topuklardan başlayarak tüm vücuda yayılan ve gece artan kaşıntıdır. Kaşıntı, laboratuvar parametrelerindeki değişikliklerden önce ortaya çıkmakta ve doğumdan en geç 48 saat sonra düzelmektedir. Sarılık klinik olarak nadiren ortaya çıkar; meydana geldiği durumlarda ise genellikle kaşıntının başlamasından 2 ila 4 hafta sonrasında gelişir. Eşlik eden döküntüler, kaşıntıya bağlı olarak oluşan cilt ekskoriyasyonlarına sekonder olarak gelişmektedir. Bazı vakalarda, koyu renkli idrar ve açık renkli dışkı gibi biliyer staz belirtileri görülebilir. Bunun yanı sıra, yağda eriyen vitaminlerin malabsorbsiyonuna yol açan ishal ve steatore gibi gastrointestinal belirtiler gelişebilir. Bu malabsorbsiyon, vitamin K eksikliğine yol açarak protrombin zamanında uzama ve postpartum hemoraji riskini artırabilir (15,16).

Aminotransferaz aktivitesi, normal seviyelerin 20 katına kadar yükselebilir. GGT aktivitesindeki artış ise nadir bir durumdur ve MDR3 mutasyonu veya gebelikle ilişkili olmayan bir karaciğer hastalığının göstergesi olabilir (15). İntrahepatik kolestazın tanısında safra asidi ölçümleri açlık şartı olmaksızın yapılabilir. Güncel öneriler, açlık dışı total safra asidi için üst normal sınırı 19 $\mu\text{mol/l}$ olarak kabul etmektedir. Bu sınırla birlikte, daha önce İKP tanısı konmuş olguların yaklaşık %20'si tanı dışı kalmaktadır. Çalışmalar, safra asidi düzeyi < 19 $\mu\text{mol/L}$ olan gebelerde ölü doğum riskinin artmadığını göstermektedir. Anne safra asidi seviyesinin 40 $\mu\text{mol/L}$ altında olduğu gebeliklerde olumsuz sonuçlar nadiren bildirilmektedir. Gebelik süresince serum safra asidi seviyeleri dalgalanma gösterebilir ve artışlar gözlemlenebilir; bu nedenle haftalık takipler önemlidir (24). İntrahepatik kolestaz yaşayan kadınların çoğunda transaminaz seviyeleri yükselmesine rağmen, her iki prospektif kohort çalışmasında da ALT/AST seviyeleri ile olumsuz perinatal sonuçlar arasında bir ilişki bulunmamıştır (25,26). Abdomen ultrasonografi özgün bir tanısal yöntem değildir, safra taşı ve ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon gibi alternatif etiyolojilerin dışlanması amacıyla önerilmektedir (24). Karaciğer biyopsisi genellikle gerekmez; yapıldığında histopatolojik olarak özgül olmayan kolestaz bulguları izlenir (27).

İntrahepatik kolestazın tedavisinde erken tanı ve hepatoloji desteği sunan multidisipliner bir yaklaşım oldukça önemlidir. İntrahepatik kolestaz tanısı alan gebelerin, 33-34. gebelik haftasından önce, yüksek riskli prematür yenidoğan bakımı sağlayan obstetrik merkezlere yönlendirilmesi gerekmektedir (15). İlk basamak tedavi, vakaların yaklaşık %75'inde maternal semptomların ve biyokimyanın düzelmesini sağlayan ursodeoksikolik asittir (UDKA) (28). UDKA hepatositlerde safra sekresyon kapasitesini artırır. Bu etki, veziküler ekzositozun uyarılması ve safra kanaliküler membranına taşıyıcı proteinlerin eklenmesi ile gerçekleşir. Ayrıca kolanjiyositler üzerinden klorür ve bikarbonat sekresyonunu artırarak safra akışını güçlendirir. Böylece safra asitlerinin sitotoksik etkilerine karşı hepatosit ve kolanjiyositleri korur (3). İn vitro ve in vivo deneyler, UDKA'nın safra asitlerinin fetüsten anneye transplental taşınmasını artırdığını ve plasental hasarı azalttığını göstermektedir. Glantz ve arkadaşları safra asidi konsantrasyonları 40 $\mu\text{mol/l}$ 'den yüksek olan hastalarda UDKA'nın kaşıntıyı hafifletmede deksametazondan daha etkili olduğunu

göstermiştir (29). Dekametazonun, semptomlar veya biyokimyasal belirteçler üzerinde etkisi yoktur; yalnızca preterm doğum durumunda fetal akciğer olgunluğunu destekler (29). Rifampisin, güçlü bir pregnan X reseptör agonistidir. UDKA ve rifampisinin birlikte kullanımının obstrüktif olmayan kolestazda sinerjik etkileri olduğu öne sürülmüştür (30). Rifampisinin UDKA ile kombine edilmesi, tek başına UDKA'ya yanıt vermeyen kadınların yaklaşık üçte birinde semptomları ve biyokimyasal bozuklukları iyileştirmektedir (31). Gebeliğin üçüncü trimesterinde rifampisin için olumlu güvenlik verileri göz önüne alındığında, semptomları veya biyokimyası UDKA'ya yanıt vermeyen hastalarda ikinci basamak ajan olarak kullanılabilir. Nispeten küçük çalışmalar, aktif kömür ile serum safra asidi seviyelerinde iyileşme ve guar sakızı ve kolestiramin ile kaşıntının azaldığını göstermektedir (32). Kolestiramin de kullanılabilir, ancak serum safra asidi konsantrasyonlarını düşürmede çok etkili değildir ve K vitamini eksikliğini daha da kötüleştirebilir. Kolestiramin veya UDKA ile görülen semptomatik iyileşmeye karşılık bu tedavilerin neden olduğu bozulmuş K vitamini emilimi ve malabsorbsiyon perinatal sonuçları kötüleştirebilir (33). K vitamini takviyesi, doğum sonrası kanama veya yenidoğan kanaması riskini azaltabilir (28).

İntrahepatik kolestaz, doğumdan sonra genellikle düzelir; ancak etkilenen kadınlarda ilerleyen dönemlerde hepatobiliyer hastalık riski artmaktadır. Bu riskler arasında en yaygın olanları safra taşları (muhtemelen ABCB4 genindeki ortak bir risk faktörü nedeniyle), hepatobiliyer maligniteler ve immün aracılı kardiyovasküler hastalıklar yer almaktadır (34).

2.3 Gebeliğin Hipertansiyon İlişkili Karaciğer Hastalıkları

Gebelikte görülen hipertansiyon en az iki seferde ölçülen kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olmasıdır. Preeklampsi, eklampsi, HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) sendromu, hepatik infarkt ve hepatik rüptür gebelikte görülen hipertansiyon ile ilişkilidir (16).

2.3.1. Preeklampsi ve Eklampsi

Uluslararası Gebelikte Hipertansiyon Araştırma Derneği (ISSHP) tanımına göre preeklampsi, daha önce normotansif olan kadınlarda gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon (4 saat arayla en az 2 kez yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması) ile birlikte yeni gelişen klinik veya laboratuvar bulguların varlığı ile tanımlanmaktadır. Bu

bulgular arasında proteinüri (> 300 mg/gün, idrarda $> 2+$ dipstick pozitifliği veya spot idrarda protein/kreatin oranı > 30 mg/mmol), maternal organ disfonksiyonları (böbrek yetersizliği, karaciğer tutulumları, nörolojik veya hematolojik komplikasyonlar, pulmoner ödem) veya uteroplasental disfonksiyon (plasental ablasyo, anjiyojenik dengesizlik, fetal gelişme geriliği, intrauterin fetal ölüm) yer almaktadır (35). 2021 yılında yayımlanan geniş ölçekli bir meta-analiz, preeklampsinin küresel gebeliklerin yaklaşık %4.6'sında görüldüğünü rapor etmiştir (36). Preeklampsi bulgularına ek olarak, baş ağrısı, nöbet, koma ve görsel sanrılar gibi nörolojik semptomların görülmesi durumuna ise eklampsi denir.

Preeklampsi için risk faktörleri arasında önceki preeklampsi öyküsü, 16 yaşından küçük veya 45 yaşından büyük anne yaşı, primiparite, aile öyküsü, gebelikte hipertansiyon, enfeksiyon, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon, diyabet ve otoimmün hastalıklar bulunmaktadır (15). Etiyolojisi tam aydınlatılamamıştır. Güncel veriler trofoblast invazyonunda yetersizlik ve spiral arterlerin normal şekilde yapılanamaması sonucunda gelişen anormal plasantasyonun, plasental hipoperfüzyona yol açtığını göstermektedir. Bu durum, oksidatif stres ve inflamasyonu tetikleyerek anti-anjiyojenik faktörlerin salınımına neden olmakta ve sonuçta maternal endotel disfonksiyonu ile preeklampsinin çok sistemli klinik tablosunu ortaya çıkarmaktadır. Endotel disfonksiyonu, karaciğerde sinüzoidal endotelyal hasara, fibrin birikimine ve mikroanjiyopatik hemolize yol açarak hepatositlerde iskemik nekroz, periportal hemorajiler ve subkapsüler hematoma ve karaciğer rüptürü gelişimine neden olabilir (37).

Preeklampsinin klinik bulguları, rutin antenatal muayenelerde tanı konulmadan önce mevcut olmayabilir. Eğer klinik bulgular varsa, sağ üst kadranda ağrısı, baş ağrısı, bulantı ve kusma sıkça görülen belirtilerdir. Hepatik vasküler yataktaki vazokonstriksiyona bağlı anormal karaciğer fonksiyon testleri, hastaların %20-30'unda görülebilir (15). Aminotransferaz seviyeleri 10-20 kata kadar artış gösterebilirken, bilirübin seviyelerinde yükselme nadirdir. Preeklampsi ve eklampsi hastalarında karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulma, ciddi hastalığın varlığını işaret etmelidir. Hızlı hipertansif kontrol sağlanamazsa, kadınlar böbrek disfonksiyonu, serebral kanama, karaciğer enfarktüsü, hematoma veya yırtılma riski ile karşılaşabilir; bu durum perinatal mortalite ve morbiditede önemli bir artışa yol açar. Tanı için karaciğer biyopsisi gerekli

değildir; biyopside periportal bölgelerde belirgin sinüzoidal fibrin trombüsleri, hemoraji ve hepatosellüler nekroz gözlemlenir (2).

Preeklampsinin tek tedavisi gebeliğin sonlandırılmasıdır ve yönetimi destekleyici bir yaklaşımı içermektedir. Kan basıncının dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekmektedir. Sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması durumunda tedaviye oral labetalol, nifedipin veya metildopa ile başlanmalıdır. Sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg ya da diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg olan hastalarda ise hospitalizasyon zorunludur. Bu hastalarda acil olarak antihipertansif tedavi başlanmalı, eklampsi nöbetlerini önlemek amacıyla magnezyum sülfat uygulanmalıdır. Gerekli durumlarda oral nifedipin, intravenöz labetalol ve intravenöz hidralazin uygulanabilir. Mevcut kanıtlar intravenöz labetalol veya oral nifedipinin hidralazine göre daha hızlı ve etkili olduğunu göstermektedir (38-42). Gebelik haftası < 34 ise, fetal akciğer matürasyonunu desteklemek amacıyla yüksek doz betametazon veya deksametazon uygulanmalıdır (43). Ayrıca, < 32 . gebelik haftasında doğum gerekliyse, magnezyum sülfat nöroprotektif ajan olarak da eklenmelidir (3). Gebelik haftası ≥ 34 olduğunda, maternal koagülopati ve ciddi hipertansiyon kontrol altına alındıktan sonra doğum derhal gerçekleştirilmelidir. Gebelik haftası < 34 olan olgularda ise, maternal ve fetal sonuçları optimize edecek şekilde doğumun zamanlaması planlanmalı ve mümkünse hızlandırılmalıdır (3).

2.3.2 HELLP Sendromu

HELLP sendromu, 1982 yılında Weinstein tarafından tanımlanan mikroanjiyopatik hemoliz, artmış karaciğer enzimleri ve trombositopeni ile karakterize klinik tablodur. Tüm gebeliklerin %0.1-0.6'sında ve preeklampsili kadınların yaklaşık %4-12'sinde görülmektedir. HELLP'in preeklampsiyi %20 oranında karmaşıktırdığı düşünülse de, normal kan basıncına sahip kadınlarda da HELLP sendromu ortaya çıkabilir;

bu durum preeklampsinin çok sistemli doğasını ve ilişkili bozuklukları göstermektedir (44). HELLP sendromu, preeklampsiye eşlik eden olgularda perinatal mortaliteyi artıran ciddi bir komplikasyondur; bu mortalite esas olarak prematüriteden kaynaklanmakta, ayrıca maternal komplikasyonlar da neonatal kayıplara katkıda bulunmaktadır (45). Bu sendrom, genellikle gebeliğin 2. veya 3. trimesterinde, bazen de doğum sonrası dönemlerde görülebilir. İleri anne yaşı, multiparite ve beyaz ırk, HELLP sendromu için risk faktörleri arasında yer almaktadır (15).

Etiyopatogeneizde, trombosit fonksiyonundaki değişiklikler, proinflatuvar sitokin düzeylerindeki artış ve vasküler endotel hasarına eşlik eden segmental vazospazmın merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca, uzun zincirli 3-hidroksi açıl koenzim A dehidrogenaz (LCHAD) enzim eksikliğinin patogeneizdeki önemi, gebeliğin akut yağlı karaciğeri ile örtüşen klinik tabloların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (16).

Tanı, esasen klinik bulgulara dayanarak konulmaktadır. Vakaların %65'inde sağ üst kadranda veya epigastrik karın ağrısı, %35'inde bulantı ve kusma, %30'unda ise baş ağrısı gözlemlenmektedir. Daha nadir durumlarda kanama ve sarılık da görülebilir. Ayrıca, hastada aktif bir şikayet bulunmayabilir. Hipertansiyon ve proteinüri, preeklampsi vakalarında %85 oranında görülmektedir. İntravasküler fibrin birikimi ve hipovolemi, karaciğer hasarına yol açarken, sinüzoidal basınç artışı hafiften şiddetliye kadar değişen aminotransferaz seviyeleri ile hafif bilirubin artışına neden olmaktadır (15). Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) durumu, yüksek fibrin yıkım ürünleri, düşük fibrinojen seviyeleri ve protrombin zamanında artış ile birlikte görülebilir. HELLP sendromu tanısına yönelik Tennessee ve Mississippi sistemleri bulunmaktadır (Tablo 4). Tennessee sisteminde, HELLP sendromu laboratuvar bulgularına göre tam ve parsiyel olarak iki kategoriye ayrılmaktadır. HELLP sendromundaki anormal laboratuvar

Tablo 4. HELLP Sendromu sınıflandırma sistemleri

Tennese Sistemi	Mississippi Sistemi
AST > 70 IU/l (Tam), > 40 IU/l (Parsiyel)	AST > 40 IU/l ve LDH > 600 IU/l
LDH > 600 IU/l	Class 1: Trombosit $< 50 \times 10^9/l$
Trombosit $< 100 \times 10^9/l$, 100 000 (Tam), < 150 000 (Parsiyel)	Class 2: Trombosit $50 - 100 \times 10^9/l$
	Class 3: Trombosit $100 - 150 \times 10^9/l$

AST: Aspartat transaminaz; LDH: Laktat dehidrogenaz.

değerleri arasında, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ile birlikte serum laktat dehidrogenaz (LDH) seviyelerinde artış (parsiyel durumda hemoliz var veya yok), transaminazlarda 2-10 kat yükselme (tam HELLP sendromunda AST > 70 IU/l, parsiyel HELLP sendromunda ise AST > 40 IU/l) ve trombosit sayısının 100 000'in altında olması (parsiyel durumda < 150 000) yer alır. Ayrıca, serum ürik asit düzeyinin 5.7mg/dl (340 µmol/l'i aşması, maternal ve fetal morbidite ile mortalitenin artışıyla ilişkilidir (46). Abdominal görüntüleme, HELLP sendromu tanısı almış tüm kadınlarda düşünülmeli, özellikle karın ağrısı veya hipotansiyonu olanlarda mutlaka yapılmalıdır. Ultrasonografi ile; karaciğer kanaması, yırtılma ve enfarktüs gibi hayatı tehdit eden komplikasyonları tespit etmek mümkündür. Bu komplikasyonların HELLP sendromu olan kadınların %45'inde görülebildiği bildirilmiştir. Karaciğer biyopsisi, tanı klinik kriterlere dayandığı ve mevcut trombositopeni nedeniyle kanama riski taşıdığı için genellikle gerekli değildir. Ancak biyopsi yapıldığında, mikroskobik bulgular preeklampside görülenlerle benzerlik gösterir. Karakteristik periportal değişiklikler, kanama, sinüzoidal fibrin birikimi ve hepatosit nekrozu gibi bulgular gözlemlenir. Yönetim ise preeklampsideki yaklaşımla benzer şekilde olmalıdır.

HELLP sendromunun kesin tedavisi doğumdur. Acil doğum ya da kortikosteroid uygulaması sonrası doğuma ilişkin karar, gebelik haftasına göre verilir. Doğumdan 48 saat sonra transaminaz, bilirübin ve LDH seviyeleri genellikle normale döner. Postpartum 4. günden sonra devam eden veya artış gösteren laboratuvar değerleri, postpartum komplikasyonları düşündürür. HELLP sendromunun devam eden postpartum semptomları söz konusuysa, antitrombotik ajanlar, plazmaferes ve hemodiyaliz gibi tedaviler uygulanabilir. HELLP sendromu ya da preeklampsisi olan hastaların küçük bir kısmında hepatik infarkt, rüptür ve hematoma gelişimi görülebilir. Subkapsüler hematoma, hepatik infarkt, rüptür ve hemoraji, BT veya MRG ile görüntülenebilir. Ayırıcı tanıda, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendrom da dikkate alınmalıdır (16). Hepatik hematoma bağlı aşırı kanama, hepatik rüptür ve karaciğer yetmezliği, HELLP sendromu sonrası karaciğer nakli için endikasyonlar arasında yer almaktadır (15).

2.3.3 Hepatik Rüptür, Enfarkt ve Hematom

Preeklamps, eklamps, HELLP sendromu ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri (GAYK) hastalarında komplikasyonlar %50

mortalite riski ile ilişkilidir. Hepatik rüptür prevalansı, şiddetli trombositopeni ile artış göstermektedir. Rüptür için risk faktörleri arasında ileri maternal yaş, çok doğum yapmış olma ve preeklamps bulunmaktır. Karaciğer kapsülünün rüptürüne bağlı gelişen hepatik hematoma, genellikle üçüncü trimesterde şiddetli sağ üst kadranda ağrısı ve ateş ile ortaya çıkar ancak doğum sonrası erken dönemde de görülebilir. Bu durum, sıklıkla aminotransferaz düzeylerinde 3000 U/l'nin üzerinde artış, lökositoz, ateş ve anemi ile birlikte seyreder. Akut komplikasyonlar arasında akut solunum sıkıntısı, akut böbrek yetmezliği, şok ve kardiyovasküler kollaps yer alır. Görüntüleme için en uygun yöntem BT veya MR görüntülemidir. İçinde kanama bulunan hematomlar, agresif koagülasyon desteği, profilaktik antibiyotikler ve gerektiğinde kan transfüzyonu ile konservatif olarak yönetilebilir. Hemodinamik instabilite belirtileri varsa, acil anjiyografi ile hepatik arter embolizasyonu ve/veya cerrahi müdahale gerekebilir. Cerrahi müdahale, hepatik arter ligasyonu ve rezeksiyonu gibi işlemleri içerebilir (15). Çoğu durumda karaciğer iyileşir; ancak geniş enfarkt alanları varsa, çoklu organ yetmezliği veya karaciğer rüptürü sonucu ölüm gerçekleşebilir (2).

2.4 Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri (GAYK), erken teşhis ve uygun yönetim sağlanmadığında hem anne hem de bebek için ölümcül olabilecek bir tıbbi ve obstetrik acil durumdur. Gebelikte karaciğer yetmezliğine sıkça neden olan durumlardan biri, genellikle gebeliğin 2. yarısında, özellikle de 3. trimesterde görülen gebeliğin akut yağlı karaciğeri'dir. Bu durum, hepatositlerin mikrovaziküler yağlanması olarak tanımlanır. Maternal ve fetal mortalite oranı ise %10-20 arasında değişmektedir (47).

Uzun zincirli 3-hidroksiasil koenzim A dehidrogenaz (LHCAD) enzimi, iç mitokondri membranında yer alan mitokondriyal üç işlevli proteinin önemli bir bileşenidir. Yağ asitlerinin mitokondriyal β-oksidasyonu, iskelet kası ve miyokardiyal doku için kritik bir enerji kaynağı olan karmaşık bir süreçtir. GAYK'lı annelerden doğan yenidoğanların yaklaşık %20'sinde β-oksidasyonda kusurlar tespit edilmiştir. Bu durum, üç işlevli proteinin α-alt biriminin bir veya her iki alelindeki Glu47Gln, G1528C ve E474Q mutasyonları sonucunda LHCAD enziminin eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. Bu enzimin eksikliği bulunan fetüslerde hemoliz, karaciğer enzimlerinde

artış ve trombositopeni ile birlikte HELLP sendromu veya gebeliğin akut yağlı karaciğerinin gelişme riski %79 olarak belirlenmiştir. Yağ asidi oksidasyon defekti bulunan fetüslerde gebelik süresince maternal karaciğer hastalığı riskinin 20 kat arttığını ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (48). GAYK ve HELLP, her ikisi de patolojik olarak yüksek konsantrasyonlarda β yağ asidi oksidasyon metabolitlerinin salınımını gerektiren multifaktöriyel bozukluklardır. Bu durum, her iki bozukluğa yatkınlığı artıran bir etken olarak değerlendirilmektedir (2).

Genetik defektler nedeniyle fetal yağ asitleri birikmekte ve plasenta aracılığıyla anneye geri dönmektedir. Bu birikim, karaciğerde toplanarak fenotipik olarak maternal karaciğer hastalığı şeklinde kendini göstermektedir. Başlangıç genellikle 30 ila 38. gebelik haftaları arasında gerçekleşir ancak doğum sonrası dönemde de ortaya çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur (49). Risk faktörleri arasında ikiz gebelik ve nüliparite bulunmaktadır. Ayrıca, beden kitle indeksi ile GAYK arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir (50,51). Mitokondriyal sitopatilerin tipik bulguları arasında kusma, hipoglisemi, laktik asidoz, hiperamonyemi ve organlarda mikroveziküler yağ birikimi yer almaktadır. Klinik belirtiler, bulantı ve karın ağrısından, hepatik ensefalopati ve sarılığa kadar geniş bir yelpazede değişiklik gösterebilir. Biyokimyasal değişiklikler arasında hiperbilirubinemi, serum transaminazlarının artışı, uzamış protrombin zamanı ve azalmış fibrinojen seviyeleri yer alır. Ayrıca, serum amonyak, laktik asit ve aminoasit düzeylerinde artış gözlemlenir. Böbrek fonksiyon testlerinde bozulma, lökositöz ve trombositopeni de sık görülen durumlardandır. %10 oranında DIK ortaya çıkabilir. Potansiyel komplikasyonlar arasında asit birikimi, plevral efüzyonlar, akut pankreatit, solunum yetmezliği ve akut böbrek yetmezliği bulunmaktadır. Enfeksiyonlar da vajinal kanama veya sezaryen yaralarından kaynaklanan kanamalarla ilişkili olarak sıkça görülmektedir (52).

Kesin tanı histolojik inceleme ile konulsa da, etkilenen hastaların stabilizasyonu ve doğum gereksinimi nedeniyle karaciğer biyopsisi nadiren gerçekleştirilir. Eğer biyopsi yapılırsa, tipik bulgular arasında küçük sitoplazmik vakuoller veya difüz sitoplazmik balonlaşma şeklinde görülen mikroveziküler yağlanma yer alır. Ayrıca; kanaliküler kolestaz, hepatositlerin tekil veya grup halinde nekrozu ve ekstraplazma hemato-poez de gözlemlenebilir. Bu değişiklikler doğumdan sonraki

günler veya haftalar içinde kalıcı bir etki bırakmadan düzeltilmektedir. Son dönemde, Swansea tanı kriterleri kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 5). Bu kriterler, karaciğer biyopsisine gerek duymadan ve ilişkili riskleri azaltarak hızlı bir tanı konulmasına yardımcı olmaktadır. Ayırıcı tanıda HELLP sendromu ve viral hepatit yer alır. USG ve BT, yağ infiltrasyonunu tespit etmede tutarsız sonuçlar verebilir. Bu nedenle, viral seroloji her vaka için gereklidir (3).

Tablo 5. Gebeliğin akut yağlı karaciğeri için Swansea tanı kriterleri

Başka Bir Etiyoloji Bulunmaması Halinde Aşağıdakilerden 6 ya da Daha Fazlasının Bulunması
Kusma
Karın ağrısı
Polidipsi/Poliüri
Ensefalopati
Yüksek bilirubin düzeyi > 14 μ mol/l
Hipoglisemi < 4 mmol/l
Lökositöz > 11 $\times 10^6$ /l
Yüksek ürik asit düzeyi > 340 μ mol/l
Yüksek amonyak düzeyi > 47 IU/l
USG'de asit veya parlak karaciğer
Yüksek AST/ALT düzeyi > 42 IU/l
Renal yetmezlik (Kreatinin > 150 μ mol/l)
Koagülopati (PT > 14 sn veya aPTT > 34 sn)
Karaciğer biyopsisinde mikroveziküler steatozis

USG: Ultrasonografi; AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; PT: Protrombin zamanı; aPTT: Aktif parsiyel tromboplastin zamanı.

Erken teşhis ve fetüsün hızlı bir şekilde doğurtulması, hem maternal hem de fetal prognozu önemli ölçüde iyileştirmektedir. Anne ölüm oranları, 1970'li yıllarda %92'ye kadar çıkarken, bu oran zamanla önemli bir azalma göstermiştir. 2008 itibarıyla genel ölüm oranları %10'un altına düşmüştür. Günümüzde yapılan çeşitli çalışmalarda bu oranın %4 seviyelerine düştüğü raporlanmaktadır (53). Bu gelişmeler, klinik pratiğin ilerlemesi, hızlı müdahale protokollerinin uygulanması ve multidisipliner yaklaşımların benimsenmesi ile ilişkilendirilebilir. Anne ve fetüs üzerindeki risklerin minimize edilmesi, bu tür komplikasyonların yönetiminde kritik bir rol oynamaktadır (47). Doğumdan sonra plazma değişiminin uygulanması, randomize edilmemiş klinik çalışmalarda maternal mortalitenin azalması gibi klinik sonuçlarda belirgin iyileşmeler sağlamaktadır (54).

Doğumdan sonra kadınlarda 4 haftaya kadar sürebilen uzun bir kolestatik dönem görülebilir. Hepatik ensefalopati, hepatik rüptür veya karaciğer yetmezliği tedaviye yanıt vermezse, karaciğer nakli düşünülebilir (15). Çoğu vaka, destekleyici tedavi ile tamamen iyileşme göstermiştir. Bir derleme çalışmasında tedavide n-asetil sistein (NAC) kullanımının oksidatif stres, endoplazmik retikulum stresi ve mitokondriyal fonksiyonu iyileştirme gibi etkileri teorik mekanizmalar üzerinden tartışılmıştır (55). Ancak güncel kılavuzlarda NAC'ın GAYK için yararını destekleyen yeterli veri olmadığı belirtilmektedir (3). Gebelikte ilişkili karaciğer fonksiyon bozukluğu (HELLP/GAYK) yaşayan ve bir karaciğer nakli merkezine yönlendirilen 54 hastanın retrospektif incelemesinde, yüksek laktat seviyeleri ve hepatik ensefalopati varlığı, ölüm veya karaciğer nakli ihtiyacını öngören önemli parametreler olarak belirlenmiştir (52).

Yenidoğanlar, hipoglisemi, hepatik yetmezlik, miyopati ve yağ asidi oksidasyon defisiti gibi durumlarla ilişkilendirilebilecek diğer belirteçler açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu durumların erken tespiti, uygun tedavi ve izleme

stratejilerinin uygulanması açısından son derece önemlidir (15). LHCAD enzim mutasyonuna sahip kadınlarda tekrarlama olasılığı artış gösterse de belirgin bir mutasyon bulunmayan kadınlarda da GAYK'ın tekrar etme riski mevcuttur. Bu durum, genetik faktörlerin yanı sıra diğer etkenlerin de rol oynayabileceğini göstermektedir (56). GAYK sonucunda kronik karaciğer hastalığı gelişmez (15).

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri olan ve ensefalopatisi olan, serum laktat düzeyinde artış (> 2.8 mg/dl) gösteren, Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skoru > 30 olan veya "Swansea kriterleri"nde > 7 puan alan kadınlar, seviye 2. veya 3. basamak yoğun bakım ünitesine yatış için değerlendirilmelidir. Ağır karaciğer yetmezliği gelişen ve transplantasyon gereksinimi olabilecek GAYK'lı kadınlar da, erken dönemde, bir transplantasyon merkezine yönlendirilmelidir (3).

Gebeliğe özgü karaciğer hastalıklarının ayırıcı tanısının doğru yapılması, zamanında tedavisi anne ve bebeğin mortalitesi ve morbiditesi üzerinde büyük öneme sahiptir. Gebeliğe özgü karaciğer hastalıklarının klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 6 ve 7'de özetlenmiştir.

Tablo 6. Gebelikte görülen karaciğer hastalıkları ve biyokimyasal değişiklikler

	Serum Bilirubin	Total Serum Safra Asitleri	ALT
Hiperemesis gravidarum	Normal	Normal	2-5 kat artış
Gebeliğin intrahepatik kolestazı	Normal	1.5-15 kat artış	1.5-8 kat artış
Preeklampsi-Eklampsi	Normal	Normal	2-5 kat artış
HELLP Sendromu	1.5-10 kat artış	Normal	2-30 kat artış
GAYK	4-15 kat artış	Normal	3-15 kat artış

HG: Hiperemesis gravidarum; GİK: Gebeliğin intrahepatik kolestazı; HELLP: Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets; GAYK: Gebeliğin akut yağlı karaciğeri.

Tablo 7. Gebelikte görülen karaciğer hastalıklarının özellikleri

Hastalık	Görülme Zamanı	Klinik Özellik	Histoloji
Hiperemesis gravidarum	En sık 1. trimesterde	Bulantı-kusma, kilo kaybı	Belirgin histopatolojik bulgu yok
Intrahepatik kolestaz	2-3. trimesterde	Sarılık, kaşıntı, halsizlik, steatore	Intrahepatik kolestaz, inflamasyon olmaz
Preeklampsi	2-3. trimesterde	Hipertansiyon, proteinüri, ödem, nörolojik şikayetler (baş ağrısı, nöbet, koma)	Periportal hemoraji, nekroz, fibrin birikimi, mikroveziküler yağlanma
HELLP	3. trimester	Karın ağrısı, bulantı-kusma, ödem, hipertansiyon, proteinüri, trombositopeni	Nekroz, periportal hemoraji, fibrin birikimi
GAYK	3. trimester	Bulantı-kusma, sarılık, halsizlik, karın ağrısı	Mikroveziküler yağlanma

HELLP: Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets; GAYK: Gebeliğin akut yağlı karaciğeri.

3. ÖNCEDEN VAR OLAN KARACİĞER HASTALIKLARI ve GEBELİK

3.1 Siroz ve Portal Hipertansiyon

Siroz östrojen ve endokrin metabolizmasında bozulmaya yol açıp, anovülasyona ve amenoreye yol açtığından sirozlu hastalarda gebelik nadirdir (15). Gebelik gerçekleştiğinde ise spontan fetus kaybı, preterm doğum ve perinatal ölüm oranları artar (57). Sirozlu annelerde karaciğer sentez fonksiyonunun bozulması ve hepatik dekompanseasyon riski vardır; bu durum asit, varis kanaması ve ensefalopati gibi belirtilerle kendini gösterebilir (57). Gebelik sonuçları etiyoloji ile değil maternal karaciğer hastalığının şiddetiyle ilişkilidir. Ayrıca, son dönem karaciğer hastalığı modeli (MELD) ve United Kingdom Model for End-Stage Liver Disease (UKELD) gibi prognostik puanlama sistemleri, gebelik sırasında maternal dekompanseasyon riskini tahmin etmeyi kolaylaştırabilir ve sirozu olan kadınlar için prekonsepsiyon danışmanlığında rehberlik sağlamak amacıyla kullanılabilir (57).

Gebelik sırasında artan kan hacmi ve kan akışı, portal basıncın artışına neden olur. Ayrıca, vena kava inferior üzerindeki dış basıncın etkisiyle damar direncinin artması, portal basıncın daha da yükselmesine yol açabilir (15). Portal hipertansiyona bağlı varis kanaması, sirozu olan gebe kadınlarda maternal mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Önceden varisleri olan bir hastada, gebelik sırasında varis kanaması yaşama riski %25'e kadar çıkabilir. En yüksek risk, portal basınçların zirveye ulaştığı ikinci trimesterde ve doğum sırasında fetusun çıkarılmasına yardımcı olmak için valsava manevrasının sıkça kullanıldığı dönemlerde görülmektedir. Bu durumun mortalite oranının %50'ye kadar yükseltebileceği bildirilmiştir. Portal hipertansiyonu olan gebe kadınlarda splenik arter anevrizmasının rüptürü nadir olsa da, ortaya çıkabilir (15).

Siroz olmayan portal hipertansiyonlu kadınlarda varis kanaması insidansı sirozu olanlarla benzerlik gösterir. Ancak siroz olmayan portal hipertansiyonlu kadınlarda varis kanamasına bağlı mortalite sirozlulara göre daha düşüktür (3). Portal hipertansiyon, dekompanseasyon ve daha önce varis kanaması öyküsü olanlarda, planlanan gebelikten 1 yıl önce, endoskopi yapılması önerilmektedir. Gebelik öncesi tarama endoskopisi yapılmamış hastalarda ise endoskopi tercihen 2. trimesterde yapılmalıdır. Endoskopi gebelikte güvenli uygulanabilir. Sirt

üstü yatar pozisyonunda aort ve vena kavanın baskıya uğraması venöz dönüşü, kalp debisini ve plasental kan akımını azaltacağından, işlem hasta sol lateral pozisyonunda yapılmalıdır. Primer veya sekonder profilakside beta blokerler başlanabilir. Bu tedavinin potansiyel faydalarının risklerden daha fazla olacağı düşünülmektedir (3). Gebelikte akut varis kanamasının yönetimi, gebe olmayan hastalarda olduğu gibi, resüsitasyon, stabilizasyon, antibiyotik profilaksisi ve güvenli bir zamanda endoskopik tedavi uygulamasını içerir. Tedavinin temel unsuru ise endoskopik varis bant ligasyonudur. Terlipressinin gebelikte kullanımı üzerine yeterli çalışma yapılmamıştır; bu nedenle vazokonstriktif etkileri ve olası uterin iskemisi nedeniyle kullanımdan kaçınılmalıdır. Gebelikte somatostatin ve oktreotid ile ilgili bilgiler sınırlıdır, ancak mevcut veriler bu ilaçların fetal olumsuz etkilerle ilişkilendirilmediğini göstermektedir. Varis kanaması olan hastalarda kanıtlanmış faydaları göz önüne alındığında, terlipressin yerine somatostatin veya oktreotid tercih edilmelidir (58). Endoskopik tekniklerin yetersiz kaldığı durumlarda, transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) veya portosistemik şantların acil kurtarma tedavisi olarak radyolojik veya cerrahi yöntemlerle kullanıldığı bildirilmiştir (59).

3.2 Kronik Viral Hepatitler

Gebelerde hepatit B virüsü (HBV) için rutin tarama, birçok gelişmiş ülkede yaygın bir uygulamadır. Gebelik, kronik hepatit B'li annelerde karaciğer hastalığı üzerinde önemli bir etkiye sahip olmasa da, siroz durumunda farklılıklar görülebilir (60). Fetusa vertikal geçiş, HBV'nin en yaygın geçiş yolu olup, enfeksiyon plasenta yoluyla, emzirme sırasında veya doğum sırasında gerçekleşebilir. Doğum şekli, geçiş riskini etkilemez; normal vajinal doğum ve sezaryenle doğumda benzer oranlar gözlemlenir (3). Kronik HBV enfeksiyonunda, annenin hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve hepatit B e antijeni (HBeAg) pozitif olması ile yüksek viral yük, yenidoğanda enfeksiyon riskini artırır (20). HBV viral yükü, enfeksiyonun bulaşıcılığı açısından belirleyici bir faktördür. Maternal HBV DNA düzeyi < 200 000 IU/ml olduğunda anneden bebeğe geçiş riski (%0.04) oldukça düşüktür. Ancak bu eşik değerin üzerinde viral yükü olan annelerde, immünoprofilaksiye rağmen bulaş riski artmaktadır (61). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tüm bebeklerin HBV aşısıyla evrensel olarak aşılmasını önermektedir. HBsAg pozitif anneden doğan bebekler,

doğumdan mümkün olan en kısa sürede hepatit B aşısı ve hepatit B immünglobulini almalıdır. Aşının tamamlanması, yeni doğanların maksimum koruma elde etmesi açısından kritik öneme sahiptir ve bu süreç, doğumda yapılan dozun ardından iki ek doz içerir.

Antiviral tedavi alan hamile kadınlarda tenofovir (TDF, TAF) tedavisine **devam edilmelidir**. Entekavir veya adefovir kullananlar, tedavilerini tenofovir (TDF, TAF) ile değiştirmelidir. **Pegile interferon alfa tedavisi kesilmeli ve tenofovir (TDF, TAF) ile değiştirilmelidir**. Tedavi almayan kadınlarda HbsAg pozitif ve HBV DNA düzeyi $\geq 200\ 000$ IU/ml olan, HBV DNA bakılmayan bölgelerde HBeAg pozitifliği görülen tüm kadınlara gebeliğin ikinci trimesterinden başlanarak, en azından doğuma kadar veya yenidoğanın HBV aşı serisini tamamlamasına kadar antiviral tedavi (nükleoz(t)id analogları) verilmelidir. **Tenofovirler** gebelikte **önerilen antiviral ilaçtır** (62). Tenofovir alafenamid (TAF) ile gebelikte kronik hepatit B tedavisine dair veri sınırlı olduğundan, Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) birinci tercih olarak önerilmekte olup; TAF ise ancak mevcut güvenlik verilerinin yeterli olduğu durumlarda ve uzman değerlendirmesi sonrası düşünülebilir (63). Lamivudin, entekavir ve adefovir ise Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından “Kategori C” ilaçlar olarak sınıflandırılmıştır. Bu, hayvan çalışmalarında bazı yan etkilerin gözlemlendiği, ancak insan çalışmalarıyla bu etkilerin net olarak kanıtlanmadığı anlamına gelir. Bu yüzden gebelikte ilk tercih olarak kullanılmazlar (62). Doğum sonrası dönemde anne yeni gebelik planlıyorsa, gebelik öncesinde hastanın zaten tedavi endikasyonu mevcutsa, hasta tedaviye devam etmek istiyorsa, tedaviye devam edilebilir ancak anneden bebeğe geçişi önlemek dışında herhangi başka bir endikasyon yoksa antiviral tedavi doğumdan kısa bir süre sonra sonlandırılabilir; ancak bu durumda yakın klinik izlem gereklidir (62).

Gebe kadınların hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu için taranmasına yönelik evrensel bir görüş birliği mevcut değildir (2). HCV taşıyan gebelikler genellikle sorunsuz seyreder (15). HCV’nin dikey geçişi %5-15 arasında değişmektedir. İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olanlarda bu oran %10.8’e kadar çıkarken, sadece HCV enfeksiyonu olanlarda bu oran %5.8’dir. Geçişin büyük çoğunluğu geç gebelik döneminde veya doğum sırasında gerçekleşir. Geçiş çoğunlukla doğum sırasında gerçekleşmesine rağmen, vajinal doğum ile sezaryen doğum arasında dikey geçiş oranları açısından fark

gösterilmemiştir. Bu nedenle, HCV enfeksiyonu için elektif sezaryen önerilmemektedir (64). Son zamanlarda yapılan bir araştırma, hepatit C enfeksiyonu ile daha yüksek bir intra-hepatik kolestaz riski arasında bir ilişki olduğunu belirtmiştir (65). HCV enfeksiyonu olan kadınların emzirmesi engellenmemektedir. Ribavirin teratojenik etkiye sahip olduğundan, gebelikte ribavirin ve pegile interferon kullanımı önerilmez; ancak emzirme sırasında bu ilaçların kullanılmasıyla ilgili bir kısıtlama yoktur (2). Direkt etkili antiviral ajanlarla (DAA) tedavi ise tüm kronik hepatit C olgularında gebe kalmadan önceki dönem dahil olmak üzere önerilirken, güncel çalışmalar hala DAA tedavi rejimlerinin gebelikte kullanımına dair net klinik veri olmadığını, güvenlik ve farmakokinetik değişiklikler nedeniyle rutin kullanım için yeterli kanıt bulunmadığını bildirmektedir (66).

3.3 Otoimmün Hepatit ve Gebelik

Otoimmün hepatit, tipik olarak remisyonunda seyreden ve nükslerle karakterize kronik bir karaciğer hastalığıdır. Siroz gelişmeyen olgularda fertilité genellikle korunmakta olduğundan, bu nedenle başarılı gebeliklerin gerçekleşmesi mümkündür. Otoimmün hepatit, gebelik sırasında veya postpartum dönemde, akut karaciğer yetmezliği dahil olmak üzere ilk kez ortaya çıkan olgularla da kendini gösterebilir. Gebelikte tanısı, gebelik dışındaki dönemde olduğu gibi, viral hepatitler başta olmak üzere diğer olası karaciğer hastalıklarının dışlanması ve karakteristik biyokimyasal ve serolojik bulguların değerlendirilmesiyle konur. Karaciğer biyopsisi yalnızca klinik gereklilik veya tanısız belirsizlik söz konusu olduğunda uygulanmalıdır, ancak mevcut veriler biyopsinin preterm doğum ya da intrauterin kayıp riskini artırmadığını göstermektedir (3,67). Son zamanlarda yapılan bazı vaka serileri, otoimmün hepatitli kadınlarda canlı doğum oranlarının %71 ile %86 arasında olduğunu bildirmiştir. Bu oran, diğer otoimmün hastalıkları olan bireylerle benzerlik göstermektedir; ancak genel popülasyona kıyasla daha düşüktür (48). En sık maternal komplikasyon, gebelik süresince yaklaşık %10-15, doğum sonrasında ise %40-50 oranlarında görülen otoimmün hastalığın alevlenmesidir (68).

Gebelik sırasında yeni tanı alan otoimmün hepatit olgularının tedavi yaklaşımı, gebelik dışı dönemle büyük ölçüde benzerdir. İndüksiyon tedavisinde yüksek doz prednizolon ilk tercih olup, güncel Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL)

kılavuzlarında 0.5-1 mg/kg/gün doz aralığı önerilmektedir (69). Ağır seyirli olgularda, özellikle akut karaciğer yetmezliği ya da şiddetli alevlenme varlığında, intravenöz kortikosteroid kullanımı düşünülebilir ve eş-zamanlı olarak karaciğer nakli değerlendirilmelidir (3). Daha önceki literatürde orofasiyal yarık, preterm doğum, preeklampsi ve düşük doğum ağırlığı gibi risklerle ilişkilendirilmiş olsa da, güncel veriler bu komplikasyonlarla belirgin bir ilişkiyi doğrulamamaktadır (70). Buna ek olarak, siroz, portal hipertansiyon ya da ileri karaciğer hastalığı olmayan hastalarda budesonid (6-9 mg/gün), lokal etkisi ve sistemik yan etkilerinin görece az olması nedeniyle indüksiyon tedavisinde alternatif bir seçenek olarak değerlendirilebilir (71). Standart tedavi paradigması, kortikosteroid tedavisinden genellikle 2 hafta sonra veya serum bilirübin düzeyleri 100 $\mu\text{mol/l}$ 'nin altına indiğinde azatiyoprin veya merkaptopürin gibi uygun bir tiyopürin tedavisinin başlatılmasını içerir. Bu ilaçlar, kortikosteroid ihtiyacını azaltan idame tedavisidir. Tiyopürinlerin gebelik ve emzirme döneminde güvenliği ile ilgili güven verici veriler de mevcuttur (72).

3.4 Wilson Hastalığı

Wilson hastalığı, biliyer bakır atılımındaki bozukluk nedeniyle gelişen nadir bir otozomal resesif hastalıktır. Bu bozukluk, karaciğer, beyin ve böbreklerde bakır birikmesine yol açar. Hastalarda hiperbilirübinemi, yüksek aminotransferaz seviyeleri, coombs negatif hemolitik anemi ve düşük serum alkalin fosfataz seviyeleri gözlemlenir. Tanı konmamış Wilson hastalığı bulunan gebe kadınlarda, akut karaciğer yetmezliği ve hemoliz bulguları, HELLP sendromu ile karıştırılabilir. Bilinen Wilson hastalığı olan kadınlarda ise, serum bakır seviyeleri ve seruloplazmin gebelik sırasında tedavi olmaksızın artabilir, bu da semptomların alevlenmesine neden olabilir. Ancak çinko tedavisi, gebelik boyunca güvenle devam edilebilir ve fetüse zarar vermez (15). Wilson hastalığı tanısı bulunan gebelerde çinko, D-penisilamin ve trientin tedavisinin sürdürülmesi önerilmekte, ancak özellikle birinci trimesterde bakır şelatör dozlarının azaltılması gerekmektedir (73). D-penisilamin'in, bağ dokusu metabolizması üzerindeki etkileri nedeniyle, yara iyileşmesini olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle sezaryen doğum planlanan hastalarda, gebeliğin son haftalarında D-penisilamin tedavisinin kesilmesi veya dozunun azaltılması önerilmektedir (74).

4. GEBELİK SIRASINDA GELİŞEN KARACİĞER HASTALIKLARI

4.1 Akut Viral Hepatitler

Akut viral hepatit, gebelikte sarılığın en yaygın sebebidir (75). Gebelikte viral hepatitler; kronikleşme potansiyeli, anne fetüs sağlığı üzerindeki olası sonuçları göz önüne alınarak dikkatli değerlendirilmelidir.

Hepatit A (HAV) anne bebek bulaşı son derece nadirdir (3). Obstetrik bir endikasyon olmadığı sürece sezaryen doğum önerilmez (76). Ayrıca anne sütünde düşük düzeyde HAV RNA saptanabilse de emzirmenin engellenmesi önerilmektedir (77). Yenidoğanlarda immünglobulin ya da inaktive HAV aşısı rutin olarak uygulanmaz; yalnızca doğum öncesi dönemde akut HAV enfeksiyonu gelişmiş annelerden doğan bebeklerde pasif immünizasyon düşünülebilir (3).

Gebe kadınlar; hepatit A, hepatit B ve hepatit C virüsüne göre hepatit E (HEV) enfeksiyonuna daha yatkındır (78). Akut HEV enfeksiyonu sırasında fulminan karaciğer yetmezliği, özellikle üçüncü trimesterde daha sık görülmekte olup, HEV genotip 1 ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (79). HEV kaynaklı fulminan hepatitlerde ölüm oranları, bazı serilerde %30'a kadar bildirilmiştir (80). HEV enfeksiyonu geçiren gebelerde antepartum kanama, intrauterin fetal ölüm ve prematürite gibi obstetrik komplikasyon riski artmaktadır (81). Bu kadınlar genellikle ikinci veya üçüncü trimesterde enfekte olur ve ortalama gebelik yaşı 28 haftadır. Ribavirin, teratojenik etkileri nedeniyle kullanılamaz (82). İlginç bir şekilde, doğumun maternal sonuçları üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir (79).

Herpes simpleks (HSV) viral hepatiti (tip 1 ve 2) nadir görülmektedir ve genellikle immün yetmezliği olan bireylerde ortaya çıkar. Gebe kadınlar, genel popülasyona göre HSV hepatitine daha yatkındır ve maternal mortalite oranı %39'dur. Genellikle sarılık olmaksızın yükselmiş aminotransferaz seviyeleri, trombositopeni, lökopeni ve normal serum bilirübin düzeyi ile birlikte koagülopati gözlemlenir. Mukokutanöz lezyonlar, HSV enfeksiyonu ile ilişkilidir ve vakaların %50'sinde mevcuttur. Eğer herpes simpleks enfeksiyonu şüphesi varsa, asiklovir tedavisi geciktirilmemelidir. Karaciğer biyopsisi, HSV hepatitinin kesin tanısını koymada kullanılırken, BT de karaciğerdeki nekroz alanlarını gösterebilir. Bu nadir hastalı-

ğa dair yayınlanan raporlar, doğumun neonatal sağkalım üzerindeki etkisi konusunda belirsizlik taşımaktadır (15).

4.2 Safra Taşları

Gebelikte safra taşlarının görülme sıklığı artmaktadır. Bu durum, özellikle ikinci ve üçüncü trimesterde kolesterol sekresyonundaki artış, safranin litojenik özelliklerinin yükselmesi ve safra kesesi motilitesinin azalması gibi faktörlerden kaynaklanmaktadır (83). 2023 yılında yapılan bir meta-analizde gebelikte safra taşı prevalansı %3.6 olarak bildirilmiştir (84). Açık veya laparoskopik kolesistektomi, ikinci trimesterde güvenli bir şekilde yapılabilir ve başarılı sonuçlar elde edilebilir. Ayrıca, gerektiğinde endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi ve sfinkterotomi, gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında çok az ek risk taşıyarak uygulanabilir (85).

4.3 Budd-Chiari Sendromu

Budd-Chiari sendromu (BCS), hepatik venlerin çıkışında meydana gelen obstrüksiyonu ifade eder. Bu sendromun vakalarının yaklaşık %20'si, oral kontraseptif kullanan, gebe olan ya da son iki ay içinde doğum yapmış kadınlardır. Bu durumun, bu hastalardaki hiperkoagülabilité ile ilişkilendirildiği düşünülmektedir. Gebelik; pıhtılaşma faktörlerinin (I, II, V, VII, X ve XII) yanı sıra fibrinojen seviyelerinin artmasıyla birlikte, protein C konsantrasyonlarının fizyolojik olarak azalmasıyla karakterize edilen bir pro-koagülan durumu ortaya çıkarır (86). Bu nedenle, gebelik, BCS'ye yatkınlık gösteren diğer hiperkoagülabilité durumlarını, örneğin antifosfolipid sendromu, paroksizmal nokturnal hemoglobüri, faktör V Leiden ve protein S eksikliği gibi durumları da kötüleştirebilir. Genellikle, ek bir prokoagülan faktörün de varlığı söz konusudur. Bu sebeple, tüm hastalarda gebelik dışındaki hiperkoagülabilité nedenleri araştırılmalıdır.

Klinik özellikler arasında sağ üst kadranda ağrı, sarılık ve asit bulunur. Tanıda Doppler ultrasonografi çok önemlidir (10). Gebelikte ortaya çıkan BCS'nin yönetimi, gebe olmayan popülasyondakiyle benzerdir; tek fark, gebelikte antikoagülasyon için vitamin K antagonistlerinin kontrendike olmasıdır. Destekleyici bakım ve antikoagülasyon (düşük molekül ağırlıklı heparin) ile mortalite ve morbiditenin azaldığına dair kanıtlar mevcuttur. Antikoagülanların kesildiği bir hastada sonraki gebelikte nüks bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, BCS tanısı almış ve tedavi edilmiş 16 kadında 24 gebelik bildirilmiştir. İki hastada semptomatik tromboz yeniden ortaya çıkmış ve yedi fetal kayıp yaşanmıştır (87).

SONUÇ

Gebelik sırasında ortaya çıkan fizyolojik ve hormonal değişiklikler, karaciğer hastalıklarının klinik bulgularını taklit edebilir. Bu nedenle, bu değişikliklerin gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları ile gebelik öncesinde mevcut olan ya da gebelik sürecinde gelişen karaciğer hastalıklarından ayırt edilmesi kritik önem taşır. Hiperemesis gravidarum, intrahepatik koleltaz, HELLP sendromu ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri gibi tabloların erken tanısı ve etkin yönetimi maternal ve fetal mortaliteyi belirgin şekilde azaltır. Ayrıca kronik karaciğer hastalıkları ve gebelikte ortaya çıkan diğer hepatik sorunların yakından izlenmesi, olası komplikasyonların önlenmesine katkı sağlar. Güncel literatür eşliğinde uygun tanı ve tedavi yaklaşımlarının uygulanması, anne ve bebek sağlığının korunmasında temel rol oynamaktadır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finans Beyanı: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Jutras G, Fenton C, Flemming JA, et al. Epidemiologic Trends in Acute, Chronic, and Pregnancy-Specific Liver Diseases in Pregnancy. Am J Gastroenterol. 2025 Jul 31. Epub ahead of print.
2. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. J Hepatol. 2016;64(4):933-45.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. J Hepatol. 2023;79(3):768-828.
4. Liu C, Zhao G, Qiao D, et al. Emerging Progress in Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum: Challenges and Opportunities. Front Med (Lausanne). 2022;8:809270.
5. Dean CR, Shemar M, Ostrowski GAU, Painter RC. Management of severe pregnancy sickness and hyperemesis gravidarum. BMJ. 2018;363:k5000.
6. Niemeijer MN, Grooten JJ, Vos N, et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2014;211(2):150.e1-15.

7. Fejzo M, Rocha N, Cimino I, et al. GDF15 linked to maternal risk of nausea and vomiting during pregnancy. *Nature*. 2024;625(7996):760-7.
8. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006;107(2 Pt 1):277-84.
9. Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Tata LJ. Hospital admission for hyperemesis gravidarum: a nationwide study of occurrence, reoccurrence and risk factors among 8.2 million pregnancies. *Hum Reprod*. 2016;31(8):1675-84.
10. Nijsten K, Dean C, van der Minnen LM, et al. Recurrence, postponing pregnancy, and termination rates after hyperemesis gravidarum: Follow up of the MOTHER study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(9):1636-43.
11. Gabra A. Risk Factors of Hyperemesis Gravidarum: Review Article. *Health Sci J*. 2018;12(6):603.
12. Gereade A, Stavros S, Moustakli E, et al. Hyperemesis in Pregnancy: Complications and Treatment. *Med Sci (Basel)*. 2025;13(3):132.
13. Gaba N, Gaba S. Study of Liver Dysfunction in Hyperemesis Gravidarum. *Cureus*. 2020;12(6):e8709.
14. Pornchai A, Kamalapor P, Sriphrapradang C. Jaundice Caused by Hyperemesis Gravidarum. *Ochsner J*. 2022;22(4):372-8.
15. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010;375(9714):594-605.
16. Güven S, Türkay C. Gebelik ve karaciğer hastalıkları. *Güncel Gastroenteroloji*. 2011;15(2):107-13.
17. Jansen LAW, Shaw V, Grooten IJ, et al. Diagnosis and treatment of hyperemesis gravidarum. *CMAJ*. 2024;196(14):E477-E485.
18. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2009;15(17):2049-66.
19. Yu X, Yang H, Qi H. Clinical Management Guidelines for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Matern Fetal Med*. 2024;6(1):13-22.
20. Practice Bulletin No. 153: Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015;126(3):e12-e24.
21. Turro E, Astle WJ, Megy K, et al. Whole-genome sequencing of patients with rare diseases in a national health system. *Nature*. 2020;583(7814):96-102.
22. Dixon PH, Sambrotta M, Chambers J, et al. An expanded role for heterozygous mutations of ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABCB2 and TJP2 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Sci Rep*. 2017;7(1):11823.
23. Floreani A, Carderi I, Paternoster D, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(11):1649-53.
24. Girling J, Knight CL, Chappell L; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Green-top Guideline No. 43 June 2022. *BJOG*. 2022;129(13):e95-e114.
25. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*. 2004;40(2):467-74.
26. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology*. 2014;59(4):1482-91.
27. Birkness-Gartman JE, Oshima K. Liver pathology in pregnancy. *Pathol Int*. 2022;72(1):1-13.
28. Grymowicz M, Czajkowski K, Smolarczyk R. Pregnancy course in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy treated with very low doses of ursodeoxycholic acid. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(1):78-85.
29. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2005;42(6):1399-405.
30. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol*. 2015;62(Suppl 1):S25-37.
31. Geenes V, Chambers J, Khurana R, et al. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;189(1):59-63.
32. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014;124(1):120-33.
33. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology*. 2005;129(3):894-901.
34. Monroe E, Bui A, Rosenbluth E, et al. Burden of Future Liver Abnormalities in Patients With Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(3):568-75.
35. Magee LA, Brown MA, Hall DR, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2022;27:148-69.
36. Wang W, Song Z, Liu X, et al. Epidemiological trends of maternal hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: a population-based study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2021;21:364.
37. Torres-Torres J, Espino-Y-Sosa S, Martinez-Portilla R, et al. A Narrative Review on the Pathophysiology of Preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2024;25(14):7569.
38. Scott G, Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, Magee LA. Guidelines-similarities and dissimilarities: a systematic review of international clinical practice guidelines for pregnancy hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1222-236.
39. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(19):CD002252.
40. Webster K, Fishburn S, Maresh M, et al. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2019;366:l5119.
41. Sridharan K, Sequeira RP. Drugs for treating severe hypertension in pregnancy: a network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(9):1906-16.
42. Alavifard S, Chase R, Janoudi G, et al. First-line antihypertensive treatment for severe hypertension in pregnancy: a systematic review and network meta-analysis. *Pregnancy Hypertens*. 2019;18:179-87.
43. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12:CD004454.
44. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237-e260.
45. van Pampus MG, Wolf H, Westenberg SM, et al. Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with pre-eclampsia without HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998;76(1):31-6.

46. Bellos I, Pergialiotis V, Loutradis D, Daskalakis G. The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: A meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(5):826-84.
47. Meng Z, Fang W, Meng M, et al. Risk Factors for Maternal and Fetal Mortality in Acute Fatty Liver of Pregnancy and New Predictive Models. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:719906.
48. Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, Larson C, Shih VE. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006;107(1):115-20.
49. Chang L, Wang M, Liu H, et al. Pregnancy outcomes of patients with acute fatty liver of pregnancy: a case control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):282.
50. Ademiluyi A, Amakye DO, Jackson N, Betty S. Acute Fatty Liver of Pregnancy. *Am J Case Rep*. 2021;22:e933252.
51. Gao Q, Qu X, Chen X, et al. Outcomes and risk factors of patients with acute fatty liver of pregnancy: a multicentre retrospective study. *Singapore Med J*. 2018;59(8):425-30.
52. Westbrook RH, Yeoman AD, Joshi D, et al. Outcomes of severe pregnancy-related liver disease: refining the role of transplantation. *Am J Transplant*. 2010;10(11):2520-6.
53. Morton A, Phillips L, Nisbet J, He JW. The risk of recurrence of acute fatty liver of pregnancy - a review of the current literature. *Obstet Med*. 2025 Feb 2:1753495X251317259.
54. Li L, Huang D, Xu J, et al. The assessment in patients with acute fatty liver of pregnancy (AFLP) treated with plasma exchange: a cohort study of 298 patients. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):171.
55. Popescu M, Bratu A, Agapie M, et al. The Use and Potential Benefits of N-Acetylcysteine in Non-Acetaminophen Acute Liver Failure: An Etiology-Based Review. *Biomedicines*. 2024;12(3):676.
56. Stilwell KT, Shui A, Fallon EM, et al. LCHAD-Negative Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Rare, Catastrophic Disorder with Unknown Risk of Recurrence. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(11):S2617.
57. Westbrook RH, Yeoman AD, O'Grady JG, et al. Model for end-stage liver disease score predicts outcome in cirrhotic patients during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(8):694-9.
58. Seo YS, Park SY, Kim MY, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology*. 2014;60(3):954-63.
59. Lodato F, Cappelli A, Montagnani M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: rescue management of unrestrainable variceal bleeding in a pregnant woman. *Dig Liver Dis*. 2008;40(5):387-90.
60. Belopolskaya M, Avrutin V, Kalina O, Dmitriev A, Gusev D. Chronic hepatitis B in pregnant women: Current trends and approaches. *World J Gastroenterol*. 2021;27(23):3279-89.
61. Boucheron P, Lu Y, Yoshida K, et al. Accuracy of HBeAg to identify pregnant women at risk of transmitting hepatitis B virus to their neonates: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(1):85-96.
62. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2025;83(2):502-83.
63. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 Mar.
64. Shata MTM, Hetta HF, Sharma Y, Sherman KE. Viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepat*. 2022;29(10):844-61.
65. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Sanguankee A, et al. Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017;41(1):39-45.
66. Rana R, Dangal R, Singh Y, et al. Hepatitis C Virus Infection in Pregnancy and Children: Its Implications and Treatment Considerations with Directly Acting Antivirals: A Review. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2021;59(241):942-53.
67. Ludvigsson JF, Marshall HU, Hagström H, Höijer J, Stephansson O. Pregnancy outcome in women undergoing liver biopsy during pregnancy: A nationwide population-based cohort study. *Hepatology*. 2018;68(2):625-33.
68. Wang X, Song A, Lin X, et al. Clinical characteristics of hepatitis flares during pregnancy and postpartum in Chinese chronic hepatitis B virus carriers-a prospective cohort study of 417 cases. *Front Immunol*. 2022;13:1031291.
69. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2025;83(2):453-501.
70. Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, Chambers CD. A Review of Systemic Corticosteroid Use in Pregnancy and the Risk of Select Pregnancy and Birth Outcomes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(3):489-502.
71. Rahim MN, Ran S, Shah S, Hughes S, Heneghan MA. Safety and Efficacy of Budesonide During Pregnancy in Women With Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*. 2021;73(6):2601-6.
72. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671-722.
73. European Association for the Study of the Liver. EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's disease. *J Hepatol*. 2025 Feb 22:S0168-8278(24)02706-5.
74. Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: Executive summary of the 2022 Practice Guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2023;77(4):1428-55.
75. Licata A, Ingrassia D, Serruto A, et al. Clinical course and management of acute and chronic viral hepatitis during pregnancy. *J Viral Hepat*. 2015;22(6):515-23.
76. Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(2):117-30.
77. Daudi N, Shouval D, Stein-Zamir C, Ackerman Z. Breastmilk hepatitis A virus RNA in nursing mothers with acute hepatitis A virus infection. *Breastfeed Med*. 2012;7:313-5.
78. Bhatia V, Singhal A, Panda SK, Acharya SK. A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy. *Hepatology*. 2008;48(5):1577-85.
79. Marion O, Abravanel F, Conan L, et al. Hepatitis E Virus Infection in a Pregnant Liver Transplant Recipient Leading to Chronic Infection. *Transplant Direct*. 2024;10(6):e1634.
80. Wu C, Wu X, Xia J. Hepatitis E virus infection during pregnancy. *Virol J*. 2020;17(1):73.
81. Bigna JJ, Modiyinji AF, Nansseu JR, et al. Burden of hepatitis E virus infection in pregnancy and maternofetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):426.

82. Kamar N, Abravanel F, Lhomme S, Rostaing L, Izopet J. Hepatitis E virus: chronic infection, extrahepatic manifestations, treatment. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015;39(1):20-7.
83. Boicean A, Chicea L, Tudor V, et al. Non-Surgical Management of Gallstones During Pregnancy: A Clinical Case Report. *Cureus.* 2024;16(12):e76560.
84. Salari N, Hasheminezhad R, Heidarisharaf P, et al. The global prevalence of gallstones in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2023;19:100237.
85. Hedström J, Nilsson J, Andersson B. Cholecystectomy and ERCP in pregnancy: a nationwide register-based study. *Int J Surg.* 2024;110(1):324-31.
86. Lim W, Eikelboom JW, Ginsberg JS. Inherited thrombophilia and pregnancy-associated venous thromboembolism. *BMJ.* 2007;334(7607):1318-21.
87. Rautou PE, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, et al. Pregnancy in women with treated Budd–Chiari syndrome: outcomes. *J Hepatol.* 2009;51(1):47-54.