

GEBELİĞİN KARACİĞER HASTALIKLARI

Cihat ŞARKIŞ¹, Gonca İMİR², Serdal UĞURLU¹, Erkan ÇAĞLAR¹, Ali YANIK²

¹ Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahiliye Anabilim Dalı, Sivas.

² Yardımcı Doçent Dr, Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sivas

ÖZET

Karaciğer hastalıkları gebelikte nadir görülür ve anne ve fetus için hayatı tehdit eden sonuçlara yol açar. Bu karaciğer hastalıklarından bazıları gebeliğe özgüdür. Bunlar; gebeliğin Akut Karaciğer yağlanması, gebeliğin intrahepatik kolestazi, HELLP sendromu, preeklampsiye bağlı karaciğer disfonksiyonu, hiperemesis gravidarum, gebelikte Hepatit E enfeksiyonu ve diğer viral Hepatitler ve Budd-Chiari sendromudur. Bu derlemede, gebeliğe özgü karaciğer hastalıklarındaki insidans, risk faktörleri, patogenez, klinik belirtiler, tanı, tedavi ve sonuçları literatür eşliğinde sunuldu.

Anahtar kelimeler: akut karaciğer yağlanması, Budd-Chiari sendromu, gebelik, HELLP sendromu, Hepatit, hiperemesis gravidarum, intrahepatik kolestaz, karaciğer hastalıkları, preeklampsi

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2008; Cilt: 5 Sayı: 3 Sayfa: 166- 73

SUMMARY

LIVER DISEASES IN PREGNANCY

Liver disease in pregnancy is rare and it is associated with the high maternal and neonatal mortality rate. Some of the liver diseases are specific for pregnancy. The most common liver diseases in pregnancy are Acute fatty liver of pregnancy, Intrahepatic cholestasis of pregnancy, HELLP syndrome, liver dysfunction due to preeclampsia, hyperemesis gravidarum, Hepatitis E of pregnancy, and other Hepatitis infections, and Budd-Chiari syndrome. In this review, incidence, risk factors, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment and outcome of those liver diseases unique to pregnancy are discussed through the literature.

Key words: acute fatty liver, Budd-Chiari syndrome, HELLP syndrome, Hepatitis, hyperemesis gravidarum, intrahepatic cholestasis, liver disease, preeclampsia, pregnancy

Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2008; Vol: 5 Issue: 3 Pages: 166- 73

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Gonca İmir, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 58140 Sivas
Tel.: (0537) 920 92 40

e-posta: imirgonca@yahoo.com / imirgonca@yahoo.com

Alındığı tarih: 27.11.2007, revizyon sonrası alınma: 14.02.2008, kabul tarihi: 19.02.2008

GİRİŞ

Karaciğer hastalıkları gebeliğin nadir komplikasyonlarından biridir. Ancak ortaya çıktığı zaman anne ve fetus için hayatı tehdit eden sonuçlara yol açmaktadır. Bu karaciğer hastalıklarından bazıları gebeliğe özgüdür. Normal gebelikte karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklikler olabilmektedir. Damar içi hacmin artışına bağlı olarak serum albümin değerinde düşüklük ve gebeliğin beşinci ayından itibaren artan ve gebeliğin sonuna kadar 2-4 kat yüksek kalan alkalen fosfataz seviyesi görülmektedir⁽¹⁾. Fizik muayenede % 60 normal gebede telenjektazi görülebilmekte ve doğum sonrası gerilemektedir. Gebelikte görülen karaciğer hastalıkları genellikle gebelik aylarına özgüdür. Örneğin gebenin akut karaciğer yağlanması ilk trimesterde görülmemektedir⁽²⁾. Ancak viral hepatitlerin böyle bir zamanlaması yoktur. İngiltere’de yapılan prospektif bir çalışmada 15 ay süresince gebeler izlendiğinde 4377 gebenin %3’ünde karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik saptanmıştır⁽³⁾. Karaciğer fonksiyon testleri arasında anormallik kaydedilenler şu şekildedir: AST yüksekliği %84, GGT yüksekliği %39, bilirubin yüksekliği %17 ve safra asidi yüksekliği %14. Bu çalışmada özellikle serum safra asidi düzeylerinde aşırı artış klinik olarak gebeliğin intrahepatik kolestazi ve Gebeliğin Akut Karaciğer Yağlanması (GAKY) rastlanmıştır. Yine trombositopeni HELLP sendromunun yanında GAKY olan 5 hastada görülmüştür. Hiperürisemi hiperemesis gravidarum dışında bütün gebeliğe spesifik karaciğer hastalıklarında görülür. Fetal sonuçlar açısından ise karaciğer fonksiyon bozukluğu olan gebelerin doğurduğu çocukların Apgar skoru ile sağlıklı gebelerin doğurduğu çocukların apgar skoru arasında fark bulunmamaktadır⁽³⁾. Bu yazıda gebeliğe özgü ve sık olarak karşımıza çıkan belli başlı karaciğer hastalıklarından aşağıda sıralandığı şekilde bahsedilmektedir.

1. Gebeliğin Akut Karaciğer yağlanması (GAKY)
2. Gebeliğin intrahepatik kolestazi
3. HELLP sendromu
4. Preeklampsiye bağlı karaciğer disfonksiyonu
5. Hiperemesis gravidarum
6. Gebelikte Hepatit E enfeksiyonu ve diğer viral Hepatitler
7. Gebelikte Budd-Chiari sendromu

1. Gebeliğin Akut karaciğer yağlanması

Hepatosit içinde mikrovasküler yağlanma ile karakterizedir. Hastalık 1:1700-16000 doğumda bir görülmektedir⁽⁴⁻⁶⁾. Daha çok ilk gebelik veya çoğul gebeliği olan kadınlar etkilenmektedir⁽²⁾. Coğrafik dağılımında özellik gözlenmemektedir ve özellikle etkilenen etnik bir grup bulunmamaktadır. Bazı vakalar 28. gebelik haftasından sonra ortaya çıksa da genel olarak hastalığın ortaya çıkış zamanı ortalama 36. gebelik haftasıdır⁽⁷⁾. Vakaların %70’inde bulantı-kusma ve %50-%80’inde sağ üst kadranda ağrısı veya epigastrik ağrı gözlenir. Ayrıca yorgunluk ve iştahsızlık da görülebilir. Bu nonspesifik semptomların sonrasında 1-2 hafta içinde sarılık gelişebilir. Ancak hastalarda kaşıntı nadirdir. Hipertansiyon ve proteinüri de sık olarak görülebilir⁽⁸⁾. On yıllık dönemde 9 akut karaciğer yağlanması olan gebenin retrospektif taraması yapılmış ve bunlardan 8 tanesi tipik olarak şiddetli hepatik disfonksiyon göstermiş, biri ise subklinik olarak kalmıştır. Subklinik tablosu olan hasta tipik hepatik histomorfolojik bulguları göstermiştir. Hastaların hiçbirinde maternal mortalite gözlenmemiştir, bebek ölümü genel popülasyona göre artış göstermemiştir. Histolojik bulgular kolestaz, hepatoselüler nekroz, inflamasyon ve mikroveziküler yağlanma olarak sıralanmıştır. Toplam 7 hastanın 4 ünde başlangıçta biyopsi hepatit olarak değerlendirilmiştir.

Akut karaciğer yağlanması klinik ve histolojik olarak geniş bir spektruma sahiptir. Bu nedenle seyrek olmayarak yanlış değerlendirilebilir⁽⁹⁾. Laboratuvar değerlendirmesinde transaminaz yüksekliği (ALT<500U/L), hipoglisemi, bilirubin yüksekliği ve amonyak yüksekliği başta gelen patolojik bulgulardır. Eğer tedavi edilmezse hastalık fulminan karaciğer yetmezliği ile birlikte hepatik ensefalopati, renal yetmezlik, pankreatit, kontrol edilemeyen gastrointestinal sistem ve üriner sistem kanamaları, Dissemine İntravasküler Koagülopati (DİK), konvulziyon, koma ve ölüme neden olmaktadır. Fetomaternal mortalite oranları 1980 öncesi %85’lerin üstünde seyretmekte idi⁽¹⁰⁾. Definitif tedavi doğumun yapılmasıdır. Sarılık, karaciğer disfonksiyonu, DİK, doğumdan sonraki 1-2 gün içinde de görülebilmekte ancak sonrasında düzelmektedir. Toplam 15 hastanın 8 yıllık retrospektif analizinde ortalama gestasyonel yaş 34.5 hafta (28-39 hafta) olarak saptanmıştır. Sadece 7 hastada şüpheli veya kesin akut karaciğer yağlanması tanısı konulmuştur. Bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki yapılan 10 hastanın yalnızca 2’sinin karaciğerinde

patoloji görülmüştür. Bu taramada maternal ölüme rastlanmamıştır. Fakat maternal morbidite oranları yüksek saptanmıştır. Beş hastada hepatik ensefalopati, 3 hastada pulmoner ödem, 3 hastada asit, 5 hastada respiratuar arrest, 2 hastada diabetes insipidus ve 10 hastada DİK veya kanama nedeniyle kan ve kan ürünlerine ihtiyaç duyulmuştur. Koagülasyon anormalileri içinde 13 (%93) hastada hipofibrinogenemi (<300 mg/dl), 12 (%86) hastada uzamış protrombin zamanı ve 11 (%79) hastada uzamış parsiyel tromboplastin zamanı saptanmıştır. Bu çalışmada perinatal mortalite oranı %6,6 olarak saptanmıştır. Preeklampsi semptomları ile başvuran hastalarda şiddetli ablasyo plasenta yoksa ve hipoglisemi, düşük fibrinogen düzeyi ve uzamış protrombin zamanı varsa gebeliğin akut karaciğer yağlanması şüphesi edilmelidir. Akut karaciğer yağlanması açısından BT ile karaciğer incelemesi yanlış negatif sonuç verebilmektedir. Bu çalışmada diğer çalışmaların tersine iyi tedavi edilmiş hastalarda maternal ve perinatal sonuçlar iyidir⁽¹¹⁾. Gebenin akut karaciğer yağlanmasının gelecek hamileliklerde tekrarlaması nadirdir⁽⁸⁾. Etyopatogenezi değerlendiren birçok çalışma fetustaki uzun zincirli 3-hidroksil KoA dehidrogenaz enzim eksikliğinin gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı gelişmesinde yüksek bir risk faktörü oluşturduğunu gösteren güçlü kanıtlar ileri sürmektedir⁽¹²⁾.

2. Gebeliğin intrahepatik kolestazi

Gebeliğin intrahepatik kolestazi 2. ve 3. trimesterde ortaya çıkan ve kaşıntıyla başlayan kolestatik bir hastalıktır^(4,5). Kaşıntı daha çok geceleri ortaya çıkmaktadır. Abdominal ağrı, halsizlik ve diğer konstitüsyonel semptomlar sık değildir. Abdominal ağrı varsa var olan karaciğer hastalığının altında başka bir neden aranmalıdır. Pruritus hastanın yaşam kalitesini bozabilmekte, uykusuzluğa neden olmakta, psikolojik yakınmalar ve hastada intihar düşünceleri belirebilmektedir. Serum aminotransferaz seviyelerinde yükselme görülmektedir. Serum alkalen fosfataz seviyesinde 7-10 kat artma görülmekte ancak bu enzimin yüksekliğinin plasental kaynaklı olandan ayırmak güç olmaktadır⁽¹³⁾. Sıklığı değişik bir dağılım göstermektedir. Coğrafik bölgeye göre %0,4-15 arasında değişen sıklıkta olabilmektedir. Genetik ve hormonal faktörlerin yanı sıra çevresel faktörler de patogeneze rol oynamaktadır⁽¹⁴⁾. İntrahepatik kolestaz durumunda artmış preterm eylem (%19-60) bildirilmektedir⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Yapılan

çalışmaların birinde kolik asit aracılığı ile oksitosin reseptör aşırı ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir⁽¹⁸⁾. Ayrıca amniotik sıvının mekonyum ile boyanması (%27)⁽¹⁹⁾, fetal bradikardi (%14)⁽¹⁹⁾, fetal distress (%22-41) (16,20,21) ve fetal ölümler (%0,4-4,1) özellikle serum safra asidi seviyesinin 40 µmol/L üzerine çıkınca görülebilmektedir. Gebeliğin intrahepatik kolestazında tanı konulması gebeliğin geç döneminde intrauterin ölümlere neden olması nedeniyle önemlidir⁽³⁾. Yakın zamandaki çalışmalar fetal komplikasyonların sıklığının azaldığını göstermektedir⁽²²⁻²⁶⁾. Ursodeoksikolik asit 10-20 mg/kg/gün kullanımı ilk tedavi seçeneğidir. Gebede mortalite artışı olmamaktadır ve kolestatik durum doğum sonrası 2-3 hafta içinde düzelmektedir. Persiste eden hastalık durumunda akla altta yatan diğer kronik karaciğer hastalıkları gelmelidir (örneğin primer sklerozan kolanjit, primer biliyer siroz, kronik hepatit C). Gebeliğin intrahepatik kolestazını takip eden gebeliklerde %45-70 sıklıkta nüks gözlenmektedir⁽¹⁵⁾. 1990-1995 yılları arasında Kuzey Finlandiyada yapılan invitro fertilizasyon tedavisi alan 225 kadın ile herhangi bir tedavi almaksızın gebe kalan 671 kadın retrospektif olarak karşılaştırılmış ve invitro fertilizasyon tedavisi alan gebelerde intrahepatik kolestaz daha sık görülmüştür (RR 3.8, 95% CI 1,0-15,0)⁽¹⁷⁾.

3. HELLP sendromu

HELLP sendromu şiddetli preeklampsinin bir komplikasyonudur⁽²⁸⁾. Bir anlamda gebenin preeklampitik hastalığının bir klinik şeklidir⁽³⁾. Bütün gebelerin %0,1-0,6 ve şiddetli preeklampsi hastalarının ise %4-12'sinde görülmektedir⁽²⁹⁾. Daha çok 3. trimesterde ortaya çıkmaktadır. 1/3 hastada doğum sonrası rastlanmaktadır. HELLP sendromu laboratuvar olarak tam ve parsiyel olmak üzere ikiye ayrılır. HELLP sendromundaki anormal laboratuvar değerleri: a) mikroanjyopatik hemolitik anemi ile birlikte serum laktat dehidrogenazı (LDH) seviyelerinde yükselme (parsiyel durumda hemoliz var veya yoktur) b) transaminazlarda 2-10 kat yükselme (tam HELLP sendromu durumunda AST>70 IU/L, parsiyel HELLP sendromunda ise AST>40 IU/L), c) <100.000 altında trombosit sayısı olarak sıralanabilir (parsiyel durumda <150.000 altındadır). HELLP sendromunun tipik semptomları sağ üst kadranda ağrısı-epigastrik ağrı (%65-90), yorgunluk (%90), bulantı-kusma (%36-50) ve baş ağrısıdır (%31). Sarılık sadece hastaların % 5 inde görülmektedir. Semptomlar arasında poliüri ve polidipsi

de görülebilmektedir⁽³⁾. Fizik muayenede sağ üst kadranda hassasiyeti (%80), ödemle birlikte kilo artışı (%60) görülmektedir. Bazı hastaların karaciğer biyopsisinde mikroveziküler karaciğer yağlanması görülebilir. HELLP sendromu, preeklampsi ve eklampsinin definitif tedavisi doğumun gerçekleştirilmesidir. Doğumdan sonraki 48 saat içinde de laboratuvar değerleri aynı şiddette devam edebilmekte ve bu nedenle destek tedavisi, gerekirse kan ürünleriyle replasman yapılmalıdır. Toplam 442 HELLP sendromlu hastanın incelendiği prospektif bir çalışmada maternal mortalite %1,1 olarak bulunmuştur. Komplikasyonlar sırası ile DİK(%21), ablasyo plasenta (%16), akut renal yetmezlik (%7,7), pulmoner ödem (%6), subkapsüler hematoma (%0,9) ve retina dekolmanı (%0,9)'dır. Hastaların 55'ine kan ve kan ürünleri verilmiş ve %2 hastaya da major batın içi kanama nedeniyle laparotomi yapılmıştır. Ablasyo plasenta anlamlı şekilde DİK, akut renal yetmezlik ve pulmoner ödem ile korele bulunmuştur⁽²⁹⁾. Türkiye'de HELLP sendromlu 37 gebenin retrospektif incelemesinden elde edilen verileri içeren bir çalışmada ise mortalite oranı %30 olarak bulunmuş ve esas ölüm nedeni olarak serebral hemoraji ve iskemik enfarktler karşımıza çıkmıştır. HELLP sendromlu 37 hastanın hepsine kan ve kan ürünü gerekli olmuş ve hepsinde hipovolemi ve DİK bulunmuştur⁽³⁰⁾. Bu çalışmada incelenen hastaların yoğun bakım ünitesine transfer edilen HELLP sendromlu kadınlar olması ana vurgulanması gereken noktadır. Bu açıdan bakıldığında hızlı tanı ve gerekli yere transfer önem kazanmaktadır. Yapılan çalışmalarda 24 uzun zincirli hidroksiyaçıl-CoA dehidrogenaz eksikliği olan çocukların genetik olarak tetkikinde ilgili enzimle bağlantılı gen bölgesindeki mutasyonlar taranmıştır. On dokuz çocuğun 8'inde homozigot mutasyon ve diğer 11'inde heterozigot mutasyon saptanmıştır. Heterozigot mutasyon taşıyan annelerin %79'unda HELLP sendromu veya gebeliğin akut karaciğer yağlanması saptanmıştır⁽³¹⁾. HELLP sendromu nedeniyle tedavi altına alınan 107 hastanın 7'sinde doğum sonrası devam eden trombositopenisi (<30000), LDH >1000 üzerinde olması ve çoklu organ disfonksiyonu saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastalar ortalama 3 L TDP ile 24, 48 ve 72. saatlerde plazmaferez alınmıştır. Hastaların tedrici olarak trombositleri yükselmiş ve serum LDH seviyelerinde düşme görülmüştür. Doğumdan sonraki 72 saat içinde persiste eden trombositopeni ve organ disfonksiyonu varsa plazmaferez düşünülmelidir⁽³²⁾. Diğer bir çalışmada retrospektif olarak 10 yıllık sürede kendilerine başvuran AST>1000 İU/L ve LDH >3000

İU/L üzerinde olan 4 gebe değerlendirilmiş ve bu 4 hastada değişen mental durum, sarılık, şiddetli hemoliz ve şiddetli hipertansiyonları saptanmıştır. Bir gebede çoklu organ yetmezlik sendromu gelişmiş ve gebe kaybedilmiştir, diğer üç gebede hızlı tedavi ve plazma infüzyonu veya plazmaferez gibi tedaviler ile ikisi yaşatılmıştır. Buradaki gibi fulminan HELLP sendromu nadir olmakla birlikte hastaların mortalitesi yüksektir. Optimal tedavi tam belirli olmamakla birlikte erken tanı ve volum genişleticiler ve plazma infüzyonu veya plazmaferez ile tedavi önerilmektedir⁽³³⁾.

4. Preeklampsi ve eklampsiye bağlı karaciğer hastalığı

Preeklampsi; hipertansiyon, proteinüri ve ödem ile karakterizedir. Hipertansiyon, ilk trimesterdeki sistolik kan basıncının 30 mmHg olması, diastolik kan basıncının 15 mmHg artması veya 20. gebelik haftasından sonra alınan kan basıncının 140/90 mmHg'nin üzerinde olmasıdır. Hastalar genellikle görme bozukluğu ve baş ağrısından yakınır. Fizik muayenede göz dibinde değişiklikler, ödem ve hiperrefleksi saptanır. Biyokimyasal olarak önde gelen özellikler, proteinüri ve hiperürisemidir. Eklampsi ise preeklampsi bulgularına konvülziyonun veya komanın eşlik etmesidir. Sebebi bilinmemekle birlikte hipertansif duruma anormal endotelial cevap olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Şiddetli durumlarda beyin ödemi, karaciğer enfarktı, akut böbrek yetmezliği, kardiyak yetmezlik ve ARDS gelişebilmektedir. Gebelerin %5-10'unu etkilemekte ve genellikle 2.veya 3.trimesterde ortaya çıkmaktadır. Preeklampsi için risk faktörleri şunlardır; öncesinde var olan hipertansiyon, ileri yaştaki gebelikler, ilk gebelik ve çoğul gebeliklerdir. Maternal vücut kütle indeksi ile preeklampsi ve gebenin hipertansiyonu arasında güçlü ilişki bulunmuştur. Obezite preeklampsi-ye eğilim yaratmaktadır⁽³⁴⁾. Maternal ve fetal durum, gebeliğin doğuma yakın olması ve bulgu ve belirtilerin şiddeti ile yakından ilişkilidir. Eğer santral sinir sistemi etkilenmiş ise anne ölümleri %80'in üzerindedir. Toplam 102 preeklampsili hastada yapılan bir çalışmada en sık görülen semptomlar sağ üst kadranda ağrısı, bulantı ve kusmadır. Biyokimyasal olarak da en sık bulgu transaminazlarda yüksekliktir ve sarılık nadir ortaya çıkar. Preeklampsi hastalarda yanlış tanı ve uygunsuz tedavi olabilmektedir. Histopatolojik olarak periportal alanda fibrin depolanması ve kanama mevcuttur⁽³⁵⁾. Karaciğerde subkapsüler hematoma ve rüptür, enfarkt ve fulminan karaciğer yetmezliği meydana

gelebilir⁽³⁵⁻³⁸⁾. Fetal etkiler ise ablasyo plasenta, preterm eylem ve intrauterin gelişme geriliğidir. Yine 12.061 gebenin alındığı bir çalışmada üçüncü trimesterdeki en sık spesifik karaciğer hastalığı gebeliğin tetiklediği hipertansiyona bağlı karaciğer disfonksiyonudur. Bunlardan 107 hastada karaciğer disfonksiyonu saptanmıştır ve 36'sında gebeliğin tetiklediği hipertansif hastalık görülmüştür. Bu hastaların 14'ünde preeklampsieye bağlı karaciğer disfonksiyonu saptanmıştır. Gebeliğin tetiklediği hipertansif hastalığı olan 36 hastadaki maternal mortalite oranı %25, perinatal ölüm oranı ise %44 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak gebeliğin tetiklediği hipertansiyon artmış maternal ve fetal ölüm oranlarına sebep olmaktadır (39). Yine İngiltere'de yapılan bir çalışmada 15 ay boyunca 4377 gebelik gebeliğin 8. haftasından postpartum 6 güne kadar izlenmiş ve bu süreç içerisinde 142 hastada anormal karaciğer fonksiyon testi saptanmıştır.

5. Hiperemezis gravidarum (HG) birlikte karaciğer disfonksiyonu

Hiperemezis gravidarum, gebelikte 1. ve 2. trimesterde bir haftadan uzun süren kusma ile birlikte transaminaz yüksekliği (ALT<200 U/L) ve/veya bilirubin (<4 mg/dl) yüksekliği ile karakterizedir. Genel olarak % 0,1-0,3 arasında görülür. Hastaneye yatırılmış hiperemezisli gebelerin % 50'sinde transaminaz yüksekliği görülmektedir⁽⁴⁰⁾. Etyopatogenezi çok iyi anlaşılamamıştır. Serum ALP seviyelerinde de yükseklik olabilir. HG 1.trimesterdeki karaciğer disfonksiyonun en sık sebebidir. Maternal ve perinatal mortaliteye neden olmamaktadır. Şiddetli bulantı ve kusma elektrolit bozuklukları ve beslenme eksikliğine neden olabilir. HG bazen tiroid disfonksiyonuna da neden olabilmektedir. Tedavisinde sıvı-elektrolit replasmanı, beslenme desteği ve parenteral nutrisyonun yanı sıra psikolojik tedavi ve davranış terapisisidir. Bazı vakalarda antiemetikler kullanılabilir⁽⁴¹⁾. HG düşük doğum tartısına neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalardan birinde 5 yıl içinde hiperemezis gravidarum nedeniyle başvuran 64 hasta incelemeye alınmıştır. Hastalar iki gruba ayrılmış ve 1. grupta gebelik öncesi ağırlığının %5'inden fazlasını kaybedenler (n=30) ve 2. grupta kilosunun en az %95'ini koruyan (n=34) hastalar yer almıştır. Gelişme geriliği grup 1'de daha fazla görülmüştür (1. grupta %30 ve 2. grupta % 6; p<0.01). Bütün sistemlere ait anormal gelişim 1. grupta 3 vakada görülmüş ancak 2. grupta görülmemiştir. HG'ye bağlı kilo kaybı ve

elektrolit imbalansı büyüme geriliği ve fetal anomaliler için belirli ve büyük bir risk faktörüdür⁽⁴²⁾. HG'ye bağlı vitamin eksiklikleri (örneğin tiamin-B1 vit eksikliği; Wernicke-Korsakof ensefalopatisine) gebelerde nadir de olsa önemli klinik tablolara yol açabilmektedir. Literatürde 25 yaşında Hintli gebede hiperemezise bağlı olarak ortaya çıkan Wernicke-Korsakof ensefalopatisi ve santral pontin myelinozisi vaka olarak bildirilmiştir. Spesifik tablo tiamin eksikliği sonrası ortaya çıkmıştır. Hastada var olan hiponatreminin yavaş düzeltilmesine rağmen santral pontin myelinozisin ortaya çıkmasının tiamin eksikliğine bağlı olarak pontin hücrelerin sodyum düzeyindeki değişikliklere daha duyarlı olmasına bağlanmaktadır⁽⁴³⁾.

6. Gebelikte Hepatit E enfeksiyonu ve diğer viral Hepatitler

Gebelikte en sık görülen karaciğer hastalığı akut viral hepatit olup, gebeliğin her döneminde ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın seyri hepatit E virüsü enfeksiyonu dışında gebe olmayan kadınlardaki seyirlerinden farklı değildir. Gebelikte ortaya çıkan sarılıkların %50'sinden viral hepatitler sorumludur⁽⁴⁴⁾.

Gebede akut viral hepatitler ateş, bulantı, kusma ve yorgunlukla kendini gösterir. Sarılık genellikle birlikte bulunur. Aminotransferazlar 500 U/L üzerinde ve genellikle 1000 U/L'nin üzerindedir. Gebede Hepatit E dışındaki hepatitler nadirdir ve diğer hepatitlerin şiddeti Hepatit E'den daha düşüktür⁽⁴⁵⁾. Genel popülasyona göre gebede viral hepatit E enfeksiyonun mortalitesi %15-20 olup yüksektir. Gestasyonel yaş ilerledikçe hem enfeksiyon sıklığı hem de mortalite oranları artmaktadır. Mortalitenin nedeni ise akut hepatik yetmezliktir. Karaciğer hastalığı nedeni ile 156 gebenin başvurduğu bir merkezde bu başvuruların 69 HEV'e bağlı olmayan karaciğer disfonksiyonu, geri kalan 87 hastanın HEV'e bağlı akut hepatit olduğu saptanmıştır. Hastaların 48 (%30,7)'inde akut karaciğer yetmezliği gelişmiş. HEV'e bağlı olmayan akut karaciğer yetmezliği nedeni ile 6 hasta tedavi ve takibe alınmıştır. Toplam 6 hastanın 4 tanesi preeklampsieye bağlı, bir tanesi HELLP sendromuna bağlı kalanı ise akut karaciğer yağlanmasıyla ilgili ortaya çıkmıştır. Geri kalan 42 hastanın retrospektif analizinde Hepatit E nedeniyle akut karaciğer yetmezliğine girmiştir. Bu hastaların verileri incelendiğinde Hepatit E ye bağlı karaciğer yetmezliği en fazla 3. trimesterde gözlenmiştir. Hastalarda hepatik ensefalopati, dissemine intravasküler

koagülasyon, hipoglisemi ve akut renal yetmezlik görülmüştür. Bu hastaların 22'sine doğum yaptırılmış, 20'si ise izlenmiştir. İki grup arasında mortalite oranları benzer olarak bulunmuş (%41 ve %70, p=0,056). Sonuç olarak bu hastalarda var olan ensefalopati derecesi ile mortalite arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Ensefalopati ile ölüm arasında ortalama gün sayısı ortalama 4 (2-9) gündür. Doğum yaptırılmış 22 gebede fetal mortalite oranı %63,6⁽¹⁴⁾, olarak bulunmuştur. İzlenen 20 gebenin 15'inde perinatal ölüm mevcuttur. Toplam bebek mortalite oranı %69 ve maternal ölüm oranı %54 olarak saptanmıştır⁽⁴⁶⁾. İntrauterin hayatta bebeğin HEV'e bağlı hepatit olması gebenin durumunu zorlaştırmaktadır. Vertikal bulaşım mümkün olup, hepatit C enfeksiyonunda olduğu gibi bulaşmayı engelleyecek bir yöntem henüz geliştirilememiştir⁽⁴⁷⁾. Gebede bir diğer hepatit etkeni herpes virüs enfeksiyonudur ve mortalitesi %43 dolayındadır. Aminotransferaz seviyelerindeki yükseklik bilirubinlere göre ön plandadır. Hastalarda koagülopati görülebilir. Karaciğer biyopsisinde tipik intranükleer inklüzyon cisimciğinin görülmesi tanı koydurucudur. Vaka bildirimlerinde herpesle ilgili hepatitle birlikte trombositopenide bildirilmiştir⁽⁴⁸⁾. Hızlı tanı ve asiklovir tedavisi hayat kurtarıcıdır.

Akut A hepatiti gebeliklerin % 0,01'inden daha az görülmektedir^(44,49). Hastalığın seyri gebe olmayanlarınkinden farklı olmayıp gebeliğe müdahaleyi gerektirmemektedir. Perinatal bulaşmanın olabileceği bildirilmesine karşın, oldukça nadirdir⁽⁵⁰⁾. Akut B hepatiti gebeliklerin % 0,02'sinde, kronik B hepatiti ise %0,5-1,5 oranında görülmektedir^(51,52). HBsAg pozitif gebelerde perinatal bulaşma mümkün olup, immün profilaksi uygulanmayan olguların %20'sinde enfeksiyon bebeğe aktarılmaktadır. HBeAg'nin pozitif olması durumunda bulaşma riski %90'a kadar çıkabilmektedir⁽⁴⁹⁾. Bu nedenle tüm gebelerin hepatit B serolojisi yönünden araştırılması gerekmektedir^(51,52). Yenidoğanın aktif ve pasif immünizasyonu ile HBsAg pozitif olguların %85-95'inde enfeksiyonun önlenmesi sağlanabilmektedir⁽⁴⁴⁾. Bu amaçla HBsAg pozitif anneden doğan bebeğe 12 saat içinde ayrı bölgelere intramusküler yolla hepatit B aşısı ve 0,5 mL hepatit B immünglobulini yapılmakta, ikinci ve üçüncü aşılarda ise bir ve altı ay sonra uygulanmaktadır⁽⁵³⁾. Hepatit D virüsünün vertikal bulaşımı oldukça nadir olup, bu virüsün enfeksiyon oluşturabilmesi için HBsAg'ye muhtaç olması nedeniyle hepatit B'den korunma, aynı zamanda delta hepatitinden de korunmayı sağlamaktadır^(49,54,55). Hepatit C gebeliğin seyrini olumsuz

etkilememektedir, ancak vertikal bulaşma mümkündür. HCV RNA pozitif annelerin çocuklarının %10'unda enfeksiyon saptanmış olup, enfeksiyon riski HCV RNA titresıyla paralellik göstermektedir⁽⁵⁶⁾. Ancak anne sütüyle beslenmeye ilişkin hepatit C virüsü enfeksiyonu gösterilememiştir⁽⁵⁷⁾. Hepatit C virüsünün vertikal bulaşımını engelleyecek bir immünizasyon yöntemi ise henüz geliştirilememiştir.

Sitomegalovirüs hepatiti gebelikte sık olmayıp, gebeliğin herhangi bir döneminde ortaya çıkabilmektedir. Birinci trimesterde gelişen enfeksiyon çok ciddi konjenital enfeksiyona yol açmakta, bir vaka bildiriminde de bahsedildiği gibi son trimesterde ise neonatal enfeksiyon gelişimi olmayabilmektedir⁽⁵⁸⁾. Histolojik olarak diğer neonatal enfeksiyonlarda olduğu gibi dev hücre oluşumu, inflamasyon ve kolestaz saptanmakta, safra yolları tahribi görülebilmektedir⁽⁵⁹⁾. Birçok vakada PCR yöntemi ile karaciğerde viral genom saptanabilmektedir⁽⁶⁰⁾.

7. Gebelikte Budd-Chiari sendromu

Gebelikte vasküler tromboz eğiliminin artmasına karşın Budd-Chiari sendromunun gerçek sıklığı bilinmemektedir. Sendrom genellikle doğumdan hemen sonraki dönemde ortaya çıkmakta^(61,62), ancak ikinci trimesterde ya da septik düşük durumlarında görülebilmektedir^(63,64). Hastalığın başlıca klinik bulguları birden ortaya çıkan karın ağrısı, asit ve hepatomegalidir. Asit sıvısı genellikle eksüda karakterindedir. Karaciğer biyopsi-sinde sinüzoidal dilatasyon ve hepatosit atrofisi ile birlikte sentrilobüler konjesyon gözlenmektedir. Tedaviye yönelik olarak portosistemik şant cerrahisi ya da karaciğer nakli başarıyla uygulanabilmektedir. Antitrombotik tedavinin ise minimal düzeyde etkili olduğu bildirilmiştir. Tanı konan 10 hastalığın prognozu kötü olup bir yıllık mortalite oranı %30-40, dört yıllık mortalite ise %85 olarak bildirilmiştir. Budd Chiari sendromunun görülebileceği bir durumda Behçet hastalığıdır. Behçet hastalığının gebelik üzerine etkisini araştırmak üzere İspanya da yapılan bir çalışmada 3 gruba ayrılan kadınlara anket uygulanmıştır: 1a) 25 doğum yapmış 10 Behçet hastalığı olan kadın 1b) 36 doğum yapmış 13 tane sonradan Behçet hastalığı tanısı konulmuş kadın, 2) 83 doğum yapmış 30 oral aftı olan ancak Behçet hastalığı olmayan kadın, 3) 61 doğum yapmış 20 sağlıklı kadını içeren gruplar oluşturulmuş. Çalışmada Behçet hastalığının maternal ve fetal mortalite-morbidite üzerine etkisine bakılmıştır. Ancak

KAYNAKLAR

1. Elliott JR, O'Kell RT. Normal clinical chemical values for pregnant women at term. *Clin Chem*. 1971; 17(3): 156- 7.
2. Riely CA. Acute fatty liver of pregnancy. *Semin Liver Dis*. 1987; 7(1): 47- 54.
3. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut*. 2002; 51(6): 876- 80.
4. Pockros PJ, Reynolds TB. Acute fatty liver of pregnancy. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 601-2.
5. Reyes H, Sandoval L, Wainstein A, et al. Acute fatty liver of pregnancy: a clinical study of 12 episodes in 11 patients. *Gut* 1994; 35: 101- 6.
6. Castro MA, Fasset MJ, Reynolds TB, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM. Reversible peripartum liverfailure: A new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 389- 95.
7. Pockros PJ, Peters RL, Reynolds TB. Idiopathic fatty liver of pregnancy: findings in ten cases. *Medicine (Baltimore)*. 1984; 63(1): 1- 11
8. Bacq Y, Riely CA. Acute fatty liver of pregnancy: the hepatologist's view. *Gastroenterologist*. 1993Dec; 1(4): 257- 64.
9. Riely CA, Latham PS, Romero R, Duffy TP. Acute fatty liver of pregnancy. A reassessment based on observations in nine patients. *Ann Intern Med*. 1987; 106(5): 703- 6.
10. Kaplan MM. Acute fatty liver of pregnancy. *N Engl J Med*. 1985; 8; 313(6): 367- 70.
11. Usta IM, Barton JR, Amon EA, Gonzalez A, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy: an experience in the diagnosis and management of fourteen cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171(5): 1342- 7.
12. Ibdah JA. Acute fatty liver of pregnancy: an update on pathogenesis and clinical implications. *World J Gastroenterol*. 2006 14; 12(46): 7397- 404.
13. Palmer DG, Eads J: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical review. *J Perinat Neonatal Nurs* 2000; 14: 39- 51.
14. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33: 1012- 21.
15. Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997; 26: 358- 64.
16. Fisk NM, Storey GN: Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 1137- 43.
17. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, et al: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective-case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 890- 5.
18. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189: 577- 82.
19. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, Storey B: Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J* 1976; 1: 870- 2.
20. Laatikainen T, Ikonen E: Fetal prognosis in obstetric hepatitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1975; 64: 155- 64.
21. Shaw D, Frohlich J, Wittmann BA, Willms M: A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 621- 5.
22. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40: 467- 74.
23. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42: 1399- 405.
24. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskis L: Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic-cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129: 894-901.
25. Zapata R, Sandoval L, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Reyes H, et al: Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int* 2005; 25: 548- 54.
26. Binder T, Salaj P, Zima T, Vitek L: Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med* 2006; 34: 383- 91.
27. Koivurova S, Hartikainen AL, Karinen L, Gissler M, Hemminki E, Martikainen H, et al: The course of pregnancy and delivery and the use of maternal healthcare services after standard IVF in Northern Finland 1990-1995. *Hum Reprod* 2002; 17: 2897-903.
28. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 15; 142(2): 159-67.
29. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome) *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169(4): 1000- 6.
30. Osmanagaoglu MA, Osmanagaoglu S, Ulusoy H, Bozkaya H. Maternal outcome in HELLP syndrome requiring intensive care management in a Turkish hospital. *Sao Paulo Med J*. 2006; 124(2): 85- 9.
31. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF, et al: A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med*. 1999; 340(22): 1723- 31.
32. Martin JN Jr, Files JC, Blake PG, Norman PH, Martin RW, Hess LW, et al: Plasma exchange for preeclampsia. I. Postpartum

- use for persistently severe preeclampsia- eclampsia with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 162(1): 126- 37.
33. Catanzarite VA, Steinberg SM, Mosley CA, Landers CF, Cousins LM, Schneider JM. Severe preeclampsia with fulminant and extreme elevation of aspartate aminotransferase and lactate dehydrogenase levels: high risk for maternal death. *Am J Perinatol.* 1995; 12(5): 310- 3.
 34. Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health.* 2007; 7(1): 168.
 35. Rolfes DB, Ishak KG. Liver disease in toxemia of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 1138- 44.
 36. Manas KJ, Welsh JD, Rankin RA, Miller DD. Hepatic hemorrhage without rupture in preeclampsia. *N Engl J Med* 1985; 312: 424- 6.
 37. Goodlin RC, Anderson JC, Hodgson PE. Conservative treatment of liver hematoma in the postpartum period: a report of two cases. *J Reprod Med* 1985; 30: 368- 70.
 38. Hibbard LT. Spontaneous rupture of the liver in pregnancy: a report of eight cases. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 334-8.
 39. Rathi U, Bapat M, Rathi P, Abraham P. Effect of liver disease on maternal and fetal outcome--a prospective study. *Indian J Gastroenterol.* 2007; 26(2): 59- 63.
 40. Wallstedt A, Riely CA, Shaver D, et al. Prevalence and characteristics of liver dysfunction in hyperemesis gravidarum. *Clin Res* 1990; 38: 970A.
 41. Abell TL, Riely CA. Hyperemesis gravidarum. *Gastroenterol Clin North Am.* 1992; 21(4): 835- 49.
 42. Gross S, Librach C, Cecutti A. Maternal weight loss associated with hyperemesis gravidarum: a predictor of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 160(4): 906- 9.
 43. Bergin PS, Harvey P. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis associated with hyperemesis gravidarum. *BMJ.* 1992; 305(6852): 517- 8.
 44. Simms J, Duff P. Viral hepatitis in pregnancy. *Semin Perinatol* 1993; 17: 384- 93.
 45. Rustgi VK, Hoofnagle JH. Viral hepatitis during pregnancy. *Semin Liver Dis.* 1987; 7(1): 40- 6.
 46. Banait VS, Sandur V, Parikh F, Muruges M, Ranka P, Ramesh VS, et al: Outcome of acute liver failure due to acute hepatitis E in pregnant women. *Indian J Gastroenterol.* 2007; 26(1): 6-10.
 47. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 1995; 345: 1025- 6.
 48. Allen RH, Tuomala RE. Herpes simplex virus hepatitis causing acute liver dysfunction and thrombocytopenia in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005 Nov; 106(5 Pt 2): 1187- 9.
 49. ACOG Technical Bulletin Number 174--November 1992. Hepatitis in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1993; 42: 189- 98.
 50. Watson JC, Fleming DW, Borella AJ, Olcott ES, Conrad RE, Baron RC. Vertical transmission of hepatitis A resulting in an outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1993; 167: 567- 71.
 51. Program to prevent perinatal hepatitis B virus transmission in a health- maintenance organization--Northern California, 1990-1995. *Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46: 378- 80.
 52. Hollinger FB. Comprehensive control (or elimination) of hepatitis B virus transmission in the United States. *Gut* 1996; 38(Suppl 2): S24- S30.
 53. Leads from the MMWR. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus: prenatal screening of all pregnant women for hepatitis B surface antigen. *JAMA* 1988; 260: 165- 70.
 54. Pastorek JG 2d. The ABCs of hepatitis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 6: 843- 54.
 55. Zanetti AR, Ferroni P, Magliano EM, Pirovano P, Lavarini C, Massaro AL, et al: Perinatal transmission of the hepatitis B virus and of the HBV-associated delta agent from mothers to offspring in northern Italy. *J Med Virol* 1982; 9: 139- 48.
 56. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, et al: Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 744- 50.
 57. Lin HH, Kao JH, Hsu HY, Ni YH, Chang MH, Huang SC, et al: Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *Pediatr* 1995; 126: 589- 91.
 58. Makkonen M, Huttunen M, Martikainen A, Saarikoski S. Cytomegalovirus hepatitis in late pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 37: 199- 201.
 59. Finegold MJ, Carpenter RJ. Obliterative cholangitis due to cytomegalovirus: a possible precursor of paucity of intrahepatic bile ducts. *Hum Pathol* 1982; 13: 662- 5.
 60. Chang MH, Huang HH, Huang ES, Kao CL, Hsu HY, Lee CY. Polymerase chain reaction to detect human cytomegalovirus in livers of infants with neonatal hepatitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1022- 5.
 61. Tiliacos M, Tsantoulas D, Tsoulia A, Kokka E, Eudaimon E, Aphentoglou S, et al: The Budd-Chiari syndrome in pregnancy. *Postgrad Med J* 1978; 54: 686- 91.
 62. Gatell Artigas JM, Sala Estabanez J, Aused Faure MR. Pregnancy and the Budd-Chiari syndrome. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 89- 90.
 63. Khuroo MS, Datta DV. Budd-Chiari syndrome following pregnancy. Report of 16 cases, with roentgenologic, hemodynamic and histologic studies of the hepatic outflow tract. *Am J Med* 1980; 68: 113- 21.
 64. Rosenthal T, Shani M, Deutsch V, Samra H. The Budd-Chiari syndrome after pregnancy. Report of two cases and a review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113: 789- 92.
 65. Marsal S, Falga C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA. Behcet's disease and pregnancy relationship study. *Br J Rheumatol.* 1997 Feb; 36(2): 234- 8.