

GEBELİKTE KARACİĞER HASTALIKLARI*

Sebati ÖZDEMİR, Perihan AKIN

Background.- Liver disease is rare in pregnancy, occurring in less than 0.1% of pregnancies. Liver disease in pregnancy generally falls into two categories. The first are liver diseases unique to pregnancy consisting of hyperemesis gravidarum, intrahepatic cholestasis of pregnancy, acute fatty liver of pregnancy, toxemia of pregnancy and HELLP syndrome. The second are liver diseases that occur during pregnancy such as acute viral hepatitis or pregnancy in patients with preexisting liver disease such as chronic hepatitis or liver cirrhosis. When a pregnant woman presents with liver disease, whether the condition is unique to pregnancy must be investigated first. This article briefly examines liver diseases in pregnancy.

Özdemir S, Akın P. Liver diseases in pregnancy. Cerrahpaşa J Med 2004; 35: 131-139.

Gebelikte karaciğer hastalığı oldukça nadir olup gebeliklerin %0.1'den daha azında görülmektedir.¹⁻³ Gebelikte görülen karaciğer hastalıkları iki kategoriye ayrılmaktadır: Birincisi gebelik esnasında ortaya çıkan ve gebeliğe özgü olan karaciğer hastalıkları olup, bunlar hipere-mezis gravidarum, gebeliğin intrahepatik kolestazi, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, gebelik toksemisi ve HELLP sendromudur. İkincisi ise akut viral hepatit gibi gebelikten bağımsız olarak gebelik esnasında ortaya çıkan yada kronik hepatit ve karaciğer sirozu gibi gebelikten önce var olan, yani gebeliğe özgü olmayan hastalıklarıdır. Bir gebede karaciğer hastalığı saptandığı zaman öncelikle hastalığın gebeliğe özgü olup olmadığı araştırılmalıdır.⁴ Çünkü anne ve fötusun morbidite ve mortalitesi -akut gebeliğin yağlı karaciğerinde olduğu gibi- gebeliğin bir an önce sonlandırılmasıyla çok yakından ilişkili olabilmektedir.

NORMAL GEBELİK

Gebelik esnasında birçok fizyolojik ve sistemik değişiklikler ortaya çıkmakta, birçok organda olduğu gibi karaciğer de etkilenmektedir. Gebelikte plazma volümü yaklaşık %45-55 oranında artmaktadır. Bu ise hemoglobinin, üre ve albumin düzeylerinde -hemodilüsyon nedeniyle- azalmaya neden olmaktadır.⁵ Serum alkali fosfataz düzeyi gebeliğin beşinci ayından

başlayarak yedinci ayına kadar kademeli bir şekilde ve sonra hızla yükselmekte, doğumla birlikte hızla normal düzeyine inmektedir. Bu artış plasenta kaynaklı olup nadiren normalin dört katını aşmaktadır.⁶⁻⁸ Serum safra asit düzeyleri de hafifçe artmaktadır.⁹ Faktör VII ve IX, fibrinojen, kolesterol ve trigliserid düzeyleri artmakta; ancak serum bilirübin, GGT, ALT ve AST düzeyleri ise normal kalmaktadır. Karakteristik olarak bazı olgularda gebelik boyunca spider angioma ve palmar eritem görülebilmekte, ancak doğumdan sonra bunlar kaybolmaktadır.¹⁰ Karaciğer biyopsisi ışık mikroskopunda herhangi bir anormal bulgu göstermezken elektron mikroskopunda dev mitokondriler, peroksizom sayısında artış ve düz endoplazmik retikulum proliferasyonu gözlenmektedir.¹¹

HİPEREMEZİS GRAVIDARUM

Tüm gebeliklerin yaklaşık %50-90'ında bulantı ve kusma ortaya çıkmaktadır.^{12,13} Hipere-mezis gravidarum ise dehidratasyon, elektrolit ve beslenme bozukluklarına yol açan şiddetli kusmalarla karakterizedir ve genellikle 25 yaşından genç, kilolu, multipar kadınlarda ve çoklu gebeliklerde daha sık görülmektedir.^{12,13} Genellikle ilk trimesterde ortaya çıkmakta, kural olarak gebeliğin yirminci haftasına kadar kaybolmaktadır. Ancak bazı olgularda tüm gebelik boyunca sürebilmektedir. Hastalığa bazen ge-

***Anahtar Kelimeler:** Gebelik, Karaciğer Hastalığı; **Key Words:** Pregnancy, Liver Disease. **Alındığı Tarih:** 19 Temmuz 2001; Prof. Dr. Sebati Özdemir, Prof. Dr. Perihan Akın: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hepatoloji Bilim Dalı, İstanbul; **Yazışma Adresi (Address):** Prof. Dr. Sebati Özdemir: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hepatoloji Bilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul

çici hipertiroidi eşlik edebilmektedir.¹⁴ Anormal serum transaminaz düzeyleri olguların ortalama yarısında saptanmakta, genellikle normalin üç katına kadar yükselmektedir. Bilirubinler de hafif miktarda yükselebilmektedir. Karaciğer biyopsisinde ise hafif nonspesifik değişiklikler saptanmaktadır.¹² Gebeliğin ilk trimestrinde karaciğerle ilgili laboratuvar testlerinde anormallik saptanması durumunda ayırıcı tanıda hiperemezis gravidarum göz önüne alınmalıdır.¹⁵ Hiperemezis gravidarumda ortaya çıkan karaciğer hasarının mekanizması bilinmemekle birlikte hipovolemi, malnutrisyon ve laktik asidozun kombine etkisinin olduğu düşünülmektedir. Tedavi semptomatik olup^{12,13} kortikosteroidlerin tedavide etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁶ Nadir olgularda enteral ve parenteral beslenmeye ihtiyaç duyulabilmektedir.¹⁷ Anne ve fetusun prognozu iyi olup prematüre doğum yada doğum defekti gelişmemekte¹⁸, ancak düşük tartılı doğumlar görülebilmektedir.^{19,20}

GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI

Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİHK), birlikte sarılığın bulanabildiği kaşıntı ile karakterize, genellikle ikinci trimesterde ortaya çıkan ve östrojenin suçlandığı, ancak nedeni tam olarak açıklanamamış bir klinik sendromdur.^{6, 21-23} GİHP'nin gelişiminde hormonal ve genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmeye karşın mekanizması henüz aydınlatılamamıştır. Hastalık, aile öyküsü olanlarda ve östrojen kullananlarda daha sık gözlenmektedir.²²⁻²⁴ Ailesel eğilim İsveç, Şili ve Birleşik Devletler'de yapılan çalışmalarla gösterilmiş olup, Asyalı kadınlarda ve siyah ırkta nadiren ortaya çıkmaktadır.⁶ GİHK'li kadınlarda HLA B8 ve BW16'nın sıklığının arttığı bildirilmiştir.²⁵

Genellikle ikinci trimesterde ortaya çıkmasına karşın üçüncü ve nadiren ilk trimesterde de görülebilmektedir.^{6,10} Klinik tablo hafif kaşıntıdan sarılığa kadar değişik şekillerde olabilmekte, kaşıntı el ve tabanlarda dahil ve özellikle geceleri olmak üzere vücudun her yerinde ortaya çıkabilmektedir.^{6,22} Kaşıntı doğumdan sonra iki gün içinde kaybolmakta; nadiren iki haftaya

kadar sürebilmektedir.^{6,26} Hastaların yaklaşık %25'inde sarılık görülmekte, bulantı, kusma ve karın ağrısı nadiren ortaya çıkmaktadır.¹⁰ Laboratuvar incelemelerinde sıklıkla direkt olmak üzere bilirubin düzeyleri -nadiren %5 mg'yi geçmek üzere artmıştır.⁶ Kolestazın yol açtığı emilim bozukluğu nedeniyle vitamin K eksikliği- dolayısıyla hipoprotrombinemi gelişebilmektedir.²² Serum aminotransferaz düzeyleri normalin dört katına kadar yükselmekte, safra asitleri düzeyi ise 30-100 kat kadar artmaktadır.^{6,23,27} Serum safra asit düzeylerinin tayini, GİHK olgularının erken tanısında değerli bulunmuştur.²⁸ İkinci trimesterde karaciğerle ilgili laboratuvar testlerinde anormallik saptanması durumunda ayırıcı tanıda GİHK göz önüne alınmalıdır.¹⁵ Tanı öykü, fizik muayene, ve laboratuvar incelemeleriyle kolaylıkla konulabildiği için nadiren karaciğer biyopsisine ihtiyaç duyulmaktadır. Karaciğer biyopsisinde hafif kolestaz ve bazen minimal hepatoselüler nekroz saptanmaktadır.^{3,22,29} Anne açısından prognoz oldukça iyidir; ancak prematüre ve ölü doğum riski fazladır.^{30,31} Kaşıntıya karşı kolestramin ve ursodeoksikolik asit kullanılmaktadır.³² ³³ Çoğu vakada 38. haftada; eğer fetal akciğer gelişimi tamamlanmışsa 36. haftada gebeliğin sonlandırılması düşünülmelidir.^{34,35} Hastalık, sonraki gebeliklerde tekrarlayabilmekte; oral kontraseptif kullanımı halinde kaşıntı ortaya çıkabilmektedir.¹⁰ GİHK olgularının safra taşı hastalığına yakalanma riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir.³⁶

GEBELİĞİN AKUT YAĞLI KARACİĞERİ

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri (GAYK) genellikle son trimesterde görülen ve ölümcül olabilen bir hastalık olup ilk gebelikte, ikiz yada erkek fötüse sahip gebelerde daha sık ortaya çıkmaktadır.^{37,38} HELLP sendromu gibi postpartum dönemde de ortaya çıkabilen bu hastalık gebeliklerin 1/13-16000 oranında görülmektedir.^{39,40} Klinik, görünüm asemptomatik transaminaz yükselmelerinden fulminan karaciğer yetersizliğine kadar uzanan değişik tablolar şeklinde olabilmekte, bu nedenle tanıda güçlükler yaşanabilmektedir.⁴¹ Hastalık genellikle gebeliğin 30-38. haftalarında ortaya çık-

makta ve başlıca semptomlar bulantı, kusma ve karın ağrısı olup, 7-10 gün kadar sonra sarılık gelişmektedir. Nadiren ilk semptom koma, kanama yada böbrek yetersizliğidir. Olguların yarısında asit saptanmaktadır. Karaciğerin histopatolojik incelemesinde ise mikroveziküler yağ infiltrasyonu gözlenmektedir.^{37,38,42} Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olup olguların %46'sına preeklampsi eşlik etmektedir.⁴³ Bazı GAYK'li gebelerden doğan çocuklarda yağ asitlerinin oksidasyonu için gerekli mitokondriyal enzimlerden biri olan *long chain 3-hydroxyl-acyl CoA dehydrogenase* (LCHAD)'nin eksikliği gösterilmiş ve bu eksikliğin hastalığın gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmüştür.⁴⁴⁻⁴⁶ Bugün LCHAD enzimidaki defekti gösteren DNA testi geliştirilmiştir.⁴⁷ GAYK'nin tedavisi doğumun sonlandırılmasına dayanmaktadır. Sezeryan uygulamasının anne ve çocuğa ilişkin sağ kalım oranını artırabildiği bildirilmiştir.³⁷ Hastalık çok nadir olarak sonraki gebeliklerde tekrarlayabilmektedir.⁴⁸ GİHK ile birlikte eş zamanlı ortaya çıkan bir GAYK olgusu bildirilmiştir.⁴⁹

HELLP SENDROMU

1982 yılında Weinstein tarafından tarif edilen HELLP sendromu, orta derecede hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve düşük trombosit sayımı ile karakterize bir hastalıktır.⁵⁰ En sık görülen semptom karın ağrısı olup olguların % 65'inde ortaya çıkmaktadır. Çoğu hasta nonspesifik semptomlara sahip olup, tanı preeklampsili hastalarda yapılan laboratuvar incelemeleri esnasında konulmaktadır. Hastalığın seyrinde akut böbrek yetersizliği, pulmoner ödem yada dissemine intravasküler koagülasyon gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir.⁵¹ Gebeliklerin %3-10'unda preeklampsi, preeklampsili hastaların yaklaşık %20'sinde ise HELLP sendromu gelişmektedir.⁵¹ HELLP sendromlu olgularda sonraki gebeliklerde hastalığın tekrarlama riski %4-27, preeklampsi gelişme riski ise %23-43 olarak bildirilmiştir.^{51,52} Hastalık, gebeliğe son verilmesiyle gerilemektedir. Serum aminotransferaz düzeylerindeki yükselmeler başlıca laboratuvar bulgusu olup, ortalama 250 olmak üzere 70 ila 6000 Ü ara-

sında değişebilmektedir.⁵¹ Trombositopeni orta derecede yada ağır olabilmekte; ancak çoğu hastada sarılık gelişmemektedir. Karaciğer biyopsisinde periportal kanama ve fibrin birikimi gözlenmekte, histolojik değişikliklerin ağırlığı ile laboratuvar bulguları arasında paralellik saptanmamaktadır.⁵³ HELLP sendromlu olgularda karaciğer infarktüsü gelişebilmekte ve spontan olarak gerileyebilmektedir.⁵⁴ HELLP sendromu ve karaciğer hematomu daha sonraki gebeliklerde tekrarlayabilmektedir.^{52,55}

GEBELİK TOKSEMİSİ

Gebelik toksemisi, gebeliğin 20. haftasından sonra görülen ve etyolojisi bilinmeyen bir sendrom olup, klinik olarak ödem, proteinüri ve hipertansiyon bulgularının saptandığı preeklampsi yada konvülsyonların eklendiği eklampsi ile karakterizedir.⁶ Preeklampsi tüm gebeliklerin %3-10'unda, eklampsi ise %0.1-0.2'sinde ortaya çıkmaktadır.^{10,51} Hastalık ailesinde preeklampsi yada eklampsi öyküsü olanlarda, diyabetli yada hipertansiyonlularda, 20 yaşın altı yada 45 yaşın üstünde olanlarda daha sık görülmektedir.⁵⁶ Hastalığın mekanizması tam olarak anlaşılamamış olup, vazospazm, anormal endotelial reaktivasyon yada azalmış nitrit oksit sentezinin sorumlu olabileceği iddia edilmiştir.^{6,57-58} Gebelik toksemisine sahip olguların yaklaşık yarısında serum aminotransferaz düzeylerinde hafif yükselmeler saptanmaktadır.⁸ Bilirubinler normal yada nadiren 5 mg/dL'yi geçmektedir.¹⁰ Karaciğer biyopsisinde başlıca lezyonlar periportal kanama ve sinizoidal fibrin birikimi olup⁵⁹ ağır olgularda kanama yaygın olabilmektedir.⁶⁰

KARACİĞER RÜPTÜRÜ

Gebeliğin oldukça nadir bir komplikasyonu olan karaciğer rüptürü, tüm gebeliklerin ortalama 1-77/100 000 oranında ortaya çıktığı bildirilmektedir.¹⁰ Bu komplikasyon, olguların % 80'inde toksemili gebelerde görülmektedir.⁶¹ Gebelikte karaciğer rüptürü, ayrıca karaciğer kanseri, adenomu yada hemanjiomu durumlarında ve AFLP yada HELLP sendromlu olgu-

larda da gelişebilmektedir.⁶²⁻⁶⁴ Rüptür, sonraki gebelikte de tekrarlayabilmektedir.⁶⁵

BUDD-CHIARI SENDROMU

Gebelikte vasküler tromboz eğiliminin artmasına karşın Budd-Chiari sendromunun gerçek sıklığı bilinmemektedir. Sendrom genellikle doğumdan hemen sonraki dönemde ortaya çıkmakta^{66,67} ancak ikinci trimesterde yada septik düşük durumlarında da görülebilmektedir.^{68,69} Hastalığın başlıca klinik bulguları birden ortaya çıkan karın ağrısı, asit ve hepatomegalidir. Asit sıvısı genellikle eksüda karakterindedir. Karaciğer biyopsisinde sinüzoidal dilatasyon ve hepatosit atrofisi ile birlikte sentrilobüler konjesyon gözlenmektedir. Tedaviye yönelik olarak portosistemik şant cerrahisi yada karaciğer nakli başarıyla uygulanabilmektedir. Antitrombotik tedavinin ise minimal düzeyde etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁰ Hastalığın prognozu kötü olup bir yıllık mortalite oranı %30-40, dört yıllık mortalite ise %85 olarak bildirilmiştir.⁷⁰

GEBELİK VE VİRAL HEPATİT

Gebelikte en sık görülen karaciğer hastalığı akut viral hepatit olup, gebeliğin her döneminde ortaya çıkabilmekte ve hastalığın seyri -hepatit E virüsü infeksiyonu dışında- gebe olmayanlarınkinden farklı değildir. Gebelikte ortaya çıkan sarılıkların %50'sinden viral hepatitler sorumludur.⁷¹

Hepatit A: Akut A hepatiti gebeliklerin % 0.01'inden daha az görülmektedir.^{71,72} Hastalığın seyri gebe olmayanlarınkinden farklı olmayıp, gebeliğe müdahaleyi gerektirmemektedir. Perinatal bulaşmanın olabileceği bildirilmesine karşın, oldukça nadirdir.⁷³ Eğer gerekirse, immunglobulin tedavisi hem anne hemde fötüs açısından emin bir şekilde kullanılabilir. İnfeksiyöz olabilecek annelerin çocuklarına korunma için doğumdan hemen sonra intramusküler yolla immunglobulin (0.02 mL/kg) tatbik edilmelidir.^{74,75}

Hepatit B: Akut B hepatiti gebeliklerin % 0.02'sinde, kronik B hepatiti ise %0.5-1.5 oranında görülmektedir.^{76,77} HBsAg pozitif gebe-

lerde perinatal bulaşma mümkün olup, immün-proflaksi uygulanmayan olguların %20'sinde infeksiyon çocuğa aktarılmaktadır. HBeAg'nin pozitif olması durumunda bulaşma riski %90'a kadar çıkabilmektedir.⁷² Bu nedenle tüm gebelerin hepatit B serolojisi yönünden araştırılması gerekmektedir.^{76,77} Yeni doğanın aktif ve pasif immünizasyonu ile HBsAg pozitif olguların %85-95'inde infeksiyonun önlenmesi sağlanabilmektedir.⁷¹ Bu amaçla HBsAg pozitif anneden doğan bebeğe 12 saat içinde ayrı bölgelere intramusküler yolla hepatit B aşısı ve 0.5 mL hepatit B immunglobulini yapılmakta; ikinci ve üçüncü aşılardan ise bir ve altı ay sonra uygulanmaktadır.⁷⁸

Hepatit D: Hepatit D virüsünün vertikal bulaşımı oldukça nadir olup, bu virüsün infeksiyon oluşturabilmesi için HBsAg'ye muhtaç olması nedeniyle hepatit B'den korunma, aynı zamanda delta hepatitinden de korunmayı sağlamaktadır.^{72,75,79}

Hepatit C: Hepatit C gebeliğin seyrini olumsuz etkilememektedir; ancak vertikal bulaşma mümkündür. HCV-RNA pozitif anelerin çocuklarının %10'unda infeksiyon saptanmış olup, infeksiyon riski HCV-RNA titresiyile paralellik göstermektedir.⁸⁰ Ancak anne sütüyle beslenmeye ilişkin bir hepatit C virüsü infeksiyonu gösterilememiştir.⁸¹ Hepatit C virüsünün vertikal bulaşımını engelleyecek bir immünizasyon yöntemi ise henüz geliştirilememiştir.

Hepatit E: Hepatit A'ya benzer şekilde enteral yolla bulaşan hepatit E virüsü infeksiyonunun mortalitesi gebe olmayan hastalarda % 0.5-4 oranında olduğu bildirilmektedir.^{71,75} Ancak hastalık gebelerde, özellikle son trimesterde ağır seyretmekte, %20'ye varan oranda annenin ölümüne yol açmaktadır.⁷⁵ Vertikal bulaşım mümkün olup, hepatit C infeksiyonunda olduğu gibi bulaşmayı engelleyecek bir yöntem henüz geliştirilememiştir.⁸²

Herpes simpleks hepatiti: Herpes simpleks hepatiti genellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda ortaya çıkmasına karşın, normal gebelerde de olduğu ve gebeliğin son trimesterinde ortaya çıktığı bildirilmektedir.^{83,84} Hastalık, sarılık bulunmaksızın çok yüksek

transaminaz düzeylerinin varlığı ile karakterizedir. Parantral asiklovir tedavisine yanıt çok iyi olup, tedavisiz olgularda anneye ilişkin ölüm oranı %43'tür.⁸³ Erken doğumun perinatal infeksiyon riskini azalttığı bildirilmektedir.

Sitomegalovirüs hepatiti: Sitomegalovirüs hepatiti gebelikte sık olmayıp, gebeliğin herhangi bir döneminde ortaya çıkabilmektedir. Birinci trimesterde gelişen infeksiyon çok ciddi konjenital infeksiyona yol açmakta, son trimestrede ise neonatal infeksiyon gelişmemektedir.⁸⁵ Histolojik olarak, diğer neonatal infeksiyonlarda olduğu gibi dev hücre oluşumu, inflamasyon ve kolestaz saptanmakta, safra yolları tahribi görülebilmektedir.⁸⁶ Bir çok vakada PCR yöntemi ile karaciğerde viral genom saptanabilmektedir.⁸⁷

GEBELİK VE KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARI

Doğurganlık yaşındaki kadınlarda karaciğer sirozu sık görülmemiş, sirotik kadınlarda döllenme olasılığı tam olarak bilinmemekle birlikte gebelik olasılığı oldukça düşüktür.⁸ Karaciğer sirozlu 60 gebeyi kapsayan bir araştırmada olguların 10'u -yedisi gastrointestinal kanama nedeniyle olmak üzere- ölmüş, bebeklerin ise %65'i yeni doğan dönemde sağ kalabilmiştir.⁸⁸ Karaciğer sirozlu gebelerde başlıca göz önüne alınması gereken bulgu özofagus varisleridir. Geçmişte özofagus varislerinin varlığında ölümcül kanamaların sık ortaya çıkacağına inanılırdı. Daha sonraları kanamayı provake etmek için sezeryan önerilmiş, ancak 1982 yılında kanamaların çoğunun ikinci trimesterde ortaya çıktığı ve doğum esnasında sıklığının artmadığı gösterilmiştir.⁸⁹ Yine bu araştırmaya göre sirotik ve nonsirotik gebeler arasında varis kanaması açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Varis kanamasına bağlı olarak anneye ilişkin toplam mortalite oranı %20 olarak bulunmuş olup⁹⁰, başarıyla skleroterapi uygulanan olgular bildirilmiştir.⁹¹⁻⁹³ Sirotik hastalarda gebelik nadiren oluşmasına karşın, gebelik durumunda karaciğer hastalığına yaklaşım gebe olmayanlarınkinden farklı değildir ve var olan kronik karaciğer hastalığını ağırlaştırmayıp, gebeliği sonlandırmaya gerek yoktur.^{6,94,95} An-

cak karaciğer sirozlu gebelerde düşük, prematüre yada ölü doğum riskinin gebe olmayanlara göre daha fazla olduğu unutulmamalıdır.^{88,94,96}

Otoimmün hepatit yada Wilson hastalığına sahip olgular tedavi altında tekrar döllenme yeteneğini kazanabilmekte ve gebe kalabilmektedir. Böyle hastalarda gebelik esnasında tedavinin sürdürülmesi gerekmektedir.^{97,98} Steroid tedavisi altındaki otoimmün hepatitli gebelerde fötüs için herhangi bir yan etki söz konusu değildir.⁹⁹ Yine tedavi altındaki Wilson olgularında gebelik kontrendike olmayıp, penisilamin tedavisi fötüs için bir sorun teşkil etmemektedir.¹⁰⁰ Ancak tüm kronik karaciğer hastalığına sahip olgularda olduğu gibi artmış prematüre doğum yada preeklampsi riski bulunmaktadır.⁹⁹

Gebelik safra taşı hastalığını provake etmekte^{101,102}, kolelitiyazis, gebelerde muhtemelen biliyer motilitenin azalması nedeniyle ağırlaşmaktadır.¹⁰³ Diğer yandan gebelik esnasında diyagnostik ve terapötik ERCP başarılı ve etkili bir şekilde uygulanabilmektedir.^{104,105} Yine gebelik esnasında açık cerrahi yada laparoskopik yöntemle başarıyla kolesistektomi uygulanabilmektedir.^{106,107}

Karaciğer transplantasyonu yapılan olgularda bir yıl sonra gebeliğe izin verilebilmektedir. Ancak gebeliğin yüksek bir risk taşıdığı dikkate alınmalıdır.¹⁰⁸ Böyle olgularda erken doğum veya düşük tartılı doğum riski yüksektir; ancak yenidoğanda artmış bir doğum defekti riski gözlenmemiştir.¹⁰⁹ Gebe kalan karaciğer transplant hastalarında immunsupresif tedavi sürdürülmelidir.¹⁰⁸ Budd-Chiari sendromu nedeniyle karaciğer nakli yapılan bir hastada ise başarılı bir gebelik olgusu bildirilmiştir.¹¹⁰

ÖZET

Gebelikte karaciğer hastalığı oldukça nadir olup gebeliklerin %0.1'den daha azında görülmektedir. Gebelikte görülen karaciğer hastalıkları genellikle iki kategoriye ayrılmaktadır: Birincisi gebelik esnasında ortaya çıkan ve gebeliğe özgü olan karaciğer hastalıkları olup, bunlar hiperemezis gravidarum, gebeliğin intrahepatik kolestazı, gebeliğin akut yağlı karaciğeri,

gebelik toksemisi ve HELLP sendromudur. İkincisi ise akut viral hepatit gibi gebelikten bağımsız olarak gebelik esnasında ortaya çıkan yada kronik hepatit ve karaciğer sirozu gibi gebelikten önce var olan, yani gebeliğe özgü olmayan hastalıklarıdır. Bir gebede karaciğer hastalığı saptandığı zaman öncelikle hastalığın gebeliğe özgü olup olmadığı araştırılmalıdır. Bu yazıda gebelikte görülen karaciğer hastalıkları kısaca irdelenmiştir.

KAYNAKLAR

- Riely CA. Case studies in jaundice of pregnancy. *Semin Liver Dis* 1988; 8: 191-9
- Krejs GJ. Jaundice during pregnancy. *Semin Liver Dis* 1983; 3: 73-82
- Rolfes DB, Ishak KG. Liver disease in pregnancy. *Histopathology* 1986; 10: 555-70
- Riely CA. Hepatic disease in pregnancy. *Am J Med* 1994; 96: 18S-22S
- Elliott JR, O'Kell RT. Normal clinical chemical values for pregnant women at term. *Clin Chem* 1971; 17: 156-7
- Schorr-Lesnick B, Lebovics E, Dworkin B, Rosenthal WS. Liver diseases unique to pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 659-70
- Bacq Y, Zarka O, Brechot JF, Mariotte N, Vol S, Tichet J, Weill J. Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology* 1996; 23: 1030-4
- Sjogren MH. Hepatic emergencies in pregnancy. *Med Clin North Am* 1993; 77: 1115-27
- Lunzer M, Barnes P, Byth K, O'Halloran M. Serum bile acid concentrations during pregnancy and their relationship to obstetric cholestasis. *Gastroenterology* 1986; 91: 825-9
- Wolf JL. Liver disease in pregnancy. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1167-87
- Perez V, Gorodisch S, Casavilla F, Maruffo C. Ultrastructure of human liver at the end of normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 428-31
- Abell TL, Riely CA. Hyperemesis gravidarum. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 835-49
- Singer AJ, Brandt LJ. Pathophysiology of the gastrointestinal tract during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1695-1712
- Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 648-52
- Riely CA. Liver disease in the pregnant patient. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1728-32
- Nelson-Piercy C, de Swiet M. Corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 1013-15
- Hsu JJ, Clark-Glena R, Nelson DK, Kim CH. Nasogastric enteral feeding in the management of hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 343-6
- Hallak M, Tsalamandris K, Dombrowski MP, Isada NB, Pryde PG, Evans MI. Hyperemesis gravidarum. Effects on fetal outcome. *Reprod Med* 1996; 41: 871-4
- Kallen B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 26: 291-302
- Gross S, Librach C, Cecutti A. Maternal weight loss associated with hyperemesis gravidarum: a predictor of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 906-9
- Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 289-301
- Reyes H. The enigma of intrahepatic cholestasis of pregnancy: lessons from Chile. *Hepatology* 1982; 2: 87-96
- Vore M. Estrogen cholestasis. Membranes, metabolites, or receptors? *Gastroenterology* 1987; 93: 643-9
- Holzbach RT, Sivak DA, Braun WE. Familial recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy: a genetic study providing evidence for transmission of a sex-limited, dominant trait. *Gastroenterology* 1983; 85: 175-9
- Reyes H, Wegmann ME, Segovia N, Cuchacovich M, Jadresic E, Contador M, Fuentes C, et al. HLA in Chileans with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 1982; 2: 463-6
- Olsson R, Tysk C, Aldenborg F, Holm B. Prolonged postpartum course of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 1993; 105: 267-71
- Lunzer M, Barnes P, Byth K, O'Halloran M. Serum bile acid concentrations during pregnancy and their relationship to obstetric cholestasis. *Gastroenterology* 1986; 91: 825-9
- Heikkinen J. Serum bile acids in the early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 581-7
- Wilson JA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy with marked elevation of transaminases in a black American. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 665-8
- Reyes H, Radrigan ME, Gonzalez MC, Latorre R, Ribalta J, Segovia N, Alvarez C, et al. Steatorrhea in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 1987; 93: 584-90
- Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato

- SR, Parer JT, Germain AM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 890-5
32. Davies MH, da Silva RC, Jones SR, Weaver JB, Elias E. Fetal mortality associated with cholestasis of pregnancy and the potential benefit of therapy with ursodeoxycholic acid. *Gut* 1995; 37: 580-4
33. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Iglesias J, Gonzalez MC, Hernandez I, Alvarez C, et al. Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 1992; 15: 1043-7
34. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 957-60
35. Matos A, Bernardes J, Ayres-de-Campos D, Patricio B. Antepartum fetal cerebral hemorrhage not predicted by current surveillance methods in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 803-4
36. Hirvioja ML, Kivinen S. Inheritance of intrahepatic cholestasis of pregnancy in one kindred. *Clin Genet* 1993; 43: 315-7
37. Kaplan MM. Acute fatty liver of pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 313: 367-70
38. Rolfes DB, Ishak KG. Acute fatty liver of pregnancy: a clinicopathologic study of 35 cases. *Hepatology* 1985; 5: 1149-58
39. Pockros PJ, Peters RL, Reynolds TB. Idiopathic fatty liver of pregnancy: findings in ten cases. *Medicine* 1984; 63: 1-11
40. Reyes H, Sandoval L, Wainstein A, Ribalta J, Donoso S, Smok G, Rosenberg H, et al. Acute fatty liver of pregnancy: a clinical study of 12 episodes in 11 patients. *Gut* 1994; 35: 101-6
41. 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: 703-6
42. Burroughs AK, Seong NH, Dojcinov DM, Scheuer PJ, Sherlock SV. Idiopathic acute fatty liver of pregnancy in 12 patients. *Q J Med* 1982; 51: 481-97
43. Riely CA. Acute fatty liver of pregnancy. *Semin Liver Dis* 1987; 7: 47-54
44. Wilcken B, Leung KC, Hammond J, Kamath R, Leonard JV. Pregnancy and fetal long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Lancet* 1993; 341: 407-8
45. Treem WR, Shoup ME, Hale DE, Bennett MJ, Rinaldo P, Millington DS, Stanley CA, et al. Acute fatty liver of pregnancy, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, and long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2293-300
46. Mansouri A, Fromenty B, Durand F, Degott C, Bernuau J, Pessayre D. Assessment of the prevalence of genetic metabolic defects in acute fatty liver of pregnancy. *J Hepatol* 1996; 25: 781
47. Sims HF, Brackett JC, Powell CK, Treem WR, Hale DE, Bennett MJ, Gibson B, et al. The molecular basis of pediatric long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 841-5
48. Schoeman MN, Batey RG, Wilcken B. Recurrent acute fatty liver of pregnancy associated with a fatty-acid oxidation defect in the offspring. *Gastroenterology* 1991; 100: 544-8
49. Vanjak D, Moreau R, Roche-Sicot J, Soulier A, Sicot C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and acute fatty liver of pregnancy. An unusual but favorable association? *Gastroenterology* 1991; 100: 1123-5
50. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 159-67
51. 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. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000-6
52. Sullivan CA, Magann EF, Perry KG Jr, Roberts WE, Blake PG, Martin JN Jr. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 940-3
53. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, Shanklin DR, Khoury AD, Sibai BM. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1538-43
54. Krueger KJ, Hoffman BJ, Lee WM. Hepatic infarction associated with eclampsia. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 588-92
55. Greenstein D, Henderson JM, Boyer TD. Liver hemorrhage: recurrent episodes during pregnancy complicated by preeclampsia. *Gastroenterology* 1994; 106: 1668-71
56. Alexander J, Cuellar RE, Van Thiel DH. Toxemia of pregnancy and the liver. *Semin Liver Dis* 1987; 7: 55-8
57. Barron WM. The syndrome of preeclampsia. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 851-72
58. Seligman SP, Buyon JP, Clancy RM, Young BK, Abramson SB. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 944-8
59. Rolfes DB, Ishak KG. Liver disease in toxemia of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 1138-44
60. Manas KJ, Welsh JD, Rankin RA, Miller DD. Hepatic

- hemorrhage without rupture in preeclampsia. *N Engl J Med* 1985; 312: 424-26
61. Cheung H, Hamzah H. Liver rupture in pregnancy: a typical case? *Singapore Med J* 1992; 33: 89-91
 62. Minuk GY, Lui RC, Kelly JK. Rupture of the liver associated with acute fatty liver of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 457-60
 63. Loevinger EH, Vujic I, Lee WM, Anderson MC. Hepatic rupture associated with pregnancy: treatment with transcatheter embolotherapy. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 281-4
 64. Barton JR, Sibai BM. Care of the pregnancy complicated by HELLP syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 937-50
 65. Greenstein D, Henderson JM, Boyer TD. Liver hemorrhage: recurrent episodes during pregnancy complicated by preeclampsia. *Gastroenterology* 1994; 106: 1668-71
 66. Tiliacos M, Tsantoulas D, Tsoulas A, Kokka E, Eudaimon E, Aphentoglou S, Metzantonakis C. The Budd-Chiari syndrome in pregnancy. *Postgrad Med J* 1978; 54: 686-91
 67. Gatell Artigas JM, Sala Estabanez J, Aused Faure MR. Pregnancy and the Budd-Chiari syndrome. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 89-90
 68. 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
 69. 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
 70. Maddrey WC. Hepatic vein thrombosis (Budd Chiari syndrome): possible association with the use of oral contraceptives. *Semin Liver Dis* 1987;7: 32-9
 71. Simms J, Duff P. Viral hepatitis in pregnancy. *Semin Perinatol* 1993; 17: 384-93
 72. ACOG Technical Bulletin Number 174--November 1992. Hepatitis in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1993; 42: 189-98
 73. 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
 74. Mishra L, Seeff LB. Viral hepatitis, A though E, complicating pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 873-87
 75. Pastorek JG 2d. The ABCs of hepatitis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 843-54
 76. 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
 77. Hollinger FB. Comprehensive control (or elimination) of hepatitis B virus transmission in the United States. *Gut* 1996; 38(Suppl 2): S24-S30
 78. 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
 79. Zanetti AR, Ferroni P, Magliano EM, Pirovano P, Lavarini C, Massaro AL, Gavinelli R, 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
 80. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, Kako M, 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
 81. Lin HH, Kao JH, Hsu HY, Ni YH, Chang MH, Huang SC, Hwang LH, et al. Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *Pediatr* 1995; 126: 589-91
 82. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 1995; 345: 1025-6
 83. Klein NA, Mabie WC, Shaver DC, Latham PS, Adamec TA, Pinstein ML, Riely CA. Herpes simplex virus hepatitis in pregnancy. Two patients successfully treated with acyclovir. *Gastroenterology* 1991; 100: 239-44
 84. Jacques SM, Qureshi F. Herpes simplex virus hepatitis in pregnancy: a clinicopathologic study of three cases. *Hum Pathol* 1992; 23: 183-7
 85. Makkonen M, Huttunen M, Martikainen A, Saarikoski S. Cytomegalovirus hepatitis in late pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 37: 199-201
 86. Finegold MJ, Carpenter RJ. Obliterative cholangitis due to cytomegalovirus: a possible precursor of paucity of intrahepatic bile ducts. *Hum Pathol* 1982; 13: 662-5
 87. 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
 88. Schreyer P, Caspi E, El-Hindi JM, Eshchar J. Cirrhosis--pregnancy and delivery: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1982; 37: 304-12
 89. Britton RC. Pregnancy and esophageal varices. *Am J Surg* 1982; 143: 421-5
 90. Homburg R, Bayer I, Lurie B. Bleeding esophageal varices in pregnancy. A report of two cases. *Reprod Med* 1988; 33: 784-6

91. Iwase H, Morise K, Kawase T, Horiuchi Y. Endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices during pregnancy. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18: 80-3
92. Augustine P, Joseph PC. Sclerotherapy for esophageal varices and pregnancy. *Gastrointest Endosc* 1989; 35: 467-8
93. Salena BJ, Sivak MV Jr. Pregnancy and esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 492-3
94. Cheng YS. Pregnancy in liver cirrhosis and/or portal hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 812-22
95. Lee WM. Pregnancy in patients with chronic liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 889-903
96. Steven MM. Pregnancy and liver disease. *Gut* 1981; 22: 592-614
97. Walshe JM. The management of pregnancy in Wilson's disease treated with trientine. *Q J Med* 1986; 58: 81-7
98. Lee MG, Hanchard B, Donaldson EK, Charles C, Hall JS. Pregnancy in chronic active hepatitis with cirrhosis. *J Trop Med Hyg* 1987; 90: 245-8
99. Steven MM, Buckley JD, Mackay IR. Pregnancy in chronic active hepatitis. *Q J Med* 1979; 48: 519-31.
100. Walshe JM. Pregnancy in Wilson's disease. *Q J Med* 1977; 46: 73-83
101. Maringhini A, Marceno MP, Lanzarone F, Caltagirone M, Fusco G, Di Cuonzo G, Cittadini E, Pagliaro L. Sludge and stones in gallbladder after pregnancy. Prevalence and risk factors. *J Hepatol* 1987; 5: 218-23
102. Tsimoyiannis EC, Antoniou NC, Tsaoulas C, Papanikolaou N. Cholelithiasis during pregnancy and lactation. Prospective study. *Eur J Surg* 1994; 160: 627-631
103. Everson GT, McKinley C, Lawson M, Johnson M, Kern F Jr. Gallbladder function in the human female: effect of the ovulatory cycle, pregnancy, and contraceptive steroids. *Gastroenterology* 1982; 82: 711-9
104. Jamidar PA, Beck GJ, Hoffman BJ, Lehman GA, Hawes RH, Agrawal RM, Ashok PS, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1263-7
105. Baillie J, Cairns SR, Putman WS, Cotton PB. Endoscopic management of choledocholithiasis during pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171: 1-4
106. Swisher SG, Schmit PJ, Hunt KK, Hiyama DT, Bennion RS, Swisher EM, Thompson JE. Biliary disease during pregnancy. *Am J Surg* 1994; 168: 576-81
107. Morrell DG, Mullins JR, Harrison PB. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy in symptomatic patients. *Surgery* 1992; 112: 856-9
108. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 10th ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1997; 475-83
109. Radomski JS, Moritz MJ, Munoz SJ, Cater JR, Jarrell BE, Armenti VT. National Transplantation Pregnancy Registry: analysis of pregnancy outcomes in female liver transplant recipients. *Liver Transpl Surg* 1995; 1: 281-4
110. Ramsey PS, Hay JE, Ramin KD. Successful pregnancy following orthotopic liver transplantation for idiopathic Budd-Chiari syndrome. *J Matern Fetal Med* 1998; 7: 235-237.