

BÖLÜM 84

GEBELİK VE KARACİĞER HASTALIKLARI

Emra ASFUROĞLU KALKAN¹

GİRİŞ

Gebelikte KC hastalığı oldukça nadir olup gebeliklerin % 0.1 'inden daha azında görülmektedir. KCFT bozukluğu yaklaşık olarak gebeliklerin %3'ünde görülür ve bunun en sık sebebi preeklampsidir. Gebelik boyunca serum östrojen ve progesteron seviyeleri progresif olarak artış gösterir. Bu seks steroidleri, karaciğer metabolizması üzerinde rol oynar.

Gebelik esnasında ortaya çıkan ve gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları ; hiperemesis Gravidarum, Gebeliğin intrahepatik kolestazı, Preeklampsi/Eklampsi, HELLP Sendromu, AFLP (Gebeliğin Akut yağlı KC), Akut hepatik rüptür, kanama, hematoma iken gebelikten bağımsız gebelik esnasında ortaya çıkan hastalıklar ; akut veya kronik hepatit ve karaciğer sirozu ile portal hipertansiyondur.

Gebelikte görülen hepatosellüler hastalıklar; hiperemesis gravidarum, preeklampsi/eklampsi, HELLP (hemoliz, yüksek karaciğer

enzimleri, düşük platelet) sendromu, akut hepatik rüptürü, akut viral hepatitler, budd-chiari sendromu, şok, gebelikte kullanılan demir parametreleri, gebeliğin akut yağlı karaciğeridir. Gebelikte görülen kolestatik karaciğer hastalıkları; hiperemesis gravidarum, safra taşları, ilaçları, primer bilier siroz, gebeliğin intrahepatik kolestazıdır.

Normal gebelikte; karaciğer boyutu ve gross görüntüsü değişmez, hepatomegali saptanması normal bir bulgu değildir. Plazma volümü %40-45 oranında artar. Telenjiyektazi ve palmar eritem normal gebeliklerin %60 kadarında görülebilir. Bu durum karaciğerin östrojen ve progesteronu hızlıca metabolize edememesiyle açıklanabilir. Hemoglobinin, albumin, üre hemodilüsyonel olarak azalırken, alkalen fosfataz (ALP) düzeyi (plesental kaynaklı) yükselir, safra asit düzeyi hafifçe artar. Hepatik sentezdeki azalmaya bağlı olarak ; F8,F9, antitrombin III, haptoglobülin, kolesterol ve trigliserid yükselir (lisolesitin hariç). Globulin, fibrinojen, transferrin ve serulop-

¹ Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları AD., emra.kalkan@hotmail.com

ma, pulmoner ödem, DİK, retina dekolmanı, plasental abruptio, akut böbrek yetmezliği görülebilir. Preeklampsi ile pek çok özellik bakımından overlap saptanabilir. HELLP sendromunda anjiyopati ve karaciğer disfonksiyonu daha hakimken, şiddetli preeklampsi durumunda şiddetli hipertansiyon durumu daha hakimdir. Klinik ve histolojik özellikler ciddi anlamda benzerdir.

Tedavi

HELLP sendromunda kesin tedavi doğumdur. Hızla gelişebilen şiddetli maternal komplikasyon potansiyeli nedeniyle, HELLP tanısı olan hastalar, uygun anne ve yenidoğan yoğun bakım seviyelerine sahip üçüncü basamak bir bakım merkezinde yönetilmelidir. Gebelik haftasına göre acil doğum ya da kortikosteroid sonrası doğuma karar verilir. Kortikosteroid uygulaması için doğumda kısa bir gecikme, maternal veya fetal morbidite/mortaliteyi arttırmıyor gibi görünse de hızlı maternal hastalık progresyonuna sebep olmamak için, doğumun 48 saatten fazla geciktirilmemesi önerilir. Magnezyum sülfat, maternal nöbetleri önlemek ve fetal / neonatal nöroproteksiyon için, hastanın başvuru anında başlanmalıdır ve doğum ve doğum sonrası dönemde devam etmelidir. Şiddetli hipertansiyon varlığında antihipertansif ajanlar kullanılır. Doğum sonrası dönemde en az 12 saatlik aralıklarla tetkikler tekrarlanmalıdır. Doğumdan 48 saat sonrasında transaminotransferaz, bilirübin ve LDH düzeylerinin normale dönmesi beklenir.

Hemoglobin <7 g / dL ise ve / veya hastada ekimoz, şiddetli kanama bulgusu varsa eritrosit süspansiyonu replasmanı önerilir. Trombositopenisi olan aktif kanamalı hastalara trombosit transfüzyonu yapılmalıdır. Trombosit sayısı 20.000×10^9 /L altındaysa

doğum sırasında aşırı kanamayı önlemek için trombosit transfüzyonu endikasyonu açısından değerlendirilmelidir. Standart sezaryen endikasyonlarının yokluğunda vajinal doğum tercih edilir. Sezaryen doğum planlanıyorsa bazı uzmanlar, $40.000 - 50.000 \times 10^9$ /L üzerinde bir preoperatif trombosit sayısı elde etmek için trombosit transfüzyonunu önermektedir.

SONUÇ

Gebelikte görülen tüm bu hastalıklarda; ayırıcı tanının doğru olarak, zamanında yapılması ve tedavinin uygulanmasıyla anne ve bebeğin mortalite ve morbiditesinin azaltılması yönünde önemli sonuçlar elde edileceği aşıkardır.

KAYNAKLAR

1. Brizzi P, Tonolo G, Esposito F, et al. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:430.
2. Larsson A, Palm M, Hansson LO, Axelsson O. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *BJOG* 2008; 115:874.
3. Joshi D, James A, Quaglia A, et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 594-605
4. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Nausea and vomiting of pregnancy: what about quality of life? *BJOG*. 2008;115(12):1484.
5. Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 897-906
6. Nausea and vomiting of pregnancy: Effects on quality of life and day-to-day function. Tan A, Lowe S, Henry A. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2018;58(3):278. Epub 2017 Sep 26.
7. Association of Professors of Gynecology and Obstetrics. Nausea and vomiting of pregnancy. <https://www.apgo.org/> (Accessed on December 05, 2016).
8. Sex ratio and twinning in women with hyperemesis or pre-eclampsia. Basso O, Olsen J. *Epidemiology*. 2001;12(6):747.
9. First-trimester nausea and vomiting as related to outcome of pregnancy. Brandes JM. *Obstet Gynecol*. 1967;30(3):427.



10. Changes of clinical features in hydatidiform mole: analysis of 113 cases. Hou JL, Wan XR, Xiang Y, Qi QW, Yang XY. *J Reprod Med*. 2008 Aug;53(8):629-33.
11. Prevalence and severity of nausea and vomiting of pregnancy and effect of vitamin supplementation. Emelianova S, Mazzotta P, Einarson A, Koren G. *Clin Invest Med*. 1999;22(3):106.
12. Nausea and vomiting of pregnancy: an obstetric syndrome. Goodwin TM. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5 Suppl Understanding):S184.
13. The sex ratio of pregnancies complicated by hospitalisation for hyperemesis gravidarum. Schiff MA, Reed SD, Daling JR. *BJOG*. 2004;111(1):27.
14. Familial aggregation of hyperemesis gravidarum. Zhang Y, Cantor RM, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM, Mullin PM, Fejzo MS. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):230.e1. Epub 2010 Oct 25.
15. The epidemiology of pregnancy complications and outcome in a Norwegian twin population. Corey LA, Berg K, Solaas MH, Nance WE. *Obstet Gynecol*. 1992;80(6):989.
16. Taskin S, Taskin EA, Seval MM, et al. Serum levels of adenosine deaminase and pregnancy-related hormones in hyperemesis gravidarum. *J Perinat Med* 2009; 37: 32-5.
17. Hepburn IS, Schade RR. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2334-58.
18. www.uptodate.com/contents/nausea-and-vomiting-of-pregnancy-clinical-findings-and-evaluation?search=hyperemesis%20gravidarum&source=search_result&selectedTitle=2~139&usage_type=default&display_rank=2#H83693861
19. Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, et al. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61: 255-68.
20. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Geenes V, Williamson C. *World J Gastroenterol*. 2009;15(17):2049.
21. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Floreani A, Gervasi MT. *Clin Liver Dis*. 2016;20(1):177. Epub 2015 Oct 9.
22. Floreani A, Carderi I, Paternoster D, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1649-53.
23. Güven S, Türkay C. Gebelik ve karaciğer hastalıkları. *Güncel Gastroenteroloji* 15/2 syf:107-112. Haziran 2011.
24. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Floreani A, Gervasi MT. *Clin Liver Dis*. 2016;20(1):177. Epub 2015 Oct 9.
25. Glantz A, Marshall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42: 1399-405.
26. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. Kondrackiene J, Kupcinskas L. *World J Gastroenterol*. 2008;14(38):5781.
27. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. *Hepatology*. 1997;26(2):358.
28. The reversed feto-maternal bile acid gradient in intrahepatic cholestasis of pregnancy is corrected by ursodeoxycholic acid. Geenes V, Lövgren-Sandblom A, Benthin L, Lawrance D, Chambers J, Gurung V, et al. *PLoS One*. 2014;9(1):e83828. Epub 2014 Jan 8.
29. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. *Lancet*. 2019;393(10174):899. Epub 2019 Feb 14.
30. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;231:180. Epub 2018 Oct 26.
31. Ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Results in real-world conditions and factors predictive of response to treatment. Bacq Y, le Besco M, Lecuyer AI, Gendrot C, Potin J, Andres CR, Aubourg A. *Dig Liver Dis*. 2017;49(1):63. Epub 2016 Oct 20.
32. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. *Lancet*. 2019;393(10174):899. Epub 2019 Feb 14.
33. The Epidemiology of Liver Diseases Unique to Pregnancy in a US Community: A Population-Based Study. Allen AM, Kim WR, Larson JJ, Rosedahl JK, Yawn BP, McKeon K, Hay JE. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(2):287. Epub 2015 Aug 21.
34. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. Tran TT, Ahn J, Reau NS. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(2):176. Epub 2016 Feb 2.
35. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. Spiekerkoetter U. *J Inher Metab Dis*. 2010;33(5):527. Epub 2010 May 7.
36. Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancies complicated by liver disease. Yang Z, Yamada J, Zhao Y, Strauss AW, Ibdah JA. *JAMA*. 2002;288(17):2163.
37. Acute fatty liver of pregnancy associated with fetal mitochondrial trifunctional protein deficiency. Kobayashi T, Minami S, Mitani A, Tanizaki Y, Booka M, Okutani T, Yamaguchi S, Ino K. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(5):799. Epub 2014 Nov 25.
38. Lack of common mutation in the alpha-subunit of the mitochondrial trifunctional protein and the polymorphism of CYP2E1 in three Japanese women with acute fatty liver of pregnancy/HELLP syndrome. Fukushima K, Ueno Y, Inoue J, Kanno N, Nagasaki F, Mikami E, et al. *Hepatol Res*. 2004;30(4):226.

39. Acute Fatty Liver Disease of Pregnancy: Updates in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(6):838. Epub 2017 Mar 14.
40. Transient excess of liver fat detected by magnetic resonance imaging in women with acute fatty liver of pregnancy. Châtel P, Ronot M, Roux O, Bedossa P, Vilgrain V, Bernuau J, Luton D. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):127. Epub 2015 Sep 25.
41. Acute fatty liver of pregnancy. Bacq Y. *Semin Perinatol*. 1998;22(2):134.
42. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P, UK Obstetric Surveillance System. *Gut*. 2008;57(7):951. Epub 2008 Mar 10.
43. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):1492.
44. Fingar KR, Mabry-Hernandez I, Ngo-Metzger Q, et al. Delivery Hospitalizations Involving Preeclampsia and Eclampsia, 2005–2014: Statistical Brief #222. 2017 Apr. In: Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 Feb-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442039/> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442039/> (Accessed on October 20, 2020).
45. Lee Goldman, MD and Andrew I. Schafer, MD - Goldman-Cecil Medicine, 2-Volume Set, 26th Edition (2020, Elsevier) Chapter 226 page:1587
46. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 166:117.
47. Malmström O, Häberg SE, Morken NH. Probability and outcomes of second pregnancy after HELLP syndrome in the first: A population-based registry study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99:1206.