

BÖLÜM 13

GEBELİĞİN AKUT YAĞLI KARACİĞERİ

Aybüke TAYARER ¹

GİRİŞ

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri (GAYK), maternal karaciğerde disfonksiyon ve/veya yetmezlik ile karakterize, obstetrik acil durumdur. Altta yatan herhangi bir karaciğer hastalığı olmadan meydana gelir. Maternal ve/veya fetal morbidite ve mortalite düzeylerini artırır (1). Nadir görülen bir durum olmakla birlikte sıklıkla 3. trimesterde karşımıza çıkar. Gebelik sırasında görülen akut karaciğer yetmezliğinin en sık nedenidir (2). Histolojik incelemede hepatositlerde mikroveziküler düzeyde yağ birikimi gelişir (3). Tanının atlanması veya tedavinin geç kalması ensefalopati, dissemine intravasküler koagülasyon, kontrol edilemeyen gastrointestinal kanama, uterin kanama, böbrek yetmezliği, pankreatit, konvülsiyon, koma ve ölüm gibi ciddi klinik tablolara yol açabilir (4).

Epidemiyolojik çalışma sayısı oldukça sınırlı olsa da insidansı 7000 – 20000 gebelikte 1'dir (5). Ancak subklinik veya hafif formların eksik bildirilmesi nedeni ile gerçek insidansın daha yüksek olduğu düşünülmektedir (6). Maternal ve fetal mortalite oranı %1- 20 arasında değişmektedir. (7).

Risk faktörleri içerisinde Fetal uzun-zincirli 3-hidroksiasil koenzim A (CoA) dehidrogenaz (LCHAD) eksikliği, önceki gebeliklerde GAYK öyküsü, nulliparite, VKİ <20 kg/m², erkek fetus, çoğul gebelik, preeklampsi ve HELLP sendromu sayılabilir (1,3,8,9,10).

Etiyolojisi henüz net bilinmeyen klinik durumda maternal uzun zincirli yağ asidi metabolitleri hepatositlerde birikerek hepatotoksik tabloyu oluşturur. Buna maternal ve fetal mitokondrial yağ asidi β oksidasyon defektinin neden olduğu düşünülmektedir (6).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.,
aybuketayarar@gmail.com

FETAL UZUN ZİNCİRLİ 3-HİDROKSİASİL KOENZİM-A (COA) DEHİDROGENAZ (LCHAD) EKSİKLİĞİ

Vakaların yaklaşık %20'si LCHAD eksikliği ile ilişkilidir. LCHAD, mitokondriyal yağ asitlerinin beta oksidasyonunda katalizör olarak görev yapmaktadır. LCHAD enzimidaki defektler sonucunda yağ asidi metabolitleri hepatositlerde birikime yol açar. Ancak enzimdeki her mutasyon GAYK tablosuna neden olmayabilir, örneğin G1528C mutasyonu HELLP sendromu ve preeklampsi ile ilişkili bulunmuştur (11).

Postnatal dönemde de görülebilse de genel olarak gebeliğin 30. – 38. haftaları arasında görülmektedir. Klinik her hastada farklı seyredebilir ve nonspesifik semptomlar ile sunulabilir. Hipoglisemi, sağ üst kadranda ağrısı, halsizlik, bulantı, kusma, baş ağrısı, hipertansiyon ve ödem görülebilir. Akut karaciğer yetmezliği gelişen durumlarda sarılık, ensefalopati ve koagülopati izlenir. Hipoglisemi kötü prognostik bulgu olarak değerlendirilir (6,11,12). Karaciğer palpasyonda küçük veya normal olabilir (13).

LABORATUAR BULGULARI

Aspartat aminotransferaz (AST) veya Alanin aminotransferaz (ALT) normalin 5 ile 10 katına kadar yükselir. Ancak viral hepatit kadar yükselmesi beklenmez. Bilirubin düzeyi, serum kreatinin, lökosit sayıları, ürik asit düzeyi artabilir (14). Lökositoz olguların %98'inde görülür (6). Bunun yanında düşük glikoz, kolesterol seviyesinde, trombosit sayılarında, fibrinojen düzeyinde azalma görülebilir. Dissemine intravasküler koagülasyon %10 oranında görülebilir (15). Protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama, proteinüri karşımıza çıkabilir (14).

GÖRÜNTÜLEME

Ultrasonografide, manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntüleme karaciğerin yağlı infiltrasyonu gibi tanısal olmayan nonspesifik değişiklikler görülebilir. Ancak retrospektif olarak bu 3 yöntemin karşılaştırıldığı bir analizde MR kullanılan hastalarda karaciğerde yağ infiltrasyonu saptanmamıştır. Bu nedenle görüntüleme yöntemlerinin tanıda yeri yoktur ancak ayırıcı tanı için gerekli olabilir (16, 17).

TANI

Kesin tanı histopatolojiktir. Alınan karaciğer biyopsisinde hepatositlerde mikroviziküler steatozisin gösterilmesi ile tanı konur. Ancak kliniğin stabil olmaması

ve olası hemoraji riski nedeni ile çoğu zaman karaciğer biyopsisi tercih edilen bir yöntem değildir. Tanı klinik yaklaşım ile konur. Klinik tanıda gebeliğin ikinci yarısında karaciğer fonksiyon bozukluğunu laboratuvar ortamında tespit etmek ve bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik gibi semptomlara yol açabilecek diğer karaciğer ilişkili patolojilerin ekarte edilmesi ile konur. Bazı vakalarda HELLP sendromu ve şiddetli preeklampsi kliniği ayırmak mümkün olmayabilir. Ayrıca viral hepatitler, safra patolojileri, Budd-Chiari sendromu ve ilaç toksisitesine bağlı karaciğer patolojileri dışlanmalıdır. Akut renal yetmezlik, koagülopati, ensefalopati, erişkin solunum sıkıntısı sendromunu (ARDS) gibi eşlik edebilecek ağır tablolar GAYK klinik tanısını güçlendirir (2, 18).

Literatürde Swansea tanı kriterleri invaziv tanı işlemlerine alternatif olarak tanımlanmıştır. Ancak HELLP sendromu ve preklampsi olmayan gebelerde kullanılmak üzere tasarlanmış olması limitasyona neden olmaktadır. Swansea Kriterleri ile başka etyoloji saptanamadığı durumda, aşağıdaki kriterlerde 6 veya daha fazlasının varlığı ile tanı konabilir; (8, 15, 19).

- Kusma
- Karın ağrısı
- Polidipsi/poliüri
- Ensefalopati
- Yüksek bilirubin (>0.8 mg/dL veya >14 mikromol/L)
- Hipoglisemi (glikoz <72 mg/dL veya <4 mmol/L)
- Lökositoz (>11.000 hücre/microL)
- Yüksek transaminazlar (AST veya ALT) (>42 Iu/L)
- Yüksek amonyak (>47 mikromol/L)
- Yüksek ürat (5,7 mg/dL veya >340 mikromol/L)
- Akut böbrek hasarı veya kreatinin >1.7 mg/dL (150 mikromol/L)
- Koagülopati veya protrombin zamanı >14 saniye
- Ultrason taramasında asit veya hiperekojen karaciğer
- Karaciğer biyopsisinde mikroveziküler steatoz

24 kadının ele alındığı bir kohort çalışmasında Swansea tanı kriterlerinin pozitif prediktif değeri %85 ve negatif prediktif değeri %100 bildirilmiştir (20).

TEDAVİ

Tedavi destek tedavisi ve doğumdan oluşur. Doğum kararı gestasyonel yaştan bağımsız olarak acil şartlarda alınır. Erken tanı, acil doğum ve yoğunbakım koşullarının üst seviyede olması ile sağ kalım %100'e ulaşır. Doğum şekli olarak sezaryen genel tercihtir. Ancak protrombin zamanı uzamış vakalarda sezaryen sırasında aşırı kanama görülebilir. Bu halde vajinal doğumda daha az kan kaybı olacağı akla

gelmektedir. Fetomaternal mortalite riski göz önünde alındığında doğum zamanı 24 saatten daha kısa sürede bekleniyor ise vajinal doğum denenebilir. Cerrahi kararı alınmışsa da anne stabilize edilmeli ve koagulopati açısından önlemler alınmalıdır. Kliniği stabil olan, 34 haftadan küçük gebeliği olan hastalarda fetal akciğer maturasyonu profilaksisi için steroid tedavisinin 48 saati tamamlaması beklenebilir. Ayrıca bu kortikosteroid tedavisinin trombosit sayılarını arttıracığı da düşünülmektedir.

Kliniği şiddetli olan GAYK olgularında HELLP sendromu ve preeklampsi ile ayırıcı tanısını yapmak zor olsa da tedavi 3 tanı için de aynıdır. Doğum ve destek tedavisini içerir (8,11,21).

Destek tedavisinde hepatoloji ve yoğunbakım uzmanlarının da dahil edildiği multidisipliner yaklaşım uygulanmalıdır. Tam kan, eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma gereksinimi olabilir. Bu açıdan trombosit sayısı, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen düzeyleri takip edilmelidir (22). Hipoglisemi açısından yakın takip edilmelidir, nadiren olgularda transplantasyon ihtiyacı doğabilir (3).

Vakaların çoğu doğum sonrası dramatik iyileşir. %7-18 vakada maternal mortalite gelişebilir. Postpartum dönemde %25 hastada diabetes insipitus ve %20'sinde akut pankreatit komplikasyonları açığa çıkabilir. Bu dönemde yeterli hidrasyon sağlanması için takip önemlidir. (7).

GAYK, perinatal morbidite ve mortalite artışı ile ilgilidir. Ancak doğrudan yağ asitlerinin fetusta birikimi söz konusu değildir. Perinatal sonuçlardan prematürite, maternal asidoz ve uterin perfüzyonun azalmasına bağlı fetal asfiksi sorumludur (11).

SONUÇ

GAYK, nadir gelişen ancak fetüs ve anne için mortal seyrebilen, maternal karaciğerde mikroveziküler yağ infiltrasyonu ile karakterize ciddi bir tablodur. Klinik ve laboratuvar ile tanı konur. Gebeliğin ikinci yarısından sonra gelişir. Tedavisi acil doğumdur.

KAYNAKLAR

1. Tran TT, Ahn J, Reau NS. Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(2):176. Epub 2016 Feb 2.)
2. Shekhar S, Diddi G. Liver disease in pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015 Oct;54(5):475-82. doi: 10.1016/j.tjog.2015.01.004.
3. Bacq Y, Riely CA. Acute fatty liver of pregnancy; the hepatologist's view. *Gastroenterologist* 1993; 1:257-64.
4. Kaplan MM. Acute fatty liver of pregnancy. *N Engl J Med*. 1985;313:367-70.

5. Joueidi Y, Peoc'h K, Le Lous M, et al. Maternal and neonatal outcomes and prognostic factors in acute fatty liver of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:198-205.
6. Arıkan DC. Kadın Hastalıkları ve Doğum. Alanbay İ. (ed.) *Kadın Hastalıkları ve Doğum* içinde Ankara: Modern Tıp Kitabevi 2020. p. 806-808.
7. Fesenmeier MF, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 May;192(5):1416-9. doi: 10.1016/j.ajog.2004.12.035.
8. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, et al. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the uK. *Gut.* 2008;57:951-6.
9. Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG. Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected duration of recovery. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:456.e1-e7.
10. Davidson KM, Simpson LL, Knox TA. Acute fatty liver of pregnancy in triplet gestation. *Obstet Gynecol.* 1998;91:806-8.
11. Yapalı S. Gebeliğin akut yağlı karaciğeri. Kutsal NE, editör. Gebelikte Gastrointestinal Sistem ve Karaciğer Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri*; 2021. p.42-8.
12. Keskin M. Gebelik ve karaciğer hastalıkları. Demircan C, editör. Gebelik ve İç Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri*; 2022. p.103-9.
13. 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 Jan;107(1):115-20. doi: 10.1097/01.AOG.0000191297.47183.bd.
14. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute fatty liver disease of pregnancy: updates in pathogenesis, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:838-46.
15. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol.* 2016 Apr;64(4):933-45. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.030.
16. Châtel P, Ronot M, Roux O, et al. Transient excess of liver fat detected by magnetic resonance imaging in women with acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:127-9.
17. Castro MA, Ouzounian JG, colletti PM, et al. Radiologic studies in acute fatty liver of pregnancy. A review of the literature and 19 new cases. *J Reprod Med.* 1996;41:839-43.
18. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut.* 2002 Dec;51(6):876-80. doi: 10.1136/gut.51.6.876.
19. Rao S, Jim B. Acute kidney injury in pregnancy: the changing landscape for the 21st century. *Kidney Int Rep.* 2018;3:247-57.
20. Goel A, Ramakrishna B, Zachariah u, et al. How accurate are the Swansea criteria to diagnose acute fatty liver of pregnancy in predicting hepatic microvesicular steatosis? *Gut.* 2011;60:138-9.
21. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology.* 2008 Mar;47(3):1067-76. doi: 10.1002/hep.22130.
22. Remiszewski P, Pawlak J, Skwarek A, et al. Orthotopic liver transplantation for acute liver failure resulting from "acute fatty liver of pregnancy". *Ann Transplant* 2003; 8:8.