

Gebelik ve Karaciğer

İmran BAHÇECİ*
Orhan ÖZGÜR**

Gebelikte görülen karaciğer hastalıklarının sık olmamasına rağmen, anne ve fetusun yaşamını ilgilendirmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca ülkemizde doğurganlığın fazla oluşu, enfeksiyöz hastalıklara sık rastlanması bu önemi daha da artırmaktadır. Birçok branştan hekimin karşılaşılabileceği sarılık vakalarının ayırıcı tanısının doğru ve kısa sürede yapılması büyük önem taşımaktadır. Karaciğer hastalıklarının en sık görülen bulgusu olan sarılık gebeliklerde 1/500 oranında görülmektedir (1,4,5,8). Sarılığın nedeni olan esas hastalığın doğru teşhis edilmesi, yani sarılığın ayırıcı tanısının kesin yapılması anne adayı ve fetus için doğabilecek tehlikeleri önlemede ilk adım olacaktır.

Normal gebelik süresince, karaciğerin klinik önemi olan histolojik ve fizyolojik değişiklikler görülmez (1,8,11,14). Gebelik öncesi mevcut olan karaciğer hastalıklarının şiddetlenmesi görülebildiği gibi, gebeliğin etkisiyle, karaciğer fonksiyonları bozularak patolojik değişiklikler meydana gelebilir.

Gebelik sırasında görülen karaciğer hastalıkları değişik şekilde sınıflandırılmıştır. Sherlock gebelikteki karaciğer hastalıklarını üç grupta toplamıştır (Tablo 1) (1,10). Bazı yazarlar ise gebeliğe bağlı karaciğer hastalıkları ve gebelik dışında başka etkenlerle gelişen karaciğer hastalıkları olarak iki grupta incelemektedirler (8).

Bu yazıda gebelikte görülebilen karaciğer hastalıkları ve gebeliğin karaciğer hastalıklarına etkisi incelenmiştir (Tablo 2).

Gebelik ve Normal Karaciğer

Gebelik sırasında karaciğerde önemli değişiklik görülmez (Tablo 3). Hepatositlerin içerisinde yağ ve glikojen artışı olabilir. Ancak bunların klinik önemi yoktur (8). Gebeliklerde ortaya çıkan spider angio- ma ve palmar eritem doğumdan 4-6 hafta sonra östro-

jen düzeyinin azalmasına bağlı olarak kaybolur. Düz kaslardaki genel tonus azalmasına bağlı olarak safra kesesinin boşalması gecikmektedir (6,8,11). Gebeliklerde östrojen artışına bağlı olarak hafif kolestaz ve bilirubinlerde artış olabilir. Bununla birlikte serum safra asitlerinden özellikle Chenodeoxycholic asit artışı görülebilir. Yine aynı nedenlerle BSP retansiyonu artmıştır. Nadiren serum protein konsantrasyonu 6 gr/dl altına iner. Albuminin düşüşü dilüsyonel olarak

Tablo - 1

Gebelikte Görülen Karaciğer Hastalıklarının Sınıflandırılması

A) Gebeliğe bağlı gelişen karaciğer hastalıkları

- 1) Akut karaciğer yağlanması
- 2) Preeklampsi ve eklampsi
- 3) Hepatik rüptür
- 4) Hiperemesis gravidarum
- 5) İntrhepatik kolestazis

B) Gebelik seyrinde gelişen farklı etyolojiye bağlı karaciğer hastalıkları

- 1) Viral hepatit (Akut)
- 2) İlaç etkisi
- 3) Sickle-cell anemisi
- 4) Amebiasis ve diğer enfeksiyonlar
- 5) Hepatik tümör
- 6) Budd-Chiari sendromu

C) Gebelikten önce olan ve gebelikte şiddetlenen KC hastalıkları

- 1) Siroz
- 2) Primer bilicir siroz
- 3) Kronik hepatit
- 4) Wilson hastalığı
- 5) Porfiria
- 6) Familial hiperbilirubinemi
- 7) Portal hipertansiyon
- 8) Karaciğer transplantasyonu

* Trabzon SSK Hastanesi İç Hastalıkları Uzmanı

** Trabzon Numune Hastanesi İç Hastalıkları Uzmanı

Tablo - 2

Gebelikte Karaciğer Hastalıklarının
Semptom ve Bulguları

Sanlık

- a) Gebelikte 1/1500 oranında görülür
- b) Hepatit ile birlikte oluşu %40 dır
- c) İntrahepatik kolestazis ile birlikte oluşu %25 dir

Viral Hepatit (B tipi)

- a) Bütün trimesterde görülebilir
- b) Prematüre doğum %35
- c) Infanta bulaşması %76
- d) Doğum risklidir
- e) Bebek kronik taşıyıcı olabilir

Kronik Hepatit

- a) Infertilite yüksektir
- b) Doğum komplikasyonu fazladır.

İntrahepatik Kolestazis

- a) Kaşıntı, sarılık
- b) Prematüre doğum

Akut Yağlı Karaciğer

- a) Anne ölümü %75
- b) Preeklampsi ile birlikte dir
- c) Çoğunlukla bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, Koagulopati, böbrek ve karaciğer yetmezliği gelişir.

Tablo — 3

Normal Gebelikte Karaciğer Bulguları (11)

- 1) Hafif kolestazis
- 2) Serum protein 1
- 3) Kolesterol 1
- 4) Bilirubin 1
- 5) Alkalen fosfataz 1
- 6) Fibrinojen, faktör VII, X, IX 1
- 7) SGOT, SGPT normal
- 8) Amilaz normal

plazmanın artışına bağlıdır. Alkalen fosfataz normalin iki katı kadardır. SGOT ve SGPT normal iken, fibrinojen ve faktör VII, X ve IX artmıştır. Bu artış hiperkoagulopatiden kısmen sorumludur (8,11).

Gebelikte Akut Karaciğer Yağlanması

Akut KC yağlanması gebeliğin 3. trimestrinde daha sık görülür. Primipar ve multiparlarda eşit sıklıkta görülen karaciğer yağlanması ikiz veya erkek çocuklu gebelerde daha sıktır (8,9,11). 1985 yılına kadar %75-85 arasında ölümle sonuçlanırken son araştırmalarla ölüm oranının %8-33'e düştüğü görülmüştür (8).

Akut KC yağlanması üç hafta kadar süren hızlı bir gelişme gösterir. Hafif bir rahatsızlık hissi ile başlar ve takiben sarılık gelişerek kısa sürede hepatik ensefalopati oluşur. Hastaların %30-40'ında hipertansiyon ve proteinim gibi hafif toksemi bulguları gelişir. KC yetmezliğine bağlı olarak hipoglisemi ve hiperürisemi sıklıkla gelişir. KC fonksiyon testleri çoğunlukla kolestatik bir bozukluk gösterir. Serum bilirubinleri orta derecede yükselirken aminotransferazlar 300 Ü dolayındadır ve hiçbir zaman 500 Ü'yi geçmez. Ekstrahepatik komplikasyon olarak azotemi, böbrek yetmezliği, yaygın damar içi koagülasyonu, gastrointestinal sistem kanaması ve akut pankreatit görülebilir (1,8).

Mikroskopik düzeyde en önemli özellik mikroveziküler steatozdur (8). Mikroveziküler steatozda yağ damlacıkları, hepatosit içinde birbirinden ayrı vakuoller oluştururlar. Çok küçük yağ damlacıkları (çapı 1 um den küçük) hepatositlerde ayrı ayrı vakuol oluşturmayıp, bu hücrelerin stoplazmalarında yaygın balonlanmış görünüm verirler. Karaciğer hücre sitoplazmasındaki bu değişiklik vernal hepatitdeki hidrofik şişmeyi andırır. Vakaların %10-20'sinde olduğu gibi lenfoplazmositik infiltrasyon ve asidofilik parçacıklar görüldüğü zaman ayırıcı tanı zorlaşır. Bu nedenle biopsilerin "oil red-O" boyası ile de boyanarak lipidlerin varlığı gösterilmelidir. Akut viral hepatitte hafif yağlanma görülürse de, bu hiçbir zaman hamilelikte görülen yağlanma kadar yoğun olmaz. Ayrıca viral hepatitdeki yağlanma zonal bir dağılım göstermez. Gebelikteki yağlanma panaciner ya da zonal olabilir. Mikroveziküler steatoz; tetrasiklin zehirlenmesi, Reye sendromu ve salisilat intoksikasyonunda da görülür. Mikroveziküler steatoz sıklıkla kolestaz ve karaciğer hücre nekrozu ile birlikte dir. Son olarak sinüslerde eritroit adacıkları, miyeloid grupları ve megakaryositleri içeren ekstramedüller hematopoezis görülebilir (8,9).

Gebelikte KC yağlanmasının nedeni belli değildir. Patogenezi ile ilgili ileri sürülen görüşler mitokondri bozuklukları ve karaciğerin serbest yağ asidi içeriği ile ilgilidir. Ölümle sonuçlanan bir vakanın, yapılan lipid biyokimyasal incelemelerinde; hücreye büyük oranda zarar veren lipidlerin serbest yağ asidi olduğu bulunmuştur. Bunun aksine olarak alkolizm, obesite, diabetes mellitus gibi hastalıklardaki lipid tipi çoğunlukla nötral olan trigliserittir. Bu hastalıklarda KC yağlanması sonuç olarak karşımıza çıkarken, akut KC yağlanmasında ise serbest yağ asitleri hastalığın sonucu değil nedeni olarak kendini göstermektedir (1,8,9).

Akut KC yağlanması gelişen 13 kadından bir tanesi hariç, diğerlerinin tekrar oluşan gebeliklerin normal geçtiği bildirilmektedir (8). Bu nedenle tekrar habile kalmak isteyenlere dikkatli olmak kaydıyla gebeliğe izin verilebilir.

Gebelikte Tekrarlayan **Intrahepatik Kolestazis**

Gebelikte görülen intrahepatik kolestazis; benign reküran kolestazis, pruritis gravidarum, gebeliğin idiyoPATİK sardığı olarak da bilinmektedir (3,4,5,8,11,12),

Gebeliğin tekrarlayan intrahepatik kolestazisi gebelikte görülen sarılığın hepatitten sonraki ikinci etyolojik nedenidir (8 15). Bazıları tarafından geç hamilelik sarılığı olarak adlandırılırsa da 1.den 3.trimestere kadar herhangi bir zamanda olaşubalir. Kaşıntı ile başlayan şikayetleri; koyu renkli idrar, ağık renkli dışkılama ve hafif sarılık izler. Kaşıntı ve sarılık gebelik süresince devam eder. Bilirubin değerleri ve alkalenfosfataz hafif yüksektir. Serum aminotransferaz değerleri çoğunlukla 250 Ü altındadır (2,5,8,11).

Gebelikte tekrarlayan intrahepatik kolestazisin nedeni östrojenlerin kolestatik etkisine karşı annenin aşırı duyarlığıdır (2). Semptomlar daha sonraki hamileliklerde ve oral kontraseptiflerin verilmesinde tekrar ortaya çıkar. Bazı etnik gruplarda ve coğrafik bölgelerde sık oluşu genetik transmisyonun da rolü olduğunu düşündürmektedir. Gebelik sırasında kolestazis. şili ve İskandinav ülkelerinde daha sık görülür (3,5,8,11,12).

Gebeliğin tekrarlayan intrahepatik kolestazisinin viral hepatit ve primer bilier siroz gibi sarılıkla seyreden diğer karaciğer hastalıklarından ayırımı yapılmalıdır. Viral hepatitin daha sıklıkla görülmesi nedeniyle öncelikle ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir.

Gebeliğin tekrarlayan intrahepatik kolestazisi ile viral hepatitin ayırımında anamnez önemli değerlendirilmelidir. Hastalığın başlangıç semptomları zamanı ve tekrarlayıcı olup olmadığı araştırılmalıdır. İntrahepatik kolestazis kaşıntı ile başlar ve daha sonra sarılık gelişir. Viral hepatitte olduğu gibi halsizlik, iştahsızlık gibi prodromal şikayetlere intrahepatik kolestaziste rastlanmaz. Bu iki hastalığın ayırıcı tanısında laboratuvar bulguları dikkatlice değerlendirilmelidir (Tablo 3).

Hepatit markerlerinin negatif oluşu, karaciğer enzimlerinin fazla yükselmeyişi. alkalen fosfatazin yüksek oluşu gebeliğin tekrarlayan intrahepatik kolestazisini düşündürmelidir. Viral hepatitte karaciğer biopsisinde iltihabi hücre infiltrasyonu ile birlikte parankim hücre nekrozu görülmesine rağmen, gebeliğin intrahepatik kolestazisinde bu bulgular görülmez. Ancak hafif safra stazı görülebilir (2,4,5,,8,11).

Karaciğer ultrasonografik olarak değerlendirilerek, karaciğer içi lezyon, ekstrahepatik obstrüksiyon olup olmadığı araştırılmalıdır. Gebeliğin intrahepatik kolestazisinde safra yollarında genişleme görülmez.

Gebeliğin tekrarlayan intrahepatik kolestazisi ile primer bilier sirozun kadınlarda sık görülmesi.

Tablo

	Viral Hepatit	Intrahepatik Kolestazis
Başlangıç Semptom ve bulgular	Her üç trimester olabilir İştahsızlık, bulantı halsizlik şikayeti fazla sarılık şiddetlidir, Karaciğer ve dalak büyü olabilir.	Genellikle S.trimester Kaşıntı, hafif sarılık Karaciğer ve dalak normal büyüklüktedir.
Laboratuvar	Hepatit markerlerinden biri veya birkaçı pozitif (HB,Ag, Anti-HB., Anti-HB., Anti-HAV) Bilirubin I I SGOT, SGPT I I Alkalen fosfataz/ I I taima globulin I I	Hepatit markerleri gatiftir. Bilirubin I SGOT, SGPT I Alkalen fosfataz/ I I Gama globulin normal
Karaciğer biopsisi	İltihabi infiltrasyon ve parankim hücre nekrozu görülür.	İltihabi hücre infiltrasyonu ve hücre nekrozu görülmez. Safra stazı görülür.

kaşıntı ve sarılıkla başlaması nedeniyle ayırıcı tamsa zorluk çekilebilir. Primer bilier sirozda hepato-splenomegali olabilir. İlerlemiş vakalarda asit gelişir. Primer bilier sirozda serum IgM in çok yüksek oluşu ve serum mitokondria! antikor (M) testinin pozitif oluşu patognomiktir. M testi %90 pozitifdir. Karaciğer biopsisinde fibrozis ve periferik kolestazis görülmesi, primer bilier siroz için kesin tanı koydurucu bulgulardır.

Gebeliğin tekrarlayan intrahepatik kolestazisi anneler için zararsızdır. Bütün belirtiler doğumdan sonraki ikinci haftada kaybolur. Gebelik sırasındaki hafif kaşıntı şikayetleri antihistaminiklere cevap verebilir. şiddetli semptomlar kolestramin ile düzelir (10-12 gr/gün, 3 doz). Son zamanlarda S-adenosyl-2-methionine ile yapılan denemeler ümit vericidir (Frezza ve arkadaşları, 1984) (8).

Preeklampsi, Eklampsi ve Karaciğer

Gebelikte başlayan ya da artan hipertansiyon, proteinüri ve periferik ödem, preeklampsi; bu tabloya konvülsiyon veya koma eklenmişse eklampsi olarak adlandırılır. Toksemili hastalarda karaciğer hedef organlardandır. Bu etkilenme karın ağrısı, mide bulantısı, kusma ve seyrek olarak da sarılıkla kendini gösterir. Bilirubin artması tipik olarak hafiftir ve büyük oranda mikroanjiyopatik hemolitik anemi ile ilgilidir. Serum aminotransferaz değerleri hepatik sınırlar içerisinde yükselir (1,7,8).

Gebelik toksemisi olan hastaların karaciğerinde makroskopik olarak kapsül altında kanama görülebilir. Histopatolojik olarak periportal bölgelerde fibrin depositleri, kanamalar ve hepatosellüler nekroz görü-

lür. Ayrıca portai bölge kapillerinde hepatic arterlerde ve seyrek olarak portai vendallarında trombus saptanabilir (7,8,11).

Toksemideki değişiklikler için çeşitli görüşler ileri sürülmüştür. Bunlardan en geçerli olanı segmentai vazospazmdır (8). Daralmış segmentlerde endotel hücreleri hasara uğrar ve genişlemiş bölgelerde birbirinden ayrılırlar. Bunun sonunda subendotel kollagen, kanla temasa geçerek trombosit adezyon ve agregasyonu ile birlikte fibrin presipitasyonuna neden olur (1,8,9).

Hepatic Küptür

Gebelik dışında, travmaya, amip apsesine, hemanjioma, adenoma ve hepatosellüler karsinomaya bağlı hepatic rüptürü olabildiği gibi gebeliğe bağlı gelişen vakalar da bildirilmektedir. Gebelik sırasında KC rüptürü gelişen vakaların %80'ni toksemiktir (8). Bu hastaların genellikle üreme çağıının son yıllarında olan multiparlar olduğu gözlenmektedir. Klinik tablo gebeliğin sonlarında ya da postpartum dönemde aniden gelen sağ kadrın ağrısı ve şok bulguları ile ortaya çıkar (8,9). Bu hastalarda karaciğer üzerine hafif kompresyon, hepatic arter ligasyonu ve parsiel hepatictenii gibi tedaviler uygulanmaktadır (10).

Kronik Hepatii ve Siroz

Kronik hepatic ve sirozlu hastaların gebe kalma şansı oldukça azdır. Bu hastalarda infertilite gelişmekte ve sıklıkla anovulasyon görülmektedir. Az ihtimal de olsa bazı i hastalarda gebelik oluşmaktadır. Bu hastalarda spontan abortus gelişme riski oldukça yüksektir. Scherlock fetal mortalite riskini %, 50 ola-

rak bildirmiştir (10). Kronik karaciğer hastalarında doğum komplikasyonları fazladır. Bunlarda toksemi ve üriner enfeksiyon sık görülür. Özellikle koagulyasyon bozukluğuna bağlı postpartum kanamalar büyük problem oluşturmaktadır. Bütün bunlara rağmen tıbbi abortus yapılmamalıdır. Bu hastalar, hastanede özel doğum kliniklerinde incelenmelidir (1,8,10).

Safra Taşları

Çok doğum yapanlarda safra taşının sık görülmesine rağmen gebelik sırasında taşın oluşması oldukça nadirdir. Safra taşı ile kolesistit birlikte görülebilir. Klinik bulgular gebe olmayan hastalarda olduğu gibidir. Ultrasonografik incelemeler teşhisde yardımcı olur (10).

Gebelikte Viral Hepatic

Gebeliğin herhangi bir döneminde viral hepatic gelişebilir. Gebelikte görülen viral hepaticin riski gebe olmayanlar ile aynıdır. Ancak beslenme bozukluğu olan hastalarda riskli gebelikler gelişmektedir. Gebelik sırasında görülen viral hepaticin tipi tespit edilerek anne ve fetusun takibi yakından yapılmalıdır. Özellikle B-tipi hepatic geçiren annelerde bulaştırıcılık yönünden dikkatli olmak ve bebek için gerekli tedbirleri almak gerekmektedir. Viral hepaticin hangi tipi olursa olsun anne ve bebek için tehlike oluşturmadığı ölü doğum ve malformasyonlara neden olmadığı kabul edilmektedir. Bütün bunlara rağmen gebeliğin son üç ayında gelişen hepatic prematüre doğumlara neden olmaktadır (16).

Hepatic B geçiren ve HB_{Ag}(+) annelerin bebeğinin enfeksiyondan korunması için hepatic B immunglobulini ve hepatic B aşısı yapılmalıdır (16).

KAYNAKLAR

1. Douvas SG, Mceks GR, Philips O, Morrison JC, Walker A. Liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 38: 531, 1983.
2. Häkkinen J: Effect of a Standard test meal on serum bile acid levels in healthy nonpregnant and pregnant women and in patientz with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Clin Res* 15: 183, 1983.
3. Klilholma P: Serum copper and zinc concentrations in intrahepatic cholestasis of pregnancy a controlled study. *EurJ Obstet Gynecol Repord Biol* 21:207, 1986.
4. Larrey B, Ruff B, Feldmann G, Degott C, Daman G, Benhamou J: Recurrent Jaundice caused by recurrent hyperemesis gravidarum. *Gut* 25:1414, 1984.
5. Laatikainen T, Tulcnhima A: Maternal serum bile at id levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. *Int.J Gynecol Obstet* 22:9 1, 1984.
6. Levitz M, Kadner S, Young BK: Intermdeiary metabolism of estriol in pregnancy. *J Steroid Biochem* 20: 97 1, 1984.
7. Manas KJ, Welsh JD, Ranken RA, Miller I): Hepatic hemorrhage without repture iu preeclampsii. *N Engl J Med* 312:424, 1985.
8. Rolfes DB, Ishak KG: Liver disease in pregnancy. *Histo pathology* 10:555, 1986.
9. Sherlock S: Acute fatty liver of pregnancy and the microvesicular fat diseases. *Gut* 24:265, 1982.
10. Simon AJ: Biliary Tract disease and related surgical disorders during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 26: 810. 1983.
11. Steven M: Liver and pregnancy. *Gut* 22:592, 1981.
12. Stremmel W, Schölten T, Miller B, Stiohmeyer G: Benign rekurrende intrahepatische Cholestase-ein Falbericht. 2. *Gasstroenterologie* 22: 300, 1984.
13. Snyderman I): Hepatitis in pregnancy. *N Engl. J Med* 313:1398, 1985.
14. Tiitincn A, Laatikainen T, Rutanen EM, Ranta T, Koistinen R: Placental protein 10 (PP 10) in normal pregnancy and Cholestasis of pregnancy. *British journal of Obstetrics and Gynecology*. 92: 1137, 1985.
15. Teicpmann U, llauzeur F: Lebererkrankungen und Schwangerschaft. *Zbl. Gynakol* 107: 1985.
16. Wong VCN, Lee AKY: Transmission of hepatitis B antigens from symptom free carrier mc-thers to the fetus and the infant. *Br J Obst Gynecol* 87: 958-965, 1980.