

Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri: Vaka Takdimi

ACUTE FATTY LIVER OF PREGNANCY: CASE REPORT

Rıza ALİCANOĞLU*, Erdoğan ARIKAN**, Özcan YILDIZ*, Aslan ÇELEBİ*, Erhan SAYALI*

* Dr..Taksim Hastanesi 2.Dahiliye Kliniği,

** Doç.Dr..Taksim Hastanesi 2.Dahiliye Kliniği. İSTANBUL

Özet

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri klasik olarak gebeliğin üçüncü trimesterinde görülen nadir ve yüksek ölüm riski taşıyan bir hastalıktır. Nonspesifik konstitüsyonel semptomlar ve yükselmiş karaciğer enzimleri ilk belirli ve bulgularda: Hastalık, tedavi edilmediği takdirde genellikle sarılık, karaciğer yetmezliği ve ölüme sonuçlanır. İlk gebeliğinin 36. haftasında HELLP sendromu önemi ile sevrilen ve doğum sonrası fulminan karaciğer yetmezliği tablosu nedeniyle tetkik edilen ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanısı konulan 23 yaşındaki olgu takdim edilmiştir. Gebeliğin sonlandırılması ve destekleyici tedavi sonucu hastalık tam şifa ile sonlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Akut yağlı karaciğer

T Klin Gastroenterohepatoloji 1908. 9:49-52

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri üçüncü trimesterde görülen ve potansiyel ölüm riski taşıyan nadir bir hastalıktır. Tedavisinin gecikmesi halinde karaciğer yetmezliği ve ensefalopati, yaygın damar içi pıhtılaşması, kontrol edilemeyen gastrointestinal ve uterus kanaması, böbrek yetmezliği, pankreatit, konvülsiyon, koma ve ölüm görülebilir (1,2). 1980 yılından önce fetal ve maternal ölüm oranının %85'leri bulunduğu hastalık kötü bir prognoza sahipti (1). Son yıllarda hastalığın erken tanısıyla, gebeliğin en kısa sürede sona erdirilmesi ve yoğun destek tedavisi sonucu prognoz önemli bir oranda iyileştirilmiştir. Fetal ve maternal mortalite için bugün sırasıyla %23 ve %18 oranları

Yazışma Adresi: Dr.Erdoğan ARIKAN
Taksim Hastanesi Başhekimisi
Sıraselviler Caddesi
Beyoğlu, İSTANBUL

Summary

The acute fatty liver of pregnancy is a rare and potentially life threatening disorder classically seen in the third trimester of pregnancy. Nonspecific constitutional symptoms and elevated liver enzymes are the first manifestations. If left untreated, jaundice and liver failure develop and death supervenes. A 23-year-old patient in her 36 week of gestation with a tentative diagnosis of HELLP syndrome developed fulminant liver failure and Cesarean section was performed. After the diagnostic procedure she proved to have fatty liver of pregnancy and supportive treatment.

Key Words: Pregnancy, Acute fatty liver

T Klin J Gastroenterohepatol 1998, 9:49-52

bildirilmekte (3) ve tanının daha erken konması ile bu oranların aşağı çekilebileceği ümit edilmektedir.

Vaka

23 yaşında kadın hasta, ilk gebeliğinin 36. haftasında bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık, halsizlik ve gözlerde sararma şikayetleriyle başvurduğu klinikte yapılan muayenesinde; ateşi 37°C, nabız dakika sayısı 118/dk, solunum dakika sayısı 20/dk, tansiyonu 130/90 mmHg, (++) göde bırakan pretibiyal ödem ve ikter saptanmış. Hepatosplenomegalisi yokmuş. Tam idrar tahlilinde >300 mg protein, (++) bilirubinüri; hemogramında hematokrit %30, hemoglobin 10 g/dl, lökosit sayısı 10.000/mm³ ve trombosit sayısı 168.000/mm³ kan biyokimyasında AST 139 U/ml, ALT 177 U/ml, ALP 503 IU/l, total bilirubin 9.61 mg/dl, direk bilirubin 7.63 mg/dl, indirek bilirubin 1.98 mg/dl, total protein 4.8 g/dl, al-

bümiı 2.5 g/dl ve LDH 183 U/l bulunması üzerine acil seksiyo endikasyonu konularak hastanemiz kadın doğum kliniğine sevk edilmiş. HELLP sendromu öntanısıyla yapılan acil seksiyo ile sağlıklı bir erkek çocuk dünyaya getiren hastanın operasyon sonrası ahondan kanaması başlamış. Bu sırada istenen tetkiklerde hematokrit %24, hemoglobin 8.6 g/dl, lökosit sayısı 16.000/mm³ ve trombosit sayısı 150.000/mm³ protrombin aktivitesi %27, (ibrinojen 119 mg/dl, fibrin yıkım ürünleri >40 Lig/ml, üre 74 mg/dl, ürik asit 7.6 mg/dl bulunan hastaya acil dahiliye konsültasyonu istenmiş. Dahili muayenesinde hastanın genel dununu orta, şuuru açık, oryante, kooperasyon tam, iktcrık, anemik, prctibiyal ödemi (+++), turgor ve tonusu normaldi; flapping tremoru yoktu. Ateşi 37.5°C, nabız dakika sayısı 116/dk, solunum dakika sayısı 22/dk, tansiyonu 140/90 mmHg idi. Ultrasonografik incelemede batında ileri derecede assit mevcut ve karaciğer atroflk görünümde, ekojenitesi hafif artmıştı. Splenomegalisi yoktu. Hastada fulminan gidişatlı bir karaciğer yetmezliği düşünülerek koma profilaksisi ve destekleyici tedavi amacıyla kliniğimize alındı. Vajinadan ve seksiyo sütüründen sızıntı şeklinde kanaması vardı. Kardiyovasküler sistem muayenesinde S1,S2 doğal, aort odağında 2/6 şiddetinde ejeksiyon ütürümü mevcuttu. Akciğer muayenesinde bir özellik yoktu. Batın muayenesinde, batın distandü görünümde, palpasyonla yaygın hassasiyet ve perküsyonla açıklığı yukarı bakan matite saptandı. Karaciğer ve dalak palpe edilemedi. Hcmogramında hematokrit % 19.3, hemoglobin 5.9 g/dl, lökosit sayısı 18.400/mm³ ve trombosit sayısı 188.000/mm³; rutin laboratuvarında açlık kan şekeri 33 mg/dl, üre 60 mmol/l, protrombin aktivitesi %54, AST 64 U mi. ALT 20 U/rnl, ALP 766 IU/l, total bilirubm 14.61 mg/dl, direk bilirubin 12.91 mg/dl, indirek bilirubin 1.70 mg/dl, total protein 4.6 g, albiimin 2.5 g/dl ve LDH 861 U/l bulundu. PA akciğer gratisi normal, EKG'si normal sinüs ritmindeydi. A, B ve C hepatit merkerleri negatifti. E hepatiti markciicrine bakılmadı. Destekleyici tedavi ve koma profilaksisi uygulanan hastanın assit ve ödemleriyle ikterik görünüşü hızla geriledi ve genel durumu düzeldi. Seksiyoyu takip eden onüçüncü günde protrombin aktivitesi %82, hemoglobin 8.7 g/dl, hematokrit %26 ve trombosit sayısı 2(4).000/mm³ olarak tesbit edilen hastaya karaciğer

biyopsisi yapıldı. Karaciğerin histolojik tetkikinde hepatositlerin şişkin, sitoplazmalarında safra pigmenti birikimi ve kuştüyü manzarası, fokal nekrozlar, lobüllerde ve portal alanlarda genişleme ve safra kanalcıklarında safralı trombüsler görüldü. Hepatositlerde minimal mikroveziküler steatoz saptandı. Ondördüncü günde taburcu edilen hastanın iki ay süreyle yapılan takibinde klinik ve laboratuvar tam iyilik halinin devamı gözlemlendi.

Tartışma

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri klasik olarak gebeliğin üçüncü trimesterinde görülen nadir bir hastalıktır (4). Histolojik olarak hepatositlerde mikroveziküler yağ birikmesiyle karakterizedir (5). Nedeni bilinmemekle beraber daha önce bu hastalığı geçirmiş 12 kadından sekizinde LCHAD (long chain 3-hidroxyacyl CoA dhydrogenase) eksikliği saptanmıştır (6). Tanısının zamanında konamayıp tedavisinin geciktiği durumda hastalık hızla fulminan karaciğer yetmezliği, yaygın damar içi pıhtılaşması, akut böbrek yetmezliği ve ölümle sonuçlanır. Görülme sıklığı onüçbin doğumda birdir. Çoğul gebelik, ilk gebelik ve erkek çocuk doğumlarında daha sık görülür. Genel olarak otuzaltıncı haftadan sonra görülmesine rağmen yirmisekizinci haftada da görüldüğü bildirilmiştir. Hastalığın ilk bulguları nonspesifiktir. Başağrısı, yorgunluk, kırgınlık, bulantı, kusma, iştahsızlık ve karın ağrısı ilk şikayetlerdir. Beraberinde bel ağrısının olması bu hastalığın bilinen bir özelliği olan akut pankreatiti düşündürür. Sarılık, ponksiyon yerlerinden kanama, hematemez, havale ve koma hastalığın diğer ciddi özelliklerindedir. Fizik muayene genellikle tanıyı koymak için yeterli değildir. Hastalar genel olarak afcbrildir. Hafif hipertansiyon ve periferik ödem prceklampsiyi düşündürür. Sarılık ve hepatik ensefalopati ileri dönemde ortaya çıkar ve bu durum klinisyene gebeliğin akut yağlı karaciğeri akla getirmelidir. Batın hassasiyeti sıktır fakat nonspesifiktir. Karaciğer karakteristik olarak küçüktür ve palpe edilemez. Batın muayenesi hassasiyet ve büyümüş uterusdan dolayı genellikle zor olur. Böyle bir durumda anne ve bebeğin hayatının erken teşhise bağlı olduğunu hatırlamak ve annede transaminazların seviyesine bakmak gereklidir. Bu da hem kadın doğum hem de dahiliye uzmanlarının son derece şüpheci olmasına bağlıdır (5).

Aminotransferazlar yüksek bulunduğu takdirde tüm laboratuvar bulguları değerlendirilmelidir.

Kanama olmadığı sürece hematokrit normaldir. Lökosit sayısı tipik olarak 15.000/mm³ ün üzerine çıkar (7,8). Yaygın damariçi pıhtılaşması hastalığın nadir olmayan bir tablosu olup bu durumda trombositopeni, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı uzaması, fibrinojen seviyesinde düşme ve fibrin yıkım ürünlerinde artış görülebilir. Üre ve kreatinin yükselebilir. Ürik asit [creatinine oranla daha çok artmıştır. Aminotransferazlar 300 U/ml civarında olup 500 U/ml'nin üzerine nadiren çıkar. Alkalen fosfataz artmıştır fakat gebelikte zaten yüksek olduğundan nonspesifiktir. Kan şekeri düşüktür ve ağır hipoglisemiler görülebilir. Olgumuzda genelde bu özelliklerin çoğu mevcut olup, klinik ve anamnez ile çoğu hastalık ekarte edilebilmiş ancak fulminan karaciğer yetmezliğinin viral etiyolojisi yönünden E hepatiti dışında serolojik tetkiki yararlı olmuştur. Ancak kesin tanıya iyi bir ayırıcı teşhis ve biyopsi ile klinik tanıyı teyit etmek gerekiyordu.

Hamilelikte karaciğerin fonksiyonunu bozan birçok sebep sayılabilir. Akut kolesistit, koldokolyaz ve kolanjit gebelikte görülebilen hastalıklardır fakat bunlardan hiçbiri karaciğer yetmezliği veya koagulopati yapmaz. Ayrıca ultrasonografi sağ üst kadrındaki safra taşlarını ve dilate safra yollarını gösterebilir. Viral hepatitler gebelikte sarılığın en sık sebebidir (9), genellikle karaciğer yetmezliği, yaygın damariçi pıhtılaşması ve preeklampsi bulgularıyla seyretmezler. Bununla beraber gebeliğin akut yağlı karaciğeri ile en sık karışan enfeksiyon E hepatitidir ve gebelikte insidansı artar (10). E hepatiti antikorlarının bakılmadığı durumda hastanın bu virüsün endemik olduğu bölgeler olan Kuzey Afrika, - Ortadoğu, Güneydoğu Asya veya Meksika'ya yapmış olduğu ziyaretleri gözönünde tutmak gerekir (11).

Fulminan hepatit ve gebeliğin akut yağlı karaciğerinin ayırıcı tanısında her ikisinin de ani başlayıp karaciğer yetmezliğine gidebilme riski açısından zorluk olabilir ancak fulminan hepatitte transaminazlar 1000 U/dl'nin üzerinde seyrederken gebeliğin akut yağlı karaciğerinde nadiren 500 U/dl'nin üzerine çıkmaktadır. (12) Preeklampsi bulguları, hipertansiyon ve periferik ödem gebeliğin

akut yağlı karaciğerinde görülürken fulminan hepatitte nadiren görülür. Lökositoz ve trombositopeni fulminan hepatitte nadiren, gebeliğin akut yağlı karaciğerinde %80 oranında tabloya eşlik eder (12). Karaciğer biyopsisi her iki olayı ayırabilir fakat koagulopati sebebiyle akut dönemde yapılması sakıncalıdır. Fulminan karaciğer yetmezliği yapabilen Reye sendromu, tetrasiklin hepatotoksitesi ve asetaminofen dozaşımı gibi sebepler dikkatli anamnez ve kan seviyelerinin tespiti ile ayrılabilir.

Alkolik hepatit nadiren üçüncü trimesterlerde görülmektedir. Alkolik hepatitte karaciğer, gebeliğin akut yağlı karaciğerinin aksine büyüktür. Her iki hastalıkta da lökositoz ve trombositopeni görülebilir. Alkolik hepatitte AST/ALT oranı 3'ün üzerinde iken gebeliğin akut yağlı karaciğerinde bu oran 1 civarındadır (13). Fakat bu ayırım her zaman güvenilir değildir. İyi bir anamnez, kanla alkol seviyesinin ölçümü ve gerekirse karaciğer biyopsisi bu iki hastalığı ayırmada yardımcı olur. Karaciğer hastalığı preeklampsiye eşlik edebilir ancak preeklampside sarılık nadir olup transaminaz seviyeleri minimal olarak yükselmektedir. HELLP sendromu diye isimlendirilen ve preeklampsinin bir komplikasyonu olarak tanımlanan tabloda hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve trombositopeni vardır. Ayırıcı tanıdaki bir diğer hastalık olan gebeliğin kolestazi hiçbir zaman karaciğer yetmezliği ve koagulopatiye neden olmaz. Sistemik lupus eritematözuslu hastalar gebeliğin üçüncü trimesterlerinde bu gibi bir tablo ile gelebilirler fakat ciddi bir karaciğer yetmezliği nadirdir ve çoğu kez anamnez, klinik bulgular ve serolojik testlerle ayrılabilir.

Gebeliğin akut yağlı karaciğerinin laboratuvar bulguları 15.000'in üzerinde olan bir lökositoz, 300 U/ml civarında bir ALT, hiperbilirubinemi, hipoglisemi, yüksek üre, hipoalbuminemi ve yaygın damariçi pıhtılaşmasından oluşur. Preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromunda ise karaciğer normal veya normalden büyüktür. Preeklampsi ve eklampside ortalama aminotransferaz seviyesi 60 U/l iken HELLP sendromunda 150 U/l dir (14). Aminotransferazların çok yüksek olduğu durumda ise hepatik enlarkt, supkapsüler hematoma veya viral hepatit akla gelmelidir. Preeklampside bilirubin çoğu zaman normal veya minimal yükselir (genellikle 5 mg/dl'den az). Hipoglisemi ise neredeyse hiç

görülmez. Yaygın dumancı pıhtılaşması ise HELLP sendromu görülmediği takdirde nadirdir.

Ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi karaciğerdeki yağlanmayı gösterme açısından tanıda önem taşır fakat her ikisinde de yanlış negatif oran yüksektir (15). Karaciğer biyopsisi gebeliğin akut yağlı karaciğerini diğer karaciğer hastalıklarından ayırmada en güvenilir metoddur. Ancak karaciğer fonksiyonlarının ileri derecede bozuk olduğu dönemde biyopsinin relatif kontrendike olması iyileşme döneminde ise yapılan biyopsinin yorumlanma gücünü bu metodun tanıya katkısını sınırlamaktadır. Bununla beraber gebeliğin akut yağlı karaciğeri tanısını doğrulamak veya ağır preeklampsiden ayırmak için karaciğer biyopsisi yapmanın zorunluluğu yoktur. Zira her ikisinde de tedavi prensipleri aynıdır. Mikrovaziküler yağ birikmesine bağlı santral yerleşimli nüvelerden oluşan şişkin ve renkleri mat hepatositler gebeliğin akut yağlı karaciğerine özgü histolojik bulgulardır (1). Yama tarzında lokal nekrozlar ve inflamasyon görülebilir fakat daha yaygın nekrozlar viral hepatitli düşündürür. Ayrıca biliyer kanaliküllerde ve hepatositlerde kolestaza rastlanılabilir.

Hastalığın tedavisinde prensip değişmez. Tanı konulur konulmaz gebeliğin sonlandırılması ve anneye koma profilaksisi ve destekleyici tedavi uygulanması gerekir. Erken dönemde yakalanan vakalarda doğum sonrası karaciğer fonksiyonları hızla düzeler. Kan şekeri düzeyi, trombosit sayısı, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanları monitorize edilmelidir. Herhangi bir parametrede meydana gelen bir defisit intravenöz dekstroz, trombosit süpsansiyonu veya taze donmuş plazma ile düzeltilmelidir. İleri dönemde karaciğer yetmezliğine ait bulgular ve koagülopati ön plandadır. Bu dönemde karaciğer biyopsisinden kaçınılmalıdır. Hastaya yüksek karbonhidratlı ve düşük proteinli diyet verilmeli, oral laktüloz veya neomisin ile bağırsak temizliği sağlanmalıdır. Gastrointestinal ve uterin kanamaya karşı önlem alınmalı, böbrek yetmezliği yönünden hasta hidrate edilmelidir. Son olarak hastayı taburcu ederken aileye bir dahaki gebeliğin getirebileceği riskten söz etmek gerekir.

Hastalığın nadir görüldüğünü, yüksek ölüm riski taşıdığını ve sebebinin bilinmediğini bildirmeli ve karan onlara bırakmalıdır. Bununla birlikte tekrarlama şansı çok nadirdir ve literatürde sadece iki olgu bildirilmiştir (5).

KAYNAKLAR

1. Kaplan MM. Acute fatty liver of pregnancy. *N Engl J Med* 1985;313:367-70.
2. Rolfes DB, Ishak KG. Acute fatty liver of pregnancy; a clinicopathologic study of 35 cases. *Hepatology* 1990;11:59-64.
3. Hou SH, Levin S, Ahola S, et al. Acute fatty liver of pregnancy, survival with early cesarean section. *Dig Dis Sci* 1984;29:449-52.
4. Kueh YK, Wang TL, Yeo TC, Guan RA. A non-fatal case report of acute fatty liver of pregnancy. *Ann Acad Med Singapore* 1991;20:789-91.
5. Bacq Y, Riely CA. Acute fatty liver of pregnancy; the hepatologist's view. *Gastroenterologist* 1993; 1:257-64.
6. Riely CA, Hyams JS. Acute fatty liver of pregnancy, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome and long chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2262-4.
7. Burroughs AK, Seong NH, Dojoinov DM, Scheuer PJ, Sherlock SVP. Idiopathic acute fatty liver of pregnancy in 12 patients. *Q J Med* 1982;51:481-97.
8. Riely CA. Acute hepatic failure at term: diagnostic problems posed by broad clinical spectrum. *Postgrad Med* 1980;68(3):18-27.
9. Hieber JP, Dalton D, Shorey J, Combes B. Hepatitis and pregnancy. *J Pediatr* 1977;91:545-9.
10. Hamid SS, Jafri SM, Khan H, Shah H, Abbas Z, Fields II. Fulminant hepatic failure in pregnant women: acute fatty liver or acute viral hepatitis. *Hepatology* 1996;25:20-7.
11. Bernau J. Signification d'une hypertransaminasemie en fin de grossesse. *Presse Med* 1994;23:466-8.
12. Krejs GJ, Hacmerli UP. Jaundice during pregnancy. In: Schiff L, Schiff ER, eds. *Diseases of the liver*. Philadelphia: JB Lippincott, 1982; 1572-4.
13. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio-an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979;24:838-8.
14. Martin JN Jr, Black PG. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1500-13.
15. Campillo B, Bernau J, Witz MO, et al. Ultrasonography in acute fatty liver of pregnancy. *Ann Intern Med* 1986;105:383-4.