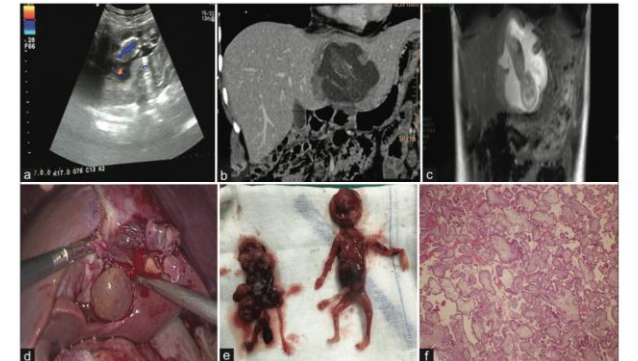
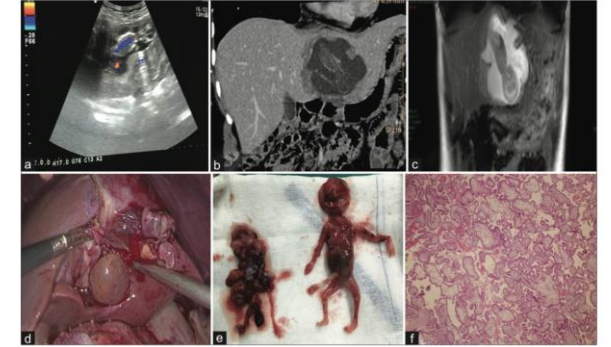


# Gebelik ve Karaciğer Hastalıkları

Hayriye Esra Ataoğlu



- Tüm gebeliklerin %3'ünde karaciğer fonksiyon bozukluğu meydana gelir
- Normal bir gebelikte kc fonksiyonunda önemli bir değişiklik olmaz ve karaciğerin histolojik görünümü normaldir
- Fetüs ve annenin morbidite ve mortalite riski önemlidir.
  - Gebe ve doğurganlık çağındaki kadınların, karaciğer hastalığına bağlı olarak önemli morbidite ve mortalite riski altındadır.



# Gebelikte fizyolojik değişiklikler

1. Trimestr da başlar
2. Trimestr da pik yapar

| Sistem           | Belirteç                   | Değişim |
|------------------|----------------------------|---------|
| Kardiyovasküler  | Kalp debisi                | Artma   |
|                  | Atım hacmi                 | Artma   |
|                  | Kalp hızı                  | Artma   |
|                  | Sistemik vasküler direnç   | Azalma  |
| Solunum          | Pulmoner vasküler direnç   | Azalma  |
|                  | Ventilasyon hızı           | Artma   |
|                  | Toplam akciğer kapasitesi  | Azalma  |
|                  | Solunum hacmi              | Artma   |
| Boşaltım         | Glomerüler filtrasyon hızı | Artma   |
|                  | Renal kan akışı            | Artma   |
|                  | Serum kreatinin            | Azalma  |
|                  | Mide boşalması             | Azalma  |
| Gastrointestinal | İnce barsak geçiş hızı     | Azalma  |
|                  | Konstipasyon               | Artma   |
|                  | Bulantı                    | Artma   |
|                  | Kusma                      | Artma   |
| Dolaşım          | Kolloid osmotik basınç     | Azalma  |
|                  | Hemoglobin konsantrasyonu  | Azalma  |
|                  | Koagülasyon                | Artma   |
|                  | Kan dolaşımı               | Azalma  |

# Gebelikte Hepatobiliyer Hastalığa Yaklaşım:



- Öykü, önceki hamilelik ve ilişkili karaciğer komplikasyonlarını, intravenöz ilaç kullanımını, transfüzyonları, gebelik süresini ve oral kontraseptif kullanımını içermelidir.
- Gebeliğe özgü olmamakla birlikte, hasta bulantı, kusma, sarılık, yaygın kaşıntı, non diyabetik poliüri - polidipsi ve karın ağrısı gibi klinik bulgular.
- **Gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları belirli gebelik haftalarında görülür. Önceki gebelikler iyi sorgulanmalıdır.**

# Gebelikte fizik muayene

- Arteriyel örümcek. Özellikle III.trimestirde olmak üzere arteriyel örümcek, telenjektaziler görülebilir.
- Palmar eritem
- Ödem
- Bu değişiklikler kc hastalığını göstermez ve de doğumdan sonra kaybolurlar
- Gebelikte hepatomegali olması anormal bir durumdur

**Karaciğerin palpable olması normal değildir**



# Gebelikte fizik muayene

- Arteriyel tansiyon
- Örümcek damarlar
- Palmar eritem
- Ödem
- Bu değişimler doğumdan sonra kaybolur
- Gebelikte karaciğer büyümesidir

**Karaciğer**

**Hepatomegali ek araştırma gerektirir.**

üzere arteriyel



e doğumdan sonra

urumdur  
eğildir



# Gebelikte labaratuvar bulgularında beklenen değişiklikler



## Azalan

Hemoglobin  
Kan üre nitrojeni  
Ürik asit  
Albümin  
Total protein  
Gamma-globülin



## Artan

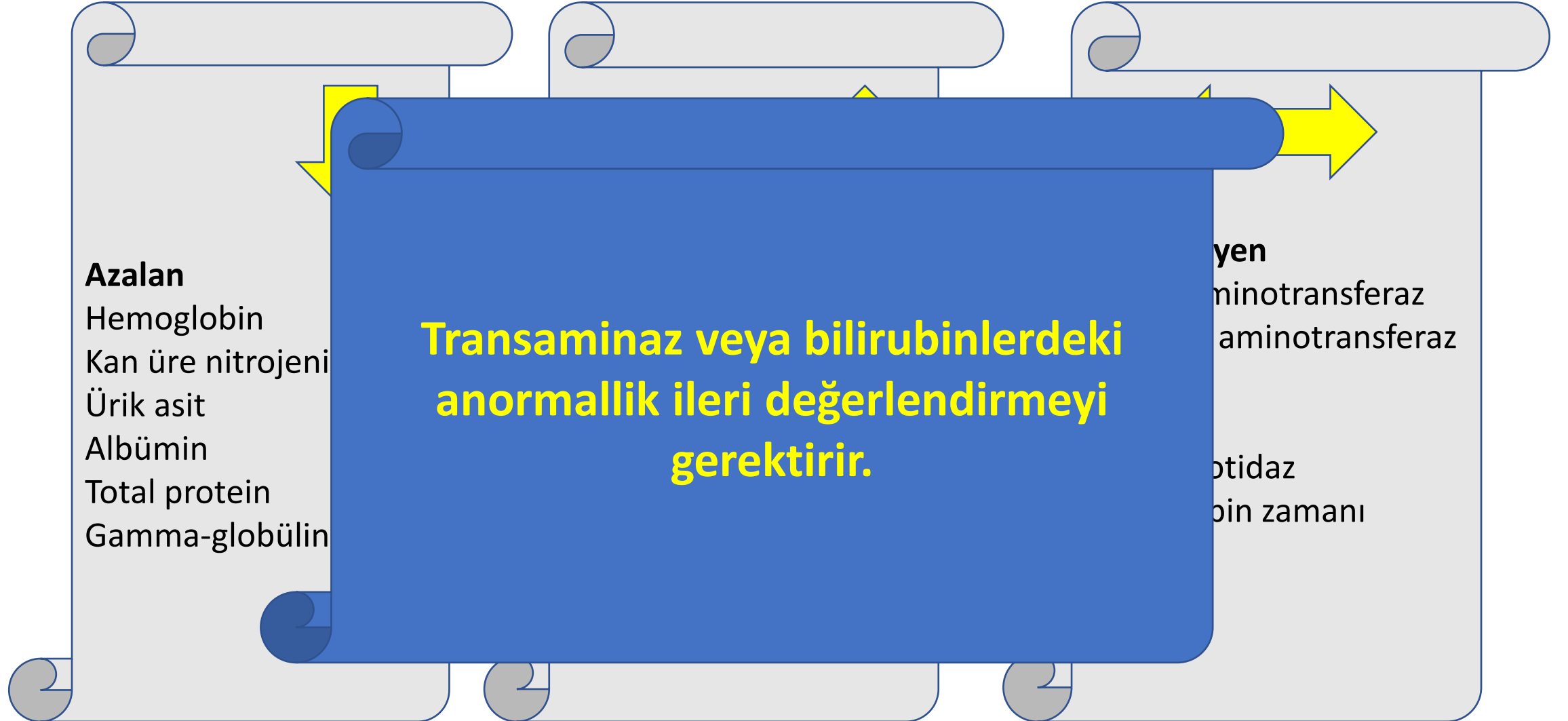
Lökosit sayısı  
Fibrinojen  
Transferrin  
Alkalen fosfotaz  
Lösin amino peptidaz  
Trigliserit  
Kolesterol  
Serum safra asitleri  
Seruloplazmin  
A ve  $\beta$  globülin  
AFP (özellikle çoğul gebelikte)



## Deęişmeyen

Alanin aminotransferaz  
Aspartat aminotransferaz  
Bilirübin  
GGT  
5' Nükleotidaz  
Protrombin zamanı

# Gebelikte labaratuvar bulgularında beklenen değişiklikler





# Radyolojik Bulgular:

- İlk trimestr da USG tercih edilmeli . Hamilelik sırasında yapılan ultrasonografi muayenesi genellikle normaldir. Karaciğer boyutu ve parankim yapısı normal. Biliyer ağaçta dilatasyon görülmez . Tek çarpıcı ultrasonografik bulgu; **açlık safra kesesi hacmi ve postkontraksiyon rezidü hacimdir.** Kese boşalımında gecikme: artmış serum progesteron düzeyi
- BT ve direkt grafi çekilmemeli
- MRI gadoliniumsuz çekilebilir. MRI gerekli ise 2. trimestr dan sonra

## Gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları belirli gebelik haftalarında görülür.

| Hastalık Kategorileri                            | Spesifik Hastalıklar                                                                                                                      | Gebelik trimesteri                                              |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Gebelik özgü karaciğer hastalıkları              | Hiperemesis gravidarum<br>Gebeliğin intrahepatik kolestazi<br>Pre-eklamsi – Eklampsi<br>HELLP sendromu<br>Gebeliğin akut yağlı karaciğeri | 1<br>2-3<br>3, 2 nin sonu<br>3, 2 nin sonu veya postpartum<br>3 |
| Gebelik sırasında gelişen karaciğer hastalıkları | Akut viral hepatit<br>Budd – Chiari sendrom<br>Safrta taşları<br>İlaçla ilişkili hepatit                                                  | 1 – 3<br>1 – 3 , postpartum<br>1 – 3<br>1 – 3                   |
| Kronik karaciğer hastalıkları                    | Kronik viral hepatit<br>Otoimmün hepatit<br>Karaciğer sirozu<br>Wilson hastalığı                                                          | 1 – 3<br>1 – 3<br>1 – 3<br>1 – 3                                |

# Gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları

- Primer hepatik gebelik
- Hiperemezis gravidarum
- Pre-eklamsi / HELLP sendromu
- Gebeliğin intrahepatik kolestazı
- Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
- Hepatik hematom ve rüptür
- Hepatik infarktüs

Hiperemezis Gravidarum %1-1.5>Gebeliğin intrahepatik kolestazı (%0.1)> HELLP (% 0.2 -0.6) > Gebeliğin akut yağlı karaciğeri(%0.005)

# Hiperemesis Gravidarum

- Tüm gebelerin %0.3-2'de görülür
- Önceki gebeliğinde mevcut olabilir
- İlk trimesterde sıktır
- 20. gebelik haftasında genellikle düzelir
- Bulantı – kusma ön plandadır
- Preeklampsi, HELLP sendromu ve gebeliğin akut yağlı karaciğerinde de bulantı kusma olabilir
  - Genellikle gebeliğin geç dönemlerinde görülür
  - Hipertansiyon
  - Trombositopeni

# Hiperemezis Gravidarum

- HG'lu gebelerin %50-60'ında karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk görülür

Hepburn IS.Dig Dis Sci 2008;53: 2334-58

- Serum aminotransfereaz seviyesi 20 kata kadar artabilir
- Karaciğer enzimleri tedaviyle normale döner
- Sarılık nadirdir

# Hiperemezis Gravidarum (HG)

## Endokrin faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir

- Artmış HCG,
- Geçici tirotoksikoz,
- Östrojen,
- Plasental serum belirteçleri,
- prolaktin

**Risk Faktörleri:** 20 yaşın altı gebelik, obezite, diabetes mellitus, Helicobacter pylori enfeksiyonu, anormal gastrik motilite, Hipertiroidizm, Psikiyatrik hastalıklar (depresyon) , Molar gebelik, Multiple gebelikler, sigara kullanımı..

Annede heterozigot yağ asiti oksidasyon defekti bulunması: mitokondrial yağ asidi oksidasyonu kapasitesinde azalma

- Refrakter kusma-uzamış açlık: periferik yağ dokusunda lipolizi artırır: maternal-fetal sirkülasyonda yağ asiti yükü artar
- Transaminazlardaki artış: 2-10x (AST>ALT) ,
- Bilirubin düzeyi 5 mg/dl geçmez, Hipertroidi birlikteliği sık; bu durumda sarılık belirgin
- Amilaz artabilir: tükürük kaynaklı
- Pankreatit nadir
- HG tanısı konmadan önce; ilaçlar, viral hepatitler ve USG ile kc safra yollarının normalliği ortaya konmalıdır

## Tanı, Klinik bulgulara dayalı

- Kc bx: gerekmez
- Normal veya nonspesifik değişiklikler
  - hepatositlerde nekrotik değişiklikler
  - safra tıkaçları
  - sentrlobüler vakuolizasyon ve steatoz

# Hiperemezis

## HG Ayırıcı Tanılar:

### Endokrin faktörlerin etkili olduğu

- Artmış HCG,
- Geçici tirotoksikoz,
- Östrojen,
- Plasental serum belirteçleri
- prolaktin

Risk Faktörleri: 20 yaşın altı gebelik, diabetes mellitus, Helicobacter pylori enfeksiyonu, gastroparalizi, motilite, Hipertiroidizm, (depresyon) , Molar gebelik, Maternal ilaç kullanımı..

Annede heterozigot yağ asitleri oksidasyonu bulunması: mitokondrial yağ asidi oksidasyon kapasitesinde azalma

- Hepatit
- Pankreatit
- Gastro intestinal obstrüksiyon
- Peptik ülser hastalığı
- Tiroid hastalıkları
- Adrenokortikal yetersizlik

Ş açlık: periferik yağ dokusunda yağ asitleri -fetal sirkülasyonda yağ asiti

AST/ALT oranı: 2-10x (AST>ALT) ,  
ALT geçmez, Hipertroidi birlikteliği  
belirgin ? Amilaz artabilir:

iyalı

spesifik değişiklikler  
endokrin değişiklikler

metabolizasyon ve steatoz

# Hiperemezis Gravidarum (HG)

## Endokrin faktörlerin etkili olduğu

- Artmış HCG,
- Geçici tirotoksikoz,
- Östrojen,
- Plasental serum belirteçleri
- prolaktin

Risk Faktörleri: 20 yaşın altı gebelik, diabetes mellitus, Helicobacter pylori enfeksiyonu, motilite, Hipertiroidizm, depresyon, Molar gebelik, Malt kullanımı..

Annede heterozigot yağ asitleri metabolizması: mitokondrial yağ asitleri metabolizmasında azalma

## HG komplikasyonları

### Maternal Komplikasyon

- Wernike ensefalopatisi
- Özofageal rüptür
- Hipovolemi – ABY
- Retinal hemoraji
- Pankreatit

### Fetal Komplikasyon

- Konjenital anomalilerde hafif bir artış (inmemiş testis, kalça displazisi)
- Düşük doğum tartısı
- Uzun hospitalizasyon süresi

periferik yağ dokusunda yağ asitleri dolaşımında yağ asidi

: 2-10x (AST>ALT) ,  
geçmez, Hipertroidi birlikteliği  
elirgin ?Amilaz artabilir:

alı

fik değişiklikler  
krotik değişiklikler

olizasyon ve steatoz



# Hiperemezis Gravidarum (HG)

## HG Tedavi

### Endokrin faktörlerin etkili olduğu

- Artmış HCG,
- Geçici tirotoksikoz,
- Östrojen,
- Plasental serum belirteçleri
- prolaktin

Risk Faktörleri: 20 yaşın altı gebelik, diyabet mellitus, Helicobacter pylori enfeksiyonu, motilite, Hipertiroidizm, (depresyon) , Molar gebelik, Maternal ilaç kullanımı..

Annede heterozigot yağ asitleri metabolizması bulunması: mitokondrial yağ asidi oksidasyon kapasitesinde azalma

- Karbonhidrat oranı yüksek, yağ oranı düşük gıdalar: sık aralıklı-küçük porsiyonlar
- Akupunktur
- Zencefil: teratojenik değil, 1gr/gün emniyetli
- İV sıvı, Pridoksin, tiamin ve folat replasmanı
- Antiemetik tedavi
- Düşük molekül ağırlıklı heparin ile proflaksi
- Nazojejunal enteral veya total parenteral beslenme

Şişlik: periferik yağ dokusunda yağ asidi -fetal sirkülasyonda yağ asidi

AST: 2-10x (AST>ALT) ,  
ALT geçmez, Hipertroidi birlikteliği  
belirgin ?Amilaz artabilir:

iyalı

spesifik değişiklikler  
ekrotik değişiklikler

uolizasyon ve steatoz

# HELLP Sendromu

- **H**emolysis, **e**levated **l**iver enzymes, and **l**ow **p**latelets

Tanı kriterleri:

- H: Hemoliz: Anormal smear (mikroanjiopati), LDH > 600 U/L, indirekt Bilirubin ↑
- EL: AST > 70 U/L, (AST/ALT artışı 10-20 kat)
- LP: Platelet < 150.000
  - Class 1: < 50 000
  - Class 2: 50-99 000
  - Class 3: 100-149 000
- Olguların %85'de preeklampsi kriterleri mevcuttur
- Hemolize bağlı şistosit, artmış LDH ve bilirubin düzeyi ve azalmış haptoglobin mevcuttur

# HELLP Sendromu

- Şiddetli preeklampsili olguların %2-12'sinde HELLP sendromu görülebilir
- Eklampsili hastalarda gebeliğin  $\approx$  32.haftasında görülür (23-40.haftalar)

Geç başlangıçlı : HELLP %25 olgu -  
Postpartum 2-7. gün - Preeklampitik gebeler

| HELLP sınıfı | Tennessee Sınıflaması                                        | Mississippi Sınıflaması                                                         |
|--------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 1            | PLT < 100 bin/L<br>AST $\geq$ 70 IU/L<br>LDH $\geq$ 600 IU/L | PLT < 50 bin/L<br>AST veya ALT $\geq$ 70 IU/L<br>LDH $\geq$ 600 IU/L            |
| 2            |                                                              | PLT $\geq$ 100 <150 bin/L<br>AST veya ALT $\geq$ 70 IU/L<br>LDH $\geq$ 600 IU/L |
| 3            |                                                              | PLT $\geq$ 100 <150 bin/L<br>AST veya ALT $\geq$ 40 IU/L<br>LDH $\geq$ 600 IU/L |

# Patogenez;

- Platelet aktivasyonunda değişiklik,
- Proinflamatuvar sitokinlerde artış,
- Vasküler endotelyal hasar ile segmental vazospazm,
- LCHD (long chain 3 hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase) defekt



- MAHA + Endotel hasarı - İntravasküler fibrin birikimi
- PLT aktivasyonu ve tüketimi
- İntraparankimal hemoraji ve nekroz
- Artmış sinüzoidal basınç
- Subkapsüler hematoma

# HELLP Sendromu

## **Semptomlar;**

- Bulantı-kusma, baş ağrısı, sağ üst kadranda ve epigastrik ağrı
- Diastolik KB genellikle 110 mmHg'nin üzerinde

## **Laboratuvar ;**

- DİK bulguları: Düşük PLT, düşük fibrinojen, yükselmiş fibrin yıkım ürünleri ve uzamış PT
- İntravasküler hemolize ait bulgular
- Transaminazlarda orta derecede artma
- Anne için mortalite %1-3, perinatal mortalite %7-22

# HELLP Sendromu Tedavi :

## A. Doğum

- > 34 haftalık ise doğum
- < 34 haftalık ise steroid başla, 48 saat sonra doğum

## B. Destek tedavisi

- Antihipertansifler
- Antikoagülan tedavi

# HELLP Sendromu

- Rekürrens % 4-19, HELLP sendromu geçiren gebeler sonraki gebelikleri için;
- Pre-eklamsi, rekürren HELLP, prematurite, intrauterine gelişme geriliği, abruptio plasenta riskine sahiptir, böbrek fonksiyonları üzerine uzun dönem olumsuz etkisi yoktur
- **Maternal:** DIC, Abrupsiyo plasenta, Akut böbrek yetmezliği , Pulmoner ödem, Subkapsüler hematoma , Retinal dekolman, **Mortalite: %1-3.5**
- **Fetal:** Prematüre doğum, intrauterin gelişme geriliği , **Perinatal ölüm:%7-22**

# Gebeliğin intrahepatik kolestazi (GIK)

- Gebeliğe bağlı en sık görülen karaciğer hastalığı  
Obstet Gynecol. 2017 Jan;129(1):236
- İnsidans <%1-%27.6
- Coğrafi farklılıklar: Güney Asya, Güney Amerika ve İskandinav ülkelerinde sık (genetik ve çevresel etkiler)
- Amerika (%0.3-5.6[Hispanikler]), Avrupa (%0.5-1.5), Hindistan-Pakistan (%1.2-1.5), Şili Araucan yerlileri (%27.6)
- Maternal sonuçlar sıklıkla iyi
- Fetal sonuçlar nadiren de olsa kötü olabiliyor



# Gebeliğin İntrahepatik Kolestaz

- %60-70 oranında tekrarlayabilir
- Tipik olarak geç 2. trimester ya da 3.trimester
- Gebeliğin 25. haftasından sonra başlar
- Avuç içi ve ayak tabanından başlayan kaşıntı tüm vücuda yayılır
  - Kaşıntı geceleri şiddetlenir
- Kaşıntı laboratuvar bulgularından önce görülür
- Sarılık nadirdir

# Gebeliğin İntrahepatik Kolestaz

- Aminotransferaz düzeyi normalin 20 katına kadar artabilir
- Serum safra asiti artışı tanı koydurur ( $>10\mu\text{mol/L}$ )
  - Serum safra asiti  $>40\mu\text{mol/L}$  olduğunda fetal komplikasyon oranı artar
- Üstbatın ultrasonografi normaldir
- Kaşıntı doğumdan sonraki 48 saat içinde düzelir

# Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı

## **Epidemiyoloji**

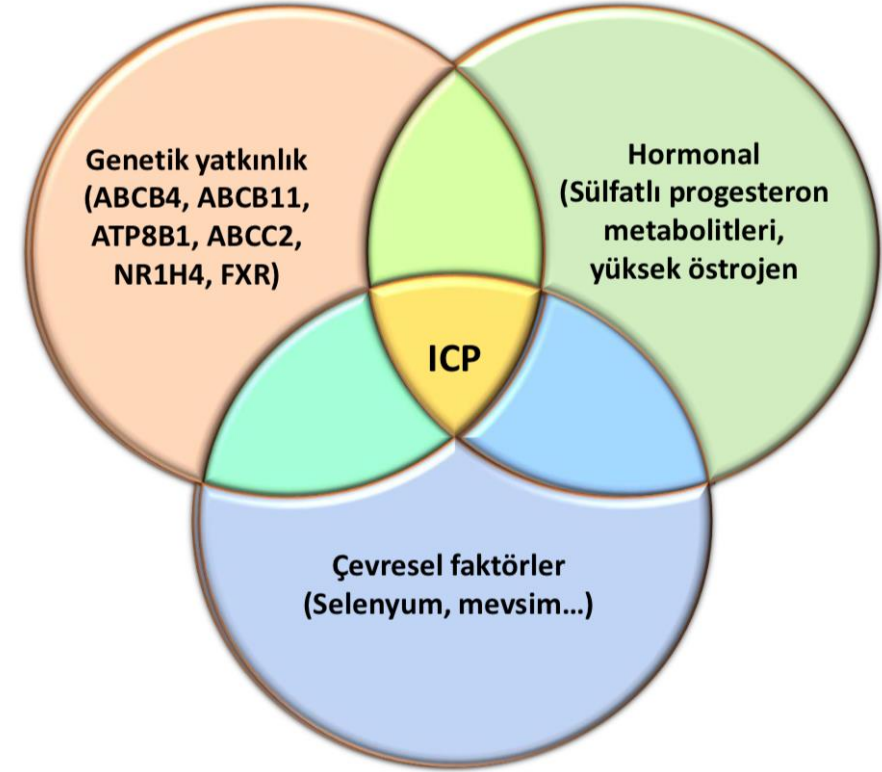
- Mevsimsel varyasyon: Bazı ülkelerde kış aylarında daha sık (İsveç, Finlandiya, Şili)
- Çoğul gebeliklerde daha sık
- Kronik hepatit C
- Gebelik kolestazı öyküsü
- GİK aile öyküsü
- İleri anne yaşı

## **Risk Faktörleri**

- Çoğul gebelik
- Gebelik kolestazı öyküsü
- >35 yaş gebelikler
- Ailede 40 yaş altında kolelitiyazis öyküsü
- İVF sonrası gebelik
- Kış mevsimi
- Kolelitiyazis öyküsü
- Hepatit C varlığı
- Etnisite

# Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi Patogenezi: Multifaktöryel

- *Genetik olarak yatkın kişilerde safra kanallarında taşıyıcı proteinlerde bozukluk? gebelikte fizyolojik olarak artan safra metabolitlerinin taşınmasında aksama*
- *Çevresel faktörler: Mevsimsel farklılık, Coğrafi farklılık, Düşük selenyum düzeyi, Düşük Vitamin D*



# Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı Klinik:

- Generalize(sıklıkla) pruritus
- Avuç içleri ve ayak tabanında başlar ve şiddetlidir
- Geceleri daha şiddetli
- Uykusuzluk ve buna bağlı yorgunluk
- İştah azalması, steatore
- Pruritus 2. trimester sonunda ya da 3. trimesterde
- Geçici olarak Over hiperstimulasyon sonrası
- Fizik muayenede kaşıntı izleri(kızarıklık olmaksızın), Kaşıntı sonucunda eksskoriasyon
- Sarılık %14-25 hastada Kaşıntıdan 1-4 hafta sonra gelişir

# Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı

## Laboratuvar;

- Total safra asitlerinde artış ( $\geq 10$  micromol/L) ( $> 90\%$ , ilk ve tek laboratuvar bulgu olabilir )
- Serum aminotransferazları( $60\%$  olguda): ( $1,5-2 \dots > 1000$  U/L (viral hepatit ayrımı!) )
- Alkalın fosfataz: plasental izoenzim, spesifik değil
- Total ve direk bilirubin:  $25\%$  olguda yükselir, total bilirubin nadiren  $> 6$  mg/dL
- GGT: normal ya da hafif yükselmiş
- Protrombin zamanı normal, steatorrhea sonucu K vitamini malabsorpsiyonuna bağlı uzayabilir
- Cholic/Chenodeoxycholic acid oranı yükselir
- Safra asitlerine göre tanısal üstünlüğü yok
- Ultrasonografi: Bilier kanallar dilate değil, hepatik parenkim normal
- **Patoloji:**
  - Histopatoloji inflamasyonsuz kolestaz bulguları
  - Hepatositlerde safra tıkaçları
  - Zone 3 te kanalikuller baskın
  - Portal traktlar etkilenmemiş
  - Tanı için biyopsi gereksiz!
  - Histopatoloji nadiren mümkün

# Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı

## **Evreleme;**

- Hafif = Bilirubin 0.58-2.28mg/dl
- Şiddetli = Bilirubin  $\geq 2.34$  mg/dl

## **Ayırıcı tanı;**

- Viral hepatitler... Prodromal semptomlar: Kaşıntı nadir, Transaminazlar  $\uparrow\uparrow\uparrow$ , Serolojik testlerle ajan gösterilebilir ,
- Biliyer kolik, kolesistit, Karın ağrısı Ateş, lökositoz... Safra taşları , USG
- PBC AMA pozitifliği **Doğumdan sonra da hastalık devam eder**

# Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı Tedavi;

## **UDKA: 10-15 mg/kg/gün**

- Endojen safra asiti salınımını azaltır
- Kolanjiyositler üzerinde sitoprotektif etkili
- Hepatositleri safra asitlerinin neden olduğu apoptozdan korur
- Trofoblastlardaki maternal- plasental safra asiti transportunu düzeltir

## **Kolestiramin: Kolestiramin: 8-16 g/gün :**

Safra asitlerinin enterohepatik sirkülasyonunu bozar. Kaşıntıyı giderir, semptomatik düzelme , Steatore ve Vit-K eksikliği! Fetal sonuçlara etkisiz!..

**Deksametazon :** Fetal adrenal glandlardan dehidroepiandrosteron salınımını azaltarak, plasental östrojen sentezinin inhibisyonu , Fetal akciğer gelişimini , Kaşıntı ve transaminazlar üzerine etkisi yok, Bilirubin ve Safra asid düzeylerindeki azaltıcı etkisi UDKA'dan az



# Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı Tedavi;

- Doğum
- Hafif hastalığı olanlar 37.haftada
- Sarılığı olan olgular 36.haftada
- Eğer fetal distres saptanırsa hemen
- Annede baş edilemeyen kaşıntı söz konusu ise erken DOĞUM ÖNERİLİR

# Prognoz

## Maternal:

- **Mortalite:0**
- Kc üzerine uzun dönem olumsuz etki oluşturmaz
- Safra taşı sıklığı artmış
- OK'lerle presipite olabilir
- Postpartum kanama: nadir
- Olguların 2/3'ü bir sonraki gebelikte tekrarlar

## Fetal:

- Prematüre (Kolik asit artışı oksitosin reseptör ekspresyonunu arttırır)
- Asfiksi
- Mekonyumla boyalı amniyon (Kolik asit artışı kolon motilitesini arttırır)
- Ölü doğum, perinatal mortalitede artma (%0.4-1.4) (Kolik asit artışı sonucu aritmi ve koriyonik venlerde vazokonstrüksiyon )
- Konjenital anormallik oluşturmaz

Pr

## Sonuç

- Gebelik kolestazı bir dışlama tanısı
- Maternal sonuçlar iyi
- Fetal sonuç kötü olabilir
- Genetik predispozisyon
- UDCA tedavide ilk seçenek

37. Haftada gebeliğin sonlandırılma kararı

- Maternal ve fetal kazançlar, potansiyel prematürite ile ilişkili morbidite değerlendirilerek yapılmalı
- Her hasta bireyselleştirilerek karar verilmeli

# Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğer Hastalığı (GAYKH)

- 26.hafta-postpartum (genelde >32.hafta) dönemde görülür Her 1000 gebede 1 oranında görülür
- Erkek bebek,ilk gebelik, ikiz veya daha fazla gebelikte daha sık ,

## **Patofizyoloji :**

- Reye's sendromuna benzer mikroveziküler steatoz
- Yağ asidi metabolizmasını etkileyen genetik mutasyonlar (long-chain3-hydroxyacylCoA dehidrogenaz eksikliği) Sonuç: maternal hepatosit stresi ve mitokondriyal disfonksiyon
- Sonuçta ATP üretiminde azalma ve kc hücre yetmezliği

## **Tetiği çeken faktörler;**

- $\beta$ -oksidasyon veya oksidatif fosforilasyonu bozan ilaçlar (aspirin ve NSAİİ gibi)
- İnflamatuvar sitokinler

# Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri

## Semptomlar

- Asemptomatik – Fulminan karaciğer yetmezliği
- Hastaların yaklaşık %50'sinde preeklampsi vardır
- Ateş, baş ağrısı, halsizlik, bulantı-kusma
- Epigastrium ve sağ üst kadranda ağrısı
- Sarılık, oligüri, üremi, hepatik ensefalopati
- Gastrointestinal kanama

FM: Hipertansiyon, ödem ve proteinüri

# Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri

## Laboratuvar

- Lökositoz, normal veya azalmış trombositler, normokrom, normositik anemi,
- Transaminazlar 1-5 kat artmıştır, Bilirubinler hastalığın ilerlemesi ile artar, Alkalen fosfataz ↑
- Glikoz ↓, ürik asit ve amonyak ↑
- Koagülopati PT / PTT normal veya artmış (DİK ile birlikte veya olmadan)
- Metabolik asidoz
- Böbrek disfonksiyonu, oligurik böbrek yetmezliği

# Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri Tanı Kriterleri

## Swansea Diagnostik Kriterleri

**Swansea criteria:**Başka neden yokluğunda aşağıdakilerden 6 veya daha fazlasının olması

- Bulantı – Kusma
- Karın ağrısı
- Polidipsi/Poliüri
- Ensefelopati
- Bilirubin yüksekliği ( $>0.8$  mg/dl)
- Hipoglisemi ( $<72$  mg/dl)
- Hiperürisemi ( $>5.7$  mg/dl)
- Lökositoz ( $>11000/mm^3$ )
- USG'de parlak kc/asit
- Yüksek AST, ALT ( $>42$  IU/L)
- Hiperamonyemi ( $>85$   $\mu$ g/dl)
- Kreatinin yüksekliği ( $>1.7$  mg/dl)
- Koagülopati (PT $>14$ sn, aPTT $>34$  sn)
- Kc biyosisinde mikroveziküler yağlanma

# Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri

## **Ayırıcı tanı:**

- Akut viral hepatit (fulminant form)...
- Pre-eklamsi, lökositoz, mikroanjiopatik hemoliz, DİK
- Gebeliğin akut yağlı kc
- Progressif olarak transaminazlarda artma fulminanthepatit
- Alkolik hepatit ...
- Kolesistit, kolanjit ve pankreatit ...

## **Kesin tanı:** histolojik

- Mikroveziküler yağ infiltrasyonu (özellikle Zone 3'te), hafif portal inflamasyon ve kolestaz
- Bazen histolojik yapı viral hepatitler ve preeklampsi ile karışabilir
- Klinik ve lab.testleri  
Görüntüleme (USG, CT- yağ infiltrasyonu)



# Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri Prognoz

- Mortalite: Maternal: % 5-26 , Fetüs: % 9-32
- Morbidite : Maternal = 0 , Fetüs: LCHAD eksikliği, hipoglisemi, hipotoni, çizgili ve kalp kası disfonksiyonu, gelişme geriliği ve ani ex
- Gebeliğin akut yağlı karaciğeri tekrarlama olasılığı % 20- 70

# Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri Tedavi

- Gebeliğin yağlı kc'inde tedavi hastalığın tanımlandığı andaki evresine bağlı
- Primer tedavisi acil doğum. Genellikle postpartum 2-3. günde kc enzimleri ve ensefalopati düzelir
- Herhangi bir yetmezlik bulgusunun olmadığı, kan koagülasyonun normal veya normale yakın olduğu evrede tanı koymak zor, bu evrede kc biyopsisi yapılır, tanı doğrulanırsa GEBELİK SONLANDIRILIR
- Taze donmuş plazma ve trombosit infüzyonu...
- Erken doğum...
- Kc fonksiyonu doğumdan hemen sonra hızlı bir şekilde düzelir
- Terme yakın olanlarda vaginal yol veya Sx ile doğum
- Kc Tx

# Gebelik sırasında gelişen karaciğer hastalıkları

- Akut viral hepatit
- Budd-Chiari sendromu
- Kolelithiazis
- İlaç ilişkili hepatotoksisite
- Karaciğer tümörleri

# Akut Viral Hepatitler

- Gebelikte sarılığa neden olan en sık kc hastalığa akut viral hepatitler
- Gebelik akut viral hepatitlere hassasiyeti artırmaz
- Viral hepatitin seyri ve sonuçları gebelikle değişmez
- Yetersiz beslenme prognozu ağırlaştırabilir
- Klinik özellikleri ve karaciğer laboratuvar testleri gebe olmayanlara göre farklı değil
- Hepatitin fetüs üzerine olan etkileri değişik (abortus-prematüre doğum)
- Konjenital anormalliğe yol açmaz
- Gebelikte viral hepatitin tedavisi gebe olmayanlarda yapıldığı gibi
- Fulminan hepatik yetmezlik geliştiğinde KcTx

# Hepatit B Virüsü

- HBV taşıyıcılarında gebelik iyi tolere edilir
- Gebelik esnasında veya postpartum dönemde HBV reaktivasyonu nadir
- HBV'nin intrauterin geçişi nadirdir
- 1. ve 2. trimestirde akut B tipi hepatite sahip kadınlar nadiren hastalığı çocuklarına geçirirler (%0-10)
- 3. trimestirde enfeksiyon olduğunda geçiş %60-70 civarında olur
- Amniyosentez ile geçiş düşüktür (<%4)
- Eğer profilaksi yapılmazsa ve anne HBeAg(+) ise vertikal geçiş riski %90'dır
- Geçiş en sık doğumda olur

# Akut Hepatit B

- Akut enfeksiyon artmış maternal, fetal mortalite ve teratojinite nedeni değildir
- Tedavi destek tedavisidir
  - Karaciğer yetmezliğinde antiviraller kullanılabilir
- Perinatal geçişe dikkat edilmeli
  - Doğumda sırasında annede HbsAg (+) veya serumda HBV DNA tespit edilirse bebeğe aşı yanında hepatit B immunglobulin yapılmalıdır

## **Hepatit A Virüsü**

- Bebeğe geçiş gösterilememiştir (maternal enfeksiyon 3.trimestir ve doğum da olsa bile) Seyri gebe olmayanlarla aynıdır
- Tedavi
  - İstirahat
  - Dengeli diet
- Ağır olgularda erken doğum sıklığı artabilir
- Perinatal geçiş gösterilmemiştir
- Gebelik için risk yaratmaz

## **Hepatit C Virüsü**

- Anneden bebeğe geçebilir (%0-10)
- Geçişte maternal viremi önemli (HCV RNA pozitifliği)
- Bebeğe anneden geçen anti-HCV kaybolduysa viremi aralıklarla devam eder

# Hepatit E Virüsü

- Özellikle son trimesterde gelişirse anne için mortal olabilir-%15-25
- Tanıda endemik bölgelere seyahat sorgulanmalı
- Perinatal geçiş ve kronik taşıyıcılık?
- Erken doğum ve abortus yapabilir. Mortalitesi %10-40



# İlaç Nedenli Hepatit

- Kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır
  - Metildopa
- Bitkisel ürün kullanıp kullanmadığı araştırılmalı

# Budd-Chiari Sendromu (BCS)

- Gebelik veya postpartum Budd-Chiari sendromuna yol açabilen hepatik venöz trombozis görülebilir
- Gebelik , artan serum östradiol seviyeleri, prokoagülan faktörlerde bir artışa ve antikoagülan faktörlerde bir azalmaya neden olur.
- Gebelik bir risk faktörü olmasına rağmen, BCS genellikle protein S eksikliği (gebelikte BCS için en yaygın olanı) ve faktör V Leiden mutasyonu gibi diğer trombotik risk faktörlerinin varlığında ortaya çıkar. Diğer trombotik hastalıkları ekarte etmek için BCS teşhisi konan gebelerde kapsamlı bir araştırma yapılmalıdır.
- Oral antikoagülanlar kontraindike olduğundan tedavi genellikle düşük moleküler ağırlıklı heparinle yapılır. Ciddi BCS vakalarında invazif tedavi metodları TİPS, trombolitik tedavi ve perkutan transluminal anjioplasti düşünülmelidir.

# Safra Taşları

- Gebelerin %10-31'inde safra çamuru, %2-3'ünde ise safra kesesi taşı gelişir
- Safra çamuru ve safra taşları doğum sayısı ile orantılıdır; %18 multipar kadınlarda %8 nullipar kadınlarda
- Safra taşı olan gebelerin %28'inde bilier ağrı görülebilir
- Safra çamuru olanların %60-90'ı, taşı olanların %20-30'u postpartum ilk yılda düzelir, kalan grupta ise ilerleyen yıllarda bilier problemler gelişir

# Safra Taşları

- Safra çamuru ve taşlar için etyolojisi multifaktöryeldir:
- Östrojen düzeylerinde artma (özellikle de 2-3.trimestirlerde) kolesterol sekresyonunda artışa ve safranin kolesterol ile süpersatüre olmasına, o da safra çamuru ve safra kesesi taşı oluşumuna yol açar
- Progesteron düzeylerinde artma safra kesesi motilitesinde azalmaya neden olur
- Açlık ve postprandiyal safra kesesi volümünde artma ,Safra kesesi boşalma zamanında azalma

# Safra Taşları

## **Gebelik öncesi risk faktörleri:**

- VKİ fazla olan
- Yüksek leptin düzeyleri
- Düşük HDL düzeyleri
- İnsulin rezistansı

## **Klinik prezentasyon:**

- Bilier kolik
- Safra taşı pankreatiti
- Akut kolesistit
- Sırta, omuza ve böğür bölgesine yayılan sağ üst kadran ağrısı
- Bulantı-kusma
- İştahsızlık
- Yağlı gıdalara entolerans
- Hafif ateş

# Safra Taşları

## Tıbbi tedavi:

- **Başlangıçta konservatif tedavi önerilir (özellikle de 1. ve 3.trimestirde)**
- Cerrahi yaklaşım abortus ve prematüre doğuma neden olabilir
- Tıbbi tedavi; İV sıvı ve elektrolit tedavisi, barsakların istirahati, ağrı tedavisi ve geniş spektrumlu antibiyotikler

## Cerrahi tedavi

- Tekrarlayan bilier ağrı ve komplikasyon gelişen (akut kolesistit gibi) gebeler cerrahi olarak tedavi edilmelidir
- **Cerrahi tedavi:İkinci trimestirde laparoskopik kolesistektomi tercih edilir (2.trimestirde semptomatik olan tüm hastalar)**
- ERCP çok dikkatli bir şekilde gerekli (çok az miktarda radyasyona maruziyet yapmak suretiyle) olgularda yapılabilir Koledokolitiazis düşünülüyorsa fetüs korunarak ERCP yapılabilir

# Gebelik öncesinde var olan karaciğer hastalıkları

- Kronik viral hepatit
- Otoimmün hepatit
- Siroz – portal hipertansiyon
- Wilson hastalığı

# Gebe Kalmaları Zor

- Ciddi kronik karaciğer hastalarının gebe kalmaları zor
  - İleri yaşlarda olmaları
  - Çoğunun anovulatuvar olması
- Daha az ciddi karaciğer hastalıklarında gebelik mümkündür
  - Kronik viral hepatit



# Kronik Hafif hepatit olanlar

- Genellikle normal menstrual siklusa sahiptirler,
- Normal fertiliteye sahiptirler,
- Gebelik için herhangi bir risk taşımazlar

# Siroz

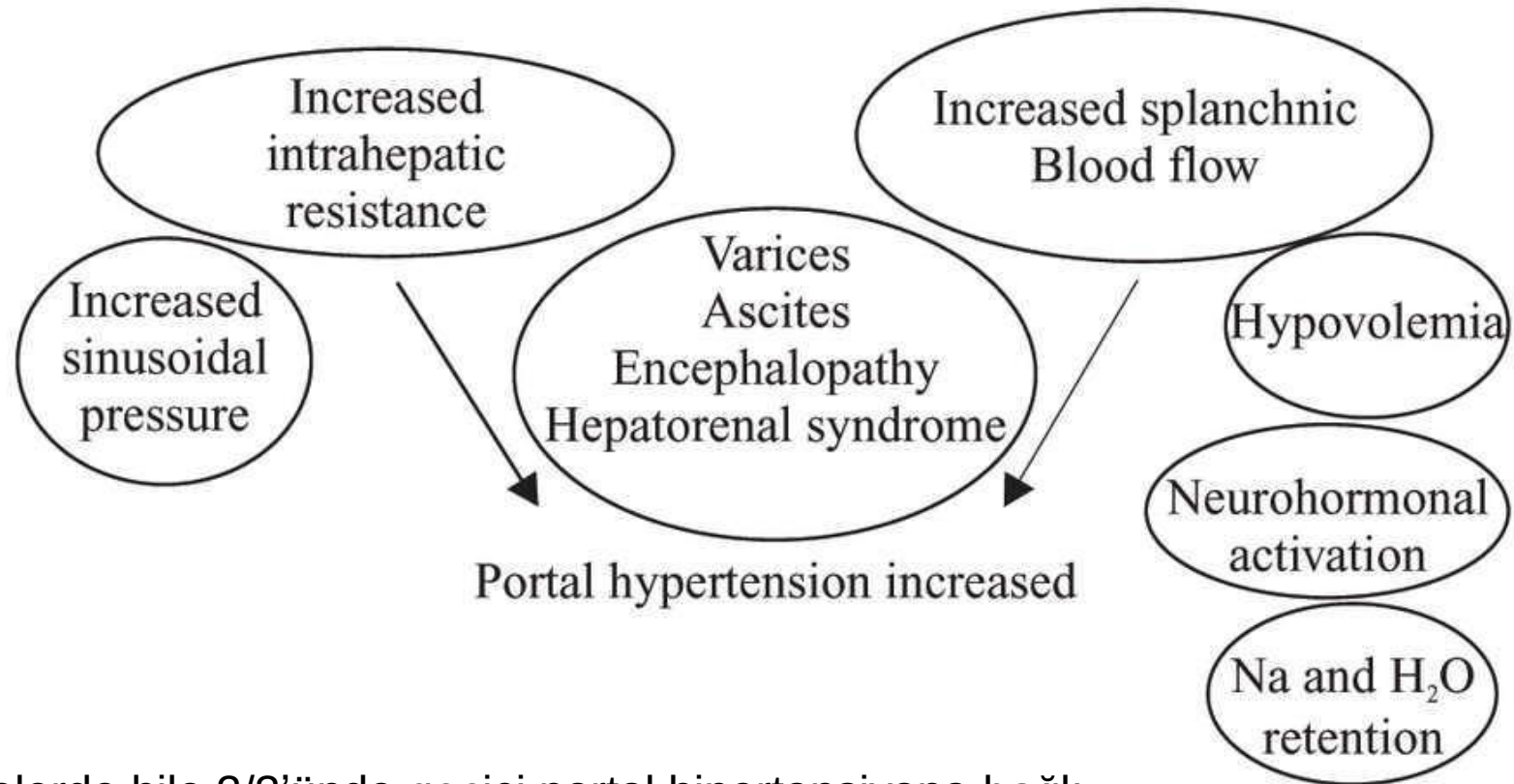
- İleri yaşta olmaları, Amenore veya anovulatuvar siklusa sahip olmaları nedeniyle nadiren gebe kalırlar
- Gebelik, inaktif kc hast. veya kc fonksiyonları iyi olanlarda oluşur
- Kriptojenik siroz veya otoimmün hepatiti olanlarda gebelik daha sık
- Spontan abortus daha sık değil (sirozu olmayanlara göre)
- Prematüre doğum sirotik hastaların 1/5'inde görülür
- Dekompansasyon olduğunda (sarılık, asit...) prematüre riski artar
- Postpartum kanama porto-sistemik şanti olanların 3/4'ünde görülür
- Doğum normal yolla denenmeli, gerekirse ikinci dönem (aktif doğum dönemi) forcepsle kısaltılmalıdır

# Siroz

- Kompanse karaciğer sirozunun gebelik üzerine herhangi bir negatif etkisi yok
- Dekompanse karaciğer sirozunda ise komplikasyon riski artmış .Bunlar; varis kanaması, ensefalopati, SBP, splenik arter anevrizma rüptürü, postpartum kanama
- Gebelik öncesi endoskopik varis kontrolü yapılmalıdır
- Gerekirse 2.trimestirde band tedavisi yapılabilir, Beta-bloker profilaksisi yapılabilir
- Eğer yeni varis kanaması geçirmiş ve karaciğer fonksiyonları kritik ise gebe kalmamalıdır
- Prognoz: Anne mortalite %4-18, perinatal mortalite %11-20, ölü doğum (düşük) %15-40

## Portal Hypertension pathophysiology

$$\text{Portal Pressure} = \text{Resistance} \times \text{Blood flow}$$



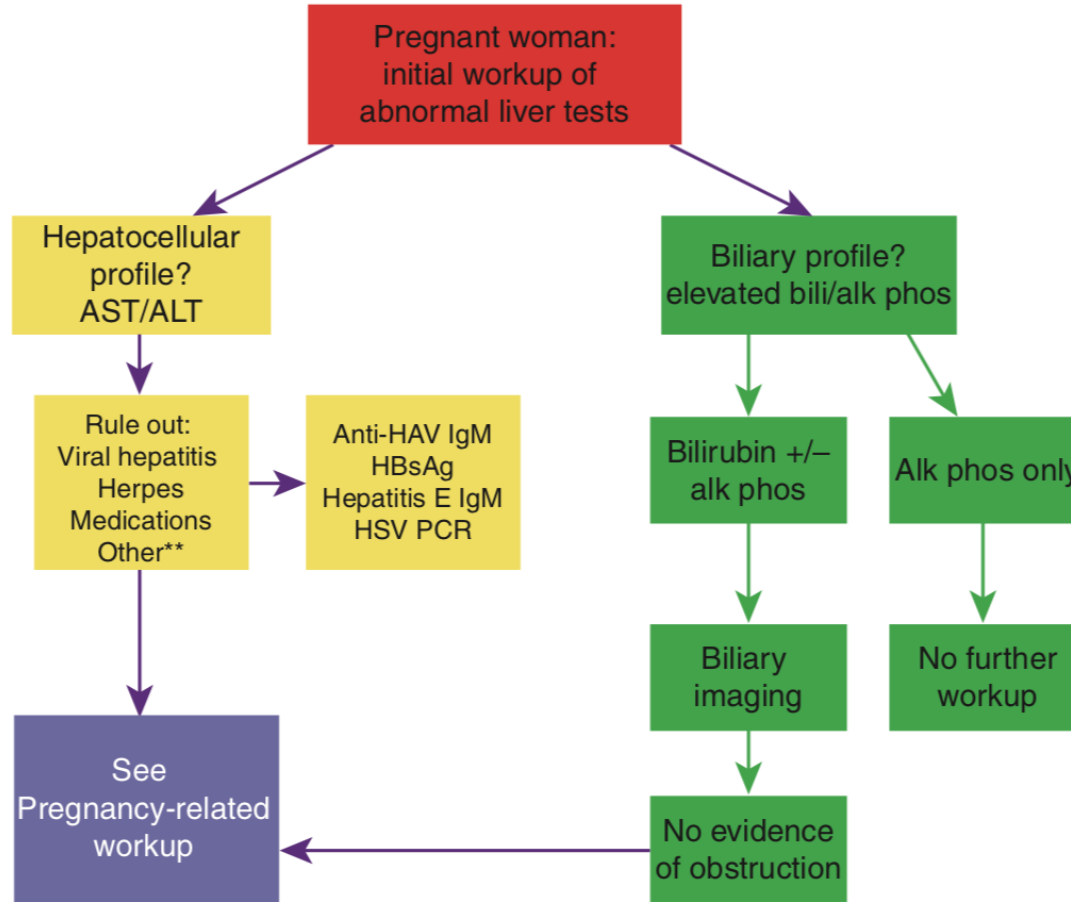
Sağlıklı gebelerde bile 2/3'ünde geçici portal hipertansiyona bağlı özofagus varisi gelişebilir.

# Siroz ve Portal Hipertansiyon

- Gebelikte artan kan volümü portal hipertansiyonu kötüleştirebilir
  - Gebe kalmadan önce endoskopi ile varis varlığı araştırılmalıdır
  - Gebelik öncesi endoskopisi olmayanlara ikinci trimesterde endoskopi yapılabilir
  - Varis kanaması sirozlu gebelerde %38, varis olduğu bilinenlerde %78 oranında görülür

# Ekstrahepatik Portal Hipertansiyon

- Spontan abortus riski artmamış, prematüre doğum ve perinatal mortalite riski artar
- Yaşayan çocuklar normaldir
- Akut Gİ kanama en fazla görülen komplikasyonu oluşturur (%50)
- Sirozlu hastaların aksine buradaki kanama nadiren fataldir, tedavisi konservatiftir
- Postpartum kanama sık değil
- Doğum sirozlu hastalardaki gibi



## Sonuç:

- Gebelik sırasında karaciğer hastalığının yönetimi çok karmaşık ve zordur.
- Doğru tedavi için, altta yatan etiyolojiyi belirlemek önemlidir.
- Gebelik sırasında birçok karaciğer hastalığı bulguları karışması göz önüne alındığında maternal – fetal mortalite ve morbidite riskini azaltmak için geniş bir ayırıcı tanı ve derinlemesine değerlendirme gereklidir.



“Eğer daha uzağı görebiliyorsam bu, benden önceki devlerin omuzlarında durduğum içindir...”

*Isaac Newton*

*Teşekkürler*