

Gebelikte karaciğer, safra kesesi ve pankreas hastalıkları

Liver, biliary system and pancreas disorders in pregnancy

Dr. Abdurrahman Kadayıfçı¹, Dr. Bülent Sivri²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilimdalı, Gastroenteroloji Ünitesi, Ankara

ÖZET: Karaciğer, biliyer sistem ve pankreas hastalıkları gebelikte nadir olmayan hastalıklardır ve bazı vakalarda gebeliğin gidişini ve sonuçlanmasını olumsuz yönde etkileyebilirler. Bu hastalıkların ilk grubu sadece gebelikte görülen veya gebeliğin oluşturduğu hastalıklardır. Bunlar arasında gebeliğin intrahepatik kolestazi, akut yağlı karaciğer ve HELLP sendromunun (hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombositopeni) klinik özellikleri oldukça önemlidir ve yoğun bir tedaviyi gerektirebilir. İkinci grup hastalıklar ise altta yatan ve gebelik sırasında aktive olan veya ilk defa gebelik sırasında ortaya çıkan viral hepatit, kronik aktif hepatit, siroz, koleslitiazis ve koledokolitiazis gibi karaciğer ve biliyer hastalıklardan oluşmaktadır. Bununla beraber, bu hastalıklardan bazıları gebelik sırasında fulminant karaciğer yetmezliği veya son-dönem karaciğer hastalığına ilerleme eğilimindedir. Koleslitiazis ve Budd-Chiari sendromu hamilelerde daha sık görülen hastalıklardır. Çoğu hekimin gebelikte karşılaşılan bu hastalıklar ve tedavisi ile ilgili tecrübeleri sınırlıdır ve farklı disiplinler arasında yakın bir işbirliği gerekir. Bu makalede gebelik sırasında görülebilen karaciğer, biliyer sistem ve pankreas hastalıkları ile ilgili genel bilgiler ve pratik tedavi yaklaşımları gözden geçirilmektedir.

Anahtar Kelimeler : Gebelik, karaciğer, biliyer sistem, pankreas, hastalık

NORMAL GEBELİK VE KARACİĞER

Gebeliğin özellikle son trimesterinde karaciğer, büyüyen uterusu bağlı olarak yukarıya ve arkaya doğru yer değiştirir ve gebelik sırasında karaciğer normalde palpe edilemez. Karaciğer büyüklüğü ve hepatik kan akımı normal sınırlar içerisinde. Palmar eritem ve spider nevi gebelikte sık olarak görülebilir ve bu nedenle de mutlaka kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili oldukları düşünülmemelidir. İlaçların ve çeşitli metabolitlerinin karaciğerde metabolizma ve ekskresyonlarında önemli bir değişiklik gözlenmez. Serum biyokimyasal parametrelerinden alkalen fosfataz (ALP), kolesterol, α 1- ve α 2-globulin düzeylerinde son trimesterde orta derece yükselme görülebilir. ALP yüksekliği plazenta kay-

SUMMARY: The liver, biliary system and pancreatic disorders in pregnancy are not seen rarely and may adversely affect maternal and fetal outcome in some cases. The first group of these includes maternal diseases unique to pregnancy and caused by it. Among these, intra hepatic cholestasis of pregnancy, acute fatty liver of pregnancy and HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver test, and low platelets) have extremely important clinical features and may require aggressive management to improve recovery from these disorders. The second group is comprised of preexisting or coincidental liver and biliary problems such as viral infections, chronic active hepatitis, liver cirrhosis and cholelithiasis-choledocholithiasis. Therefore, some of these conditions are more likely to be exacerbated in pregnant women and are more likely to lead fulminant hepatic failure or end-stage liver problems. Cholelithiasis and Budd-Chiari syndrome are also more prevalent in pregnant women. The experience of the individual physicians in managing these disorders during pregnancy is likely to be limited and requires a close cooperation of internist, gastroenterologist and obstetrician. This paper focuses on general information and practical management of liver, biliary system and pancreatic disorders encountered during pregnancy.

Key words : Pregnancy, liver, biliary system, pancreas, disorders.

naklıdır ve gama glutamil transferaz (GGT), bilirubin ve transaminaz düzeyleri normal sınırlardadır. Albumin düzeyi hafif olarak düşmüştür. Karaciğer iğne biyopsisi genellikle normal histolojik bulguları içerir, bazı vakalarda hafif yağlı değişim gözlenebilir (1).

GEBELİĞE ÖZGÜ KARACİĞER HASTALIKLARI

İNTRAHEPATİK KOLESTAZ:

Gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİHK); genellikle son trimesterde görülen, doğuma kadar devam eden ve doğumdan sonra kendiliğinden kaybolan, deride kaşıntı ve biyokimyasal incelemelerde kolestat bulgularıyla karakterize bir hastalıktır. Görül-

me sıklığı çeşitli bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Pek çok Avrupa ülkesinde, Kuzey Amerika ve Asya'da % 1-2 oranında bildirilirken, Bolivya'da % 9, Şili'de ise % 16 oranlarında görüldüğü rapor edilmiştir (2).

GIHK'nın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli klinik ve deneysel gözlemler, kadın seks hormonlarının (özellikle östrojen) hepatik safra oluşumu ve sekresyonu üzerindeki etkilerinin patogeneze rolü olabileceğini düşündürmektedir (3). Diğer taraftan spesifik östrojenik steroidlerin veya östrojen metabolitlerinin kolestazdan sorumlu olduğunu gösteren direk bir bulgu yoktur ve bu maddelerin hiçbirisi safra kanallıkları membranlarını ve/veya hepatosit hücre yapısını etkilememektedir. GIHK'da östrojenik bileşiklerin safra ile atılımının azalması ise kolestazın nedeni değil bir sonucu olabilir (3).

GIHK'nin patogenezi genetik faktörlerin rolü olabileceği çeşitli çalışmalarda öne sürülmüştür. Hastaların yaklaşık yarısında aile öyküsü vardır ve bunun HLA B8 ve HLA BW16 histokompatibilite antijenleri ile ilişkisi olabileceği bildirilmiştir (4). GIHK görülen kadınlarda, sonraki gebelikler sırasında % 60-70 tekrarlama riski vardır. GIHK'nin patogenezi muhtemelen multifaktöryeldir ve özellikle bazı etnik gruplarda görülen genetik ve karaciğerdeki metabolik faktörler, seks hormonlarının da etkisiyle hastalığın ortaya çıkmasına yol açmaktadır.

Hastaların % 80'inde gebeliğin 30. haftasından sonra, az bir kısmında ise 25. hafta ve nadiren de daha önceki dönemlerde yaygın bir kaşıntı başlar ve doğuma kadar şiddetlenerek devam eder. Bazı vakalarda kaşıntı geceleri daha fazla artar ve bu hastalarda uykusuzluk ve halsizlik gibi bulgular da vardır. Doğumdan sonraki birkaç gün içerisinde kaşıntı kaybolur. İştahsızlık, halsizlik, bulantı, epigastrik rahatsızlık, steatore ve koyu renkli idrar gibi şikayetler sık olarak görülebilir. Hastaların yaklaşık % 20'sinde kaşıntı başlangıcından 2-4 hafta sonra hafif bir sarılık görülür ve bu bulgu postpartum dönemde hemen kaybolur. Fizik muayenede hepatomegali, splenomegali ve diğer akut ya da kronik karaciğer hastalıklarında görülen muayene bulguları yoktur. Bu bulguların saptandığı hastalar altta yatan diğer karaciğer hastalıkları için araştırılmalıdır. Laboratuvar bulgularından özellikle aspartat aminotransferaz (AST) ve ALP hafif ve orta derecede artmıştır. Sarılığı olan hastalarda serum direkt bilirubini 5 mg/dl'ye kadar yükselebilir. Kolestazın en spesifik bulgusu, serum safra tuzu düzeylerinin normalin 100 katına kadar artış göstere-

bilmesidir (5). GIHK'da serum safra asiti profilinin ağırlıklı olarak primer safra asitlerinden oluştuğu gösterilmiştir (6). Serum kolesterol, fosfolipid ve trigliserid düzeyleri kontrol gruplarına göre daha yüksektir. Vitamin K eksikliğine bağlı olarak protrombin zamanı yükselebilir ve post-partum kanamanın en önemli nedenidir. Histopatolojik olarak, karaciğerde sadece asiner kolestaz görülmektedir. Elektron mikroskopik incelemelerde safra kanallıklarının mikrovillüslerinde değişiklikler gözlenir (3).

GIHK'nın tanısı esas olarak klinik bulgulara göre konulur. Laboratuvar bulguları tanıyı destekler. Ancak diğer hastaların ekarte edilmeleri önemlidir. Tanıdaki en önemli ancak geç kriterlerden birisi, tüm belirti ve bulguların doğumdan sonra kaybolması ve gebelik dışındaki dönemlerde herhangi bir bozukluğun bulunmamasıdır. Bununla beraber doğum sonrası semptom ve bulguların yaklaşık 10 ay kadar devam ettiği nadir vakalar da bildirilmiştir (7). İlk gebelikte özellikle viral hepatitlerin kolestatik fazı, biliyer obstrüksiyon, otoimmün kronik karaciğer hastalıkları, hepatotoksik ilaçlar ve bilirubin metabolizmasındaki konjenital bozukluklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. İyi alınmış bir öykü, fizik muayene, karaciğer fonksiyon testleri, viral hepatit markırları, abdominal ultrasonografi (USG), otoantikorlar ve gerekirse karaciğer biyopsisi ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

GIHK'nın asıl olumsuz etkisi fetus üzerindedir. Genel olarak bu hastalarda fetal distres, intraüterin ekzisus, düşük doğum ağırlığı ve prematür doğum riskinin arttığı bilinmektedir. Mekonyum aspirasyonu riskinin de bu grupta belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (8). GIHK'de esas tedavi, fetusu bu etkilerden korumak ve normal spontan bir doğum sağlamaktır. GIHK'nın spesifik bir tedavisi yoktur, ancak alınacak bazı önlemlerle anne ve bebeğe yararlı olmak mümkündür. Fetus özellikle 36 haftadan itibaren yakından izlenmeli, akciğer matüritesi takip edilmeli ve fetal distres durumunda doğum indüklenmelidir. Antenatal testlerin ve yakın izlemin perinatal riskleri azalttığı ve sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir (8).

Annede kaşıntının önlenmesi için kolestramin 20 gm/gün dozuna kadar kullanılabilir. Ancak kolestramin yağda eriyen vitaminleri bağlar ve bu hastalara maternal kanama riskini azaltmak üzere gebelik süresince ve doğumla birlikte vitamin K verilmelidir. Yine kolestramin alan annelerin bebeklerine de doğumdan hemen sonra intrakranial bir kanamayı önlemek için vitamin K tedavisi uygulanmalıdır (1). Ursodeoksikolik asit (UDA) diğer

kolestatik karaciğer hastalıklarında olduğu gibi toksik safra tuzlarının uzaklaştırılması ve kaşıntının azaltılması için oral olarak 15 mg/kg/gün dozunda kullanılabilir (9). Ancak UDA'nın GIHK'daki kullanımı ve sonuçları ile ilgili veriler henüz yeterli değildir. Kaşıntının azaltılması için fenobarbital, antihistaminikler, benzodiazepinler ve diğer minör trankilizanların kısmen yararlı olabilecekleri bildirilmiştir (2). Bazı deneysel çalışmalarda silymarin (Silybum Marianum'dan elde edilen bir bileşik) ve epomediol'ün GIHK'lı hastalarda semptomatik düzelme sağladığı gözlenmiştir (10,11).

GEBELİĞİN AKUT YAĞLI KARACİĞERİ:

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri (GAYK) 3. trimesterde gelişen, karaciğerin mikroveziküler yağlı infiltrasyonudur ve klinikte karaciğer yetmezliği ve hepatik ensefalopati ile karakterize bir hastalıktır. On-onbeş bin doğumda bir oranında görüldüğü bildirilmektedir (12). Tipik olarak doğumdan 1-2 gün sonra hasta iyileşmeye başlar ve sonraki gebeliklerde tekrarlama eğiliminde değildir (13). GAYK'nın nedeni bilinmemektedir. Genetik faktörlerin rolü olduğunu düşündürecek bir aile öyküsü yoktur. Viral kültürler ve seroloji negatiftir, ancak bazı vakalarda, Reye sendromunda olduğu gibi, akut bir solunum yolu enfeksiyonunu takiben oluştuğu bildirilmiştir (3). Tetrasiklin toksisitesine bağlı görülen karaciğer patolojisi histolojik olarak GAYK ile aynıdır fakat bu hastalarda tetrasiklin kullanımı öyküsü saptanmamıştır. Deneysel bir çalışmada seks hormonlarının, mitokondriolar üzerindeki etkileri ile yağ asitlerinin oksidasyonunda rol alan enzimlerin aktivitesini azalttığı ve bunun GAYK'den sorumlu faktörlerden biri olabileceği öne sürülmüştür (14). GAYK'lı hastaların yaklaşık yarısında preeklampsi ve eklampsi ile uyumlu bulgular vardır ve hem GAYK hem de preeklampsi 3. trimesterde görülmektedir. Yine her iki hastalıkta ikiz gebeliklerde ve nullipar hastalarda daha siktir. Bulantı, kusma, sağ üst kadranda ağrısı, ödem, hipertansiyon, proteinüri, ürik asit düzeyinde artış ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma gibi klinik bulgular her iki durumda da görülebilmektedir. Tüm bu verilere dayanarak bazı araştırmacılar GAYK'nın preeklampsi spektrumunun bir parçası olduğunu ileri sürmüşlerdir (13). Şili'den bildirilen bir seride GAYK'ı olan bazı hastalardaki başlangıç bulgularının GIHK ile aynı olduğu kaydedilerek bu iki antite arasında epidemiyolojik bir ilişki üzerinde durulmuştur (12).

GAYK genellikle hamileliğin 28-40. haftaları arasında (ortalama 36. hafta) başlar. Hastaların % 48'i nullipardır, % 14'ünde ise ikiz gebelik vardır (13). Hastalarda tipik olarak 1-2 hafta öncesinden iştahsızlık bulantı, kusma, halsizlik ve sağ üst kadranda ağrısı gibi nonspesifik şikayetler vardır. Bazı hastalar preterm eylem veya fetal hareketlerin kaybolması ile de başvurabilir. Fizik muayenede sarılık, hipertansiyon, ödem ve asit olabilir. Karaciğer normal veya küçüktür. Spider hemanjioma ve palmar eritem görülebilir, fakat bu bulgulara normal gebelikte de rastlanabilir. Uteroplazental yetmezliğe sekonder intrauterin eksitus olabilir. Normal kortikal fonksiyonlardan, komaya kadar değişebilen nörolojik bulgular görülebilir. Asteriksiz sıklıkla mevcuttur. Şiddetli vakalarda ağır hipoglisemi, akut karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, metabolik asidoz ve kanama diatezi gelişir ve fatal sonuçlanabilir. Kaşıntı, ateş, polidipsi, nekrotizan enterokolit ve pankreatit gibi atipik bulgular da bazı vakalarda rapor edilmiştir (1).

Laboratuvar bulgularında tipik vakalarda lökositoz gözlenir. Normokrom, normositer bir anemi olabilir. Platelet sayısı normal veya düşüktür. Periferik yaymada normoblastlar, şizitositler ve dev plateletler ile bazofilik stippling görülebilir (3). Bu hematolojik bulgular toksik veya viral hepatitlerde görülmez ve GAYK'nın diagnostik bir kriteridir. Protrombin ve parsiyel tromboplastin (PT, PTT) zamanında uzama ve hipofibrinojenemi görülebilir (15). Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) yalnız başına veya ablasyo plazenta ile birlikte, vakaların %10'unda görülebilir (16). Antitrombin III düzeyi düşük olarak saptanabilir (3). İdrar analizinde ketonüri, proteinüri ve bilirubinüri olabilir. Serum ürik asit düzeylerinin yükselmesi hastalığın tipik bir özelliğidir ve doku yıkımı, laktik asidoz veya böbrek yetmezliğine bağlıdır. Hémolizle ilişkisi olmadan serum bilirubin düzeyi 5 mg/dl'ye kadar yükselebilir. AST düzeyi normalin 3-10 katına kadar artabilir. ALP bazı vakalarda 3-4 kat artış gösterebilir, ancak GGT genellikle normaldir. Serum amonyak ve aminoasit düzeyleri artmıştır ve mitokondriyumlarda fonksiyonel bir yetmezlik olduğunu gösterir. Hastalığın klinik aktivitesi ile ilişkisiz olarak aşikar hipoglisemi sık görülür ve maternal-fetal mortaliteye yol açabilir. Birlikte pankreatit gelişmiş vakalarda serum amilaz ve lipazı artabilir. USG'de karaciğerin ekojenitesinde diffüz artış görülebilir.

Histolojik olarak koyu sentral bir nükleus içeren hepatositlerde yaygın olarak mikroveziküler yağ damlacıkları izlenir (12). Tutulum panlobülerdir

ancak periportal alan genellikle korunmuştur. Mikroveziküller sadece "oil-red O" ile boyanmış frozen kesitlerde net olarak görülebilir. Fatal vakalarda belirgin karaciğer hücre nekrozu olabilir. Elektron mikroskopik incelemede yağ vakuollerine ilaveten düz endoplazmik retikulumlarda bal peteği görünümü ve mitokondrilerin şekil ve boyutlarında farklılık vardır (3).

GAYK'nın hematolojik bulguları HELLP (H= hemoliz, EL= karaciğer enzimlerinde yükselme, LP= düşük platelet sayısı) sendromunda görülen bulgularla benzerlik göstermektedir. HELLP sendromu ile birlikte olan bir preeklampsi vakasının GAYK'den ayırıcı tanısının yapılması, klinikte sıklıkla karşılaşılan bir problemdir (Tablo 1). USG ve komputere tomografi (CT)'de karaciğerde yağlı infiltrasyon GAYK'ni düşündürür.

Tablo 1. GAYK ile HELLP sendromunun laboratuvar özellikleri.

Bulgu	GAYK	HELLP
Hematolojik		
Platelet sayısı	↓ veya N	↓
Fibrinojen	↓	N veya ↑
PTZ	Uzamış	N
PTT	Uzamış	N
Serum biyokimyası		
Glukoz	↓	N
Ürik asit	↑	↑
Kreatinin	↑	↑
Amonyak	↑	N

GAYK'nın tanısı hikaye, fizik muayene, hematolojik ve diğer laboratuvar bulguları ve gerekirse özel boyamanın yapıldığı karaciğer iğne biyopsisi ile konulabilir.

GAYK hamileliğin en korkulan hastalıklarından birisidir ve maternal-fetal mortalite tedavi edilmeyen hastalarda % 80-90'lara kadar yükselir. Hastalığın erken tanısı ve uygun tedavisiyle bu oranların belirgin olarak düşürülmesi mümkündür (12,15). Ekstisus, genellikle masif hemoraji ve böbrek yetmezliği gibi ekstrahepatik nedenlere bağlıdır. GAYK düşünülen hastalar yoğun bakım ünitesinin bulunduğu bir referans hastanesine gönderilmelidir. Hastalar mutlak yatak istirahatına alınarak kan basıncı, hematolojik parametreler, kan şekeri, koagülasyon durumu, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve asit-baz dengesi yakından izlenmelidir. Hipertansi-

yon, magnezyum sülfat ve hidralazin ile kontrol edilebilir. Kan şekeri 60 mg/dl'nin üzerinde tutulacak şekilde % 5-20'lik glukoz infüzyonuna devam edilmelidir. Anemi ve koagülasyon bozuklukları için eritrosit süspansiyonu, trombosit ve taze plazma transfüzyonu yapılmalıdır. Asit varsa sodyum kısıtlaması, diüretik ve gerekirse parasentez uygulanabilir. Hepatik ensefalopati için yüksek karbonhidrat ve düşük proteinli bir diet, oral laktuloz ve boşaltıcı lavman yapılmalıdır. Stres ülserlerini önlemek için antiasit veya H₂ reseptör antagonisti verilmesi önerilir. Kortikosteroidlerin ve plazmaferezin yararı gösterilememiştir. Postoperatif dönemde gelişebilecek hemoraji, gastrointestinal kanama, pankreatit, elektrolit bozukluğu, pulmoner emboli ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar uygun şekilde tedavi edilmelidir. Koagülopati, ensefalopati, sarılık ve şiddetli hipoglisemisi olan bu bulguları doğumdan sonra düzelmeyen bir hasta acil karaciğer transplantasyonu ile tedavi edilmiştir (17).

Hafif şiddette olan bazı vakalar doğuma kadar ulaşabilir ve bu hastalarda fetal distress izlenerek vajinal doğum mümkün olabilir. Diğer vakalarda mümkün olan en erken zamanda doğum indüklenmelidir ve doğum şekli genellikle sezeryandır. Sezeryan için genel anestezi yerine epidural anestezi tercih edilebilir. Doğum öncesi mutlaka gerekli destekleyici tedavi yapılmalıdır.

HELLP SENDROMU VE TEDAVİSİ:

Hemoliz, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ve trombositopeni önceleri preeklampsi ve eklampsinin komplikasyonları olarak kabul edilmiştir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda bu bulguların şiddetli preeklampsiden ayrı bir anıte olduğu vurgulanarak HELLP sendromu tanımlanmıştır (18). Preeklampsi ve eklampsili tüm hastaların % 10-15'inde HELLP sendromu geliştiği bildirilmektedir (19). HELLP sendromundaki laboratuvar bozukluklarının derecesi ile ilgili tam bir görüş birliği yoktur ve çeşitli gruplar farklı kriterler tanımlamışlardır (Tablo 2). Bir grup araştırmacı trombosit sayısına göre hastaları 3 sınıfa ayırmış (E₁: <50.000, E₂: 50-100.000, E₃: >100.000 mm³) ve bu sınıflamanın postpartum iyileşme hızını yansıttığını ileri sürmüşlerdir.

Bu hastalarda en sık görülen semptomlar bulantı, kusma ve sağ üst kadranda ağrısıdır. Sağ üst kadranda ağrısının intravasküler fibrin depolanması sonucu hepatik sinuzoidlerde kan akımının obstrüksiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda

Tablo II. HELLP sendromu için tanımlanan kriterler (2).

Hemoliz
Periferik yaymada anormal bulgular
Total bilirubin > 1.2 mg/dl
Laktat dehidrogenaz > 600 ü/L
Karaciğer enzimlerinde yükselme
SGOT > 70 ü/L
Laktat dehidrogenaz > 60 ü/L
Trombositlerde azalma
Trombosit sayısı < 100.000/mm ³

genellikle yaygın ödem ve kilo artışı vardır. Hastaların yaklaşık yarısında şiddetli hipertansiyon saptanmaktadır. Nadiren bu sendromla birlikte şiddetli hipoglisemi, hiponatremi, kortikal körlük ve nefrojenik diabetes insipidus görülebilir.

Mikroanjyopatik hemolitik anemiye (MHA) bağlı hemoliz, HELLP sendromunun en önemli bulgusudur. Hemolizin, intimal zedelenme ve fibrin birikimi olan kapiller damarlardan eritrositlerin geçişi sırasında oluştuğu düşünülmektedir. Periferik yaymada şizitosit, burr hücreler, ekinositler ve sferositler görülür. HELLP sendromunda görülen klasik histopatolojik karaciğer bulguları, periportal veya fokal parankimal nekrozdur ve sinuzoidlerde fibrin benzeri hyalin materyal birikimi görülebilir. Bu histopatolojik bulgular KCTF'deki bozukluk ve sağ üst kadranda ağrısından sorumlu olabilir ancak bu hastalarda histopatolojik bulguların şiddeti ile klinik bulgular arasında bir korrelasyon saptanmamıştır (21). Nadiren karaciğer tutulumu, intrahepatik kanama ve subkapsüler hematoma oluşumuna ve daha sonra karaciğer rüptürüne yol açar (22). HELLP sendromlu hastalarda kemik iliğinde megakaryositlerde artış görülür. Bu bulgu hem platelet tüketiminin hem de yıkımının artması ile uyumlu bir bulgudur. Bu hastalarda hem mevcut vasküler endotelial hasara bağlı, hem de prostasiklin sentez eksikliği ile tromboksan A2 fazlalığına sekonder olarak platelet agglutinasyon artışının şiddetli trombositopeniye yol açtığı ileri sürülmektedir (23).

HELLP sendromundan şüphelenilen hastalar bir referans hastanesine gönderilmeli ve bu hastalara şiddetli preeklampsi vakalarında olduğu gibi yaklaşılmalıdır. Öncelikle annenin klinik durumu ve laboratuvar parametreleri, özellikle de koagülasyon bozuklukları tespit edilmelidir. Daha sonra non-stres test ve USG ile fetusun durumu tayin edilmeli ve acil bir doğum endikasyonu olup olmadığına karar verilmelidir. Bazı otörler tanı konulduğunda sezeryan ile acil doğum yapılmasını, diğerle-

ri ise fetal inmatüre durumunda gebeliği uzatarak daha konservatif bir yaklaşımı önermektedirler (24). HELLP sendromu tanısı alan hastalarda (24-37. haftalar) doğuma kadar kortikosteroid verilmesinin trombosit sayısını ve idrar miktarını arttırdığı, serum karaciğer enzim düzeylerini ise düşürdüğü bildirilmektedir (35). Genel olarak literatürde bu hastaların tedavisi ile ilgili birkaç tedavi şekli önerilmektedir ve bunların çoğu şiddetli preeklampsi vakalarında uygulanan tedaviye benzerdir (Tablo 3). Postpartum döneminde HELLP sendromu bulguları devam eden ve multiorgan yetmezliği olmayan hastaların plazmaferez ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmektedir (26). Yine postpartum erken dönemde yüksek doz kortikosteroid uygulamasının maternal morbidite ve mortaliteyi azalttığı, iyileşmeyi hızlandırdığı, yoğun bakım ve hastanede kalış süresini kısalttığı kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir (27). HELLP sendromu geçiren hastaların sonraki gebeliklerinde tekrar aynı sendromun görülme ihtimali düşüktür, ancak preeklampsi, preterm eylem, intrauterin gelişme geriliği, abruksiyon plezenta ve perinatal ölüm gibi diğer obstetrik komplikasyonların yüksek oranda görüldüğü bildirilmektedir (28). Bu hastalardan normotansif olanlarda gebeliği önlemek için oral kontraseptifler kullanılabilir (28).

Tablo III. HELLP sendromu için önerilen tedavi yaklaşımları.

I. Plazma volüm genişleticiler
Kristalloidler
Albumin % 3 - % 25
II. Antitrombotik ajanlar
Düşük doz aspirin
Dipiridamol
Heparin
Antitrombin III
Prostasiklin infüzyonu
Tromboksan sentetaz inhibitörü
III. İmmünosüpresif ajanlar
Steroid
IV. Diğer
Taze donmuş plazma infüzyonu
Plazmaferez
Dializ

VİRAL HEPATİTLER VE GEBELİK

Gebelikte görülen sarılıkların en sık sebebi viral hepatitlerdir ve klinik seyri gebelerde diğer popülasyonla aynıdır. Gebelikte viral hepatit geçirdiği dü-

şünülen hastalarda, normal popülasyondan farklı olarak, gebeliğe özgü sarılık nedenlerinin ekarte edilmesi gerekir.

Hepatitis A:

Gebelikte hepatit A'ya bağlı fulminant hepatit riskinin arttığına dair bir bulgu yoktur. Asya, Afrika, bazı Akdeniz ülkeleri ve Güney Amerika ülkelerinde hepatit A genellikle küçük yaşlarda geçirildiğinden hamilelikte nadirdir. Batı ülkeleri ve Kuzey Amerika'da ise erişkinlerde ve dolayısıyla hamilelikte daha sık görülür. Hepatit A'nın bulaşmasını önlemek için genel hijyenik ve sanitasyon kurallarına uyulmalıdır. Kontaminasyon riski altındaki anti HAV-IgG (-) hamilelere 0,02 ml/kg immün globulin derin kas içi enjeksiyonla uygulanır. Hamilelerde hepatit A aşısının kullanımı ile ilgili henüz yeterli veri yoktur. Son trimesterde enfeksiyon geçiren hamilelerde doğum sırasında fekal kontaminasyon olursa yeni doğanda akut enfeksiyon gelişebilir fakat hafif seyreder, kısa zamanda iyileşir ve ömür boyu immunité sağlar.

Hepatitis B:

Hepatit B'nin (HBV) maternal-fetal vertikal geçiş riskinin fazla olması, enfekte infantın yüksek taşıyıcılık riski ve immünizasyon ile eradike edilebilmesi hamilelik sırasındaki önemini arttırmaktadır. Hastalığın seyri hamilelerde diğer popülasyonla aynıdır. Son trimesterde akut enfeksiyon geçirilmesini takiben preterm doğum riski artabilir. Geri kalmış ülkelerde mortalitenin ve ölü doğum riskinin arttığı bildirilmektedir (3). Gebeliği sırasında akut enfeksiyon geçiren bir anneden bebeğe vertikal geçiş riski hastalığın geçirildiği dönem ile yakından ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada bu riskin 1. trimesterde % 0, ikinci trimesterde % 6, üçüncü trimesterde % 67 ve postpartum 5 hafta içinde ise % 100 olduğu gösterilmiştir (29). Geçiş riski maternal virüs replikasyonu sırasında en fazladır. Kronik hepatit sürecinde olan annelerden vertikal geçiş riskinin HBeAg pozitiflerde % 80, HBeAg negatiflerde % 25, anti-HBe pozitiflerde ise % 12 oranında olduğu bildirilmektedir (1). HBV'nin vertikal geçişi genellikle doğum sırasında olmaktadır. Maternal kanın, fetal kanla karışması, servikovajinal epitel ile temas (HBV DNA pozitif), amniotik sıvı ve anne sütü geçişten sorumlu mekanizmalardır.

Yenidoğanda en sık rastlanan enfeksiyon şekli persisten antijenemidir (taşıyıcılık). Kronik persisten hepatitden siroza kadar değişen evrelerde klinik ve histolojik bulgular ortaya çıkabilir. Fulminant hepatit nadirdir. Dünya genelinde kronik B hepatiti ve taşıyıcıların % 40'ının enfeksiyonu vertikal geçişle

anneden aldıkları bilinmektedir ve bu gruplarda HCC gelişme riski en yüksektir. Doğum şekli ile vertikal geçiş sıklığında bir farklılık gösterilememiştir (3).

Tüm hamile kadınlar HBs Ag için mutlaka taranmalıdır. HBsAg (-) hamilelerin rutin olarak immünizasyonu önerilmez, ancak hamileliği sırasında HBV enfeksiyonu için yüksek riskli bölgelerde bulunan veya çalışanlara, kan ve kan ürünleri ile temas edenlere hepatit B aşısı ve Hepatit B immün globulin (HBIG) uygulanmasının sakıncası yoktur. HBsAg (+) bir anneden doğan her bebek annenin HBeAg, HBV DNA ve Anti HBe'sine bakılmaksızın hem pasif hem aktif immünizasyon programına alınmalıdır. Fetal immün sistemin matürasyonu 2-3 ay içerisinde oluşur ve bebek daha sonra HBV'yi temizlemek için gereken immün cevabı gösterebilir. HBIG muhtemel bir neonatal enfeksiyonu geciktirerek inhibitör antikorların oluşması için gerekli süreyi sağlar. Yeni doğana mümkün olan en kısa sürede (ideali ilk 12 saat) HBIG 0,5 ml (250 IU) intramusküler (i.m.) olarak uygulanmalıdır. HBIG bulunamayan durumlarda immünglobulin uygulanabilir. HBIG HBV enfeksiyonunu önlemede % 100 etkili değildir. Diğer taraftan HBV'nin vertikal geçişi önlenirse bile anne ile bebek arasındaki yakın ilişki nedeniyle horizontal geçiş riski her zaman için mümkündür. Bu nedenle HBsAg (+) annelerden doğan tüm bebeklere HBIG ile aynı anda, fakat başka bir bölgeden HBV aşısı (5-10 µg rekombinant) ile aktif immünizasyona başlanmalıdır. HBIG ile birlikte yapılamazsa ilk aşı dozunun en geç 7 gün içerisinde uygulanması önerilir. İmmünizasyonun etkinliğini kontrol etmek için 12. ayda HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG'nin test edilmesi uygun olur. HBV aşısının diğer aşılarla birlikte yapılmasının sakıncası yoktur. HBV durumu bilinmeyen ve yüksek risk altındaki eylemde gebelerden doğan bebekler, sonuçlar öğrenilinceye kadar anne HBsAg (+) gibi kabul edilerek immünizasyon programına alınmalıdır. Postnatal dönemde HBsAg (+) saptanan annelerin bebekleri HBsAg, anti HBs ve anti-HBc IgG için test edilmeli, seronegatif bebekler gecikmeden aşı programına alınmalıdır. Bebek için gerekli immünizasyon programına başlandıktan sonra anne sütü verilebilir.

Delta hepatiti:

Delta hepatiti (HDV) hamililerde nadirdir. İtalya'da yapılan bir çalışmada 6111 hamile kadından 164'ünde (% 2,6) HBsAg (+) saptanmış, bu hastaların ise sadece 7'sinde (% 4,2) anti-HDV pozitif bulunmuştur. Bu kadınlardan doğan çocukların hiçbirinde HDV enfeksiyonu belirlenmemiştir (30).

HBV'ye karşı immünoprofilaksi uygulanan bebekler HDV'ye karşıda korunmuş olacaklardır.

Hepatitis C:

Anti-HCV antikorlu plazantedan geçer ve yenidoğanda anneden geçen antikorlara bağlı olarak ilk 6 ay anti-HCV (+) saptanabilir. Anti-HCV (+) annelerden bebeğe vertikal geçiş nadirdir. Ancak birlikte HIV pozitif olan annelerin bebeklerinde daha sık hepatitis C geliştiği bildirilmiştir (31). Henüz HCV için spesifik bir IG ve aşı geliştirelememiştir. İnterferon tedavisinin hamilelerde kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.

Hepatitis E:

Hepatitis E geri kalmış ülkelerde sık görülen ve hamilelerde en fatal seyreden viral hepatittir. Mortalitesi özellikle son trimesterde enfeksiyon geçirenlerde % 20'lere kadar çıkmaktadır. Taşıyıcılık durumu, vertikal geçişi ve diğer sekelleri henüz bilinmemektedir.

Diğer hepatit virüsleri:

Herpes simpleks hepatiti (HSV II) immün yetmezliği olan hastalarda görülür. Ancak gebe kadınlarda da rapor edilmiştir ve özellikle hamileliğin son trimesterinde mortalitesi çok yüksektir. Kliniği GAYK'ne benzeyebilir ve sarılık yokken transaminaz düzeyleri çok yükselebilir. Vulva ve serviksde herpetik lezyonlar görülebilir. Tedavisinde asiklovir kullanılır. Epstein-Barr virüsüne bağlı akut karaciğer yetmezliği nadir olarak bazı hamile kadınlarda bildirilmiştir (1).

KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI VE GEBELİK

Kronik karaciğer hastalığında amenore ve anovulasyon nedeniyle fertilizasyon oranları genellikle azalmıştır ve bu azalma hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Genel olarak gebelik, mevcut olan karaciğer hastalığını kötüleştirmez, karaciğer hastalığı da gebeliğe bağlı riskleri belirgin olarak artırmaz. Bununla beraber ileri evre karaciğer yetmezliği olanlarda gebelik sırasında varis kanaması en sık olmak üzere, çeşitli komplikasyonların gelişmesi beklenir. Aynı şekilde bu hastalarda fetal kayıp oranı da fazladır. Kronik karaciğer hastaları gebe kaldıklarında hastalığın aktivitesi, annenin psikolojik durumu, gebeliği arzu etmesi gözönünde bulundurularak hastaya göre yaklaşımda bulunulmalıdır.

Kronik Persistent ve Kronik Aktif Hepatit:

Kronik persistent hepatit ve karaciğer rezervi iyi olan kronik aktif hepatitli (KAH) hastalarda gebelik

sırasında belirgin bir sorun görülmez. Bu hastalara gebelikleri sırasında spesifik bir antiviral tedavi uygulanmaz. Postnatal dönemde ise bu hastalar interferon tedavisi için değerlendirilmelidir. Kronik viral hepatitlerde vertikal geçiş riski yüksek olduğu için daha önce anlatılan önlemler alınmalıdır. KAH'li hastalarda portal hipertansiyon (PHT) gelişmişse, özefagus varis kanaması görülebilir ve hem maternal hem fetal kayba neden olabilir. Bu hastalarda varis kanamasının tedavisi hamile olmayan hastalar gibi yapılmalıdır. Hastanemizde izlenen PHT gelişmiş hamile 5 KAH vakasından biri hamileliği sırasında, biri eylemde, bir hasta ise postnatal 40. günde varis kanamasından kaybedilmiştir (32).

Otoimmün KAH genç kadınlarda sık görülen bir hastalıktır ve bu hastaların uygun şekilde tedavi edilmesi fertilizasyon ihtimalini artırır ve prognozu düzeltebilir (33). Kontrol altındaki otoimmün KAH'li hastalarda gebelik sırasında karaciğer fonksiyonlarında önemli bir değişiklik gözlenmez. Fetal prematürite, düşük doğum ağırlığı ve fetal kayıp görülebilir, ancak konjenital malformasyon insidansında artma saptanmamıştır. Otoimmün hepatitli hastalarda prednizon tedavisi gebelik süresince konvensiyonel dozlarda (10-20 mg/gün) devam edilmelidir. Azatioprin bu hastalarda steroid ile birlikte adjuvan tedavi olarak verilebilir ve gebelerde relaps ihtimalini en aza indirmek için iki ilacın kombinasyonu önerilir. Fetüs üzerine spesifik bir yan etki bildirilmemiştir (34).

Karaciğer Sirozu:

Sebebi ne olursa olsun, siroz hamilelikte önemli oranda fetal kayba neden olmaktadır ve bazı yayınlarda bunun % 33 oranlarında olduğu bildirilmektedir (34). Yine özellikle ilk trimesterde spontan abortus sık olarak görülebilir. Annenin prognozu ise özellikle 2. ve 3. trimesterde olan varis kanamaları ile ciddi şekilde etkilenir. Bununla beraber tüm hastaları içeren bir genelleme yapılamaz ve karaciğer rezervi yeterli olan ve yakın izlem altında bulundurulmuş hastaların hamilelik süresini normal olarak tamamlamaları beklenir. Varis kanamasının hamilelikte daha sık görüldüğüne dair net bir veri yoktur, bununla beraber ağırlıklı olan görüş hamilelikte varis kanamasına eğilimin arttığıdır. Tüm literatürün gözden geçirildiği bir çalışmada cerrahi olarak portal dekompresyon yapılmamış vakalarda hamilelik sırasında % 13.3 oranında varis kanaması görüldüğü ve bu vakalarda maternal mortalitenin % 70 olduğu bildirilmiştir (35). Aynı çalışmada daha önce portosistemik şant yapılan hamilelerde ise mortalitenin % 5'lere düştüğü kaydedilmiştir.

Sarılığı ve belirgin karaciğer fonksiyon bozukluğu olmayan, kompanse sirozlu vakalarda hamileliğin tamamlanmasına izin verilmelidir. Daha önce varis kanaması öyküsü olan hastalarda ise peripartum kanama riski yüksek olduğu için terapotik abortus önerilebilir, bununla beraber varisi veya daha önce kanama öyküsü olduğu bilinen hamile hastalara kesin bir yaklaşım şekli söylemek mümkün değildir ve her vaka ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Varisi olan hamile hastalara profilaktik skleroterapi uygulanabilir fakat etkinliği ile ilgili bir veri yoktur.

Hamile olan sirozlu hastalara genel olarak istirahat etmeleri, karın içi basıncını arttıracak hareketlerden kaçınmaları, protein alımını kısıtlamaları, alkol almamaları önerilmelidir. Doğum mutlaka endoskopik müdahale imkanlarının ve yoğun bakım ünitesinin bulunduğu bir merkezde gerçekleştirilmelidir. Doğum öncesi taze kan, trombosit ve taze plazma hazır bulundurulmalıdır. Doğum şekli ile ilgili kesin bir görüş yoktur. Bazı otörler intraabdominal basıncın daha fazla artmasını önlemek amacıyla sezeryanı tercih ederler. Bununla beraber varis kanamalarının en çok termde değil 2. trimesterde olduğu bilinmektedir. Diğer taraftan kolleteraller ve daha önce geçirilmiş ameliyatlara (portosistemik şant) bağlı adhezyonlar nedeniyle cerrahi yaklaşım zordur ve genellikle vajinal doğum şekli tercih edilmektedir.

Varis kanaması düşünülen gebeler diğer hastalarda uygulanan konservatif ve endoskopik yöntemlerle tedavi edilmelidir. İntravenöz vazopressin hamilelerde eylemi başlatabileceği için kontrendikedir, fakat diğer tedavilerle durdurulamayan kanamalarda verilebilir. Somatostatinin hamilelerde kullanımı ile ilgili henüz veri yoktur. Sangstaken-Blakemore tüpü durdurulamayan kanamalarda uygulanabilir. Ancak tecrübesiz ellerde komplikasyonu fazladır ve çok dikkatli uygulanmalıdır. Uygun endoskopik ve medikal tedaviye rağmen kanaması durdurulamayan veya tekrarlayan hastalarda ve gastrik varislerden kanayan hastalarda porto-sistemik şant cerrahisi gereklidir ve gebelik sırasında uygulanabilir. Özafagus varislerinin eradikasyonunda varis ligasyon tedavisi oldukça etkili alternatif bir tedavi metodudur, ancak henüz hamilelerde kullanımı ve sonuçları ile ilgili karşılaştırmalı çalışmalar bildirilmemiştir. Yine son yıllarda özefagus varis kanamalarının tedavisinde portal basıncı düşürmek amacıyla kullanılan transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPSS) tedavisinin hamilelerde kullanımı ile ilgili veri yoktur.

Gebelikte su ve tuz tutulumunun artmasına rağmen sirozlu hastalarda asit gelişimi sık değildir. Gebelikte intraabdominal basınç artışı özellikle son trimesterde asit birikimini önleyebilir. Asit tedavisinde diyetteki tuz, masif vakalarda ek olarak sıvı kısıtlaması uygulanır. Hamile olmayan hastalarda tedavinin esası olan diüretikler (spironolakton, furosemid, triamterine, bumetanid) plazentayı geçer ve hamilelerdeki güvenilirlikleri bilinmemektedir. Thiazid grubu diüretikler hamile sirozlularda hepatik ensefalopati gelişimini provake edebilir. Furosemid ve spironolakton metabolitleri süte geçer ve diüretik kullanan annelerin emzirmemesi önerilir (1). Peritonit hamilelerde ateş ve lökositoz olmadan görülebilir ve tedavi edilmeyen enfeksiyonun prognozu kötüdür. Bu nedenle asit sıvısı enfeksiyon açısından rutin olarak tetkik edilmelidir. Hepatik ensefalopati gelişimi de hamililerde nadirdir ve genellikle karaciğer fonksiyonlarının kötüleşmesinden değil, ilaç kullanımı, kanama, enfeksiyon, konstipasyon veya diüretik tedavisi gibi provake edici bir nedenle oluşur. Tedavide bu nedenler ortadan kaldırılmalıdır, nitrojen bileşiklerinin emilimini önlemek için laktuloz ve neomisin kullanılabilir. Boşaltıcı lavman son trimesterde önerilmemelidir.

Primer Biliyer Siroz:

Primer biliyer sirozu (PBS) olan hamile hastalarda karaciğer fonksiyonları diğer non-biliyer sirozlara göre genellikle daha iyi korunmuştur. ALP, GGT ve bilirubinlerde normal hamilelikte görülenden daha fazla bir artış olur. Bu hastaların gebeliğin intrahepatik kolestazından ayrılmaları önemlidir. Literatürde sınırlı sayıda hastayı içeren yayınlarda maternal morbiditenin çok az etkilendiği, fetal morbidite ve mortalitenin ise arttığı bildirilmektedir (36). Ancak normal ve sağlıklı bir doğumu takiben postnatal dönemde hastalığın aktive olduğu ve transplantasyonun gerektiği bir vaka bildirilmiştir (37). Tedavide genel önlemlerin dışında özellikle kaşıntıyı önlemeye yönelik kolestramin ve vitamin K desteği verilebilir.

Wilson Sirozu:

D-penisilamin tedavisi alan ve iyi takip edilen Wilson sirozlu hamilelerde prognozun iyi olduğu, maternal-fetal morbidite ve mortalitenin önemli oranda etkilenmediği bildirilmektedir (38). Tedavi almayan hastalarda fetal karaciğer ve plazenta da bakır birikebileceği rapor edilmiştir (39). Hamilelik sırasında D-penisilaminin kesilmesi relapsa yol açabilmektedir. D-penisilamin plazentayı geçerek fetusta bakır eksikliğine neden olabilir ancak buna

bağlı konjenital anomaliler nadir olarak rapor edilmiştir (1). D-penisilamine allerjik olan hastalarda trientine veya çinko verilebileceği bildirilmiştir (34). Kliniğimizde izlenen ve nörolojik tutulumu da olan genç bir kadın hasta penisilamin tedavisi altında normal bir hamilelik periyodu geçirmiş ve maternal ve fetal morbidite gözlenmemiştir.

Budd-Chiari Sendromu:

Budd-Chiari sendromunun (BCS) hamilelikte insidansının arttığı ve bunun, doğum sırasında antitrombin-III konsantrasyonunun fizyolojik olarak azalması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (40). Hamilelikle ilişkili olan BCS genellikle erken postpartum dönemde görülmektedir. Tedavi hafif vakalarda antikoagülasyon ve diüretiklerdir. Orta ve şiddetli vakalarda ise porto-sistemik şant ve gerekirse karaciğer transplantasyonu seçilecek tedavidir. Hamileliği arzulayan hastaların gebelik öncesi tedavi edilmesi en iyi seçenektir. Tedavi edilemeyen ve belirgin portal hipertansiyonu olan vakalarda prognoz iyi değildir. Hamilelik sırasında porto-sistemik şant uygulanmasının mortalitesi yüksektir.

Fulminant karaciğer yetmezliği:

Fulminant karaciğer yetmezliği (FKY) virütik veya ilaçlara bağlı idiyosenkratik reaksiyon sonucunda oluşabilir. Gebelikte özellikle hepatit B ve E'ye bağlı olarak daha sık bildirilmiştir. Bununla beraber hepatit A'ya bağlı olarak da gelişen vakalar nadir olarak rapor edilmiştir (41). FKY hamilelikte sık rastlanan bir durum değildir. Hastalara yaklaşım ve tedavi hamile olmayanlarla aynıdır, ancak GAYK, şiddetli gebelik toksemisi ve HELLP sendromundan ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. FKY gelişen hamilelerde fetal mortalite % 100'e yakındır ve tüm tedavi girişimlerine rağmen maternal mortalite de çok yüksektir. Hastalar mutlaka bir referans hastanesindeki yoğun bakım ünitesine yatırılmalı, genel destekleyici tedaviler ve gerekli replasmanlara hemen başlanmalı ve erken karaciğer transplantasyonu düşünülmelidir.

GEBELİKTE SAFRA KESESİ HASTALIKLARI:

Gebeliğin safra kesesi fonksiyonları üzerinde çeşitli değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda gebelik sırasında açlık ve rezidüel safra kesesi volümünün kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin olarak arttığı bildirilmektedir. Bölümümüzde yapılan bir çalışmada da ultrasonografik olarak 30 hamile incelenmiş ve bunlar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 2. ve 3. trimesterde mak-

simum kontraksiyon sonrası açlık ve rezidüel safra kesesi volümünün arttığı, boşalma oranlarının ise belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (42). Hamilelik sırasında görülen safra kesesi fonksiyonlarındaki bu değişikliklerden öncelikle progesteron sorumlu tutulmaktadır. Bilindiği gibi progesteronun GIS düz kasları üzerinde kontraktiletiyi inhibe edici etkisi vardır ve yapılan çalışmalarda safra kesesi üzerinde oldukça spesifik progesteron reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (43). Gebelikte gözlenen diğer önemli bir olay safra asitlerinin içeriğinin değişmesidir. İlk trimesterden sonra kenodeoksikolik asit (KDKA) ve deoksikolik asit (DKA) progresif olarak azalırken kolik asit düzeyi artar. Safra asitlerinin içeriğindeki bu değişikliklerle beraber total safra asiti bazı gebelerde yaklaşık % 50 oranında artmaktadır ve bu artış safra kesesinin volümündeki artışla korelasyon göstermektedir. Gebelikte hem safra kesesi fonksiyonlarında hem de safranun içeriğinde görülen bu değişiklikler litojenik bir ortam yaratmaktadır. Hamilelik tek başına safra taşı oluşumu için ne gerekli ne de yeterli bir faktördür, ancak metabolik veya genetik olarak safra taşı oluşumuna predispoze olan kadınlarda stimüle edici bir süreç oluşturmaktadır.

Gebelikte kolelitiazis:

Safra kesesi hastalıkları hamilelerde akut apandisit sonrası en sık obstetrik olmayan cerrahi nedenidir. Hamileliklerin ortalama 1/1000'inde cerrahi gerektiren akut kolesistit görülmektedir. Gebelerde akut kolesistit ve biliyer obstrüksiyonun kliniği ve takibi gebe olmayanlarla aynıdır. Ayırıcı tanıda akut viral hepatit, alkolik hepatit, duodenal ülser, akut pankreatit, pyelonefrit, sepsis, pulmoner emboli, sağ alt lob pnomonisi, akut apandisit, GAYK, preeklampsi ve HELLP sendromu düşünülmelidir. Diğer taraftan siroz ve GIHK'de kolelitiazis insidansının yüksek olduğu hatırlanmalıdır.

Asemptomatik safra taşı olan hastalara hamilelik öncesinde profilaktik kolesistektomi yapmanın yararı yoktur ve gebelik sırasında asemptomatik taşı olduğu belirlenen hastalar hamile olmayanlar gibi takip edilir. Hamilelik sırasında da kolelitiazis tanısı için en uygun test USG'dir.

Hamileliğin ilk trimesterinde kolesistektomi % 5 oranında fetal kayba yol açabilir. Daha ileri evrelerde yapılan kolesistektomilerde ise fetal ve maternal mortalite yoktur ve güvenilirdir (44). Bununla beraber bazı araştırmacılar hem semptomatik safra taşları hem akut kolesistit için konservatif tedaviyi önermekte ve kolesistektominin mümkünse postpartum döneme ertelenmesini tavsiye etmektedir-

ler (45). Gebelik sırasında kolesistektomi sıklığının düşük olarak rapor edilmiş olması bu yaklaşımın çoğu merkez tarafından kabul edildiğini göstermektedir. Laparoskopik kolesistektominin gebelik sırasında uygulanması önceleri kontrendike olarak kabul edilirken daha sonra yayınlanan vakalarda hamilelik sırasında başarıyla uygulanabildiği bildirilmektedir (46, 47).

Dissolüsyon tedavisi gebelikte önerilmemektedir. KDKA hamilelerde kontrendikedir, UDA ise pratik bir tedavi değildir. Litotripsi gebelikte kontrendikedir.

Gebelik sırasında koledokolitiazis ve buna bağlı akut kolanjit ve akut pankreatit oldukça ciddi bir sorundur. Gebelik sırasında koledokolitiazis insidansının arttığı ve sarılık nedenleri arasında düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir (40). Koledok eksplasyonu ile birlikte kolesistektomi, özellikle de pankreatitin ilave olduğu vakalarda, maternal mortalite ve fetal kayıp oranını arttırmaktadır. Bu vakalarda endoskopik papillotomi ve taş ekstraksiyonu floroskopi altında yapıldığı için önceleri uygulanmazken, son yıllarda uterus kurşun bir levhayla korunarak veya sonografi eşliğinde; endoskopik olarak başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Böyle bir hasta merkezimizde uterus üzerine x-ray uygulanmadan endoskopik olarak tedavi edilmiştir.

GEBELİKTE PANKREAS HASTALIKLARI

Gebelikte pankreas ekzokrin fonksiyonlarında değişiklik olduğu yönünde bir veri yoktur ve dışardan verilen seks hormonlarının da pankreas üzerinde kaydağır bir etkisi gösterilmemiştir (2). Literatürdeki tüm vakaların gözden geçirildiği bir

çalışmada 124763 doğumdan 87'sinde (% 0.07) akut pankreatit geliştiği ve bunun en sık 3. trimesterde görüldüğü bildirilmiştir (48). Akut pankreatit sıklığının doğum sayısı ile bir ilişkisi yoktur. Maternal mortalite hamile olmayanlardan farklı değildir, ancak % 10-20 oranında fetal kayıp gözlemlendiği bildirilmektedir (48).

Gebelik sırasında akut pankreatitin nedeni genel popülasyondan farklılık göstermez, ancak alkol alımına bağlı pankreatit daha nadirdir. Birçok araştırmacı tarafından safra taşları, akut pankreatitin en sık nedeni olarak rapor edilmiştir (49). Bazı vakalarda ilaç kullanımı öncelikle de tiazid diüretikler, sorumlu tutulmuştur. Vakaların büyük bir kısmında ise neden bulunamaz ve idiyopatik olarak kabul edilir. Hamilelik tek başına akut pankreatit için bir neden olarak gösterilemez. Ancak bazı metabolik değişikliklerin, predispoze hastalarda bir risk faktörü olabileceği bildirilmektedir. Hamilelikte plazma trigliserit düzeylerinde yaklaşık 3 kat, kolesterol düzeylerinde ise % 25-50 artış rapor edilmiştir (48). Bunun nedeni hamilelik sırasındaki yüksek östrojen düzeyidir. Östrojen hem endojen lipid sentezini artırır hem de periferik dokularda fosfolipaz aktivitesini inhibe eder. Plazma trigliserit düzeylerinin hızlı bir şekilde 1000 mg/dl'nin üzerine yükselmesi akut pankreatite yol açabilmektedir. Gebelikte görülen hipertrigliserideminin ise akut pankreatit oluşumu üzerindeki etkisi net olarak bilinmemektedir. Akut pankreatitin semptomları, kliniği ve tanı metodları hamilelerde önemli bir farklılık göstermez. Tedavi gebe olmayan popülasyonda olduğu gibi konservatiftir. Terme yakın olan ve fetusun matürasyonunun sağlandığı düşünülen vakalarda doğum indüklenebilir veya sezeryan uygun bir tedavi alternatifi olabilir.

KAYNAKLAR

1. Fagan EA. Diseases of liver, biliary system, and pancreas. In: Creasy RK, Resnik R (eds). Maternal and Fetal Medicine; Principles and Practice. 3th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994 p1040-61.
2. Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 1992; 21: 905-23.
3. Sherlock S, Dooley J. Disease of the Liver and Biliary System. 9th ed. London, Blackwell Scientific Publications 1993; 452-9.
4. Holzbach RT, Sivak DA, Braun WE. Familial recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy: A genetic study providing evidence for transmission of a sex-linked dominant trait. Gastroenterology 1983; 85: 175-9.
5. Heikkinen J. Serum bile acids in the early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Obstet Gynecol 1983; 61: 581-7.
6. Bacq Y, Myra A, Brechot MC, et al. Serum conjugated bile acid profile during intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Hepatol 1995; 22: 66-70.
7. Olsson R, Tysk C, Aldenborg F, et al. Prolonged postpartum course of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Gastroenterology 1993; 105: 267-71.
8. Riaseco AJ, Ivanković MB, Manzur A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control

- study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 890-5.
9. Floreani A, Paternoster D, Grevalla V, et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 64-5.
 10. Gonzalez MC, Reyes H, Ribalta J, et al. Effect of sylimar-in on pruritus of cholestasis. *Hepatology* 1988; 8: 1356.
 11. Gonzalez MC, Iglesias J, Tribelli C, et al. Epomediol ameliorates pruritus in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1990; 11: 90.
 12. Reyes H, Sandoval L, Wainstein A, et al. Acute fatty liver of pregnancy: a clinical study of 12 episodes in 11 patients. *Gut* 1994; 35: 101-6.
 13. Riely CA, Latham PS, Romero R, et al. Acute fatty liver of pregnancy. *Am Intern Med* 1987; 106: 703-6.
 14. Grimbert S, Fisch C, Deschamps D, et al. Effects of female sex hormones on mitochondria: possible role in acute fatty liver of pregnancy. *Am J Physiol* 1995; 268: 107-15.
 15. Usta IM, Barton JR, Amon EA, et al. Acute fatty liver of pregnancy: an experience in the diagnosis and management of fourteen cases. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1342-7.
 16. Laursen B, Frost L, Mortensen JZ. Acute fatty liver of pregnancy with complicating disseminated intravascular coagulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 403-7.
 17. Ockner SA, Brunt EM, Cohn SM, et al. Fulminant hepatic failure caused by acute fatty liver of pregnancy treated by orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1990; 11: 59-64.
 18. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 159-67.
 19. Crosby ET. Obstetrical anaesthesia for patients with the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Can J Anaesth* 1991; 38: 227-33.
 20. Martin JN Jr, Blake PG, Lowry SL, et al. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: How rapid is postpartum recovery? *Obstet Gynecol* 1990; 76: 737-41.
 21. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, et al. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1538-43.
 22. Schneider H. Liver pathology within the scope of HELLP syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 1994; 255: 245-54.
 23. Van Assche FA, Spitz B. Thromboxane synthetase inhibition in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1015-6.
 24. Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, et al. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 501-9.
 25. Magann EF, Bass D, Chauhan SP, et al. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1148-53.
 26. Martin JN, Files JC, Blake PG, et al. Postpartum plasma exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1108-25.
 27. Magann EF, Perry KG, Meydrech EF, et al. Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1154-8.
 28. Sibai BM, Ramadan MK, Cihari MS, et al. Pregnancies complicated by HELLP syndrome: subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 125-9.
 29. Tong MJ, Thursby M, Rakela J, et al. Studies on the maternal-infant transmission of the viruses which cause acute hepatitis. *Gastroenterology* 1981; 80: 999-1004.
 30. Zanetti AR, Ferroni P, Magliano EM, et al. Perinatal transmission of the hepatitis B virus and of the HBV associated delta agent from mothers to offspring in Northern Italy. *J Med Virol* 1982; 9: 139-48.
 31. Paccagnini S, Principi N, Massironi E, et al. Perinatal transmission and manifestation of hepatitis C virus infection in high risk population. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 195-9.
 32. Şimşek H, Kayhan B, Kansu E, ve ark. Kronik aktif hepatit ve gebelik. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1984; 17: 164-71.
 33. Powell EE, Molloy D. Successful in vitro fertilization and pregnancy in a patient with autoimmune chronic active hepatitis and cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 233-5.
 34. Lee WM. Pregnancy in patients with chronic liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 889-903.
 35. Schreyer P, Caspi E, El-Hindi JM, et al. Cirrhosis, pregnancy and delivery: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1982; 37: 304-12.
 36. Nir A, Sorokin Y, Abramovici H, et al. Pregnancy and primary biliary cirrhosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1989; 28: 279-82.
 37. Rabinovitz M, Appasamy R, Finkelstein S. Primary biliary cirrhosis diagnosed during pregnancy. Does it have a different outcome? *Dig Dis Sci* 1995; 40: 571-4.
 38. Walshe JM. Pregnancy in Wilson's disease. *Q J Med* 1977; 181: 73-83.
 39. Oga M, Matsui N, Anai T, et al. Copper disposition of the fetus and placenta in a patient with untreated Wilson's disease. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 196-8.
 40. Riely CA. Hepatic disease in pregnancy. *Am J Med* 1994; 96: 18-22.
 41. Le Goueff F, Butour P, Theaten G, et al. Acute liver failure and pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1994; 23: 901-4.

42. Reka Ş, Karacadağ Ş, Telatar H, Gönen Ö. Pregnancy and gallbladder function. Hacettepe Medical Journal 1985; 18: 89-93.
43. Singletary BK, Van Thiel DH, Eagon PK. Estrogen and progesterone receptors in human gallbladder. Hepatology 1986; 6: 574-8.
44. Kort B, Katz VL, Watson WS. The effect of nonobstetric operation during pregnancy. Surg Gynecol Obstet 1993; 177: 371-6.
45. Hiatt JR, Hiatt JC, Williams RA, et al. Biliary disease in pregnancy: strategy for surgical management. Am J Surg 1986; 151: 263-5.
46. Hart RO, Tamaton A, et al. Laparoscopic cholecystectomy in pregnancy. Surg Laparosc Endosc 1993; 3: 13-6.
47. Panton ON, Nagy Ag, Scudamore CH, Panton RJ. Laparoscopic cholecystectomy: a continuing area for routine cholangiography. Surg Laparosc Endosc 1995; 5: 43-9.
48. Klein KB: Pancreatitis in pregnancy. In Rustgi VK, Cooper JN (eds). Gastrointestinal and Hepatic Complications in Pregnancy. New York, John Wiley & Sons, 1996; p. 138.
49. Laraki M, Harti A, Boudierka MA, et al. Acute pancreatitis and pregnancy. Rev Fr Gynecol Obstet 1993; 88: 514-6.