



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

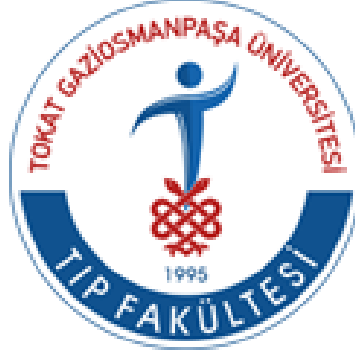
**GEBELİKTE SAPTANAN KARACİĞER FONKSİYON TESTİ
BOZUKLUĞU ETİYOLOJİSİNİN ARAŞTIRILMASI VE
MATERNAL-FETAL ADVERS OLAYLARA ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali ŞAHİN

TOKAT

2024



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GEBELİKTE SAPTANAN KARACİĞER FONKSİYON TESTİ
BOZUKLUĞU ETİYOLOJİSİNİN ARAŞTIRILMASI VE
MATERNAL-FETAL ADVERS OLAYLARA ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Abdullah Özgür YENİOVA

TOKAT

2024

TEŞEKKÜR

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim esnasında asistanlığa başladığım ilk günden itibaren hekimliğin inceliklerini bana öğreten, klinik tecrübelerinden faydalandığım, gece gündüz emeğini esirgemeyen, hocamız olmanın yanı sıra bize yeri geldiğinde baba şefkati gösteren, bana desteklerini hiçbir zaman unutamayacağım minnettar olduğum Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Abdullah Özgür YENİOVA hocama;

Asistanlık eğitimim boyunca klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım bu süreçte bize yol gösterici olan tüm değerli İç Hastalıkları hocalarıma,

İç Hastalıkları uzmanlığı eğitimim süresinde birlikte çalışmaktan keyif aldığım aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemin en büyük mimarı, akıl hocam, arkamda her zaman güvenini hissettiren örnek bir baba olarak gördüğüm rahmetli canım babam Selahattin ŞAHİN'e, her zaman desteğini, sevgisini hissettiren canım annem Gülcihan ŞAHİN'e, ailemizin akademik hayatının temeli vizyon sahibi toplumda kanaat önderi olan rahmetli büyükbabam Ali ŞAHİN'e, canım babaannem Seher ŞAHİN'e, can dostum kız kardeşim Av. Seher ŞAHİN'e ve can dostum erkek kardeşim Cumhuriyet Sav Hakan ŞAHİN'e,

Akademik hayata çok fazla önem veren ve bize desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen eşimin değerli ailesi babam Hacı TÜLÜ'ye, annem Selma TÜLÜ'ye, Av. Meltem TÜLÜ SAVRANLAR'a, bizi örnek olarak gören eşimin erkek kardeşi aynı zamanda meslektaşım İç Hastalıkları asistanı Dr. Mehmet TÜLÜ'ye;

Hayatımın her döneminde yanımda olan, arkamda dimdik duran, sevgisi, ilgisi ile beni her daim destekleyen, asistanlığım süresince de büyük sabır ve özveri gösteren, her pes edişimde yeniden başlamamı sağlayan, hayattaki şansım eşim çocuk hastalıkları uzmanı Dr. Merve TÜLÜ ŞAHİN'e,

Asistanlık sürecimde hayatımıza giren, minik kalpleriyle bu süreçte büyük sabır gösteren, en zor günlerimde bile bir gülüşü ile beni hayata bağlayan, canım oğlum Ali Çınar ŞAHİN'e ve canım kızım Miray Ada ŞAHİN'e,

Asistanlığım süresi içerisinde tanıştığım, desteklerini unutamayacağım, yeri geldiğinde abi kardeş yeri geldiğinde iki dost gibi olduğumuz Dermatoloji Uzm. Dr. Tahir KÖK'e ve İç Hastalıkları Başasistanı Arş. Gör. Dr. Abdullah Şahin'e sonsuz teşekkür ederim.

DR. ALİ ŞAHİN

ÖZET

Giriş ve Amaç: Karaciğer vücudun en büyük parankim organı olup; çok sayıda fizyolojik süreç için kritik bir öneme sahiptir. Bunlar arasında makro besin metabolizması, kan volümünün düzenlenmesi, bağışıklık sistemi, lipid ve kolesterol homeostazı ve birçok ilaç da dahil olmak üzere ksenobiyotik bileşiklerin parçalanması yer alır. Ayrıca yukarıda belirtilen süreçleri yürütmek için gereken enerjiyi sağlar. Bu çalışmada gebelikte karaciğer enzimlerinde meydana gelen enzim yüksekliklerinin etiyolojik nedenleri, fetal ve maternal etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya 01.01.2014 ile 01.03.2024 yılları arasında gebelikten önce karaciğer enzim yükseklikleri olmayan, gebelikte karaciğer enzimleri yükselen sonrasında doğum sürecini ve gebelik takip sürecini hastanemizde tamamlayan 120 KCFT yüksekliği ile takip edilen hasta ile, hastanemizde aynı tarihler arasında hastanemizde gebelik sürecini tamamlayan KCFT'si artmayan sağlıklı 120 kontrol gurubu dahil edildi.

Bulgular: 120 hastada toplam 7 tanesinde (%5) tiroid hastalığı önceden var veya gebelik esnasında hipotiroidi oluşmuştur. Hastaların 26 (%21.7) tanesinde KCFT yüksekliği nedeniyle yapılan ultrasonografide taş saptanmıştır. Önemli bir veri ise 120 hastanın toplam 14 (%11.7) tanesinde önceden karaciğer hastalığı var olduğu görülmüştür. 120 hastanın KCFT yüksekliğine sebep olan etiyolojik olarak değerlendirildiğinde en fazla GİK saptanmıştır. Hastaların 54'ü (%45) GİK saptanmıştır. Gebeliğin başlarında sık görülen HG ise 21 hastada (%17.5) saptanmıştır. Hastaların 5'inde (%4.2) gebeliğin akut yağlı karaciğeri saptanmıştır. 120 hastanın 2'si (%1.7) HELLP; 2'si (%1.7) eklemsi/preeklemsi saptanmıştır. Hastaların 10 tanesinin (%8.3) ise KCFT yüksekliği ultrasonografide de saptanan taşa bağlanmıştır. İlaç kullanım oranı ise tüm hastaların 8'i (%6.7) olarak

görülmüştür. 120 hastanın 2'sinin ise (%1.7) tiroid bozukluğuna bağlı etiyolojisi bağlanmıştır. Geri kalan hastaların 16'sının (%13.3 ise KCFT yükseliğine sebep olabilecek bir patoloji saptanmamıştır. Doğum şekli KCFT'si yüksek olanlar ile normal olanlar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır (p:0.017). KCFT'si yüksek olan hastalarda normal vajinal doğum sayısı 47 (%39.2), sezeryan doğum sayısı ise 73 (%60) dür. Normal KCFT'si olan hastalarda ise normal vajinal yolla doğum sayısı 66 (%54.5) sezeryan sayısı ise 55 (%45.5) olarak saptanmıştır. Fetal morbitide de iki grup arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. KCFT'si yüksek olanların bebeklerinin 5'i (%4.2), KCFT'si normal olanlarda ise fetal morbidite saptanmamıştır. Her iki grupta maternal mortalite saptanmamıştır.

Sonuç: KCFT yüksekliğine fizyolojik nedenler de sebep olabilmektedir. Bu gebeler uygun şekilde değerlendirilmeli ve sebep hızlı bir şekilde saptanmalıdır. KCFT anormalliklerine son yıllarda gebelik ile ilişkili olmayan hastalıklar yerine daha çok gebeliğe özgü karaciğer hastalıklarının sebep olduğu ortaya konulmuştur. Yapılan çalışmalar farklı ülkelerde heterojen hasta gruplarında yapılması ve çalışmaya dahil edilme kriterleri değişken olması nedeni ile KCFT bozukluklarının etiyolojisi ve anne-fetüs üzerindeki etkileri ile ilgili heterojen sonuçlar mevcuttur. Bu hastalıklardan GIK ve HG gibi durumlar sıklıkla anne ve bebek üzerinde ciddi mortalite ve mortaliteye yol açamazken; özellikle GAYK, HELLP gibi hastalıklarda yüksek mortalite ve morbidite riski söz konusudur. Erken dönemde tanı koymak ve uygun tedavi anne ve bebek üzerinde mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Bu konu üzerinde daha geniş hasta kohortunda gözlemsel çalışmalara ülkemizde ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer, Gebe, Fetüs, KCFT.

ABSTRACT

Introduction and Purpose: The liver is the largest parenchymal organ in the body and is of critical importance for many physiological processes. These include macronutrient metabolism, regulation of blood volume, immune system, lipid and cholesterol homeostasis, and the breakdown of many drugs and xenobiotic compounds. It also provides the energy required to perform these processes. The aim of this study was to investigate the etiological causes and fetal and maternal effects of liver enzyme elevations during pregnancy.

Materials and Methods: This study included 120 patients with elevated liver enzymes during pregnancy who were followed up at our hospital between January 1, 2014, and March 1, 2024. The control group consisted of 120 healthy pregnant women who did not have elevated liver enzymes during the same period.

Results: Out of 120 patients, 7 (5.8%) had thyroid disease before or during pregnancy, leading to hypothyroidism. Ultrasound examination revealed gallstones in 26 patients (21.7%). A significant finding was that 14 patients (11.7%) had pre-existing liver disease. The most common etiological factor causing elevated liver enzymes was intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP), observed in 54 patients (45%). Hyperemesis gravidarum (HG) was detected in 21 patients (17.5%). Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) was diagnosed in 5 patients (4.2%). Two patients (1.7%) had HELLP syndrome, and two (1.7%) had preeclampsia/eclampsia. Elevated liver enzymes were attributed to gallstones detected by ultrasound in 10 patients (8.3%). Drug use was identified as the cause in 8 patients (6.7%). Two patients (1.7%) had thyroid disorders related to elevated liver enzymes. No pathology was found in 16 patients (13.3%). There were significant differences in the mode of delivery between the two groups (p : 0.017). Among patients with elevated liver enzymes, 47 (39.2%) had a normal vaginal delivery, while 73 (60.8%) had a cesarean

section. In the control group, 66 (54.5%) had a normal vaginal delivery, and 55 (45.8%) had a cesarean section. Significant differences were also observed in fetal morbidity between the two groups. Five babies (4.2%) of mothers with elevated liver enzymes had morbidity, whereas no fetal morbidity was observed in the control group. Maternal mortality was not observed in either group.

Conclusion: Elevated liver enzymes can be caused by physiological reasons. These pregnant women should be evaluated appropriately, and the cause should be identified quickly. Recent studies have shown that liver diseases specific to pregnancy rather than pregnancy-unrelated diseases are more likely to cause elevated liver enzymes. Due to the variability in patient groups and inclusion criteria in different studies, there are heterogeneous results regarding the etiology of liver enzyme disorders and their effects on the mother and fetus. Conditions such as ICP and HG may not cause significant mortality and morbidity in mothers and babies, while diseases like AFLP and HELLP syndrome pose a high risk of mortality and morbidity. Early diagnosis and appropriate treatment can reduce mortality and morbidity in both mothers and babies. There is a need for observational studies with larger patient cohorts on this topic in our country.

Key Words: Liver, Pregnant, Fetus, LFTs.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
KISALTMALAR.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
TABLolar DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Karaciğer	3
2.1.1. Karaciğer Anatomisi.....	3
2.1.2. Karaciğer Histolojisi ve Fizyolojisi.....	4
2.1.3. Gebelikte Karaciğerde Fizyolojik Değişiklikler.....	4
2.2. Gebelikte Karaciğer Hastalıkları	5
2.2.1. Gebelikte İntrahepatik Kolestazi	6
2.2.2. Hiperemesis Gravidarum	10

2.2.3. HELPP Sendromu	11
2.2.4. Eklampsi/Preeklampsi	12
2.2.5. Gebelikte Akut Yağlı Karaciğer	16
2.2.6. Maternal ve Fetal Sonuçlar.....	18
2.3. Gebelik Öncesinde Var Olan Karaciğer Hastalıklarının Alevlenmesi.	20
2.3.1. Kronik Viral Hepatit	20
2.3.2. Otoimmün Hepatit.....	21
2.3.3. Siroz	22
2.3.4. Özefagus Varisleri	23
2.3.5. Wilson Hastalığı	23
2.4. Gebelik Sırasında Gelişebilecek Karaciğer Hatalıkları.....	24
2.4.1. Akut Viral Hepatit	24
2.4.2. Budd-Chiari Sendromu	25
2.4.3. Kolelitiazis	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Amaç.....	27
3.2. Etik Onay.....	27
3.3. Yöntem	27
3.4. İstatistiksel Analiz	29

3.5. Çıkar Çatışması	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	55
KAYNAKLAR.....	56



KISALTMALAR

KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testi

ALT: Alanin transaminaz

AST: Aspartat transaminaz

GGT: Gama-glutamil transaminaz

ALP: Alkalen fosfataz

PLT: Trombosit

LDH: Laktat dehidrogenaz

HBV: Hepatit B

HCV: Hepatit C

HDV: Hepatit D

GİK: Gebeliğin intrahepatik kolestazi

GAYK: Gebeliğin akut yağlı karaciğeri

OİH: Otoimmün hepatit

Tgr-5: Safra asit membran reseptör 5

HG: Hiperemesis gravidarum

NSAİD: Nonsteroid anti inflamatuvar

HELLP: Hemoliz, Yükselmiş Karaciğer Enzimleri ve Düşük Trombosit

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Manyetik Rezonans

USG: Ultrasonografi

SAM: S-adenozil metiyonin

UDCA: Ursodeoksikolik asit

İV: İntravenöz

İM: İntramuskuler

SKB: Sistolik Kan Basıncı

DKB: Diastolik Kan Basıncı

GİS: Gastrointestinal

BSC: Budd-Chiari Sendromu

TIPS: Trans jugular intrahepatik portosistemik şant

IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği

MAFLD: Metabolik İlişkili Karaciğer Hastalığı

RDS: Respiratuar Distress Sendromu

NEC: Nekrotizan enterekolit

PE: Preeklamsi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. ABCB4 Eksikliği ile İlişkili Kolestazda Moleküler Mekanizmalar 7

Şekil 2. Gebelerde Tespit Edilen KCFT Anormalliklerine Yaklaşım Algoritması..... 40



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Preeklampsia Tanı Kriterleri [57]	13
Tablo 2.2. Ekspektan Yönetimde Kontraendikasyonlar [60]	15
Tablo 2.3. Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğerinde Swansea Tanı Kriterleri[68].....	17
Tablo 4.1. Karaciğer Fonksiyon Testleri (KCFT) Anormal Olarak Değerlendirilen Hastaların Tanıtıcı Özellikleri	32
Tablo 4.2. Karaciğer Fonksiyon Testi Yüksekliği Etiyolojisi	33
Tablo 4.3. KCFT Normal ve Anormal Olarak Değerlendirilen Hastaların Yaş ve Gravite Tanıtıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması	34
Tablo 4.4. KCFT Normal ve Anormal Olarak Değerlendirilen Hastaların Anne ve Bebek Morbiditelerinin Karşılaştırılması.....	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik sırasında ortaya çıkan karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk (KCFT) temel olarak üç gruba ayrılmaktadır. Bunlar gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları (hiperemesis gravidarum, gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK), gebeliğin akut yağlı karaciğeri, preeklampsi, HELLP Sendromu), gebelik öncesinde var olan karaciğer hastalıkları (kronik viral hepatit, otoimmün hepatit, siroz, özefagus varisleri, Wilson Hastalığı) ve gebelik sırasında gelişebilecek karaciğer hastalıkları (akut viral hepatit, Budd-Chiari Sendromu, kolelitiazis, ilaç ilişkili hepatotoksisite)'dir.

Gebelik ile ilişkili karaciğer hastalıkları hiperemesis gravidarum (HG), HELLP (haemolysis, elevated liver test and low platelets), preeklampsi/eklampsi, gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİHK), gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı (GAYKH) içermektedir. Çeşitli kaynaklara göre gebelikte ortaya çıkan izole hiperbilirubinemiye de içeren KCFT bozukluğu insidansı % 0.3-3 arasında değişmektedir. Gebelikte ortaya çıkan KCFT bozuklukları altta yatan hastalıkları nedeni ile önemlidir. Gebenin ve bebeğin mortalite ve morbiditesine sebep olabilmektedir. Bazı hastalıklarda bu oran çok yüksek iken (preeklampsi/eklampsi, HELLP ve GAYKH) gibi; gebeliğin intrahepatik kolestazı ve hiperemesis gravidarum gibi hastalıklar daha benign seyretmekte ve anne bebek mortalite morbidite oranları çok yüksek olmamaktadır. Bu hastalıklardan bazıları (HG, preeklampsi/eklampsi) bazen de KCFT bozukluğu içermemektedir.

Bu çalışmaya 01.01.2014 ile 01.01.2024 yılları arasında gebelikten önce karaciğer enzim yükseklikleri olmayan, gebelikte karaciğer enzimleri yükselen sonrasında doğum sürecini ve gebelik takip sürecini hastanemizde tamamlayan 120 KCFT yüksekliği ile takip edilen hasta ile, hastanemizde aynı tarihler arasında hastanemizde gebelik sürecini tamamlayan KCFT'si artmayan sağlıklı 120 kontrol gurubu dahil edildi.

Bu çalışmanın amacı Tokat Gaziosmanpaşa niversitesinde takip edilen gebeler arasında KCFT bozukluğu ortaya çıkan hastalardaki etyolojik sebepleri araştırmak, anne ve bebekte yol açtığı advers etkileri saptamaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer

2.1.1. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer, insan vücudunun en büyük parankimal organıdır ve erkeklerde kadınlara kıyasla daha ağırdır. Yetişkinlerde ortalama karaciğer ağırlığı 1500 gr'dır. Karaciğerin genişliği 14 cm; uzunluğu 25-30 cm'dir. Karaciğer diyafragmanın altında, sağ üst kadranında yer alır. Sağ hipokondriumun tama yakını, sol hipokondriumun da medial kısmını doldurur [1, 2].

Karaciğer, diyafragma ile torakal boşluktan ayrılır. Karaciğerin üst kısmı diyafragmayla temas halinde olup; peritonla kaplı değildir. Posteroinferior kısmı mideye, duodenumun superioruna, özefagusa, sağ kolik fleksuraya, sağ böbrek ve böbreküstü bezine, transvers kolona; ön yüzü sağda 6-10. kostalar ve solda 7-8. Kostalarla; orta kısımda processus xiphoideus ve karın ön duvarı ile komşudur [3, 4].

Karaciğeri komşu yapılara bağlayan, ikili periton tabakasından oluşmuş çok sayıda ligament mevcuttur. Falsiform ligament (ligamentum teres hepatis) umblikustan diyafragma uzanır. Lig. teres, falsiform ligamentin serbest kenarında umblikusa uzanır. Bu ligamentler ayrıca sol karaciğer lobunu lateral ve medial olmak üzere 2 ayrı segmente ayırır [5]. Sol lob kaudat lobdan lig.venosum ile ayrılır. Glisson kapsülü karaciğerin tamamını sarar ayrıca; vena porta hepatis ve vena cava inf. çevresinde kalınlaşarak hepatoduodenal ligamenti oluşturur. Portal triadı hepatoduodenal ligament kuşatır. Portal triad; safra kanalı, vena porta ve arteria hepatica propriadan oluşur. Diyafram ve karaciğer arasında posteriorda koroner ligament anteriorda falsiform ligament yer alır. Karaciğeri diyaframa, koronal ligamentten oluşan sağ ve sol triangular ligament bağlar. Karaciğer ve mideyi ise gastrohepatik ligament birbirine bağlar [6-8].

2.1.2. Karaciğer Histolojisi ve Fizyolojisi

Karaciğer, transversum septumun mezoderminden ve ön bağırsağın endoderminden köken almaktadır. Dört haftalık embriyoda ön bağırsağın ventral bölgesinden bir divertikül meydana gelir. Divertikülün kaudal bölgesinden duktus sistikus ve safra kesesi oluşur. Kranial bölgeden karaciğer oluşur [9].

Karaciğer parankimi hepatositler, biliyer epitel hücreleri, kupffer hücreleri olarak 3 ana gruptan oluşur [9].

Karaciğer, çok sayıda fizyolojik süreç için kritik bir organdır. Bunlar arasında makro besin metabolizması, kan volümünün düzenlenmesi, bağışıklık sistemi, lipid ve kolesterol homeostazı ve birçok ilaç da dahil olmak üzere ksenobiyotik bileşiklerin parçalanması yer alır. Ayrıca yukarıda belirtilen süreçleri yürütmek için gereken enerjiyi sağlar. Ayrıca, karaciğerin beslenme ile glikozu glikojen formunda depolama ve açlığa yanıt olarak glukoneojenik yol yoluyla glikozu birleştirme kapasiteleri kritik öneme sahiptir. Ayrıca, protein, amino asit metabolizmasında ve lipid metabolizmasında okside etmede ve depolamada görev alır [10].

2.1.3. Gebelikte Karaciğerde Fizyolojik Değişiklikler

Gebelik sırasında, fetal büyüme için mümkün olan en iyi koşulları sağlamak için kadın vücudunda çok sayıda fizyolojik ve anatomik değişiklik meydana gelir. Tüm sistem ve organlar, gebeliğin sağlıklı seyrini desteklemek için işlevlerini gebeliğe uyarlar. Karaciğerde, büyüyen fetüsün değişen ihtiyaçlarına göre metabolizmasını düzenleyen bir organdır [11].

Gebelik sırasında %50 artış gösteren kan volumüne rağmen, tüm gebelik boyunca karaciğere olan kan akımı sabittir. Büyüyen uterusun karaciğeri göğüs kafesine doğru itmesi karaciğerin fizik muayenede palpe edilemeyecek boyutlarda kalmasına yol açar. Bu yüzden gebenin fizik muayenesinde karaciğerin palpe edilebilmesi patolojiktir [12].

Glikoz metabolizması, insüline karşı değişen duyarlılık ve artan glukoneogenez nedeniyle değişir [13]. Karaciğerin gebelikte değişen bir başka işlevi de safranın taşınması ve buna bağlı olarak kandaki toplam safra asidi seviyelerindeki artıştır. Çoğu gebelikte bu artış orta düzeydedir ve total safra asidi seviyeleri normal aralıkta kalır. Bununla birlikte, bazı gebeler, gebelikte geçirilen karaciğer hastalıklarının bir sonucu olarak safra asidi düzeylerinde aşırı bir artış yaşayabilmektedir [14].

Normal bir gebelik sırasında plazma volüm artışına bağlı olarak serum albümin düzeyinde düşme (3,1 g/dl), kolesterol ve trigliserit düzeylerinde artma ve plasental alkalen fosfotaz üretiminin katkısına bağlı olarak alkalen fosfataz seviyesinde normalin 2-4 katına kadar artma görülür. ALT, AST, GGT, bilirubin tüm gebelik boyunca normal seviyelerde seyreder [12].

Gebelikte görülen karaciğer hastalıkları üç gruba ayrılır.

- **Gebeliğe Özgü Karaciğer Hastalıkları:** Hiperemesis Gravidarum, gebeliğin intrahepatik kolestazi, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, preeklampsi, HELLP Sendromu (Hemolysis (hemoliz), elevated liver enzymes (karaciğer enzim yüksekliği), low platelets (trombosit düşüklüğü))
- **Gebelik Öncesinde Var Olan Karaciğer Hastalıkları:** Kronik Viral Hepatit, Otoimmün Hepatit, Siroz, Özefagus varisleri, Wilson Hastalığı
- **Gebelik Sırasında Gelişebilecek Karaciğer Hastalıkları:** Akut Viral Hepatit, Budd-Chiari Sendromu, Kolelitiazis, İlaç ilişkili Hepatotoksisite

2.2. Gebelikte Karaciğer Hastalıkları

Gebelik sırasında ortaya çıkan karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk (KCFT) temel olarak üç gruba ayrılmaktadır. Gebelik ile ilişkisi olmayan normal popülasyonda da ortaya çıkabilen KCFT bozuklukları; önceden olan karaciğer hastalığının alevlenmesi ve gebelik ile ilişkili karaciğer hastalıklarıdır. Gebelik ile

ilişkili karaciğer hastalıkları hiperemesiz gravidarum (HG), HELLP (haemolysis, elevated liver test and low platelets), preeklampsi/eklampsi, gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK), gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı (GAYK) içermektedir.

2.2.1. Gebelikte İntrahepatik Kolestazı

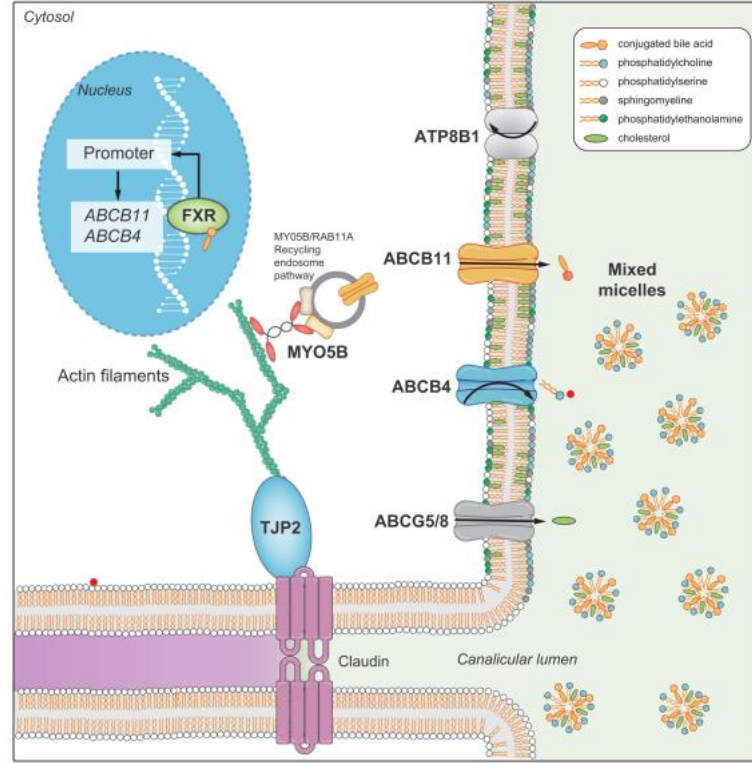
Gebeliğin intrahepatik kolestazı, gebeliğin ikinci trimesterının sonlarında veya üçüncü trimesterında gelişen, doğum sonrası semptomların ve bulguların hızla gerilediği gebeliğe özgü bir karaciğer hastalığıdır. Karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, el ve ayak tabanlarında kaşıntı ve serum safra asitlerinde yükseklik ile karakterizedir [15]. Serum safra asitlerinin 10µmol/l üzerinde olması, %90 oranında serum transaminaz ve alkalen fosfataz yüksekliği eşlik etmektedir [16]. Hastaların yaklaşık %25'inde sarılık görülmekte, karın ağrısı ve bulantı-kusma nadiren ortaya çıkmaktadır [17]. Mevcut klinik ve laboratuvar bulgularının tamamının doğumu takiben 4 hafta içinde tamamen iyileşmesiyle klinik olarak tanınabilir [16].

Gebelik kolestazı etyolojisi tam olarak ortaya konulmuş olmasa da muhtemelen genetik yatkınlık, hormonlar ve çevresel faktörlerin kolestaza sebep olduğu düşünülmektedir.

2.2.1.1. Etiyolojik Faktörler

2.2.1.1.1. Genetik Faktörler

Gebelik kolestazı tanısı konulan hastaların birinci derecede yakınlarında da kolestaz riskinin yükseldiği hatta bazı gruplarda bu oranın %60-70'e kadar çıkabildiği gösterilmiştir. Böylelikle, kolestazda görülen ailesel yatkınlıklarının genetik temellere dayanabileceği düşünülmüştür [18]. Gebelik kolestazının mendelyan otozomal dominant olarak kalıtıldığı ve HLAw31-B8 ve HLA Bw-16 ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir [19]. Ailesel intrahepatik kolestazda üç farklı mutasyon tanımlanmıştır; fosfolipid taşıyıcılarını kodlayan ABCB4 ve ATP8B1 genleri, majör safra tuzu taşıyıcısı ABCB11 geni ve ana safra asit reseptörü FXR'yi kodlayan NR1H4 geni [20][21].



Şekil 1. ABCB4 Eksikliği ile İlişkili Kolestazda Moleküler Mekanizmalar

2.2.1.1.2. Hormonal Faktörler

Serum östrojen seviyesi gebelik kolestazın etyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Kandaki östrojen konsantrasyonunun maksimum seviyeye ulaştığı gebeliğin ikinci yarısında, gebelik kolestazının gelişme riski daha yüksektir [22]. Gebeliğin intrahepatik kolestazının çoğul gebeliklerde daha sık görülmesi, en sık östrojen seviyelerinin en yüksek düzeyde olduğu ikinci trimesterde gelişmesi, kolestazın kombine oral kontraseptif kullanan kadınlarda daha sık görülmesi, östrojenin hastalığın patogenezinde rol oynadığını göstermektedir [23][24].

Gebelik kolestazının gelişiminde bir diğer önemli etken de progesteron metabolizmasındaki değişikliklerdir [25]. Progesteron sentezi normal gebeliklerle benzerdir, ancak kan ve idrarda progesteron metabolitleri GİK'te mono ve disülfat

metabolitleri artmıştır [26]. Bu sülfatlanmış progesteron metabolitleri karaciğerde safra asidi transport mekanizmasını doayunluğa ulaştırarak safra asitlerinin atılımını bozmaktadır. Sülfatlanmış Progesteron metabolitleri Safra asidi membran reseptörü-5 (TGR5) aracılığıyla kolestazın tipik kaşıntısına sebep olmaktadır [25]. Kolestazın tedavisinde ve kaşıntının önlenmesinde kullanılan ursodeoksikolik asit ile serumda sülfatlanmış progesteron seviyelerinin azaldığı görülmüştür [27].

2.2.1.1.3. Çevresel Faktörler

Genetik ve hormonal faktörlere ek olarak mevsim ve hastanın yaşadığı coğrafi bölgenin de kolestaz üzerinde etkisi bulunduğı düşünölmektedir [23]. Ayrıca çalışmalar GİK'li hastalarda serum selenyum düzeylerinin daha düşük olduğı görölmüştür. Bu durum selenyum seviyelerin daha düşük olduğı kış aylarında GİK'in daha sık görölmesiyle paralellik göstermektedir [28]. Ayrıca D vitamininin de hastalığın gelişiminde rolü olduğı düşünölmektedir. Safra asidi detoksifikasyon basamaklarında regölatör rolü olması nedeni ile GİK tanılı hastaların daha düşük serum D vitamini düzeyi olduğı görölmüştür [29].

2.2.1.2. Semptomlar

En yaygın semptomu özellikle geceleri olan genelde avuç içleri veya topuktan başlayıp tüm vücuda yayılan kaşıntıdır [30]. Kaşıntı doğum sonrası birkaç gün içinde geriler. Kaşıntısı olan hastaların yaklaşık %10' unda sarılıkta oluşur. Sarılık genellikle doğum sonrası 40. güne kadar geçmektedir.

2.2.1.3. Tanı

2.2.1.3.1. Laboratuvar Bulguları

Safra asidi düzeylerinin artması teşhiste önemlidir. Gebelerde safra asiti düzeyleri artış göstermektedir. Ancak safra asit düzeyi normal gebelerde 10 µmol/L'den yüksek olmaz. 10 µmol/L'den yüksek olan serum safra asit düzeyi GİK tanısında önemli bir kriterdir [31].

Hastaların yaklaşık %60'ında AST ve ALT yüksekliği saptanmaktadır. Genellikle normal gebelerden yaklaşık 2 katı kadar yükseğe çıkmaktadır. Serum ALT ve AST düzeyleri GİK'li gebelerde 2 ile 10 kata kadar yükselebildiği görülmüştür [32]. Total serum alkalen fosfataz normal gebelikte biraz yükselir. Kolestazda da ALP düzeyi 4 kata kadar yükselebilir ancak zayıf diagnostik önemi vardır [17].

2.2.1.3.2. Radyolojik Bulgular

Abdominal ultrasonografi, biliyer kanal genişlemesi olup olmadığını belirlemeye yardımcı olabilir. Kolestazın hepatoselüler nedenlerini biliyer obstrüksiyon ile ayırt etmeye yardımcı olabilir. Ultrasonda dilate safra yolları ile karşılaşırsa, manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi taş, darlık ve maligniteyi belirlemek için safra kanallarını değerlendirmek için kullanılabilir. BT'de tanıya yardımcı olabilir [33][34][35].

2.2.1.3.3. Tedavi

Gebeliğe bağlı gelişen intrahepatik kolestazda tedavide amaç; serum safra asiti düzeylerini düşürerek maternal semptomları düzeltmenin yanı sıra perinatal morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır.

GİK' da kullanılan ursodeoksikolik asit, kullanılmakta olan en etkili ilaçtır. Ursodeoksikolik asit aslen vücut tarafından üretilen bir safra asit türevidir [36]. Kolik asit düzeylerinde düşüş sağlar. Ayrıca maternal-plasental safra asidi transportunu düzenleyerek amniyotik sıvıdaki kolik asit ve kenodeoksikolik asit düzeylerini de düşürür. Ayrıca fetüs üzerinde yan etkisi yoktur [37][38].

Kolestramin de diğer bir tedavi seçeneğidir. Özellikle kaşıntının önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Kolestramin safra tuzlarını bağlayarak dışkıdan atılımlarını artırır. Ancak safra tuzları ile birlikte yağda çözünen vitaminleri de bağladığı için maternal ve fetal hemoraji riskini artırır. Bu yüzden K vitamini ile birlikte verilmesi daha uygundur [38][39].

S-adenozil-metiyonin (SAM), karaciğer hepatosit hücre membranlarına etki ederek safra asitlerinin atılımını arttırmaktadır. Gebelik kategorisi C'dir. Parenteral kullanılan bir ilaç olması nedeni ile uzun süreli tedavi uyumu mümkün olmamaktadır [40][41].

Deksametazonun, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) üretimini azaltarak östrojeni azalabileceği bu sayede de kolestazın tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Ancak UDCA kullanan hastalar ile karşılaştırılan bir çalışmada kaşıntı ve AST, ALT düşüşüne etkisi olmadığı görülmüştür [42][43].

Kaşıntı semptomlarını azaltmak için kullanılan antihistaminiklerden, klorfeniramin, difenhidramin ve hidroksizinin gebelik sonuçlarını iyileştirdiği gösterilememiştir.

2.2.2. Hiperemesis Gravidarum

Hiperemesis gravidarum kliniği farklılık gösterse de genel olarak gebeliğin 5-6. Haftasında başlayan 16-20. Haftaya kadar kaybolan bulantı-kusma ile seyreder. Hastalarda ciddi bulantı-kusma sonrası dehidratasyon, elektrolit bozuklukları, hızlı kilo kaybı, malnütrisyon, anemi gelişebilir. Hastaların %50 sinde mitokondriyal yağ oksidasyon bozukluğuna bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görülebilir [44].

HG'da semptomlar en erken 4. gestasyonel hafta civarında başlar. Bazen 3.trimestra ya da doğuma kadar devam etse de çoğunlukla 18. gestasyonel haftada düzelir. HG'lu gebelerin %50-60'ında karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk görülür [45].

2.2.2.1. Tedavi

Destek tedavisi verilir. Hidrasyon, antiemetikler, parenteral veya enteral nütrisyon. Destek tedavisi ile hastalara genelde 5-6 günde düzelir ancak relaps riski sıktır. 3 haftadan uzun süren kusma vakalarında Wernicke ensefalopatisini önleme amaçlı 100 mg i.v/i.m tiamin 5 gün boyunca verilmelidir [46].

2.2.3. HELPP Sendromu

HELLP (hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük trombosit) sendromu terimi ilk olarak 1982 yılında Weinstein tarafından şiddetli özelliklere sahip preeklampsisi için ek bir kriter olarak tanımlanmıştır [47].

2.2.3.1. Tanı

HELLP tanısını koymak için aşağıdaki tanı kriterlerinin varlığı gerekmektedir.

- **Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığıyla ortaya çıkan hemoliz:**

- Şistositler ve burr hücreleri içeren periferik yayma.
- Serum bilirubini $\geq 1,2$ mg/dL (20,52 mikromol/L).
- Düşük serum haptogloblin (≤ 25 mg/dL) veya laktat dehidrojenaz (LDH) normal üst düzeyin ≥ 2 katı (laboratuara özgü referans aralıklarına göre).
- Kan kaybıyla ilgisi olmayan şiddetli anemi. (Gebelikte şiddetli anemi, trimestere bağlı olarak hemoglobin düzeyinin < 8 ila 10 g/dL olması olarak tanımlanabilir)

- **Yüksek karaciğer enzimleri:** Aspartat aminotransferaz (AST) veya alanin aminotransferaz (ALT) normalin üst seviyesinin ≥ 2 katı (laboratuara özgü referans aralıklarına göre).

- **Düşük trombositler:** < 100.000 hücre/mikroL

HELLP'de yüksek LDH düzeyi, şiddetli hemoliz, akut hepatoselüler hasar veya her ikisiyle ilişkilendirilebilen spesifik olmayan bir belirteçtir. Hemolizden kaynaklanan dolaylı (konjuge olmayan) fraksiyonun artması sonucu toplam bilirubin seviyesi artar. Haptogloblin düzeyi hemolizin spesifik bir belirteçidir: 25 mg/dL, hemolitik ve hemolitik olmayan bozukluklar arasında en iyi ayrımı sağlar [48][47][49].

2.2.3.2. Klinik Bulgular

Sıklıkla sağ üst kadranda ağrısı, hipertansiyon, proteinüri, genel halsizlik, mide bulantısı ve kusma ile seyreder [49][50].

HELPP sendromu mortal seyredebilir[51]. Anneler abruptio plasenta, erken doğum, yaygın intravasküler koagülasyon (DIC), subkapsüler hepatik hematom, akut böbrek yetmezliği ve pulmoner ödem açısından artmış risk altındadır [52][53].

2.2.3.3. Tedavi

En iyi tedavi yöntemi doğumdur [51].

2.2.4. Eklampsi/Preeklampsi

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra yeni başlangıçlı hipertansiyona sıklıkla yeni başlangıçlı proteinürinin eşlik etmesidir. Proteinüri olmaksızın, tansiyon yüksekliği ve preeklampsi semptomları varsa preeklampsi tanısı konabilir. Sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri olması veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzeri olması tanı koydurur [54].

Proteinüri, 24 saatlik idrar örneğinde total proteinin >300 mg/gün ve üzerinde olması veya spot idrarda protein/kreatinin oranının 0,3 mg/dL olmasıdır. Testler arasındaki tutarsızlık olması nedeniyle ideal tanı yöntemi 24 saat idrar biriktirmektir [55].

Preeklampsi tanı haftasına göre ikiye ayrılmaktadır. 34. haftadan önce tanı alındıysa “erken başlangıçlı preeklampsi” olarak isimlendirilir. 34 hafta ve üzerinde tanı alan hastalar “geç başlangıçlı preeklampsi” tanısı almaktadır. Erken başlangıçlı preeklampside, maternal ve fetal sonuçlar daha kötüdür [56].

2.2.4.1.Tanı

Tablo 2.1. Preeklampsi Tanı Kriterleri [57]

Daha önce normotansif olan bir gebede, 20. gebelik haftasından sonra; SKB ≥ 140 mmHg ve/veya DKB ≥ 90 mmHg olmalıdır ve Aşağıdaki yeni başlangıçlı durumlardan herhangi birisi eşlik etmelidir; • Proteinüri - 24 saatlik idrarda ≥ 300mg/dL veya - Protein/kreatinin oranı ≥ 0.3 veya - Dipstick +2 (sadece diğer kantitatif yöntemler mevcut değilse kullanılır) • Trombositopeni (trombosit sayısı 100×10^9 /L'den az), • Bozulmuş karaciğer fonksiyonu; karaciğer enzimlerinin artmış kan konsantrasyonları (normal konsantrasyonun iki katı), • Alternatif bir tanıyla açıklanamayan, persistan ve şiddetli sağ üst kadranda ağrısı veya epigastrik ağrı, • Böbrek yetmezliği (serum kreatinin konsantrasyonu ≥ 1.1 mg/dL veya başka herhangi bir böbrek hastalığının yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması), • Pulmoner ödem • Alternatif tanıyla açıklanamayan, asetaminofene cevap vermeyen, yeni başlangıçlı baş ağrısı • Skotom, kortikal körlük, retinal vazospazm, fotopsi, diplopi, amarozis fugaks gibi yeni başlangıçlı vizüel bozukluklar.

İlk değerlendirmede; tam kan sayımı (platelet sayımı), serum kreatinin düzeyi, karaciğer enzimleri (LDH, AST, ALT) ve üri­ner protein ölçümüne (protein/kreatinin oranı ya da 24 saat idrar proteini) bakılır. Fetal değerlendirme, ultrasonografi (tahmini doğum ağırlığı, amniyotik sıvı ölçümü, biyofizik profili) ve non-stress test yapılmasını içerir [57].

2.2.4.2. Klinik Belirti ve Bulgular

Preeklampsi birçok farklı klinik şekilde ortaya çıkabilir. Hipertansiyon en önemli bulgu olmasına rağmen bazı hastalarda görülmeyebilir [58]. Karaciğer hasarına bağlı sağ üst kadranda ağrısı, bulantı, kusma görülebilir. Merkezi sinir sisteminin etkilenmesine bağlı baş ağrısı, görmede bozukluk hatta körlük görülebilir. Pulmoner ödeme bağlı solunum sıkıntısı, böbrek hasarına bağlı oligüri eşlik edebilir. Fetüsün iyilik halinde bozulmaya bağlı hareketlerinde azalma, vajinal ağrı, plasenta dekolmanı görülebilir.

2.2.4.3. Preeklampsinin Yönetimi ve Tedavisi

Fetal iyilik hali ve hastalığın şiddeti belirlendikten sonra gebelik haftası göz önünde bulundurularak doğum veya ekspektan yönetim kararı verilir.

2.2.4.3.1. Doğum

Plasentanın çıkarılması, preeklampsi semptom ve bulgularında gerilemeye neden olur bu yüzden, doğum her zaman anne için uygun bir tedavidir ancak fetüs için aynı olmayabilir. Bu nedenle preeklampsi yönetiminde temel ilke maternal ve fetal riskler arasında denge kurmaktır [54].

2.2.4.3.2. Ekspektan Yaklaşım

Preeklampside ekspektan yaklaşım tercih ediliyorsa; haftalık amniyotik sıvı ölçümü, üç haftada bir ultrasonografi ile fetal büyüme takibi, Haftada 2 kere NST ve biyofizik profili bakılmalı yapılmalıdır. Ayrıca haftalık laboratuvar bulgularına bakılmalı ve sık tansiyon takibi yapılmalıdır [59].

Tablo 2.2. Ekspektan Yönetimde Kontraendikasyonlar [60]

1. Maternal Kontrendikasyonlar
• Eklampsi • Tedaviye dirençli baş ağrısı • Dissemine intravasküler koagülasyon tablosu (DİK) • Kontrolsüz ve tedaviye dirençli hipertansiyon ($\geq 160/110$ mmHg) • Tedaviye dirençli baş ağrısı • Tedaviye dirençli epigastrik veya sağ üst kadranda ağrı • Görme bozukluğu, motor fonksiyonlarda bozulma • Myokardial İnfarkt • HELLP Sendromu • Renal fonksiyonda bozulma (kreatinin değerinin $>1,1$mg/dL üzerinde olması ya da iki katına yükselmesi) • Pulmoner ödem • İnme • Vajinal kanama ve plasenta dekolmanı
2.Fetal Kontrendikasyonlar
• Güven vermeyen fetal testler • Fetal ölüm • Viabiliye sınırında olmayan gebelik haftası • Umbilikal arter end-diastolik akımda ters akım

2.2.4.3.3. Farmakolojik Yaklaşım

Antihipertansif Tedavi; preeklampsia tedavisinde rutin antihipertansif tedavinin yeri yoktur. Tedavinin amacı inme, intrakraniyal kanama, renal hastalık, kalp yetmezliği ve myokardiyal iskemi gibi olumsuz durumların önüne geçmektir. Antihipertansif tedavisinin amacı kan basıncını hem anne hem de fetus için güvenli aralığa getirmektir [54]. Hidralazin, labetalol ve nifedipin tedavide en sık kullanılan ilaçlardır. Üç ilacın birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir [61].

Antikonvülsan Tedavi; Antikonvülsan tedavi genellikle veya preeklampsili kadınlarda ilk konvülsiyonları önlemek eklampsili kadınlarda tekrarlayan konvülsiyonları önlemek için endikedir. Eklampsili kadınların antikonvülsan tedavi alması gerektiği konusunda evrensel bir fikir birliği vardır[62]. İki büyük randomize çalışmada parenteral magnezyum sülfat şiddetli preeklampsisi olan kadınlar arasında eklampsia sıklığını azaltmıştır[63].

2.2.5. Gebelikte Akut Yağlı Karaciğer

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri (GAYK) genellikle son trimesterde görülen ve ölümcül olabilen bir hastalık olup obstetrik acillerdendir. Genellikle ilk gebelikte, ikiz gebeliklerde veya erkek fetüse sahip gebeliklerde daha sık ortaya çıkmaktadır [64][65]. Gebeliklerde 1/13-16000 oranında görülmektedir. Maternal ve fetal mortalite %1-20 arasında görülmektedir [66]. Karaciğer yetmezliği ve koagülopati olmasıyla kolestazdan ayrılır.

2.2.5.1. Patofizyolojisi

Maternal karaciğer disfonksiyonu ve hepatositlerin mikrovasküler yağlı infiltrasyonu,

Yağ asidi metabolizmasını etkileyen genetik mutasyonlar (long-chain3-hydroxyacyl CoA dehidrogenaz eksikliği),

Sonuç: Maternal hepatosit stresi ve mitokondriyal disfonksiyonu Sonuçta ATP üretiminde azalma ve karaciğer hücre yetmezliği [67].

2.2.5.2. Tanı

Tablo 2.3. Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğerinde Swansea Tanı Kriterleri[68]

- Başka bir neden bulunmaması halinde aşağıdakilerde 6 ya da daha fazlasının olması;
• Kusma
• Karın ağrısı
• Polidipsi/poliüri
• Ensefalopati
• Yüksek bilirubin düzeyi (>0.8 mg/dl)
• Hipoglisemi (<72 mg/dl)
• Lökositoz (>11x10 ⁹ /L)
• Yüksek AST/ALT düzeyi (>42 IU/L)
• Yüksek amonyak düzeyi (>47µmol/L)
• Renal yetmezlik (Kreatinin >150µmol/L)
• Koagülopati (PT >14 s /APTT >34 s)
• USG’de asit ya da parlak karaciğer
• Karaciğer biyopsisinde mikrovezikülersteatozis

2.2.5.3. Klinik

Başlıca semptomlar bulantı, kusma ve karın ağrısı olup sarılık hepatik ensafolapatiye kadar ilerleyebilir. Klinik, görünüm asemptomatik transaminaz yükselmelerinden fulminan karaciğer yetersizliğine kadar uzanan değişik tablolar şeklinde olabilmekte, bu nedenle tanıda güçlükler yaşanabilmektedir [69]. Aminotransferaz, bilirubin, serum ürik asit konsantrasyonlarında artış, protrombin zamanında uzama gebeliğin akut yağlı karaciğerinde görülen sık bulgulardır ancak normal karaciğer laboratuvar bulgularına sahip hastalarda da dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gelişebilmektedir. Hipoglisemi kötü prognoz göstergesidir. Hastalığın ayırıcı tanısında viral hepatitlerin bakılması şarttır [12].

2.2.5.4. Tedavi

GAYK'de tedavide acil doğum şarttır. Gebelik haftasına göre derhal veya prematüre fetüs ise kortikosteroid tedavisi sonrası doğum önerilir. Genellikle postpartum 2. 3. gün karaciğer enzimleri ve ensefolapati düzelir. Nadir hastada süreç 4 haftaya kadar uzayabilir. GAYK sonrası kronik karaciğer hastalığı gelişmez [12].

2.2.6. Maternal ve Fetal Sonuçlar

GİK'da maternal prognoz iyidir. Kaşıntı doğum sonrası birkaç günde kaybolur. Sonrasında serum safra asit düzeyleri ve karaciğer enzimleri düşmeye başlar. Genellikle 4-6 hafta içerisinde laboratuvar testleri normale döner [70][71][72]. Hastalarda hepatik sekel kalma ihtimali nadirdir. Semptomlar doğumdan sonraki ay düzelme göstermezse kronik hepatit primer bilyer siroz ve primer sklerozan kolanjit akla gelmelidir [73]. Gebeliğin intrahepatik kolestazi, sonraki gebeliklerde %45-70 oranında tekrarlamaktadır [31]. GİK hikayesi olanlarda, ileride pankreatit, safra kesesi taşı, siroz ve diğer hepatobiliyer sistem hastalıkları riski arttığı için vakalar ilerleyen dönem dikkatlice izlenmelidir [74][73].

Maternal prognoz iyi olsa da, GİK'da safra asitlerinin plasentayı geçerek fetüste ve amniyon sıvısında birikmesi fetüs için ciddi risk oluşturmaktadır [31]. Başlıca fetal komplikasyonlar mekonyumlu amniyon, asfiksi, preterm doğum (spontan ve iatrojenik), neonatal respiratuar distres sendromu ve intrauterin ölümdür [75][76]. Yapılan çalışmalarda, maternal kandaki yüksek safra asidi düzeylerinin, fetal kardiyomyositleri etkileyerek fetal aritmiye neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum, ani fetal ölüm insidansını açıklayabilir [77][78]. Fetal ölüm riski özellikle serum toplam safra asidi seviyeleri $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ üzerinde ise artmıştır. Yapılan çalışmalarda ölü doğum sıklığı %0.4-4.1 olarak bulunmuştur [79][80].

HELPP sendromu maternal ve fetal yüksek morbidite ve mortalite riskinin olduğu ciddi bir durumdur. Gelişmiş ülkelerde maternal mortalite oranları, son yıllarda belirgin şekilde azalmaktadır. Buna rağmen, HELLP sendromu, maternal kayıpların en fazla görünen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. HELLP

sendromundaki maternal mortalite ve morbiditeyi arttıran önemli etken kanama diatezidir [51][81].

Maternal komplikasyonlar olarak; Akut böbrek yetmezliği, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), kan ve kan ürünleri transfüzyonu ihtiyacı, intrakranial kanama, subkapsüler hematoma, eklampsi, beyin ödemi, sepsis, akut respiratuar distress sendromu, mekanik ventilasyon ihtiyacı görülebilir.

Maternal komplikasyonların önüne geçmek için acil doğum şarttır. Ancak preterm eylem nedeni ile fetüsta perinatal mortalite ve morbidite artmıştır. Akciğer matürasyonunun tamamlanmaması nedeni ile ventilatöre bağımlılık, nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemoraji gibi komplikasyonlar sık görülebilir [82].

Preeklampsi için tek kesin tedavi doğumdur [83]. Genellikle doğum sonrası 48 saat içinde, hastalığın maternal belirtileri ve semptomlarından bazıları tamamen düzelir (örn: baş ağrısı). Ancak proteinüri gibi bazı bulguların düzelmesi haftaları, ayları bulabilir. Hipertansiyon ise genelde 4. haftada düzelir ancak bazen 12. haftaya kadara uzayabilir [84].

Preeklampsi yaşamış kadınların sonraki gebeliklerinde de artmış preeklampsi riski olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada preeklampside tekrarlama oranı %13,8 iken, gestasyonel hipertansiyonda oran %8,6 olarak bulunmuştur [85]. İlk gebelikte preeklampsinin şiddetli olması ve erken tanı haftası, tekrarlama riskini %25-65'e çıkartmaktadır [86][87].

Preeklampsi tanısı alan kadınlarda uzun dönemde hipertansiyon, böbrek hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet riski artmıştır. Eğer şiddetli preeklampsi geliştirse, ikiden fazla gebelikte olduysa veya doğum 34 haftadan önce gerçekleşiyse uzun dönem hastalık riski artar [88][89].

Preeklampsi, iatrojenik prematüre doğumun en sık nedeni olmakla birlikte preeklampsinin en önemli morbiditesi prematüredir. Ayrıca preeklampşik anne bebeklerinde inrtauterin gelişme geriliği ve fetal kayıp riski artmıştır [90][91].

Özellikle erken başlangıçlı preeklampsi hastalarında izlenen plasentada plasental perfüzyonda bozulma meydana gelmektedir. Bozulmuş perfüzyon, hipoksik ve iskemik ortam oluşturur ve fetal gelişim bozulur [89]. Bu durum aynı zamanda oligohidroamnioz ve ablasyo plasentaya da neden olabilir. Erken başlangıçlı preeklampside fetal ölüm ve perinatal ölüm/ciddi neonatal mortalite riski geç başlangıçlı preeklampsideki riskten daha yüksek bulunmuştur [55][92].

Preeklampsinin prematürelde RDS için risk faktörü olabildiği, term ve pretermelerde artmış solunumsal morbiditeler ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir [93].

Preeklampsi yenidoğan döneminde sepsis riskini artırmaktadır. Ayrıca preeklampitik annelerin bebeklerinde intrauterin başlayan nötropeni, trombositopeni görülebilmektedir [94][95][96].

Ayrıca bozulan perfüzyon nedeni ile bebekte nekrozan enterokolit, ROP, intestinal perforasyon risklerinin de arttığı görülmüştür [97][98]. Çocuk ya da adolosan döneminde de hipertansiyon, diyabetes mellitus ve inme riskinin arttığı bildirilmiştir [99][100].

Sonuç olarak gebelikte oluşan karaciğer hastalıklarının erken dönemde tanınması ve dikkatli takip edilmesi anne ve bebek için gelişebilecek olumsuz sonuçların engellenebilmesi açısından oldukça önemlidir.

2.3. Gebelik Öncesinde Var Olan Karaciğer Hastalıklarının Alevlenmesi

2.3.1. Kronik Viral Hepatit

Kronik hepatit; hepatotropik virüsler, alkol, kalıtsal/metabolik bozukluklar ve otoimmünitenin de içinde bulunduğu bir çok nedenden kaynaklanan hepatik nekroz ve inflamasyonun 6 aydan uzun sürmesi olarak tanımlanır [101]. Dünya genelinde kronik hepatitlerin başlıca sebebi, hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsüdür (HCV). Bu virüsler siroz ve hepatoselüler karsinomunda en sık sebebidir [102]. Enteral yolla bulaşan Hepatit A virüsü kronikleşmez. Hepatit D virüsü ise yalnızca

Hepatit B varlığında kronikleşebilir. Hepatit E virüsü ise karaciğer transplant alıcılarında kronikleşebilse de genel olarak kronikleşmediği kabul edilir [103] [104].

Kronik viral hepatit olgularında semptomlar genellikle genellikle hafif ve nonspesifiktir. Birçok hasta semptom vermezken, bazı olgularda da bulgular hafif ve aralıklıdır. Çoğunlukla semptom vermediğinden bazı olgularda tanı konması siroz gelişinceye kadar gecikebilir. En sık semptom yorgunluktur. Yorgunluk dışında daha az sıklıkla sağ üst kadranda ağrı, bulantı, iştahsızlık, kas güçsüzlüğü ve eklem ağrıları görülebilir [105] [106].

2.3.2. Otoimmün Hepatit

Otoimmünün hepatit, hepatite neden olabilecek diğer etiyolojik ajanlar dışlandıktan sonra, kanda otoantikör varlığı, yüksek gamaglobulin seviyeleri ve karaciğer biyopsisinde nekroz inflamasyon bulguları ile karakterize, immün sistemin hepatositlere saldırdığı kronik bir karaciğer hastalığıdır. Otoimmün hepatit tanısı alanların %70'i kadındır. Tedavi edilmezse siroza ve buna bağlı ölümlere neden olabilir [107][108][109].

Serum ALT ve AST düzeylerinde artış, serum immünglobulinlerde artış, viral hepatit göstergelerinin negatifliği, dolaşan otoantikörlerin yüksek titreleri ($\geq 1:40$), OİH için anahtar bulgulardır. Ayrıca GGT düzeyleri de OİH'de yükselebilir [110].

OİH tanısında otoantikörlerin yeri çok önemlidir. Özellikle ANA, ASMA ve Anti-LKM-1 otoantikörleri sıklıkla kullanılan ve tanıda kullanılması gereken otoantikörlerdir. ANA ve ASMA Tip 1 OİH, Anti-LKM1 ise Tip 2 OİH tanısında kullanılmaktadır.

OİH'in herhangi bir fizik muayene bulgusu olmayabileceği gibi, klinik evreye bağlı olarak kronik karaciğer hastalığı ve/veya portal hipertansiyonun (hepatomegali, splenomegali, asit, varisler ve hepatik ensefalopati) belirti ve semptomları görülebilir. Siroz geliştiğinde ise palmar eritem, spider nevüs gibi kronik karaciğer hastalığının belirtileri görülebilir [108] [111].

OİH'li hastaların bir kısmı tedavisiz spontan remisyona girebilir. Ayrıca bazı hastalar tedavilerin yan etkileri nedeniyle daha ciddi sorunlarla karşılaşabilir. Bu nedenle tedavi endikasyonları belirlenirken, klinik semptomlarla histolojik ve laboratuvar bulguları içeren kriterler dikkate alınır [112].

OİH'de iki standart indüksiyon tedavi rejimi vardır; prednisolon monoterapisi (60 mg/gün) veya daha düşük doz prednisolon (30 mg/gün) ile azatioprin kombinasyonu (1-2 mg/kg/gün) [112] [113].

2.3.3. Siroz

Karaciğer sirozu karaciğer yapısında hepatosellüler nekroz, rejenerasyon, bozulmuş intrahepatik dolaşım ve artmış fibrozis ile karakterize kronik bir hastalıktır [114].

Siroz hastalarının birçoğu halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, eklem ağrısı, kaşıntı ve kas güçsüzlüğünden yakınır. Hastaların fizik muayenesinde sarılık, spider anjiom, telenjektazi, palmar eritem, beyaz tırnaklar ve çomak parmak gibi cilt bulguları, östrojen artışına bağlı her iki cinsten de tüylenmede azalma, erkeklerde jinekomasti görülebilmektedir [115].

Anemi, trombositopeni, koagülopati gibi hematolojik durumlar, masif asite bağlı plevral efüzyon, diyafram elevasyonu, portal ve pulmoner hipertansiyon, hepatopulmoner sendrom ve hastanın kişilik değişimine, şuur bulanıklığına neden olan hepatik ensefalopati gelişimi sirozda rastlanan durumlardan bazılarıdır [116].

Sirozun tanısı karaciğer biyopsisi veya klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile konur. Biyopsi en kesin tanı yöntemidir [117].

2.3.4. Özefagus Varisleri

Özofagus alt 2-5 cm'lik kısmı yüzeysel venler içermesi nedeniyle varis oluşumu için en önemli bölgedir [118].

Siroz hastalarının tümünde özafagus ve gastrik varisler gelişmektedir. Siroz ilerledikçe de varislerin boyunda artış veya kanama olur. Özafagus varis kanamaları sirozun en önemli komplikasyonudur. Ayrıca üst GİS kanamalarında %10-30 unun sebebidir.

Endoskopi özafagus varis tanısında en güvenilir tanı ve tedavi yöntemidir. Tetkikin hem tanı hem de tedavi yöntemi olması değerini arttırmaktadır.

Tedavide öncelikle kanamanın durdurulması ve yeni oluşacak kanamanın önlenmesidir.

Farmakolojik tedavide amaç varis içi basıncın azaltılmasını sağlamaktır. Bu amaçla beta-blokerler, nitratlar, spironolakton, entoksifilin, alfa-2-adrenerjik blokerler ve molsidomin kullanılabilir [119].

Endoskopik skleroterapi ve varis ligasyonu özofagus varislerini yok etmek için etkili tedavi yöntemleridir [120].

2.3.5. Wilson Hastalığı

Wilson hastalarında ilk ve en yaygın görülen bulgular karaciğer etkilenimine bağlı görülen bulgulardır. İlk bulgu hafif AST, ALT artışı ile akut fulminan hepatit arasında çok geniş bir skala içinde yer alabilir. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında Wilson Hastalarındaki karaciğer bakır miktarı 5-20 kat fazla ölçülmüştür [121]. Tanı karaciğer biyopsisinde ölçülen bakır miktarının 250 mg/gr üzerinde olması ile konulur [122].

Wilson hastalığında fazla bakır dolaşım sistemi yolu ile tüm organ ve dokulara ulaşp buralarda birikebilir. Karaciğerin yanı sıra beyin, kalp, kemik, böbrek ve kan hücreleri de etkilenebilir.

Tanıdan sonra öncelikle yüksek bakır içeren gıdalar (çikolata, fındık, ceviz, mantar ve kabuklu deniz ürünleri gibi) diyetten çıkarılır. İlaçlarla ise idame tedaviye geçilir. En sık kullanılan şelatör ajanlar penisilamin ve trientindir. Her iki şelatör de bakırı bağlayarak idrarla atılımını sağlarlar [123].

2.4. Gebelik Sırasında Gelişebilecek Karaciğer Hatalıkları

2.4.1. Akut Viral Hepatit

Akut viral hepatitler karaciğerin nekroz inflamasyonu ile karakterize kendi kendini sınırlayan virüs enfeksiyonlarıdır. Hepatit A (HAV), Hepatit B (HBV), Hepatit C (HCV), Hepatit D (HDV) ve Hepatit E (HEV) olarak gösterilmektedir. Bunların yanı sıra Varisella Zoster (VZV), Herpes Zoster (HSV), Epstein-Barr (EBV), Sitomegalovirüs (CMV), gibi çeşitli virüsler de akut viral hepatite yol açabilmektedir.

Akut viral hepatitte etkenler farklı olmasına rağmen klinik bulgular genelde benzerdir. Klinik asemptomatik hastalıktan yüksek mortalitenin görüldüğü fulminan hepatik yetmezliğe kadar değişebilmektedir [124].

Fizik muayenede hastalığın seyrine bağlı olarak, sarılık, karın palpasyonunda hassasiyet, hepatomegali, splenomegali, ciltte spideranjioma, eklemlerde ısı artışı, kızarıklık görülebilir [124] [125].

Fulminan hepatit gelişirse, letarji, somnolans, stupor, koma gibi hepatik ensofalopati bulguları ortaya çıkabilir.

Viral hepatitlerde semptomlar non-spresifik olmasına rağmen. Labaratuar bulguları karakteristiktir. En önemli ayırt edici özellik AST, ALT'deki yükselmelerdir. 8-10 katına kadar çıkabilmektedir. ALP ve GGT obstrüksiyonun göstergeleridir normalin 1-3 katına çıkabilir. LDH hafif yükselebilir. Hepatosit hasarına bağlı olarak direkt ve indirekt bilirubinler birlikte yükselir [125] [124].

2.4.2.Budd-Chiari Sendromu

Budd-Chiari Sendromu (BCS) sağ kalp yetmezliği veya konstriktif perikardit yokluğunda hepatik venöz akımın tıkanması ile karakterizedir [126].

BCS'lu hastaların %15-20'si asemptomatiktir ve tesadüfen tanı alırlar Bunun dışında hastalar karaciğer hastalıklarının tüm formunda; akut, subakut ve kronik bir formda başvurabilirler. En sık başvuru semptomları karın ağrısı, asit, hepatosplenomegalidir. Sarılık ve gastrointestinal kanama başvuru semptomu olarak nadir görülür [127].

Serum transaminaz seviyesi genelde normaldir veya çok hafif (üst normal sınırın 5 katından daha az) artmıştır. Akut formlarda serum transaminaz değerleri belirgin olarak yükselmiş olabilir fakat genelde hızla normal seviyelere iner. Serum alkalen fosfataz değerleri ılımlı olarak yükselebilir. Sarılık genelde görülme de serum bilirubin değerleri bir miktar yükselmiş olabilir. Düşük serum albumin değerleri ve uzamış protrombin zamanı ciddi formlarda görülür. Asitli hastalarda böbrek fonksiyon testleri bozulmuş olabilir [127] [128].

Tanı hepatik venöz kan akımının görüntülenmesine dayanır. Doppler USG, trifazik BT veya MRG bu parametreleri göstermede yeterlidir [129].

Altta yatan neden tespit edilmiş ise bu hastalığa yönelik tedavi erken dönemde başlanmalıdır. Antikoagulan tedavinin erken dönemde başlanması önerilmektedir. Hepatik ven veya inferior vena kavada kısa segment darlık bulunan %10 hastada perkütan anjioplasti (stent $\pm$) karaciğer hastalığını önlemede faydalı olmaktadır. Başka tedavilerden fayda görmeyen hastaların bir kısmına TIPS yapılmakta ve başarılı sonuçlar alınmaktadır. Hastaların %20'sinde ise bahsedilen tedavi seçenekleri uygulanamamakta veya sonuç alınamamaktadır. Bu grup hastalara karaciğer nakli yapılması önerilmektedir [130][131][132].

2.4.3. Kolelitiazis

Safra kesesi taşlarının %80 oranında hiçbir semptom oluşturmadığı söylenebilir. Kolelitiazis hastalarının sadece %10-20 kadarı 5 yıl içerisinde semptomatik hale gelmektedirler [2].

Hastalarda bir kez biliyer kolik semptomu oluştuğunda o hastanın %80'den daha fazla ihtimalle bu semptomunun devamlılık kazanacağı bilinmektedir. Laparoskopik kolesistektomi, 1992'de semptomatik hastalar için güvenli ve etkili cerrahi tedavi olarak tanımlandığından bu yana, altın standart tedavi olarak literatüre geçmiştir [133][134].

3.4.İlaç İlişkili Hepatotoksisite

İlaca bağlı karaciğer hasarı (DILI), ilaç veya diyet takviyesi sonucu bazı bileşiklerin toksik dozlarına maruz kalındığında oluşan veya yaygın kullanıma sahip bir ilacın alınımı sonrası öngörülemeyen şekilde meydana gelen karaciğer hasarıdır [135].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Amaç

Bu çalışmada; gebelik süresince KCFT bozukluğu gelişen hastalardaki etyolojik sebepleri araştırmak, anne ve bebekte gelişen advers etkileri saptamak amaçlanmıştır.

3.2. Etik Onay

Bu çalışma; Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23-KAEK-293 sayılı etik kurul kararı ile gerçekleştirilmiştir.

3.3. Yöntem

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine 2014 Ocak–2023 Aralık tarihleri arasında başvuran hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiş ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. İzole indirekt hiperbilirubinemi olan ve semptomu olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bunun dışında direkt bilirubin hakimiyetinde olan izole bilirubin yükseklikleri de dahil olmak üzere ALT, AST GGT den herhangi biri normal laboratuvar değerlerinden yüksekse çalışmaya dahil edilmek için değerlendirildi. Bununla birlikte KCFT bozukluğu olmayan sağlıklı gebelerden de kontrol grubu oluşturuldu. Hastanemiz biyokimya laboratuvarındaki normal aralıkları AST 0-32 u/L, ALT 0-33 u/L, ALP 35-304 u/L, GGT 5-40 u/L, total bilirubin 0.01-1.2 mg/dl, direk bilirubin 0-0.2 mg/dl şeklindedir. Eğer hastanın sadece ALP yüksekse bu sefer ALP yüksekliği eğer normalin 2 katı üstündekiler alındı. Sistem kayıtlarından hasta ve yenidoğanların anamnez bilgileri ve laboratuvar parametreleri kaydedildi.

Araştırma süresince Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi kurallarına uyuldu.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18-55 yaş arasında olmak
- Klinik olarak gebelik tanısı almak
- Karaciğer fonksiyon testlerinin gebelik öncesinde normal olması,
- Karaciğer fonksiyon testlerinin gebeliğin herhangi bir haftasında artmış olması,
- Karaciğer ve safta yolları cerrahisi geçirmemiş olmak,
- Mevcut malignite tanısı olmamak,
- İmmünsüpresif (hastalık veya tedavi nedeniyle) olmamak,
- Karaciğer transplantasyon öyküsü olmamak
- COVID pozitif olmaması
- Başka ağır komorbid hastalık olmaması
- Diabetes Mellitus olmaması
- Hipertansiyon olmaması

Hastaların yaş, çalışma durumu, medeni durum gibi sosyodemografik özellikler, önceki gebelik hikayesi, KCFT yüksekliğinin gebeliğin kaçınıcı haftasında görüldüğü, bilinen kronik hastalıklar, kullandığı ilaçlar, laboratuvar parametreleri (hemogram, INR, albumin, ALT, AST, GGT, ALP, total ve direkt bilirübin, üre, kreatinin, serum elektrolitleri testleri) kaydedildi. Ayrıca hastalar KCFT yüksekliğine yol açabilen; viral hepatitler (hepatit A, E, B, C, CMV, EBV serolojisi), otoimmün hepatit (AMA, ASMA, ANA, Anti LKM antikor), Wilson hastalığı (seruloplazimin, serum total bakır, 24 saatlik serbest bakır), alfa 1 antitripsin eksikliği, hemokromatozis (Serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, ferritin) açısından değerlendirildi. Yapılan Abdomen Ultrasonografileri incelendi. Karaciğer safra kesesi patolojileri araştırıldı.

Hastalar ve yenidoğanlar doğum sonrasında 1 ay takip edildi. Doğumun şekli, anne bebek mortalitesi, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, intrauterinex, doğum sonrası ex, düşük APGAR skoru gibi advers olaylar kayıt edildi.

Gebeliğe özgü karaciğer hastalıklarının tanısı yukarda verilen kriterlere göre konuldu.

Gebelerde KCFT yükseklik saptanmasının anne ve bebek mortalite ve morbiditesine etkisinin araştırılması için KCFT yüksekliği olan gebelerin doğum yaptığı tarihteki aynı gün randomize olarak KCFT'si normal olan ve aynı doğumhanede doğum yapan gebe kadınlar kontrol grubu oluşturuldu. Her iki grup arasında demografik özellikler, biyokimyasal parametreler, anne ve bebek mortalitesi karşılaştırıldı.

Maternal mortalite gebeyken ya da gebelikten 6 hafta sonrasına kadar ölüm olarak değerlendirildi. Fetal mortalite üç şekilde değerlendirildi. Abortus 24. haftaya kadar olan düşükler olarak değerlendirildi. 24. Haftadan sonraki ölü doğumlar ve doğum sonrası ilk 28 gün içinde ölüm olarak ayrı "Fetal Mortalite "olarak değerlendirildi. Bunun dışında farklı olarak "Yoğun Bakımda ölüm "altında bir parametre de incelendi.

Her iki grup arasında bebeğin yoğun Bakımda takip oranı, düşük APGAR skor oranı karşılaştırıldı. Ayrıca "fetal morbidite başlığı ile prematüre, intrauterin gelişme geriliği, intrauterin enfeksiyon, konjenital pnömoni, nekrotizan enterokolit, respiratuvar distress sendromu, düşük doğum ağırlığı, intrakranial hemoraji, sepsis, asfiksi, nonimmün hidrops, konjenital pnömoni durumları değerlendirilmiştir

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra IBM SPSS V29 paket programı ile analiz edilmiştir. Kategorik verilerin tablo gösteriminde sayı (n) ve yüzde (%), sayısal verilerin tablo gösteriminde ise ortalama±standart sapma (ort±ss) ile medyan (IQR) değerleri kullanılmıştır. Numerik verilerin normal dağılım varsayımını karşılayıp karşılamadığı Kolmogrov-Smirnov testi ve histogram grafiği, kutu-çubuk grafiği gibi grafiklerle sınanmıştır. Kategorik verilerin fark analizinde Pearson ki kare ve Fisher'in kesin ki kare testleri kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren numerik verilerin fark analizleri Student t testi ile; normal dağılım göstermeyen numerik verilerin fark analizleri de Mann-Whitney U testi ile

yapılmıştır. Fark testlerinde anlamlı farklılık gösteren değişkenler ile bağımlı değişkenler arasında binary lojistik regresyon modelleri kurulmuştur. Regresyon analizi ile anlamlı farklılığın gerçekte bir ilişkiden kaynaklanıp kaynaklanmadığı ve ilişki olduğu takdirde bağımsız değişkenin, bağımlı değişkeni ne oranda açıkladığının saptanması amaçlanmıştır. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.5. Çıkar Çatışması

Tezi yazan kişi, tez danışmanı ve tez yazım sürecinde katkı sağlayan ve ileride bilimsel makale olarak yazılırken isminin yer alacağı kişiler arasında, karar vermelerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek tarzda maddi manevi herhangi bir ilişki yoktur.

4. BULGULAR

Çalışmaya KCFT gebeliğin herhangi bir anında yüksek olan ve doğumu TOGÜ sağlık Araştırma ve uygulama Merkezi'nde gerçekleşen hastalar alınmıştır. Çalışmaya 120 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların 59'u (%49,2) 18-27 yaş aralığında, 61'i (%50,8) de 28-46 yaş aralığında olup; hastaların yaş ortalaması $28,69 \pm 5,64$ idi. Eğitim durumu değerlendirildiğinde hastaların 17'si (%14,2) ilkokul ve altı, 39'u (%32,5) lise, 26'sı (%21,6) önlisans, 38'i (%31,7) ise lisans ve üstü eğitim düzeyine sahipti. Çalışma durumu değerlendirildiğinde hastalardan 73'ü (%60,8) çalışmakta idi. Çalışmaya dahil edilen 120 hastanın 42 sinde (%35) kaşıntı, 29 hastada (%24) karın ağrısı eşlik etmiştir. Hastaların toplam 7 tanesinde (%5) tiroid hastalığı önceden var veya gebelik esnasında hipotiroidi oluşmuştur. Hastaların 26 tanesinde KCFT yüksekliği nedeniyle yapılan usg sinde taş saptanmıştır. Önemli bir veri ise 120 hastanın toplam 14 tanesinde önceden karaciğer hastalığı var olduğu görülmüştür. Bunların yedisi (%5.8) KHB, ikisi (%1.7) PVT, biri (%0.8) OİH, dördü (%3.4) hemakromatozis hastası olarak gebelik öncesinde takip edilmekteydi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Karaciğer Fonksiyon Testleri (KCFT) Anormal Olarak Değerlendirilen Hastaların Tanıtıcı Özellikleri

	n (%)
Hasta sayısı	120
Yaş (yıl), Medyan (IQR)	28 (24-32)
Eğitim	
İlköğretim	17 (14,2)
Lise	39 (32,5)
Üniversite	64 (53,3)
Aktif Olarak Çalışma	
Evet	73 (60,8)
Hayır	47 (39,2)
Anormal KCFT Saptanma Haftası Medyan (IQR)	21 (9-32)
Semptomlar	
Karın ağrısı	29 (24,2)
Kaşıntı	42 (35,0)
Hipertiroidi	4 (3,3)
Hipotiroidi	2 (1,7)
USG'de Safra Taşı	26 (21,7)
Gebelik Öncesi Karaciğer Hastalık Öyküsü	14 (11,7)
Kronik Hepatit B	7 (5,8)
Portal Vende Trombüs	2 (1,7)
Otoimmün Hepatit	1 (0,8)
Hemakromatozis	4 (3,4)

IQR (%25-75): Inter QuantileRange, Ss: Standart sapma.

120 hastanın KCFT yüksekliğine sebep olan etiyolojik olarak değerlendirildiğinde en fazla GİK saptanmıştır. Hastaların 54'ü (%45) GİK saptanmıştır. Gebeliğin başlarında sık görülen HG ise 21 hastada(%17.5) saptanmıştır. Hastaların 5'inde (%4.2) gebeliğin akut yağlı karaciğeri saptanmıştır. 120 hastanın 2'si (%1.7) HELLP; 2'si (%1.7) eklemsi/preeklemsi saptanmıştır. Hastaların 10 tanesinin (%8.3) ise KCFT yüksekliği ultrasonografide de saptanan taşa bağlanmıştır. İlaç kullanım oranı ise tüm hastaların 8'i(%6.7) olarak görülmüştür.120 hastanın 2'sinin ise (%1.7) tiroid bozukluğuna bağlı etiyolojisi

bağlanmıştır. Geri kalan hastaların 16'sının (%13.3 ise KCFT yüksekliğine sebep olabilecek bir patoloji saptanmamıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Karaciğer Fonksiyon Testi Yüksekliği Etiyolojisi

Etiyolojik Değişkenler	n	%
Gebelik İntrahepatik Kolestazı	54	45
Gebeliğin Akut yağlı karaciğeri	5	4.2
HELLP	2	1.7
Preklempsi/Eklempsi	2	1.7
Safra Kesesinde Taş	10	8.3
İlaç Kullanımı (Nonsteroidantiinflamatuvar)	8	6.7
HiperemesisGravidarum	21	17.5
Nedeni yok	16	13.3
Tiroid Hastalıkları	2	1.7
Toplam	120	100

KCFT normal olan kadınlara göre KCFT sonuçları yüksek olarak belirlenen hastaların Beyaz küre (WBC) ($Z=-5,486$; $p<0,001$), PLT ($Z=-2,001$; $p=0,045$), INR ($Z=-2,624$; $p=0,009$), AST ($Z=-13,265$; $p<0,001$), ALT ($Z=-13,216$; $p<0,001$) ve ALP ($Z=-11,399$; $p<0,001$) düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanırken; Hb düzeyinin ($Z=-2,689$; $p=0,007$) düşük olduğu saptandı. KCFT sonuçları normal veya yüksek olarak değerlendirilme durumuna göre albümin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grup arasında yaş ve gravida açısından istatistiksel bir fark saptanmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. KCFT Normal ve Anormal Olarak Değerlendirilen Hastaların Yaş ve Gravite Tanıtıcı Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Kategori	Anormal KCFT (n=120)	Normal KCFT (n=121)	U	P
Yaş (yıl)	<i>Ort.±Ss</i>	28,19±5,64	26,96±4,82	1,635 ^a	0,102
	<i>Medyan (IQR)</i>	28(24-32)	26(23-30)		
Gravida	<i>Ort.±Ss</i>	2,09±1,61	1,69±0,91	1,511 ^a	0,131
	<i>Medyan (IQR)</i>	2(1-3)	1(1-2)		
Wbc	<i>Ort.±Ss</i>	8,93±2,23	7,41±1,54	5,486	<0,001*
	<i>Medyan(IQR)</i>	8,6(7,2-10,4)	7,3(6,5-8,4)		
Hgb	<i>Ort.±Ss</i>	11,48±1,60	12,02±1,47	2,689	0,007*
	<i>Medyan(IQR)</i>	11,5(10,7-12,4)	12,3(10,9-13)		
PLT	<i>Ort.±Ss</i>	254,45±78,41	237,74±68,42	2,001	0,045*
	<i>Medyan(IQR)</i>	247(198-310)	227(195-266)		
INR	<i>Ort.±Ss</i>	1,10±0,16	1,05±0,09	2,624	0,009*
	<i>Medyan(IQR)</i>	1,10(0,97-1,12)	1,06(1,00-1,10)		
AST	<i>Ort.±Ss</i>	117,76±140,95	22,30±6,28	13,265	<0,001*
	<i>Medyan(IQR)</i>	78,5(55,25-112,75)	22(17-27)		
ALT	<i>Ort.±Ss</i>	141,02±132,20	25,97±23,98	13,216	<0,001*
	<i>Medyan(IQR)</i>	89,5(71-175)	25(18-28)		
ALP	<i>Ort.±Ss</i>	144,31±126,08	26,31±15,23	11,399	<0,001*
	<i>Medyan(IQR)</i>	105(64-201)	25(16-31)		
Albümin	<i>Ort.±Ss</i>	3,96±0,56	4,04±0,33	1,839	0,066
	<i>Medyan(IQR)</i>	4(3,6-4,3)	4,1(3,8-4,3)		

*p<0,05; a: Mann Whitney U testi, IQR (%25-75): Inter QuantileRange. Ss: Standart sapma.

Eklemisi ve preeklemsi sayıları KCFT'si yüksek olanların 9(%7.5)'unda, KCFT'si normal olanların ise 3 'ünde saptanmıştır, fakat istatistiksel olarak anlamlı gelmemiştir. Prematüre sayıları ise her iki grup arasında çok yakın sonuçlanmıştır ve KCFT'si yüksek olanlarda 20 (%16.7) normal olanlarda ise 19 (%15.7) olarak gelmiştir. Fetal mortalite sayısı KCFT'si yüksek olan annelerin bebeklerinin 2'si

(%1.7) KCFT'si normal olan annelerin ise 1'inde (%0.8) meydana gelmiştir, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bebeklerin yenidoğan yoğun bakımda yatış sayılarında ise farklılıklar olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. KCFT'si yüksek olan annelerin bebeklerinin 15'inin (12.5) normal KCFT'li annelerin bebeklerinin ise 11'inin (%9.1) yenidoğan yoğun bakım yatışı olmuştur. Abortus sayısı ise KCFT'si yüksek olanlarda 4, normal olanlarda ise 0 olarak gelmiştir ancak istatistiksel anlama ulaşamamıştır. Doğum şekli KCFT'si yüksek olanlar ile normal olanlar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır (p:0.017). KCFT'si yüksek olan hastalarda normal vajinal doğum sayısı 47 (%39.2), sezeryan doğum sayısı ise 73 (%60) dür. Normal KCFT'si olan hastalarda ise normal vajinal yolla doğum sayısı 66 (%54.5) sezeryan sayısı ise 55 (%45.5) olarak saptanmıştır. Apgar skorlamasında ise iki grup arasında anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Apgar skoru KCFT'si yüksek olanlarda düşük, KCF' si normal olanlarda iyi olarak sonuçlandı. Apgar skoru KCF' si yüksek olan annelerin bebeğinde 28'i(23.3) düşük, 92'sinde (%76.7) iyi olarak sonuçlandı. Apgar skoru normal KCFT'si olan annelerin bebeklerinin 21'inde (%17.4) düşük, 100'ünde (%82.6) ise iyi olarak sonuçlandı. Fetal morbitide de iki grup arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Fetal morbitide de prematüre, intrauterin gelişme geriliği, intrauterin enfeksiyon, konjenital pnömoni, nekrotizan enterokolit, respiratuvar distress sendromu, düşük doğum ağırlığı, intrakranial hemoraji, sepsis, aspiksi, nonimmün hidrops, konjenital pnömoni durumları değerlendirilmiştir. KCFT'si yüksek olanların bebeklerinin 5'i (%4.2), KCFT'si normal olanlarda ise fetal morbitide saptanmamıştır. Her iki grupta maternal mortalite saptanmamıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. KCFT Normal ve Anormal Olarak Değerlendirilen Hastaların Anne ve Bebek Morbiditelerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Kategori	Anormal KCFT	Normal KCFT	Test değeri	p
		(n=120)	(n=121)		
		n(%)	n(%)		
Eklemsi/preeklemsi	Evet	9(7,5)	3(2,5)	3,210 ^a	0,073
	Hayır	111(92,5)	118(97,5)		
Prematüre	Evet	20(16,7)	19(15,7)	0,041 ^a	0,839
	Hayır	100(83,3)	102(84,3)		
YBÜ'de Ölüm	Evet	2(1,7)	0(0,0)	- ^b	1,000
	Hayır	118(98,3)	121(100,0)		
Abortus	Evet	4(3,3)	0(0,0)	- ^b	0,060
	Hayır	116(96,7)	121(100,0)		
Bebek YBÜ'de					
Yatış	Evet	15(12,5)	11(9,1)	0,728 ^a	0,394
	Hayır	105(87,5)	110(90,9)		
Fetal Mortalite	Evet	2(1,7)	1(0,8)	- ^b	0,622
	Hayır	118(98,3)	120(99,2)		
Doğum Şekli	Normal	47(39,2)	66(54,5)	5,722 ^a	0,017*
	Sezaryen	73(60,8)	55(45,5)		
APGAR Skoru	Düşük	28(23,3)	21(17,4)	1,329 ^a	0,249
	İyi	92(76,7)	100(82,6)		
Fetal Morbidite	Evet	5(4,2)	0(0,0)	- ^b	0,029*
	Hayır	115(95,8)	121(100,0)		

*p<0,05; a: Pearson ki-kare testi, b:Fisher kesin ki-kare testi

5. TARTIŞMA

Gebelik sırasında KCFT anormal saptanmasının çeşitli sebepleri mevcuttur. KCFT anormalliğinin gebeliğe özgü karaciğer hastalıklarından mı yoksa başka bir nedenden dolayı mı ortaya çıktığının tespit edilmesi gerekir. Uygun şekilde değerlendirilip hızlı şekilde tanı almalıdır. Değerlendirme de ilk aşamada gebelik sırasında karaciğerde ortaya çıkabilen fizyolojik değişiklikler ile diğer hastalıkların ayırt edilmelidir. Fizyolojik değişiklikler çoğunlukla orta seviyede geçici ve anne-bebek üzerinde ciddi problem yaratmayan değişikliklerdir. Gebelik sırasında ortaya çıkan KCFT anormallikleri çoğunlukla gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları nedeni ile ortaya çıkmaktadır. Çoğunlukla ciddi problem yaratmayan bu hastalıklar dışında nadir de olsa bazı gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları anne ve bebekte ciddi morbidite ve mortalitelere yol açabilmektedir [136].

Gebelikte KCFT anormalliklerine yol açan hastalıklar üç ana grupta incelenmektedir. İlki gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları; GİK, GAYK, HELLP, preeklamsi/eklempsi gibi. İkincisi ise gebelik sırasında ortaya çıkan gebelikle ilişkisi olmayan karaciğer ve safra yolu hastalıklarıdır; viral hepatitler kolelitiazis gibi. Sonuncusu ise gebede daha önceden var olan ve gebelik sırasında alevlenebilen hastalıklardır; kronik viral hepatitler, Budd Chiari gibi [137].

Klinik olarak hastalar değerlendirilirken karaciğer testleri iki ana başlık altında incelenmektedir. İlki Hepatoselüler hasarı gösteren karaciğer testleri diğeri ise kolestatik karaciğer hasarını gösteren karaciğer testleridir. Karaciğer fonksiyon testleri olarak adlandırılrsa da aslında bu testler bize karaciğerin fonksiyonları ile ilgili bilgi vermezler. Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin amino transferaz (ALT) daha çok hepatoselüler hasarı bulgusu olarak serumda artarken Alkalen fosfataz (ALP) ve Gama Glutamil Transferaz (GGT) ise daha çok kolestatik hasarı göstermektedir. Hangi tip hasar olursa olsun karaciğer enzimleri hep beraber artabilir ancak kolestatik ve diğer hepatoselüler enzimlerin artış oranlarına bakılarak hasarın hepatoselüler mi kolestatik mi olduğu hakkında öngörü yapılabilmektedir. Birçok durumda ise mix tipte (hem karaciğer hem kolestatik) hasar görülmektedir.

Karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmede ise serum albümin düzeyi ve International Normalized Ratio (INR) kullanılmaktadır. Serum bilirubin seviyeleri ise safra yollarının değerlendirilmesinde yardımcı olmaktadır. Serum albümin gebelerde total plazma volüm artışına sekonder gelişen hemodilüsyon nedeni göreceli olarak %25'lik bir düşüş göstermektedir. Bu durumun herhangi bir klinik önemi bulunmamaktadır.

Bu değerlendirme aynı şekilde gebeler içinde geçerlidir. Gebelerde fizyolojik olarak ALP seviyesi 2-4 kat artabilmektedir. Diğer enzimler ve bilirubin seviyesi gebe olmayan kadınlar ile aynı seviyeler içinde kalır. İzole olarak ALP 4 kat artışı haricinde diğer karaciğer enzimlerinde ve bilirubinde artış ayrıca ALP seviyesinin 4 katından fazla bir artış ileri araştırma gerektirmektedir.

ALT ve AST seviyelerinin 1.5 kat artması karaciğer hastalıklarından kaynaklanmayabilir. Karaciğer fonksiyon testleri artmış olan gebeler değerlendirilirken mutlaka gebelik haftası dikkate alınması gerekmektedir. AST ve ALT artışlarında gebelerde alkol kullanımı ilaç kullanımı, akut viral hepatit, metabolik ilişkili yağlı karaciğer (MAFLD) araştırılması gerekmektedir. Önceden var olan karaciğer hastalıklarının tespit edilmelidir. Genelde gebelerin önceki karaciğer hastalıkları (viral hepatitler gibi) bilinmesine rağmen bu hastalıkların ilk ortaya çıkışı gebelik ile aynı ana denk gelebilir. Nadir durumlar olsa da kronik karaciğer hastalık (siroz) olan kadınların gebe kalması çok zordur ancak yine de bu hastalar değerlendirilirken önceki karaciğer hastalıklarının akut alevlenmesi de mutlaka akılda tutulmalıdır [138].

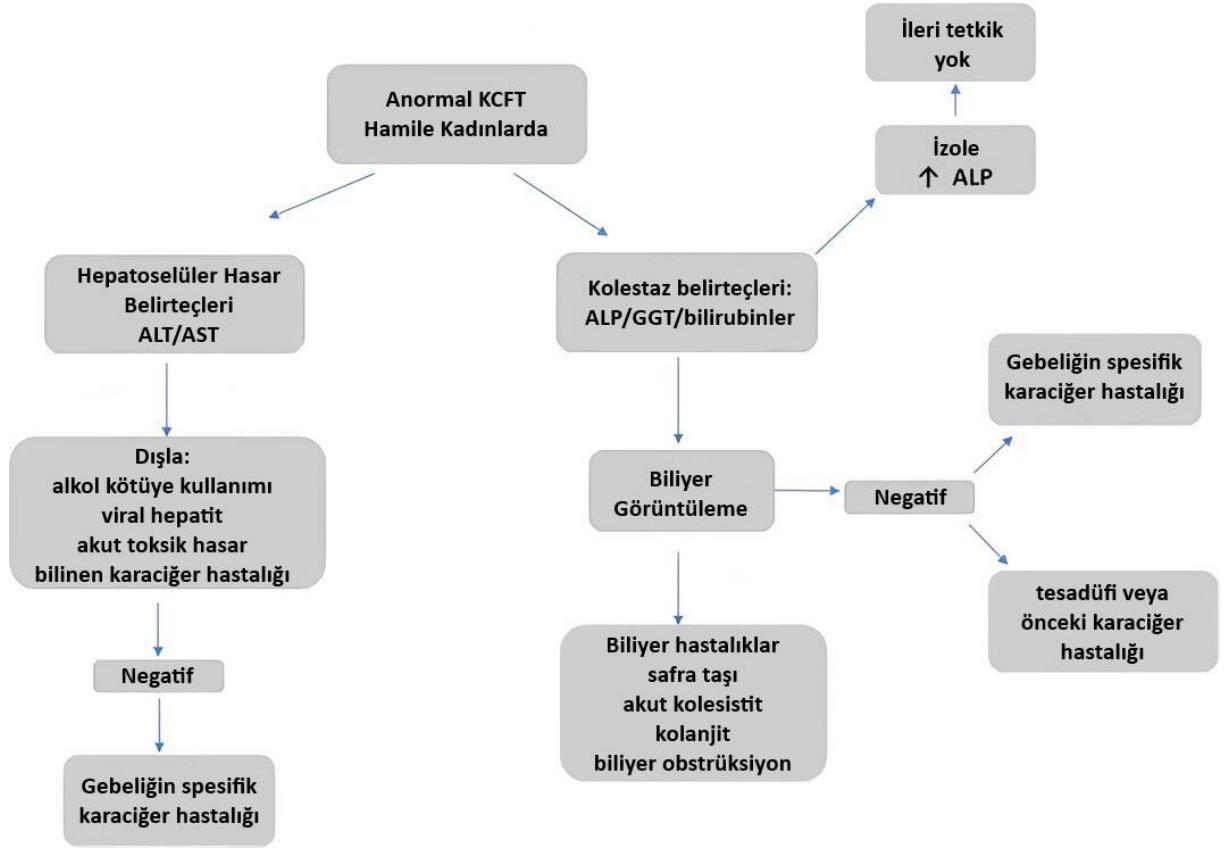
Genel olarak ALT ve AST yüksekliği bu nedenlere ilişkilendirilmezse gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları akla gelmelidir. KCFT'si anormal olan gebeler değerlendirilirken öncelikle gebelik haftası, gebelik ile ilgili medikal öykü, önceki abortuslar, invitro fertilizasyon öyküsü, ilaç öyküsü sorgulanmalıdır. Bu nedenlerin ortaya çıkarılması anne ve bebek sağlığı için elzemdir çünkü anne ve bebek mortalitesi yüksek olabilmektedir.

Gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları araştırılırken gebelik haftası ve hastanın semptomu en önemli ipuçlarını oluşturmaktadır. Gebeliğin ilk trimestrinde ciddi

bulantı ve kusma ile seyreden AST ve ALT yüksekliğinin sebebi HG'dur. Gebeliklerin % 0.3–2 sinde HG izlenir. Her HG da ALT ve AST artışı izlenmez. AST ve ALT artışının nedeni net belli değildir ancak 20 katına kadar çıkabilmektedir. HG'lu gebelerin gebelik haftası ilerledikçe bulantı ve kusma azalır. Bununla beraber AST ve ALT de normal seviyelere geriler. İkinci ve üçüncü trimestrdaki AST ve ALT artışı ile beraber seyreden gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları GAYK, HELLP, preeklampsi/eklampsi ve GİK'dır. Bu hastalıklardan GİK daha çok kolestatik hasar ile tanımlansa da yine de AST ve ALT artışı ön planda olacak şekilde hastalarda KCFT anormalliği izlenmektedir.

Kolestatik enzimler olan ALP ve GGT'nin ağırlıklı olarak arttığı gebelerde ise ön planda safra kesesine bağlı hastalıklar ya da safra yolları ile ilgili patolojiler izlenmektedir. AST ve ALT artışının ön planda olduğu durumlar ile aynı şekilde değerlendirilmeleri gerekmektedir. Abdomen ultrasonografi bu hastalarda ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemidir. Akut kolesistit, safra kesesi taşları intrahepatik ve ekstra hepatik safra yollarındaki patolojiler değerlendirilebilir. USG'nin yardımcı olamadığı kesitsel görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. MR da kullanılan gadolinyum plesantayı geçip fetüste pulmoner ve gastrointestinal teratojenik etki yapma olasılığı nedeni ile tercih edilmemelidir. Bilgisayarlı tomografide ise fetüs üzerinde radyasyon nedeni oluşabilecek teratojenik etkiler nedeni ile tercih edilmez. Gadolinyum kullanılmadan çekilen MR kolanjiopankreatikografi safra yolları ve pankreas kanalı hakkında bilgi vermesi nedeni ile gebelerde kolestatik enzim yükseklik araştırmasında USG yetersiz kaldığı zaman kullanılabilir.

Gebelerde tespit edilen KCFT anormalliklerine yaklaşım algoritması (Şekil 2) aşağıdaki şekil verilmiştir.



Şekil 2. Gebelerde Tespit Edilen KCFT Anormalliklerine Yaklaşım Algoritması

Gebelik sırasında saptanan KCFT bozukluklarının sıklıkları çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir. En son 2024 yılında yapılan bir çalışmada yaklaşık 1185 doğum yapan gebe de 108 hasta ile %9.11 gibi bir prevalans saptanmıştır [139]. Bizim çalışmamızda retrospektif olarak yapıldığı için gebelerde KCFT bozukluklarının oranı ile ilgili bilgi veremedik. Çalışma düzeni olarak KCFT seviyeleri yüksek gelen hastalardan sadece merkezimizde doğum yapan gebeleri hasta grubu olarak aldık. KCFT yüksek saptanan ancak doğumu merkezimizde gerçekleşmeyen birçok gebe hastamızda mevcuttu. Özellikle Hindistan'dan yapılan çalışmalarda değişik oranlar verilmektedir. 2016 yılında bir çalışmada 3. Basamak bir merkezde değerlendirilen gebe kadınlarda %0.9 oranında KCFT anormallik saptandığı bildirilmiştir. Diğer çalışmalarda ise yaklaşık %0.72 ile 6.7 arasında KCFT anormallik prevalansı tespit edilmiştir. İran'dan yapılan 2020 yılında yapılan

bir çalışmada 7121 gebe çalışmaya dahil edilmiş ve 110 (%1.58) gebede KCFT bozukluk tespit edilmiştir. [140]

Galler'den yapılan ve yaklaşık 250000 kişilik bir topluma hizmet evren sağlık sisteminin verilerine dayanılarak yapılan bir çalışmada 4377 gebelikten yaklaşık 142 tanesinde (%3) KCFT bozukluğu saptanmıştı [141].

Literatürde de değişik oranlar saptanmasının sebebi çalışmanın yapıldığı merkezlerdeki hasta çeşitliliği ve çalışmaların yapıldığı ülkelerdeki hastalıklar epidemiyolojisidir. Ayrıca çalışma türüne göre çalışmaya alınan hastaların değişkenliği nedeni ile de farklı sonuçlar saptanmaktadır. Türkiye'den yapılan gebelerde KCFT bozukluk saptanma prevalansı ile ilgili epidemiyolojik bir çalışma literatürde mevcut değildir. 2016 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 35101 gebe kaydı esas alınarak yapılan bir epidemiyolojik bir çalışmada ise gebeliğe özgü karaciğer hastalığının prevalansının %0.77 olduğu saptanmıştır Ancak burada tüm KCFT anormallikleri veya karaciğer hastalıkları değil sadece gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları araştırılmıştır [142].

Bizim çalışmamızda gebelerde KCFT yüksekliğine neden olan en sık neden %45 ile GİK'dı. Daha sonra ise HG gelmekteydi. Kolelitiazis ve NSAID kullanımı da sık görülen diğer nedenler arasındaydı. Yaklaşık 16 (%13.3) hastada neden saptanamamıştı. Çalışmamızın bulguları literatürde yapılan bazı çalışmalar ile uyumlu iken bazıları ile çelişkiyordu. ABD yapılan ve sadece gebeliğe özgü karaciğer hastalarının epidemiyolojisini araştıran bir çalışmada 35101 gebenin yaklaşık 247'sinde gebeliğe özgü karaciğer hastalık saptanmış ancak en sık görülen gebeliğe özgü karaciğer hastalığı KCFT yüksekliği ile giden preeklampsi olarak saptanmıştır. Daha sonra ise HELLP gelmekteydi. Bu farkın özellikle GİK sebep olabilecek genetik faktörlerin çalışmanın yapıldığı ABD toplumunda sık görülmeyebileceği ancak obezite ve hipertansiyon gibi diğer hastalıkların daha sık görülebileceğinden kaynaklandığı düşünüldü. Ancak bu çalışmada tüm KCFT bozukluklarının araştırılmadığı sadece bir toplum içinde belli bir zaman kesitinde (1996 -2010) gebe kohortundaki gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları prevalansı çalışılmıştı. Bizim çalışmamızda ise KCFT yüksekliği olan tüm gebeler çalışmaya dahil edildi. [143]

Yine ABD’den hastane masraflarının ödemesini yapan sigorta şirketinin verilerinden elde edilen bir çalışmada 2002 ile 2010 yılları arasında yaklaşık 40 milyon gebe verisi incelenmiştir. Bu çalışmada hastalıkların ayırımı yapmadan gebelik sırasında en sık saptanan karaciğer hastalığının gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları ve kolelitiazis olduğu raporlanmıştır. Bu geniş çaplı araştırma da HELLP gebeliğe özgü karaciğer hastalık dışında tutulmuş ancak preeklampsi ve GİK beraber verilmiştir [144].

2002 yılında Galler’den yapılan bir çalışma da ise yaklaşık 142 KCFT bozukluklu gebenin 68 (%48) inde neden preeklampsi olarak saptandı [16].

KCFT yüksekliği olan gebelerin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise KCFT yüksekliğinin en sık sebebi bizim çalışmamızdakine benzer olarak GİK saptanmıştır. KCFT yüksekliği saptanan gebelerin yaklaşık %50 sinde GİK KCFT yüksekliğine sebep olmuştur. Daha sonra HELLP en sık sebeptir. Bu çalışmada da yaklaşık %26’lık bir hasta grubunda neden saptanamamıştır [145]. Yine aynı ülkeden (Hindistan) yapılan bir çalışmada ise gebelerde en sık saptanan KCFT yükseklik nedeni %60 ile preeklampsi olmuştur. Biraz önceki çalışma ile bu çalışma aynı ülkeden olmasına karşın farklı bölgelerden olması ve ülkenin büyüklüğü ve hasta gruplarının heterojen olabileceği nedeni ile etyolojiler arasında fark olabileceği düşünülmüştür. Hindistan’dan yapılan bir diğer çalışmada KCFT yükseklik saptanan gebelerin % 57 sinde preeklampsi ilk sıradaydı. GİK ise % 4 lük bir oranda son sıralarda yer almaktaydı [146]. Benzer şekilde İran’dan yapılan bir çalışmada da KCFT yüksekliği saptanan gebelerin yaklaşık yarısında sebep preeklampsi idi [140].

Hindistan’dan yapılan bilirübini yüksekliği (sarılık) ile başvuran gebelerde yapılan bir çalışmada ise sarılığa en çok sebep olan hastalığın Hepatit E ‘ye bağlı viral hepatit olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın en belirgin özelliği klinik olarak sarılık (totalbilirubin>2 mgr/dl) olan hastaları çalışmaya almasıydı. Bizim çalışmamızda karaciğer enzimlerinden herhangi birisinin yüksek olması çalışmaya alınmasında yeterliydi (izole ALP 2-4 kat yükseklikleri hariç tutularak). Aynı zamanda bu çalışmada özellikle çalışmaya alınan hastaların kırsal kesimden gelen sosyoekonomik seviyesi düşük hasta grubundan oluşmakta olması da etyolojik

faktörler bu şekilde farklı çıkmasına sebep olmuş olabilir. Hepatit E Hindistan’da endemik olarak saptanmakta ve özellikle hijyenik koşulları iyi olmayan kalabalık topluluklarda sık görülmektedir [147]. Herhangi bir karaciğer enzim yüksekliği değerlendirildiği bir çalışma Batı Hindistan’dan yayınlanmış ve bu çalışmada da KCFT yüksekliğine gebe de en sık 2. ve 3. trimestırda hepatit E’nin , 1. Trimestırda ise HG neden olduğu raporlanmıştır [148].

Literatür verileri incelendiğinde dünyanın çeşitli yerlerinden hatta aynı ülkenin farklı sosyoekonomik düzeydeki hastalarından yapılan çalışmalarda KCFT bozukluklarına sebep olan hastalıkların etyolojileri farklı saptanmaktadır Ancak ortak özellik olarak yukarıda son olarak belirtilen iki çalışmayı dışarda bırakacak olursak gebede saptanan KCFT yüksekliğinin en sık sebebi genel olarak gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları olarak saptanmasıydı. Geniş kohortlu gözlemsel çalışmalar bu bulguyu güçlü şekilde desteklemektedir. Gebelik sırasında ortaya çıkan karaciğer hastalıkları ya da önceki karaciğer hastalıklarının alevlenmesi çok daha az sıklıkta saptanmaktaydı. Preklempsi özellikle daha önceden diabetes mellitus, hipertansyon, önceki gebeliklerinde hipertansiyonu olan, otoimmün hastalık, sistemik lupus eritematozus ve anti fosfolipid tanısı olan hastalarda sık görülmektedir [149]. Bizim çalışmamızda özellikle komorbid hastalıkları olan hastalar çalışma dışı bırakılması nedeni ile KCFT yüksekliğine neden olan faktörler arasında preeklempsi daha az sıklıkta saptanmış olabilir.

Hastalarımızın demografik verileri incelendiğinde yaş ortalamasının gebe hastalar olmasından dolayı 28.19 ± 5.64 (aralık:18-46) saptanmıştır. Bulgularımız genel olarak daha önceki çalışmalar ile uyumluydu. Çalışmamızda KCFT yüksekliği ile takip edilen ve doğum yapan hastaların %53 üniversite mevzunu ve %61 aktif bir işte çalışmaktaydı. Üniversite mezun oranının Türkiye ortalamasından yüksek olduğu görülmektedir Bunun sebebinin çalışma yapılan merkezin üniversite hastanesi olması ve nispeten sosyoekonomik seviyesi yüksek olan hastaların başvuru yapma olasılığıdır. Tokat ilinde halen Kadın Doğum hizmeti veren biri Tokat merkez de olmak üzere 4’ü ilçe hastanesi ve biri Tokat merkezde bulunan Devlet Hastanesi olmak üzere 5 adet merkez mevcuttur. Kırsal kesimden gelen hastaların büyük kısmı

bu merkezlerde doğum takibi yapıyor olabilir. Merkezimize gelen hastaların farklı demografik özellikleri olması bu durumdan kaynaklanması muhtemeldir.

Literatürde KCFT bozukluklu gebe hastalar gözlemsel kohort şeklinde değerlendirilmiş. İlk çalışmalarda sıklık ve KCFT bozukluklarına en sık sebep olan hastalıklar tespit edilmeye çalışılmıştır. Daha sonraki dönemlerde ise KCFT bozukluklarının anne ve bebek mortalite ve morbiditesine etkileri araştırılmaya başlanmıştır. 2016 yılında Batı Hindistan'dan yapılan ve 103 KCFT bozukluklu hastanın dahil edildiği çalışmada KCFT bozukluğuna en sık Hepatit E viral hepatiti (% 40) sebep olduğu saptanmıştır. Preeklampsi, eklampsi ve HELLP ise gebelik ilişkili hipertansiyon adı altında bir başlıkta toplanıp değerlendirilmiş ve en az Hepatit E kadar (%39) KCFT bozukluğuna neden olduğu gösterilmiş. Bu çalışmada 25 gebede maternal mortalite saptanmıştır. Bu oran diğer çalışmalara göre yüksek bir orandı. En sık Hepatit E nedeni ile ölüm izlenirken (10 hasta) hastalık spesifik olarak değerlendirildiğinde Hindistan'da görülen tropikal hastalıklar nedeni ile KCFT bozukluk saptanan 5 hastanın 5'i ve GAYK saptanan 2 hasta mortalite ile sonuçlanmıştır [150]. Bu çalışmada maternal mortalite için en önemli prediktör faktörlerin anemi (Hemoglobin düşüklüğü), beyaz küre yüksekliği ve INR yüksekliği olarak saptanmıştır. MELD skorunun 21 üstünde olması ise % 80 sensivite ve % 91 spesifite ile maternal mortalitenin prediktörü olarak saptandı. Hindistan'dan yapılan ve hepatit E'nin KCFT bozukluğunun en sık sebebi olarak saptanan başka bir çalışmada ise maternal mortalite oranı %40 (KCFT yüksek saptanan 43 hastadan 17 tanesi) gibi yüksek bir oranda saptanmıştır [147]. Bu çalışmada maternal mortalite için prediktif bir risk faktörü araştırılmamıştı.

2017 yılında Hindistan'dan yapılan başka bir çalışmada ardışık olarak KCFT bozukluk saptanan 197 hasta çalışmaya alınmış. Bu çalışmada %3.2 oranın gebelik sırasında KCFT bozukluk saptanırken KCFT bozukluğuna en sık % 57 oranında preeklampsi sebep olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada 5 gebede (2 eklampsili, 2 HELLP, 1 sepsisli hastada) mortalite gerçekleşmiştir. INR yüksekliği ve bilirübin yüksekliğinin maternal mortalite açısından anlamlı bir prediktör olduğu saptanmıştır [146].

Hindistan'dan yapılan ve 2022 yayınlan en yeni çalışmaya göre çalışmaya alınan 108 KCFT bozukluklu hastadan 6 (%5.5) maternal ölüm izlenirken kontrol grup olarak alınan KCFT'si normal grupta hiç maternal ölüm izlenmedi. Maternal ölümlerin 3 tanesi GAYK, 2 tanesi sepsis, 1 tanesi ise postpartum hemoraji sırasında gelişen bilirubin yükseklikli bir hastada gerçekleşti. Bu çalışmada yüksek bilirubin ve ALT seviyelerinin maternal mortalite için bir prediktör olduğu saptandı [139].

ABD'den yapılan ve sadece gebelik özgü karaciğer hastalarının araştırıldığı bir çalışmada maternal mortalite saptanmamıştır. Bu çalışmada da preeklampsi KCFT bozukluğuna sebep olan hastalıklar arasında ilk sıradaydı ancak diğer karaciğer hastalıkları bu çalışmada değerlendirilmemişti. Yine ABD'den yapılan bilirubin düzeyi 1.5 mgr/dl üstünde olan hastaları çalışmaya alan ve 2005 ile 2011 yılları arasında tek bir hastaneden gebe kayıtlarının değerlendirildiği çalışmada yine maternal ölüm saptanmamıştı.

Bizim çalışmamızda da maternal ölüm saptanmamıştı. Özellikle maternal ölümün yüksek olduğu çalışmaların yapıldığı ülkede gebelerde saptanan KCFT bozukluk sebebi olarak en sık Hepatit E bulunması ve enfeksiyöz hastalıkların (özellikle tropikal hastalıkların) endemik görülmesi ana sebep olarak açıklanabilir. Diğer bir olası etkende bizim çalışmamızda komorbid hastalıkları olan hastalar çalışmaya alınmamıştı. En son 2022 yılında yapılan ve GIK'ın KCFT bozukluğuna en sık olduğu gösterilen çalışmada yaklaşık 6 maternal ölüm gerçekleşmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızın aksine komorbid hastalık olan gebelerde bu çalışmaya dahil edilmişti.

Fetal mortalite; genel olarak üç grup altında incelenmektedir. Abortus 24. haftaya kadar olan düşükler; 24. haftadan sonraki ölü doğumlar ve doğum sonrası ilk 28 gün içinde ölüm fetal mortalite olarak değerlendirilmektedir. Bazı çalışmalar bu kavramları tek grup altında değerlendirirken bazı yayınlar ise ayrı ayrı incelemiştir.

2016 yılında Hindistan'dan yapılan bir çalışmada KCFT bozukluğu saptanan 80 gebelikten 21 (%41.7)'inde intrauterin ölüm gerçekleşmiştir. Bu intrauterin ölümlerin ikisi ikinci trimesterde olmuştur [150]. Bu çalışmada KCFT bozukluğunun sebebi yüksek oranda preeklampsiydi. Bununla beraber eklampsi ve HELLP de

yüksek oranda saptanmıştı. Yine KCFT bozukluğunun en sık sebebinin preeklampsi olarak saptanan başka bir çalışmada 4 infantta (%3) hastada intrauterin ölüm, 5 infantta (%4) neonatal ölüm gerçekleşti. İran'dan yapılan bir çalışmada 110 KCFT bozukluğu olan gebe de 10 intrauterin ölüm gerçekleşti. Bu çalışmada neonatal ölümlerin erken gestasyonel hafta, prematurite ve intrauterin gelişme gerliği ile ilişkili olduğu saptanırken hastalık spesifik bilgi verilmemişti [151]. Galler'den yapılan geniş kohortlu bir çalışmada 147 KCFT bozukluklu gebede sadece 2 intrauterin ölüm saptanmıştı [141]. Bu ölümlerden biri preeklampsiye diğeri ise parasetamol intoksikasyonuna bağlı masif karaciğer nekrozu ile ilişkiliydi.

ABD; 1996 ile 2010 yılları arasında kayıtları tutulan 35101 gebe; gebelik ilişkili karaciğer hastalıklarının araştırıldığı bir kohort çalışmasında 9 infantta (%4) fetal mortalite raporlandı. Bu ölümlerin 5'i PE, 2 si HELLP, biri GSYK diğeri ise HG bir hastanın erken dönemde gebelik terminasyonu nedeniyledi.

Bu çalışmalarda fetal mortalite prediktörleri ile ilgili bir veri verilmemişti. 2017 yılında Hindistan'dan yapılan bir çalışmada 197 hastada KCFT bozukluk saptanmış ve bu gebelerin 41'inde (%20) fetal mortalite gerçekleşmişti. Bu çalışmada özellikle HELLP tanısı alan gebelerde %47 gibi bir fetal mortalite mevcuttu. Sepsis ve kronik karaciğer hastası olan gebelerde de yine yüksek oranda fetal mortalite izlendi. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak fetal mortalite için anne INR ve total bilirubin seviyesinin mortalite için prediktör olduğunu ortaya koymasıydı [146].

Yukarıdaki çalışmalar herhangi bir karaciğer enzim yüksekliği olan gebelerde yapılmıştı. Bu çalışmalar haricinde sarılıkla gelen ve bilirubin düzeylerini çalışmaya dahil etme kriteri olarak alan çalışmalarda literatürde mevcuttur. Bu yayınlarda genelde KCFT bozukluğuna sebep olan hastalıklar diğer çalışmalara göre farklı rapor edilmekteydi. Yine aynı şekilde fetal mortalite oranları da değişkendi. Bir çalışmada Hepatit E en sık gebede sarılığa neden olan hastalıktı ve bu çalışmada gebelerin % 37'sinde (43 gebenin 16'sında) fetal mortalite izlendi [147]. Başka bir yayında ise hem hepatit E hem de preeklampsi, eklampsi ve HELLP beraber “gebelik ilişkili hipertansiyon” başlığı altında tanımlanan hastalık grubu gebelerde en sık bilirubin

yüksekliğine neden olan hastalıklardı. Bu yayında ise 103 sarılığı olan gebe hastanın 31'inde fetal mortalite izlendi. En sık Hepatit E'si olan gebelerde mortalite mevcutken bunu "Gebelik ilişkili hipertansiyon" hastaları izledi. GAYK ve sirozu olan ikişer gebe hastanın ikisinin de infantları fetal mortalite gerçekleşti [150]. Bu çalışmada yapılan multivariate analizde fetal mortalite ile lökositoz arasında anlamlı ilişki saptandı.

ABD'den yapılan ve hiperbilirubinemisi olan gebe hastaların değerlendirildiği ve hiperbilirubinemisi olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir yayında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiperbilirubinemisi olan grupta preterm doğum, intrauterin ölüm, neonatal ölüm ve fetal malformasyonların anlamlı olarak daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bu yayında fetal mortalite ayrı bir başlık altında incelenmezken diğer fetal morbidite ve preterm doğum ile beraber ele alınmıştı [152].

Son olarak 2022'de yapılan bir çalışmada 6 infantta (%5.6) fetal mortalite tespit edilmiştir. Bu çalışmada kontrol grubu olarak KCFT'si normal olan grupta çalışmada yer almıştır. Kontrol grubunda ise 4 hastada (%4.6) hastada fetal mortalite tespit edilmiştir. Toplamda 10 fetal mortalite değerlendirilerek yapılan multivariate analizde ise fetal mortalite için doğumdaki gestasyonel yaş, mekonyum asprasyonu, APGAR skoru, maternal mortalite ve ALP artışı prediktör olarak bulunmuştur [139].

Bizim çalışmamızda ise KCFT bozukluk olan grupta iki fetal mortalite izlenmiştir. İki gebede HELLP hastası ve infantlar yoğun bakımda vefat etmişlerdi. KCFT normal olan grupta ise bir gebe de doğumdan sonra infant ölmüştür. İki grup arasında fetal mortalite açısından anlamlı fark bulunmamıştı. Abortus olarak tarif edilen 24. hafta öncesinden intaruterin ölümler açısından ise KCFT bozuk olan grupta 4 abortus tespit edildi. KCFT normal olan grupta abortus yoktu. Ancak çalışma dizaynımızda zaten doğum salonunda KCFT bozuk olan hastalar ile aynı gün doğum yapan KCFT'si normal olan kadınları kontrol grubu olarak seçtiğimiz için bu verinin dikkatli yorumlanması gerekmektedir.

KCFT bozuklukları ile seyreden gebeliklerde maternal ve fetal mortalite kadar fetal morbidite de önemli gebelik seyrini ve takibini değiştiren bir durumdur.

Fetal morbidite kavramı içerisinde farklı yayınlarda farklı kavramlar beraber ele alınmış veya bu kavramlar tek başına da değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda KCFT bozuk olan grup ve kontrol grubu arasında bebeğin yoğun bakımda takip oranı, düşük APGAR skoru, prematür doğum oranı karşılaştırıldı. Ayrıca “fetal morbidite “başlığı altında intrauterin gelişme geriliği, intrauterin enfeksiyon, konjenital pnömoni, nekrotizan enterokolit, respiratuvar distress sendromu, düşük doğum ağırlığı, intrakranial hemoraji, sepsis, asfiksi, nonimmün hidrops, konjenital pnömoni ve mekonyum aspirasyonu değerlendirildi.

Her iki grup arasında prematür doğum açısından fark yoktu. KCFT bozuk olan grupta 20 gebe (%16.7) prematür doğum yaparken normal grupta 19 gebe (%15.7) prematür yine bebeklerin yoğun bakımda yatış oranı açısından ve APGAR skorunun düşük gelme oranı açısından her iki grup karşılaştırıldığında iki grup arasında fark yoktu. Fetal morbidite açısından ise KCFT bozuk olan grupta anlamlı derecede yüksek oranda morbidite saptandı. Bu grupta 5 infantta (%4.2) morbidite izlendi. KCFT normal olan grupta ise morbidite saptanmadı.

Bizim çalışmamıza benzer şekilde KCFT normal olan kontrol grubu ile KCFT anormal olan grup karşılaştırılarak yapılan bir çalışmada fetal morbidite açısından iki grup açısından fark yoktu. Bu çalışmada her iki grupta benzer oranda gebe de fetal morbidite mevcuttu. Ayrıca bebeklerin yoğun bakımda takibi, düşük APGAR skoru ve mekonyum aspirasyonu açısından da bu çalışmada fark yoktu [139]. ABD’den yapılan ve hiperbilirubinemisi olan ve olmayan gebelerin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise hiperbilirubinemisi olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak preterm doğum, konjenital malformasyon ve düşük APGAR skoru saptandı [152].

Geniş hasta verilerinin bulunduğu kohort çalışmalarında fetal morbidite değerlendirildiğinde farklı saptanmıştır. Galler’den yapılan geniş hasta verisinin olduğu kohort çalışmasında KCFT’si bozuk olan APGAR skorlarının eş zamanlı doğum yapan KCFT’si normal olan gruba göre anlamlı olarak düşük saptandığı rapor edilmiştir. Bu çalışmada diğer parametreler için veri verilmemişti. ABD’den yapılan bir kohort çalışmasında ise kontrol grubu olarak KCFT normal olan grup mevcut değildi. Bu çalışmada sadece Gebeliğe özgü Karaciğer hastalıkları araştırılmıştı. Bu

çalışmanın sonuçlarına göre gebeliğe özgü karaciğer hastalık olan gebelerin bebekleri yaklaşık %53 oranında prematür doğum saptanırken %31 oranında yoğun bakımda takip saptandı. Özellikle HELLP, PE ve GAYK hastalarında bu oran daha yüksek saptandı [142].

Özellikle Hindistan'dan yapılan ve 3. Basamak sağlık merkezlerine başvuran gebelerde kesitsel olarak KCFT bozukluğu olan hastaların değerlendirildiği çalışmalarda da heterojen sonuçlar mevcuttu. 2017 yılında Hindistan'dan yapılan ve 197gebe hastanın dahil edildiği PE en sık KCFT bozukluğuna neden olduğu saptanan bir çalışmada %42 preterm doğum, %63 gestasyonel yaşa göre düşük doğum, %27 yoğun bakımda takip saptandı [146]. Sarılıkla gelen hastalarda yapılan ve Hepatit E'nin en sık neden olarak saptanan bir çalışmada ise infantların yarısında fetal mortalite mevcutken canlı doğan 23 (%53) infanttan 7 tanesi preterm doğumdu. Yoğun bakım takibi ve diğer parametreler hakkında bilgi verilmemişti.

Diğer kesitsel çalışmalarda ise KCFT bozukluğuna en sık PE neden olarak saptanmıştı. Bu çalışmalarda fetal morbidite açısından değerlendirildiğinde bir yayında doğumların %26'sında düşük doğum ağırlığı [153]; bir yayında %77 prematür doğum % 22'sinde IUGR saptanmıştı. İran'dan yapılan başka bir yayında ise % 64.5 prematür doğum izlenmişti [151].

Literatürde KCFT'si normal olan ve bozuk olan gebe hasta grupları arasında fetal morbidite açısından kapsamlı yayın az bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda prematür doğum, APGAR skoru ve yoğun bakım da yatış ile beraber morbidite başlığı altında fetüs sağlığını etkileyen bir çok parametre (IUGR, intrauterin enfeksiyon, konjenital pnömoni, nekrotizan enterokolit, respiratuvar distress sendromu, düşük doğum ağırlığı, intrakranial hemoraji, sepsis asfiksi, non immun hidrops, konjenital pnömoni ve mekonyum aspirasyonu) de değerlendirildi.

Gebelerde ortaya çıkan KCFT bozuklukları genel olarak 2. trimesterde itibaren saptanmaya başlamaktadır. Geniş hasta kohortlu çalışmada özellikle gebelik ile ilgili PE, HELLP, GAYK ve GIK gibi hastalıkların genelde 3. trimesterde ortaya çıktığı HG ise 2. trimesterde görüldüğü saptanmıştır [141]. Yukarıda bahsedilen çalışmaların çoğunda KCFT bozuklukları 3. trimesterde saptandı [150, 153]. Bizim

çalışmamızda da KCFT bozukluk saptanma haftası ortalama 21. Haftaydı (En erken 9. hafta en geç 32. hafta).

Çalışmamızda KCFT bozuk olan grup ve kontrol grup arasında sezaryen ile doğum açısından fark vardı KCFT bozuk olan grupta 73 (%60.8) hasta sezaryen ile doğum yaparken KCFT normal olan grupta 55 hasta (%45.5) hasta sezaryen doğum yapmıştı. Bu fark bize KCFT bozuk olan gebelerin riskli gebelikleri olduğunu göstermektedir. Kontrol grubu ile yapılan başka bir çalışma ise benzer sonuç vermektedir. Bu çalışmada da KCFT'si bozuk olan grupta daha yüksek sezaryen ile doğum mevcuttu. Bu çalışmada sezaryen ile doğumun ana endikasyonları fetal distres doğum indüklenmesinin başarısı olması ve önceki sezaryenlerdi [139].

Mevcut çalışmamızın literatürdeki diğer çalışmalardan farkı KCFT bozukluğuna en sık GİK neden olarak saptanmasıydı. Geniş hasta gruplu kohort çalışmaları da dahil olmak üzere çoğu çalışma da PE en sık neden olarak saptanmaktaydı. Bunun tek istisnası 2022 yılında yayınlanan ve kontrol grubu olarak KCFT normal hastaları da alan bir çalışmada da KCFT bozukluğuna en sık GİK olarak saptanmıştı. Öncelikle literatürden farklı olarak bizim çalışmamızda bu şekilde sonuç çıkmasını biz PE/HELLP gibi gebeliğe özgü karaciğer hastalıklarının belli komorbiditeler zemininde ortaya çıkabildiği ve bizim çalışmamızda ise komorbiditesi olan hastaların alınmaması olarak yorumlanmıştır. Ancak literatürde biraz önce bahsettiğimiz yayında ise hem KCFT bozuk olan grupta hem de KCFT normal grupta komorbiditeleri olan hastalarda alınmıştı. Bu yayında her iki grup arasında gebelik öncesindeki komorbiditeler açısından fark yoktu. Ağır kontrolsüz DM, malignite ve ağır kalp yetmezliği olan hasta haricinde otoimmün hastalar, HT ve DM'si olan hastalar bu grupta çalışmaya alınmıştı. Bizim başta bu hastaları almama sebebimiz KCFT etkileyebilecek başka faktörleri dışlayabilmektir.

Çalışmamızda KCFT bozukluğu olan grupta normal olan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek Beyaz küre, daha düşük hemoglobin düzeyi, daha yüksek platelet sayısı ve daha yüksek INR düzeyi saptadık. Özellikle beyaz küre yüksekliğinin gebelerde KCFT yüksekliğine sebep olan hastalıkların ortaya çıkarttığı vücuttaki genel bir inflamasyona bağlı olabileceğini düşündük.

Gebelerde özellikle KCFT yüksekliği olan durumlarda beyaz küre yüksekliği takipte bir prediktör olarak kullanılabilir. Bir çalışmada beyaz küre yüksekliği multivariate analiz sonucunda KCFT bozukluğu olan gebelerde fetal mortaliteye için bağımsız bir prediktör olarak saptanmıştır [150]. INR yüksekliği ise kısmi olarak hepatik disfonksiyona bağlanabilir. Bazı çalışmalarda da INR yüksekliği maternal mortalite için bağımsız prediktör olarak saptanmıştır [146]. Platelet yüksekliği ise diğer çalışmalara göre beklenmedik bir veri olarak karşımıza çıkmaktaydı. KCFT'si bozuk olan grupta platelet sayısı anlamlı olarak yüksek saptanırken bizim çalışmamıza benzer şekilde kontrol grubu olan çalışmada platelet sayısı KCFT'si bozuk olan grupta anlamlı olarak düşüktü [139]. Yine bu çalışmada her iki grup arasında Hemoglobin düzeyleri açısından fark saptanmazken bizim çalışmamızda KCFT'si bozuk olan grupta Hb düzeyi anlamlı olarak düşüktü.

Çalışmamızda 10 gebe hastanın daha önceden bilinen bir karaciğer hastalığı vardı. Bu hastalardan hiçbirisinde siroz bulgusu mevcut değildi. Viral hepatit olan hastalar tedavi almadan takip olurken bir hasta otoimmün hepatit nedeni ile takipte olan hasta tedavi almaktaydı. Genellikle ileri dönem siroz hastaları olan kadın hastaların gebe kalması siroz nedeni ile çok güçtür. Bizim çalışmamızda bu grupta herhangi bir maternal veya fetal mortalite izlenmedi. Literatürdeki bir çalışmada nedeni ne olursa olsun kronik karaciğer hastalık nedeni ile takipte olan ve gebe kalmış 2 gebe hastanın birinde fetal mortalite mevcuttu [146]. Gebelik öncesinde var olan karaciğer hastalıklarının maternal ve fetal morbidite ve mortalite etkisini inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Özellikle hepatit B'nin endemik olduğu Çin'den yapılan yayınlarda kronik Hepatit B enfeksiyonun prematür doğum ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [154].

KCFT yüksekliği olan gebelerde sistemik bulgular ile beraber ateş gibi semptomlar varsa daha az sıklıkta görülen enfeksiyöz nedenler akla gelmelidir. Özellikle tropikal hastalıkların endemik olduğu bölgelerde leptospiroz, dang humması, tifo, malaria gibi etkenler akla gelmelidir. Bunu haricinde sitomegalovirus (CMV), EbsteinBarr (EBV) ve Herpes simplex (HSV) gibi viral enfeksiyonlar da etyoloji de akılda tutulmalıdır [154].

GİK genel olarak benign seyreden gebeliğe özgü karaciğer hastalığıdır 2. Ve 3. trimesterde ortaya çıkar ve en sık görülen klinik semptom kaşıntıdır. Genel olarak anne ve bebek üzerinde ciddi sorun yaratmamakla beraber literatürde bazı yayınlar maternal ve fetal istenmeyen sonuçlara yol açabileceğine dair yayınlar mevcuttu. Yapılan bir çalışmada yaklaşık 4148 doğumda % 3.6'lık bir oranda GİK saptanmış ve bu hastaların 140'ı (%92.11) hafif GİK, 10'u (%6.58) orta GİK ve iki gebe (%1.32) ağır GİK olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada ağır, orta ve hafif GİK arasında doğum ağırlığı açısından fark, 19 hastada mekonyum aspirasyonu, iki orta dereceli GİK li gebede intrauterin ölüm ve 10 hastada (%6.5) infantta havayolu desteği ihtiyacı duyduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda GİK'li hastalarda maternal ve fetal ölüm mevcut değildi. GİK hastalar tanı aldıktan sonra riskli gebelik olarak değerlendirilmeli; anne ve bebek açısından yakın takip edilmelidir [155].

Metabolik ilişkili yağlı karaciğer hastalık [MAFLD] eski ismi ile Non alkolik yağlı karaciğer hastalık günümüzde saptanan KCFT bozukluklarının en sık sebebi ve giderek karaciğer yetmezliğinin birinci nedeni konumuna gelmektedir. Karaciğer transplantasyonlarında da giderek alkolle beraber en sık endikasyonlar arasında yer almaktadır. Günümüzde artan DM ve obesite bunun başlıca nedenleri arasındadır. Gebelik sırasında saptanan KCFT bozukluklarının MAFLD ile ilişkisi hakkında çalışma son yıllarda artış göstermektedir. Bizim çalışmamızda başta DM si olan hastalar çalışmaya dahil edilmemişti. Çalışmanın retrospektif karakterinden dolayı hastaların gebelik öncesi boy kilo Body Mass Index gibi bulgularına sahip değildik. Ancak çalışmamızda 16 (%13.3) gebede KCFT yükseklik nedeni bulunamamıştı. Benzer şekilde başka çalışmalarda da % 26 hastada neden saptanamamıştı [139]. Muhtemel olarak gebe olmayan toplumda bu kadar sıklıkta saptanan bir patolojinin gebelerde de sık gözükceği ve anne ve bebek üzerinde etkileri olabileceğini düşünmekteyiz.

İsveç'de 1992 ile 2011 yılları arasında yapılan ve yaklaşık 2 milyon gebeyi içeren kesitsel kohortta 110 MAFLD hastası saptandı. Bu çalışmada MAFLD'ın gestasyonel diyabet, PE, sezaryen ile doğum, prematüre doğum ve düşük doğum ağırlık ile ilişkili olduğu saptandı. Bu çalışmada bu kadar az MAFLD hastası olması muhtemelen olduğundan daha az tanı almasından kaynaklanmaktadır. Devam eden

yıllarda yapılan çalışmalar gebelik öncesindeki saptanan yağlı karaciğerin gebelikte anne ve bebek üzerindeki etkilerini ortaya koymaya başladı. Yapılan çalışmalarda gebeliğin erken dönemde saptanan ALT yüksekliklerinin gebelerde gestasyonel diyabet, PE ve prematür doğum için risk faktörü olduğu saptanmaya başlandı. in’de yapılan 36755 gebeyi içeren kesitsel çalışmada 1113 hepatit B taşıyıcı ve 35642 Hepatit olmayan gebe mevcuttu. Bu çalışmada amaç kronik hepatit B enfeksiyonunun ve anormal KCFT bulgularının prematür doğum üzerindeki etkisini araştırmaktı. Çalışmada KCFT bozukluğunun en sık sebebinin MAFLD olduğu saptandı ayrıca HbsAg pozitifliğinden daha çok AST, GGT ve bilirübin yüksekliğinin prematür doğum ile ilişkili olduğu saptandı [154]. Gebeler özellikle ilk trimestirda DM, obesite ve yağlı karaciğer açısından değerlendirilmeleri gerekmektedir [156].

Literatür ile uyumlu olarak GAYK ve HELLP gebe ve bebek üzerinde en yüksek mortalite ve morbiditeye sahipti. Çalışmamızda iki GAYK hastasında intrauterin ölüm gerçekleşirken HELLP’li hastanın bebek prematüre olarak sezaryen ile 28. Haftada doğum yaptıktan sonra yoğun bakım yatışında ex olmuştur.

GAYK; gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları arasında en nadir saptanan olmasına karşın anne ve fetüs açısından mortalite ve morbidite oranının yüksek olması nedeni ile önemlidir. Hiçbir spesifik klinik ve laboratuvar bulgunun olmaması tanıyı güçleştirmektedir. 3. trimesterde görülür ve iştahsızlık kusma ve karın ağrısı ilk semptomlarıdır. Koagülopati işle beraber karaciğerde yetmezlik asit, akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Ölüm en sık dissemine intravasküler koagülasyon ve multi organ yetmezlik nedeni ile olabilir. GAYK tanısı alan gebelerin uygun zamanda gebelik sonlandırılması ve uygun yoğun bakım desteği gerekmektedir. Yapılan bir çalışmada retrospektif olarak 56 GAYK hastası değerlendirilmiş ve bu hastalardan 32’sinin yoğun bakımda takip edilmek zorunda kalındığı ve 4 tanesinin öldüğü bildirilmiştir. [157]Bizim alışmamızda da beş gebede GAYK saptanmış maternal ölüm olmaması ancak 2 gebede intrauterin ölüm gerçekleşmiştir.

HELLP; trombotik mikroanjiopati (TMA) adı altında sınıflanan bir grup hastalıktır ve bu hastalıklar primer veya sekonder olabilmektedir. Gebelik sekonder nedenlerin başında gelmektedir ve tüm TM’ ların %8-18’i gebelik nedeni ile ortaya

çıkılmaktadır. Diğer TMA başında hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) yer almaktadır [158].

HELLP ile beraber preeklampsi, eklampsi “gebelik ilişkili hipertansiyon” başlığı adı altında da değerlendirilmektedir. Ciddi PE olan hastaların %10’unda karaciğere dahil olmaktadır. Mikrovasküler endotelial hasar, intravasküler platelet aktivasyonu sonucu HELLP ortaya çıkmaktadır. Ancak %10-20 hastada PE olmadan da HELLP gelişebilir. GAYK ile benzer şekilde daha çok 3. trimesterde ortaya çıkar. Anne ve fetus için yüksek mortalite ve morbidite sebebidir. Bizim çalışmamızda 2 hastada HELLP vardı ve bu hastalardan birinin bebek doğduktan sonra yoğun bakımda kaybedilmiştir.

6. SONUÇ

Gebelik sırasında KCFT bozuklukları sıklıkla saptanmaktadır. KCFT yüksekliğine fizyolojik nedenler de sebep olabilmektedir. Bu gebeler uygun şekilde değerlendirilmeli ve sebep hızlı bir şekilde saptanmalıdır. KCFT anormalliklerine son yıllarda gebelik ile ilişkili olmayan hastalıklar yerine daha çok gebeliğe özgü karaciğer hastalıklarının sebep olduğu ortaya konulmuştur. Yapılan çalışmalar farklı ülkelerde heterojen hasta gruplarında yapılması ve çalışmaya dahil edilme kriterleri değişken olması nedeni ile KCFT bozukluklarının etyolojisi ve anne- fetüs üzerindeki etkileri ile ilgili heterojen sonuçlar mevcuttur. Bu hastalıklardan GIK ve HG gibi durumlar sıklıkla anne ve bebek üzerinde ciddi mortalite ve mortaliteye yol açamazken özellikle GAYK, HELLP gibi hastalılarsa yüksek mortalite ve morbidite riski söz konusudur. Erken dönemde tanı koymak ve uygun tedavi anne ve bebek üzerinde mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Bu konu üzerinde daha geniş hasta kohortunda gözlemsel çalışmalara ülkemizde ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Abdel-Misih, S.R. and M. Bloomston, *Liver anatomy*. Surgical Clinics, 2010. 90(4): p. 643-653.
2. Vauthey, J. and P. Saldinger, *The natural history of gallstones and asymptomatic gallstones*. Surgery of the liver and biliary tract. 3rd ed. London: Company LTD, Saunders WB, 2000: p. 643-9.
3. Bismuth, H., *Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver*. World journal of surgery, 1982. 6: p. 3-9.
4. Ellis, H., *Anatomy of the liver*. Surgery (Oxford), 2011. 29(12): p. 589-592.
5. Mahadevan, V., *Anatomy of the liver*. Surgery (Oxford), 2020. 38(8): p. 427-431.
6. Baranova, A., et al., *Non-invasive markers for hepatic fibrosis*. BMC gastroenterology, 2011. 11: p. 1-15.
7. Bataller, R., K.E. North, and D.A. Brenner, *Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal*. Hepatology, 2003. 37(3): p. 493-503.
8. Hernandez-Gea, V. and S.L. Friedman, *Pathogenesis of liver fibrosis*. Annual review of pathology: mechanisms of disease, 2011. 6: p. 425-456.
9. Soyder, A., *Anti-TNF monoklonal antikor tedavisinin karaciğer rezeksiyonu sonrası rejenerasyon sürecine etkisi*. 2008, Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi.
10. Trefts, E., et al., *Energy metabolism couples hepatocyte integrin-linked kinase to liver glucoregulation and postabsorptive responses of mice in an age-dependent manner*. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2019. 316(6): p. E1118-E1135.
11. McIlvride, S., P.H. Dixon, and C. Williamson, *Bile acids and gestation*. Molecular aspects of medicine, 2017. 56: p. 90-100.
12. Joshi, D., et al., *Liver disease in pregnancy*. The Lancet, 2010. 375(9714): p. 594-605.
13. Sookoian, S., et al., *Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy*. Journal of hepatology, 2008. 48(1): p. 125-132.
14. Van Mil, S.W., et al., *Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy*. Gastroenterology, 2007. 133(2):

p. 507-516.

15. Williamson, C. and V. Geenes, *Intrahepatic cholestasis of pregnancy*. Obstetrics & Gynecology, 2014. 124(1): p. 120-133.

16. Ch'Ng, C., et al., *Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales*. Gut, 2002. 51(6): p. 876-880.

17. Wolf, J.L., *Liver disease in pregnancy*. Medical Clinics of North America, 1996. 80(5): p. 1167-1187.

18. Pataia, V., P.H. Dixon, and C. Williamson, *Pregnancy and bile acid disorders*. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2017. 313(1): p. G1-G6.

19. Holzbach, R.T., D.A. Sivak, and W.E. Braun, *Familial recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy: a genetic study providing evidence for transmission of a sex-limited, dominant trait*. Gastroenterology, 1983. 85(1): p. 175-179.

20. Gonzales, E., et al., *Successful mutation-specific chaperone therapy with 4-phenylbutyrate in a child with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2*. Journal of hepatology, 2012. 57(3): p. 695-698.

21. Stättermayer, A.F., et al., *Variants in ABCB4 (MDR3) across the spectrum of cholestatic liver diseases in adults*. Journal of Hepatology, 2020. 73(3): p. 651-663.

22. Arrese, M., et al., *Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy*. Expert reviews in molecular medicine, 2008. 10: p. e9.

23. Dixon, P.H. and C. Williamson, *The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy*. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 2016. 40(2): p. 141-153.

24. Gonzalez, M.C., et al., *Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies*. Journal of hepatology, 1989. 9(1): p. 84-90.

25. Abu-Hayyeh, S., et al., *Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum*. Hepatology, 2016. 63(4): p. 1287-1298.

26. Reyes, H. and J. Sjövall, *Bile acids and progesterone metabolites intrahepatic cholestasis of pregnancy*. Annals of medicine, 2000. 32(2): p. 94-106.

27. Glantz, A., et al., *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine*. Hepatology, 2008. 47(2): p. 544-551.

28. Reyes, H., et al., *Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic*

cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. Journal of hepatology, 2000. 32(4): p. 542-549.

29. Wikström Shemer, E. and H.-U. Marschall, *Decreased 1, 25-dihydroxy vitamin D levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy.* Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2010. 89(11): p. 1420-1423.

30. Schorr-Lesnick, B., et al., *Liver diseases unique to pregnancy.* American Journal of Gastroenterology (Springer Nature), 1991. 86(6).

31. Bacq, Y., et al., *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study.* Hepatology, 1997. 26(2): p. 358-364.

32. Dann, A.T., et al., *Glutathione S-transferase and liver function in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum.* Hepatology, 2004. 40(6): p. 1406-1414.

33. Jacquemin, E., et al., *Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy.* The Lancet, 1999. 353(9148): p. 210-211.

34. Kawakita, T., et al., *Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy.* American journal of obstetrics and gynecology, 2015. 213(4): p. 570. e1-570. e8.

35. Poupon, R., et al., *Genotype-phenotype relationships in the low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: a study of 156 consecutive patients.* Hepatology, 2013. 58(3): p. 1105-1110.

36. Kınıcı, M.F., Ö.Ş. Kınıcı, and E.K. Paskal, *Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı.* Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi, 2021. 8(2): p. 158-162.

37. Fagan, E.A., *Disorders of the liver, biliary system and pancreas.* Medical disorders in obstetric practice, 2002: p. 282-345.

38. Sadler, L., M. Lane, and R. North, *Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy.* British journal of obstetrics and gynaecology (Print), 1995. 102(2): p. 169-170.

39. Gabzdyl, E.M. and J.M. Schlaeger, *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical clinical review.* The Journal of perinatal & neonatal nursing, 2015. 29(1): p. 41-50.

40. Bacq, Y., *Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update.* Clinics and research in hepatology and gastroenterology, 2011. 35(3): p. 182-193.

41. Zhang, Y., et al., *Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis.* Hepatitis

monthly, 2016. 16(8).

42. Pathak, B., L. Sheibani, and R.H. Lee, *Cholestasis of pregnancy*. Obstetrics and Gynecology Clinics, 2010. 37(2): p. 269-282.

43. Glantz, A., et al., *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid*. Hepatology, 2005. 42(6): p. 1399-1405.

44. Bülbül, M., et al., *Hiperemesis gravidarum*. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2017. 26(3): p. 269-296.

45. Hepburn, I.S., *Pregnancy-associated liver disorders*. Digestive diseases and sciences, 2008. 53: p. 2334-2358.

46. Chiossi, G., et al., *Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature*. Obstetrical & gynecological survey, 2006. 61(4): p. 255-268.

47. Weinstein, L., *Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy*. American journal of obstetrics and gynecology, 1982. 142(2): p. 159-167.

48. Sibai, B.M., *The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing?* American journal of obstetrics and gynecology, 1990. 162(2): p. 311-316.

49. Mark, K., et al., *Abortion in women with severe preeclampsia and eclampsia prior to 24 weeks gestation*. Contraception, 2021. 103(6): p. 420-422.

50. Acar, D., et al., *HELLP sendromu*. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2014. 23(4): p. 737-762.

51. Sibai, B.M., et al., *Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome)*. American journal of obstetrics and gynecology, 1993. 169(4): p. 1000-1006.

52. Aja-Okorie, U. and N.C. Ngene, *Atypical preeclampsia-eclampsia syndrome at 18 weeks of gestation: A case report*. Case Reports in Women's Health, 2022. 36: p. e00470.

53. Fischer, T., et al., *HELLP syndrome in the 18th week of gestation in association with elevated angiotensin AT1-receptor autoantibodies*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2001. 97(2): p. 255-257.

54. Kuo, V.S., G. Koumantakis, and E.D. Gallery, *Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy*. American journal of obstetrics and gynecology, 1992. 167(3): p. 723-728.

55. Lisonkova, S. and K. Joseph, *Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease*. American journal of obstetrics and gynecology, 2013. 209(6): p. 544. e1-544. e12.
56. Sibai, B.M., *Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count*. Obstetrics & Gynecology, 2004. 103(5 Part 1): p. 981-991.
57. Shah, A., et al., *Cardiovascular complications in pregnancy*. Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine, 2023. 25(9): p. 391-414.
58. Sibai, B.M. and C.L. Stella, *Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia*. American journal of obstetrics and gynecology, 2009. 200(5): p. 481. e1-481. e7.
59. Program, N.H.B.P.E., *Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy*. American journal of obstetrics and gynecology, 2000. 183(1): p. s1-s22.
60. Sibai, B.M., et al., *Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial*. American journal of obstetrics and gynecology, 1994. 171(3): p. 818-822.
61. Wasden, S.W., et al., *Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on hypertensive disorders of pregnancy*. Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health, 2014. 4(4): p. 259-263.
62. Hart, L.A. and B.M. Sibai. *Seizures in pregnancy: epilepsy, eclampsia, and stroke*. in *Seminars in perinatology*. 2013. Elsevier.
63. Coetzee, E., J. Dommisse, and J. Anthony, *A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1998. 105(3): p. 300-303.
64. Kaplan, M.M., *Acute fatty liver of pregnancy*. Obstetrical & Gynecological Survey, 1986. 41(7): p. 432-434.
65. Rolfes, D.B. and K.G. Ishak, *Acute fatty liver of pregnancy: a clinicopathologic study of 35 cases*. Hepatology, 1985. 5(6): p. 1149-1158.
66. Castro, M.A., et al., *Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases*. American journal of obstetrics and gynecology, 1999. 181(2): p. 389-395.
67. Browning, M.F., et al., *Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy*. Obstetrics & Gynecology, 2006. 107(1): p. 115-120.

68. Knight, M., et al., *A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK*. Gut, 2008. 57(7): p. 951-956.
69. Riely, C.A. *Acute fatty liver of pregnancy*. in *Seminars in Liver Disease*. 1987. © 1987 by Thieme Medical Publishers, Inc.
70. Kondrackiene, J., U. Beuers, and L. Kupcinskas, *Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy*. Gastroenterology, 2005. 129(3): p. 894-901.
71. Glantz, A., H.U. Marschall, and L.Å. Mattsson, *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates*. Hepatology, 2004. 40(2): p. 467-474.
72. Lammert, F., et al., *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management*. Journal of hepatology, 2000. 33(6): p. 1012-1021.
73. Marschall, H.U., et al., *Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study*. Hepatology, 2013. 58(4): p. 1385-1391.
74. Shemer, E.A.W., et al., *Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study*. Journal of hepatology, 2015. 63(2): p. 456-461.
75. Geenes, V., et al., *Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study*. Hepatology, 2014. 59(4): p. 1482-1491.
76. Wikström Shemer, E., et al., *Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2013. 120(6): p. 717-723.
77. Gorelik, J., et al., *Comparison of the arrhythmogenic effects of tauro-and glycoconjugates of cholic acid in an in vitro study of rat cardiomyocytes*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2004. 111(8): p. 867-870.
78. Williamson, C., et al., *Bile acid signaling in fetal tissues: implications for intrahepatic cholestasis of pregnancy*. Digestive diseases, 2011. 29(1): p. 58-61.
79. Rioseco, A.J., et al., *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome*. American journal of obstetrics and gynecology, 1994. 170(3): p. 890-895.
80. Alsulyman, O.M., et al., *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management*. American journal of obstetrics and

gynecology, 1996. 175(4): p. 957-960.

81. Weinstein, L., *Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia*. Obstetrics & Gynecology, 1985. 66(5): p. 657-660.

82. Magann, E.F. and J.N. Martin Jr, *Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome*. Clinical obstetrics and gynecology, 1999. 42(3): p. 532.

83. Esplin, M.S., et al., *Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia*. New England Journal of Medicine, 2001. 344(12): p. 867-872.

84. Podymow, T. and P. August. *Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia*. in *Hypertension in pregnancy*. 2006. TAYLOR & FRANCIS INC 325 CHESTNUT ST, SUITE 800, PHILADELPHIA, PA 19106 USA.

85. Barton, J.R. and B.M. Sibai, *Prediction and prevention of recurrent preeclampsia*. Obstetrics & Gynecology, 2008. 112(2 Part 1): p. 359-372.

86. Sibai, B.M., B. Mercer, and C. Sarinoglu, *Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis*. American journal of obstetrics and gynecology, 1991. 165(5): p. 1408-1412.

87. Sibai, B.M., et al., *Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis*. American journal of obstetrics and gynecology, 1995. 172(1): p. 125-129.

88. Theilen, L.H., et al., *Long-term mortality risk and life expectancy following recurrent hypertensive disease of pregnancy*. American journal of obstetrics and gynecology, 2018. 219(1): p. 107. e1-107. e6.

89. Dall'Asta, A., et al., *Cardiovascular events following pregnancy complicated by pre-eclampsia with emphasis on comparison between early-and late-onset forms: systematic review and meta-analysis*. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2021. 57(5): p. 698-709.

90. McDonnold, M. and G. Olson, *Preeclampsia: pathophysiology, management, and maternal and fetal sequelae*. Neoreviews, 2013. 14(1): p. e4-e12.

91. Kurkinen-Räty, M., M. Koivisto, and P. Jouppila, *Preterm delivery for maternal or fetal indications: maternal morbidity, neonatal outcome and late sequelae in infants*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2000. 107(5): p. 648-655.

92. Harmon, Q.E., et al., *Risk of fetal death with preeclampsia*. Obstetrics & Gynecology, 2015. 125(3): p. 628-635.

93. de Souza Rugolo, L.M.S., M.R. Bentlin, and C.E.P. Trindade, *Preeclampsia:*

effect on the fetus and newborn. NeoReviews, 2011. 12(4): p. e198-e206.

94. Doron, M.W., et al., *Increased incidence of sepsis at birth in neutropenic infants of mothers with preeclampsia.* The Journal of pediatrics, 1994. 125(3): p. 452-458.

95. Procianoy, R.S., et al., *Sepsis and neutropenia in very low birth weight infants delivered of mothers with preeclampsia.* The Journal of pediatrics, 2010. 157(3): p. 434-438. e1.

96. Castle, V., et al., *Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia.* The Journal of pediatrics, 1986. 108(5): p. 749-755.

97. Gruslin, A. and B. Lemyre, *Pre-eclampsia: fetal assessment and neonatal outcomes.* Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology, 2011. 25(4): p. 491-507.

98. Özkan, H., et al., *Maternal preeclampsia is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity.* 2011.

99. Ferreira, I., L.L. Peeters, and C.D. Stehouwer, *Preeclampsia and increased blood pressure in the offspring: meta-analysis and critical review of the evidence.* Journal of hypertension, 2009. 27(10): p. 1955-1959.

100. Kajantie, E., et al., *Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study.* Stroke, 2009. 40(4): p. 1176-1180.

101. Dienstag, J.L. and K. Isselbacher, *Harrison's principles of internal medicine.* Mc Graw Hill publication, 2005. 285: p. 1822-37.

102. Wasley, A., K.M. Gallagher, and S. Grytdal, *Surveillance for acute viral hepatitis, United States, 2006.* 2008.

103. Previsani, N. and D. Lavanchy, *Hepatitis A (WHO/CDS/CSR/EDC/2000.7).* World Health Organization, 2000.

104. Kamar, N., et al., *Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients.* New England Journal of Medicine, 2008. 358(8): p. 811-817.

105. Rantala, M. and M.J. van de Laar, *Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe—a review.* Eurosurveillance, 2008. 13(21).

106. Cetinkol, Y., *HBsAg, Anti-HCV and Anti-HIV seroprevalence of the patients apply to Kars Public Hospital.* Viral Hepatit Dergisi, 2012. 18(2).

107. YAŞA, M.H., *Otoimmün hepatit.* Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatology-Special Topics, 2010. 3(3): p. 40-48.

108. Liver, E.A.f.t.S.o.T., *EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis*. Journal of hepatology, 2015. 63(4): p. 971-1004.
109. Manns, M.P., A.W. Lohse, and D. Vergani, *Autoimmune hepatitis–update 2015*. Journal of hepatology, 2015. 62(1): p. S100-S111.
110. Gleeson, D. and M.A. Heneghan, *British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis*. Gut, 2011. 60(12): p. 1611-1629.
111. Zachou, K., et al., *autoimmune hepatitis–current management and challenges*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2013. 38(8): p. 887-913.
112. Manns, M.P., et al., *Diagnosis and management of autoimmune hepatitis*. Hepatology, 2010. 51(6): p. 2193-2213.
113. Vergani, D., I.R. Mackay, and G. Mieli-Vergani, *Hepatitis*, in *The autoimmune diseases*. 2020, Elsevier. p. 1117-1147.
114. GÖRAL, V., *Karaciğer Sirozunda Tanım ve Epidemiyoloji*. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2007. 3(16): p. 1-5.
115. Maitha, G.M., *Effects of Hepatitis B Virus Co-Infection on Immune Bio-Markers among Hiv Infected Patients Attending Comprehensive Care Clinics in Makueni County*. 2023.
116. Gonzalez-Casas, R., E.A. Jones, and R. Moreno-Otero, *Spectrum of anemia associated with chronic liver disease*. World journal of gastroenterology: WJG, 2009. 15(37): p. 4653.
117. Mortelé, K.J., E. Segatto, and P.R. Ros, *The infected liver: radiologic-pathologic correlation*. Radiographics, 2004. 24(4): p. 937-955.
118. Sharara, A.I. and D.C. Rockey, *Gastroesophageal variceal hemorrhage*. New England Journal of Medicine, 2001. 345(9): p. 669-681.
119. HL, Y., et al., *SURGICAL TREATMENT OF ESOPHAGEAL AND GASTRIC VARICOSE VEINS CAUSED BY SCHISTOSOMIASIS*. Zhonghua wai ke za zhi [Chinese Journal of Surgery], 1963. 11: p. 902-905.
120. Şirin, D., *Karaciğer Sirozu Tanılı Hastalarda Sarkopeni Sıklığı ve Prognoza Etkisi*. 2020, Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey).
121. Litwin, T., et al., *Liver transplantation as a treatment for Wilson's disease with neurological presentation: a systematic literature review*. Acta Neurologica Belgica, 2022. 122(2): p. 505-518.
122. Członkowska, A., et al., *Wilson disease*. Nature reviews Disease primers, 2018.

4(1): p. 21.

123. Hanağası, F. and H.A. Hanağası, *Wilson Hastalığı*. Turkish Journal of Neurology/Turk Noroloji Dergisi, 2013. 19(4).

124. Kawai, H. and S. Feinstone, *Acute viral hepatitis*. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: p. 1279-1297.

125. Çakaloğlu, Y., *GEBELERDE AKUT VİRAL HEPATİT: TEDAVİ ve PROFİLAKSİ*.

126. Janssen, H.L., et al., *Budd–Chiari syndrome: a review by an expert panel*. Journal of hepatology, 2003. 38(3): p. 364-371.

127. Hadengue, A., et al., *The changing scene of hepatic vein thrombosis: recognition of asymptomatic cases*. Gastroenterology, 1994. 106(4): p. 1042-1047.

128. Langlet, P., et al., *Clinicopathological forms and prognostic index in Budd–Chiari syndrome*. Journal of hepatology, 2003. 39(4): p. 496-501.

129. Miller, W.J., et al., *Budd–Chiari syndrome: imaging with pathologic correlation*. Abdominal imaging, 1993. 18: p. 329-335.

130. de Franchis, R., *Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension*. Journal of hepatology, 2005. 43(1): p. 167-176.

131. Eapen, C., et al., *Favourable medium term outcome following hepatic vein recanalisation and/or transjugular intrahepatic portosystemic shunt for Budd Chiari syndrome*. Gut, 2006. 55(6): p. 878-884.

132. Plessier, A., et al., *Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd–Chiari syndrome*. Hepatology, 2006. 44(5): p. 1308-1316.

133. Gollan, J., et al., *Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on Gallstones and Laparoscopic Cholecystectomy*. Am J Surg, 1993. 165: p. 387-548.

134. Reshetnyak, V.I., *Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation*. World journal of gastroenterology: WJG, 2013. 19(42): p. 7341.

135. Norman, B.H., *Drug induced liver injury (DILI). Mechanisms and medicinal chemistry avoidance/mitigation strategies*. Journal of medicinal chemistry, 2020. 63(20): p. 11397-11419.

136. Guarino, M., V. Cossiga, and F. Morisco, *The interpretation of liver function tests in pregnancy*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2020. 44-45: p. 101667.

137. Morisco, F., et al., *AISF position paper on liver disease and pregnancy*. Digestive and Liver Disease, 2016. 48(2): p. 120-137.
138. Guarino, M., V. Cossiga, and F. Morisco, *The interpretation of liver function tests in pregnancy*. Best practice & research Clinical gastroenterology, 2020. 44: p. 101667.
139. Pathak, J., et al., *Comparing Feto-Maternal Outcomes in Pregnant Women With Normal and Abnormal Liver Function Tests: A Prospective Observational Study*. Cureus, 2024. 16(3): p. e56811.
140. Shekarriz-Foumani, R., et al., *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 2020. 18(10): p. 899-904.
141. Ch'ng, C.L., et al., *Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales*. Gut, 2002. 51(6): p. 876-80.
142. Allen, A.M., et al., *The Epidemiology of Liver Diseases Unique to Pregnancy in a US Community: A Population-Based Study*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016. 14(2): p. 287-94 e1-2.
143. Allen, A.M., et al., *The epidemiology of liver diseases unique to pregnancy in a US community: a population-based study*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2016. 14(2): p. 287-294. e2.
144. Ellington, S.R., et al., *Recent trends in hepatic diseases during pregnancy in the United States, 2002–2010*. American journal of obstetrics and gynecology, 2015. 212(4): p. 524. e1-524. e7.
145. Pathak, J., et al., *Comparing Feto-Maternal Outcomes in Pregnant Women With Normal and Abnormal Liver Function Tests: A Prospective Observational Study*. Cureus, 2024. 16(3).
146. Suresh, I., V. Tr, and N. Hp, *Predictors of Fetal and Maternal Outcome in the Crucible of Hepatic Dysfunction During Pregnancy*. Gastroenterology Res, 2017. 10(1): p. 21-27.
147. Changede, P., et al., *An Observational Study to Evaluate the Maternal and Foetal Outcomes in Pregnancies Complicated with Jaundice*. J Obstet Gynaecol India, 2019. 69(1): p. 31-36.
148. Solanke, D., et al., *Etiology, clinical profile, and outcome of liver disease in pregnancy with predictors of maternal mortality: a prospective study from Western India*. Indian Journal of Gastroenterology, 2016. 35: p. 450-458.
149. Kelly, C. and M. Pericleous, *Pregnancy-associated liver disease: a curriculum-based review*. Frontline Gastroenterol, 2018. 9(3): p. 170-174.

150. Solanke, D., et al., *Etiology, clinical profile, and outcome of liver disease in pregnancy with predictors of maternal mortality: A prospective study from Western India*. Indian J Gastroenterol, 2016. 35(6): p. 450-458.
151. Shekarriz-Foumani, R., et al., *Pregnancy outcomes in women with liver disease: Is pregnancy safe? A cross-sectional study*. Int J Reprod Biomed, 2020. 18(10): p. 899-904.
152. Duraiswamy, S., et al., *Updated Etiology and Significance of Elevated Bilirubin During Pregnancy: Changes Parallel Shift in Demographics and Vaccination Status*. Dig Dis Sci, 2017. 62(2): p. 517-525.
153. Mishra, N., V.N. Mishra, and P. Thakur, *Study of Abnormal Liver Function Test during Pregnancy in a Tertiary Care Hospital in Chhattisgarh*. J Obstet Gynaecol India, 2016. 66(Suppl 1): p. 129-35.
154. Zhuang, X., et al., *Liver Dysfunction during Pregnancy and Its Association of With Preterm Birth in China: A Prospective Cohort Study*. EBioMedicine, 2017. 26: p. 152-156.
155. Jhirwal, M., et al., *Maternal and Perinatal Outcome in Pregnancy Complicated by Intrahepatic Cholestasis*. Cureus, 2022. 14(8): p. e28512.
156. Lao, T.T., *Implications of abnormal liver function in pregnancy and non-alcoholic fatty liver disease*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2020. 68: p. 2-11.
157. Zhang, Y.P., et al., *Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Retrospective Analysis of 56 Cases*. Chin Med J (Engl), 2016. 129(10): p. 1208-14.
158. Giannubilo, S.R., et al., *HELLP Syndrome and Differential Diagnosis with Other Thrombotic Microangiopathies in Pregnancy*. Diagnostics (Basel), 2024. 14(4).