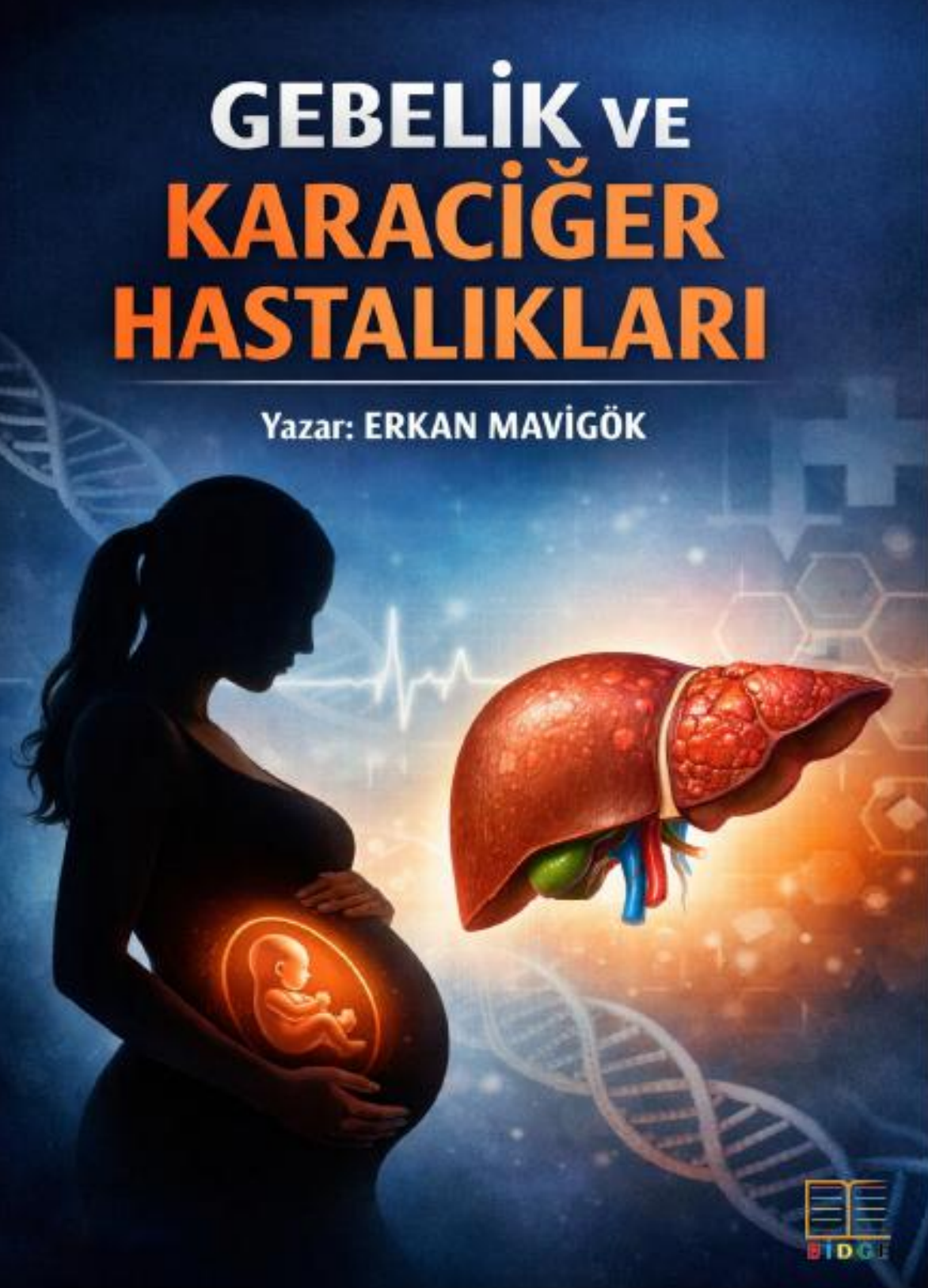
GEBELİK VE KARACİĞER HASTALIKLARI

Yazar: ERKAN MAVİGÖK



BİDGE Yayınları

GEBELİK VE KARACİĞER HASTALIKLARI

Yazar: ERKAN MAVİGÖK

ISBN: 978-625-8673-77-7

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 04.02.2026

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374
Yayın hakları © BİDGE Yayınları
www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com
Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.
Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara

İçindekiler

Giriş....4

Gebelik Fizyolojisi ve Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Yorumlanması....5

Gebeliğe Özgü Karaciğer Hastalıkları....7

Hiperemezis Gravidarum: GDF15 ve Yeni Patofizyolojik Mekanizmalar....8

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı: Risk Stratifikasyonu ve Yönetim....10

Preeklampsi İlişkili Karaciğer Hasarı ve HELLP Sendromu....13

Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri: Tanısal Zorluklar ve Swansea Kriterleri....15

Gebelikle Eş Zamanlı Görülen Kronik Karaciğer Hastalıkları..17

Viral Hepatitler: B, C ve E....17

Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD)....19

Siroz ve Portal Hipertansiyon....20

Wilson Hastalığı....21

Karaciğer Transplantasyonu Sonrası Gebelik....21

Safra Kesesi ve Pankreas Hastalıkları....22

Yapay Zeka ve Gelecek Perspektifleri....22

Sonuç....23

Kaynakça....25

Giriş

Gebelik, maternal organizmada homeostazın yeniden tanımlandığı, fizyolojik, anatomik ve immünolojik adaptasyonların eş zamanlı olarak gerçekleştiği dinamik ve karmaşık bir süreçtir. Bu süreç, sadece fetüsün büyümesi ve gelişmesi için gerekli ortamı sağlamakla kalmaz, aynı zamanda annenin organ sistemlerinde de köklü değişiklikleri zorunlu kılar. Bu süreçte, karaciğer fonksiyonlarında meydana gelen değişimlerin doğru yorumlanması, gebeliğin normal seyrine özgü fizyolojik bulgular ile patolojik durumların birbirinden ayırt edilebilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Normal gebelikte ortaya çıkan hemodinamik değişiklikler, karaciğerin biyokimyasal profilini değiştirebilir ve bu durum, gebeliğe özgü referans aralıklarının kullanılmasını zorunlu kılar. Karaciğer hastalıkları, gebeliklerin yaklaşık %3 ila %5'ini komplike etmekte olup, bu oran dünya genelinde obezite epidemisi, metabolik sendrom prevelansında ki artış ve ileri anne yaşı gibi faktörlere bağlı olarak giderek artış göstermektedir. Bu epidemiyolojik değişim, obstetrisyenlerin ve hepatologların gebelik sırasındaki karaciğer patolojileri konusunda daha derinlemesine bilgi sahibi olmalarını gerektirmektedir.

Gebelikte görülen karaciğer disfonksiyonları, preeklampsi ve HELLP sendromu gibi gebeliğe özgü, hayatı tehdit eden acil durumlardan; kronik hepatit B enfeksiyonu, otoimmün hepatit veya Wilson hastalığı gibi gebelik öncesi var olan kronik patolojilerin yönetimine kadar geniş bir spektrumu kapsamaktadır. Bu hastalık spektrumu, klinik seyir ve prognoz açısından büyük farklılıklar gösterir. Örneğin, gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK) genellikle maternal mortaliteye yol açmazken fetal riskleri artırır; buna karşılık akut yağlı karaciğer (AFLP) veya HELLP sendromu, hem anne hem de bebek için yüksek mortalite riski taşıyan acil tablolardır.

2024 ve 2025 yılları, bu alandaki bilgi birikiminin katlanarak arttığı, moleküler patogenezden klinik yönetim algoritmalarına kadar pek çok noktada paradigmaların değiştiği bir dönem olmuştur. Genetik araştırmalardaki ilerlemeler, hastalıkların temelindeki mekanizmaları aydınlatarak yeni tedavi hedefleri sunmaktadır. Özellikle Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL),

Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA), Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) ve Anne-Fetüs Tıbbı Derneği (SMFM) tarafından yayımlanan güncel kılavuzlar, kanıta dayalı tıp pratiğinde yeni standartlar belirlemiştir (1, 2, 3, 4). Bu kılavuzlar, sadece tanı ve tedavi algoritmalarını güncellemekle kalmamış, aynı zamanda hastalıkların yönetiminde multidisipliner yaklaşımın önemini vurgulamıştır.

Bu kitap bölümü, gebelik fizyolojisindeki hepatik adaptasyonlardan başlayarak, hiperemezis gravidarumun genetik temellerindeki (GDF15) yeni keşiflere, intrahepatik kolestazda fetal risk stratifikasyonuna dayalı yönetim stratejilerine, akut yağlı karaciğer ile HELLP sendromunun ayırıcı tanısında kullanılan yeni biyobelirteçlere (sFlt-1/PlGF oranı) ve viral hepatitlerdeki antiviral tedavi güncellemelerine (TAF vs TDF) kadar uzanan geniş bir perspektifte, en güncel literatür verilerini derlemeyi amaçlamaktadır. 2024 yılında Nature dergisinde yayımlanan ve GDF15 hormonunun hiperemezis gravidarumdaki rolünü kesinleştiren çığır açıcı çalışmalar, bu alandaki en önemli bilimsel gelişmelerden biri olarak kabul edilmektedir (5). Ayrıca, yapay zeka destekli tanı modelleri ve gebelikte metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığının (MASLD) artan önemi gibi geleceğe yönelik perspektifler de detaylandırılacaktır. Bu kapsamlı derleme, klinisyenlere gebelikte karaciğer hastalıklarının yönetimi konusunda güncel, kanıta dayalı ve pratik bir rehber sunmayı hedeflemektedir.

Gebelik Fizyolojisi ve Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Yorumlanması

Gebelikte maternal kan hacminde meydana gelen yaklaşık %40-50 oranındaki artış, kardiyak debideki yükselme ve sistemik vasküler dirençteki düşüş, karaciğer perfüzyonunu ve metabolizmasını doğrudan etkilememekle birlikte, laboratuvar parametrelerinde belirgin değişikliklere yol açar. Gebeliğin erken dönemlerinde başlayan plazma hacmindeki artış, eritrosit kütlesindeki artıştan orantısal olarak daha fazla olduğu için fizyolojik bir hemodilüsyon (dilüsyonel anemi) tablosu ortaya çıkar. Karaciğer kan akımı, mutlak değer olarak korunsa da, artan kardiyak debi içindeki payı oransal olarak azalır. Ancak, karaciğerin

metabolik kapasitesi ve sentetik fonksiyonları bu hemodinamik değişikliklere rağmen korunur.

Östrojen seviyelerindeki fizyolojik artış, karaciğer hastalığı stigmalarını taklit eden klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olabilir. Yüksek östrojen düzeyleri, periferik damarlarda vazodilatasyona ve neovaskülarizasyona yol açar. Sağlıklı gebelerin yaklaşık %60'ında palmar eritem ve spider anjiomlar (örümcek ağı anjiomları) görülebilir; bu bulgular gebelik sırasında patolojik kabul edilmemeli ve siroz gibi kronik karaciğer hastalıklarının varlığına işaret eden kesin kanıtlar olarak yorumlanmamalıdır. Genellikle gebeliğin ikinci trimesterinde belirginleşen bu vasküler değişiklikler, doğumdan sonraki 6-8 hafta içinde spontan olarak geriler.

Fizik muayenede karaciğerin palpe edilmesi, büyüyen uterusun diyafragmayı yukarı itmesi ve karaciğerin torasik kafes içine doğru yer değiştirmesi nedeniyle genellikle mümkün değildir. Bu anatomik yer değişikliği, karaciğer boyutunda gerçek bir değişiklik olmamasına rağmen, fizik muayenede yanıltıcı olabilir. Bu nedenle, hepatomegali şüphesinde fizik muayene bulguları mutlaka ultrasonografik değerlendirme ile teyit edilmelidir.

Biyokimyasal açıdan, gebelikteki hemodilüsyon etkisiyle serum albümin, total protein ve hemoglobin seviyelerinde fizyolojik bir düşüş gözlenir. Albümin seviyeleri, özellikle üçüncü trimesterde %20-30 oranında azalabilir. Bu düşüş, plazma onkotik basıncının azalmasına katkıda bulunur ve gebeliğin son aylarında sıkça görülen alt ekstremite ödeminin fizyopatolojik mekanizmalarından birini oluşturur. Benzer şekilde, artan glomerüler filtrasyon hızına (GFR) bağlı olarak serum üre ve kreatinin düzeyleri de gebelik öncesi değerlere göre daha düşük seyreder. Gebelikte GFR, renal kan akımındaki artışa paralel olarak %50'ye varan oranlarda artış gösterir.

Bu nedenle, gebelikte "normal" kabul edilen üst sınır kreatinin değerlerinin, gebe olmayan bireylere göre daha düşük olduğu unutulmamalı ve hafif yükselmeler dahi akut böbrek hasarı açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Örneğin, gebe olmayan bir kadında 0.9 mg/dL kreatinin değeri normal kabul edilirken, gebelikte bu değer renal fonksiyonda bir bozulmaya veya preeklampsi gibi renal tutulumla giden bir patolojiye işaret edebilir.

Karaciğer enzim profilinde ise en çarpıcı değişiklik alkalen fosfataz (ALP) düzeylerinde görülür. Plasenta tarafından üretilen ve ısıya dayanıklı olan plasental ALP izoenzimi nedeniyle, serum ALP düzeyleri gebeliğin ilerleyen haftalarında artış gösterir ve termde normalin üst sınırının 2-4 katına kadar çıkabilir. Bu durum, gebelikte kolestazın değerlendirilmesinde ALP'nin güvenilirliğini azaltır. İzole ALP yüksekliği, kemik büyümesi veya plasental üretimden kaynaklanabileceği için tek başına karaciğer hastalığı tanısı koydurmaz. Buna karşın, gama-glutamil transferaz (GGT) ve 5'-nükleotidaz düzeyleri gebelikten etkilenmez ve kolestatik hastalıkların ayırıcı tanısında ALP yüksekliğinin hepatobiliyer kaynaklı olup olmadığını doğrulamak için kullanılabilir. GGT düzeylerinin normal kalması durumunda, yüksek ALP değerlerinin büyük olasılıkla kemik veya plasenta kaynaklı olduğu düşünülür.

Aminotransferazlar (ALT ve AST), bilirubin ve protrombin zamanı (INR) gebelik boyunca normal sınırlarda kalmalıdır. Bu parametrelerdeki herhangi bir yükselme, aksi kanıtlanana kadar patolojik kabul edilmeli ve gebeliğe özgü veya eş zamanlı karaciğer hastalıkları açısından ileri tetkik gerektirmelidir. Özellikle ALT, hepatosellüler hasarın en duyarlı göstergelerinden biridir ve gebelikteki hafif yükselmeler bile ciddiye alınmalıdır. Bilirubin düzeyleri de gebelik boyunca değişmez; herhangi bir sarılık tablosu patolojiktir.

Ayrıca, gebelik prokoagülan bir durumdur; fibrinojen ve faktör VII, VIII, X düzeyleri artarken, protein S aktivitesi azalır. Bu fizyolojik hiperkoagübilite, doğum sırasındaki kan kaybını sınırlamaya yönelik bir adaptasyon olsa da, gebeleri tromboembolik olaylara yatkın hale getirir. Bu durum, özellikle altta yatan karaciğer hastalığı veya trombofili öyküsü olan gebelerde, portal ven trombozu veya Budd-Chiari sendromu gibi vasküler karaciğer hastalıkları riskini artırabilir.

Gebeliğe Özgü Karaciğer Hastalıkları

Bu grup hastalıklar, gebeliğin fizyolojik süreçleriyle doğrudan ilişkili olan, gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte spontan iyileşme gösteren klinik tabloları içerir. Ancak, zamanında tanı ve müdahale yapılmadığı takdirde, hem anne

hem de bebek için fatal sonuçlar doğurabilirler. Bu hastalıkların tanısı, genellikle dışlama yoluyla konur ve viral hepatitler, safra yolu taşları veya ilaç toksisitesi gibi diğer nedenlerin ekarte edilmesini gerektirir.

Hiperemezis Gravidarum: GDF15 ve Yeni Patofizyolojik Mekanizmalar

Hiperemezis Gravidarum (HG), gebeliğin ilk trimesterinde başlayan, inatçı bulantı ve kusma, dehidratasyon, ketonüri ve gebelik öncesi kilonun %5'inden fazlasının kaybı ile karakterize, gebeliklerin %0.3-2'sini etkileyen ciddi bir tablodur. HG, sadece semptomatik bir rahatsızlık değil, aynı zamanda elektrolit dengesizlikleri, akut böbrek hasarı ve Wernicke ensefalopatisi gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilen sistemik bir hastalıktır. HG vakalarının yaklaşık %50-60'ında, genellikle 1000 U/L'yi geçmeyen geçici aminotransferaz yüksekliği ve hafif hiperbilirubinemi ile seyreden karaciğer disfonksiyonu görülebilir. Bu durum, diğer hepatit nedenlerinin dışlanmasıyla tanı konulan bir tablodur ve karaciğer fonksiyonları genellikle hidrasyon ve beslenme desteği ile hızla düzelir. Karaciğer biyopsisi yapıldığında, hepatositlerde belirgin bir inflamasyon veya nekroz görülmez, ancak mitokondriyal anormallikler saptanabilir.

2024 yılı, HG'nin etiyolojisinin anlaşılmasında devrim niteliğinde gelişmelere sahne olmuştur. Nature dergisinde yayımlanan ve genetik temelli geniş çaplı çalışmalara dayanan veriler, HG patogenezinde "Growth Differentiation Factor 15" (GDF15) hormonunun merkezi rolünü kesin olarak ortaya koymuştur (5). Fejzo ve arkadaşlarının yürüttüğü bu çalışmalar, hastalığın biyolojik temellerini aydınlatarak, HG'nin psikolojik kökenli olduğu yönündeki eski ve yanlış inanışları tamamen çürütmüştür.

GDF15, beyin sapında postrema bölgesinde (area postrema) yer alan GFRAL reseptörüne bağlanarak bulantı ve kusma refleksini tetikleyen bir stres hormonudur (6, 7). Normal fizyolojik koşullarda düşük seviyelerde bulunan GDF15, hücresel stres, inflamasyon ve doku hasarı durumlarında artar. Yapılan çalışmalar, HG riskinin hem fetal hem de maternal genetik faktörler tarafından belirlendiğini

göstermektedir. Fetüsün, babadan kalıtılan genetik varyantlar nedeniyle yüksek miktarda GDF15 üreterek anne dolaşımına salması, hastalığın ana tetikleyicisidir (5).

Ancak daha da önemlisi, annenin gebelik öncesi GDF15 düzeyleri ve bu hormona olan duyarlılığıdır. Araştırmalar, gebelik öncesinde kronik olarak düşük GDF15 seviyelerine sahip olan kadınların (örneğin nadir genetik varyantlar taşıyanlar), gebelikte fetüsten gelen ani ve yüksek miktardaki GDF15 maruziyetine karşı "aşırı duyarlılık" geliştirdiğini göstermiştir (5). Bu durum, reseptör düzeyinde bir tür "şok" etkisi yaratarak kontrolsüz ve şiddetli kusmaya neden olur. Buna karşın, beta-talasemi gibi kronik olarak yüksek GDF15 seviyelerine sahip hastalarda, reseptör duyarsızlaşması (desensitizasyon) nedeniyle gebelik bulantılarının çok daha az görüldüğü saptanmıştır (5, 8). Bu hastalarda reseptörler, yüksek hormon seviyelerine adapte olmuş durumdadır ve gebelikteki ek artışa tepki vermezler.

Bu bulgular, HG'nin tedavisinde ve önlenmesinde yeni terapötik hedefler doğurmuştur. GDF15'in etkisini bloke eden monoklonal antikorlar veya GFRAL antagonistlerinin, ciddi HG vakalarında potansiyel tedavi seçenekleri olabileceği öngörülmektedir (9). Bu ajanlar, şu anda kanser kaşeksisi tedavisinde araştırılmakta olup, güvenlik profilleri belirlendikten sonra HG tedavisinde de çığır açabilir. Ayrıca, riskli gruptaki kadınlara gebelik öncesinde düşük doz GDF15 veya metformin (GDF15 seviyelerini artırarak etki eder) verilerek reseptör duyarsızlaşması sağlanması ve böylece gebelikteki şiddetli bulantının önlenmesi stratejisi üzerinde durulmaktadır (10). Metformin, mitokondriyal stresi indükleyerek endojen GDF15 üretimini artırır ve bu sayede gebelik öncesi bir "hazırlık" veya "aşılanma" etkisi yaratabilir (11).

Güncel klinik yönetimde ise, 2024/2025 kılavuzları halen destekleyici tedaviyi temel almaktadır. Sıvı ve elektrolit replasmanı, Wernicke ensefalopatisini önlemek için tiamin desteği ve basamaklı antiemetik tedavisi standarttır. Antiemetik olarak doksilamin-piridoksin kombinasyonu birinci basamakta, metoklopramid, prometazin ve ondansetron ise dirençli vakalarda önerilmektedir. Ondansetronun, özellikle ilk trimesterde yarık damak/dudak riski ile

ilişkisi konusundaki veriler çelişkili olsa da, fayda-zarar dengesi gözetilerek ciddi vakalarda kullanılabilmektedir. Ancak karaciğer enzim yüksekliği olan hastalarda, altta yatan diğer nedenlerin (viral hepatit, safra kesesi hastalıkları) dışlanması ve hidrasyonun agresif bir şekilde sağlanması, karaciğer hasarının geri döndürülmesi için yeterlidir. Karaciğer fonksiyon testlerinin düzelmesi, genellikle klinik tablonun (kusmanın azalması, kilo alımı) iyileşmesini takip eder.

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı: Risk Stratifikasyonu ve Yönetim

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı (GİK), gebeliğin ikinci yarısında, tipik olarak 30. haftadan sonra ortaya çıkan, cilt döküntüsü olmaksızın gelişen şiddetli kaşıntı (özellikle avuç içi ve ayak tabanlarında) ve serum safra asidi düzeylerinde yükselme (>19 µmol/L) ile karakterize bir tablodur. GİK, maternal açıdan rahatsız edici semptomlara yol açsa da, asıl önemi artmış fetal riskler (spontan preterm doğum, mekonyumlu amniyon sıvısı ve ani intrauterin fetal ölüm) ile ilişkili olmasından kaynaklanmaktadır. Hastalığın genetik temeli, safra asidi taşıyıcı proteinleri kodlayan genlerdeki (örneğin ABCB4/MDR3) mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Bu genetik yatkınlık, yüksek östrojen ve progesteron seviyeleri ile birleştiğinde safra asidi homeostazının bozulmasına neden olur.

2024 yılında güncellenen Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) ve 2025 FIGO kılavuzları, GİK yönetiminde serum safra asidi düzeylerine dayalı bir risk stratifikasyon modelini benimsemiştir (1, 2). Bu model, hastalığın yönetimini ve doğum zamanlamasını belirlemede altın standart haline gelmiştir. Eski yaklaşımda kullanılan, sadece karaciğer enzimlerine veya semptomların şiddetine dayalı kararlar, yerini biyokimyasal risk düzeyine göre bireyselleştirilmiş protokollere bırakmıştır.

Tanı: Tanı için açlık veya tokluk fark etmeksizin ölçülen serum total safra asidi düzeylerinin >19 µmol/L olması ve/veya açıklanamayan transaminaz yüksekliği ile birlikte klinik kaşıntı varlığı yeterlidir (1). Safra asidi düzeyleri, postprandiyal dönemde fizyolojik olarak artış gösterebileceğinden, şüpheli vakalarda veya

sınırda değerlerde (örn. 10-19 μmol/L) yemek sonrası ölçüm yapılması tanıyı destekleyebilir. Safra asitlerinin fraksiyonel analizi (kolik/kenodeoksikolik asit oranı) klinik pratikte rutin olarak önerilmemektedir; çünkü total safra asidi düzeyi, fetal risk ile en güçlü korelasyonu gösteren parametredir (1).

Fetal Risk ve Patofizyoloji: Yüksek safra asidi düzeylerinin, fetal kardiyomyositler üzerinde toksik etki göstererek aritmilere ve ani kardiak arreste neden olduğu düşünülmektedir. Safra asitleri, fetal kalpteki ileti sistemini etkileyerek PR aralığını uzatabilir ve ventriküler aritmilere zemin hazırlayabilir (12). Ayrıca, safra asitleri plasental vazokonstriksiyona ve oksijen transportunda bozulmaya yol açabilir. En önemli prognostik faktör, maternal serum safra asidi konsantrasyonudur. Safra asidi düzeyinin ≥100 μmol/L olduğu durumlarda, ölü doğum riski dramatik bir şekilde artmaktadır. Bu gruptaki hastalar "yüksek riskli" olarak kabul edilir ve yönetim stratejileri bu riski minimize etmeye odaklanır (1, 2).

Farmakolojik Tedavi: Ursodeoksikolik asit (UDCA), maternal kaşıntıyı hafifletmek ve biyokimyasal parametreleri düzeltmek amacıyla birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (10-15 mg/kg/gün) (1, 13). UDCA, hidrofilik bir safra asididir ve toksik hidrofobik safra asitlerinin yerini alarak hepatositleri korur ve safra akımını artırır. Ancak, 2024 ve 2025 yıllarında yayımlanan meta-analizler ve büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalar (PITCHES çalışması gibi), UDCA tedavisinin perinatal mortaliteyi (ölü doğum) azalttığına dair kesin kanıtlar sunamamıştır (14, 15). PITCHES çalışması, UDCA'nın perinatal ölüm veya ciddi neonatal morbidite üzerindeki etkisinin plasebodan istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediğini ortaya koymuştur (14). Bununla birlikte, UDCA kullanımının spontan preterm doğum riskini azalttığı ve bazı hastalarda kaşıntı semptomlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (15). Bu nedenle, uluslararası kılavuzlar semptomatik rahatlama ve potansiyel preterm doğum riskini azaltma amacıyla UDCA kullanımını halen önermektedir.

Alternatif tedaviler arasında S-adenozil-metiyonin (SAMe), rifampisin ve kolestiramin yer almaktadır. FIGO 2025 kılavuzu, UDCA'ya yanıtsız şiddetli kolestaz ve dayanılmaz kaşıntı varlığında rifampisinin eklenebileceğini, ancak fetal kanama riski nedeniyle (K

vitamini emilimini bozarak) dikkatli olunması gerektiğini belirtmektedir (3). Rifampisin, nükleer reseptörler (PXR) üzerinden etki ederek safra asidi detoksifikasyonunu artırır, ancak hepatotoksisite riski nedeniyle yakın takip gerektirir.

Doğum Zamanlaması: GİK yönetimindeki en kritik karar, fetal ölüm riskini önlemek için erken doğum kararı ile prematüriteye bağlı riskler arasındaki dengenin sağlanmasıdır. Erken doğum, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacını ve solunum sıkıntısı sendromu riskini artırırken, geç kalınması ani fetal ölüm riskini beraberinde getirir. Güncel kılavuzlar, doğum zamanlamasının safra asidi düzeylerine göre yapılmasını önermektedir:

Tablo 1: Gebeliğin İntrahepatik Kolestazında Safra Asidi Düzeylerine Göre Yönetim ve Doğum Zamanlaması (SMFM 2024, RCOG 2022, FIGO 2025)

Safra Asidi Düzeyi (µmol/L)	**Risk Kategorisi**	**Yönetim ve İzlem**	**Doğum Zamanlaması**
< 40	Düşük Risk	Semptomatik tedavi (Topikal ajanlar, antihistaminikler). Haftalık safra asidi ve LFT takibi.	39 0/7 haftaya kadar beklenebilir. Spontan doğum eylemi desteklenir.
40 - 99	Orta Risk	UDCA tedavisi başlanmalı. Haftalık veya daha sık biyokimyasal takip. Fetal iyilik hali testleri (NST) önerilebilir ancak ani ölümü öngörmede yetersizdir.	36 0/7 - 39 0/7 hafta arası. Bireyselleştirilmiş karar.
≥ 100	Yüksek Risk	Maksimum doz UDCA. Multidisipliner yaklaşım. Rifampisin eklenebilir. Yakın fetal monitörizasyon.	36 0/7 haftada doğum önerilir. (34 0/7 - 36 0/7 hafta arası, klinik duruma ve önceki ölü doğum öyküsüne göre düşünülebilir).

Kaynak: (1, 2, 3)

Doğum sonrası dönemde, kaşıntı genellikle ilk 24-48 saat içinde kaybolur ve karaciğer fonksiyon testleri 4-6 hafta içinde normale döner. Hastaların ileriki gebeliklerinde tekrarlama riski %60-90 gibi yüksek oranlardadır (3). Ayrıca, GİK öyküsü olan kadınların ilerleyen yaşamlarında safra taşı hastalığı, hepatobiliyer kanserler ve kardiyovasküler hastalıklar açısından artmış riske sahip

oldukları konusunda bilgilendirilmeleri gerekmektedir (3). Bu uzun vadeli riskler, GİK'in sadece geçici bir gebelik komplikasyonu olmadığını, aynı zamanda kadının genel metabolik ve hepatobiliyer sağlığı hakkında bir belirteç olduğunu düşündürmektedir.

Preeklampsi İlişkili Karaciğer Hasarı ve HELLP Sendromu

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri (veya son organ hasarı) ile karakterize multisistemik bir endotel hastalığıdır. Karaciğer tutulumu, preeklampsinin şiddetli özelliklerinden biri olarak kabul edilir ve hepatosellüler nekroz ile periportal hemorajiye bağlı aminotransferaz yüksekliği ile kendini gösterir. Bu spektrumun en ağır formu olan HELLP sendromu (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets), maternal ve perinatal morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir.

HELLP sendromunun patofizyolojisinde, plasental iskemi ve yetmezliğe yanıt olarak maternal dolaşıma salınan antianjiyojenik faktörlerin (özellikle soluble fms-like tyrosine kinase-1 [sFlt-1]) artışı ve proanjiyojenik faktörlerin (placental growth factor [PlGF]) azalması temel rol oynar (16). Bu dengesizlik, sistemik endotel disfonksiyonuna, vazospazma, trombosit aktivasyonuna ve fibrin birikimine yol açarak karaciğer sinuzoidlerinde tıkanıklığa ve hepatosit hasarına neden olur. Karaciğer histolojisinde, periportal bölgede fibrin birikimi ve nekroz görülür; makroskopik olarak karaciğer subkapsüler kanamalar içerebilir.

Klinik tablo genellikle şiddetli sağ üst kadran veya epigastrik ağrı (Glisson kapsülünün gerilmesine bağlı), bulantı, kusma ve halsizlik ile başlar. Bu semptomlar sıklıkla viral gastrit veya reflü ile karıştırılabilir, bu da tanıda gecikmelere yol açabilir. Hipertansiyon ve proteinüri vakaların %85'inde görülür ancak %15'inde olmayabilir, bu da tanıyı zorlaştırabilir (17). Laboratuvar bulguları tanı koydurucudur: mikroanjiopatik hemolitik anemi (LDH > 600 IU/L, periferik yaymada şistositler, düşük haptoglobin), karaciğer enzimlerinde yükselme (AST/ALT > 70 IU/L) ve trombositopeni (< 100.000/µL). Bu parametrelerin eş zamanlı bozulması, sendromun ciddiyetini ve çoklu organ tutulumunu ortaya koyar.

2024 ve 2025 yıllarındaki en önemli klinik ilerleme, preeklampsi ve HELLP sendromunun tanısında ve kısa vadeli öngörüsünde sFlt-1/PlGF oranının klinik kullanıma girmesidir (16, 18). Bu oran, endotel disfonksiyonunun derecesini yansıtan biyolojik bir göstergedir ve klinik şüphe duyulan hastalarda güçlü bir tanısal araçtır.

sFlt-1/PlGF Oranı: Bu oran, preeklampsi ve ilişkili durumların (HELLP) dışlanmasında yüksek negatif prediktif değere sahiptir. Oranın < 38 olması, klinisyene önümüzdeki 1 hafta içinde preeklampsi gelişmeyeceğini yüksek güvenilirlikle (%99) söyler (16, 18). Bu durum, gereksiz hastane yatışlarını, steroid uygulamalarını ve erken doğum müdahalelerini önlemede büyük bir avantaj sağlar. Oranın > 85 (erken başlangıçlı, <34 hafta) veya > 110 (geç başlangıçlı, ≥34 hafta) olması ise preeklampsi/HELLP tanısını güçlü bir şekilde destekler ve advers maternal/fetal sonuçlar için yüksek risk olduğunu gösterir. Bu biyobelirteç, HELLP sendromunun klinik ve laboratuvar bulgularının benzerlik gösterdiği diğer patolojilerden (örneğin Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri, TTP, HUS, SLE alevlenmesi) ayrılmasında kritik bir yardımcı araçtır. Özellikle Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri'nde (AFLP), PlGF düzeylerinin HELLP sendromuna göre daha yüksek olabileceği ve sFlt-1/PlGF oranının ayırıcı tanıda kullanılabileceği belirtilmektedir (19).

HELLP sendromunun yönetimi, maternal stabilizasyon ve fetal iyilik halinin değerlendirilmesinden sonra mümkün olan en kısa sürede doğumu gerektirir. Tedavinin tek kesin yolu, plasentanın (hastalığın kaynağının) uzaklaştırılmasıdır.

Maternal Stabilizasyon: Şiddetli hipertansiyonun kontrolü (labetalol, hidralazin, nifedipin) ve eklampsi profilaksisi için magnezyum sülfat infüzyonu standarttır. Magnezyum sülfat, serebral vazospazmı çözerek nöbet riskini azaltır ve maternal mortaliteyi düşürür.

Kortikosteroidler: Fetal akciğer matürasyonu için 34. gebelik haftasından önce betametazon veya deksametazon uygulanması önerilir. Ancak, maternal trombosit sayısını artırmak veya karaciğer enzimlerini düzeltmek amacıyla yüksek doz steroid kullanımının (örneğin deksametazon 10 mg x 2 doz) maternal

morbiditeyi azalttığına dair kanıtlar yetersizdir ve rutin uygulamada önerilmemektedir. Daha önceki yıllarda trombosit sayısını geçici olarak artırmak için kullanılan bu yaklaşım, güncel Cochrane derlemeleri ve kılavuzlar ışığında terk edilme eğilimindedir.

Doğum: 34. haftadan büyük gebeliklerde veya anne/bebek hayatını tehdit eden durumlarda (karaciğer rüptürü, DIC, ablasyo plasenta, fetal distres) derhal doğum gerçekleştirilmelidir. 34. haftadan küçük ve stabil hastalarda, steroid uygulaması için 24-48 saat beklenebilir. Doğum şekli, maternal ve fetal duruma göre belirlenir, ancak serviks uygun değilse veya acil durum varsa sezaryen tercih edilir.

HELLP sendromunun en korkulan komplikasyonları arasında hepatik rüptür (subkapsüler hematom), dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), akut böbrek yetmezliği ve serebral ödem yer alır. Karaciğer rüptürü durumunda acil cerrahi müdahale veya hepatik arter embolizasyonu hayat kurtarıcıdır. Bu komplikasyonların yönetimi, yoğun bakım şartlarında, perinatolog, hepatolog, hematolog ve yoğun bakım uzmanlarından oluşan multidisipliner bir ekip tarafından yapılmalıdır.

Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri: Tanısal Zorluklar ve Swansea Kriterleri

Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri (AFLP), gebeliğin üçüncü trimesterinde (ortalama 35-36. hafta) veya nadiren postpartum dönemde ortaya çıkan, hepatositlerde mikroveziküler yağ birikimi ile karakterize, nadir (1/7000 - 1/20.000) fakat yüksek mortalite potansiyeli taşıyan bir obstetrik acildir. Karaciğer yetmezliğinin gebelikteki en önemli nedenlerinden biridir ve hızlı tanı konulamazsa maternal ve fetal kayıplara yol açabilir.

Etiyolojide, fetüsten kaynaklanan mitokondriyal yağ asidi oksidasyon bozuklukları önemli rol oynar. En sık tanımlanan mutasyon, uzun zincirli 3-hidroksiaçil-CoA dehidrogenaz (LCHAD) enzim eksikliğidir. Fetal yağ asidi oksidasyonunun bozulması sonucu biriken toksik metabolitlerin plasenta yoluyla anneye geçmesi ve annenin karaciğerinde oksidatif stres ve yağ birikimine neden olması hastalığın temel mekanizmasıdır (20, 21). Heterozigot anne (taşıyıcı), homozigot fetüsten (hasta) gelen toksik yükü

temizleyemediğinde, hepatositlerin mitokondriyal fonksiyonu bozulur ve mikroveziküler yağlanma gelişir.

Klinik tablo genellikle non-spesifik semptomlarla (bulantı, kusma, karın ağrısı, polidipsi/poliüri) başlar ve hızla fulminan karaciğer yetmezliğine (sarılık, ensefalopati, koagülopati) ilerleyebilir. Polidipsi ve poliüri, hastalığın erken döneminde ortaya çıkabilen ve geçici diabetes insipidus tablosunu yansıtan, AFLP için ayırt edici olabilen semptomlardır. AFLP tanısında altın standart karaciğer biyopsisi olmakla birlikte, invaziv doğası ve sıklıkla eşlik eden koagülopati riski nedeniyle pratikte nadiren uygulanır. Biyopside hepatositlerin santral çekirdek etrafında mikroveziküler yağ damlacıkları ile dolduğu görülür. Ancak, klinik pratikte tanı için genellikle klinik ve laboratuvar bulgularına dayanan **Swansea Kriterleri** kullanılır. Altı veya daha fazla kriterin varlığı AFLP tanısını doğrular (20, 22).

Tablo 2: Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri (AFLP) Tanısında Swansea Kriterleri

Klinik Semptomlar	**Laboratuvar Bulguları**	**Radyolojik/Histolojik Bulgular**
Kusma	Bilirubin > 14 µmol/L (0.8 mg/dL)	Ultrasonda "parlak karaciğer" (Asit varlığı)
Karın ağrısı	Hipoglisemi < 4 mmol/L (72 mg/dL)	Karaciğer biyopsisinde mikroveziküler yağlanma
Polidipsi / Poliüri	Ürat yüksekliği > 340 µmol/L	
Ensefalopati	Lökositoz > 11 x 10^9/L	
	Aminotransferaz yüksekliği (AST/ALT > 42 U/L)	
	Amonyak yüksekliği > 47 µmol/L	
	Böbrek yetmezliği (Kreatinin > 150 µmol/L)	
	Koagülopati (PT > 14 sn veya aPTT > 34 sn)	

Kaynak: (20, 22, 23)

AFLP ile HELLP Sendromu Ayırıcı Tanısı: Bu iki tablo sıklıkla karışır ve aslında aynı spektrumun uç noktaları olabilir. Ancak AFLP'de karaciğer yetmezliği bulguları (hipoglisemi, uzamış protrombin zamanı, fibrinojen düşüklüğü, amonyak yüksekliği, lökositoz) daha belirginken; HELLP sendromunda hemoliz ve trombositopeni daha ön plandadır. Özellikle hipoglisemi, AFLP için oldukça spesifik ve tehlikeli bir bulgudur; karaciğerin glikojen depolarının tükendiğini ve glukoneogenez yeteneğinin bozulduğunu gösterir (21). Ayrıca sFlt-1 seviyeleri AFLP'de HELLP sendromuna göre çok daha yüksek (>31,100 pg/mL gibi ekstrem değerler) bulunabilmektedir, bu da plasental hasarın boyutunu yansıtır (19, 21).

Yönetim: AFLP şüphesi dahi acil doğumu gerektirir. Doğumun geciktirilmesi maternal ve fetal mortaliteyi dramatik olarak artırır. Hastalar yoğun bakım ünitesinde izlenmeli, hipoglisemi (sürekli dekstroz infüzyonu ile) ve koagülopati (kan ürünleri ile) agresif şekilde tedavi edilmelidir. Doğum sonrası karaciğer fonksiyonları genellikle 1-2 hafta içinde sekelsiz düzelir, ancak fulminan vakalarda karaciğer nakli gerekebilir. AFLP geçiren annelerin ve bebeklerinin, doğumdan sonra LCHAD eksikliği ve diğer yağ asidi oksidasyon bozuklukları açısından genetik teste tabi tutulması önerilmektedir (21, 23).

Gebelikle Eş Zamanlı Görülen Kronik Karaciğer Hastalıkları

Kronik karaciğer hastalığı olan kadınlarda fertilite geçmişe oranla artmıştır ve bu hastaların gebelik takibi, hepatolog ve perinatolog işbirliğini gerektiren özellikli bir alandır. Tedavideki gelişmeler, özellikle viral hepatitlerdeki antiviral ajanlar, bu hasta grubunun sağlıklı gebelikler geçirmesine olanak tanımıştır. Ancak, siroz gibi ileri evre karaciğer hastalığı olan gebelerde maternal ve fetal riskler halen yüksektir.

Viral Hepatitler: B, C ve E

Hepatit B Virüsü (HBV): Gebelikte HBV yönetiminin temel amacı, anneden bebeğe geçişin (vertikal transmisyon) önlenmesidir. SMFM 2024 ve EASL 2023/2025 kılavuzları, tüm gebelerin ilk prenatal vizitte HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc (triple

panel) ile taranmasını önermektedir (24, 25). Bu "üçlü panel" taraması, sadece aktif enfeksiyonu değil, aşılanma durumunu ve geçmiş enfeksiyonları da ortaya koyarak daha kapsamlı bir risk analizi sağlar.

Profilaksi: HBsAg pozitif gebelerde HBV DNA düzeyi ölçülmelidir. Viral yükü yüksek (>200.000 IU/mL) olan gebelerde, gebeliğin 28-32. haftasından itibaren antiviral tedavi başlanması vertikal geçiş riskini anlamlı düzeyde azaltır (24, 26). Tenofovir disoproksil fumarat (TDF), uzun dönem güvenlik verisi en fazla olan ajandır. Ancak, 2024 WHO kılavuzları ve son meta-analizler, Tenofovir Alafenamid (TAF)'in de gebelikte TDF kadar güvenli ve etkili olduğunu, renal ve kemik toksisitesi riskinin daha düşük olması nedeniyle alternatif olarak kullanılabileceğini belirtmektedir (24, 27). TAF, hücre içine daha etkin girdiği için daha düşük dozlarda (25 mg) kullanılabilir ve sistemik maruziyeti daha azdır, bu da maternal kemik sağlığı için potansiyel bir avantaj sunar.

İmmünoprofilaksi: HBsAg pozitif annelerden doğan tüm bebeklere, doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde hepatit B aşısı ve Hepatit B İmmünglobulini (HBIG) uygulanmalıdır. Bu yaklaşım, geçiş riskini %95 oranında önler. Emzirme, immünoprofilaksi uygulanan bebeklerde güvenlidir ve teşvik edilmelidir. Sezaryen doğumun, immünoprofilaksi uygulanan bebeklerde dikey geçişi önlemede vajinal doğuma üstünlüğü gösterilememiştir; bu nedenle doğum şekli obstetrik endikasyonlara göre belirlenmelidir (24).

Hepatit C Virüsü (HCV): HCV enfeksiyonu, gebelikte intrahepatik kolestaz ve preterm doğum riskini artırabilir. Güncel kılavuzlar, her gebelikte evrensel HCV taramasını (anti-HCV) önermektedir. Direkt etkili antivirallerin (DAA) gebelikte kullanımı henüz rutin olarak önerilmese de, 2024 yılında devam eden çalışmalar (örneğin STORC çalışması) ve vaka serileri, sofosbuvir/velpatasvir gibi rejimlerin gebelikte güvenli ve etkili olduğunu göstermektedir (28, 29). Bu çalışmalarda, gebelik sırasında tedavi edilen annelerden doğan bebeklerde olumsuz bir sonuç bildirilmemiştir ve %100 kür oranları (SVR12) elde edilmiştir. Şu anki standart yaklaşım, tedavinin doğum sonrasına ertelenmesidir; ancak gelecekte bu yaklaşımın değişmesi ve gebelik sırasında tedavi ile vertikal geçişin tamamen önlenmesi

muhtemeldir. Sezaryen doğum, vertikal geçişi önlemek için tek başına bir endikasyon değildir; ancak membran rüptürü süresinin uzamasından ve fetal skalp monitörizasyonundan kaçınılmalıdır (29).

Hepatit E Virüsü (HEV): HEV, özellikle Asya ve Afrika'da endemik olan Genotip 1 ve 2 enfeksiyonlarında, gebeler için yüksek mortalite (%20-25) riski taşıyan fulminan hepatit nedenidir. Gebelikteki immünolojik değişiklikler, HEV enfeksiyonuna karşı daha şiddetli bir yanıt verilmesine neden olabilir. 2024 yılında yapılan çalışmalar, HEV239 aşısının doğurganlık çağındaki kadınlarda güvenli olduğunu göstermiştir, ancak gebelikte kullanımı için daha fazla veriye ihtiyaç vardır (30). Endemik bölgelere seyahat edecek gebelerin hijyen ve su tüketimi konusunda uyarılması hayati önem taşır; kaynatılmamış su ve pişmemiş gıda tüketiminden kaçınılmalıdır.

Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD)

Eski adıyla NAFLD olan MASLD, metabolik sendromun hepatik tezahürüdür ve obezite prevalansındaki artışla birlikte gebelerde en sık görülen kronik karaciğer hastalığı haline gelmiştir. 2024 yılında güncellenen nomenklatür ve kılavuzlar, MASLD'nin gebelikte sadece bir karaciğer yağlanması olmadığını, aynı zamanda gestasyonel diyabet (GDM), preeklampsi, preterm doğum ve postpartum kanama riskini artıran sistemik bir risk faktörü olduğunu vurgulamaktadır (31, 32). Yeni tanımlanan "MetALD" kategorisi, hem metabolik risk faktörleri hem de orta düzeyde alkol kullanımı olan hastaları kapsayarak daha hassas bir risk sınıflaması sağlamaktadır.

Tanıda ultrasonografi ilk seçenektir; fibrozis değerlendirmesi için kullanılan non-invaziv skorlar (FIB-4, NAFLD fibrozis skoru), gebeliğin fizyolojik değişikliklerinden (örneğin trombosit sayısındaki düşüş) etkilendiği için güvenilir değildir. Ancak Vibrasyon Kontrollü Transient Elastografi (VCTE - Fibroscan) FDA tarafından gebelikte kullanım onayı almıştır ve seçilmiş vakalarda kullanılabilir (33). Ancak, gebeliğin ilerleyen aylarında karın içi

basınç değişiklikleri elastografi sonuçlarını etkileyebilir, bu nedenle değerlendirme ideal olarak erken gebelikte yapılmalıdır.

Yönetim, gebelik öncesi kilo kontrolü ve metabolik optimizasyona dayanır. Gebelik sırasında MASLD tanısı alan hastalarda, preeklampsi riskini azaltmak için 12. haftadan itibaren düşük doz aspirin (150 mg/gün) profilaksisi önerilmektedir. Ayrıca, bu hastaların GDM açısından erken taramaya (ilk trimesterde) tabi tutulması gerekmektedir. Emzirmenin, hem annenin metabolik iyileşmesi hem de bebeğin ilerideki obezite riskini azaltması açısından MASLD hastalarında özellikle teşvik edilmesi gerektiği belirtilmektedir. MASLD'li annelerin bebeklerinde de çocukluk çağı obezitesi riski daha yüksektir, bu da hastalığın transgenerasyonel etkilerini ve epigenetik mekanizmaların rolünü göstermektedir (31).

Siroz ve Portal Hipertansiyon

Sirozlu hastalarda gebelik, geçmişte nadir görülürken, tedavi imkanlarının artmasıyla (örneğin antiviral tedaviler) günümüzde daha sık karşılaşılan yüksek riskli bir durumdur. Gebelik, portal hipertansiyonu şiddetlendirebilir; artan plazma hacmi ve vena cava inferiora bası, portal ven basıncını artırarak varis kanaması riskini yükseltir.

Riskler: Maternal mortalite kompanse sirozda düşükken, dekompanse sirozda yüksektir. En önemli komplikasyon varis kanamasıdır. Kanama riski, özellikle ikinci trimesterde ve doğum sırasında en yüksektir. Ayrıca asit gelişimi, hepatik ensefalopati ve spontan bakteriyel peritonit görülebilir. Fetal riskler arasında spontan düşük, preterm doğum ve intrauterin gelişme geriliği (IUGR) yer alır.

Yönetim: Tüm sirozlu gebelere, gebelik öncesinde veya en geç ikinci trimesterde (16-24. haftalar) endoskopi yapılarak varis taraması önerilmektedir. Yüksek riskli varis saptanan hastalarda birincil profilaksi olarak non-selektif beta blokerler (propranolol, nadolol veya karvedilol) veya endoskopik bant ligasyonu (EBL) uygulanmalıdır. Beta blokerlerin fetal büyüme geriliği ve yenidoğan hipoglisemisi yapma riski olsa da, varis kanamasının mortalite riski bu yan etkilerden çok daha önemlidir. Bu nedenle, fayda-zarar dengesi gözetilerek tedaviye devam edilmelidir. Akut varis kanaması

durumunda, terlipressin (uterus iskemisi riski nedeniyle) yerine oktreotid veya somatostatin tercih edilmeli ve acil endoskopik tedavi uygulanmalıdır.

Prognostik Skorlar: 2024 yılında yapılan çalışmalar, ALBI (Albumin-Bilirubin) skorunun gebelerde dekompansasyon ve preterm doğum riskini öngörmede MELD skoruna göre daha kullanışlı olabileceğini öne sürmektedir. ALBI skoru, INR gibi gebelikte değişebilen parametrelerden etkilenmediği için (INR gebelikteki prokoagülan durumdan etkilenebilir) daha stabil bir gösterge sunabilir (34, 35).

Wilson Hastalığı

Wilson hastalığında tedavinin gebelik süresince kesilmemesi hayati önem taşır; tedavinin kesilmesi akut karaciğer yetmezliğine ve hemolize yol açabilir. D-penisilamin ve trientin gibi bakır şelatörleri gebelikte kullanılabilir (FDA Kategori C), ancak yara iyileşmesini etkilememesi (anti-anjiyojenik etki) adına gebeliğin son trimesterinde veya sezaryen planlanan hastalarda dozun %25-50 oranında azaltılması önerilmektedir. Çinko asetat tedavisi, teratojenik potansiyelinin düşük olması nedeniyle idame tedavisinde ve asemptomatik hastalarda güvenli bir seçenektir. Emzirme döneminde çinko güvenli kabul edilmekle birlikte, şelatörlerin süte geçişi konusunda veriler sınırlıdır, ancak genellikle tedaviye devam edilmesi anne sağlığı için önceliklidir (3).

Karaciğer Transplantasyonu Sonrası Gebelik

Karaciğer nakli olan kadınlarda gebelik genellikle başarılı sonuçlanır, ancak yüksek riskli gebelik kategorisinde değerlendirilmelidir. İdeal olarak, transplantasyondan sonra greft fonksiyonlarının stabil olduğu, rejeksiyon atağının olmadığı ve immünsüpresif dozların idame seviyesine indiği en az 1 yılın (bazı kaynaklara göre 2 yıl) geçmesi önerilir. Erken gebeliklerde rejeksiyon ve greft kaybı riski daha yüksektir.

İmmünsüpresyon: Takrolimus ve siklosporin (Kalsinörin inhibitörleri) gebelikte güvenle kullanılabilir. Gebelikte değişen farmakokinetik (dağılım hacmi artışı ve metabolizma hızlanması) nedeniyle ilaç kan düzeyleri düşebilir, bu nedenle sık

monitörizasyon ve doz artırımı gerekebilir. Azatioprin ve kortikosteroidler de güvenlidir. Ancak, **Mikofenolat Mofetil (MMF)** ve mTOR inhibitörleri (sirolimus, everolimus) teratojeniktir ve gebelik planlayan hastalarda en az 6 hafta önceden kesilerek alternatif ajanlara geçilmelidir. MMF, yüzde ve kulakta yapısal anomalilere neden olabilir.

Riskler: Gebelik, greft reddi riskini belirgin şekilde artırmaz, ancak preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon ve preterm doğum riski transplant alıcılarında genel popülasyona göre daha yüksektir. Preeklampsi, özellikle kalsinörin inhibitörü kullanan hastalarda hipertansif yan etkiler nedeniyle daha sık görülür.

Safra Kesesi ve Pankreas Hastalıkları

Gebelikte artan östrojen kolesterol satürasyonunu artırırken, progesteron safra kesesi motilitesini azaltır; bu durum safra çamuru ve taşı oluşumunu kolaylaştırır. Semptomatik kolelitiazis ve biliyer pankreatit, gebelikte hastaneye yatışın önemli nedenlerindendir.

Yönetim: Akut kolesistit veya biliyer pankreatit tedavisinde öncelikle konservatif yaklaşım (sıvı, analjezi, antibiyotik) denenir. Ancak tekrarlayan ataklarda veya konservatif tedaviye yanıtsızlık durumunda kolesistektomi endikedir. Cerrahi için en güvenli dönem, organogenezin tamamlandığı ve uterusun henüz cerrahi alanı kapatmadığı **ikinci trimesterdir**. Laparoskopik kolesistektomi gebelikte güvenle uygulanabilir; karın içi basıncın (pnömoperitoneum) düşük tutulması (10-12 mmHg) önerilir. Koledok taşı varlığında ERCP (Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi), fetal radyasyon maruziyetini minimize eden tekniklerle (kurşun koruyucu, minimum floroskopi süresi) güvenle yapılabilir.

Yapay Zeka ve Gelecek Perspektifleri

Tıbbın her alanında olduğu gibi, gebelik ve karaciğer hastalıkları alanında da yapay zeka (YZ) uygulamaları giderek önem kazanmaktadır. 2025 yılı projeksiyonlarında, YZ destekli algoritmaların özellikle intrahepatik kolestazın erken tanısında, preeklampsi riskinin öngörülmesinde ve karaciğer yağlanmasının (MASLD) ultrasonografik olarak derecelendirilmesinde

klinisyenlere yardımcı olacağı öngörülmektedir. Derin öğrenme modelleri, rutin kan testleri ve klinik verileri analiz ederek, hastalıkların şiddetini ve fetal riskleri daha hassas bir şekilde stratifiye etme potansiyeline sahiptir. Örneğin, maternal demografik veriler ve biyokimyasal parametreler kullanılarak geliştirilen makine öğrenmesi modelleri, GİK hastalarında fetal hipoksi riskini tahmin etmede kullanılabilir (36).

Sonuç

Gebelik ve karaciğer hastalıklarının yönetimi, multidisipliner bir yaklaşım gerektiren karmaşık bir süreçtir. 2024 ve 2025 yıllarında literatüre giren yeni bilgiler; HG patogenezinde GDF15'in rolü, GİK yönetiminde safra asidi eşik değerlerinin önemi, preeklampsi/AFLP ayrımında anjiyojenik biyobelirteçlerin kullanımı ve kronik hepatitlerde yeni antiviral seçenekler gibi konularda klinik pratiğimizi değiştirmiştir. FIGO, SMFM ve EASL gibi uluslararası otoritelerin güncel kılavuzları, hem anne hem de bebek sağlığını optimize etmek için kanıta dayalı, kişiselleştirilmiş ve proaktif bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Hekimlerin bu güncel gelişmeleri yakından takip etmesi, bu hassas hasta grubunda en iyi sonuçların alınmasını sağlayacaktır.

Tablo 3: Gebelikte Kullanılan Karaciğer İlaçlarının Güvenlik Profili (2024/2025 Güncellemeleri)

İlaç Grubu	**İlaç Adı**	**Güvenlik Durumu ve Öneriler**	**Kaynak**
Antiviraller (HBV)	Tenofovir Disoproksil (TDF)	Güvenli. Profilakside uzun süreli veri mevcut. İlk tercih.	(24)
	Tenofovir Alafenamid (TAF)	Güvenli. Yeni veriler TDF ile benzer güvenlik profilini destekliyor. Kemik/böbrek riski olanlarda tercih edilebilir.	(24, 27)
	Lamivudin	Güvenli ancak yüksek direnç riski nedeniyle artık ilk tercih değil.	(25)
	Entekavir	**Kontrendike**. Hayvan deneylerinde teratojenite riski.	(25)
Antiviraller (HCV)	DAA (Sofosbuvir/Velpatasvir)	İnsan verileri sınırlı ancak artıyor (Güvenli görünüyor).	(28, 29)

İlaç Grubu	İlaç Adı	Güvenlik Durumu ve Öneriler	Kaynak
		Rutin öneri dışı, vaka bazlı değerlendirme. Genellikle tedavi postpartum.	
Kolestaz	Ursodeoksikolik Asit (UDCA)	Güvenli. GİK tedavisinde semptomatik iyileşme için ilk seçenek.	(1, 14)
	Rifampisin	Fayda/Zarar dengesi gözetilmeli. Dirençli vakalarda 2. basamak. Fetal kanama riski için K vit. desteği gerekebilir.	(3)
Otoimmün	Prednizolon	Güvenli. Plasentadan geçişi azdır (%10), fetüsü korur.	(3)
	Azatioprin	Güvenli. Düşük dozda (2 mg/kg/gün) devam edilebilir.	(3)
	Mikofenolat Mofetil	**Kontrendike**. Ciddi teratojenik (yüz, kulak, kalp anomalileri). Gebelikten 6 hafta önce kesilmeli.	(3)
Wilson	D-Penisilamin / Trientin	Yarar > Zarar. Tedavi kesilmemeli. Son trimesterde yara iyileşmesi için doz %25-50 azaltılmalı.	(3)
	Çinko Asetat	Güvenli. İdame tedavisinde ve asemptomatik hastalarda tercih edilebilir.	(3)
Portal Hipertansiyon	Beta Blokerler (Propranolol)	Göreceli Güvenli. Fetal büyüme geriliği (IUGR) ve yenidoğan bradikardisi/hipoglisemisi riski. Varis kanamasını önlemek için yarar/zarar hesabı ile verilir.	(3)

Kaynak: (1, 3, 14, 24, 25, 27, 28, 29)

Kaynakça

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). (2021). Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 224(2), B2-B9. (Reaffirmed 2024).

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). (2024). Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy updates. SMFM Publications.

FIGO Working Group on Liver Disease in Pregnancy. (2025). FIGO guideline on liver disease and pregnancy. Int J Gynaecol Obstet, 170(1), 28-48.

Kothari, S., et al. (2024). AGA Clinical Practice Update on Pregnancy-Related Gastrointestinal and Liver Disease: Expert Review. Gastroenterology, 167(5), 1033-1045.

Fejzo, M., Rocha, N., Cimino, I. et al. (2024). GDF15 linked to maternal risk of nausea and vomiting during pregnancy. Nature, 625, 760–767.

Thygerson, J., et al. (2024). GDF15 Targeting for Treatment of Hyperemesis Gravidarum. Medicines, 11(7), 17.

University of Cambridge Research News. (2023). Cambridge-led study discovers cause of pregnancy sickness and potential treatment. Cambridge BRC.

Institute of Genetics and Cancer. (2024). Study uncovers the mechanism behind sickness and nausea that occur during pregnancy. University of Edinburgh.

Hyperemesis Education and Research Foundation. (2024). Nature 2024: GDF15 and Hyperemesis Gravidarum. HER Foundation.

Fejzo, M., et al. (2024). GDF15 and maternal sensitivity: Implications for treatment. Nature, 625, 760-767.

TIME Magazine. (2024). Marlena Fejzo's fight for hyperemesis gravidarum treatment. TIME.

Ovadia, C., et al. (2019). Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of individual patient data meta-analysis. Lancet, 393(10174), 899-909.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). (2022). Intrahepatic cholestasis of pregnancy (Green-top Guideline No. 43). RCOG.

Chappell, L.C., Bell, J.L., Smith, A. et al. (2019). Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. Lancet, 394(10201), 849-860.

Fleminger, J., et al. (2021). Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a secondary analysis of the PITCHES trial. BJOG.

Zeisler, H., Llurba, E., Chantraine, F. et al. (2016). Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. N Engl J Med, 374, 13-22.

Preeclampsia Foundation. (2024). HELLP Syndrome and Differential Diagnosis. Preeclampsia.org.

Thieme Connect. (2024). Significance of the sFlt-1/PlGF Ratio in Certain Cohorts. Thieme.

Hypertension Journal. (2024). Accurate Prediction of Total PlGF From Free PlGF and sFlt-1: Evidence for Markedly Elevated PlGF Levels in Women With Acute Fatty Liver of Pregnancy. Hypertension.

Tan, J., et al. (2022). Swansea criteria score in acute fatty liver of pregnancy. Chin Med J, 135, 860–862.

Morton, A., & Laurie, J. (2018). Physiological changes of pregnancy and the Swansea criteria in diagnosing acute fatty liver of pregnancy. Obstet Med, 11(3), 126-131.

Perinatology.com. (2023). Swansea Criteria for Acute Fatty Liver of Pregnancy (AFLP).

MDPI. (2024). Acute Fatty Liver of Pregnancy: Diagnostic Challenges and Management. MDPI.

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). (2024). Consult Series #69: Hepatitis B in pregnancy: updated guidelines. Am J Obstet Gynecol, 230(4), B2-B11.

European Association for the Study of the Liver (EASL). (2023). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol, 79(3), 768-828.

Hepatitis B Foundation. (2024). Management of Hepatitis B in Pregnancy. HepB.org.

ClinicalInfo HIV. (2024). Tenofovir Alafenamide (Vemlidy) - Safety and Toxicity in Pregnancy. NIH.

ClinicalTrials.gov. (2024). The Treatment in Pregnancy for Hepatitis C ("TiP-HepC") Registry. Identifier: NCT05368974.

HCV Guidelines. (2024). HCV in Pregnancy. HCVGuidance.org.

PubMed. (2024). Evaluating the Efficacy and Safety of Hepatitis E Vaccination in Reproductive-Age Women. PubMed.

Rinella, M.E., et al. (2023). A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology, 78(6), 1966-1986.

Liver Foundation. (2024). Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) & Pregnancy. LiverFoundation.org.

RSNA. (2024). Advanced Fibrosis: Role of Imaging in Detection. RadioGraphics.

PMC. (2024). ALBI score pregnancy cirrhosis: Prognostic value. PMC.

King's College London. (2024). Non-invasive markers ALBI and APRI predict pregnancy outcomes in chronic liver disease. KCL Pure.

MDPI. (2024). AI in Hepatology: Revolutionizing the Diagnosis and Management of Liver Disease. MDPI.