

OLGU SUNUMU

Bir Olgu Nedeniyle Gebelik İntrahepatik Kolestazı, Tedavisi ve Perinatal Etkileri

Yusuf Ziya YERGÖK, Ali Rüştü ERGÜR, Ercüment MÜNGEN, Aktuğ ERTEKİN, Levent TÜTÜNCÜ
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

BİR OLGU NEDENİYLE GEBELİK İNTRAHEPATİK KOLESTAZI, TEDA VİSİ VE PERINATAL ETKİLERİ

Gebelik intrahepatik kolestazı, gebeliğin ikinci yarısında östrojenin safra asitlerinin atılımını engellemesi sonucu yaygın kaşıntı ile ortaya çıkan bir karaciğer hastalığıdır. Gebeliğin sonlanması ile birlikte sona eren hastalığın tedavisinde çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Hastalık, yüksek perinatal mortalite oranı, yüksek oranda mekonyum ile boyanma, anormal intrapartum fetal kalp atım hızları ve preterm doğum ile yakın ilişki göstermektedir. Yaygın kaşıntısı olan bir gebe ile karşılaşıl-
dığında, perinatal kötü etkilerinden dolayı, gebelik intrahepatik kolestazı akla getirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: İntrahepatik kolestaz, Perinatal etkiler.

SUMMARY

INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY, TREATMENT AND PERINATAL OUTCOME BY MEANS OF A PATIENT

Intrahepatic cholestasis of pregnancy is a liver disease characterized by generalized skin pruritis that appears during the second half of pregnancy because of estrogen induced inability of bile acids excretion. It lasts until the end of gestation and several drugs can be used for its treatment. The disease has been related to high perinatal complications, including a high perinatal mortality rate, a high incidence of meconium staining, abnormal intrapartum fetal heart rate and preterm delivery. Everybody have to think the possibility of intrahepatic cholestasis of pregnancy when you encountered a pregnant woman with generalized pruritis because of adverse effects of cholestasis on perinatal outcome.

Key Words: Intrahepatic cholestasis, Perinatal outcome

İkterus gravidarum, obstetrik kolestaz gibi isimlerle de anılan gebelik intrahepatik kolestazı, östro-jene bağlı değişiklikler ile safra asitlerinin atılama-ması sonucu oluşan ve fetö-maternal komplikasyon-ların gelişebildiği bir hastalıktır. 1/600 - 1000 sıklıkla görülebilen bu gebelik komplikasyonun iyi tanınması ve uygun tedavisinin yapılabilmesi hem fetal prognoz, hem de anne adayı için önemlidir.

Etyolojisinde, intrahepatik kolestazisin başlıca etkeni olarak gebelikteki yüksek östrojen konsantrasyonları suçlanmaktadır(1). Safra asitleri karaciğerden tam olarak atılamamakta ve retansiyon sonucu klinik bulgular gelişmektedir. Gebelikteki yüksek östrojen konsantrasyonları ile safra asitlerinin sülfatasyonu bozulmakta ve ekskresyonu olamamaktadır (2). Bazı aile bireylerinde daha sık olması ve daha sonraki gebeliklerde de aynı kişide tekrar görülebilmesi nedeni ile, kesin olmamakla birlikte, otozomal dominant geçişten bahsedilmektedir (3).

Genellikle, gebeliğin ikinci trimesterinde yaygın

pruritis ile ortaya çıkmakta, serum safra asitleri ve bilirubin düzeylerinde artış izlenmektedir (4). İktter ile birlikte tansaminazlar, alkalen fosfataz düzeylerinde artış görülebilmektedir. Günümüze kadar kullanılan ilaçlar tamamen semptomatik tedaviyi sağlayan anti-histaminikler, topikal antipruritik ajanlar ile kolestiramin, dexamethazon, adenozil-metyonin ve ursodezoksikolikasit (UDCA) gibi ilaçlar olmuştur (5).

Başlıca fetal komplikasyonlar ise, ölü doğum, neonatal ölüm, intrapartum asfiksi, fetal distres ve erken doğum tehdidir (6). İngiltere'de sebebi açıklanamayan ölü doğumların yarısının gebelik intrahepatik kolestazı sonucu oluştuğu düşünülmektedir (7). Yüksek oranlarda görülmemekle birlikte, geniş bir fetal komplikasyon çeşitliliği göstermesi hastalığın fetal prognoz açısından da önemini göstermektedir.

Klinik bulguları çok ağır seyreden bir vaka nedeniyle, gebelik intrahepatik kolestazın fetal ve maternal açıdan değerlendirilmesini ve tedavisini sunmayı amaçladık. Basit bir kaşıntı ile karşılaşılrsa bile, bu hastalığın hatırlanması hem efektif tedavi hem de fetal mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından önemlidir.

Tablo 1. E.G.'nin Gebeliğinin Değişik Dönemlerindeki Analizleri

	İlk Trimester	İkinci Trimester	Tedaviden Sonra	Doğumdan Sonra
eritrosit (µL)	4.090.000		4.440.000	
hemoglobin (gr)	13		12.2	
hematokrit (%)	40		42	
BUN (mg/dl)	7			
AKŞ (mg/dl)	75	74		
HBsAg	(-)	(-)		(-)
AntiHBs	(-)	(-)		(-)
HBcAg	(-)	(-)		(-)
AST (U/L)		137	174	25
ALT (U/L)		228	229	30
ALP (U/L)		554	706	275
GGT (U/L)		28	25	20
total bilirubin (mg/dl)		1.7	1.2	0.9
direkt bilirubin (mg/dl)		0.89	0.8	0.1
indirekt bilirubin (mg/dl)		0.81	0.4	0.8

OLGU SUNUMU

Bayan E.G., 24 yaşında G:1, P:0, A:0 10 haftalık gebe iken kontrollerine başlandı. Özgeçmişinde herhangi bir patoloji bulunmayan E.G.'nin ilk yapılan rutin analizleri normal olup, şu şekilde idi; eritrosit 4.090.000/pL (4-5 milyon/µL), hemoglobin 13 gr (13-16 gr), hematokrit % 40 (% 40-50), lökosit 7800/µL (4-8 bin/µL), trombosit 250.000/µL (200-400 bin/µL), glisemi 75 mg/dl (70-110 mg/dl), BUN 7 mg/dl (7-25 mg/dl), AST (aspartat aminotransferaz) 25 U/L (<42 U/L), ALT (alanin aminotransferaz) 24 U/L (<41 U/L), ALP (alkalin fosfataz) 280 U/L (64-306 U/L), GGT (gamaglutamil transpeptidaz) 24 U/L (7-32 U/L), total bilirubin 1.7 mg/dl (0.2-1.2 mg/dl), indirekt bilirubin 0.2 mg/dl (0-0.3 mg/dl), HBsAg (--), HBcAg (--), TORCH Ig M (--), Ig G (--).

Gebeliğinin 24'üncü haftasında yoğun ve yaygın kaşıntı şikayeti başlayan hastaya yapılan konsültasyonlar sonucunda, alerjik reaksiyon ön tanısı ile, difenhidramin-HCL losyon (Caladryl losyon, Eczacıbaşı) ve astemizol (Hismanal tablet, Eczacıbaşı) tablet verildi. Fakat bir hafta ilaç kullanımına rağmen fayda görmeyen hastada, gebelik intrahepatikolestazi olabileceği düşüncesi ile yapılan analizlerinde; AST 137 U/L, ALT 228 U/L, ALP 554 U/L, GGT 28 U/L, total bilirubin 1.7 mg/dl, direkt bilirubin 0.89 mg/dl, HBsAg (-), HBcAg (—) olarak saptandı. Mevcut sonuçlar kolestaz ile uyumlu olduğu için, "gebelik intrahepatik kolestazi" tanısı kondu. İlk tedavi olarak antihistaminik, anti-allerjik losyon ve jellere yanıt vermeyen hastada kolestiramin 4 gr/gün (kolestran poşet, İltas) toz ile K vitamini 5 damla/gün (Konakion damla, Roche) replasmanına başlandı. Doğuma kadar ilaç kullanan hastada gelişen steatore dışında şikayetleri bir hafta içinde tamamen kayboldu. Kanama ve koagülasyon profili normal sınırlarda seyreden hastanın analizlerinin tekrarında ise AST 263U/L, ALT 406 U/L, ALP 588 U/L, GGT 23 U/L, total bilirubin 1.8 mg/dl, direkt bilirubin 0.91 mg/dl değişmemiş olarak saptandı (Tablo 1). Doğumdan iki hafta sonra yapılan analizlerin tekrarın-

da ise hepsi normal sınırlarda idi. Verilen tedavi doğuma kadar aynı şekilde devam etti ve yeni bir tedavi eklenmedi. Doğuma kadar fetus, FBPs, NST ve umbilikal arter doppler çalışmaları ile takip edildi ve herhangi bir fetal komplikasyon gelişmedi. E.G., gebeliğinin 38'inci haftasında sezaryen ile normal, canlı bir kız bebek doğurdu.

TARTIŞMA

Gebelik İntrahepatik Kolestazi, 1/600-1000 gibi bir oranda oldukça sık görülmesine rağmen birçok obstetrisyen tarafından ilk önce basit bir kaşıntı ya da alerjik, besin zehirlenmesi veya insekt ısırması olarak nitelenmekte ve yetersiz tedavi sonucunda hastanın şikayetleri geçmemesi üzerine yapılan detaylı araştırmada ortaya konabilmektedir. Fakat perinatal mortalite ve morbidite üzerine olan olumsuz etkileri gözönüne alındığında, tanının erken konması, uygun tedavinin planlanması ve perinatal dönemde fetal iyilik halinin yakın takibi büyük önem arz etmektedir (6). Ayırıcı tanıda diğer basit etkenler öncelikle düşünülmeyle birlikte, östrojene bağlı olarak gelişen intrahepatik kolestaz tanısı da akla getirilerek basit laboratuvar incelemelerle, doğru tanı konabilecektir (1). Biz de vakamızda ilk önce, hastamızı basit bir alerjik reaksiyon olarak değerlendirdik, fakat, şikayetlerinin geçmemesi üzerine yapılan karaciğer fonksiyon testleri sonucunda intrahepatik kolestaz olduğunu anladık. Uygun tedavi ile şikayetleri geçen ve tedaviden belli bir süre sonra laboratuvar bulguları normale dönen vakamızda, fetus ultrasonografi, NST ve doppler ile yakından takip edildi ve 38'inci haftada sezaryen ile doğurtuldu.

Gebelik intrahepatik kolestazi'nin, hastada yarattığı en büyük şikayet yaygın ve inatçı kaşıntı olduğundan, tedavi alternatifleri öncelikle bu şikayetin geçmesi yönünde olmuştur. Oral antihistaminikler ile losyon ve jel formundaki kaşıntı giderici ilaçlar ilk seçenek olarak kullanılmakla birlikte, genellikle yeterli olmamaktadırlar. İkinci bir seçenek olarak, etkinliği bazı otörlerle kabul edilmese de (8,9) kolestiramin kullanımı fayda sağlayabilmektedir. Fakat, zaten hastalığın natürel gereği yağda eriyen vitaminlerin emilimi bozulduğundan ve kolestiramin kullanımı da bunu daha çok artırdığından, mutlaka K vitamini verilmesi ve kanama ve pıhtılaşma profili yakından takip edilmelidir. Bir vakada kolestiramin kullanımı sonrasında gelişen fetal intrakranial kanamaya dikkat çekilerek, K vitamini desteğinin gerekliliği ifade edilmektedir (10). Hirvioja ve ark. ise on hastada dexametazon ile fetoplasental östrojen yapımını baskılayarak obstetrik kolestazi azaltmak için çalışmışlar ve yüksek başarı bildirmişlerdir (11). S-adenozil-metyonin kullanımı ise çeşitli araştırmacılar tarafından araştırılmış, katekol östrojenlerin metilasyonunu artırarak serum bilirubin ve safra asitlerini azalttığı gösterilmiştir (12). Diğer en çok araştırılan madde ise ursodezoksikolik asit olup, safra asitlerinin enterohepatik sirkülasyonunu artırarak semptom ve karaciğer patolojisine fayda-

lı olabileceği ifade edilmiştir (13-15). Bu çalışmalar yeni ve sınırlı sayıdaki hastalarda denendiğinden, rutin kullanımdaki yeri tam olmamıştır. Bizim vakamızda ise öncelikle oral antihistaminikler ile topikal solüsyon ve jeller denenmiş fakat yetersiz kalması üzerine doğuma kadar oral kolestiramin ve K vitamini desteği ile pruritis tamamen geçmiş, hafif steatore dışında koagülasyon profilinde bir değişiklik izlenmemiştir. Kolestiramin tedavisi ile pruritisin geçmesi üzerine hemen ardından yapılan testlerde karaciğer fonksiyon testleri ile serum bilirubin düzeylerinde bir değişiklik izlenmemiştir. Doğumdan sonra yapılan tekrar da ise, bütün testlerin normal sınırlarda olduğu görüldü. Bu sonuçlar bize kolestiramin kullanımı ile şikayetler geçse bile intrahepatik patolojinin tam olarak iyileşmesinin oldukça uzun zaman aldığını göstermektedir.

Gebelikteki kolestazın en önemli yan etkisi de, tabi ki, fetal mortalite ve morbidite üzerine olmaktadır. Rioseco ve ark.'nın retrospektif yaptıkları çalışmada perinatal mortalite oranı 110/1000 gibi yüksek bir oranda bildirilmiştir (6). Amniotik sıvının mekonyum ile boyanması % 27, patolojik fetal kalp atım hızı traseleleri % 14, preterm doğum % 36, prematürite % 33 ve daha düşük oranlarda ölü doğum ve intrapartum asfiksi % 22 olarak raporlanmıştır (6). Başka araştırmacılar tarafından da bu komplikasyonlar değişik oranlarda bildirilmesine rağmen, ortak kanı hastalığın perinatal etkilerinin oldukça fazla olduğudur. Bu yüzden fetal iyilik halinin takibi çok önemli olup, kullanılacak başlıca araçlar NST, doppler, ultrasonografi ve kordosentez gibi invaziv girişimlerdir. Bizim vakamızda fetal monitorizasyonda en çok NST ve FBPS kullanıldı ve bazı durumlarda da doppler ile fetal prognoz değerlendirmeye çalışıldı. Dopplerin bu tür hastalarda kullanımının sınırlı olduğunu belirten çalışmalar (16) olmakla birlikte, tüm incelemeler bir bütün olarak değerlendirilmelidir.

Özet olarak, perinatal prognoz açısından oldukça önemli olan ve sıklıkla da diğer alerjik, dermatolojik ve gastroenterolojik hastalıklar ile karışabilen gebelik intrahepatik kolestazı bütün pruritisi olan gebelerde akla ilk gelen hastalık olmalı ve tanı konduktan sonra ise fetal akciğer matüritesi tamamlanması ile birlikte

gebelik sonlandırılmalıdır. Bununla birlikte bu hastaların daha sonraki gebeliklerinde de aynı problem olabileceği doktor ve hasta tarafından unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Reyes H, Simon FR: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis* 13 (3); 289-301, 1993.
2. Davies MH et al.: The adverse influence of pregnancy upon sulphations: a clue to the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy? *Hepatology* 21 (6); 1127-34, 1994.
3. Holzbach RT, Sivak DA, Braun WE: Familial recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy: A genetic study providing evidence for transmission of a sex-limited, dominant trait. *Gastroenterology* 85; 175, 1983.
4. Lunzer M, Barnes P, Byth K, O'Holloran M: Serum bile acid concentrations during pregnancy and their relationship to obstetric cholestasis. *Gastroenterology* 91;825,1986.
5. Cunningham GF, MacDonald PC, Leveno KJ, Gant NF, Gilstrap LC: *Williams Obstetrics*. 19th edition Appleton & Lange p. 1151-53, 1993.
6. Riosco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JJ, Germain AM: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 170 (3); 890-5, 1994.
7. Scheir P, Chambers J, Rogers A: intrahepatic cholestasis of pregnancy. Letter to editor. *BMJ* 310; 260, 1995.
8. Fisk NM, Storey GNB: Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol* 95; 1137, 1988.
9. Shaw D, Froehlich T, Wittmann BA, Williams M: A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 142;621,1982.
10. Sadler LC, Lane M, North R: Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 102 (2); 169-70,1995.
11. Hirjiova ML, Tuimala R, Vuori J: The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol* 99 (2); 109-11, 1992.
12. Schorr-Lcsnick B, Lebovics E, Dworkin B, Rosenthal WS: Liver diseases unique to pregnancy. *Am J Gastroenterol* 86; 659, 1991.
13. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Iglesias J, Gonzalez MC, Hernandez I, Alvarez C, Molina C, Danitz AM: Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 15; 1043,1992.
14. Van de Mceberg PC, van Erpecum KJ, van Berge-Henegoumen GP: Therapy with ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 200 p; 15-20, 1993.
15. Floreani A, Paternoster D, Grella V, Sacco S, Gangemi M, Chiaramante M: Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 101 (1); 64-5,1994.
16. Zimmermann P, Koskincr J, Vaalomo P, Ranta T: Doppler umbilical artery velocimetry in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis. *J Perinat Med* 19 (5); 351-5, 1991.