

# Ursodeoksikolik Asit Kullanılan Bir Komplike Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı Vakası

Aydın ÇORAKÇI, Onur KARABACAK, Özdemir HİMMETOĞLU, Ayşe BİLGİHAN, Ahmet ERDEM,  
Rosa ESKENDARİ

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İZMİT*

## ÖZET

### URSODEOKSİKOLİK ASİT KULLANILAN BİR KOMPLİKE GEBELİĞİ İNTRAHEPATİK KOLESTAZI VAKASI

Yirmiyedi yaşında 29 haftalık (G5 P1) gebe sunulmuştur. Hasta bütün gebeliklerinde gebeliğin intrahepatik kolestazı tanısı almıştı, sağ hipokondrium ağrısı, kaşıntı, koyu idrar akolik gaita vardı ve skleleral ikterik idi. SGOT ve SGPT normal, total bilirubin, direkt bilirubin, alkalin fosfataz ve GGT yüksek, protrombin zamanı ve aPTT uzamış (sırasıyla 22 ve 44 saniye), safra asitleri yüksek idi (157 mmol/L). Kolestatik tip akut hepatit, otoimmün kronik karaciğer hastalığı ve obstrüktif safra kesesi hastalığı ekarte edildi. Hasta başvurduğunda 3 haftalık IUGR mevcut idi. Ursodeoksikolik asit deavisi (4x250 mg/dl) başlandı.

Otuzüçüncü gebelik haftasında, hasta erken doğum eylemine girdi. Amniosentez yapıldı ve koyu mekonyum görüldü. OD 450 sonucu Liley kartında 3. Zona uymaktaydı. İlerleyici IUGR ve erken doğum eylemi nedeniyle C/S gerçekleştirildi, 1800 g erkek fetus doğurtuldu. Postpartum karaciğer biopsisi fibroblastik aktivitede artış, kolestaz ve siroz ile uyumluuydu. Sonuç olarak, gebeliğin intrahepatik kolestazı benign seyirli olmasına rağmen, tekrarlayan gebeliklerde de ortaya çıkması halinde prognoz bozulabilir ve ursodeoksikolik asit biokimyasal parametreleri değiştirmese de fetal survi üzerine faydalı etkileri olabilir. Ayrıca, fetal hiperbilirubinemide ambiosentez sıvısı optik dansite farkının Liley kartına göre 3. Zona uyması fetal hasar için prediktif olmasına rağmen, bu vakadaki bulgularımız maternal hiperbilirubinemi için bu skalanın prediktif olmayabileceği yönündedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ursodeoksikolik asit, gebeliğin intrahepatik kolestazı.

## SUMMARY

### A COMPLICATED INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY MANAGED BY URSODEOXYCHOLIC ACID

A 27 years old 29 weeks of pregnancy with 45 P1 is presented. She has a diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) in her all pregnancies. She had right hypochondrial pain, pruritis, dark urine, light colored stool, and icteric scleras. SGOT and SGPT were normal; total bilirubine, direct bilirubine, alkaline phosphatase and GGT were elevated, protrambine time and aPTT were retarded (22 and 44 sec, respectively), bile acids were high (157 µmol/L). Cholestatic type acute hepatiti, autoimmune chronic liver disease and obstructive bilier disease were ruled out. Fetus was growth retarded by 3 weeks at admission. Ursodeoxycholic acid (UDA) (4x250 mg/d) was administered promptly.

At 33 week of pregnancy, the patient went on preterm labor. Amniocentesis was performed, thick meconium is seen. ΔOD450 optic density results were in Liley zone 3 with thick meconium. Because of progressive IUGR and preterm labor C/S is performed, 1800 g male fetus is delivered. Postpartum liver biopsy revealed an increase in fibroblastic activities and cholestasi. These were consistent with cirrhosis. Inc conclusion, although ICP has a benign course, prognosis may worsen and lead to chronic liver disease, if it recurs in subsequent pregnancies and although UDA may not change the biochemical parameters, it may be benefical for the fetal survival.

**Key words:** Ursodeoxycholic acid, intrahepatic cholestasis of pregnancy.

**G**ebeliğin intrahepatik kolestazı (GİHK) gebeliğin sıklıkla üçüncü, nadiren ikinci trimestrinde kaşındı ve/veya sarılıkla ortaya çıkan ve postpartum erken dönemde spontan gerileyen bir patolojidir. Karaciğerdeki major histopatolojik değişiklik, inflamatuvar hücreler ve mezenkimal hücre proliferasyonu olmaksızın, santrobüler safra birikmesi ile beraber intrahepatik kolestazdır. Etiyolojide yüksek östrojen düzeyle-

rine bağlı olarak safra asitlerinin sülfasyonunun bozulması sorumlu tutulmaktadır (1). Ayrıca seks steroidlerinin, özellikle progesteronun yüksek düzeyi, safra kanallarının kolesistokinin-pankreoiziminin uyarısına cevabını negatif yönde etkiler (2). Anne açısından selim bir hastalık olmasına rağmen, müdahalede geç kalınması durumunda kötü prenatal sonuçlar oluşabileceğinden gebeliğin dikkatle izlenmesi ve girişim için uygun zamanın saptanması gereklidir. Bu nedenle gebeliğin intrahepatik kolestazı, özellikle epigastrik ağrı ve kaşıntının bulunması durumunda ayırıcı tanı-

**Yazışma Adresi:** Dr. Onur Karabacak

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Pk 226 - 41001 KOCAELİ

da mutlaka gözönüne alınması gereken önemli bir patolojidir.

Tüm gebeliklerinde gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz tanısı almış bir olgu sunulmuş ve tedavisi ile gebeliğin yönetiminde izlenmesi gereken yol tartışılmıştır.

### OLGU SUNUMU

Otuzüç haftalık 27 yaşındaki gebe preterm eylem tanısı ile başvurdu. İzlemede kontraksiyonlar gözlenmedi ve SGOT ve SGPT normal, total bilirubin 8.33 mg/dl, direkt bilirubin 3.92 mg/dl bulunarak inceleme amacıyla hospitalize edildi. Yaklaşık 2 aydır sağ üst kadranda yemeklerden sonra artan şekilde batma tarzında ağrıları olan hastanın, obstetrik anamnezinde: 3 aylık bir spontan abortus, 26 ve 22 haftalık iki erken doğum (bebekler doğumdan kısa süre sonra kaybedilmiş), ve son olarak 30 haftalık halen yaşayan bir erken doğum tespit edildi, (bebekler doğumdan kısa süre sonra kaybedilmiş), ve son olarak 30 haftalık halen yaşayan bir erken doğum tespit edildi.

Bütün gebeliklerinde GİHK tanısı konmuş. Hastanın son üç gebeliğinde 3-4'üncü aylarda başlayan kaşıntı ve bunu takiben sarılık ortaya çıkmış. Bütün gebeliklerinde doğum ile birlikte sarılık ve kaşıntı kaybolmuş ve gebe olmadığı zaman yapılan karaciğer fonksiyon testlerinde patoloji tespit edilememiştir.

Fizik muayenede; skleralar ikterik, dalak non palpabl, traube k apalı, sağ hipokondriumda ağrı, kaşıntı, idrar renginde koyulaşma, gaita renginde açılma tespit edildi. Biokimyasal tetkiklerde; BUN, glukoz, SGOT, SGPT, total protein, albumin normal, total bilirubin 12.37 mg/dl, direkt bilirubin 6.64 mg/dl, alkalen fosfataz 256 U/L (normal 40-125 U/L), gamma-glutamil transferaz 55 U/L (normal 40-125 U/L), gamma-glutamil transferaz 55 U/L (normal 0.50 U/L), safra asitleri 157 mmol/L (normal 0-10), protrombin zamanı (22") ve aPTT (44") yaklaşık 1,5 kat artmış bulundu.

Yapılan ultrasonografide gebeliğin hastanın son adetine göre 29 haftalık olması gerekirken, BPD, OFD, AC, FL ve HC'ye göre gebelik yaşı ortalama 26 hafta 3 gün olarak tespit edildi.

Yapılan üst abdomen ultrasonografide; karaciğer normal şekil ve büyüklükte görüldü. Parankim ekosunun minimal arttığı (grade 1 steatoz) ve safra yolları ile portal sistemin doğal olduğu tespit edildi. Safra kesesi izlenmedi (opere). Dalak yaklaşık 1,5 x 4 x 11,5 cm boyutlarında normalden büyük, parankimi homojen idi. İlk Doppler incelemesinde portal ven akım hızı artmış (80 cm/sn), splenik ven genişlemiş (17 mm) ve akım hızı normal yön ve hızda idi (16 cm/sn).

Hepatit markerları negatif bulunarak kolestatik tip akut hepatit, antinükleer antikor ve anti DNA antikor negatif bulunarak, otoimmün kronik karaciğer hastalığı ekarte edildi. Üst abdomen ultrasonografi ile obstaktif bilier hastalık elimine edildi.

Bu bulgularla GİHK ön tanısı kondu, karaciğer biopsisi ve özöfagogastroduodenoskopi gibi ayırıcı ta-

nıda yardımcı olarak invaziv tetkikler doğum sonrası bırakılarak hasta izlemeye alındı. Yapılan haftalık ultrasonografik ölçümlerde intrauterin gelişme geriliğinin artarak devam ettiği gözlemlendi. Haftada iki kez yapılan fetal moniterizasyonda reaktif non stress test tespit edildi. Tedavi olarak ursodeoksikolik asit (UDA) 250 mg 4x1 başlandı. Protrombin zamanının (PT) yapılan müteakip ölçümlerinde normalin yaklaşık 1.5 katı yüksek olması nedeniyle K vitaminin İM yapıldı. Tekrar 15 gün içinde protrombin zamanının uzaması üzerine ikinci kez K vitamini uygulanarak PT normalde tutuldu. Akciğer maturasyonunu arttırmak amacıyla betametazon 24 saat ara ile 12 mg intramüsküler uygulandı. Ultrasonografiye göre 28 hafta 5 günlük iken nonstress test esnasında kontraksiyonlar gözlemlendi, ritodrin ile intravenöz tokoliz ile kontraksiyonlar durdu. Yapılan umbilikal kordon Dopplerinde umbilikal arter sistoldiastol oran 4.7 (gebelik haftasına göre normalden yüksek) tespit edildi.

Hastanın ursodeoksikolik asit tedavisinde önce, sonra ve doğumdan sonra elde edilen biokimyasal değerlerin ortalamaları Tablo 1'de gösterilmiştir, hiçbir değerdeki değişim istatistik anlamlı değildir.

Otuzüç haftalık gebe iken, pulmoner maturasyonunu araştırmak ve amnion sıvı bilirubin düzeylerini tespit amacıyla amniosentez yapıldı. Amnion mayii santirifüj edildiğinde kırmızı bir sediment ve yeşil bulanık üst faza ayrıldı. Bu mayiye ait örnekte lesitin ve sfingomiyelin bantları ayrışmadı. Mayinin ksantokromik olması ve kloroform-metanol ile fosfolipidlerin ekstraksiyonu sırasında safra pigmentleri ya da bilirubin gibi bu çözücülerde bir maddenin işleme interfere olması nedeniyle tetkikin sağlıklı bir şekilde yapılamadığı görüşüne varıldı. Spektrofotometrik incelemede 450 nm dalga boyunda optik dansite farkı 0.136 ölçüldü ki gebelik haftasına göre fetal hiperbilirubinemide Liley kartına göre üçüncü zona uymaktaydı. Fakat hemoglobin ve mekonyum interferansının olup olmadığı tamamen elimine edilmedi. Buna rağmen intrauterin gelişme geriliğinin artarak devam etmesi ve erken doğum eyleminin başlaması nedeniyle gebeliğin devamının hem anne hem de fetus için riskli olduğuna karar verilerek C/S ile gebelik sonlandırıldı. 1800 gr 10/10 apgarlı erkek çocuk doğurtuldu. Yenidoğanın

**Tablo 1. Ursodeoksikolik Asit Tedavisi Öncesi, Sonrası ve Doğum Sonrası Biokimyasal Değerler (ortalama ± SD)\***

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Postpartum (UDA ile)
Total bilirubin [mg/dl]	12.7 ± 1.8	16.25±4.6	13.93±6.2
Direkt bilirubin [mg/dl]	6.8 ± 0.2	9 ± 2.7	10.3 ± 4.3
SGPT (U/L)	30.3 ± 5.5	37.0 ± 6.5	69.4 ± 33.2
SGOT (U/L)	42.6 ± 5.5	48.6 ± 8.1	85.6 ± 41.3

\*Her bir ortalama değer arasındaki değişim istatistik anlamlı değildir (p>0.05, ANOVA)

yapılan muayenesinde nörolojik ve fiziksel parametrelere göre 33 haftalık gebeliğe uyduğu gözlemlendi. Neonatal dönemde bebekte fizyolojik sarılık dışında patoloji tespit edilemedi. Anneye postpartum dönemde, kaşıntıyı tedavi amacıyla ursodeoksikolik aside ek olarak kolestiramin 2x10 g/gün başlandı ancak hasta bu tedaviden kısmen fayda gördü. Postpartum 15'inci günde yapılan doppler incelemesinde portal vendeki akım hızının normale indiği (24 cm/sn) görüldü. Postpartum ikinci ayda yapılan biokimyasal tetkiklerde total bilirubin 4.37 mg/dl, direkt bilirubin 3.66 mg/dl, SGOT 90 U/L, SGPT 90 U/L ile hala yüksek bulundu. Özefagogastroduodenoskopide özofagus varisleri tespit edildi. Karaciğer biopsisi sirotik yönde belirgin fibroblastik progresyon gösteren kolestaz ile uyumlu görüldü.

### TARTIŞMA

Gebeliğin intrahepatik kolestazı gebelik esnasında annedeki hiperbilirubineminin en sık nedenidir [#3]. Pruritus ve ikterin ayrı ayrı bulunabildiği bu hastalık klasik olarak 30. Gebelik haftasından sonra başlar, terme kadar ilerleyerek devam eder ve doğumu takiben 8-10 gün içinde geriler. İştahsızlık, halsizlik, epigastrik rahatsızlık, steatore ve koyu idrar sıklıkla görülür. Konjuge bilirubin baskın olduğu orta derecede hiperbilirubinemi mevcuttur, buna hafif SGOT (AST) ve alkalen fosfataz yükselmesi eşlik eder. Genelde önce kaşıntı başlar ve 2-4 hafta sonra sarılık ortaya çıkar. Protrombin zamanındaki uzama K vitamini eksikliğini gösterir ve acil tedavisi gereklidir. Serum kolesterol, trigliserid düzeyleri kontrol gruplarına nazaran yüksektir. Atipik olarak sarılık ile 6 hafta içinde başlayabilir veya gebelikten sonra birkaç hafta sebat edebilir. Ayırıcı tanıda viral hepatitin kolestatik fazı, bilier obstrüksiyon, otoimmün kronik karaciğer hastalıkları, hepatotoksik ilaçlar ve bilirubin metabolizmasının konjenital defektleri gibi kaşıntı ve sarılık yapan diğer nedenler düşünülmelidir (4,5).

Fetus üzerine etkileri erken doğum eylemi, intrauterin gelişme geriliği, amnion mayinin mekonyumla boyanması ve intrauterin fetal ölümdür. Bu gebelerin antepartum yoğun takip edilmesi ve fetal maturasyona ulaşıldığında girişimde bulunarak gebeliğin sonlandırılması gereklidir. Böylece fetal prognozun iyileştiği gösterilmiştir (6).

Primer bilier siroz ve diğer karaciğerin kolestatik hastalıklarının tedavisinde kullanılan temel maddelerden biri olan ursodeoksikolik asid, endojen safra tuzlarının enterohepatik dolaşımını etkileyerek, kolehepatik şantlardan safra akımını artırarak veya immün modülasyon ile, direkt hepatoprotektif etki gösterir ve semptomların, karaciğer biokimyasının ve olası olarak karaciğer histolojisinin düzelmesinde rol oynar (7).

Tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar ademethionin, dexametazon, clestiramin, epomediol ve aktif kömür bileşikleridir (8).

Gebelik takibinde esas sorun fetal durumun iyi takibidir. Bu amaçla haftada iki kere non-stress test, intruterin fetal gelişim için haftalık ultrasonografi ve biofizik profil, gerekirse Doppler ultrasonografi ile umbilikal kan akımının ölçümü yapılmalıdır. Fetusun akciğer matürasyonu amniosentez ile kanıtlanabilir ve bundan sonra fetal komplikasyonları önlemek için girişimde bulunan gebeliği sonlandırmak en uygun düşünce olacaktır. Gebeliğin intrahepatik kolestazı %45 oranında diğer gebeliklerde de ortaya çıktığı görülmüştür (9), bu yüzden GİHK selim bir hastalık olmasına rağmen her gebelikte tekrarlaması annede bir sonraki gebeliğin daha ağır geçmesine ve karaciğerde irreversibl değişikliklere yolaçabilir ve ursodeoksikolik asit biokimyasal parametreleri değiştirmese de fetal yaşam üzerine faydalı olabilir. Nitekim bizim vakaımızda da son üç gebeliğinde GİHK tanısı almış hastamızın son gebeliğinde de aynı durum tekrarlamış ve karaciğerde sirotik yönde gelişim gözlenmiştir. Bu yüzden gebelerde sık görülen semptomlar olan karın ağrısı ve kaşıntının dikkatle incelenip intrahepatik kolestazın ekarte edilmesi ve sonraki gebeliklerinde de tekrarlayabileceği gözönüne alınarak hastaların, gebelik sayısının azaltılması açısından yönlendirilmesi gereklidir. Ayrıca, fetal hiperbilirubinemide amniosentez sıvısının sepktofotometrik incelemesinde 450 nm dalga boyunda optik dansite farkının Liley kartına göre 3. Zona uyması fetal hasar için prediktif olmasına rağmen, bu vakadaki bulgularımız maternal hiperbilirubinemi için bu skalanın prediktif olmayabileceğini düşündürmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Davies MH, Ngong JM, Yucesoy M, Acharya SK, Mills CO, Weaver JB, Waring RH, Elias E. The adverse influence of pregnancy upon sulphation: a clue to the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy? *J hepatol*, 21 (6): 1127-34, 1994.
2. Fusi D, Corsello FP, Piantino R, et al. Cholestasis in pregnancy. *Minerva Ginecol*, 45 (6): 1127-34, 1994.
3. Schorr-lesnick B, Lebovics E, Dworking B. Liver diseases unique to pregnancy. *Am J Gastroenterol*, 86: 659-61, 1991.
4. Pritchard JA, Mc Donald PC. *Williams obstetrics*. Connecticut: Appleton-Cuntury-Crofts, 611-12, 1985.
5. Fagan AEO. Disease of liver, bilier system and pancreas. In Creasy RK, Restnik R (eds): *Maternal Fetal Medicine Principles and Practices*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1040-41, 1994.
6. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J obstet Gynecol*, 170 (3): 9890-5, 1994.
7. Flureani A, Paternoster D, Greall V, Sacco S, Gangemi M, Chiaramonte M. ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J obstet Gynaecol*, 101 (1): 64-5, 1994.
8. Frezza M. A meta-analysis of therapeutic trials with ademetionin in the treatment of intrahepatic cholestasis. *Ann Ital Med Int*, 8 (supp)% 48s-51S, 1993.
9. Shaw D, Frolich J, Wittmann BA. A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 142: 621-3, 1982.