

Gebelik İntrahepatik Kolestazi, Tedavisi ve Perinatal Etkileri

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

ÖZET

GEBELİK İNTRAHEPATİK KOLESTAZI, TEDAVİSİ VE PERİNATAL ETKİLERİ

Gebelik intrahepatik kolestazi, 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 karşılaşıldığında, perinatal kötü etkilerinden dolayı, gebelik intrahepatik kolestazi akla getirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: İntrahepatik kolestaz, perinatal etkiler.

SUMMARY

INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY, TREATMENT AND PERINATAL OUTCOME

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 anılan gebelik intrahepatik kolestazi, östrojene bağlı değişiklikler ile safra asitlerinin atılmaması sonucu oluşan ve fetomaternal komplikasyonların geliştiği bir hastalıktır. 1/600-1000 sıklıkla görülebilen bu gebelik komplikasyonunun iyi tanınması ve uygun tedavisinin yapılabilmesi hem fetal prognoz, hem de anneye için önemlidir.

Etyolojisinde, intrahepatik kolestazisin başlıca etkeni olarak gebelikteki yüksek östrojen konsantrasyonları suçlanmaktadır (1). Safra asitleri karaciğerden tam olarak atılmamakta 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). İkter ile birlikte transaminazlar, alkalin fosfataz dübülmektedir. Görülebilmektedir. Günümüze kadar kullanılan ilaçlar

tamamen semptomatik tedaviyi sağlayan antihistaminikler, topikal antipruritik ajanlar ile kolestiramin, deqamethazon, adenozil-metyonin ve ursodezoksikolikasit (UDÇA) gibi ilaçlar olmuştur (5).

Başlıca fetal komplikasyonlar ise, ölü doğum, neonatal ölüm, intrapartum asfiksi, fetal distres ve erken doğum tehdididir (6). İngiltere'de sebebi açıklanamayan ölü doğumların yarısının gebelik intrahepatik kolestazi sonucu olduğu 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 karşılaşsa bile, bu hastalığın hatırlanması hem efektif tedavi hem de fetal mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından önemlidir.

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/µL (4-5 milyon/µL), hemoglobin 13 gr (13-16 gr), hematokrit % 40 (% 40-50), lökosit 7800/µL (4-

8 bin/pL), trombosit 250.000/pL (200-400 bin/ μ L), glisemi 75 mg/dl (70-110 mg/dl), BUN 7 mg/dl (7-25 mg/dl), AST(aspartat aminotrasferaz) 25 U/L(<42 U/L), ALT (alanin aminotrasferaz) 24 U/L (<41 U/L), ALP (alkalin fosfataz) 280 U/L (64-306 U/L), GGT (gama glutamil 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 IgM (-), IgG (-).

Gebeliğinin 24'üncü haftasında yoğun ve yaygın kaşıntı şikayeti başlayan hastaya yapılan konsültasyonlar sonucunda, allerjik 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 intrahepatik kolestazi olabileceği düşüncesi ile yapılan analizlerinde; AST 137 U/L, ALT 228 U/L, ALP 554 U/L, GGT 28/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, antiallerjik losyon ve jellere yanıt vermeyen hastada kolestazın 4 gr/gün (kolestran poşet, İltaş) 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 263 U/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 tekrarında 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 seksiyö sezaryen 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 allerjik, 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 ilkönce, hastamızı basit bir allerjik reaksiyon olarak değerlendirdik, fakat, şikayetlerinin geçmemesi üzeri-

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

| | İlk Trimester | İkinci Trimester | Tedaviden Sonra | Doğumdan Sonra |
|----------------------------|---------------|------------------|-----------------|----------------|
| eritrosit (μ L) | 4.090.000 | | 4.440.000 | |
| hemoglobin (gr/dl) | 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 |

ne 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'nci haftada seksiyo sezaryen ile doğurtuldu.

Gebelik intrahepatik kolestazi'nın, 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 otörlerce kabule dilmese de (8,9) kolestiramin kullanımı fayda sağlayabilmektedir. Fakat, zaten hastalığın natürü gereği yağda eriyen vitaminlerin emilimi bozulduğundan ve kolestiramin kullanımı da bunu daha çok artırdığından, mutlaka K vitamini verilmeli 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 faydalı 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, tabii 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 mekoyum 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 bil-

dirilmesine 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 allerjik, dermatolojik ve gastroenterolojik hastalıklar ile karışabilen gebelik intrahepatik kolestazi bütün pruritisli 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? *J Hepatol* 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&Lance p. 1151-53, 1993.
6. Rioseco 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 J, 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, Viiri J: Tile treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol* 99 (2); 109-11, 1992.
12. Schorr-Lesnack B, Lebovics E, Dworkin B, Rosenthal WS: Liver diseases unique to pregnancy. *Am J Gastroenterol* 86; 659, 1991.
13. Paima J, Reyes H, Ribaita J, Igesias 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 Meeberg 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, Chiramante M: Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 101 (1); 64-5, 1994.
16. Zimmermann P, Koskiner J, Vaalomo P, Ranta T. Doppler umbilical artery velocimetry -in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis. *J Perinat Med* 19 (5); 351-5, 1991.