

Gebelik Kolestazi

INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY

Dr.Seyfettin ULUDAĞ,^a Dr.Ghulten DENİSLAM,^b Dr.Hande AKBAŞ,^b
Dr.Rıza MADAZLI,^a Dr.Hakan ŞENTÜRK^c

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Perinatoloji BD, ^bKadın Hastalıkları ve Doğum AD, ^cİç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İSTANBUL

Özet

Gebelik kolestazi olgularında bir takım fetal risklerin arttığına dikkat çekmek ve bu tip olgularla karşılaşıldığında nasıl bir takip yöntemi izleneceğine açıklık getirmektir.

Kliniğimize başvurup gebelik kolestazi tanısı almış olan 2 olgunun klinik ve biyokimyasal bulguları değerlendirilmiş ve gebelik sonuçları gözden geçirilmiştir. Perinatal morbidite ve mortaliteyi etkileyebilecek faktörlerin eşlik edip etmediği araştırılmıştır.

Birinci olguda klinik bulguların ve biyokimyasal parametrelerin tedavi ile normale döndüğü ve gebelik sonucunun negatif yönde etkilenmediği gözlenmiştir. İkinci olguda ise tedaviyle her ne kadar klinik ve laboratuvar bulgular normale dönse bile mekonyumlu amniotik sıvı varlığı gibi perinatal morbiditeyi etkileyebilecek sonuçların geliştiği tespit edilmiştir.

Gebelikte görülen intrahepatik kolestaz artmış fetal risklerle beraber görülebileceğinden fetal iyilik halini belirleyen testlerin düzenli ve normal gebeliklere oranla daha sık aralıklarla uygulanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İntrahepatik kolestaz, gebelik, fetal riskler

Abstract

Our aim was to take attention to the increased fetal risks observed in intrahepatic cholestasis of pregnancy and to discuss the management of these cases.

Clinical symptoms and biochemical values of two cases of intrahepatic cholestasis of pregnancy are presented and pregnancy outcomes are reevaluated. Associated factors increasing perinatal morbidity and mortality are investigated.

Clinical and biochemical abnormalities returned to normal and the pregnancy outcome was good in the first patient with proper treatment. In the second case, although the symptoms and the laboratory values regressed with treatment, meconium stained amniotic volume was observed.

Fetal risks are increased in intrahepatic cholestasis of pregnancy and in such cases tests showing the fetal well-being should be done more regularly and frequently than normal pregnancies.

Key Words: Intrahepatic cholestasis, pregnancy, fetal risks

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2004, 14:287-290

Gebelik kolestazi, özellikle gebeliğin 3. trimesterinde nadir görülen bir hastalıktır. Hastalığın etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Olguların %60-70'inde hastalık tekrarlama eğilimindedir.¹ Genel prevalansı %0,7 olup hastalığın beyaz popülasyonda görülme sıklığı %0,62'dir.¹ İnsidans Pakistan'da %1,46, Hindistan'da %1,24 olup, Avrupa'da en sık İsveç'te görülür. Amerika kıtasında ise en fazla Şili'de görülmektedir.¹

Klinikte, anne kanında kolestaza bağlı olarak safra asitlerinin yükselmesi sonucu kaşıntı, az olarak da ikter gelişmesi ile karakterizedir. Hastalığın anne için riski çok az olmasına rağmen, perinatal mortalite, preterm doğum, fetal distress ve mekonyum aspirasyonu gibi fetal risklerin oranını arttırdığı bildirilmektedir.²⁻⁴ Bu nedenle gebelik kolestazi, erken tanı konulması, fetusun dikkatli izlenmesi ve fetal risklerin azaltılması bakımından önem taşımaktadır.

Yazımızda, gebelik kolestazi olgularında fetal risklere dikkati çekmek, literatür verileri ışığında böyle olgular karşısında izlenecek takip yöntemlerine açıklık getirmek istenmiştir. Üç gebelik kolestazi olgusu sunularak tartışılmıştır.

Geliş Tarihi/Received: 12.01.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 02.08.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr.Hande AKBAŞ
Gayrettepe Mah. Hoşsohbet Sok.
Elbasan Apt. B Blok No: 7/2
80700, Balmumcu, İSTANBUL
handeakbas@superonline.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Olgu Sunumu

Olgu 1 – S.P., 28 yaşında, G3 P1 A0 C1, 36 hafta 2 günlük gebe olan hasta, vücutta yaygın kaşıntı şikayetiyle polikliniğimize başvurdu. Ateş: 37,3 °C. Nabız: 90/dakika. TA: 120/80 mmHg idi. Yapılan fizik muayenede ciltte döküntü saptanmadı. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) normal idi. Tam idrar tahlilinde anormallik yoktu. Hepatit serolojisi negatifti. Karaciğer ultrasonografisi normal olarak değerlendirildi. Biyokimyasal analizlerde; (aspartat transaminaz) AST= 52 U/l (normalin üst sınırı: 40) , (alanin transaminaz) ALT= 74 U/l (normalin üst sınırı: 40), total bilirubin (TB)=1,04 mg/dl, direkt bilirubin (DB)=0,98 mg/dl, alkalin fosfataz (AF)=304 U/l, gama glutamil transferaz (GGT)=19 U/l, ürik asid = 4.2 umol/l idi. Serum safra asitleri=15,2 umol/l olarak tespit edildi (normal değer: 0-10 umol/l). Yapılan obstetrik ultrasonografide (US) fetal anatomisinin ve amnios sıvı miktarının normal olduğu saptandı. Üçer günlük ara ile takip amaçlı yapılan nonstress testler (NST) reaktif olarak değerlendirildi. Gebelik kolestazı teşhisi konularak, hastaya ursodeoksikolik asit (ursofalk) 500 mg/gün başlandı. Bir hafta içinde semptomlar geriledi. Ursofalk başlandıktan 2 hafta sonraki AST = 38, ALT = 52, TB=0,93 mg/dl ve DB=0,25 mg/dl., AF=435 U/l ve GGT=12 U/l. Safra asitleri=6,6 umol/l bulundu. Hastanın mükerrer gebe olması nedeniyle 38. haftada sezaryan ile 4450 gram ağırlığında 1. ve 5. dakika Apgar'ı sırasıyla 8 ve 9 olan erkek bebek doğurtuldu. Bebek ve annesi sağlıklı olarak taburcu edildi.

Olgu 2 – G.K., 31 yaşında, G1 P0 A0 C0, 32 hafta 1 günlük gebe iken kaşıntı ve bacaklarda, ellerinde ve sırtında kaşımaya bağlı cilt değişiklikleri şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Ateş: 36,1°C. Kalp tepe atımı: 76/dakika. TA:120/80 mmHg'di. Diabetes Mellitus kuşkusuyla yapılan OGTT normaldi. İdrar tahlilinde anormallik bulunmadı. Hepatit serolojisi negatifti. Biyokimya testlerinde: AST=106 U/l, ALT=157 U/l, TB=2,24 mg/dl, DB=0,77 mg/dl, ALF=593 U/l, GGT=22 U/l ve serum safra asitleri= 29,80 umol/l olarak bulundu. Yapılan obstetrik ultrasonografide (US) fetus anatomisi, Doppler'i ve amnios sıvı miktarı normal olarak değerlendirildi. Hasta haftada iki kez uygula-

nan US ve NST'lerle takip edildi. 500 mg/gün Ursofalk başlandı. Bir hafta içinde semptomlar gerilemediği için Ursofalk dozu 1000 mg/gün'e yükseltildi. Beş hafta tedaviden sonra, doğuma yakın AST=23 U/l, ALT=26 U/l, TB=0,9 mg/dl, DB=0,25 mg/dl, AF=307 U/l ve GGT=17 U/l bulundu, semptomlar geriledi ve serum safra asidi 9 umol/l düzeyine indi (Normalin üst sınırı: 10). Hasta 37. haftada normal spontan doğum yaptı. Amnios sıvısının mekonyumlu olduğu gözlemlendi. Boyunda 1 defa kordon dolanmış olarak, 1.dakika APGAR skoru 8 olan 2650 gram canlı kız bebek doğurtuldu. Bebek 1 hafta fizyolojik hiperbilirubinemi nedeniyle izlendikten sonra, sağlıklı olarak taburcu edildi.

Tartışma

Gebelik kolestazı, seyrek görülen bir hastalık olmasına rağmen, özellikle fetal risklerin artmasına sebep olduğundan, tedavi ve takip edilmesi gereken bir hastalık olarak önem taşımaktadır. Etyolojisi tam olarak bilinmemekte ve fizyopatolojisi net olarak açıklanamamaktadır. Hastalığın oluşumunda, hormonal, immunolojik, genetik ve çevresel faktörler sebep olarak gösterilmektedir. Gebelik kolestazı, serum düzeyleri artmış olan progesteron ve östrojen hormonlarına karşı safra kanalları, hepatositler ve kanaliküllerde gelişen aşırı duyarlılık neticesinde, safra asitleri transport sistemlerinde muhtemel bir yavaşlama gelişmesi sonucu oluşmaktadır. Bu duyarlılığın gelişmesinde genetik yatkınlık ve bu yatkınlıkla birlikte yükselen hormon düzeyleri de etkili olmaktadır.² Annede gözlenen karaciğer histolojisi, sentrilobuler safrayla boyalı intrahepatik kolestazla karakterizedir. Hücrel infiltrasyon ya hiç yoktur ya da minimaldir.³ İntrahepatik kolestaz gelişiminde plasentada üretilen progesteron ve diğer steroidlerin yıkımında bir bozukluğun söz konusu olabileceği ve bunun safra asitleri metabolizmasını olumsuz yönde etkilediği de ileri sürülmektedir.⁴ Bu durumda fetustan anneye, plasenta yolu ile olan safra asidi transportu engellenmemektedir. Bu disfonksiyon sonucunda annede safra asitlerinin yükselmesi açıklanabilse de fetal sorunlara nasıl yol açtığı tam olarak bilinmemekte ve açıklanamamaktadır.⁴

Çinli araştırmacılar, immun reaksiyonların hepatik kolestazın oluşumunda rol oynayabileceğini ileri sürmektedirler.⁵ Aslında normal bir gebelikte

hücrel immünite azalmaktadır. Ancak bu durum hepatik kolestaz olgularında değişiklik gösterebilir. Annede artmış hücrel immünite anne ve bebek arasındaki immün toleransın dengesini bozabilir ve gama-interferon ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi sitokinlerde ki artış gebelik kolestazına yol açabilir.⁶ Nitekim gebelikte yükselen östradiolün de hepatik kolestaz oluşumunda yukarıda belirtilen immünolojik mekanizmalar yolu ile etkili olduğu kabul edilmektedir.⁶ İkiz gebelikler ve oral kontraseptif kullanımının da kolestaza yol açabilmesi bu hipotezi destekler niteliktedir. Yüksek östradiol seviyeleri immün sistemin fonksiyonlarında değişikliklere yol açmaktadır.⁷

Çinli araştırmacılar, bazı deneyimleri sonucuna dayanarak selenyum eksikliğinin plasental glutatyon peroksidaz GSH-PX (selenyum GSH-PX aktivitesinin bir kısımdan sorumludur) eksikliğine yol açtığını ve buna bağlı olarak antioksidatif faaliyetlerde bozulmaların oluştuğunu ileri sürmektedirler.⁸ Bunun sonucunda, gebelik kolestazında görülen plasental histomorfolojik değişikliklerin oluştuğunu ve neticede plasental yetersizliğin ortaya çıktığını bildirmektedirler.⁸

Farklı toplumlara bakıldığında gebelik kolestazı prevalansının değiştiği buna karşılık Şili ve İsveç'te daha fazla olduğu bilinmektedir.⁹ Bu bilgiler, gebelik kolestazında kalıtımın da rol oynayabileceğini göstermektedir. Çalışmalar, HLA-DR 6 geninin gebelik kolestazına yatkınlık genlerinden biri olabileceğini göstermiştir.¹⁰

Takip ettiğimiz olguları, hastalığın ortaya çıkışı, laboratuvar bulguları ve tedavi açısından literatürle kıyasladığımızda genel olarak benzer bulgu ve sonuçlar görülmüştür. Özgeçmiş ve soy geçmişi yönünden bakıldığında genetik komponentin varlığı konusunda net bir bulguya rastlanmadı.

Hastalarımızda semptomların başladığı gebelik haftası 32. ve 36. haftalardır. Literatürde 31. ve 32. hafta gibi daha erken haftalarda da görülebildiği bildirilmektedir.¹¹

Kolestaz semptomlarının başında genel olarak sistemik pruritus gelir. Ancak kaşımayla oluşanlar dışında deri lezyonları görülmez. Kaşıntının nedeni bilinmemektedir. Deride kaşıntı izleri ve kabuklanmalar oluşur. Deri lezyonları varlığında gebelik

kolestazı, ürtikeryal papüllerden ve plaklardan, gebelik herpesinden, impetigo herpesinden, papüller dermatitten ve gebelik kaşıntısından ayırt edilmelidir. Bu nedenle bütün hastalar dermatoloji ile konsülte edilmelidir. Bahsedilen deri lezyonlarının, tamamına yakını 2. ve 3. trimesterde ortaya çıkmaktadır. Kesin tanı için, deri biyopsisi gerekebilir. Gebelik kolestazında görülen lezyonlar yaygındır ve tekrarlama eğilimindedir. Gebelik kolestazında deri biyopsisinde histolojik olarak basit ekskoriasyon dışında özellik yoktur.

Kolestaz olgularının %10'una yakın bölümünde kaşıntıyı takiben sarılık gelişebilir. Kaşıntının şiddeti yükselen safra asidi düzeyleri ile doğru orantılıdır. Safra asidi serum konsantrasyonundaki artış normalin 10-100 katına çıkabilir.³ Hiperbilirubinemi konjuge pigment retansiyonuna bağlı gelişir. Ancak toplam plazma konsantrasyonu ender olarak 4-5 mg/dl üzerine çıkabilir. Serum transaminaz aktivitesi normal ya da orta derecede yüksektir ve nadir olarak 240 U/l'i geçer. Gebelikte birlikte normalde de yükselen AF değerleri daha da yüksek değerlere ulaşabilir. Ultrasonografik inceleme, safra taşına bağlı obstrüktif kolestazı ekarte etme açısından önemlidir. Yüksek serum transaminaz değerleri preeklampsi ve HELLP sendromu ile karışıklığa sebep olabilir. Ayırıcı tanıda proteinüri ve hipertansiyonun olmaması önemli bulgulardır. Serum transaminaz değerlerinin aşırı yükselmesi, hepatiti düşündürmelidir.

Erken başlayan kaşıntı (30-36 hafta), serum total bilirubin seviyelerinin yükselmesi, total safra asitlerinin artması, gebelik kolestazının ciddiyetini gösterir. Bu tip olgularda fetal iyilik halini belirleyen testler daha sıklıkla yapılmalı ve belirtilere dayanarak doğum için en uygun zaman belirlenmelidir.

Gebelik kolestazı, maternal etkilerinin hafif olması yanında, artmış fetal distress sıklığı, erken doğum ve açıklanamayan fetal ölümler sonucunda fetal mortaliteyi arttırmaktadır. Böyle olgularda nedeni tam anlaşılamamış olsa bile bir uteroplasental yetersizlik gelişmektedir.¹² Fetal mortalite riskini azaltmak bakımından, NST, ultrasonografi ile amnios sıvısı ölçümü, fetal Doppler ile uteroplasental fonksiyonlar değerlendirilmelidir. Neonatal morbiditede önemli yeri olan "yeni doğanın fizyolojik sarılığı" ile bir ilişkisi bulunmamaktadır.

Hastayı doktora getiren en önemli semptomların başında gelen kaşıntının tedavisinde, önceleri antihistaminikler ve/veya kolestiramin kullanılmıştır. Kolestiramin kullanımı durumunda K vitamini eksikliğini meydana geleceği ve buna bağlı olarak koagülasyon bozukluklarının ortaya çıkacağı bilinmektedir. Bu durumda fetal intrakraniyal hemoraji olasılığı da artmaktadır.³ Kolestiramin dışında 7 gün süreyle günlük 12 mg deksametazon kullanımının da kaşıntı tedavisinde bir seçenek olduğu bilinmektedir. Ancak bu durum yan etkileri sebebiyle sürekli bir tedavi seçeneği niteliğinde görülmemektedir.³

Günümüzde maternal semptomları ve anormal laboratuvar bulgularını düzeten, sebebe yönelik etkili medikal tedavi ursodeoksikolik asittir (UDKA). Bu ilaç anne kanındaki safra asit deposunun kompozisyonunu değiştiren hidrofilik bir safra asididir. Kenodeoksikolik asidin 7 beta-epimeri olan UDKA'nın bir çok karaciğer koruyucu etkileri bulunmaktadır. UDKA endojen hidrofobik safra asitlerini azaltıp, toksik olmayan hidrofilik safra asitlerini artırır. UDKA'nın hücre koruyucu, apoptozisi engelleyici, membran stabilize edici, antioksidatif etkileri yanında safra asidi salgılanmasını artırıcı etkileri de vardır.¹³

Mazzella G. ve arkadaşları,¹⁴ UDKA dozunu 1,5- 2 gram/gün gibi yüksek düzeylere kadar çıkarak kullanmışlar, bu dozlarda bile fetal olumsuz etkiler gözlemlenmemişler ve kolestaza bağlı değişimlerin hızla gerilediğini ortaya koymuşlardır. Biz kendi olgularımızda günlük 500 mg UDKA dozu ile belirgin bir iyileşme sağlayabildik. Ancak bir hastamızda günlük dozu 1 grama çıkartmak zorunda kaldık. Bu tedavi şeması ile hastalarımızdaki tüm semptomlar geriledi, karaciğer enzimleri ve serum safra asit düzeyleri normale döndü.

Gebeliği sırasında intrahepatik kolestaz bulguları gözlenen hastalarda doğum sonrasında kontrasepsiyon amacıyla oral kontraseptifler asla tercih edilmemelidir. Bu ilaçları kullanan hastaların %50'sinde gebelik sırasında intrahepatik kolestaz geliştiği gözlenmiştir.¹⁵ Oral kontraseptif ilaçların kullanımı sonucu gözlenen intrahepatik kolestaz aynen gebelikte gözlenene benzemektedir. Her iki durumda da, östrojenin doza bağlı olarak

safra salınımını azaltmasına genetik bir yatkınlığın söz olduğu düşünülmektedir.¹⁶

Sonuç

Gebeliğin intrahepatik kolestazi 3. trimesterde kaşıntı ile ortaya çıkmakta, fetal morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Etiyoloji ve tedavi konusu tartışmalıdır. Günümüzde kaşıntının giderilmesi ve hastalığın kontrol altına alınması için "ursodeoksikolik asit (UDKA)" önemli bir seçenektir. Fetal risklerin azaltılması bakımından fetal iyilik halini belirleyen testler düzenli ve yeterli bir şekilde uygulanması gerekmektedir. Bu iki husus birlikte uygulandığında maternal morbidite azalması yanında, fetal riskler de azaltılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Abedin P, Weaver JB, Egginton E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: prevalence and ethnic distribution. *Ethn Health* 1999;4 (1-2):35-7.
2. Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC, Kato CS, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an intriguing pregnancy specific disorder. *J Soc Gynecol Investig* 2002;9(1):10-4.
3. Cunningham F, MacDonald P, Gant N et al. *Williams Obstetrics*. 20th ed. Connecticut Appleton & Lange 1997. p.1154.
4. Mullaly BA, Hansen WF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57(1):47-52.
5. Dong M, Xie X, Wang Z, He J, Zhou J, Cheng Q. Maternal fetal mixed lymphocyte culture in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2002; 37(9):523-5.
6. Peng B, Liu S. Study of relationship between T helper cell type-1 and type-2 cytokines and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2002;37(9): 516-8.
7. Shi Q, Liu S, Xiong Q. The changes of serum estrogen, progesterone and the function of immune system in ICP. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1998;33(12):724-6.
8. Wang Z, Liu S, Wang J. Changes of selenium concentration in blood and placenta in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2000;35(8):476-8.
9. Reyes H. Review: Intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997; 12(3):211-6.
10. Chen F, Fan L, Xu L, Yao F. Relationship between human leukocyte antigen- DRB1 allele gene polymorphism and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2002;37(9):519-22.
11. Laifer SA, Stiller RJ, Siddiqui DS, Dunston-Boone G, Whethan JC. Ursodeoxycholic acid for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Med* 2001;10(2):131-5.
12. Zhang Y, Liu S, Wang X. Study on fetal hypoxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2000;35(10):600-2.
13. Angulo P. Use of ursodeoxycholic acid in patients with liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4(1):37-44.
14. Mazzella G, Rizzo N, Azzaroli F et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: Effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001;33(3):504-8.
15. Girardin MF. Hepatic complications of oral contraceptives. *Contracept Fertil Sex* 1984;12(1):13-6.
16. Grimaud JC, Bourliere M. Contraception and hepatogastroenterology. *Fertil Contracept Sex* 1989; 17(5):407-13.