

Tekralayıcı Gebelik Kolestazi: Olgu Sunumu

Recurrent Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Case Report

Hasniye ÇELİK ACIOĞLU,¹ Oluş API,² Abdülkadir TURGUT,³ Orhan ÜNAL¹

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

²Yeditepe Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

³Yakacık Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, İstanbul

Özet

Gebelik kolestazi gebelikle ilişkili en yaygın karaciğer hastalığıdır. Gebelik kolestazının anne açısından etkileri daha ılımlı iken, fetüs açısından erken doğum, fetal distress ve uterusu ani cenin ölümü gibi ciddi riskleri vardır. Günümüzde son veriler ursodeoksikolik asitin en etkin farmakolojik tedavi olduğunu göstermekle birlikte obstetrik yönetim halen tartışmalıdır. Bu olgu sunumunda, 24 yaşında tekrarlayıcı gebelik kolestazi tanısı konan hasta sunuldu. Ayrıca etyolojisi, obstetrik yönetim ve tedavisi güncel literatür eşliğinde tartışıldı.

Anahtar sözcükler: İntrahepatik gebelik kolestazi; kaşıntı; obstetrik yönetim.

Abstract

Intrahepatic cholestasis (IC) of pregnancy is the most common pregnancy-related liver disorder. Maternal effects of IC of pregnancy are mild; however, there is a clear association between IC of pregnancy and a higher frequency of fetal distress, preterm delivery, and sudden intrauterine fetal death. Recent data suggest that ursodeoxycholic acid is currently the most effective pharmacologic treatment, whereas obstetric management is still debated. We present a 24-year-old woman with the diagnosis of recurrent IC of pregnancy. We also discuss the etiology, obstetric management and treatment of this clinical entity in light of the current literature.

Key words: Intrahepatic cholestasis of pregnancy; pruritus; obstetric management.

Giriş

Gebelik kolestazi (GK) gebelikle ilişkili en yaygın karaciğer hastalığıdır. Gebelik esnasında safra asitlerinin safra kanalları içerisindeki akımının yavaşlaması veya durmasıyla kendini gösterir. Çoğunlukla üçüncü trimesterde görülmekle birlikte hastaların %10'unda birinci trimesterde, %25'inde ikinci trimesterde bulgu vermektedir.^[1] İnsidansı 1/600-1000 oranında olup,

özellikle fetal riskleri açısından büyük dikkat gerektirmektedir.

Etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Gebelik kolestazının patogenezi anlamaya yönelik güncel çalışmalar genetik ve hormonal faktörler üzerine odaklanmaktadır. Hepatobilyer transport proteinlerinde mutasyonların neden olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Bazı aile bireylerinde daha sık olması, aynı ki-

İletişim: Dr. Hasniye Çelik Acioğlu.
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Doğum Kliniği, Cevizli, Kartal, İstanbul
Tel: 0216 - 470 13 99

Başvuru tarihi: 17.04.2011
Kabul tarihi: 04.08.2011
e-posta: drhasniye@yahoo.com

şide daha sonraki gebeliklerinde de tekrarlayabilmesi bunu desteklemektedir.

Anne için minör risk mevcutken preterm doğum, mekonyum aspirasyonu, fetal distres, uterusu ani cenin ölümü riski artmıştır.^[2] Obstetrik yönetim preterm doğuma karşı uterusu ani cenin ölümü riskini içermektedir. Tedaviye devam edilirken, fetal risklerin artmış olması nedeniyle fetal iyilik halinin sık değerlendirilmesi gerekmektedir. Tedaviye devam edilirken, fetal risklerin artmış olması nedeniyle fetal iyilik halinin sık değerlendirilmesi gerekmektedir. Tedaviye devam edilirken, fetal risklerin artmış olması nedeniyle fetal iyilik halinin sık değerlendirilmesi gerekmektedir.

Uygulanan tedavi modaliteleri semptomatik iyileşme sağlamaktadır. Ursodeoksikolik asit en etkin farmakolojik tedavi olmakla birlikte fetal survi açısından aynı faydayı sağlayabileceğimiz bir tedavi şekli henüz mevcut değildir.

Tekrarlayan gebelik kolestazi nedeniyle her üç gebeliğinde de takip ve tedavi edilen, ancak ilk iki gebeliğinde uterusu cenin ölümü nedeniyle fetal kayıp yaşayan bir olgu nedeniyle gebelik kolestazının fetal ve maternal açıdan değerlendirilmesini, obstetrik yönetim ve risklerini, tedavisini tartışmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Ocak 2007'de 24 yaşında G2 P1 Y0, 25 haftalık gebeliği olan hasta kaşıntı şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Hastanın özgeçmişinde önceki gebeliğinde gebelik kolestazi nedeniyle takip ve tedavi edildiği ve 24. gebelik haftasında (GH) uterusu cenin ölümü nedeniyle vajinal doğum yaptığı öğrenildi. Yapılan obstetrik ultrasonografide (USG) 23 haftalık tekiz canlı gebelik tespit edildi. Yapılan incelemeler sonucu hepatit serolojisi negatif, alanin aminotransferaz (ALT): 60 U/L, aspartat aminotransferaz (AST): 102 U/L, gama glutamil transferaz (GGT): 7 U/L, total bilirubin: 3.8 mg/dl, direk bilirubin: 2.7 mg/dl saptandı. Hasta hastaneye yatırıldı. Yapılan tüm karın USG'sinde karaciğer, safra kesesi ve safra yollarına ait herhangi bir patoloji tespit edilmedi. Hastaya GK tanısı ile 500 mg/gün ursodeoksikolik asit başlandı. Hastanın şikayetlerinde belirgin şekilde gerileme olması üzerine haftalık takibe gelmek üzere tedavinin 10. gününde taburcu edildi. Takipleri sırasında laboratuvar sonuçlarında total ve direkt bilirubin değerlerinde düşüş gözlenirken, ALT, AST ve GGT değerleri benzer düzeylerde seyretti. 33. GH'deki kontrol USG'sinde fetal kardiyak aktivite gözlenmemesi üzerine uterusu cenin ölümü tanısıyla vajinal doğum gerçekleştirildi.

Aynı hasta 2009 yılında üçüncü gebeliğinde de kliniğimizde takip edildi. İlk gebeliği 24. GH'de fetal kayıpla sonuçlanan hastaya 14. GH'de profilaktik servikal serklaj uygulandı. 18. GH'den itibaren karaciğer enzimleri açısından takibe alındı. 24. GH'de yapılan laboratuvar incelemelerinde hepatit serolojisi (-), ALT: 38 U/L, AST: 26 U/L, total bilirubin: 1.5 mg/dl, alkalin fosfataz (ALP): 175 U/L, GGT: 13 U/L, laktat dehidrojenaz (LDH): 380 U/L, CRP (-) saptandı. Prt C ve prt S normal, anti-kardiyolipin IgG / IgM negatif, anti-mitokondrial antikor (AMA) / antinükleer antikor (ANA) / antidüz kas antikor (ASMA) negatif saptandı. Karaciğer enzimlerinde yükselme saptanması ve gebelik kolestazi öyküsü nedeniyle 24. GH'de 1000 mg/gün ursodeoksikolik asit başlandı. Hastanın şikayetleri tedavi ile geriledi. Hasta 28. GH'de su geliş şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Vajinal muayenede kolum kapalı, forme idi ve aktif su geliş izlendi. Yapılan obstetrik USG'de 28 haftalık tekiz gebelik mevcuttu, amnios mayii yeterliydi. Laboratuvar incelemelerinde ALT: 43 U/L, AST: 22 U/L, total bilirubin: 1.1 mg/dl, CRP (-) saptandı. Hastanın fizik muayenesinde patolojik bulguya rastlanmadı. Hasta gebelik kolestazi ve erken membran rüptürü tanılarıyla interne edilip antibiyoterapi başlandı ve takibe alındı. Ancak antibiyoterapinin ikinci gününde koryoamnionit bulgularının gelişmesi üzerine sezaryen doğum kararı alındı. APGAR'ları sırasıyla 3 ve 5 olan 1440 gr ağırlığında kız bebek doğurtuldu. Postoperatif dönemde ve lohusalıkta herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Doğum sonrası 2.5 ay süreyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi gören bebek şu anda iki yaşında ve sağlıklıdır.

Tartışma

Gebelik kolestazi insidansı bölgesel değişim göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 0.01, İskandinav ülkeleri dışındaki Avrupa ülkelerinde <%1 iken İskandinav ülkelerinde %1-1.5, Şili'de %15'lere kadar çıkmaktadır.^[3]

Etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Aile hikayesi ve doğum kontrol hapı kullanımında aynı kişide görülebilmesi genetik ve hormonal faktörleri düşündürmektedir. ABCB11, ABCB4 ve ATP8B1 genlerindeki mutasyonların GK gelişmesinde etkili olduğu saptanmıştır.^[4] Bu genler safra asitleri, fosfotidilkolin, aminofosfolipit transport proteinlerini kodlamaktadır. Genetik faktörler, bazı etnik gruplarda daha fazla görülmesini ve aynı aile bireylerinde ortaya çıkmasını açıklamaktadır. Wasmuth ve ark.^[5] tarafından İsveç'te 693

ciddi GK hastası (total safra asidi ≥ 40 $\mu\text{mol/L}$) üzerinde yapılan prospektif çalışmada ABCB4 gen varyasyonunu yaygın olarak saptanmıştır.

Gebelik kolestazı genellikle serum östrojen ve progesteron seviyelerinin pik yaptığı üçüncü trimesterde görülmektedir. Bununla ilişkili olarak hormon seviyelerinin daha yüksek seyrettiği çoğul gebeliklerde tekil gebeliklere göre daha sık görülmektedir.^[1]

İnkomplet nüks, mevsimsel varyasyonlar gibi bazı karakteristik özellikler göstermesi patogenezinde tam açıklanamamış bazı faktörler olduğunu düşündürmektedir. Reyes ve ark.^[6] GK'de artmış intestinal permeabilite saptamış ve sızıntılı bağırsağın bakteriyel endotoksin emilimini artırarak gebeliğe bağlı bu hastalığın patogenezinde katılabileceğini bildirmişlerdir.

Gebelik kolestazında serum ve üriner sülfatlı progesteron metabolitleri artarken, glikoronize metabolitlerin seviyeleri değişmemektedir. Erken doğum tehdidi nedeniyle mikronize progesteron kullanan hastaların %64'ünde GK geliştiği bildirilmiştir.^[7]

Transaminazlar genellikle normal sınırlarda seyrederek ancak 200-400 IU/L'ye ulaşabilir. Serum alkalin fosfataz seviyeleri genellikle 5-10 kat artarken bilirubin seviyeleri 5 mg/dl'ye yükselebilir. Safra asitleri 10-100 kat artabilir. Eğer serum safra asit seviyeleri 40 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde ise fetal komplikasyonlar için artmış risk söz konusudur. Ancak serum safra asit seviyesi ile maternal semptomların ciddiyeti arasında korelasyon yoktur.^[8]

Gebelik kolestazında en belirgin bulgu kaşıntıdır. Deride kaşıntılara bağlı olarak izler ve kabuklanmalar görülebilir. Daha az sıklıkla da olsa sarılık klinik tabloya eklenebilir.

Kaşıntı şikayeti laboratuvar olarak da benzer olan diğer gebeliklerle ilişkili karaciğer hastalıklarından (gebeliğin akut yağlı karaciğeri, HELLP sendromu, preeklampsi vs) ayırımında yol göstericidir.^[1] Sarılık şikayeti ile gelen hastalarda koledokolyazis tanısını ekarte edebilmek için karın USG'si endikedir. İktek olmamasının görülen kaşıntıda ayırıcı tanıda dermatolojik hastalıklar (egzema, gebeliğin pruritik hastalıkları, uyuz vs), alerjik reaksiyonlar, abdominal stria, diyabet ve diğer metabolik hastalıklar düşünülmelidir. Transaminaz seviyeleri yüksek ise akut viral hepatitler (A, B, C, D, E, EBV, CMV, HSV), koledokolyazis, toksik/otoimmun hepatit ayırıcı tanıda düşünülmelidir.^[1] Bazı has-

talarda altta yatan kronik karaciğer hastalığı GK olarak tanı alabilmektedir. Daha önceden asemptomatik seyreden hepatit-C veya diğer kronik karaciğer hastalıkları geç gebelik döneminde semptomatik kolestaza neden olabilmektedir. Bunun nedeni sinüzoidal veya kanaliküler safra asit taşıyıcılarının geç gebelik döneminde hormon ve sitokin bağımlı olarak ekspresyon ve fonksiyonlarındaki azalmadır.

Gebelik kolestazı ile ilişkili obstetrik komplikasyonlar maternal ve fetal olabilmektedir. Maternal komplikasyonlar iyi prognozlidir.^[8] Kaşıntı genellikle doğumdan birkaç gün sonra ortadan kalkmakta, serum safra asitleri ve diğer karaciğer testleri normale dönmektedir. Genellikle hepatik sekel görülmez. Eğer doğum sonrasında kaşıntı ve karaciğer testlerindeki anormallikler devam ederse alta yatan bir kronik karaciğer hastalığı (primer bilyer siroz, primer sklerozan kolanjit, kronik hepatit vs.) araştırılmalıdır. Ayrıca GK intra-partum ve post-partum kanama riskinde artışla ilişkilidir.

Fetüs açısından ise riskler daha ciddidir. Preterm doğum, intra-partum fetal distress, uterusu cenin ölümü en belirgin risklerdir. Uterusta cenin ölümünün nedeni bilinmemekle birlikte, safra asitlerinin miyokardiyum üzerine direkt toksik etkisiyle oluşan aritmi olabileceği bildirilmektedir.^[9] Uterusta ani cenin ölümü riski nedeniyle bazı yazarlar fetal akciğer maturasyonu sağlanınca gebeliğin sonlandırılmasını önermektedir. Sunduğumuz olgunun da ilk iki gebeliği 24. ve 33. haftalarda uterusu cenin ölümü ile sonuçlanmıştır. Bu noktada en sıkıntılı durum uterusu ani cenin ölümüne karşı preterm doğum riskidir ancak şu ana kadar ideal bir yöntem sunulamamıştır. Biz tedaviye cevap vermeyen ve ciddi olgularda akciğer maturasyonu sağlanmaz, diğer olgularda 37. haftada doğumun indüklenmesinin ani fetal kayıpları azaltacak bir yaklaşım olduğunu düşünmekteyiz.

Gebelik kolestazı nedeniyle kaybedilen fetüslere yapılan otopsi çalışmalarında plevra, perikard ve adrenal glandlarda peteşiyal tarzda kanama ile birlikte akut letal anoksi bulguları saptanmış, ancak kronik anoksi bulgularına rastlanmamıştır.^[10] Bu fetüslerde normal umbilikal arter Doppler bulguları ile birlikte gestasyonel yaşa göre normal doğum ağırlığı saptanması uterusu cenin ölümü primer nedeninin kronik plasental yetmezlik olmadığını düşündürmektedir. Safra asitleri plasental koryonik venlerde vazokonstriksiyonu indüklemekte ve miyometriyumun oksitosine du-

yarlılığını arttırmaktadır.^[11] İsviçre’de yapılan bir çalışmada fetal komplikasyonlar serum safra asit düzeyleri (≥ 40 $\mu\text{mol/L}$) ile ilişkili bulunmuştur.^[8] Bu çalışmada yazarlar serum safra asit düzeyleri < 40 $\mu\text{mol/L}$ saptanan hastaların yönetiminin ekspektan olabileceğini bildirmişler. Buna karşın tanı anında düşük serum safra asiti düzeylerine sahip bir GK olgusunda 39. haftada fetal ölüm bildirilmişlerdir.^[12] Buradaki önemli soru, açlık serum safra asiti düzeylerinin fetal sonuçları tahmin etmek için yeterli olup olmadığıdır. Bu eşik değerin doğrulanması için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tedavi hem anne hem de fetüse yönelik olmalıdır. Maternal açıdan kaşıntının giderilmesi, fetüs açısından sıkı monitörizasyon gereklidir. Günümüze kadar deksametazon, antihistaminikler, fenobarbutal, kolestiramin gibi farklı tedaviler yeterli kanıt olmaksızın uygulanmıştır.^[1] Kolestiramin (8-16 g/gün) GK’de yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle maternal bulgular üzerinde etkilidir, ancak fetüs üzerinde veya karaciğer fonksiyonları üzerinde etkili bulunmamıştır.^[13] Kolestiramin safra tuzlarını bağlar ve enterohepatik sirkülasyonu önler, ayrıca K vitamini eksikliğine yol açarak fetal intrakraniyal kanama riskini arttırmaktadır. Ursodeoksikolik asit GK’de uygun, umut verici tedavi olarak görünmektedir. Hidrofilik safra asidi olan ursodeoksikolik asit, serum safra asitleri ve karaciğer enzim değerlerini düzeltmede diğer tedavi modalitelerine belirgin üstünlük göstermektedir. Gebeler tarafından iyi tolere edilen bu ilacın, anne veya yenidoğan üzerinde bildirilen herhangi bir yan etkisi bulunmamaktadır.^[9,14]

Gebelik kolestazi nedeniyle gebeliğin ursodeoksikolik asit tedavisi uygulanan 26 gebe doğum sonrası ilk yıldan 12. yıla kadar takip edilmiş ve tümünün sağlıklı olduğu bildirilmiştir.^[14] Glutasyon peroksidaz prekürsörü S-adenozil metyoninin (SAM) etkinliği ise tartışmalıdır. Kırk altı hasta ile yapılan bir çalışmada ursodeoksikolik asitin SAM’ye göre serum safra asiti düzeylerini azaltmada ve diğer karaciğer fonksiyon testlerini düzeltmede daha etkili olduğu, ancak kaşıntı üzerine etkinliğinin eşit olduğu bildirilmiştir.^[15]

Gebelik kolestazi tanısı alan gebelerin riskli gebelik kategorisinde değerlendirilmesi uygun olabilir ve dikkatli fetal yönetim ve tedavi perinatal sonuçları iyileştirebilir. Sonraki gebeliklerde GK’nin tekrarlama riskinin %60-70 olduğunu bildiren çalışmalar vardır.^[16] Bu da genetik çalışmalara yoğunlaşılmasının GK’nin pa-

togenezinin anlaşılmasına yardımcı olacağını göstermektedir. Genetik risk profilinin belirlenebilmesi, artmış fetal riski gösteren serum safra asit düzeylerini aşmadan, hastaların tanı anında gruplandırılabilmelerini sağlayabilir. Gebelik kolestazi öyküsü olan hastalarda sonraki gebeliklerinde aynı sorunun tekrarlayabileceği hem doktor hem de hasta tarafından unutulmamalı, takipler bu bilgi ışığında yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000;33(6):1012-21.
2. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol* 2008;14(38):5781-8.
3. Riely CA, Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis* 2004;8(1):167-76.
4. Müllenbach R, Bennett A, Tetlow N, Patel N, Hamilton G, Cheng F, et al. ATP8B1 mutations in British cases with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2005;54(6):829-34.
5. Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H, Simon E, Bartz C, Rath W, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *Gut* 2007;56(2):265-70.
6. Reyes H, Zapata R, Hernández I, Gotteland M, Sandoval L, Jirón MI, et al. Is a leaky gut involved in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy? *Hepatology* 2006;43(4):715-22.
7. Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997;26(2):358-64.
8. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40(2):467-74.
9. Kreek MJ. Female sex steroids and cholestasis. *Semin Liver Dis*. 1987;7(1):8-23.
10. Fisk NM, Bye WB, Storey GN. Maternal features of obstetric cholestasis: 20 years experience at King George V Hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1988;28(3):172-6.
11. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(2):577-82.
12. Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, Marpeau L. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107(2 Pt 2):458-60.
13. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis*

- 1993;13(3):289-301.
14. Zapata R, Sandoval L, Palma J, Hernández I, Ribalta J, Reyes H, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int* 2005;25(3):548-54.
15. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I, Pezzullo JC, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004;111(1):17-21.
16. Samuels P, Cohen AW. Pregnancies complicated by liver disease and liver dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992;19(4):745-63.