



Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı: Olgu Serisi

Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Case Series

Burcu ARTUNC, Nagehan İKİZ

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Manisa

Özet

Gebeliğin intrahepatik kolestazı, gebeliğin ikinci yarısında vücutta yaygın kaşıntı ile ortaya çıkan bir karaciğer hastalığıdır. Gebeliğe bağlı en sık karaciğer patolojisidir. Patofizyolojisinde gebelikte artan östrojenin safra asitlerinin atılımını engellemesi rol oynar. Yaygın kaşıntı ve artmış serum safra asitleri ile karakterizedir. Maternal komplikasyonları nadirdir. Ancak spontan preterm eylem, mekonyumlu amniotik sıvı ve fetal distres, intrauterin ani fetal ölüm gibi ciddi perinatal komplikasyonlara neden olabilir. Bu nedenle gebe bir olguda yaygın kaşıntı tespit edildiğinde olası komplikasyonlar nedeni ile gebeliğin intrahepatik kolestazı mutlaka akılda tutulmalıdır. Bu çalışmada gebeliğe bağlı sekiz intrahepatik kolestazlı olgunun 10 bebeği (biri üçüz gebelik) perinatal sonuçları ile incelenerek güncel literatürler ışığında hastalığın etiyolojisi ve yönetiminin gözden geçirilmesi amaçlandı.

Anahtar sözcükler: Gebelik; intrahepatik kolestaz; neonatal sonuçlar.

Summary

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is a liver disease that manifests as common pruritus during the second half of pregnancy. ICP is the most common liver disease triggered by pregnancy. Increasing levels of estrogen play a key role in the pathophysiology of the disease by limiting the passage of serum bile acids. ICP is characterized by increased serum bile acids and pruritus. Maternal complications are rare. However, ICP may cause severe perinatal complications such as spontaneous preterm labor, meconium staining of the amniotic fluid, fetal distress and sudden in utero fetal death. Due to serious adverse outcomes, the possibility of ICP should be examined in pregnant women with pruritus. In the present study, we present 10 cases with ICP and briefly review the current literature regarding the etiology and clinical management of this condition.

Key words: Pregnancy; intrahepatic cholestasis; neonatal outcomes.

Giriş

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz, gebeliğin ikinci yarısında geç dönemlerde ortaya çıkan ve doğuma kadar devam eden yaygın kaşıntı ve kolestaz ile karakterize bir karaciğer hastalığıdır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre insidansı bölgesel farklılıklar göstermektedir. Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da insidansı %0.1 ile %1.5 arasında değişmektedir. Güney

Amerika'da ise Bolivya, Şile gibi ülkelerde insidansı %9.2 ile %15.6 arasında bildirilmektedir.^[1,2]

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz, preterm doğum, fetal distres, ani intrauterin fetal ölüm gibi ciddi obstetrik komplikasyonlara yol açabilmesi açısından önemlidir.^[3,4] Hatta bu olgularda fetal iyilik halinin belirlenmesi amacı ile yapılan fetal monitorizasyonun rolü halen tartışmalıdır, çünkü normal reaktif kardiyo-

İletişim: Dr. Burcu Artunc.
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları
ve Doğum Anabilim Dalı, Manisa
Tel: 0236 - 444 42 28

Başvuru tarihi: 23.05.2012
Kabul tarihi: 18.07.2012
Online baskı: 10.03.2015
e-posta: b_artunc@yahoo.com



tokografi sonrası 24 saat içinde ve normal antepartum testlerden sonraki saatler içinde fetal ölüm bildiren çalışmalar mevcuttur.^[5-7]

Fetal ölüm riskini azaltmak için yapılacak aktif müdahaleler ise iatrojenik preterm doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek oranlarını artıracaktır. Ayrıca terme yakın olgularda da akciğer maturasyonu sağlanmış olsa dahi beklenmedik RDS riskinde belirgin artış saptanmıştır.^[1]

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz fizyopatolojisinde safra asitlerinin plasental pasajında bir bozukluk olduğu düşünülmektedir ve maternal serum safra asitlerinin yüksekliğinin tespit edilmesi en uygun tanı yöntemi olarak benimsenmektedir.^[8,9] Ayrıca serum safra asitlerinin yüksekliği ile fetal komplikasyonların korele olduğu kabul edilmektedir.^[10]

Tedavide uygulanan yöntemler semptomlu iyileşme sağlamakta, patogeneze bir etkisi bulunmamaktadır. Steroid, antihistaminik ajanlar bir seçenek olmakla birlikte günümüzde en etkin ve yaygın kullanılan tedavi ursodeoksikolik asit uygulamasıdır. Ancak fetal iyilik haline etki edebilecek bir etken bulunmamaktadır. Erken haftalarda başlayan ve medikal tedaviye dirençli seçilmiş olgularda plazmaferez uygulanabilir.^[11]

Olgu Sunumu

Ocak 2011-Mayıs 2012 tarihleri arasında kliniğimize başvuran sekiz kolestazlı olgunun 10 bebeği (biri üçüz gebelik) çalışmaya dahil edildi. Gebeliğe bağlı kolestaz tanı kriterleri (i) gebeliğin ikinci veya üçüncü trimestrinde kolestaz ve kaşıntının olması, (ii) total safra asitlerinin (TSA) ≥ 11 $\mu\text{mol/L}$ olması, (iii) doğum sonrası semptom ve bulguların kendiliğinden iyileşmesi, (iv) kaşıntı ve sarılık yapan diğer etiyolojilerin dışlanmış olması olarak tanımlanmaktadır.^[12] Tüm olgular değerlendirilirken diğer karaciğer hastalıklarını ekarte etmek amacı ile viral hepatit seroloji taraması ve abdominal ultrasonografi yapıldı. Kronik karaciğer ya da cilt hastalığı, allerjik hastalıklar, semptomlu kolelitiazis, viral hepatit öyküsü sonrası karaciğer enzim yüksekliği, preeklampsi ya da gebeliğin akut yağlı karaciğeri olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Olgularımızın ortalama tanı alma zamanları üçüncü trimester içinde 30-34 gestasyonel haftalar arasındaydı. Sekiz kolestazlı gebenin beşi (%62.5) sezaryen ile doğum yaptı. Bir olgu üçüz erken doğum, iki olgu gestasyonel diyabet + fetal distress + mekonyumlu bebek,

bir olgu fetal distress ve bir olgu makat prezentasyon nedeni ile sezaryene alındı. Üç kolestazlı gebe olgu normal spontan doğum yaptı. Sekiz gebe olgunun üçü (%37.5) 37 hafta altında preterm eylem ile sonuçlandı. Hastaların en belirgin semptomu kaşıntı idi. Belirgin cilt lezyonu saptanmadı. Anormal karaciğer fonksiyon testleri olguların hepsinde mevcuttu. Ursodeoksikolik asit olguların yarısına verildi. Antenatal komplikasyonlar irdelendiğinde, sekiz kolestazlı olgunun ikisinde (%25) gestasyonel diyabet eşlik etmekteydi. Neonatal sonuçlar incelendiğinde, 10 yenidoğan olgunun ortalama doğum kilosu 2925 gr olarak tespit edildi. Ortalama apgar skoru birinci ve beşinci dakika için sırası ile 9/10 idi. Neonatal dönemde pnömoni, pulmoner hipertansiyon, pnömotoraks, nekrotizan enterokolit, mekonyum aspirasyonu, sepsis, polisitemi, hipotiroidi, neonatal konvülsiyon, menenjit, kronik akciğer hastalığı, prematür retinopatisi, doğuştan kalp hastalığı, intrakranial hemoraji, periventriküler lökomalazi, doğumsal anomali, metabolik hastalık gibi komplikasyonlara rastlanmadı.

Olguların doğum şekli, doğum haftası, doğum kilosu, apgar skorları, AST-ALT düzeyleri, antenatal komplikasyonlar ve ursodeoksikolik asit kullanımına ilişkin bilgiler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tartışma

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz, gebeliğin tekrarlayan sarılığı, kolestatik hepatosis ya da ikterus gravidarum olarak ta tanımlanır. Nedeni tam olarak aydınlatılmamış olsa da kuvvetli bir genetik yatkınlığın patolojide rol oynadığı ve bu nedenle sıklığının incelenen popülasyona göre değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Genel olarak insidansının 1000-10000 doğumda bir olduğu kabul edilir.^[12] Çoğul gebeliklerde daha sık izlenmektedir. Bu nedenle etiyolojide normalden daha fazla artan östrojen hormonunun sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda bir olgu (12.5%) kolestaz ile komplike üçüz gebelikti.

Ayrıca patogeneze sülfatlı progesteron metabolitlerinin azalmış sekresyonu rol oynayabilir.^[13] Hepatoselüler transport sistemini kontrol eden genlerdeki mutasyonlar da etiyolojide rol oynayan diğer faktörlerdir. Örneğin, progresif ailesel intrahepatik kolestaz tip 1-2 ve 3 olgularında sırası ile ATB8B1, ABCB11 VE ABCB4 genlerinde mutasyonlar saptanmıştır. Bu genlerdeki heterojen mutasyonlar gebelik kolestazı ile ilişkili olabilir.^[14] Benzer mekanizma ile safra asitlerinin pasajını

azaltan azathioprine gibi ilaçlar hastalığı ağırlaştırabilir. Sonuç olarak safra asitleri plazmada birikir. Ancak normal gebeliklerde de total safra asitlerinin 10-100 kat artabileceği unutulmamalıdır, dolayısıyla sadece safra asitlerinde artış olması tanı için yeterli değildir.^[13] Hatta safra asitleri henüz yükselmeye başlamadan dislipidemi tablosu ortaya çıkmış olabilir.^[15] İntrahepatik kolestazlı olguların lipid profilini inceleyen bir çalışmada normal gebeliklerle kıyaslandığında, kolestazlı olgularda total kolesterol düzeylerinin önemli derecede daha yüksek olduğu ve hatta LDL-kolesterolün ilk artan lipoprotein olduğu bildirilmiştir.^[15]

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz olgularında, belirgin cilt lezyonu olmaksızın meydana gelen yaygın kaşıntı en sık semptomdur. Cilt lezyonları kaşıntıya sekonder olarak oluşmaktadır. Olguların %20'de konjuge bilirubin retansiyonu sonucu total plazma seviyesi 4-5 mg/dl'yi aşmayacak şekilde hiperbilirubinemi ve

sarıklık görülebilir.^[13] Alkalın fosfataz düzeyleri genellikle artmıştır. Serum transaminazları, 250 U/L'yi geçmeyecek şekilde artmıştır. Benzer olarak, çalışmamızda olguların serum total bilirubin seviyesi 1.24-3.18 mg/dl arasında ve serum transaminaz düzeyleri 55-243 U/L arasında değişmekte idi. Olgularımızın hepsinde kaşıntıya sekonder oluşmuş abrazyon izleri mevcuttu, bunun dışında belirgin cilt lezyonu yoktu (Tablo 1).

Karaciğer biyopsi bulgularında hepatositlerde ve sentrilobüler bölgelerin kanallarında safra asit tıkaçları ile hafif kolestaz izlenir, ancak nekroz ya da enflamasyon eşlik etmez. Bu değişiklikler geri dönüşümlüdür, doğumdan sonra kaybolur, fakat sıklıkla sonraki doğumlarda tekrarlar. Önemli bir diğer nokta da, kolestaz yükü olan olgulara östrojen içeren kontraseptif ilaçlar verildiğinde hastalığın tekrarlama riskidir. Dolayısıyla, östrojen içeren ilaç verilecek bir hastada kolestaz yükü mutlaka sorgulanmalıdır.

Tablo 1. Olguların doğum şekli, doğum haftası, doğum kilosu, apgar skorları, AST/ALT düzeyleri, antenatal komplikasyonlar ve ursodeoksikolik asit (UDK) kullanımı bilgileri

Olgu sayısı	Doğum şekli	Doğum haftası	Doğum kilosu (gr)	1./5. Dk apgar skoru	UDK kullanımı	AST/ALT	Ante-natal komp
1	C/S	38 h 4 g	3100	8 / 10	-	62/55	-
2	C/S	34 h 2 g	1970	8 / 9	+	93/114	-
3	C/S	34 h 2 g	1980	10 / 10	+	93/114	-
4	C/S	34 h 2 g	2100	9 / 10	+	93/114	-
5	C/S	38 h 0 g	3240	10 / 10	+	58/89	-
6	C/S	36 h 1 g	3040	10 / 10	-	98/243	GDM
7	C/S	35 h 6 g	2560	9 / 10	-	109/91	GDM
8	NSD	38 h 1 g	3900	9 / 10	+	117/172	-
9	NSD	38 h 0 g	4000	10 / 10	-	176/39	-
10	NSD	38 h 6 g	3360	8 / 10	-	69/81	-

Tablo 2. Gebelikte geç başlangıçlı karaciğer hastalıklarında ayırıcı tanı^[13]

Hastalık	Bulgular	AST	Bilirubin	Kreatinin	Hct	plt	fib	DD	PZ	Hemoliz
Kolestaz	Kaşıntı, sarılık	N-200	1-5	N	N	N	N	N	N	-
Yağlı karaciğer	Bulantı, kusma, hipertansiyon, karaciğer yetersizliği	200-800	4-10	↑↑↑	↑↑↑	↓↓	↓↓↓	↑	↑↑	↑↑↑
Preeklampsi	Hipertansiyon, baş ağrısı, epigastrik ağrı	N-300	2-4	↑	↑	↓↓	N	↑	N	↑-↑↑
Hepatit	Sarıklık	>2000	5-20	N	↑	↓	N	N	↑	-

Ayırıcı tanıda gebelikte üçüncü trimesterde ortaya çıkabilecek diğer karaciğer hastalıkları düşünülmelidir (Tablo 2).^[13] Olgularda kaşıntı olması, karaciğer fonksiyon bozukluğu yapan gebeliğin akut yağlı karaciğeri, preeklampsi gibi patolojilerden kolestaz lehine ayırd edicidir. Sarılık bulgusu olan hastalarda kolelitiazisi ekarte etmek amacı ile abdominal ultrasonografi istenmelidir. Kaşıntıya bağlı olarak dermatolojik hastalıklar (allerjik reaksiyonlar, dermatit, uyuz-bit gibi enfeksiyöz hastalıklar, gebeliğin pruritik lezyonları) araştırılmalıdır.^[12]

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz olgularının %80'de bulgular üçüncü trimesterde 30 gestasyonel haftadan sonra ortaya çıkar.^[10] Yirmi beşinci gestasyonel haftadan önce olması çok nadirdir. Erken başlangıçlı olgular medikal tedaviye dirençli olabilir, böyle durumlarda plazmaferez gibi değişik tedaviler denebilir.^[11] Benzer olarak, bizim olgularımızda tanıdaki gebelik haftası üçüncü trimester içerisinde 30-34 hafta arasındaydı.

Intrahepatik kolestaz olgularında maternal prognoz iyidir, bazı çalışmalarda postpartum kanama riskinin artmış olduğuna dair bilgiler mevcuttur.^[10] Ancak bizim olgularımızda postpartum kanama kaydedilmedi. Benzer iyimser tablo fetal mortalite ve morbidite için söz konusu değildir. Preterm doğum, fetal distres, mekonyumlu amnion, akciğer maturasyonu gösterilmiş olgularda bile beklenmedik RDS, ani in utero fetal ölüm gibi komplikasyonlar bildirilmiştir.^[3-5,7,10] Bazı çalışmalarda preterm doğum oranı %44, fetal mortalite ise %11-20 olarak bildirilmiştir.^[10,16] Bizim çalışmamızda üç olgu 37 haftanın altında doğmuş olup preterm eylem oranı %37.5 olarak tespit edildi. Literatür ile uyumlu olarak preterm eylem oranı normal popülasyona göre daha yüksek tespit edildi. Fetal iyilik halini belirlemek için yapılan klasik antenatal takibin fetal morbidite ve mortaliteyi öngörüsünün zayıf olduğu bildirilmiştir.^[5-7] Günümüzde kabul edilen izlem modifiye biyofizik profili ile birlikte umbilikal arter Doppler incelemesi ve fetal büyümenin düzenli aralıklarla takip edilmesi şeklindedir.^[17] Bizim çalışmamızda da olgular bahsedilen şekilde takip edilmiş olup in utero fetal kaybımız olmadı.

Ancak bizim çalışmamızda dikkat çeken bir nokta kolestazlı olgularda gestasyonel diyabet birlikteliği olmuştur. Sekiz kolestazlı olgunun ikisinde (%25) gestasyonel diyabet eşlik etmekteydi. Ortalama 32 ve 34. gestasyonel haftada kolestaz tanısı alan bu iki olgu-

muzda gestasyonel diyabet saptadık. Kolestaz, karaciğerde ve iskelet kaslarında glikojen metabolizmasında değişiklikler yapmaktadır.^[18] Son yıllarda yapılan çalışmalarda da, gebelikte intrahepatik kolestazın aslında direk olarak fetal mortaliteye etkisi olmadığı ancak gestasyonel diyabet ya da preeklampsi riskinde artış göstererek dolaylı bir etki yaptığına dikkat çekmektedir.^[19] Olgularımızda preeklampsi birlikteliği ile ilgili bir bulgu saptamadık.

Gebelik kolestazının tedavisinde çeşitli topikal ve sistemik ajanlar kullanılmıştır. Kullanılan tedaviler daha çok maternal semptomların azaltılmasına yönelik olup fizyopatolojide bir iyileşme yaratmaz. Günümüzde en sık kullanılan ilaç ursodeoksikolik asittir. Hem safra asitlerinin seviyesini azaltır hem de plasentadan safra asitlerinin geçişini azaltarak amniotik sıvı ve kordon kanında safra asitlerinin seviyesini azaltmış olur.^[10] Buna rağmen ursodeoksikolik asit yaklaşık olarak olguların %60'da işe yaramaktadır.^[20]

Sonuç olarak, gebe bir olguda yaygın kaşıntı tespit edildiğinde olası komplikasyonlar nedeni ile gebeliğin intrahepatik kolestazı mutlaka akılda tutulmalıdır. Ayrıca gebeliğin intrahepatik kolestazı, karbonhidrat metabolizmasını bozarak gestasyonel diyabet riskinde artış göstererek fetal mortaliteye dolaylı bir etki yapıyor olabilir. Ancak bu konuda daha geniş çalışmaların incelendiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Zecca E, De Luca D, Barbato G, Marras M, Tiberi E, Romagnoli C. Predicting respiratory distress syndrome in neonates from mothers with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Early Hum Dev* 2008;84(5):337-41. [CrossRef](#)
2. Milkiewicz P, Elias E, Williamson C, Weaver J. Obstetric cholestasis. *BMJ* 2002;324(7330):123-4. [CrossRef](#)
3. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010;375(9714):594-605. [CrossRef](#)
4. Lee RH, Incerpi MH, Miller DA, Pathak B, Goodwin TM. Sudden fetal death in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;113(2 Pt 2):528-31. [CrossRef](#)
5. 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. [CrossRef](#)
6. Zimmermann P, Koskinen J, Vaalamo P, Ranta T. Doppler umbilical artery velocimetry in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis. *J Perinat Med*

- 1991;19(5):351-5. [CrossRef](#)
7. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, et al. İntrahepatik kolestazis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(3):890-5. [CrossRef](#)
 8. Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. İntrahepatik kolestazis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997;26(2):358-64. [CrossRef](#)
 9. Howard PJ, Murphy GM. Bile acid stress in the mother and baby unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(3):317-21. [CrossRef](#)
 10. Yıldırım G, Aslan H, Asan E. İntrahepatik kolestazda gebelik sonuçları. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 2007;4(4):250-3.
 11. Warren JE, Blaylock RC, Silver RM. Plasmapheresis for the treatment of intrahepatik kolestazis of pregnancy refractory to medical treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(6):2088-9. [CrossRef](#)
 12. Kurt A, Ecevit A, Kısa B, Anuk D. İntrahepatik kolestazlı gebelerin neonatal sonuçları. *Perinatoloji Dergisi* 2011;19(1):10-4.
 13. William's obstetric. Chapter 50: Diseases of liver, pancreas, gall bladder. 2008.
 14. van der Woerd WL, van Mil SW, Stapelbroek JM, Klomp LW, van de Graaf SF, Houwen RH. Familial kolestazis: progressive familial intrahepatik kolestazis, benign recurrent intrahepatik kolestazis and intrahepatik kolestazis of pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24(5):541-53. [CrossRef](#)
 15. Dann AT, Kenyon AP, Wierzbicki AS, Seed PT, Shennan AH, Tribe RM. Plasma lipid profiles of women with intrahepatik kolestazis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):106-14. [CrossRef](#)
 16. Arrese M, Reyes H. İntrahepatik kolestazis of pregnancy: a past and present riddle. *Ann Hepatol* 2006;5(3):202-5.
 17. Saleh MM, Abdo KR. Consensus on the management of obstetric kolestazis: National UK survey. *BJOG* 2007;114(1):99-103. [CrossRef](#)
 18. Lang C, Schäfer M, Varga L, Zimmermann A, Krähenbühl S, Krähenbühl L. Hepatic and skeletal muscle glycogen metabolism in rats with short-term kolestazis. *J Hepatol* 2002;36(1):22-9. [CrossRef](#)
 19. Marschall HU, Wikstrom SE, Ludvigsson JF. İntrahepatik kolestazis of pregnancy is not associated with intrauterine fetal death but with gestational diabetes and preeclampsia. *Journal of Hepatology* 2012;56:225-388.
 20. Reyes H, Simon FR. İntrahepatik kolestazis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis* 1993;13(3):289-301. [CrossRef](#)