

İNTRAHEPATİK KOLESTAZDA GEBELİK SONUÇLARI

Gökhan YILDIRIM, Halil ASLAN, Emel ASAR, Ali GEDİKBAŞI, Kemal GÜNGÖRDÜK,
Işıl ŞAFAK, Yavuz CEYLAN

İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Kliniği

ÖZET

Amaç: Perinatoloji servisimizde, obstetrik kolestaz tanısı konulan hastaların yönetimini ve gebelik sonuçlarını değerlendirmek.

Materyal ve Metod: Ocak 2002 ile Aralık 2006 yılları arasında, hastanemizde doğum yapan obstetrik kolestaz tanılı kırk hasta analiz edildi.

Bulgular: Ortalama yaşları 29.72 ± 6.42 olan kırk hasta, 51 bebek doğurdu. Obstetrik kolestazın ortalama tanı haftası 32.35 ± 3.78 hafta olarak bulundu. Gebelerin %60'ı sezaryen ile doğum yaptı. Bu oranın sadece sekizi (% 33.3) fetal distres endikasyonu ile idi. On hasta (%25) otuz yedinci gebelik haftasından önce doğum yaptı. Amniyotik sıvıda mekonyum % 17.6 oranında tespit edildi. Yeni doğan ünitesine kabul oranı %11.7 oranında bulundu. Perinatal mortalite oranı %3.9 idi.

Sonuç: Obstetrik kolestaz tanısı, klinik bulgulara ve laboratuvar incelemeleri sonucunda konur. Antenatal dönemde, fetal ve maternal izlem gerekmektedir.

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, 2007; Cilt: 4 Sayı: 4 Sayfa: 250- 3

Anahtar kelimeler: obstetrik kolestaz, perinatal mortalite

SUMMARY

Pregnancy Outcome With Intrahepatic Cholestasis

Objective: To evaluate the management and outcome of obstetric cholestasis in our perinatology unit.

Materials and Methods: We analyzed forty pregnant patients complicated by cholestasis who gave birth at our hospital from January 2003 to December 2006.

Results: Forty women of mean age 29.72 ± 6.42 years delivered 51 newborns. The median gestation at diagnosis of obstetric cholestasis was 32.35 ± 3.78 weeks. Twenty-four women required caesarean section (%60); only eight (%33.3) were for fetal distress. Ten women (%25) delivered before 37 weeks. Incidence of meconium stained liquor in labour was % 17.6. 11.7% of babies were admitted to the neonatal unit mainly due to prematurity. Perinatal mortality rate was found % 3.9.

Conclusions: Clinical features and laboratory investigations are essential for the diagnosis of obstetric cholestasis. There is a need for antenatal fetal and maternal monitoring.

Journal of Turkish Obstetric and Gynecology Society, 2007; Vol: 4 Issue: 4 Pages: 250- 3

Key words: obstetric cholestasis, perinatal mortality

GİRİŞ

İntrahepatik kolestaz gebeliğe özgü en sık görülen karaciğer hastalığıdır⁽¹⁾. Hastalık genellikle 3. trimesterde ortaya çıkar, yaygın kaşıntı ve orta derecede sarılık ile beraberdir. Kaşıntı genellikle 30'uncu gebelik haftasından sonra başlar, terme kadar gittikçe ağırlaşır ve doğumdan sonraki birkaç gün içerisinde şiddeti azalır ve tam iyileşme ile sonlanır⁽²⁾. Sıklığı coğrafik bölgeler arasında değişkenlik göstermekte ve en sık Şili ile İskandinav ülkelerinden bildirilmektedir⁽³⁾. Etiyolojisi bilinmemekle beraber patogenezinde genetik olarak östrojene aşırı duyarlılık ve otozomal geçiş suçlanmaktadır⁽⁴⁾.

Maternal prognozun iyi olmasına rağmen gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz olguları preterm doğum (%19-60), anormal intrapartum fetal kalp hızı anormallikleri, amniyotik sıvıda mekonyum varlığı (%27) ve intrapartum fetal ölüm (%1-7) ile beraber olabilir⁽⁵⁾. Fetal komplikasyonların fizyopatolojisi iyi anlaşılammıştır; ancak serum safra asitlerinin seviyelerindeki artış ile ilişkilendirilmiştir⁽⁵⁾.

Tedavide deksametazon ve urseodeoksikolik asit gibi bir çok tedavi yöntemleri ileri sürülmüş; ancak ideal bir tedavi yöntemi ortaya koyulamamıştır^(6,7).

İntrahepatik kolestaz olgularında ideal bir fetal izlem protokolü oluşturulamamıştır. Kolestaza bağlı fetal komplikasyonlar, geleneksel nonstress test (NST) ve ultrasonografi ile öngörüleemeyen bir olaydır⁽⁸⁾. Çalışmamızda kliniğimizde gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz tanısı alan olguların perinatal sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM

Ocak 2002-Aralık 2005 tarihleri arasında kliniğimizde gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz tanısı alan 40 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. İntrahepatik kolestaz tanısı için gerekli kriterler;

- Kaşıntı nedeni olabilecek herhangi bir dermatolojik durum yokluğu
- Kolestatik patern gösteren karaciğer testleri ALT (Alanin Transaminaz ve AST (Aspartat Transaminaz) >40 U/L
- Viral hepatit bulgularının olmamamsı (negatif HbSAg, anti-HBc ve anti-HAV)
- Ultrasonografik olarak safra kesesi ve karaciğer patolojisi olmaması.

Preeklampsi ile ayırıcı tanı proteinüri yokluğu ve

hipertansiyon olmaması ile yapıldı.

İntrahepatik kolestaz tanısı olan olgular, haftalık NST, dört kadran amniotik sıvı indeksi (AFI) ve karaciğer testleri ile izlendi. İzlem sırasında, anormal NST bulguları olan olgular, AFI<5cm ölçülen olgular veya karaciğer enzimlerinde normalden 10 kat artış tespit edilen olgular hastaneye yatırıldı. Hastaneye yatan olgular, günlük NST, haftada iki kez AFI ve karaciğer fonksiyon testleri ile değerlendirildi. NST' in şüpheli olduğu olgularda biyofizik profil uygulandı. 25-34. gebelik haftasındaki tüm olgulara akciğer matürasyonu için iki doz intramusküler steroid uygulandı. Tedavide olgulara kaşıntı semptomlarını rahatlatmak için antihistaminik ve urseodeoksikolik asit verildi. İzlem sırasında NST' de variabilite kaybı, karaciğer enzimlerinde normalden 10 kat artış durumunda gestasyonel yaştan bağımsız olarak doğum eylemi başlatıldı.

İntrahepatik kolestaz olguları preterm doğum, doğumda fetal distres, perinatal mortalite (intrauterin fetal ölüm + neonatal ölüm<7) ve yenidoğan komplikasyonları yönünden değerlendirildi. İstatistiksel analizler için MedCalc 9.3 programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma süresince perinatoloji kliniği elektronik arşivinde kayıtlı toplam 8702 olgu arasında 40 olgu gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz tanısı aldı. Bu olguların %22.5'i (n=9) çoğul ve %77.5'i (n=31) tekil gebelikti. Çoğul gebelik olgularının 7'si ikiz ve 2 tanesi üçüz gebelik olarak bulundu. Olguların tanıda ortalama gebelik haftası 32.35±3.78 olarak %95 Güven Aralığı (GA) 31.13-33.58 bulundu. Tablo I' de olguların demografik dağılımı gösterilmiştir.

Tablo I: Olguların demografik özellikleri

	Ortalama / n(%)	%95 güven aralığı
Yaş	29.72±6.42	27.67-31.78
Gravida	1.92±1.16	1.55-2.29
Parite	0.55±0.74	0.31-0.79
Tanıda gebelik haftası	32.35±3.78	31.13-33.58
Çoğul gebelik	9 (%22.5)	

Tanı sonrası en yüksek ALT ve AST değerleri sırası ile ortalama 239.10±227.83IU/L olarak (%95GA 165.24 - 312.95) ve 154.46±145.17 IU/l olarak (%95 GA 107.40 - 201.52) tespit edildi. En yüksek bilirubin düzeyi ise 1.38±1.17 mg/dL olarak (%95 GA 0.93-1.84) bulundu. Preterm doğum oranı (doğumda gebelik haftası<37) 10/51 (%19.6) ve doğumda gebelik haftası 35.82±2.25 (%95 GA

35.08 – 36.55) olarak bulundu. Olguların %60'ı (n=24) sezaryen, %40'ı (n=16) vaginal yoldan doğum yapmıştı. En sık sezaryen endikasyonu %33.3 (n=8) oranında fetal distres idi. Olguların %17.6'sında (n=9) Amnion mayisinde mekonyum pasaj izlendi. Yeni doğanların 5.dakika Apgar skorları 7.12±0.89 %95 GA 6.83-7.41 ve 5. dakika Apgar skoru 7'den küçük olan olguların oranı %23.5 (n=12) olarak bulundu. Yenidoğan ünitesine olguların %11.7'si (n=6) kabul edildi. İki olguda perinatal dönemde mortalite meydana gelmişti. Bu olguların biri postpartum 2. günde idiopatik primer pulmoner hipertansiyon, diğeri ise üçüz gebelik olgularından birinde meydana gelen intrauterin fetal ölüm nedeni ile kaybedilmişti. Tablo II' de yenidoğan sonuçları bulunmaktadır.

Tablo II: İntrahepatik kolestaz tanısı alan olguların yenidoğan sonuçları

	n(%) / Ortalama (%95 GA)
Doğumda gebelik haftası	35.82±2.25 (35.08-36.55)
Preterm doğum (<37.gebelik haftası)	10 (%19.6)
Doğum ağırlığı	2662.40±728.19 (2429.51-2895.28)
Mekonyum pasajı	9 (%17.6)
5.dakika Apgar skoru<7	12 (%23.5)
Yenidoğan ünitesine kabul	6 (%11.7)
Perinatal mortalite	2 (%3.9)

TARTIŞMA

Gebeliğe bağlı kolestaz aynı zamanda gebeliğin tekrarlayan sarılığı, kolestatik hepatosis veya ikterus gravidarum olarak da adlandırılır. Sıklığı 1000-10000 doğumda 1 olarak bildirilmektedir⁽³⁾. İntrahepatik kolestazın nedeni bilinmemektedir; ancak gelişiminde östrojen hormonunun önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür⁽⁴⁾. Yalnızca gebelikte meydana gelir ve doğumdan sonra hızla düzeler, ayrıca ikiz gebelikler gibi östrojen seviyelerinin çok yüksek olduğu gebeliklerde sıklığı artmaktadır⁽⁹⁾. Belirgin cilt lezyonu olmadan meydana gelen kaşıntı en sık semptomudur. Olguların %20'sinde orta derecede sarılık izlenir⁽¹⁰⁾. Obstetrik kolestaz nadiren 25'inci gebelik haftasından önce görülür; olguların yaklaşık %80'ninde bulgu ve semptomlar 30'uncu gebelik haftasından sonra ortaya çıkar⁽¹⁰⁾. Çalışmamızda, perinatoloji kliniğinde takip edilen olgular arasında sıklığını (%0.45) ve tanıdaki gebelik haftasını literatürle uyumlu olarak 32.35±3.78 bulduk. Olguların %22.5'i çoğul gebelik idi.

İntrahepatik kolestazın laboratuvar tanısında en spesifik kanıt serum safra asitlerinde normalin 100 katına varan artışların olmasıdır⁽⁹⁾. Olguların %20-60'ında serum

transferazlarda 2-10 katı arasında artışlar görülür; ancak alkalin fosfataz düzeylerindeki yükselmeler deşikendir⁽⁹⁾. Gama-glutamil transpeptidaz ve 5- Nükleotidaz gibi kolestaz olgularında duyarlı olan belirteçler ise gebeliğe özgü intrahepatik kolestaz olgularında artış göstermezler⁽⁹⁾. Serum total ve direkt bilirubin seviyelerine hafif veya orta derecelerde artışlar izlenir ve 10mg/dL üzerinde artış beklenmez⁽¹⁰⁾. Olgu serimizde laboratuvar koşulları nedeni ile serum safra asitlerine bakılmadı; ancak transaminaz seviyelerinde 4-6 kat gibi bir artış vardı. Serum total bilirubin seviyesi ise 1.38±1.17 mg/dL olarak bulundu. İntrahepatik kolestaz olgularında uzun dönemde maternal prognoz iyidir; ancak gebelik süresince morbidite deşiklen olabilir. Gece ağırlaşan kaşıntı nedeniyle ağır yorgunluk meydana gelebilir. Kolestaz, yağda çözünen vitaminlerin emilinde bozulmaya neden olabilir⁽⁹⁾. İntrahepatik kolestaz olgularında postpartum hemoraji insidansında artış bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Olgu serimizde kolestaza bağlı maternal komplikasyona tespit edilmedi.

Preterm doğum, fetal distres ve perinatal mortalite riski intrahepatik kolestaz olgularında artmaktadır^(6,8,12,13). Bazı serilerde preterm doğum oranları %44, fetal mortalite ise %11-20 olarak bildirilmiştir⁽¹²⁾.

İntrahepatik kolestazda, fetal mortalite ve morbiditenin etiyojisi tam olarak anlaşılammıştır; ancak bu durumu serum safra asitlerinin toksik etkisine bağlayan görüşler mevcuttur⁽¹⁴⁾. Trofoblastlar da meydana gelen deşiklikler ve villöz ödemin intervillöz alandaki kan akımını azaltarak plasentanın fonksiyonunu bozduğu ileri sürülmüştür⁽¹⁵⁾. Rioseco ve ark.⁽¹⁶⁾ intrahepatik kolestaz olgularında preterm doğum insidansında 3 ve amnion mayisinde mekonyum varlığında ise 2 kat artış olduğunu göstermişlerdir. Alsulyman ve ark.⁽⁸⁾ kolestaz olgularında mekonyum pasajını ve mekonyum aspirasyonuna bağlı yeni doğan yoğun bakım ihtiyacını kontrol grubuna göre daha sık olarak bulmuşlardır. Kötü perinatal sonuçları belirlemede farklı izlem yöntemleri kullanılmış ve geleneksel antepartum yöntemlerin perinatal mortalitenin öngörüsünün belirlenmesinin güç olduğu belirtilmiştir. Literatürde, kabul edilen fetal izlem yönteminin kardiotokografi, amniotik sıvı volümü, umbilikal arter Doppler velosimetrisi ve düzenli olarak fetal büyümenin değerlendirilmesidir⁽¹⁷⁾. Çalışmamızda, preterm doğum oranı %25, fetal distres nedeni ile sezaryen oranı %33.3 ve amnion sıvısında mekonyum pasajı oranının %17.6 bulundu. Yeni doğan yoğun bakım ihtiyacı olguların %11.7'sinde gerekti ve mekonyum aspirasyonu sendromuna rastlanmadı. İki olguda meydana gelen fetal

mortalite nedeni olarak intrahepatik kolestaz düşünülmedi. İntrahepatik kolestaz olgularında tedavinin amacı maternal semptomları ve serum safra asitlerinin seviyesini azaltarak kötü fetal ve obstetrik sonuçları azaltmaktır. Maternal semptomları düzeltmede en sık kullanılan ilaç ursodeoksikolik asit⁽¹⁷⁾. Ursodeoksikolik asit serum safra asitlerinin seviyesini ve plasentadan safra asitlerinin geçişini azaltır böylece amniotik sıvı ve kordon kanında safra asitlerinin seviyesi azalmış olur^(17,18). Bazı çalışmalarda perinatal sonuçları düzelttiği ileri sürülmüştür⁽¹⁹⁾. İntrahepatik kolestaz olgularında maternal semptomları düzeltmede kullanılan diğer ajanlar kolestiramin ve steroidlerdir. Kolestiramin maternal morbiditeyi düzelterebilir, ancak fetal sonuçlara etkisi gösterilememiştir⁽²⁰⁾. Steroid kullanımı ALT seviyelerini azaltmadığı, maternal semptomları düzeltmediği ve ursodeoksikolik asit ile karşılaştırıldığında safra asitleri ve bilirubin seviyelerini azaltmada daha etkisiz olduğu gösterilmiştir⁽²¹⁾.

SONUÇ

İntrahepatik kolestaz gebeliğin 2-3. trimesterinde ortaya çıkan kaşıntı ve safra asitlerinde artışla karakterize bir hastalıktır. Antenatal fetal ve maternal izleme gereksinim vardır. Önerilen fetal izlem yöntemi kardiyotokografi, umbilikal arter Doppler velosimetrisi, amniotik sıvı volümü ve fetal büyümenin ultrasonografi ile değerlendirilmesidir. Maternal semptomlar düzeltmede ursodeoksikolik asit kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Schorr-Lesnick B, Lebovics E, Dworkin B, Rosenthal WS. Liver diseases unique to pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 659- 70.
2. Svenborg A. A study of recurrent Jaundice in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1954; 33: 434- 44.
3. Reyes H, Simon F. Intrahepatik cholestasis of pregnancy: An estrogen-related disease. *Semin Liver Dis* 1993; 33: 434- 44.
4. Holzbach RT, Sivak DA, Braun WE. Familial recurrent intrahepatik cholestasis of pregnancy. A genetic study providing evidence for transmission of a sex-limited, dominant trait. *Gastroenterology* 1983; 85: 175- 9.
5. Roncaglia N, Locatelli A, Areghini A, Assi F, Camerini I, Pezzullo JC, et al. A randomised controlled trail of ursodeoxycholic acid

and S-adenosyl-1-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004; 111: 17- 21.

6. Hirvioja ML, Tuimala R, Vuori J. The treatment of intrahepatik cholestasis of pregnancy by dexamethasone. *BJOG* 1992; 99: 109- 111.
7. Davres MH, da Silva RC, Jones SR, Weaver JB, Elias E. fetal mortality associated with cholestasis of pregnancy and the potential benefit of therapy with ursodeoxycholic acid. *Gut* 1995; 37: 580- 4.
8. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatik cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 957- 60.
9. Davidson KM. Intrahepatik cholestasis of pregnancy. *Seminars in Perinatology* 1998; 22: 104- 11.
10. Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastro Clin North Am* 1992; 21: 905- 21.
11. Shaw D, Frohlik J, Wittmann BAK, Willms MI. A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 621- 5.
12. Arrese M, Reyes H. Intrahepatik cholestasis of pregnancy: A past and present riddle. *Annals of Hepatology* 2006; 5: 202- 5.
13. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, Storey B. Fetal complications of obstetrics cholestasis. *BMJ* 1976; 1: 870- 2.
14. Monte MJ, Morales AI, Arevalo M, et al. Reversible impairment of neonatal hepatobiliary function by maternal cholestasis. *Hepatology* 1996; 23: 1208- 17.
15. Costaya A, Leontic E, Rosenberg H, et al. Morphological study of placental terminal villi in intrahepatik cholestasis of pregnancy: Histochemical, light, and electron microscopy. *Placenta* 1980; 1: 361- 8.
16. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, et al. Intrahepatik cholestasis of pregnancy: A retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 890- 5.
17. Saleh M, Abdo K. Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey. *BJOG* 2007; 114: 99- 103.
18. Mazella G, Nicola R, Franceso A, Patrizia S, Luciano B, Anna M, et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy; effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001; 33: 504- 8.
19. Davies MH, da Silva RC, Jones SR, Weaver JB, Elias E. Fetal mortality associated with cholestasis of pregnancy and the potential benefit of therapy with ursodeoxycholic acid. *Gut* 1995; 37: 580- 4.
20. Jenkins JK, Boothby LA. Treatment of itching associated with intrahepatik cholestasis of pregnancy. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1462 - 5.
21. Glantz A, Marschall HU, Lammer F, Mattsson LA. Intrahepatik cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic