

Gebeliğin Kolestatik Hastalığında Maternal ve Perinatal Sonuçlar

Turhan Aran, Mehmet Armağan Osmanağaoğlu, Recep Erin, Hasan Bozkaya

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Trabzon,

ÖZET:

Amaç: Gebeliğin kolestatik hastalığında maternal ve perinatal sonuçları araştırmak

Materyal- Metot: kolestatik hastalığında maternal ve perinatal sonuçları araştırmak
Materyal- Metot: 2008–2011 yılları arasında gebeliğin kolestatik hastalığı tanısı ile kliniğimizde yatırılarak takip edilen hastalar üzerinde retrospektif olarak uygulandı. Serum safra asitleri ≥ 15 micromol/L veya kaşıntı şikâyeti ile birlikte serum transaminaz değerlerinde yükseklik varlığı gebeliğin kolestatik hastalığı tanı kriterleri olarak belirlendi. Erken doğum, fetal büyüme kısıtlılığı, preeklampsi, intrauterin fetal ölüm varlığı, maternal ve neonatal sonuçlar kayıtlı edildi

Bulgular: Toplam 24 hasta değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 26.4 ± 5.8 , kilosu 78.6 ± 12.1 ve vücut kitle indeksi 30.1 ± 5.7 idi. Doğumun gerçekleştiği andaki gebelik süresi ortalama $263,4 \pm 9.9$ gün idi. Serum safra asidi ortalaması ise 112.7 ± 87.1 mikromol/L idi. İki olguda (%8.3) fetal büyüme kısıtlılığı ve 3 olguda (%12.5) preeklampsi altı olguda (%25) erken doğum gelişmişti. Hiçbir hastada sarılık yoktu. Ortalama yenidoğan ağırlığı ve 5. dakika APGAR skoru sırası ile 2975 ± 454 gram ve 9.7 ± 0.5 idi. Bir hasta postpartum dönemde karaciğer yetmezliği nedeni ile kaybedildi.

Sonuçlar: Gebelik kolestazi tanısı koymadan önce benzer klinik tablo oluşturabilecek hastalıkların ayırıcı tanısı dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Gebelik kolestazi, perinatal sonuçlar, anne ölümü

İletişim Bilgileri

İlgili Doktor :

Yazışma Adresi: KTÜ Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 61080 TRABZON, TÜRKİYE

Tel : +90 (462) 377 58 89

E-mail : turhanaran@gmail.com

ABSTRACT :

Maternal and Perinatal Outcomes In Cases of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy

Objective: to investigate maternal and perinatal outcomes in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy

Material and methods: This study was conducted between 2008 and 2011 on patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. The study was designed in retrospective manner. All data were collected from hospital records. Total serum bile acid ≥ 15 micromol/L or pruritus with increased serum transaminase levels were accepted as diagnostic criteria for intrahepatic cholestasis of pregnancy. The rate of preterm birth, fetal growth restriction and intrauterine fetal demise were the main outcomes. Maternal and neonatal records were also noted

Results: A total of 24 patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy were enrolled the study. The mean patients' age and weight and BMI were 26.4 ± 5.8 and 78.6 ± 12.1 and 30.1 ± 5.7 respectively. The mean serum total bile acid level was 112.7 ± 87.1 mikromol/L. The mean gestational time was 263.4 ± 9.9 at time of labor. The mean neonatal birthweight and the five-minute APGAR score 2975 ± 454 g. And 9.7 ± 0.5 respectively. Cesarean delivery rate was 25%. The rate of fetal growth restriction, preeclampsia and preterm birth were 8.3%, 12.5% and 25%. A patient was died due to postpartum hepatic failure.

Conclusion: A physician should consider other clinical pathologies that can cause maternal death before the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy

Keywords: Cholestasis of pregnancy, perinatal outcomes, maternal death

GİRİŞ:

Gebeliğin kolestatik hastalığı gebelikle ilişkili en sık görülen karaciğer hastalığı olup pruritus gravidarum olarak da adlandırılmaktadır. Herpes gestasyonalis ve

gebeliğin polimorfik erüpsiyonu ile birlikte gebeliğe özgü dermatozları oluşturur.[1] Ülkemizde insidansı %0.86 olarak bildirilmektedir.[2]

Gebeliğin kolestatik hastalığı mekonyumlu amniyotik sıvı, erken doğum, intrauterine

fetal ölüm ve yenidoğan respiratuvar distress sendromu gibi artmış perinatal mortalite ve morbidite ile birlikte dir.[3, 4] Serum transaminazlarda yükselmeye neden olan preeklampsi, HELLP sendromu, gebeliğin akut yağlı karaciğeri ve hepatitler gibi hastalıklarla ayırıcı tanı yapılmalıdır. Doğum sonrası spontan olarak hastalık kliniğinin gerilemesi nedeni ile çalışmalar daha çok fetal sonuçlar üzerine odaklanmıştır. Fetal ölümün ani olması nedeniyle antepartum testlerin kullanımını perinatal mortaliteyi azaltmada çok etkili değildir.[5] Optimal doğum zamanı tartışılmalı olsa fetal komplikasyonları önlemek en iyi yaklaşımın erken doğurtma olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada kliniğimizde gebeliğin kolestatik hastalığı tanısı ile tedavi edilen hastaların sonuçlarını retrospektif olarak araştırmayı amaçladık.

MATERYAL-METOD:

Çalışma 2008–2011 yıllarında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde gebeliğin kolestatik hastalığı tanısı ile tedavi edilen hastalar üzerinde retrospektif olarak uygulandı. Veriler dosya taraması ile elde edildi. Gebeliğin kolestatik hastalığı tanı kriterleri; a) Serum safra asitleri ≥ 15 micromol/L veya b) Kaşıntı şikâyeti ile birlikte serum transaminaz değerlerinde yükseklik olarak belirlendi. Dış merkezden gebeliğin kolestatik hastalığı şüphesi ile sevk edilen ancak tetkikler sonrasında preeklampsi ön tanısı ile yatırılan hastalar, dermatoloji konsültasyonu sonucu diğer dermatozların ekarte edilemediği hastalar, viral hepatit saptanan hastalar veya batin ultrasonografisinde safra yolu patolojisi saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların obstetrik öyküleri, serum safra asidi, serum transaminaz düzeyleri, gebelik komplikasyonları ve doğum sonuçları kayıt edildi. Doğumun 37. gebelik haftasının tamamlanmasından önce olması erken doğum varlığı, doğum ağırlığının gebelik haftasına ve cinsiyete göre onuncu persentilin altında olması ise fetal büyüme kısıtlılığı varlığı olarak kabul edildi. En az iki kez ve altı saat arayla ölçülen sitolitik ve diastolik kan basıncının sırası ile 140 ve 90mmHg ‘dan daha yüksek oluşu ile birlikte 24 saatlik id-

rarda 300 miligramdan daha fazla proteinüri varlığı preeklampsi olarak kabul edildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotlar kullanıldı. İstatistiki analiz için SPSS 11.5 (SPSS; SPSS Inc., Chicago, IL) yazılımı kullanıldı.

BULGULAR:

Çalışma kriterlerine uygun toplam 24 hasta değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 26.4 ± 5.8 , kilosu 78.6 ± 12.1 ve vücut kitle indeksi 30.1 ± 5.7 idi. Gravida ve parite için medyan değerler sırası ile 2 ve 1 idi. Doğumun gerçekleştiği andaki gebelik süresi ortalama $263,4 \pm 9.9$ gün idi. Çalışma popülasyonuna ait tanımlayıcı veriler tablo 1’ de gösterilmiştir.

Tablo1: Çalışma popülasyonuna ait tanımlayıcı veriler (n=24)

Yaş	26.4±5.8
Kilo	78.6±12.1
VKİ, kg/m ²	30.1±5.7
Gravida	2(1-9)
Parite	1(0-4)
Gebelik süresi, gün	263,4±9.9
Doğum ağırlığı, g.	2975±454
Eşilik eden komplikasyonlar	
Erken doğum, n	6 (25%)
Preeklampsi, n	3(12.5%)
Fetal büyüme kısıtlılığı, n	2 (8.3%)
Doğum şekli	
Sezaryen	6(25%)
Vajinal	18(75%)
Neonatal seks	
Male	11 (45.8%)
Female	13 (54.2%)
5.dakika APGAR skoru	9.7±0.5
Serum AST, IU/L	160.1±110.5(30-396)
Serum ALT, IU/L	256.9±177.1(46-840)
Serum Safra asidi, mikromol/L	112.7±87.1(15-310)

VKİ: Vücut kitle indeksi

n: Sayı

(Ortalamalar \pm standart sapma parantez içinde minimum ve maksimum değerleri veya olgu sayısı ve parantez içinde yüzdeler olarak verilmiştir.)

Tüm hastalar ursodeoksikolik asit ile tedavi almıştı. Kolestatik hastalık tanısı 2 (%8.4) olguda ikinci trimesterde, 22 olguda ise üçüncü trimesterde konulmuştu. İkinci trimesterde tanı alan her iki hastada doğum 37. gebelik haftasının tamamlanmasından sonra elektif induksiyon ile vajinal yoldan gerçekleşmişti. Tanı konulduğu anda serum AST ve ALT düzeyleri sırası ile 160.1 ± 110.5 ve 256.9 ± 177.1 IU/L idi. Serum ALT düzeyi en yüksek 840 IU/L idi. Serum safra asidi ortalaması ise 112.7 ± 87.1 mikromol/L idi. Hiçbir hastada sarılık yoktu. Gebeliğin kolestatik hastalığı tanısı ile dış merkezde yaklaşık

iki hafta süresince takip ve tedavisi planlanmış olan ve sarılık şikayetinin başlaması üzerine hastanemize sevk edilen 34 haftalık bir gebede gebeliğin akut yağlı karaciğeri teşhisi konulmuştu. Sezaryenle doğumun gerçekleştiği bu hasta postoperatif dönemde karaciğer yetmezliği nedeni ile kaybedilmişti. İki olguda (%8.3) fetal büyüme kısıtlılığı ve 3 olguda (%12.5) preeklampsi gelişmişti. Üç olgu preeklampsi nedeni iyatrojenik olmak üzere toplam altı olguda (%25) erken doğum gerçekleşmişti. Doğum eylemi sırasında bir olguda güven vermeyen fetal durum nedeni sezaryen uygulanmıştı. Toplam altı hastada (%25) doğum sezaryenle gerçekleşmişti. Ortalama yenidoğan ağırlığı ve 5. dakika APGAR skoru sırası ile 2975 ± 454 gram ve 9.7 ± 0.5 idi.

TARTIŞMA ve SONUÇ:

Gebeliğin intrahepatik kolestazı gebelik ile ilişkili en sık görülen karaciğer hastalığıdır. Daha çok üçüncü trimesterde gözlenen serum safra asitleri düzeylerinde yükselme ve kaşıntı şikayeti ile karakterize klinik bir durumdur. Latin popülasyondaki insidansı %5.6 olarak bildirilmektedir.[6] İklimin hastalığa duyarlılığı etkilemesi nedeniyle insidansı coğrafi konuma göre farklılık gösterebilmektedir. Ülkemizdeki insidansı %0.86 olarak hesaplanmıştır.[2]

Gebeliğin kolestatik hastalığının patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Çevresel ve hormonal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.[7] İsveç, Finlandiya ve Şili gibi ülkelerde daha yüksek prevalansta bildirilmesi çevresel faktörlerin etkili olduğunu düşündürmektedir. Kalıtsal familial olgular da bildirilmiştir. [8]

Gebeliğin 3. trimesterinde östrojen düzeylerinin yüksek olduğu dönemde kolestatik hastalık kliniğinin ortaya çıkması ve çoğul gebeliklerde daha fazla görülmesi hormonların olası rolünü düşündürmektedir. [9] Bizim çalışmamızda da %91 olguda tanı 3.trimesterde konulmuş idi. Östrojenlerin deneysel ve klinik olarak kolestaza neden oldukları gösterilmiştir.[10] Preterm eylem nedeniyle progesteron tedavisi alan hastalarda gebeliğin intrahepatik kolestazının daha sık görüldüğü bildirilmekte ve kolestaz öyküsü olanlarda

progesteron kullanımından kaçınma önerilmektedir.[3]

Hastaların kliniğinde genellikle geceleri kötüleşen el ve ayaklarda daha belirgin olmakla birlikte yaygın kaşıntı temel klinik semptomdur. Kaşıntı semptomu preeklampsi gibi serum transaminaz değerlerinde yükselme ile giden hastalıkların ayırıcı tanısında yardımcıdır. Sarılık ve karaciğer enzimlerinde yükselme kaşıntıyı takiben oluşabilir. Serum safra aitlerinde yükselme ilk ve hatta tek laboratuvar bulgusu olabilir.[3, 11] Serum kolik asit düzeyindeki yükselmenin, kenodeoksikolik aside göre daha belirgin olduğu raporlanmıştır.[12] Serum transaminazları 1000U/L seviyelerine kadar yükselbildiği bildirilmektedir.[3] Total bilirubin ve direkt bilirubin düzeylerinde yükselme serum alkalen fosfataz ve 5' nükleotidaz da artış diğer laboratuvar bulgularıdır. Serum gama glutamil transferaz (GGT) düzeyleri ise diğer kolestatik hastalıkların aksine gebeliğin kolestatik hastalığında sıklıkla normal ya da çok az yüksektir. Yine karaciğer fonksiyonu göstergelerinden biri olan protrombin zamanı da genellikle normaldir. Bizim çalışmamızda en yüksek serum ALT düzeyi 840 IU/L ve serum safra asidi düzeyi 310 mikromol/L idi. Daha sonradan gebeliğin akut yağlı karaciğeri teşhisi konulan hasta hariç hiçbir hastada protrombin zamanında uzama ve sarılık yoktu.

Gebeliğin kolestatik hastalığında yağda eriyen vitaminlerin eksiklikleri ve özellikle K vitamini eksikliği ve ona sekonder hipoprotrombinemi önemli bir maternal komplikasyondur. Hastalığın doğal seyrinde maternal prognoz oldukça iyidir. Doğumu izleyen birkaç gün içinde safra asitleri düzeylerinde azalma ile birlikte kaşıntı şikayeti de azalmaya başlar. Karaciğer hasarı oluşmaz. Gebeliğin kolestatik hastalığı bir sonraki gebelikte %60–70 oranında tekrarlamaktadır.[13, 14]

Anne için prognozu iyi olsa da fetal riskleri anlamlı derecede yüksektir. Mekonyumlu amniyotik sıvı, erken doğum, intrauterine fetal ölüm ve yenidoğan respiratuvar distress sendromu daha sık oranda bildirilmektedir. [3, 4] Bu kötü perinatal sonuçlar plasentanın transport kapasitesindeki bozulma ile açıklanmaya çalışılmıştır.[15] İntrauterine fetal ölümlerin çoğu termde 38. gebelik haftasında iken olmaktadır. Fetal aritmi ya

da plasental yüzeyel damarlardaki vasospazm nedeni ile olduğu düşünülmektedir[16] Kaşınıtı ne kadar erken başlarsa erken doğum riskinin okadar yüksek olduğu bildirilmektedir. [17] Fetal ölüm ani olarak geliştiği için antepartum testler gebelik yönetiminde sıklıkla faydalı değildir.[5] Bu nedenle fetal komplikasyonları önlemek en iyi yaklaşım erken doğurtma olarak bildirilmektedir. Optimal doğum zamanı tartışılmalıdır olsa intrauterin fetal ölümlerin büyük kısmının 37. gebelik haftasından sonra olması nedeni ile 37. haftada elektif olarak doğum planlaması tercih edilir. [18] Çalışmamız hasta sayısının azlığı nedeni ile sınırlıdır. Doğumu 37. gebelik haftasından sonra elektif olarak planladığımız hastalarda olumsuz perinatal sonuçlar gözlemedik. Ancak gebeliğin kolestatik hastalığı tanısı ile takip edilen bir olguda maternal ölümün gerçekleşmiş olması, gebelik kolestazi tanısı koymadan önce benzer klinik tablo oluşturabilecek hastalıkların ayırıcı tanısının dikkatli bir şekilde yapılması gerekliliğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Shornick, JK. *Dermatoses of pregnancy. Semin Cutan Med Surg* 1998; 17:172.
2. Pata, O, Vardareli, E, Ozcan, A, et al. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: correlation of preterm delivery with bile acids. Turk J Gastroenterol*; 22:602.
3. Bacq, Y, Sapey, T, Brechot, MC, et al. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. Hepatology* 1997; 26:358.
4. Rioseco, AJ, Ivankovic, MB, Manzur, A, et al. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:890.
5. Lee, RH, Incerpi, MH, Miller, DA, et al. *Sudden fetal death in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Obstet Gynecol* 2009; 113:528.
6. Lee, RH, Goodwin, TM, Greenspoon, J, Incerpi, M. *The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. J Perinatol* 2006; 26:527.
7. Arrese, M, Macias, RI, Briz, O, et al. *Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Expert Rev Mol Med* 2008; 10:e9.
8. Jacquemin, E, De Vree, JM, Cresteil, D, et al. *The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. Gastroenterology* 2001; 120:1448.
9. Gonzalez, MC, Reyes, H, Arrese, M, et al. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. J Hepatol* 1989; 9:84.
10. Reyes, H, Simon, FR. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. Semin Liver Dis* 1993; 13:289.
11. Heikkinen, J, Maentausta, O, Ylostalo, P, Janne, O. *Changes in serum bile acid concentrations during normal pregnancy, in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and in pregnant women with itching. Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88:240.
12. Brites, D, Rodrigues, CM, Oliveira, N, et al. *Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. J Hepatol* 1998; 28:91.
13. Ropponen, A, Sund, R, Riikonen, S, et al. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. Hepatology* 2006; 43:723.
14. Hirvioja, ML, Kivinen, S. *Inheritance of intrahepatic cholestasis of pregnancy in one kindred. Clin Genet* 1993; 43:315.
15. Serrano, MA, Brites, D, Larena, MG, et al. *Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. J Hepatol* 1998; 28:829.
16. Sepulveda, WH, Gonzalez, C, Cruz, MA, Rudolph, MI. *Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42:211.
17. Williamson, C, Hems, LM, Goulis, DG, et al. *Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. BJOG* 2004; 111:676.
18. Saleh, MM, Abdo, KR. *Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey. BJOG* 2007; 114:99.