

## **Tanısı Atlanan bir Olgu Nedeniyle Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı ve Yönetimi**

**Zeynep ÖZCAN DAĞ, Aylin Pelin ÇİL**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 71100, Kırıkkale

### **Özet**

Gebeliğin intrahepatik kolestazı gebelik ile ilişkili kaşıntı ile seyreden bir karaciğer hastalığıdır. Anne için prognoz genellikle iyiysen fetus için önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Kaşıntı ile başvuran bir gebede perinatal kötü sonuçlarından dolayı gebeliğin intrahepatik kolestazı akla gelmelidir. Biz bu yazımızda gebelik kolestazı tanısı daha önceki iki gebeliğinde atlanan bir olgu eşliğinde, gebeliğin intrahepatik kolestazının etyolojisi, patofizyolojisi, obstetrik yönetimi ve tedavisine dikkat çekmeyi amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Gebeliğin intrahepatik kolestazı, yönetimi.

### **Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Relation to an Undiagnosed Case and Management**

#### **Abstract**

Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) is a liver disease that is associated with pruritus in pregnancy. Although the prognosis of the mother is usually good, fetal morbidity and mortality is a serious problem for the fetus. ICP should be kept in mind in pregnant patients presenting with pruritus because of the perinatal adverse outcome if undiagnosed. In this report we aimed to discuss the etiology, pathophysiology, obstetric management and treatment of ICP by describing a pregnant patient with undiagnosed ICP in her previous two pregnancies.

**Key Words:** Intrahepatic cholestasis of pregnancy, management.

#### **Giriş**

Gebeliğin intrahepatik kolestazı gebeliğe özgü nadir gözüken kaşıntı ile karakterize bir karaciğer hastalığıdır. Gebeliğin ikinci trimestirinin geç döneminde ve üçüncü trimestirinde ortaya çıkar. İkterus gravidarum, gebelik kolestazı, gebelik kaşıntısı olarak da adlandırılır.

Gebeliğin intrahepatik kolestazının insidansı coğrafik bölgelere ve etnik kökene göre büyük farklılıklar gösterir. En yüksek prevalans Şili'de gözlenmektedir ve % 15,6'lara kadar çıkmaktadır<sup>1</sup>. Bolivya, İskandinav ülkeleri, Akdeniz ülkeleri, Polonya, Portekiz ve Kanada'da da prevalansı yüksek, Amerika, İsveç ve Fransa'da prevalans düşüktür<sup>2</sup>. Hastalık özellikle de Şili ve İskandinav ülkelerinde soğuk aylarda daha sık olarak izlenir ve bunun sebebi bilinmemektedir. Etiyolojide genetik, hormonal ve çevresel faktörler rol oynar<sup>3</sup>.

Gebeliğin intrahepatik kolestazının gebelerdeki prognozu genellikle iyiysen fetus için artmış morbidite ve mortalite söz konusudur. Özellikle kronik plasental yetmezlik, preterm doğum, fetal distres ve intrauterin ölüm riskleri artmıştır<sup>4-6</sup>. Biz bu yazımızda gebelik kolestazının neden olabileceği fetal risklere dikkat çekerek basit bir kaşıntı ile karşılaşıldığında dahi gebelik kolestazının akla getirilmesinin fetal mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından önemli olduğunu vurgulayarak üç gebeliğinde de kaşıntı şikâyeti ile hekime başvuran ve her defasında basit bir kaşıntı düşünülerek antihistaminiklerle tedavi edilmiş bir olguyu sunduk.

#### **Olgu**

31 yaşında G:5, P:2, A:2, 34 hafta 3 günlük gebeliği olan kadın hasta lomber herni nedeniyle polikliniğimize sevk edilmişti. Bu hastanın polikliniğimize ilk ziyareti idi. Hastanın aynı zamanda bir aydır devam eden yaygın kaşıntıları ve kaşıntıya sekonder cilt lezyonları mevcuttu. Yapılan obstetrik USG'de 34-35 hafta ile uyumlu tek, canlı gebelik izlendi. Amnion mayisi yeterli idi. Non stres test (NST) reaktif idi, ancak NST'de kontraksiyon izlenmesi ve vajinal muayenede 2 cm açıklık olması üzerine erken doğum tehditi ön tanısıyla yatırıldı.

Erken doğum tehditi nedeniyle hastaya hidrasyon başlandı, kontraksiyonlar hidrasyon ile kayboldu. Hastanın vital bulguları normaldi. Yapılan tetkikler sonucunda Hb:11,1g/dl, Htc:%35,2, WBC:10.200/uL, Plt:218.000/uL, AST:358 U/L, ALT:371 U/L, ALP:205 U/L, Total bilirubin:1,27mg/dl, Direkt bilirubin:0,55gr/dl, GGT:9,27gr/dl olarak tespit edildi. Hepatit serolojisi negatif idi. Yapılan abdominal USG'de karaciğer, safra kesesi ve safra yollarına ait herhangi bir patoloji izlenmedi. Hastaya gebelik kolestazı tanısı düşünülerek 1000 mg/gün (2x500 mg/gün) Ursodeoksikolik asit (UDKA) tedavisi başlandı. Tedaviden 3 gün sonra kaşıntı şikâyetinin azalması ancak devam etmesi nedeniyle antihistaminik eklendi. Tedavinin 3. gününde AST:113U/L, ALT:226U/L, ALP:131U/L, Total bilirubin:0,46mg/dl, Direkt bilirubin:0,13 gr/dl, GGT:10,63 gr/dl olarak tespit edildi ve hastanın

kaşıntı şikâyetinde belirgin azalma mevcuttu. Tedavinin 6. gününde AST:58U/L, ALT:114U/L, ALP:137U/L, Total bilirubin:0,58mg/dl, Direkt bilirubin:0,17gr/dl, GGT:11,27 gr/dl idi. Hastanın karaciğer fonksiyon testleri 3 günde bir kontrol edildi. ALT, AST düzeyleri belirgin olarak azalmaya devam etti. Fetüs günlük NST, fetal biofizik skorlama ve umbilikal arter doppleri yapılarak 36 hafta 3 günlük olana kadar takip edildi. Bu süre içinde herhangi bir fetal komplikasyon gelişmedi. Fetal biyometri haftası ile uyumlu idi. 36 hafta 3 günlük gebeliği olan hasta, erken membran rüptürü olması ve aktif doğum eyleminin başlaması üzerine lomber herni endikasyonu ile sezaryene alındı. Sezaryen ile canlı, ağırlığı 9/10 olan 3250 gr ağırlığında kız bebek doğurtuldu. Ameliyat sonrası herhangi bir problem olmadı. Postoperatif ikinci gününde yapılan tetkiklerinde AST:18U/L, ALT:25U/L, ALP:137U/L, total bilirubin:0,37 mg/dl, direkt bilirubin:0,08 gr/dl olarak tespit edildi. Hastanın kaşıntı şikâyeti tamamen geçmişti.

Hastanın obstetrik özgeçmişi sorgulandığında daha önceki iki gebeliğinin de son bir-iki ayında çok şiddetli kaşıntısı olduğu ve ikinci gebeliğinde de 36 haftalık iken spontan vajinal yolla doğum yaptığı öğrenildi. Ancak hastanın hikayesinden daha önceki iki gebeliğinde de bu gebeliğinde olduğu gibi antihistamik ve lokal kremler dışında tedavi verilmediği anlaşıldı.

### Tartışma

Gebeliğin intrahepatik kolestazı gebeliğin geç döneminde ortaya çıkan hormonların tetiklediği genetik predizpozisyonun olduğu bir dermatozdur. Kaşıntı ve kaşıntıya sekonder cilt lezyonları belirgindir. Gebelik kolestazı olan hastalar kaşıntı şikâyeti ile klinisyene başvurduklarında öncelikle basit bir kaşıntı veya allerjik bir durum olarak değerlendirilmekte ve tanı gecikmektedir. Ancak preterm doğum, fetal distres, mekonyum aspirasyonu, düşük APGAR skoru, ani fetal ölümler gibi fetüs üzerindeki riskler göz önüne alındığında tanının erken konması ve tedavinin başlanması fetal iyilik hali için büyük önem taşımaktadır<sup>6</sup>.

Bizim olgumuza da daha önce başvurduğu kliniklerde durumu basit bir allerjik durum olarak değerlendirilerek antihistaminik tedavi verilmişti. Olgumuzun vücudunda özellikle kollar ve bacaklarda kaşıntıya sekonder yaygın lezyonlar olmasına rağmen bize sevk edilme nedeni lomber herni idi ve hasta kaşıntı şikâyetini; tedavisini aldığını düşünerek ancak biz sorguladığımızda ifade etti.

Gebeliğin intrahepatik kolestazı aile içinde daha sık izlenir ve sonraki gebeliklerde de tekrarlama eğilimindedir. Bizim hastamızın da daha önceki gebeliklerinin son dönemlerinde şiddetli kaşıntısı

olmuş, ancak muhtemel gebelik kolestazı tanısı konulmamıştı. Gebelik kolestazında safra asitlerinin atılımındaki defekt sonucu serumda safra asitleri artar. Bu durum annede kaşıntıya sebep olurken, fetüs üzerinde fetal sirkülasyona geçen toksik safra asitlerine bağlı olarak akut plasental anoksi ve fetal kardiyak depresyon gibi zararlı etkiler ortaya çıkar. Safra asitlerinin atılımındaki bu defekt multifaktöriyeldir<sup>7</sup>. Aile içinde sık olması ve bazı etnik gruplarda daha sık izlenmesi genetik faktörler ile açıklanmaktadır. İntrahepatik kolestazlı hastaların bir kısmında safra atılımı için önemli olan MDR3 proteinini kodlayan ABCB4 geninde mutasyon tanımlanmıştır<sup>8</sup>. Normal hormon düzeyleri olduğunda bu defektin klinik bir etkisi olmazken gebeliğin sonlarında veya hormonal kontraseptif kullanımında artan hormon düzeyleri ile etkiler ortaya çıkar. Yalnızca gebelikte ortaya çıkması ve doğumdan sonra hızla düzelmesi gebelik kolestazının gelişiminde östrojenin önemli olduğunu göstermektedir. Ayrıca östrojen seviyelerinin daha yüksek olduğu ikiz gebelerde sıklığı artmaktadır<sup>9</sup>. Bazı klinik çalışmalar selenyum eksikliğinin de antioksidatif işlevlerde bozulmaya neden olarak gebeliğin intrahepatik kolestazına neden olabileceğini öne sürmektedir<sup>11</sup>. Mevsimsel değişikliklerin izlendiği Finlandiya ve İsveç gibi bazı ülkelerde ve Şili'de yüksek görülmesi çevresel faktörlerin de hastalığın oluşumunda etkili olduğunu düşündürmektedir<sup>12</sup>.

Gebeliğin intrahepatik kolestazı 25. gebelik haftasından önce nadiren görülür ve olguların yaklaşık % 80'inde semptomlar 30. gebelik haftasından sonra ortaya çıkar<sup>13</sup>. Laboratuvar tanısında en spesifik tetkik safra asitlerinin artmasıdır. Olguların yaklaşık % 20-60'ında da serum transferazlarında artma izlenir. Serum total ve direkt bilirubin seviyeleri % 10-20 görülür ve hafif veya orta derecelerde artışlar izlenir<sup>9</sup>. Bizim olgumuzun bize başvurduğunda 34 haftalık gebeliği vardı ve yaklaşık 1 aydır kaşıntısı mevcuttu. Serum transferazlarında yaklaşık 10 kat artış mevcuttu, safra asitlerine ise laboratuvar şartları nedeni ile bakılamadı.

Ayırıcı tanıda gebeliğin diğer gastroenterolojik ve dermatolojik hastalıkları akla gelmelidir. Kaşıntı şikâyetinin varlığı HELLP sendromu, preeklampsi, gebeliğin akut yağlı karaciğeri gibi gebelik ile ilişkili karaciğer hastalıklarının ayırımında önemlidir. Transaminaz seviyeleri yüksekliğinde ise akut viral hepatitler, otoimmün ve toksik hepatitler akla gelmelidir. Sarılık varlığında koledokolitiazis ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Kaşıntı şikâyeti ile başvuran gebelerde diğer dermatolojik hastalıklar, allerjik reaksiyonlar ve metabolik hastalıklar da düşünülmelidir<sup>7</sup>. Tanıyı doğru koyabilmek için batın ultrasonografisi yapılmalı, hepatit markırları mutlaka bakılmalıdır. Bizim hastamızın da batın

ultrasonografisi normal ve hepatit serolojisi negatifti.

Gebeliğin intrahepatik kolestazında hem maternal hem de fetal komplikasyonlar olabilmektedir. Anne için prognoz genellikle iyidir. Doğumdan sonra kaşıntı kendiliğinden sonlanır. Serum safra asitleri ve transaminazlar normal seviyelerine döner. Ancak gebelik esnasında anne için morbidite değişken olabilir. Kolestaz nedeniyle yağda çözünen vitaminlerin emilimi bozulur ve K vitamini eksikliğine bağlı olarak hem annede hem de fetüste intra ve postpartum hemoraji riski artar<sup>7</sup>. Esas önemli problem fetüs için artmış morbidite ve mortalitedir. Prematürite (% 20-60), intrapartum fetal distres (% 22-33), ölü doğum (% 1-2) riski artar<sup>7</sup>. Bu nedenle de tanının doğru konması ve tedavinin erken başlaması, yakın fetal monitorizasyon yapılması fetal prognoz için oldukça önemlidir.

Tedavi hem anne hem de fetüs için uygun olmalıdır. Amaç serum safra asitlerinin serum düzeylerini azaltarak hem fetal riskleri hem de annedeki semptomları azaltmaktır. Ursodeoksikolik asit hem annedeki kaşıntıyı azaltan hem de fetal prognozu iyileştiren tek tedavi olarak gözükmektedir<sup>7,14-16</sup>. Ursodeoksikolik asit gebeliğin intrahepatik kolestazında 15 mg/kg/gün veya ağırlıktan bağımsız olarak günde tek doz ya da 2-3 defada olacak şekilde 1000 mg/gün dozunda başlanır ve doğuma kadar kullanılır. Doğumdan sonra kesilir<sup>14</sup>. Gebeler tarafından iyi tolere edilen bu ilacın anne veya fetüs üzerine ciddi bir yan etkisi yoktur<sup>15</sup>. Diğer ilaçlar antihistaminikler, S-adenozil-metionin, deksametazon ve kolestiramindir. Bu ilaçların fetal prognozu iyileştirme üzerine etkileri yoktur<sup>7</sup>. Ursodeoksikolik asit tedavisinin yanı sıra yakın fetal monitorizasyon ile takip yapılmalı ve akciğer maturasyonu oluşuktan sonra doğum zamanı planlanmalıdır. Erken doğum planlaması hastanın semptomları ve prematüritenin potansiyel riskleri göz önüne alınarak yapılır. Plasentadaki anoksiye bağlı fetal kayıplar daha çok gebeliğin son haftalarında meydana geldiği için bazı otörler 36-37. haftalarda doğumu önermektedir<sup>17</sup>.

Bizim olgumuz Ursodeoksikolik tedavisi başlandıktan sonra günlük NST ve doppler ultrasonografi yapılarak takip edildi. Tedavi başladıktan sonra kaşıntısı ve serum transferazları belirgin olarak azalan hastanın takiplerinde herhangi bir fetal komplikasyon gelişmedi. Gebeliği 36 hafta 3 günlük olan hastamız erken membran rüptürü gelişmesi nedeni ile lumbur herni endikasyonu ile sezaryen ile doğurtuldu.

Bizim olgumuzun obstetrik özgeçmişine bakıldığında daha önceki iki gebeliğinde de gebeliğinin son bir iki ayında şiddeti kaşıntısı olduğu ve antihistaminik tedavi dışında herhangi bir

tedavi almadığı ve yakın fetal monitorizasyon takibi yapılmadığı anlaşıldı.

Sonuç olarak gebeliğin intrahepatik kolestazı fetüs için önemli morbidite ve mortalite nedenidir ve gebeliğin diğer gastroenterolojik ve dermatolojik hastalıkları ile sıklıkla karışmaktadır. Bu nedenle basit bir kaşıntı şikâyetinde bile gebelik kolestazı akla gelmeli ve tanı konulan hastalarda yakın fetal monitorizasyon yapılmalıdır. Ayrıca bu hastaların daha sonraki gebeliklerinde de aynı problemin ortaya çıkabileceğini hasta ve doktor unutmamalıdır.

### Kaynaklar

1. Reyes H, Gonzales M, Ribolta J, et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978; 88: 487-93.
2. Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997; 26: 358-64.
3. Arrese M, Macias RI, Briz O, Perez MJ, Marin JJ. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Mol Med* 2008; 10:e9.
4. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 1137-43.
5. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, Storey B. Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J* 1976; 1: 870-2.
6. Riosco AJ, Ivankovic, MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JI, Germain AM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 890-5.
7. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33: 1012-21.
8. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomäki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006; 43: 723-8.
9. Davidson KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Semin Perinatol* 1998; 22: 104-11.
10. Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 211-6.
11. Reyes H, Simon F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: An estrogen-related disease. *Semin Liver Dis* 1993; 33: 434-44

12. Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 905- 21.
13. Ambros-Rudolph CM, Glatz M, Trauner M, Kerl H, Müllegger RR. The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case series from central Europe. *Arch Dermatol* 2007;143: 757-62.
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: 548-54.
15. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskis L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129: 894-901.
16. Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, Bellini P, Andreotti C, Ghidini A. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 100: 167-70.

**Sorumlu yazar:**

Zeynep ÖZCAN DAĞ  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,  
71100, Kırıkkale  
Tel: 0 (318) 2252485/2325  
Faks: 0 (318) 2240786  
E-posta: zozcan23@yahoo.com