

## Gebeliğin intrahepatik kolestazi ve hepatit B reaktivasyonu: Olgu sunumu

Intrahepatic cholestasis of pregnancy plus reactivation of hepatitis B: Case report

Mustafa YALÇIN, Mesut AKARSU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

*Gebeliğin intrahepatik kolestazi ve hepatit B reaktivasyonu birlikteliği literatürde bildirilmemiş, nadir görülebilecek bir durumdur. Burada her iki durumun eşzamanlı görüldüğü bir olgu sunulmuştur. 30 yaşında 30 haftalık gebe kaşıntı nedeniyle başvurdu. 4 yıldır inaktif hepatit B nedeniyle izlemde olan hastanın laboratuvar ve ultrasonografisi incelemesinde hepatit b reaktivasyonu ile birlikte gebeliğin intrahepatik kolestazi düşünüldü. Lamivudin ve ursodeoksikolik asit başlandı. Tedavi ile hastanın transaminazları geriledi. Kaşıntısı düzeldi. Gebeliğin 37. haftasında sezeryanla sağlıklı bir doğum gerçekleşti. Hastanın doğum sonrası ursodeoksikolik asit ve lamivudin tedavisi kesildi. Bu hastada ursodeoksikolik asit ve lamivudin birlikte kullanımı etkili olmuştur. Burada bebeğin matürasyonunun oluşması için geçecek süre ve bu süre içinde annede fulminan hepatit gelişme riski önem taşımaktadır.*

**Anahtar kelimeler:** Gebelik, kolestaz, hepatit B virüsü

*Intrahepatic cholestasis of pregnancy with reactivation of hepatitis B is a rare condition. In this manuscript, we present a case with concomitant presentation of these two pathologies. A 30-year-old, 30-week pregnant woman presented with the complaint of itching. The patient had been followed for inactive hepatitis B for four years. Laboratory tests and abdominal ultrasonography suggested reactivation of hepatitis B in addition to intrahepatic cholestasis of pregnancy. Treatment with lamivudine and ursodeoxycholic acid was initiated. The transaminases levels and complaint of itching improved with treatment. A healthy delivery was performed by cesarean section at 37 weeks of gestation. The ursodeoxycholic acid and lamivudine therapies were discontinued post-partum. Concomitant use of ursodeoxycholic acid and lamivudine was effective in this case. The time needed for the maturation of the infant and the risk of fulminant hepatitis were the important points considered in this case.*

**Key words:** Pregnancy, cholestasis, hepatitis B virus.

### GİRİŞ

Gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİK) kaşıntı, karaciğer fonksiyon testlerinin anormalliği ve nadiren sarılıkla karakterizedir. Patofizyolojisi bilinmemekle birlikte genetik, çevresel ve hormonal faktörlerin etkili olduğu konusunda bilgiler mevcuttur. Olguların  $\frac{3}{4}$ 'ü 3. trimesterde,  $\frac{1}{4}$ 'ü 2. trimesterde ortaya çıkmaktadır. Bilirubin yüksekliği 5 mg/dl'yi nadiren geçer. Karaciğer fonksiyon testlerinden alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği ön planda olup 200-400 IU/L'ye ulaşabilir. Safra asitlerinin yükselmesi önemli bir bulgudur. Bu nedenle hastaların bir kısmında erken doğum gerekmektedir. Bu da prematür bebek doğumuna ya da ölü doğuma neden olabildiği için önemlidir. Gebelikte replikatif hepatit B enfeksiyonu hem anne sağlığı hem de bebeğe bulaş açısından önemlidir. Gebelikte GİK ve hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyonunun birlikte görüldüğü bir olguya İngilizce literatürde rastlanılmamıştır. Bu iki durumun birlikteliği anne ve bebeğe daha fazla bir risk oluşturmaktadır.

### OLGU

Kaşıntı şikayeti olan 30 yaşında, 30 haftalık ilk gebeliği olan hasta yapılan tetkiklerinde aspartat aminotransferaz (AST): 852 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 886 U/L, alkalin fosfataz (ALP): 90 U/L, gama glutamiltransferaz (GGT):18 U/L, total bilirubin: 0.9 mg/dl, direkt bilirubin: 0.5 mg/dl saptanması üzerine hastaneye yatırıldı. Dört yıldır inaktif hepatit B enfeksiyonu nedeniyle takipte olan hastanın fizik muayenesinde hepatosplenomegali saptanmadı, traube açıktı. Hastanın mevcut bulgularla GİK olabileceği düşünüldü. Ancak inaktif hepatit B enfeksiyonu ile takipte olan hastanın HBV reaktivasyonu, otoimmün hepatit birlikteliği de göz önüne alınarak yapılan laboratuvar incelemelerinde; HBs Ag (+), Anti HBs (-), Anti HBe (+), Anti HCV (-), Anti HAV Ig M (-), Anti HDV (-), HBV DNA: 22287612 IU/ML, HCV RNA (-), HDV RNA (-), ANA (-), ASMA (-), AMA (-), LKM (-), serum total safra tuzu 275 µmol/L (normal 0-10) olarak tespit edildi. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) 30 sn, protrombin zamanı

**Adres:** Mustafa YALÇIN  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı  
35340 İnciraltı, İzmir  
E-posta: dr.yalcinm@hotmail.com

**Geliş Tarihi:** 05.11.2013 • **Kabul Tarihi:** 23.12.2013

**Tablo 1.** Hastanın laboratuvar verileri

	Gebelik Öncesi	Gebelik III. Trimestir	Gebelik Tedavi Sonrası
HBV DNA IU/ML	3.700	22.287.612	1.277
AST U/L	29	852	35
ALT U/L	39	886	25
ALP U/L	42	90	79
GGT U/L	12	18	12
T.bil. MG/DL	0,8	0,9	0,2
D.bil. MG/DL	0,2	0,5	0,1

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz, T. bil: Total bilirubin, D. bil: Direkt bilirubin

(PT) 11 sn, uluslararası normleştirilmiş oran (INR) 0,9 saptandı. Tablo 1’de hastanın gebelik öncesi, gebelik ve tedavi sonrası laboratuvar verileri verilmiştir.

Karın ultrasonunda karaciğer boyut, parankim ve ekojenitesi olağan olup, safra kesesi, safra yolları, dalak ve pankreas normal olarak değerlendirildi. Bütün bu verilerle GİK ve hepatit B reaktivasyon olarak düşünülen hastaya ursodeoksikolik asit (UDKA) ve lamivudin tedavisi başlandı. Tedavi sonrası karaciğer fonksiyon testleri normale döndü, kaşıntısı geriledi. Hasta doğuma kadar hastanede yakın izlemde tutuldu. Her hafta bebeğe nonstres test (NST) ve ultrasonografi ile izlem yapıldı. Fekal distress ve bebeğin gelişimi yakın takip edildi. 37. haftada sezeryanla sağlıklı bir bebek doğumu yaptırıldı. Doğum sonrası bebeğe hepatit B immünglobulin (HBIG) ve HBV aşısı yapıldı. Hastanın lamivudin ve UDKA tedavisi doğum sonrası kesildi. Hastanın 2 yıllık doğum sonrası izleminde transaminazlar normal ve HBV DNA < 2000 IU/ml’dir.

## TARTIŞMA

Gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİK) gebeliğin 2. ya da 3. trimestrinde başlayan yüksek serum transaminaz ve safra asitleri, kaşıntı ile karakterize kolestatik bir bozukluktur. Bulgular doğum sonrasında 2-3 hafta içerisinde spontan olarak gerilemektedir (1,2).

GİK tüm etnik gruplarda görülür ancak coğrafi dağılımlara göre insidansı değişmektedir. İnsidans Bolıvyaya ve Şili’de %14’e kadar çıkmaktadır (1,3-5). Genel insidans 1-2/1.000 gebelik olarak belirtilmiştir. GİK riski ileri yaş, multiparite, ikiz gebelik, aile öyküsü ve kontraseptife bağlı kolestaz öyküsünde artmaktadır (6).

Etyolojisi daha tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik, hormonal ve çevresel faktörler patogeneze katkıda bu-

lunur (1). GİK’li hastaların %15’inde, hepatik fosfolipid transporter (MDR3), aminofosfolipid transporter ABCB4 (ATP8B1), bile salt export pump (BSEP) genetik mutasyonları bildirilmiştir (7-9). Klinik kanıtlar GİK başlangıcında östrojenlerin rolünü destekler. Özellikle östrojen seviyelerinin maksimum düzeye ulaştığı ileri trimestirlarda GİK’in daha sık görülmesi bunlardan biridir (1).

Biyokimyasal incelemelerde serum alkalen fosfataz düzeyleri 7-10 kat yükselebilir (10). Bilirubin yüksekliği 5 mg/dl’yi genellikle geçmez. Transaminaz düzeyleri genellikle normaldir ancak 200-400 IU/L’ye kadar yükselebilir. Safra asit seviyesi 10-100 kat artar. Safra asidi düzeyleri ile gebenin semptomları arasında korelasyon yokken fetal komplikasyon riski 40 µmol/L’nin üzerinde artmaktadır (11,12). Safra asitlerinden kolik asit düzeyi kenodeoksikolik asit düzeyinden daha fazla artar ve kolik asit/kenodeoksikolik asit oranı 1,5’den büyüktür (13).

GİK ile gebelik ilişkili diğer karaciğer hastalıkları arasında ayırıcı tanı yapılmalıdır (14).

GİK, kronik plasental yetmezlik, preterm doğum, fetal distres ve intrauterin ölüme neden olabilir. İntrauterin ölüm, doğum öncesinde safra asitlerinin fetal myokarda direkt toksik etkisi sonrası oluşan aritmilere bağlıdır. Fetal komplikasyonlar özellikle serum safra asidi 40 µmol/L üzerindeki seviyelerde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle fetal akciğer maturasyonu tamamlanınca doğum düşünülmelidir (15). Deneyimli merkezlerde yakın takip edilen hastalarda bu komplikasyonlar daha az görülmektedir. Annenin prognozu iyidir, semptomlar ve karaciğer enzim seviyeleri doğumla birlikte geriler. Gerileme olmayan durumlarda alta yatan başka karaciğer hastalıkları gözden geçirilmelidir. GİK sonraki gebeliklerde %40-60 tekrarlayabilir (13,16,19).

GİK tanısı kolestaza bağlı kaşıntı, birlikte transaminaz yükseklikleri, serum safra asidi düzeyinin >10 µmol/L olması, doğumla birlikte semptom ve bulguların 2-3 hafta içinde kaybolması, kaşıntı ve sarılığa neden olan diğer nedenlerin dışlanmasıyla konur. Karaciğer biyopsisi için gerekli değildir. Patolojide inflamasyon olmaksızın sentrilobuler kolestaz, hepatosit ve kanalikülülerde safra pigmenti görülür (17,18).

GİK’de farmakolojik tedavinin primer amacı anne semptomlarını iyileştirmek ve fetal komplikasyonları önlemektir. Antihistaminikler, benzodiazepinler, fenobarbital, opioid antagonistler, deksametason, epomediol, S-adenozil-L-methionin ve kolestimamin bu amaçla kullanılmıştır. Fakat klinik pratikte sınırlı etki ve tolerabilite nedeniyle tercih edilmemektedirler (1,10,19).

Günümüzde UDKA GİK tedavisinde oldukça etkili ve güvenli olarak kullanılmaktadır. UDKA (10-20 mg/kg/gün)

tedavisi alan hastalarda kaşıntı semptomu gerilemekte, transaminaz ve serum safra sit düzeyleri azalmaktadır. Doğumun da terme daha yakın olması sağlanmaktadır (19,20).

GİK'de UDKA tedavisi ile birlikte doğum 37-38 haftalarda önerilmektedir (13). Ancak doğum zamanlaması riskler göz önüne alınarak bireysel olarak değerlendirilmelidir.

HBV dünyada yaklaşık 400 milyon kişiyi etkilemektedir (21). Özellikle endemik bölgelerde doğurganlık çağındaki kadınlarda %20 oranında HBV mevcuttur. Vertikal geçiş enfeksiyonunun bulaşında en sık neden olarak yerini korumaktadır. Bu kadınlar kronikleşme oranının yüksek olduğu (%90) perinatal bulaş için rezervuardırlar (22-24). HBIG ve HBV aşılmasına rağmen HBe Ag ve yüksek viral yüklü hastalarda vertikal geçiş riski yüksektir (25,26). Yüksek HBV DNA düzeyleri ile vertikal geçiş arasında korelasyon göz önüne alınarak antiviral tedavinin geçişi önleyebileceği yönünde çalışmalar yapılmıştır. Ancak güvenilirlik ve etkinlik gebelikteki antiviral tedavi için sınırlı kalmıştır. Günümüzde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) listesinde telbuvudin ve tenofovirin gebelik kategorisi B'dir. Lamivudin, entekavir ve adefovirin gebelik kategorisi C olarak kabul edilmiştir. Lamivudin gebelerde en yaygın kullanılmış antiviral ajandır. Kesin verilerin yokluğundan dolayı bu hastaların izlemi net değildir. 10 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde, 951 kronik HBV'li hastanın doğumu sonrası; lamivudin grubunda %13, kontrol grubunda %24 HBV enfeksiyonu bulaşı saptanmıştır. (27). Bu ve diğer çalışmalar göstermiştir ki antiviral tedavi alan grupta bulaş belirgin olarak azalmıştır. Özellikle HBV DNA

>10<sup>7</sup> olan gebelerde ve öncesi gebeliğinde HBV (+) çocuğu olan gebelerde HBV DNA seviyesi ne olursa olsun 3. trimesterde antiviral tedavi önerilmektedir (28). Gebelik sonrası ise çocuğa aktif (HBIG) ve pasif immunizasyon (HBV aşısı) önerilmektedir. Gebelik sonrası annenin tedavisinin devamı ya da kesilmesi konusunda kesin bir veri yoktur. Ancak antiviral tedavinin devamının bebeğe bulaşı azaltığı yönünde çalışmalar vardır (27).

Bizim hastamız ise GİK ve hepatit B reaktivasyonunun birlikte görüldüğü ve her iki hastalık risklerini taşıyan bir olgudur. Bu durumda yapılması gerekenlerle ilgili standart bir yaklaşıma literatürde rastlanmamıştır. Hemen hastada doğum yaptırılmasının annedeki GİK bulgularını gerileteceği bilinmektedir. Ancak 30 haftalık bebekte ölü doğum, prematürümenin getireceği riskleri ve hepatit B bulaş riskini de artıracak beklenilebilir. Bebek gelişiminin tamamlanması ise her iki hastalık riskini anneye yükleyeceği beklenilebilir. Bu nedenle hasta hospitalize edilerek UDKA ve lamivudin tedavisi verilip yakın izlem uygulanması tercih edilmiştir. Hastanın izleminde transaminazların kısa sürede düşüşü, HBV DNA'nın <2000 IU/ML olması ve bebekte ciddi fetal distres ve gelişme geriliği görülmemesi cesaretlendirici olmuştur. Hasta 37. haftaya kadar yakın izlenmiş ve başarılı bir doğum gerçekleşmiştir. Doğum sonrası 2 yıllık izleminde anne ve bebekte ciddi bir komplikasyon görülmemiştir.

Sonuç olarak GİK ve hepatit B reaktivasyonu birikteliği nadir görülebilecek bir durumdur. Bu hastada kazanılan deneyim benzer olgulara yaklaşımda yol gösterici olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33:1012-21.
2. Beuers U, Pusch T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy—a heterogeneous group of pregnancy-related disorders? *Hepatology* 2006; 43:647-9.
3. Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an intriguing pregnancy-specific disorder. *J Soc Gynecol Investig* 2002; 9:10-4.
4. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978; 88:487-93.
5. Reyes H, Taboada G, Ribalta J. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in La Paz, Bolivia. *J Chronic Dis* 1979; 32:499-504.
6. Milkiewicz P, Elias E, Williamson C, Weaver J. Obstetric cholestasis: May have serious consequences for the fetus, and needs to be taken seriously. *BMJ* 2002; 324:123-4.
7. Poupon R. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: from bedside to bench to bedside. *Liver Int* 2005; 25:467-8.
8. Pauli-Magnus C, Lang T, Meier Y, et al. Sequence analysis of bile salt export pump (ABCB11) and multidrug resistance p-glycoprotein 3 (ABCB4, MDR3) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pharmacogenetics* 2004; 14:91-102.
9. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, et al. Heterozygous nonsense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999; 353:210-1.
10. Palmer DG, Eads J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical review. *J Perinat Neonatal Nurs* 2000; 14:39-51.
11. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40:467-74.
12. Reyes H, Sjövall J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med* 2000; 32:94-106.
13. Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In *UpToDate* Edited by: Rose BD, Waltham MA; 2006.
14. Tunzi M, Gray GR. Common skin conditions during pregnancy. *Am Fam Physician* 2007; 75:211-8.

15. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, et al. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100:363-9.
16. Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997; 26:358-64.
17. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335:569-76.
18. Rolfes DB, Ishak KG. Liver disease in pregnancy. *Histopathology* 1986; 10:555-70.
19. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 200; 42:1399-405.
20. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepaticcholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129:894-901.
21. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11:97-107.
22. Chen CJ, Wang LY, Yu MW. Towards control of hepatitis B in the Asia-Pacific region. *Epidemiology of hepatitis B virus infection in the Asia-Pacific region. J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(Suppl):E3-6.
23. Lok AS. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346:1682-3.
24. Yao JL. Perinatal transmission of hepatitis B virus infection and vaccination in China. *Gut* 1996; 38 (Suppl 2):S37-8.
25. Ngui SL, Andrews NJ, Underhill GS, et al. Failed postnatal immunoprophylaxis for hepatitis B: characteristics of maternal hepatitis B virus as risk factors. *Clin Infect Dis* 1998; 27:100-6.
26. Del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, et al. Ten-year neonatal hepatitis vaccination program, The Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997; 15:1624-30.
27. Shi Z, Yang Y, Ma L, et al. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116:147-59.
28. Bzowej NH. Hepatitis B therapy in pregnancy. *Curr Hepatitis Rep* 2010; 9:197-204.