

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi: İki Olgu Sunumu

Handan Kelekçi¹, Peter K. Köhl², Sefa Kelekçi³, Ömer Kılavuz⁴

¹ Uz. Dr. Neukölln Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Klinik Observer, Berlin ,Almanya.

² Uz. Dr. Neukölln Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Klinik Direktör, Berlin ,Almanya.

³ Uz. Dr. Vivantes Klinikum Neukölln Hastanesi Prenatal Tanı ve Tedavi Ünitesi ,Postgraduate Fellowship, Berlin , Almanya.

⁴ Uz. Dr.Vivantes Klinikum Neukölln Hastanesi Prenatal Tanı ve Tedavi Ünitesi Şefi,Berlin , Almanya.

Özet

Gebeliğin intrahepatik kolestazi esas şikayeti pruritis olan ve etiyojisi bilinmeyen nadir bir hastalıktır. Hastalık annede minimal medikal risklere sebep olurken fetusta preterm doğum , fetal distres ve mekonyum pasajı gibi ciddi problemlere yol açabilir. Dağılımı coğrafik farklılık gösterir ve genetik bir eğilim ile birlikte dir. Steroid bileşiklerin sulfatlanma mekanizmasındaki bozulma safra asitlerinin fetus ve plasental bölümde metabolizmasını etkilediği düşünülmektedir. Bu safra asitlerinin fetustan plsentaya vasıtasıyla maternal dolaşıma transportunu bozar. Günümüzde en iyi medikal yönetim kolestramin ve ursodeoksikolik asittir. Gebeliğin intrahepatik kolestazi tanısı konduğunda kolestramin veya ursodeoksikolik asit ile birlikte sıkı bir anne ve fetus takibi gerekir. Doğum fetal akciğer olgunluğa eriştiğinde terme yakın dönemde veya fetal bozulma oluyorsa daha erken dönemde gerçekleştirilmelidir. Fetal ve maternal komplikasyonlara yol açan bu dermatolojik başvuruya sebep olabilen bu hastalığı iki vakamız nedeni ile ingilizce literatür ışığında sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler:Gebeliğin intrahepatik kolestazi, Pruritis

Intrahepatic Cholestasis Of Pregnancy: Two Cases Report

Abstract

Intrahepatic cholestasis of pregnancy is a rare disorder of unknown etiology with a symptomatically distressing maternal course with pruritus as the chief complaint. Intrahepatic cholestasis of pregnancy poses little risk to the mother, but poses significant risk to the fetus of perinatal mortality, preterm delivery, fetal distress, and meconium staining. It has a geographically variable prevalence and appears to have a heritable component. Current evidence suggests a susceptibility to derangements in the sulfation of steroid compounds, affecting the metabolism of progesterone and bile acids in the fetal/placental compartment. This impairs transport of bile acids across the placenta from the fetal to the maternal circulation. Exactly how this leads to fetal compromise is unknown. The most efficacious current medical management that improves both maternal symptoms and laboratory abnormalities is ursodeoxycholic acid. When intrahepatic cholestasis of pregnancy is diagnosed, Cholestramin or ursodeoxycholic acid coupled with close maternal-fetal surveillance is indicated. Delivery should be effected near term , with confirmation of fetal lung maturity or earlier if fetal compromise is identified. Therefore, We aim to introduce intrahepatic cholestasis of pregnancy with guide of english literature because of two cases.

Key words: Intrahepatic cholestasis of pregnancy, pruritus.

Giriş

Pruritus gebelikte yaygın olarak gözlenir. Pruritus tek başına izole bir semptom olabildiği gibi altta yatan bir cilt lezyonu varlığında da karşımıza çıkabilir. Sıklığı tüm gebeliklerin %3-14 oranında bildirilmesine karşın 3192 gebeyi içeren prospektif bir çalışmada bu oran %1.6 olarak bildirilmiştir(1, 2).

Gebelikte kaşıntının patofizyolojisi kuru cilt gibi basit bir sebepten, henüz patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamış kompleks durumlara kadar geniş bir yelpazede seyreder. 1998’de Shornick(3) bu klinik durumları Herpes gestasyonalis, Gebeliğin pruritik ürtikeryal papül ve plakları ve genel olarak sadece gebeliğe has bir durum olan Gebeliğin intrahepatik kolestazı olarak sınıflandırmıştır.

Gebeliğin intrahepatik kolestazı tipik olarak üçüncü trimester de oluşur. Hastalığın başlangıcı, vakaların %50 sinde üriner sistem enfeksiyonu ile birliktelik gösterir(4). Semptomlar genellikle gece kötüleşir ve sıklıkla avuç içi , ayak tabanı ve gövdede görülür.Kaşıntıya bağlı olarak sekonder ekskoriasyonlar görülür. Vakaların yarısında semptomların ortaya çıkışından itibaren 2-4 hafta içinde sarılık, koyu idrar görülebilir.Çoğu semptomlar doğumdan 24-48 saat sonra geçer.Hastalık takip eden gebeliklerde de görülebilir. Gebeliğin intrahepatik kolestazının birçok yayında prematür doğum, fetal distres ve ölü doğum gibi komplikasyonlara yol açtığı bildirilmiştir(5, 6).

Gebelikte pruritus ile seyreden hastalıkların büyük çoğunluğu fetal ve maternal ciddi komplikasyonlara yol açmazken Gebeliğin intrahepatik kolestazı perinatal mortaliteye ve morbiditeye yol açabilir. Bu nedenle iki intrahepatik kolestaz vakasını literatür ışığında gebelik dermatozlarının ayırıcı tanısında düşünülmesi gereğini vurgulamak amacıyla sunduk.

Olgu 1

24 yaşında gravida 3, para 1 olan ve prenatal tanı ve tedavi ünitesinde plasentaya sınırlı mosaizm olarak takip edilen bayan G.B yoğun kaşıntı nedeni ile klinimize refere edildi. Öyküde önemli bir özellik yoktu.Kaşıntı daha çok gövdede lokalize olup karında kaşıntıya bağlı sekonder ekskoriasyonlar mevcuttu. Primer cilt lezyonları saptanmadı. Muayenede vital bulgular normal olup kayda değer bir özellik saptanmadı. 7.11.2001 tarihinde 32 haftalık intrauterin gelişme kısıtlılığı bulunan has-

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2000; 7(4): 46-49

tanın laboratuvar bulgusu olarak hemogramı, viral serolojisi ve TORCH çalışması normaldi. Açlık kan şekeri 97 mg/dl , üre ve Kreatinin normal, direkt bilirubin 1.4 mg / dl , AST 200 U/L ,ALT 168 U/L , HBs Ag negatif, Anti HBs

negatif , safra asidi 18 Umol / L (Normal Değer: 0 – 10) olup diğer biyokimyasal parametreleri normaldi. Hepatotoksisite yapabilecek ilaç, alkol öyküsü bulunmayan hastanın yapılan karaciğer ultrasonografisi normal olarak saptandı.

Belirgin cilt lezyonu bulunmayan hastaya klinik ve laboratuvar bulgularının desteği ile gebeliğin intrahepatik kolestazı tanısı kondu. Kolestramin ve lifli diyet tedavisiyle semptomatik düzelme sağlanarak fetal takibi perinatoloji ünitesince yapıp 17.12.2001 ‘de fetal distres sebebiyle 1700 gram bebek abdominal yolla doğurtuldu.

Olgu 2

Ekim 2001 tarihinde 34 haftalık ilk gebeliği olan bayan F.A. ateş, disüri, pollaküri, el ayak ve gövdede kaşıntı şikayeti ile başvurdu. Öyküde önemli bir özelliği olmayan hastanın yapılan fizik muayenesinde ateş 38.10 C , TA:90 / 65 mmHg ,Nabız : 100 / dk , vucutta kaşıntıya bağlı sekonder ekskoriasyonlar mevcut idi. Kaşıntı iki haftadır mevcut olup antihistaminik losyona cevap vermediği ifade edildi. Bu bulgular haricinde primer cilt lezyonuna rastlanmadı. Yapılan laboratuvar incelemesinde Hb 10 gr / dl , Lökosit 12000 /mm³ , Açlık kan şekeri 100 mg / dl, AST: 64 U/L , ALT: 48 U/L , total bilirubin 1.3 mg / dl , Direkt bilirubin 0.9 mg / dl idi. Tam idrar analizinde mikroskopide bol lökosit ve bakteri mevcut idi. Yapılan idrar kültüründe E. Coli kolonizasyonu saptandı. Ampisilin – sulbactam ve hidrasyon tedavisi ile üriner sistem semptomları gerilemesine karşın kaşıntı devam etti. Yapılan safra asidi incelemesinde ise 12.5 Umol / L tespit edilmesi üzerine gebeliğin intrahepatik kolestazı tanısı konarak kolestramin 12 gr / gün tedavisi ile iki haftada klinik düzelme sağlandı.

Tartışma

Gebeliğin intrahepatik kolestazı iki formda gözlenebilir. Bunlardan bir tanesi kaşıntıya sarılığında eşlik ettiği gebeliğin kolestatik sarılığıdır. İkincisi ise sarılığın bulunmadığı ancak kaşıntıya karakteristik laboratuvar bulgularının

eşlik ettiği prurigo gravidarumdur(7). Hastalık genellikle üçüncü trimester de görülmesine karşın birinci trimesterde de vakalar bildirilmiştir(8). Bizim vakalarımızda her ikisinde de klinik sarılık mevcut olmayıp her ikisinde üçüncü trimesterde başlamıştır.

Hastalığın tanısında yaygın kaşıntıya hepatotoksit ilaçların yada viral hepatitin sebep olmadığına gösterilmesi gereklidir. Ayrıca primer cilt lezyonlarının bulunmaması diğer gebelik dermatozlarının ayırıcı tanısında önemlidir(8, 9). Semptomların doğumdan sonra bir iki hafta içinde gerilemesi ve takip eden gebelikte nüks etme eğilimi gebeliğin intrahepatik kolestazında önemli tanı kriterlerindedir. Bizim olguların bir tanesinde gebeliğin sonlanmasından kısa bir süre sonra, diğerinde de kolestramin tedavisinin ikinci haftasında klinik düzelmeye sağlanmıştır.

Gebeliğin intrahepatik kolestazında laboratuvar bulguları tanıda yardımcıdır. Serumda safra asitlerinin yüksekliği hastalık için tanısal önem taşır. Bu yükseklik safra asitlerinin safra yollarından atılımının bozulmasına bağlıdır(10). Direkt bilirubin yüksektir ancak nadiren 2-5 mg / dl üzerindedir. AST değeri normal seviyenin 4 katına erişebilir. Karaciğer ultrasonografisi normaldir. Bizim iki olgumuzda tanı laboratuvar desteği ile konulmuş olup literatür ile uyumlu idi.

Tedavide birçok medikasyon kullanılabilir. Kolestramin safra tuzlarına bağlanıp dışkı ile atımlarını artırarak safra asitlerinin enterohepatik sirkülasyonunu azaltır. Tedavide bir diğer seçenek safra tuzlarının katabolizmasını artıran fenobarbital dir. Ayrıca kendisinde daha hidrofobik bir safra tuzu olan ursodeoksikolik asit de tedavide bir başka seçenektir. Yine lifli diyet desteği ve uzun süren vakalarda da K vitamini tedaviye yardımcıdır(11).

Ayrıcı tanıda viral hepatit, Primer biliyer siroz ve diğer gebelik dermatozları düşünülmelidir. Primer cilt lezyonlarının bulunmaması, hastalığın daha çok kış aylarında görülmesi, çoğul gebeliklerde daha sık görülmesi ve hastaların % 50 sinde aile öyküsünün bulunması prurigo gestasyonalis lehine yorumlanmalıdır(12, 13).

Intrahepatik kolestazın perinatal mortaliteyi artırdığına ve özellikle ursodeoksikolik asit tedavisi ile fetal risklerin azaltılabileceğine dair yayınlar mevcuttur(5, 6, 14-17). Üçüncü trimester de fetal izlem zorunludur ve hastalığın semptom ve bulgularına göre izlemin sıklığı perinataloglar tarafından değerlendirilmelidir. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2000; 7(4): 46-49*

Sonuç

Gebelikte karşımıza çıkan pruritus detaylı olarak değerlendirilmeli ve ayırıcı tanıda viral hepatitis, hepatotoksik ajanlar, primer biliyer siroz ve gebelik dermatozları düşünülmelidir. İntrahepatik kolestaz tanısı konan hastalarda şimdiye kadarki literatür bilgisine dayanılarak perinatal mortalite üzerindeki etkilerine dair soru işaretleri aydınlanıncaya kadar fetal izlemin yapılması zorunlu gibi görünmektedir.

Yazışma adresi:

Handan Kelekçi

Bineктаşı sokak 21/19

06666 Küçükesat ANKARA

Tel: 0 312 418 44 05

E-mail:Handanmed@hotmail.com

Kaynaklar

1. Furhoff A. Itching in pregnancy. *Acta Med Scand* 1974; 196: 403-410.
2. Roger D, Vaillant L, Fignon A. Specific pruritic diseases of pregnancy: A prospective study of 3192 pregnant women. *Arch Dermatol* 1994; 130: 734-739.
3. Shornick J. Dermatoses of pregnancy. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17: 172-181.
4. Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 905-917.
5. Fisk N, Storey G. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 1137-1143.
6. Shaw D, Frohlich J, Wittmann B. A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 621-625.
7. MacSween R, Antony P, Scheuer P, eds . *Pathology of the Liver* . New York: Curchill Livingstone, 1987, pp 456-462.
8. Winston G, Lewis C. Dermatoses of pregnancy *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 977-998.
9. Holmes R, Black M. The specific dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 405-412.
10. Laatikainen T, Ikonen E. Serum bile acids in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1976; 50: 313-318.
11. Riikonen S, Savonius H, Gylling H. Oral guar gum: A gel-forming dietary fiber relieves pruritus in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55: 674-675.
12. Reyes H, Ribalta J, Gonzales M. Sulfobromophthalein clearance tests before and after ethynil estradiol administration, in women and men with family history of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 1981; 81: 226-231.
13. Gordon B, Sherard III, Samuel M, Atkinson Jr. Focus on primary care pruritic dermatological conditions in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56: 427-432.
14. Reyes H. Review intrahepatic cholestasis . A puzzling disorder of pregnancy . *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 211-216.
- SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2000; 7(4): 46-49

15. Mullally BA, Hansen WF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Review of literature. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 47-52.

16. Fagan EA, Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis* 1999; 3: 603-632.

17. Mazzella G, Nicola R, Francesco A, Patrizia S, Luciano B, Anna M, Guiliana S, Antonia C, Giovanni N, Constance M, Davide F, Enrico R. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effect on primary bile acid in babies and mother. *Hepatology* 2001; 33: 504-508.