

# Bir Olgu Nedeniyle Gebelik Kolestazı, Fetal Riskler ve Ursodeoksikolik Asit Tedavisi

Erdin Ilter, E. Can Tüfekçi<sup>1</sup>, Osman Batur<sup>1</sup>, Figen Temelli

*Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul*

*<sup>1</sup>Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hast. Doğum 2. Kliniği, İstanbul*

---

## ÖZET

### *Bir olgu nedeniyle gebelik kolestazı, fetal riskler ve ursodeoksikolik asit Tedavisi*

Bu yazıda amacımız gebelik kolestazını incelemektir. Burada 36 yaşında gebelik kolestazı tanısı almış bir kadın hastayı sunduk. Gebelik kolestazı, nedeni tam olarak bilinmeyen, maternal kaşıntı ve ikter gibi semptomlarla karşımıza çıkan nadir görülen bir hastalıktır. Hastalık belirgin maternal risk taşımazken, perinatal mortalite, preterm doğum, fetal distress ve mekonyum boyanması gibi ciddi fetal risklerle beraberdir. Yazımızda hastalığın epidemiolojisi, patomekanizması ve tedavisini tartıştık. Ursodeoksikolik asit tedavisi ile komplet bir kür sağlandı. Literatür bilgileri ve kendi tecrübelerimiz ışığında gebelik kolestazı tedavisinde ursodeoksikolik asit'i önermekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Gebelik kolestazı, fetal riskler, ursodeoksikolik asit

# Bir Olgu Nedeniyle Gebelik Kolestazı, Fetal Riskler ve Ursodeoksikolik Asit Tedavisi

Erdin İlter, E. Can Tüfekçi<sup>1</sup>, Osman Batur<sup>1</sup>, Figen Temelli

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>1</sup>Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hast. Doğum 2. Kliniği, İstanbul

## ABSTRACT

### *Intrahepatic cholestasis of pregnancy, fetal risks, and ursodeoxycholic acid treatment*

The aim of this report is to investigate intrahepatic cholestasis of pregnancy. Here we report a 36-year-old woman with intrahepatic cholestasis. We observed a complete cure with ursodeoxycholic acid treatment. We discussed the epidemiology, pathomechanism, and therapy of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is a rare disorder of unknown etiology with a clinically distressing maternal course with pruritus and jaundice as the chief complaints. The disease poses little medical risk to the mother, but significant risk to the fetus such as perinatal mortality, preterm delivery, fetal distress, and meconium staining. On the basis of the data in the literature and our own observation we recommend ursodeoxycholic acid treatment in the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy.

**Key words:** Intrahepatic cholestasis of pregnancy, fetal risks, ursodeoxycholic acid

Bakırköy Tıp Dergisi 2005;1:80-82

## GİRİŞ

Gebelik kolestazı, gebelik esnasında safra asitlerinin safra kanalları içerisindeki akımının yavaşlaması veya durmasıyla karakterize bir hastalıktır. Çoğunlukla gebeliğin üçüncü trimesterinde ortaya çıkarken, vakaların %10'u ilk trimester ve %25'i ikinci trimesterde semptom verebilmektedir (1,2). İnsidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde %0,01 iken, İsveç'te %2,8, Şili'de %15'lere kadar çıkmaktadır (3).

Genetik yatkınlık, çevresel faktörler, östrojen ve progesteron metabolizmasındaki düzensizlikler hastalığın temelinde yatan nedenlerdir (4,5). Sonuç olarak anne kanında artan safra asitlerine bağlı olarak kaşıntı ve daha az sıklıkla da sarılık gelişir. Hastalığın anne için ortaya çıkardığı en belirgin risk sonraki gebeliklerde tekrarlamasıdır (3). Gebelik sonrası kaşıntılar genelde kaybolur ve hastalık tablosu düzelir. Ancak hastalığın gebelik sonrası siroza dönüşebileceği akılda tutulmalıdır (6). Diğer yan-

dan gebelik kolestazı preterm doğum, fetal distres, mekonyum aspirasyonu, düşük APGAR skoru gibi fetal risklerde artışı da beraberinde getirir (7).

Yazımızda gebelik kolestazı ve beraberinde ortaya çıkabilecek fetal risklere dikkat çekmek, ursodeoksikolik asit tedavisinin sonuçlarını tartışmak istedik.

## OLGU SUNUMU

36 yaşında, G1, P0, 34 haftalık gebeliği olan kadın hasta yaklaşık 1,5 ay önce kaşıntı nedeniyle gastroenteroloji bölümüne sevk edilmiş. Hepatit belirteçlerinin akut enfeksiyonu doğrulamaması üzerine hepatit tanısından herhangi bir tedavi verilmemiş. Hastanın şikayetlerinde artış olması üzerine hasta tekrar bir gastroenteroloji bölümüne başvurmuş. Burada tekrar değerlendirilen hasta Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümüne konsulte edilmiş.

Yapılan tetkikler sonucunda hepatit serolojisi negatif, ALT(alanin transaminaz): 113 U/l AST(aspartat transaminaz): 76 U/l, ALP(alkalen fosfataz): 442 U/l olarak tespit edildi. Diğer yandan total ve direkt bilirubin değerleri normal sınırlardaydı. Serum total safra asitleri değerleri belirgin artmıştı (TSA: 84,45 mmol/L, normal değer aralığı 0-10 mmol/L). Yapılan tüm batın ultrasonografisinde karaciğer, safra kesesi ve safra yollarına ait herhangi bir

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr. Erdin İlter  
Atatürk Cad. Çam Sok. No: 3 Maltepe Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı, Maltepe/ İstanbul - Turkey

Telefon / Phone: +90-216-399-9570

Faks / Fax: +90-216-370-9719

Elektronik posta adresi / E-mail address: erdinilter@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 11 Eylül 2005 / September 11, 2005

Kabul tarihi / Date of acceptance: 13 Ekim 2005 / October 13, 2005

patoloji tespit edilmedi. Yapılan obstetrik ultrasonografi de 34 haftalık tekiz canlı gebelik mevcuttu. Amnios sıvısı yeterliydi. Yapılan non-stress test sonuçları reaktif olarak değerlendirildi. Hastanın özellikle alt ekstremitelerde belirgin olan kaşıntı ve buna bağlı cilt lezyonları mevcuttu. Başka bir patolojik fizik muayene bulgusuna rastlanmadı. Hastaya gebelik kolestazı tanısı konup 750 mg/gün ursodeoksikolik asit, UDKA başlandı. Tedaviden sonraki ilk hafta içerisinde hastanın şikayetlerinde belirgin azalma ve serum parametrelerinde düzelme tespit edildi (tedavinin 3. gününde TSA değeri 33,05 mmol/L'ye düştü). İleri anne yaşı, kıymetli bebek ön tanılarıyla 38. haftada sezeryan ile 3640 gr ağırlığında 1.dk ve 5.dk APGAR'ları sırasıyla 7 ve 9 olan bir kız bebek doğurtuldu. Ameliyat sonrası ve lohusalık dönemi sorunsuz geçti.

## TARTIŞMA

Gebelik kolestazı nadir görülen bir hastalık olup, özellikle fetal riskleri açısından büyük dikkat gerektirmektedir. Preterm doğum, fetal distres, mekonyum aspirasyonu, düşük APGAR skoru, ani fetal ölümler fetal takibin önemini arttırmaktadır. Fetal distrese neden olabilecek plasental bulgular net olarak belirgin değildir. Bu hastalarda yapılan araştırmalar, plasentanın fetal oksijenasyona direkt olarak etki etmediğini ancak bu hastalarda, plasental oksijen rezervinde azalma ve intervillöz alanda azalma tespit edilmiştir (8). Fetal komplikasyonlar bu gebelerin takibini zorlaştırmaktadır. Yapılan araştırmalar non-stress-test (NST), ultrasonografik amnion sıvı indeksi takibi gibi metodların bu gebelerin takibinde yetersiz kalabileceğini göstermiştir. NST ve ultrasonografik takiplerde herhangi bir anormalliğe rastlanmayan fetuslarda da ani ölüm gerçekleşebileceği bildirilmektedir (9). Bu sebeplerden dolayı amniotik sıvının renginin mekonyum ile boyanma riskini belirleme açısından bu gebelerde transservikal amnioskop ile değerlendirmenin faydalı olacağını bildiren çalışmalar vardır (10). Yine bu araştırmalar amniosentez ile fetal akciğer gelişiminin değerlendirilebileceğini ve risk altındaki fetusların mümkün olan en iyi zamanda doğurtulması gerektiğini savunmaktadır (10).

Hastalığın etiyojisi halen net olarak ortaya koyulamamıştır ancak yine de bazı endokrin, genetik ve çevresel faktörlerin etkisi olabileceği düşünülmektedir (11). Genetik çalışmalarda, etkilenmiş gebelerde ABCB4 (MDR3), ABCBH (BSEP), ATP8PI (AC1) gibi genlerde bazı de-

fektler tespit edilmiştir(?). Bu defektler safra akışını etkilemekte ve kolestaz oluşumuna sebep olmaktadır. Bazı klinik çalışmaların sonucuna göre selenyum eksikliği antioksidatif işlevlerde bozulmalara neden olarak gebelik kolestazına yol açabilir (12).

Gebelik kolestazının fizyopatolojisi üzerinde önemli bulgular elde edilmiştir. Östrojen ve progesteronlara karşı aşırı duyarlılık ve metabolizmasında bozukluk, safra kanallarının ve hepatositlerin membran yapılarında değişim, kanal transport sisteminde farklılaşma bunlardan bazılarıdır (13). Beraberinde fetomaternal safra asidinin transplasental geçişinde bozulma ve safra asitlerinin fetal dokuda birikimi fetal riskleri arttırmaktadır. Sonuç olarak bu kadınlarda artmış serum total safra asitleri (TSA), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), total bilirubin (TB), alkalen fosfat (AF) değerleri tespit edilmektedir. Bu değerlerin artışı fetal mortalite açısından da oldukça önemlidir. TSA değerlerinin 40 mikromol/L değerinin altında olması fetal riski arttırmamasına rağmen 40 mikromol/L ve üzerinde olması fetal risk açısından oldukça anlamlıdır. Preterm doğum, mekonyum aspirasyonu ve benzeri fetal risklerin sıklığı, TSA'nın her 1 mikromol/L yükselişinde, %1-2 artış gösterir (14). Yine benzer şekilde karaciğer enzimlerinde artış da fetal riskleri arttırmaktadır (15).

Gebelik kolestazı sıklıkla gebeliğin 32-33. haftaları arasında ortaya çıkar. En belirgin semptom kaşıntıdır. Ancak daha az sıklıkla görülen sarılık gibi semptomlar da hastalık tablosuna eklenebilir. Deride kaşıntılara bağlı izler ve kabuklanmalar görülebilir. Ayrıca tanıda gebelikte ortaya çıkabilen diğer dermatolojik hastalıklar da (gebeliğin pruritik hastalıkları) göz önünde bulundurulmalı ve gerektiğinde dermatoloji konsültasyonu istenmelidir. Kaşıntı, gebeliğin pruritik hastalıklarında tedavi sonrası kısa sürede kaybolacaktır (16).

Geçmiş dönemlerde hastalığın tedavisinde antihistaminikler, deksametazon, kolestramin, fenobarbutal gibi ilaç tedavileri uygulanmıştır. Son dönemde yapılan araştırmalar kolestraminin maternal açıdan fayda sağladığı fetal morbititeye herhangi bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Yine, kolestramin kullanımı K vitamini eksikliğine yol açarak fetal intrakranial kanama riskini arttırmaktadır. Benzer şekilde, yukarıda sayılan diğer tedavilerin de sağlayacağı faydalar oldukça azdır (17).

Son dönem çalışmalarda gebelik kolestazı tedavisinde özellikle ursodeoksikolik asit (UDKA) ve S-adenosil-methionin (SAM) üzerinde durulmaktadır. Her iki tedavi

de özellikle kaşıntı üzerine etkileri karşılaştırıldığında benzerdir. Ancak UDKA tedavisi serum safra asitleri ve karaciğer enzimleri değerlerini düzeltmede belirgin bir üstünlük göstermektedir. UDKA bir yanda, plasentanın fetal bölgeden maternal bölgeye safra asiti taşıma fonksiyonunu korurken diğer yandan da fetal kompartmanlarda safra asitlerinin düzeylerini düşürmektedir. Yine, UDKA maternal safra asit yapımını ve fetal transportunu azaltır. UDKA litokolik asit düzeylerinde herhangi bir değişikliğe sebep olmadan kolostrumdaki safra asit miktarlarını azaltır. Bu şekilde maternal ve fetal riskleri azaltarak gebelik kolestazında tercih edilebilecek ilk ilaç olarak karşımıza çıkmaktadır. Kullanım dozu 15 mg/kg/gün olarak hesaplanır. İnatçı kaşıntısı olan vakalarda 1gr/gün dozlarına kadar çıkılabilir ve bu dozlarda dahi fetusta

olumsuz etkileri gözlenmemiştir (18).

Gebelik kolestazi nedeni tam olarak bilinmeyen genellikle maternal kaşıntı ve sarılık semptomları ile karşımıza çıkan gebeliğe özgü bir hastalıktır. Belirgin maternal morbiditesi olmamasına rağmen, perinatal mortalite, preterm doğum, fetal distres, mekonyum aspirasyonu gibi komplikasyonlara sebep olabilir. Bu hastalarda maternal serum safra asidi ve karaciğer enzimleri düzeyleri fetal prognoz açısından oldukça önemlidir. UDKA gebelik kolestazının en etkin tedavi yöntemidir. UDKA maternal kaşıntı, sarılık gibi semptomlarda iyileşme, safra asidi ve transaminaz düzeylerinde düzelme ve fetal risklerde azalma sağlar. Tedaviye devam edilirken, fetal risklerin artmış olması nedeniyle fetal iyilik halinin sık sık değerlendirilmesi gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. Kirkinen P, Rynnanen M. First-trimester manifestation of intrahepatic cholestasis of pregnancy and high fetoplacental hormone production in a triploid fetus: A case report. *J Reprod Med*. 1995; 40: 471-473.
2. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol*. 2000; 33: 1012-1021.
3. Abedin P, Weaver J, Egginton E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: prevalence and ethnic distribution. *Ethn Health* 1999; 4: 35-37.
4. Mella JG, Roschmann E, Glasinovic JC, Alvarado A, Scrivanti M, Volk BA. Exploring the genetic role of the HLA-DPB1 locus in Chileans with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1996; 24: 320-323.
5. Meng U, Reyes H, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Sjövall J. Profiles of bile acids and progesterone metabolites in the urine and serum of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1997; 27: 1029-1040.
6. Leevy CB, Koneru B, Klein KM. Recurrent familial prolonged intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1997; 113: 966-972.
7. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, Germain AM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy - a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170: 890-895.
8. Wang X, Liu S, Heng Z. Influence of placenta on fetal hypoxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2002; 33: 108-110.
9. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 957-960.
10. Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, Bellini P, Anleotti C, Ghidini A. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 100: 167-170.
11. Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC, Kato CS, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an intriguing pregnancy-specific disorder. *Soc Gynecol Investig* 2002; 9: 10-14.
12. Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 211-216.
13. Fagan EA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy *Clin Liver Dis* 1999; 3: 603-632.
14. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40: 467-474.
15. Qi HB, Shao Y, Wu WX, Zhang JH. Grading of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2004; 39: 14-17.
16. Ai Y, Liu SY, Yao Q. Clinical characteristics of 1241 cases of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2004; 39: 217-220.
17. Jenkins JK, Boothby LA. Treatment of itching associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1462-1465.
18. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I, Pezzullo JC, Ghidini A. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004; 111: 17-21.