

Bölüm 4

Gebelik ve Kolestaz

Elif YAZICI TEKELİ¹



Genel Bilgiler

- Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK) gebelikte en sık görülen karaciğer patolojisidir.
- İnsidansı çalışılan popülasyon ve ülkelere göre değişmekle beraber; %0,4'ten %15'e kadar geniş bir aralıkta bildirilmektedir.
- Tipik olarak genellikle geç 2. trimester ya da 3.trimesterde başlayan kızarıklık olmadan seyreden kaşıntı ile birlikte karaciğer fonksiyon testleri ve/veya serum safra asitleri seviyelerinde yükseklik ile birlikte.
- Doğumdan sonraki 4 hafta içerisinde kaşıntı şikayeti gerilemekte ve karaciğer enzimleri normal düzeylerine dönmektedir.
- Maternal sonuçlar sıklıkla iyi olmasına rağmen fetal sonuçlar nadiren de olsa kötü olabilmektedir.
- Hastalığın etiopatogenezinde genetik, hormonal ve çevresel (mevsimsel, coğrafi farklılık, düşük selenyum düzeyi, düşük D vitamini düzeyi) faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir.

Genetik Faktörler

- Safra kanalları taşıyıcı protein komplekslerinde birçok mutasyon tanımlanmış olmasına rağmen üzerinde durulan birkaç mutasyonun daha anlamlı olduğu düşünülmektedir.
- MDR3 (Multi drug resistance 3) genini kodlayan ABCB4 progressif familial intrahepatik kolestaz (PFIC)'dan sorumludur.
- Gebelik kolestazı epizodları geçiren kadının çocuklarında heterozigot ABCB4 mutasyonuna rastlanmıştır.
- ABCB11, ATP8B1, ABCC2, NR1H4 gibi kanaliküler transporterları ya da regülatörlerini kodlayan genler de sorumlu olabileceği gösterilmiştir.
- Genetik olarak yatkın kişilerde safra kanallarındaki taşıyıcı proteinlerde bozukluk olması, gebelikte fizyolojik olarak artan safra metabolitlerinin taşınmasında aksamaya yol açar.

¹ Bilecik Bozüyük Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Antihistaminikler

Hastalığın başlıca ve en rahatsızlık verici semptomu olan kaşıntıyı gidermek için oral antihistaminikler (klorfeniramin günde 4-6 kez 2 mg, günlük maksimum doz 24 mg/gün ya da hidoksizin günde 3-4 kez 25 mg, günlük maksimum doz 100 mg/gün), nemlendiriciler veya topikal ajanlar kullanılabilir.

Doğum Planlanması

- Tüm tedavilere rağmen klinik yanıt alınamaması ve fetal iyilik halinin bozulması durumunda doğum kararı verilmesi gerekebilir.
- Geniş kapsamlı yapılan çalışmalara göre perinatal mortaliteyi en aza indirmek açısından GİK ile komplike gebeliklerde en ideal doğum zamanlamasının 36. gebelik haftası olduğu gösterilmiştir.
- Ayrıca, total safra asitleri seviyelerinin 40 µmol/L'den fazla olduğu hastalarda doğumun 37. gebelik haftasında başlatılmasının fetal komplikasyonları azalttığı, ancak sezaryen doğum ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi gerekliliğini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur.
- Gebeliğin terminasyonu kararı; maternal ve fetal kazanımlar ile potansiyel prematüriteye bağlı morbidite riski karşılaştırılarak hastaya göre bireyselleştirilerek alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- * Clinical Updates in Women's Health Care Summary: Liver Disease: Reproductive Considerations Obstet Gynecol 2017 Jan;129(1):236. doi: 10.1097/AOG.0000000000001858
- * Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. BJOG 2013;120:717-23
- * Gebeliğin İntrahepatik Kolestazının Maternal ve Perinatal Sonuçlara Etkisinin Değerlendirilmesi ZEY-NEP KAMİL TIP BÜLTENİ 2015; 46 (3): 100-105
- * Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World J Gastroenterol 2009;15:2049-66.
- * Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy Clin Res Hepatol Gastroenterol 2016 Apr;40(2):141-53.
- * Yamamoto Y, Moore R, Hess HA, Guo GL, Gonzalez FJ, Korach KS, et al. Estrogen receptor alpha mediated 17alpha-ethynylestradiol causing hepatotoxicity. J Biol Chem 2006;281:16625-31.
- * Meng LJ, Reyes H, Palma J, et al. Profiles of bile acids and progesterone metabolites in the urine and serum of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Hepatol 1997; 27: 346-357.
- * Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. Hepatology 2004;40:467-74.
- * Bacq Y, Besco MI, Lecuyer AI, Gendrot C, Potin J, Andres CR, Aubourg A. Ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Results in real-world conditions and factors predictive of response to treatment, Digestive and Liver Disease, 2017;49(1):63-69
- * Floreani A, Carderi I, Paternoster D, Soardo G, Azaroli F, Esposito W, Montagnani M, Marchesoni D, Variola A, Rosa Rizzotto E, Braghin C, Mazzella G. Hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4, MDR3 gene variants in a large cohort of Italian wo-

- menwithintrahepaticcholestasis of pregnancy. *DigLiverDis* 2008; 40: 366-370
- * Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, Ferreira KK, Hamaoui A, Mercado R. Primumnonnocere: how active management became modus operandi for intrahepaticcholestasis of pregnancy. *Am J ObstetGynecol*. 2014 Article in pressdoi: 10.1016/j.ajog.2014.03.058
 - * Pusi T, Beuers U. Intrahepaticcholestasis of pregnancy. *OrphanetJournal of RareDiseases* 2007, 2:26 doi:10.1186/1750-1172-2-26
 - * Zimmermann P, Koskinen J, Vaalamo P, Ranta T. Dopplerumbilicalarteryvelocimetry in pregnanciescomplicatedbyintrahepaticcholestasis. *J PerinatMed*. 1991;19(5):351-5.
 - * Marschall HU, Wagner M, Zollner G, Fickert P, Diczfalusy U, Gumhold J, Silbert D, Fuchsbichler A, Benthin L, Grundström R, Gustafsson U, Sahlin S, Einarsson C, Trauner M. Complementarystimulation of hepatobiliary transport anddetoxification systemsbyrifampicinandursodeoxycholicacid in humans. *Gastroenterology* 2005; 129: 476-485
 - * Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, La-Coursiere DY, Caughey AB. The risk of infantandfetaldeathbyeachadditionalweek of expectantmanagement in intrahepaticcholestasis of pregnancybygestational age. *Am J ObstetGynecol*. 2015 May;212(5):667.e1-5.
 - * Geenes, V, Chappell, L.C., Seed, P.T., Steer, P.J., Knight, M. andWilliamson, C. Association of severe intrahepaticcholestasis of pregnancywithadversepregnancyoutcomes: A prospectivepopulation-basedcase-controlstudy. *Hepatology*, 2014; 59: 1482-1491.
 - * Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC: Bile acidsincrease response andexpression of humanmyometrialoxytocinreceptor. *Am J ObstetGynecol* 2003, 189:577-582.
 - * Sheikh Abdul Kadir SH, Miragoli M, Abu-Hayyeh S, Moshkov AV, Xie Q, Keitel V, Nikolaev VO, Williamson C, Gorelik J. Bile acid-inducedarrhythmia is mediatedbymuscarinic M2 receptors in neonatalratcardiomyocytes. *PLoSOne*. 2010 Mar 15;5(3):e9689.
 - * Rodrigues CM, Marín JJ, Brites D. Bile acid patterns in meconiumareinfluencedbycholestasis of pregnancyand not alteredbyursodeoxycholicacidtreatment. *Gut*. 1999 Sep;45(3):446-52. doi: 10.1136/gut.45.3.446. PMID: 10446117; PMCID: PMC1727639.
 - * Ersoy A, Uygur D. Gebeliğin İntrahepatikKolestazi ve Yönetimi. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2015; 217-220.