

BÖLÜM 21

GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI

Yunus ÇAVUŞ¹

GİRİŞ

Gebeliğin intrahepatik kolestazı, kaşıntı ve yüksek safra asitleri ile kendini gösteren yaygın bir gebelik bozukluğudur. Kolestazın etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Tanı, tedavi ve olumsuz sonuçlara ilişkin verilerin az olması nedeniyle yönetimi zordur. Bu yazıda gebeliğin intrahepatik kolestazını çevreleyen epidemiyoloji, patofizyoloji, risk faktörleri, laboratuvar bulguları, komplikasyonlar, tedavi ve güncel kanıtları gözden geçiriyoruz.

Kolestaz, Yunancadan çevrildiğinde “safranın durgunluğu” nu tanımlar. Safra akışındaki bu bozukluk biliyer sistemin herhangi bir yerinde meydana gelebilir ve ekstrahepatik mekanik obstrüksiyon, karaciğer içi biliyer sistem patolojisi veya bireysel hepatosit disfonksiyonundan kaynaklanabilir. Yaygın olarak, rahatsızlık akışta tam bozulmaya neden olmaz ve genellikle sadece safranın bazı bileşenleri patolojik hale gelir. Kolestazın klinik ve biyokimyasal bulguları bu nedenle değişebilir. Konvansiyonel olarak, kolestatik karaciğer hastalıkları etyolojilerine göre ekstrahepatik ve intrahepatik olarak ikiye ayrılır. Gebelik kolestazı, doğumdan sonra hızla düzelen, gebeliğe özgü

intrahepatik bir hastalıktır (1). Gebeliğe özgü görülen en yaygın karaciğer patolojisidir (2). Gebeliğin intrahepatik kolestazının (GİK) etyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak hastalığın gelişimi ve şiddeti, genetik, çevresel ve hormonal etkenlere bağlı olarak çok faktörlüdür. GİK’in erken doğum, mekonyumlu amniyotik sıvı ve fetal ölüm risklerini artırdığı mekanizmalar da aynı derecede belirsizdir.

GİK literatürde ilk olarak 1883’te doğumla birlikte düzelen “gebelikte tekrarlayan sarılık” olarak tanımlanmıştır (3). Bozukluk genellikle “ikterus gravidarum, gebelikte idiyopatik sarılık, gebeliğin hepatozu veya gebeliğin hepatotoksemisi” olarak adlandırıldı. Maternal serumda dolaşımdaki steroid düzeylerinin artmasıyla bağlantılıydı ve karaciğer safra fonksiyonunda bozulmaya neden olan hepatik enzim işlev bozukluğuna ikincil olduğu düşünülüyordu (4).

Epidemioloji

GİK gebeliklerin %0, 1-2’sini etkiler. GİK insidansı etnik gruplar ve coğrafi bölgeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir ve büyük olasılıkla genetik duyarlılık ve çevresel faktörlerdeki

¹ Dr. Öğr. Üyesi Yunus ÇAVUŞ, İstanbul Gelişim Üniversitesi SHMYO yunus.cavus@memorial.com.tr



ra asidi düzeylerinin ölüm riskini 30 kat arttırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, sadece safra asitleri 100 $\mu\text{mol} / \text{L}$ 'nin üzerinde olan kadınların, önemli ölçüde yüksek fetal ölüm oranları vardı. Yazarlar, zirve safra asidi konsantrasyonu ne olursa olsun, kadınlar için yüksek oranda iatrojenik preterm doğumun olduğunu ve bunun toplam safra asidi seviyesi <100 $\mu\text{mol} / \text{L}$ olan kadınlarda daha düşük fetal ölüm oranları olduğunu kabul etmektedir (11). ACOG, tıbbi görüşlerini belirten komite görüşlerinde

geç preterm ve erken dönem doğumlar, 36-37 haftalık gebeliklerde doğum yapılmasını önermektedir. Ayrıca klinik ve laboratuvar durumlarına göre doğum 36. Haftadan öncesinde de planlanabileceği belirtilmektedir (47). Buna karşılık, RCOG tarafsız kalmaya devam etmekte, 37 haftalık gebelikte yaygın olarak kabul edilen uygulamanın kanıta dayalı olmadığını belirtmektedir (14). Dikkat çekici bir şekilde, GİK için erken doğum eylemi indüksiyonunun daha yüksek sezaryen doğum veya operatif vajinal doğum oranları ile sonuçlanmadığını gösteren veriler vardır (2). Özetle, özellikle ağır safra asitleri yüksek olan hastalarda 37. haftada doğumun sonuçları iyileştirebileceğini gösteren bazı veriler vardır. Bununla birlikte, elektif erken doğumu değerlendiren randomize çalışma yoktur ve bu nedenle GİK ile komplike olan gebeliklerde optimal doğum zamanlaması bilinmemektedir.

İntrahepatik kolestaz kaşıntı ve safra asitlerinin yüksekliği ile tanımlanan bir durumdur. Hastalık gelişimi ve şiddetine genetik, çevresel ve hormonal katkılar ilişkili olsa da, kolestazın etiyolojisi iyi anlaşılmamıştır. Belirgin olarak spontan preterm doğum ve intrauterin fetal ölüm ile ilişkilidir. GİK, büyük ölçüde teşhisi, yönetimi ve olumsuz sonuçlarını çevreleyen verilerin azlığıyla ilişkili, yönetilmesi zor bir durumdur. Son veriler, muhtemelen fetal kardiyak miyositlerdeki safra asidi toksisitesinden dolayı, ancak sadece safra asidi seviyeleri ciddi şekilde yükseldiğinde, fetal ölüm riskinin arttığını doğrulamıştır. UDCA, kaşıntı, safra asidi seviyelerini ve karaciğer fonk-

siyonunu iyileştirebilir, ancak muhtemelen bu sonuçların nadir olması nedeniyle fetal sonuçları istatistiksel olarak iyileştirdiği gösterilmemiştir. Her ne kadar antenatal testler belirli gruplar tarafından önerilse ve yaygın olarak kullanılsa da, literatürde henüz kanıtlanmış bir fayda gösterilmemiştir. Bazı literatür elektif erken doğum uygulamasını desteklerken, en uygun doğum zamanlaması henüz oluşturulmamıştır. GİK, gebeliğin yaygın, tehlikeli ve az anlaşılmış bir komplikasyonudur.

KAYNAKLAR

1. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, et al. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2002;109:282-288.
2. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124:120-133
3. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15: 2049-2066
4. Friedlaender P, Osler M. Icterus and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1967;97:894-900
5. Lee RH, Goodwin TM, Greenspoon J, et al. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J Perinatol.* 2006;26:527-532
6. Monte MJ, Marin JJG, Antelo A, et al. Bile acids: Chemistry, physiology, and pathophysiology. *World J Gastroenterol.* 2009;15:804-816
7. David D Smith, Kara M Rood. İntrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clinical Obstetrics And Gynecology:* 2019;63. 1:134-151
8. Said HM. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, Sixth Edition. 2018:1-2
9. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol.* 2008;14: 5781-5788.
10. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet.* 2019;393:899-909.
11. Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lövgren-Sandblom A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit farnesoid X receptor resulting in a cholestatic phenotype. *Hepatology.* 2013;57:716-726.
12. Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology.* 1997;26:358-364
13. Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *Gut.* 2007;56:265-270.



14. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intra- hepatic cholestasis of pregnancy: review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol.* 2018;231:180–187.
15. Ye L, Liu S, Wang M, et al. High-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the analysis of bile acid profiles in serum of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci.* 2007; 860:10–17.
16. Huang WM, Gowda M, Donnelly JG. Bile acid ratio in diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol.* 2009;26:291–294.
17. Devin D. Smith, Kara M. Rood. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2020; 63; 1: 134–151
18. Adams A, Jacobs K, Vogel R, et al. Bile acid determination after standardized glucose load in pregnant women. *Am J Perinatol Reports.* 2015; 05:e168–e171.
19. Carter J. Serum bile acids in normal pregnancy. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1991;98:540–543.
20. Fulton IC, Douglas JG, Hutchon DJR, et al. Is normal pregnancy cholestatic? *Clin Chim Acta.* 1983;130:171–176.
21. Järnfeldt-Samsioe A, Bremme K, Eneroth P. Steroid hormones in emetic and non-emetic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1986;21:87–99.
22. Smith DD, Kiefer MK, Lee AJ, et al Effect of fasting versus postprandial state on total bile acid levels in pregnancy. Accepted for poster presentation at the Society for Maternal-Fetal Medicine 39th Annual Pregnancy Meeting; 2020.
23. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 2005. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.06.019>.
24. Intrahepatic cholestasis of pregnancy explained. 2011. Available at: www.smfm.org/publications/96-understanding-intrahepatic-chole-stasis-of-pregnancy. Accessed July 30, 2019.
25. Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol.* 1999. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(99\)00254-9](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(99)00254-9).
26. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LÅ. Intra- hepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004;40:467–474.
27. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15: 2049–2066.
28. Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2013;120:717–723.
29. Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology.* 2013. Available at: <https://doi.org/10.1002/hep.26444>.
30. Perez R, Garcia M, Ulloa N, et al. A single intravenous high dose of cholic acid to a pregnant ewe does not affect fetal well-being. *Res Exp Med.* 1994. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF02576367>.
31. Campos GA, Castillo RJ, Toro FG. Effect of bile acids on the myometrial contractility of the iso- lated pregnant uterus. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 1988;53:229–233.
32. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, et al. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:577–582.
33. Williamson C, Miragoli M, Sheikh Abdul Kadir S, et al. Bile acid signaling in fetal tissues: Implications for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Dig Dis.* 2011;29:58–61.
34. Zecca E, De Luca D, Marras M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2006;117:1669–1672.
35. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175 (pt 1): 957–960.
36. Snape WJ, Shiff S, Cohen S. Effect of deoxycholic acid on colonic motility in the rabbit. *Am J Physiol Liver Physiol.* 1980;1:321–325.
37. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid “mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders”. *J Hepatol.* 2001. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(01\)00092-7](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(01)00092-7).
38. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2012;143:1492–1501.
39. Gurung V, Stokes M, Middleton P, et al. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000493.pub2>.
40. Grand'Maison S, Durand M, Mahone M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2014;36:632–641.
41. Kong X, Kong Y, Zhang F, et al. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis (a prisma-compliant study). *Med (United States).* 2016. Available at: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004949>.
42. Chappell LC, Bell JL, Smith A, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394:849–860.
43. PrinceMI, Burt AD, JonesDEJ. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut.* 2002;50:436–439.
44. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988;95: 1137–1143.
45. Saleh MM, Abdo KR. Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2007;114: 99–103.
46. Puljic A, Kim E, Page J, et al. The risk of infant and fetal



death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:667. e1–667. e5.

47. ACOG Committee Opinion. Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol.* 2019. Available at: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003083>.