

BÖLÜM 14

GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI

Çağrı Safa BUYURGAN ¹
Ayşe YILMAZ ²

GİRİŞ VE EPİDEMİYOLOJİ

Obstetrik kolestaz olarak da adlandırılan gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK), gebeliğe özgü en yaygın karaciğer hastalığıdır. Gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde başlayan kaşıntı, yüksek serum safra asidi seviyeleri ve doğumdan sonraki 2-3 hafta içinde belirti ve semptomların kendiliğinden düzelmesi ile karakterizedir. Sarılık nadiren mevcuttur. Gebeliğin intrahepatik kolestazı, semptomları doğumdan sonra hızla düzeldiği için, nispeten iyi huylu bir durum olarak kabul edilirken yapılan araştırmalar GİK'lı kadınların preeklampsi ve gestasyonel diyabete daha duyarlı olduğunu doğrulamıştır. Ayrıca spontan preterm eylem, fetal distres, fetal asfiksi ve intrauterin ölüm dahil olmak üzere birçok olumsuz perinatal sonuçla ilişkili olması nedeniyle önemlidir (1). Bazı çalışmalarda preterm doğum oranı %44, fetal mortalite ise %11-20 olarak bildirilmiştir (2,3).

GİK dünya çapında hamile kadınların yaklaşık %0,3 -27 sini etkiler. Ülkemizde yapılan çalışmalarda prevalans %0.45 olarak bulunmuştur. Prevalansı en düşük olan çalışma %0.05 ile Çin'den bildirilmiştir. Kış aylarında daha sık görülmektedir(4).

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Gebeliğin intrahepatik kolestazı, genetik olarak yatkın kadınlarda hormonal ve çevresel katkıları içeren multifaktöriyel etyolojiye sahiptir. Ailesel kümelenme, birinci derece akrabalarda artmış risk ve sonraki gebeliklerde yüksek rekürrens oranını (%45-70) GİK için genetik yatkınlığı desteklemektedir. En sık olarak *ABCB4*, *ABCB11*, *ATP8B1*, *ABCC2* genleri suçlanmaktadır. Bu genetik mutasyonların neden olduğu değişiklikler, safra asitlerinin sülfasyonunu ve taşınmasını bozan

¹ Öğr. Gör. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp AD., cagribuyurgan88@yahoo.com.tr

² Araş. Gör. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp AD., ayra931117@gmail.com

östrojene duyarlılığın artmasına neden olur. Östrojen ve progesteron başta olmak üzere steroid hormonlarının GİK patogeneğinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Hastalık genellikle östrojen üretiminin maksimum seviyelerine ulaştığı gebeliğin üçüncü trimesterinde ortaya çıkar. Ayrıca tekil gebeliklere kıyasla daha yüksek östrojen seviyeleri ile ilişkili olan çoğul gebeliklerde beş kat daha fazla görülür (4,5).

Genetik olarak yatkın bireylerde yüksek düzeyde östrojen, plazma membran akışkanlığını ve dolayısıyla safra asitlerinin taşınmasını bozarak intrahepatik kolestaza neden olabilir. Kolestaz öyküsü olan olgulara östrojen içeren kontraseptif ilaçlar verildiğinde hastalığın tekrarlama riskinde artış görülür. Erken gebelik döneminde doğal progesteron tedavisi alanlarda GİK riskinin arttığı gösterilmiştir. Buna ek olarak GİK tanısı konulan hastalarda serum ve idrarda sülfatlanmış progesteron ürünlerinin arttığı ve UDKA (Ursodeoksikolik Asit) tedavisinin artan seviyeleri düşürdüğü görülmüştür (6).

GİK etyolojisinde spesifik çevresel faktörler tanımlanmamış olsa da, düşük selenyum ve D vitamini seviyeleri potansiyel nedensel faktörler olabilir. Artan östrojen ve biriken safra asitleri oksidatif strese neden olur. Glutatyon peroksidaz selenyum bağımlı bir antioksidandır ve gebeliğin 2. yarısından itibaren serum selenyum seviyelerinde düşüş olmaktadır. Kış aylarında GİK insidansının daha yüksek olması, bu aylarda diyetle alınan selenyum miktarının düşük olması ve D vitamini eksikliğinin artmasına bağlanmıştır (7,8).

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz fizyopatolojisinde safra asitlerinin plasental pasajında bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Yüksek safra asidi seviyeleri, hepatositlerde proinflatuar mediatörlerin üretimini indükleyerek immün hücreleri çeker ve karaciğerde inflamasyonu başlatarak kolestatik karaciğer hasarına yol açar (9). Gebelerde safra asidi seviyelerindeki artışın miyometrial kontraktileti etkilediği ve plasentadaki koryonik damarların vazokonstrüksiyonuna neden olduğu, bunun da preterm doğumlara ve fetal distrese katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Ayrıca artan safra asitlerinin plasenta ve fetal karaciğerde oksidatif stres ve apoptozda artışa neden olarak veya fetal kardiyomyozit fonksiyonunu bozarak ani fetal ölüme neden olduğu gösterilmiştir (9,10). Risk oranı maternal serum safra asitlerinin serum seviyesi ile ilişkilidir ve daha şiddetli kolestaz izlenen gebeliklerde risk daha fazladır. Fetüs, gebeliğin yaklaşık 12. haftasından itibaren safra asitlerini sentezleyebilir, ancak gebeliğin intrahepatik kolestazında, sorumlu safra asitlerinin maternal kökenli olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı gebelikte, bu toksik bileşiklerin fetüsten atılımını kolaylaştıran safra asitleri için transplasental bir geçiş vardır. Bu geçiş, gebeliğin intrahepatik kolestazında ter-

sine dönerek fetal serum ve mekonyumda safra asitlerinin birikmesine yol açar (11). Yapılan araştırmalar sonucunda total safra asidi düzeyinin ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$ olması artmış ölü doğum riski, total serum safra asidi düzeyinin ≥ 40 $\mu\text{mol/L}$ olması mekonyum lekeli amniyotik sıvı ile ilişkilendirilmiştir (8,12).

RİSK FAKTÖRLERİ

En önemli risk faktörü önceki gebelikte GİK öyküsüdür. Sonraki gebelikte tekrarlama riski % 45-70 arasındadır. GİK riski tekil gebeliklere kıyasla daha yüksek östrojen seviyeleri ile ilişkili olan çoğul gebeliklerde beş kat daha fazladır. Diğer risk faktörleri arasında ileri maternal yaş (>35), multiparite, ailesel yatkınlık, oral kontraseptif kullanımı ile kolestaz öyküsü, yardımcı üreme tekniği ile gebe kalmak, beslenme eksikliği ve çevresel faktörler (selenyum ve D vitamini eksikliği), kronik hepatit C, kronik karaciğer hastalığı, safra taşı öyküsü, ovaryan hiperstimülasyon sendromu bulunmaktadır (13, 14).

KLİNİK

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz olgularının %80'i üçüncü trimesterde, 30. gebelik haftasından sonra başvurur (6). Nadir olmakla beraber 25. gebelik haftasından önce de görülebilir. Çoğul gebeliklerde daha erken ortaya çıkabilir. *Kaşın-tı* gebeliğin intrahepatik kolestazı ile ilişkili tek semptomdur ve uykuyu bozacak kadar şiddetli olabilir. Genellikle safra asitlerinin serum seviyeleri yükselmeden önce başlar. Tipik olarak avuç içleri ve ayak tabanlarında izlenir ancak vücudun herhangi bir yerinde de olabilir. Kaşıntı gebelik yaşının ilerlemesiyle, psikolojik stresle ve geceleri kötüleşirken; soğuk havalarda ve genellikle doğumdan sonraki birkaç gün içerisinde düzelir. GİK'e bağlı meydana gelen kaşıntıda belirgin cilt lezyonu yoktur ancak kaşıntıya sekonder olarak meydana gelen sıyrıklar izlenebilir. Primer cilt lezyonunun olmaması kolestazın gebeliğin dermatozlarından ayrımında kullanılır (3). GİK'in nadir görülen semptomları arasında sağ üst kadrana ağrısı, mide bulantısı ve kusma, iştahsızlık ve uykusuzluk bulunur. Hastaların yaklaşık % 20'sinde kaşıntıdan sonraki 4 hafta içerisinde sarılık ortaya çıkabilir. Kolestaza bağlı yağ malabsorbsiyonuna sekonder steatore meydana gelebilir, ancak bu durum genellikle çok hafiftir. Nadir durumlarda, steatore K vitamini eksikliği ve parsiyel tromboplastin zamanında uzamaya neden olabilir (7,8,9,15).

Doğumdan sonraki birkaç hafta içinde semptom ve bulguların kendiliğinden düzelmesi nedeniyle maternal açıdan nispeten iyi huylu bir durum olduğu kabul edilirken; yapılan araştırmalar GİK'in gestasyonel diyabet ve preeklampsi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. Hamileliğin erken döneminde ve ileri

yaş gebeliklerde GİK tanısı konulan kadınlar için preeklampsi riski daha yüksektir (8,10).

Gebeliğin intrahepatik kolestazi; spontan ve iyatrojenik preterm doğum, fetal distres ve asfiksi, amniyotik sıvının mekonyumla boyanması ve ölü doğum dahil olmak üzere fetüs için önemli birçok komplikasyon riski taşır (6).

LABORATUVAR BULGULARI

Gebeliğin intrahepatik kolestazının teşhisi için en hassas spesifik belirteç serum safra asidi seviyesidir. Safra asitleri için referans aralığı, bunları test etmek için kullanılan tekniğe ve ayrıca hastanın örnek alınması sırasında aç olup olmadığına bağlıdır (15). Çoğu çalışma, toplam serum safra asitleri için 10 ila 14 mikromol/L arasında bir normal üst sınır kullanır, ancak bu değerler, açlık durumunda 6 ila 10 mikromol/L arasına düşürülebilir. Hastaya ampirik olarak ursodeoksikolik asit (UDKA) tedavisi başlandıysa, safra asidi düzeyleri hiç yükselmeyebilir (1,16).

Vakaların çoğunda karaciğer transaminazlarında yükseklik görülür. Transaminazlardaki artış safra asitlerindeki yükselmeden önce veya sonra ortaya çıkabilir ve seviyeler arasında zayıf bir korelasyon vardır (14). ALT; AST'ye göre GİK tanısı için daha duyarlıdır ve 2 kattan 30 kata kadar yükselebilir, yapılan çalışmalar erken doğum ile daha zayıf da olsa anlamlı bir pozitif korelasyona sahip olduğunu düşündürmektedir. ALP gebelik sırasında plasenta tarafından büyük miktarlarda üretilir, bu nedenle gebeliğin intrahepatik kolestazının tanısında genellikle yararlı değildir. GGT seviyeleri de yükselebilir ancak genellikle normaldir. Biliyer taşıyıcı proteininde *ABCB4* mutasyonları olan kadınların GGT seviyeleri yüksek izlenir. Bu nedenle GGT yüksekliği, gebeliğin intrahepatik kolestazının genetik etyolojisini düşündürür. Ancak rutin tanıda kullanımı önerilmez. Hastaların %20'sinde total ve direkt bilirubin yüksekliği görülür ve genellikle 6 mg/dL'yi geçmez (1,6,9,17).

Kolestaza bağlı gelişen malabsorpsiyon sonucunda, intrapartum ve postpartum hemorajik komplikasyon riskini arttıran Vitamin K eksikliği oluşur ve K vitamini eksikliği görülen nadir vakalarda protrombin zamanında artış izlenebilir (7,8).

TANI VE AYIRICI TANI

Gebeliğe bağlı kolestaz tanısı; gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde kolestaz ve kaşıntının olması, total safra asitlerinin ≥ 11 $\mu\text{mol/L}$ olması, doğum sonrası semptom ve bulguların kendiliğinden iyileşmesi ve kaşıntı ile sarılık yapan diğer etiyolojilerin dışlanması ile konur (7). Kaşıntısı olan gebede normal safra asidi

seviyeleri izlenmesi GİK tanısını ekarte ettirmez; çünkü laboratuvar değişikliklerinin ortaya çıkması bazen haftalar alabilir. Safra asitleri düzeylerinin değerlendirilemediği durumlarda ALT düzeyleri kullanılabilir. ALT aktivitesi gebelikten bağımsızdır ve ilgili klinik belirtilerle birlikte, safra asidi yükselmesi olmasa bile tanı koydurabilir. Tanı için karaciğer biyopsisi gerekli değildir ve histopatolojinin tanıda yeri yoktur (14,17). Karaciğer biyopsisi; kaşıntısız sarılık, semptomların gebeliğin 20. haftasından önce başlaması ve doğumdan 8 hafta sonra anormal laboratuvar bulgularının devam etmesi durumunda yapılabilir.

GİK tanısı, kaşıntı ve karaciğer fonksiyon bozukluğu yapan diğer klinik nedenlerin dışlanması gerektirir. Viral hepatit, otoimmün karaciğer hastalığı, safra kesesi taşları, primer biliyer siroz, hepatobiliyer sistem tümörleri ve gebeliğe özgü yüksek hepatik enzimlere yol açan bazı nedenler (preeklampsi, HELLP sendromu ve akut yağlı karaciğer) ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır. Hastalardan istenecek batın ultrasonografisi ayırıcı tanıda önemli yer tutar. Kaşıntının ayırıcı tanısında gebelik dermatozları mutlaka değerlendirilmelidir. Kaşıntıya bağlı döküntünün yokluğu, gebeliğin intrahepatik kolestazının gebelik dermatozlarından ayrımında önemlidir (7,14).

GEBELİKTE İNTRAHEPATİK KOLESTAZIN YÖNETİMİ

GİK yönetiminin iki ana hedefi; maternal semptomların, özellikle kaşıntının giderilmesi ve perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Kanıtlanmış en etkili farmakolojik tedavi; randomize kontrollü çalışmalarda ve birkaç açık kontrolsüz klinik çalışmada belgelenen, hidrofilik safra asidi ursodeoksikolik asit (UDKA)'tir. UDKA, bozulmuş biliyer sekresyonun uyarılmasını, hepatositlerin ve kolanjiyositlerin safra asitlerinin toksik etkilerine karşı korunmasını ve hidrofobik safra asitlerinin detoksifikasyonunun uyarılmasını sağlar. 9 randomize klinik çalışmayı içeren bir meta-analiz, ursodeoksikolik asidin GİK'li hastalarda kaşıntıyı azaltmada ve karaciğer test sonuçlarını iyileştirmede etkili olduğunu ve fetal sonucu iyileştirdiğini göstermiştir. Bu çalışma, UDKA'nın güvenli olduğunu, iyi tolere edildiğini ve prematüre oranını ve dolayısıyla yoğun bakım ünitelerinde yatış sayısını azalttığını göstermiştir (11). Tedaviye başlamadan önce safra asidi seviyeleri belirlenmelidir. Laboratuvar tahlil tekniğine bağlı olarak, ursodeoksikolik asidin yanlış olarak yüksek serum safra asidi seviyelerine neden olabileceğine dikkat edilmelidir. Klinik olarak GİK'ten şüpheleniliyorsa, maternal semptomları hafifletmek amacıyla safra asidi seviyelerinden bağımsız olarak ursodeoksikolik asit ile oral tedavi başlanmalıdır (9).

Safra asitlerinin ileumdan absorpsiyonunu engelleyen bir anyon değişim reçinesi olan *kolestiramin*; safra asitlerinin seviyesini azaltır ancak yağda çözünen

vitaminlerin atılımına yol açtığı için, K vitamini seviyelerinde azalmaya; annelerde ve yenidoğanlarda önemli peripartum kanama komplikasyonlarına neden olabilir. Ayrıca UDKA'ya göre etkinliği daha düşüktür ve daha az tolere edilir. Etki mekanizması nedeniyle, UDKA ile kombine tedavi, farmakokinetik açısından verimsizdir. *Rifampisin*, tüberkülozu tedavi etmek için gebelikte uygulanan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir, ayrıca safra asidi detoksifikasyonunu ve atılımını artırır. UDKA tedavisi sırasında kaşıntı devam ederse, bireysel vakalarda ek rifampisin uygulaması düşünülebilir (15). *S-adenosil metiyonin*, hepatosit zarlarının bileşimini ve akışkanlığını etkileyerek hormon metabolitlerinin metilasyonunu ve safra atılımını artırır. İntravenöz yolla uygulanır. *Deksametazon*, dolaşımdaki estriol seviyesini azaltarak etki eder. Plasenta aracılığıyla fetusa geçerek, fetal adrenal bezlerden dehidroepiandrosteron sülfat üretimini azaltır. Bunun sonucunda estriol seviyesi azalır. Uzun süreli kullanımda yan etkisinin fazla olması nedeniyle kullanılması önerilmemektedir. *Antihistaminikler* (*hidroksizin*, *prometazin*, *klorfeniramin*, *terfenadin*); yatıştırıcı etkileri yoluyla özellikle gece kaşıntısını gidermek için kullanılabilir, ancak karaciğer enzimleri ve fetal sonuç üzerinde etkisi yoktur. %1 mentol içeren sulu krem kaşıntıyı hafifletmeye yardımcı olabilir (9).

Ultrasonografi/doppler ultrason veya kardiyotokografi, GİK hastalarında ani ölü doğumun önceden belirlenmesinde faydalı değildir. GİK'te ölü doğum, plasental disfonksiyon kanıtı olmaksızın meydana gelen ani bir olaydır. Fetal büyüme geriliği veya oligohidramnios ile ilişki yoktur (17). Konvansiyonel antepartum testler fetal mortaliteyi güvenilir bir şekilde öngörmediğinden ve 38. gebelik haftasında doğum indüksiyonunun fetal riski azalttığı gözlemlendiğinden, GİK'te 37. ila 38. haftalarda doğum önerilmiştir (13,15).

GİK'te safra asidi seviyesi, gebelik yaşı ve ölü doğum arasında bir ilişki vardır. Yapılan araştırmalar; safra asidi seviyeleri ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$ olan vakalarda ölü doğum riskinin önemli ölçüde arttığını, buna karşılık < 100 $\mu\text{mol/L}$ safra asidi seviyeleri için ölü doğum riskinin sağlıklı hamile kadınlarla karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklılık göstermediğini tespit etmiştir. Doğum zamanına, prematürite ve morbidite riski ile intrauterin fetal ölüm ve diğer komplikasyonların riski karşılaştırıldıktan sonra vaka bazında karar verilmelidir. Tedaviye rağmen tolere edilemeyen maternal kaşıntı ve sarılık, daha önceki gebelikte GİK nedeniyle 36. hafta öncesinde fetal ölüm öyküsü ve safra asitleri düzeyi $>100\mu\text{mol/L}$ olan hastalarda 37. haftadan önce doğum önerilmektedir (1,15, 17).

Doğum sonrası laboratuvar bulguları ve klinik değişiklikler tamamen normale döner. Doğumdan 6-8 hafta sonra safra asit düzeyleri ve biyokimyasal testler tekrarlanmalıdır. Laboratuvar değerlerinde veya semptomlarda düzelme yoksa altta

yatan sebepleri araştırmak için hasta gastroenteroloji uzmanına yönlendirilmelidir. Gebeliğin intrahepatik kolestazi öyküsü olan hastalarda, ekzojen östrojen uygulaması kolestaza yol açabilir. Bu hastalarda mümkünse östrojen içeren oral kontraseptiflerden kaçınılmalı veya mümkün olan en düşük dozda kullanılmalıdır. Bu hastalığın tekrarlama riskinin yüksek olması (%45-70) nedeniyle, hastalar sonraki gebeliklerde dikkatle izlenmelidir (1, 17, 18).

KAYNAKLAR

1. Pillarisetty L.S, Sharma A. Pregnancy Intrahepatic Cholestasis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
2. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014 Jul;124(1):120-133.
3. Pataia V, Dixon PH, Williamson C. Pregnancy and bile acid disorders. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017 Jul 01;313(1):G1-G6.
4. Wood AM, Livingston EG, Hughes BL, Kuller JA. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Review of Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol Surv.* 2018 Feb;73(2):103-109.
5. A. M. Wood, E. G. Livingston, B. L. Hughes, and J. A. Kuller, "Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a review of diagnosis and management," *Obstetrical & Gynecological Survey*, vol. 73, no. 2, pp. 103-109, 2018.
6. Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009 Feb 28;15(8):897-906.
7. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. *J Clin Med.* 2020 May 6;9(5):1361.
8. Mor, M. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as a risk factor for preeclampsia. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020, 301, 655-664.
9. Ma Z, Liu Y, Chai L, Jin G, Sun Y, Zhou S, Yin P, Wang S, Zhu Y, Zhang D, Lu S, Zhu B. , Metabolic changes in bile acids with pregnancy progression and their correlation with perinatal complications in intrahepatic cholestasis of pregnant patients. *Sci Rep.* 2023 Jan 28;13(1):1608.
10. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2016 Feb;20(1):177-89.
11. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, Kemperman H, Boon J, Evers IM, Bogte A, Oudijk MA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jan;212(1):100.e1-7.
12. F. Lammert, H.U. Marshall, A. Glantz, S. Matern ,Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management *J Hepatol*, 33 (2000), pp. 1012-1021
13. Pusch T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 May 29;2:26.
14. Smith DD, Rood KM. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2020 Mar;63(1):134-151.
15. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, Kemperman H, Boon J, Evers IM, Bogte A, Oudijk MA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jan;212(1):100.e1-7.
16. Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016 Apr;40(2):141-53.
17. Pillarisetty LS, Sharma A. Pregnancy Intrahepatic Cholestasis. 2022 Jun 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
18. Kınıcı M.F. , Şehirli Kınıcı Ö. , Paskal Karakaş E., Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi , Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi 2021;8(2):158-162 Derleme