

## Bölüm 18

# GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI



Mehmet ÖZER<sup>1</sup>

Gebeliğin intrahepatik kolestazı ikinci trimester geç dönemlerinde ve üçüncü trimesterde serum safra asitlerinin yüksekliği, kaşıntı ve diğer karaciğer fonksiyon testlerinde artışa neden olan ve gebelikte en sık görülen karaciğer hastalığıdır. Semptomların ve laboratuvar değerlerinin gebelik sonrası dönemde gerilediği görülmektedir. Patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Gebeliğin intrahepatik kolestazının ölü doğum, respiratuar distress sendromu, fetal asfiksi ve mekonyum aspirasyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür (1).

İnsidans ve prevalansı, %1 ile %27 arasında hastaların yaşadığı coğrafya, etnik kökenleri ve çevresel faktörlere göre değişmektedir (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde %0,2 ile 0,3 arasında görülmektedir (3). Hispanik kökenlilerde bu oran %5,6'ya kadar artış göstermektedir (4). Avrupa'da ise görülme sıklığı % 0,5 ile 1,5 arasında değişmekte olup, İskandinav ülkelerinde de %2 oranlarında görülmektedir (5). Şili, %27.6'ya ulaşan oranlarla dünya çapında en yüksek insidansa sahiptir (6).

### ETYOLOJİ VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

İntrahepatik kolestaz gebelikte östrojen seviyelerinin en çok yükseldiği dönemde ortaya çıkmaktadır. Klinik veriler kandaki östrojen seviyesinin ikiz gebeliklerde, tekil gebeliklerde saptanandan daha yüksek seviyelerde olmasını ve kolestazın ikiz gebeliklerde daha sık olduğunu doğrulamaktadır. Kanda östrojen seviyesin-

<sup>1</sup> Op. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Kliniği, opdrmehmetozer@gmail.com

## YÖNETİM

Haftada iki defa biyofizik profili ile gebelerin izlemi önerilmektedir. Bu hastalıkta izlenen fetal ölümlerin sebebinin akut bir olay olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle biyofizik profili, bebek hareketleri sayımı gibi testlerin fetal ölümü öngörmedeki başarısının düşük olduğu düşünülmektedir. Literatürde bu görüşü destekleyen fetal ölümlerin izlendiği vaka kayıtlarında non-stress testlerin, fetal kayıp öncesinde reaktif olduğu izlenmiştir (35).

Total safra asidi konsantrasyonu 40 mikromol/L'nin altında izlendiğinde 37<sup>0/7</sup> ila 38+6 gebelik haftalarında, 40-99 mikromol / L aralığında izlenirse 36+0-37+0, 100 mikromol / L üzerinde izlenirse 36+0 gebelik haftasında doğum planlanabilir. Medikal tedavi ile gerilemeyen şiddetli maternal kaşıntı, karaciğer fonksiyon testlerinde artış görülmesi ve kolestaza bağlı önceki gebeliklerinde fetal ölüm öyküsü varsa 36 haftadan önce doğum planlanabilir, aile ile prematüritenin getirdiği olumsuzluklar paylaşılmalıdır. Gebelik boyunca safra asitlerinde yükselme görülmezse 37 haftadan önce doğum planlanmamalıdır. Kolestaz kliniği ile uyumlu 37-38+6 gebelik haftasında başvuran gebeler için laboratuvar sonuçlarının klinik bulgular görüldükten birkaç hafta sonrasında bozulabileceği bilgisi paylaşılarak fetal ölüm riskini artırmamak için doğum planlanmalıdır. 39+0 gebelik haftasından sonra başvuran kliniği kolestazla uyumlu gebeler için doğum önerilmelidir. Doğum indüksiyonu sezaryen doğum oranlarını artırmadığı için önerilmektedir. Fetal ölüm ve asfiksiye bağlı olayların sık izlenmesi nedeniyle doğum sırasında sürekli kardiyotokografi uygulaması önerilir (36, 37).

## KAYNAKLAR

1. C. Williamson and V. Geenes, "Intrahepatic cholestasis of pregnancy," *Obstet. Gynecol.*, vol. 124, no. 1, pp. 120-133, 2014, doi: 10.1097/AOG.0000000000000346.
2. E. Wikström Shemer, H. U. Marschall, J. F. Ludvigsson, and O. Stephansson, "Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: A 12-year population-based cohort study," *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 120, no. 6, pp. 717-723, 2013, doi: 10.1111/1471-0528.12174.
3. A. M. Allen *et al.*, "The Epidemiology of Liver Diseases Unique to Pregnancy in a US Community: A Population-Based Study," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 14, no. 2, pp. 287-294, e2, 2016, doi: 10.1016/j.cgh.2015.08.022.
4. R. H. Lee, T. M. Goodwin, J. Greenspoon, and M. Incerpi, "The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population," *J. Perinatol.*, vol. 26, no. 9, pp. 527-532, 2006, doi: 10.1038/sj.jp.7211545.
5. V. Geenes and C. Williamson, "Intrahepatic cholestasis of pregnancy," *World J. Gastroenterol.*, vol. 15, no. 17, pp. 2049-2066, 2009, doi: 10.3748/wjg.15.2049.
6. H. Reyes *et al.*, "Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in chile," *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 33, no. 11, pp. 722-724, 1978, doi: 10.1097/00006254-197811000-00010.

7. L. J. Meng, H. Reyes, J. Palma, I. Hernandez, J. Ribalta, and J. Sjövall, "Effects of ursodeoxycholic acid on conjugated bile acids and progesterone metabolites in serum and urine of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy," *J. Hepatol.*, vol. 27, no. 6, pp. 1029–1040, 1997, doi: 10.1016/S0168-8278(97)80147-X.
8. S. Abu-Hayyeh *et al.*, "Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum," *Hepatology*, vol. 63, no. 4, pp. 1287–1298, 2016, doi: 10.1002/hep.28265.
9. M. H. Davies *et al.*, "The adverse influence of pregnancy upon sulphation: a clue to the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy?" *J. Hepatol.*, vol. 21, no. 6, pp. 1127–1134, 1994, doi: 10.1016/S0168-8278(05)80630-0.
10. C. Y. Sanhal, K. Dağlar, Ö. Kara, A. Kirbaş, D. Uygur, and A. Yücel, "Seasonal Impact in the Frequency of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy," *Gynecol. Obstet. Reprod. Med.*, vol. 22, no. 1, pp. 5–9, 2016, doi: 10.21613/gorm.2016.87.
11. A. Floreani and M. T. Gervasi, "New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy," *Clin. Liver Dis.*, vol. 20, no. 1, pp. 177–189, 2016, doi: 10.1016/j.cld.2015.08.010.
12. J. Piechota and W. Jelski, "Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature," *J. Clin. Med.*, vol. 9, no. 5, p. 1361, 2020, doi: 10.3390/jcm9051361.
13. E. M. Gabzdyl and J. M. Schlaeger, "Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A critical clinical review," *J. Perinat. Neonatal Nurs.*, vol. 29, no. 1, pp. 41–50, 2015, doi: 10.1097/JPN.000000000000077.
14. Y. Bacq, T. Sapay, M. C. B. Chot, F. Pierre, A. Fignon, and F. Dubois, "Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A french prospective study," *Hepatology*, vol. 26, no. 2, pp. 358–364, 1997, doi: 10.1002/hep.510260216.
15. D. Brites, C. M. P. Rodrigues, N. Oliveira, M. D. C. Cardoso, and L. M. Graça, "Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy," *J. Hepatol.*, vol. 28, no. 1, pp. 91–98, 1998, doi: 10.1016/S0168-8278(98)80207-9.
16. M. J. Biccocca, J. D. Sperling, and S. P. Chauhan, "Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines," *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 231, pp. 180–187, 2018, doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.10.041.
17. L. R. Engelking, C. A. Dasher, and B. I. Hirschowitz, "Within-day fluctuations in serum bile-acid concentrations among normal control subjects and patients with hepatic disease," *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 73, no. 2, pp. 196–201, 1980, doi: 10.1093/ajcp/73.2.196.
18. A. P. Kenyon *et al.*, "Pruritus in pregnancy: a study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis," *Obstet. Med.*, vol. 3, no. 1, pp. 25–29, 2010, doi: 10.1258/om.2010.090055.
19. A. Arafa and J. Y. Dong, "Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and risk of gestational diabetes and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis," *Hypertens. Pregnancy*, vol. 39, no. 3, pp. 354–360, 2020, doi: 10.1080/10641955.2020.1758939.
20. J. J. G. Marin, P. Bravo, M. Y. A. El-Mir, and M. A. Serrano, "ATP-dependent bile acid transport across microvillous membrane of human term trophoblast," *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol.*, vol. 268, no. 4 31-4, 1995, doi: 10.1152/ajpgi.1995.268.4.g685.
21. C. Ovadia *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*, vol. 393, no. 10174, pp. 899–909, 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31877-4.
22. W. H. Sepúlveda, C. González, M. A. Cruz, and M. I. Rudolph, "Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins," *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 42, no. 3, pp. 211–215, 1991, doi: 10.1016/0028-2243(91)90222-7.
23. C. Williamson *et al.*, "Bile acid signaling in fetal tissues: Implications for intrahepatic cholestasis of pregnancy," *Dig. Dis.*, vol. 29, no. 1, pp. 58–61, 2011, doi: 10.1159/000324130.

24. M. Sapti, "No Title No Title," *Kemamp. Koneksi Mat. (Tinjauan Terhadap Pendekatan Pembelajaran Savi)*, vol. 53, no. 9, pp. 1689–1699, 2019.
25. D. Di Mascio *et al.*, "Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review," *J. Matern. Neonatal Med.*, vol. 0, no. 0, pp. 1–9, 2019, doi: 10.1080/14767058.2019.1685965.
26. A. M. Germain, S. Kato, J. A. Carvajal, G. J. Valenzuela, G. L. Valdes, and J. C. Glasinovic, "Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 189, no. 2, pp. 577–582, 2003, doi: 10.1067/S0002-9378(03)00545-3.
27. A. E. Kremer, R. P. J. Oude Elferink, and U. Beuers, "Pathophysiology and current management of pruritus in liver disease," *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, vol. 35, no. 2, pp. 89–97, 2011, doi: 10.1016/j.clinre.2010.10.007.
28. A. P. Kenyon, C. N. Piercy, J. Girling, C. Williamson, R. M. Tribe, and A. H. Shennan, "Obstetric cholestasis, outcome with active management: A series of 70 cases," *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 109, no. 3, pp. 282–288, 2002, doi: 10.1111/j.1471-0528.2002.01368.x.
29. R. Furrer, K. Winter, L. Schäffer, R. Zimmermann, T. Burkhardt, and C. Haslinger, "Postpartum Blood Loss in Women Treated for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy," *Obstet. Gynecol.*, vol. 128, no. 5, pp. 1048–1052, 2016, doi: 10.1097/AOG.0000000000001693.
30. M. Maldonado *et al.*, "Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Leading to Severe Vitamin K Deficiency and Coagulopathy," *Case Rep. Obstet. Gynecol.*, vol. 2017, pp. 1–3, 2017, doi: 10.1155/2017/5646247.
31. P. L. Nicastrì, A. Diaferia, M. Tartagni, P. Loizzi, and M. Fanelli, "A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy," *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 105, no. 11, pp. 1205–1207, 1998, doi: 10.1111/j.1471-0528.1998.tb09976.x.
32. Y. Zhang, L. Lu, D. W. Victor, Y. Xin, and S. Xuan, "Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis," *Hepat. Mon.*, vol. 16, no. 8, 2016, doi: 10.5812/hepatmon.38558.
33. M. Mela, A. M. A. Ncuso, and A. K. B. U. R. Roughs, ".Pdf" pp. 857–870, 2003, doi: 10.1046/j.0269-2813.2003.01458.x.
34. V. Gurung, M. Stokes, P. Middleton, S. J. Milan, W. Hague, and J. G. Thornton, "Interventions for treating cholestasis in pregnancy," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2013, no. 6, 2013, doi: 10.1002/14651858.CD000493.pub2.
35. N. M. FISK and G. N. BRUCE STOREY, "Fetal outcome in obstetric cholestasis," *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 95, no. 11, pp. 1137–1143, 1988, doi: 10.1111/j.1471-0528.1988.tb06791.x.
36. A. Glantz, H. U. Marschall, and L. Å. Mattsson, "Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates," *Hepatology*, vol. 40, no. 2, pp. 467–474, 2004, doi: 10.1002/hep.20336.
37. D. Oztekin, I. Aydal, O. Oztekin, S. Okcu, R. Borekci, and S. Tinar, "Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy," *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 280, no. 6, pp. 975–979, 2009, doi: 10.1007/s00404-009-1052-x.