



GEBELİK KOLESTAZI

PROF. DR. SEBİHA ÖZDEMİR ÖZKAN
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KADIN
HASTALIKLARI VE DOĞUM AD.
PERİNATOLOJİDE GÜNCEL KONULAR,
18 EKİM 2014, KOCAELİ



GEBELİK KOLESTAZI

- GEBELİĞİN
İNTRAHEPATİK
KOLESTAZI
(ICP)

- OBSTETRİK
KOLESTAZ

- GEBELİĞİN
İDİOPATİK
SARILIĞI

- GEBELİĞİN
TEKRARLAYAN
SARILIĞI

- PRURITUS
GRAVIDARUM

- İKTERUS
GRAVIDARUM

GEBELİK KOLESTAZI

- Gebeliğe özgü karaciğer hastalığı
- 2-3. trimester
- Genel pruritus, ciltte döküntü yok

- Viral hepatitten sonra gebelikte 2. en sık sarılık nedeni
- Doğumdan sonra hızla düzelir
- Artmış perinatal morbidite-mortalite

- Preterm eylem, fetal distres, ani intrauterin ölüm, postpartum kanama
- ***DİKKAT!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!***

EPİDEMİYOLOJİ

- Avrupa → %0.1-0.2
- Güney Amerika (Şili, Bolivya) → %9.2-15.6

- İskandinavya (İsveç) → %1.5
- İngiltere → %0.7
- Pakistan → %1.46

- >35 yaş
- Multipl gebelik, ailevi (%16)
- Önceki gebeliklerde kolestaz öyküsü

Savander et al, Gut, 2003
Glantz et al, Hepatology, 2004
Mullally et al, Obstet Gynecol Surv, 2002

Review

Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management

Frank Lammert, Hanns-Ulrich Marshall¹, Anna Glantz² and Siegfried Matern

Incidence of intrahepatic cholestasis of pregnancy (n per 10 000 pregnancies) (24)

Country	Incidence	Time of survey	Reference
Australia	80	1964-1966	(122)
	150	1968-1970	(123)
	20	1965-1984	(7)
Bolivia	920	1976	(124)
Caucasian	780		
Aimara	1380		
Canada	10	1963-1976	(125)
Chile	1560	1974-1975	(37)
Caucasian	1510		
Araucanian	2760		
	650	1988-1990	(5)
China	10	1950	(126,127)
	30	1981-1983	(126)
Finland	110	1971-1981	(10,55)
France	20	1961-1973	(128,129)
	60	1988-1989	(130)
Poland	120	1964-1966	(131)
Portugal	100	1994-1997	(132)
Sweden	150	1971-1974	(9)
	100	1980-1982	(9)
USA	<10	1932-1960	(133)
	70	1977	(134)



Intrahepatic cholestasis of pregnancy

Victoria Geenes, Catherine Williamson

Table 1 The reported incidence of ICP in different countries and ethnic groups

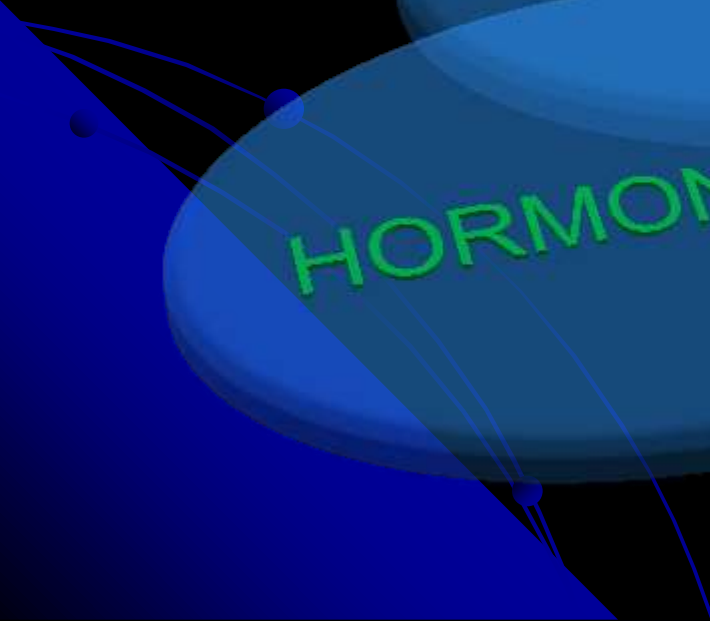
Country	Prevalence (%)	Year of study	Diagnostic criteria	References
Australia	0.2	1964-1966	P, J, LFT, PR ¹	101
Australia	1.5	1968-1970	P, J, LFT, R	101
Australia	0.2	1973-1984	P, J, LFT, PR ¹	101
Bolivia	9.2	1976	SBA (from 1982) P, J, B, LD	103
Aimaras	13.8			
Quschas	4.3			
Caucasians	7.8			
Mixed Indian	7.3			
Canada	0.07	1963-1976	J, P, LFT, LD, R	100
Chile		1974-1975	P, J, B, LD	100
Aimaras	11.8			
Araucanian	27.6			
Caucasian	15.1			
Chile	4.7	NA	P, SBA (10 μmol/L), B, LFT	100
Chile	6.5	1988-1990	P, LD ²	100
China	0.32	1981-1983	J, LFT, B, SBA, LD, R ³	100
Chongqing				
China	0.05	2003-2005	LFT, SBA (11 μmol/L), B, LD	104
Hong Kong				
Finland	1.1	1971-1972	P, LFT	102
Finland	0.54	1990-1996	P, LFT, SBA (8 μmol/L), LD	103
Finland	0.54	1994-1998	P, LFT, SBA (8 μmol/L), LD	103
France	0.2	1953-1961	P, J, LFT, PR, R	100
France	0.33	1988-1989	LFT, B, SBA (6 μmol/L)	100
India	0.08	2002-2004	P, LD, LFT	105
Italy	0.96	1996-1999	P, LFT, SBA ⁴	100
Italy	1	1989-1997	P, PR, LFT ± SBA	100
Poland	1.5	NA	P, LFT, B, LD	101
Portugal	1	NA	P, SBA, LFT, B, LD ⁵	104
Sweden	1.5	1971-1974	P, LFT, LD	100
Sweden	1	1980-1982		
Sweden	1.5	1999-2002	P, SBA (10 μmol/L), LFT, LD	100
USA	0.32	1997-1999	P, SBA or LFT, PR ⁶	100
USA	5.6	1997-1998	P, SBA (20 μmol/L)	105
Latina				
UK	0.7	1993-1997	P, SBA (14 μmol/L), LFT, LD	100
Caucasian	0.62			
Indian	1.24			
Pakistani	1.46			

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

GENETİK

ÇEVRESEL

HORMONAL



GENETİK

Ailevi olgular, bazı etnik gruplarda rastlanması (Mapuche Indians) ve ICP'li olguların nullipar kızkardeşlerinde ve erkek kardeşlerinde östrojen verilmesine yanıt

Bilier transport proteinleri ile ilgili mutasyonların varlığı

Oude et al, Gastroenterology, 2006
Arrese et al, Ann Hepatol, 2006

GENETİK

- Sekse bağlı dominant geçiř

Holtz et al, Gastroenterology, 1983

- 2. kromozomun p23 bölgesinde ICP ile ilişkili gen

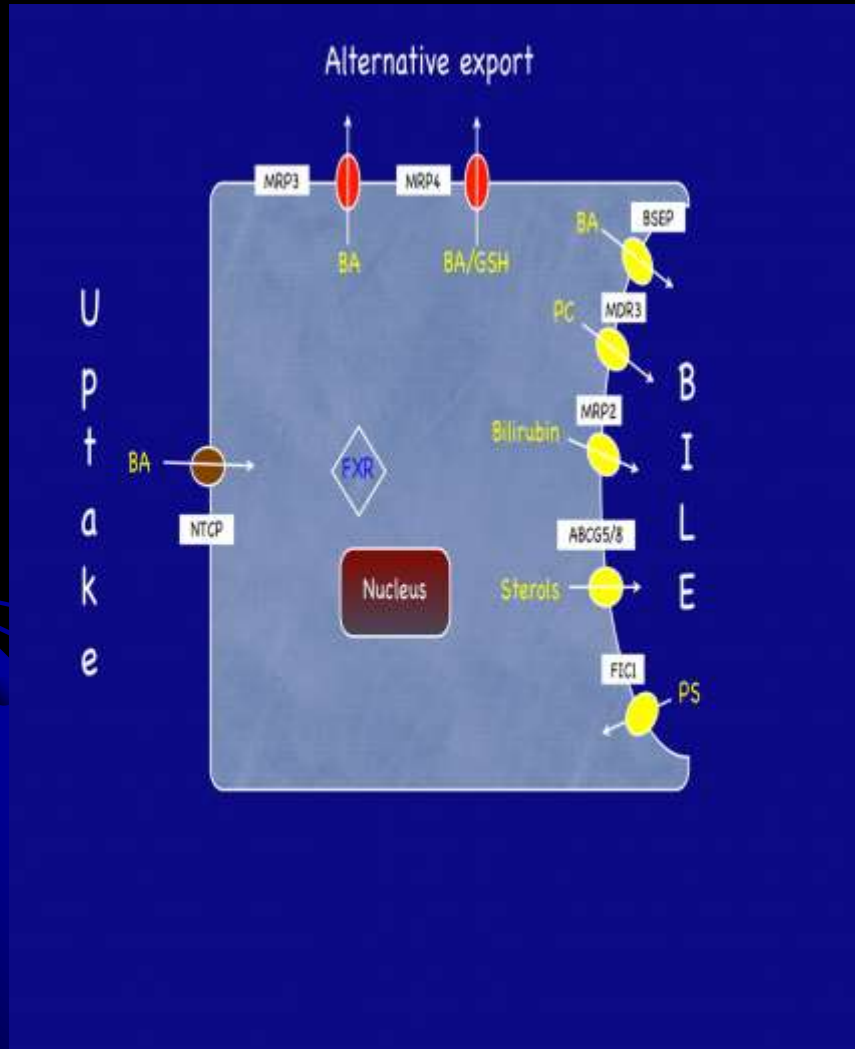
Heinonen et al, Scand J Gastroenterol, 2001

- ATP-cassette transporter B4 (ABCB4) veya multidrug resistant protein-3 (MDR3), ATP8B1, BSEP (ABCB11) olarak bilinen fosfolipid transporter, aminofosfolipid transporter'larında ve safra tuzu eksport pompasında mutasyonlar

Milkiewics et al, Scand J Gastroenterol, 2003

Floreani et al, Aliment Pharmacol Ther, 2006

GEBELİK KOLESTAZI- PATOGENEZ



Liver disease in pregnancy

Noel H Lee, Carla W Brady

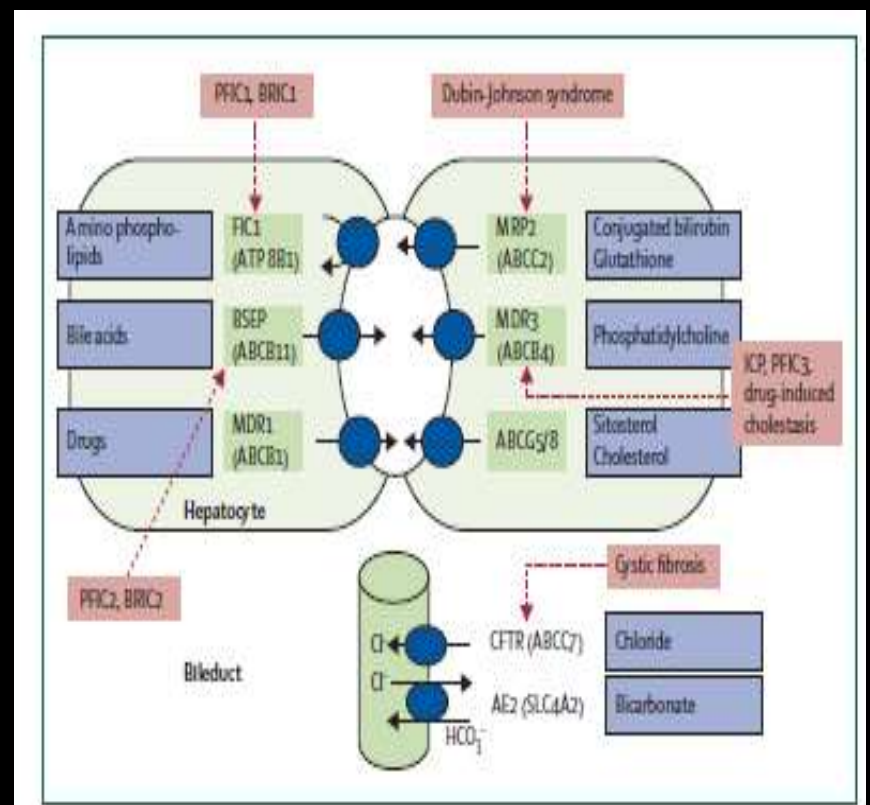


Figure 1: Hepatobiliary transporters

HORMONAL

- ICP, östrojenlerin maksimuma ulaştığı 3. trimesterin hastalığı
- Östrojenlerin daha yüksek düzeyde olduğu multipl gebeliklerde ICP'nin prevalansı 5 kat fazla
- ICP, yüksek östrojen içerikli OKS kullananlarda gelişen kolestatik duruma benzer

*Lucena et al, Gastroenterology, 2003
Pauli-Magnus et al, Pharmacogenetics, 2004*

HORMONAL

Deneysel olarak hayvanlara östrojen derivatiflerinin verilmesi Na/Taurokolik asit kotransporting polipeptid (BSEP) ve multidrug resistance associated protein-2 gibi spesifik transporter proteinlerin ekspresyonunda veya fonksiyonundaki anormalliklerle ilişkili olarak kolestaz gelişimine neden olmaktadır

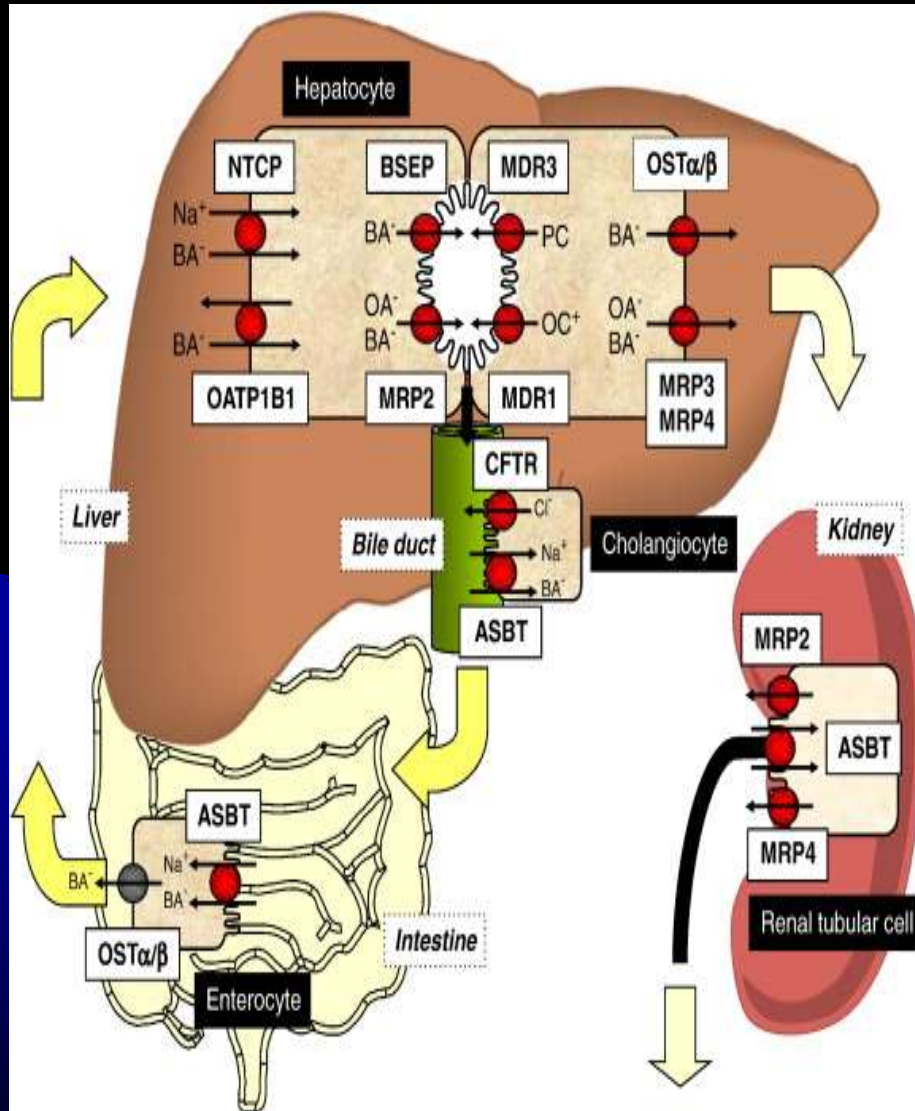
Genetik olarak yatkın kişilerde yüksek östrojen düzeyi safra asitlerinin sülfatlanmasını ve transportunu engelleyebilir

Arrese et al, J Hepatol, 2003
Saleh et al, J Women's Health, 2007

HORMONAL

- Progesteron metabolitlerinin BSEP'in trans-inhibisyonunu uyardığı gösterilmiş
- ICP'li olgularda sülfatlanmış progesteron metabolitlerinin safraya atılmasında selektif defekt
- Steroid sülfatlarının safraya atılmasının regülasyonunda görev alan kanaliküler transporter'lardaki genetik polimorfizme bağlı defekt

GEBELİK KOLESTAZI- PATOGENEZ



Journal of Hepatology 2000, 33: 1012-1021
 Printed in Denmark - All rights reserved
 Munksgaard - Copenhagen

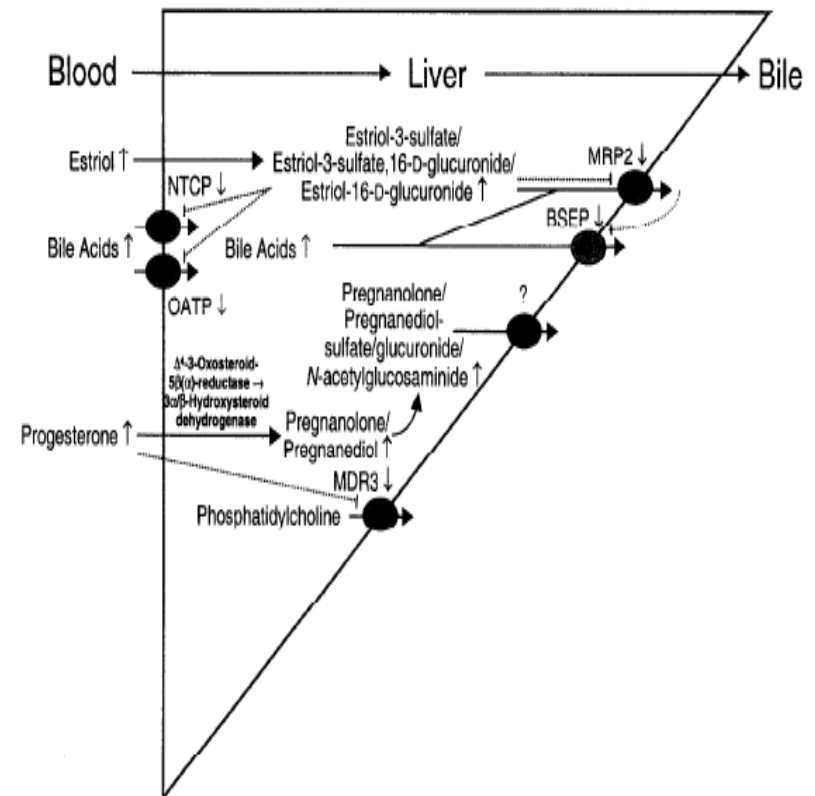
Copyright © European Association
 for the Study of the Liver 2000
 Journal of Hepatology
 ISSN 1098-8220

Review

Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management

Frank Lammert, Hanns-Ulrich Marschall¹, Anna Glantz² and Siegfried Matern

F. Lammert et al.



ÇEVRESEL

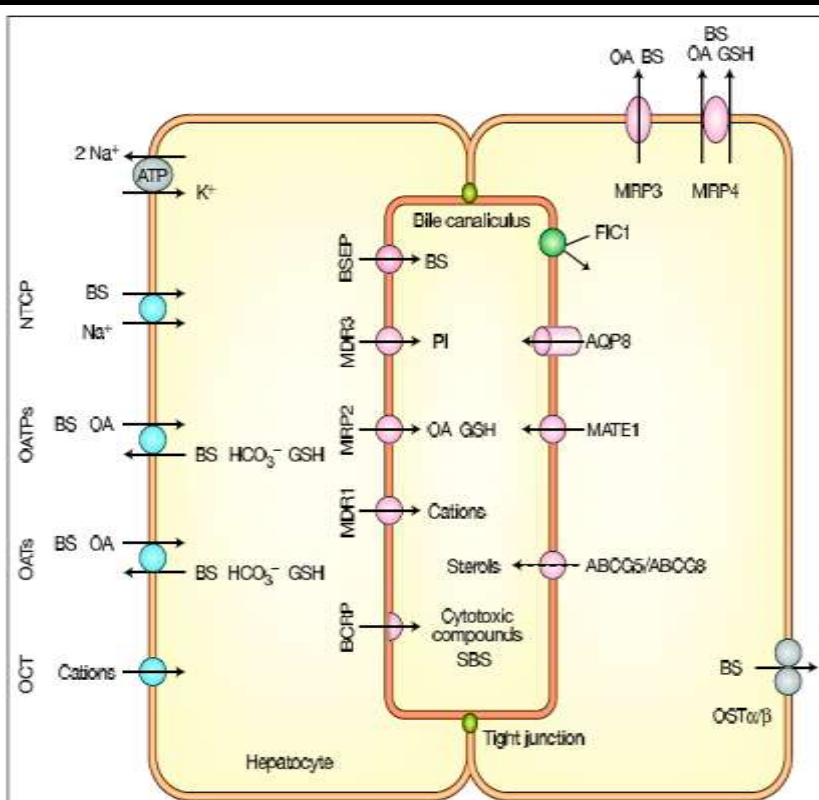
Kış mevsimi, uzun zincirli monoansature yağ asitleri erusik asit, çinko, bakır, selenyum

Reyes et al, J Hepatol, 2000
Humberto et al, Hepatol, 2000

Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy

Marco Arrese^{1,*}, Rocio I.R. Macias², Oscar Briz³, Maria J. Perez³
and Jose J.G. Marin²

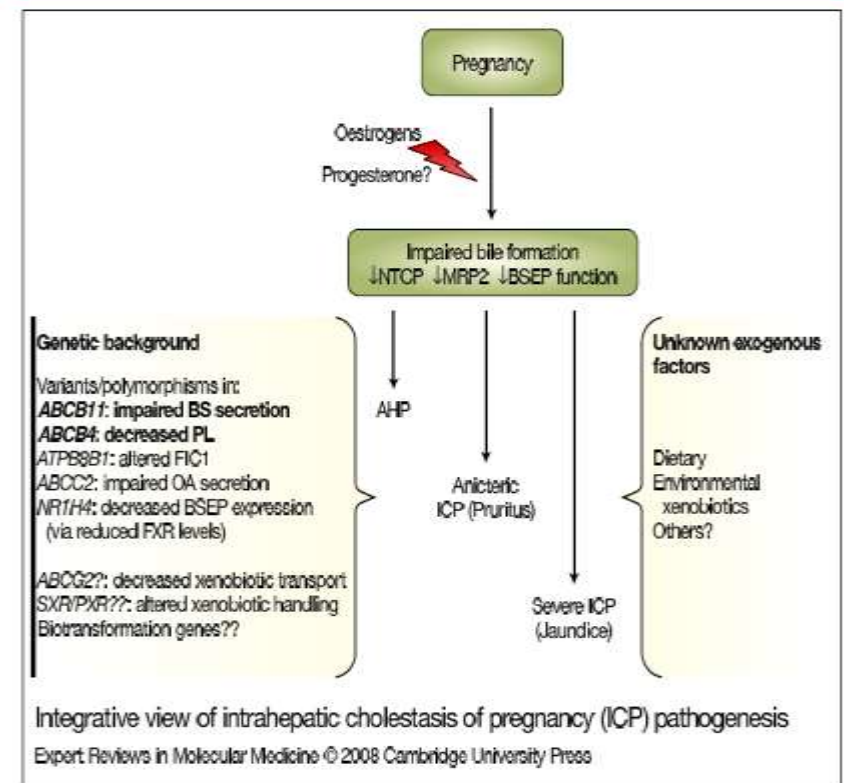
sis of pregnancy



Hepatobiliary transport proteins involved in bile formation

Expert Reviews in Molecular Medicine © 2008 Cambridge University Press

Figure 1. Hepatobiliary transport proteins involved in bile formation. (See previous page for legend.)



Integrative view of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) pathogenesis

Expert Reviews in Molecular Medicine © 2008 Cambridge University Press

Figure 2. Integrative view of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) pathogenesis. Pregnancy is a physiological cholestatic-prone condition with functional alterations in bile secretory function related to

GEBELİK KOLESTAZI

*GEBELİK DIŐINDA PROBLEM
YARATMAYAN HAFİF DÜZEYDE
FONKSİYON BOZUKLUĐU GÖSTEREN
KANALİKÜLER TRANSPORTERLARIN
SEKRETUAR KAPASİTESİ GEBELİKTE
ARTAN SEKS HORMONLARININ ETKİSİ
İLE AŐILINCA ICP'NİN KLİNİK
SEMPTOMLARI ORTAYA ÇIKAR*

MATERNAL ETKİLER

Safra tuzları ciltte sinir uçlarında birikiyor, safra tuzları hepatositlerde birikerek pruritojenik maddeler salınmasına yol açar

Khandelwal et al, Dig Dis Sci, 1994

FETAL ETKİLER

- Maternal safra asitlerinin yüksekliği, plasentadan fetustan anneye safra asitlerinin transportunun bozulması, immatür hepatik transport sistemleri

- Fetus kolik asit ekskresyonunu yapamıyor
- ICP olgularında amniosta, kordon kanında, mekonyumda kolik asit ↑↑↑

Rodriguez et al, Gut, 1999

- **ARTMIŞ SAFRA ASİTLERİ FETUSA TOKSİK**

Fagan et al, Clin Liver Dis, 1999

Macias et al, Hepatol, 2000

FETAL ETKİLER

- Artmış safra asitlerinin myometrial kontraktiliteye etkisi var, artmış oksitosin biyoaktivitesi- **PRETERM EYLEM**
- Sıçan ve koyun çalışmalarında kolik asit uygulaması ile myometrial kontaktilitede doza-bağımlı artış tespit edilmiş- **PRETERM EYLEM**

Rioseco et al, Am J Obstet Gynecol, 1994
Mullaly et al, Obstet Gynecol Surv, 2002

FETAL ETKİLER

- Plasentada uyarılmış oksidatif strese bağlı *İNTRAUTERİN ÖLÜM, FETAL KARDİOMYOSİT FONKSİYONLARININ BOZULMASI*

- Neonatal rat kardiyomyositlerde fetal serumda artmış taurokolik asit düzeyi *FETAL DİSRİTMİ VE ANİ İNTRAUTERİN ÖLÜMLE* ilişkili

Gorelik et al, Clin Sci, 2002
Williamson et al, Clin Sci, 2001

Germain et al, Am J Obstet Gynecol, 2003
Perez et al, J Hepatol, 2005
Williamson et al, Clin Sci, 2001

FETAL ETKİLER

- ICP olgularının fetal otopsilerinde plevrada, perikardiumda, adrenal bezlerde akut anoksi, peteşiler mevcut
- Kronik anoksi yok

- Mekonyumla boyanma sık
- IUGR, Doppler bozuklukları, kronik plasental yetmezlik yok

Lammert et al, J Hepatol, 2000

FETAL ETKİLER

- Koyun çalışmalarında kolik asit infüzyonu mekonyum pasajına neden oluyor, mekonyum umbilikal ven konstriksiyonuna ve umbilikal akımda azalmaya yol açıyor
- Safra asitlerinin in vitro ortamda insan plasental koryonik venlerinde vazokonstriksiyon yaptığı gösterilmiş

Brites et al, Eur J Obstet Gynecol&Reprod Biol, 1998
Sepulveda et al, Eur J Obstet Gynecol&Reprod Biol, 1991

TANI- KLİNİK ÖZELLİKLER

- Özellikle 30. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan giderek şiddetlenen önce el içi, ayak tabanlarından başlayarak tüm vücuda yayılan kaşıntı

- Doğumdan 48 saat sonra rahatlıyor
- Cilt döküntüsü yok, ekskoriasyon

- Sarılık %14-25 (konjuge hiperbilirubinemi)
- Pruritustan 1-4 hafta sonra

Jenkins et al, Ann Pharmacother, 2002
Kondrackiene et al, Gastroenterology, 2005

TANI –KLİNİK ÖZELLİKLER

- İnsomnia, yorgunluk, halsizlik, anoreksi, epigastrik hassasiyet, stetorea, koyu idrar

• TANI DİĞER KOLESTAZ VE KARACİĞER HASTALIKLARININ DIŞLANMASI İLE KOYULUR

- KC biyopsisi, pruritus yokluğunda sarılık, semptomlar 20. gebelik haftasından önce ise, postpartum 8 haftadan daha uzun süre geçtiği halde serum bilirubin düzeyleri normale dönmedi ise endike olabilir.

*Kenyon et al, Br J obstet Gynecol, 2002
Walker et al, Ann Clin Biochem, 2002*

Cholestasis of Pregnancy

A Review of the Evidence

Amy A. Nichols, RN, CNS, EdD

Table 1. Common signs and symptoms of ICP^{3,4,*}

System	Signs/symptoms
Integumentary	Itching palms of hands, soles of feet, progresses to the arms and legs, and eventually involves the trunk and face Palmar erythema Excoriations from scratching Jaundice
Genitourinary	Burning on urination, increased susceptibility to urinary tract infection
Gastrointestinal	Nausea, upset stomach
Ophthalmic	Icterus with high bilirubin levels
Systemic	Malaise Fever related to urinary tract infection Lack of sleep Irritability

*ICP indicates intrahepatic cholestasis of pregnancy.

Table 2. Clinical characteristics of ICP^{20,4}

Presentation	Second or third trimester Generalized pruritus with no rash ↑↑ Aminotransferase levels ↑ Bile acid levels Normal or slightly increased γ -glutamyl transpeptidase
Course	Pruritus and abnormal laboratory tests resolve with delivery Recur with subsequent gestations (60%-70%) ↑ risk for cesarean delivery due to fetal compromise Rarely recurs during oral contraception use after delivery or hormonal fluctuations
Outcome for the fetus	↑ Risk for prematurity, stillbirth, spontaneous preterm labor, preterm delivery, fetal compromise, meconium stained amniotic fluid, and intrauterine fetal demise

LABORATUVAR BULGULARI

Artmış total safra
asidi düzeyi

ALT ve AST
yükseklği (%60)
(2-10 kat)
GGT yükseklği
($<1/3$)

Alkalin fosfataz
yükseklği (4 kat)
Hiperbilirubinemi
(%25, 6mg/dL)

Artmış
kolikasit/kenodeoksikolik
asit (4:1)
Azalmış glisin/taurin

Total safra asit
düzeyi $>11\mu\text{mol/L}$
Kolik asit oranı $>\%42$
Glisin/taurin oranı <1

Artmış LDL, glutatyon-S-transferaz
düzeyleri

Brites et al, Ann Hepatol, 2002
Dann et al, Obstet Gynecol, 2006
Dann et al, Hepatology, 2004

Review

Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management

Frank Lammert, Hanns-Ulrich Marschall¹, Anna Glantz² and Siegfried Matern

REVIEW PAPER

Pregnancy-Associated Liver Disorders

Iryna S. Hepburn

TABLE 2

Laboratory findings in intrahepatic cholestasis of pregnancy (175)

Test	Number of patients	Percent of women with abnormal values	Average value	Maximum value
Alanine transaminase	321	55	2.2±1.6 μ kat/l (131±96 U/l)	17.2 μ kat/l (1030 U/l)
Aspartate transaminase	409	60	2.0±0.9 μ kat/l (119±51 U/l)	12.3 μ kat/l (736 U/l)
Alkaline phosphatase	575	70	3.4±1.1 μ kat/l (146±66 U/l)	12.5 μ kat/l (750 U/l)
Bilirubin	558	25	17 μ mol/l (1.0 mg/dl)	315 μ mol/l (18.4 mg/dl)
Bile acids	138	90	47 μ mol/l	430 μ mol/l
Cholic acid	64	70	17 μ mol/l	109 μ mol/l

Table 3 Manifestations of intrahepatic cholestasis of pregnancy [106, 112]

Incidence	0.1–15% pregnancies
Onset	Majority in the third trimester, rarely in the second trimester (severe and familial cases)
Pruritus	100%
Jaundice	10–20%
Anorexia, nausea, and vomiting	5–75%
Abdominal discomfort	9–25%
Bile salt elevation	>10 μ M/l (>40 μ M/l associated with increased fetal mortality)
Transaminase elevation	3–4 fold (100 fold in severe cases)
Hyperbilirubinemia	Usually <6 mg/dl
Alkaline phosphatase	Elevated (due to increased production by placenta)
GGT	Normal or mildly elevated
5'-Nucleosidase	Normal or mildly elevated
Glutathione S-transferase alpha (GSTA)	Significant elevation
Low-density lipoproteins	Elevated compared with normal pregnancy
Total cholesterol	Elevated compared with normal pregnancy
High-density lipoproteins	Decreased compared with normal pregnancy
Apolipoprotein B-100	Elevated compared with normal pregnancy



GEBELİK KOLESTAZI TANI

3.TRİMESTERDE GELİŞİR

**CİLT LEZYONLARI
OLMAKSIZIN PRURİTUS**

- SARILIK EŞLİK
EDEBİLİR

**LABORATUVAR
BULGULARI**

- Artmış safra asitleri ve
kc. enzimleri
- Diğer tanıların
dışlanması

**ICP semptomları
doğumdan sonra hızla
yok olur**

- Laboratuvar bulguları da
doğumdan sonra 4 hafta
içinde normale döner.

AYIRICI TANI

VİRAL
HEPATİT

OTOİMMUN
KC. H.

SAFRA
KESESİ
TAŞLARI

SAFRA
KESESİ
TM

PREEKLAMPSİ

HELLP
SENDROMU

GEBELİĞİN
AKUT YAĞLI
KARACİĞERİ

Review

**Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis,
diagnosis and management**

Frank Lammert, Hanns-Ulrich Marshall¹, Anna Glantz² and Siegfried Matern



**SARILIĞIN EŞLİK ETTİĞİ
GEBELİK KOLESTAZI
OLGULARINDA AYIRICI TANI**

TABLE 3

Differential diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) with jaundice (95)

Etiology	Prevalence (%)
<i>Icterus e graviditate</i>	
ICP	21
Acute fatty liver of pregnancy	
HELLP syndrome	5
<i>Hyperemesis gravidarum</i>	6
<i>Icterus in graviditate</i>	
Viral hepatitis	42
Steatohepatitis	
Septic pyelonephritis	
Hyperbilirubinemia syndromes	
Drug icterus	
Bile duct obstruction	6
Hemolytic icterus	4
Metabolic diseases	

Liver Disease in Pregnancy

J. Eileen Hay

Liver disease in pregnancy

Noel M Lee, Carla W Brady

Table 3. Distinguishing Features of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP), the HELLP Syndrome and Acute Fatty Liver of Pregnancy (AFLP)

	ICP	HELLP	AFLP
% Pregnancies	0.1% (USA)	0.2%-0.6%	0.005%-0.01%
Onset/trimester	25-32 weeks	3 or postpartum	3 or postpartum
Family history	Often	No	Occasionally
Presence of preeclampsia	No	Yes	50%
Typical clinical features	Pruritus Mild jaundice Elevated bile acids Vitamin K ↓	Hemolysis Thrombocytopenia (<50,000 often)	Liver failure with coagulopathy, encephalopathy hypoglycemia, DIC
Aminotransferases	Mild to 10-20-fold elevation	Mild to 10-20-fold elevation	300-500 typical but variable ++
Bilirubin	<5 mg/dL	<5 mg/dL unless massive necrosis	often <5 mg/dL, higher if severe
Hepatic imaging	Normal	Hepatic infarcts Hematomas, rupture	Fatty infiltration
Histology	Normal-mild cholestasis, no necrosis	Patchy/extensive necrosis and hemorrhage	Microvesicular fat in zone 3
Maternal mortality	0%	1%-25%	7%-18%
Fetal/perinatal mortality	0.4%-1.4%	11%	9%-23%
Recurrence in subsequent pregnancies	45%-70%	4%-19%	α -subunit, long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) defect—yes No fatty acid oxidation defect—rare

Table 1. Features of pregnancy-associated liver diseases

Disease	Timing of occurrence	Clinical features	Histology
Hyperemesis gravidarum	First trimester	Nausea, vomiting, weight loss, nutritional deficiency	No distinct histopathology, may see normal tissue or hepatocyte necrosis, bile plugs, steatosis
Preeclampsia/eclampsia	Second/third trimester	Hypertension, edema, proteinuria, neurological deficits (headaches, seizures, coma)	Periportal hemorrhage, necrosis, fibrin deposits, may see microvesicular fat
Syndrome of hemolysis, elevated liver tests, and low platelets (HELLP)	Third trimester	Abdominal pain, nausea, vomiting, edema, hypertension, proteinuria	Necrosis, periportal hemorrhage, fibrin deposits
Acute fatty liver of pregnancy (AFLP)	Third trimester	Nausea, vomiting, abdominal pain, fatigue, jaundice	Microvesicular fat
Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP)	Second/third trimester	Pruritus, jaundice, fatigue, abdominal pain, steatorrhea	Centrilobular cholestasis, no inflammation

KLİNİK YÖNETİM-MATERNAL

- Pruritus ve sarılık doğumdan kısa süre sonra yok olur
- Kc fonk. testlerinin (safra asitleri ve enzimler) postnatal kontrolü (1 ay içinde normalleşmeli)

- Emzirme kontrendike değil, ICP öyküsü olan olgularda kc enzimleri normale döndükten sonra düşük dozlu OKS kullanılabilir, pruritus ve kolestaz gelişirse ilaç kesilir

- **REKÜRRENS ORANLARI %45-70**

KLİNİK YÖNETİM-FETAL

- Abort ve malformasyon oranları artmıyor, doğum ağırlıkları gestasyonel yaşla uyumlu

- Mekonyumla boyanma (%25-45), Akut fetal distres (%22), preterm doğum (%44), intrauterin fetal ölüm (%2), tedavi edilmezse perinatal mortalite %11-20

- 5 kat artmış ölü doğum, intrapartum fetal distres, preterm eylem

McDonald et al, J Gastroenterol Hepatol, 1999

Mullaly et al, Obstet Gynecol Surv, 2002

Lammert et al, J Hepatol, 2000

Fetal Impact of Cholestasis of Pregnancy: Experience at Tenon Hospital and Literature Review

Rodolphe Gaudet^a Philippe Merviel^{a,b} Nadia Berkane^a Sophie Schouppe^a
Jean Jacques Cocheton^c Serge Uzan^{a,b}

Reference	Meconium		Intrapartum fetal distress		Stillbirth	
	n	patients	n	patients	n	births
Friedlaender and Osler [19]	-	-	-	-	2	103
Roszkowski and Miedzinska [20]	-	-	-	-	2	42
Ylostalo [21]	-	-	-	-	1	43
Huisjes [22]	-	-	-	-	1	12
Johnson [23]	-	-	-	-	1	57
Laatikainen and Ikonen [24]	33	116	21	116	4	125
Laatikainen [25]	14	41	4	41	0	41
Ylostalo and Ylikorkala [26]	-	-	-	-	2	107
Reid et al. [7]	12	45	8	45	5	56
Garoff [27]	28	59	18	84	2	84
Laatikainen and Ikonen [28]	19	86	17	86	1	93
Johnston and Baskett [17]	-	-	-	-	1	42
Wilson and Haverkamp [29]	6	8	3	8	1	9
Ammala and Kariniemi [6]	-	-	8	59	0	64
Shaw et al. [30]	7	12	2	12	0	18
Zhong-Da et al. [31]	-	-	-	-	4	22
Berg et al. [32]	12	101	-	-	1	101
Rioseco et al. [1]	122	320	41	320	4	328
Gaudet et al. (this study)	12	40	7	40	0	48
Totals	265	853	129	811	35	1,395
Weighted means	31.1%		15.9%		25/1,000	

Table 2. Results of fetal complications associated with cholestasis of pregnancy (40 pregnancies, 48 infants)

Delivery before 37 weeks GA	13
Anomalies of fetal heartbeat	
Antepartum	2
Intrapartum	5
Meconium-stained amniotic fluid	12
Antepartum	2
Intrapartum	19
Intrauterine growth restriction	9
In utero fetal death	0
Apgar score <7 at 1 min	4

KLİNİK YÖNETİM-FETAL

- Testlerin yakından takibi akut fetal distressi ve ölümü engellemez
- Maternal semptomlar ve bulgular fetal prognoz ile korele değil
- Tanı sonrası haftalık NST, AFI, UA Doppler, düzenli büyüme-gelişme takibi, haftalık safra asidi, enzim düzeyleri ve pıhtılaşma testleri
- *Serum safra asidi düzeyleri $<40\mu\text{mol/L}$ ise fetal risk artışı yok, ekspektan yönetim*

Fagan et al, Clin Liver Dis, 1999

Fagan et al, Medical Disorders in Obstetric Practice, 2002

Glantz et al, Hepatology, 2004

KLİNİK YÖNETİM-FETAL

- Haftalık NST ve AFI, 36. haftada transservikal amnioskopi
- Bazı olgularda regüler amniosentez

• *Doğum 37-38 hafta sonrasına bırakılmamalı*

- Sarılıklı ağır olgularda, serum safra asitlerinde progresif yükselme ve fetal distres şüphesi varsa 36. haftada veya daha erken doğum

Roncaglia et al, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2002

Fisk et al, Br J Obstet Gynecol, 1998

Mullaly et al, Obstet Gynecol Surv, 2002

KLİNİK YÖNETİM-FETAL

Lammert et al, J Hepatology, 2000

Optimal takibe dair
randomize kontrollü
çalışma yok

34 haftadan
itibaren NST
takibi

Haftalık safra
asitlerinin
karaciğer
enzimlerinin,
bilirubin
düzeylerinin
kontrolü

Ağır olgularda,
stetorea varsa
protrombin
zamanının kontrolü

Amaç safra asitlerini
azaltmak, gebeliği
uzatmak, fetal riskleri
ve maternal
semptomları kontrol
etmek

GEBELİK KOLESTAZI-AKTİF YÖNETİM

Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetric Cholestasis:Green-top Guideline no.43. London:RCOG, 2011

ICP'Lİ OLGULARIN
AKTİF YÖNETİMİNİ
DESTEKLEYEN
KANIT YOK

ICP'Lİ OLGULARDA
AKTİF YÖNETİM
YAPILMALI

American College of Obstetricians and Gynecologists. Medically late preterm and early term deliveries. Committee Opinion no.560. Obstet Gynecol 2013;121:908-10.

OBSTETRICS

Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy

Cassandra E. Henderson, MD; Reena R. Shah, MD; Sri Gottimukkala, MD; Khaldun K. Ferreira, MD; Abraham Hamaoui, MD, ScD; Ray Mercado, DO

Henderson et al, AJOG, 2014

9 çalışma, 1968-1988
Aktif yönetim yok

7 çalışma, 1992-2012
Aktif yönetim

Gebelik kolestazında aktif
obstetrik yönetimi destekleyen
kanıt yok

Rutin aktif yönetim protokolü
yerine kişiselleştirilmiş yönetim

GEBELİK KOLESTAZI- AKTİF YÖNETİM

Safra asidi düzeyi $>40\text{mM/L}$ fetal risk artıyor, daha düşük değerlerde ekspektan yönetim

TARTIŞMALI!!!!

Glantz et al, Hepatology, 2004
Sentiles et al, Hepatology, 2005
Sentilhes et al, Obstet Gynecol, 2006

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

- UDCA
- KOLESTİRAMİN
(Anion exchange resins)

- S-ADENOZİL-L-METİONİN
- DEKSAMETAZON
- FENOBARBİTAL

- ANTİHİSTAMİNİKLER
- VİTAMİN K

Yatak istirahati, hafif sedasyon, düşük yağlı diyet

Cholestasis of Pregnancy

A Review of the Evidence

Amy A. Nichols, RN, CNS, EdD

Table 3. Summary of pharmacologic treatment^{4,6,22}

Drug	Action	Dose	Effect	Pregnancy risk
Cholestyramine, questran, and colestipol	Anionic exchange resin binding bile acids in the intestine for excretion	16 g/d orally in divided doses before meals	Decreased pruritis with no effect on fetal outcome No effect on liver enzymes Difficult to ingest by patient Contributes to fat-soluble vitamin deficiency	C
Dexamethasone	Suppression of fetal production of estrogen decreasing bile acid levels	12 g/d orally for 7 days tapering over 3 subsequent days	Alleviate pruritis and liver enzyme abnormalities Neonate should be monitored after birth for symptoms of hypoadrenocorticism	B
Epomediol	Terpenoid compound that prevents and reverses cholestasis induced by ethinyl estradiol	No doses given	Alleviates pruritis with no changes in liver enzymes No changes in fetal outcome	
Phenobarbital	Induces hepatic enzymes to decrease bile acids	2-5 mg/kg orally per day	Reduces plasma concentration of pruritogen(s). Shows some benefits to decrease symptoms. No changes in fetal outcome	C
Ursodeoxycholic acid (UDCA), actigall, and ursodiol	Hydrophilic bile acid that replaces more cytotoxic bile acids	1 g/d	Decreases pruritis and bile acids Improved fetal outcomes and not toxic	C
Hydroxyzine	Used in the management of pruritis by antihistamine activity	25 to 50 mg/d	Decreases pruritis with no effect on fetal outcome No effect on liver enzymes	C

UDCA (URSODEOKSİKOLİK ASİT)

Hidrofilik safra
asidi
Bozulmuş bilier
sekresyonun
stimülasyonu

Hepatosit ve
kolanjiositlerin
safra asitlerinin
toksik etkilerine
karşı korunması

Hidrofobik safra
asitlerinin
detoksifikasyonu
nun stimülasyonu

Beuers et al, Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2006

UDCA (URSODEOKSİKOLİK ASİT)

En etkin tedavi ajanı (450mg/gün, 600-1000mg/gün) (Pruritus, safra asidi düzeyi)

Fetus için kardiyoprotektif

Kolik asit yüzdesini düşürür
Glisin/taurin oranını normale döndürür
Artmış GGT'li olgularda safra asitlerini düşürme konusunda etkin değil

Milkiewics et al, J Gastroenterol Hepatol, 2003
Zapata et al, Eur J Obstet Gynecol, 2005

UDCA (URSODEOKSİKOLİK ASİT)

Amniotik sıvı ve kordon kanındaki kolik asit ve kenodeoksikolik asit düzeylerini düşürür

Mekonyumdaki safra asitleri miktarını ve oranlarını etkilemez, kolostrumdaki artmış safra asidi düzeylerini düşürür

UDCA (URSODEOKSİKOLİK ASİT)

Teratojenite ve olumsuz gebelik sonuçlarını engelleme konusunda deneyim yetersiz

3. trimesterde kullanımı emniyetli
Nadiren hafif diyare

İlacının kullanım onayı yok

KOLESTİRAMİN

Maternal morbiditeyi azaltır, fetal sonuçlarda iyileşme ?

Gebelikte kullanımı emniyetli

Sık dozda kullanmak gerekli,
konstipasyon

Lipidlerin ve yağda eriyen vitaminlerin malabsorpsiyonuna yol açar, vitamin takviyesi gerekli

KOLESTİRAMİN

UDCA ve kolestiramini karşılaştıran 84 olguyu kapsayan bir çalışmaya göre UDCA kolestaz tedavisinde daha etkin ve emniyetli

Kondrackiene et al, Gastroenterology, 2005

S-ADENOZİL-METİONİN

Glutasyon prekürsörü, metil grup vericisi, hormon gruplarının metilasyonunu ve bilier ekskresyonunu gerçekleştirir

Pruritusu iyileştirmesi değişken, sarılığı azaltır

32 olguluk randomize plasebo kontrollü çalışmada UDCS+S-adenozil-metionin kombinasyonu pruritus ve lab anormalliklerini düzeltme açısından tekli medikasyonlara üstün

46 olguluk bir çalışmada ise pruritus konusunda UDCA ve S-A-M eşit etkin, safra asitleri ve diğer lab sonuçları açısından UDCA daha etkin

Nicastri et al, Br J Obstet and Gynecol, 1998
Roncaglia et al, Br J Obstet Gynecol, 2004

DEKSAMETAZON

Yüksek doz Dekametazon (12mg/gün) kolestazın semptomlarını ve lab bulgularını düzeltmede etkin

Deksametazon ve UDCA'yı karşılaştıran RKÇ D'nin pruritusu ve ALT yüksekliğini düzeltmediğini, safra asitlerini ve bilirubini düşürmede UDCA'dan daha az etkin olduğunu göstermiştir.

Hirvioja et al, Br J Obstet Gynecol, 1992

Glantz et al, Hepatology, 2005

FENOBARBITAL

Olguların ancak %50'sinde pruritusa faydası var, karaciğer parametrelerine faydası yok

Lammert, J Hepatol, 2000

ANTİHİSTAMİNİKLER VİTAMİN K

Antihistaminiklerin sedatif etkisi pruritus tedavisinde histaminle ilgilerinden daha çok etkin, gece semptomları için

Özellikle kolestiramin kullanan ICP olgularında 10mg/gün Vitamin K
Vitamin K'nın bağlanması protrombin oranının artışına, fetal ve
postpartum kanama riskinin artışına yol açar

Jenkins et al, Ann Pharmacother, 2002
Sadler et al, Br J Obstet Gynecol, 1995

KOÜ-GEBELİK KOLESTAZI OLGULARI

Yaş (yıl)	28.6	18-44
Parite (n)(Nullipar/Multipar)	30 (%46.2)	35 (%53.8)
Gestasyonel yaş (hafta)	36.4	29-41
Doğum ağırlığı (g)	2828	990-4380
Doğum şekli (V-C/S)	24 (%36.9)	41 (%63.1)
Sigara öyküsü	2 (%3.1)	63 (%96.9)
Safra kesesi hastalığı anamnezi	3 (%4.6)	62 (%95.4)
Kaşıntı	39 (%60)	26 (%40)

TABLO 1- KOÜ GEBELİK KOLESTAZI OLGULARI, n=65, SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

KOÜ-GEBELİK KOLESTAZI OLGULARI

DOĞUM HAFTASI	n (%)
<28 hafta	0 (%0)
29-32 hafta	6 (%9.2)
33-34 hafta	8 (%12.3)
35-37 hafta	15 (%23.07)
37-38 hafta	14 (%21.5)
38-39 hafta	12 (%18.4)
39-40 hafta	8 (%12.3)
40-41 hafta	1(%1.5)
>41 hafta	1(%1.5)

TABLO 2- KOÜ GEBELİK KOLESTAZI OLGULARI, n=65, DOĞUM HAFTASI

KOÜ-GEBELİK KOLESTAZI OLGULARI

	Minimum	Maksimum	Ortalama
AST	9	760	152
ALT	6	1285	250
ALP	44	766	281
GGT	5	385	48
D. BİLİRUBİN	0	25	4.6
İ. BİLİRUBİN	0.5	12.5	1.5
T. BİLİRUBİN	0.1	13.3	2.3
	Minimum	Maksimum	Ortalama
Laboratuvar değerlerinin normale dönmesi (gün)	1	30	3.1

TABLO 3- KOÜ GEBELİK KOLESTAZI OLGULARI, n=65, LABORATUVAR VERİLERİ

KOÜ-GEBELİK KOLESTAZI OLGULARI

Preterm doğum	26 (%40)	39 (%60)
PROM	2 (%3.1)	63 (%96.9)
IUGR	2 (%3.1)	63 (%96.9)
GDM	10 (%15.4)	55 (%84.6)
Mekonyum pasajı	2 (%3.1)	63 (%96.9)
Fetal distres endikasyonu ile C/S	9 (%13.8)	56 (%86.2)
APGAR 1. dk <7	9 (%13.8)	56 (%86.2)
APGAR 5. dk <7	3 (%4.6)	62 (%95.4)

TABLO 4- KOÜ GEBELİK KOLESTAZI OLGULARI, n=65, PERİNATAL SONUÇLAR

GEBELİK KOLESTAZI -SONUÇLAR

Gebelik kolestazi maternal iyiliği ve fetal sonuçları etkileyen primer bir karaciğer hastalığıdır

Genetik bir predispozisyon zemininde, çevresel faktörlerin de rol oynadığı, 3. trimesterde yüksek düzeylerdeki östrojen ve progesteron metabolitlerine abartılı bir yanıt

GEBELİK KOLESTAZI -SONUÇLAR

Tanı klinik zeminde anormal karaciğer fonksiyon testleri, artmış safra asitleri varlığında diğer organik karaciğer hastalıklarının dışlanmasından sonra koyulur

Yönetimde maternal semptomlara ve fetal risklere odaklanılır

GEBELİK KOLESTAZI -SONUÇLAR

UDCA pruritusun giderilmesinde ve normal safra asit profiline dönülmesinde en etkin tedavi

Fetusa olumsuz etkisi yok

GEBELİK KOLESTAZI -SONUÇLAR

Erken tanı, dikkatli monitorizasyon ve fetal maturite sonrası derhal doğum maternal ve fetal sonuçları iyileştirir.

Etiyoloji ve patogenezi ortaya koymak, kullanılan tedavileri irdelemek , en etkin-emniyetli tedavi yolunu bulmak için geniş klinik çalışmalara gereksinim vardır.

