



Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği XI. Ulusal Kongresi

31 Ekim - 03 Kasım 2018

Wyndham Grand Levent Hotel, İstanbul



Gebelik kolestazi: Tanı, ayırıcı tanı ve yönetim



Prof. Dr. Aykan Yücel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları SUAM

Perinatoloji Kliniği



T.C. Sağlık Bakanlığı

Gebelik Kolestazı

- Gebeliğe bağlı en sık görölen karaciğer hastalığı
Obstet Gynecol. 2017 Jan;129(1):236
- İnsidans $\%1-27.6$
- Coğrafi farklılıklar: Güney Asya, Güney Amerika ve İskandinav ölkelerinde sık (genetik ve çevresel etkiler)
- Amerika ($\%0.3-5.6$ [Hispanikler]), Avrupa ($\%0.5-1.5$), Hindistan-Pakistan ($\%1.2-1.5$), Şili Araucan yerlileri ($\%27.6$)
- Maternal sonuçlar sıklıkla iyi
- Fetal sonuçlar nadiren de olsa kötü olabiliyor

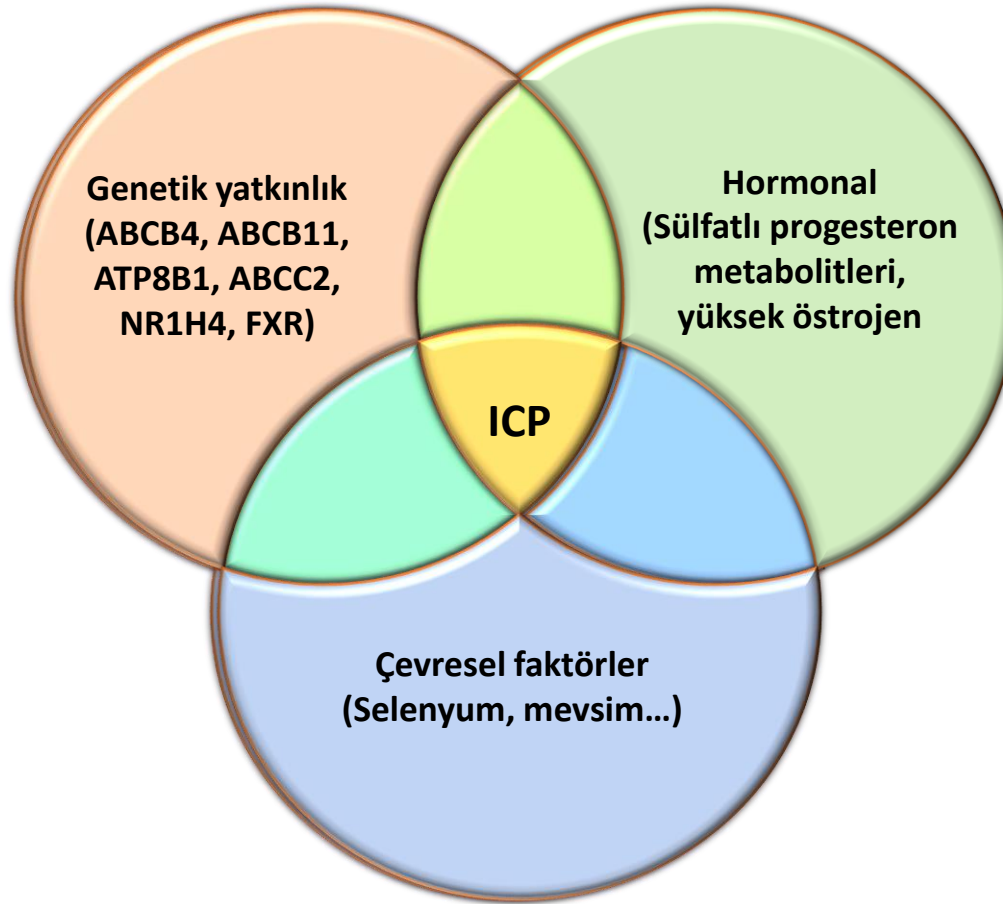
Gebelik Kolestazı

- «Gebeliğin intrahepatik kolestazı»
- İlk vaka 1883'de
- Tipik olarak geç 2. trimester ya da 3.trimester
- Kaşıntı var- kızarıklık yok
- Serum safra asitlerinde yükselme
- Doğum sonrası hızla düzelme

Gebelik Kolestazı - Epidemiyoloji

- Mevsimsel varyasyon: Bazı ülkelerde kış aylarında daha sık (İsveç, Finlandiya, Şili)
- Çoğul gebeliklerde daha sık
- Kronik hepatit C
- Gebelik kolestazı öyküsü
- IHCP aile öyküsü
- İleri anne yaşı

Patogenez



Multifaktöryel

Saf

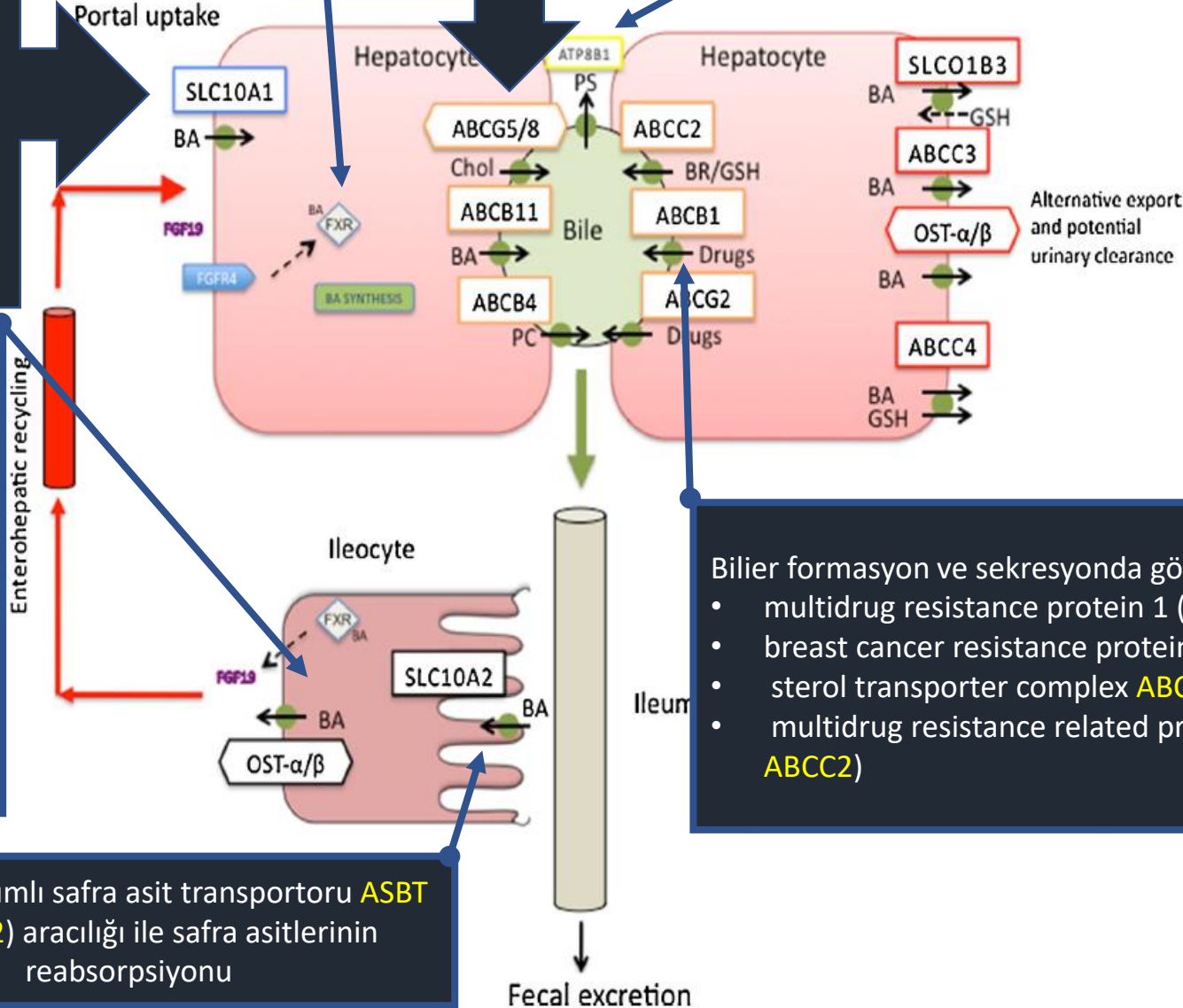
Nükleer reseptör **FXR** (**NR1H4**)

BSEP (ABCB11) ek olarak fosfatidyl choline, **MDR3 (ABCB4)** aracılığı ile salınır

hepatik dol altyapısı

ATP8B1, a type 4 P-type ATPase, safra oluşumu ve kanaliküler membran bütünlüğü

Sinüzoidal safra asidi alımı: sodyum bağımlı taurocholate pompası (**NTCP, SLC10A1**) ve **SLCO1B1**



İleosit **FXR** aktivasyonu ve **FGF19** un ekspresyonu sonrası, heteromeric transporter **OSTa/b** aracılığı ile ileositten tekrar portal dolaşıma atılım

sodyum-bağımlı safra asit transportörü **ASBT (SLC10A2)** aracılığı ile safra asitlerinin reabsorpsiyonu

Bilier formasyon ve sekresyonda görevli transporterler :

- multidrug resistance protein 1 (**MDR1, ABCB1**)
- breast cancer resistance protein (**BCRP, ABCG2**)
- sterol transporter complex **ABCG5/8**
- multidrug resistance related protein 2 (**MRP2, ABCC2**)

Patogenez – Genetik yatkınlık

- Kompleks: Safra kanalları taşıyıcı proteinlerinde mutasyonlar
- Bazı etnik gruplarda, ailelerde artmış risk
- MDR3(Multidrug resistance 3) genini kodlayan ABCB4: progressif familyal intrahepatik kolestaz(PFIC) dan sorumlu
- Gebelik kolestazı epizodları geçiren kadının akrabalarında heterozigot ABCB4 mutasyonları
- Kanaliküler transporterlar ya da regülatörlerini kodlayan genler de sorumlu olabilir: ABCB11, ATP8B1, ABCC2, NR1H4

Genetik olarak yatkın kişilerde safra kanallarında taşıyıcı proteinlerde bozukluk → gebelikte fizyolojik olarak artan safra metabolitlerinin taşınmasında aksama

Patogenez – Hormonal

- Östrojen deneysel ve klinik şartlarda kolestaz
- Gebelik kolestazı; dolaşan östrojen seviyeleri pik yaptığında
- Çoğul gebelik – daha yüksek östrojen seviyesi
- Östrojen-projestin içeren kontraseptif kullanımı – kolestaz
- Ovaryan hiperstimülasyon sonrası erken gebelikte
- Doğumla(plasentanın çıkması) kolestazın düzelmesi
- Gebelikte progesteron metabolizması değişiklikleri
 - Artmış sülfatlı progesteron metabolitleri
 - Biliyer ekskresyon için hepatik transport sisteminin saturasyonu

Patogenez – Çevresel faktörler

- Mevsimsel farklılık
- Coğrafi farklılık
- Düşük selenyum düzeyi
- Düşük Vitamin D

Risk faktörleri

- İleri anne yaşı
- Gebelik kolestazi öyküsü
- Ailede 40 yaş altında kolelitiiazis öyküsü
- Çoğul gebelik
- ART gebeliği
- Safra kesesi taşı
- Hepatit C taşıyıcısı
- Etnisite (Asya:Hint-Pakistan, Şili, yerli Amerikalı)

Klinik Bulgular

- Generalize(sıklıkla) pruritus
- Avuç içleri ve ayak tabanında başlar ve şiddetlidir
- Geceleri daha şiddetli
- Uykusuzluk ve buna bağlı yorgunluk
- İştah azalması, steatorrhea
- Pruritus 2. trimester sonunda ya da 3. trimesterde
- Geçici olarak OHSS sonrası
- Fizik muayenede kaşıntı izleri(kızarıklık olmaksızın)
- Kaşıntı sonucunda eksskoriasyon
- Sarılık %14-25 hastada
 - Kaşıntıdan 1-4 hafta sonra gelişir

Kaşıntı izleri(+), kızarıklık yok (IHCP li gebe kolu)



- III trimesterda: sıklıkla >30.hf, <25.hf nadir
- Kaşıntı
- Kaşıntıya sekonder deri bulguları



Laboratuvar Bulguları

- Total safra asitlerinde artış (≥ 10 micromol/L)
 - $>90\%$, ilk ve tek laboratuvar bulgu olabilir
- Serum aminotransferazları(60% olguda):
 - $\times 1,5-2 \dots > 1000$ U/L (viral hepatit ayrımı!)
- Alkalın fosfataz: plasental izoenzim, spesifik değil
- Total ve direk bilirubin: 25% olguda yükselir, total bilirubin nadiren > 6 mg/dL
- GGT: normal ya da hafif yükselmiş
- Protrombin zamanı normal, steatorrhea sonucu K vitamini malabsorpsiyonuna bağlı uzayabilir
- Cholic/Chenodeoxycholic acid oranı yükselir
- Safra asitlerine göre tanısal üstünlüğü yok

Laboratuvar Bulguları

- Ultrasonografi: Bilier kanallar dilate değil, hepatik parenkim normal
- Patoloji:
 - Histopatoloji inflamasyonsuz kolestaz bulguları
 - Hepatositlerde safra tıkaçları
 - Zone 3 te kanalikuller baskın
 - Portal traktlar etkilenmemiş
 - Tanı için biyopsi gereksiz!
 - Histopatoloji nadiren mümkün

Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy as an Indicator of Liver and Biliary Diseases: a Population-Based Study

Anne Ropponen,¹ Reijo Sund,² Seija Riikonen,³ Olavi Ylikorkala,¹ and Kristiina Aittomäki⁴

Retrospektif kohort çalışma: 1972-2000 yıllarında tanı
10.504 IHK öyküsü (+) gebe
10.504 sağlıklı gebe

Rate ratio:

Alkolik olmayan siroz	8.2
Safратаşı ve kolesistit	3.7
Hepatit C virüs enfeksiyonu	3.5
Alkolik olmayan pankreatit	3.2
Safra yolları hastalıkları	2.9
Diğer karaciğer hastalıkları	6.1

Gebeliğe özgü KC fonksiyon değerleri

Reference Ranges for Liver Function in Pregnancy

Liver Enzyme	Nonpregnant	Pregnant	1st Trimester	2nd Trimester	3rd Trimester
ALT (international units/L)	0–40	—	6–32	6–32	6–32
AST (international units/L)	7–40	—	10–28	11–29	11–30
Bilirubin (micromoles/L)	0–17	—	4–16	3–13	3–14
GGT (international units/L)	11–50	—	5–37	5–43	3–41
Alkaline phosphatase (international units/L)	30–130	—	32–100	43–135	133–418
Albumin (g/L)	35–46	28–37	—	—	—
Bile acids (micromoles/L)	0–14	0–14	—	—	—

ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; GGT, gamma glutamyl transferase.

- SA için varsa laboratuvarın her trimester için gebeliğe özgü referans değerleri
 - Yoksa; laboratuvarın genel popülasyon eşik değerleri
- Total SA değerleri, literatürde açlık, tokluk, gebelik yaşı, etnisite ve laboratuvar yöntemleri nedeniyle farklı olabilir
- Postprandial serum total SA düzeyleri açlık değerlerinden yüksek

Tanı

- Pruritus (%23 gebede), çok azı ICP
- Yüksek total safra asit düzeyi
- Yüksek aminotransferaz seviyesi
- Ayırıcı tanıda benzer laboratuvara yolaçabilecek hastalıkların ekarte edilmesi
- %20 olguda safra asit düzeyi >40 micromol/L: şiddetli kolestaz
- Pruritus serum safra asitlerinin yükselmesinde haftalar önce başlayabilir
 - Total safra asitleri ve aminotransferazlar normal ise laboratuvarı haftalık yinele
 - Ursodeoksikolik asit empirik başlanmıssa safra asitleri ve aminotransferazlarda yükselme hiç saptanamayabilir

Ayırıcı tanı

- Viral tarama
 - Hepatit A, E, B & C
 - EBV &
 - CMV
- Abdominal USG
- KC otoimmün hastalık taraması
 - Kr. Aktif hepatit
 - Primer bilier siroz
- Koledokolithiazis

Ayırıcı tanı

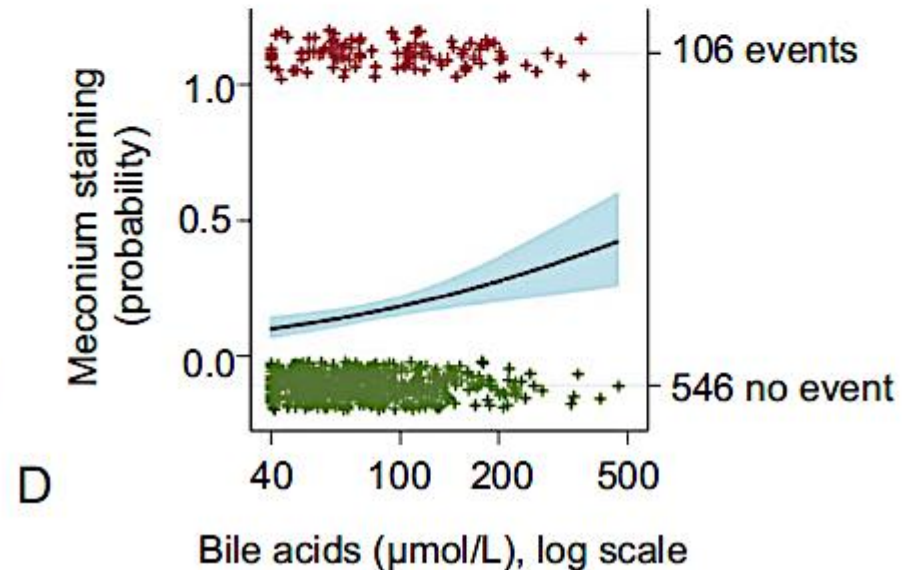
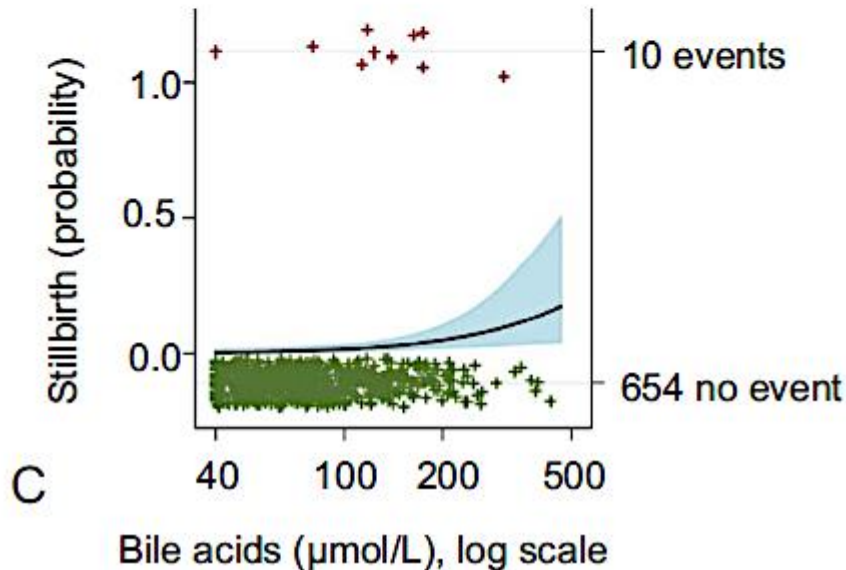
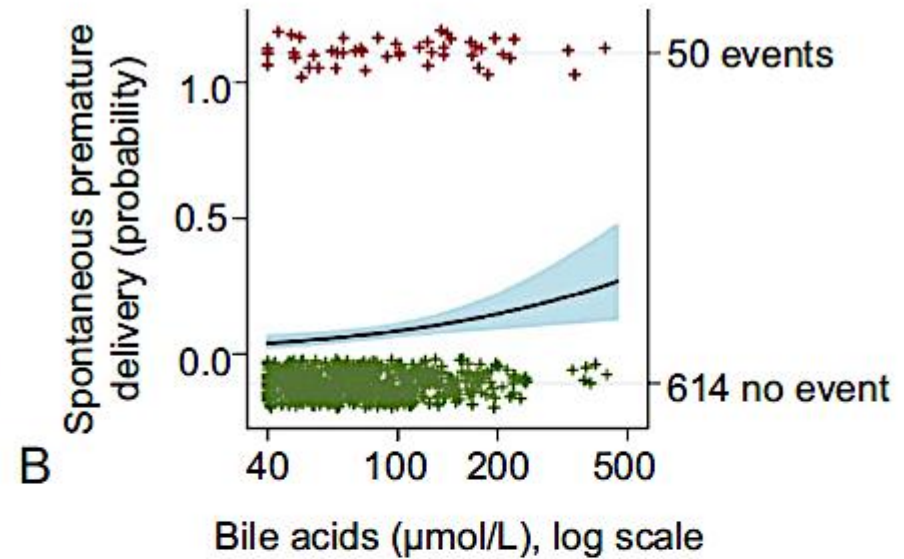
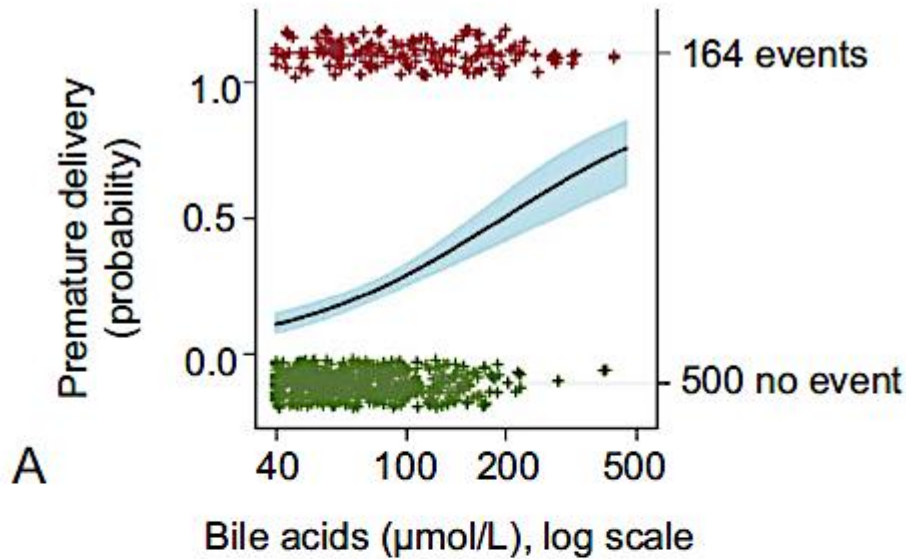
Differential Diagnosis	Typical Clinical Presentation	Distinguishing Features
Pregnancy-specific causes of pruritus		
Pruritus gravidarum	Pruritus, usually in the third trimester	Similar presentation to intrahepatic cholestasis of pregnancy, but <u>normal liver function tests and bile acids</u>
Atopic eruption of pregnancy	Pruritus, usually in the first trimester	<u>Dry, red rash with or without small blisters</u> Typically affects trunk and limb flexures
Polymorphic eruption of pregnancy	Pruritus, usually in the third trimester	Typically affects lower abdominal striae with umbilical-sparing <u>Urticarial papules or plaques, vesicles, and target lesions</u>
Pemphigoid gestationis	Itchy rash, usually in the second or third trimester	Rare autoimmune condition characterized by <u>complement-fixing immunoglobulin G antibodies</u> <u>Rash develops into large, tense blisters</u> Associated with increased risk of preterm delivery and SGA Recurr in subsequent pregnancies and with combined oral contraceptive
Prurigo of pregnancy	Pruritus, usually in the third trimester	Groups of red–brown papules on the abdomen and extensor surfaces of the limbs Papules may persist postpartum
Pruritic folliculitis of pregnancy	Pruritus, usually in the third trimester	Acneiform eruption on the shoulders, upper back, thighs, and arms Follicular papules and pustules, which may be filled with pus, but culture is typically sterile; rash usually improves with advancing gestation

Differential Diagnosis	Typical Clinical Presentation	Distinguishing Features
Preexisting causes of pruritus		
Atopic dermatitis	Pruritus, any gestation	<u>History of atopy</u>
Allergic or drug reaction	Pruritus, any gestation	<u>History of exposure to allergen or drug</u> <u>Maculopapular rash</u>
Systemic disease	History of liver, renal, or thyroid disease	<u>Signs and symptoms of systemic disease</u> <u>History of pruritus before conception</u>
Pregnancy-specific causes of hepatic impairment		
Acute fatty liver of pregnancy	Nausea, vomiting, headache, abdominal pain, polyuria, polydipsia in the third trimester	New nausea and vomiting in the third trimester are not caused by hyperemesis gravidarum Women with AFLP are more unwell and often have associated renal impairment, coagulopathy, hypoglycemia, and preeclampsia
Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome	Hypertension, proteinuria, headache, epigastric pain, visual disturbance in the second or third trimester	Hypertension and proteinuria are predominant features
Hyperemesis gravidarum	Nausea and vomiting in the first trimester	Presentation in early pregnancy, abnormal liver function test resolves with successful treatment
Preexisting causes of hepatic impairment		
Viral hepatitis	Jaundice, nausea, vomiting, abdominal pain	<u>Systemic symptoms, generally unwell, contacts</u>
Primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis	Pruritus, jaundice, lethargy, other autoimmune disorders	<u>Symptoms before pregnancy; associated autoantibodies</u>
Autoimmune hepatitis	Nausea, lethargy, jaundice, other autoimmune disorders	<u>Symptoms before pregnancy; associated autoantibodies</u>
Drug-induced liver injury	Pruritus, jaundice	<u>Ingestion of drugs before onset of symptoms or biochemical abnormalities</u>
Biliary obstruction	Abdominal pain, pale stools, dark urine	<u>Liver ultrasound scan abnormalities</u>
Venoocclusive disease	Abdominal pain, distension (ascites), jaundice, gastrointestinal bleeding	<u>Thrombosis demonstrated on imaging, thrombophilia</u>

Fetal etkiler

- Maternal SA leri plasentayı geçer fetüs ve amniyonda birikir
- Ana komplikasyonlar:
 - İntrauterin ölüm
 - Mekonyum-boyalı amniyotik sıvı
 - Preterm doğum(spontan/iyatrojenik)
 - Neonatal respiratuvar distress sendromu
- 37 hf sonrası ICP a bağlı İU ölüm %1.2
 - (Am J Obstet Gynecol. 2014 Sep;211(3):189-196)
- Daha ↑ SA.... ↑fetal ölüm riski

Maternal SA – Kötü perinatal sonuç (kohort)



Fetal ölüm?

- Tam anlaşılammamış
- Ani gelişen fetal aritmi? (Dig Dis. 2011;29(1):58-61)
- Plasental koryonik yüzey damarlarının ani vazospazmı?(yüksek SA?) (Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1991;42(3):211)
- Eşlik eden gebelik komplikasyonları(GDM, preeklampsi) (Hepatology. 2014;59(4):1482)
- Prematürite (doğum indüksiyonu, spontan preterm eylem, çoğul gebelikler)
- Spontan preterm eylem gebeliklerinde pruritus erken görülür
 - SA leri miyometrial oksitosin reseptörleri ekspresyonunu artırır→spontan preterm eylem
- Fetal büyüme geriliği ve oligohidramnionoz ICP özellikleri değil

Fetal ölüm önlenebilir mi?

- Fetal ölümü öngörebilen spesifik antenatal fetal monitörizasyon yöntemi yok
- Ultrasonografi ve kardiyotokografi güvenilir değil
- Eylemde devamlı monitörizasyon
- Fetal ölüm ani
- Plasental yetmezlik yok
- Umbilikal arter Doppler farklı katkısı yok
- Fetal kötü sonuç (preterm doğum, asfiksi, AS ve zarların mekonyum ile boyanması)
 - SA de her mikromol/L için %1-2 artar
 - Glantz A et al., *Hepatology* 2004;40:467-74

Maternal SA – Prediktif deęer

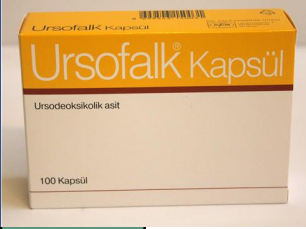
- Yüksek SA leri kötü fetal sonuçları öngörür
- SA \geq 40 micromol/L: <40micromol/L grubuna göre (J Obstet Gynaecol Res. 2017;43(9):1411)
 - Kötü fetal sonuç (RR 1.96, 95% CI 1.63–2.35)
 - Preterm doğum (RR 2.23, 95% CI 1.51–3.29)
 - Asfiksi ya da RDS (RR 1.67, 95% CI 1.18–2.3)
 - Mekonyum boyalı AS (RR 2.27, 95% CI 1.81–2.85)
- SA \geq 100 micromol/L: fetal ölüm riski yüksek
 - 2/21 : %10 (Am J Obstet Gynecol. 2015;212(1):100.e1)
 - 4/26 : %15 (Am J Obstet Gynecol. 2015 Oct;213(4):570.e1-8)
- SA \geq 40 micromol/L + prospektif kohort: ölü doğum 10/669 (%1.5) (Hepatology. 2014;59(4):148)
 - Ölü doğumların 6 sı <37 hf !

Maternal tedavi

- Amaç: rahatsız edici semptomları gidermek ve perinatal morbidite/mortaliteyi azaltmak
- Klinik semptomlar(+), SA (N) ve aminotransferaz (N)
 - Ampirik tedavi başla?
 - Laboratuvar testleri haftalık tekrarla?
 - SA ve/veya serum TA yükselirse tedavi

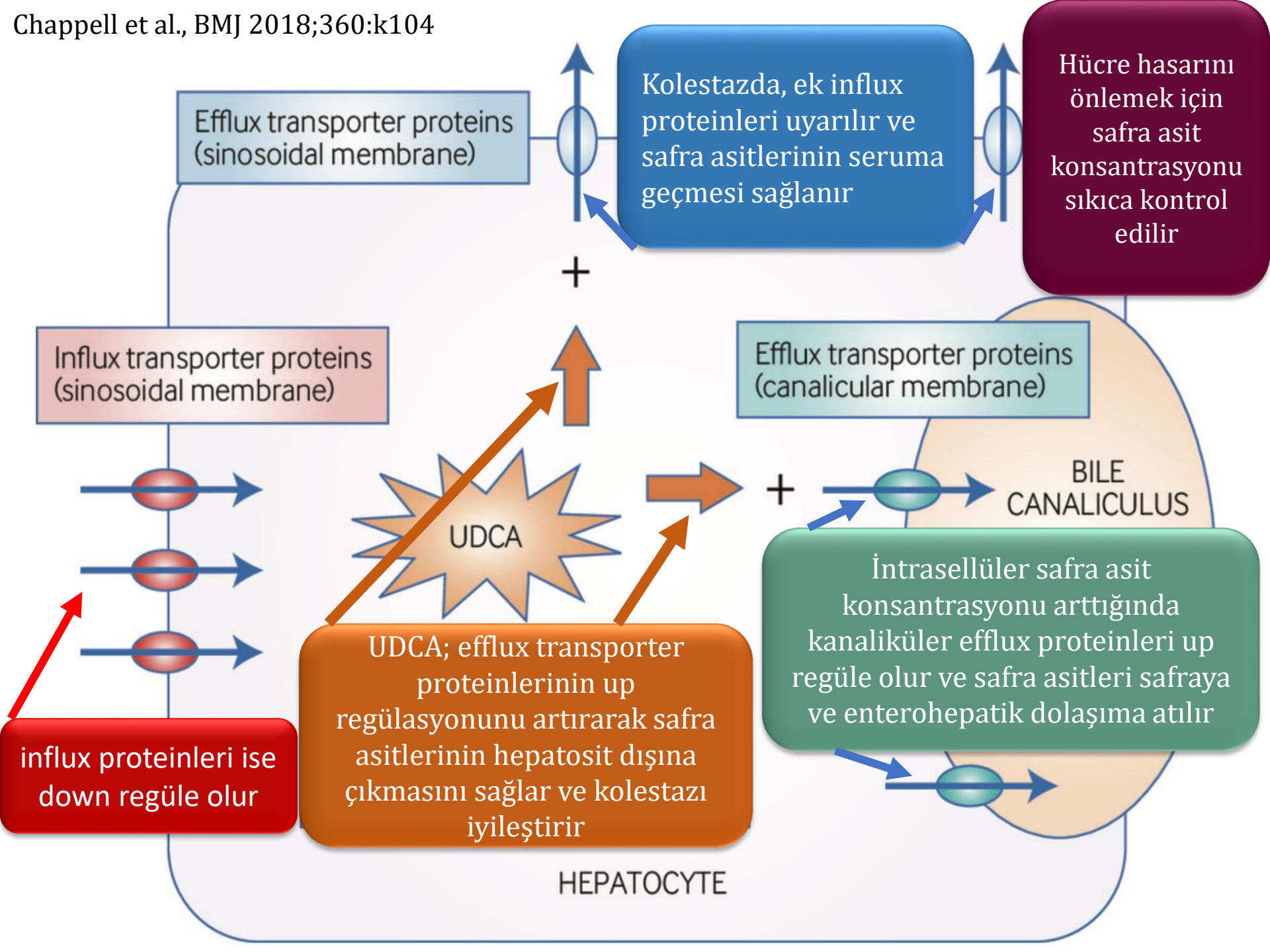


Ursodeoksikolik asit tercih edilen tedavi



Ursodeoksikolik asit

- Pruritusta tam tedavi %42, düzelme %61
(Gastroenterology. 2012;143(6):1492)
- 10-15 mg/kg/g
- İyi tolere, %25 hastada bulantı, başdönmesi
- Pruritusta azalma 1-2 haftada, biyokimyasal düzelme ise 3-4 haftada görülür
- Pruritus 2 hf da düzelmezse doz maksimum 21mg/kg/g e kadar titre edilebilir
 - Dig Liver Dis. 2017;49(1):63
 - Hepatology. 2001;33(3):504

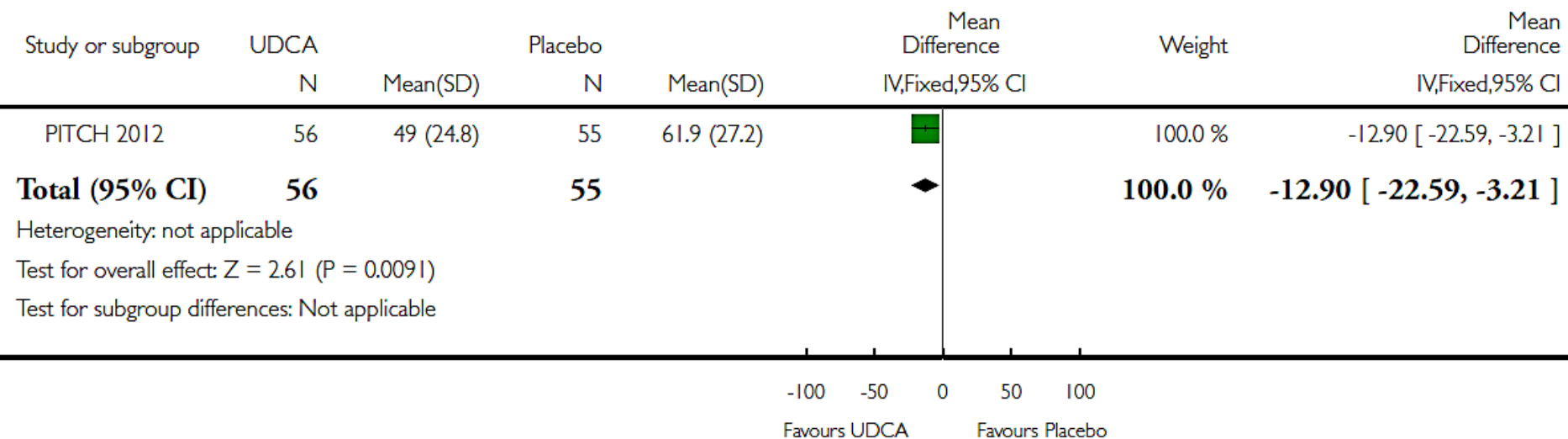


Analysis 1.2. Comparison 1 UDCA versus placebo, Outcome 2 Mean of worst itching scores over preceding 24 hours between randomisation and delivery.

Review: Interventions for treating cholestasis in pregnancy

Comparison: 1 UDCA versus placebo

Outcome: 2 Mean of worst itching scores over preceding 24 hours between randomisation and delivery

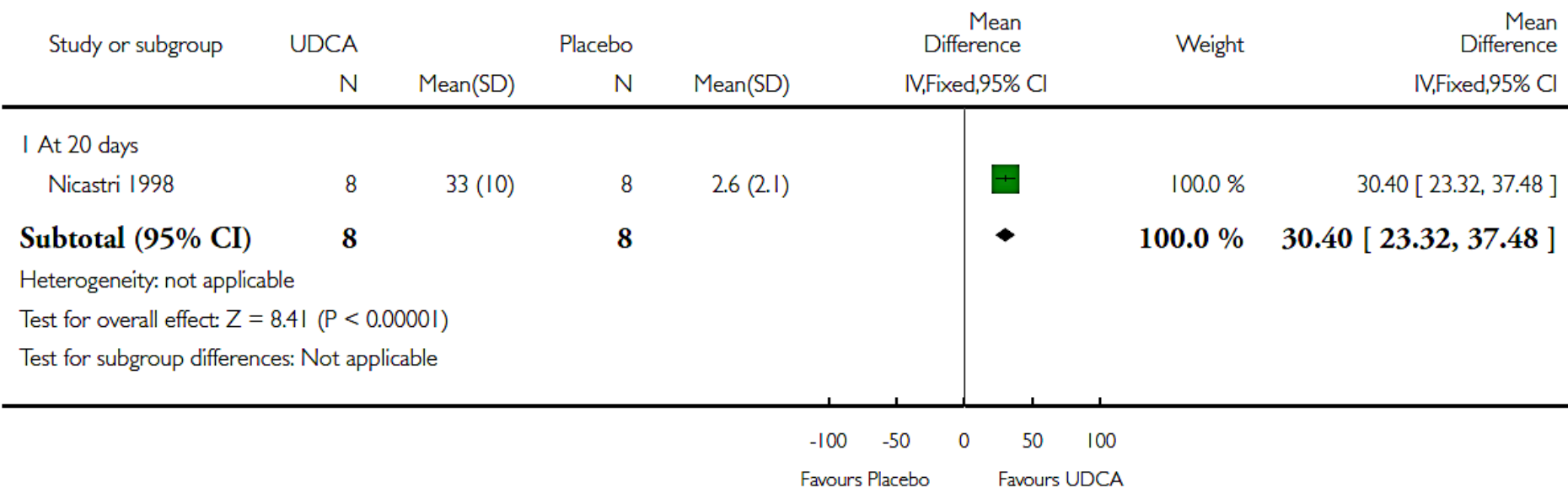


Analysis 1.7. Comparison 1 UDCA versus placebo, Outcome 7 Bile acid reduction, $\mu\text{mol/L}$.

Review: Interventions for treating cholestasis in pregnancy

Comparison: 1 UDCA versus placebo

Outcome: 7 Bile acid reduction, $\mu\text{mol/L}$

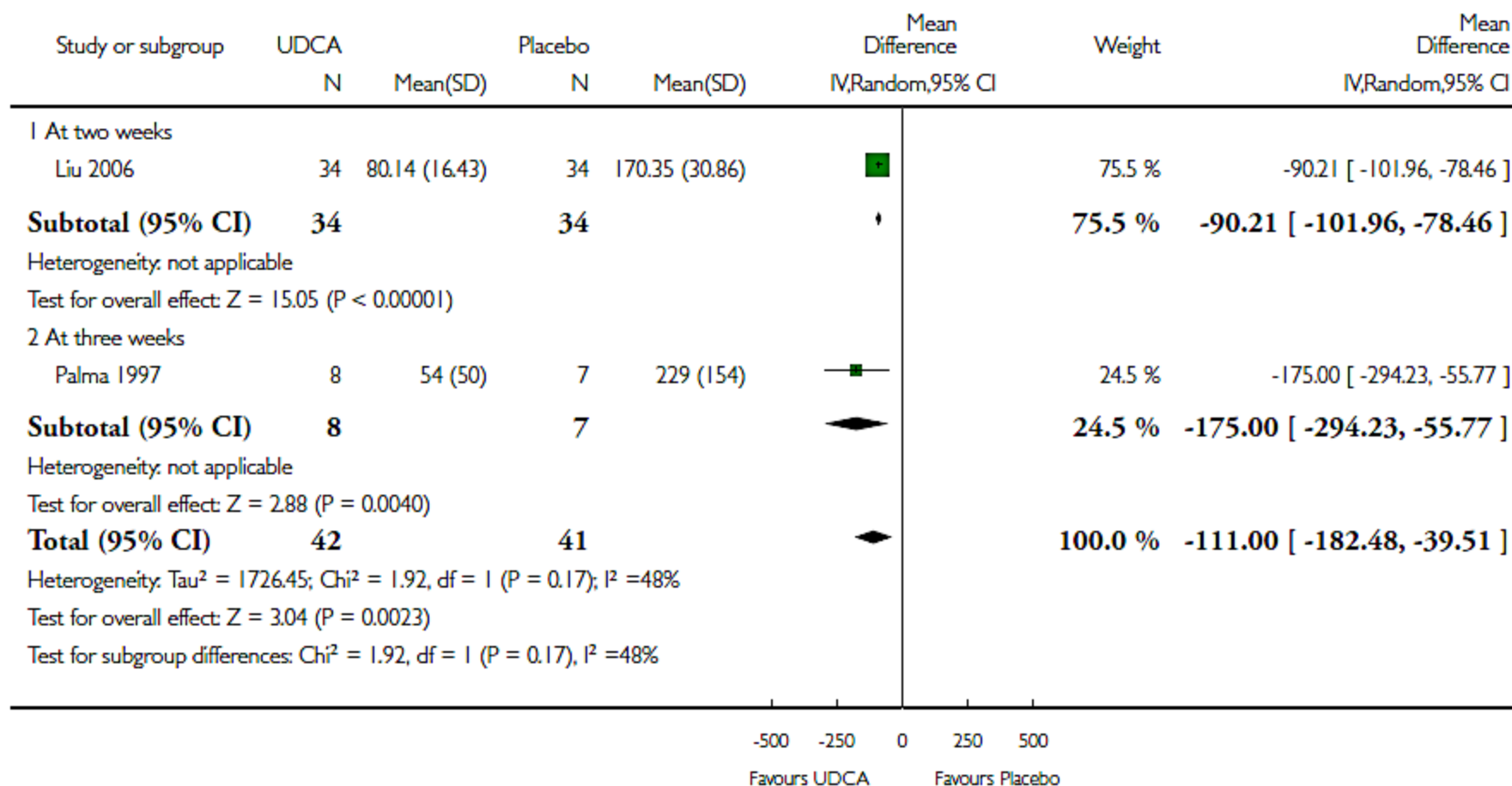


Analysis 1.8. Comparison 1 UDCA versus placebo, Outcome 8 ALT, IU/L.

Review: Interventions for treating cholestasis in pregnancy

Comparison: 1 UDCA versus placebo

Outcome: 8 ALT, IU/L

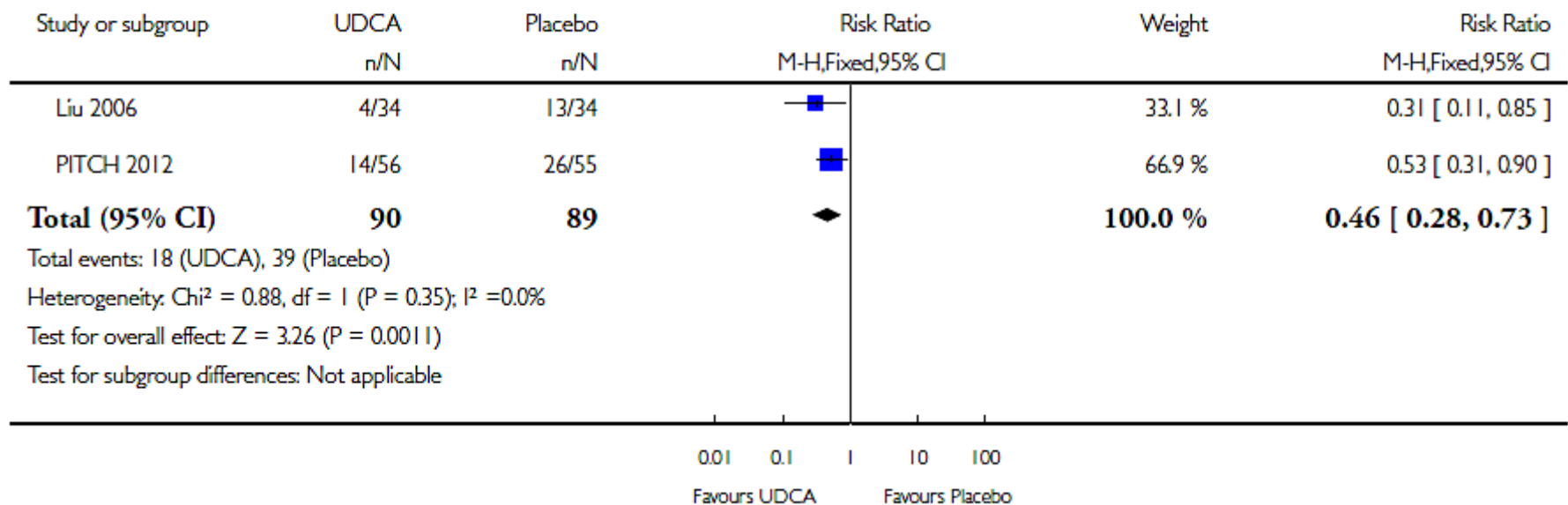


Analysis 1.17. Comparison 1 UDCA versus placebo, Outcome 17 Total preterm birth at less than 37 weeks.

Review: Interventions for treating cholestasis in pregnancy

Comparison: 1 UDCA versus placebo

Outcome: 17 Total preterm birth at less than 37 weeks



PITCHES TRIAL

Recruitment

Total
605

Participant recruited at York Hospital on 7 August 2018.

- PITCHES is a Phase III trial in IntrahepaTic CHolestasis of pregnancy to Evaluate urSodeoxycholic acid (UDCA) in improving perinatal outcomes.
- The purpose of the Clinical trial is to provide definitive evidence for (or against) a role for UDCA in ameliorating adverse perinatal outcomes.
- The trial is a masked placebo-controlled randomised trial to evaluate UDCA vs. placebo in women with ICP between 20⁺⁰ to 40⁺⁶ weeks' gestation. The trial will be conducted at 30 centres across the UK and recruitment will run for approximately 39 months.



Lucy C Chappell



Ursodeoksikolik asit – Dirençli olgular

- Maksimum UDCA dozuna karşın pruritus dayanılmazsa
- S-adenosyl-methionine (SAME): glutatyon prekürsörü, hepatosit plazma membranı yapısını etkiler, metilasyonu ve hormon metabolitlerin bilier ekskresyonunu artırır
 - UDCA, SAME a göre pruritus, SA, ALT yi azaltmada daha iyi
- Cholestyramine: SA lerinin ileal emilimini azaltır, fekal ekskresyonu artırır, pruritusa etkisi sınırlı, konstipasyon, abdominal rahatsızlık, malabsorpsiyon(öz le vit K)

Figure 2. Effects of UDCA, SAME, and UDCA + SAME on total bilirubin

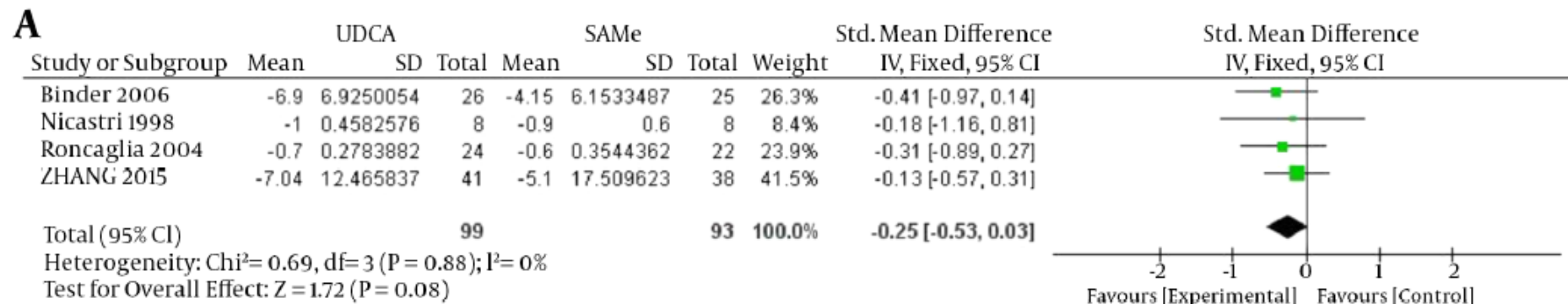


Figure 3. Effects of UDCA, SAME, and UDCA + SAME on Total Bile Acids

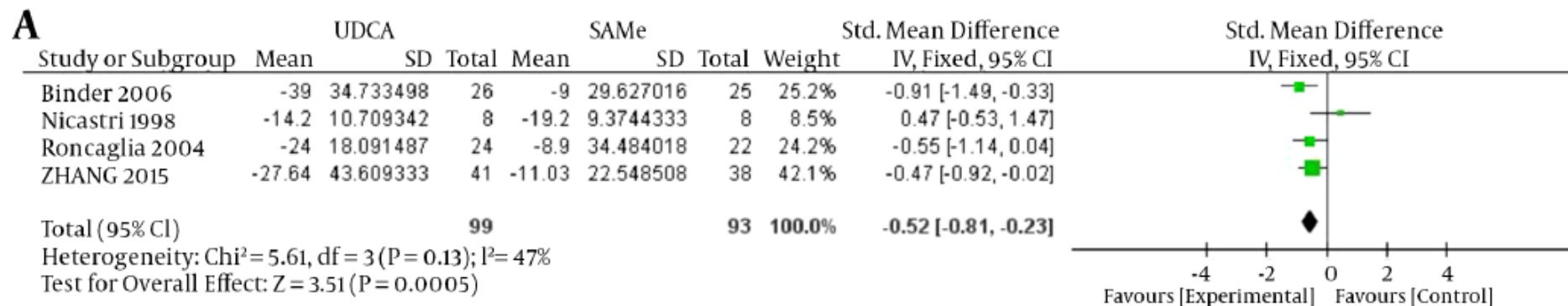
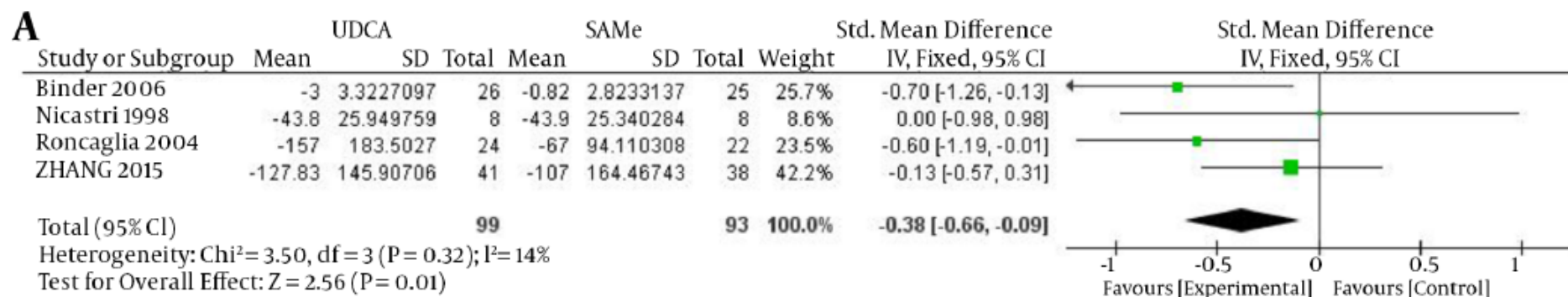


Figure 4. Effects of UDCA, SAME, and UDCA + SAME on Alanine Aminotransferase

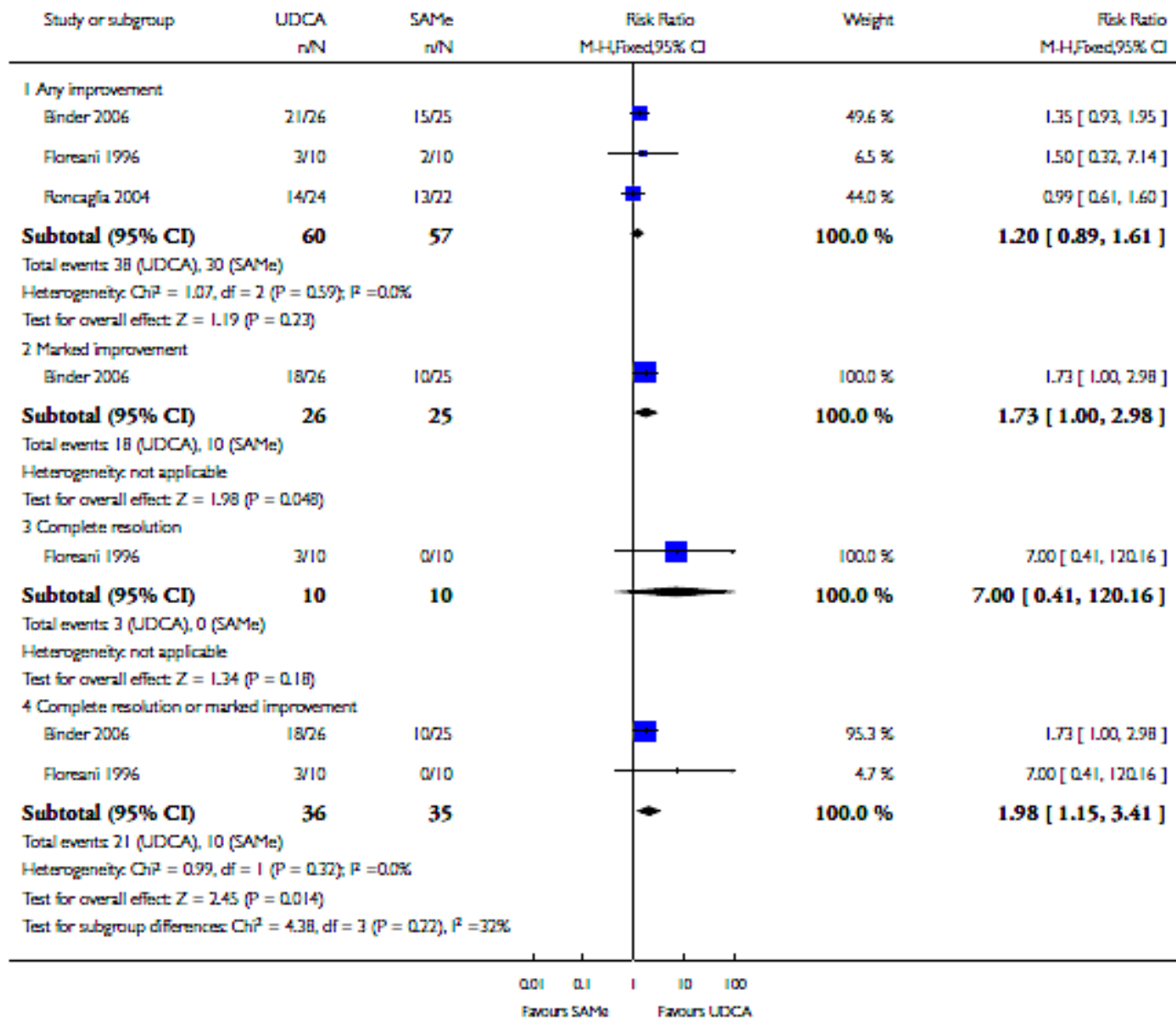


Analysis 6.1. Comparison 6 UDCA versus SAME, Outcome 1 Pruritus improvement.

Review: Interventions for treating cholestasis in pregnancy

Comparison: 6 UDCA versus SAME

Outcome: 1 Pruritus improvement



Gurung V, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG.

Interventions for treating cholestasis in pregnancy.

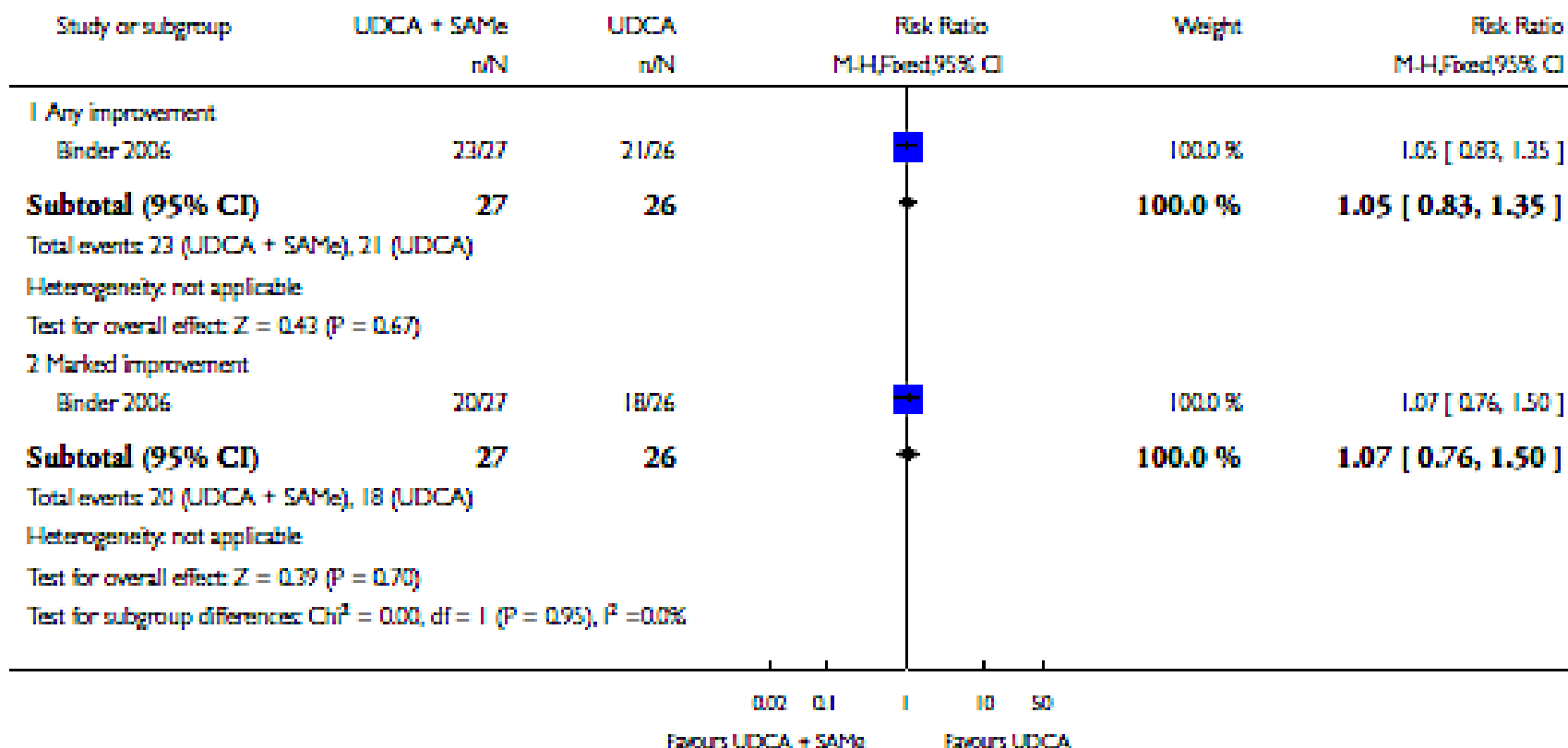
Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD000493

Analysis 11.1. Comparison 11 UDCA + SAmE versus UDCA, Outcome 1 Pruritus improvement.

Review: Interventions for treating cholestasis in pregnancy

Comparison: 11 UDCA + SAmE versus UDCA

Outcome: 1 Pruritus improvement





Ursodeoksikolik asit – Dirençli olgular

- Rifampin: potent pregnane X reseptör agonisti, detoksifikasyon ve hepatobilier süreçleri yürütür, pruritusa etkili
 - önemli yan etkiler: bulantı, iştah azalması, hemolitik anemi, renal yetmezlik ve hepatit
- Antihistaminikler
 - Hydroxyzine 25mg(X3-4), Chlorpheniramine 4mg (X4-6) pruritusa etki az, sedasyon
- Nemlendiriciler
- Topikal antipruritik ajanlar
- Dekametazon, UV, fenobarbital, charcoal

Antenatal testler

- Haftalık SA ve aminotransferazlar
- Haftada 2 kez BP
- Antenatal testlerin in utero ölüm riski olan fetusları belirlemede değeri yok
- Fetal ölüm saptanan olguların NST leri normal
- NST, BP, fetal hareket sayılması, Doppler ICP de yararlı değil, iu ölümün mekanizması kronik plasental bir vasküler süreç değil, ANİ BİR OLAY
- Uygun bir test olmadığı için varolanları kullan
 - Prediktivite düşük!

Doğumun zamanlanması

Fetal ölüm
riski

Prematürite

Ekspektan
yönetim vs
erken
doğum

- Am J Obstet Gynecol. 2015;212(5):667.e1
- Retrospektif kohort; 34-40 hf arası gest yaşa göre tabakalanmış perinatal mortalitenin doğum ya da ekspektan yaklaşıma göre belirlenmesi, 1.6 milyon gebe
- 36 hf da doğuran ICP li fetal, neonatal ve infant mortalite daha az

- İlaça yanıtızsız ICP, sarılık(+), ICP ye bağlı <36 hf fetal ölüm öyküsü, SA≥100micromol/L36 hf Doğum

* PLoS One. 2012;7(3):e28343

*Am J Obstet Gynecol. 2015;212(1):100.e1

Doğumun zamanlanması

Hastayı aydınlat:

- Maternal ve fetal kazançların, potansiyel prematüriteye bağlı morbiditeye göre karşılaştırma

Fetal ölüm
riski,
maternal/fetal
kazançlar

Prematüriteye
bağlı
morbidite

34 hf sonrası ampirik karar, mümkün olduğu kadar izle, şunlara dikkat:

Semptomların şiddeti

Önceki fetal ölümün gestasyonel haftası

Hastanın değerleri- seçimleri

Ekspektan
yönetim vs
erken
doğum

Bireyselleştir

Maternal sonuçlar

- Pruritus doğumdan sonraki ilk birkaç günde kaybolur, buna SA leri ve KC testleri eşlik eder
- ICP de emzirme kontrendike değil, eylem başladığında UDCA kesilir, süte geçen UDCA çok az miktarda
- Doğum sonrası 6-8. haftada biyokimyasal testleri yinele, tablonun düzeldiğinden emin ol
- Düzelmeye yoksa hastayı hepatobilier hastalıklar açısından değerlendirilmek üzere uzmana yolla

Maternal sonuçlar

- Kolestaz izleyen gebeliklerde %60-70 yineler
- 11.000 postpartum (ICP+), 113.000 postpartum (ICP-) çalışmasında ICP sonrası:
 - KC kanseri [HR] 3.6; 95% CI 1.7-7.8
 - Bilier trakt kanseri [HR] 2.6; 95% CI 1.3-5.5
 - Diabetes mellitus [HR] 1.5; 95% CI 1.3-1.7
 - Tiroid hastalığı [HR] 1.3; 95% CI 1.1-1.5
 - Crohn hastalığı [HR] 1.6; 95% CI 1.1-2.1
 - Kardiyovasküler hastalık [HR] 1.1; 95% CI 1.1-1.2
 - (sadece ICP+PE öyküsü olanlarda)

Wikström Shemer EA et al, J Hepatol. 2015;63(2):45

Kontrasepsiyon

- Kolestaz öyküsü olan kadınlarda östrojen-projestin kontraseptif nadiren yineleyen kolestaz
- KC fonksiyon testleri normalleştikten sonra kombine OK verilebilir
- Östrojen-projestin kullanımına bağlı kolestaz öyküsü olanlarda östrojen dışı kontraseptif yöntemler, ö: sadece projestin

MMWR Recomm Rep. 2016;65(3):1

Sonuç

- Başarılı bir gebeliğin anahtarı doğru metabolik değişiklikler
- Ancak; genetik olarak duyarlı bireylerde, bu değişiklikler patolojik olabilir
- Ve gestasyonel kolestaz ya da diabetes mellitusa yolaçabilir

Sonuç

- Gebelik kolestazı bir eksklüzyon tanısı
- Maternal sonuçlar iyi
- Fetal sonuç kötü olabilir
- Genetik predispozisyon
- UDCA tedavide ilk seçenek
- 37. Haftada gebeliğin sonlandırılma kararı
 - Maternal ve fetal kazançların, potansiyel prematüriteye bağlı morbiditeye göre karşılaştırması sonucu
 - Her hasta bireyselleştirilerek karar verilmeli