



ORDU
ÜNİVERSİTESİ



Perinatal Medicine 2019

MAY
MAYIS 09-11

İZMİR, TURKEY

Doç. Dr. Hakan TİMUR

Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Perinatoloji

Intrahepatic cholestasis

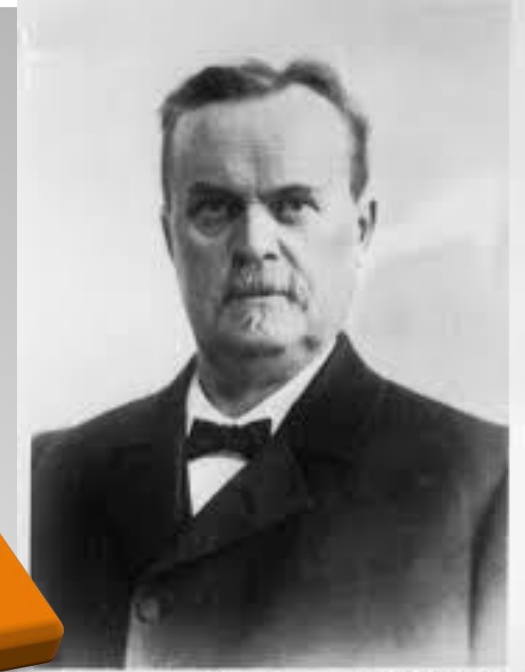
Tanım

Gebelik kolestazı genellikle gebeliğin üçüncü trimesterinde başlayan kaşıntı, serum safra asitlerinde artış , karaciğer enzimlerinde yükselme ile karakterize kötü perinatal sonuçları olabilen ve doğum sonrasında semptom ve bulguların düzeldiği bir hastalıktır.

En sık görülen gebeliğe özgü karaciğer hastalığıdır.

Sonraki gebeliklerde %40-70 oranında tekrarlar.

Tarihçe



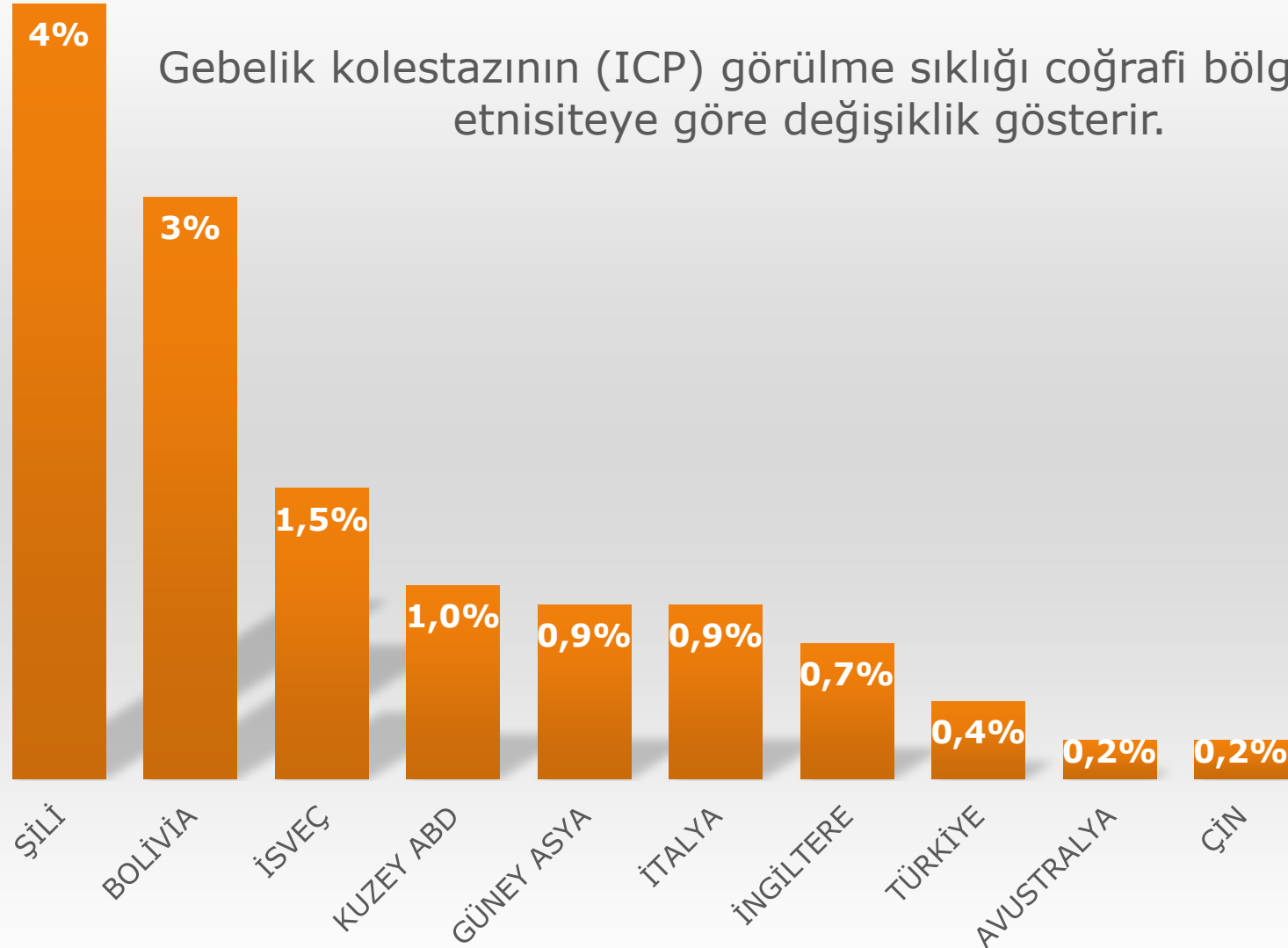
Johann Friedrich Ahlfeld

İlk vaka 1883'de bildirilmiştir.

Svanborg, A. (1954). A Study of Recurrent Jaundice in Pregnancy. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 33(4), 434-444.
Roth MM, *Am J Clin Dermatol*, 2011

Epidemiyoloji ve İnsidans

Gebelik kolestazının (ICP) görülme sıklığı coğrafi bölgelere ve etnisiteye göre değişiklik gösterir.



Risk Faktörleri

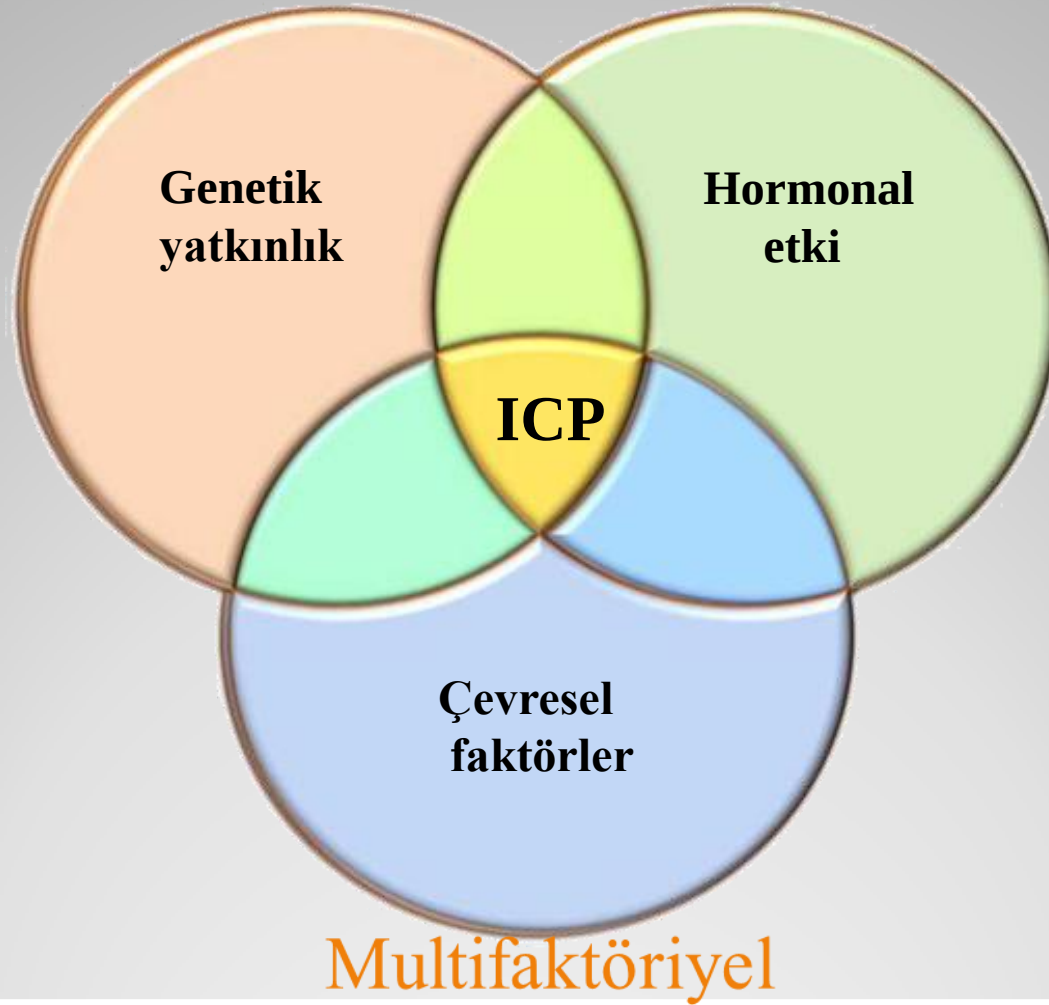
- Önceki gebelikte kolestaz geçirmiş olmak
- İleri maternal yaş (>35)
- Multiparite
- Ailesel yatkınlık
- Etnisite (Hint-Pakistan, Şili)
- KOK kullanımı ile kolestaz öyküsü
- ART ve Çoğul gebelik
- Kr. Hepatit C (+)
- Safra taşı öyküsü

Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 897-906 [PMID: 19248187 DOI: 10.3748/wjg.15.897]

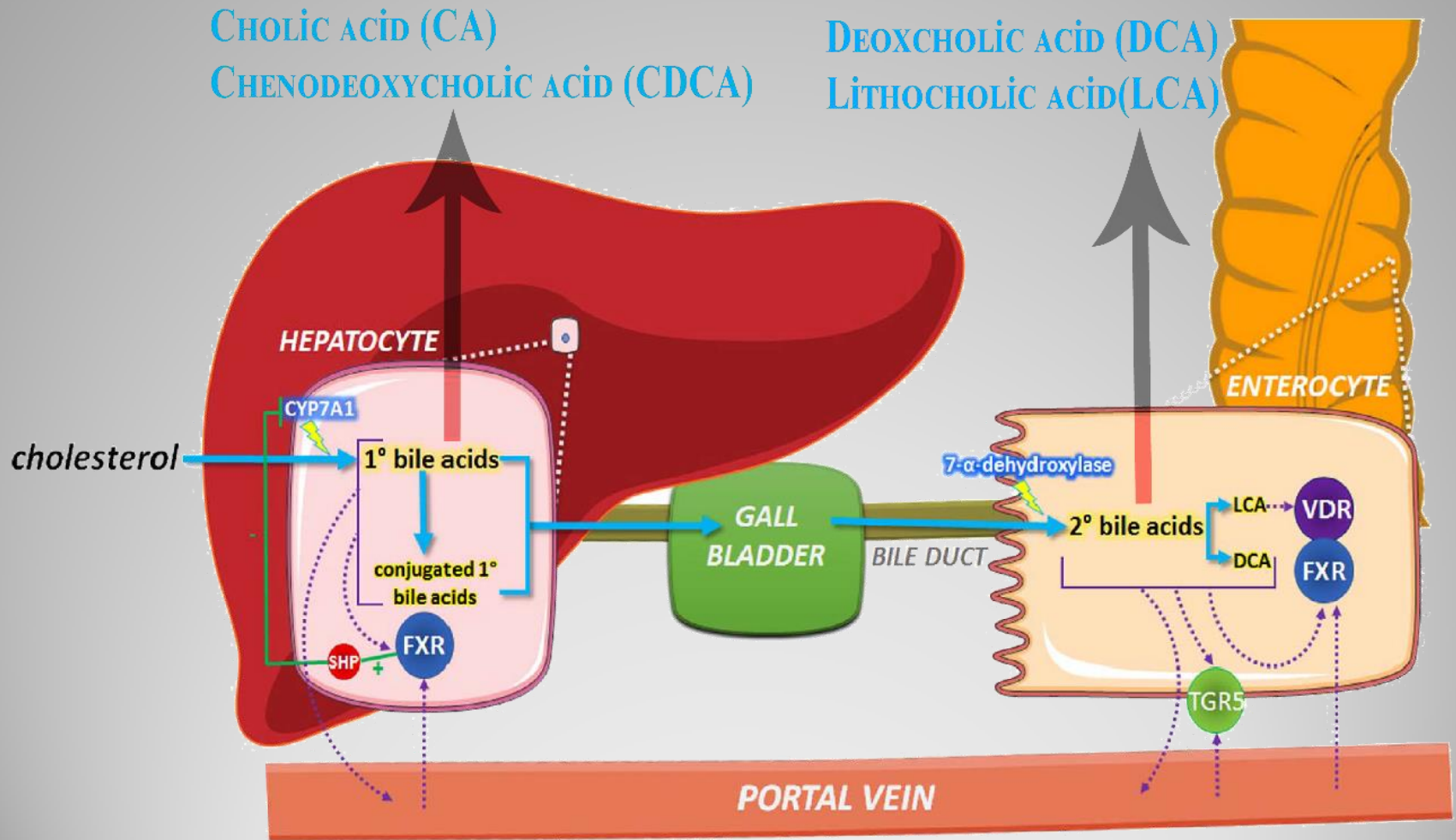
Mullally BA, Hansen WF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 47-52 [PMID: 11773831]

Hepburn IS, Schade RR. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2334-2358 [PMID: 18256934 DOI: 10.1007/s10620-007-0167-9]

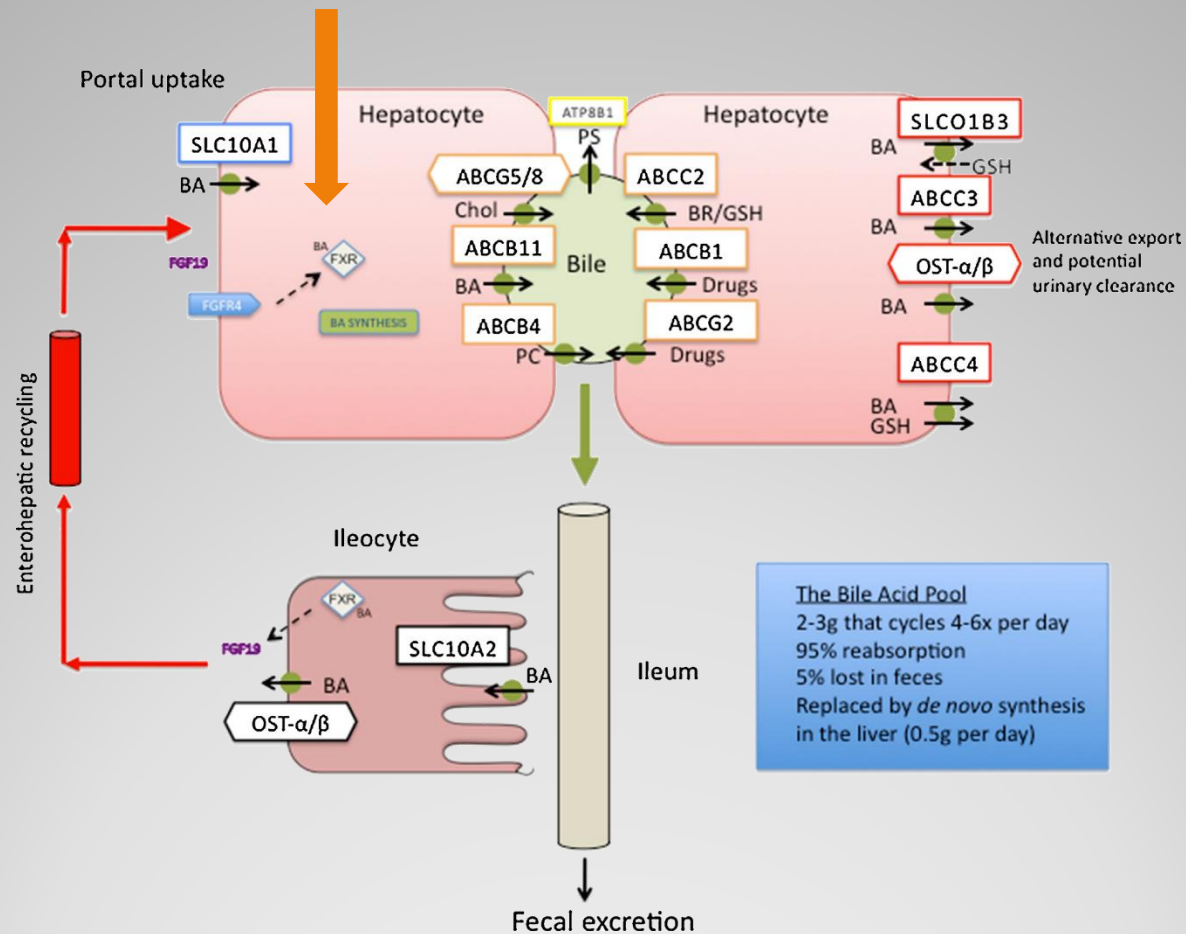
Etyoloji ve Patogenez



Safra Asit Sentezi

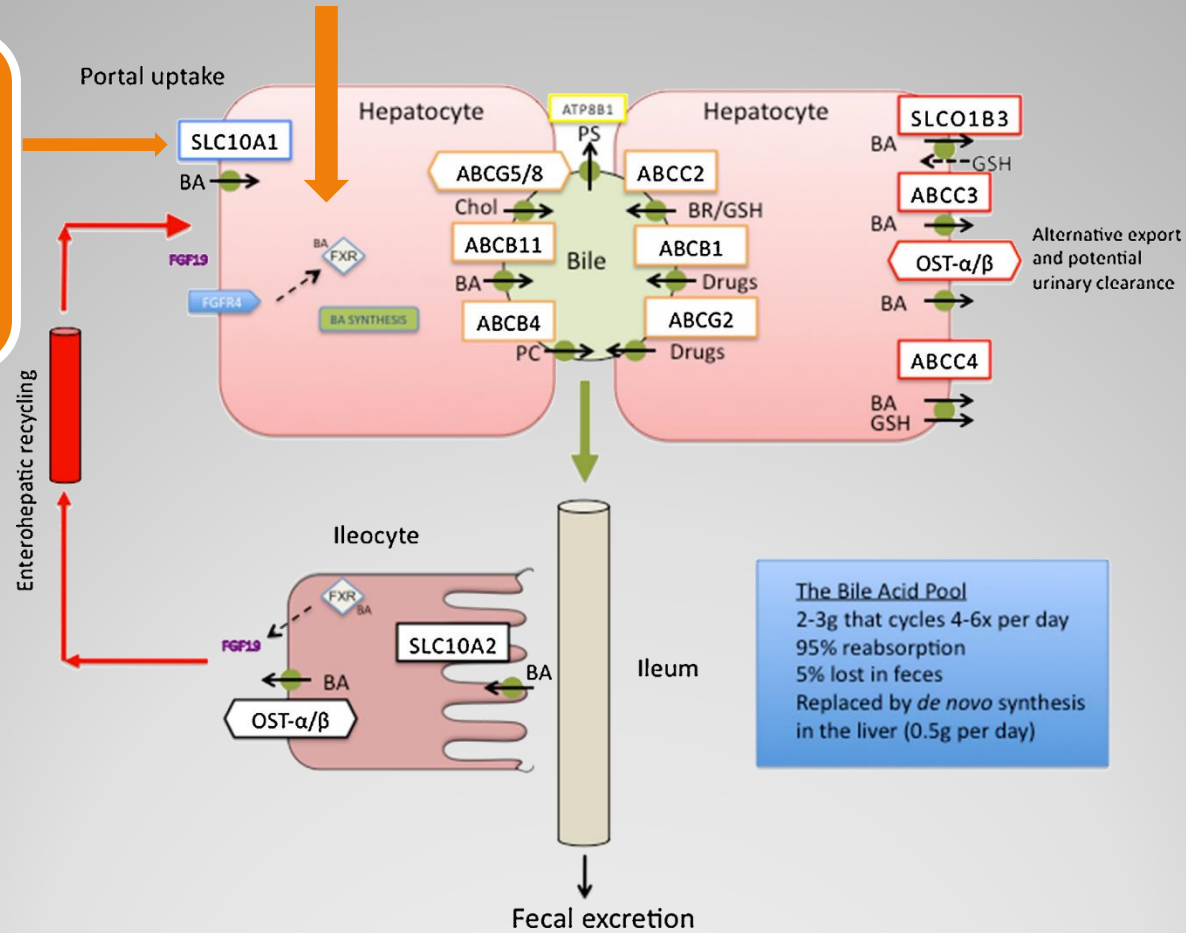


Safra asitlerinin sentez ve regülasyonundan sorumlu reseptör hücre içi nükleer Farnesoid X Reseptorüdür.(FXR)



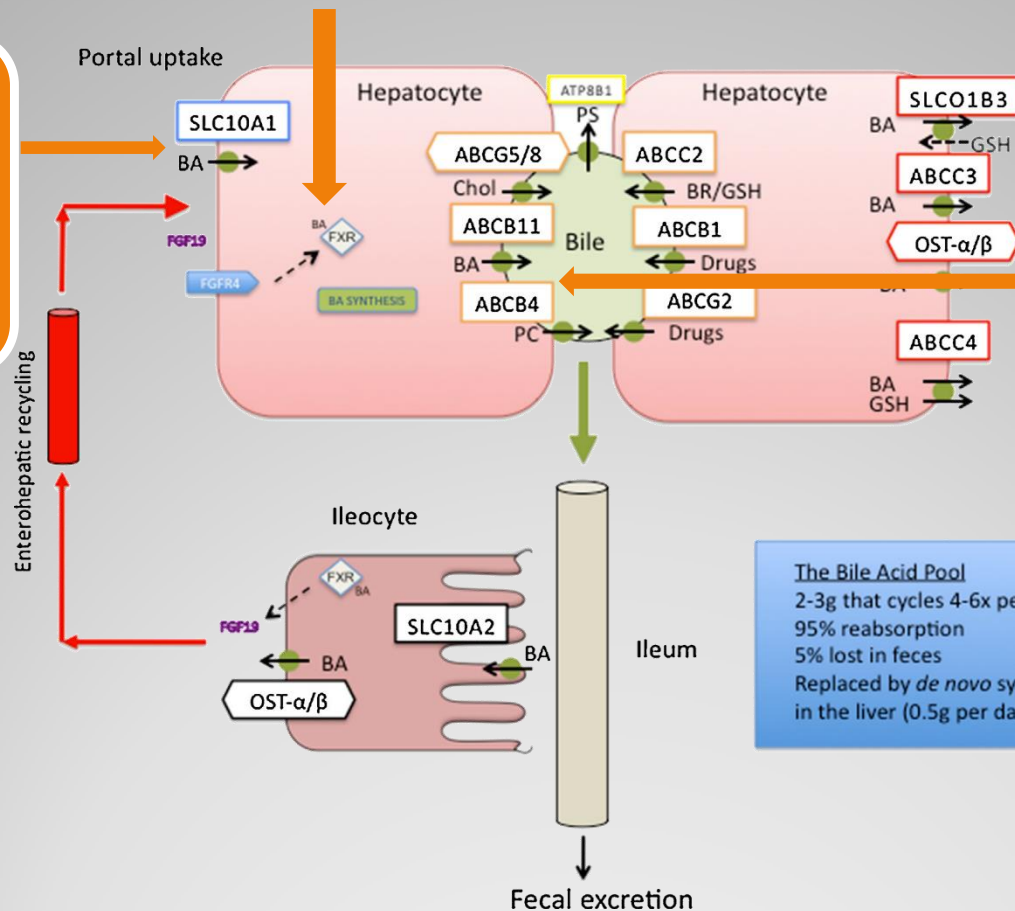
Safra asitlerinin sentez ve regülasyonundan sorumlu receptör hücre içi nükleer Farnesoid X Receptorüdür.(FXR)

Sinüzoidal safra asidi alımının (>%80) sodyum bağımlı taurocholate pompası (SLC10A1) Tarafından gerçekleştirilir.



Safra asitlerinin sentez ve regülasyonundan sorumlu receptör hücre içi nükleer Farnesiod X Receptorüdür.(FXR)

Sinüzoidal safra
asidi alımının
(>%80)
sodyum bağımlı
taurocholate
pompası
(SLC10A1)
Tarafından
gerçekleştirilir.

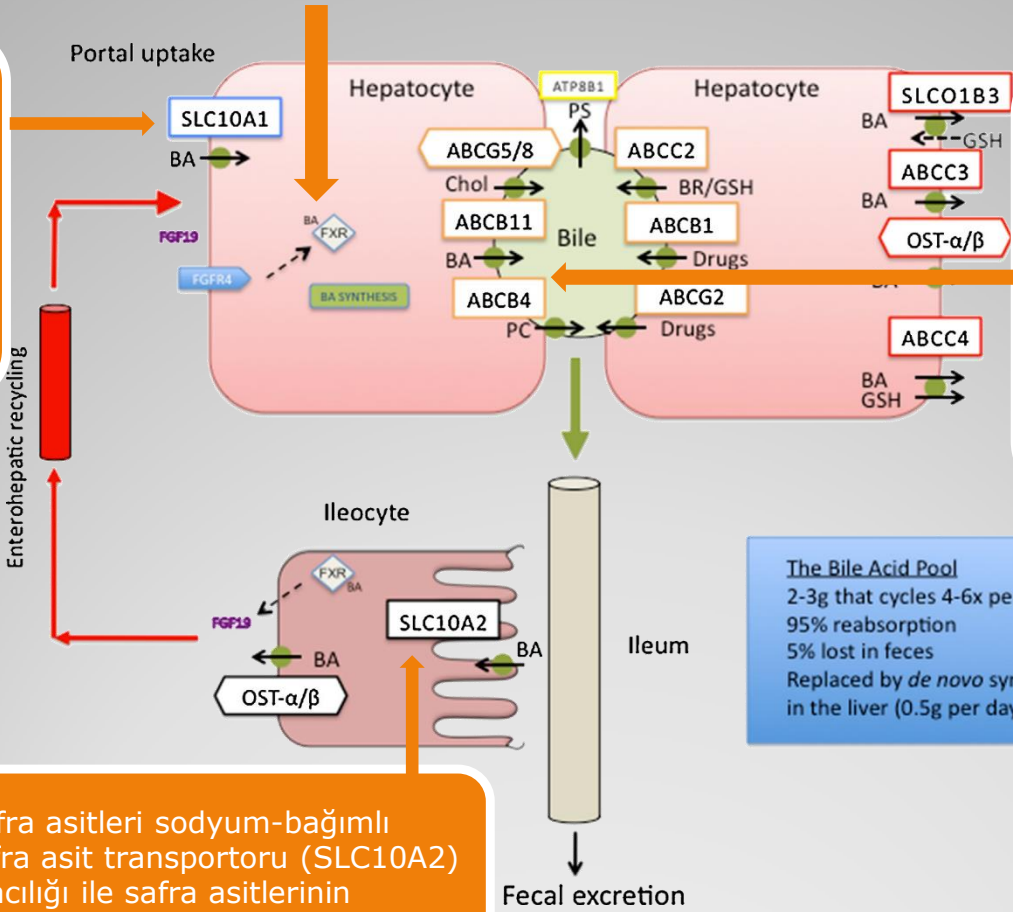


ABCB4 geninin sentezlediği protein Multidrug Resistance-3 protein (MDR3) olup, ABCB11 geninin sentezlediği protein Bile Salt Export Pump (BSEP) olup her iki proteinde safranin safra kanalına salınmasını sağlar

The Bile Acid Pool
2-3g that cycles 4-6x per day
95% reabsorption
5% lost in feces
Replaced by *de novo* synthesis
in the liver (0.5g per day)

Safra asitlerinin sentez ve regülasyonundan sorumlu receptör hücre içi nükleer Farnesiod X Receptorüdür.(FXR)

Sinüzoidal safra asidi alımının (>%80) sodyum bağımlı taurocholate pompası (SLC10A1) Tarafından gerçekleştirilir.



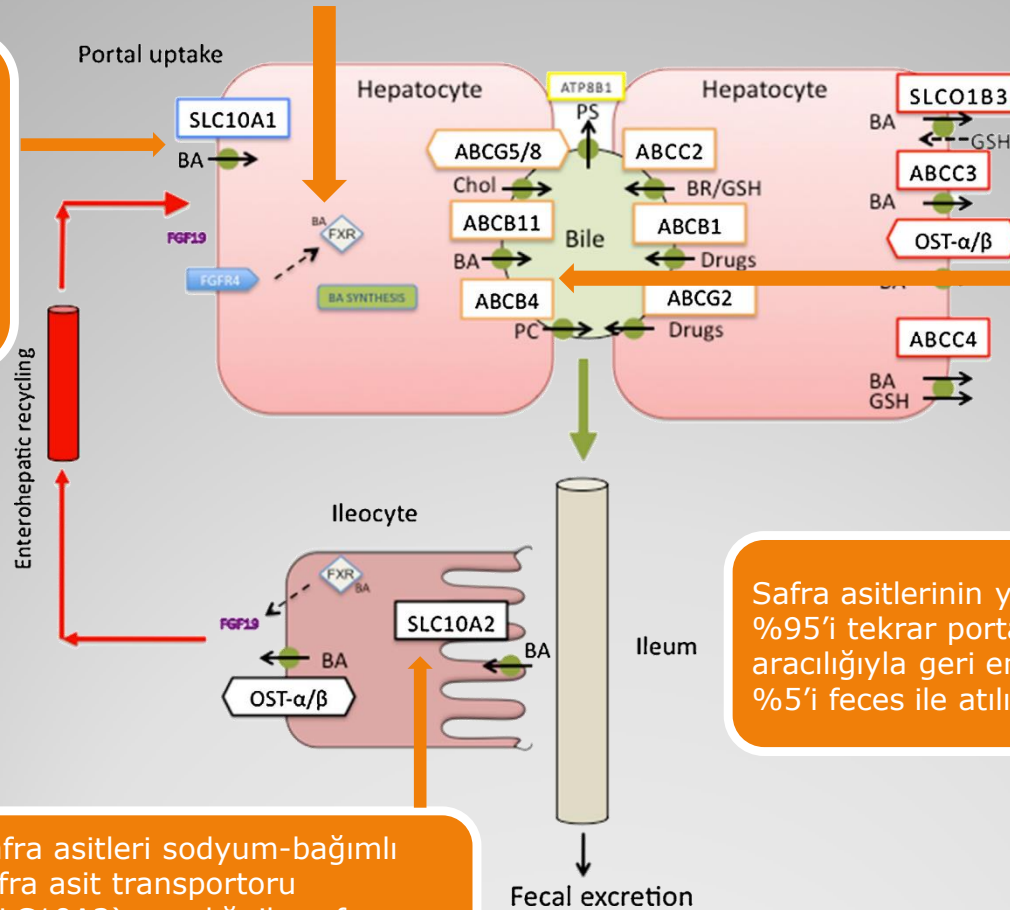
ABCB4 Geninin sentezlediği protein multidrug resistance 3 protein (MDR3) olup, ABCB11 Geninin sentezlediği protein bile salt export pump (BSEP) olup her iki proteinde safranin safra kanalına salınmasını sağlar

The Bile Acid Pool
2-3g that cycles 4-6x per day
95% reabsorption
5% lost in feces
Replaced by *de novo* synthesis
in the liver (0.5g per day)

Safra asitleri sodyum-bağımlı safra asit transportörü (SLC10A2) aracılığı ile safra asitlerinin bağırsaklardan tekrar geri emilir.

Safra asitlerinin sentez ve regülasyonundan sorumlu receptör hücre içi nükleer Farnesoid X Receptorüdür.(FXR)

Sinüzoidal safra asidi alımının (>%80) sodyum bağımlı taurocholate pompası (SLC10A1) Tarafından gerçekleştirilir.



ABCB4 Geninin sentezlediği protein multidrug resistance 3 protein (MDR3) olup, ABCB11 Geninin sentezlediği protein bile salt export pump (BSEP) olup her iki proteinde safranin safra kanalına salınmasını sağlar

Safra asitlerinin yaklaşık %95'i tekrar portal sistem aracılığıyla geri emilirken %5'i feces ile atılır.

Safra asitleri sodyum-bağımlı safra asit transportörü (SLC10A2) aracılığı ile safra asitlerinin bağırsaklardan tekrar geri emilir.

Genetik Mutasyonlar

- Progressive familial intrahepatic cholestatis syndromes (PFICs); Homozigot veya compound heterozigot mutasyon
- PFICs 1 ➡ *ATP8B1* (a phosphatidyl serineflippase)
- PFICs 2 ➡ *ABCB11* (the bile salt export pump)
- PFICs 3 ➡ *ABCB4* (aphosphatidyl choline floppase)
- Benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC)
- ICP ile ilişkili genler 2p23 bölgesindedir.

Hormonal Etkiler

- Daha çok gebeliğin 3.trimesterinde gözlenmesi
- Çoğul gebeliklerde görülme sıklığının artması
- Erken dönem OHSS gebeliklerinde gözlenmesi
- KOK kullananlarda kolestaz izlenmesi
- Doğum sonrası hastalığın hızla düzelmesi

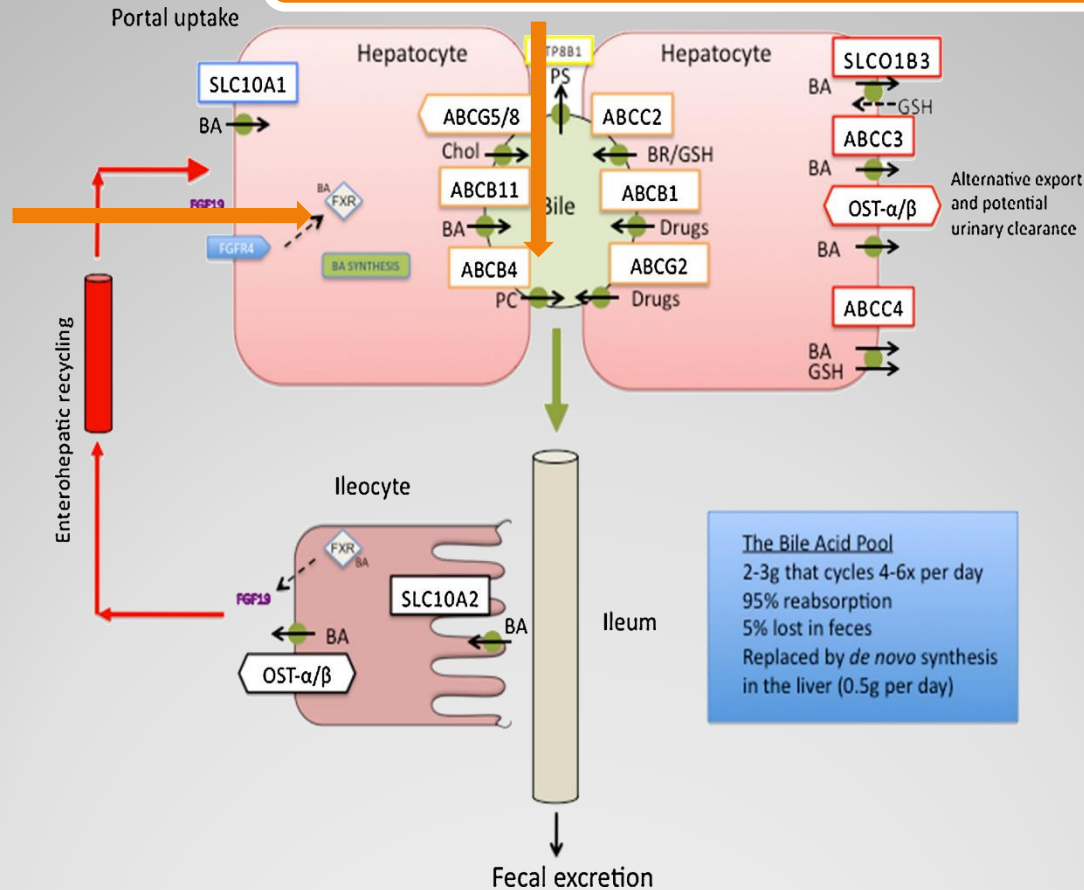
Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. J Hepatol 1989; 9:84.

Wångren K, Sparre LS, Wramsby H. Severe jaundice in early IVF pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 112:228.

Mutlu MF, Aslan K, Guler I, et al. Two cases of first onset intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome after IVF treatment and review of the literature. J Obstet Gynaecol 2017; 37:547.

Hormonal Etkiler

17 β -estradiolün aktive ettiği Östrojen reseptörü α FXR reseptörünü inhibe ederek ABCB11 transkripsiyonunu azaltır.



Song X, Vasilenko A, Chen Y, Valanejad L, Verma R, Yan B, et al. Transcriptional dynamics of bile salt export pump during pregnancy: mechanisms and implications in intra-hepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 2014;60:1993—2000.

Vallejo M, Briz O, Serrano MA, Monte MJ, Marin JJ. Potential role of trans-inhibition of the bile salt export pump by pro-gestosterone metabolites in the etiopathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2006;44:1150—7.

Çevresel Faktörler

- Kış aylarında (Ocak) daha sık gözükür
- Maternal serum Selenyum ve çinko düşüklüğü
- Maternal serum D vitamini eksikliği
- Uzun zincirli monoansature yağ asitleri erusik asit tüketilmesi.

Klinik Bulgular

- Kaşıntı

Hafiften şiddetliye ve geceleri artan

Avuç içi ayak tabanından başlayıp jeneralize

Rash eşlik etmediği fakat kaşımaya bağlı sekonder cilt değişiklikleri olabilir

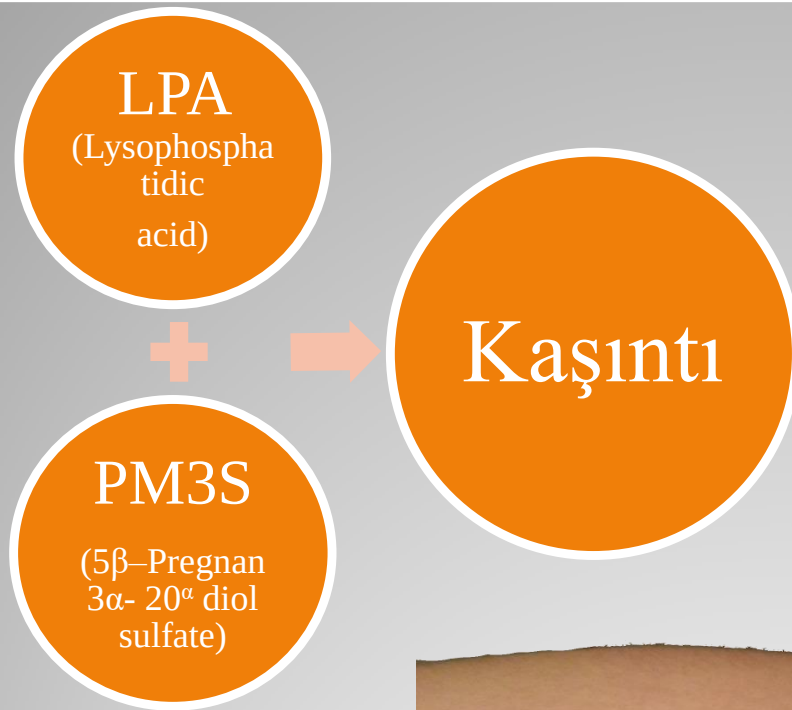
Genellikle biyokimyasal bozukluktan önce ortaya çıkar

- Uykusuzluk
- Yorgunluk
- İştahsızlık
- Sarılık (%14-25)
- Steatorrhea

Hepburn IS, Schade RR. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig Dis Sci* 2008; **53**: 2334-2358

Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; **22**: 100-103

Fagan EA. Disorders of liver, biliary system and pancreas. In: de Swiet M, editor. Medical disorders in obstetric practice. London:Blackwell Science Ltd, 2002¹⁷



Kremer AE, Martens JJ, KulikW, et al. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. Gastroenterology. Abu-Hayyeh S, Ovadia C, Lieu T, et al. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. Hepatology. 2015.

Laboratuvar Bulguları

Artmış safra asit düzeyi >11
 $\mu\text{mol/L}$

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

Alkalın fosfataz yüksekliği
(4kat) Hiperbilirubinemi
(%25,6mg/dL)

Artmış
kolikasit/kenodeksikolikasit
(4:1)

Kolik asit oranı $> \%42$
Glisin/taurin oranı <1

Artmış LDL, glutatyon S- transferaz
düzeyleri, Steatorrhea sonucu K vit.
malabsorpsiyonu

Tan L.K. Obstetric cholestasis: current opinions and management. *Ann Acad Med Singapore* 2003; 32: 294-298

Mullally BA, Hansen WF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2002

Floreani A, Carderi I, Paternoster D, Soardo G, Azzaroli F, Esposito W, Variola A, Tommasi AM, Marchesoni D, Braghin C, Mazzella G. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;

Laboratuvar Bulguları

Safra asit düzeyi bakarken...

- Postprandiyal safra asit düzeyi açlık safra asit düzeyinden yüksek olabilir.
- Ampirik UDCA başlandı ise tekrarlayan ölçümlerde safra asit düzeyi hiç yükselmeyebilir.
- Artmış safra asit düzeyi ile ALT ve AST arasında korelasyon yoktur.
- Alınan kan örneği oda sıcaklığında bir gün, buzdolabında üç günden fazla bekletilmemelidir.

Engelking LR, Dasher CA, Hirschowitz BI. Within-day fluctuations in serum bile-acid concentrations among normal control subjects and patients with hepatic disease. Am J Clin Pathol 1980; 73:196

Laatikainen T, Hesso A. Determination of serum bile acids by glass capillary gas-liquid chromatography. Clin Chim Acta 1975; 64: 63-68.

Laatikainen T, Ikonen E. Serum bile acids in cholestasis of pregnancy. Obstet Gynecol 1977; 50: 313-318.

Laboratuvar Bulguları

Safra Asit Düzeyi

- Normal 0-14 $\mu\text{mol/l}$
- Hafif $<40 \mu\text{mol/l}$
- Şiddetli $\geq 40 \mu\text{mol/l}$ (Olguların %20)

Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*.

Hobel CJ. *Hacker & Moore's Essentials of Obstetrics and Gynecology: With STUDENT CONSULT Online Access*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2009.

Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, et al. *Gabbe: Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2012.

Laboratuvar Bulguları

- Ultrasonografi:

Bilier kanallar dilate değil, hepatik parankim normal
%13 safra taşı (+)

- Patoloji

Tanı için biyopsi gereksizdir.(!)

Tan LK. Obstetric cholestasis: current opinions and management. *Ann Acad Med Singapore* 2003; **32**: 294-298

Mullally BA, Hansen WF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2002

Floreani A, Carderi I, Paternoster D, Soardo G, Azzaroli F, Esposito W, Variola A, Tommasi AM, Marchesoni D, Braghin C, Mazzella G. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;

6 tane Ulusal Guideline Özeti

Tanı Kriterleri	RCOG (2011)	SAMNCP (2016)	GWADOH (2014)	ACG (2016)	EASL (2009)	SMFM (2011)
Kaşıntı	Gerekli	Gerekli	Gerekli	Gerekli	Gerekli	Gerekli
Safra Asiti	Yüksek ise tanısal ama şart değil	Tanı için gerekli >10 IU/L Şüpheli; >15 IU/L Tanısal; >40 IU/L Şiddetli	Yüksek ise tanısal ama şart değil	>10 IU/L Tanısal		
Transaminaz	Yüksel ise tanısal	Yüksek olabilir	Yüksel ise tanısal	Yüksek olabilir.		
Doğumdan sonra Rezülasyon	KCFT doğumdan 10 gün sonra düşmeye başlar.6 haftaya sonra normal düzeye gelir					
Guidelines'ların Total Referansları	76	20	15	13	16	19
Referansların yayınlanma yılları	1963-2011	1997-2015	2004-2013	1997- 2013	1997- 2008	1986- 2008

Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines

Matthew J. Bicocca*, Jeffrey D. Sperling, Suneet P. Chauhan

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 231 (2018) 180–187

6 tane Ulusal Guideline Özeti

Tanı Kriterleri	RCOG (2011)	SAMNCP (2016)	GWADOH (2014)	ACG (2016)	EASL (2009)	SMFM (2011)
Kaşıntı	Gerekli	Gerekli	Gerekli	Gerekli	Gerekli	Gerekli
Safra Asiti	Yüksek ise tanısal ama şart değil	Tanı için gerekli >10 IU/L Şüpheli; >15 IU/L Tanısal; >40 IU/L Şiddetli	Yüksek ise tanısal ama şart değil	>10 IU/L Tanısal		
Transaminaz	Yüksel ise tanısal	Yüksek olabilir	Yüksel ise tanısal	Yüksek olabilir.		
Doğumdan sonra Rezülasyon	KCFT doğumdan 10 gün sonra düşmeye başlar.6 haftaya sonra normal düzeye gelir					
Guidelines'ların Total Referansları	76	20	15	13	16	19
Referansların yayınlanma yılları	1963-2011	1997-2015	2004-2013	1997-2013	1997-2008	1986-2008

Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines

Matthew J. Bicocca*, Jeffrey D. Sperling, Suneet P. Chauhan

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 231 (2018) 180–187

6 ULUSAL GUIDELİNE ÖNERİSİ

Variable	RCOG	SAMNCP	GWADOH	ACG	EASL	SMFM
Laboratuvar değerlendirme						
Safra asit düzeyi	EVET	EVET	EVET	EVET	EVET	EVET
Açlık safra asit düzeyi			EVET			
Karaciğer fonksiyon testi	EVET	EVET	EVET	EVET	EVET	EVET
GGT	EVET	EVET	OPSİYONEL		EVET	
Protrombin Zamanı					EVET	
Antenatal Takip Süreci	KCFT hızla yükselirse haftalık KCFT ve PT/PTT tayini	Haftada bir kez KCFT ve Safra asit düzey tayini	KCFT anormal ise haftalık KCFT PT/PTT tayini	Kolesistiti dışlamak için usg	Kaşıntı persiste olursa başlangıç tetkikleri tekrarlanır.	

ACG, American College of Gastroenterologists; EASL, European Association for the Study of the Liver; GWADOH, Government of Western Australia Department of Health

RCOG, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; SAMNCP, South Australia Maternal and Neonatal Community of Practice; SMFM, The Society for Maternal-Fetal Medicine;

6 ULUSAL GUIDELİNE ÖNERİSİ

Variable	RCOG	SAMNCP	GWADOH	ACG	EASL	SMFM
Laboratuvar değerlendirme						
Safra asit düzeyi	EVET	EVET	EVET	EVET	EVET	EVET
Açlık safra asit düzeyi			EVET			
Karaciğer fonksiyon testi	EVET	EVET	EVET	EVET	EVET	EVET
GGT	EVET	EVET	OPSİYONEL		EVET	
Protrombin Zamanı					EVET	
Antenatal Takip Süreci	KCFT hızla yükselirse haftalık KCFT ve PT/PTT tayini	Haftada bir kez KCFT ve Safra asit düzey tayini	KCFT anormal ise haftalık KCFT PT/PTT tayini	Kolesistiti dışlamak için usg	Kaşıntı persiste olursa başlangıç tetkikleri tekrarlanır.	

ACG, American College of Gastroenterologists; EASL, European Association for the Study of the Liver; GWADOH, Government of Western Australia Department of Health

RCOG, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; SAMNCP, South Australia Maternal and Neonatal Community of Practice; SMFM, The Society for Maternal-Fetal Medicine;

Asemptomatik Hiperkolanemi (AHK)

- Serum safra asitleri yüksek
- Semptom yok ve diğer biyokimyasal parametreler normal
- Tüm gebeliklerin yaklaşık %10'unda gözlenir.
- AHK gebelerin %2-3'ünde ise ikinci trimester sonrası ICP'ye evrilir.

Ayırıcı Tanı

VİRAL
HEPATİT

OTOİMMUN
KC
HASTALIĞI

SAFRA
KESESİ
TAŞLARI

PREEKLAMPSİ

HELLP
SENDORUMU

GEBELİĞİN
AKUT YAĞLI
KARACİĞER
HASTALIĞI

Yönetim

Semptomların Tedavisi

Doğum Zamanlaması

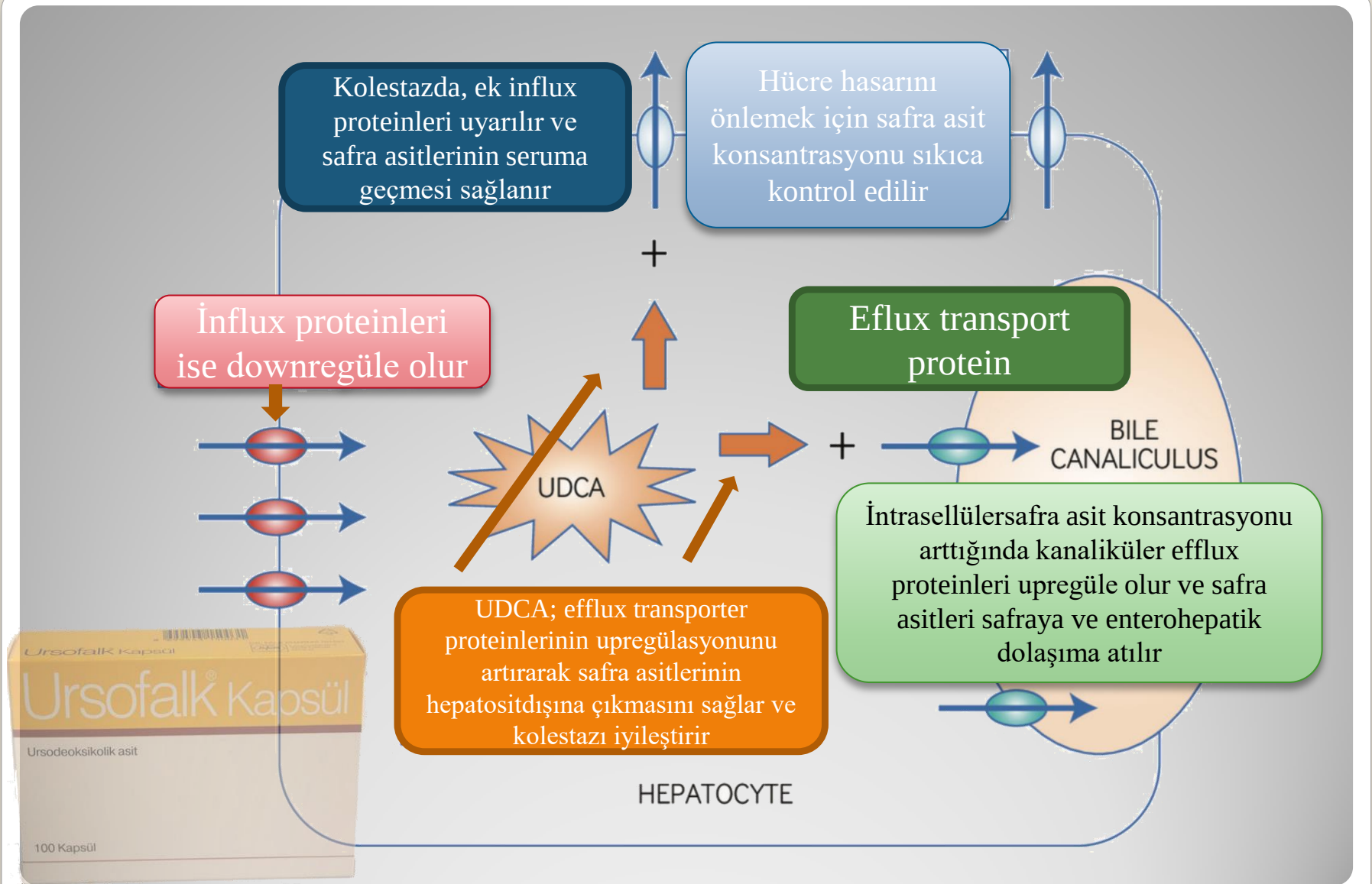
Semptomların Tedavisi

UDCA

- Kaşıntı %42 komplet rezolüsyon
%61 kaşıntıda azalma
- Başlangıç dozu 15 mg/kg/gün
(300 mg x 3)
- Genellikle iyi tolere edilir. Bulantı, baş dönmesi %25 hastada görülebilir.
- İlaç alındıktan sonra 1-2 haftada kaşıntı, 3-4 hafta sonra laboratuvar bulgular düzelir.
- Max.dozu 21 mg/kg/gün

Mazzella G, Rizzo N, Azzaroli F, et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. Hepatology 2001; 33:504

Puſl T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Orphanet J Rare Dis 2007; 2:26

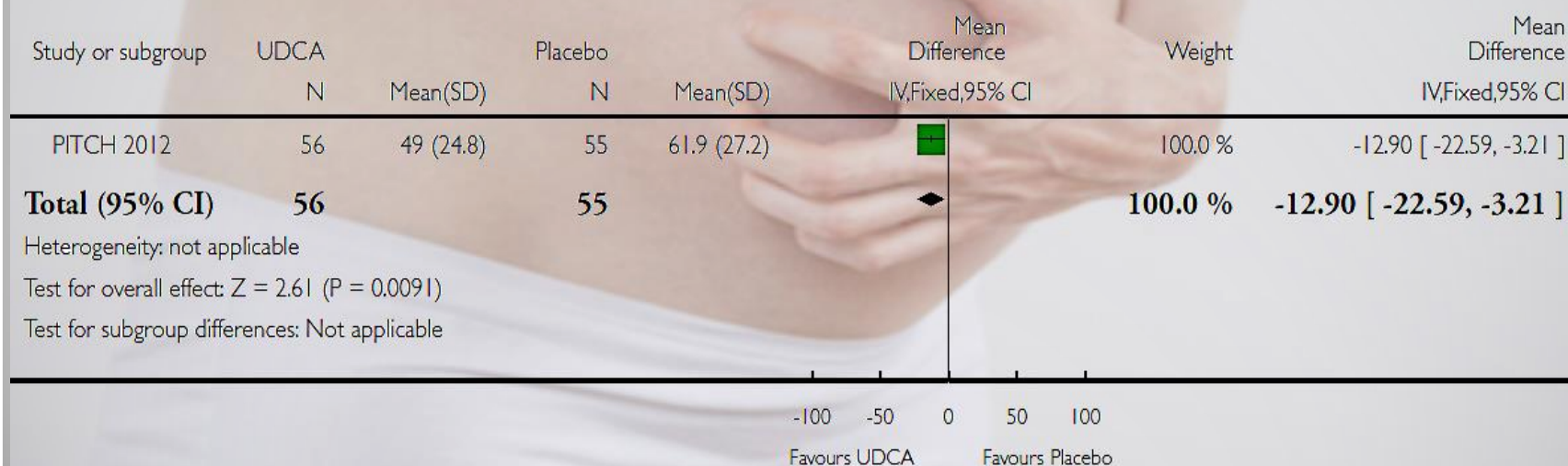


Analysis 1.2. Comparison 1 UDCA versus placebo, Outcome 2 Mean of worst itching scores over preceding 24 hours between randomisation and delivery.

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



Cholic Acid

Optionally added
in liver; determines
CA vs ChDxCA

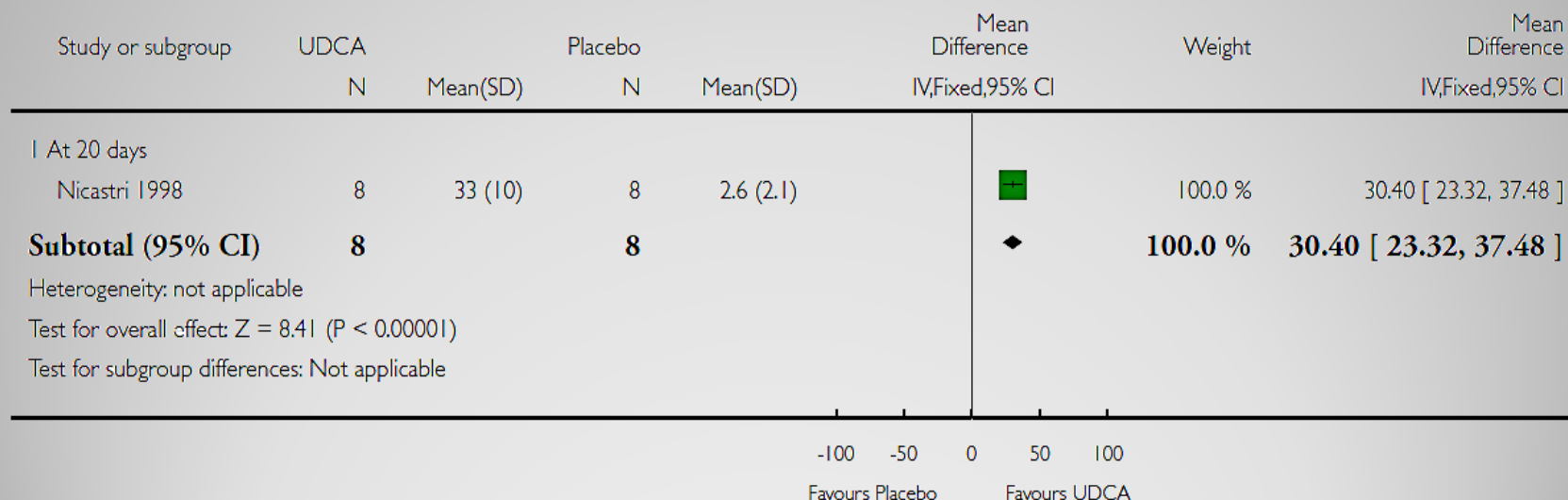
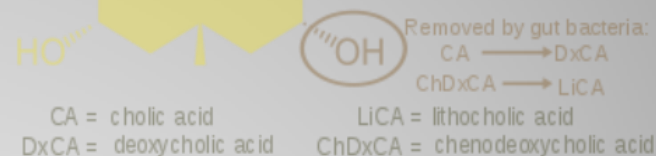
Conjugation Site

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, $\mu\text{mol/L}$

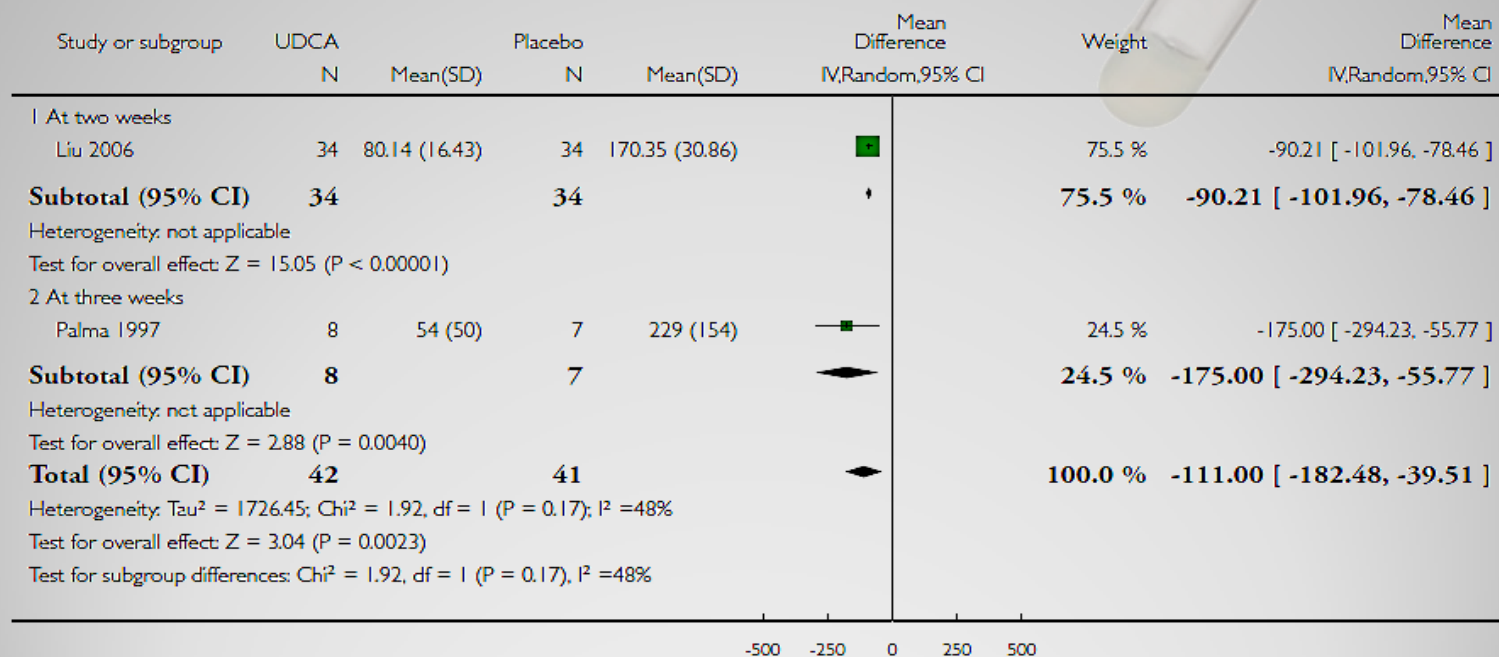


Analysis 1.8. Comparison 1 UDCA versus placebo, Outcome 8 ALT, IU/L.

Review: Interventions for treating cholestasis in pregnancy

Comparison: 1 UDCA versus placebo

Outcome: 8 ALT, IU/L

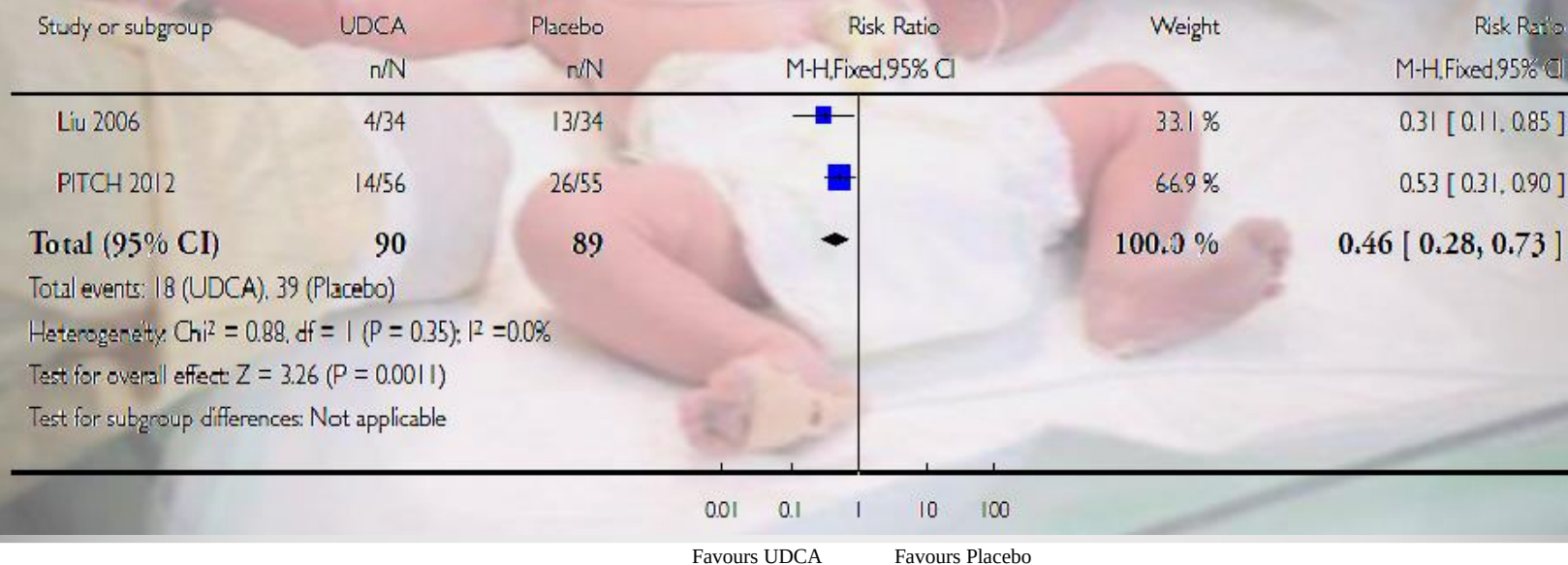


Analysis 1.17. Comparison 1 UDCA versus placebo, Outcome 17 Total preterm birth at less than 37 weeks.

Review: Interventions for treating cholestasis in pregnancy

Comparison: 1 UDCA versus placebo

Outcome: 17 Total preterm birth at less than 37 weeks



Recruitment

Total
605

Participant recruited at York Hospital on 7
August 2018.



Lucy C. Chappell

- PITCHES is a **Phase III** trial in **IntrahepaTic Cholestasis** of pregnancy to **Evaluate** ur**S**odeoxycholic 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.



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejogrb



Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy



Victoria Geenes^a, Jenny Chambers^b, Rshmi Khurana^c, Elisabeth Wikstrom Shemer^d, Winnie Sia^c, Dalvinder Mandair^e, Elwyn Elias^e, Hanns-Ulrich Marschall^f, William Hague^g, Catherine Williamson^{a,*}

Conclusions: This is the first report of the use of rifampicin in ICP. The data suggest that combined treatment with UDCA and rifampicin is an effective way of treating women with severe ICP who do not respond to treatment with UDCA alone.

Diğer Tedavi Seçenekleri

- Rifampicin, S-adenosyl-methionine, Cholestiramine, Deksametazon, Hydroxyzine, Khlorpheniramine, UV, Fenobarbital
- Plasma Exchange ?

Klinik reçetemiz	Gebelik Kategorisi
UDCA 15mg/kg/gün (2x1)	C
Allerset Tab. (10 mg 2x1)	B
Likit vazelin 200 gr+ momecon losyon 30 cc (1x1)	C

Variable	RCOG	SAMNCP	GWADOH	ACG	EASL	SMFM
Medikal Tedavi						
UDCA		Başlangıç dozu 250mg Günde 3 kez maksimum doz 750mg	10-15mg/kg/gün	10-15mg/kg/gün	Başlangıç dozu 10-20mg/kg/gün maksimum doz 25/mg/kg/gün	Başlangıç dozu 300 mg günde 2 kez maksimum doz 600mg
Maternal Vitamin K Replasmanı	EVET Uzamış PT varsa 5-10mg/gün	EVET Uzamış PT varsa 5-10mg/gün	EVET		EVET Uzamış PT varsa 5-10mg/gün	
Dexanethasone	First-line tedavi değil			Akciğer maturitesi için kullanılabilir	Kaşıntı için kullanılabilir.	
S-adenosyl methionine					UDCA ile birlikte verilebilir.	
Rifampicin		UDCA yanıt yoksa			UDCA yanıt yoksa	
Hormonal Contraception	Önerilmez					Verilebilir.
Emzirme	Önerilir	Önerilir	Önerilir			Önerilir
Postpartum KCFT tekrarı	6 hafta	1 ay sonra Safra asitleriyle beraber	2-4 hafta	Kaşıntı devam ederse diğer etyolojik faktörler araştırılmalıdır. Kaşıntı devam ederse diğer etyolojik faktörler araştırılmalıdır.		

Variable	RCOG	SAMNCP	GWADOH	ACG	EASL	SMFM
Medikal Tedavi						
UDCA		Başlangıç dozu 250mg Günde 3kez maksimum doz 750mg	10-15mg/kg/gün	10-15mg/kg/gün	Başlangıç dozu 10-20mg/kg/gün maksimum doz 25/mg/kg/gün	Başlangıç dozu 300mg günde 2kez maksimum doz 600mg
Maternal Vitamin K Replasmanı	EVET Uzamış PT varsa 5-10mg/gün	EVET Uzamış PT varsa 5-10mg/gün	EVET		EVET Uzamış PT varsa 5-10mg/gün	
Dexanethasone	First line tedavi değil			Akciğer maturitesi için kullanılabilir	Kaşıntı için kullanılabilir.	
S-adenosyl methionine					UDCA ile birlikte verilebilir.	
Rifampicin		UDCA yanıt yoksa			UDCA yanıt yoksa	
Hormonal Contraception	Önerilmez					Verilebilir.
Emzirme	Önerilir	Önerilir	Önerilir			Önerilir
Postpartum KCFT tekrarı	6 hafta	1 ay sonra Safra asitleriyle beraber	2-4 hafta	Kaşıntı devam ederse diğer etyolojik faktörler araştırılmalıdır. Kaşıntı devam ederse diğer etyolojik faktörler araştırılmalıdır.		

Fetal Etkiler

- İntrauterin ölüm
- Mekonyum-boyalı amniyotik sıvı
- Spontan preterm doğum
- İyatrojenik preterm doğum
- Neonatal respiratuvar distress sendromu
- NICU ihtiyacı

Zecca E, De Luca D, Baroni S, et al. Bile acid-induced lung injury in newborn infants: a bronchoalveolar lavage fluid study. Pediatrics 2008

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

Fetal Ölüm

- Tam anlaşılamamış fakat İnvitro çalışmalarda yüksek safra asit düzeyinin fetal kardiyomyozit fonksiyonunu bozarak ani gelişen **fetal aritmiye**, plasental koryonik yüzey damarlarının **ani vazospazm**, plasenta ve fetal karaciğerde **oksidatif stres ve apopitozda** artış neden olduğu gösterilmiştir.
- Eşlik eden gebelik komplikasyonları (GDM, preeklampsi)
- **Fetal büyüme geriliği ve oligohidramnios ICP özellikleri değil (!)**



Contents lists available at ScienceDirect

BBA - Molecular Basis of Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bbadis



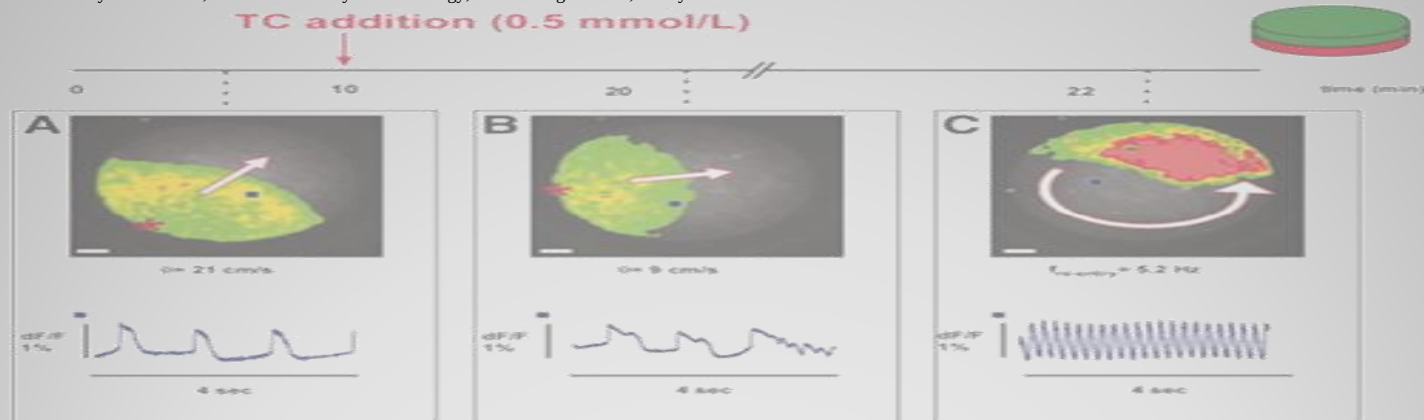
Heart and bile acids – Clinical consequences of altered bile acid metabolism ☆

Tharni Vasavana, Elisa Ferrarob, Effendi Ibrahimb,c, Peter Dixona, Julia Gorelikb, Catherine Williamsons,*

a Department of Women and Children's Health, King's College London, Guy's Campus, Hodgkin Building, SE1 1UL London, United Kingdom

b National Heart and Lung Institute, Imperial Centre for Translational and Experimental Medicine, Imperial College London, Du Cane Road, W12 0NN London, United Kingdom

c Faculty of Medicine, MARA University of Technology, 40000 Sungai Buloh, Malaysia



Effect of different concentrations and time of CA treatment on the beating rate of neonatal rat CMs

Groups	Beating rates		
	1 mmol/L CA	5 mmol/L CA	10 mmol/L CA
1 min	288±20	168±15 ##	60±13 ##^^
5 min	270±15	108±16 **##	20±9 **##^^
10 min	243±25 *	70±12 **##&	0 **##&^^

With increase of the concentration or extension of time, the beating rates of CMs were reduced, eventually to 0 (stoppage of beating) at high concentration. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. 1 min group; & $P < 0.05$ vs. 5 min group; ## $P < 0.01$ vs. 1 mmol/L group; ^^ $P < 0.01$ vs. 5 mmol/L group

Fetal Etkiler

- Yüksek SA'leri kötü fetal sonuçları öngörür

SA $\geq$ 40 micromol/L: <40micromol/L grubuna göre

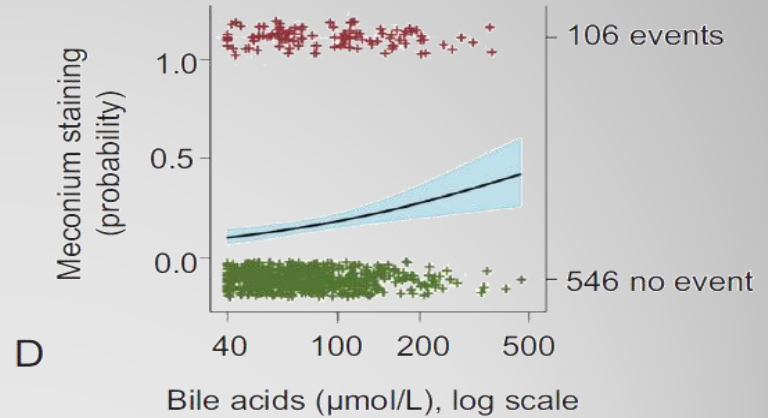
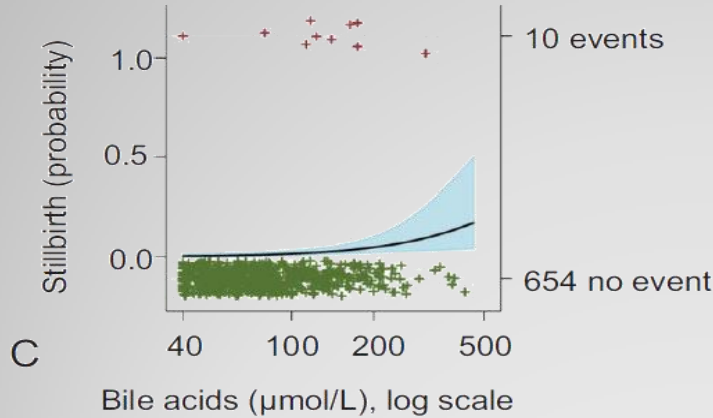
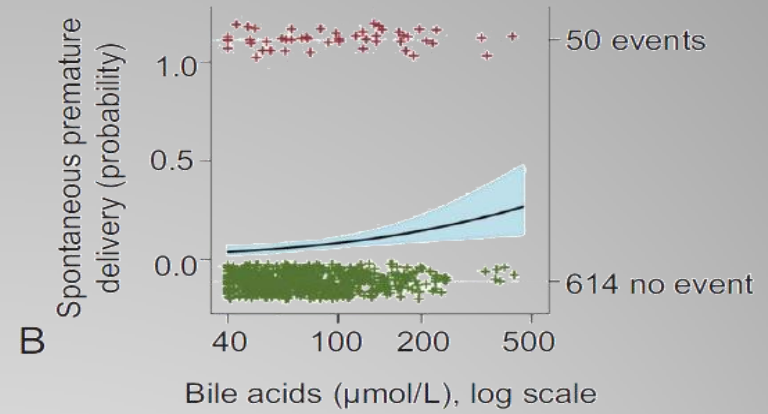
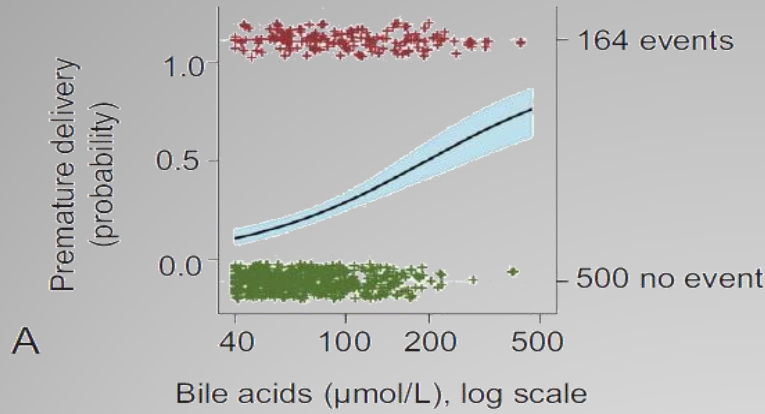
Fetal Ölüm	(RR 1.96, 95% CI 1.63–2.35)
Preterm doğum	(RR 2.23, 95% CI 1.51–3.29)
Asfiksi ya da RDS	(RR 1.67, 95% CI 1.18–2.3)
Mekonyum boyalı AS	(RR 2.27, 95% CI 1.81–2.85)

- SA $\geq$ 100 micromol/L: fetal ölüm riski yüksek

2/21 : %10

4/26 : %15

- SA $\geq$ 40 micromol/L + prospektif kohort: ölü doğum 10/669 (%1.5)
- Ölü doğumların 6'sı <37 hf!



Safra asit düzeyi artıkça kötü perinatal sonuçlar artar. Bu artış spesifik olarak o ilgili perinatal sonucun görülme sıklığı ile doğru orantılıdır.

Fetal ölüm önlenebilir mi?

- Fetal ölümü öngörebilen spesifik antenatal fetal monitörizasyon yöntemi yok
- USG ve CTG güvenilir değil.
- Umbilikal arter dopplerinin artı bir katkısı yok
- Eylemde devamlı monitörizasyon önerilir.

Antenatal Testler

- Haftalık Safra Asit ve amino transferazlar
- Haftada 2 kez Biyofizik Profil
- Uygun bir test olmadığı için var olanlar kullanılmalı fakat prediktivite düşüktür.

Yönetim

Prematüreye
bağlı neonatal
morbidite

Fetal ölüm riski

Doğum
VS
Ekspektan
Yaklaşım

Variable	RCOG	SAMNCP	GWADOH	ACG	EASL	SMFM
Antepartum Bakım						
Prenatal visits			Her iki haftada bir			
Doğum zamanlaması	37 hafta	38 hafta fakat safra asit>100μmol/L ise daha erken	37-38 hafta şayet maternel veya fetal risk varsa daha erken	37 hafta	36-38 hafta	37-38 hafta şayet pulmoner maturite dökümente ise daha erken
İntarpartum Bakım						
Kontinue fetal kalp hızı mönitörü	EVET		EVET			
3.Evrenin aktif yönetimi		EVET			EVET	
Doğumhaneye kabulünde yapılacak testler		PT/PTT	Şayet karaciğer emzimleri yükse ise PT/PTT CBC,Crossmatch		.	

ACG, American College of Gastroenterologists; EASL, European Association for the Study of the Liver; GWADOH, Government of Western Australia Department of Health

RCOG, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; SAMNCP, South Australia Maternal and Neonatal Community of Practice; SMFM, The Society for Maternal-Fetal Medicine;

Variable	RCOG	SAMNCP	GWADOH	ACG	EASL	SMFM
Antepartum Bakım						
Prenatal visits			Her iki haftada bir			
Doğum zamanlaması	37 hafta	38 hafta fakat safra asit>100μmol/L ise daha erken	37-38 hafta şayet maternel veya fetal risk varsa daha erken	37 hafta	36-38 hafta	37-38 hafta şayet pulmoner maturite dökümente ise daha erken
İntarpartum Bakım						
Kontinue fetal kalp hızı mönitörü	EVET		EVET			
3.Evrenin aktif yönetimi		EVET			EVET	
Doğumhaneye kabulünde yapılacak testler		PT/PTT	Şayet karaciğer emzimleri yükse ise PT/PTT CBC,Crossmatch		.	

ACG, American College of Gastroenterologists; EASL, European Association for the Study of the Liver; GWADOH, Government of Western Australia Department of Health

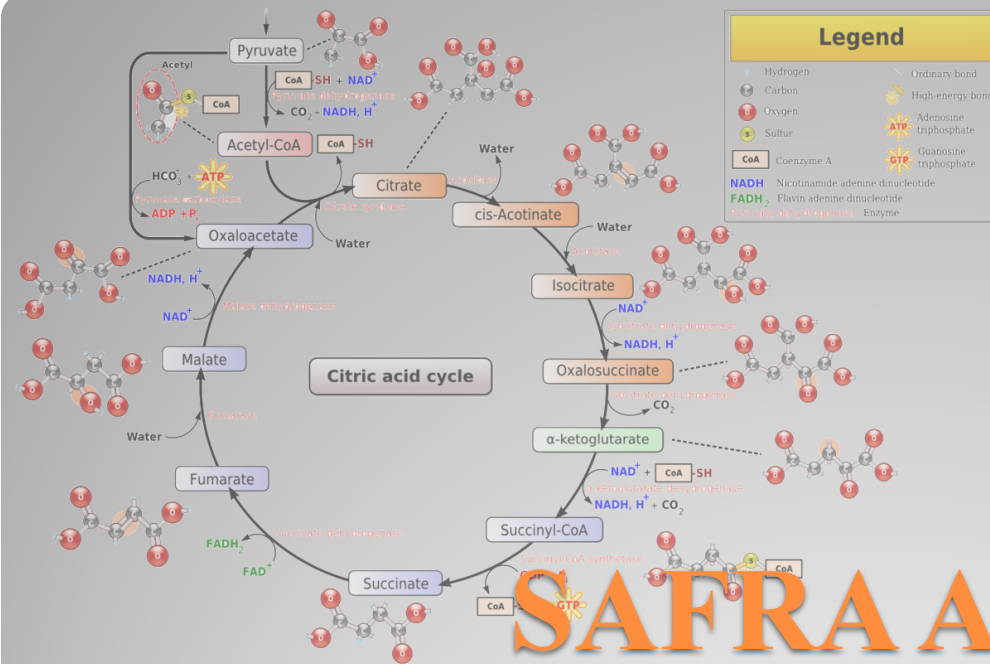
RCOG, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; SAMNCP, South Australia Maternal and Neonatal Community of Practice; SMFM, The Society for Maternal-Fetal Medicine;

<36 Haftadan Önce Doğum

- Tedaviye rağmen dayanılmaz kaşıntının olması
- Sarılığın eşlik etmesi
- Önceki gebeliğinde gebelik kolestazı olup <36 haftada fetal kayıp hikayesi
- Yüksek total serum safra asit düzeyi ≥ 100 micromol/L

Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. Am J Obstet Gynecol 2015; 212:100.e1.

Rook M, Vargas J, Caughey A, et al. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort. PLoS One 2012; 7:e28343.



SAFRA ASIDI

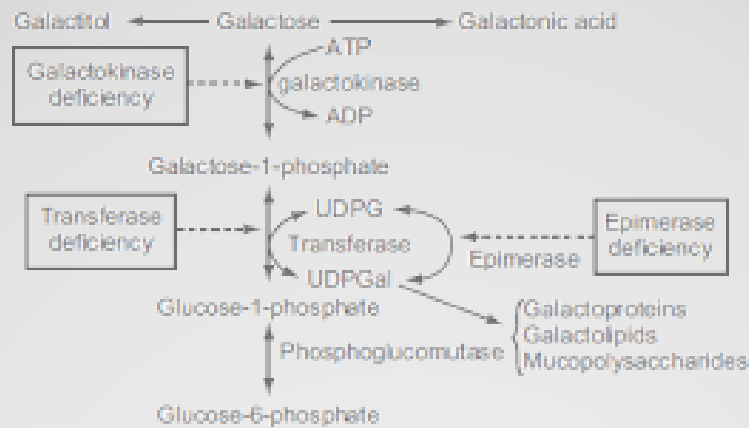
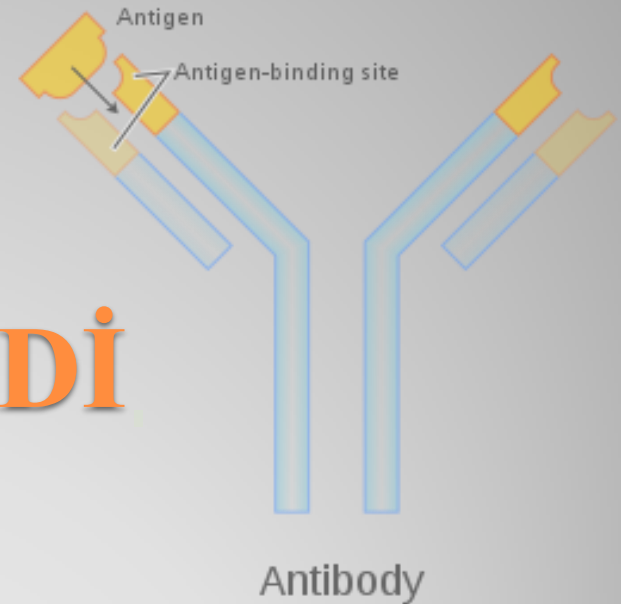


FIGURE 93-2 Pathways of galactose metabolism.

Antigens



Uzun dönem riskleri

ICP

- KC ve safra yolları hastalığı (safra taşı)
- Diabetes Mellitus
- Dislipidemi ve Obezite
- Metabolik Sendrom
- Tiroid Hastalığı
- İnflamatuvar Poliatropati
- Crohn Hastalığı
- Psoriasis

Hirvioja ML, Kivinen S. Inheritance of intrahepatic cholestasis of pregnancy in one kindred. Clin Genet 1993; 43:315.

Wikström Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. J Hepatol 2015; 63:456.

Gelecek... (SCI Makale için Tüyolar...)

- FXR gen metilasyonu (epigenetik değişiklikler)
- Bağırsak mikrobiyatası
- Glutathione S-transferase alpha (GSTA)
- Fetal sol ventrikül myokardiyal performans index (LVMPI)

ĐinlediĐiniz iĐin TeĐekkür ederim.



#HakanTİMUR



#doc.dr.hakantimur



drhakantimur@gmail.com