



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**GEBELİĞE BAĞLI İNTRAHEPATİK KOLESTAZ:  
48 VAKANIN FETAL VE MATERNAL SONUÇLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. AYDIN OÇAL  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DİYARBAKIR-2016**



T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**GEBELİĞE BAĞLI İNTRAHEPATİK KOLESTAZ:  
48 VAKANIN FETAL VE MATERNAL SONUÇLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. AYDIN OÇAL  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
YARD. DOÇ. DR. FATİH MEHMET FINDIK

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI  
YARD. DOÇ. DR. MEHMET SAİT İÇEN

DİYARBAKIR-2016

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen başta tez hocam Prof. Dr. Talip GÜL ve diğer saygı değer hocalarım Prof. Dr. Ahmet YALINKAYA, Doç. Dr. M. Sıddık EVSEN, Yrd. Doç. Dr. Elif AĞAÇAYAK, Yrd. Doç. Dr. M. Sait İÇEN'e ayrı ayrı teşekkürlerimi borç bilirim.

Asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım başta eş kıdemlilerim Dr. Hüseyin KAYAALP, Dr. Yasemin ÇETER olmak üzere tüm asistan arkadaşlarım, hemşire-ebe arkadaşlarım, personel arkadaşlarım ve diğer kliniklerdeki çalışma arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Tezimde ve meslek hayatımda bana yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Fatih Mehmet Fındık'a ayrıca teşekkür ederim. Tüm eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen her zaman yanımda olan sevgili aileme teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr. Aydın OÇAL

Kasım 2016

## ÖZET

**Amaç:** Perinatoloji kliniğimizde takip edilen gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz tanılı hastaların fetal - maternal sonuçlarının değerlendirilmesi ve bu hastaların gebelik yönetiminin tartışılması.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetri kliniğine Ocak 2011 -Aralık 2015 tarihleri arasında başvuran ve gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz (GBİHK) tanısı alan 48 hasta incelendi. Başvuru esnasındaki bilgiler hastane arşivi ve hasta dosyaları incelenerek toplandı.

**Bulgular:** Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz tanılı hastaların ortalama yaşları  $27.6 \pm 6.5$  idi. Üç hastada çoğul gebelik mevcuttu. Gebelerin ortalama doğum haftaları  $36.1 \pm 3.1$  idi. Hastaların %48'i (n=23) otuz yedinci gebelik haftasından önce doğum yaptı. 5. dk ortalama APGAR  $8.19 \pm 1.73$  idi. Sezaryen ile doğum oranı %56.25 (n=27) idi. Yeni doğan yoğun bakıma kabul oranı %10.6 idi. Yenidoğan bebeklerin %76.5'i (n=39) erkek %23.5 'i (n=12) kız olarak izlendi. Amnion sıvısında mekonyum pasajı oranı % 8.3 (n=4) olarak bulundu. Perinatal mortalite oranı %3.92 idi. Maternal mortalite izlenmedi.

**Sonuç:** Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz tanısı klinik bulgu ve laboratuvar sonuçlar ile konur. Hastalığın ayırıcı tanısı dikkatli bir şekilde yapılmalı, ayırıcı tanı üzerinde dikkatle durulmalıdır. Antenatal dönemde fetal ve maternal takip dikkatli bir şekilde yapılmalı, tedavi ve doğum süreci hastaya göre planlanmalıdır. Yüksek prematüre doğum riski nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Gebelik, intrahepatik kolestaz, fetal sonuçlar

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate fetal-maternal outcomes of the pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis and to discuss the pregnancy management in our clinic.

**Material and methods:** In this study, Dicle University Obstetrics and Gynecology, Department of Obstetrics clinic in January 2011 -December 2015 between the applicant and pregnancy induced intrahepatic cholestasis (GBİHK) were evaluated in 48 patients diagnosed. Data were collected on admission and patients by providing hospital archive files.

**Results:** The mean age was  $27.6 \pm 6.5$  diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy-induced patients. Three patients had multiple pregnancies. The average gestational age at delivery of the patients was  $36.1 \pm 3.1$ . 48% of patients (n=23) gave birth before the thirty seventh week of pregnancy. 5 min Apgar was  $8:19 \pm 1.73$  average. Cesarean birth rate with 56.25% (n=27), respectively. Acceptance rate was 10.6% in the newborn intensive care unit. 76.5% of newborn infants (n=39) were male and 23.5% 'i (n=12) were monitored girl. The rate of passage of meconium in the amniotic fluid of 8.3% (n=4), respectively. Perinatal mortality rate was 3.92%. Maternal mortality was observed.

**Conclusion:** İntrahepatic cholestasis of pregnancy depends on the diagnosis made by clinical signs and laboratory results. The differential diagnosis of the disease must be done carefully, the differential diagnosis should be considered carefully. Antenatal maternal and fetal follow-up should be done carefully, treatment and delivery process should be planned according to the patient. Due to the high risk of premature birth neonatal intensive care needs to be taken into consideration.

**Key words:** Pregnancy, intrahepatic cholestasis, fetal outcomes

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
TABLO LİSTESİ .....	v
KISALTMALAR LİSTESİ .....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Etiyoloji .....	5
2.1.1. Hormonal Faktörler .....	5
2.1.2. Genetik Faktörler .....	7
2.1.3. Çevresel Faktörler .....	7
2.1.4. Fetal Faktörler .....	8
2.2. Semptomlar .....	9
2.3. Laboratuvar Bulguları .....	10
2.4. Ayırıcı Tanı .....	11
2.5. Gebeliğe Bağlı İntrahepatik Kolestazda Klinik Yönetim .....	15
2.5.1. Maternal Sonuçlar .....	15
2.5.2. Fetal Sonuçlar .....	15
2.5.3. Farmakolojik Tedavi .....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	19
4. BULGULAR .....	20
5. TARTIŞMA .....	31
6. SONUÇ .....	38
7. KAYNAKLAR .....	39

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Gebelikte biyokimyasal parametrelerde görülen değişiklikler .....	2
<b>Tablo 2.</b> Her 10.000 gebelikte gebeliğin intrahepatik kolestazı insidansı .....	3
<b>Tablo 3.</b> Gebeliğin karaciğer hastalıklarının sınıflandırılması ve izlendikleri gestasyonel haftaları .....	4
<b>Tablo 4.</b> Safra ve safra asidi taşıyıcı proteinler .....	6
<b>Tablo 5.</b> Gebelikte sarılığın ayırıcı tanısı .....	12
<b>Tablo 6.</b> HELLP sendromu, TTP/HÜS ve GAYK'nin ayırıcı tanısı .....	13
<b>Tablo 7.</b> Gebelik ilişkili karaciğer hastalıklarının özellikleri .....	14
<b>Tablo 8.</b> Gebeliğe özgü karaciğer hastalıklarının karakteristik laboratuvar bulguları .....	14
<b>Tablo 9.</b> Hastalara ait demografik özellikler .....	20
<b>Tablo 10.</b> Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz tanısıyla izlenen olguların neonatal sonuçları .....	21
<b>Tablo 11.</b> Kliniğimizde doğum yapan GBiKH'lı gebelerin istatistiksel oranları .....	22
<b>Tablo 12.</b> GBiKH'lı gebelerin prepartum laboratuvar istatistiksel oranları .....	22
<b>Tablo 13.</b> GBiKH'lı gebelerin postpartum laboratuvar istatistiksel oranları .....	23
<b>Tablo 14.</b> Yenidoğanlarda izlenen komplikasyonlar .....	23
<b>Tablo 15.</b> Ursodeoksikolikasit tedavisine göre yenidoğan infantların demografik bulguları .....	24
<b>Tablo 16.</b> Ursodeoksikolikasit tedavisi alan/almayan GBiKH'lı gebelerin demografik ve klinik bulguları .....	25
<b>Tablo 17.</b> Ursodeoksikolikasit tedavisine göre hastaların klinik bulguları .....	26
<b>Tablo 18.</b> Ursodeoksikolikasit tedavisine göre hastaların yenidoğan bulguları .....	27
<b>Tablo 19.</b> Ursodeoksikolikasit tedavisine göre hastaların prepartum laboratuvar bulguları 1 .....	28
<b>Tablo 20.</b> Ursodeoksikolikasit tedavisine göre hastaların prepartum laboratuvar bulguları 2 .....	29
<b>Tablo 21.</b> Ursodeoksikolikasit tedavisine göre hastaların postpartum laboratuvar bulguları .....	30

## KISALTMALAR LİSTESİ

ABCB4	: ATP-casette transporter B4
AFİ	: Amniyon sıvı indeksi
AFLP	: Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
APGAR	: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration
FGF 23	: Fibroblast growth factor 23
GBİHK	: Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz
HEG	: Hiperomezis gravidarum
HELLP	: Hemolysis,elevated liver enzymes,low platelet count
KC	: Karaciğer
MDR	: Multidrug resistant protein
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NTCP	: Na-tauorokolat kotransporter
NST	: Non stress test
OKS	: Oral kontraseptif
PDA	: Patent ductus arteriosus
PFIHK	: Progressif familyal intrahepatik kolestaz
PTH	: Parathormon
RANKL	: Receptor aktivator of nuklear faktör kB ligand
RDS	: Respiratuvar distres sendrom
SAM	: S-adenosil-L- methionin
TLR2/1	: Toll-like receptor 2/1
UDKA	: Ursodeoksikolik asit
USG	: Ultrasonografi
YDGT	: Yenidoğanın geçici taşipnesi



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer (KC) hastalıkları gebelikte 3 gruba ayrılır. İlk grubu, spesifik olarak gebelik ile ilişkili olan spontan olarak ya da doğumdan sonra iyileşen hastalıklar oluşturur. Örnekleri gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz, hiperemezis gravidarum, akut yağlı KC ve preeklampsi ile birlikte seyreden hepatosellüler hasarın neden olduğu "HELLP sendromu" (hemolysis, elevated serum liver aminotransferase levels ve low platelet count) gibi KC fonksiyon bozukluklarıdır (1).

İkinci grubu, akut viral hepatitler gibi gebelikte tesadüf olarak ortaya çıkan akut KC hastalıkları oluşturur. Üçüncü grup ise, kronik hepatit, siroz, özofagus varisleri gibi gebelikten önce varolan sonrasında kronikleşmiş KC hastalıklarıdır.

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz (GBİHK), ikinci ve üçüncü trimesterde ortaya çıkar. Kaşıntı ve serum safra asidi konsantrasyonlarında artış ile kendini göstermektedir (2). Farklı coğrafi bölgelere göre değişmekle birlikte insidansı %0.1 - 15.6 olarak bildirilmektedir (3-4).

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz; genellikle doğum sonrası düzelir. Gebeliğin 30. haftasından sonra başlar. Etyoloji kesin olarak açıklanamamıştır. Gebeliğe has bir KC hastalığıdır. Hastaneye en sık başvurma nedeni bu hastalarda ekstremitelerde sık olan yaygın kaşıntı ve bunun sonucu olarak görülen cilt lezyonlarıdır (5).

Birçok neden GBİHK'nin etyolojisinde suçlanmıştır fakat ana neden hala net bir şekilde açıklanamamıştır. Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestazın etiopatolojisi, hastalığın multifaktöryel olduğunu gösterir. Genetik yatkınlık göstermekle birlikte çevresel ve hormonal faktörler de rol alır (6).

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz olgularında görülen ciltte kaşıntı ve sarılık artmış safra asit düzeylerini göstermektedir. Preterm doğum, fetal distress, mekonyumlu amniyon mayi ve intrauterin ex gibi risklerin fetus açısından yükselmiş olduğu belirtilmektedir (7-8).

Maternal prognoz klinik seyir esnasında genellikle iyidir. Uygun tıbbi müdahale, erken tanı ve tedavi ile daha iyi bir fetal prognoz elde etmek mümkündür.

Bu çalışmada GBİHK tanılı 48 hastanın gebelik sonuçlarının değerlendirilmesini ve gebelik yönetiminin olası riskler ile tartışılmasını amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

Gebeliğin intrahepatik kolestazı, kolestatik hepatozis, gebeliğin tekrarlayan sarılığı ve ikterus gravidarum olarak da adlandırılır. Klinik olarak ikter, kaşıntı yada her ikisi ile karakterizedir. Gebelik, bazı klinik laboratuvar bulgularında KC fonksiyonlarıyla ilişkili, fizyolojik değişikliklere yol açabilir.

Gebelik plazma volümünü artırır. Bunun sonucu olarak albüminin serum seviyesinde azalma, trigliserit ve kolesterol seviyelerinde artış ve plasentanın etkisiyle alkalen fosfataz (ALP) düzeyinde 2-4 katlık bir artış gözlenmektedir.

Alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT) ve bilirubin düzeyleri gebelikte değişmez. Serum düzeylerindeki değişiklikler incelenmelidir. 5'-nukleotidaz, ALP ile bilirubin seviyelerinde yükselme ve hafif düzeyde amino-transferaz yüksekliği KC kolestazını düşündürür (Tablo 1). Işık mikroskopisinde KC'de belirgin değişiklik izlenmez (9).

Karaciğerde hepatomegali izlenmesi doğal bir durum değildir, KC'de bir problem olduğunu ve ileri değerlendirmeye gidilmesi gerektiğini gösterir (10). Sağlıklı gebeliklerin % 60'ına yakınında varolan spider anjiom, telenjektazi veya palmar eritem, kronik KC hastalığı belirtileri olmasına rağmen gebeliğin yol açtığı hiperöstrojenik ortam nedeniyle gebelik için fizyolojiktir (11).

**Tablo 1.** Gebelikte biyokimyasal parametrelerde görülen değişiklikler

AZALAN	DEĞİŞMEYEN	ARTAN
Hemoglobin	AST	Lökosit sayısı
Kan üre nitrojeni	ALT	Fibrinojen (pıhtılaşma faktörleri)
Ürik asit	GGT	Transferrin
Total protein	Bilirubin	Trigliserid-Kolesterol
Albümin	5'-Nukleotidaz	Serum safra asitleri
Gama globülin	PZ-APTZ	Seruloplazmin
	Trombosit sayısı	A-B globülin
		Plazma hacmi-kardiyak output-kalp hızı
		ALP

Gebeliğe bağı intrahepatik kolestaz, gebeliğin ikinci döneminde östrojen safra asitlerinin atılımını engeller. Yaygın kaşıntı şikayeti ortaya çıkan bir hastalıktır. Safra asitlerinin KC'den atılımı olamamakta böylece semptomlar gelişmektedir.

Gebeliğin intrahepatik kolestazında insidans mevsimsel değişkenlik gösterebilmektedir. İlbaharda artabilir. Fakat belli coğrafi bölgelerde belirgin bir artış mevcuttur. Şili'de %15.6 oranında prevalansı mevcuttur (12). Bolivya'da, Akdeniz ülkelerinde, İskandinav ülkelerinde, Polonya'da, Portekiz ve Kanada'da insidans artmıştır. Fakat Amerika'da, Fransa ve İsveç'de insidans düşüktür (13) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Her 10.000 gebelikte gebeliğin intrahepatik kolestazı insidansı

ÜLKE	HASTA SAYISI	YILLAR
Avusturalya	80	1964-66
	150	1968-70
Bolivya	920	1976
Kanada	10	1963-76
Şili	1560	1974-75
	650	1988-90
Çin	10	1950
	30	1981-83
Finlandiya	110	1971-81
Fransa	20	1961-1973
	60	1988-89
Portekiz	100	1994-97
İsveç	150	1971
	100	1980-82

Karaciğer görüntülemesinde gebelik esnasında kullanılabilecek en güvenilir yöntem ultrasonoğrafi (USG)'dir. Fakat ileri görüntüleme gerektiği olgularda kontrastsız manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilmektedir.

Gadolinyumlu MRG’de plasental geçiş olması ve fetüs üzerine etkisi bilinmemesi nedeniyle gebelikte kullanımı önerilmemektedir (9). Gebelikteki KC hastalıklarının trimesterlere göre dağılımı tablo 3’de verilmiştir.

**Tablo 3.** Gebeliğın karaciğer hastalıklarının sınıflandırılması ve izlendikleri gestasyonel haftaları

<b>GEBELİĞE ÖZGÜ KARACİĞER HASTALIKLARI</b>
Hiperemesis gravidarum (1 Trimester)
Gebeliğe bağı intrahepatik kolestaz (2-3 Trimester)
Gebeliğın akut yağlı karaciğeri (3 Trimester)
Preeklampsi (2-3Trimester)
HELLP sendrom (2-3 Trimester- Postpartum)
<b>GEBELİK SIRASINDA GELİŞEN KARACİĞER HASTALIKLARI</b>
Akut viral hepatit
Budd-Chiari sendrom
Kolelithiasis
İlaç ilişkili hepatotoksisite
<b>GEBELİKTEN ÖNCE VAR OLAN KARACİĞER HASTALIKLARI</b>
Kronik viral hepatit
Otoimmun hepatit
Siroz
Wilson hastalığı

Gebeliğe bağı intrahepatik kolestaz, ilk kez 1883’te Ahfeld tarafından gebeliğın geç döneminde kaşıntılı ve sarılıklı bir gebe aracılığıyla tariflenmiştir (14).

1954 yılında Svon Borg kaşıntı, sarılık gibi bulguları olan ve gebelik sonrası hızla düzelen semptomları olan yedi hasta tanımlamıştır (15).

Gebeliğe bağı intrahepatik kolestaz, sıklıkla üçüncü trimesterde görülmektedir. %10’u ilk trimesterde, %25’i ikinci trimesterde bulgu verir. Sıklığı 1/600 - 1/1000 arasında değişmektedir. Hastalığın olası fetal ve maternal risklerinde ötürü hastalığın erken tanısı ve uygun tedavinin başlanması önem teşkil eder.

## 2.1. Etiyoloji

Obstetrik kolestazın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Hormonal ve genetik faktörlerin hastalığın etiyojisinde ana rolü oynadıkları düşünülmektedir. GBİHK'nın, gebeliğin hormonal aktivitenin pik yaptığı son dönemde başlaması, göreceli artış gösterdiği ikiz gebeliklerde daha yüksek izlenmesi, doğum sonrasında hızlıca gerilemesi hormon faktörünü düşündürmektedir. Seks steroid seviyelerindeki artış ve azalışın ikisi de suçlanmıştır, ancak araştırma merkezleri hepatosellüler transport sistemini kontrol eden birçok genin üzerinde çeşitli mutasyonları tanımlamışlardır.

### 2.1.1. Hormonal Faktörler

Gebelik döneminde en çok üretilen östrojen estrioldür. Gebelik dışı dönemden yaklaşık 1000 kat daha yüksektir. Östrojenler klinik ve deneysel koşullarda kolestaza neden olduğu bilinmektedir ve GBİHK'nın östrojen yüksekliğine sekonder oluşabileceği düşünülmektedir (17). Östrojenlerin, gebelik kolestazına hangi fizyopatolojik mekanizmayla katkı sağladığı bilinmemektedir. Östrojenlerden özellikle estradiolün 17 beta glukuronidin kolestaz üzerine etkisi hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Bu bileşik hepatosit bazolateral membranında safra asit alımını azaltmaktadır. Sinusoidal membran akışkanlığını azaltmaları ve Tight junction permeabilitelerini artırmaları da buna katkı sağlar (16-17).

Simon ve arkadaşları östrojenlerin hepatosit membranında Na/K-ATPaz'ı inhibe ettiğini göstermişlerdir (18). Progesteron, östrojen ve diğer hormonların yüksek seviyesine bağlı olarak değişen sitokrom P450 sisteminin değişen ekspresyonu nedeniyle metabolizmada etkilenmektedir. Örneğin gebelikte hepatik CYP1A2 ekspresyonu azalırken, CYP2D6 ve CYP3A4 ekspresyonu artmaktadır. Sitokrom enzimleri karaciğerin yanında pek çok organdan da eksprese edilir, en önemlisi de plasentadır. Net sonuç karışık olmakla birlikte muhtemelen gebelik yaşına ve üretildiği organa göre değişir (19). Bütün bu fonksiyonel değişikliklerinin yanında normal gebelik tarafından tetiklenen belirgin bir hepatik histolojik değişiklik izlenmemektedir.

Monohidroksil safra asitlerinin transportu ve sülfatasyonu gebelik kolestazında çalışmamaktadır. Benzer şekilde bozulan sülfatasyonun östrojen

bileşiklerini de kolestaz potansiyelli bileşiklere glukuronidleşmelerine neden olmaktadır.

Safra, safra asidi, kolesterol ve fosfolipidin hepatositte safra duktuslarına transportunu sağlayan birçok taşıyıcı protein tanımlanmıştır (Tablo 4).

Simon ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yapılan deney kolestaz modellerinde, bazo-lateral safra asidi taşıyıcı proteini olan OATP ile NTCP'in sentezinin bloke olduğunu göstermişlerdir (18). Tranuer ve arkadaşları da estradiol 17 beta glukuronidin multidrog rezistans protein (MDR) salınımını posttranskripsiyonel seviyede engellediğini göstermişlerdir.

**Tablo 4.** Safra ve safra asidi taşıyıcı proteinler

<b>BAZO -LATERAL TRANSPORT SİSTEMLERİ</b>
NHE-1 (Na/H değiştirici sistem)
Na-tauorokolat kotransporter (NTCP)
Organik anyon transport protein (OATP)
Multidrug rezistans ilişkili protein 1 (MRP1)
Multidrug rezistans ilişkili protein 3 (MRP3)
<b>KANALİKÜLER SİSTEM</b>
Multidrug rezistans protein 1 a/b (MDR 1 a/b)
Multidrug rezistans protein 2 (MDR 2 )
Multidrug rezistans ilişkili protein 2 (MRP2 )
Safra tuzunun eksport pompası (BSEP)

Progesteron, 21 karbon atomu içerir. Ketosteroid bir hormondur. Gebelik süresinde iki kaynaktan sentezlenir. Gebeliğin sekinci haftasına kadar korpus luteumdan üretilir. Sonrasında gebeliğin sonuna kadar süreçte plasenta tarafından üretilir. Özellikle progesteron metabolitlerinin gebelik kolestazında çok önemli bir rol oynadıkları savunulmuştur (20). Progesteron, pregnanolon ve pregnanodiola dönüşmektedir. Bu bileşiğin dört farklı izomeri bulunmaktadır. Bunlar 3 $\alpha$ /3 $\beta$  ve 5 $\beta$ /5 $\alpha$  olarak adlandırılmaktadır. Bilhassa 3  $\alpha$ , 5  $\alpha$  izomerlerinin gebelik kolestazı vakalarında arttığı belirtilmiştir (21-22).

Meng ve arkadaşları  $3\alpha/3\beta$  oranının gebelikte artmasının gebelik kolestazı için spesifik olduğunu açıklamışlardır (23). Bu oran enterohepatik dolaşımdan etkilenmediğinden güvenli bir parametredir. Abu-Hayyeh ve arkadaşları yakın zamanda yaptıkları çalışmada, kolestazlı gebelerde progesteronun  $3\beta$  metabolitlerinin suprafizyolojik olarak yükseldiğini göstermişlerdir.

Özetle gebeliğe bağlı intrahepatik kolestazın başlıca etkeni olarak gebeliğin artmış östrojen konsantrasyonu suçlanmıştır. Karaciğerden tam olarak safra asitlerinin atılımı yapılamamakta ve böylece klinik semptomlar izlenmektedir. Gebeliğin artmış östrojen seviyesinden ötürü safra asidi sülfatasyonu yapılamamaktadır. Buna bağlı olarak atılımı sağlanamamaktadır.

### **2.1.2. Genetik Faktörler**

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestazın değişik coğrafik ve etnik gruplardaki dağılımının farklı olması genetik faktörleri düşündürmektedir. Yüksek prevalans bölgelerinde aile öyküsü gebelik kolestazlı hastaların %50'sinde izlenmektedir. Genetik predispozisyon hastalığın otozomal dominant (OD) geçişli olduğu fikrini desteklemektedir.

Progressif famiyal intrahepatik kolestaz (PFIHK) ile ilişkili çoklu ilaç direnci protein 3 ü kodlayan ABCB4 geninin yanı sıra ABCB11 tarafından kodlanan safra tuzu taşıma pompasındaki mutasyonlardır (24). Diğer ilgili potansiyel gen ürünleri ATP8B1 ile kodlanan taşıyıcı ATPaz ve farnesoid X reseptörünü içerir (25). Bazı ilaçlar benzer olarak safra asitlerinin kanalikülden geçişini azaltarak hastalığı daha da ağırlaştırmaktadır. Örneğin böbrek transplantasyonu sonrası kullanılan azothioprin alan bir gebe kadında kolestatik sarılık ile karşılaşmıştır.

Aile bireylerinden bazılarında daha çok görülmesi ve ilerleyen gebeliklerde tekrar edebilmesi kanıtlanmasa da OD geçişi düşündürmektedir. Kolesistektomize hastalarda sonraki GBİHK oranı olmayanlara göre daha fazladır.

### **2.1.3. Çevresel Faktörler**

Şili, İsveç ve Finlandiya'da daha çok kış aylarında görülmesi çevresel faktörlerin rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Kauppila ve arkadaşları, Finlandiya'da kolestazlı gebelerin serum ve eritrosit selenyum değerlerinin normal

gebelerden daha düşük oranda olduğunu göstermişlerdir (26). Aynı çalışmada bunun selenyum bağımlı enzim glutasyon peroksidaz aktivitesinin düşüklüğü ile ilişkili olduğu göstermişlerdir. Düşük selenyum değerleri Şili'li hastalarda da gösterildi (27).

Gebelik kolestazı fizyopatolojisinde son zamanlarda selenyumun etkisi olabileceği düşünülmektedir. Selenyum KC'de oksidatif metabolizmada rol alan enzimlerin kofaktörüdür (28-29). Deneysel modellerde selenyum içeren gıdalardan eksik beslenmek safra atılımı ve biliyer lipid kompozisyonunda değişiklikler yaptığı bildirilmiştir (30-31). Bununla birlikte akut ve kronik karaciğer hastalıklarında anormal selenyum seviyeleri gösterilmiştir (32). Selenyum eksikliği teorik olarak taşıyıcı proteinlerin anormal sentezine, KC yakalama değişikliklerine, biliyer safra atımın değişikliklerine, safra asitlerinin absorpsiyon ve enterohepatik sirkulasyondaki değişikliklere neden olabilir. Ancak bu etkiler henüz tam olarak ispatlanamamıştır.

#### **2.1.4. Fetal Faktörler**

Safra asitlerde denge gebelerin trofoblast plazmalarının membranlarında lokalizasyon gösteren transporta özgü sistemlerle anneden bebeğe safra asidi geçişiyle sağlanmaktadır. Fetus tarafında, fetal kan akımı trofoblasttan safra asidi geçişi anyon- safra asidi değiştirici sistem ile düzenlenmektedir.

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestazlı gebelerde mekonyumlu amniyotik sıvı insidansı artar (33-34). Kolestazlı gebede amniyon sıvısında, kordun plazmasının örneklerinde ve mekonyumda safra asit düzeylerinde artış izlenmiştir (35-36).

Laatikainen ve arkadaşları, yüksek safra tuzu seviyelerinin tekrarlayan fetal stres için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (37). Sepulveda invitro modelinde, safra asitleri insan koryon venlerinde vazokonstriksiyona neden olduğunu açıklamışlardır (38).

Safra asitlerinde bu yükselmenin myometriyumda kontraktibilitiyi etkilediği plasentada korionik venlerin vazokonstriksiyonuna yol açtığını göstermişti. Bunun preterm eylemi tetiklediğini düşündürmektedir. Bununla birlikte mekonyumun direkt olarak umbilikal korddaki damarlara toksik olduğu rapor edilse de yapılan umbilikal arter Doppler USG çalışmalarında bu gösterilememiştir (39-40).



Maternal prognoz iyi olmasına rağmen preterm doğumlara (%19-60), fetal aritmi ve mekonyumlu mayiye (%27) ve intrauterin kayba (%1-7) neden olabilmektedir. Fetus komplikasyonları fizyopatolojileri net aydınlatılamamıştır. Fakat safra asitleri serum seviyelerinde yükselmeye ilişkili olduğu düşünülmektedir. İngiltere'deki sebebi bilinmeyen intrauterin kayıpların yarısı GBİHK sonucunda oluşmaktadır (41).

Gebeliğin kolestazı sebebiyle ölen fetuslara otopsi yapılmış. Çalışma sonucunda plevrada, perikardda ve adrenal glandlarında peteşiyal kanamalara ve akut lethal anoksiyene alanlar izlenmiştir. Fakat kronik anoksi bulguları rastlanamamıştır (42). Bu fetusların umbilical arter dopler bulgusu ve haftasına göre doğum ağırlıkları doğal izlenir. Bu durum intrauterin kaybın ana sebebinin kronik oluşan plasenta yetersizliğine sekonder olamayacağını düşündürmektedir. İntrauterin kaybın nedeninin safra asidinin myokardiyuma etkisi sonucu aritmiyle olabileceğini bildirmektedir (43).

Bazı yazarlar fetal akciğer maturasyonu sağlanınca uterusu ani fetus ölüm riski nedeniyle gebeliğin sonlandırılmasını önermektedir.

Obstetrik yönetimde esas olan preterm doğumu engellerken intrauterin kayba da dikkat etmeyi gerektirir. Fetal kayba dikkat etmek için sık değerlendirme gerekir. Fakat takip açısından optimum bir yöntem yoktur. Kolestazın fetus üzerine komplikasyonları, nonstress test (NST) ve USG takibiyle öngörülemez (44).

## **2.2. Semptomlar**

Hastalığın yaygın semptomu son trimestrede ortaya çıkan kaşıntıdır. Kaşıntı gebeliğin geç döneminde oluşsa da bazen daha erken dönemde de gelişebilmektedir. Ana belirtisi 25. gestasyonel haftadan sonra görülen avucun içinde ve topuktan başlayan sonrasında vücudun tümüne yayılmakta olan, bilhassa geceleyin olan kaşıntıdır. Fakat kaşıntılar laboratuvar bulgularından birkaç hafta önce ortaya çıkabilir.

Kaşıntılı hastaların yaklaşık %10'unda sarılık vardır. KC enzimleri normal olduğunda ayırıcı tanı diğer cilt hastalıklarını içermelidir. Kaşıntılar doğum sonrası 48 saat içinde düzelmektedir. İlk trimesterde kaşıntı varsa sıklıkla gebelik söz konusudur.

Sarılık gelişen vakalarda sarılık kaşıntıdan 2 ile 4 hafta sonra izlenmeye başlar. Hastaların %2'sinde kaşıntı yokken sarılık görülebilir. Doğum sonrası 40. güne kadar sarılık çoğunlukla düzelir. Leivy ve arkadaşları gebeliğe bağlı kolestaz olan dört kardeşin doğumdan sonra devam eden kolestaz nedeniyle biyopsilerini yapmış ve biyopsi sonuçlarında periportal fibrozis ve siroz bulgularıyla karşılaşmışlardır (45).

Şiddetli kolestaz ile ilişkili olarak görülen steatore, genellikle subklinikdir. Ancak yağda çözünen vitaminlerin eksikliğine, özellikle vitamin K eksikliğine neden olabilir. Vitamin K ilişkili koagülasyon faktörlerinin azalması sonucunda postpartum kanama riski yükselebilir.

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz kolesterol taşlarına neden olabilir. Bu hastalığın seyrinde safra kesesinin boyutu artar. Safranın akım miktarı azalır ve safra asitlerinin profilleri litojenik safraya dönüşmüştür (46).

Açlık ve postprandiyal safra kesesi volumleri GBİHK'lı gebelerde artmıştır (47). Apstein ve arkadaşları ise bu hastalarda safra kesesi hipomotilitesinin arttığını iddia etmişlerdir (48).

### **2.3. Laboratuvar Bulguları**

Safra asidi düzeylerinin artması teşhiste önemlidir. Sağlıklı gebelerin serumundaki safra asidi düzeyi, gebeliği olmayanlara oranla minimal bir artış göstermektedir.

Gebeliğin son dönemlerinde serumdaki safra asitinin 11  $\mu\text{mol/L}$ 'ye kadarki düzeyi normaldir. GBİHK'da ana tanı kriteri 10  $\mu\text{mol/L}$ ' den yüksek serum safra asidi düzeyidir.

Serum total safra asit (TSA) düzeyinde 25 katlık yükselme görülebilir. Çoğu çalışma serumdaki TSA düzeyininin fetusta ki komplikasyonlar ile bağlantılı olduğunu açıklamıştır. 40  $\mu\text{mol/L}$  altında fetusta komplikasyon riskinin düştüğünü belirtmişlerdir (15). GBİHK'da taurin ve glisinle konjuge safra asitleri seviyeleri, bilhassa taurokolat düzeyleri 2-5 kat yükselmiştir (49-50).

Heikkinon ve arkadaşları GBİHK'lı gebelerin serumunda kolik asit/kenodeoksikolik asit (KA/KDKA) oranını 4/1'e artış gösterdiğini ve bunun yüksek oranda spesifikliğe sahip olduğunu açıklamışlardır (51). Normal gebelerde bu oran

1.5'dan azdır. Bu hastalarda dominant safra asitidi KA'dır. Kolestazlı gebelerde üriner safra asit atılımı da 10 kat artmıştır (23).

Serum ALT ve AST düzeyleri GBİHK'lı gebelerde 2 ile 10 kat yükselmiştir. Fakat bu artışla serum safra asidi düzeyleri arasındaki bağlantı bulunmamaktadır (52-53). %40'lık kesimde serumdaki ALT değerleri normalden 10 kattN daha çok yükselmiştir.

Serumdaki GGT değeri yaklaşık %50 hastada artmıştır. Normal gebelikte GGT düzeyleri daha düşüktür. Eğer bu hastalıkta GGT düzeyleri çok yüksekse MDR3 gen mutasyonundan şüphelenmek gerekir. Serumdaki GGT düzeyinde yükselme gebelikten bağımsızdır. Gebelikten önceki KC hastalığının veya MDR 3 mutasyonunun varlığını gösterir. 5 mg/dl'nin üzerindeki bilirubin hastaların %10-%20'sinde izlenir. Gebelikte ALP plasental ve kemik izoenzim seviyesi artış gösterdiğinden, yükselmiş serumdaki ALP değerleri spesifik değildir.

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestazda KC biyopsisi çoğu zaman gereksizdir. İnfiltratif bir hastalık şüphesi varsa yapılması gerekir. Histolojisi çoğunlukla orta derece fokal irregüler intrahepatik kolestaz izlenir. Hepatositlerin nekrozu ve inflamasyonları çoğunlukla izlenmez. Adlercreutz ile arkadaşları bu hastaların KC biyopsilerini elektron mikroskopisi ile araştırmışlar; safra ikinci kanalikul dilatasyonu, mikrovilus kaybı, mitokondriyal değişiklikler, lameller inkluzyon tanımlamışlardır (54).

Özetle GBİHK, gebeliğin ikinci trimestrinde ortaya çıkar. Yaygın kaşıntıyla karakterize, serumdaki safra asitlerinde ve bilirubinin seviyelerinde yükselme gözlenmektedir. Kaşıntı genellikle otuzuncu haftadan sonra başlamaktadır. Term olana kadar ağırlaşır. Doğum sonrası günler içinde ağırlığı azalır ve tamamen iyileşmeyle sonlanmaktadır. İkter ile birlikte transaminazlar, alkalin fosfataz düzeylerinde artış izlenebilmektedir.

#### **2.4. Ayırıcı Tanı**

Ayırıcı tanı özellikle gebeliğe özgü KC hastalıkları, kolestazın diğer nedenleri ve sarılığın diğer nedenleriyle birlikte yapmak gerekir (Tablo 5) (55). Sarılık olan gebelerde en çok sebep % 42'le viral hepatitken, GBİHK olguların %21'inden mesuldür (7).

**Tablo 5.** Gebelikte sarılığın ayırıcı tanısı

<b>ETİYOLOJİ</b>	<b>PREVALANS (%)</b>
Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz	21
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri (AFLP)	
HELLP sendromu	5
Hiperemesis gravidarum (HEG)	6
Viral hepatit	42
Hepatik Steatoz	
Septik piyelonefrit	
Hiperbilirubinemi sendromları	
İlaça bağlı	
Safra yolu obstrüksiyonları	6
Hemolitik	4
Metabolik hastalıkları	

Özellikle GBİHK ile en çok karışan HELLP sendromu hemoliz, KC fonksiyon testlerinde bozulma ve trombositte düşme triadından oluşmaktadır. Bu hastalar içinde en çok gözlenen bulgular sağ üst kadranda ağrı, kusma ile bulantıdır. Sağ üst kadrandaki ağrının sebebi damar içi fibrinin depolanmasına bağlı oluşan hepatik sinusoidal kan akımı obstrüksiyonudur.

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestazdan trombosit sayısının az olması ile kolaylıkla ayrılmaktadır. Fakat trombosit sayısı normal olan HELLP sendromlu vakalar bazen ayırıcı tanıda zorluk oluşturabilir. Gebeliğin akut yağlı karaciğeri (AFLP) nadir görülen gebeliğe özgü bir hastalıktır. Gebeliğin son trimesterinde hızlı ilerleyen KC yetmezliğiyle uyumludur.

Anne ile bebek ölüm oranı yüksek bir hastalık olmakla beraber vakaların yaklaşık yarısında preeklampsi bulguları bulunmaktadır. KC yetmezliği veya koagulopatinin olmaması ile GBİHK'dan ayrılır. Ayırıcı tanıda AFLP, hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) yer almaktadır (Tablo 6). HELLP sonrası karaciğer naklinin endikasyonları arasında; Hepatik hematomundan ötürü aşırı kanama, KC rüptür ve KC yetmezliği yer alır (9).

**Tablo 6.** HELLP sendromu, TTP/HÜS ve GAYK'nin ayırıcı tanısı

	<b>HELLP</b>	<b>TTP/ HÜS</b>	<b>GAYK</b>
Başlangıç zamanı	2-3 trimester	Her trimester	2-3 trimester
Koagülasyon bozuklukları	+	-	+
Preeklampsi öyküsü	++/-	-	+/-
Trombositopeni	+	+	+
Hipoglisemi	-	-	+
Hemoliz	+	+	-
Renal yetmezlik	+/-	+	+

Gebeliğe has KC hastalıklarının genel özellikleri ve laboratuvar bulguları sırasıyla Tablo 7 ve Tablo 8'de gösterilmiştir. Ayırıcı tanı doğru, zamanında yapılarak ve uygun tedavinin uygulanmasıyla fetal ve maternal morbidite ve mortalitesinin azaltılmasını sağlayabilir.

**Tablo 7.** Gebelik ilişkili karaciğer hastalıklarının özellikleri

<b>Hastalık</b>	<b>Görülme zamanı</b>	<b>Klinik özellikleri</b>	<b>Histoloji</b>
Hiperemesis gravidarum	1. trimester	Bulantı, kilo kaybı, kusma	Histopatolojik bulgusu yok, normal KC dokusu, safra tıkaçları, steatozis
Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz	2 ve 3. trimester	Kaşıntı, sarılık, halsizlik, karın ağrısı, steatore	Sentro-lobüler kolestaz, inflamasyon izlenmez
Preeklampsi, Eklampsi	2 ve 3. trimester	Ödem, hipertansiyon, proteinüri, nörolojik defisitler (baş ağrısı, nöbet, koma)	Periportal hemoraji, nekroz, fibrin birikimi, mikroveziküler yağlanma
HELLP	3. trimester	Karın ağrısı, bulantı, kusma, ödem, hipertansiyon, proteinüri	Nekroz, periportal hemoraji, fibrin birikimi
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	3. trimester	Bulantı, kusma, sarılık, halsizlik, karın ağrısı	Mikroveziküler yağlanma

**Tablo 8.** Gebeliğe özgü karaciğer hastalıklarının karakteristik laboratuvar bulguları

<b>BİHK</b>	Bilirubin düzeylerinde artma (x6), AST/ALT düzeylerinde artma (x6), safra asit artma
<b>HEG</b>	Bilirubin düzeylerinde artma (x4), AST/ALT düzeylerinde artma (x2-4)
<b>Preeklampsi</b>	Bilirubin düzeylerinde artma (x2-5), AST/ALT düzeylerinde artma (x10-50), platelet düzeylerinde azalma
<b>HELLP</b>	AST/ALT düzeylerinde artma (x10-20), platelet düzeylerinde azalma, LDH artma, ürik asit artma
<b>AFLP</b>	Bilirubin düzeylerinde artma (x6-8), AST/ALT düzeylerinde artma (x5-10, nadiren 20 kat)

## **2.5. Gebeliğe Bağlı İntrahepatik Kolestazda Klinik Yönetim**

Gebeliğe bağlı intra hepatik kolestaz yönetimindeki temel esas, anneye ait semptomları azaltarak, fetal distress ve uterusu fetal kaybı önleyecek obstetrik bakım sağlanmasıdır.

### **2.5.1. Maternal Sonuçlar**

Anneye ait sonuçlar, çoğunlukla benignidir. Tedavide amaç yağ ve yağda eriyebilen vitaminlerin emilim bozukluğunun engellenmesidir. Bununla birlikte yorgunluğun ve anksiyete oluşumunun engellenmesi yönündedir.

Kolestaz sonucu oluşan emilim bozukluğu nedeniyle, intrapartum ve doğum sonrası hemorajik komplikasyonlar riskine yol açan vitamin K yetersizliği oluşmaktadır (56). Hafif düzeyde sedasyon ve az yağlı diyet ile ek olarak parenteral vitamin K ilavesi önerilmektedir.

Karaciğerin enzim düzeyleri ile serum safra asitleri normal düzeyine gelir. Emzirme GBİHK'da kontrendikasyon oluşturmamaktadır (57). Semptomlar doğumdan sonraki ay düzelme göstermezse kronik hepatit primer bilyer siroz ve primer sklerozan kolanjit akla gelmelidir (58). İlerleyen gebeliklerde, tekrar oranı normale göre artmıştır (%45-70).

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz hikayesi mevcut, fakat gebelik sonrası KC enzimleri normale dönen hastaların sonrasında oral kontraseptifler (OKS) kullanımını kontrendikasyon oluşmamaktadır (57). GBİHK hikayesi olanlarda, ileride pankreatit, safra kesesi taşı, siroz ve diğer hepatobiliyer sistem hastalıkları oluşumu oranı arttığından, vakalar postpartum dikkatlice izlenmelidir (58).

### **2.5.2. Fetal Sonuçlar**

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestazda fetal distress, preterm doğum ve amniyotik sıvının mekonyum ile boyanması gibi fetuse ait komplikasyonlar oranının yükseldiği izlenmiştir (57).

Fetal anomali ile abort oranında fark bulunmamaktadır. Fetus ağırlığı gebelik haftası ile uyumludur. Amnion sıvısının mekonyum ile boyalı olma oranı %25-45'tir. Preterm doğum, akut fetal distress ve intrauterin ölüm oranları GBİHK'lı vakalarda sırayla %44, %22 ve % 2 oranlarında izlenir (59).

Anneye ait bulgu ciddiyetiyle fetal prognozun arasında bağlantı yoktur. Artmış TSA bebek kaybı arasında ilişki bildirilmiştir. Glantz ve Ark'ın çalışmalarında, artmış TSA seviyesinin ( $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ ) fetus için risk oluşturduğu bildirilmiştir.  $< 40 \mu\text{mol/L}$  düzeyde ise fetusa ait komplikasyonlar artmamaktadır. Sık aralıklarla KC enzim seviyesi ve TSA takibi fetal kaybı ve distressi önlemediği bildirilmiştir (60).

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz olgularında, 30. gebelik haftasından doğuma kadar haftalık NST, amniyon sıvı indeksi (AFİ) ve umbilikal arterden doppler incelenmesi tavsiye edilmektedir. KC enzim seviyesi ve TSA takibi ile pıhtılaşmaya yönelik tahlillerin haftada bir yapılması önerilmiştir (61). 37-38. gestasyonel haftada doğumun indüklenmesi fetal kaybı engelleme açısından önerilmektedir. Ancak ortak bir konsensus alınamamıştır. Kanıta dayanan veri eksikliği sebebiyle 39. hafta öncesinde doğumun indüksiyonu sonucu oluşan morbidite riskiyle fetal kaybın karşılaştırılması sonucu karar klinisyenin tecrübesine bırakılmıştır.

Royal College of Obstetrics and Gynecology (RCOG), GBİHK'lı vakalarında aktif uygulananan obstetrik takibinin kanıta dayalı tıp açısından bilimsel verilerin eksikliğini bildirmiştir. GBİHK'de aktif obstetrik yönetimi onaylamamakta, vakalarda kişiselleştirilmiş yönetim çeşidini uygun görmektedir (62).

American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG), GBİHK vakalarında aktif obstetrik protokolüne destek vermektedir (63). 1986-2011 yılları arasındaki çalışmasında Henderson, 16 makaleyi içeren derlemede, GBİHK'ı için aktif obstetrik yönetimine destek veren kanıtların yeterli olmadığını belirtmiştir. Bu protokolün yerine kişiselleştirilmiş yönetim seçeneğininin seçilmesi gerektiğini belirtmiştir (62). Çalışanlar tarafından tedavi-takip seçenekleri hastaya sunulup avantaj ve riskler detaylıca anlatılmalıdır.

### **2.5.3. Farmakolojik Tedavi**

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestazda medikal tedavi amacı, annede semptomları düzeltme ve ani intrauterin bebek kaybı veya fetal distressi engellemektir. UDKA (500 mg, günde 2 kez veya 15 mg/kg /gün) GBİHK'de kullanılmakta olan en etkili ilaçtır (16-19).



Ursodeoksikolik asit, doğal hidrofilik safra asididir. Hidrofobik safra asitlerinin detoksifikasyonunu uyarmaktadır. UDKA'nın GBİHK'deki etki mekanizması, hidrofobik safra asitleriyle safra kanalı hasarlanması karşısında protektif etki göstermesi, hepatotoksik safra asitlerini dönüştürülmesi, apoptozisi, immün modülasyon ve koleretik aktiviteyi engelleyerek hücreyi koruma yönündedir (4).

Azalmış olan glisin/ taurin düzeyini düzeltir. KDKA düzeylerini arttırarak, artmış KA seviyelerini azaltır. UDKA, plasental-maternal safra asidinin geçişini düzenler ve amniyona KA ve KDKA seviyelerini azaltır. Safra asitlerinin fetusta toksik etkileri üzerine kardioprotektif etkiyi sağlar. 3. trimesterde güvenli şekilde kullanılabilir (61).

Kolestiramin, enterohepatik dolaşımını önler, safra tuzlarını bağlar ve dışkıdan atılımlarını arttırmaktadır. Kolesteraminin maternal morbidite oranını azaltmaktadır. Buna rağmen daha iyi bir fetal prognoz sağlayamadığına ve anormal biyokimyasal parametreleri etkin bir biçimde düzeltmediğine dair bilimsel veriler mevcuttur (4). Önerilen uygun doz 8-16 g/ gündür. Gebelik kategorisi C'dir. Kolesteramin, konstipasyona neden olabilir. Lipidlerin, vitamin K ve yağda eriyebilen vitaminlerin emilim bozukluğuna neden olabilir. Vitamin K'nın malabsorpsiyonu sonucu antepartum ve doğum sonrası annede kanamaya neden olabilir (59). Hemorajiye bağlı komplikasyonu azaltmak için gebeye vitamin K (10 mg/gün) verilmelidir (56).

S-Adenosil-L- metionin (SAM), fosfotidilkolin sentezinde rol oynayan metil grubu donörü ve glutatyonun başlıca prekürsörüdür. SAM, yalnızca hepatositlerin plazmasının membranında kompozisyon ve akışkanlığı sağlamaktadır. Metilasyon sonrasında hormon metabolitlerinin bilyer salınımını arttırmaktadır. Gebelik kategorisi C'dir. Önerilen doz; 1000 mg/ gün'dür (57). GBİHK vakalarının yalnızca %50' sinde fenobarbital kullanımının kaşıntı miktarını azalttığı, etkinliği laboratuvar parametreleri açısından yetersiz olduğu izlenmiştir (64).

Safra asitlerini ve bilirubini azaltmada yüksek doz deksametazonun (12 mg/gün) kaşıntı üzerine ise etkisinin olmadığı belirtilmiştir (65). Hidroksizin, klorfeniramin, prometazin gibi antihistaminikler bilhassa geceleyin kaşıntı şikayeti olan vakalarda yatıştırıcı etkisiyle kaşıntıları azaltmak için kullanılabilir. Gebelik

kategorisi C'dir (58). %1 mentollu krem, kaşıntı üzerine hafifletici yönde etki gösterebilmektedir (66). Rifampin, bazı çalışmalarda vakaların %77'sinin kaşıntısını azalttığını belirtmiştir (67). Tedaviye cevapsız az miktardaki ağır kolestaz vakasında plazmaferezin, olumlu etki gösterebileceğine yönelik bilgiler gösterilmiştir (68).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetri servisine Ocak 2011 -Aralık 2015 arası başvuru yapan ve gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz (GBİHK ) tanılı 48 gebe incelendi. Hasta dosyaları ve hastane arşivlerimiz incelenerek bilgilere ulaşıldı.

Hastalar; yaşı, gravida, paritesi, yenidoğan APGAR skorları, yaşayan çocuk sayısı, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olup olmadığı, gestasyonel haftaları, doğum şekli, doğum ağırlığı, KC fonksiyon testleri, tam kan sayımları, idrar tetkikleri ve biyokimyasal parametreleri yönünden incelendi. Hastalar KC ve safra yolları patolojisi ekartasyonu açısından tüm batın USG ile incelendi. Dermatit, alerjik hastalıklar, kronik KC hastalıkları, safra yolları tıkanıklığına yol açacak hastalıklar (kolelitiazis-koledokolitiazis), hipo-hipertiroidi, KC fonksiyonlarını etkileyecek preeklampsi, HELLP, eklampsi, gebeliğe bağlı akut KC yağlanması olan vakalar çalışma dışına alındı. Fetus akciğer gelişimi için 28 ile 34. gebelik haftasındaki 12 (%54.5) gebeye betametazon 12 mg 2x2 uygulandı.

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 (SPSS, Inc.,Chicago, IL, ABD), Epi info ile Excel programlarıyla incelendi. Nümerik veriler Kolmogrov- Smirnov testiyle dağılımına bakıldı. Normal dağılım olmadığında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçları % 95 güven aralığındaki ve  $p < 0.05$  olduğu durumlarda istatistike göre anlamlı kabul edildi. Bu çalışmaya başlanmadan önce Dicle Üniversitesi'nin Etik Kurulu'ndan onay alındı.

#### 4. BULGULAR

Gebeliğin intrahepatik kolestazi tanısıyla kliniğimize yatırışı yapılan 48 gebe çalışmamızda incelendi. Ocak 2011 -Aralık 2015 arası doğumu gerçekleştirilen 11059 olgu arasında 48 olgu GBİHK tanısı aldı. GBİHK insidansı %0,043 idi.

Olguların yaşı, gravida, pariteleri sırasıyla  $27.6\pm 6.5$  (16-42),  $3.08 \pm 2.17$ ,  $1.65\pm 2.06$  idi. Hastanemize kabuldeki ortalama gebelik haftaları  $35.81\pm 2.72$ , doğumdaki ortalama gebelik haftaları  $36.1\pm 3.1$  olarak saptandı. %6.25 (n=3) olguda çoğul gebelik (ikiz gebelik) mevcuttu. Postpartum hastanede yatış süresi  $2.17\pm 1.31$  gün idi.

Olguların %31,25 'i (n=15) primipar, %68,75 'i (n=33) multipardı. Hastalara ait demografik bilgiler ile neonatal sonuçlar Tablo 9 ve 10' da verildi.

**Tablo 9.** Hastalara ait demografik özellikler

	<b>Ortalama± SD</b>	<b>(Minimum- Maximum)</b>
Yaş ( yıl)	$27.67\pm 6.53$	(16-42)
Gravida	$3.08 \pm 2.17$	(1-10)
Parite	$1.65\pm 2.06$	(0-9)
Postpartum yatış süresi	$2.17\pm 1.31$	(1-6)

SD: Standart Deviasyon,

Yenidoğanların %76.5'i erkek (n=39), %23.5'i (n=12) kız idi (Tablo 2). Çalışmamızda anlamlı derecede erkek cinsiyette yenidoğan yüksekliği izlendi. Postnatal sonuçlara bakıldığında; 1. ve 5. dakika APGAR ları sırasıyla  $5.88\pm 1.89$  (0-9),  $8.19\pm 1.73$  (0-10) idi (Tablo 10). 27 fetusun (%56.25) 1.dakika APGAR skorlarının 7'nin altında bulundu. 4 fetusta (%8) 5.dakika APGAR skorlarının 7'nin üstünde görüldü. Neonatal ölüm izlenmedi. Yirmi üç yenidoğanın 37 haftanın altında olduğu izlendi. Ortalama doğum ağırlıkları  $2805\pm 612.6$  (720-3850) idi. Hastaların %48'sinin (n=23) 37. gebelik haftasından önce preterm doğum yaptığı izlendi. Hastaların %56,25'inin (n=27) doğumu sezaryenle gerçekleştirildi.

Yeni doğan yoğun bakıma yatış oranı %10,6 (n=5) idi. En yüksek prematüriteye bağlı olduğu (%80) gözlemlendi. Yenidoğan yoğun bakımımıza yatırılan bebeklerden biri dışında hepsi taburcu edildi. Bir yenidoğanı postnatal 80. günde sepsis sebebiyle ex oldu.

**Tablo 10.** Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz tanısıyla izlenen olguların neonatal sonuçları

	<b>Ortalama± SD</b>	<b>Minimum- Maksimum</b>
Doğumda gebelik haftaları (hft)	35.8±2.73	25-40
Doğum Ağırlığı (gram)	2805±612.6	720-3850
APGAR Skorları 1. dakika	5.88±1.89	0-9
APGAR Skorları 5. dakika	8.19±1.73	0-10

SD: Standart Deviasyon

Yenidoğan bebeklerde doğum ağırlığı  $\geq 3000$  olan hasta oranı %41.7 (n=20). Hastaların %91,6'sinde (n=44) hastaneye yatış esnasında kaşıntı şikayeti mevcut idi. Şikayetler postpartum 2- 3 hafta içinde geriledi. Hastalarımızın tamamına tüm batın USG bakıldı. Hastalarda KC ve safra kanalları USG incelemeleri %83.3 hastanın normal izlendi. USG de hastalarımızın 3'ünde safra taşı (asemptomatik), 3 hastada asemptomatik grade 2 steatoz, 2 hastada intrahepatik safra yolları minimal dilate ve safra çamurları izlendi. Bir hastanın geçirilmiş kolesistektomi hikayesi mevcuttu. Hastalarımıza UDKA kullanımımız %41.7 (20) idi.

Gebelerden %16.6'sına preterm infantlara RDS önlemi amacıyla kortikosteroid verildi. Hastaların %17'sinde erken membran rüptürü tanısı mevcuttu. 6 hastada USG de oligohidroamnioz mevcuttu. Tam idrar tahlilinde proteinüri %33.3 (n=16) hastada mevcuttu.

**Tablo 11.** Kliniğimizde doğum yapan GBiKH'lı gebelerin istatistiksel oranları

		<b>Sayı</b>	<b>Oran</b>
Ursofalk kullanımı	Var	20	41,7
	Yok	28	58,3
Yeni doğan yoğun bakım ihtiyacı	Var	5	10
	Yok	45	90
Doğum ağırlığı	≥ 3000	20	41,7
	< 3000	28	58,3
Doğum şekli	Sezaryen	27	56,2
	Normal doğum	21	43,8
Kaşıntı şikayeti	Var	44	91,7
	Yok	4	8,3
Proteinüri	Var	16	33,3
	Yok	32	66,7
Oligohidroamnioz	Var	6	12,5
	Yok	42	87,5
Erken membran rüptürü	Var	7	14,6
	Yok	41	85,4

Hastaların hastaneye başvuru ALT ve AST düzeyleri sırasıyla ortalama  $227.52 \pm 290.86$  (10-1514) IU/L,  $179.98 \pm 200.89$  (15-911) IU/L idi. Bu hastaların başvuru esnasındaki diğer laboratuvar biyokimya değerleri tablo 12'de verilmiştir.

**Tablo 12.** GBiKH'lı gebelerin prepartum laboratuvar istatistiksel oranları

	<b>ALT</b>	<b>AST</b>	<b>LDH</b>	<b>ALP</b>	<b>GGT</b>	<b>T.BİL</b>
Mean	227,52	179,98	380,38	265,27	34,39	1,4450
SD	290,869	200,899	188,448	101,773	37,116	1,37914
Minimum	10	15	189	84	4	0,30
Maximum	1514	911	874	513	223	6,70

SD: Standart Deviasyon

Hastaların doğum sonrası ALT ve AST düzeyleri sırasıyla ortalama  $104,91 \pm 88,782$  (11-419) IU/L,  $70,79 \pm 44,66$  (13-204) IU/L idi. Diğer postpartum biyokimya değerleri tablo 13'te verilmiştir.

**Tablo 13.** GBiKH'lı gebelerin postpartum laboratuvar istatistiksel oranları

	<b>ALT</b>	<b>AST</b>	<b>LDH</b>	<b>ALP</b>	<b>GGT</b>	<b>T.BİL</b>
Mean	104,91	70,79	313,20	215,95	33,50	1,2165
SD	88,782	44,669	116,819	77,663	42,492	1,30655
Minimum	11	13	155	101	5	0,20
Maximum	419	204	762	384	189	5,80

SD: Standart Deviasyon

Ursodeoksikolik asit kullanan hastalarda prematüre yenidoğan oranı % 55 (n=11), UDKA (-) grupta ise % 43'tür. Yenidoğanlarda izlenen diğer morbiditeler tablo 14'te detaylıca verilmiştir. Kliniğimize başvuran UDKA (-) gruptaki hastalardan biri intrauterin mort fetüs tanısıyla başvurmuştu. Yenidoğanlarda görülen komplikasyonlar ve yeniğan yoğun bakım ihtiyacı açısından UDKA kullanımı ile ilgili anlamlı fark izlenmemiştir ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 14.** Yenidoğanlarda izlenen komplikasyonlar

<b>Komplikasyonlar</b>				
	<b>UDKA (+) (n:20)</b>	<b>UDKA(-) (n:28)</b>	<b>TOPLAM (n:480)</b>	<b>P</b>
Premature doğan bebek	11	12	23	$p > 0.05$
Geçici solunum desteği	3	2	5	$p > 0.05$
İndirek hiperbilirubinemi	3	2	5	$p > 0.05$
YGDT	3	2	5	$p > 0.05$
PDA	2	1	3	$p > 0.05$
İdrar yolu enfeksiyonu	1	0	1	$p > 0.05$
intrauterin ex	-	1	1	$p > 0.05$

YGDT: Yenidoğanın geçici taşipnesi, PDA: Patent ductus arteriosus

Hastaların UDKA kullanımına göre yenidoğan infantların demografik bulguları; UDKA (+) gruptaki yenidoğanların kız bebek oranı %20 (4) , erkek %80 (16) idi. UDKA (+) gruptaki yenidoğanların gestasyonel haftaları  $33.67 \pm 1.33$  (31-35) , UDKA (-) grupta ise  $36.0 \pm 1.15$  (34-38) idi.

Doğum ağırlıkları açısından UDKA (+) grupta ortalama doğum ağırlığı  $2483.3 \pm 353.1$  (1900-3120) iken, UDKA (-) grupta  $2616.6 \pm 116.6$  (2400-2800) bulunmuştu. UDKA kullanımına göre yenidoğan infantların diğer demografik verileri tablo 15’te verilmiştir. Yenidoğan infantların demografik bulguları ve APGAR’ları UDKA kullanımıyla ilgili anlamlı fark izlenmedi ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 15.** Ursodeoksikolikisit tedavisine göre yenidoğan infantların demografik bulguları

	UDKA (+)	UDKA (-)	P
Cinsiyet (Kız/ erkek)	4/16	8/23	$p > 0.05$
Gestasyon yaşı (hafta)	$33.67 \pm 1.33$ (31-35)	$36.0 \pm 1.15$ (34-38)	$p > 0.05$
Doğum ağırlığı (gr)	$2483.3 \pm 353.1$ (1900-3120)	$2616.6 \pm 116.6$ (2400-2800)	$p > 0.05$
APGAR skorları 1. dk	$5.3 \pm 1.4$ (3-8)	$5.3 \pm 1.4$ (3-8)	$p > 0.05$
APGAR skorları 5. dk	$8.3 \pm 0.8$ (7-10)	$7.67 \pm 1.2$ (6-10)	$p > 0.05$

Kliniğimizde GBiKH’lı gebelerde UDKA kullanımı (+) olan hastalarda yaş  $27.3 \pm 2.4$  (24-32), UDKA (-) grupta ise  $30.67 \pm 3.8$  (23-35) bulundu. UDKA (+) hastalarda klinikte yatış süresi  $3.67 \pm 0.88$  (2-5) gün, UDKA (-) grupta ise  $3 \pm 0.57$  (2-4) idi. Diğer klinik bulgular tablo 16’da verilmiştir.



**Tablo 16.** Ursodeoksikolikisit tedavisi alan/almayan GBiKH'lı gebelerin demografik ve klinik bulguları.

	<b>UDKA (+)</b>	<b>UDKA (-)</b>	<b>P</b>
Yaş (yıl)	27.3±2.4 (24-32)	30.67±3.8 (23-35)	p> 0.05
Postpartum yatış süresi	3.67±0.88 (2-5)	3±0.57 (2-4)	p> 0.05
Hastaneye başvuru sistolik basıncı	106.6±3.33 (110-120)	116.6±3.33 (110-120)	p> 0.05
Hastaneye başvuru diastolik basıncı	73.33±6.66 (60-80)	70±5.7 (60-80)	p> 0.05

Kliniğimizde GBiKH'lı gebelerde UDKA kullanımı (+) olan hastalardan % 95 inde kaşıntı şikayeti hastaneye başvuru anında mevcuttu (Tablo 17). Bu oran UDKA (-) grupta % 89.2 olarak bulundu. Kaşıntı şikayeti olanların % 43.2 lik kısmı UDKA (+) grubun içindeydi.

Erken membran rüptürü olan hastalar arasında UDKA (+) oranı % 28.6 (n=2) idi. Bakılan USG de tespit edilen oligohidroamnioz oranı UDKA (+) grupta %66.7 (n=4) iken, UDKA (-) grupta %33.3 (n=2) olarak bulundu. Tam idrar tahlilinde proteinüri UDKA (+) ve UDKA (-) grupta % 50 (n=7) - % 50 (n=7) idi.

**Tablo 17.** Ursodeoksikolikasit tedavisine göre hastaların klinik bulguları.

			Grup		P
			UDKA (+)	UDKA (-)	
Kaşıntı	Kaşıntı (+)	Sayı %	19 43,2%	25 56,8%	p>0.05
	Kaşıntı (-)	Sayı %	1 25,0%	3 75,0%	p>0.05
Erken membran rüptürü (EMR)	EMR (+)	Sayı %	2 28,6%	5 71,4%	p>0.05
	EMR (-)	Sayı %	18 43,9%	23 56,1%	p>0.05
Amniyon sıvı indeksi (AFİ)	Oligohidroamnioz (+)	Sayı %	4 66,7%	2 33,3%	p>0.05
	Oligohidroamnioz (-)	Sayı %	16 38,1%	26 61,9%	p>0.05
Proteinüri	Proteinüri (+)	Sayı %	7 50,0%	7 50,0%	p>0.05
	Proteinüri (-)	Sayı %	13 38,2%	21 61,8%	p>0.05

Sezaryen olanlar arasında UDKA (+) grup %51.9 idi. UDKA kullanımına göre diğer klinik veriler tablo 18’de verilmiştir.

**Tablo 18.** Ursodeoksikolikasit tedavisine göre hastaların yenidoğan bulguları.

			Grup		
			UDKA (+)	UDKA (-)	P
Doğum şekli	CIS	Sayı % 14 51,9%	13 48,1%	p>0.05	
	Normal doğum	Sayı % 6 28,6%	15 71,4%	p>0.05	
Doğum ağırlığı	3000≤	Sayı % 9 45,0%	11 55,0%	p>0.05	
	3000>	Sayı % 11 39,3%	17 60,7%	p>0.05	
Yeni doğan yoğun bakım ihtiyacı	Var	Sayı % 3 60,0%	2 40,0%	p>0.05	
	Yok	Sayı % 19 42,2%	26 57,8%	p>0.05	
1. DK APGAR	7≤	Sayı % 9 42,9%	12 57,1%	p>0.05	
	7>	Sayı % 11 40,7%	16 59,3%	p>0.05	
5. DK APGAR	7≤	Sayı % 19 43,2%	25 56,8%	p>0.05	
	7>	Sayı % 1 25,0%	3 75,0%	p>0.05	

Hastaların UDKA tedavisine göre prepartum laboratuvar bulguları; UDKA (+) grupta olanlarda ALT, AST, LDH değerleri sırasıyla 145.95±111.802 (13-429) IU/L, 135.7±120.29 (21-463) IU/L, 355.28±157.438 (189-818) IU/L idi. Diğer prepartum laboratuvar parametre seviyeleri tablo 19 ve 20’de verilmiştir. Hastalarımızda UDKA kullanan kesimde anlamlı olarak ALT düşüklüğü ve kreatinin yüksekliği izlendi (p<0.05).

**Tablo 19.** Ursodeoksikolikasit tedavisine göre hastaların prepartum laboratuvar bulguları 1

	UDKA (+)	UDKA (-)	P
ALT	145.95±111.802 (13-429)	285.79±360.59 (10-1514)	p<0.05
AST	135.7±120.29 (21-463)	211.61±239.96 (15-911)	p>0.05
LDH	355.28±157.438 (189-818)	397.11±207.762 (191-874)	p>0.05
ALP	295.78±107.724 (120-513)	241.4±92.2 (84-491)	p>0.05
GGT	6.75±17.088 (10-78)	40.75±47.343 (4-223)	p>0.05
INR	0.99±0.24 (0.8-1.67)	1.049±0.23 (0.86-.78)	p>0.05
T.BİL.	1.29±1.21 (0.3-4.38)	1.53±1.48 (0.3-6.7)	p>0.05 p>0.05

**Tablo 20.** Ursodeoksikolikasit tedavisine göre hastaların prepartum laboratuvar bulguları 2

	<b>UDKA (+)</b>	<b>UDKA (-)</b>	<b>P</b>
ÜRE	18.5±4.989 (10-26)	17.41±6.61 (4-33)	p > 0.05
KRE	0.65±0.13 (0.47-1.14)	0.58±0.9 (0.4-0.9)	p < 0.05
HCT	37.83±5.49 (29-48)	35.9±3.59 (28-42)	p > 0.05
HGB	12.15±1.87 (9.73-16)	11.97±1.25 (9.12-13.86)	p > 0.05
MCV	85.2±4.67 (71-92)	84.39±6.8 (73-95)	p > 0.05
WBC	10.16±3.51 (4.91-16)	10.79±2.85 (3.85-17.05)	p > 0.05
PLT	260.53±79.273 (153-529)	233.5±66.8 (50-339)	p > 0.05
MPV	10.06±2.29 (7.56- 16.90)	9.43±2.26 (5.69-15.12)	p > 0.05

Hastaların UDKA tedavisine göre postpartum laboratuvar bulguları; UDKA (+) grupta olanlarda ALT, AST, LDH değerleri sırasıyla 75.9±50 (11-173) IU/L, 64.3±31.9 (13-112) IU/L, 324.2±148.8 (194-762) IU/L idi. UDKA (-) grupta ise ALT, AST, LDH değerleri sırasıyla 126.3±105 (26-419) IU/L, 75.6± 52.5 (25-204) IU/L, 306±94 (155-441) IU/L idi (Tablo 21). Diğer postpartum laboratuvar parametre seviyeleri tablo 21’de verilmiştir. UDKA (+) grupta platelet seviyesi anlamlı olarak yüksek gözlendi (p< 0.05).

**Tablo 21.** Ursodeoksikolikasit tedavisine göre hastaların postpartum laboratuvar bulguları.

	<b>UDKA (+)</b>	<b>UDKA (-)</b>	<b>P</b>
ALT	75.9±50 (11-173)	126.3±105 (26-419)	p>0.05
AST	64.3±31.9 (13-112)	75.6± 52.5 (25-204)	p>0.05
LDH	324.2±148.8 (194-762)	306±94 (155-441)	p>0.05
ALP	230.36±96.76 (101-384)	200±49.7 (128-299)	p>0.05
GGT	19.8±8.5 (10-33)	45.2±55.6 (5-189)	p>0.05
T.BİL	1.06±0.88 (0.2- 1.84)	1.26±1.44 (0.28-5.8)	p>0.05
PLT	279.75±100.35 (141-540)	218±69.14 (100-361)	p<0.05

## 5. TARTIŞMA

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestazı gebelikle ilişkili sık görülen KC hastalıklarından biridir. GBİHK gebeliğin ikinci yarısından doğuma kadar olan süreçte oluşabilir. Yaygın kaşıntı, anormal KC biyokimyası ile karakterizedir. Patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Fetal distres, preterm doğum, intrauterin kayıp riski artmıştır. Yüksek safra asitleri ve safra asitlerine bağlı toksik metabolitlerin fetal komplikasyonlara neden olduğu düşünülmektedir (69).

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz sıklığı coğrafi ve etnik açıdan çeşitlilik göstermektedir. şili ve Bolivya'da (%6- %27) çok sık görülmesine rağmen Avrupa'da (%0.1- %1.5) ve ABD'de (%0.7) daha az gözlenir (70). Latin toplumundaki insidansı % 5.6 gözlenmektedir (71). İklım hastalığın duyarlılığını etkilediği için insidans coğrafi konumla değişebilmektedir.

Ülkemizde insidans % 0.86 olarak açıklanmıştır (72). İnahepatik kolestaz sebebi bilinmemekle birlikte östrojenin rol aldığı düşünülmektedir (73). Doğum sonrası semptomlar düzeler. Östrojen düzeylerinin artmış olduğu ikizlerde sıklık artar (74). Östrojenin deney ve klinikteki çalışmalarda kolestaza sebep olduğu izlenmiştir (75). Preterm eylemde progesteron kullanımı sonrası GBİHK daha çok görülmüştür. Bu nedenle kolestaz hikayesi olanda progesteron kullanımı önerilmemektedir (13).

Hepatit C taşıyıcılığı olan hastalarda GBİHK insidansı daha yüksektir (76). Vakalarımızın hiçbirinde hepatit C taşıyıcılığı izlenmedi.

Belirgin cilt lezyonu olmadan meydana gelen kaşıntı en sık yakınmadır. Olguların % 20'sinde orta derecede sarılık izlenir (77). Kliniğimizde olguların %91.7'sinin kaşıntı şikayeti mevcuttu. Bu oranın literatür verileriyle uyumlu olduğu görülmektedir. Obstetrik kolestaz nadiren 25. gebelik haftasından önce görülür, olguların yaklaşık % 80'ninde bulgu ve semptomlar 30. gebelik haftasından sonra ortaya çıkar (77). Çalışmamızda, tanıdaki gebelik haftasını literatürle uyumlu olarak  $35.81 \pm 2.72$  hafta olarak bulduk. Olguların % 6.25'inde çoğul gebelik mevcuttu.

Artmış serum TSA düzeyleri sürfaktan üretimi ve fetal akciğer gelişimine olumsuz yönde etki eder. Bu nedenle TSA fetal sonucu saptamada önem teşkil eder (78-79). Artmış serum TSA düzeyleriyle fetus komplikasyonları arasında bağlantı

saptanmıştır. TSA'nın düzeyi 40 µmol/L altındayken gebelik kolestazı sonucu fetal komplikasyon çok nadir gözlenmektedir (60).

Plasenta TSA'nın endojen toksik etkisine karşı fetusu korur (80). Anne kanında yüksek TSA düzeyleri transplasental geçişi artırır. Koryonik damarlarda vazokonstriksiyona sebep olur. Plasental hormonların transplasental geçişini artırır (81). Yüksek TSA plasental klirenste ciddi bozukluklara neden olur. Fetus ve yenidoğandaki bileşiklerin (safra asitleri) toplanması ile toksik etki meydana gelebilir (37).

Serumdaki safra asitlerinde artış ilk ve tek laboratuvar bulgusu olabilmektedir (82). Serumdaki KA seviyesindeki artışın, KDKA ya oranla daha fazla olduğu izlenmiştir (83). Serumdaki transaminazların 1000 U/ L düzeylerine kadar artabildiği gözlenmektedir (13). Total bilirubin ile direkt bilirubin seviyelerinde artışla birlikte serumdaki 5' nükleotidaz ve ALP diğer yükselme gösteren laboratuvar parametreleridir. Serumdaki GGT seviyeleriye başka kolestatik hastalıkların tersine GBİHK'da çoğunlukla normal seyrederek ya da çok az miktarda artar (84-85).

Çalışmamızda fetal komplikasyon riski artışı ile ilişkili istatistiksel olarak anlamlı hiçbir klinik veya biyokimyasal belirteç bulunmamaktadır. Laboratuvar şartları sebebiyle vakalarımızın serumdaki safra asitleri çalışılmadı. Fakat transaminaz seviyelerinde 4- 6 kat bir yükselme gözlemlendi. Serumdaki ALT ve AST düzeyleri sırasıyla 227.52±290.86 (10-1514) IU/L, 179.98 ± 200.89 (15-911) IU/L idi. Total bilirubin seviyesiye 1.44± 1.38 mg/dL olarak gözlemlendi. Hastaların tamamında postpartum 2-3 hafta içinde serum aminotransferazlarında düzelme izlenmiştir.

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz olgularında uzun dönem maternal prognozu olumludur. Fakat gebelikte morbiditesi farklılık gösterebilir. Geceleyin artan kaşıntı sebebiyle şiddetli yorgunluk gözlenebilir. Kolestazda, yağda çözünebilen vitaminlerin emilinde bozulma izlenebilir (76). GBİHK vakalarında doğum sonrası kanama oranında artış görülmüştür (33). Ancak bizim olgularımızda postpartum kanama kaydedilmedi. Vakalarımızda kolestaz sonucu maternal komplikasyon izlenmedi. GBİHK ilerleyen gebelikte rekürrens oranı % 60-70 civarındadır (84-85). Buna rağmen daha önceki bir gebelikte maternal öykü olması fetal komplikasyon riskini % 80 azalttığı gözlenmiştir (84-85). Bu durumu hasta ve



obstetrisyende GBİHK farkındalığı sonucu fetal monitörizasyonun artması ve doğum öncesi obstetrik tedavinin daha erken başlamasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Preterm doğumun etiyolojisi henüz netleşmemiştir. Ancak yükselen safra asitleriyle beraber oksitosinin biyoaktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir (86). Bir çalışmada ise kolik asitin oksitosin reseptör ekspresyonunu arttırdığı öne sürülmektedir (87).

Son dönemlerde fetal ölümün önlenmesi için 37. haftada doğumun indüklenmesi nedeniyle iyatrojenik preterm vakalarında artış bildirilmektedir (88). Kliniğimizde olguların doğumdaki gestasyonel haftaları  $36.1 \pm 3.1$  idi. Sezaryen oranımız %56.2 olarak izlendi. Çalışmamızdaki sezaryen yüksekliğini, hastalarımızdaki intrauterin ex fetüs korkusu sonucu oluşan anksiyeteye bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Respiratuar distres sendromu (RDS) GBİHK'ın bir sonucu olarak da ortaya çıkabilmektedir. Yapılan çalışmalarda RDS'li bebeklerde bronkoalveolar sıvıda yüksek safra asit düzeyleri saptanmıştır (78-89). GBİHK ve kontrol grubundaki RDS oranını sırayla %28.6 ve %14.1 olarak belirtmiştir. Sürfaktan tedavisi oranını sırayla %24.6 ve %12.2 olarak bulmuştur. GBİHK'lı gebelerin bebeklerinde iki kat fazla izlenen RDS'nin sadece preterm gebeliğe sekonder olmadığını düşündürmektedir.

Zecca ve ark. GBİHK'lı annelerin bebeklerindeki RDS oranını kontrol grubuna göre hemen hemen iki kat daha yükselmiş izlendiğini ve GBİHK ile birlikte gebelik haftasının RDS'de en önemli risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (89). Preterm doğum, fetal distres, amnion mayinin mekonyumla boyanması sıvı ve perinatal mortalite riski GBİHK vakalarında yükselmektedir (34-90).

Rioseco ve ark.'nın retrospektif yaptıkları çalışmada perinatal mortalite oranını 110/1000 gibi yüksek bir oranda bildirmiştir (91). Amniotik sıvının mekoyum ile boyanması % 27, patolojik fetal kalp atım hızı traseleri % 14, preterm doğum % 36, prematürite % 33 ve daha düşük oranlarda ölü doğum ve intrapartum asfiksi % 22 olarak raporlanmıştır (91).

Başka bir çalışmada preterm doğum oranlarını %44, fetal mortaliteyi ise %11-20 olarak göstermiştir (90).

Laatikainen ve ark. GBİHK'ın hastalarda %60 ve üzeri preterm doğuma, %33 ve üzeri fetal distrese ve %2 oranında da intrauterin ölümlere neden olduğunu

bildirmişlerdir (37). Bizim çalışmamızda prematüre doğum oranı %47.9 olarak bulundu.

Kliniğimizde perinatal mortalite veya asfiktik doğum izlenmedi. Sadece bir vakamızda intrauterin ex mevcuttu (%1.96, 1/51). Hiçbir bebeğe sürfaktan tedavisi verilmedi. Beş yenidoğana (%10.4) geçici solumun desteği sağlandı. Yenidoğanlarda indirekt hiperbilirubinemi %10.4 (n=5), YDGT %10.4 (n=5), PDA %6.2 (n=3) ve idrar yolu enfeksiyonu %2.1 (n=1) olarak izlendi. Çalışmamızda fetal distress sebebiyle doğum oranımız %18.5 (n=5) olarak izlendi. Bu oranlar literatür bilgisiyle örtüşmektedir.

Normal term gebelerde mekonyumla boyanmış amnion oranı %15'tir. Prospektif olarak yapılan bir çalışmada maternal serum safra asit düzeyleri 40 µmol/L'den fazla olan hastaların %44'ünde ancak hafif GBİHK olanların ise %22'sinde mekonyum pasajı olduğu tespit edilmiştir (60). Mekonyum pasajının fazla olmasının nedeni net olarak açıklanamamıştır. Ancak serum safra asit düzeylerindeki artışın intestinal motiliteyi arttırdığı ve mekonyum pasajına neden olduğu öne sürülmektedir.

Bir çalışmada kuzu fetüslere yapılan kolik asit transfüzyonu sonrası mekonyum pasajının arttığı gösterilmiştir (92). Amniyotik sıvıda mekonyum izlenme oranı % 8.3 (n=4) idi. Buna rağmen kliniğimizde mekonyum aspirasyonu sendromu gözlenmedi. Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı tüm vakaların %10.6 (n=5)'inde gözlemlendi.

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestazda, fetal mortalite ve morbiditenin etyolojisi net açıklanamamıştır. Fakat bunu serumdaki safra asitlerinin toksik etkisi sonucu olduğunu belirten bir çalışma da mevcuttur (93). Trofoblastlardaki değişikliklerin ve villöz ödemin intervillöz alanda kan akımını düşürerek plasentanın fonksiyonunu bozduğu düşünülmüştür (94).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda da, GBİHK'ın aslında direk olarak fetal mortaliteye etkisi olmadığı ancak gestasyonel diyabet ya da preeklampsi riskinde artış göstererek dolaylı bir etki yaptığını dikkat çekmektedir (95).

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestazın; hepatobiliyer kanser, immün aracı hastalık ve kardiyovasküler hastalık gibi gelişmelerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. İsveç'te bir araştırmada 11388 doğum yapmış kolestazlı

hastalarla, doğum yaptığında kolestaz olmayan 113893 hastayı karşılaştırmıştır. Çalışmada GBİHK 'lı olgularda KC veya safra yolu kanseri, diabetes mellitus, tiroid hastalıkları, Crohn hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar ve preeklampsi riskinde artış gözlenmiştir (96).

Artunç ve ark.'ın yaptığı çalışmada dikkat çeken bir nokta kolestazlı olgularda gestasyonel diyabet birlikteliği olmuştur. Olguların %25'inde gestasyonel diyabet eşlik etmekteydi (97). Bizim çalışmamızda gestasyonel diyabet birlikteliğini %12.5 (n=6) olarak saptadık. Olgularımızda preeklampsi birlikteliği ile ilgili bir bulgu saptamadık.

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz tedavisinde hedef fetal-maternal sonuçlarının iyileştirmesine dönüktür. Gebe semptomlarını düzeltilmeye dönük tedavi verilse de hedef serumdaki safra asitlerini düşürmektir. Benzodiazepinler, antihistaminikler, fenobarbital, epomediol, kolestiramin, dekzametazon gibi çok sayıda ilaç denenmiştir. Fakat olumlu geri dönüş elde edilememiştir (8). Geleceğe dair umut vaad edici tedavi UDKA görülmektedir. UDKA KC'e etki ile birlikte bozulmuş plasental-maternal safra asidi transportuna da düzenleyici yönde etki etmektedir (34).

Ursodeoksikolikasit olumlu maternal-fetal etkisi ile perinatal morbiditeyi azaltarak erken doğum riskini azaltır (98-99). Ambros-Rudolph ve ark. UDKA verilen GBİHK'lı gebelerin sonuçlarını araştırmışlar. 13 GBİHK'lı vakanın 10 tanesine UDKA tedavisi vermişlerdir (100). Çalışmanın sonuçlarında preterm doğum oranını tedavi alan grupta 3/10 (%30), tedavi almayan grupta ise 3/3 (%100) olarak belirtmiştir. Bizim çalışmamızda tedavi alan grupta preterm doğum oranı 11/20 (%55) tedavi almayan grupta ise 12/28 (%42.8) olarak izlendi.

Zapata ve arkadaşları 10 yıllık periyotta 47 GBİHK'lı hastayı izlemişler. 33 hasta 15 mg/kg/günlük UDKA ve 14 hasta plesabo alıyordu (101). Başlangıçta her iki grubun klinik ve laboratuvar parametreleri arasında fark yoktu. Serum bilirübin ve ALT değerleri UDKA alan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştı (101).

Mozella ve arkadaşları 20 GBİHK'lı hastaya 1,5-2 gr/gün gibi yüksek doz UDKA tedavisi verdiler (102). 20 hastanın 15'inde amniyotik sıvıda ve 22 yenidoğanın 20'sinde umbilikal kord serumunda konjuge safra asiti düzeyini

ölçtüler. Bunu 10 tedavisiz hastayla karşılatırdılar. UDKA tedavisi amniyotik sıvı ve umbilikal kord serumunda konjuge safra asiti düzeylerini düşürmektedir (103). Fetüs üzerine zararsız gibi gözükmektedir. 104'ten fazla gebelikte önemli yan etki bildirilmemiştir. UDKA serum safra asit düzeylerini düşürür. Fakat bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir (103-104). Çalışmamızdaki GBİHK tanılı UDKA tedavisi alan ve almayan gruplardaki yenidoğan sonuçları açısından istatistik olarak anlamlı fark izlenmedi.

EMR öyküsü olan grupta anlamlı olarak WBC yüksekliği tespit edildi ( $p<0.05$ ). Bu durum EMR'nin kendine ait GBİHK'dan bağımsız inflamasyon sonucu oluştuğu düşünüldü. Prepartum ALT UDKA (+) grupta anlamlı olarak düşük izlendi ( $p<0.05$ ). Bu durumu literatürde olduğu gibi ilaç kullanımı sonrası ALT'nin düşmesine bağlayabiliriz. Prepartum kreatinin, postpartum platelet değerleri UDKA tedavisi alan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestazi tanılı vakaların klinik yönetimiyle ilgili değişik fikirler vardır. Bütün olgularda fetus iyilik halinin izlenmesini önermektedir. Şiddetli semptomlar olmadığı durumlarda hastalara poliklinik takibi önerilmektedir. Haftada bir kez AFİ, KCFT değerlendirilmesi, haftalık NST ile takip alınmaktadır. Olguların kliniği ile biyokimya değerinde bozukluk olduğu durumda hastanın yatışı yapılarak gınaşırı AFİ, NST, KCFT bakılıp takipler yapılmaktadır. Hastanın genel durumuna göre uygun doğum şekli planlanmaktadır. UDKA tedavisi öncesinde doğumun fetus akciğer maturasyonunun gösterilmesini takiben 36. gestasyonel haftada yapılması önerilmektedir (90-104).

Hastalığın yönetimindeki amaç, gebe semptomlarının kontrolünü sağlamak ve fetal distres, preterm eylemi ve ani fetus kaybını azaltmaktır. Tanı konur konmaz hastalara UDKA tedavisi başlanmalıdır. İdeal hasta takip yöntemi bulunmamaktadır. Bütün vakalara fetal monitorizasyon önerilmektedir. Fakat çoğu çalışmada GBİHK ile ilişkili bebek ölümünün antenatal takiple öngörülemediğini belirtmiştir. Akciğer maturasyonu sağlanır sağlanmaz doğum gerçekleştirmenin bebek ölümünü düşüreceğini açıklamıştır (40).

Günümüzde kabul edilen izlem modifiye biyofizik profili ile birlikte umbilikal arter Doppler incelemesi ve fetal büyümenin düzenli aralıklarla takip

edilmesi şeklindedir (105). Bizim çalışmamızda da olgular önerilen şekilde takip edilmiş olup intrauterin fetal kaybımız olmadı.

Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey, ölü doğum oranını düşürmek için erken (37. hafta) doğum indüksiyonuna destek veren yeteri kadar data olmadığını belirtmiştir (105). Doğum zamanı ve riskler kişisel olarak incelenmelidir. Williamson ve ark.'nın 227 vakayı içeren çalışmasında 20 intrauterin kayıp bildirmiştir. Bu kayıpların 38. gestasyonel haftada gözleendiği, yalnızca 2 kayıp 37. gestasyonel haftadan önce görülmüştür (99). Çalışmamızda perinatal mortalite izlenmedi. Bir hastamız kliniğimize 25 hafta intrauterin ex ile başvurdu.

Nonstres test ile biyofizik profil takibi çoğu klinisyence önerilmektedir. Fakat GBİHK'de hiçbir yöntem olası fetal kaybı öngörememektedir. GBİHK'lı gebelerin bebekleri gestasyonel haftaya göre ağırlıklıkları normaldir. Umbilikal doppler ölçümleri de normal aralıktadır. İntrauterin kayıpların çoğu 37. Gestasyonel hafta ve sonrasında görülür (99). Bu yüzden bu haftada doğum önerilmektedir.

## 6. SONUÇ

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz daha çok 2-3. trimesterde ortaya çıkar. Safra asitlerinde artış ve kaşıntı Şikayeti ile karakterize bir hastalıktır. UDKA medikal tedavide en etkin yöntemdir. Artmış total serum safra asitleri ile yenidoğan komplikasyonları arasında ilişki izlenmiştir. En sık görülen neonatal komplikasyon RDS'dir. Dikkatli bir Şekilde maternal ve fetal takip yapılmalıdır. KC ve safra yolları hastalıkları yks, TSA'nın artmış değerleri bu hastalık için yol gösterici olabilir. Fetal takipte umbilikal arterde Doppler velosimetri, kardiotokografi, AFI ile fetal geliŐiminin USG ile izlenmesi önem taŐır.

Kanıtı dayalı bir yaklaŐım olmasa da 37.-38. haftada intrauterin ölüm sıklığı arttığı için genel görüŐ bu haftada doğumun indüklenmesi yönündedir. Laboratuvar bulguları doğum sonrası 2-3. haftada normal seviyelerine döner. Kalıcı KC hasarı çoğu hastada gözlenmez. Fakat ilerleyen gebeliklerde ve OKS kullanımı ile birlikte KC hastalıkları tekrarlayabilir.

Gebeliğin intrahepatik kolestazı, karbonhidrat metabolizmasını bozarak gestasyonel diyabet riskinde artış göstererek fetal mortaliteye dolaylı bir etki yapıyor olabilir. Ancak bu konuda daha geniŐ çalıŐmaların incelendiği çalıŐmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Preterm eylem insidansı normale göre artış göstermektedir. Yenidoğanlarda görülebilecek komplikasyonlar dikkate alınarak yenidoğan yoğun bakım ihtiyaı göz önünde bulundurulmalıdır.

Karaciğer enzim seviyeleri artan, kaşıntı Şikayeti olan ve durumu aydınlatacak sistemik veya dermatolojik patolojinin izlenmediği hastalarda ayırıcı tanıda gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz da dŐnlmelidir. Hastalıkla ilgili bilgi hastaya detaylı bir Şekilde verilmelidir. Riskler dikkate alınarak doğum süreci ve tedavi hastaya göre düzenlenmelidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Reau N: Finding the needle in the haystack: predicting mortality in pregnancy-related liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 12: 114, 2014.
2. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:570.e1.
3. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;124(1):120-133.
4. Gabzdyl EM, Schlaeger JM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical clinical review. *J Perinat Neonatal Nurs* 2015;29(1):41-50.
5. Williamson C, Mackillop L. Diseases of the liver, biliary system, and pancreas. In: Creasy RK, Resnik R, editors. *Creasy&Resnik's Maternal-Fetal Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 1059-77.
6. Than NN, Neuberger J. Liver abnormalities in pregnancy. *Best Practice&Res Clin Gastroenterol* 2013;27:565-575.
7. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Maternl S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000;33:1012-21.
8. Beuers U, Pusch T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a heterogeneous group of pregnancy related disorders? *Hepatology* 2006;43:647-49.
9. Joshi D, James A, Quaglia A, et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 594-605.
10. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system*. 11th ed. Milan: Blackwell Science, 2002; 471-9.
11. Çolakoğlu S. Gebelik ve karaciğer. Telatar H, Şimşek H (editorler). *Gastroenteroloji*. Ankara: Medikomat Basım Yayın San., 1993; 795-803.
12. Reyes H, Gonzales M, Ribolta J, et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978; 88: 487-493.
13. Bacq Y, Sapey T, Brechol MC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. a French prospective study. *Hepatology* 1997; 26: 358-364.

14. Ahlfeld F. Berichte und Arbeiten aus der Geburtshilflich- Gynakologischen Klinik zu Giessen. 1881-1882. Leipzig: Grunow 1883.
15. Elizabeth A, Fagen MS. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis.* 1999; 3: 603-631.
16. Forker EL. The effect of estrogen on bile formation in the rat. *J Clin Invest* 1969; 48: 654-663.
17. Davis RA, Kern F, Showalter R, et al. Alterations of hepatic Na-K ATPase and bile flow by estrogen: effects on liver surface membrane lipid structure and function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 4130-4144.
18. Simon FR. The role of sex hormones and hepatic plasma membranes in the pathogenesis of cholestasis. In: Reyes HB, Leuschner U, Arias IM, eds. *Pregnancy, Sex Hormones and the Liver.* Dordrecht: Kluwer; 1996. 51-58.
19. Isoherranen N, Thummel KE: Drug metabolism and transport during pregnancy: how does drug disposition change during pregnancy and what are the mechanisms that cause such changes? *Drug Metab Dispos* 41 (2) :256, 2013
20. Sjövall J, Reyes H. Bile acid and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med* 2000; 32: 94-106.
21. Sjövall J, Sjövall K. Steroid sulphates in plasma from pregnant women with pruritus and elevated plasma bile acid levels. *Ann Clin Res* 1970; 2: 321-337.
22. Meng LJ, Reyes H, Axelson M, et al. progesterone metabolites and bile acids in serum of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology* 1997; 26: 1573-1579.
23. Meng LJ, Reyes H, Palma J, et al. Profiles of bile acids and progesterone metabolites in the urine and serum of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1997; 27: 346-357.
24. Anzivino C, Odoardi MR, Meschiari E, et al: ABCB4 and ABCB11 mutations in intrahepatic cholestasis of pregnancy in an Italian population. *Dig Liver Dis* 45(3): 226, 2013.



25. Davit-Spraul A, Gonzales E, Jacquemin E: NR1H4 analysis in patient with progressive familial intrahepatic cholestasis, drug-induced cholestasis or intrahepatic cholestasis of pregnancy unrelated to ATP8B1, ABCB11 and ABCB4 mutations. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 36(6): 569,2012.
26. Kauppila A, Korpela H, Makila UM, et al. Low serum selenium concentration and glutathione peroxidase activity In intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BMJ* 1987; 294: 150-152.
27. Reyes H, Baez ME, Manuel C, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol* 2000; 32: 542-549.
28. Stadman TC. Biological functions of selenium. *Nutr Rev* 1977; 35: 161-166.
29. Tribble DL, Aw TY, Jones DP. The pathophysiological significance of lipid peroxidation in oxidative cell injury. *Hepatology* 1987; 7: 377-387.
30. Krieter PA, Ziegler DM, Hill KE: Studies on the biliary efflux of GSH from rat liver due to the metabolism of aminopyrine. *Biochem Pharmacol* 1985; 34: 955-960.
31. Hernandez L, Reyes H, Ruz M, et al. effect of selenium-deficient diet on bile formation, in the rat. *Gastroenterogy* 1996; 110: 1210A.
32. Aaseth J, Alexander J, Thomassen Y, et al. Serum selenium levels in liver diseases. *Clin Biochem* 1983; 15: 281-283.
33. Shaw D, Frohlich J, WittmanN BA, et al. a prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 621-625.
34. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, et al. Fetal complications of obstetric cholestasis. *BMJ* 1976; 1: 870-872.
35. Brites d, Rodrigues CM, Cardoso M, et al. Unusual case of severe cholestasis of pregnancy with early onset, improved by ursodeoxycholic acid administration. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76: 165-168.
36. Rodrigues CM, Marin JJ, Brites D. Bile acid patterns in meconium are influenced by cholestasis of pregnancy and not altered by ursodeoxycholic acid treatment. *GUT* 1999;45: 446-452
37. Laatikainen TJ. Fetal bile acid levels in pregnancies complicated by maternal intrahepatic cholestasis. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122: 852-856.

38. Sepulveda WH, Gonzales CÍ, Cruz MA, et al. vaso Constructive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42:211-215.
39. Guerra F, Guzman S, Campos G. Evaluation of maternal and fetal blood flow indices in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1994; 59:17-21.
40. Zimmermann P, Koskinen J, Vaalamo P, Ranta T. Doppler umbilical artery velocimetry in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis. *J Perinat Med* 1991; 19:351-5.
41. Scheir P, Chambers J, Rogers A: intrahepatic cholestasis of pregnancy. Letter to editor. *BMJ* 310; 260, 1995.
42. Fisk NM, Bye WB, Storey GN. Maternal features of obstetric cholestasis: 20 years experience at King George V Hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1988;28(3):172-6.
43. Kreek MJ. Female sex steroids and cholestasis. *Semin Liver Dis.* 1987;7(1):823.
44. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:957- 60.
45. Leevy CB, Konure B, Klein KM, et al. Recurrent familial prolonged intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1997; 113: 966-972.
46. Glasinovic JC, Valdivieso V, Covarrubias C, et al. Pregnancy and gallstones. In: reyes HB, Leuschner U, Arias IM, Eds. *Pregnancy, sex hormones and the liver.* Dordrecht: Kluwer; 1996: 267-281.
47. Ylöstala P, Kirkiene P, Heikkinen J, et al. Gall bladder volume and serum bile acids intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1982; 89: 59-61.
48. Apstein MD, Carey MC. Pathogenesis of cholesterol gallstones: a parsimonious hypothesis. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 343-352.
49. Sjövall K, Sjövall J. Serum bile acid levels in pregnancy with pruritis. *Clin Chim Acta* 1966; 13: 207-211.

50. Bacq Y, Myara A, Brechot MC, et al. Serum conjugated bile acid profile during intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1995; 22: 66-70.
51. Heikkinen J. Serum bile acids in the early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 581-587.
52. Laatikainen T, Hesso A. Determination of serum bile acids by glass capillary gas-liquid chromatography. *Clin Chim Acta* 1975; 64: 63-68.
53. Laatikainen T, Ikonen E. Serum bile acids in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977; 50: 313-318.
54. Adlercreutz H, Svanborg A, Anberg A. Recurrent jaundice in pregnancy. A clinical and ultrastructural study. *Am J Med* 1967; 42: 335-340.
55. Di Padova C, Tritapepe R, Cammereri G, et al. S-adenosylmethionine antagonizes ethynylestradiol-induced bile cholesterol supersaturation in humans without modifying the estrogen metabolism. *Gastroenterology* 1982; 82: 233- 240.
56. Boregowda G, Shehata HA. Gastrointestinal and liver disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013; 27:835-853.
57. Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: A 2010 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 182-193.
58. Marschall HU, Wikström SE, Ludvigsson JF, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology* 2013;58(4):1385-1391.
59. Saleh MM, Abdo KR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature and evaluation of current evidence. *J Womens Health* 2007;16:833-841.
60. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467-474
61. Fagan EA. Disorders of liver, biliary system and pancreas. In: de Swiet M, ed. *Medical disorders in obstetric practice*. London: Blackwell Science Ltd, 2002.
62. Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, et al. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(3):189-196.

63. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol* 2013;121:908-910.
64. Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2014;31(1):1-8.
65. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005;42:1399-1405.
66. Mackillop L, Williamson C. Liver diseases in pregnancy. *Postgrad Med J* 2010;86:160-164.
67. Khurana S, Singh P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. *Liver Int* 2006;26(8):943-948.
68. Warren JE, Blaylock RC, Silver RM. Plasmapheresis for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy refractory to medical treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:2088-2089.
69. Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC, Kato CS, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an intriguing pregnancy-specific disorder. *J Soc Gynecol Investig* 2002;9:10-14.
70. Ai Y, Liu SY, Yao Q. Clinical characteristics of 1241 cases of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Zhonghua Fu Cha Ke Za Zhi* 2004;39:217-20.
71. Lee rH, Goodwin TM, Greenspoon J, Incerpi M. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J Perinatol* 2006;26:527-32. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211545>.
72. Pata O, Vardareli e, Ozcan a, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: correlation of preterm delivery with bile acids. *Turk J Gastroenterol* 2011;22: 602-5.
73. Holzbach rT, Sivak Da, braun We. Familial recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy. A genetic study providing evidence for transmission of a sexlimited, dominant trait. *Gastroenterology* 1983;85: 175-9.
74. Davidson KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Seminars in Perinatology* 1998;22:104-11..

75. Reyes H, Simon Fr. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis* 1993;13:289-301.
76. Locatelli A, Roncaglia N, Arreghini A, Bellini P, Vergani P, Ghidini A. Hepatitis C virus infection is associated with a higher incidence of cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 498-500.
77. Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastro Clin North Am* 1992;21:905-21.
78. Zecca E, Luca D, Marras M, Caruso A, Bernardini T, Romagnoli C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2006;117:1669-72.
79. Zecca E, De Luca D, Barbato G, Marras M, Tiberi E, Romagnoli C. Predicting respiratory distress syndrome in neonates from mothers with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Early Hum Dev* 2007;84:337-41.
80. Marin JJ, Macias RI, Serrano MA. The hepatobiliary-like excretory function of the placenta. A review. *Placenta* 2003;24:431-8.
81. Meng LJ, Reyes H, Palma J, Hernandez J, Ribalta J, Sjovall J. Progesterone Metabolism in Normal Human Pregnancy and in Patients with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. In: Reyes HB, Leuschner U, Arias IM (Eds). *Pregnancy sex hormones and the liver*. New York: Kluwer; 1996. p. 91-100.
82. Heikkinen J, Maentausta O, Ylostalo P, Janne O. Changes in serum bile acid concentrations during normal pregnancy, in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and in pregnant women with itching. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:240-5.
83. Brites D, Rodrigues CM, Oliveira n, Cardoso M, Graça IM. Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1998;28:91-8.
84. Ropponen a, Sund r, riikonen S, Ylikorkala O, aittomäki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a populationbased study. *Hepatology* 2006;43:723-8.
85. Hirvioja Ml, Kivinen S. Inheritance of intrahepatic cholestasis of pregnancy in one kindred. *Clin Genet* 1993;43:315-7.

86. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 577-82.
87. Israel EJ, Guzman ML, Campos GA. Maximal response to oxytocin of the myometrium from pregnant patients with intrahepatic cholestasis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 581-2.
88. Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 101-6.
89. Zecca E, De Luca D, Baroni S, Vento G, Tiberi E, Romagnoli C. Bile acid-induced lung injury in newborn infants: a bronchoalveolar lavage fluid study. *Pediatrics* 2008; 121: 146-9.
90. Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A past and present riddle. *Annals of Hepatology* 2006;5:202-5.
91. Rioseco AJ, Ivankovic, MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JJ, Germain AM: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 170 (3); 890-5, 1994.
92. Campos GA, Guerra FA, Israel EJ. Effects of cholic acid infusion in fetal lambs. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 23-6.
93. Monte MJ, Morales A, Arevalo M, et al. Reversible impairment of neonatal hepatobiliary function by maternal cholestasis. *Hepatology* 1996;23:1208-17..
94. Costaya A, Leontic E, Rosenberg H, et al. Morphological study of placental terminal villi in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Histochemical, light, and electron microscopy. *Placenta* 1980;1:361-8..
95. Marschall HU, Wikstrom SE, Ludvigsson JF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is not associated with intrauterine fetal death but with gestational diabetes and preeclampsia. *Journal of Hepatology* 2012;56:225-388.
96. 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.
97. Artunc B, Ikiz N. Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı: Olgu Serisi. *J Kartal TR* 2015;26(1):75-79.

98. Zapata R, Sandoval L, Palma J, Hernández I, Ribalta J, Reyes H, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int* 2005;25:548-54.
99. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004;111:676-81.
100. Ambros-Rudolph CM, Glatz M, Trauner M, Kerl H, Müllegger RR. The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case series From Central Europe. *Arch Dermatol* 2007;143:757-62.
101. Zapata R, Sandavol L, Palma J, et al. Urseodeoxycholic acid in the treatment intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 10 year experience on its efficiency, safety and perinatal outcome. *Gastroenterology* 2000; 118: A1008.
102. Mazella G, Nicalo R, Francesco A. Urseodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001; 33: 504-508.
103. Palma J, Reyes H, Ribolta J, et al. UDCA in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy - a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997; 27: 1022-1028.
104. Pusch T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Disease* 2007; 2: 26-31.
105. Saleh MM, Abdo KR. Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey. *BJOG* 2007;114(1):99-103.