

İntrahepatik Kolestazi 8

Burcu Okutucu¹

Figen Gözelyüz²

Eylül Akış³

Sümeysa Erdoğan⁴

Fateme Poormoarefi⁵

Mahira Saidova⁶

Özet

Gebelikte intrahepatik kolestaz (ICP), safra akışınınbozulmasıyla ortaya çıkan bir karaciğer hastalığıdır. Genellikle gebeliğin 25,30. haftalarında kaşıntı,sararma, sindirim sorunları ve yorgunluk gibi belirtilerle kendinigösterir. Östrojen ve progesteron hormonlarındaki artış,genetik faktörler, önceki gebeliklerde kolestaz öyküsü, çoklu gebelik, bazı hastalıklar ve yaş gibi etkenler riski artırabilir. Teşhis için kan testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve ultrason kullanılır. Tedavi, deoksikolik asit gibi ilaçlarla semptomları hafifletmeyi, vitamin takviyeleriyle eksiklikleri gidermeyi ve düzenli doktorkontrolüyle bebeğin sağlığını izlemeyi içerir. Şiddetlivakalardaerken doğum önerilebilir.

İNTRAHEPATİK KOLESTAZ

Tanım

Gebeliğin intrahepatik kolestazı ilk olarak 1883 yılında Ahlfeld tarafından tanımlanmıştır.Gebeliğin intrahepatik kolestazı (ICP),obstetrik kolestaz olarak da adlandırılır. Gebeliğin genellikle 3. trimesterinde görülen ciddi

- 1 Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü Lisans Öğrencisi
- 2 Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü Lisans Öğrencisi
- 3 Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü Lisans Öğrencisi
- 4 Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü Lisans Öğrencisi
- 5 Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü Lisans Öğrencisi
- 6 Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü Lisans Öğrencisi

karaciğer hastalığı olmakla birlikte doğumdan sonra kaybolan sarılık olarak da tanımlanmıştır.(1)Kanda yükselen safra asitleri en çok görülen laboratuvar bulgusudur. Artmış safra asitleri hücresel düzeyde hepatosit hasarına da yol açmakta, serumdaki ALT (Alanin aminotransferaz) ve AST (Aspartat aminotransferaz) enzim düzeylerinin de hasarlı hepatositlerden daha fazla salınım yoluyla artmasına (normal gebelik değerinin değerlerinin 2 katı ile 10 katı arasında değişebilmekte) neden olmaktadır. Burada ALT ve AST değerlerinin normal sınırlarda olması, GİK tanısını veya ciddi hastalık tanısını ekarte ettirmemektedir.(2) ICP hastalığının etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte safra asitlerinin artışını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır.

İNTRAHEPATİK KOLESTAZ ETYOLOJİSİ

Patogeneizde genetik hormonal ve çevresel faktörler sorumlu tutulmuştur (2). Hepatobilier transport mekanizmaları üzerinde yapılan son çalışmalar kolestazın nedenini anlamada yardımcı olmuştur (3,4). Hepatobilier transport, karaciğer hücreleri (hepatositler) tarafından safra asitlerinin üretimini, taşınmasını ve atılımını içeren karmaşık bir süreçtir. Bu süreçte çeşitli taşıyıcı proteinler ve enzimler rol oynar.

İntrahepatik kolestazın patogenezinde, bu taşıyıcı proteinlerin ve enzimlerin işlevinde bozulmaların olduğu düşünülmektedir(5). Taşıyıcı enzim ve proteinlere kısaca değinirsek, bunlar:

- BSEP (Bile Salt Export Pump):** Safra asitlerinin hepatositlerden safra kanallarına taşınmasında rol oynayan taşıyıcı bir proteindir. İntrahepatikKolestazlı kadınlarda BSEP ekspresyonunun azaldığı veya işlevinin bozulduğu gösterilmiştir. BSEP'in işlevindeki bu azalma, safra asitlerinin karaciğerde birikmesine ve intrahepatik kolestazın gelişimine katkıda bulunur.(5)

- MRP2 (Multidrug Resistance – Associated Protein 2):** Safra asitlerinin ve diğer organik anyonların safra kanallarına taşınmasında rol oynayan bir taşıyıcı proteindir. İntrahepatik kolestazlı kadınlarda MRP2 ekspresyonunun azaldığı ve işlevinin bozulduğu gösterilmiştir. MRP2'deki bu değişiklikler, safra asitlerinin ve diğer atık ürünlerin safraya atılımını zorlaştırarak intrahepatik kolestaza katkıda bulunur.(5)

- NTCP(Sodium- Taurocholate Cotransporting Polypeptide):** Safra asitlerinin hepatositlere alınmasında rol oynayan taşıyıcı bir proteindir. bu taşıyıcı konjuge safra asit tranportunun %80'inden sorumludur.(6,7) İntrahepstik kolestazlı kadınlarda NTCP ekspresyonunun azaldığı veya işlevinin bozulduğu gösterilmiştir.

NTCP'deki bu azalma, safra asitlerinin karaciğer hücrelerine alınmasını azaltarak intrahepatik kolestazın gelişimine katkıda bulunabilir. İntrahepatik kolestazın etyolojisini daha detaylı olarak ele alırsak ilk olarak benign nedenler ve malign nedenler olarak ikiye ayırabiliriz.

• **Benign nedenler:** Hepatit (viral, alkolik, kolestatik), primer biliyer kolanjit, vasküler hastalıklar (Budd- Chiari, veno-oklüziv hastalık vs), benign infiltratif hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz), benign postoperatif kolestaz, benign rekürren intrahepatik kolestaz, sepsis, ilaçlar, hormonlar (eritromisin, amoksisilin-klavulanat, bitkisel ürünler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, terbinafin, flukloksasilin), total paranteral nütrisyon, progresif familial intrahepatik kolestaz, kistik fibrozis, gebeliğin intrahepatik kolestazı, ıg G4 ilişkili kolanjit, primer sklerozan kolanjit.

• **Malign nedenler:** Karaciğerin malign infiltrasyonu, Paraneoplastik sendromlar olarak sıralayabiliriz (8).

1-Hormonal Faktörler

•Östrojenin Rolü

Gebeliğin intrahepatik kolestazı özellikle östrojen serum konsantrasyonunun pik yaptığı üçüncü trimesterde ve hormon seviyelerinin yüksek olduğu çoğul gebeliklerde daha sık görülür(9). Ayrıca östrojen dozu yüksek olan oral kontraseptif kullanan hastalarda da kolestaz benzeri tablo görülür(10). Buna ek olarak gebelik sırasında artan östrojen hormonunun, hepatobilier transport üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir.

Östrojenin, safra asitlerinin taşınmasında rol oynayan bazı taşıyıcı proteinlerin (örneğin, BSEP, MRP2) ekspresyonunu ve işlevini etkileyebileceği gösterilmiştir. Bu durum, safra asitlerinin karaciğerden atılımını zorlaştırarak intrahepatik kolestazın gelişimine katkıda bulunabilir. Östrojenin bu etkileri, intrahepatik kolestazın özellikle gebeliğin son dönemlerinde daha sık görülmesinin nedenlerinden biri olabilir. (5)

•Progesteronun Rolü

Progesteron metabolitlerinin de intrahepatik kolestaz patogenezinin sorumlu olduğu öne sürülmektedir. Erken gebelik döneminde doğal progesteron tedavisi alanlarda ICP riskinin arttığı gösterilmiştir (11). Buna ek olarak ICP tanısı konulan hastalarda serum ve idrarda sülfatlanmış progesteron ürünlerinin artmış olduğu tespit edilmiştir (12). Bu nedenle progesteron metabolitlerinin de tıpkı östrojen gibi ICP gelişiminden sorumlu olduğu öne sürülmektedir. Ancak bunun patogenezi net olarak açıklanamamıştır. Ürsodeoksikolik asit (UDCA) tedavisinden sonra artan

sülfatlanmış progesteron ürünlerinin azaldığı saptanmıştır (13). Kısaca progesteron, safra kanallarının tonusunu azaltarak safra akışını yavaşlatabilir. Bu durum, safra asitlerinin karaciğer hücrelerinde birikmesine yol açabilir.

2-Genetik Faktörler

İntrahepatik kolestazın genetik bir yatkınlıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Genetik faktörler, hormonal değişikliklere karşı artan duyarlılığı etkileyebilir(5).

3-Genetik mutasyonlar

ABCB4 ve ABCB11 gibi genlerdeki mutasyonlar, intrahepatik kolestaz riskini artırabilir. ABCB4 geni, safra asitlerinin karaciğer hücrelerinden atılmasında rol oynayan bir protein kodlar. Bu gendeki mutasyonlar, safra asitlerinin karaciğer hücrelerinde birikmesine ve kolestaza yol açabilir. Benzer şekilde, ABCB11 geni de safra asitlerinin karaciğerde taşınmasında rol oynar ve bu gendeki mutasyonlar kolestaz riskini artırabilir.

Bu genetik mutasyonlar, hepatobilier transportun bozulmasına ve safra asitlerinin birikmesine neden olabilir. Bu genetik yatkınlık, bazı kadınların neden intrahepatik kolestaz geliştirirken bazılarının geliştirmediğini açıklayabilir(14).

4-Aile geçmişi

Ailede intrahepatik kolestaz öyküsü olan kadınlar, bu duruma daha yatkındır. Genetik faktörler, intrahepatik kolestazın nesiller boyu aktarılmasına neden olabilir(14).

5-Çevresel Faktörler

•Selenyum; Gebelik ilerledikçe kan selenyum düzeyleri düşer ancak diyetle yeterince alınıyorsa serum düzeyleri normal seviyede tutulabilir (15). Şili ve Finlandiya’da diyetle selenyum alımı düşüktür ve bu ülkelerde yapılan araştırmalarda intrahepatik kolestaz olan kadınlarda normal olan gebelerle kıyaslandığında daha düşük serum düzeyleri gösterilmiştir (15,16).

Glutasyon peroksidaz; selenyum bağımlı bir antioksidandır. Östrojen ve safra asitleri oksidatif strese neden olur ve düşük serum selenyum düzeyleri bu nedenle ICP etiyojisinde rol oynar. Bu da hastalığın dağılımının coğrafik varyasyonunu açıklayabilir.

6-Mevsimler etkenler

Kış aylarında intrahepatik kolestazın daha sık görülme nedenini de selenyuma bağlanmıştır. Diyet ile selenyum alımı bu aylarda düşmektedir ve

intrahepatik kolestaz sıklığı artmaktadır. Hepatit C taşıyıcılığı olan hastalarda intrahepatik kolestaz insidansı daha yüksektir (17).

7-Bazı enfeksiyonlar

Bazı enfeksiyonlar (örneğin, sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü) intrahepatik kolestaza neden olabilir. Bu enfeksiyonlar genellikle bağışıklık sistemi zayıflamış kişilerde görülür. Hepatit C taşıyıcılığı olan hastalarda intrahepatik kolestaz insidansı daha yüksektir (17).

8-İlaçlar ve dış etkenler

Bazı ilaçlar ve dış etkenler, intrahepatik kolestazın gelişimine katkıda bulunabilir.

Hangi İlaçlar İntrahepatik Kolestaza Neden Olabilir?

Birçok farklı ilaç intrahepatik kolestaza neden olabilir. Ancak bazı ilaç grupları ve örnekleri diğerlerine göre daha sık olarak bu duruma yol açar.

9-Antibiyotikler

Bazı antibiyotikler, özellikle de amoksisilin-klavulanat (Augmentin gibi) ve bazı sülfonamidler intrahepatik kolestaz riskini artırabilir.

Hormonlar: Doğum kontrol hapları, hormon replasman tedavisi ve anabolik steroidler gibi hormon içeren ilaçlar intrahepatik kolestazdan neden olabilir.

Antiepileptikler: Fenitoin, karbamazepin ve valproik asit gibi bazı antiepileptik ilaçlar karaciğer üzerinde toksik etkiler göstererek kolestaza yol açabilir.

Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAID'ler): İbuprofen, naproksen ve diklofenak gibi NSAID'ler nadiren de olsa intrahepatik kolestazdan neden olabilir.

Diğer İlaçlar: Bazı antidepresanlar, antihipertansifler, kolesterol düşürücüler ve immünosupresanlar da intrahepatik kolestaz riskini artırabilir.

10-İlaç Kaynaklı İntrahepatik Kolestaz Riskini Artıran Faktörler

• **İlaç Dozu:** Yüksek dozda ilaç kullanımı intrahepatik kolestaz riskini artırabilir.

• **İlaç Kullanım Süresi:** İlacın uzun süreli kullanımı da riski artırabilir.

• **Yaş:** Yaşlılarda karaciğer fonksiyonları azalabileceği için ilaçlara bağlı kolestaz riski daha yüksek olabilir.

11- Altta Yatan Karaciğer Hastalığı: Önceden karaciğer hastalığı olan kişilerde ilaçlara bağlı kolestaz riski daha yüksek olabilir.

- Genetik Yatkınlık: Bazı genetik faktörler kişileri ilaçlara bağlı kolestazakarşı daha duyarlı hale getirebilir(5,14,18,19)

12-Oral Kontraseptiflerin İntrahepatik Kolestaz ile İlişkisi

Oral kontraseptifler, içeriklerindeki hormonlar (östrojen ve progesteron) aracılığıyla çeşitli etkilere neden olabilirler. Nadir durumlarda, bu hormonlar karaciğerdeki safra akışını etkileyebilir ve intrahepatikkolestaza yol açabilir. Bu durum genellikle doğum kontrol haplarına başladıktan sonraki ilk birkaç ay içinde ortaya çıkar.(1,18)

13-ALKOL VE BESLENME

Alkol tüketimi ve beslenme alışkanlıkları da intrahepatik kolestazıngelişimine katkıda bulunabilir.

•Alkol Tüketimi

Yüksek miktarda ve uzun süreli alkol tüketimi intrahepatik kolestazriskini arttırır. Genetik yatkınlıkta bu riski artırır. Örneğin ailede karaciğer hastalığı öyküsü olan kişilerde risk daha yüksek olabilir. Diğer karaciğer hastalıkları da risk faktörüdür. Örneğin önceden karaciğer hastalığı olan kişilerde alkolün etkisi daha yıkıcı olabilir. Ayrıca alkol tüketimi, intrahepatik kolestazın gelişimini çeşitli şekillerde katkıda bulunabilir.

Karaciğer Hasarı: Alkol, karaciğer hücrelerine doğrudan zarar vererek safra akışını engelleyebilirve kolestaza yol açabilir.

Safra Yollarının Daralması: Alkol, safra yollarının iltihaplanmasına ve daralmasına neden olarak safra akışını bozabilir.

Karaciğer Yağlanması: Alkol, karaciğerde yağ birikimine yol açarak karaciğer fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir ve kolestaz riskini artırabilir. (20)

•Yetersiz Beslenme

Yetersiz beslenme, vücudun ihtiyaç duyduğu temel besin temel besin öğelerini(vitaminler, mineraller, proteinler, karbonhidratlar ve yağlar) yeterli miktarda alamaması durumudur. Bu durum, karaciğer de dahil olmak üzere birçok organın fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir. Yetersiz beslenme, karaciğerde yağ birikimine yol açabilir. Bu durum, karaciğer yağlanması olarak adlandırılır ve intrahepatik kolestaz riskini arttırabilir. Yetersiz beslenme,karaciğer enzimlerinin (ALT,AST) yükselmesine neden olabilir. Bu durum, karaciğer hasarının bir göstergesi olabilir. Yetersiz beslenme,

karaciğerin safra üretme ve atma gibi temel fonksiyonlarını bozabilir. Bu durum, intrahepatik kolestazı açabilir. Yetersiz beslenme, karaciğer hücrelerine zarar vererek safra akışını engelleyebilir ve kolestaza yol açabilir. Yetersiz beslenme, safra yollarının iltihaplanmasına ve daralmasına neden olarak safra akışını bozabilir. Yetersiz beslenme, karaciğerde yağ birikimine yol açarak karaciğer fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir ve kolestaz riskini artırabilir.(20).

14-KARACİĞER HASTALIKLARI

Diğer karaciğer hastalıkları da intrahepatik kolestazın gelişimine katkıda bulunabilir.

Hepatit

Hepatit, karaciğerin iltihaplanmasına neden olan bir enfeksiyon hastalığıdır. Hepatit, karaciğerdeki safra akışını bozarak kolestaza yol açabilir(1).

•**Siroz:** Siroz, karaciğer hücrelerinin hasar görmesi ve yerini skar dokusunun alması sonucu ortaya çıkan kronik bir karaciğer hastalığıdır. Siroz, intrahepatik kolestazın gelişmesine neden olabilir. Skar dokusu, safra kanallarını tıkayarak safra akışını engelleyebilir(1).

Karaciğer Tümörleri; Karaciğerdeki tümörler, safra kanallarını tıkayarak intrahepatik kolestaza neden olabilir. Tümörlerin büyümesi, safra akışını bozarak kolestaza yol açabilir.(1)

15-DİĞER FAKTÖRLER

İkiz veya üçüz gebelikler, intrahepatik kolestaz riskini artırabilir. Çoğul gebeliklerde hormonal değişikliklerin belirgin olması nedeniyle intrahepatik kolestaz riski artar. İleri yaş, hormonal değişikliklere ve diğer risk faktörlerine karşı artan duyarlılık nedeniyle intrahepatik kolestaz riskini artırabilir. Önceki gebeliklerde intrahepatik kolestaz geçirmiş olmak en önemli risk faktörlerindendir. Bunun yanında; ilerimaternal yaş (>35), multiparite, yardımcı üreme tekniği ile gebe kalmak (İn vitro fertilizasyon olarak da bilinen tüp bebek yöntemiyle birden fazla bebeğe gebe kalma ihtimali arttığından, gebelik kolestazı riski de artar.), safra taşı öyküsü, ovaryan hiperstimulasyon sendromu bulunmaktadır.(21) Bir örnek daha iyi açıklayabiliriz. Aşağıda verilen klinik bulgularla intrahepatik kolestazın etyolojik faktörleri arasında gebelik, ilaç kullanımı, geçirilmiş operasyonlar ve genetik yatkınlık gibi çeşitli nedenlerin yer aldığını göstermektedir.

İntrahepatik kolestazlı Vakalarda Etiyoloji

SEBEP	VAKA SAYISI	YÜZDE
Gebelik	2	18.2
İlaç (Chlorpropamide, rifampicin)	2	18.2
Geçirilmiş operasyon	2	18.2
Travma ve operasyon	1	9.1
BRIC	1	9.1
Etyolojik faktör bulunmayan	3	27.3

Tablo:1.(23)perkütan transhepatikkolanjiografide fonksiyone koledokoduodenostomi gösterilmiştir). 3 (%27.3) vakada ise sarılığı izah edecek etyolojik faktör saptanamadı. (22)

Kliniğe gelen intrahepatik kolestazlı 11 hasta tedavi edildi.6'sı kadın, 5'i erkekti ve yaş ortalamaları 46.1 (23 ile 69 arasında) idi. Hastaların müracaat sebepleri arasında tamamında bulunan sarılık şikayeti başta gelmekteydi.

İki hastada kolestaz nedeni olarak gebelik saptandı (%18.2). Bunlardan biri daha önceki iki gebeliğinde sarılığı olan ve üçüncü hamileliğinde de sarılıkla mücadele eden, başka kurumda gebelik kolestazı tanısı almış vakaydı. Ayrıca ikişer (%18.2) hastamızda da geçirilmiş operasyon ve ilaç (rifampicin ve chlorpropamide) kullanımı mevcuttur.

İNTRAHEPATİK KOLESTAZ BELİRTİLERİ

Yapılan bir çalışmada, gebelerde bu hastalığın olduğu 48 vakanın fetal ve maternal sonuçları değerlendirildi. Hastaların hastaneye yatışında ilk şikayetleri kaşıntı oldu. Kaşıntı ciltte biriken safra asitlerinden kaynaklanmaktadır.Kaşıntı şikayeti, hastaların %91.7 sinde gözlemlendi. Belirgin cilt lezyonu olmadan meydana gelen kaşıntı en sık yakıntı oldu. Bu vakalarda yağda emilen vitaminlerdeki eksiklik sonucu K vitaminine bağımlı eksiklik görüldü.Bu da pospartum dönemde kanama riskinin artırır.(36)

Başka bir çalışmadaki hastalarda safra yolu kanseri,diabetes mellitus, tiroid hastalıkları, Crhon hastalığı,kardiyovasküller hastalıklar ve preklemsi riskinde artış olduğu görüldü.(25)

Hastalıkta morbidite özellikle de fetal morbidite ve mortaliteye sebep olacağından takibi ve teşhisi önemlidir.

İNTRAHEPATİK KOLESTAZ TANISI

•Gebelik kolestazı belirtileri(karaciğer fonksiyonu bozukluğu ve kaşıntı yapan diğer hastalık ekstrasıyonu) geliştiren hamile bireylerin doktora başvurması gerekir.Gebelik kolestazı teşhisi için şu testlere bakılır:

KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ:

Kaşıntı şikayetiyle gelen hastaya yapılmalıdır. Normal bir gebelikte karaciğer enzimler artmaz ,total ve unkonjuge bilirsinise gebeliktazalır.(32)

•SAFRA ASİTLERİ TESTLERİ:

Gebeliğin intrahepatik kolestazı tanı ve takibinde en hassas belirteç serum safra asitlerinde oluşan yükselmedir GİK'de KA/KDKA oranı yaklaşık 4/1 olurken normal gebelikte ya da gebe olmayanlarda bu oran 1.5'den küçüktür. Normal transaminazları olan kaşıntı şikâyetiyle gelen bir gebede safra asitlerine bakılmalıdır. Safra asit düzeyleri GİK'de normalin 10 katına kadar çıkabilir. Yapılan çalışmalar serum safra asit düzeyinin 40 $\mu\text{mol/L}$ 'ün üzerine çıkmasıyla fetal komplikasyon oranlarının arttığını göstermiştir(33) . İdrarda da KA ve KDKA ekskresyonu artmıştır. Fakat deoksikolik asit ve litokolik asit gibi sekonder safra asitlerinin atılımı azalmıştır. Bu da GİK'in bozulan enterohepatik dolaşımdan kaynaklandığının diğer bir göstergesidir. (34)

•RADYOLOJİK YAKLAŞIM:

Karın ultrasonu ile safra yolu hastalıkları konusunda fikir ile edinilebilmektedir.(35)

İNTRAHEPATİK KOLESTAZ TEDAVİSİ

Tedavinin amacı maternal biyokimyasal değerlerin normal referans aralığı yakın tutulması, maternal kaşıntı başta olmak üzere semptomların azaltılması ve fetal komplikasyonların önlenmesidir.

Tüm hastalara tedavi önerilir. Tipik semptomları olan ancak laboratuvarı normal olan hastalara ampirik tedavi başlanabilir; bu tercih edilmezse haftalık olarak safra asitleri ve aminotransferazlara bakılıp yükselme tespit edildiğinde başlanır (26). Serum safra asitleri düzeyine göre komplikasyon oranları değişmektedir (27). Doğum haftasına karar vermede ve prenatal takip sıklığı bireyselleştirilmelidir.

•Farmakolojik Tedavi Ursodeoksikolik asit (UDCA): Serum safra asitinin %5'ini oluşturan doğal bir hidrofilik safra asitidir. Diğer safra asitlerinden daha az toksiktir. Endojen toksik safra asit üretimini azaltarak tedaviyi sağlar. Diğer tedavi yöntemlerine göre serum safra asidi düzeylerinde ve karaciğer enzimlerinde daha belirgin düzelme sağlamaktadır (28). Önerilen doz günlük 1 gr/gündür. İlaç kullanılmaya başladıktan itibaren 1-2 hafta içinde kaşıntı geriler, 3-4 hafta içinde laboratuvar bulguları düzelmeye başlar. Kaşıntı 2 hafta içinde tolere edilebilir hale gelmezse haftalık doz arttırılması gerekir

(max 21 mg/kg/gün) (29). Tedavi başladıktan sonra haftalık serum safra asitleri bakılır.

•**Kolestiramin:** Safra asitlerinin ilcumdan absorbsiyonunu engelleyen bir anyon değişim reçinesidir. Safra asitlerinin feçesle eliminasyonu sonucu serum safra asit miktarında azalma sağlar. Yan etki miktarının fazla olması ve etkinliğinin UDCA'ya göre daha az olması nedeniyle günümüzde ilk basamak olarak önerilmemektedir. Nadirde olsa yağda emilimini olumsuz etkilediği için yağda eriyen vitaminlerin eksikliği izlenebilir (31).

•**S-adenozil-metiyonin:** Hepatosit plazma membranının yapısını değiştirir, bilier ekskresyonu artırır. Intravenöz yolla uygulanır. 800-1000 mg/gün dozunda uygulanır (31).

•**Rifampisin:** Hepatobiliyer yolaklarda rol alır. Pregnan x reseptör agonistidir. UDCA'ya ek günlük 300-1200 mg hastaların çoğunda kaşıntıyı azaltır, safra asitleri ve aminotransferazları düşürür (31)

•**Deksametazon:** Dolaşımdaki estriol seviyesini azaltarak etki eder. Plasentadan fetusa geçer ve fetal adrenalden dehidroepiandrosteron sülfat üretimini azaltır. Bunun sonucunda estriol seviyesi azalır. Uzun süreli kullanımdan yan etkisinin fazla olması nedeniyle kullanılması önerilmemektedir.

•**Diğer İlaçlar:** Hidroksizin, klorfeniramin, fenobarbital.

Kaynaklar

- (1) Ahlfeld F. Berichte und Arbeiten aus der geburtshilflich-gynaekologischen Klinik zu Giessen 1881-1882. Leipzig, Grunow FW; 1883:148.
- (2) Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol* 1999;94:189-93.
- (3) Arrese M, Macias RI, Briz O, Perez MJ, Marin JJ. Molecularpathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert RevMol Med* 2008; 10: 9
- (4) Boyer JL. New perspectives for the treatment of cholestasis: lessons from basic science applied clinically. *Hepatology* 2007; 46: 365-71
- (5)Wagner M, Trauner M. Transcriptional regulation of hepatobiliarytransport systems in health and disease: implications for a rationale approach to the treatment of intrahepatic cholestasis. *Ann Hepatology* 2005; 4: 77-99
- (6) Williamson, C., Geenes, V., & Abu-Hayyeh, S. (2014). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: pathophysiology andmanagement. *Clinical Liver Disease*, 4(6), 144-148.
- (7) Hagenbuch B, Dawson P. The sodium bile salt cotransport familySLC10. *Pflugers Arch* 2004; 447: 566-70.
- (8) Jones BR, Li W, Cao J, Hoffman TA, Gerk PM, Vore M. The role of protein synthesis and degradation in the posttranscriptionalregulation of rat multidrug resistance-associated protein 2 (Mrp2, Abcc2). *Mol Pharmacol* 2005; 68: 701-10.
- (9) Güncel Gastroenteroloji Dergisi • 2024;26(1): 33-47 Geliş Tarihi: 24.04.2024 • Kabul Tarihi: 23.05.2024 • Derlem
- (10) Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B, Andresen M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twinpregnancies. *J Hepatology* 1989; 9: 84-90
- (11) Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen related disease. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 289-301.
- (12) Bacq Y, Sapey T, Brechot M, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology*. 1997;26(2):358-64.
- (13) Yılmaz S, Üstün Y, Hızlı D, Deveci R. Gebeliğin İntrahepatikKolestazı. *Gazi Med J*. 2012;23:138-44.
- (14) Glantz A, Reilly SJ, Benthin L, Lammert F, Mattsson LÅ, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: ameliorationof pruritus by UDCA is associated with decreased progesteronedisulphates in urine. *Hepatology*. 2008;47(2):544-51.
- (15) Pusl, T. ve Beuers, U. (2007). Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2(26)

- (16) Reyes H, Báez ME, González MC, Hernández I, Palma J, Ribalta J, 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: 542-9.
- (17) Kauppila A, Korpela H, Mäkilä UM, Yrjänheikki E. Low serum selenium concentration and glutathione peroxidase activity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294: 150-2.
- (18) 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. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol.* 1999;106(5):498-500.
- (19) Lee, R. H., & Goodwin, T. M. (2012). Pregnancy-related cholestasis. *Clinics in Liver Disease*, 16(2), 281-296.
- (20) Geenes, V., & Williamson, C. (2009). Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World Journal of Gastroenterology*, 15(17), 2049-2066. doi:10.3748/wjg.15.2049
- (21) Williamson et al. (2014) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: pathophysiology and management
- (22) Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi 2021;8(2):158-162 Medical Journal of Muğla Sıtkı Kocman University 2021;8(2):158-162
- (23) S.Ü TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ CİLT:5 SAYI:4 131-137 (1989)
- (24) Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Bölüm Dergisi , Ankara
- (25) 11 Shemer EAW, Stephansson O, Thuresson M, Thorsell M, Ludvigsson JF, Marschall H-U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol* 2015; 63: 456-61.
- (26) 30. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2012;143(6):1492-501.
- (27) Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *The Lancet.* 2019;393(10174):899-909
- (28) Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;231:180- 7.
- (29) Bacq Y, le Besco M, Lecuyer A-I, Gendrot C, Potin J, Andres CR, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Results in real-world conditions and factors predictive of response to treatment. *Digest Liver Dis.* 2017;49(1):63-9.

- (30) 12. Yılmaz S, Üstün Y, Hızlı D, Deveci R. Gebeliğin İntrahepatik Kolesta-
zı. Gazi Med J.2012;23:138-44
- (31) Liu J, Murray AM, Mankus EB, Ireland KE, Acosta OM, Ramsey PS. Ad-
juvant use of rifampin for refractory intrahepatic cholestasis of pregnancy.
Obstet Gynecol. 2018;132(3):678-81
- (32) Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of
pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. J Hepa-
tol 2000; 33: 1012-21.
- (33) Russell DW. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis.
Annu Rev Biochem 2003; 72: 137-7
- (34) Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization,
function, and regulation. Physiol Rev 2003; 83: 633-71.
- (35) Pascual MJ, Serrano MA, El-Mir MY, Macias RI, Jiménez F, Marin JJ. Re-
lationship between asymptomatic hypercholanemia of pregnancy and
progesterone metabolism. Clin Sci (Lond) 2002; 102: 587-93.
- (36) the journal of gynecology- obstetrics and neonatology