

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazının Maternal ve Perinatal Sonuçlara Etkisinin Değerlendirilmesi

The Effect of Intrahepatik Cholestasis of Pregnancy on Maternal and Perinatal Outcomes

Mehmet Bayrak, Taner Günay, Cihan Karadağ, Zelal Balçık

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç: Gebeliğin intrahepatik kolestazi tanısıyla takip edilen hastaların maternal ve perinatal sonuçlarının değerlendirilmesi ve uygun gebelik yönetiminin tartışılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2009 ve Aralık 2013 yılları arasında gebeliğin intrahepatik kolestazi tanısı alan 32 hastanın dosyalarına retrospektif olarak ulaşılarak maternal ve perinatal sonuçlar açısından analiz edildi.

Bulgular: Toplam 32 hasta çalışmaya dahil edildi. Gebeliğin intrahepatik kolestazi ortalama tanı haftası $34,15 \pm 3,1$ ve ortalama doğum haftası $37,4 \pm 1,86$ hafta olarak bulundu. Preterm doğum oranı (doğumda gebelik haftası <37) %20,59 (7/34 yenidoğan) olarak saptandı. Ortalama doğum ağırlığı 2980 ± 480 gram idi. Yenidoğanların %14,7'nin doğumda 5. dakika APGAR skorunun 7'nin altında olduğu izlendi. Yenidoğanların %14,7'sinde amnion mayisinde mekonyum pasajı izlendi. Dört (%12,5) yenidoğanın yoğun bakım ünitesine gönderilme gereksinimi oldu. Perinatal mortalite saptanmadı. Gebeliğin intrahepatik kolestazi tanılı hastalarda gestasyonel diyabetes mellitus insidansının %15,6 olduğu izlendi.

Sonuç: Çalışmamız gebeliğin intrahepatik kolestazi tanılı gebelerde preterm doğum riskinin arttığını doğrulamaktadır. Gebeliğin intrahepatik kolestazi tanılı hastalarda gestasyonel diyabetes mellitus riskinin artmış olması da hastalığın yönetiminde dikkate alınması gereken bir durum olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: gebeliğin intrahepatik kolestazi, maternal ve perinatal sonuçlar, gestasyonel diyabetes mellitus

ABSTRACT

Objective: To evaluate maternal and perinatal outcomes of the pregnancies complicated by intrahepatik cholestasis of pregnancy and to discuss the appropriate pregnancy management.

Materials and Methods: Maternal and fetal characteristics were analyzed from the medical records of 32 patients who gave birth following a pregnancy complicated with intrahepatik cholestasis of pregnancy between January 2009 and December 2013.

Results: A total of 32 patients with intrahepatik cholestasis of pregnancy were enrolled the study. Diagnosis of intrahepatik cholestasis was made at an average of 34.15 ± 3.1 gestational weeks and mean gestational time at birth was found to be 37.4 ± 1.86 gestational weeks. Preterm birth rate (<37 gestational weeks) was 20.59%. Mean birth weight and a low (<7) 5-minute APGAR score were 2980 ± 480 g., and 14.70%, respectively. Meconium was detected in amniotic fluid in 14.70 % of the cases and admission rate to neonatal care unit was 12.50 %. There were no reported cases of stillbirth. The incidence of gestational diabetes mellitus in intrahepatik cholestasis of pregnancy was 15.62%.

Conclusion: Our data confirm an increased risk of preterm delivery in intrahepatik cholestasis of pregnancy. The high rates of gestational diabetes mellitus need to be considered in the management of intrahepatik cholestasis of pregnancy.

Keywords: intrahepatik cholestasis of pregnancy, maternal and perinatal outcomes, gestational diabetes mellitus

İletişim Bilgileri:

Yazışmadan Sorumlu Yazar: Mehmet BAYRAK

Yazışma Adresi: Göztepe Eğt. ve Arş. Hast. Kadın Hast. ve Doğ. Kliniği, Fahrettin K. Gökay Cd. Kadıköy, İstanbul

Tel: +90 (216) 566 40 00

E-mail: drmehmetbayrak@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 12.09.2014

Makalenin Kabul Tarihi: 22.04.2015

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktb.37157>

GİRİŞ

Gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİK) gebelikte en sık gözlenen karaciğer hastalığıdır. Yaygınlığı genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Çalışılan popülasyon ve ülkelere göre değişmekle beraber, insidansı %0,4'ten %15'e kadar geniş bir aralıkta bildirilmektedir [1]. Tanı genellikle gebeliğin ikinci yarısında başlayan kaşıntı ile birlikte karaciğer fonksiyon testleri ve/veya serum safra asitleri seviyelerinde yükseklik ile konulmaktadır. Aynı zamanda kaşıntıya neden olan dermatolojik hastalıkların ve karaciğer enzim yüksekliğine yol açan hastalıkların dışlanması gerekmektedir [2]. Postpartum 4 hafta içerisinde kaşıntı şikayeti gerilemekte ve karaciğer enzimleri sekel bırakmadan normal düzeylerine gerilemektedir.

Bu gebeliğe özgü karaciğer disfonksiyonun etyopatogenezinde hormonal, genetik ve çevresel faktörler suçlanmakla birlikte etiolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Geceleri şiddetlenen kaşıntıya bağlı uykusuzluk dışında ciddi maternal morbidite ve mortalitenin izlenmediği intrahepatik kolestaz olgularında maternal durumun aksine fetal morbidite ve mortalite artmıştır. GİK'in asıl önemi fetal iyilik halini takip etmede kullanılan testlerle tespit edilemeyen ani intrauterin fetal ölümlere neden olabilmesidir. 1970'lerde ki başlangıç çalışmalarında GİK'in spontane ve/veya iyatrojenik preterm doğum, mekonyum ile boyalı amniyotik mayi ile fetal ölüme sebep olduğu bildirilmesi nedeniyle geçmişten günümüze kadar GİK yönetiminde, yaygın olarak gebeliğin 39.haftasından önce doğum indüksiyonu uygulanmaktadır [3]. Güncel literatürde ise GİK sonucunda preterm doğum oranında artış olmasına rağmen fetal ölüm riskinde artış olmadığını bildiren geniş toplum bazlı çalışmalar yayınlanmıştır [4, 1].

GİK yönetiminde ideal bir fetal izlem ve doğum yönetim protokolü oluşturulamamıştır. Bu çalışmada kliniğimizde GİK tanısı ile izlem ve tedavisi yapılan 32 gebenin sonuçlarının değerlendirilmesini ve gebelik yönetiminin güncel literatür bilgileri aracılığıyla tartışılmasını amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2009 ile Aralık 2013 tarihleri arasında gebelik takipleri yapılan tüm gebelerin tıbbi kayıtları geriye dönük taranarak, GİK tanısı almış olan hastaların dosyaları incelendi. GİK tanısı konulması için gerekli kriterler; (1) dermatolojik patoloji olmaksızın kaşıntı olması, (2) laboratuvar bulgularının

GİK kliniğini destekliyor olması (serum Aspartat Aminotransferaz (AST), serum Alanin Aminotransferaz (ALT) konsantrasyonları > 40 U/L), (3) karaciğer ve safra kesesinin ultrasonografik olarak normal sınırlarda görüntülenmesi (4), hepatit A, B, C serolojisinin negatif saptanması olarak belirlendi. Preeklampsi ya da hipertansiyon öyküsü ve gebelik öncesi karaciğer hastalık öyküsü bulunan olgular çalışmaya dâhil edilmedi. GİK tanısı alan hastalara tanı anındaki gebelik haftası, semptomlar, karaciğer fonksiyon testleri ve fetal iyilik durumları değerlendirilerek ursodeoksikolik asit (UDKA) tedavisi (10-15 mg/kg/gün) başlanmıştır. İzlem sırasında, NST' de fetal distress veya karaciğer aminotransferaz düzeylerinde normalden 10 kat artış durumunda gebelik haftasından bağımsız olarak doğum eylemi başlatıldı. Tedaviye rağmen şikayetleri gerilemeyen ve karaciğer aminotransferaz düzeylerinde yükselme devam eden hastalara gebeliğin 37. Haftasından sonra doğum indüksiyonu planlandı. Hastaların obstetrik öyküleri, eşlik eden hastalıklar, karaciğer aminotransferaz düzeyleri, doğum haftası, doğum şekli, yenidoğanın 5. dakika APGAR skoru ve doğum ağırlığı verileri dosya kayıtlarından elde edildi. Laboratuvar koşulları nedeniyle serum safra asitleri düzeyine bakılmadığı için bu veri dosya kayıtlarından sağlanamamıştır. Tekil gebelikler için 37. gebelik haftasından önceki doğumlar, ikiz gebelikler için ise 36. gebelik haftasından önceki doğumlar preterm doğum olarak kabul edildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotlar kullanıldı. İstatistikî analiz için tüm veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 21) programına aktarılarak belirtilen amaçlar doğrultusunda hesaplandı.

BULGULAR

Çalışma kriterlerini sağlayan toplam 32 hasta değerlendirildi. Olguların yaşı, gravida ve paritelerinin ortalama \pm standart sapma, minimum-maksimum değerleri sırasıyla 28,03 \pm 5,10 (19-38) , 1,88 \pm 0,96 (1-5), 0,62 \pm 0,74 (0-3) olarak saptandı. Hastaneye kabulde hastaların ortalama gebelik haftası 34,15 \pm 3,1 hafta, doğumdaki ortalama gebelik haftası 37,4 \pm 1,86 hafta olarak bulundu. Olguların ikisinde ikiz gebelik mevcuttu. Olguların %68,75'inin (n=22) primipar, %31,25'nin (n=10) multipar olduğu tespit edildi. Multipar olguların %30'unda (n=3) obstetrik özgeçmişlerinde GİK öyküsü mevcuttu. İki olguda ise obstetrik özgeçmişlerinde gebeliğin son ayında başlamış tanı konulmamış pruritus öyküsü mevcuttu. Tanı sonrası en yüksek AST ve ALT düzeyleri sırasıyla ortalama 174 \pm 112 (39-642) IU/L, 242 \pm 124 (62-684) IU/L olarak tespit edildi. Çalışma grubumuza ait tanımlayıcı veriler Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri.

	Ortalama ± SS (min-max)
Yaş	28,03±5,10 (19-38)
Gravida	1,88±0,96 (1-5)
Parite	0,62±0,74 (0-3)
Tanıda gebelik haftası	34,15±3,1 (28-40)
AST (IU/L)	174±112 (39-642)
ALT (IU/L)	242±124 (62-684)

AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, SS: Standart Sapma.

Olguların %56,25'i (n=18) sezaryen, %43,75'i (n=14) vaginal yolla doğum yapmıştır. En sık sezaryen endikasyonu % 27,8 (n=5) oran ile eski sezaryen skarı olarak saptandı. Bunu % 22,2 (n=4) oran ile fetal distress ve yine aynı oranda sefalopelvik uyumsuzluk izledi. Çalışma grubundaki olgular, GİK tanısı dışında eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildiğinde; beş hastada (%15,62) gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), 2 hastada lumbal disk herniasyonu, 1 hastada epilepsi ve 1 hastada myasthenia gravis hastalığı tanısı olduğu saptandı. Yenidoğan sonuçları açısından değerlendirildiğinde; ortalama doğum tartısı 2980±480 gram olarak saptandı. Preterm doğum oranı (doğumda gebelik haftası<37) %20,59 (7/34 yenidoğan) olarak saptandı. Olguların %14,7'sinde (n=5) amnion mayisinde mekonyum pasajı izlendi. Beş yenidoğanın (%14,70) doğumda 5. dakika APGAR skorunun 7'nin altında olduğu izlendi. Dört (%12,5) yenidoğanın yoğun bakım ünitesine gönderilme gereksinimi oldu. Perinatal mortalite ise saptanmadı. Çalışma grubumuza ait yenidoğan sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Gebeliğin intrahepatik kolestazi tanısı alan olguların yenidoğan sonuçları.

	Ortalama ± SS /n(%) / (min-max)
Doğum ağırlığı (gram)	2980±480 (1360-4240)
Doğum gebelik haftası	37,4±1,86 (32-40)
Sezaryen Doğum	18 (56,25%)
Mekonyum boyalı amniyon mayi	5 (14,70%)
Preterm Doğum	7 (20,59%)
5.dk APGAR skoru<7	5 (14,70%)
Yenidoğan ünitesine kabul	4 (11,76%)

GDM komorbiditesi olan 5 olgumuz ayrıca değerlendirildiğinde, 4 olgunun primipar, bir olgunun ise multipar olduğu tespit edildi. Üç olgunun kan şekeri değerlerinin diyet düzenlenmesi ile normal sınırlarda olduğu, iki olguda ise insülin ile kan şekeri regülasyonun sağlandığı saptandı. GDM tanısı olan 4 olgumuz sezaryen ile bir olgu ise vajinal yolla doğum yapmıştır. Bu olgularda sezaryen endikasyonlarının ikisinin fetal distress, diğerlerinin ise sefalopelvik uyumsuzluk ve eski sezaryen kesisi olduğu tespit edildi. GDM komorbiditesi olan annelerin yenidoğan sonuçları incelendiğinde, bir olguda preterm doğum, bir olguda düşük 5.dk APGAR skoru ve yenidoğan ünitesine kabul, başka bir olguda doğumda mekonyum boyalı amniyon olduğu tespit edildi.

TARTIŞMA

Gebeliğin intrahepatik kolestazının patogenezini tam olarak bilinmemektedir. Genetik, çevresel ve hormonal temelleri olan multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülmektedir [6]. Hepatobiliyer transport mekanizmaları üzerinde yapılan son çalışmalar kolestazın nedenini anlamada yardımcı olmuştur [7]. Hepatobiliyer taşıyıcıların down regülasyonu, örneğin NTCP (Na+/taurocholate cotransporting polypeptide) ki bu taşıyıcı konjüge safra asit transportunun %80'inden sorumludur ve safra asit export pompasının (BSEP) fonksiyonunda bozulma gebelikte kolestaza yatkınlık oluşturan fizyolojik değişiklikler olabilir [8]. Gebelikte artan östrojen ve progesteron, genetik altyapısı kolestaza yatkın olan gebelerde çevresel faktörlerin de eklenmesiyle kolestaz tablosunun oturmasına neden olur. Gebeliğin intrahepatik kolestazı özellikle östrojen serum konsantrasyonunun pik yaptığı üçüncü trimesterde ve hormon seviyelerinin yüksek olduğu çoğul gebeliklerde daha sık görülür. Ayrıca östrojen dozu yüksek olan oral kontraseptif kullanan hastalarda da kolestaz benzeri tablo görülür [9]. Buna ek olarak deneysel çalışmalarda hayvanlara verilen östrojen türevleri hepatobiliyer taşıyıcı proteinlerinin (ör: NTCP, BSEP) fonksiyon ve/veya ekspresyonunda bozulmaya neden olmaktadır [10]. Östrojen indirekt etkiyle plazma membran akışkanlığını bozarak da kolestaza neden olabilmektedir. Bu değişiklik hepatik taşıyıcıların etkinliğini bozar. Erken gebelik döneminde doğal progesteron tedavisi alanlarda GİK riskinin arttığı gösterilmiştir. Buna ek olarak GİK olan hastalarda serum ve idrarda sülfatlanmış progesteron ürünlerinin artmış olduğu tespit edilmiştir [11]. Ancak bunun patogenezini net olarak açıklanamamıştır. Obstetrik kolestaz nadiren 25'inci gebelik haftasından önce görülür; olguların yaklaşık %80'inde bulgu ve semptomlar 30'uncu gebelik haftasından sonra ortaya çıkar.

Bizim çalışmamızda GİK tanısı ortalama 34.15 ± 3.1 gebelik haftasında konulduğu saptandı. Ülkemizde yapılan benzer çalışmalarda Yıldırım ve ark. GİK tanı gebelik haftasını 32.35 ± 3.78 , Altınbaş ve ark. 34.4 ± 3.5 hafta olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızın GİK ortalama tanı haftasının literatür ile uyumlu olduğu gözlenmiştir [12, 13].

Hastaların kliniğinde genellikle geceleri kötüleşen, el ve ayaklarda daha belirgin olmakla birlikte yaygın kaşıntı temel klinik semptomdur. Kaşıntı semptomu preeklampsi, HELLP gibi serum transaminaz değerlerinde yükselme ile giden hastalıkların ayırıcı tanısında yardımcıdır. Karaciğer enzimlerinde yükselme kaşıntıyı takiben oluşabilir. Bazen başvuru anında laboratuvar parametreleri normal sınırlarda izlenebilmekte ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme semptomun ortaya çıkmasından 2 ile 20 hafta sonrasını bulabilmektedir [14]. Serum transaminazların 1000U/L seviyelerine kadar yükselebildiği bildirilmektedir. Gama-glutamil transpeptidaz ve 5-Nükleotidaz gibi kolestatik olgularında duyarlı olan belirteçler ise diğer kolestatik hastalıkların aksine gebeliğin kolestatik hastalığında sıklıkla normal ya da çok az yüksektir [15]. Çalışmamızda, hasta kayıtlarında 5-Nükleotidaz ve serum safra asitleri düzeyi değerleri olmadığı için bu parametreler incelenememiştir. Hastalarımızda tespit edilen en düşük ve en yüksek serum amino transferaz değerleri sırasıyla AST için 39-642 IU/L iken, ALT için 62-684 IU/L olarak saptandı. Literatürde total safra asitlerindeki 40 mmol/L üzerindeki değerlerin, hastalığın şiddeti ve fetal komplikasyon sıklığı ile ilişkisi olduğunu bildiren çalışmalar mevcut olsa da [16-18] Rook ve ark. serum safra asitleri dahil laboratuvar bulgularının, fetal komplikasyonların öngörülmesinde kullanılamayacağını bildirmişlerdir [6].

GİK tedavisinde geçmişte steroid, kolesteramin ve S-adenosyl-L-methionine gibi ilaçlar kullanılmış olsa da günümüzde yaygın olarak ursodeoksikolik asit (UDKA) kullanılmaktadır. UDKA serum safra seviyesini ve plasentadan safra asitlerinin geçişini azaltır böylece amniyotik sıvı ve kordon kanında safra asitlerinin seviyesi azalmış olur [19, 20]. Glantz ve arkadaşları tarafından yapılan çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, GİK tedavisinde UDKA kullanımının, kaşıntı şikayetinin gerilemesinde ve serum biyokimyasal belirteçlerin düzelmesinde steroid kullanımına göre daha etkili olduğu saptanmış fakat her iki tedavinin de fetal komplikasyonları azaltmada etkili olmadığı bildirilmiştir [21]. Bizim çalışmamızda bütün hastalarımıza UDKA tedavisi uyguladık. Olgularımızın hiçbirinde perinatal mortalite saptanmadı. Bunu olgu sayımızın görece az ol-

ması ve gebeliğin 37. Haftasından sonra doğum induksiyonu yolu ile doğumun aktif yönetimi protokolünden kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. UDKA tedavisi hastalık semptomları ve laboratuvar bulgularını düzeltmede her ne kadar çok etkin olsa da hastalık prevalansının düşük ve perinatal mortalite oranının çok daha düşük olması nedeniyle fetal ölüm oranlarına etkisi açısından güvenilir bir sonuca ulaşmak için çok geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır [22].

Gebeliğin intrahepatik kolestazının maternal açıdan benign seyirli olduğu, fakat fetal açıdan olumsuz sonuçlarla ilişkili olabileceği bilinmektedir. Bizim çalışmamızda preterm doğum oranı %20.59, doğumda 5. dakika APGAR < 7'nin altında olan olgu oranı %14,7 ve doğumda amnion mayisinde mekonyum pasajı olan olgu oranı %14,7 olarak saptandı. Çalışmamızın sonuçları literatür ile benzerlik göstermektedir. Yıldırım ve ark. preterm doğum oranını ve mekonyum pasajı oranını sırasıyla %19,6 ve %17,6 olarak bildirmişlerdir [12]. İsveç'te yapılan 12 yıllık toplum bazlı, tüm GİK doğum verilerini kapsayan çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde spontane preterm doğum oranının artmış (aOR 1,60; 95% güven aralığı (CI) 1,47-1,93) ve düşük skorlu 5.dk APGAR oranının artmış (aOR 1,45; 95% CI 1,14-1,85) olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı çalışma da ölü doğum oranında (aOR 0,92; 95% CI 0,52-1,62) artış olmadığını bildirmişlerdir [22]. Preterm doğumun etiyolojisi henüz netleşmemiştir. Ancak yükselen safra asitleriyle beraber oksitosinin biyoaktivitesinde artış olduğunu, bir başka çalışmada da kolik asitin oksitosin reseptör ekspresyonunu artırarak preterm doğuma neden olduğu öne sürülmektedir [7]. Fetal ölüm riskinin önüne geçmek için doğumun indüklenmesi yaklaşımı nedeniyle iyatrojenik preterm doğum vakalarında artış bildirilmektedir. Birçok yayında intrauterin fetal ölümlerin özellikle 37. gebelik haftasından sonra ortaya çıktığı vurgulanmıştır. Bu nedenle American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) GİK tanılı gebelerde, gebeliğin 37.haftasından sonra induksiyon ile aktif doğum yönetimini önermektedir [5]. Ancak bizim çalışmamızda fetal ölüm gerçekleşmemiştir. Yakın zamanda yayınlanan sistematik bir derlemede sonuç olarak; 53 yıllık periyotta yalnızca 14 yayınlanmış GİK ile ilişkili açıklanamayan fetal ölüm vakası olduğu ve bu nedenle GİK olgularında, aktif doğum induksiyonu yönteminin gözden geçirilmesi gerektiği önerilmektedir [23]. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) aktif doğum yönetimini destekleyecek veya reddedecek kanıt olmadığını bu yüzden her hasta için yönetimin kişiselleştirilmesi gerektiğini önermektedir [2]. Her ne kadar perina-

tal mortalitenin olmaması olgu sayımızın sınırlı olması ile ilişkilendirilirse de, sonucun güncel literatür ile uyumlu olması nedeniyle gebeliğin 37.haftasından sonra indüksiyon ile aktif doğum yönetimi yerine doğum yönetiminin hastaya göre kişiselleştirilmesini önermekteyiz.

Bizim çalışmamızda GİK tanılı gebelerde GDM komorbiditesi oranını %15.62 olarak saptadık. Literatürde yeni bir bulgu olarak, yüksek GİK ve GDM komorbiditesini saptayan iki çalışma mevcuttur. Martineau ve ark. yaptığı çalışma da GİK tanılı gebelerde GDM oranının %13,6 olduğunu, GDM'nin GİK gelişimi için yatkınlık yarattığını bildirmişlerdir. Hem safra asidi reseptörü hem de glukoz ve lipid homeostazında görev alan farnesoid X receptor (FXR) düzeyinin azalmış olmasıyla ilişkili olabileceği hipotezi öne sürülmektedir. Ayrıca GİK tanısı konulmuş gebelerde tekrar GDM taramasının değerlendirilmesini önermektedirler [1, 24].

GDM olan beş olgumuzun yenidoğan sonuçları incelendiğinde, komorbidite sonucu daha fazla oranda olumsuz yenidoğan sonuçları gözlenmiş olsa da GDM olgu sayımızın sınırlı olması nedeniyle istatistiki karşılaştırma yapılamamıştır. GİK ve GDM komorbiditesi konusunda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Obstetrik özgeçmişleri değerlendirildiğinde, üç olguda daha önceki gebeliklerinde GİK tanısı ile tedavi aldıkları saptandı. İki olgumuzda ise GİK tanısı laboratuvar ile desteklenmemiş olmasına rağmen, daha önceki gebeliklerinin son ayında başlamış ve doğum sonrası gerilemiş olan özellikle avuç içi ve ayak tabanı bölgelerinde belirgin kaşıntı şikayeti öyküsünün olduğu tespit edildi. Kenyon ve ark. çalışmasında, klasik avuç içi ve ayak tabanında kaşıntısı olan fakat karaciğer fonksiyon testleri ve serum safra asitleri düzeyi normal olan gebelerin takibinde, ortanca 4.5 hafta (2-20 hafta) sonra GİK tanısında kullanılan laboratuvar parametrelerinden bir veya daha fazlasının yükseldiğini bildirmişlerdir [14]. Bu nedenle mevcut gebeliklerinde tanı konulmamış özellikle avuç içi ve ayak tabanı bölgelerinde belirgin kaşıntı şikayeti olan hastaların takibinde GİK tanısına yönelik laboratuvar parametrelerinin haftalık tekrarlanmasını önermekteyiz.

Sonuç olarak yaptığımız çalışma ve incelenen literatür sonucunda GİK yönetimi ile ilgili bir konsensüs bulunmamakla birlikte doğum zamanlamasının ve obstetrik risk yönetiminin hastaya göre özel planlanmasını önermekteyiz. Aynı zamanda gebeliğin intrahepatik kolestazi tanılı hastalarda gestasyonel diyabetes mellitus komorbidite riskinin artmış olmasının, hastalığın izleminde dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* 2013;120:717-23.
2. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetric cholestasis: Green-top Guideline no. 43*. London:RCOG; 2011
3. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15:2049-66.
4. Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, Ferreira KK, Hammaoui A, Mercado R. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Article in press doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.058
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Medically indicated late preterm and early term deliveries. Committee Opinion no. 560*. *Obstet Gynecol* 2013;121:908-10
6. Rook M, Vargas J, Caughey A, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort. *PLoS One*. 2012;7(3):e28343. doi: 10.1371/journal.pone.0028343
7. Yılmaz S, Üstün Y, Hızlı D, Deveer R. Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi. *Gazi Med J* 2012; 23: 138-44
8. Wagner M, Trauner M. Transcriptional regulation of hepatobiliary transport systems in health and disease: implications for a rationale approach to the treatment of intrahepatic cholestasis. *Ann Hepatol* 2005; 4: 77-99.
9. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen related disease. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 289-301.
10. Geier A, Wagner M, Dietrich CG, Trauner M. Principles of hepatic organic anion transporter regulation during cholestasis, inflammation and liver regeneration. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 283-308.
11. Reyes H, Sjoval J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med* 2000; 32: 94-106.
12. Yıldırım G, Aslan H, Gedikbaşı A, et al. İntrahepatik kolestazda gebelik sonuçları. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 2007; 4: 250-253.
13. Altınbaş ŞK, Karçaaltıncaba D, Kandemir Ö, Yalvaç S. İntrahepatik gebelik kolestazi: 33 vakamın maternal ve fetal sonuçlarının değerlendirilmesi. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2013;4:171-175.
14. Kenyon, A. P., Piercy, C. N., Girling, J., Williamson, C., Tribe, R. M., & Shennan, A. H. Pruritus may precede abnormal liver function tests in pregnant women with obstetric cholestasis: a longitudinal analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2001, 108.11: 1190-1192.
15. Davidson KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Seminars in Perinatology* 1998; 22: 104- 11.

16. Brites D, Rodrigues CM, van Zeller H, Brito A, Silva R. Relevance of serum bile acid profile in the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy in an high incidence area: Portugal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80: 31-38.
17. Pata O, Vardarelı E, Ozcan A, Serteser M, Unsal I, Saruç M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: correlation of preterm delivery with bile acids. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22:602-5.
18. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2013; 26617. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26617>
19. Mazella G, Nicola R, Franceso A, Patrizia S, Luciano B, Anna M, et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy; effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001; 33: 504- 8.
20. Geenes V, Lövgren-Sandblom A, Benthin L, Lawrance D, Chambers J, et al. (2014) The Reversed Feto-Maternal Bile Acid Gradient in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Is Corrected by Ursodeoxycholic Acid. *PLoS ONE* 9(1): e83828. doi:10.1371/journal.pone.0083828
21. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic of pregnancy: a randomized control trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42(6): 1399–1405
22. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG; PITCH Study Consortium. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *BMJ*. 2012 Jun 13;344:e3799. doi: 10.1136/bmj.e3799
23. Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, Ferreira KK, Hamaoui A, Mercado R. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Apr 1. pii: S0002-9378(14)00327-5. doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.058
24. Martineau M, Raker C, Powrie R, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 May;176:80-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.12.037