

# Perinatalni ishod jednoplodnih trudnoća s intrahepatičnom kolestazom; dvogodišnje iskustvo u KBC Split

---

Romić, Dominik

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:299209>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-13**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Dominik Romić**

**PERINATALNI ISHOD JEDNOPLODNIH TRUDNOĆA S INTRAHEPATIČNOM  
KOLESTAZOM; DVOGODIŠNJE ISKUSTVO U KBC SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2022./2023.**

**Mentor:**

**Prof. prim. dr. sc. Marko Vulić, dr. med.**

**Split, srpanj 2023.**

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Definicija.....	2
1.2. Epidemiologija i činitelji rizika.....	2
1.3. Etiologija.....	4
1.4. Klinička slika .....	8
1.5. Majčinske komplikacije .....	10
1.6. Fetalne komplikacije .....	11
1.7. Dijagnoza intrahepatične kolestaze u trudnoći .....	14
1.8. Liječenje intrahepatične kolestaze u trudnoći .....	17
<b>2. CILJEVI I HIPOTEZE</b> .....	22
<b>3. ISPITANICI I POSTUPCI</b> .....	24
3.1. Organizacija i opis istraživanja .....	27
3.2. Ispitanici .....	27
3.3. Kriteriji uključenja .....	27
3.4. Kriteriji isključenja .....	27
3.5. Parametri istraživanja.....	27
3.6. Statistički postupci .....	27
<b>4. REZULTATI</b> .....	27
<b>5. RASPRAVA</b> .....	32
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	37
<b>7. LITERATURA</b> .....	39
<b>8. SAŽETAK</b> .....	51
<b>9. SUMMARY</b> .....	53
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	56

## **1. UVOD**

## 1.1. Definicija

Intrahepatična kolestaza u trudnoći (IKT) (engl. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy ICP*) multifaktorijalno je stanje specifično za trudnoću karakterizirano pojavom svrbeža bez pridruženih primarnih oboljenja kože uz abnormalne vrijednosti žučnih kiselina ( $>10 \mu\text{mol} / \text{L}$ ) u majčinoj krvi te normalizaciju simptoma i biokemijskih markera najkasnije dva do tri tjedna nakon poroda. Pojava prvih simptoma, svrbeža, koji se tipično javlja na dlanovima i tabanima najčešće se događa u trećem trimestru, ali moguća je i ranija pojava (1).

Prema zadnjim smjernicama društva Kraljevskog fakulteta porodničara i ginekologa (engl. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG*) bolest se kategorizira u tri stupnja: blagu intrahepatičnu kolestazu u trudnoći (engl. *Mild Intrahepatic cholestasis of pregnancy*) ako je prisutan svrbež i razine ukupnih serumskih žučnih kiselina (engl. *Total serum bile acids TSBA*) u majčinoj krvi su između  $19$  i  $40 \mu\text{mol} / \text{L}$ , na umjerenu intrahepatičnu kolestazu u trudnoći (engl. *Moderate Intrahepatic cholestasis of pregnancy*) ako je prisutan svrbež i razine ukupnih žučnih kiselina su između  $41$  i  $99 \mu\text{mol} / \text{L}$  i te na tešku intrahepatičnu kolestazu u trudnoći ako je prisutan svrbež i razine ukupnih žučnih kiselina u maternalnoj krvi su jednake ili više od  $100 \mu\text{mol} / \text{L}$  (2). Za razliku od toga društvo *European Association for the Study of the Liver* smatra da bi se dijagnoza stanja mogla postaviti uz postojanje svrbeža u trudnice te razine TSBA više ili jednake  $11 \mu\text{mol/L}$  te bolest dijele u dvije kategorije a to su blaga, kada su razine TSBA između  $11$  i  $40 \mu\text{mol/L}$  te na tešku kada su vrijednosti TSBA  $41$  i više  $\mu\text{mol/L}$  u majčinoj krvi (3). Postojanje različitih definicija te različitih podjela bolesti ukazuju nam da je ovaj problem i dalje nedovoljno istražen u medicini iako je prvi slučaj neobjašnjivog svrbeža i pojave žutice u trudnice koja je bila u trećem trimestru trudnoće za što se danas vjeruje da je bila upravo intrahepatična kolestaza u trudnoći opisao Ahfield 1883. godine (4).

## 1.2. Epidemiologija i činitelji rizika

Iako je IKT stanje koje se pojavljuje po čitavome svijetu postoje velike razlike u pojavnosti s obzirom na geografski položaj i etničku pripadnost. Najviša incidencija IKT zabilježena je u Južnoj Americi, posebice u Čileu, gdje su 1975. iznenađujućih  $15,6\%$  svih trudnoća te godine činile rodilje sa intrahepatičnom kolestazom. Veća pojava zabilježila se u žena Araukansko-indijanskoga podrijetla, nego li u drugih etničkih skupina (5). Novo istraživanje provedeno 2018. godine u Čileu pokazalo je da je incidencija tamo pala na  $1,5-4\%$  (6). Razlozi za ovaj pad su

nejasni, ali ne čini se da odražavaju promjene u dijagnostičkim kriterijima koji su postali sveobuhvatniji u nedavnim studijama.

Gledajući Sjedinjene Američke Države, pojavnost drastično varira zbog heterogenosti same populacije. Primjerice istraživanje provedeno 2016. godine u Los Angelesu pokazalo je incidenciju IKT-a od 5,6% što je označavalo 10 do 100 puta veću pojavnost nego li je to slučaj u prijašnjim radovima, ali bitna stavka jest da je istraživanje provedeno isključivo na latino populaciji što opet ide u prilog rasnoj komponenti razvoja bolesti (7).

Incidencija bolesti u Europi među nižima je na svijetu, tako da se bilježe vrijednosti od 0,1-0,2%, no zemlje Skandinavije prednjače po pojavnosti tako da je prema istraživanju provedenome 2003. godine u Finskoj pojavnost IKT bila 1,3% što je puno više nego li u ostatku zemalja Europe (8,9).

Osim prostornih razlika koje utječu na pojavnost bolesti u literaturi se opisuju i klimatske razlike koje pogoduju češćoj pojavnosti bolesti pa je tako studija iz 2016. godine usporedila skupinu od 126 slučajeva trudnica s IKT s grupom od 37.614 trudnica bez bolesti. Rezultati su pokazali da je incidencija IKT-a značajno veća tijekom zimskih mjeseci u usporedbi s ljetnim mjesecima. Studija sugerira da sezonska varijacija u incidenciji može biti posljedica utjecaja hladnog vremena na funkciju jetre i metabolizam žučnih kiselina. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se potvrdila ta veza (10).

Što se činitelja rizika tiče prema podacima dobivenim iz raznih studija koje će biti navedene dalje u tekstu možemo ih podijeliti na majčinske (dob trudnice, paritet, pojava kolestaze u prijašnjoj trudnoći, bolesti jetre), genetske (veća incidencija u određenim etničkim skupinama), hormonalne (povećane razine ženskih spolnih hormona bilo zbog višeploidne trudnoće ili korištenja oralnih kontraceptiva), te okolišne (geografske i sezonske varijacije incidencije) (5,8-13).

Prema retrospektivnoj studiji provedenoj 2020. godine u Kini čiji je uzorak bio 12 200 trudnica identificirani su sljedeći činitelji rizika: IKT češće se pojavljivala u trudnica čiji je Indeks tjelesne mase (engl. *Body mass index*) prije trudnoće bio 23 kg/m<sup>2</sup> i više, nadalje rezultati su pokazali da pojavnost IKT-a ovisi i o dobi trudnice pa je tako pokazano da se bolest češće pojavljuje u trudnica mlađih od 25 godina i u onih starijih od 34 godine. Multiparitet se

identificirao kao čimbenik koji je povećavao rizik pojavnosti za 1,54 puta, a višeploidne trudnoće su povećavale rizik za 2,12 puta. Osim navedenih činitelja autori su pokazali i da trudnica nižeg obrazovnog statusa imaju 2,96 puta veći rizik od razvoja IKT-a u svojoj trudnoći (11).

Promatrajući drugu studiju publiciranu 2021. godine i njene rezultate pronalazimo još čimbenika rizika koji povećavaju incidenciju stanja, a to su: pozitivna obiteljska anamneza koja povećava šanse za razvoj iste 17,8 puta, zatim pojava IKT-a u prijašnjoj trudnoći koja šanse ponavljanja bolesti podiže za 36,8 puta te javljanje svrbeža nakon korištenja oralnih kontraceptiva s višim udjelom estrogena koja je šanse pojavnosti bolesti povećavala za 16,25 puta (12).

Također važan čimbenik rizika za razvoj bolesti jest i seropozitivnost na hepatitis C virus. 2 meta analize publicirane 2016. godine promatrale su rizik pojavnosti bolesti u seropozitivnih trudnica te su promatrali rizik od razvoja akutnog hepatitisa C u seropozitivnih trudnica koje su imale IKT i u onih koje nisu. Rezultati su pokazali da seropozitivnost dovodi do 20,4 puta veće šanse za razvoj IKT, a osim toga žene koje su imale IKT i seropozitivne su na hepatitis C virus imaju 4,08 puta veći rizik od akutizacije hepatitisa nego li seropozitivne trudnice koje nisu razvile kolestazu u trudnoći (13).

Još jedna studija rađena na temu činitelja rizika i IKT-a objavljena je 2021. godine, a ona je promatrala trudnice s kolestazom te izdvojila čimbenike koji su češće povezani s razvojem od prije spomenutog teškog oblika bolesti odnosno onoga u kojem je razina TSBA u majčinoj krvi bila 100  $\mu\text{mol} / \text{L}$  i više. Ti čimbenici su bili gestacijski dijabetes, pojava istog stanja u prijašnjoj trudnoći, kolecistektomija te pušenje cigareta. Osim toga trudnice s teškim oblikom bolesti u usporedbi s trudnicama koje su imale umjereni i blagi oblik češće su bile dijagnosticirane ranije (29 tjedana naspram 34 tjedna), bolovale od gestacijskog dijabetesa (50% naspram 6% te 13% redom), pokazivale abnormalne razine aspartat aminotransferaze u krvi (AST) (91% naspram 65% naspram 27% redom) te imale abnormalne razine alanin aminotransferaze u krvi (ALT) (91% naspram 60% naspram 26%) (14).

### **1.3. Etiologija**

Etiologiju nastanka IKT ne razumijemo u potpunosti jer je izrazito kompleksna, ali istraživači su etiološke čimbenike podijelili u tri skupine: genetske, hormonalne te okolišne čimbenike.

Za dobro razumijevanje proteina i gena koje su razni znanstvenici identificirali kao potencijalne uzroke IKT prvo trebamo objasniti samu fiziologiju žučnih kiselina, njihovu sintezu te eliminaciju. Jetrene stanice dnevno sintetiziraju oko 6 grama žučnih soli, a njihov zajednički prekursor je kolesterol koji u organizam dopijeva egzogeno, hranom, ili biva endogeno sintetiziran u njemu. U procesu nastanka žučnih kiselina sudjeluje najmanje 17 različitih enzima, većinom članova citokromske obitelji P450. Kolesterol se najprije pretvara u približno jednake količine kolne i kenodeoksikolne kiseline, takozvane primarne žučne kiseline ljudi. Te se kiseline potom konjugiraju u većoj mjeri s glicinom, manje s taurinom te tako stvaraju glikokonjugirane te taurokonjugirane žučne soli. Stanična membrana nije propusna za žučne soli zbog njihove konjugacije i mehanizam intracelularnog transporta istih još nije poznat, ali njihova sekrecija u žučovode je bolje istražena i zna se da je to aktivan proces koji ovisi o adenozin trifosfatu (ATP). Poseban transporter, protein crpka za izbacivanje žučnih soli od engl. *Bile salt export pump*, (BSEP) većinski je odgovoran za sekreciju žučnih soli. Ostali sastojci to jest voda, bilirubin, kolesterol, masne kiseline, lecitin, kationi natrija, kalija i kalcija te anion klora i hidrogenkarbonatni anion također dolaze u žučovode te skupa s žučnim solima čine žuč. Tijekom formiranja žuči intraluminalno se u malim žučnim vodovima spajaju žučne soli i fosfatidil kolin koji s njima tvori micelle i tako čuva stanice od oštećenja što znači da je simultana sekrecija fosfatidil kolina i žučnih soli potrebna da bi se održa adekvatan tok žuči. Protein koji secernira fosfatidil kolin u lumen žučovoda naziva se protein višestruke rezistencije na lijekove 3 od engl. *Multidrug resistance protein 3*, (MDR3) te se i za taj prijenos koristi ATP, odnosno riječ je o aktivnom transportu spoja. Također bitan protein u ovoj priči jest i takozvani protein povezan s višestrukom rezistencijom na lijekove 2, od engl. *Multidrug resistance-associated protein 2* (MRP2) protein čija je uloga ekskrecija bilirubina te konjugata nekih lijekova i organskih iona u žučovode. Nakon sekrecije, žuč se pohranjuje u žučnom mjehuru te biva izlučena u najvećoj mjeri nakon ingestije hrane, posredstvom hormona kolekistokinina koji dovodi do kontrakcije žučnog mjehura te izlučivanja žuči, a time i žučnih soli u tanko crijevo gdje one vrše svoje dvije važne funkcije, a to su prvo: deterdžentsko djelovanje na masne čestice u hrani, čime se smanjuje površinska napetost i omogućuje da crijevno mućkanje razbije masne kapljice na vrlo male dijelove. To se naziva deterdžentska ili emulgacijska funkcija žučnih soli. Drugo, što je važnije od emulgacijske funkcije, one potpomažu apsorpciju masnih kiselina, monoglicerida, kolesterola i drugih lipida iz probavnog sustava. To postižu tako što tvore male fizičke komplekse s lipidima, a



ti kompleksi su djelomično topljivi u himusu zbog električne nabijenosti žučnih soli. U tom se obliku crijevni lipidi susreću sa stanicama crijeva i bivaju apsorbirani u krvotok. Što se samih žučnih kiselina tiče, dio njih prolazi kroz modifikaciju posredovanu crijevnim bakterijama, poglavito dekonjugaciju, te tako nastaju deoksikolna i litokolna kiselina, glavne sekundarne žučne kiseline u ljudi. Približno 95% žučnih soli se reapsorbira u krv, približno polovica toga difuzijom kroz sluznicu početnih dijelova tankog crijeva, a ostatak aktivnim prijenosom kroz crijevnu sluznicu u području distalnog ileuma. Nakon apsorpcije, ulaze u portalni krvotok i vraćaju se u jetru gdje se ponovno secerniraju u žučovode i pohranjuju u žučni mjehur, a tek se ostalih 5% kiselina koje se izgube fecesom treba sintetizirati ponovno u jetrenim stanicama. Kao što je ranije spomenuto, žučne kiseline su ekstremno citotoksične i zbog toga njihova je sinteza i transport strogo reguliran. U hepatocitima odnosno stanicama jetre i enterocitima to jest stanicama crijevnog lumena, nalazi se protein zvan farnesoidni x receptor od engl. *Farnesoid-X receptor* (FXR) i njegova je uloga održavanje unutarstanične koncentracije žučnih kiselina unutar strogo određenih koncentracija kako ne bi došlo do narušenja homeostaze i funkcije stanica. Primarne žučne kiseline vežu se na FXR, koji se potom povezuje s drugim proteinom zvanim retinoidni x receptor od engl. *Retinoid-X receptor* (RXR) i taj kompleks putuje u staničnu jezgru gdje djeluje kao promotor nekih gena, među kojima su i geni za proteine BSEP, MDR3, MRP2 što će dovesti do veće sekrecije žučnih kiselina u žuč, a osim toga promovira i druge gene čiji produkti zajedno s već navedenima dovode većeg izlučivanja a manje apsorpcije žučnih kiselina (15,16).

Genetski čimbenici u etiologiji nastanka IKT poznati su od prije zbog studija rađenih na ženama iz istih obitelji pa je tako jedna od njih i studija u kojoj je pokazano da je relativni rizik za oboljenje od IKT u žena čije su sestre imale tu bolest iznosio 12 (17). Nije identificiran jedan jedinstveni gen odgovoran za bolest, ali su pronađeni geni kandidati koji imaju ulogu u nastanku bolesti. Prvi od gena kandidata jest gen ABCB4 koji kodira od prije spomenut protein MDR3. Mutacija navedenog gena povezana s IKT-om prvi put je opisana u prikazu slučaja iz 1999. godine u kojem je prikazana pacijentica s heterozigotnom delecijom jednog nukleotida te su ona i njenih pet ženskih srodnika bolovala od IKT-a (18). Osim toga, još jedna nedavna studija opisala je haplotip ABCB4 gena koji je povezan s fenotipom bolesti u kojem su bolesnice imale razine TSBA > 40  $\mu\text{mol} / \text{L}$  (19). Varijacije gena za BSEP, zvanog ABCB11, također su opisane u IKT. Jedna studija iz Finske izvjestila je da su polimorfizmi jednoga nukleotida u egzonima 28 i 18 dovoljni za nastanak kolestaze (20). Nakon ove studije napravljena je studija na većem broju pacijentica i

ona nije pronašla povezanost navedenog polimorfizma gena ABCB11 i pojave IKT te je zaključak studije bio da je ovo stanje genski jako heterogeno (21). Druga studija koja je također zagovarala gensku heterogenost kao podlogu IKT-a rađena je na 16 žena u Finskoj koje su imale pozitivnu obiteljsku anamnezu za bolest i rezultati studije pokazali su da mutacije gena ABCB4 i ABCB11 nisu bile odgovorne za nasljeđe bolesti u njihovih ispitanica (22). Polimorfizam V444A na genu ABCB11 posebice je zanimljiv jer je osim toga što se pojavljuje češće u žena s IKT-om nego li u zdravih trudnica pokazano da se isti polimorfizam pojavio u svih ispitanica kod kojih je IKT nastala nakon primjene kontraceptivnih pilula bogatih estrogenom što bi značilo da gen, odnosno njegov produkt ipak ima ulogu u etiologiji nastanka stanja (23). MRP2 protein koji je također spomenut ranije u tekstu, kodiran od strane gena ABCC2, te su mutacije toga gena dokazane u trudnica s IKT-om iz Južne Amerike te je rizik od pojavnosti stanja u žena s mutacijom oba alela bio je četiri puta veći nego u općoj populaciji (24).

Sljedeća skupina etioloških čimbenika koji su odgovorni za nastanak IKT-a su ženski sponi hormoni. Kao što je i ranije rečeno, IKT se češće pojavljuje u žena s višeplođnom trudnoćom te se pretpostavlja kako je uzrok tomu upravo veća koncentracija hormona u majčinoj krvi (25). Većina studija fokusirala se na proučavanje uloge estrogena na nastanak bolesti, pa je tako jedna od njih pokazala da primjena etinilestradiola smanjuje ekskreciju bromsulfoftaleina, spoja koji se izlučuje putem žuči i kao takav se koristi za procjenu ekskrecijske funkcije jetre, i u žena i u muškaraca, ali je pokazano da je to smanjenje ekskrecije puno veće u žena koje su imale IKT u svojoj trudnoći što bi značilo da je odgovor njihovih hepatocita na estrogene drugačiji nego u ostatku populacije (26). Osim toga primjena etinilestradiola u 20 zdravih žena podigla je koncentracije njihovih TSBA u krvi što također govori u prilog estrogenskoj etiologiji bolesti (27). In vitro studije na štakorima pokazale su da jedan od metabolita estrogena, 17-b-estradiol, inhibira BSEP nakon što dospije u žučne vodove putem MRP2 (28). Iako se više studija fokusiralo na proučavanje estrogena i njegovih metabolita kao potencijalnih etioloških čimbenika nastanka bolesti, postoje i one koje su istraživale učinke progesterona. Bacq i suradnici primijetili su da primjena progesterona u žena s prijetućim prijevremenim porodom dovodi do pojave IKT u nekih od njih (29). Također je drugom studijom pokazano kako primjena istoga dovodi do većeg porasta AST-a, ALT-a i TSBA u serumu pacijentica kojima se da progesteron u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (30). Povećane koncentracije metabolita progesterona nalaze se i u krvi i u urinu žena koje imaju IKT što bi moglo reflektirati povećanu sintezu progesterona ili smanjenu ekskreciju metabolita putem

jetre u tih žena (31). Zanimljiva stvar koja se pokazala gledajući serum dobiven iz uzoraka pupkovine jest da su razine sintetiziranih steroidnih hormona od strane fetusa manje u žena s IKT nego li u kontrolnoj skupini time povezujući majčinu kolestazu s oštećenom sintezom steroida u fetusu, a in vitro studija rađena na štakorima pokazala je da određeni metaboliti progesterona, baš kao i ranije spomenut 17-b-estradiol, inhibiraju BSEP što je dovelo do porasta TSBA u serumu (32,33).

Od potencijalnih okolišnih etioloških čimbenika najbitniji je selenij. Serumske razine selenija obično se smanjuju s napredovanjem trudnoće, ali pravilnom prehranom odnosno većim unosom selenija normalne razine se mogu održati. Smanjena unos selenija primijećen je upravo u zemljama za koje smo ranije rekli da imaju povećanu incidenciju IKT, a to su Finska i Čile te su se u obje zemlje razine selenija pokazale nižima u serumu trudnica koje su bolovale od kolestaze nego li u kontrolnim skupinama, a i ranije spomenut pad incidencije IKT u Čileu prati istovremeni porast serumske razine selenija u Čileanskoj populaciji, osim selenija u ovoj studiji zabilježene su i niže razine cinka, a više razine bakra u serumu roditelja(34,35). Zanimljivo je i to kako bi selenij mogao biti odgovor i na ranije spomenutu sezonsku varijaciju bolesti pošto su serumske razine selenija više u ljetnim mjesecima, nego li u zimskim (34).

#### **1.4. Klinička slika**

Vodeći simptom IKT-a je pruritus, to jest svrbež koji se obično javlja u trećem tromjesečju trudnoće. Svrbež je definiran kao neugodan osjećaj koji izaziva želju za grebanjem. Svrbež postaje sve intenzivniji kako trudnoća napreduje i obično se povlači unutar 48 sati nakon poroda. Najčešće zahvaća dlanove ruku i tabane, ali može biti generaliziran ili zahvatiti i druge dijelove tijela. Zanimljivo je to da se morfološki, s dermatološkog gledišta, na koži ne nalazi nikakav osip ili bilo kakav drugi patološki znak. Jedino što se uočava su ekzorijacije, to jest znakovi i ožiljci nastali kao posljedica grebanja kože. Osim toga mnoge žene prijavljuju pogoršanje osjećaja svrbeža tijekom noći, a u ekstremnim slučajevima to može dovesti i do nesаницe, što u velikoj mjeri utječe na kvalitetu sna, a samim time i na sveukupnu kvalitetu života(36-39).

U približno 80% zahvaćenih žena svrbež se javlja nakon 30. tjedna trudnoće, iako su opisani i slučajevi IKT-a koji su se javili već od 8. tjedna trudnoće(40-42). Veza između pojave tog simptoma i poremećaja jetrene funkcije, dominantno razine TSBA u krvi nije potpuno jasna, a

ono što to otežava su slučajevi u kojima se vidi da taj simptom može biti prisutan prije, ali i nakon otkrivanja abnormalnosti jetrene funkcije, što je još jedan odraz heterogenost ovog stanja (40).

Od ostalih simptoma bolesti može se izdvojiti klinička žutica, odnosno obojenje kože i bjeloočnica u žučkastu nijansu, koja je unatoč nazivu bolesti relativno rijetka pojava i javlja se, ovisno o promatranoj literaturi, kod otprilike 10% -15% trudnica s IKT-om. Ako se javi, obično je blaga, s razinama bilirubina koje rijetko prelaze 100  $\mu\text{mol/L}$ . Za razliku od svrbeža, žutica se obično ne pogoršava s napredovanjem trudnoće(43).

Uz svrbež i žuticu, mogu biti prisutni i drugi simptomi i znakovi kolestaze, uključujući gubitak apetita, opću slabost i bol u trbuhu. Opisana su i svijetle stolice te tamni urin, a može se pojaviti i steatoreja, to jest pojava obilne masne stolice (1). Iako je ona teoretski povezana s povećanim rizikom od postporođajnog krvarenja zbog loše apsorpcije vitamina K, koji je topiv u mastima, u literaturi postoji samo mali broj izvješća o ovoj komplikaciji te ako se pojavi dobro odgovara na liječenje nadomjesnim enzimima gušterače (44).

Vrijedno je naglasiti da se IKT može pojaviti zajedno sa drugim poremećajima vezanim uz trudnoću, uključujući preeklampsiju, akutnu masnu jetru trudnoće i gestacijski dijabetes (45-49). To također odražava etiološku heterogenost ovog stanja i stoga je važno isključiti druge uzroke oštećenja jetre kod žena koje se javljaju s kolestazom tijekom trudnoće o čemu će više govora biti kod dijagnostike bolesti.

IKT obično nije povezan s trajnim oštećenjem jetre nakon trudnoće, a biokemijske abnormalnosti obično se povlače u roku od 2-8 tjedana nakon poroda. Postoji nekoliko slučajeva opisanih u literaturi u kojima su biokemijske abnormalnosti trajale dulje, čak i do 34, 45 i 82 tjedna nakon poroda te je bitno kod takvih žena s kontinuiranim poremećajem jetre je isključiti druge dijagnoze koje su češći uzroci trajnijih oštećenja jetre nego li je to IKT (50,51). U većine žena, IKT se javlja i u sljedećim trudnoćama, ali težina bolesti ne može se predvidjeti na temelju tijeka prethodnih trudnoća.

Za etiologiju dominantnog simptoma, svrbeža, se pretpostavlja da je uzrokovan nakupljanjem žučnih kiselina u međustaničnoj tekućini kože. Razine žučnih kiselina u serumu ne koreliraju dobro sa simptomima trudnice te iako primjena žučnih kiselina na bazi mjehurića ili intradermalna injekcija žučnih kiselina rezultiraju svrbežom, apsolutne koncentracije žučnih

kiselina u koži ne koreliraju dobro s osjećajem svrbeža(52-54). Nadalje, neke studije su prijavile svrbež prije pojave biokemijskih abnormalnosti (40). Ta saznanja sugeriraju da drugi spojevi djeluju kao provokatori svrbeža u ovom obliku kolestatske bolesti jetre, a moguće i u drugim oblicima kolestaze. Kao mogući kandidati spominju se metaboliti ženskih spolnih hormona, jer je nedavna studija prijavila smanjenje razine sulfoniranih progesteronskih metabolita u serumu nakon liječenja ursodeoksikolnom kiselinom (UDCA ), što je koreliralo sa istovremenim smanjenjem osjećaja svrbeža (55). Također se pokazalo da je agonist 5-hidroksitriptaminskog receptora brzo smanjio spomenuti simptom i kod IKT-a i kod drugih bolesti jetre, što otvara mogućnost da je serotonin uključen u etiologiju svrbeža (56,57).

### **1.5. Majčinske komplikacije**

Intrahepatična kolestaza u trudnoći povezana je s nekoliko komplikacija od strane majke. Žene s poviješću IKT-a, kao i njihovi bliski srodnici prvog koljena, imaju veću incidenciju stvaranja žučnih kamenaca i upale žučnoga mjehura u usporedbi s populacijom. Učestalost pojavljivanja ovih komplikacija je 3,7 puta veća (58).

Prognoza majke je općenito govoreći dobra, kao što je ranije rečeno, simptomi se brzo povlače nakon poroda, praćeni normalizacijom rezultata jetrenih testova u krvi (59). Ustrajne abnormalnosti koje traju više od 6-8 tjedana nakon poroda zahtijevaju razmatranje drugih kroničnih bolesti jetre poput primarne bilijarne ciroze, primarnog sklerozirajućeg kolangitisa ili kroničnog hepatitisa C, koji također mogu biti povezani s razvojem svrbeža tijekom kasne trudnoće. Stanje se ponavlja tijekom sljedećih trudnoća kod 45-70% žena s različitim težinama kliničke slike (29).

Stopa carskog reza je visoka i kreće se od 10% do 36%. Teško je utvrditi relativnu ulogu porođajne kolestaze, indukcije poroda ili drugih porođajnih indikacija te straha samog porodničara u povećanoj stopi carskog reza. Postporođajno krvarenje prijavljeno je u četiri serije slučajeva i varira od 2% do 22% (60,29,44,46). Unatoč teoretskim razlozima, poput malapsorpcije masti, zbog kojih bi rizik mogao biti povećan ne može se isključiti mogućnost da visoka stopa carskog reza povećava rizik od krvarenja bez dodatnih mehanizama.

Iako su podaci koji podržavaju antenatalnu upotrebu vitamina K oskudni, zbog navedenih učinaka kolestaze na probavu masti neki porodničari odlučuju se za primjenu istoga u terapiji. Porodajna kolestaza može rezultirati smanjenom apsorpcijom prehrambenih masti zbog neuspjeha izlučivanja žučnih soli u probavni trakt i smanjene formacije micela. Povećano izlučivanje masti kod žena s kolestazom može biti subkliničko, odnosno dokazivo samo analizom povećane razine masnih kiselina u stolici ili klinički očito kao steatoreja, ali oba su slučaja povezana s poremećajem apsorpcije vitaminskih topljivih u mastima, uključujući vitamin K. Vitamin K topljiv u vodi propisuje u liječenju porodajne kolestaze, obično oralno u dozi od 10 mg dnevno, s ciljem poboljšanja razina u majke i novorođenčeta u svrhu smanjenja postporodajnog krvarenja te krvarenja u fetusa ili novorođenčeta. Postnatalno vitamin K treba ponuditi bebama na uobičajeni način. Poremećeno protrombinsko vrijeme se rijetko prijavljuje, ali u jednoj seriji slučajeva, četiri od 50 žena (8%) imale su abnormalna vremena koja su se ispravila parenteralnim vitaminom K s tim da doza i učestalost primjene nisu navedeni (29). Kenyon je otkrio da je postporodajno krvarenje češće kod žena koje nisu uzimale vitamin K u usporedbi s onima koje jesu (45% naspram 12%) (60). Radovi o trudnicama koje uzimaju antiepileptičke lijekove pa su time u povećanom riziku od nedostatka vitamina K zbog indukcije jetrenih enzima pokazuju da se veće razine vitamina K kod potomstva nađu u onih trudnica koje uzimaju peroralne dodatke vitamina K prije poroda u usporedbi s onim trudnicama koji nisu (61).

Treba umiriti trudnicu da nakon poroda gotovo da nema dugoročnih posljedica za nju niti dijete, odnosno samo su žene koje su imale tešku kolestazu ipak izložene većem riziku od kroničnih bolesti jetre i trebale bi imati temeljnije praćenje od strane gastroenterologa. Ženski članovi obitelji imaju povećan rizik od porodajne kolestaze što je isto informacija koju ženi trebamo jasno prenijeti (62). Također, dojenje nije kontraindicirano pa se i ta informacija ne smije previdjeti (63). Ženama trebamo reći da dođu na kontrolni pregled 6-8 tjedana nakon poroda kada se očekuje normalizacija jetrenih parametara i simptoma (59).

## **1.6. Fetalne komplikacije**

Intrahepatična kolestaza u trudnoći povezana je s lošim perinatalnim ishodima i to s povećanom učestalošću fetalnog distresa (22% trudnica), prijevremenim prsnućem plodovih ovoja i prijevremenim porodom, odnosno porodom koji se dogodi prije navršanih 37 tjedana trudnoće (36 – 45% trudnica), ispuštanjem mekonija u amnijsku tekućinu (45% trudnica) te s iznenadnom

smrti fetusa u uterusu (3,5% trudnoća) (44,64). Ovako alarmantna stopa svih komplikacija a posebice fetalne smrti brzo je dovela do novih studija koje su željele precizirati postotak komplikacija. Znanstvenici iz Ujedinjenog Kraljevstva 1988. godine proveli su anketu koja je obuhvatila 352 trudnice s kolestazom u trudnoći i tu je učestalost intrauterine smrti fetusa bila 2,25% (65). Također su izvijestili da se svrbež javio prije u trudnica kompliciranih prijevremenim porođajem, nego li u onih koje tu komplikaciju nisu zabilježile (65). Modernije studije poput one iz 2020. izvijestile su 0 slučajeva fetalne smrti u 150 trudnica s IKT-om (66).

Korelacija razine TSBA u krvi trudnice s učestalošću komplikacija koje se javljaju također je promatrana, ali postoje oprečna mišljenja. Rezultati Švedske studije iz 2004. godine u kojoj je promatrano preko 45 000 trudnica pokazala je da se povećana učestalost od prije navedenih fetalnih komplikacija pojavljuje samo u trudnica čije su razine TSBA u krvi bile jednake ili veće od 40  $\mu\text{mol/L}$  (66). S druge strane novija studija rađena u Los Angelesu 2012. godine pokazala je kako se povećana učestalost komplikacija može očekivati samo u trudnica u kojih su razine TSBA prelazile 100  $\mu\text{mol/L}$  (67). Jasno je da jedinstvenoga stajališta nema te da kritična razina slobodnih žučnih kiselina iznad koje se komplikacije javljaju još nije jasno definirana.

Etiologija nastanka fetalnih komplikacija također nije razjašnjena, ali postoje određena saznanja koja ukazuju na potencijalne uzročnike. Prvo, zna se da kako kolestaza napreduje i razine TSBA u krvi majke rastu dolazi do povećanog transporta istih u cirkulaciju fetusa, te se povećane razine osim u krvi majke nalaze i u krvi dobivenoj iz pupkovine, u amnijskoj tekućini te u mekoniju fetusa (68). Nadalje, promatrajući učinke na korijske vene posteljice pokazano je kako visoke koncentracije žučnih kiselina, posebice kolne, dovode do vazokonstriktorskog učinka ovisnog o dozi pa je jedna od pretpostavki i ta da iznenadna smrt fetusa nastaje kao posljedica askfiksije nastale zbog nagle vazokonstrikcije u posteljici posredstvom slobodnih žučnih kiselina (69). Osim toga, patohistološkom analizom posteljice pokazano je kako je volumen krvnih žila 29% manji u posteljica trudnica koje su imale kolestazu nego li u zdravih trudnica što također podupire tezu o vazokonstrikciji i barem djelomičnoj hipoksiji fetalnoga tkiva (70).

Ostali poznati mehanizmi dobiveni su iz in vitro studija, pa je tako jedna pokazala kako je povećana razina slobodnih žučnih kiselina, posebice onih taurokonjugiranih, dovela do abnormalnih srčanih ritmova u kardiomiocitima štakora i to putem djelovanja na muskarinske M2

receptore što bi barem dijelom moglo objasniti patološke nalaze na kardiotokografiji kao i iznenadne srčane smrti u novorođenčadi (71,72).

Kako je rizik za razvoj respiratornog distres sindroma u novorođenčadi iz trudnoća kompliciranih kolestazom 2,5 puta veći nego u novorođenčadi iz kontrolnih trudnoća, istraživači pretpostavljaju da žučne kiseline ometaju produkciju surfaktanta u plućima, ali ta se tvrdnja još mora provjeriti studijama na uzorcima dobivenim bronhoalveolarnom lavezom novorođenčadi (73). Također, dva čimbenika povezana s češćom incidencijom respiratornog distres sindroma u novorođenčadi iz trudnoća kompliciranih kolestazom su duljina izloženosti povećanim žučnim kiselinama, odnosno gestacijski tjedan povišenja te razina koju one dosežu što je još jedna potvrda da žučne kiseline na još nepoznat način utječu na pluća novorođenčadi, ali i da ranija intervencija i smanjenje razine TSBA pomaže kod pojave RDS-a (74).

Što se tiče ostale dvije komplikacije, prijevremenog poroda i otpuštanja mekonija i tu postoje radovi koji podupiru ulogu žučnih kiselina u nastanku istih. Prvo, pokazalo se da trudnice koje boluju od kolestaze zahtijevaju manje oksitocina za izazivanje kontrakcija miometrija. To je navelo znanstvenike da istraže učinak žučnih kiselina na miometrij pa su 24 sata inkubirali tkivo miometrija s kolnom kiselinom i pokazano je da je takav miometrij imao veću količinu receptora za oksitocin što je moguć mehanizam nastanka prijevremenog poroda u ovih trudnica (75). Druga komplikacija povezana je sa žučnim kiselinama u eksperimentu rađenom na fetusima ovaca gdje je 11 ovaca podijeljeno je u dvije skupine od kojih je pola dobilo kolnu kiselinu u maternalni i fetalni krvotok te u amnijsku tekućinu, a druga polovica je dobila otopinu dekstroze. Trećeg dana od injekcije je u svih ovaca koje su primile kolnu kiselinu zabilježeno mekonijsko bojanje amnijske tekućine te se smatra kako je taj učinak dobiven direktnim utjecajem kolne kiseline na stanice crijeva fetusa te da se mekonijsko otpuštanje događa zbog toga, a ne kao odgovor na hipoksiju ili anoksiju ploda (76).

Uzimajući sve u obzir znamo da žučne kiseline djeluju nepovoljno na fetus iako ne znamo točan mehanizam, ali je pravovremena dijagnoza kolestaze i primjena adekvatne terapije ključna za smanjenje fetalnih komplikacija.



## 1.7. Dijagnoza intrahepatične kolestaze u trudnoći

Intrahepatična kolestaza u trudnoći nema jedinstvene dijagnostičke kriterije pa ćemo razmotriti dijagnostičke kriterije i smjernice koje su preporučile dvije svjetski poznate udruge - Američko društvo za opstetriciju i ginekologiju od engl. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) i Kraljevsko društvo za opstetriciju i ginekologiju (RCOG).

Američko društvo za opstetriciju i ginekologiju je u travnju 2021. prihvatio smjernice o IKT koje je objavilo Društvo za majčinsku i fetalnu medicinu od engl. *Society for maternal and fetal medicine* (SMFM). Prema njima, za dijagnozu IKT u trudnoći najbitniji su anamneza i fizikalni pregled s jedne strane te laboratorijska dijagnostika krvi s druge strane.

Sumnja na IKT trebala bi se postaviti temeljem novonastalog svrbeža bez pridruženog osipa u drugoj polovici trudnoće. Iako je koža tipično bez primarnih patoloških naznaka naglašavaju kako su ponekad prisutne ekskoriacije koje nas mogu zavarati. Iako su prijašnje smjernice dijagnozu postavljale *per exclusionem* danas smatraju kako se ostali uzroci svrbeža u trudnica trebali isključivati ciljano, posebice u roditelja s atipičnom kliničkom slikom (raniji početak simptoma, slabiji odgovor na terapiju, razine TSBA > 100  $\mu\text{mol} / \text{L}$ ). Mogući uzroci tog simptoma su: kronično zatajenje bubrega, hipotireoza, hipertireoza, jetrene bolesti, malapsorpcija, parazitoze ili helmintoze, infekcija HIV-om, Hodkinov i ne-Hodkinov limfom, leukemija, policitemija rubra vera, paraneoplastični sindromi, lijekovi (hidroklorotiazid i opioidi među nekima), multipla skleroza te psihijatrijske bolesti neke od kojih su anksioznost, depresija te opsesivno kompulzivni poremećaj. Kod razmišljanja o diferencijalnim dijagnozama liječnik bi trebao odrediti početak, intenzitet i opseg svrbeža, faktore koji pomažu ili odmažu kod istog, obiteljsku anamnezu, alergije, i lijekove koje trudnica uzima, higijenske navike trudnice, kućne ljubimce i ostalo. Ostali bitni nalazi koji se ne smiju previdjeti su nedavne promjene u tjelesnoj masi, apetitu, promjene u boji kože ili bjeloočnica i navike spavanja. Pojačani umor, insomnija, malaksalost te abdominalna bol i kolike nisu čest nalaz kod IKT-a. Ako su prisutni, traženje drugog uzroka svrbeža i disfunkcije jetrenih parametara može biti opravdano. Također, promjena na koži osim ogrebotina ne bi smjelo biti, a tamnije obojan urin i žutica govore u prilog drugim bolestima jetre.

Klinička dijagnoza IKT-a temelji se na simptomima svrbeža i podupire je povećanje razine TSBA u majčinoj krvi i nedostatak ostalih bolesti povezanih sa sličnim laboratorijskim nalazima i kliničkim simptomima. Što se tiče određivanja razine TSBA iz majčine krvi preporučuje se korištenje referentnih vrijednosti specifičnih za trudnoću ako je to moguće, što često nije pa se koriste vrijednosti  $> 10 \mu\text{mol} / \text{L}$  iako su studije koje tu vrijednost podupiru oskudne. Uzorci krvi za mjerenje TSBA mogu biti nasumično uzete jer iako hranjenje utječe na razinu TSBA u krvi razlika u rezultatima uzetim na prazan želudac i onih uzetih nasumično je premala, a i uzimati su nasumično u većini studija koje su proučavale kolestazu. Povišene razine enzima AST i ALT u majčinoj krvi mogu se pronaći, ali nisu uvjet za dijagnozu bolesti (77).

Mal broj žena za koje sumnjamo da imaju IKT ipak će imati neku drugu bolest, a za većinu tih žena anamneza i fizikalni pregled će nam ukazati na to. Drugi uzorci posebice bi se trebali tražiti u žena kod kojih se povišenje TSBA u krvi dogodi prije drugog tromjesečja trudnoće. Druga stanja koja dovode do povišenja TSBA su: primarni bilijarni kolangitis, opstruktivne žučne bolesti, primarni sklerozirajući kolangitis koji zna biti povezan s upalnim bolestima crijeva, kolestaza inducirana lijekovima, posebice timretoprim-sulfametoksazolom, ampicilinom ili fenotijazinima, tumori jetre, infekcije posebice virusom Epstein-Barr ili citomegalovirusom, amiloidoza i sarkoidoza jetre, limfomi i tumori solidnih organa, autoimuni hepatitis, totalna parenteralna prehrana, obiteljska intrahepatička kolestaza, ciroza jetre, anemija srpastih stanica, kongestija jetre zbog zatajenja srca i naposljetku Crohnova bolest. Američko društvo za opstetriciju i ginekologiju preporučuje mjerenje TSBA i razina transaminaza u serumu pacijentica kod kojih sumnjamo na IKT i za tu preporuku navode razinu dokaza 1B što bi odgovaralo preporuci najviše razine, ali utemeljenoj na dokazima srednje razine (77).

Društvo RCOG je izdalo svoje smjernice u srpnju 2022. godine i po njima slično kao i u Americi, na dijagnozu IKT treba se posumnjati u trudnica koje imaju svrbež kože normalna izgleda (izuzev ekzorijacija) te razina TSBA iz nasumično uzeta uzorka seruma trudnice mora biti  $19 \mu\text{mol} / \text{L}$  ili više. Ako je razina TSBA ispod  $19 \mu\text{mol} / \text{L}$  oni takvo stanje nazivaju gestacijskim pruritusom te ga ne smatraju dijelom IKT jer smatraju kako toliko niske razine žučnih kiselina nisu povezane s povećanim rizikom za smrt fetusa. Samu intrahepatičnu kolestazu kategoriziraju na ranije navedena tri stupnja, blagu, umjerenu i tešku, s razinama TSBA od 19 do 39, 40 do 99 te 100 i više  $\mu\text{mol} / \text{L}$  redom (78).

Kako svrbež kože, disfunkcija jetre i povišene razine žučnih kiselina u krvi nisu specifični simptomi i imaju široku paletu uzroka liječnici trebaju razmotriti i druge uzroke navedenih promjena te ih pokušati isključiti ciljano napravljenim fizikalnom pregledu i anamnezom, a dio diferencijalne dijagnoze prema njima trebaju biti reakcije na lijekove, alergijske reakcije te urtikarija. Također iako gestacijski pruritus ne smatraju dijelom IKT, preporučuju redovito mjerenje TSBA u trudnice jer dio žena sa gestacijskim pruritusom može razviti IKT i do 15 tjedana nakon dijagnoze. Redovito mjerenje nije jasno definirano nego bi se trebalo izvoditi na individualnoj osnovi, odnosno prilagoditi se svakom pacijentu. Ono što također napominju jest da u onih trudnica u kojih se svrbež ili biokemijski pokazatelji poprave tijekom trajanja trudnoće IKT nije izgledna dijagnoza te da u tih žena moramo razmotriti druge uzroke jetrene disfunkcije.

Prijašnje RCOG smjernice savjetovale su rutinske laboratorijske i slikovne metode za isključivanje ostalih uzroka koji dovode do iste kliničke slike, a uključivali su razne bolesti, od infektivnih preko autoimunih do strukturnih poremećaja jetre. Današnje smjernice to više ne preporučuju jer se retrospektivnom analizom 500 trudnica s povišenim razinama TSBA pokazalo da je šansa otkrivanja drugih uzroka ekstremno niska pa su odlučili promijeniti stav o tome. Danas smatraju kako bi se te uzroke trebalo tražiti samo u trudnica sa atipičnom ili nejasnom kliničkom slikom IKT-a, a tu bi spadale one trudnice koje imaju iznimno visoke razine transaminaza, one u kojih IKT počne u prvom ili drugom trimestru, one kod kojih se biokemijska slika progresivno pogoršava, one koje pokazuju znakove zatajenja jetre, akutne infekcije te u onih trudnica kod kojih se simptomi i biokemijski pokazatelji ne poprave nakon poroda.

Kod većine trudnica s kolestazom svrbež prestaje jako brzo nakon poroda, u najvećeg broja njih već u prvih par sati ili dana. Jetreni enzimi i žučne kiseline manje su specifični te za njihovu normalizaciju treba proći barem 4 tjedna. Ako se to i dogodi u trudnice kod koje smo sumnjali na IKT to je i potvrda dijagnoze, to jest ona se potvrđuje postnatalno, a ukoliko normalizacija izostane ili zakasni ide se u daljnju dijagnostiku (78).

## 1.8. Liječenje intrahepatične kolestaze u trudnoći

Terapija intrahepatične kolestaze u trudnoći dijeli se na farmakološku terapiju te na antenatalni nadzor trudnice i ploda nakon postavljanja dijagnoze ili sumnje na ovo stanje. Kao i u dijagnostici bolesti tako i u terapiji postoje razlike u preporukama ACOG-a i RCOG-a. Što se antenatalnog nadzora i testiranja razine TSBA u krvi trudnice tiče, RCOG smatra kako učestali ultrazvučni pregledi i CTG testiranje nisu korisni, jer ne mogu niti predvidjeti niti prevenirati smrt ploda jer se smatra kako ona u kolestazi nastaje naglo, a ne postepeno. Oni preporučuju da se trudnicama kaže da same promatraju pokrete svoga ploda te da na ikakvu promjenu frekvencije ili snage pokreta dođu do liječnika koji će napraviti daljnju obradu. S druge strane, ACOG smatra kako je antenatalni nadzor trudnica koristan u ovoj situaciji te se zalažu da se sa istim krene pri gestacijskoj dobi u kojoj bi se porod mogao izvršiti kao odgovor na abnormalne parametre fetalnog nadzora. Točno vrijeme nije definirano, ali u svakom slučaju zalažu se za antenatalni nadzor.

Mišljenja ovih dvaju društava se razilaze i po pitanju mjerenja razine TSBA u trudnice. ACOG smatra kako ponovljeno mjerenje razine ima smisla jer se veća stopa komplikacija događa pri većim razinama TSBA, a i sama razina ima tendenciju rasta kako trudnoća napreduje. Serijska testiranja, na primjer tjedna, nisu preporučena nego se porodničari sami trebaju odlučiti za najbolji modalitet. RCOG savjetuje ponovljeno testiranje razina TSBA jedan tjedan nakon što posumnjamo na IKT u trudnice. Na temelju razine žučnih kiselina iz tog drugog uzorka odredi se učestalost testiranja na ubuduće. Ako trudnica boluje od blagog oblika IKT, oni savjetuju tjedno mjerenje razine TSBA kako se trudnica približava 38. tjednu gestacije. U slučaju umjerenog oblika tjedno testiranje savjetuju započeti kad se trudnica kreće približavati 35. tjednu gestacije, a u slučaju teškog oblika bolesti daljnja mjerenja TSBA ne savjetuju jer svakako neće utjecati na daljnje odluke (78).

Indukcija poroda i dovršetak trudnoće isto su teme u kojima se stavovi razilaze. RCOG trudnice opet promatra prema stupnju IKT koji imaju pa tako za trudnice koje imaju blagi oblik i nemaju pridruženih komorbiditeta u trudnoći savjetuju razmatranje dovršetka trudnoće nakon navršenog 40. tjedna trudnoće. Za slučajeve umjerene kolestaze savjetuju razmatranje dovršetka trudnoće između 38. i 39. tjedna trudnoće, a ako govorimo o teškom obliku kolestaze dovršetak trudnoće odnosno razmatranje istog savjetuje se već između 35. i 36. tjedna trudnoće.

Također savjetuju da ako trudnica pati od bilo koje druge komplikacije vezane za trudnoću poglavito preeklampsije, gestacijskog dijabetesa ili ako govorimo o višeploidnoj trudnoći, a uz to ima IKT s razinama TSBA preko 40  $\mu\text{mol/L}$  rizik iznenadne smrti ploda raste pa je pametno porod završiti ranije, ali točni gestacijski tjedni nisu navedeni. ACOG savjetuje da se trudnicama s IKT i razinama TSBA većim ili jednakim od 100  $\mu\text{mol/L}$  ponudi dovršetak trudnoće nakon navršenog 35. tjedna trudnoće. Za one kojima su razine TSBA < 100  $\mu\text{mol/L}$  savjetuju da ponudimo dovršetak trudnoće između 36. i 39. tjedna trudnoće, s tim da se taj vremenski razmak shvaća tako da trudnice kojima su razine TSBA manje od 40  $\mu\text{mol/L}$  naginju više na kraj vremenskog intervala, a one s razinama 40 i više na početak intervala. Za kraj napominju da se dovršetak trudnoće između 34. i 36. tjedna trudnoće može razmotriti u onih trudnica koje imaju IKT s razinama TSBA od 100  $\mu\text{mol/L}$  i više u slučaju da je svrbež jako izražen i ne popravlja na farmakoterapiju, da trudnica u svojoj anamnezi ima mrtvorodenje prije 36. tjedna trudnoće koja je također bila komplicirana kolestazom te da je ovo ponovljena IKT te u trudnica koje imaju oštećenje jetre nastalo od prije ili imaju akutnu jetrenu s kliničkim ili laboratorijskim nalazima pogoršanja jetrene funkcije (77,78).

Farmakoterapija za cilj ima smanjenje svrbeža u trudnica te poboljšanje perinatalnih ishoda. Prvo ćemo navesti lijekove koji su našli primjenu u terapiji IKT-a, a potom ćemo razmotriti današnja stajališta o farmakoterapiji IKT iz perspektive od prije spomenutih dvaju društava. Lijekovi koje ćemo spomenuti su ursodeoksikolna kiselina, deksametazon, rifampicin, S-adenozil-L-metionin, kolestiramin

Prvi lijek koji ćemo spomenuti je ujedno i najrašireniji gledajući farmakoterapiju IKT, a to je ursodeoksikolna kiselina. Ursodeoksikolna kiselina (engl. *ursodeoxycholic acid*, UDCA), poznata i pod nazivom ursodiol, jedna je od hidrofilnih endogenih žučnih kiselina te kao takva čini manje od 5% žučnih kiselina u ljudskom organizmu. Nakon oralne primjene lijeka, ona se apsorbira, dolazi do hepatocita gdje se konjugira bilo s glicinom bilo s taurinom, te se izlučuje u žučne kanaliće. Konjugirana ursodeoksikolna kiselina podliježe iznimnoj enterohepatičkoj cirkulaciji tako da je poluvijek eliminacije oko 100 sati, a uz dugotrajniju svakodnevnu primjenu može činiti i 30-50% ukupnih cirkulirajućih kiselina u organizmu (79). Sam mehanizam djelovanja lijeka nije u potpunosti razjašnjen te se smatra kako ursodiol pomaže trudnicama s IKT ubrzavajući eliminaciju ostalih žučnih kiselina putem probavnog sustava, ali i stimuliranjem eliminacije metabolita steroidnih hormona (80). Još jedan potencijalni mehanizam pokazan je u in vitro

istraživanju rađenom na štakorima 1998. godine. Tamo su istraživači zaključili kako UDCA smanjuje apoptozu hepatocita reducirajući propusnost mitohondrijske membrane koja je ključna za početak procesa apoptoze u somatskim stanicama (81). Eksperimenti na štakorima pokazali su kako postoji mogućnost da UDCA smanjuje kardiotoksičnost slobodnih žučnih kiselina, ali potrebni su daljnji eksperimenti za potvrdu teze (82).

Prva zabilježena primjena UDCA za IKT objavljena je 1992. godine i u toj studiji 8 trudnica primalo je dnevnu dozu od 1 grama UDCA kroz 20 dana, s tim da su pacijentice bile podijeljene u dvije grupe tako da je 5 trudnica dobivalo lijek 20 dana bez prestanka, a preostale 3 imale su pauzu od primanja lijeka od 14 dana nakon kojih je lijek ponovno uključen da bi se i u njih ukupno primao 20 dana. U obje skupine zabilježeno je poboljšanje simptoma i biokemijskih parametara, a u trudnica koje su imale dvotjednu pauzu od primanja lijeka zabilježen je ponovni povratak simptoma i abnormalnih vrijednosti TSBA u serumu nakon ukidanja lijeka, ali se stanje ponovno poboljšalo u sve tri trudnice nakon ponovnog uključivanja terapije. Iako je broj trudnica bio malen rezultati studije su bili optimistični (83). Ovu studiju pratile su dvije druge studije koje su također pokazale poboljšanje osjećaja svrbeža i biokemijskih parametara. Nažalost i one su rađene na malom broju trudnica, 8 trudnica u jednoj te 15 trudnica u drugoj što je također značilo graničnu pouzdanost rezultata (84,85). Mali broj ispitanica u navedenim studijama znači da se učinci UDCA na fetalni mortalitet nisu jasno pokazali, ali dvama studijama pokazano je kako primjena lijeka smanjuje razinu TSBA u krvi pupkovine te amnijskoj tekućini (86), kao i u kolostrumu (87) što otvara mogućnost za dobrobiti UDCA i u smanjenju fetalnih komplikacija kolestaze. Nuspojave za ovaj lijek na sreću su rijetke te ako se i pojave trudnice najčešće prijavljuju probavne tegobe i proljev (79).

Sljedeći lijek koji je bio kandidat za terapiju IKT bio je deksametazon, sintetski glukokortikoid koji je svoju primjenu u terapiji kolestaze našao jer smanjuje razine spolnih hormona, posebice estrogena, time što smanjuje sintezu njegovih prekursora u nadbubrežnim žlijezdama ploda (88,89). Finski istraživači također su napravili studiju u kojoj su 10 trudnica davali 12 miligrama deksametazona kroz tjedan dana te su zaključili da su svrbež i povišene razine TSBA došle na normalu u svih trudnica četvrti dan od početka terapije (90). Kako je uzorak pacijentica ponovno bio malen, rađene su i druge studije te su pronašle kako uspješnost lijeka nije

tako dobra kako se doima iz Finske studije (91). Osim problema oko nedostatka dostatnih dokaza primjenu deksametazona priječe i nuspojave koje taj lijek nosi. Studije rađene na ženama koje su primale deksametazon pokazale su kako djeca takvih majki imaju manju porođajnu masu te da primjena deksametazona nosi i rizik od usporenja sazrijevanja mozga i živčanog tkiva u djece (92,93).

Iako uporaba rifampicina u ovoj indikaciji nije dovoljno istražena, njegova primjena u drugim kolestatskim bolestima jetre, poglavito primarnoj bilijarnoj cirozi te mehanizam njegova djelovanja pokazuju da bi mogao dovesti do dobrih rezultata. Gledajući druge bolesti, uporaba rifampicina dovodi do smanjenja trasaminaza, žučnih kiselina te svrbeža., svega što bi nam pomoglo i kod IKT (94). Također, mehanizam djelovanja jest povećanje detoksifikacije i povećana ekskrecija žučnih kiselina što bi moglo djelovati kao dobar komplementarni mehanizam primjeni UDCA, ali za to su potrebna dodatna istraživanja (95).

S–adenozil–L–metionin (SAME) molekula je koja djeluje kao donator metilne skupine pri sintezi fosfatidilkolina pa tima utječe na sastav i proizvodnju žuči (96). Ovo saznanje nagnalo je porodničare da provjere njegovu učinkovitost u kolestazi te su prve studije pokazale da dovodi do poboljšanja i u kliničkoj i u biokemijskoj slici (97). Isti rezultati također su dobiveni u studiji rađenoj na 15 trudnica do kojih su neke dobivale 800 miligrama SAME intravenski, a druge placebo te se poboljšanje povezano s primjenom lijeka (98). Nažalost veća studija čiji je cilj također bio isto pokazala je nikakvo poboljšanje ni u kliničkoj kao ni u biokemijskoj slici tako da saznanja o uporabi SAME još nisu jasna (99). Za kraj učinkovitost lijeka uspoređivala se s učinkovitosti UDCA, uporabi oba lijeka te s placebo skupinom. Trudnice liječene sa SAME imale su veće smanjenje svrbeža i normalizaciju biokemijskih parametara nego li placebo skupina, ali oba poboljšanja bila su lošija uspoređujući ih sa skupinom koja je primala UDCA (99).

Sljedeći lijek za koji se mislilo da bi mogao imati potencijala u tretmanu IKT bio je kolestiramin, smola koja djeluje tako što u probavnom sustavu veže žučne kiseline te tako povećava njihovu ekskreciju. Studije su pokazale kako dovodi do smanjenja svrbeža u trudnica, ali bez utjecaja na razinu TSBA (100). Također, svojim mehanizmom djelovanja dovodi i do smanjene apsorpcije vitamina topivih u mastima među kojima je i vitamin K tako da može dovesti do povećanog rizika od krvarenja u majke i u ploda (101). Slično kolestiraminu i aktivni ugljen

testiran je na 9 trudnica te je u 7 od njih doveo do smanjenja TSBA. Nažalost nije dovodio do smanjenja svrbeža pa je i on napušten (102).

Znajući sve ovo o lijekovima koji su razmotreni kao kandidati za IKT sada ćemo razmotriti što preporučuju glavna svjetska udruženja, počevši sa ACOG. Oni savjetuju da se UDCA koristi kao prva linija liječenja simptoma kod IKT i to po režimu 300 miligrama 3 puta dnevno ili 500 miligrama 2 puta dnevno. Svrbež bi trebao nestati unutar 2 tjedna dok se normalizacija biokemijskih parametara očekuje unutar 4 tjedna, a ako se to ne dogodi te maksimalne doze lijeka nisu dostatne za ublažavanje simptoma kod trudnica mogu se uključiti kolestiramin ili SAME. RCOG smatra kako su dokazi za primjenu UDCA i dalje oskudni te preporučuju da se UDCA ne bi smjela rutinski ponuditi trudnicama u svrhe smanjenja loših perinatalnih ishoda na plod, a trudnicama bi se za smanjenje simptoma svrbeža mogao ponuditi kloramfemin, posebice ako je riječ o noćnom svrbežu jer lijek postiže i sedativni učinak. Primjenu UDCA prema njihovim savjetima trebali bi razmotriti u trudnica koje su u gestacijskoj dobi od 34. do 36. tjedna i razine TSBA su im preko 40  $\mu\text{mol/L}$  (77,78).



## **2. CILJEVI I HIPOTEZE**

**Cilj rada:**

Ispitati ima li u jednoplodovim trudnoćama intrahepatična kolestaza utjecaja na perinatalni ishod.

**Hipoteze:**

1. U jednoplodovim trudnoćama u skupini trudnica s IKT očekujemo veći perinatalni mortalitet.
2. U jednoplodovim trudnoćama u skupini trudnica s IKT očekujemo veću stopu dovršetka trudnoće carskim rezom.
3. U jednoplodovim trudnoćama u skupini trudnica s IKT očekujemo veću stopu prijevremenog poroda.
4. U jednoplodovim trudnoćama u skupini trudnica s IKT očekujemo u djece niži zbroj po Apgarovoj.
5. U jednoplodovim trudnoćama u skupini trudnica s IKT očekujemo veću stopu prijama u jedinice intenzivne novorođenačke skrbi.
6. U jednoplodovim trudnoćama u skupini trudnica s IKT očekujemo veću stopu hipotrofične djece.
7. U jednoplodovim trudnoćama u skupini trudnica s IKT očekujemo veću stopu mekonija u plodovoj vodi.
8. U jednoplodovim trudnoćama u skupini trudnica s IKT očekujemo nižu porodnu masu.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1. Organizacija i opis istraživanja**

Naše istraživanje je retrospektivna studija slučajeva i kontrola provedena nad roditeljima Kliničkog bolničkog centra Split (KBC Split) u dvogodišnjem razdoblju od 1. siječnja 2021. godine do 31. prosinca 2022. godine. Podatci o trudnicama i novorođenčadi prikupljeni su iz njihovih povijesti bolesti te rađaonskih protokola te su uneseni u Excel tablicu.

### **3.2. Ispitanici**

U promatranom razdoblju smo pronašli 48 trudnica s IKT. Od toga je 22 bilo 2021. godine te 26 iz 2022. godine. Ukupno sedam trudnica (dvije iz 2021. te pet iz 2022. godine) su imale višeploidnu trudnoću te temeljem kriterija isključenja nisu uključene u studiju. Ukupan broj trudnica uključenih u studiju bio je 41.

### **3.3. Kriteriji uključanja**

Kriterij uključanja bio je porod jedнопloidne trudnoće uz intrahepatičnu kolestazu. Kao dijagnostički kriterij kolestaze smo postavili vrijednost ukupnih žučnih kiselina u serumu iznad 10  $\mu\text{mol/l}$ . Kao kontrolna skupine su uzete roditelje koje su bile prve sljedeće upisane u rađaonski protokol.

### **3.4. Kriteriji isključenja**

Višeploidove trudnoće, djeca s aneuploidijama, te ona rođena s urođenim nakaznostima su bila isključena iz istraživanja.

### **3.5. Parametri istraživanja**

Prikupljane varijable bile su:

1. Paritet (primipare i multipare)
2. Dob trudnica (godine)
3. Navršeni tjedan poroda (prijevremeni  $\leq 36^{6/7}$  i terminski  $\geq 37$  tjedana)
4. Porodna masa i duljina (grami i centimetri)
5. Način porođaja (carski rez/vaginalno)
6. APGAR zbroj (0-7, 8-10)

7. Trofičnost djece (hipo, eu i hipertrofično)
8. Prisutnost mekonija u plodnoj vodi (da/ne)
9. Prijam u jedinice intenzivne novorođenačke skrbi (NJIL) (da/ne)

Trofičnost djece je određivana usporedbom s tablicama koje su standardizirane obzirom na lokalne specifičnosti.

Trajanje trudnoće se računalo po trajanju amenoreje. Za spontano zanešene trudnoće amenoreja se računala po prvom danu zadnje menstruacije ili po ultrazvučnom pregledu u prvom tromjesečju. Za trudnoće nakon MPO amenoreja se računala po danu aspiracije oocita ili izazivanja ovulacije na koji se dodavalo 14 dana.

### **3.6. Statistički postupci**

Za statističku raščlambu uporabljen je računalni program Statistica 17.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Za deskriptivnu statistiku smo koristili Student t-test i  $\chi^2$  test te Fisherov egzaktni test. Kao statistički značajnu razinu smo postavili vrijednost  $P < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

U promatranom razdoblju 41 trudnica je imala intrahepatičnu kolestazu što iznosi 0,5% od svih jednoplodovih trudnoća. Prosječna dob roditelja sa IKT bila je  $31,4 \pm 3,62$ , a u kontrolnoj skupini  $32,29 \pm 5,18$ . Nije bilo statistički značajne razlike u dobi između istraživanih skupina ( $t=-0,966$ ;  $P=0,186$ ) U skupini roditelja sa IKT bilo je 20 primipara i 21 multipara, a u kontrolnoj skupini 18 primipara te 23 multipare. Nije bilo statistički značajne razlike u paritetu među skupinama ( $\chi^2=0,440$ ;  $P=0,507$ ).

U obje promatarne skupine nije bilo perinatalno umrle djece.

U skupini žena sa IKT 25 njih rodilo je carskim rezom, a 16 vaginalno. U kontrolnoj skupini broj trudnica koje su trudnoću dovršile carskim rezom bio je 11, a prirodnim putem 30. Statističkom analizom pronađena je značajna razlika ( $\chi^2=12,357$ ;  $P=0,002$ ) u načinu dovršetka trudnoće među promatranim skupinama (Tablica 1).

**Tablica 1.** Učestalost poroda carskim rezom u trudnica s intrahepatičnom kolestazom u trudnoći i u kontrolnoj skupini

	IKT (N=41)	Kontrolna skupina (N=41)	<i>P</i> *
<b>Način poroda</b>			
<b>Carski rez, N (%)</b>	25 (60,97)	11 (26,83)	0,002
<b>Vaginalni porod, N (%)</b>	16 (39,03)	30 (73,17)	

\*  $\chi^2$ -test.

IKT - Intrahepatična kolestaza u trudnoći.

U skupini trudnica s IKT 7 trudnoća je završilo prijevremenim porodom, a 34 ročnim. U kontrolnoj skupini terminskih je poroda bilo 38, a prijevremenih 3. Nije pronađena statistički značajna razlika ( $\chi^2=3,282$ ;  $P=0,193$ ) u stopi prijevremenog porođaja između promatranih skupina (Tablica 2).

**Tablica 2.** Učestalost prijevremenog poroda u trudnica s intrahepatičnom kolestazom u trudnoći, i trudnica kontrolne skupine.

	IKT (N=41)	Kontrolna skupina (N=41)	P*
<b>Trajanje trudnoće (tjedni)</b>			
≥37, N (%)	34 (82,93)	38 (92,68)	0,177
≤36 <sup>6/7</sup> , N (%)	7 (17,07)	3 (7,32)	

\*  $\chi^2$ -test.

IKT - Intrahepatična kolestaza u trudnoći.

Broj novorođenčadi s Apgar zbrojevima od 8-10 u obje skupine bio je 39, a onih sa zbrojem ≤ 7 u obje skupine iznosio je dva. Nije pokazana statistički značajna razlika među skupinama ( $\chi^2=0$ ;  $P=1,000$ ) u Apgar zbrojevima u 5. minuti novorođenčadi trudnica ovih dvaju skupina (Tablica 3).

**Tablica 3.** Apgar zbrojevi u 5. minuti novorođenčadi rođene u trudnica s intrahepatičnom kolestazom u trudnoći i trudnica kontrolne skupine

	IKT (N=41)	Kontrolna skupina (N=41)	P*
<b>Apgar zbroj u 5. minuti</b>			
8-10, N (%)	39 (95,12)	39 (95,12)	1,000
≤ 7, N (%)	2 (4,88)	2 (4,88)	

\* Fisherov egzakti test.

IKT - Intrahepatična kolestaza u trudnoći.



U skupini trudnica s IKT-om 16 djece zaprimljeno je na neonatološku intenzivnu njegu, a 25 nije. U kontrolnoj skupini 15 djece je, a 26 nije zaprimljeno u jedinicu intenzivne novorođenačke skrbi. Nije pokazana statistički značajna razlika u prijemu u JIL novorođenčadi ( $\chi^2=0,052$ ;  $P=0,820$ ) (Tablica 4).

**Tablica 4.** Broj novorođenčadi zaprimljen na neonatološku jedinicu intenzivnog liječenja kod trudnica s intrahepatičnom kolestazom u trudnoći i kontrolne skupine

	<b>IKT (N=41)</b>	<b>Kontrolna skupina (N=41)</b>	<b><i>P</i>*</b>
<b>Novorođenčad hospitalizirana na jedinici intenzivnog liječenja</b>			
<b>DA, N (%)</b>	16 (29,03)	15 (36,59)	0,820
<b>NE, N (%)</b>	25 (60,97)	26 (63,41)	

\*  $\chi^2$ -test.

IKT - Intrahepatična kolestaza u trudnoći.

U skupini roditelja s IKT-om broj eutrofične novorođenčadi iznosio je 30, hipotrofične pet, a šest ih je bilo hipertrofično. U kontrolnoj skupini broj hipotrofične djece pri porodu bio je dvoje, eutrofičnih je bilo 30, a devet ih je bilo hipertrofično. Nije dokazana statistički značajna razlika ( $\chi^2=1,886$ ;  $P=0,389$ ) u trofičnosti djece među skupinama (Tablica 5).

**Tablica 5.** Podjela novorođenčadi prema trofičnosti kod trudnica s intrahepatičnom kolestazom u trudnoći i kontrolne skupine

	IKT† (N=41)	Kontrolna skupina (N=41)	P*
<b>Hipotrofičan plod, N (%)</b>	5 (12,19)	2 (4,88)	
<b>Eutrofičan plod, N (%)</b>	30 (71,17)	30 (73,17)	0,389
<b>Hipertrofičan plod, N (%)</b>	6 (14,64)	9 (21,95)	

\*  $\chi^2$ -test.

IKT - Intrahepatična kolestaza u trudnoći.

U obje promatarne skupine nije bilo mekonija u plodovoj vodi.

Prosječna porodna masa novorođenčadi trudnica s IKT-om iznosila je 3398,20±463,51 grama, a u kontrolnoj skupini 3578,80±643,39 grama. Statističkom analizom nismo dokazali značajnu razliku ( $t=-1,458$ ;  $P=0,074$ ) u porodnoj masi među skupinama (Tablica 6).

Prosječna porodna duljina novorođenčadi u skupini trudnica s IKT-om iznosila je 49,61±1,83 cm, dok je u kontrolnoj skupini iznosila 50,12±3,07 centimetara. Nije dokazana statistički značajna razlika ( $t=-0,981$ ;  $P=0,180$ ) u porodnim duljinama djece među promatranim skupinama (Tablica 6).

**Tablica 6.** Porodna masa i porodna duljina novorođenčadi od trudnica s intrahepatičnom kolestazom u trudnoći i kontrolne skupine

	IKT (N=41)	Kontrolna skupina (N=41)	P*
<b>Porodna masa, N (%) (grami)</b>	3398,20±463,51	3578,80±643,39	0,074
<b>Porodna duljina, N (%) (centimetri)</b>	49,61±1,83	50,12±3,07	0,180

\* Student-t test

IKT - Intrahepatična kolestaza u trudnoći.

## **5. RASPRAVA**

Cilj ovog istraživanja bio je provjeriti perinatalni ishod u jednoplodnih trudnoća kompliciranih intrahepatičnom kolestazom u dvogodišnjem razdoblju u KBC-u Split. Naše istraživanje nije pokazalo štetan utjecaj IKT-a na perinatalni ishod u jednoplodovim trudnoćama. U okviru promatranih varijabli samo smo pronašli veću stopu carskog reza u skupini trudnica s IKT u usporedbi s kontrolnom skupinom.

U promatranom razdoblju bilo je ukupno 48 trudnica s IKT međutim njih 7 je bilo s višeplođnim trudnoćama. Te su zbog postavljenih kriterija morale biti isključene iz studije. Ovako visok postotak (14,68%) je u suglasju s podacima iz literature gdje se višeplođova trudnoća navodi kao jedan od glavnih činitelja rizika nastanka IKT (11). Moguća objašnjenja su povećane razine ženskih spolnih hormona u cirkulaciji majke te su i estrogeni i progesteroni uključeni u etiologiju nastanka kolestaze (25). Studije koje govore u prilog tomu navode kako primjena etinilestradiola smanjuje izlučivanje spojeva putem žuči u oba spola, ali je to smanjenje izlučivanja puno više naglašeno u žena koje su imale IKT što bi značilo da su njihovi hepatociti više osjetljivi na estrogene i njihove inhibitorne učinke pa bi se time mogla objasniti povećana razina TSBA u tih roditelja (26). Druga studija koja potvrđuje ovu tezu navodi kako je primjena etinilestradiola u 20 zdravih žena dovela do povećanja razine TSBA u svih ispitanica (27). Progesteron i njegovi metaboliti povezani su s porastom razine TSBA te pojavom IKT-a, a moguć mehanizam djelovanja je inhibicija ekspresije BSEP-a kako je prikazano u jednoj in vitro studiji na štakorima (33).

Broj poroda u KBC-u Split u 2021. godini bio je 4408, a statistika za 2022. godinu još nije publicirana tako da incidenciju IKT-a možemo odrediti gledajući samo 2021. godinu i ona bi tada iznosila 0,50%. To je značajno manje od 15,6% zabilježenih u zemljama Južne Amerike, poglavito Čileu 1975. godine (5). U Čileu je 2018. IKT se javljala s učestalošću 1,5-4% što je i dalje više nego u našoj studiji, ali mogući razlozi za ove rezultate mogla bi biti rasa sudionica (6). Studija rađena u Sjedinjenim Američkim Državama je pokazala pojavnost od 5,6%, što je 10 do 100 puta više nego li u prijašnjim studijama rađenima na tom području. Autori su ponudili objašnjenje ovih razlika u činjenici da su ispitanice u studiji bile latino podrijetla (7). Iako nam se postotak IKT-a čini niskim u usporedbi s ovim državama, studija rađena u Europi postotak trudnica u kojih se javlja kolestaza je prikazala kao 0,1-0,2% ovisno o području što je znatno manje nego u našem istraživanju. Najviša incidenciju ovoga stanja u Europi čine zemlje Skandinavije gdje je pojavnost zabilježena kao 1,3% prema studiji iz 2003. godine.

Nismo pronašli statistički značajnu razliku u dobi trudnica oboljelih od IKT u usporedbi s kontrolnom skupinom u našem istraživanju. Najčešće navodi literature govore da starija životna dob je jedan od rizika nastanka IKT u trudnoći što naše istraživanje nije potrdilo (11). Moguće da je malen uzorak kao jedan od glavnih limitirajućih čimbenika uzrok ove statističke nepodudarnost. Druge moguće objašnjenje je viša životna dob u kojoj se žene generalno odlučuju na trudnoću. Taj trend koji je zahvatio većinu zemalja Europe i američkog kontinenta se polako premješta i u našu državu pa je prosječna dob u kojoj se žena odlučuje na prvu trudnoću danas pet godina veća nego u prethodnom desetljeću (106).

U našem istraživanju nismo pronašli razliku u paritetu trudnica između dvije promatrane skupine, iako podatci iz literature govore da je multiparitet jedan od rizičnih čimbenika za nastanak IKT (11). Mogući razlog nepodudarnosti naših rezultata i rezultata iz dostupne literature je mali ispitivani uzorak.

U našem istraživanju niti jedna trudnica s IKT-om nije imala perinatalno umrlo dijete. Ovakvi podaci su u suprotnosti s nekom starijim studijama kao ona iz 1988. godine koja je pokazala smrtnost od 2,25% na uzorku od 85 trudnica. U istom istraživanju je pronađena prisutnost mekonija u plodnoj vodi u gotovo polovine trudnica, preciznije 45% (64). Rezultati novijih studija govore o bitno nižim postotcima perinatalne smrtnosti i slažu se sa našim rezultatima, primjerice studija rađena u 2020. godini na uzorku od 150 trudnica s kolestazom također nije imala perinatalno umrle djece (65). Moguća objašnjenja su različite veličine uzoraka kao i kvalitetnija antenatalna skrb, raznolikost farmakološke terapije kao i politika rane indukcije porođaja temeljem vrijednosti ukupnih žučnih kiselina u serumu trudnica.

Pronašli smo statistički značajnu razliku među stopama carskoga reza koji je bio češći u roditelja sa IKT-om. Carski rez je bio metoda dovršetka trudnoće u 25 trudnica iz skupine kolestaze te 11 trudnica iz kontrolne skupine. Stopa carskog reza u roditelja iz grupe s IKT-om iznosila je 61%, što je više od 10% do 36% prijavljenih u literaturi (60). Teško je odrediti samu ulogu intrahepatične kolestaze u povećanoj stopi carskoga reza jer je moguće da su postojale i druge opstetričke indikacije za navedeni operativni postupak koje nismo promatrali u ovom istraživanju. Preporuke RCOG i ACOG preporučuju indukciju porođaja prije termina u roditelja s IKT-om pogotovo ako se radi o roditeljama s višim razinama TSBA. Moguće jer da neuspjeh indukcije porođaja zbog

nepovoljnog opstetričkog nalaza povećava učestalost carskog. Dodatni razlog bi mogao biti činjenica da se ponekad opstetričari odlučuju na elektivni carski rez bez pokušaja indukcije porođaja, a sve u strahu od nepovoljnog perinatalnog ishoda (77,78). Naše istraživanje nije obuhvatilo i ovaj segment stoga nemamo komentara o dokazanoj razlici stope carskih rezova između promatranih skupina.

Gledajući učestalost prijevremenog poroda, nismo pronašli statistički značajnu razliku među skupinama. Najveći broj literaturnih navoda nije u suglasju s našim rezultatima, mada postoje rijetka izvješća koja ih podupiru. In vitro studije su pokazale povezanost povišene razine slobodnih žučnih kiselina s većom učestalošću prijevremenog poroda. Jedno od objašnjenja je da one dovode do većeg izražaja oksitocinskih receptora na miometriju te rezultiraju prijevremenim porodom tri dana od injekcije žučnih kiselina u amnijsku tekućinu (75,76). Iako podatci iz literature podupiru povećanu stopu prijevremenog poroda u trudnica s IKT-om određeni autori napominju kako je većina istih ijtrogeno inducirana u svrhu smanjenja loših ishoda za plod (60). Smatramo kako su dobro, pravilno i pravovremeno prepoznavanje rizičnih trudnoća i pravovremena indukcija poroda kao i dobra farmakoterapija te antenatalna skrb razlozi zbog kojih u našem istraživanju nije pokazana razlika u broju prijevremenih poroda među skupinama.

Nismo pronašli statistički značajnu razliku među skupinama u Apgar zbroju u 5 minuti po porodu te je samo dvoje novorođenčadi iz svake skupine imalo petominutni Apgar zbroj  $\leq 7$ . Iako podatci iz literature navode razlike u Apgar zbrojevima postoji nekoliko čimbenika koji su mogli pridonijeti nedostatku statistički značajnih razlika u našem istraživanju. Prvo, veličina uzorka mogla je biti nedovoljna za otkrivanje malih, ali klinički značajnih razlika između dviju skupina. Veći uzorak mogao bi pružiti snažniju statističku snagu za identifikaciju mogućih razlika. Nadalje i drugi ometajući čimbenici poput ostalih porodničkih komorbiditeta mogu utjecati na Apgar zbroj. Uključenje tih varijabli u neke buduće prospektivne studije moglo bi pomoći u razumijevanju njihovog utjecaja na dobrobit fetusa u prisutnosti IKT-a. Naši rezultati u skladu su s nekim ranijim studijama koje također nisu pokazale značajne razlike u Apgar zbroju između žena s IKT-om i kontrolne skupine. Treba napomenuti da postoje i radovi koji dokumentiraju drugačije rezultate. Mogući razlog nepodudarnosti je što ove studije uključuju i višeplođove trudnoće što je kod nas bio kriterij isključenja. Višeplođove trudnoće su same po sebi činitelj rizika za niži zbroj po APGAR-ovoj pri čemu važnu ulogu igra i njihov korionicitet. Konačno APGAR zbroj je

subjektivna metoda procjene stanja novorođenčeta koja bi u budućnosti trebala biti zamijenjena nekom pouzdanijom npr. određivanjem pH iz krvnih žila pupkovine. Važno je napomenuti da petominutni Apgarovi bodovi predstavljaju vrijedan alat za procjenu početne prilagodbe novorođenčadi, ali nisu jedini pokazatelj dugoročnih neonatalnih ishoda (103,104).

Nedostatak statistički značajnih razlika u stopama prijema u jedinice intenzivne njege za novorođenčad pokazuje da u našem istraživanju kolestaza ne povećava vjerojatnost prijema u NJIL. U našem istraživanju 16 novorođenčadi zaprimljenih na odjel intenzivnog liječenja pripadalo je skupini roditelja s IKT-om, a 15 kontrolnoj skupini. Postoje studije koje govore o većem prijemu djece na odjele intenzivne njege (tri puta više) i to poglavito radi respiratornog distresa koji se ovisno o studiji javlja 2,5 puta više u djece rođene od majki s IKT-om (73,103).

Najčešća patofiziološka osnova ovog distresa je novorođenačka pneumonija ili aspiracija mekonija tijekom poroda - mekonijski aspiracijski sindrom (MAS). Nekoliko čimbenika može objasniti rezultate dobivene u našem istraživanju. Prvo, veličina uzorka mogla je biti nedovoljna za otkrivanje malih, ali klinički značajnih razlika u stopama prijema u NJIL između dvije skupine. Veći uzorak mogao bi pružiti veću statističku snagu za uočavanje eventualnih razlika. Osim toga, drugi ometajući čimbenici, poput prisutnosti drugih komorbiditeta majke, mogu utjecati na potrebu za prijemom u NJIL. Kontrola tih varijabli u budućim studijama mogla bi pomoći u razumijevanju njihovog utjecaja na neonatalne ishode u prisutnosti IKT-a. Važno je prepoznati da prijem u NJIL ovisi o različitim čimbenicima, uključujući ne samo medicinska stanja majke, već i opće zdravlje novorođenčeta te moguće komplikacije koje se mogu javiti tijekom ili nakon poroda. Odluka o prijemu novorođenčeta u NJIL donosi se na temelju kombinacije kliničkih pokazatelja, poput respiratorne insuficijencije, prijevremenosti ili asfiksije pri porodu. Stoga, samo stope prijema u NJIL možda ne odražavaju u potpunosti potencijalni utjecaj IKT-a na neonatalno zdravlje.

Statističku razliku nismo pronašli ni u trofičnosti novorođenčadi te je u obe skupine eutrofičnost ploda bila najzastupljenija među novorođenčadi. Trofičnost se definira kao odnos porođajne mase prema trajanju gestacije ispravljena prema paritetu majke i spolu novorođenčeta (105). U skupini majki s IKT-om broj hipotrofične djece iznosio je pet, eutrofične 30 te je bilo šest hipertrofičnih novorođenčeta. U kontrolnoj skupini dvoje novorođenčadi je bilo hipotrofično, 30 ih je bilo eutrofično, a devet ih je bilo hipertrofično. Iako ovaj podatak ne podupire rezultate većine drugih studija moguće objašnjenje leži u činjenici da nema niti razlike u stopi prijevremenog

poroda. Kako je rast fetusa proporcionalan trajanju trudnoće ovakvi rezultat su na neki način i očekivani. Naime u trudnica s IKT najčešće nije oštećena prehrambena funkcija posteljice. Najgora komplikacija u trudnoćama s IKT je posljedica spazma krvnih žila posteljice koji dovode do akutne letalne anoksije koja se nažalost dosada poznatim metodama antenatalne skrbi ne može predvidjeti. Neki od dodatnih predloženih mehanizama za nastanak iznenadne smrti ploda su utjecaj slobodnih žučnih kiselina na kardiomiocite fetusa (71,72).

U našem istraživanju niti jedna trudnica s IKT-om nije imala otpuštanje mekonija u plodovu vodu. Ovakvi podaci su u suprotnosti s nekom starijim studijama kao ona iz 1988. u kojoj je pronađena prisutnost mekonija u plodnoj vodi u gotovo polovine trudnica, preciznije 45% (64). Rezultati novijih studija govore o bitno nižim postotcima ove komplikacije i slažu se sa našim rezultatima (65). Mehanizam kojim nastaje otpuštanje mekonija u plodovu vodu je direktan utjecaj TSBA na enterocite, izazivanje hiperperistaltike te posljedično otpuštanje mekonija iz probavnog sustava ploda U našoj studiji nije bilo perinatalno smrtnih ishoda pa ima smisla kako nije bilo ni mekonijskoga zagađenja plodove vode jer je jedan od mogućih mehanizama smrti otpuštanje mekonija i asfiksija direktno prouzročena učinkom TSBA na enterocite ploda (73).

Nismo pronašli statistički značajnu razliku među skupinama u porodnoj duljini i masi novorođenčadi iz ovih dvaju skupina. Ovakve nalaze ne podupiru rezultati raznih studija, gdje se smanjena porodna masa češće javlja u onih žena s intrahepazičnom kolestazom. Povećana razina TSBA u majčinoj krvi dovodi do povećanja razine istih i u fetalnoj cirkulaciji i u amnijskoj tekućini (68). Žučne kiseline dovode i do sužavanja krvnih žila, a time i do manjeg dovoda hranjivih tvari za rast fetalnog tkiva (69). Prema jednoj studiji patohistološkom analizom posteljice pokazalo se da je volumen placentarnih krvnih žila manji za 29% u trudnica s IKT-om nego li u kontrolnoj skupini (70). Sve to može biti potencijalni mehanizam koji dovodi do rađanja djece smanjene porodne mase u roditelja oboljelih od IKT-a.

Osnovni nedostatak našeg istraživanja je mali broj ispitanica, a osnovna prednost su strogi kriteriji uključenja i isključenja u studiju. Nedostatak istraživanja bi trebalo ispraviti povećanjem vremenskog perioda u nekom sljedećem istraživanju.



## **6. ZAKLJUČCI**

1. U jednoplodovim trudnoćama u skupini trudnica s IKT nije bilo većeg perinatalnog mortaliteta u usporedbi s kontrolnom skupinom.
2. U jednoplodovim trudnoćama u skupini trudnica s IKT u usporedbi s kontrolnom skupinom bila je veća stopa dovršetka trudnoće carskim rezom..
3. U jednoplodovim trudnoćama u skupini trudnica s IKT u usporedbi s kontrolnom skupinom nije bilo veće učestalosti prijevremenog poroda.
4. U jednoplodovim trudnoćama u skupini trudnica s IKT u usporedbi s kontrolnom skupinom nije bilo razlike u učestalosti rađanja djece s nižim APGAR zbrojem.
5. U jednoplodovim trudnoćama u skupini trudnica s IKT u usporedbi s kontrolnom skupinom nije bilo veće stope prijama u jedinice intenzivne novorođenačke skrbi.
6. U jednoplodovim trudnoćama u skupini trudnica s IKT u usporedbi s kontrolnom skupinom nije bilo veće stope hipotrofične djece.
7. U jednoplodovim trudnoćama u skupini trudnica s IKT u usporedbi s kontrolnom skupinom nije bilo veće učestalosti mekonija u plodovoj vodi.
8. U jednoplodovim trudnoćama u skupini trudnica s IKT u usporedbi s kontrolnom skupinom nije bilo razlike u porodnoj masi novorođenčadi.

## **7. LITERATURA**

1. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2009;15:2049-53.
2. Girling J, Knight CL, Chappell L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BJOG*. 2022; 9:129-44.
3. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines* [Internet]. Geneva, Švicarska: European Association for the Study of the Liver Management of cholestatic liver diseases; 2009 [citirano: 19. svibnja 2023.]. Dostupno na: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(09\)00309-2/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(09)00309-2/fulltext).
4. Ahlfeld F. *Berichte und arbeiten aus der geburtshilflich-gynakologischen klinik zu gieden*. 2. izdanje. Leipzig: Grunow; 1883. 23-7.
5. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, Aburto H, Matus C, Schramm G, i sur. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med*. 1978;88:487-93.
6. Reyes H. Sex hormones and bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 2008;47:376-9.
7. Lee RH, Goodin 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.
8. Vore M. Estrogen cholestasis. membranes, metabolites or receptors? *Gastroenterology* 1987;93:643–9.
9. Savander M, Ropponen A, Avela K, Weerasekera N, Cormand B, Hirvioja ML i sur. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut*. 2003;52:1025-9.
10. Sanhal CY, Dağlar K, Kara Ö, Kirbaş A, Uygur D, Yücel A. Seasonal Impact in the Frequency of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Gynecol Obstet Reprod Med*. 2016;22:5-9.
11. Gao X, Ye M, Liu Y, Li J, Y Li, Chen L i sur. Prevalence and risk factors of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Chinese population. *Sci Rep*. 2020. doi: 10.1038/edt.16307.
12. Anwar R, Razzaq K, Shahid A, Afsheen A, Tariq A, Saleem I. Evaluation of risk factors for intrahepatic cholestasis of pregnancy in patients presenting to a tertiary care centre. *PAFMJ*. 2021;71:821-6.
13. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Sanguankeo A, Upala S, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017;41:39-45.

14. Mashburn S, Schleckman E, Cackovic P, Shellhaas C, Rood KM, Ma'ayeh M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: risk factors for severe disease. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;10:1–5.
15. Dixon PH, Williamson C. The molecular genetics of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstetric Medicine.* 2008;1:65–71.
16. Lefebvre P, Cariou B, Lien F, Kuipers F, Staels B. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiological Reviews.* 2009;89:147–91.
17. Eloranta M-L, Heinonen S, Mononen T, Saarikoski S. Risk of obstetric cholestasis in sisters of index patients. *Clin. Genet.* 2001;60:42–5.
18. Dixon PH. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum. Mol. Genet.* 2000;9:1209–17.
19. Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H, Simon E, Bartz C, Rath W i sur. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *Gut.* 2007;56:265–70.
20. Eloranta ML, Häkli T, Hiltunen M, Helisalmi S, Punnonen K, Heinonen S. Association of single nucleotide polymorphisms of the bile salt export pump gene with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Scand. J. Gastroenterol.* 2003;38:648–52.
21. Painter JN, Savander M, Pertti S, Lehesjoki AE, Aittomäki K. A known polymorphism in the bile salt export pump gene is not a risk allele for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Scand. J. Gastroenterol.* 2004;39:694–5.
22. Savander M, Ropponen A, Avela K, Weerasekera N, Cormand B, Hirvioja ML i sur. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut.* 2003;52:1025–9.
23. Meier Y, Zodan T, Lang C, Zimmermann R, Kullak-Ublick GA, Meier PJ i sur. Increased susceptibility for intrahepatic cholestasis of pregnancy and contraceptive-induced cholestasis in carriers of the 1331T>C polymorphism in the bile salt export pump. *World J Gastroenterol.* 2008;14:38-51.
24. Sookoian S, Castaño G, Burgueño A, Gianotti TF, Pirola CJ. Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J. Hepatol.* 2008;48:125–32.
25. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B, Andresen M i sur. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J. Hepatol.* 1989;9:84–90.

26. Reyes H, Ribalta J, González MC, Segovia N, Oberhauser E. Sulfobromophthalein clearance tests before and after ethinyl estradiol administration, in women and men with familial history of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology*. 1981;81:226–31.
27. Barth A, Klinger G, Rost M. Influence of ethinyloestradiol propanolsulphonate on serum bile acids in healthy volunteers. *Exp Toxicol Pathol*. 2003;54:381–6.
28. Stieger B, Fattinger K, Madon J, Kullak-Ublick GA, Meier PJ. Drug- and estrogen-induced cholestasis through inhibition of the hepatocellular bile salt export pump (Bsep) of rat liver. *Gastroenterology*. 2000;118:422–30.
29. Bacq Y, Sapey T, Brechot M, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A French prospective study. *Hepatology*. 1997;26:358–64.
30. Benifla JL, Dumont M, Levardon M, Foucher E, Cadiot G, Crenn-Hebert C i sur. Effects of micronized natural progesterone on the liver during the third trimester of pregnancy. *Fertil. Contracept. Sex*. 1997;25:165–9.
31. Meng LJ, Reyes H, Axelson M, Palma J, Hernandez I, Ribalta J i sur. Progesterone metabolites and bile acids in serum of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology*. 1997;26:1573–9.
32. Laatikainen TJ, Peltonen JI, Nylander PL. Effect of Maternal Intrahepatic Cholestasis on Fetal Steroid Metabolism. *J. Clin. Investig*. 1974;53:1709–15.
33. Vallejo M, Briz O, Serrano MA, Monte MJ, Marin JJG. Potential role of trans-inhibition of the bile salt export pump by progesterone metabolites in the etiopathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J. Hepatol*. 2006;44:1150–7.
34. Reyes H, Báez ME, González MC, Hernández I, Palma J, Ribalta J i sur. 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.
35. Kauppila A, Korpela H, Makila UM, Yrjanheikki E. Low serum selenium concentration and glutathione peroxidase activity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BMJ*. 1987;294:150–2.
36. Saleh MM, Abdo KR. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Review of the Literature and Evaluation of Current Evidence. *J. Womens Health*. 2007;16:833–41.

37. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2014;124:120–33.
38. Gabzdyl EM, Schlaeger JM. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *J. Perinat. Neonatal Nurs.* 2015;29:41–50.
39. Diken Z, Usta I, Nassar A. A Clinical Approach to Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Am. J. Perinatol.* 2013;31:1–8.
40. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Pruritus may precede abnormal liver function tests in pregnant women with obstetric cholestasis: a longitudinal analysis. *BJOG.* 2001;108:1190–2.
41. Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1992;21:905–22.
42. Berg B, Helm G, Petersohn L, Tryding N. Cholestasis of pregnancy: clinical and laboratory studies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1986;65:107–13.
43. Lunzer MR. Jaundice in pregnancy. *Bailliere's Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 1989;3:467–83.
44. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, Storey B. Fetal complications of obstetric cholestasis. *BMJ.* 1976;1:870–2.
45. Lo TK, Lau WL, Lam HSW, Leung WC, Chin RKH. Obstetric cholestasis in Hong Kong--local experience with eight consecutive cases. *Hong Kong Med. J.* 2007;13:387–91.
46. Shaw D, Frohlich J, Wittmann BA, Willms M. A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *AJOG.* 1982;142:621–5.
47. Atabey S, Iltemir Duvan C, Eren Ü, Öztürk Turhan N. Intrahepatic cholestasis and eclampsia: a case report. *Hypertens Pregnancy.* 2007;26:363–9.
48. Goulis DG, Walker IAL, de Swiet M, Redman CWG, Williamson C. Preeclampsia with abnormal liver function tests is associated with cholestasis in a subgroup of cases. *Hypertens Pregnancy.* 2004;23:19–27.
49. Vanjak D, Moreau R, Roche-Sicot J, Soulier A, Sicot C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and acute fatty liver of pregnancy. *Gastroenterology.* 1991;100:1123–5.

50. Aytaç S, Kargili A, Türkay C. A prolonged gestational intrahepatic cholestasis: a case report. *Turk J Gastroenterol.* 2006;17:206–8.
51. Olsson R, Tysk C, Aldenborg F, Holm B. Prolonged postpartum course of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 1993;105:267–71.
52. Kirby J, Heaton KW, Burton JL. Pruritic effect of bile salts. *BMJ.* 1974;4:693–5.
53. Varadi DP. Pruritus induced by crude bile and purified bile acids. experimental production of pruritus in human skin. *Arch. Dermatol.* 1974;109:678–81.
54. Ghent CN, Bloomer JR, Klatskin G. Elevations in skin tissue levels of bile acids in human cholestasis: relation to serum levels and toprruritus. *Gastroenterology.* 1977;73:1125–30.
55. Glantz A, Reilly SJ, Benthin L, Lammert F, Mattsson LÅ, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine. *Hepatology.* 2007;47:544–51.
56. Schumann R, Hudcova J. Cholestasis of pregnancy, pruritus and 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2004;83:861–2.
57. Schwörer H, Ramadori G. Improvement of cholestatic pruritus by ondansetron. *Lancet.* 1993;341:1277.
58. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomäki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology.* 2006;43:723–8.
59. Pusi T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet j. rare dis.* 2007;2:1-7.
60. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG.* 2002;109:282–8.
61. Cornelissen M, Steegers-Theunissen R, Kollée L, Eskes T, Motohara K, Monnens L. Supplementation of vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsant therapy prevents neonatal vitamin K deficiency. *AJOG.* 1993;168:884–8.



62. Geenes V, Chambers J, Khurana R, Shemer EW, Sia W, Mandair D i sur. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015;189:59–63.
63. Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35:182–93.
64. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *BJOG.* 1988;95:1137–43.
65. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O i sur. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG.* 2004;111:676–81.
66. Glantz A, Marschall HU, Mattsson L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004;40:467–74.
67. 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; doi:10.1371/ed.28343.
68. - Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Ann. Hepatol.* 2002;1:20–8.
69. Sepúlveda WH, González C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1991;42:211–5.
70. He M, Liu Z, Wang X. Decreased volume of placental lobular villi vessels in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J. Sichuan Univ.* 2011;42:797–1.
71. Gorelik J, Shevchuk A, de Swiet M, Lab M, Korchev Y, Williamson C. Comparison of the arrhythmogenic effects of tauro- and glycoconjugates of cholic acid in an in vitro study of rat cardiomyocytes. *BJOG.* 2004;111:86.
72. Kadir A, Miragoli M, Shadi A, Moshkov A, Xie Q, Keitel V i sur. Bile acid-induced arrhythmia is mediated by muscarinic M2 receptors in neonatal rat cardiomyocytes. 2010;5:e9689–9.
73. - Zecca E. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *Pediatrics.* 2006;117:1669–72.

74. 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.* 2008;84:337–41.
75. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *AJOG.* 2003;189:577–82.
76. Campos GA, Guerra FA, Israel EJ. Effects of cholic acid infusion in fetal lambs. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1986;65:23–6.
77. Lee R H, Greenberg M, Metz T D. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Replaces Consult #13, april 2011. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224:33197417.
78. Girling J, Knight CL, Chappell L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BJOG.* 2022;129. 35942656.
79. Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Ursodeoxycholic acid - adverse effects and drug interactions. *AP&T.* 2003;18:963–72.
80. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders. *J. Hepatol.* 2001;35:134–46.
81. Rodrigues CM, Fan G, Wong PY, Kren BT, Steer CJ. Ursodeoxycholic acid may inhibit deoxycholic acid-induced apoptosis by modulating mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen species production. *Mol. Med.* 1998;4:165–78.
82. Tan LK. Obstetric cholestasis: current opinions and management. *Ann. Acad. Med.* 2003;32:294–8.
83. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Iglesias J, Gonazalez MC, Hernandez I i sur. Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology.* 1992;15:1043–7.
84. Diaferia A, Nicastrì PL, Tartagni M, Loizzi P, Iacovizzi C, Di Leo A. Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis. *IJGO.* 1996;52:133–40.

85. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernández I, Sandoval L, Almuna R i sur. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J. Hepatol.* 1997;27:1022–8.
86. Mazzella G. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: Effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology.* 2001;33:504–8.
87. Brites D, Rodrigues CM. Elevated levels of bile acids in colostrum of patients with cholestasis of pregnancy are decreased following ursodeoxycholic acid therapy. *J. Hepatol.* 1998;29:743–51.
88. Kauppila A, Pentti J, Karvonen P, Risto T, Olavi Y. Effect of dexamethasone on blood levels of ACTH, cortisol, progesterone, estradiol and estriol during late pregnancy. *IJGO.* 1976;14:177–81.
89. Kauppila A, Tuimala R, Ylikorkala O, Reinilä M, Ylöstalo P. Placental steroid synthesis from DHEAS during dexamethasone therapy. *Obstet. Gynecol.* 1979;54:39–42.
90. Hirvioja ML, Tuimala R, Vuori J. The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. *BJOG.* 1992;99:109–11.
91. Diac M, Kenyon A, Nelson-Piercy C, Girling J, Cheng F, Tribe RM i sur. Dexamethasone in the treatment of obstetric cholestasis: a case series. *J Obstet Gynaecol.* 2006;26:110–4.
92. Bloom S. Antenatal dexamethasone and decreased birth weight. *Obstet. Gynecol.* 2001;97:485–90.
93. Modi N, Lewis H, Al-Naqeeb N, Ajayi-Obe M, Doré CJ, Rutherford M. The effects of repeated antenatal glucocorticoid therapy on the developing brain. *Pediatr. Res.* 2001;50:581–5.
94. Hoensch HP, Balzer K, Dylewicz P, Kirch W, Goebell H, Ohnhaus EE. Effect of rifampicin treatment on hepatic drug metabolism and serum bile acids in patients with primary biliary cirrhosis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1985;28:475–7.
95. Marschall H, Wagner M, Zollner G, Fickert P, Ulf Diczfalusy, J. Gumhold i sur. Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans. *Gastroenterology.* 2005;129:476–85.

96. Boelsterli UA, Rakhit G, Balazs T. Modulation by S-adenosyl-L-methionine of hepatic Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase, membrane fluidity, and bile flow in rats with ethinyl estradiol-induced cholestasis. *Hepatology*. 1983;3:12–7.
97. Frezza M, Pozzato G, Chiesa L, Stramentinoli G, Padova CD. Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose S-Adenosyl-L-Methionine administration. *Hepatology*. 1984;4:274–8.
98. Frezza M, Centini G, Cammareri G, Le Grazie C, Di Padova C. S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Results of a controlled clinical trial. *Hepatogastroenterology*. 1990;37:122–5.
99. Ribalta J, Reyes H, Gonzalez MC, Iglesias J, Arrese M, Poniachik J i sur. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results. *Hepatology*. 1991;13:1084–9.
100. Heikkinen J, Mäentausta O, Ylöstalo P, Jänne O. Serum bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy during treatment with phenobarbital or cholestyramine. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1982;14:153–62.
101. Sadler LC, Lane M, North R. Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BJOG*. 1995;102:169–70.
102. Kaaja RJ, Kontula KK, Rähä A, Laatikainen T. Treatment of cholestasis of pregnancy with peroral activated charcoal. A preliminary study. *Scand. J. Gastroenterol.* 1994;29:178–81.
103. Arthuis C, Diguisto C, Lorphelin H, Dochez V, Simon E, Perrotin F, i sur. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis during pregnancy: An 8-year case-control study. *Plos One*. 2020;15:e0228213.
104. Wang L, Lu Z, Zhou X, Ding Y, Guan L. Effects of intrahepatic cholestasis of pregnancy on hepatic function, changes of inflammatory cytokines and fetal outcomes. *Exp. Ther. Med.* 2019; 17:2979–84.
105. Roje D, Tadin I, Marušić J, Vulić M, Aračić N, Vučinović M i sur. Birth weight and birth lengths of newborns from the town of Split. The importance of developing own standards. *Gynaecol Perinatol.* 2005;14:66-74.

106. Eurostat. Women in the EU are having their first child later [Internet]. Luxemburg: Eurostat; 2021. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/ddn-20210224-1>.

+

## **8. SAŽETAK**

**Cilj:** Otkriti ima li intrahepatična kolestaza u trudnoći loš utjecaj na perinatalni ishod u jednoplodnim trudnoćama u KBC-u Split u dvogodišnjem razdoblju.

**Ispitanici i postupci:** U razdoblju od 1. siječnja 2021. godine do 31. prosinca 2022. godine u KBC-u Split izdvojena je 41 roditeljica s IKT-om i jednoplodnom trudnoćom te je izdvojen isti broj kontrola i ukupan broj sudionica bio je 82. Promatrani su parametri paritet trudnica, dob trudnica u godinama, trajanje trudnoće u tjednima računatim po posljednjem danu zadnje menstruacije, način dovršetka trudnoće (carski rez ili vaginalni porod), Apgar zbroj u 5. minuti, porodna masa u gramima, porodna duljina u centimetrima, trofičnost novorođenčeta te prijemi novorođenčadi na jedinice intenzivnog liječenja.

**Rezultati:** Broj fetalnih smrti u obje skupine iznosio je 0. Prosječna dob trudnica u skupini kolestaze bila je  $31,4 \pm 3,62$ , a u kontrolnoj skupini  $32,29 \pm 5,18$  godina. Nismo pronašli statistički značajnu razliku ( $P=0,186$ ). U skupini trudnica sa intrahepatičnom kolestazom 7 ih je rodilo prijevremeno, a 34 u terminu dok su u kontrolnoj skupini 3 žene rodile prijevremeno, a 38 njih u terminu te nismo pronašli statistički značajnu razliku ( $P=0,177$ ). Učestalost poroda carskim rezom u skupini roditeljica sa intrahepatičnom kolestazom bila je 60,97%, dok je u kontrolnoj skupini učestalost bila 26,83% te smo pronašli statistički značajnu razliku ( $P=0,002$ ). Broj novorođenčadi sa Apgar zbrojem od 8-10 u 5 minuta u obje skupine bio je 39, a po 2 novorođenčeta iz svake skupine imala su Apgar zbrojeve u 5. minuti  $\leq 7$  te nismo pronašli statistički značajnu razliku među skupinama ( $P=1,000$ ). Prosječna porođajna masa novorođenčadi iz skupine trudnica s IKT-om iznosila je  $3398,20 \pm 463,51$  gram, a prosječna porođajna duljina u toj skupini bila je  $49,61 \pm 1,83$  cm. U kontrolnoj skupini prosječna porođajna masa novorođenčadi bila je  $3578,80 \pm 643,39$  grama, a prosječna duljina  $50,12 \pm 3,07$  cm. Nismo pronašli značajnu razliku ( $P=0,074$ ,  $P=0,180$ ). U obje skupine broj eutrofične novorođenčadi bio je 30 te statistički značajna razlika nije pronađena ( $P=0,389$ ). Broj djece iz skupine majki s IKT-om koji je završio na jedinicama intenzivnog liječenja bio je 16, a broj djece iz kontrolne skupine bio je 15 te nije pronađena statistički značajna razlika ( $P=0,820$ ).

**Zaključak:** U promatranom dvogodišnjem razdoblju IKT u jednoplodnim trudnoćama nije bio povezan sa lošijim perinatalnim ishodima i trudnoća je češće dovršavana carskim rezom.

## **9. SUMMARY**



## **Perinatal outcome of singleton pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy; Two year experience in KBC Split**

**Objective:** To determine whether intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) has a negative impact on perinatal outcomes in singleton pregnancies at the Clinical Hospital Center Split during a two-year period.

**Materials and methods:** From January 1, 2021, to December 31, 2022, 41 pregnant women with ICP and singleton pregnancies were selected at the Clinical Hospital Center Split, along with an equal number of controls, resulting in a total of 82 participants. Parameters observed included the parity of pregnant women, age of pregnant women in years, gestational age in weeks calculated from the last day of the last menstrual period, mode of delivery (cesarean section or vaginal delivery), Apgar score at 5 minutes, birth weight in grams, birth length in centimeters, newborn trophicity, and admissions of newborns to intensive care units.

**Results:** The number of perinatal deaths and meconium staining of amniotic fluid in both groups was 0. The average age of pregnant women in the cholestasis group was  $31.4 \pm 3.62$  years, while in the control group, it was  $32.29 \pm 5.18$  years. No statistically significant difference was found ( $P=0.186$ ). No statistically significant difference was found ( $P=0.177$ ) in the rate of premature birth. The frequency of cesarean section deliveries in the group of women with intrahepatic cholestasis was 60.97%, while in the control group, the frequency was 26.83%. A statistically significant difference was found ( $P=0.002$ ). The number of newborns with Apgar scores of 8-10 at 5 minutes was 39 in both groups, and 2 infants from each group had Apgar scores  $\leq 7$  at 5 minutes. No statistically significant difference was found between the groups ( $P=1.000$ ). No significant difference was found in birth weights and heights of infants ( $P=0.074$ ,  $P=0.180$ ). In both groups, the number of eutrophic newborns was 30, and no statistically significant difference was found ( $P=0.389$ ). The number of children from the ICP group who required intensive care unit admission was 16, while the number of children from the control group was 15. No statistically significant difference was found ( $P=0.820$ ).

**Conclusion:** In the observed two-year period, ICP in singleton pregnancies was not associated with worse perinatal outcomes, and cesarean section deliveries were more frequent.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OPĆI PODACI:**

Ime i prezime: Dominik Romić

Datum rođenja: 28.5.1998.

Mjesto rođenja: Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: Hrvatsko

[REDACTED]

[REDACTED]

## **OBRAZOVANJE:**

2013.-2017. III. Gimnazija, Split

2017.-2023. Medicinski fakultet Split – doktor medicine

## **ZNANJA I VJEŠTINE:**

Vozačka dozvola B kategorije

Aktivno korištenje engleskog jezika, B2