

Perinatalni ishod trudnoća kompliciranih kolestazom

Vuković, Danica

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:171:772135>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Danica Vuković

PERINATALNI ISHOD TRUDNOĆA KOMPLICIRANIH KOLESTAZOM

Diplomski rad

Akadska godina 2018./2019.

Mentor:

Izv. prof. prim. dr. sc. Marko Vulić, dr. med.

Split, srpanj 2019.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Danica Vuković

PERINATALNI ISHOD TRUDNOĆA KOMPLICIRANIH KOLESTAZOM

Diplomski rad

Akadska godina 2018./2019.

Mentor:

Izv. prof. prim. dr. sc. Marko Vulić, dr. med.

Split, srpanj 2019.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. DEFINICIJA	2
1.2. EPIDEMIOLOGIJA	2
1.3. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA	3
1.3.1. Genetska predispozicija	3
1.3.2. Utjecaj ženskih spolnih hormona	4
1.3.3. Okolišni čimbenici	5
1.3.4. Fetalni rizik	5
1.3.5. Majčin rizik	6
1.4. KLINIČKE MANIFESTACIJE	6
1.5. BIOKEMIJSKI POKAZATELJI	7
1.6. DIJAGNOZA	8
1.8. LIJEČENJE	
1.8.1. Farmakološko liječenje	9
1.8.2. Nefarmakološko liječenje	11
1.9. POSLIJEPOROĐAJNA SKRB	11
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	13
3. ISPITANICI I POSTUPCI	15
3.1. Organizacija i opis istraživanja	16
3.2. Ispitanici	16
3.3. Kriteriji uključenja	16
3.4. Kriteriji isključenja	16
3.5. Parametri istraživanja	16
3.6. Statistički testovi korišteni u obradi podataka	17
4. REZULTATI	19
5. RASPRAVA	25
6. ZAKLJUČCI	31
7. LITERATURA	33

8. SAŽETAK	39
9. SUMMARY	41
10. ŽIVOTOPIS	43

U pisanju ovog rada zahvaljujem se svom mentoru izv. prof. dr. sc. Marku Vuliću na savjetima, podršci i novostečenom znanju koje mi je prenio svojim velikim iskustvom. Jednako tako zahvaljujem se svojoj obitelji na strpljenju i beskonačnoj pažnji koju su mi posvetili tijekom cijelog studija.

1. UVOD

1.1. DEFINICIJA

Intrahepatička kolestaza u trudnoći (IKT, engl. *intrahepatic cholestasis of pregnancy* - *ICP*) je jedinstveni poremećaj jetrene funkcije za vrijeme trajanja trudnoće. Klinički ga karakterizira svrbež koji je najjače izražen na dlanovima i tabanima te se najčešće javlja noću. Laboratorijski se uočava porast serumskih vrijednosti transaminaza i žučnih kiselina. Najraniji se simptom, jak svrbež, razvija tijekom drugog i trećeg tromjesečja. Simptomi se obično povlače dva do tri tjedna nakon poroda. Stopa ponovnog javljanja u sljedećoj trudnoći je od 60-80%(1,2).

Sindrom je prvi put opisan u 19. stoljeću. Opisao ga je Ahlfeld 1883. godine kao svrbež i žuticu u zadnjem tromjesečju trudnoće koji nestaju nakon porođaja (3).

Neki autori navode pojavu simptoma čak i na samom početku trudnoće, od šestog do desetog tjedna, ali tada se uglavnom radi o višeplođnim trudnoćama (2).

Naziva se još i opstetrička kolestaza, ponavljana žutica, pruritus gravidarum (svrbež), icterus gravidarum (žutica) te idiopatska žutica u trudnoći (2).

1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Bolest je uočena u gotovo svim etničkim skupinama, međutim, postoji značajna geografska varijacija u incidenciji. Najviša zabilježena incidencija bila je unatrag nekoliko desetljeća u Boliviji i Čileu dosežući 14% svih trudnoća prije 1975 g. Dominantno su bile zahvaćene populacije Araucano Indijanaca u Čileu (27,6%) i Indijanci Aimara u Boliviji (13,8%). Zadnjih se godina ta brojka znatno smanjila te danas iznosi manje od 2% svih trudnoća u navedenim područjima (4).

U skandinavskim i baltičkim zemljama IKT se javlja u do 2% svih trudnoća, dok je u drugim regijama Europe, Azije, Sjeverne Amerike i Australije prijavljena incidencija manja od 1%. Iako je u posljednje vrijeme smanjena u regijama s visokom incidencijom, povećala se u područjima s malom učestalošću, što je vjerojatno odraz porasta detekcije i dijagnostike bolesti(5,6).

Pokazalo se da su starost majke (dob iznad 35 godina), multiparitet, povijest obstetričke kolestaze u prethodnoj trudnoći te ranije korištenje oralnih kontraceptiva povezani s povećanom učestalošću IKT-a. Stopa recidiva se kreće između 40 i 60%. Intenzitet se simptoma u narednoj trudnoći ne može predvidjeti na osnovu njihove izraženosti u prethodnoj jer značajno varira (7).

1.3. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Razlog povišenih serumskih žučnih kiselina trudnica jest nemogućnost njihovog izlučivanja u lumen crijeva. Posljedično dolazi do njihovog taloženja u koži što stvara kliničku sliku intenzivnoga svrbeža. Nema jedinstvenog uzroka IKT-a. Smatra se da zajedničko, multifaktorsko djelovanje genetskih, hormonalnih i okolišnih čimbenika kreira jedinstvenu kliničku sliku (7).

Veća pojavnost unutar obitelji i različita učestalost u određenim djelovima svijeta snažno govore u prilog genetskoj podlozi (regije Čilea i Bolivije) (4). Osim navedenoga, visoka stopa recidiva u narednim trudnoćama upućuje na individualnu osjetljivost pacijentica na povišene razine spolnih hormona, estrogena i progesterone (5,7).

1.3.1. Genetska predispozicija

Povećava se broj dokaza koji upućuju na genetsku predispoziciju za razvoj kolestaze u trudnoći. Poglavito su to geni koji kodiraju proteinske nosače na membranama hepatocita. Oni su esencijalni za normalnu ekskreciju žučnih kiselina, odnosno formiranje žuči. Do 15% slučajeva IKT-a je povezano s genom grupe nosača iz porodice ABC (engl. *human ATP-binding cassette (ABC) transporter family*), podobitelji B, članom 4 (ABCB4 / abcb4) (8,9,10). Ovaj gen, također poznat kao protein 3 otporan na više lijekova (engl. *multi drug resistance protein 3 – MDR3*), kodira nosač za prijenos fosfolipida, točnije fosfolipid flopazu. Ona vrši translokaciju fosfaditilkolina sa unutrašnje na vanjsku stranu kanalikularne membrane hepatocita. Samo je tada moguća njegova ekskrecija u kanalikularni lumen putem žučnih soli (8). Na taj se način formiraju miješanje micele koje štite staničnu membranu, okrenutu ka žučnim putevima, od agresivnog djelovanja žučnih soli. Smanjena ili nedostatna aktivnost MDR3 uzrokuje disbalans u

primarnom sastavu žučnih soli sa nedostatkom fosfatidilkolina i posljedičnim deterdžentskim učinkom žučnih soli. Soli dovode do oštećenja kanalikularne mebrane na bilijarnom epitelu uključujući, uzrokujući staničnu smrt i upalu (8,9,10).

Identificirano je do 10 različitih mutacija MDR3 i svaka od njih može rezultirati gubitkom funkcije i stoga povećati razinu žučnih kiselina (10). Gen je također povezan s progresivnom obiteljskom intrahepatičnom kolestazom (9,10). Stoga je od iznimne važnosti pažljiva i usmjerena obiteljska anamneza pacijenta s dijagnozom IKT-a. Ciljano se traži osobna ili obiteljska anamneza IKT-a ili povijest žučnih kamenaca i kolestaze uzrokovanih oralnom kontracepcijskom terapijom (5,7).

1.3.2. Utjecaj ženskih spolnih hormona

Strukturne promjene proteina, induciranih ovim genetskim mutacijama, dovode do povećane osjetljivosti trudnica na ženske spolne hormone. Razina se svih ženskih spolnih hormona povećava tijekom gravidnog u usporedbi s negravidnim stanjem (1,7,11).

U žena s IKT-om visoke razine estrogena uzrokuju zastoj protoka žuči. Hormon usporava sulfataciju žučnih kiselina i inhibira hepatocelularni prijenosnik za njihovo izlučivanje (10,11). Djeluje dilatacijski na žučne vodove i usporava protok njihova sadržaja, shodno tome kolestaza može nastati primjenom oralnih kontraceptiva koji sadrže visoke količine estrogena(11).

Uloga progesterona još uvijek nije jasna. Smatra se da pacijentice s IKT-om imaju grešku prijenosa sulfatnog metabolita progesterona u bilijarni sustav. Razine su ovog metabolita povišene u serumu trudnica sa kliničkom slikom kolestaze (1,5,7).

Kolestaza u trudnoći se najčešće javlja u zadnjem tromjesečju jer je upravo tada razina estrogena dosegla svoj maksimum. Višeploidne trudnoće uzrokuju višu serumsku koncentraciju estrogena stoga je u njima klinička slika IKT-a pet češća (7). Upotreba ranije spomenutih oralnih kontraceptiva u žena s osobnom ili obiteljskom anamnezom kolestatskog zbivanja u trudnoći može rezultirati kliničkim značajkama IKT-a, osobito ako su korišteni preparati s višom dozom estrogena (12,13).

1.3.3. Okolišni čimbenici

Smatra se da čimbenici okoliša također u određenoj mjeri doprinose razvoju IKT-a, iako je utjecaj značajno manji od genetske predispozicije i ženskih spolnih hormona. Bilježe se sezonske varijacije kroz godinu s većom incidencijom i težom kliničkom slikom te perinatalnim ishodom u zimskim mjesecima (7,15). Određena su istraživanja pokazala da upravo nedostatak selena, čija je dostupnost ograničena u zimskom periodu, uz smanjen unos cinka može igrati ulogu (14). Selen djeluje kao kofaktor za nekoliko enzima u oksidativnom metabolizmu jetre, ali uloga selena u sekreciji žuči nije još u potpunosti definirana (12,14). Suprotno od prethodno navedenih elemenata, povišene razine bakra smatraju se čimbenikom rizika. U kontekstu sezonske pojavnosti bolesti kao činitelj rizika navodi i manjak 1,25-dihidroksi vitamina D u zimskim mjesecima (7,15). Stoga je preporučeno savjetovanje s dijetetičarom i rasprava o vremenskom okviru za sljedeću trudnoću kako bi se smanjila šansa za razvoj bolesti (6).

Literatura opisuje veću učestalost IKT-a kod hepatitis C pozitivnih trudnica. Međutim, direktna povezanost nije dokazana (9).

1.3.4. Fetalni rizik

Kombinacija prethodno navedenih rizičnih čimbenika stvara nepovoljan okoliš za razvoj fetusa: povećan dotok žučnih kiselina iz majčinog u fetalni krvotok, ograničen eliminacijski kapacitet fetusa koji ne može odgovoriti na taj povećan dotok te promjene stanične signalizacije unutar posteljice (7,16).

Stoga su već niske koncentracije, majčinom jetrom neeliminiranih, žučnih kiselina hepatotoksične u fetalnom odjeljku i induciraju apoptozu u jetri fetusa (7,15,16). Učinci su vidljivi i na kardiovaskularnom sustavu gdje one ostvaruju kardiotoksičan učinak s posljedičnim disritmijama te iznenadnom intrauterinom smrću (17).

Posteljično je tkivo izloženo povećanom oksidativnom stresu zbog povišenog protoka žučnih kiselina kroz placentalne krvne žile. U skladu je s tim uočeno da žučne kiseline imaju vazokonstriktorski učinak na korionske vene in vitro, kao i na krvne žile pupkovine (7,16,17,18).

Prijevreteni porod (PP), kao još jedna u nizu komplikacija, zahtjeva daljnja istraživanja njegove povezanosti sa IKT-om. Međutim, in vitro modelima je moguće izraditi lanac događaja.

Povišene razine žučnih kiselina stimuliraju kontrakcije miometrija i povećavaju aktivnost oksitocina. Pretpostavlja se da je modificirana i pojačana sinteza te izlučivanje prostaglandina također čimbenik preuranjenoga poroda (7,9,18,19).

1.3.5. Majčin rizik

Iako se u literaturi uglavnom stavlja naglasak na rizik za fetus, ipak se neke činjenice ne smiju zanemariti. Hemoragijske komplikacije, primjerice, postpartalno krvarenje zbog nedostatka vitamina K, povećavaju smrtnost i fetusa i majke (7,15). Treba spomenuti činjenicu da žene koje pobolijevaju od IKT-a imaju povećani rizik za druge bolesti hepatobilijarnog sustava, uključujući hepatocelularni karcinom (9). Opisana je i češća pojava kardiovaskularnih oboljenja, bolesti posredovanih imunološkim sustavom kao što su Crohnova bolest te šećerne bolesti (15).

1.4. KLINIČKE MANIFESTACIJE

Kliničke manifestacije IKT-a su svrbež, steatoreja, malaksalost te rijetko žutica i bolnost u trbuhu. Svrbež je primarni simptom IKT-a. Za neke pacijentice on može biti blag i podnošljiv, ali može biti vrlo ozbiljan i ograničavajući. To može značajno narušiti pacijentičinu kvalitetu života uzrokujući nedostatak sna i psihološku patnju. Najjače je izražen u večernjim satima, sa dominantno zahvaćenim regijama dlanova i tabana. Nije povezan s nikakvim specifičnim promjenama na koži. Obično se pojavljuje u trećem tromjesečju, nakon 30 tjedana trudnoće, ali su opisani rijetki slučajevi koji se razvijaju već od šest do deset tjedna (2,20). Subikterus, s neznatno povišenim razinama konjugiranoga bilirubina, se javlja u 10 do 15% slučajeva (20). Ona se obično pojavi jedan do četiri tjedna nakon početka svrbeža. Iznimno može biti početni simptom (7,20).

Subklinička steatoreja s malapsorpcijom masti može dovesti do nedostatka vitamina K, što rezultira produljenim protrombinskim vremenom i poslijeporođajnim krvarenjem (7,15,20).

Učestalost nastanka žučnih kamenaca i kolecistitisa je viša u žena s anamnezom IKT-a (kao i kod prvih rođaka) nego u zdravoj populaciji (21). Bolovi u trbuhu, slabost i drugi sistemski simptomi su rijetki (7,15).

1.5. BIOKEMIJSKI POKAZATELJI

Glavne biokemijske promjene obuhvaćaju povećanje serumske razine žučnih kiselina i transaminaza (4,12,22). Razina se ukupnih žučnih kiselina u serumu može povećati 10-100 puta iznad normale. Češće fetalne komplikacije zabilježene su s razinama iznad 40 μ mol/L (15,23).

Podskupina asimptomatskih zdravih trudnica s ukupnim serumskim žučnim kiselinama iznad gornje normalne granice od 11 μ mol/L u kasnoj trudnoći i normalnim jetrenim testovima definirana je nedavno kao asimptomatska hiperkolemija trudnoće (AHP). Sastav žučnih kiselina u serumu žena s ICP-om bilježi pomak prema hidrofobnijem uzorku s višim razinama litokolne kiseline i nekonjugiranih serumskih žučnih kiselina. Navedeno ukazuje da bi te promjene mogle biti dodatni korisni parametri u diferencijalnoj dijagnozi IKT-a i AHP-a (24).

Serumske su transaminaze povišene dva do deset puta iznad normale u 20-60% bolesnica s kliničkom slikom svrbeža. U iznimnim slučajevima mogu prelaziti 1000 IU / L (12,20,25). Vrijednost alanin aminotransferaze (ALT) smatra se vrlo osjetljivom. Kako njen porast ukazuje na oštećenje jetrenih stanica, razina iznad urednih vrijednosti treba biti znak za provođenje daljnjih pretraga (12). Međutim, treba uzeti u obzir da je ovaj parametar u normalnim granicama u trećini svih slučajeva (12,20).

Serumske aminotransferaze mogu omogućiti bolje praćenje bolesnika s ICP nakon početka tretmana ursodeoksiholnom kiselinom (UDCA) nego ukupne razine žučne kiseline u serumu natašte koje se početno povećavaju zbog povećanja serumske razine UDCA (7,23).

Serumske koncentracije gama glutamil transpeptidaze (γ -GT) kreću se od normalnih ili pak neznatno povišenih kod 50% bolesnica dok druga polovica doseže vrijednosti i do četiri puta više od gornjih normalnih granica (5,20,23,26).

Razine alkalne fosfataze u serumu mogu porasti i do sedam do deset puta iznad referentnih vrijednosti, ali ih je teško interpretirati zbog istovremenog porasta izoenzima placente (12,20,23,25). Bilirubin je u serumu povišen kod 15 – 20 % slučajeva IKT-a, moguć je njegov nalaz u urinu (12).

1.6. DIJAGNOZA

Dijagnoza se IKT-a postavlja per exclusionem tj. temelji se na isključenju drugih mogućih uzroka kliničkih simptoma te na temelju laboratorijskih pokazatelja (6). Kriteriji koji upućuju na nju su: 1. svrbež, 2. povišene serumske žučne kiseline na tašte $> 10 \mu\text{mol} / \text{L}$ i povišene serumske transaminaze, 3. spontano ublažavanje znakova i simptoma dva do tri tjedna od poroda te 4. odsustvo drugih bolesti koje mogu uzrokovati svrbež i žuticu. Biopsija jetre nije neophodna za dijagnozu. Na histopatološkom preparatu je vidljiva centrolobularna kolestaza bez upale, žučni čepovi u hepatocitima, žučni kanalići bez dilatacije i pratećeg oštećenja (7,23,25).

1.7. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Brojna se patološka stanja mogu pogrešno protumačiti kao IKT tijekom trudnoće. Stoga je isključivanje bolesti koje kao simptom imaju svrbež bez kolestaze ili pak svrbež s kolestazom iznimno važno.

Diferencijalna dijagnoza IKT-a sa svrbežom, uz povišene razine serumskih žučnih kiselina, obuhvaća: kožne promjene; alergijske reakcije; akutnu masnu nekrozu jetre; sindrom hemolize, povišenih jetrenih enzima i trombocitopenije (HELLP); virusni, automuni i toksični hepatitis; žučne kamence; infekcije Epstein-Barr virusom (EBV) i Citomegalo virusom (CMV); svrbež bubrežnoga podrijetla te hematološku patologiju kao što je Hodgkinova bolest i policitemija rubra vera (1,2).

Kolestazu u trudnoći s povećanjem jetrenih testova treba razlikovati od prethodno navedenih patoloških stanja ovisno o vremenu pojave simptoma. Simptome u kasnom prvom tromjesečju treba razlučiti od prekomjernog povraćanja u trudnoći (engl. *hyperemesis gravidarum*); u trećem tromjesečju od akutne masne jetre u trudnoći, HELLP sindroma i eklampsije; te u svim tromjesečjima od virusnog hepatitisa, alkoholnog hepatitisa, hepatitisa izazvanog lijekovima, bilijarne opstrukcije, hiperbilirubinemičnih stanja, primarne bilijarne ciroze i primarnog skleroznog kolangitisa (1,7,23).

1.8. LIJEČENJE

1.8.1. Farmakološko liječenje

Glavni je terapijski cilj ublažavanje simptoma majke i smanjenje rizika za nepovoljan ishod fetusa. Farmakološko se liječenje svodi na smanjenje svrbeža, razina serumskih žučnih kiselina i transaminaza trudnica. Terapijski spektar obuhvaća; UDCA, kolestiramin, S-adenozli-L-metionin, fenobarbital, rifampicin i antihistaminici (7,27).

Prva linija liječenja uključuje primjenu hidrofilne UDCA koju fiziološki nalazimo u žuči (27). Postoji više teorija o mehanizmu njenoga djelovanja. Prevladava ona da kiselina stimulira detoksifikaciju hidrofobnih žučnih kiselina te štiti bilijarni sustav. Smanjuje visoke koncentracije štetne kolne i povećava razine kenodeoksikolne kiseline. Ubrzava njihovo transplacentarno izlučivanja što u konačnici dovodi do smanjenja koncentracije u serumu majke i plodovoj vodi. Nastale promjene mogu djelovati zaštitno na hepatocite, žučne kanale i srce fetusa. One mogu pridonijeti poboljšanju perinatalnog ishoda, ne samo pružanjem zaštitnog učinka već i produljenjem trudnoće (7,27). Učinak lijeka je vidljiv već nakon dva tjedna terapije. Ublaženi su simptomi i smanjeni su biokemijski biljezi bolesti (28). Njegova je upotreba sigurna u trećem tromjesečju trudnoće (7). Jedina prijavljena nuspojava je blagi proljev u nekih trudnica (12). Negativne se posljedice, u vidu sporijeg rasta i razvoja, ne bilježe praćenjem djece trudnica liječenih UDCA do dvanaeste godine (29). Unatoč svim navedenim prednostima i popularnosti lijeka, ipak treba napomenuti da se ne nalazi na terapijskoj listi liječenja IKT-a (12).

Kolestiramin spada u skupinu anionskih izmjenjivača. Djeluje vezanjem žučnih soli, smanjujući njihovu prisutnost u enterohepatičkoj cirkulaciji (7,12). Zbog svog bi mehanizma djelovanja vezao UDCA i tako onemogućio njezino djelovanje. Odluči li kliničar istovremeno koristiti ova dva lijeka, treba naglasiti da ih se mora primijeniti vremenski odvojeno (12). Pokazano je da kolestiramin poboljšava kliničku sliku majke, ali biokemijski testovi i opće stanje fetusa ostaju nepromijenjeni (7,27). Međutim, treba naglasiti da je ublažavanje simptoma kratkog trajanja. Zabilježen je njihov povrat nakon otprilike tjedan dana od početka liječenja (27). Stoga se upotreba ovog lijeka razmatra samo u vrlo teškim slučajevima, kada izostane terapijski odgovor na druge lijekove (12,27). On ne samo da vezuje i eliminira UDCA, već i tvori komplekse s vitaminima koji su topivi u mastima i smanjuje njihovu crijevnu apsorpciju (27).

Literatura posebno naglašava važnost vitamina K, ali i drugih vitamina topljivima u ulju, vitamina A, D i E. Poželjno je osigurati njihov dovoljan unos kroz hranu ili pak kroz dodatke prehrani (6,12,27). Izolirano se treba primijeniti oralni pripravak vitamina K u dozi od 10 mg ako dođe do produljenja protrombinskog vremena (6). Iz svih prethodno navedenih razloga preporuča se izbjegavati primjenu kolestiramina (27).

S-adenozli-L-metionin (SAME) je tvar koja mijenja sastav i topljivost staničnih membrana te poboljšava metabolizam i eliminaciju hormonskih metabolita (7). Međutim, njegova je primjena upitna jer nema dovoljno dokaza terapijskoga učinka. Svi su rezultati istraživanja, temeljeni na usporedbi sa placeboom, ne samo proturječni već je i učestalost prijevremenog poroda nakon njegove primjene kao jedinog lijeka u terapiji povećana. Zbog navedenog se ne savjetuje njegova izolirana primjena (27,30).

Fenobarbital, lijek iz skupine barbiturata, smanjuje intenzitet svrbeža u 50% slučajeva(7). Ovo je poboljšanje vjerojatno uzrokovano djelovanjem lijeka na središnji živčani sustav (27,30). Iako poboljšava kliničku sliku nema nikakva učinka na laboratorijske nalaze. Potrebno je istaknuti i negativne učinke kao što su respiratorni distress ili smanjena inteligencija novorođenčeta (7,27).

Za izolirano liječenje svrbeža koriste se i rifampicin te antihistaminici. Zbog svog sedativnog učinka, potonji su se pokazali korisnim osobito protiv noćnog svrbeža (7,30).

Terapija se deksametazonom u visokim dozama od 12 mg dnevno primjenjuje u kontroli IKT-a. Nažalost, nema istraživanja koja bi potvrdila ove navode. Čini se da lijek nije jako učinkovit u snižavanju serumskih razina bilirubina i žučnih kiselina te je neučinkovit u terapiji svrbeža (7,30). Ne samo da ima beznačajan učinak na sniženje laboratorijskih parametara, već ima i nezanemarive nuspojave kao što su inzulinska rezistencija majke. Poznato je da smanjuje učestalost respiratornog distressa kod novorođenčadi ubrzanjem procesa sazrijevanja pluća *in utero*. Unatoč tome ne savjetuje se njegova izolirana primjena, a po nekima primjena uopće (30).

U slučajevima kada izostane odgovor na farmakološko liječenje, primjenjivanje plazmafereze za uklanjanje žučnih kiselina iz seruma ili fototerapije ultraljubičastim B (engl. *ultraviolet B - UVB*) zračenjem pokazalo se kao koristan alternativni izbor (31,32).

1.8.2. Nefarmakološko liječenje

Rano prepoznavanje i nadzor trudnica sa IKT-om ključ je sprječavanja patnje, disfunkcije organskih sustava, neuroloških poremećaja i smrti fetusa. Redovita antenatalna testiranja (Dopler ultrazvuk umbilikalne arterije, biofizički profil (BPP) i non stres testovi) glavni su alati iskusnoga porodničara za smanjenje rizika mrtvorodenosti (7,12,26,33).

Jedno je istraživanje pokazalo da intenzivniji nadzor trudnoće, veći broj testova funkcije fetusa i planirana indukcija poroda uz dokaz fetalne zrelosti pluća bolesnica s IKT-om ,smanjuje perinatalne stope smrtnosti u usporedbi s trudnicama koje nisu podvrgnute intenzivnom nadzoru(5).

Druga je studija zaključila da, usprkos antenatalnome testiranju dva puta tjedno, trudnicama sa razinom serumskih žučnih kiselina iznad 100 $\mu\text{mol} / \text{L}$ nije smanjena perinatalna stopa smrtnosti (18).

Studija koju je proveo Kohari i suradnici ispitala je učinkovitost intenzivnog sustava nadzora žena s ukupnim žučnim kiselinama $> 40 \mu\text{mol} / \text{L}$ prije 36 tjedana trudnoće. Intenzivni nadzor uključivao je bolnički prijem i kontinuirano praćenje otkucaje čedinjega srca (FHR) sa indukcijom poroda između 36 i 37 tjedana. Autori su zabilježili značajno smanjenje stope mrtvođene djece (34).

Preporučeni vremenski okvir za indukciju poroda je 37. tjedan bez amniocenteze (dokaz zrelosti pluća ploda), zbog povećanog rizika od smrtnog ishoda ili nakon učinjene amniocenteza prije 37. tjedna trudnoće. Ako se prilikom amniocenteze dokaže mekonijaska plodna voda, indukcija poroda je nužna bez obzira na rezultate testa zrelosti pluća fetusa (6,7,15).

1.9. POSLIJEPOROĐAJNA SKRB

Praćenje roditelja nekoliko tjedana od poroda je sasvim razumno s obzirom da se dijagnoza intrahepatalne kolestaze u trudnoći definitivno potvrđuje postporođajno (22).

Prvi se povlači simptom svrbeža, dva dana postpartalno. Žutica nestaje nakon otprilike tjedan dana dok se stabilni jetreni laboratorijski nalazi očekuju od sedam do deset dana od

poroda (6,22). U slučaju da su za vrijeme trajanja bolesti jetreni parametri bili izuzetno visoki njihova normalizacija može potrajati i do šest tjedana. U tim se slučajevima preporuča savjetovanje s gastroenterologom (22). Razlog zabrinutosti leži u činjenici da pacijentica može imati jetrenu bolest u podlozi koja se manifestirala u trudnoći (6). Trebalo bi napraviti probir na rak i autoimunosne jetrene bolesti (35).

Iako se svrbež, nakon izvjesnog vremena poslije poroda povlači, nužno je upozoriti roditelje da se može vratiti u budućim trudnoćama (36). Izgled ovakvog scenarija varira od istraživanja do istraživanja. Neki autori navode vjerojatnost od 40 pa sve do 90 posto u narednim trudnoćama (5,6,9,22). Također, moguća je njegoa ciklična pojava uz svaku ovulaciju (5). Što se tiče kontracepcije, žene bi trebalo informirati da se oralna kombinirana kontracepcijska sredstva mogu koristiti čim se jetreni testovi normaliziraju, međutim, postoji rizik od svrbeža i povećanja jetrenih enzima. Imajući ovo na umu, njihova bi se primjena trebala prekinuti ako se jave simptomi. Metoda izbora za babinjače koje su pobolijevale od IKT-a korištenje mehaničkih sredstava (prezervativ ili unutaruterinski uložak) (9,12). Za dojenje nema kontraindikacija (17).

Unatoč uvriježenom mišljenju da ozbiljnih dugotrajnih posljedica za majku ili dijete nema, ipak se pokazalo da su moguće promjene u metabolizmu djece oboljelih majki (6). One se očituju kao promjene u lipidnom profilu krvi i porastu indeksa tjelesne mase (BMI) tijekom njihova razvoja (35). Uočen je povećan rizik od raka hepatobilijarnog sustava, kardiovaskularnih i autoimunih poremećaja u oboljelih majki, kao i povezanost s drugim, nasljednim bolestima jetre i žučnog trakta. Također, rizik razvoja opstetričke kolestaze povećan je u ženskih potomaka oboljelih žena (5,6,35).

2.CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je otkriti ima li kolestaza u trudnoći utjecaja na perinatalni ishod.

Hipoteze:

1. U skupini trudnica sa IKT-om očekujemo veću stopu prijevremenog porođaja.
2. U skupini trudnica sa IKT-om očekujemo veću stopu dovršetka porođaja carskim rezom.
3. Novorođenčad majki oboljelih od IKT-a će imati manju porođajnu masu i duljinu u usporedbi s kontrolnom skupinom.
4. U skupini novorođenčadi majki oboljelih od IKT-a bit će više hipotrofične djece.
5. Novorođenčad majki oboljelih od IKT-a će imati niže vrijednosti pH faktora iz umbilikalne arterije u usporedbi s kontrolnom skupinom.
6. Novorođenčad majki oboljelih od IKT-a će imati niži Apgar zbroj u usporedbi s kontrolnom skupinom.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Organizacija i opis istraživanja

Provedeno je retrospektivno istraživanje slučajeva i kontrola. Korišteni su podaci žena koje su rodile u periodu od 1. siječnja do 31. prosinca 2018. godine u Kliničkom bolničkom centru Split (KBC Split) te podaci njihove novorođenčadi. Informacije o slučajevima i kontrolama prikupljene su iz rukopisnih rađaoničkih protokola te povijestima bolesti pacijentica iz arhive bolnice. Unesene su u tablicu u Excelu.

3.2. Ispitanici

Pregledom rađaonskih protokola iz 2018. godine, izdvojeno je 38 žena sa intrahepatnom kolestazom u trudnoći te jednak broj kontrola. Obradom podataka iz istraživanja je isključeno 5 roditelja zbog višeploidne trudnoće. Konačan broj ispitanica je bio 66, po 33 iz svake skupine.

3.3. Kriteriji uključenja

Kao slučaj identificirana je i uključena svaka žena koja je imala kliničku sliku odgovarajuću dijagnozi ICP-a i čije su serumske razine žučnih kiselina bile povišene iznad 10 $\mu\text{mol} / \text{L}$. Kontrolna skupina je formirana od prve sljedeće roditelje u rađaonskom protokolu koja je bila istog pariteta.

3.4. Kriteriji isključenja

Isključene su višeploidne trudnoće, mrtvorodenčad, novorođenčad s urođenom nakaznošću te trudnoće s nepotpunom dokumentacijom.

3.5. Parametri istraživanja

Istraživane varijable su:

1. Dob majke (navršene godine)

2. Trajanje trudnoće (navršeni tjedni) podijeljeni u kategorije prema Svjetskoj zdravstvenj organizaciji, SZO (engl. *World Health Organization, WHO*):

a. ekstremna nedonošenost: 22 – 27^{6/7} tjedana

b. jaka nedonošenost: 28 – 31^{6/7} tjedana

c. umjerena nedonošenost: 32 – 33^{6/7} tjedana

d. blaga nedonošenost: 34 – 36^{6/7} tjedana

3. Porodajna masa (grami)

4. Porodajna duljina (cm)

5. Trofičnost djece tj. odnos porodajne mase i trajanja trudnoće korigiran za spol djeteta i paritet majke. Procjena trofičnosti provedena je sukladno standardima prethodno razvijenima na Klinici za ženske bolesti i porođaje prilagođima lokalnim osobitostima (37). Hipotrofična (manje od 10 centile) (engl. *small for gestational age – SGA*), eutrofična (od 10 do 90 centile) (engl. *appropriate for gestational age – AGA*) i hipertrofična (više od 90 centile) (engl. *large for gestational age – LGA*).

6. Podjela rezultata po Apgarovom zbroju; 0 – 3, 4 – 7 i 8 – 10.

7. Način dovršetka trudnoće (vaginalno i carski rez)

8. pH umbilikalne arterije

3. 6. Statistički testovi korišteni u obradi podataka

Za statističku obradu podataka korišten je program Statistica 12 (StatSoft, Inc., Tusla, OK, SAD). Pravilnost razdiobe je utvrđena Kolmogorov-Smirnov testom. Sve su kvantitativne varijable imale pravilnu razdiobu stoga smo razliku između skupina ispitali Student t-testom.

Kvalitativne varijable su ispitane χ^2 -testom, osim ako nisu zadovoljile preduvjete za njegovo provođenje te su tada ispitane Fisherovim egzaktnim testom.

Vrijednost $P < 0,05$ je uzimana kao granica statističke značajnosti.

4. REZULTATI

U vremenskome razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2018. godine u KBC-u Split bilo je 4398 poroda i 4529 novorođene djece. Istraživanjem je obuhvaćeno 66 roditelja.

Za stvaranje parova trudnica ispitanica i njihovih kontrola korišten je paritet. Time se postigla jednaka distribucija roditelja unutar skupina (33 roditelja u svakoj skupini). U prvoj i drugoj skupini broj prvorođetki iznosio je 17, drugorođetki 10, trećerođetki 4, dok je broj majki kojima je to četvrti porod iznosio 2.

Obilježja promatranih roditelja

Tablica 1. Prosječna dob trudnica sa intrahepatnom kolestazom u trudnoći i trudnica kontrolne skupine

	IKT† (n=33)	Kontrolna skupina (n=33)	P*
Majčina dob (godine)	30,38±5,66	30,36±5,97	0,751

*Student t-test.

†Intrahepatna kolestaza u trudnoći.

Prosječna dob roditelja u ispitivanoj skupini bila je 30,38±5,66 godina, dok je ona u kontrolnoj skupini iznosila 30,36±5,87. U ispitivanim skupinama nije dokazana statistički značajna razlika u prosječnoj dobi roditelja ($P=0,751$) (tablica 1.).

Trajanje trudnoće trudnica

Tablica 2. Trajanje trudnoće trudnica sa intrahepatalnom kolestazom u trudnoći i trudnica kontrolne skupine

	IKT † N=33 n(%)	Kontrolna skupina N=33 n(%)	P*
Trajanje trudnoće			
(tjedni)			
<37	9 (27,27)	1 (3,03)	
22 - 27 ^{6/7}	0	0	
28 - 31 ^{6/7}	0	0	0,006
32 - 33 ^{6/7}	0	0	
34 - 36 ^{6/7}	9 (27,27)	1 (3,03)	
≥37	24 (72,73)	32 (96,97)	

* χ^2 -test.

† Intrahepatalna kolestaza u trudnoći.

U skupini trudnica s IKT-om devet je rodilo prijevremeno, a 24 u terminu. U kontrolnoj skupini jedna je rodila prijevremeno, a 32 u terminu. Pronašli statistički značajnu razliku (χ^2 -test =2,222; $P=0,006$) u stopi prijevremenog porođaja između istraživanih skupina (tablica 2.).

Obilježja promatrane novorođenčadi

Tablica 3. Osnovna obilježja promatrane novorođenčadi trudnica sa intrahepatalnom kolestazom u trudnoći i trudnica kontrolne skupine

	IKT † N=33	Kontrolna skupina N=33	P*
Porodajna masa (g)	3307±585,51	3426±450	0,358
Porodajna duljina (cm)	49,88±2,37	50,55±2,31	0,251
pH	7,31±0,1	7,33±0,08	0,722

*Student's t-test

†Intrahepatalna kolestaza u trudnoći.

U skupini trudnica s IKT-om prosječna porodajna masa je bila 3307±585,51 g, dok je u kontrolnoj 3426±450 g. Upotrebom odgovarajućeg statističkog testa nismo pronašli razliku u porodajnoj masi ispitivanih skupina ($P=0,4536$) (tablica 3.).

U skupini trudnica s IKT-om prosječna porodajna duljina je bila 49,88±2,37 cm, dok je u kontrolnoj 50,55±2,31 cm. Nismo pronašli statistički značajnu razliku u porodajnoj duljini između istraživanih skupina ($P=0,251$) (tablica 3.).

U skupini trudnica s IKT-om prosječna vrijednost pH umbilikalne arterije je bila 7,31±0,1, dok je u kontrolnoj 7,33±0,08. Statističkim ispitivanjem razlika u pH vrijednosti ispitivanih skupina ona nije nađena ($P=0,722$) (tablica 3.).

Trofičnost novorođenčadi

Tablica 4. Podjela novorođenčadi prema trofičnosti trudnica sa intrahepatnom kolestazom u trudnoći i trudnica kontrolne skupine

	IKT† N=33 n(%)	Kontrolna skupina N=33 n(%)	P*
Hipotrofični (SGA‡)	1 (3,03)	3 (9,09)	0,055
Eutrofični (AGA§)	25 (75,76)	29 (87,88)	
Hipertrofični (LGA¶)	7 (21,21)	1 (3,03)	

* χ^2 -test

† Intrahepatna kolestaza u trudnoći.

‡ SGA (engl. *Small for gestational age*).

§ AGA (engl. *Appropriate for gestational age*).

¶ LGA (engl. *Large for gestational age*).

Broj rođene eutrofične djece (AGA) u ispitivanoj iznosio je 25 (75,76%) u odnosu na 29 (87,88%) u kontrolnoj skupini. Jedno (3,03%) je dijete ispitivane i troje (9,09%) je djece kontrolne skupine bilo je hipotrofično (SGA). Broj hipertrofične djece (LGA) u ispitivanoj iznosio je sedam (21,21%) dok je u kontrolnoj samo jedno (3,03%) dijete rođeno kao veliko za gestacijsku dob. Statistički značajna razlika u trofičnosti između skupina nije uočena ($P=0,055$) (tablica 4.).

Zbroj po Apgarovoj novorođenčadi

Tablica 5. Zbroj po Apgarovoj novorođenčadi trudnica sa intrahepatnom kolestazom u trudnoći i trudnica kontrolne skupine

	IKT † N=33 n(%)	Kontrolna skupina N=33 n(%)	P*
0 – 3	0	0	
4 – 7	0	1 (3,03)	0,5
8 – 10	33 (100)	32 (96,97)	

*Fisher's exact test.

†Intrahepatna kolestaza u trudnoći.

U skupini trudnica s IKT-om 33 je novorođenčadi imal Apgar zbroj 8 – 10, dok je u kontrolnoj isti zbroj imalo njih 32. Upotrebom odgovarajućeg statističkog testa nismo pronašli razliku u Apgar zbroju istraživanih skupina ($P=0,5$) (tablica 5.).

Način dovršetka trudnoće

Tablica 6. Način dovršetka trudnoće trudnica sa intrahepatnom kolestazom u trudnoći i trudnica kontrolne skupine

	IKT † N=33 n(%)	Kontrolna skupina N=33 n(%)	P*
Vaginalni porod	17	30	0,001
Carski rez	16	3	

* χ^2 -test

†Intrahepatna kolestaza u trudnoći.

U skupi i s IKT-om 17 je rodilo carskim rezom, a 16 vaginalno. U kontrolnoj skupini 30 je rodilo vaginalno, a tri carskim rezom. Statističkom analizom smo pronašli značajnu razliku u načinu dovršetka trudnoće (χ^2 -test = 2,837; $P=0,001$) između istraživanih skupina (tablica 6.).

5. RASPRAVA

Naše istraživanje je imalo za cilj proučiti ima li intrahepatalna kolestaza u trudnoći utjecaja na perinatalni ishod jednoplodnih trudnoća u KBC-u Split u jednogodišnjem razdoblju. Dokazali smo da trudnice s IKT-om češće rađaju nedonošenu djecu i da češće rađaju carskim rezom.

Pregledom rađaonskih protokola iz 2018. godine (od 1. siječnja do 31. prosinca) u KBC-u Split, izdvojeno je 38 žena sa intrahepatalnom kolestazom u trudnoći te jednak broj kontrola. Obradom podataka iz istraživanja je isključeno 5 roditelja zbog blizanačke trudnoće. Ovako visok postotak blizanačkih trudnoća je i očekivan temeljem dosadašnjih epidemioloških istraživanja povezanosti kolestaze s različitim činiteljima rizika uključujući i višeploidne trudnoće (7,15).

Trideset tri trudnice s jednoplođnim trudnoćama su imale kliničke i laboratorijske pokazatelje kolestaze. To je 0,75%, manje od jedan posto što je u suglasju s podacima iz literature o učestalosti kolestaze u ovom području. Najviša zabilježena incidencija bila je unatrag nekoliko desetljeća u Boliviji i Čileu dosežući 14% svih trudnoća. Danas je u navedenim područjima ona manja od 2% (4,7). Bilježe se sezonske varijacije kroz godinu s većom incidencijom i težom kliničkom slikom te perinatalnim ishodom u zimskim mjesecima (7,15). Navedeno nije bilo predmet našeg istraživanja.

Konačan broj ispitanica je bio 66, po 33 iz svake skupine. Uspoređivali smo značajke majki (dob) i perinatalne ishode novorođenčadi (trajanje trudnoće, način dovršetka trudnoće, zbroj po Apgarovoj, pH vrijednost umbilikalne arterije, porođajnu masu i duljinu te trofičnost).

U našem je istraživanju prosječna dob majki kojima je dijagnosticirana kolestaza u trudnoći bila 30,38 godina. Više autora povezuje veću učestalost IKT-a kod starijih majki (9,15). Istražujući kliničku sliku kolestaze u trudnoći uočeno je da majke starije životne dobi imaju izraženije simptome u odnosu na mlađe (38). Dob se navodi kao rizični faktor za razvoj opstetričke kolestaze stoga je trudnoće majki starijih od 35 godina potrebno intenzivnije nadzirati (6,15).

Prvi važan rezultat našeg istraživanja je da trudnice s IKT-om češće rađaju nedonošenu djecu. Već je ovaj podatak djelomično odgovorio na pitanje povezanosti IKT-a i perinatalnog ishoda, jer je poznato da je PP povezan sa 90% perinatalnog mortaliteta i morbiditeta (18,39,40). Detaljnja opstetrička anamneza tijekom prvog pregleda u trudnoći najznačajnija je za

prepoznavanje ugroženih trudnica. Njima se treba pružiti pažljiva antenatalna skrb. Podatak o prethodnom prijevremenom porođaju označava tri do sedam puta uvećan rizik za ponovni prijevremeni porođaj (40,41).

Iako je riječ o malom uzorku s malim frekvencijama pojavnosti ova je studija pokazala da je učestalost PP uvećana. Većina podataka iz literature slaže s našim rezultatima mada postoje i suprotna izvješća (18,19,40). Opisana je proporcionalno veća incidencija prijevremenoga poroda trudnica sa višim razinama žučnih kiselina u serumu (19). Klinička slika je kod takvih serumskih nalaza ozbiljnija. Uvjeti za razvoj fetusa su nepovoljni te su porodničari često prisiljeni inducirati porod ili obaviti carski rez (13).

Najčešće se viša stopa PP objašnjava jatrogenim prematuritetom tj. izazivanjem trudova i poroda u cilju spriječavanja lošeg perinatalnog ishoda. Međutim, ako je riječ o spontanom PP onda se najčešće tumačio patofiziološkim zbivanjem kojim žučne kiseline izazivaju povećanu kontraktilnost miometrija (7,9,18,19). Nažalost naše istraživanje nije uključilo podatke o jatrogenom prematuritetu jer ih u nama dostupnoj literaturi nema. Neka bi buduća istraživanja trebala uzeti u obzir i ovaj podatak, a medicinska dokumentacija trebala sadržavati i ove informacije. Dodatno bi trebalo vidjeti ima li razlike u pojavnosti s obzirom na stupanj nedonošenosti u trudnica s IKT-om.

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da su majke s IKT-om rađale nešto lakšu djecu u usporedbi s majkama kontrolne skupine. Literatura navodi IKT kao rizični čimbenik za rađanje novorođenčadi niže porođajne mase (42). Ovakvi su rezultati očekivani s obzirom da obstetrička kolestaza negativno djeluje na razvoj fetusa (7,16). Potrebno je naglasiti vazokonstriksijski učinak žučnih kiselina na pupčane krvne žile s posljedičnom hipoksijom koja negativno djeluje na razvoj organskih sustava djeteta (7,16,18,19). Možda bi povećanjem ispitivanog uzorka učinak patofiziološkog mehanizma bolesti bio uočljiviji u vidu značajnije razlike u porođajnim masama. U našem istraživanju neznatno dulju djecu rađale su majke sa zdravim trudnoćama. U dostupnoj literaturi nismo pronašli podatke s kojima bi usporedili rezultate našeg istraživanja.

Vrijednost pH iz umbilikalne arterije pupkovine objektivan je i pouzdan pokazatelj perinatalnoga ishoda. Normalne vrijednosti pH arterijske krvi su 7,35 – 7,45 (43). Vrijednost ispod 7,35 upozorava na acidemiju i moguću perinatalnu asfiksiju. One su glavni uzrok

neonatalnog i rano dječjeg poboljšavanja i smrtnog ishoda (44,45). Povezuju se sa mrtvorodenošću, hipoksično-ishemijskom encefalopatijom, epileptičkim napadajima, intraventrikularnim krvarenjima, cerebralnom paralizom i zaostajanjem u razvoju (44,45,46). Ipak, oko 10% novorođenčadi s pH vrijednošću $<7,00$ u krvi umbilikalne arterije ima cerebralno oštećenje (47). Kada se uz pH uzme u obzir i nedostatak baza veći od 12 mmol/L vjerojarnost cerebralne paralize raste (43,46). Literatura navodi da vrijednost pH bude normalna u slučaju kada je reverzibilno hipoksično stanje nastupilo nekoliko sati prije rođenja pa su se preko posteljice stigle izlučiti organske kiseline (48). Američko udruženje opstetričara i ginekologa (engl. *The American College of Obstetritian and Gynecologists, ACOG*) preporučuje da se u sljedećim situacijama odredi pH, pO_2 i pCO_2 iz umbilikalne arterije: carski rez zbog suspektnog ili patološkog CTG zapisa, nizak zbroj po Apgarovoj u petoj minuti, usporenje rasta ploda, majčina bolest štitnjače, višeploidne trudnoće te vrućica tijekom porođaja (49). Treba istaknuti da nema kontraindikacija za određivanje pH (43,45). Ovakvu je praksu započela i Klinika za ženske bolesti i porođaje KBC-a Split. Nažalost još uvijek nisu obuhvaćena sva novorođenčad.

Naše istraživanje je pokazalo da je kod novorođenčadi trudnica s IKT-om prosječna vrijednost pH umbilikalne arterije je bila 7,31 dok je u kontrolnoj skupini bila neznajno veća, vrijednost pH od 7,33. Smatramo da je to posljedica kvalitetnog praćenja trudnoće, redovitih antenatalnih pregleda, ranog prepoznavanje rizičnih trudnoća i induciranja poroda. Druge studije su rijetko uzimale u obzir ovaj parametar za procjenu perinatalnoga ishoda. Razlog za to može biti da je, kao i za sve laboratorijske postupke, potrebno vrijeme ali i da je to dodatni trošak. Osim toga, procjena je Apgar zbroja odobrena rutinska mjera za prepoznavanje ugroženosti novorođenčeta (43,45,46).

Trofičnost se definira kao odnos porođajne mase i trajanja trudnoće korigiran za spol djeteta i paritet majke. Za procjenu smo koristili tablice prilagođene lokalnim osobitostima populacije. Broj eutrofične djece je iznosio 25 (75,76%) u ispitivanoj i 29 (87,88%) u kontrolnoj skupini. Jedno (3,03%) je dijete rođeno kao hipotrofično u skupini trudnica s IKT-om, dok ih je troje (9,09%) bilo u kontrolnoj skupini. Ispitivana skupina je imala sedam (21,21%), a kontrolna jedno (3,03%) hipertrofično novorođenče. Naši rezultati nisu uočili razliku između ispitivanih skupina ($P=0,055$). Nisu podudarni s rezultatima drugih studija (18,28). Opstetrička se kolestaza

povezuje sa hipotrofičnosti djeteta i zaostajanjem u fetalnome rastu (1,7,28). Razina žučnih kiselina u serumu pozitivno korelira sa stupnjem ograničenja rasta djeteta ($P < 0,01$) (28).

Mogući razlozi nepodudarnosti naših rezultata su: postojanje vlastitih percentilnih krivulja rasta u KBC-u Split, mali uzorak i isključenje blizanačkih trudnoća. Porođajna masa i duljina razlikuju se po regijama svijeta. Hrvatske trudnice rađaju u prosjeku lakšu djecu stoga su vrijednosti za hipotrofično novorođenče (ispod 10. percentile) niže (37,50). Time se smanjuje broj djece te skupine, uspoređujući ih s drugim državama. Novorođenčad višeplođnih trudnoća je manja u odnosu na jednoplođne, što je dodatno umanjilo grupu hipotrofične djece (7,17). U našem istraživanju veći broj hipertrofične djece u skupini s IKT-om možemo objasniti činjenicom da parametre kao što su majčin BMI (engl. *body mass index*) i anamnezu gestacijskog dijabetesa nismo uzimali u obzir. Oni su rizični čimbenici za rađanje hipertrofične djece (51).

Apgar zbroj jednostavan je i subjektivan sustav bodovanja za brzu procjenu vitalnosti novorođenog djeteta. Važno je pomagalo liječnicima u prepoznavanju novorođenčeta kojemu je potrebna hitna medicinska obrada ili zahvat, ali nije pokazatelj dugoročnog razvoja djeteta. Može imati vrijednost u rasponu od nula do 10 (44,48). Ako je on jednak ili viši od osam može se smatrati da je novorođeno dijete vitalno. Sva su novorođenčad, njih 33, ispitivane skupine imala Apgar zbroj 8 – 10, dok je unutar kontrolne isti zbroj imalo njih 32. Nužno je naglasiti da je za ovakve rezultate ključno rano prepoznavanje trudnice s kolestazom, redoviti antenatalni pregledi i procjena porodničara za raniji dovršetak trudnoće (7,12,26,33). Naš je rezultat u skladu s drugim autorima koji ne navode IKT kao rizični čimbenik nižeg Apgar zbroja (17,38).

Utvdili smo pozitivnu korelaciju IKT-a i carskoga reza. Naši su rezultati u skladu s mnogim istraživanjima koja ističu kolestazu u trudnoći kao rizični čimbenik za operativni dovršetak trudnoće. Nekoliko je mogućih objašnjenja ovakvoga rezultata. Prvo je potreba za indukcijom porođaja zbog kliničke slike ili laboratorijskih pokazatelja koji upućuju na pogoršanje stanja fetusa. Ukoliko je riječ o povoljnom nalazu onda je opravdano poticati trudove. Međutim, ukoliko se vaginalnim pregledom ocijeni da je mogućnost uspješne indukcije porođaja niska, porodničari se često odluče na carski rez (52,53). Pojedini autori ističu višu stopu hitnih carskih rezova u grupi trudnica s kolestazom. Ipak razlike u njihovom broju među

skupinama nema (53). Naša studija nije razmatrala radi li se o hitnom ili elektivnom carskom rezu.

Konačno, u nekim sustavim zdravstvene skrbi (u našem još ne) postoji i opcija carskog rez "na zahtjev" trudnice bez jasne medicinske indikacije. Sve su to razlozi koji će i u budućnosti rezultirati povećanjem stope operativnog dovršetka trudnoće.

Osnovna zamjerka našem istraživanju je malen ispitivani uzorak. Opstetrička kolestaza ima nisku incidenciju stoga je vremenski okvir od godinu dana kratak za prikupljanje dovoljnog broja slučajeva. U statističku obradu nismo uzimali blizanačke trudnoće čime se isključilo pet trudnica što je dodatno smanjilo ispitivani uzorak. Osnovne prednosti našeg istraživanja su slična epidemiološka pozadina rođilja i uzimanje u obzir pH vrijednosti umbilikalne arterije.

Kolestaza u trudnoći nedovoljno je istraženo područje u porodništvu. Potrebno je bolje poznavanje patofiziologije bolesti, kreiranje dijagnostičkih kriterija i usklađivanje terapijskih postupaka. Buduće bi se studije trebale koncentrirati na povećanje ispitivanog uzorka. On bi se povećao produljenjem vremena u kojem se skupljaju slučajevi, primjerice period od deset godina.

Bilo bi poželjno da se u Republici Hrvatskoj napravi registar trudnica oboljelih od kolestaze. On bi nam dao uvid u geografsku i regionalnu rasprostranjenost bolesti. Omogućio bi ranije prepoznavanje i dijagnozu te upućivanje u tercijarne centre perinatalne skrbi.

6. ZAKLJUČCI

1. Kolestaza u trudnoći nije povezana sa lošijim perinatalnim ishodom, isključujući prijevremeni porod, u odnosu na kontrolnu skupinu KBC-a Split.
2. Carski rez je češće upotrebljavana metoda dovršetka trudnoća kompliciranih kolestazom.
3. Potrebno je bolje razumijevanje etiopatogeneze bolesti kako bi se uskladili dijagnostički kriteriji i protokoli liječenja.

7. LITERATURA

1. Svanborg A. A study of recurrent jaundice in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1954;33:434-44.
2. Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle. *Ann Hepatol.* 2006;5:202-5.
3. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124:120-33.
4. Reyes H, Taboada G, Ribalta J. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in La Paz, Bolivia. *J Chronic Dis.* 1979;32:499-504.
5. Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A Clinical Approach to Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Am J Perinatol.* 2014;31:1-8.
6. Sagovau. Sagovau. [Internet]. Dostupno na: http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/f91fbf004ee530b2a5ebadd150ce4f37/o bstetric_cholestasis_27042016.pdf?MOD=AJPERES [obnovljeno 19. travnja 2016.; citirano 16. lipnja 2019].
7. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2015;21(23):7134-41.
8. Pauli-Magnus C, Meier PJ. Pharmacogenetics of hepatocellular transporters. *Pharmacogenetics.* 2003;13:189-98.
9. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2016;20(1):177-89.
10. Keitel V, Vogt C, Häussinger D, Kubitz R. Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 2006;131(2):624-9.
11. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis.* 1993;13(3):289-301.
12. Lammert F, Marschall H-U, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol.* 2000;33(6):1012-21.
13. Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC, Kato CS, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an intriguing pregnancy-specific disorder. *J Soc Gynecol Investig.* 2002;9:10-14.

14. Reyes H, Báez ME, González MC, Hernández I, Palma J, Ribalta J. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol.* 2000;32(4):542-9.
15. Marschall H-U. Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *ExpertRevGastroenterolHepatol.* 2015;9(10):1273-9.
16. Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016 ;40(2):141-53.
17. X, Landon MB, Chen Y, Cheng W. Perinatal outcomes with intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Maternal Fetal Neonatal Med.* 2016;29(13):2176-2181.
18. Herrera CA, Manuck TA, Stoddard GJ, Varner MW, Esplin S, Clark EAS i sur. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;17:1-8.
19. Pata Ö, Vardareli E, Özcan A, Sertester M, Ünsal I, Saruç M et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Correlation of preterm delivery with bile acids. *Turk J Gastroenterol.* 2011;22(6):602-5.
20. Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology.* 1997;26:358-64.
21. Reyes H, Radrigan ME, Gonzalez MC, Latorre R, Ribalta J, Segovia N i sur. Steatorrhea in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 1987;93:584-90.
22. Worsacutenhsuk. Worsacutenhsuk. [Internet]. Dostupno na: <http://www2.worsacute.nhs.uk/healthprofessionals/clinical-guidelines/?assetdet906991=10961> [obnovljeno 3. srpnja 2015.; citirano 16.lipnja 2019.].
23. Kondrackiene J, Zalinkevicius R, Sumskiene J, Gintautas V, Kupcinskas L. Sensitivity and Specificity of Biochemical Tests for Diagnosis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *AnnHepatol.* 2017;16(4):569-573.
24. Pascual MJ, Serrano MA, El Mir MY, Macias RI, Jimenez F, Marin JJ. Relationship between asymptomatic hypercholanaemia of pregnancy and progesterone metabolism. *Clin Sci (Lond)* 2002;102:587-93.
25. Lunzer M, Barnes P, Byth K, O'Halloran M. Serum bile acid concentrations during pregnancy and their relationship to obstetric cholestasis. *Gastroenterology.* 1986;91:825-9.

26. Royal College of Obstetricians & Gynecologists, United Kingdom, Obstetric Cholestasis, Green-top Guideline No. 43 [Internet]. [obnovljeno 19. svibnja 2011; citirano 16. lipnja 2019.] Dostupno na:
https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_43.pdf.
27. Azzaroli F, Turco L, Lisotti A, Calvanese C, Mazzella G. The Pharmacological Management of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *CurrClinPharmacol*. 2011;6(1):12-7.
28. Madazli R, Yuksel MA, Oncul M, Tuten A, Gurlap O, Aydin B. Pregnancy outcomes and prognostic factors in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J ObstetGynaecol*. 2015;35(4):358-61.
29. Joutsiniemi T, Timonen S, Linden M, Suvitie P, Ekblad U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: observational study of the treatment with low-dose ursodeoxycholic acid. *BMC Gastroenterol*. 2015;47:15-92.
30. Gurung V, Stokes M, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. Interventions for treating cholestasis in pregnancy (Review). *Cochrane DatabaseSyst Rev*. 2013(6).
31. Covach AJ, Rose WN. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Refractory to Multiple Medical Therapies and Plasmapheresis. *Am J Perinatol Rep*. 2017;7:223-5.
32. Sävervall C, Sand FL, Thomsen SF. Dermatological Diseases Associated with Pregnancy: Pemphigoid Gestationis, Polymorphic Eruption of Pregnancy, Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, and Atopic Eruption of Pregnancy. *Dermatol Res Pract*. 2015;2015:635-979.
33. Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, LaCoursiere DY et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212:1-5.
34. KS Kohari, R Carroll, S Capogna, A Ditchik, N Fox, LA Ferrara. Outcome after implementation of a modern management strategy for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *The Journal of Meternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019. 30(11):1342-6.
35. Erlinger S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A risk factor for cancer, autoimmune and cardiovascular diseases?. *ClinResHepatolGastroenterol*. 2016;40(2):139-40.

36. Kamimura K, Abe H, Kawai H, Kamimura H, Kobayashi Y, Nomoto M et al. Advances in understanding and treating liver diseases during pregnancy: A review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5183-90.
37. Roje D, Banovic I, Tadin I, Vucinovic M, Capkun V, Barisic A, i sur. Gestational age- the most important factor of neonatal ponderal index. *Yonsei Med J*. 2004;45:273-80.
38. . Ekiz A, Kaya B, Avci ME, Polat I, Dikmen S, Yildirim G. Alanine amonotransferase as a predictor of adverse perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pak J Med Sci*. 2016;32(2):418-22.
39. Baer R, Yang J, Berghella V, Chambers C, Coker T, Kuppermann M,i sur. Risk of preterm birth by maternal age at first and second pregnancy and race/ethnicity. *J Perinat Med*.2017.
40. Purisch S, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol*.2017;41(7):387-91.
41. Goldenberg R, Culhane J, Iams J, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*.2008;371(9606):75-84.
42. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of Severe Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy With Adverse Pregnancy Outcomes: A Prospective Population-Based Case-Control Study. *Hepatology*. 2014;59(4):1482-91.
43. Heller G, Schnell RR, Misselwitz B, Schmidt S. Umbilical blood pH, Apgar scores, and early neonatal mortality. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2003;207:84-9.
44. Goodwin TM, Belai I, Hernandez P, Durand M, Paul RH. Asphyxial complications in the term newborn with severe umbilical acidemia. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:1506-12.
45. Williams KP, Singh A. The correlation of seizures in newborn infants with significant acidosis at birth with umbilical artery cord gas values. *Obstet Gynecol*. 2002;100:557-60.
46. Beeby PJ, Elliott EJ, Henderson-Smart DJ, Rieger ID. Predictive value of umbilical artery pH in preterm infants. *Arch Dis Child*. 1994;71:93-6.
47. Armstrong L, Stenson BJ. Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. *Arch DisChildFetalNeonatalEd*. 2007;92(6):430-4.
48. . Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia PA: Elsevier; 2016. str. 811.

49. Medpagetodayorg. Medpagetodayorg. [Internet]. [citirano 16. lipnja 2019.]. Dostupno na: <https://www.medpagetoday.org/obgyn/pregnancy/15184>.
50. 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.
51. Michlin R, Oettinger M, Odeh M, Khoury S, Ophir E, Barak M. Maternal obesity and pregnancy outcome. *Isr Med Assoc J*. 2000;2:10-3.
52. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;1996;175:957-960.
53. Al Shobaili HA, Hamed HO, Al Robaee A, Alzolibani AA, Amin AF, Ahmad SR. Obstetrical and fetal outcomes of a new management strategy in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283:1129-1225.

8. SAŽETAK

Cilj: Utvrditi postoji li razlika u perinatalnom ishodu trudnoća kompliciranih kolestazom u odnosu na zdrave trudnoće.

Materijali i metode: U vremenskome razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2018. godine u KBC-u Split u Klinici za ženske bolesti i porode bilo je 4398 poroda. Analizirani su podaci 33 trudnice sa intrahepatnom kolestazom u trudnoći i jednakog broja kontrola. Istraživani su parametri su: dob majke, trajanje trudnoće, porođajna masa i duljina, pH vrijednost umbilikalne arterije, zbroj po Apgarovoj, trofičnost i način dovršetka trudnoće.

Rezultati: Trudnice s intrahepatnom kolestazom u trudnoći češće rađaju nedonošenu djecu i dovršavaju trudnoću carskim rezom. Prosječna starost majke u grupi slučajeva bila je $30,38 \pm 5,66$ godina, u usporedbi s $30,36 \pm 5,87$ godina u kontrolnoj skupini ($P=0,751$). U skupini trudnica s intrahepatnom kolestazom u trudnoći devet (27,27%) je rodilo prijevremeno, a 24 u terminu (72,73%). U kontrolnoj skupini jedna je rodila prijevremeno (3,03%), a 32 u terminu (96,97%). Pronašli statistički značajnu razliku ($P=0,006$). Prosječna porođajna masa u grupi slučajeva bila je $3307,00 \pm 585,51$ g i $3426,00 \pm 450$ g u kontrolnoj skupini ($P=0,358$). Porođajna duljina bila je u prosjeku $49,88 \pm 2,37$ cm u skupini s intrahepatnom kolestazom u trudnoći i $50,55 \pm 2,31$ cm u kontrolnoj skupini ($P=0,251$). Prosječni pH umbilikalne arterije kod novorođenčadi ispitivane skupine iznosio je $7,31 \pm 0,1$ i $7,33 \pm 0,08$ u kontrolnoj skupini ($P=0,722$). Broj rođene eutrofične djece u ispitivanoj iznosio je 25 (75,76%) u odnosu na 29 (87,88%) u kontrolnoj skupini, $P=0,317$. Jedno (3,03%) je novorođenče iz skupine sa intrahepatnom kolestazom u trudnoći i troje (9,09%) rođenih u zdravoj skupini bilo hipotrofično. Broj hipertrofične djece u ispitivanoj bio je sedam (21,21%) u odnosu na jedno (3,03%) dijete kontrolne skupine. Statistički značajna razlika nije zabilježena između skupina ($P=0,055$). Sva je novorođenčadi majki s intrahepatnom kolestazom u trudnoći imalo je Apgar ocjenu između 8 i 10 u odnosu na 32 (96,97%) novorođenčadi kontrolne skupine ($P=0,5$). 17 je žena iz skupine ispitanika imalo je vaginalni porod, a 16 je imalo operativni dovršetak trudnoće, dok je u kontrolnoj skupini 30 rodilo vaginalno i tri carskim rezom ($P=0,001$).

Zaključak: Retrospektivnim istraživanjem slučajeva i kontrola nismo otkrili razliku u perinatalnom ishodu trudnoća kompliciranih kolestazom u odnosu na kontrolnu skupinu KBC-a Split. Trudnice s IKT-om češće rađaju nedonošenu djecu te trudnoću dovršavaju carskim rezom.

9. SUMMARY

Objective: To determine whether there is a difference in the perinatal outcome in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis compared to unaffected pregnancies.

Materials and methods: Out of 4398 births that took place in the University hospital of Split in 2018., 33 identified pregnancies affected by obstetric cholestasis were compared to an equally sized control group regarding maternal epidemiology and perinatal outcome. Investigated parameters were: mothers' age, pregnancy duration, fetal weight and length, umbilical cord blood pH, Apgar score, size for gestational age, delivery mode.

Results: The average maternal age of the case group was $30,38 \pm 5,66$ years, compared to years $30,36 \pm 5,87$ in the control group ($P=0,751$). In ICP group nine (27,27%) deliveries were preterm, 24 in term (72,73%). It was of statistical significance ($P=0,006$). Average fetal weight in the case group was $3307,00 \pm 585,51$ g and $3426,00 \pm 450$ g in the control group ($P=0,358$). Fetal length on average was $49,88 \pm 2,37$ cm in the case group and $50,55 \pm 2,31$ cm in the control group ($P=0,251$). The average umbilical cord blood pH in newborns of the ICP group was $7,31 \pm 0,1$ and $7,33 \pm 0,08$ in the control group ($P=0,722$). Number of newborns small for gestational age in case group was 25 (75,76%) in comparison to 29 (87,88%) in control group ($P=0,317$). One (3,03%) newborn from intrahepatic cholestasis of pregnancy group and three (9,09%) in control group was small for gestational age ($P=0,586$). Number of newborns large for gestational age in case group was seven (21,21%) in comparison to one (3,03%) in control group ($P=0,055$). All newborns of mothers with intrahepatic cholestasis of pregnancy had an Apgar score between 8 and 10, while in healthy pregnancies 32 (96,97%) neonates achieved a score between 8 and 10 ($P=0,5$). Seventeen women of the case group had a vaginal delivery and 16 underwent a Cesarean section, while in the control group 30 gave birth vaginally and three per C-section ($P=0,001$).

Conclusion: With this retrospective case control study we didn't determinate any difference in perinatal outcome between pregnancies complicated by obstetric cholestasis to outcome of unaffected pregnancies in KBC Split. Pregnant women with ICP had more preterm newborns and also more C-sections.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODACI

Ime i prezime: Danica Vuković

Datum i mjesto rođenja: 6.12.1994., Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

E-mail: danica.vukovic333@gmail.com

OBRAZOVANJE

2001. – 2009. Osnovna škola “Manuš”, Split

2009. – 2013. IV. gimnazija “Marko Marulić”, Split

2013. – 2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program medicina

ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom.

OSTALE AKTIVNOSTI

2009. – 2013. Volonter u Gradskoj knjižnici Marko Marulić u Splitu.

2015. Demonstratorica na Katedri za anatomiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

2015. Dobitnica Dekanove nagrade za akademsku godinu 2013./2014. Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

2016. Volonter na Osmom Hrvatskom kongresu farmakologije, Split, Hrvatska.