T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZINDA MATERNAL SERUM ANGİOPOİETİN-1 SEVİYESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mücella HATTATOĞLU YAPAR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZINDA MATERNAL SERUM ANGİOPOİETİN-1 SEVİYESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mücella HATTATOĞLU YAPAR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hakan ERENEL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi'nde bizlere iyi bir eğitim ve çalışma ortamı sağlayan, eğitim sorumlumuz sayın Doç. Dr. İbrahim Polat'a

Asistanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecim boyunca bana engin mesleki bilgi ve becerisiyle yol gösteren, değerli hocam Doç. Dr. Hakan Erenel'e

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren saygıdeğer hocam; Doç.Dr. Berna Aslan Çetin' e

Üniversite yıllarımdan itibaren her zaman desteği ve bilgisiyle yanımda olan değerli hocam Prof.Dr. Banu Kılıçoğlu Dane' ye

Kadın hastalıkları ve doğum alanındaki uzmanlık eğitimim süresince tecrübelerini ve bilgi birikimlerini paylaşan Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi'nde çalışan tüm hocalarımıza ve uzmanlarımıza teşekkur ederim.

Bu günlere ulaşmamda büyük emeği olan aileme, verdiği destek, değer ve güç için sevgili eşime, canım oğluma ve canım kızıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Mücella HATTATOĞLU YAPAR

İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR ..... **iv**

TABLO LİSTESİ ..... **vi**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **vii**

ÖZET ..... **viii**

ABSTRACT ..... **ix**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. GEBELİK KOLESTAZI 3

2.1.1. İNSİDANS 3

2.1.2. Risk Faktörleri 3

2.1.3. Etyopatogenez 4

2.1.3.1. Genetik faktörler 4

2.1.3.2. Hormonal faktörler 5

2.1.3.3. Çevresel faktörler 5

2.1.4. Klinik Bulgular 5

2.1.5. Tanı ve Laboratuar Bulguları 6

2.1.6. Ayırıcı Tanı 6

2.1.7. Komplikasyonları 7

2.1.8. Yönetim ve Tedavi 7

2.2. ANGİOPOİETİN-1 9

3. GEREÇ VE YÖNTEM 11

3.1. HASTA SEÇİMİ 11

3.1.1. Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı Grubu 11

3.1.2. Kontrol Grubu 11

3.2. VERİLERİN TOPLANMASI 12

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 12

3.3.1. Verilerin İstatistiksel Analizi 12

4. BULGULAR 13

5. TARTIŞMA 18

6. SONUÇ 21

7. KAYNAKLAR 22

KISALTMALAR

ABCB11 : ATP bağlayıcı protein geni

AC : Karın çevresi

ALT : Alanin aminotransferaz

ANG-1 : Angiopoietin -1

AST : Aspartat aminotransferaz

ATP : Adenozin trifosfat

BPD : Biparietal çap

ELİSA : Enzime bağlı immunsorbent testi

FL : Femur uzunluğu

GGT : Gama glutamil transferaz

GİK : Gebeliğin intrahepatik kolestazı

GST : Glutatyon S transferaz

HELLP : Hemolysis elevated liver enzymes low platelet count

KCFT : Karaciğer fonsiyon testleri

LDH : Laktat dehidrojenaz

MDR 3 : Çok ilaç dirençli protein

NF-kB : Nükleer faktör kappa B

NST : Non stress test

PUPP : Gebeliğin kaşıntılı ürtikeryal papül plakları

RCOG : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Tie 2 : Tirozin kinaz reseptörü

UDKA **:** Ursodeoksikolik asit

USG **:** Ultrasonografi

VEGF **:** Vasküler endotelyal growth faktör

VKİ **:** Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Gebeliğin karaciğer hastalıklarının sınıflandırılması 7

Tablo-2: Safra asiti değerine göre doğum zamanlaması 8

Tablo-3. Gebelerin Demografik Özelliklerinin Dağılımı 13

Tablo-4. Hastaların Fetal Ölçümlerinin Dağılımı 14

Tablo-5. Gebelik Kan Parametrelerinin Dağılımı 14

Tablo-6. Maternal Serum Angiopoietin-1 (Ang-1 kit) Ölçümlerinin Dağılımı 14

Tablo-7. Kolestaz ve Kontrol Grubu Gebelerin Demografik Özelliklerinin Dağılımı 15

Tablo-8. Kolestaz ve Kontrol Grubu Gebelerin Fetal Ölçümlerinin Dağılımı..... 15

Tablo-9. Kolestaz ve Kontrol Grubu Gebelerin Kan Parametrelerinin Dağılımı..... 16

Tablo 10. Kolestaz ve Kontrol Grubu Gebelerin Serum Ang-1 Ölçümlerinin Dağılımı 16

Tablo-11. Kolestaz Tanılı Gebelerin Serum Ang-1 Ölçümlerinin Dağılımı..... 17

Tablo-12. Kolestaz ve Kontrol Grubu Gebelerin Serum Ang -1 Ölçümlerinin Dağılımı (Onar kişilik subgrup)..... 17

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Safra asitlerinin enterohepatik dolaşımı 5

Şekil-2: Angiopoietin-1 ve Angiopoietin-2'nin Tie-2 reseptörüne bağlanarak endotele yaptığı etkiler 9

Şekil-3: Angiopoietin – 1'in etkileri 10

ÖZET

Amaç: Gebeliğin intrahepatik kolestazı tanılı gebelerde ve sağlıklı gebelerde serum angiopoietin – 1 düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümüne Nisan 2024 ile Kasım 2024 tarihleri arasında başvuran 23-41 gebelik haftaları arasında ve 18-52 yaş arası kolestaz tanısı almış olan 44 gebe kolestaz grubunu oluşturdu. Kontrol grubunu ise aynı tarihler arasında herhangi bir ek hastalığı olmayan sağlıklı 42 gebe oluşturdu. Her 2 grup serum Angiopoietin – 1 düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Kontrol grubu ve kolestaz grubu yaş, gravida, parite ve abortus açısından benzerdi (p: 0.769 , p: 0.185 , p: 0.024 , p: 0.566 , sırasıyla) . Kolestaz grubunda aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Kontrol grubunda serum Ang-1 düzeyi kolestaz grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç çıksa bile Ang 1 in daha yüksek bulunma sebebi kontrol grubunun gebelik haftalarının daha ileri olması olabileceği düşünüldü. Bu durumun kontrol grubunun gebelik haftalarının kolestaz grubu ile uyumlu olmamasından kaynaklanabileceğini düşünerek yaptığımız gebelik haftaları birbiriyle uyumlu onar kişilik subgrup karşılaştırmasında ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmasa da kolestaz grubunun Ang-1 değeri daha yüksek olarak bulundu.

Sonuç: Gebelik kolestazı tanısı almış grupta serum angiopoietin -1 düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük olarak bulundu. Ang-1 in diagnostik bir marker olarak kullanılabilmesi için bu konuda daha fazla çalışma ve veriye ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Gebelik kolestazı, Angiopoietin -1

ABSTRACT

Objective: We aimed to compare serum angiopoietin - 1 levels in pregnant women diagnosed with intrahepatic cholestasis of pregnancy and healthy pregnant women.

Materials and Methods: Cholestasis group was formed by 44 pregnant women who were diagnosed with cholestasis between 23-41 weeks of gestation and 18-52 years of age and who applied to Başakşehir Çam and Sakura City Hospital Gynecology and Obstetrics Department between April 2024 and November 2024. The control group consisted of 42 healthy pregnant women without any additional disease between the same dates. Both groups were compared in terms of serum Angiopoietin - 1 levels.

Findings: The control group and the cholestasis group were similar in terms of age, gravida, parity and abortion (p: 0.769, p: 0.185, p: 0.024, p: 0.566, respectively). In the cholestasis group, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase values were found to be statistically higher than in the control group. Serum angiopoietin levels were found to be higher in the control group than in the cholestasis group. Even though a statistically significant result was obtained, it was thought that the reason for the higher Ang-1 could be that the control group had more advanced gestational weeks. Considering that this situation could be due to the fact that the gestational weeks of the control group were not compatible with the cholestasis group, in the subgroup comparison of 10 people with compatible gestational weeks, the Ang-1 value of the cholestasis group was found to be higher, although no statistically significant result was obtained.

Conclusion: Serum angiopoietin-1 levels were found to be lower in the group diagnosed with gestational cholestasis than in the control group. More studies and data are needed on this subject in order for Ang-1 to be used as a diagnostic marker.

Keywords: Pregnancy, İntrahepatic Cholestasis of Pregnancy, Angiopoietin-1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GIK) genellikle 2. Veya 3. Trimesterdan sonra başlayan cilt döküntüsü olmaksızın kaşıntı, karaciğer fonksiyon testlerinde ve serum safra asit seviyelerinde yükselme ile seyreden ve gebeliğe özgü en sık görülen karaciğer hastalığıdır. (1) Doğumdan sonra kaşıntı ve laboratuar değerleri kendiliğinden düzelmektedir. GİK ‘ in ırklar arasında görülme oranı ise ; Avustralya , Kuzey Amerika ve Asya’ da 1000 doğumda 1 vaka ile 10.000 doğumda 1 vaka arasında değişmektedir. Şili’ de, İsveç’te ve diğer Baltık ülkelerinde 10 ila 100 kat daha yüksek bir yaygınlık vardır. Bu durum hastalığın kış aylarında daha yüksek oranda görülmesini de desteklemektedir (2). Etnik kökene göre de görülme oranı farklılık gösterir.Pakistan ve Hint etnik gruplarında daha sık görülmektedir.(3)

GİK 35 yaş üstü gebeliklerde, kış aylarında, çoğul gebeliklerde daha fazla görülmektedir. Etyolojisinde genetik faktörler, hormonal faktörler, çevresel faktörler rol oynamaktadır. Ailede ya da bir önce ki gebelikte gebelik kolestazı öyküsünün varlığı, tüp bebek yöntemi ile gebe kalmış olmak gebelik kolestazı için risk faktörlerindendir (4-6). GİK tanısı hastanın semptomlarıyla klinik olarak konulur. Ciltte döküntü ve kızarıklık olmadan şiddetli kaşıntı en önemli semptomudur. Koyu renkli idrar, sarılık, iştah kaybı, karın ağrısı, bulantı da görülebilecek diğer bulgulardır. Laboratuar bulgularında ise artmış safra asitleri ve artmış serum transaminazları vardır (7-8).

Gebelik kolestazı preterm doğum, bebekte büyüme ve gelişme geriliği, ölü doğum gibi ciddi komlikasyonlara neden olabilir (9).

GİK tedavisinde birinci basamak tedavi ursedeoksikolik aist (UDCA) olarak belirlenmiştir. (10-11) UDCA hidrofilik safra asitidir. UDCA’ nın etki mekanizması net olmamakla birlikte hidrofobik safra asitlerinin sitotoksik etkilerine karşı safra yolu hücrelerini koruduğu ve safra dolaşımını arttırdığı düşünülmektedir.UDCA endojen toksik safra asidi üretimini azaltarak tedaviyi sağlar. Önerilen doz günlük 1gr / gündür. İlaca başlandıktan 1-2 hafta sonra kaşıntı geriler. 3-4 hafta içerisinde de laboratuar bulguları düzelmeye başlar. Tedaviye başlandıktan sonra haftalık serum safra asitleri bakılır. (12-13) Tedavide etkili olan diğer farmakolojik ajanlar ise; kolestiramin , S-

adenozil metiyonin, rifampisin, deksametazon, hidroksizin, klorfeniramin, fenobarbital'dir.

Perisit hücrelerinden salınan Angiopoietin -1 damar yapımında rol oynayan, inflamatuar yanıtı düzenleyen ve remodeling yapan büyüme faktörü ailesindendir. Angiopoietin -1 endotelden sitokin üretimini ve vasküler endotelyal geçişi inhibe eder. Antiinflamatuar ve antiapoptotik özelliklere sahiptir (14-15).

Bu bilgiler ışığında gebelik kolestazı tanısı almış olan gebelerde maternal serum Angiopoietin-1 düzeylerinin incelenmesi, serum angiopoietin -1 düzeyinin hastalığın erken tanısı ve yönetiminde öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Gebelikte görülen karaciğer hastalıkları 3 gruba ayrılır. Bunlar; gebelik öncesinde var olan karaciğer hastalıkları, gebelik sırasında gelişebilecek karaciğer hastalıkları ve gebeliğe özgü karaciğer hastalıklarıdır (Tablo-1). Gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları; hiperemezis gravidarum , gebelik kolestazı , gebeliğin akut yağlı karaciğeri, preeklampsi ve HELLP sendromudur. Gebelik sırasında gelişebilecek karaciğer hastalıkları akut viral hepatit, budd chiari sendromu, kolelitiazis, ilaç ilişkili hepatotoksisitedir. Gebelik öncesinde var olabilen karaciğer hastalıkları kronik viral hepatit, otoimmün hepatit, siroz ve Wilson hastalığıdır.

2.1. GEBELİK KOLESTAZI

Gebelik kolestazı gebelik döneminde safra yollarında işlev bozukluğu sebebiyle ortaya çıkan bir karaciğer hastalığıdır. Karaciğer safra asitlerini dolaşımdan temizleyerek safra yoluna atma işlevini yeterince yerine getiremez. Gebeliğin ileri haftalarında cilt döküntüsü olmaksızın kaşıntı, sarılık, iştahsızlık, halsizlikle seyreder. Postpartum dönemde iyileşir (16).

2.1.1. İNSİDANS

Gebelik kolestazı sıklığı coğrafi bölgelere göre değişim gösterir. Genetik ve çevresel etkiler nedeniyle Güney Asya, Güney Amerika ve İskandinav ülkelerinde daha sık görülür. Avrupa ülkelerinde görülme oranı yüzde 1 in altındayken Şili de bu oran yüzde 15 lere çıkar (17). Yapılan çalışmalarda Türkiye de ki prevelansı yüzde 0.45 olarak bulunmuştur (18).

2.1.2. Risk Faktörleri

Önce ki gebeliklerde GİK geçirmiş olmak en önemli risk faktörüdür. Maternal yaşın 35 in üzerinde olması, multiparite, oral kontraseptif kullanımı, yardımcı üreme tekniği ile gebe kalmak, safra taşı öyküsü, çoğul gebelik, kronik hepatit c virüsü enfeksiyonu diğer risk faktörleridir. Kış aylarında daha sık görülmektedir. (19)

2.1.3. Etyopatogenez

GİK etyolojisinde genetik, çevresel, endokrin etmenler rol oynar. Safranın % 80' ini safra asitleri oluşturur. Safra asidinin sentezi karaciğerde kolesterolün sitokrom p450 yolu aracılı oksidasyonu ile olur. Kolik asit ve kenodeoksikolik asit glisin ve taurin ile konjüge edilirlerek safranın bileşenleri olan glikokolik, glikokenodeoksikolik, taurokolik ve taurokenodeoksikolik asitler oluşur. Bu yeni oluşan yapılar duodenumdaki kolesterolü parçalayarak ortadan kaldırır. Bir kısım safra asitleri de enterohepatik dolaşım yoluyla safra kesesine taşınır. Safra kesesinde depolanır. Yağlı bir beslenme sonrası ortak safra kanalı yoluyla duodenuma salınırlar ve burada parçalanırlar. Emilen yağ asitlerini azaltır. Daha sonra terminal ileumda yeniden emilirler ve portal ven ile karaciğere geri taşınır. Gebelik kolestazında safra tuzlarının safra kesesine taşınmasında bir sorun vardır ve bunun sonucunda safra asitleri maternal kan dolaşımına karışır (20-23).

2.1.3.1. Genetik faktörler

Gebelik kolestazı patogenezinde rol oynayan en önemli mutasyonlardan biri çok ilaç dirençli protein 3 (MDR3) mutasyonudur.

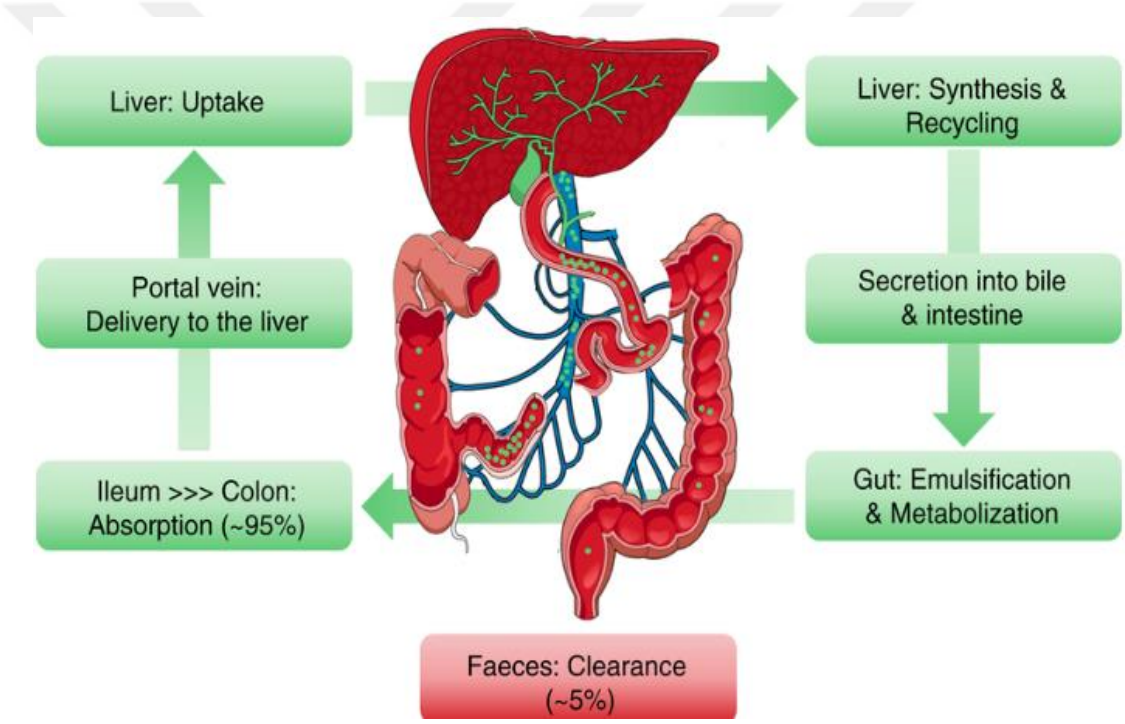
Hepatobiliyer sistemde ki taşıyıcı proteinlerde çeşitli mutasyonlar olması safra asitlerinin taşınamamasına neden olur ve kanda safra asitleri yükselir. Bu genetik etyolojiye örnektir. Gebelik kolestazında safra asitlerinin karaciğerden safra kesesine transportunda bozukluk vardır. Bu durum safra asitlerinin maternal kan dolaşımına karışmasına neden olur. Safra asitleri kolesterol yıkımında rol oynar. Safra kesesinde biriktirilen safra yemek sonrası kolesistokinin salgılanmasıyla intestinal sisteme salınır. Besinlerle alınan yağların çözülmesini ve yağda çözünen vitaminlerin emilimini sağlar. Safra asitleri hepatositlerde glisin ve taurinle konjuge edilerek safra tuzlarına dönüştürülür. Hepatositlerden safra kanallarına geçişi ise ABCB11, BSEP; ATP-Binding Casette B11 adı verilen taşıma proteinleri tarafından sağlanır. Yemekten sonra safra duodenuma geçer. Bakteriler tarafından tekrar safra asitlerine dönüştürülür ve karaciğere geri döner. Bu enterohepatik dolaşım olarak adlandırılır (24).

2.1.3.2. Hormonal faktörler

Kombine oral kontraseptik kullanan kadınlarda, çoğul gebeliklerde, gebeliğin 3. Trimesterında daha fazla görülmesi ise hormonal nedenleri açıklar. Östrojen fazlalığı safra asiti taşıyıcı proteinlerin salgılanmasını azaltmaktadır (25,26).

2.1.3.3. Çevresel faktörler

Kış aylarında gebelik kolestazının daha sık görülmesi ise çevresel faktörlerden etkilendiğini gösterir. Selenyumdan eksik diyet karaciğer hepatositlerinde hasara neden olur ve bu da safra asiti birikmesine yol açarak GİK e neden olabilir. D vitamini eksikliği de etyoloji de rol oynuyor olabilir (27-29).



Şekil-1: Safra asitlerinin enterohepatik dolaşımı

2.1.4. Klinik Bulgular

Gebelik kolestazında en sık görülen semptom olan kaşıntıdır. Avuç içi ve ayak tabanı başta olmak üzere tüm vücuda yayılabilir ve hastalık ilerledikçe kaşıntının şiddeti de artar. Geceleri şiddetlenir. Bu kaşıntılar doğumdan sonra ki 2 gün içinde geriler. En sık görülen diğer semptomu ise sarılıktır. Yorgunluk, iştahsızlık da beraberinde görülebilir. Laboratuar bulguları kaşıntı şikayetinin başlangıcından haftalar sonra görülebilir (30,31).

2.1.5. Tanı ve Laboratuar Bulguları

Serum safra asidi düzeyleri ve serum transaminazlarının GİK tanısında önemli bir yeri vardır. Serum safra asidi düzeyleri 10-40 hafif kolestaz, >40 şiddetli kolestaz olarak adlandırılır. ALT ve AST yüksekliği hastaların yüzde 60'ında görülebilir. Hiperbilirubinemi görülebilir. Hepatosit hasarını göstermede karaciğer fonksiyon testlerinden daha hassas olan Glutatyon S-transferaz (GST) hastalığın erken teşhisinde kullanılabilir (32).

Cilt döküntüsü olmadan kaşıntısı olan ve gebeliğinin 2. Veya 3. Trimesterın da olan tüm hastalarda GİK aklımıza gelmelidir. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) derneğinin tanı kriterlerine göre; yükselmiş açlık serum safra asiti değerleri, kaşıntı, yükselmiş aminotransferazlar ile tanı konur. Doğumdan 10 gün sonra ise KCFT düşmeye başlar, 6 hafta sonra ise normal düzeye gelir (33).

2.1.6. Ayırıcı Tanı

Gebelikte kaşıntıya neden olabilen birçok hastalık vardır. Gebeliğin farklı dönemlerinde ortaya çıkabilirler. Kaşıntıya döküntü eşlik edip etmemesine göre ve gebelik haftasına göre GİK'ten ayrılırlar. Bu hastalıklar arasında gebeliğin kaşıntılı ürtikeryal papül ve plakları (PUPP sendromu VEYA gebeliğin polimorfik erüpsiyonu), gebelik atopisi, pemfigoid gestasyon, ilaç veya alerjen erüpsiyonu olarak özetlenebilir. Bunun dışında kaşıntı olmayıp bulantı kusma ve serum transaminazlarında hafif yükseklikle seyreden hiperemezis gravidarum, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, hipertansiyon ve proteinüri ile birlikte görülen HELLP sendromu da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır. Viral hepatitler ise koyu renkli idrar ve sarılık olması durumunda aklımıza gelmesi gereken hastalıklardır (34) (Tablo 1).

Tablo-1: Gebeliğin karaciğer hastalıklarının sınıflandırılması

Gebeliğe Özgü Karaciğer Hastalıkları
Hiperemezis gravidarum (1. Trimester)
Gebeliğin intrahepatik kolestazın (2.-3. Trimester)
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri (3. Trimester)
Preeklampsi (2.-3. Trimester)
HELLP sendromu (2.-3. Trimester – postpartum)
Gebelik Sırasında Gelişen Karaciğer Hastalıkları
Akut viral hepatit
Budd-chiari sendromu
Kolelitiazis
İlaç ilişkili hepatotoksisite
Gebelik Öncesinde Var Olan Karaciğer Hastalıkları
Kronik viral hepatit
Otoimmun hepatit
Siroz
Wilson hastalığı

2.1.7. Komplikasyonları

GİK komplikasyonları maternal ve fetal komplikasyonlar olarak 2' ye ayırabiliriz. Fetal komplikasyonlar; mekonyumlu amniyon sıvısı, fetal distress, erken doğum, ani bebek ölümü olarak sıralanabilir. Maternal komplikasyonlar ise yağda eriyen A, D, E, K vitaminlerinin yeterli emilememesinden kaynaklanan komplikasyonlardır. Bunlar arasında yağ malabsorbsiyonu, kanama, koagülopati vardır (35). Preeklampsi ve Gestasyonel diyabet riski GİK'li hastalarda artmıştır (36). Geceleri uykudan uyandıracak derecede şiddetli kaşıntı yaşayan gebelerde psikolojik sorunlar görülebilir (37).

2.1.8. Yönetim ve Tedavi

Gebede ve bebekte olumsuz sonuçlara neden olabilen GİK'in yönetimi oldukça önemlidir. Ayrıcı tanı için hastadan üst abodminal USG, AST, ALT, GGT (gama-glutamil transferaz), direkt ve indirekt bilirubin tetkikleri istenmelidir. Yüzde 20-25

hastada 6 mg/dl düzeyine ulaşabilen direkt bilirubin görülebilir. Özellikle 3. Trimesterde haftalık NST takibi, fetal iyilik hali değerlendirilmesi gerekir. Serum AST, ALT, safra asitleri düzeyleri artma eğilimindeyse ve hastada artan kaşıntı şikayeti tarifliyorsa hastaneye yatırarak takip ve tedavisi uygundur (37).

GİK'te ilk basamak tedavi ursodeoksikolik asittir. UDKA tedavisi annede mevcut olan kaşıntıları, maternal ve fetal komplikasyonları, serum safra asiti düzeylerini azaltmaktadır (10-11). Genellikle başlangıç dozu olarak günde 3 kez 300 mg UDKA verilir. İlaç tedavisine başlandıktan 1-2 hafta sonra kaşıntı şikayetinde, yaklaşık 1 ay sonra da laboratuar değerlerinde düzelme görülür. UDKA tedavisinin etki ettiği durumlarda ilaca doğuma kadar devam edilir. UDKA tedavisinin işe yaramadığı durumlarda ise dozu yükseltilebilir veya alternatif ilaç kullanımı düşünülebilir. Kullanabileceğimiz ilaçlar; S-adenozil metionin, kolestiramin, rifampindir (39-41).

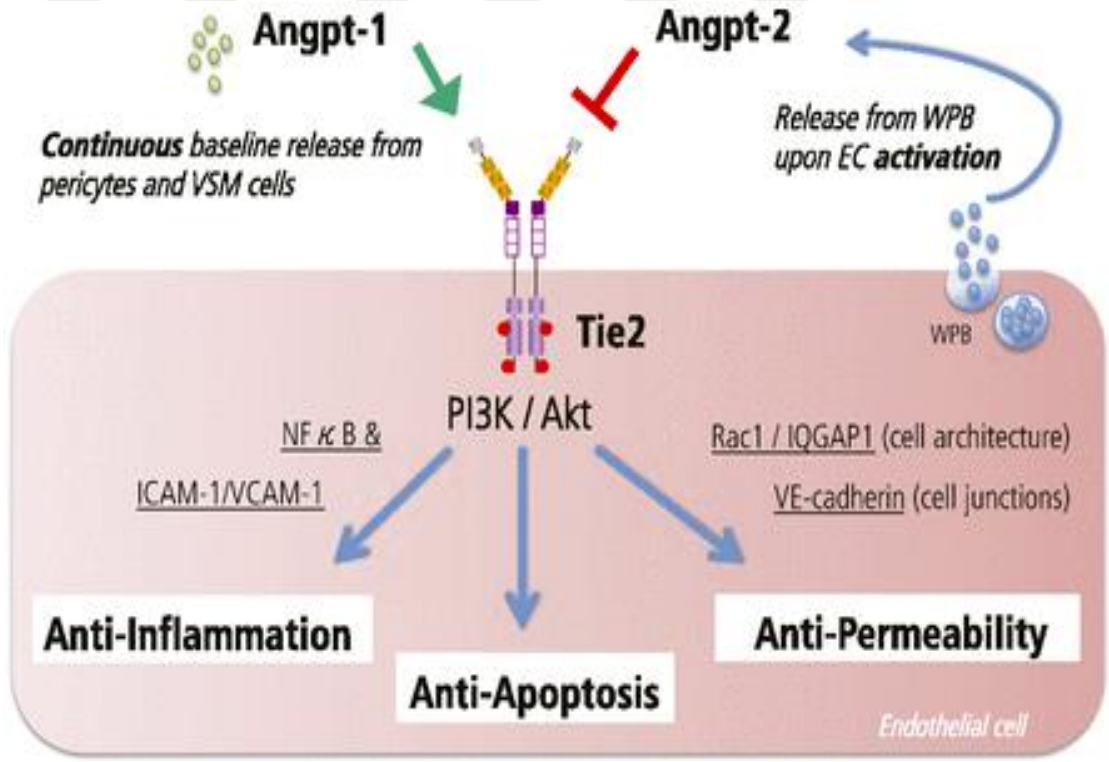
GİK' te fetal ölüm riskini ve diğer komplikasyonları azaltmak için doğum zamanlaması oldukça önemlidir. Toplam safra asidi konsantrasyonu <40 mikromol/L olan gebelerde 37-39. gebelik haftalarında doğum önerilir. 40-99 mikromol/L olan gebelerde 36-37. gebelik haftalarında doğum önerilir. Toplam safra asidi konstantrasyonu >100 mikromol/L olanlarda ise 36. Gebelik haftasında doğum önerilir.36. haftadan önce doğum başlatılması gereken durumlar arasında medikal tedavi ile geçmeyen şiddetli maternal kaşıntı, ilaca rağmen artmaya devam eden serum transaminazları ve safra asitleri, daha önce ki gebelikte 36. Haftadan önce fetal ölüm öyküsü vardır (42-44) (Tablo-2).

Tablo-2: Safra asiti değerine göre doğum zamanlaması

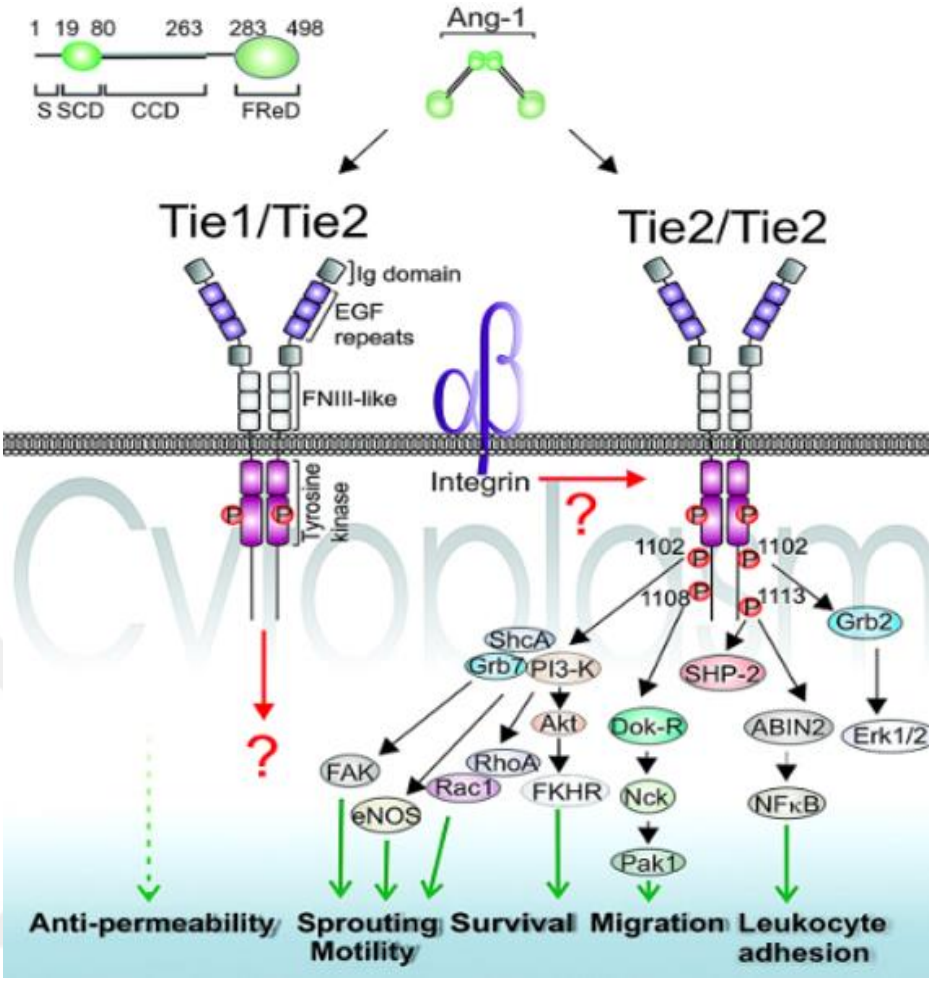
Safra asitleri (mikromol/L)	Doğum zamanlaması
<40	37-38+6
40-99	36-37
>100	34-36

2.2. ANGİOPOİETİN-1

Angiopoietinler Ang -1,2,3,4 olmak üzere dört üyeden oluşan ve kan damarı yapımında rol oynayan büyüme faktörü ailesindendir. Buna ek olarak inflamatuar cevabı da düzenlerler. Angiopoietin 1 ve 2 en bilinen angiopoietinlerdir. Ang-1 perisitlerden, Ang-2 ise endotel hücrelerinden salgılanmaktadır. Ang -1 VEGF ilişkili inflamasyonu azaltır. Vasküler geçirgenliği azaltır. Endotel hücresinin stabilizasyonu ve antiapoptotik özellik Tie-2 fosforilasyonu sayesinde olur. Tie -1 ve 2 endotele özgü tirozin kinaz üyesidir. Ang-1 Tie-2 reseptör agonistidir (Şekil-1). Ang-1 inflamatuar genleri kontrol eden transkripsiyon faktörü nükleer faktör-kappa B (NF-kB) yi inhibe eder. Böylece inflamatuar sitokin üretimi azalır. Aynı zamanda Ang-1 antiapoptotik özelliğe sahiptir. Damar yapısını korur (45) (Şekil-2).



Şekil-2: Angiopoietin-1 ve Angiopoietin-2'nin Tie-2 reseptörüne bağlanarak endotele yaptığı etkiler



Şekil-3: Angiopoietin – 1'in etkileri

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, gebelik kolestazı tanılı gebelerde ve sağlıklı gebelerde serumda angiopoietin-1 düzeylerini değerlendirerek, bu değerlere göre serum angiopoietin -1 düzeylerinin sağlıklı gebeler ve gebelik kolestazı tanılı gebeler ile ilişkisini karşılaştırmak amacıyla progresif kesitsel çalışma olarak tasarlanmıştır.

Çalışmamız 01/04/2024 – 01/12/2024 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü' ne başvuran ve ayaktan ya da yatarak takip edilen 18-52 yaş arası 44 gebelik kolestazı tanılı hasta ile yine aynı yaş grubunda ek hastalığı bulunmayan 42 sağlıklı gebe arasında yapıldı. Çalışma için etik kurul onayı alındı. Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun şekilde yapıldı. Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi Etik Kurulu'nun 2 Nisan 2024 tarihli KAEK/13.03.2024.166 numaralı kararı ile çalışma yapıldı (EK-1). Çalışmaya katılan tüm gebelerden aydınlatılmış onam alındı. Tez konusu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından onaylanmıştır (EK-2).

3.1. HASTA SEÇİMİ

3.1.1. Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı Grubu

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterında başlayan cilt döküntüsü olmaksızın yaygın kaşıntı ile seyreden, açlık serum safra asitleri > 10 mikromol/L , ALT ve AST düzeyleri > 40 U/L olan gebeler gebelik kolestazı tanılı olarak kabul edildi. Çoğul gebelikler, doğum eyleminde olan gebeler, karaciğer veya böbrek hastalığı olanlar, kronik hipertansiyon, diabet gibi ek hastalığı olan gebeler, preeklampsi, gestasyonel diabet gibi obstetrik problemler gelişen gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

3.1.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubu için sağlıklı gebeliği olan, ek hastalığı olmayan ve çoğul gebeliği olmayan 42 gebe seçildi.

Gruplarda ki gebelerin bulaşıcı hastalıkları, kardiyovasküler, hepatik, renal, mide hastalıkları, endokrin, metabolik bozuklukları yoktu. Gebelerden ayrıntılı obstetrik ve jinekolojik anamnez alındı. Son adet tarihlerine göre gebelerin gebelik

haftası hesaplandı. Son adet tarihini hatırlamayan gebelerin gebelik haftaları ise ilk 12 haftalık ultrasonların tarihlerine göre hesaplandı. Gruplarda ki gebelerin demografik verileri, laboratuar test sonuçları, ultrason ve muayene sonuçları not edildi.

3.2. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışma grubunda ki gebelerin yaş, boy, kilo, gravida, parite, fetal biyometrik ölçümleri, maternal tam kan ve biyokimya (AST, ALT, LDH) değerleri, açlık serum safra asidi değerleri, maternal serum angiopoietin -1 düzeyleri bakıldı.

Serum angiopoietin-1 düzeylerinin araştırılması için gebelerden 1 adet kırmızı kapaklı biyokimya tüpüne kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 3500 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Biyokimya tüpünün üstünde kalan serumlar ependörf tüpüne alınarak analiz edileceği güne kadar -80 derecede dondurucuda saklandı. Hasta toplama işlemi bitince tüm kan örneklerinde serum angiopoietin -1 düzeyleri Algen firması tarafından üretilen Angiopoietin-1 elisa ticari kiti ile Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Biyokimya Laboraturarında çalışıldı.

Çalışmada ki tüm masraflar araştırmacı tarafından karşılandı.

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

3.3.1. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Macos 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY) paket programı ile analiz edildi. Kategorik veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum tanımlayıcı değer olarak verildi. Değişkenlerin normallik sınaması Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırılmalarda “Mann Whitney U-Testi” ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında da “Ki-Kare veya Fisher’s Exact Testi” kullanıldı. Sonuçlar, p değerinin 0,05’ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

Örneklem büyüklüğünü belirlemek amacıyla g power programı kullanıldı. 2 grup için etki büyüklüğü 0.7 hata payı 0.05 testin gücü 0.90 kabul edildiğinde toplam hasta sayısı 88. Kontrol sayısı 44 hasta sayısı 44 olarak belirlendi. Kitin kendisinde olan 2 kontrol numunesi bulunduğu için kontrol grubu 42 hasta ile oluşturuldu.

4. BULGULAR

Prospektif kesitsel olarak tasarlanan bu çalışma Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde 05/04/2024 ile 14/11/2024 tarihleri arasında başvuran 18-52 yaş arası gebeliğinde kolestaz tanısı almış olan 44 gebe ile yine aynı tarihler arasında çalışma grubu ile vücut kitle indeksi , yaş ve gebelik haftasına göre eşleştirilmiş 18-52 yaş arası herhangi bir pregestasyonel ve gestasyonel hastalığı olmayan normal sağlıklı 42 gebe olmak üzere toplam 86 gebe ile yapılmıştır.

Çalışmanın bu bölümünde değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistiklere ve kurulan hipotezler doğrultusunda uygulanan analiz yöntemleri yer almaktadır.

Tablo-3. Gebelerin Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler (N=86)	**n (%)**	**Ortalama±SS**	**Medyan Min-Max)**
Grup			
Kolestaz	44 (51,2)		
Kontrol	42 (48,8)		
Yaş		30±6	29 (18-52)
Boy (cm)		161,4±5,5	160 (150-175)
Kilo (kg)		75,3±13,8	73,5 (51-113)
VKİ		28,9±5	27,7 (19,9-44)
Gravida		2,3±1,8	2 (1-12)
Parite		1±1,2	1 (0-7)
Abortus/Ektopik		0,4±0,8	0 (0-4)

Değerlendirmeye 86 gebe dahil edilmiştir. Gebelerin yaşları 18-52 arasında değişirken ortalama yaş 30, medyan hasta yaşı 29 idi. Gebelerin %51,2'si (44 kişi) kolestaz ve %48,8'i ise (42 kişi) sağlıklıydı.

Tablo-4. Hastaların Fetal Ölçümlerinin Dağılımı

Değişkenler (N=86)	Ortalama±SS	Medyan Min-Max)
Gebelik haftası	32,9±5	34,5 (14,7-41,3)
BPD	33,4±4,9	35,1 (16,3-39,9)
AC	32,9±5	34 (15-39,9)
FL	32,6±4,8	33,9 (15,3-39,9)
EFW	2265,4±912,9	2349 (85-3930)

BDP (Biparietal diameter): Bel çevresi
AC (Abdominal Circumference: Karın çevresi
FL (Femur Length): Bacak uzunluğu
EFW (Estimated Fetal Weight): Tahmini fetal ağırlık.

Fetal ölçümlerinin dağılımı Tablo 2'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde gebelerin gebelik haftaları 14,7-41,3 arasında değişirken ortalama gebelik haftası 32,9 ve medyan gebelik haftası 34,5 idi. Bel çevresi 16,3-39,9 arasında olup medyan bel çevresi 35,1, karın çevresi 15-39,9 arasında olup medyan karın çevresi 34, bacak uzunluğu 15,3-39,9 arasında olup medyan bacak uzunluğu 33,9 ve tahmini fetal ağırlığı 85-3930 gram arasında olup medyan tahmini fetal ağırlık 2349 gram bulunmuştur.

Tablo-5. Gebelik Kan Parametrelerinin Dağılımı

Değişkenler (N=86)	Ortalama±SS	Medyan Min-Max)
Açlık safra asitleri*	31,1±34,5	18,6 (3,9-158)
AST	46,7±54,9	20,5 (9-265)
ALT	72,9±111,3	18,5 (6-631)
LDH	214±58,2	204,5 (126-487)
Direkt Bilirubin*	0,35±0,39	0,23 (0,07-2,47)
İndirekt Bilirubin*	0,16±0,16	0,1 (0,01-0,67)
Total Bilirubin*	0,51±0,42	0,35 (0,13-2,49)

* Sadece kolestaz grubu

Annelerin gebelik kan parametrelerinin dağılımı Tablo 3'te yer almaktadır.

Tablo-6. Maternal Serum Angiopoietin-1 (Ang-1 kit) Ölçümlerinin Dağılımı

Değişkenler (N=86)	Ortalama±SS	Medyan Min-Max)
Ang-1 kit	541,4±394,7	533,7 (73,3-4000)

Ang-1 kit: Maternal Serum Angiopoietin-1

Gebelerin maternal serum angiopoietin-1 seviyelerinin dağılımı Tablo 4'te yer almaktadır.

Tablo-7. Kolestaz ve Kontrol Grubu Gebelerin Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler (N=86)	Kontrol (n=42)		Kolestaz (n=44)		p-değeri
	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	
Yaş	29,8±6	29,5 (20-43)	29,6±6,2	29 (18-52)	0,769
Boy (cm)	161,1±5,9	160 (150-175)	161,6±5,2	161,5 (150-172)	0,667
Kilo (kg)	78,6±15,6	78 (51-113)	72,1±11,1	70,5 (56-103)	0,067
VKİ	**30,1±5,5**	**28,1 (19,9-44)**	**27,6±4,2**	**26,9 (21,3-40)**	**0,028**
Gravida	2,6±2,2	2 (1-12)	2,1±1,4	2 (1-6)	0,185
Parite	**1,3±1,5**	**1 (0-7)**	**0,6±0,9**	**0 (0-3)**	**0,024**
Abortus/Ektopik	0,4±0,9	0 (0-4)	0,4±0,8	0 (0-3)	0,566

Sağlıklı gebeler ile kolestaz grubunun demografik özelliklerinin dağılımı Tablo 5'te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde gruplara arasında sadece vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümünde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Sağlıklı gebelerin VKİ değeri kolestaz grubundan daha yüksek bulunmuştur. Diğer demografik özelliklerde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Tablo-8. Kolestaz ve Kontrol Grubu Gebelerin Fetal Ölçümlerinin Dağılımı

Değişkenler (N=86)	Kontrol (n=42)		Kolestaz (n=44)		p-değeri
	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	
Gebelik haftası	**34,5±4,4**	**35,8 (24,1-41,3)**	**31,4±5,1**	**32,8 (14,7-38,1)**	**<0,001**
BPD	**34,8±4,2**	**35,8 (24,3-39,9)**	**32,1±5,3**	**33,4 (16,3-39,4)**	**0,005**
AC	**34,5±4,2**	**36 (24,9-39,9)**	**31,4±5,2**	**32,1 (15-38,7)**	**0,002**
FL	**34,2±4,1**	**35,5 (25-39,9)**	**31±5**	**32 (15,3-37,7)**	**<0,001**
EFW	**2577,9±885,8**	**2800 (815-3930)**	**1967,1±844,2**	**1997 (85-3261)**	**0,002**

BDP (Biparietal diameter): Bel çevresi
AC (Abdominal Circumference: Karın çevresi
FL (Femur Length): Bacak uzunluğu
EFW (Estimated Fetal Weight): Tahmini fetal ağırlık.

Sağlıklı gebeler ile kolestaz grubunun fetal ölçümlerinin dağılımı Tablo 6'da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; gruplar arasında doğum haftası, bel çevresi, karın çevresi, bacak uzunluğu ve tahmini fetal ağırlık değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir (p<0,05). Tüm ölçümlerde kolestaz grubundaki gebelerin fetal ölçümleri sağlıklı gebelerin ölçümlerinden daha düşük bulunmuştur.

10 tane 26 hf lık hasta ile 10 tane 26 hflık kolestazı karşılaştır.

Tablo-9. Kolestaz ve Kontrol Grubu Gebelerin Kan Parametrelerinin Dağılımı

Değişkenler (N=86)	**Kontrol (n=42)**		**Kolestaz (n=44)**		**p-değeri**
	Ortalama±SS	**Medyan (Min-Max)**	**Ortalama±SS**	**Medyan (Min-Max)**	
Açlık safra asitleri	-	-	31,1±34,5	18,6 (3,9-158)	NA
AST	**16,2±5,7**	**16 (9-43)**	**75,8±64,5**	**41 (13-265)**	**<0,001**
ALT	**11,8±5,1**	**10 (6-29)**	**131,3±131,7**	**74 (10-631)**	**<0,001**
LDH	214,7±63,4	200,5 (134-487)	213,3±53,6	209 (126-392)	0,759
Direkt Bilirubin	-	-	0,35±0,39	0,23 (0,07-2,47)	NA
İndirekt Bilirubin	-	-	0,16±0,16	0,1 (0,01-0,67)	NA
Total Bilirubin	-	-	0,51±0,42	0,35 (0,13-2,49)	NA

Sağlıklı gebeler ile kolestaz grubunun kan parametrelerinin dağılımı Tablo 7'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; gruplar arasında AST ve ALT ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir (p<0,05). Kolestaz grubundaki gebelerin AST ve ALT değerleri sağlıklı gebelerin değerlerinden daha yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında LDH ölçümünde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Tablo 10. Kolestaz ve Kontrol Grubu Gebelerin Serum Ang-1 Ölçümlerinin Dağılımı

Değişkenler (N=86)	**Kontrol (n=42)**		**Kolestaz (n=44)**		**p-değeri**
	Ortalama±SS	**Medyan (Min-Max)**	**Ortalama±SS**	**Medyan (Min-Max)**	
Serum Ang-1	**531,1±97,2**	**550,8 (73,3-635,4)**	**471.1±127.1**	**477.3 (113,6-704.6)**	**0,008**

Ang-1 kit: Maternal Serum Angiopoietin-1

Sağlıklı gebeler ile kolestaz grubunun maternal serum angiopoietin (Ang-1) kit ölçümlerinin dağılımı Tablo 8'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; gruplar arasında Ang-1 kit ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Kontrol grubundaki gebelerin ortalama serum Ang-1 kit ölçümü kolestaz grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo-11. Kolestaz Tanılı Gebelerin Serum Ang-1 Ölçümlerinin Dağılımı

Değişkenler (N=86)	**Açlık safra asidi (10-40 olanlar) (n=34)**		**Açlık safra asidi (>40 olanlar) (n=10)**		**p-değeri**
	Ortalama±SS	**Medyan (Min-Max)**	**Ortalama±SS**	**Medyan (Min-Max)**	
Serum Ang-1	570,5±618,1	489,9 (113,6-4000)	485,9±143,7	474,4 (261-679,3)	0,815

Ang-1 kit: Maternal Serum Angiopoietin-1

Kolestaz tanılı gebelerin açlık safra asidi değerlerine göre serum Ang-1 kit ölçümlerinin dağılımı Tablo 9'da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; gruplar arasında Ang-1 kit ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Tablo-12. Kolestaz ve Kontrol Grubu Gebelerin Serum Ang -1 Ölçümlerinin Dağılımı (Onar kişilik subgrup)

Değişkenler (N=20)	**Kontrol (n=10)**		**Kolestaz (n=10)**		**p-değeri**
	Ortalama±SS	**Medyan (Min-Max)**	**Ortalama±SS**	**Medyan (Min-Max)**	
Serum Ang-1	**571.6±38.6**	**578.8 (507.3-632.4)**	**586.1±53.6**	**595.4 (518.1-679.3)**	**0,345**

Ang-1 kit: Maternal Serum Angiopoietin-1

Tablo incelendiğinde; gruplar arasında Ang-1 kit ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu. Kolestaz grubundaki gebelerin ortalama serum Ang-1 kit ölçümü kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Hasta ve kontrol grubu arasında kit değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak klinik açıdan anlamlıydı çünkü kolestaz grubunun değeri kontrolden daha yüksekti.

5. TARTIŞMA

Gebeliğin intrahepatik kolestazı gebeliğin ikinci trimesterından sonra ortaya çıkan ve vücutta yaygın kaşıntı ile seyreden bir karaciğer hastalığıdır. Serum safra asitlerinde artış ile seyreden bu hastalığın nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte patofizyolojisinde gebelikte oluşan östrojen fazlalığı rol oynar. Çünkü östrojen safra asitlerinin atılımını engellemektedir. Hormonal, genetik ve çevresel etmenlerde hastalığın oluşumunda etkilidir (46).

Fetal distress, ani intrauterin fetal ölüm, preterm doğum, mekonyumlu amniyotik sıvı gibi olumsuz perinatal sonuçlara neden olabilen gebelik kolestazında maternal komplikasyonlar ise nadirdir (47).

Kolestazda safra asitlerinin birikmesi, karaciğerin endotelyal hücrelerinde disfonksiyona yol açabilir. Bu, damarların normal vasodilatasyon ve vasokonstriksiyon işlevlerini yerine getirememesine neden olur. Endotelyal disfonksiyon, kan damarlarında inflamasyonu tetikleyebilir ve özellikle vasküler markerlarda anlamlı değişikliler meydana getirebilir. Vasküler markerlar genel olarak damar duvarındaki değişiklikleri, endotel disfonksiyonunu veya iltihabi yanıtları yansıtan biyolojik işaretçilerdir. Bunlardan sVCAM-1, sICAM-1, E-selectin, P-selectin, Nitrojen oksit, Matrix metalloproteinazlar, Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), Endotelin-1 en çok üzerinde çalışma yapılanlarıdır. Qiaoling Du ve ark. yaptığı çalışmada gebelik kolestazında VCAM-1 düzeylerindeki artış gösterilmiştir (48). Nihat Farisoğulları ve ark. yaptığı çalışmada ise gebelik kolestazında kan VEGF-C düzeylerinde artış bulunmuştur (49).

Gebeliğin intrahepatik kolestazında maternal endoteltal disfonksiyonu olduğunu gösteren başka çalışmalar da mevcuttur. Mehmet Mete Kırlangıç ve ark. yaptığı çalışmada endotelyal disfonksiyonu gösteren serum endokan seviyelerinin GİK tanılı hastalarda arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca yüksek safra asidi seviyelerinin maternal endotelyal disfonsiyonla ilişkili olduğu bulunmuştur (50).

Bu çalışmalar ışığında daha önce GİK de çalışılmamış vasküler bir parametre olan Angiopoietin- 1 düzeylerinde de artış olabileceği öngörülerek çalışmamız planlanmıştır.

Angiopoietin- 1 vasküler endotel hücrelerinde ki Tie-2 reseptörlerine bağlanır ve vasküler morfolojinin stabilizasyonuna katkıda bulunur (51). Endotelyal hücre permeabilitesini azaltır, antiapoptotik ve antiinflamatuar etki gösterir. Ang – 1 NF-kB aktivayonunu inhibe ederek inflamatuar sitokin üretiminin azalmasını sağlar ve TNF alfanın tersi yönde etki eder (52).

Serum angiopoietin – 1 değerleri daha önce tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan kadınlarda çalışılmıştır ve kayıplarla sonuçlanan gebeliklerin ang2/ang1 oranları düşük olarak bulunmuştur (53). Yapılan bir başka çalışmada ise olumsuz gebelik sonuçları olan kadınlarda gelişmemiş plasental damarlara artmış Ang -1 seviyeleri eşlik ettiği gösterilmiştir (54). Yapılan bir diğer çalışmada ise preeklamspi veya HELLP sendromunda Ang -1 sağlıklı bir gebeliğe kıyasla daha yüksek bulunmuştur (55). Angiopoietin daha önce çocuklarda karaciğer kanserinde çalışılmış ve marker olarak olası kullanımı desteklenmiştir (56).

Çalışmamızda gebelik kolestazı tanılı hastalar ile gebelik kolestazı olmayan gebeler serum angiopoietin-1 düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Literatürde gebelik kolestazı ve angiopoietin-1 ile alakalı daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Angiopoietin damar oluşumunun ana düzenleyicilerindendir. Antiinflamatuar ve antiapoptotik özelliklere sahiptir. Buradan yola çıkarak biz bu çalışmamızda gebelik kolestazı tanılı hastalarda serum angiopoietin-1 düzeyini araştırdık. Çalışmamızda kontrol grubunda ki gebelerin ortalama serum Ang -1 kit ölçümleri kolestaz grubuna göre daha yüksek bulundu. Ancak kontrol grubundaki gebelerin gebelik haftalarının kolestaz grubuna göre daha ileri hafta olması da sonucun bu şekilde çıkmasına neden olmuş olabilir. Gebelik haftaları eşleştirilmiş, onar kişilik subgrup karşılaştırmasında ise kolestaz ve kontrol grubu arasında kit değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak klinik açıdan anlamlıydı. Çünkü kolestaz grubunun değerleri kontrol grubundan daha yüksekti. Örneklem sayısı arttırıldığında istatistiksel açıdan da anlamlı bir farklılık olması beklenebilir. Açlık safra asidi 10-40 arasında olanlar ve 40 üzeri olanlar karşılaştırıldığında ise Ang-1 kit ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık izlenmedi. Ancak asa 40 üzeri ve özellik 100 üzeri hasta sayısı yetersiz olduğu için özellikle bu gruplarda olan hastalarda yapılacak daha ileri çalışmalar faydalı olacaktır.

Gebelik kolestazı ve Ang -1 ilişkisini araştıracak cok merkezli ve daha cok hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Olası farklı hasta gruplarında bu değerlerin araştırılması ve ilişkilendirilmesi hastalığın tanı tedavi ve yönetimi açısından faydalı olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Gebelik kolestazında Angiopoietin -1 düzeylerini ölçtüğümüz bu çalışmada serum Angiopoietin -1 düzeyinin hastalığın erken tanısı ve yönetiminde öneminin araştırılması amaçlanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma GİK'te serum angiopoietin -1 düzeylerini değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır. Araştırma kapsamında incelenen GİK tanılı gebelerle sağlıklı gebeler arasında AST, ALT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Kontrol grubunda ki hastaların serum angiopoietin -1 düzeyleri kolestaz tanılı hastalarda daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Gruplarda ki hasta sayısı kesin bir sonuca varmak için yeterli değildir. Gelecekte daha geniş katılımcı kitlesiyle yapılacak çalışmalarda angiopoietin-1 in gebelik kolestazı tanısı ve prognozunu saptamadaki yeri ortaya çıkacaktır. Çalışmamızın konu ile ilgili yapılacak çalışmalara kaynak oluşturması açısından önemli katkılar sağlayacağı kanısındayız.

7. KAYNAKLAR

1- Williamson C, Geenes V. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Obstet Gynecol. Temmuz 2014;124(1):120-33.

2- Reyes H. Sex hormones and bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Hepatology. 25 Ocak 2008;47(2):376-9.

3- Yıldırım G, Aslan H, Asar E, et al. İntrahepatik Kolestazda Gebelik Sonuçları. J Turk Obstet Gynecol Soc. 2007;4(4):250-3.

4- Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, vd. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. BJOG Int J Obstet Gynaecol. Temmuz 2004;111(7):676-81.

5- Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. BJOG Int J Obstet Gynaecol. Mart 2002;109(3):282-8.

6- Johnson P, Samsioe G, Gustafson A. Studies in cholestasis of pregnancy. I. Clinical aspects and liver function tests. Acta Obstet Gynecol Scand. 1975;54(1):77-84.

7- Brites, D., et al., *Unusual case of severe cholestasis of pregnancy with early onset, improved by ursodeoxycholic acid administration.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1998. 76(2): p. 165-8.

8- Chao, T.T. and J.S. Sheffield, *Primary dermatologic findings with early-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy.* Obstet Gynecol, 2011. 117(2 Pt 2): p. 456-8.

9- Reid, R., et al., Fetal complications of obstetric cholestasis. Br Med J, 1976. 1(6014): p. 870-2.

10- Palma, J., et al., Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Hepatology, 1992. 15(6): p. 1043-7.

11- Marschall, H.U., Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2015. 9(10): p. 1273-9.

12- Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of six national and regional guidelines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018; 231:180-7.

13- Bacq Y, le Besco M, Lecuyer A-I, Gendrot C, Potin J, Andres CR, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Results in real-world conditions and factors predictive of response to treatment. Digest Liver Dis. 2017;49(1):63-9.

14- Sugimachi K, Tanaka S, Taguchi K, ve ark. Angiopoietin switching regulates angiogenesis and progression of human hepatocellular carcinoma. J Clin Pathol 2003; 56:854–860. 67

15- Thurston G, Rudge JS, Ioffe E, Zhou H, Ross L, Croll SD, Glazer N, Holash J, McDonald DM, Yancopoulos GD. Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage. Nat Med 2000; 6:460–463.

16- Pusl T, Beuers U. Intrahepat"c cholestas"s of pregnancy. Orphanet J Rare D"s. 29 Mayıs 2007; 2:26.

17- Riely CA, Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy.Clin Liver Dis 2004; 8(1):167-76

18- Yıldırım G, Aslan H, Asar E, et al. İntrahepatik Kolestazda Gebelik Sonuçları. J Turk Obstet Gynecol Soc. 2007;4(4):250-3.

19- Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Clin Liver Dis 2016; 20: 177.

20- Russell DW. The enzymes, regulat"on, and genet"cs of b"le ac"d synthes"s. Annu Rev B"ochem. 2003; 72:137-74.

21- Ch"ang JYL, Ferrell JM. B"le Ac"d Metabol"sm "n L"ver Pathob"ology. Gene Expr. 18 Mayıs 2018;18(2):71-87.

22- F"orucc" S, Mencarell" A, Pallad"no G, C"pr"an" S. B"le-ac"d-act"vated receptors: target"ng TGR5 and farneso"d-X-receptor "n l"p"d and glucose d"sorders. Trends Pharmacol Sc". Kasım 2009;30(11):570-80.

23- Bekem Ö, Günay İ, Çel"k F, Apa H. Interact"on of funct"onal gastro"ntest"nal d"sorders w"th postpartum cond"t"ons related to mother and baby. Turk J Ped"atr. 2021; 63(3):461-70.

24- Boyer, J.L., Bile formation and secretion. Compr Physiol, 2013. 3(3): p. 1035-78.

25- Bacq Y, Sapey T, Bréchot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. Hepatol Baltim Md. Ağustos 1997;26(2):358-64.

26- Chen Y, Vasilenko A, Song X, Valanejad L, Verma R, You S, vd. Estrogen and Estrogen Receptor-α-Mediated Transrepression of Bile Salt Export Pump. Mol Endocrinol Baltim Md. Nisan 2015; 29(4):613-26.

27- Kaupp"la A, Korpela H, Mäk"lä UM, Yrjänhe"kk" E. Low serum selen"um concentrat"on and glutath"one perox"dase act"v"ty "n "ntrahepat"c cholestas"s of pregnancy. Br Med J Cl"n Res Ed [İnternet]. 17 Ocak 1987 [a.yer 14 Mart 2024];294(6565):150-2. Er"ş"m adres": https://www.ncb".nlm.n"h.gov/pmc/art"cles/PMC1245162/

28- Agoston" A, Gerl" GC, Beretta L, Palazz"n" G, Buso GP, Hu XS, vd. Erythrocyte ant"ox"dant enzymes and selen"um serum levels "n an Andean populat"on. Cl"n Ch"m Acta Int J Cl"n Chem. 30 Eylül 1983;133(2):153-7.

29- Ovad"a C, W"ll"amson C. Intrahepat"c cholestas"s of pregnancy: Recent advances. Cl"n Dermatol. 2016;34(3):327-34.

30- Kenyon AP, Tr"be RM, Nelson-P"ercy C, G"rl"ng JC, W"ll"amson C, Seed PT, vd. Prur"tus "n pregnancy: a study of anatom"cal d"str"but"on and prevalence "n relat"on to the development of obstetr"c cholestas"s. Obstet Med. Mart 2010;3(1):25- 9.

31- Kenyon AP, P"ercy CN, G"rl"ng J, W"ll"amson C, Tr"be RM, Shennan AH. Prur"tus may precede abnormal l"ver funct"on tests "n pregnant women w"th obstetr"c cholestas"s: a long"tud"nal analys"s. BJOG Int J Obstet Gynaecol. Kasım 2001;108(11):1190-2.

32- Dann AT, Kenyon AP, Seed PT, et al. Glutathione S-transferase and liver function in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. Hepatology.2004; 40: 1406-14.

33- Soc"ety for Maternal-Fetal Med"c"ne (SMFM). Electron"c address: pubs@smfm.org, Lee RH, Mara Greenberg null, Metz TD, Pettker CM. Soc"ety for Maternal-Fetal Med"c"ne Consult Ser"es #53: Intrahepat"c cholestas"s of pregnancy: Replaces Consult #13, Apr"l 2011. Am J Obstet Gynecol. Şubat 2021;224(2): B2-9.

34- Intrahepat"c Cholestas"s of Pregnancy.pdf [İnternet]. [a.yer 18 Mart Er"ş"m adres": https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/f91fbf004ee530b2a5ebadd150ce4f37/Intrahepat"c+cholestas"s+of+pregnancy_PPG_v4_0.pdf?MOD=AJPERES& CACHEID=ROOTWORKSPACE-f91fbf004ee530b2a5ebadd150ce4f37-ocQJ9qe

35- Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World J Gastroenterol. 07 Mayıs 2009;15(17):2049-66.

36- Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. BJOG Int J Obstet Gynaecol. Mayıs 2013;120(6):717-23.

37- Hual"n X, Yup"n X, Guoq"ang Z, Xukun F, Hongme" L. Intrahepat"c cholestas"s of pregnancy worsen"ng per"natal depress"ve tendency: A follow-up study from the second tr"mester to the s"xth week postpartum. Hel"yon. Mayıs 2023;9(5):e15845.

38- Floreani A, Carderi I, Paternoster D, Soardo G, Azzaroli F, Esposito W, Montagnani M, Marchesoni D, Variola A, Rosa Rizzotto E, Braghin C, Mazzella G. Hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4, MDR3 gene variants in a large cohort of Italian women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Dig Liver Dis 2008; 40: 366-370

39- Zhang Y , Lu L , Victor DW, et al. Ursodeoxhycholic Acid and S-adenosylmethionine fort he Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy : A Meta-analysis.Hepat Mon 2016; 16:e38558

40- Mela M, Mancuso A, Burroughs AK. Review article: pruritus in cholestatic and other liver diseases. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17:857

41- Liu J, Murray AM , Mankus EB, et al. Adjuvant Use of Rifampin for Refractory Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Obstet Gynecol 2018; 132:678.

42- Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. Lancet 2019; 393:899.

43- Di Mascio D, Quist-Nelson J, Riegel M, et al. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med 2021; 34:3614.

44- Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. Hepatology 2014; 59:1482.

45- Feistritzer C, Mosheimer B, Sturn D, ve ark. Expression and function of the angiopoietin receptor Tie-2 in human eosinophils. J Allergy Clin Immunol 2004; 114:1077-84.

46- Zecca E, De Luca D, Barbato G, Marras M, Tiberi E, Ro- magnoli C. Predicting respiratory distress syndrome in neonates from mothers with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Early Hum Dev 2008;84(5):337-41), (Milkiewicz P, Elias E, Williamson C, Weaver J. Obstetric cholestasis. BMJ 2002;324(7330):123-4.

47- Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. Lancet 2010;375(9714):594- 605.). (Lee RH, Incerpi MH, Miller DA, Pathak B, Goodwin TM. Sudden fetal death in intrahepatic cholestasis of preg- nancy. Obstet Gynecol 2009;113(2 Pt 2):528-31.

48- Du Q, Zhou L, Hao K, Pan Y, Duan T. Study on the regulation of cell adhesion molecule expression and function in placenta from women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Med Hypotheses*. 2013;81(3):374-375. doi:10.1016/j.mehy.2013.05.018

49- Farisoğullari N, Tanaçan A, Sakcak B, et al. Evaluation of maternal serum vascular endothelial growth factor C and D levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024;164(3):979-984. doi:10.1002/ijgo.15107

50- Kırlangıç MM, Sahin E, Eraslan Sahin M, et al. Severe Intrahepatic Cholestasis Pregnancy Is Associated With Maternal Endothelial Dysfunction: A Case-Control Study. *Cureus*. 2022;14(12):e32276. Published 2022 Dec 6. doi:10.7759/cureus.32276

51- Shima Y, Watanabe A, Inoue N, et al. Increased angiopoietin-1 improves nailfold capillary morphology in patients with systemic sclerosis. Microvasc Res. Published online November 7, 2024. doi:10.1016/j.mvr.2024.104761

52- Hughes DP, Maron M, Brindle NP, et al. The antiinflammatory endothelial tyrosine kinase Tie2 interacts with a novel nuclear factor-Kb inhibitor ABIN-2. Circ Res 2003;92:630–636.)

53- Krog MC, Flachs EM, Kolte AM, et al. Angiogenic factors and the lectin pathway of complement in women with secondary recurrent pregnancy loss. J Reprod Immunol. 2024; 163:104221. doi:10.1016/j.jri.2024.104221.

54- Leijnse JEW, de Heus R, de Jager W, et al. First trimester placental vascularization and angiogenetic factors are associated with adverse pregnancy outcome. *Pregnancy Hypertens*. 2018; 13:87-94. doi:10.1016/j.preghy. 2018.04.008

55- Karakus S, Bozoklu Akkar O, Yildiz C, Sancakdar E, Cetin M, Cetin A. Serum levels of ET-1, M30, and angiopoietins-1 and -2 in HELLP syndrome and preeclampsia compared to controls. Arch Gynecol Obstet. 2016;293(2):351-359. doi:10.1007/s00404-015-3803-1

56- Lee S, Zhou P, Gupta A, Shin S. Reactive Ductules Are Associated With Angiogenesis and Tumor Cell Proliferation in Pediatric Liver Cancer. Hepatol Commun. 2018;2(10):1199-1212. Published 2018 Sep 25. doi:10.1002/hep4.1204