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

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

KOLESTAZ TANILI GEBELERDE URSODEOKSİKOLİK ASİT TEDAVİSİ SONRASINDA HEMOGRAMDAKİ İNFLAMATUAR PARAMETRELERİN DEĞİŞİMİ

Dr. Hanife ÜRÜN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

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

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

KOLESTAZ TANILI GEBELERDE URSODEOKSİKOLİK ASİT TEDAVİSİ SONRASINDA HEMOGRAMDAKİ İNFLAMATUAR PARAMETRELERİN DEĞİŞİMİ

Dr. Hanife ÜRÜN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hakan ERENEL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca akademik ve klinik eğitimimiz için her türlü desteği bize sağlayan yöneticisi ve eğitim sorumlumuz Doç. Dr. İbrahim POLAT'a,

Hem cerrahi bilgisi hem hekimlik nosyonu ile bizlere öncülük eden Doç. Dr. Berna Aslan ÇETİN'e,

Tezimi hazırlamamda yardımları ile bana destek veren ve asistanlık eğitimim süresince yanımda olan çok değerli tez hocam Doç. Dr. Hakan ERENEL'e,

Uzmanlık eğitimim sürecinde Kadın Hastalıkları ve Doğum alanında engin bilgi ve birikimlerini bizimle her zaman paylaşan Prof. Dr. İsmet ALKIŞ, Prof. Dr. Banu Pakizer KILIÇOĞLU DANE, Doç. Dr. Burak YÜCEL, Doç. Dr. Barış KAYA, Doç. Dr. İlkbal TEMEL YÜKSEL Doç. Dr. Semra YÜKSEL, Doç. Dr. Gülhan Güneş ELÇİ ve tüm uzman abi ve ablalarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emek ve fedakârlık gösteren, böyle bir aileye sahip olduğum için her daim şükrettiğim, haklarını asla ödeyemeyeceğim canım annem Serpil ÜRÜN, canım babam Mehmet ÜRÜN ve biricik kardeşim Hilal ÜRÜN'e

Başım her sıkıştığında ve tüm uzmanlık sürecinde yanımda destekçi olan çok kıymetli arkadaşlarım Fatma DOĞAN, Melike Nur ALTUNÇ'a

Asistanlık sürecimi güzelleştiren hem eşkıdemim hem can dostum olan Hilal KÜNKÜL ve Nazlıcan BÖÇKÜN'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr Hanife ÜRÜN
İstanbul / 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR ..... **v**

TABLO LİSTESİ ..... **vii**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **viii**

ÖZET ..... **ix**

ABSTRACT ..... **xi**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI 2

2.1.1. Etiyopatogenez 2

2.1.2. Klinik Bulgular 3

2.1.3. Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı Tanısı 4

2.1.4. Gebelik Kolestazının Ayırıcı Tanısı 4

2.1.5. Tedavi Seçenekleri 5

2.1.5.1. UDCA (Ursodeoksikolik asit) 5

2.1.5.2. Rifampin 6

2.1.5.3. Kolestiramin 6

2.1.5.4. S-Adenozil-Metiyonin 6

2.1.5.5. Antihistaminikler 6

2.1.6. Gebelik Yönetimi ve Doğum Planlanması 6

2.1.7. Gebelik Kolestazının Fetus Üzerine Etkileri 7
2.2. GEBELİK KOLESTAZI VE ENFLAMASYON 8
2.3. HEMOGRAMDAKİ İNFLAMASYON PARAMETRELERİ 9
2.3.1. Lökosit (WBC, Beyaz Kan Hücreleri, White Blood Cells) 9
2.3.1.1. Nötrofil 9
2.3.1.2. Eozinofil ve Bazofil 10
2.3.1.3. Monosit 10
2.3.1.4. Lenfosit 10
2.3.2. Eritrosit (RBC) 10
2.3.3. Platelet (Plt) 10
2.3.4. Hemoglobin (Hgb) 11
2.3.5. Retikülosit Dağılım Genişliği (RDW) 11
2.3.6. Ortalama Platelet Hacmi (MPV) 11
2.4. NÖTROFİL LENFOSİT ORANI (NLR) 11
2.5. PLATELET LENFOSİT ORASI(PLR) 12
3. GEREÇ VE YÖNTEM 13
3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ VE KAPSAMI 13
3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ 13
3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ 14
3.3.1. Dahil Edilme Kriterleri 14
3.3.2. Dışlama Kriterleri 14
3.4. ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL SÜRECİ 14

3.5. İSTATİSTİK YÖNTEM..... 14

4. BULGULAR 15

5. TARTIŞMA 24

6. SONUÇ 28

7. KAYNAKLAR..... 29

KISALTMALAR

ALP : Alkalen Fosfataz

ALT : Alanin Aminotransferaz

AST : Aspartat Aminotransferaz

DAMP-4 : Damage Associated Moleküler Paterns (Hasarla İlişkili Moleküler Desen Molekülü-4)

FXR : Farnesoid X Reseptörü

GH : Gestasyon Haftası

GST : Glutatyon S-Transferaz

HGB : Hemoglobin

ICP : Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı

IL-12 : İnterlökin-12

IL-17 : İnterlökin-17

IL-6 : İnterlökin-6

LPA : Lizofosfatidik Asit

LPS : Lipopolisakkarit

MDR3 : Multi Drug Rezistans Protein-3 (Çoklu İlaç Direnç Protein-3)

MPv : Mean Platelet Volume (Ortalama Platelet Hacmi)

NLR : Nötrofil Lenfosit Oranı

PLR : Platelet Lenfosit ORanu

PLT : Platelet

PT : Protrombin Zamanı

RBC : Retikülosit

RDW **:** Retikülosit Dağılım Genişliği

SOGC **:** Kanada Obstetrisyen ve Jinekologlar Derneği

TLR4 **:** Toll Benzeri Reseptör-4

TNF-α **:** Tümör Nekroz Faktör -α

UDCA **:** Ursodeoksikolik Asit

WBC **:** White Blood Cell (Beyaz Kan Hücreleri)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: ICP ile Ayırıcı Tanıya Giren Hastalıklar 5

Tablo 2: Serum Safra Asidi Konsantrasyonuna Göre Önerilen Doğum Zamanı 7

Tablo 3: Sosyodemografik ve Klinik Verilerin Dağılımları 15

Tablo 4: Takiplere Göre Açlık Safra Asidi Düzeylerinin Değerlendirmeleri 17

Tablo 5: Takiplere Göre Hemogram Parametrelerinin Değerlendirmeleri 18

Tablo 6: Takiplere Göre Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirmeleri 21

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Doğum şekline göre dağılımlar 16

Şekil 2: Tedavi sürelerine göre dağılım 16

Şekil 3: Tedavi Öncesine Göre Sonrası Açlık Safra Asidi Düzeylerinin Dağılımı ... 17

Şekil 4: Tedavi Öncesine Göre Sonrası PLT Düzeylerinin Dağılımı 19

Şekil 5: Tedavi Öncesine Göre Sonrası Lenfosit Düzeylerinin Dağılımı 19

Şekil 6: Tedavi Öncesine Göre Sonrası MPV Düzeylerinin Dağılımı 20

Şekil 7: Tedavi Öncesine Göre Sonrası NLR Düzeylerinin Dağılımı 20

Şekil 8: Tedavi Öncesine Göre Sonrası PLR Düzeylerinin Dağılımı 21

Şekil 9: Tedavi Öncesine Göre Sonrası ALT Düzeylerinin Dağılımı 22

Şekil 10: Tedavi Öncesine Göre Sonrası AST Düzeylerinin Dağılımı 22

Şekil 11: Tedavi Öncesine Göre Sonrası LDH Düzeylerinin Dağılımı 23

ÖZET

Amaç: İntrahepatih gebelik kolestazı(ICP) tanısı konulan kadınlarda Ursodeoksikolik Asit (UDCA)'nin maternal ve fetal potansiyel faydalarını incelemek için inflamatuar parametrelerin değişimini incelemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1 Nisan 2020-1 Nisan 2024 tarihleri arasında intrahepatik gebelik kolestazı tanısı almış, UDCA tedavisi başlanan ve dahil edilme kriterlerini **karşılayan** 140 hasta çalışmaya dahil edildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Veriler; Hastane Bilgi Sistemi kayıtlarının incelenmesiyle elde edilmiştir.

Bulgular: UDCA tedavisi sonrasında 140 ICP'li hastanın hemogram ve biyokimyasal tetkikleri incelenmiştir. Hastaların Plt, NLR, PLR açlık safra asidi, ALT, AST ve LDH2da anlamlı($p<0,01$) düşüş izlenmiştir. MPV ve lenfositte anlamlı ($p<0,01$) artış izlenmiştir. Tedavi öncesi ve sonrasında Hb, Htc, WBC, nötrofil düzeylerinde anlamlı değişim izlenmemiştir($p>0,05$). Klinik özellikleri **incelendiğinde** ICP tanı yaşı ortalama 28,49±5,63; gebelerin ortalama gravidaları 2,3±1,6; pariteleri 1,0±1,2 ; Hastaların 86(%61.9)'sı sezaryen, 53 (%38.1)'ü vajinal doğum yapmıştır. Olguların tanı konulan gestasyonel yaş ortalaması 31,43±3,68 (gestasyon haftası); ortalama tedavi süresi 4,26±2,92 (hafta)'dır

Sonuç: UDCA tedavisi alan hastaların kontrol hemogram ve biyokimya parametrelerinde Plt, NLR, PLR, ALT, AST, LDH, ASA'da anlamlı düşüş gözlemledik. Ayrıca lenfosit, **MPV** de anlamlı artış vardı. Tüm bunlar UDCA tedavisi sonrasında olguların sistemik inflamasyonunda bir azalma olduğunu gösterdi. Bununla beraber Hb Htc, WBC ve nötrofil üzerinde belirgin bir değişiklik gözlenmedi.

Çalışmamız UDCA ile tedavi edilen nispeten büyük bir ICP grubunda inflamatuar parametrelerde önemli değişiklikler göstererek litaratürdeki çalışmaları desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, **Kolestaz**, Ursodeoksikolik Asit, Hemogram, İnflamasyon, NLR, PLR WBC, MPV, Nötrofil, Lenfosit**.**

ABSTRACT

Objective: This study aims to examine the changes in inflammatory parameters to evaluate the potential maternal and fetal benefits of Ursodeoxycholic Acid (UDCA) in women diagnosed with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP).

Methods and Materials: The study included 140 patients diagnosed with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP), who were initiated on UDCA treatment and met the inclusion criteria, at Başakşehir Çam and Sakura City Hospital's Obstetrics and Gynecology Clinic between 1 April 2020 and 1 April 2024. Laboratory data before and after treatment were retrospectively evaluated. The data were obtained by reviewing the Hospital Information System records.

Findings: After UDCA treatment, the hemogram and biochemical tests of 140 ICP patients were analyzed. Significant decreases ($p<0.01$) were observed in Plt, NLR, PLR, fasting bile acid, ALT, AST, and LDH levels. Conversely, significant increases ($p<0.01$) were noted in MPV and lymphocyte levels. No significant changes were observed in Hb, Htc, WBC, or neutrophil levels before and after treatment ($p>0.05$).

In terms of clinical characteristics, the average age at ICP diagnosis was 28.49±5.63 years; the **mean** gravidity was 2.3±1.6, and the mean parity was 1.0±1.2. Among the patients, 86 (61.9%) delivered via cesarean section, while 53 (38.1%) had vaginal deliveries. The average gestational age at diagnosis was 31.43±3.68 weeks, and the mean treatment duration was 4.26±2.92 weeks.

Conclusion: In patients treated with UDCA, significant decreases were observed in control hemogram and biochemical parameters, including Plt, NLR, PLR, ALT, AST, LDH, and fasting bile acid levels. Additionally, significant increases were noted in lymphocyte and MPV levels. These findings indicate a reduction in systemic inflammation following UDCA treatment. However, no significant changes were observed in Hb, Htc, WBC, or neutrophil levels.

Our study demonstrates significant **changes** in inflammatory parameters in a relatively large group of ICP patients treated with UDCA, supporting the findings of previous studies in the literatüre**.**

Keywords: Pregnancy, Cholestasis, **Ursodeoxycholic** Acid, Hemogram, Inflammation, NLR, PLR, WBC, MPV, Neutrophil, Lymphocyt

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğin intrahepatik kolestazı (ICP), gebelik sırasında en sık görülen karaciğer hastalığıdır (1). Çoğunlukla gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde ortaya çıkan safra asitleri ve karaciğer enzimlerindeki artış ile karakterizedir (2). Gebeler geceleri artan el ve ayaklarda kaşıntı şikayeti ile kliniğe başvurmaktadır. Doğum sonrası kendiliğinden düzelir ancak sonraki gebeliklerde tekrarlayabilir.

ICP prognozu anne için genellikle iyidir. Ancak ICP preterm doğum, yenidoğan solunum sıkıntısı, mekonyumlu amniyon mayi, hatta ölü doğum gibi olumsuz perinatal sonuçlara neden olabilmektedir. Bu nedenle ICP'nin tanısının doğru konulması ve tedavinin erken dönemde başlanması hem anne hem fetus için önemlidir.

ICP'nin patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılmamış olup, mevcut tedavi yaklaşımları büyük ölçüde deneyimseldir. Ursodeoksikolik asit (UDCA), ICP'de kullanılan birinci basamak tedavidir (3). UDCA, safra asitlerinin hepatik sekresyonunu artırarak ve hepatositler üzerindeki toksik etkileri azaltarak çalışır. Ancak, UDCA'nın gebelik sonuçları üzerindeki etkilerine dair kanıtlar karışıktır ve bu tedavinin güvenliği konusunda bazı endişeler bulunmaktadır. İlaç broşürlerinde yer alan uyarılar, özellikle gebelikte kullanımı konusunda tereddüt yaratmaktadır.

Bu çalışma ile UDCA tedavisinin gebelik sırasında ICP tanısı almış kadınlarda hem gebelik sonuçlarına hem de hemogramdaki inflamatuar parametrelere olan etkisini değerlendirilecektir. Maternal hemogramdaki inflamatuar parametrelerin tedavi sonrası değişimini inceleyerek UDCA'nın potansiyel faydalarını incelemek amaçlamaktadır.

Ayrıca çalışma grubumuzda UDCA tedavisi sonrası karaciğer enzim ve safra asidi değerlerinin değişimi de retrospektif olarak incelenmiştir.

Bu çalışma, UDCA'nın gebelikte ICP yönetimindeki rolünü daha net bir şekilde ortaya koymayı ve bu tedavi yaklaşımının gelecekteki kullanımına rehberlik etmeyi hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI

Gebeliğin intrahepatik kolestazı (ICP: obstetrik kolestaz olarak da bilinir), en sık üçüncü trimesterde ortaya çıkan gebelikte en sık görülen karaciğer hastalığıdır (4). ICP artmış safra asitleri ve karaciğer enzimleri ile kaşıntı ile karakterizedir. Doğumdan sonra kendiliğinden düzelir ancak sonraki gebelikte %45-90 nüks edebilir (5)

ICP insidansı ve prevalansı etnik kökene ve coğrafi dağılıma göre değişir. ICP insidans oranı gebeliklerin %0,2 ila %2'si arasındadır (6) . Orta ve Batı Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'daki gebeliklerin %1'inden daha azında bildirilirken, İskandinavya ve Baltık ülkelerinde %1 ila %2'de bildirilmiştir.

ICP için risk faktörleri arasında ICP öyküsü, çoğul gebelik, multiparite,ileri anne yaşı (>35 yaş) in vitro fertilizasyon, kolelitiazis öyküsü, oral kontraseptif kullanımı ve hepatit C enfeksiyonu öyküsü yer alır(7)

2.1.1. Etiyopatogenez

Gebeliğin intrahepatik kolestazının (ICP) etiyopatogenezi tam olarak anlaşılmamıştır ve çok faktörlü olduğu düşünülmektedir. Genetik duyarlılık, hormonal faktörler ve çevresel faktörler olası mekanizmaları oluşturmaktadır.

Genetik faktörler içinde en önemlisi MDR3(Çoklu İlaç Direnci Proteini-3) mutasyonlarıdır. MDR3 fosfolipitlerin biliyer salgılanmasında rol oynayan hepatobiliyer taşıma proteinidir (8). *MDR3* mutasyonları tüm ICP vakalarının yaklaşık %16'sında gözlenir; MDR3 varlığı ayrıca hastalığın şiddeti ile ilişkilidir(9). ICP gelişiminde rol alan diğer genler ATP8B1(FIC1), ABCB11 (BSEP), ABCC2 ve NR1H4'tür (FXR) (10) .

ICP' de östrojen ve progesteronun kesin rolü bilinmemektedir. Ancak ICP' nin östrojen ve progesteron konsantrasyonunun yüksek olduğu ikinci ve üçüncü trimesterde ortaya çıkması doğumla beraber klinik ve laboratuvar bulguların gerilemesi ICP patogenezinde östrojen ve progesteronun önemli olduğunu düşündürmektedir.

Östrojen konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu çoğul gebeliklerde ICP sıklığının artması ve gebeliğin sonlanmasını takiben ICP'nin kendiliğinden iyileşmesi östrojenin ICP patogenezinde rolü olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca yüksek konsantrasyonda östrojen içeren oral kontraseptif kullanan kadınlarda ICP benzeri klinik tablo oluşması östrojenin etiyolojik bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (11,12).

ICP tanısı alan gebelerin plazma ve idrarında sülfatlı progesteron metobolitlerinin arttığı tespit edilmiştir(13). Progesteronun sülfatlı metabolitleri farnesoid X reseptörüne (FXR -safra asidi reseptörü olarak da adlandırılır) bağlanarak FXR işleyişini ve dolayısıyla hepatobiliyer taşıma sistemini bozarak safra asidi atılımını etkiler (14).

Çevresel ve mevsimsel faktörler de ICP etyolojisinde yer almaktadır. ICP' nin düşük selenyum ve D vitamini seviyesine sahip kadınlarda ve kış aylarında daha yaygın olduğu gözlemlenmiştir (15–17).

Kronik karaciğer hastalıklarının ICP' nin gelişmesine katkıda bulunup bulunmadığı henüz belli değildir.

2.1.2. Klinik Bulgular

ICP tanısı alan gebeler en sık ikinci ve üçüncü trimesterde kaşıntı şikâyeti ile kliniğe başvurmaktadır. Özellikle avuç içleri ve ayak tabanlarında başlayan, geceleri ve banyo sonrası artan döküntünün eşlik etmediği kaşıntı kolestaz için tipiktir (18).

ICP'nin diğer semptomları arasında karın ağrısı, bulantı ve kusma yer alır. Hafif sarılık, vakaların yaklaşık %10-15'inde gelişebilir. Bazen ICP hastalarında özellikle lipid emilim bozukluğuna bağlı steatore (yağlı dışkılama) gözlenmektedir. Sonuç olarak, K vitamini de dahil olmak üzere yağda çözünen vitaminlerin emiliminde bozulma ve protrombin zamanında uzamaya bağlı perinatal kanamalar izlenebilir.

Doğumdan sonraki 4 hafta içinde maternal semptomlar spontan geriler.

2.1.3. Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı Tanısı

ICP tanısı klinik semptomları destekleyen laboratuvar bulguları ile konulur. 2-3. Trimesterde başlayan kaşıntıya ek yüksek maternal serum safra asitleri ve karaciğer fonksiyon testleri (ALT/AST) gebelik kolestazına spesifiktir. Kaşıntının eşlik etmediği karaciğer enzimlerindeki yükseklikte altta yatan başka patolojiler araştırılmalıdır. Hepatobilier ultrason ICP tanısı için gerekli değildir ancak ayırıcı tanıda yardımcıdır.

Gebeliğin intrahepatik kolestazı tanısında en hassas ve spesifik belirteç serum safra asitinin >10 μmol/L'nin üzerinde olmasıdır (19). Serum safra asidinin <10 μmol/L olduğu klinik bulguların devam ettiği durumlarda bu test tekrarlanmalıdır.

Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) dahil olmak üzere diğer karaciğer fonksiyon testleri genellikle hafif yükselmiştir (20)Serum alkalin fosfatazda (ALP) gebelerde fizyolojik olarak normalin x4 katı yükseklik izlenebilir ancak ICP tanısında önemsizdir. Vakaların %25 inde bilirubin yüksekliği görülebilir. Yağda eriyen vitaminlerin emiliminde bozulmaya bağlı K vitamini eksikliği ve Protrombin Zamanında (PT) uzama görülebilir (21) Ancak doğum sonrası kanama nadirdir.

Serum autotaxin (lizofosfatidilkolini LPA'ya dönüştüren serum enzimi) aktivitesinin, gebelik kolestazının diğer karaciğer hastalıklarından ve kaşıntıya sebep olan patolojilerden ayıran oldukça hassas, spesifik ve sağlam bir tanısal belirteç olduğu son çalışmalar ile gösterilmiştir (22,23)

Glutatyon S-Tranferaz (GST) hepatoselüler hasarı gösteren bir biyokimyasal belirteçtir. Diğer laboratuar belirteçlere göre erken yükselir ve daha sensitiftir. ICP erken dönem tanısında kullanılabilir(24).

2.1.4. Gebelik Kolestazının Ayırıcı Tanısı

Gebelik kolestazının ayırıcı tanısı yapılırken hastalıkları iki grupta inceleyebiliriz.

Tablo 1: ICP ile Ayırıcı Tanıya Giren Hastalıklar

Kaşıntıya neden olan ama serum safra asidinde ve aminotransferazlarda yükseklik yapmayan hastalıklar	Karaciğer fonksiyonlarının bozulmasına neden olan kaşıntının eşlik etmediği hastalıklar
Pruritis gravidarum	HELLP sendromu
Prurigo	Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri
Atopik dermatit	Viral Hepatitler
Gestasyonel Pemfigus	Primer Biliyer Siroz
Alerjik reaksiyonlar	İlaca Bağlı Karaciğer Hasarı

2.1.5. Tedavi Seçenekleri

İntrahepatik gebelik kolestazı tanısı konulan gebenin tedavisi bekletilmeden başlanılmalıdır. Tedavinin öncelikli amacı perinatal mortalite, morbidite riskini azaltmak ve maternal semptomları hafifletmektir.

Ursodeoksikolik asit (UDCA), ICP tedavisinde genellikle ilk tercih edilen ilaçtır (25). UDCA'ya cevap alınamayan vakalarda rifampin, kolestiramin ve S-adenosil L-metiyonin kullanılabilir. Klorfeniramin gibi bir antihistaminikler, ICP'de kaşıntıyı azaltmak için kullanılabilir.

2.1.5.1. UDCA (Ursodeoksikolik asit)

Hidrofilik bir safra asitidir. Hepatosit, safra salgısı ve sistemik dolaşımdaki toksik endojen safra asitlerinin yerini alarak dolaşımdaki primer safra asidi konsantrasyonlarını düşürür. UDCA safra asitlerinin hem bağırsaklardan emilimini azaltır hem de karaciğerden atılımını arttırır. Hepatosit üzerine antiapopitotik ve antiinflamatuar etkilidir. UDCA'nın membran stabilizasyonu ve antiapopitotik etkisi, hidrofobik safra asitlerinin indüklediği nekroz ve apopitozdan korur. Ayrıca UDCA hepatositte sitokrom p450'nin subunit CYP3A4'ün indükler. Safra asiti metabolizmasında görevli olan CYP3A4 indüksiyonu, lipofilik toksik safra asitlerinin detoksifikasyonu hızlanmaktadır (26).

UDCA tedavisi 15 mg/kg doz ile başlanılabilir. UDCA tedavisi ile birkaç hafta içerisinde semptomların gerilemesi ve biyokimyasal belirteçlerin düzelmesi beklenir. Kaşıntı bir iki hafta içerisinde azalırken laboratuvar belirteçlerde 3-4 hafta içinde düzelme izlenir. Eğer düzelme olmaz ise maksimum doz olan 21 mg/kg 'e kadar

çıkılabilir (27). Tedavinin fetus üzerine gösterilmiş bir yan etkisi yoktur, ama gebede bulantı, kusma ishal gibi yan etkiler izlenebilir.

UDCA plasebo ve diğer ilaçlar ile karşılaştırıldığında, maternal pruritiste azalma, biyokimyasal belirteçlerde (serum safra asiti, ALT, AST) düzelme ve perinatal sonuçlarda iyileşme olduğunu gösteren çalışmalar vardır(28,29)

2.1.5.2. Rifampin

Makrolid grubu bir antibiyotiktir. Safra asidi detoksifikasyonunu ve atılımını arttırır ve tedavide ursodeoksikolik aside yardımcı olabilir

2.1.5.3. Kolestiramin

Safra tuzlarının ileumdan emilimini azaltarak feçes ile atılımını artıran bir anyon değişim reçinesidir. GİS yan etkileri nedeniyle kullanımı nadirdir.

2.1.5.4. S-Adenozil-Metiyonin

Hepatosit hücre membranlarını etkileyerek safra asidi atılımını arttırır(30). İntravenöz uygulanması nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

2.1.5.5. Antihistaminikler

Gebeyi en çok rahatsız eden semptom kaşıntıdır, kaşıntıyı azaltmak için klorfeniramin, difenhidramin ve hidroksizinin gibi antihistaminikler kullanılabilir: Antihistaminiklerin perinatal sonuçlara olumlu bir etkisi gösterilmemiştir.

2.1.6. Gebelik Yönetimi ve Doğum Planlanması

ICP tanısı alan gebelerin yönetimi her hasta için özel olmalıdır. Gebenin takibi ile tedavisinin düzenlenmesinde ve doğum zamanının belirlenmesinde fetal yan etkiler ve maternal semptomlar önemli yer almaktadır. ICP tanısı konulduktan sonra hastalığın şiddetini, fetal etkilerini ön görebilmek, doğum zamanına karar vermek için maternal serumda karaciğer fonksiyon testleri ve safra asidi takibi yapılır.

Gebelik haftası ilerledikçe safra asidi değerleri hızla değişebileceğinden ve artan safra asit düzeylerinin fetal mortalite ile ilişkisi nedeniyle maternal serumda haftalık safra asidi takipleri yapılmalıdır (31). Bununla birlikte haftalık olarak

karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST) ve maternal semptomların şiddeti değerlendirilmelidir.

Safra asit düzeylerinin fetal mortaliteye etkisini araştıran çalışmalarda özellikle, Serum safra asitleri >100mmol/L'nin üzerinde olanlar <40 mmol/L olanlarla karşılaştırıldığında fetal mortalite riskinde artış olduğu saptanmıştır. Özellikle 34-36 gebelik haftası sonrasında artan safra asidi seviyeleri fetal ölüm riskini arttırmaktadır (32). Yüksek safra asidi düzeyleri olumsuz perinatal etkiler ve fetal ölüm ile ilişkilendirildiği için, safra asidi konsantrasyonlarına göre önerilen doğum zamanları değişiklik göstermektedir (33–35).

Tablo 2: Serum Safra Asidi Konsantrasyonuna Göre Önerilen Doğum Zamanı

Maternal Serum Safra Asidi Konsantrasyonu	Önerilen Doğum Zamanı Gestasyon Haftası (GH)
<40 mmol/L	37-39 GH
40-99 mmol/L	36 -37 GH
≥100 mmol/L	≥ 36 GH

Preterm doğum planlanan gebelere antenatal kortikosteroid uygulanması önerilir (36). Pretem doğuma neden olabilecek durumlar şunlardır;

- Tedaviye yanıt alınamayan maternal semptomlar (yoğun kaşıntı)
- Karaciğer fonksiyon testlerinde ve serum safra asidi düzeylerinde tedaviye yanıtsızlık, bozulma
- Önceki gebelikte ICP'ye bağlı 36 gebelik haftasından önce fetal ölüm

2.1.7. Gebelik Kolestazının Fetus Üzerine Etkileri

Anne kanındaki safra asitleri plasentadan geçerek fetus ve amniyon sıvısında birikerek perinatal komplikasyonlara ve fetal mortaliteye neden olur (37). Uzun süreli yüksek safra asitleri plasental villusların yüzeyinde belirgin vazospazma neden olarak plasental kan akımını azaltıp fetal ve maternal komplikasyonlara neden olur (38).

Gebelik kolestazında görülen perinatal komplikasyonlar; Mekonyum boyalı amniyon mayi, preterm doğum, fetal distress, yenidoğanın respiratuar distres sendromu (RDS) ve intrauterin fetal ölümdür (39).

Gebelik kolestazının perinatal komplikasyonlarının fizyopatolojisi net değildir. Bazı çalışmalarda maternal serumdaki yüksek safra asitlerinin fetusa ait kardiyomyositleri etkileyerek aritmiye ve ani fetal ölüme neden olduğu gösterilmiş. Safra asitleri plasental venlerde kontraksiyona neden olarak asfiksi, fetal distres ve ani fetal ölüme neden olabilir. Yine bazı çalışmalar ile safra asitlerinin myometriumda oksitosin reseptör sayısı ve duyarlılığını arttırarak preterm eyleme neden olduğu gösterilmiştir (40,41).

Gebeliğin intrahepatik kolestazına eşlik eden gestasyonel diyabet preeklampsi vb. gebelik komplikasyonları da fetus üzerine olumsuz etkilidir.

2.2. GEBELİK KOLESTAZI VE ENFLAMASYON

ICP'de artmış safra asidi düzeyleri hepatositlerde proinflamatuar sitokin üretimine ve inflamatuar yanıta neden olur. Yapılan çalışmalarda inflamasyonun gebelik kolestazının patofizyolojisinde rol oynayarak maternal ve fetal olumsuz sonuçlara neden olduğu gösterilmiştir.

Gebelik kolestazı olan hastalarda interlökin-6 (IL-6), interlökin-12 (IL-12), interlökin-17 (IL-17) ve tümör nekroz faktörü α (TNF-α) gibi inflamatuar faktörlerin normal gebelere oranla yükseldiği ve bu inflamatuar parametrelerdeki artış şiddetinin hastalığın maternal ve fetal etkileri ile korele izlendiği daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (42).

Hemogramdaki inflamatuar parametreler olan beyaz kan hücresi (WBC), nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR), gestasyonel diyabet, ateroskleroz ve kanserlerin tahmininde ve takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır (43). Ancak, ICP için bu inflamatuar parametrelerin teşhis ve takipteki değeri bilinmemektedir.

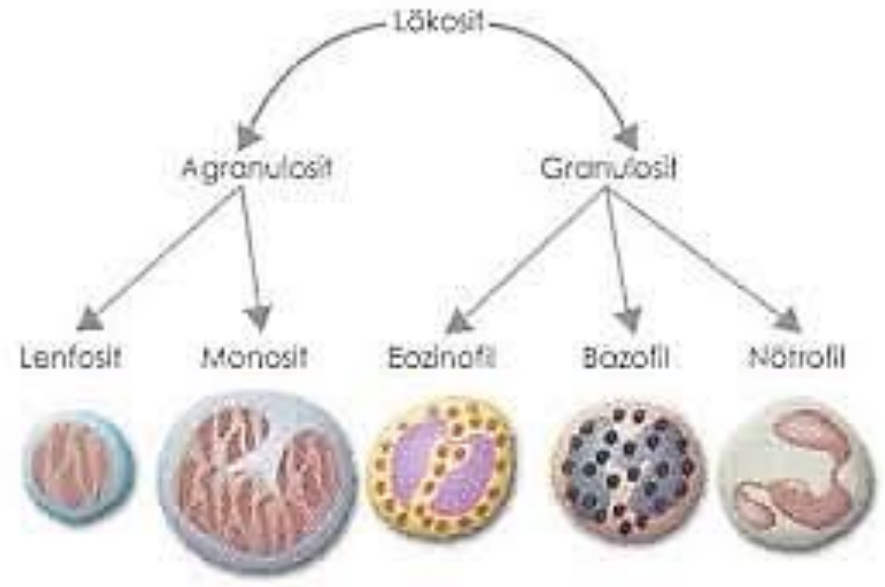
Safra asitlerinin hepatositlere direkt teması hücre toksisitesine neden olmaz. ICP'de artan safra asitlerinin hepatositlerde inflamasyonu nasıl başlattığı ile ilgili 2 teori mevcuttur. İlk olarak, bağırsaktan salınan bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) veya safra asitlerinin patolojik konsantrasyonlarına maruz kalan ölü hepatositlerden salınan hasarla ilişkili moleküler desen molekülleri (DAMP'ler) tarafından Toll benzeri

reseptör 4'ün (TLR4) aktivasyonu, enflamatuar bir tepkiyi tetikler. İkincisi, safra asitleri inflamatuar ajan gibi davranır ve nötrofillerin karaciğere toplanmasını uyaran proinflamatuar mediatörlerin üretimini uyaran sinyal yollarını doğrudan aktive eder. Sitokinler, kemokinler gibi proinflamatuar mediatörlerin ekspresyonunu arttırır (44).

2.3. HEMOGRAMDAKİ İNFLAMASYON PARAMETRELERİ

2.3.1. Lökosit (WBC, Beyaz Kan Hücreleri, White Blood Cells)

Lökositler vücutta enfeksiyonlar ile savaşan fagositer hücrelerdir. Antikor üretimi taşınması ve dağıtımında görev alırlar. Lökosit sayısının artmasına lökositoz, azalmasına lökopeni denilir. Gebelerde fizyolojik lökositoz izlenebilir.



2.3.1.1. Nötrofil

Nötrofillerin ana görevi fagositozdur. Kemik iliğinde üretilen nötrofiller öncelikle kana, oradan da etki edeceği dokuya hareket eder. Nötrofiller doğal immünitenin birincil hücreleridir. İnflamasyon alanına ilk göç eden hücrelerdir. Tam kan sayımında ölçülen nötrofil dolaşımda transit haldeki nötrofillerdir. Dolaşımdaki nötrofillerin yarısı endotele tutunmuş halde bulunur ve herhangi bir stres ya da inflamasyon durumunda dakikalar içerisinde dolaşıma salınabilirler.

2.3.1.2. Eozinofil ve Bazofil

İnflamasyon ve alerjik reaksiyonlarda rol oynarlar. Ayrıca parazit ve helmintlere karşı oluşan immün cevapta etkili rol oynarlar.

Bazofiller immünglobulin E reseptörü üretiminde görev alır. Primer olarak histamin aracılı alerjik yanıt ve helmintik enfeksiyonlara yanıttan sorumludurlar.

2.3.1.3. Monosit

Granülositik hücrelerden, granülosit-makrofaj uyarıcı faktör ve makrofaj uyarıcı faktör etkisi ile salgılanırlar. Damar duvarlarında yerleşmiş, olan monositler, dokulara doğru göç ederken makrofajlara dönüşürler. Bu hücreler, tıpkı nötrofiller gibi fagositozla hedef hücrelere saldırır.

2.3.1.4. Lenfosit

Lenfositler immün sistemin temel hücreleridir ve özgül immüniteden sorumludur. B-lenfosit ve T-lenfosit olmak üzere iki grup lenfosit mevcuttur.

2.3.2. Eritrosit (RBC)

Kanda en fazla bulunan çekirdeksiz hücrelerdir. Eritrositlerin immün sistem ve inflamatuar süreç üzerinde etkileri gösterilmiştir. Bakteri gibi patojenler tarafından parçalanan RBC'lerden salınan hemoglobinler serbest oksijen radikalleri salgılar. Bu serbest radikaller patojenin hücre duvarına zarar verir.

2.3.3. Platelet (Plt)

Trombositler çekirdeksiz hücreler olmakla birlikte granüler bir yapıya sahiptir. Hemostazdaki primer rolünün yanında yara iyileşmesi, inflamasyonun gerilemesi ve vücut savunmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Trombositler p-selektin aracılığı ile endotel ve lökositler ile etkileşime girerek proinflamatuar süreçte rol alır. Ayrıca lökositleri inflamasyon alanına toplar ve sitokin üretimine katkı sağlar. Bu nedenlerle inflamatuar süreçler olan ateroskleroz ve sepsiste aktif rol oynarlar.

2.3.4. Hemoglobin (Hgb)

Kırmızı kan hücresi (RBC) içeriside bulunan ve dokularda oksijen-karbondioksit değişiminden sorumlu olan bir proteindir. Kronik hastalık anemisi denilen durum uzun süreli immün sistem aktivasyonu gereken enfeksiyon, otoimmün süreçler ve neoplaziler gibi durumlarda görülmektedir.

İnflamatuar süreç sonunda üretilen sitokinler ve hepsidin denilen demir homeostazının ana düzenleyicisi olan madde artışı ile barsaklardan demir emilimi azalır. Böylece inflamatuar süreçlerde anemi izlenir.

2.3.5. Retikülosit Dağılım Genişliği (RDW)

Eritrositlerin büyüklüklerinin farkını gösteren istatistiksel bir değerdir. Anizositozun göstergesi olarak kullanılır. İnflamasyon ve oksidatif stresin, demir metabolizması ve eritrosit maturasyonunu etkileyebilmesi ve sonuç olarak ise bu durumların RDW değerinde artışa sebebiyet verdiği düşünülmektedir. Sistemik inflamasyonun etkisi ile immatür eritrositlerin dolaşıma erken salınarak da RDW'i etkilediği belirtilir.

2.3.6. Ortalama Platelet Hacmi (MPV)

İnflamasyonla birlikte aktive olan trombositlerde aynı zamanda şekil değişikliği de gözlenir. Disk şeklinde olan trombositler hücre iskelet proteinlerinin yeniden düzenlenmesi ile küre şekline dönüşür. Bu şekil değişikliği ile trombosit hacmi (MPV) değişir. Artan trombosit hacmi tam kan sayımına artmış MPV değeri olarak yansır. Orta düzeyde inflamasyona sebep olan her durumda trombosit aktivasyonu görülmektedir. Trombosit hacmi arttıkça trombositlerin aktivasyonu da artar.

2.4. NÖTROFİL LENFOSİT ORANI (NLR)

Sistemik inflamasyonda periferik kanda nötrofili, lenfopeni ve trombositoz gibi değişiklikler izlenir. Sistemik inflamasyonun belirlenmesinde hemogram paramatreleri ile kolayca hesaplanabilen yeni biyolojik belirteçler kullanılmaya başlanmıştır. Bu değerlerden en önemlisi nötrofil-lenfosit oranıdır. Mutlak nötrofil sayısının, mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanan bir değerdir. Eldeki

hemogram parametreleri ile hesaplandığı için maliyeti yoktur. Lökositler strese karşı fizyolojik bir yanıt oluşturur ve bu yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında azalma ile kendini gösterir. Buna bağlı olarak stres ve inflamasyon göstergesi olarak nötrofil-lenfosit oranı artar. NLR'nin birçok hastalığın tanısında, mortalite öngörmek amacıyla ve hastalıkların prognozunu belirlemedeki önemi yakın tarihte yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır.

2.5. PLATELET LENFOSİT ORASI(PLR)

Trombositlerin aktive olması ile birlikte salınan sitokinler ve kemokinler trombositlerin immün cevabında önemlidir. Bu nedenle PLR'nun sitokin bağımlı immün yanıtın izleminde rol oynayabileceği düşünülür. Kronik inflamatuar süreçlerde megakaryosit serinin proliferasyonunda artış ve buna bağlı olarak trombosit sayısında artış izlenir. Lenfosit sayısı ise artan apoptosis nedeniyle azalma eğilimindedir. Buna bağlı olarak enfektif ve inflamatuar süreçlerde PLR değerinde artış izlenmektedir. Platelet-lenfosit oranı rutin tam kanda bakılan platelet sayısının, lenfosit sayısına bölümü ile hesaplanır. PLR değerinin birçok kardiyovasküler hastalık ve malignitede prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ VE KAPSAMI

Araştırmamızda, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1 Nisan 2020-1 Nisan 2024 tarihleri arasında intrahepatik gebelik kolestazı tanısı alan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 140 hastanın laboratuvar verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Veriler; Hastane Bilgi Sistemi kayıtlarının incelenmesiyle elde edilmiştir.

Kliniğimize kaşıntı şikayeti ile başvuran, açlık safra asidi yüksekliği ve/veya karaciğer transaminazlarında (ALT, AST) yükseklik olan ICP tanısı almış gebelerin yaşları, gravida, parite, yaşayan çocuk sayıları, doğum şekilleri kayıt altına alınacaktır.

Tedavi başlanma kararı alınan hastaların doğuma kadarki süreçleri incelenecektir. Hastaların ortalama tedavi süresi 4 haftadır. Hastaların tanı aldığı gestasyon haftası, doğuma kadar ne kadar süre tedavi aldığı kayıt altına alınacaktır. Tedavi öncesi ve sonrası açlık safra asidi hemoglobin, hematokrit, nötrofil sayısı, trombosit sayısı, lenfosit sayısı, ALT, AST, açlık safra asidir değerlerine bakılacaktır. Enflamasyon belirteçleri olarak kabul edilen nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), beyaz kan hücresi (WBC) sayısı ve ortalama trombosit hacmi (MPV) değerlerine de bakılacak ve tüm bu laboratuvar bulguları tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılacaktır.

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Çalışmamıza 1 Nisan 2020-1 Nisan 2024 tarihleri arasında, kadın hastalıkları ve doğum kliniğimize başvuran gebeliğin intrahepatik kolestazı tanısı alıp UDCA (ursodeoksikolik asit) tedavisi alan ve takibi bizde yapılan hastalar dahil edilmiştir. Kriterlerimizi sağlayan 140 gebe çalışmamıza dahil edilmiştir.

ICP tanısı konulduğu sıradaki tahlil sonuçları ile UDCA tedavisinden sonraki tahlil sonuçları kıyaslanmıştır.

3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

3.3.1. Dahil Edilme Kriterleri

- 18-45 yaş arasında gebeliğin intrahepatik kolestaz tanısı alan hastalar
- UDCA tedavisi alan hastalar

3.3.2. Dışlama Kriterleri

- 18 yaşından küçük, 45 yaşından büyük hastalar
- Tedavisiz takip edilen hastalar
- KCFT düzeylerinde artışa sebep olan edinsel ve kalıtsal karaciğer hastalıklar
- Oto-immün veya viral hepatiti olması
- Gebeliğin yağlı karaciğeri
- Preeklampsi
- HELLP sendromu tanısı olması

3.4. ARAŞTIRMANIN ETİK KURUL SÜRECİ

Çalışmamızın yürütülmesinde etik yönden bir engel olmadığına dair etik kurul onayı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan 16/07/2024 tarihli 2024-40 karar numarası ile izin alınmıştır.

3.5. İSTATİSTİK YÖNTEM

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanısıra değişkenlerin normal dağılıma uygunluklarında Shapiro Wilk test ve box plot grafikler kullanıldı.

Normal dağılım gösteren değişkenlerin takipler arası karşılaştırmalarında Paired Sample t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin takiplere göre karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret test kullanıldı.

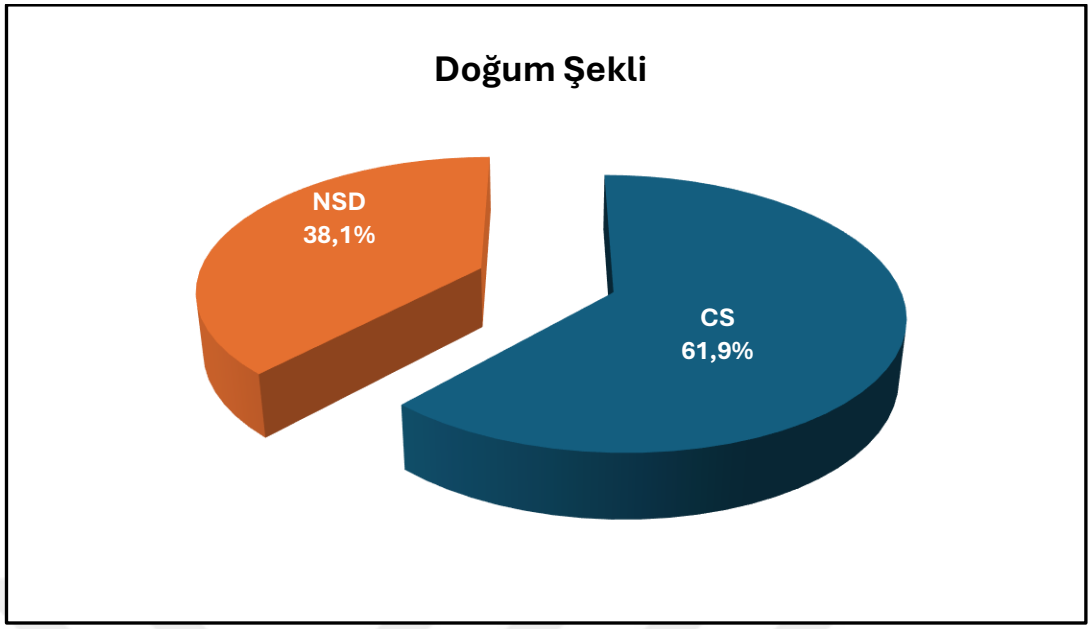
Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

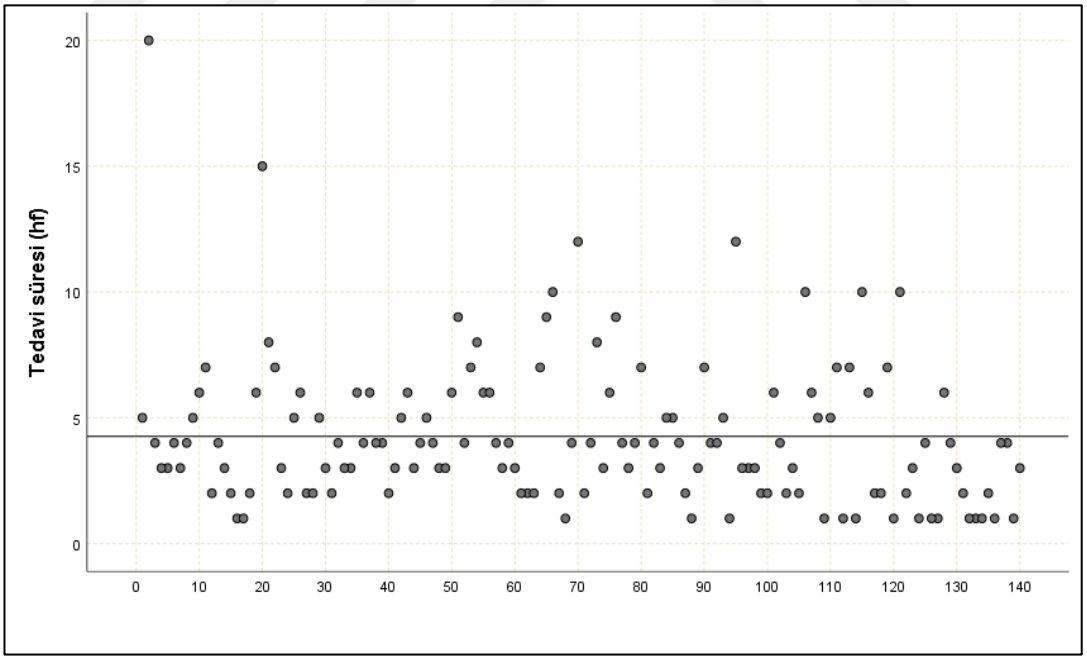
Çalışmaya 1 Nisan 2020-1 Nisan 2024 tarihleri arasında Çam ve Sakura Şehir Hastanesine başvuran 140 ICP gebe dahil edilmiştir. Tablo 3'de çalışmaya katılan olguların yaşları 18 ile 42 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 28.49±5.63'dür. Katılımcılarda 20 sinin 35 yaş üstü olduğu, 120 hastanın 18-35 yaş arasında olduğu görülmüştür. Olguların gravidaları 1 ile 8 arasında değişmekte olup medyan değeri 2, ortalaması 2,3±1,6 dır. Parite 0 ile 6 arasında değişmekte olup ortalaması 1±1.2; katılımcılardan 71'inin paritesinin 0; 69'unun paritesi 1 ve 1'in üstünde olduğu görülmüştür. Abort 0 ile 3 arasında değişmekte olup ortalaması 0,4±0,75 olarak saptanmıştır. Yaşayan çocuk 0 ile 6 arasında değişmekte olup ortalaması 1,0±1,1 dir. Katılımcıların doğum şekillerine göre dağılımları incelendiğinde %61,9'u (n=86) CS, %38,1'i (n=53) NSD şeklidedir. Gebelik kolestazı tanısı konulan gestasyonel yaş 12 ile 36 arasında değişmekte olup ortalaması 31.43±3.68'dir. Tedavi süresi1 ile 20 hafta arasında değişirken ortalaması 4.26 ± 2.92 (hafta)olarak tespit edilmiştir.

Tablo 3: Sosyodemografik ve Klinik Verilerin Dağılımları

		n (%)
Yaş	Ortalama ±Standart Sapma	28,49±5,63
	Medyan (Min-Maks)	28 (18-42)
Gravida	Ortalama ±Standart Sapma	2,3±1,6
	Medyan (Min-Maks)	2 (1-8)
Parite	Ortalama ±Standart Sapma	1,0±1,2
	Medyan (Min-Maks)	0 (0-6)
Abort	Ortalama ±Standart Sapma	0,4±0,75
	Medyan (Min-Maks)	0 (0-3)
Yaşayan çocuk	Ortalama ±Standart Sapma	1,0±1,1
	Medyan (Min-Maks)	0 (0-6)
Doğum şekli (n=140)	**CS**	86 (61,9)
	NSD	53 (38,1)
Tanı konulan gestasyonel yaş (yıl)	Ortalama ±Standart Sapma	31,43±3,68
	Medyan (Min-Maks)	32 (12-36)
Tedavi süresi (Hafta)	Ortalama ±Standart Sapma	4,26±2,92
	Medyan (Min-Maks)	4 (1-20)



Şekil 1: Doğum şekline göre dağılımlar



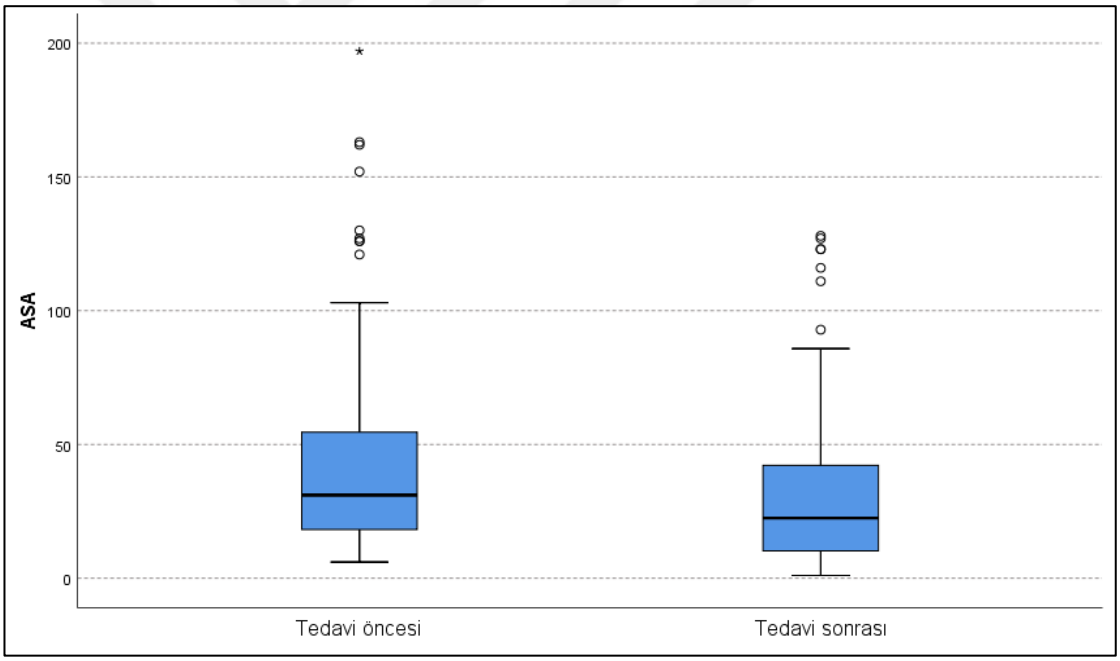
Şekil 2: Tedavi sürelerine göre dağılım

Tablo 4: Takiplere Göre Açlık Safra Asidi Düzeylerinin Değerlendirmeleri

		Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	p
ASA (umol/L)	Ortalama±Standat Sapma	40,03±35,4	33,44±32,76	***0,002****
	Medyan (Min-Maks)	26,9 (6,06-197)	22,5 (1,01-128)	

Wilcoxon Signed Rank Test
**p<0,01

Tablo 4'te olguların tedavi öncesi ASA değerleri 6.06 ile 197 arası değişirken ortalaması 40.03'tür. Tedavi sonrası ASA değerleri 1.01 ile 128 arasında değişirken ortalaması 33.44'tür. Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında açlık safra asit düzeylerinde görülen ortalama 12,45±40,57 birimlik gerileme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01).



Şekil 3: Tedavi Öncesine Göre Sonrası Açlık Safra Asidi Düzeylerinin Dağılımı

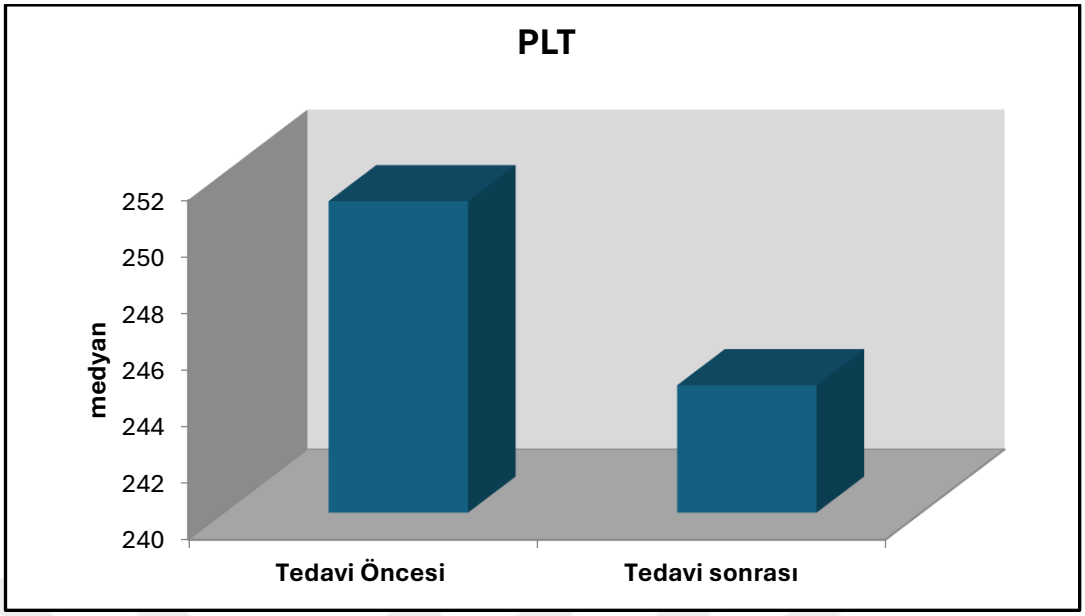
Tablo 5: Takiplere Göre Hemogram Parametrelerinin Değerlendirmeleri

		Tedavi Öncesi	*Tedavi sonrası*	*p*
HB (g/dl)	Ortalama ±Standart Sapma	11,25±1,28	11,35±1,36	[a]**0,248**
	Medyan (Min-Maks)	11,4 (7,2-14,3)	11,5 (8,3-14,6)	
HCT (%)	Ortalama ±Standart Sapma	33,69±3,41	34,14±3,58	[a]**0,066**
	Medyan (Min-Maks)	34,3 (22,7-41,6)	34,4 (25,1-43,7)	
WBC (10^9/L)	Ortalama ±Standart Sapma	9,66±2,67	11,71±19,36	[a]**0,065**
	Medyan (Min-Maks)	9,4 (3,95-19,4)	9,9 (4,11-237)	
Nötrofil (10^9/L)	Ortalama ±Standart Sapma	6,99±2,23	7,22±2,3	[a]**0,156**
	Medyan (Min-Maks)	6,7 (2,39-14,91)	6,8 (2,67-14,26)	
PLT (10^9/L)	Ortalama ±Standart Sapma	258,13±77,84	249,29±86,03	[b]**0,042***
	Medyan (Min-Maks)	251 (114-559)	244,5 (25-519)	
Lenfosit (10^9/L)	Ortalama ±Standart Sapma	1,88±0,59	2,02±0,63	[b]**0,003****
	Medyan (Min-Maks)	1,8 (0,68-3,85)	2 (0,61-3,99)	
MPV (fL)	Ortalama ±Standart Sapma	11,12±1,11	11,51±1,21	[a]**0,001****
	Medyan (Min-Maks)	11,1 (8,8-13,7)	11,3 (8,9-14,7)	
NLR	Ortalama ±Standart Sapma	3,97±1,57	3,90±1,83	[a]**0,001****
	Medyan (Min-Maks)	3,8 (1,6-10,0)	3,6 (1,2-13,4)	
PLR	Ortalama ±Standart Sapma	148,29±60,89	134,31±62,23	[a]**0,001****
	Medyan (Min-Maks)	135,2 (48,5-438,2)	123,5 (34,2-483,6)	

a: Wilcoxon Signed Rank Test
b: Paired Samples t Test
**p<0,01 *p<0,05

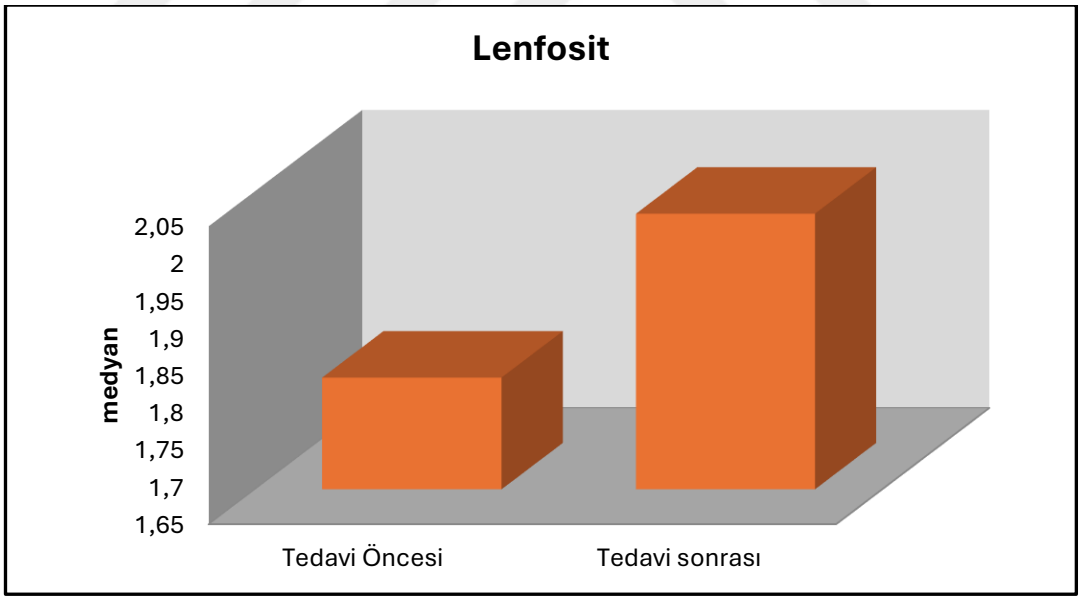
Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında hemoglobin ve hematokrit düzeylerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).

Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında WBC ve nötrofil düzeylerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).



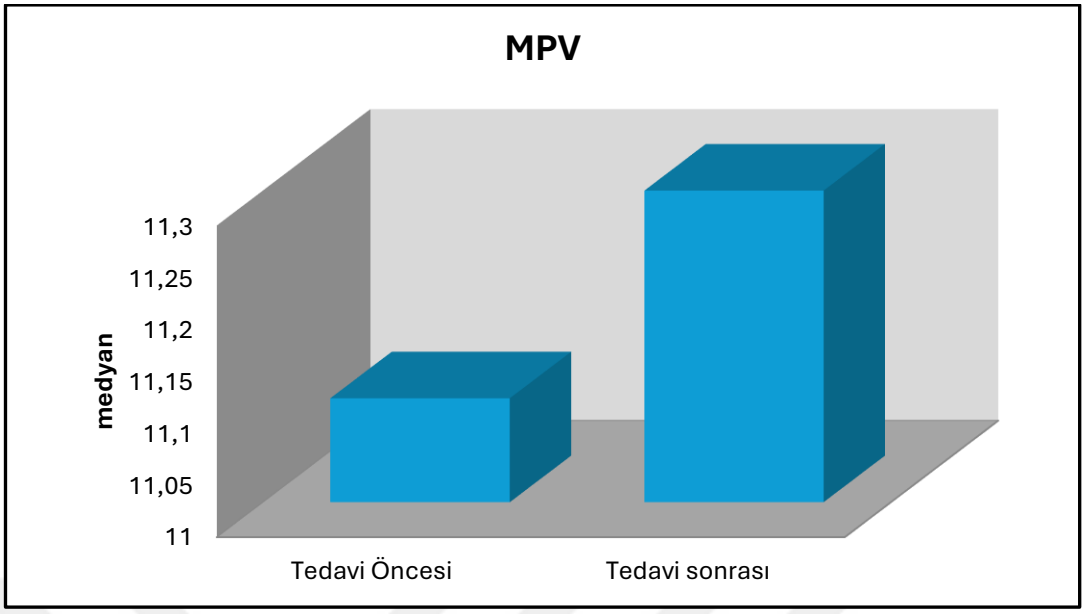
Şekil 4: Tedavi Öncesine Göre Sonrası PLT Düzeylerinin Dağılımı

Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında PLT düzeylerinde görülen ortalama 8,83±51,0 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,042; p<0,05).



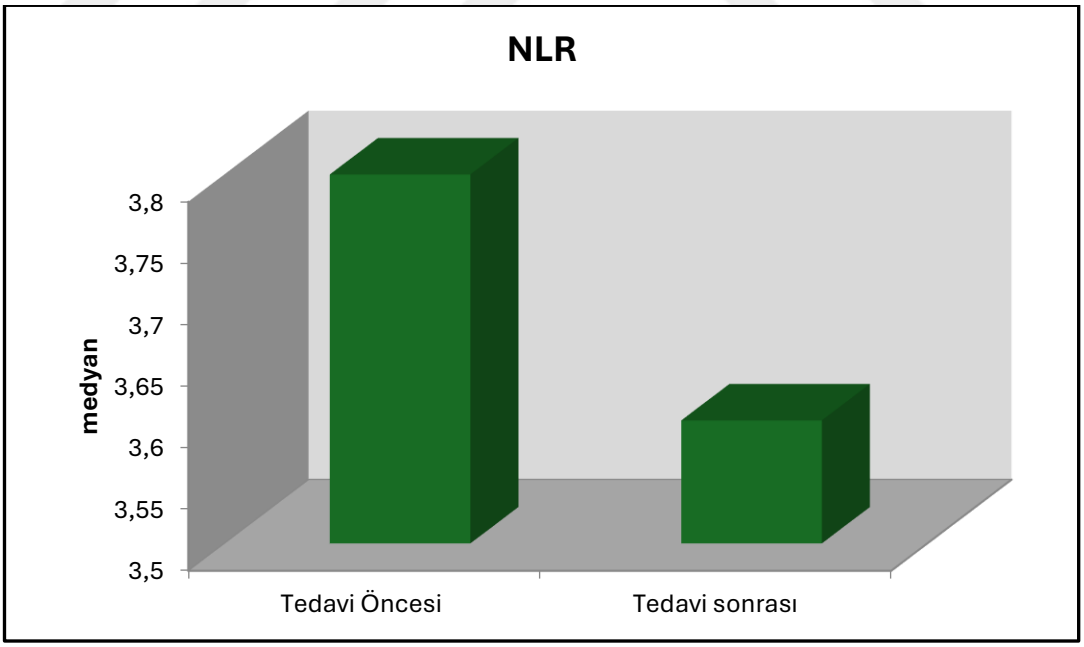
Şekil 5: Tedavi Öncesine Göre Sonrası Lenfosit Düzeylerinin Dağılımı

Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında Lenfosit düzeylerinde görülen ortalama 0,14±0,52 birimlik yükseliş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,003; p<0,01).



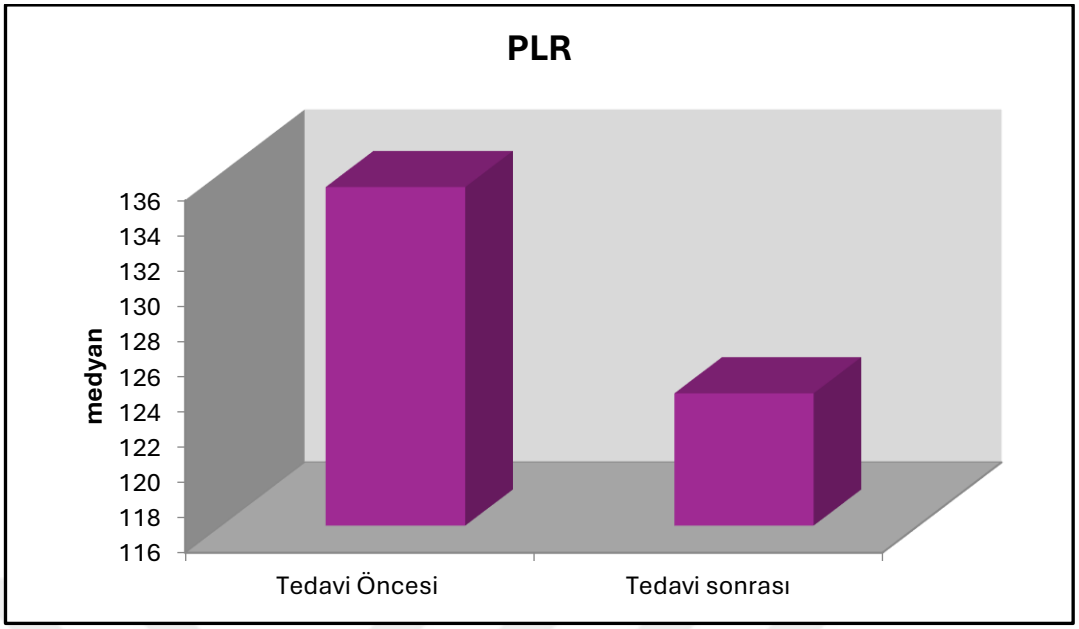
Şekil 6: Tedavi Öncesine Göre Sonrası MPV Düzeylerinin Dağılımı

Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında MPV düzeylerinde görülen ortalama 0,40±0,61 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).



Şekil 7: Tedavi Öncesine Göre Sonrası NLR Düzeylerinin Dağılımı

Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında NLR düzeylerinde görülen ortalama 0,07±1,95 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).



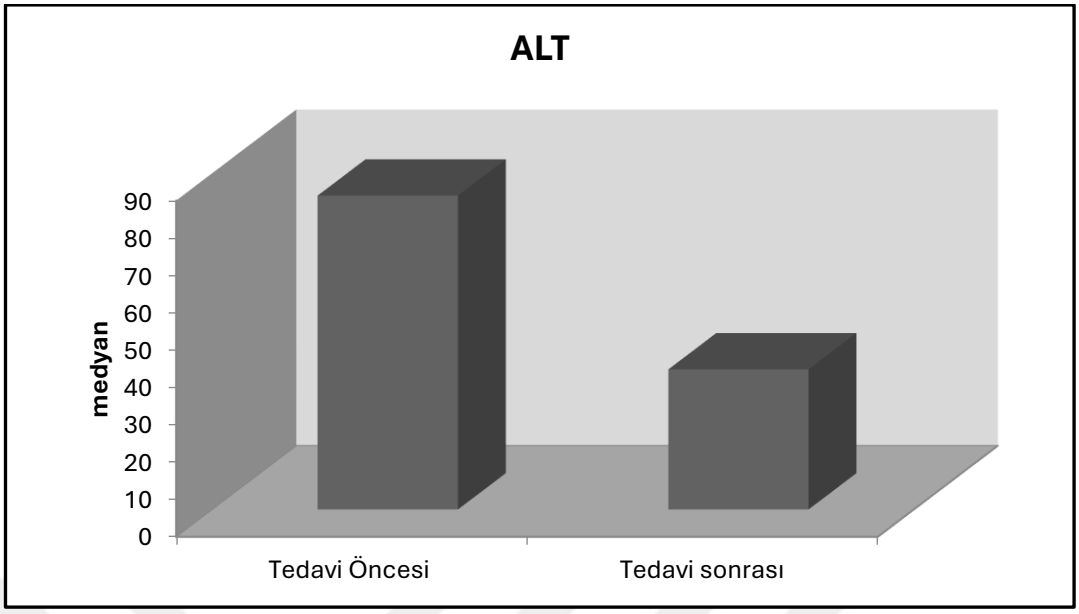
Şekil 8: Tedavi Öncesine Göre Sonrası PLR Düzeylerinin Dağılımı

Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında PLR düzeylerinde görülen ortalama 13,98±56,20 birimlik düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).

Tablo 6: Takiplere Göre Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirmeleri

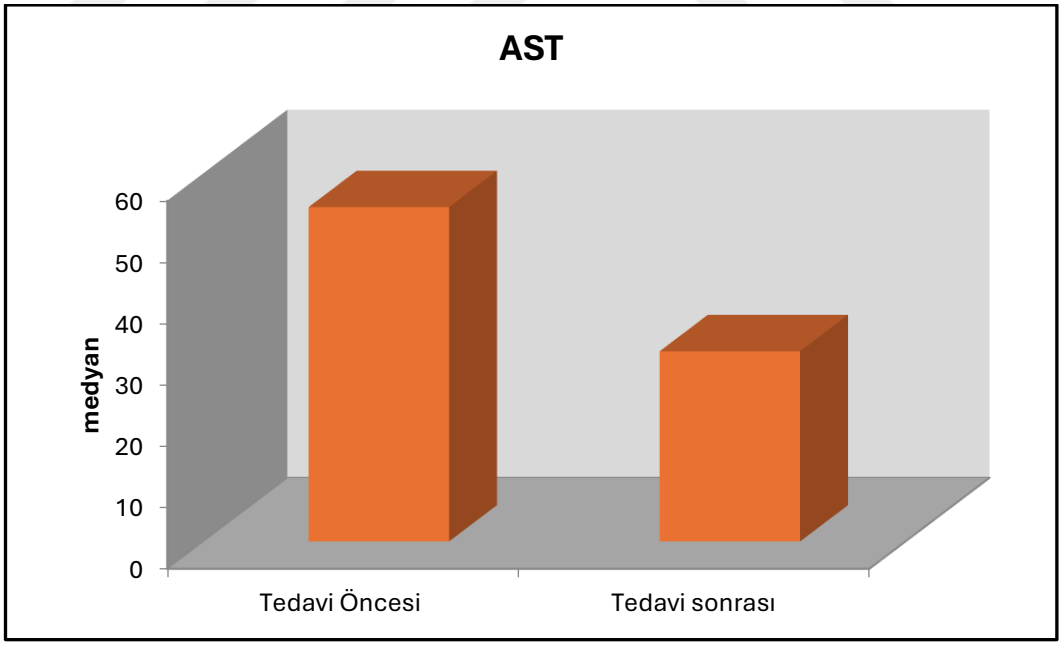
		Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	p
ALT (U/L)	Ortalama±Standart Sapma	137,51±168,12	70,95±96,42	**0,001****
	Medyan (Min-Maks)	84 (6-1063)	37,5 (4-541)	
AST (U/L)	Ortalama±Standart Sapma	83,29±88,94	46,42±49,26	**0,001****
	Medyan (Min-Maks)	54,5 (13-516)	31 (9-293)	
LDH (U/L)	Ortalama±Standart Sapma	227,96±74,42	231,96±79,48	**0,001****
	Medyan (Min-Maks)	214,5 (39-694)	210,5 (116-710)	

Wilcoxon Signed Rank Test
**p<0,01



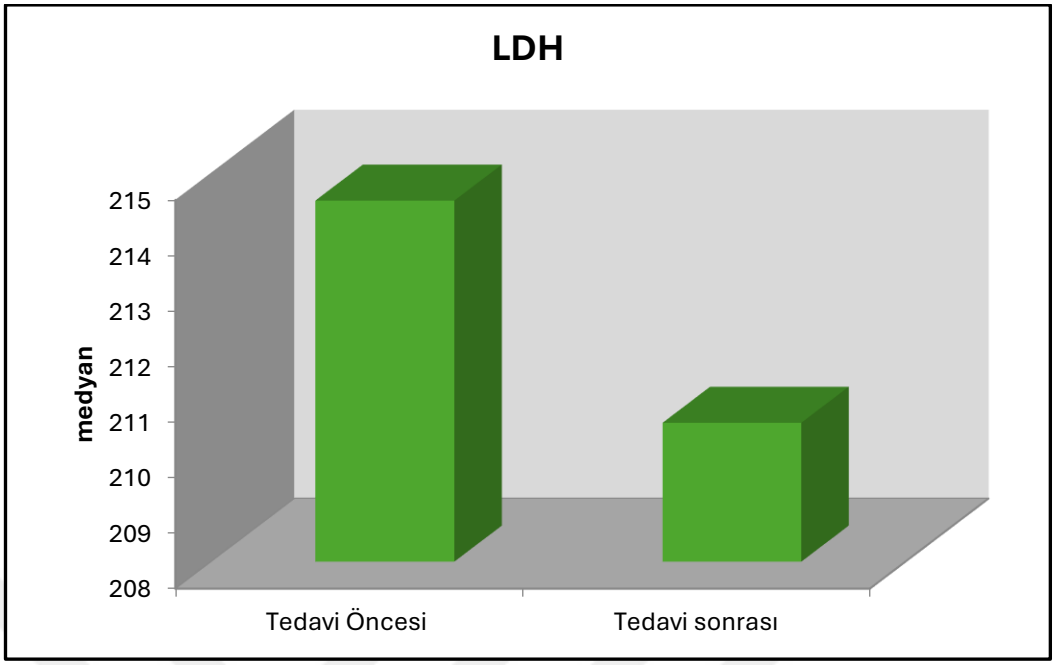
Şekil 9: Tedavi Öncesine Göre Sonrası ALT Düzeylerinin Dağılımı

Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında ALT düzeylerinde görülen ortalama 66,55±160,9 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).



Şekil 10: Tedavi Öncesine Göre Sonrası AST Düzeylerinin Dağılımı

Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında AST düzeylerinde görülen ortalama 36,87±89,7 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).



Şekil 11: Tedavi Öncesine Göre Sonrası LDH Düzeylerinin Dağılımı

Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında LDH düzeylerinde görülen ortalama 4,00±56,2 birimlik artış da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

5. TARTIŞMA

ICP gebelikte en sık karşılaşılan karaciğer hastalığı olup genellikle ikinci ve üçüncü trimesterde geceleri artan kaşıntı şikayeti ile ortaya çıkar. Maternal kanda artan safra asitleri ve karaciğer fonksiyon testlerinde (ALT, AST) x2 kat ve daha fazla artış ile tanı konulur. Artan safra asitleri hepatoselüler hasarın yanında inflamatuar sistemi aktive edecek perinatal mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedir. Bu nedenle ICP tanısı alan gebelerin tedavisi ivedikle başlanılmalı ve yakın takibe alınmalıdır.

ICP tedavisinde UDCA (ursodeoksikolik asit) ilk tercih edilen ilaçtır. UDCA toksik safra asitlerinin yerini alarak hepatositteki safra birikimini azaltır, safra akışını hızlandırır ve hücresel düzeyde inflamasyonu hafifletir. Ayrıca hücre membran stabilizasyonunu sağlar ve apoptotik yolları inhibe eder(45).

ICP de artan safra asitleri inflamatuar yanıtı tetikleyerek ICP patofizyolojisinde kritik bir rol oynar. Gebelik sırasında fizyolojik olarak artan sistemik inflamasyon ICP gibi durumlarda daha belirgin hale gelir. Bu nedenle, inflamatuar parametreler, hem inflamasyonun ciddiyetini değerlendirmede hem de tedaviye yanıtı takip etmede önemli bir araç olarak değerlendirilmektedir. Safra asitlerinin, *Toll-like receptor (TLR)* sinyal yolağını aktive ederek proinflamatuar sitokinlerin (TNF-α, IL-4, IL-6) salınımını artırırtığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu süreç, inflamatuar yanıtın sistemik olarak yayılmasına ve endotel disfonksiyonunun tetiklenmesine yol açar. Shija Huang ve ark. Tarafından 2020 de 40 ICP tanılı gebe üzerinde yapılan araştırma ile proinflamatuar sitokin (TNF- α, IL-4, IL-6) düzeylerinin, ICP şiddeti ve fetal sonuçlar üzerine etkisinin korela olduğu izlenmiştir(46).

Hemogramdaki inflamatuar parametreler sistemik inflamatuar yanıtın hızlı pratik ve ucuz olarak değerlendirilmesine olanak sağlar. Bu parametrelerin UDCA tedavisi ile değişimini incelemek UDCA'nın inflamatuar sürece olan etkisini değerlendirmek açısından önemlidir.

Çalışmamızda UDCA tedavisinin ICP tanısı konulan hastalarda potansiyel faydalarını incelemek için 140 kolestaz tanılı olgu retrospektif olarak incelenmiştir.

Bu amaçla 140 gebenin tedavi başlamadan önceki hemogram ve biyokimyasal parametreleri ve tedavi süreci sonundaki hemogram ve biyokimyasal parametreleri taranıp kaydedilmiltir. İncelenen bu parametrelerde UDCA tedavisi sonrasında

Plt, NLR, PLR, ALT, AST, LDH, ASA'da anlamlı düşüş izlenirken; lenfosit, MPV de anlamlı artış izlenmiştir. UDCA tedavisinin ardından hemoglobin, hematokrit, WBC ve nötrofil düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır. UDCA tedavisinin kolestazlı gebelerde hem inflamatuar hem de karaciğer enzim düzeyleri üzerine etkisinin belirgin olduğu saptanmıştır. Hb, Htc, WBC ve nötrofil düzeylerinde değişiklik olmaması inflamasyonun azalmasının eritropoetik sistem üzerinde doğrudan etkili olmadığına işaret edebilir, gebelikte fizyolojik olarak artan WBC ve nötrofil sayısının; tedaviye bağlı değişimleri maskelemesine neden olmuş olabilir.

Aralık 2022'de Mengjun Luo ve ark tarafından 667 gebede yapılan araştırmada ICP ve sağlıklı gebelerin kan sonuçları kıyaslanmış ve ICP grubunda ALT, AST, WBC, nötrofil, NLR ve PLR sağlıklı gebelere göre anlamlı yüksek çıkmıştır(47). Bu bulgu ICP'nin sistemik inflamasyonla ilişkili bir tablo olduğunu desteklemektedir. Bizim çalışmamızda sağlıklı gebeler ile bir kıyaslama yapılmamış olmakla birlikte tedavi sonrası bu parametrelerde görülen iyileşme, inflamasyonun gerilediğini göstermektedir.

Eylül 2017 de Çiğdem Yayla ve ark tarafından 229 gebe retrospektif olarak incelenmiş; 84 ICP tanılı gebe ve 145 sağlıklı gebenin hemogram parametreleri karşılaştırılmış. ICP li hastalarda WBC, MPV, PLR 'nin belirgin olarak yüksek olduğu ancak NLR'nin anlamlı yüksek olmadığı izlenmiş, kolestaz şiddeti ile bu parametreler arasında korelasyon izlenmemiştir(48). Bizim çalışmamızda WBC, PLR 'nin tedavi sonrası düşmesi ICP'nin inflamasyon ile ilşkili olduğunu desteklemektedir. NLR değeri bizim çalışmamızda tedavi sonrasında anlamlı düşük bulunmuştur. Yayla ve ark.'nın yaptıkları çalışmada NLR'nin anlamlı yüksek olmaması, örneklem büyüklüğü ya da popülasyon ile ilgili bir fark olabileceğini düşünmekteyiz. Yayla ve ark. kolestaz şiddeti ile inflamasyon parametreleri arasında bir korelasyon izlememiştir. Çalışmamızda tedavi sonrası inflamasyonun gerilemesi, inflamatuar parametrelerin düzelmesi bu ilişkinin dolaylı mekanizmalarla olabileceğini düşündürmektedir.

Kasım 2024'de Nihal Çallıoğlu ve ark tarafından 173 ICP tanılı 266 sağlıklı gebeyi içeren çalışmada ICP'li grupta lökosit ve nötrofil sayılarının belirgin düşük, PLR'nin belirgin yüksek olduğu belirtilmiştir (49). Çallıoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında lökosit ve nötrofil düşüklüğü izlenmesi inflamatuar süreçlerin hücresel işlevleri etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada dikkat çeken yüksek PLR değeri bizim çalışmamızda da inflamasyonun önemli bir göstergesi olarak ön plana çıkmış ve tedavi sonrası PLR'deki anlamlı düzelme ile PLR'nin inflamasyon belirteci olarak güvenilirliğini desteklemiştir.

Kasım 2022'de Levent Özgen ve ark. Tarafından yapılan 80 ICP tanılı gebe ile 120 sağlıklı gebenin karşılaştırıldığı çalışmada NLR sağlıklı gruba göre ICP'li grupta belirgin yüksek oldupu saptanmıştır (50) Yine bu çalışma da NLR'nin gebelik kolestazında inflamasyonun önemli belirteci olduğunu göstermektedir.

2016 yılında Xiang Koıng ve arkadaşları tarafından yapılan 662 hastayı kapsayan çalışmada UDCA tedavisinin serum belirteçlerine etkisi değerlendirilmiş ve karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST) ve safra asidi düzeylerinde belirgin iyileşme kaydedilmiştir(51). Çalışmamızdaki UDCA tedavisi sonrası ALT, AST, LDH ve safra asidi düzeylerindeki anlamlı düzelme bu çalışma ile uyumludur. Tedavi sonrası bu parametrelerdeki iyileşme UDCA'nın karaciğer fonksiyonlarını ve inflamasyonu iyileştirici etkisini işaret etmektedir. LDH düzeylerindeki düşüş, hücresel hasarın azaldığını ve karaciğer fonksiyonlarının düzeldiğini göstermektedir.

Çalışmamızda incelenen 140 olguda tedavi sonrası safra asidi düzeylerinde, karaciğer aminotransferazlarında ve LDH da belirgin iyileşme izlenmiştir. UDCA'nın gebelik kolestazlı olgularda hepatoprotektif etkisi olduğu daha önce yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Nisan 2021'de Akasha Roy ve ark. tarafından 643 ICP tanılı hastada yapılan çalışma ile UDCA'nın vakaların %79'unda safra asidi seviyelerini ve karaciğer enzimlerini düşürdüğü kaydedilmiştir(52). UDCA'nın hem safra asidi konsantrasyonlarını azaltması hem de proinflamatuar sitokinlerin salınımını azaltıcı etkisi vücutta inflamasyonun azaldığını göstermektedir. Tedavi sonrası hemogramda izlenen NLR, PLR, Plt'in düşmesi ve lenfosit ve MPV'nin artışı inflamasyonun azaldığının ve trombosit fonksiyonlarının düzeldiğinin göstergesidir.

Çalışmaya dahil olan 140 gebenin yaş ortalaması 28.49±5.632 (yıl) olarak hesaplanmış, bunlardan 20'sinin 35 yaş üstü olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen bu bulgu Ocak 2023'te Yiming Chen ve ark. tarafından yapılan 668 kolestazlı gebenin dahil olduğu maternal yaş ortalaması 29 (yıl) olan çalışmayla korelasyon göstermektedir(53). 2021 yılında yapılan bir meta analizde 35 yaş ve üzerindeki kadınlarda ICP prevalansının arttığı belirtilmiştir(54). Yaş faktörüne bağlı ICP prevalansı risk faktörleri ile uyumlu olmasa da genç hasta grubunda da ICP'nin dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Çalışma grubundaki hastalardan 69'u (%49.2) multipar idi ancak hastaların daha önceki gebeliklerine ait kayıtlar sistemde mevcut olmadığı için önceki gebelikte ICP öyküsü mevcut olanlar belirlenemedi. Çalışma grubumuzda multiparite oranının yüksek olması yine Ocak 2023 de 668 kolestazlı gebe ile yapılan çalışma ile korelasyon göstermektedir. Gebelik sayısındaki artış ile hormonal değişiklikler ve genetik yatkınlıklar birikir, östrojen ve progesteron etkisi daha belirgin hale gelerek safra asidi metabolizmasında bozulmalara yol açar. Ayrıca, önceki gebeliklerde yaşanan ICP vakalarının tekrar etme olasılığı da multiparitenin etkisini pekiştiren bir faktördür. Bu bulgular, multiparitenin ICP yönetiminde dikkate alınması gereken bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Çalışma grubundaki gebelerin abortus ortalaması 0.4±0.7, yaşayan çocuk sayısı ortalama 0.8±1.1 olarak hesaplandı. Bu bulgular ICP risk faktörleri ile doğrudan bağlantılı değildir, ancak çalışma grubunun obstetrik geçmişi ile ilgili fikir vermektedir. Çalışma grubunun ICP tanısını aldığı gestasyon haftası ortalama 31.43±3.6 (Gestasyon Haftası) olarak, tedavi süresi ortalama 4.26±2.91 (Hafta) olarak hesaplanmıştır. 2024 yılı SOGC (Kanada Obstetri ve Jinekoloji Derneği) kılavuzunda da belirtildiği gibi ICP tanısı genellikle ikinci trimester sonu ve üçüncü trimesterde konulmakta ve tedavisi doğuma kadar devam etmektedir (55). Çalışma grubumuzun tanı aldığı gestasyon haftası ve tedavi süresi literatür ile uyumludur.

6. SONUÇ

Çalışmamızdaki amaç hem maternal hem de fetal olumsuz etkileri olan ICP'nin tedavisinde ilk tercih olarak kullanılan Ursodeoksikolik Asitin (UDCA) potansiyel faydalarını incelemekti. Özellikle UDCA'nın inflamasyonu azaltma ve prognozu iyileştirme başarısını gözlemlemek amacıyla hemogramdaki inflamatuar parametreler üzerindeki etkisini araştırdık.

Çalışmamızda UDCA tedavisi alan hastaların kontrol hemogram ve biyokimya parametrelerinde Plt, NLR, PLR, ALT, AST, LDH, ASA'da anlamlı düşüş gözlemledik. Ayrıca lenfosit, MPV de anlamlı artış vardı. Tüm bunlar UDCA tedavisi sonrasında olguların sistemik inflamasyonunda bir azalma olduğunu gösterdi. Bununla beraber Hb Htc, WBC ve nötrofil üzerinde belirgin bir değişiklik gözlenmedi.

Çalışmamız UDCA ile tedavi edilen nispeten büyük bir ICP grubunda inflamatuar parametrelerde önemli değişiklikler göstererek litaratürdeki çalışmaları desteklemektedir.

Bununla birlikte çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. İncelenen parametrelerin rutin, uygun maliyetli olması ve ek tetkik gerektirmemesi klinik kullanım için pratik ve uygun olduğunu göstermektedir.

UDCA'nın antiinflamatuar etkilerinin ve fetal-maternal potansiyel faydalarının anlaşılması için daha kapsamlı, çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır

7. KAYNAKLAR

1. Piechota J, Jelski W. Clinical Medicine Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. Available from: www.mdpi.com/journal/jcm

2. Hagenbeck C, Pecks U, Lammert F, Hütten MAC, Borgmeier F, Fehm T, et al. [Intrahepatic cholestasis of pregnancy]. Gynakologe. 2021;54(5):341–56.

3. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. J Clin Med. 2020 May 6;9(5).

4. Walker KF, Chappell LC, Hague WM, Middleton P, Thornton JG. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jul 27;7(7):CD000493.

5. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. J Clin Med. 2020 May 6;9(5).

6. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 2014 Jul;124(1):120–33.

7. Rezai S, Lora I, Henderson CE. Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in singleton and twin pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 2015 Dec;213(6):877.

8. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, Boute O, Hadchouel M. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. The Lancet. 1999 Jan;353(9148):210–1.

9. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang CC, Zeymo A, Fernandez M, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2015 Oct;213(4):570.e1-570.e8.

10. Keitel V, Vogt C, Häussinger D, Kubitz R. Combined Mutations of Canalicular Transporter Proteins Cause Severe Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Gastroenterology. 2006 Aug;131(2):624–9.

11. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B, Andresen M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. J Hepatol. 1989 Jul;9(1):84–90.

12. Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC, C. SK, Williamson C. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: An Intriguing Pregnancy-Specific Disorder. J Soc Gynecol Investig. 2002 Jan 6;9(1):10–4.

13. Meng LJ, Reyes H, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Sjövall J. Effects of ursodeoxycholic acid on conjugated bile acids and progesterone metabolites in serum and urine of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Hepatol. 1997 Dec;27(6):1029–40.

14. Barth A, Klinger G, Rost M. Influence of ethinyloestradiol propanolsulphonate on serum bile acids in healthy volunteers. Experimental and Toxicologic Pathology. 2003 Jan;54(5–6):381–6.

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

16. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Clin Liver Dis. 2016 Feb;20(1):177–89.

17. Gabzdyl EM, Schlaeger JM. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Journal of Perinatal & Neonatal Nursing. 2015 Jan;29(1):41–50.

18. Stefaniak AA, Pereira MP, Zeidler C, Ständer S. Pruritus in Pregnancy. Am J Clin Dermatol. 2022 Mar 21;23(2):231–46.

19. Manzotti C, Casazza G, Stimac T, Nikolova D, Gluud C. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019 Jul 5;

20. Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. World J Gastroenterol. 2009;15(8):897.

21. Maldonado M, Alhousseini A, Awadalla M, Idler J, Welch R, Puder K, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Leading to Severe Vitamin K Deficiency and Coagulopathy. Case Rep Obstet Gynecol. 2017;2017:1–3.

22. Kremer AE, Bolier R, Dixon PH, Geenes V, Chambers J, Tolenaars D, et al. Autotaxin activity has a high accuracy to diagnose intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Hepatol. 2015 Apr;62(4):897–904.

23. Kremer AE, Martens JJWW, Kulik W, Ruëff F, Kuiper EMM, van Buuren HR, et al. Lysophosphatidic Acid Is a Potential Mediator of Cholestatic Pruritus. Gastroenterology. 2010 Sep;139(3):1008-1018.e1.

24. Dann AT, Kenyon AP, Seed PT, Poston L, Shennan AH, Tribe RM. Glutathione S –Transferase and Liver Function in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Pruritus Gravidarum. Hepatology. 2004 Dec;40(6):1406–14.

25. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. J Clin Med. 2020 May 6;9(5).

26. Kowdley K V. Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease. Am J Med. 2000 Apr 15;108(6):481–6.

27. SCUTELNICU AM, CIMPOCA-RAPTIS BA, CIOBANU AM, GICĂ N, BOTEZATU R, GICĂ C, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Romanian Journal of Medical Practice. 2021 Aug 15;16(S3):50–5.

28. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernández I, Sandoval L, Almuna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized double-blind study controlled with placebo. J Hepatol. 1997 Dec;27(6):1022–8.

29. Gurung V, Stokes M, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013 Jun 24;

30. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World J Gastroenterol. 2015 Jun 21;21(23):7134–41.

31. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. The Lancet. 2019 Mar;393(10174):899–909.

32. Di Mascio D, Quist-Nelson J, Riegel M, George B, Saccone G, Brun R, et al. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2021 Nov 2;34(21):3614–22.

33. Pathak B, Sheibani L, Lee RH. Cholestasis of Pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am. 2010 Jun;37(2):269–82.

34. Gorelik J, Shevchuk A, de Swiet M, Lab M, Korchev Y, Williamson C. Comparison of the arrhythmogenic effects of tauro- and glycoconjugates of cholic acid in an *in vitro* study of rat cardiomyocytes. BJOG. 2004 Aug 16;111(8):867–70.

35. ACOG Committee Opinion No. 764: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. Obstetrics & Gynecology. 2019 Feb;133(2):e151–5.

36. Lee RH, Mara Greenberg, Metz TD, Pettker CM. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2021 Feb;224(2):B2–9.

37. Geenes V, Lövgren-Sandblom A, Benthin L, Lawrance D, Chambers J, Gurung V, et al. The reversed feto-maternal bile acid gradient in intrahepatic cholestasis of pregnancy is corrected by ursodeoxycholic acid. PLoS One. 2014;9(1):e83828.

38. Tayyar AT, Kozalı S, Yetkin Yildirim G, Karakus R, Yuksel IT, Erel O, et al. Role of ischemia-modified albumin in the evaluation of oxidative stress in intrahepatic cholestasis of pregnancy. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2019 Nov 17;32(22):3836–40.

39. Zecca E, De Luca D, Baroni S, Vento G, Tiberi E, Romagnoli C. Bile Acid-Induced Lung Injury in Newborn Infants: A Bronchoalveolar Lavage Fluid Study. Pediatrics. 2008 Jan 1;121(1):e146–9.

40. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. Am J Obstet Gynecol. 2003 Aug;189(2):577–82.

41. Williamson C, Miragoli M, Sheikh Abdul Kadir S, Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Geenes V, et al. Bile Acid Signaling in Fetal Tissues: Implications for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Digestive Diseases. 2011;29(1):58–61.

42. Biberoglu E, Kirbas A, Daglar K, Kara O, Karabulut E, Yakut HI, et al. Role of inflammation in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2016 Mar 19;42(3):252–7.

43. Shi L, Qin X, Wang H, Xia Y, Li Y, Chen X, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio and decreased platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor prognosis in multiple myeloma. Oncotarget. 2017 Mar 21;8(12):18792–801.

44. Allen K, Jaeschke H, Copple BL. Bile Acids Induce Inflammatory Genes in Hepatocytes. Am J Pathol. 2011 Jan;178(1):175–86.

45. Iqbal M, Muhammad Z, Akhter N, Shams Alam S. Effects of Ursodeoxycholic Acid Treatment for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy on Maternal and Fetal Outcomes. Cureus. 2024 Oct 3;

46. Huang S, Liu Y, Guo N, Liu X, Li G, Du Q. Serum profiles of inflammatory cytokines associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2022 Dec 12;35(25):10072–81.

47. Luo M, Wang L, Yao H, Wen Y, Cao D, Shen W, et al. Diagnostic and prognostic value of blood inflammation and biochemical indicators for intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chinese pregnant women. Sci Rep. 2022 Dec 2;12(1):20833.

48. Yayla Abide Ç, Vural F, Kılıççı Ç, Bostancı Ergen E, Yenidede İ, Eser A, et al. Can we predict severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy using inflammatory markers? Turk J Obstet Gynecol. 2017 Sep;14(3):160–5.

49. Çallıoğlu N, Tuna G, Tandoğan Ö, Ersan F, Atalay S, Bilirer KK. Systemic immune-inflammatory index and platelet-to-lymphocyte ratio in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Saudi Med J. 2024 Nov;45(11):1217–22.

50. Fibrinogen Levels and Total Serum Bile Acids in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. 2022 Nov 1;32(11):1404–9.

51. Kong X, Kong Y, Zhang F, Wang T, Yan J. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Medicine. 2016 Oct;95(40):e4949.

52. Roy A, Premkumar M, Mishra S, Mehtani R, Suri V, Aggarwal N, et al. Role of ursodeoxycholic acid on maternal serum bile acids and perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021 Apr 29;33(4):571–6.

53. Chen Y, Zhang H, Ning W, Chen Y, Wen C. The impact of intrahepatic cholestasis on pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. BMC Gastroenterol. 2023 Jan 18;23(1):16.

54. Zhou Q, Yuan Y, Wang Y, He Z, Liang Y, Qiu S, et al. The severity of intrahepatic cholestasis during pregnancy increases risks of adverse outcomes beyond stillbirth: evidence from 15,826 patients. BMC Pregnancy Childbirth. 2024 Jul 12;24(1):476.

55. Hobson SR, Cohen ER, Gandhi S, Jain V, Niles KM, Roy-Lacroix MÈ, et al. Guideline No. 452: Diagnosis and Management of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2024 Aug;46(8):102618.