



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI TANISI KONULAN GEBELERDE AÇLIK SAFRA ASİDİ DÜZEYİNE GÖRE PERİNATAL SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gizay Serin

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL- 2023

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI TANISI KONULAN GEBELERDE AÇLIK SAFRA ASİDİ DÜZEYİNE GÖRE PERİNATAL SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gizay Serin

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Alev Atış Aydın

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL- 2023

TEŞEKKÜR

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ndeki uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, sonsuz enerjisi ve bilgisi ile hepimizi aydınlatan Prof. Dr. Alev Aydın hocama,

Eğitimimize verdikleri katkılardan dolayı Doç. Dr. Hüseyin Kıyak, Doç. Dr. Orhan Şahin, Op. Dr. Sibel Gülova hocama;

Tezim için en büyük destekçim, her başım sıkıştığında yanına gidebildiğim, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime büyük katkıda bulunan, sayın hocam sevgili abim Doç.Dr.Cengiz Andan'a;

Asistanlık eğitimimin temelinin sağlam olmasını sağlayan, etik değerleri ve eğitici kimliğiyle, engin bilgisi ve tecrübesiyle, biz asistanlara olan sabrıyla, meslek hayatımda özgüven kazanmamı sağlayan her zaman kendime örnek aldığım, bize bir hocadan çok abi gibi değer veren Prof.Dr.Emin Üstünyurt hocama;

Bu günlere sağlam adımlarla gelmemi sağlayan bana her zaman hocadan çok abi ve ablalık yapan sayın hocalarım Doç.Dr.Tayfur Çift'e, Doç.Dr.Burak Akselim' e, Doç.Dr.Deniz Şimşek'e, Doç.Dr.Nergis Kender Ertürk'e, Doç.Dr.Burcu Dinçgez'e, Doç.Dr.Nefise Nazlı Yenigül, Doç.Dr.Serkan Karaşin'e;

Her zaman bir abi ve abla gibi gidip konuşabildiğim, danışabildiğim, fikirlerini alabildiğim, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Op.Dr.Erdal Girgin, Op.Dr.Ömür Keskin ve diğer uzman abi ablalarıma;

Bu yola birlikte başladığımız, ayrılsak dahi her zaman varlıklarını ve her konuda desteklerini hissettiğim eşkıdemlerim Dr.Ahsen Öğrenci, Dr.Sibel Akkoyun, Dr.Zeynep Yıldız, Dr.Berke Yeşiltaş, Dr.Ayten Nesibe Mıdıkhan, Dr.Kübra İnan, Dr.İmge Şahin, Dr.Mustafa Şahin'e;

Asistanlığıma ilk başladığımda bana birçok aydınlatma yaşatan, bilgilerini hiç esirgemeden benimle paylaşan sevgili kıdemlilerime ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde en büyük katkısı olan annem ve babama;

Asistanlığımın tüm zor dönemlerinde beni hep motive edip cesaretlendiren, mesleğimde başarılı olmam için elinden geleni yapan, en büyük destekçim ve akıl hocam sevgili eşim Dr.Fatma Durmuş Serin'e;

Benim için her şeyden kıymetli ve değerli, uzman olmam için en büyük motivasyon kaynağım olan canım oğlum Cesur Sarp Serin'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gizay Serin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……..……...……...……...I
İÇİNDEKİLER……...……...II
SİMGELER VE KISALTMALAR…….…….…..IV
ŞEKİL LİSTESİ…….…….…….…..V
TABLO LİSTESİ……...……..……VI
ÖZET…….....VII
ABSTRACT……..…….... II
1.GİRİŞ VE AMAÇ……...…….1
2.GENEL BİLGİLER…….2
2.1.SAFRA ASİTLERİ VE SENTEZİ……...…...2
2.1.1.SAFRA ASİTLERİNİN BİYOLOJİK ROLÜ……...…….…...5
2.1.2.FETÜSTEKİ SAFRA ASİTLERİ……...……..6
2.1.3.GEBELİKTE SAFRA ASİTLERİ……...……..6
2.2.SERUM AMİNOTRANSFERAZLAR…….....7
2.3.İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ……..8
2.4.ETYOLOJİ……...8
2.4.1.ÖSTROJEN VE PROGESTERON…….…….8
2.4.2.ÇEVRESEL FAKTÖRLER…….9
2.4.3.GENETİK FAKTÖRLER……....9
2.4.4.ALTTA YATAN KARACİĞER HASTALIĞI……..10
2.5.PATOFİZYOLOJİ……...10
2.6.TANI……12
2.6.1.KLİNİK BULGULAR……12
2.6.2.LABORATUVAR BULGULARI……...13
2.6.3.AYIRICI TANI……14
2.7.TEDAVİ VE YÖNETİM…….16
2.7.1.MATERNAL TEDAVİ……..16

2.7.2.YÖNETİM…….....18
3.MATERYAL VE METOD……...…….23
4.VERİLERİN ANALİZİ……...……..25
5.BULGULAR……..……....26
6.TARTIŞMA……...36
7.SONUÇ VE ÖNERİLER……...40
8.KAYNAKLAR……...……...41

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologists

ALT: Alanin aminotransferaz

ALP: Alkalen fosfataz

AST: Aspartat aminotransferaz

BSEP: Safra tuzu dışa aktarma pompası

CA: Kolik asit

CDCA: Kenodeoksikolik asit

ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlığı

DCA: Deoksikolik asit

DDA: Düşük doğum ağırlığı

GİK: Gebeliğin intrahepatik kolestazı

KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri

LCA: Litokolik asit

LPA: Lizofosfaditik asit

MDR3: Çoklu ilaç direnci proteini-3

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

NST: Non-stress test

PTZ: Protrombin zamanı

RCOG: The Royal College of Obstetricians and Gynecologists

TSA: Total safra asidi

UDCA: Ursodeoksikolik asit

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Safra asidi sentezinde klasik yol ve alternatif yol…….…….4

Şekil 2. Gebeliğin intrahepatik kolestazında doğum zamanlaması ……...20

Şekil 3. Hafif ve şiddetli GİK olan hastaların parite bulgularının karşılaştırılması...31

Şekil 4. Hafif ve şiddetli GİK olan hastaların kolestaz tanı haftaları ...…….31

Şekil 5. Hafif ve şiddetli GİK olan göre hastaların AST değerlerinin karşılaştırılması…….....32

Şekil 6. Hafif ve şiddetli GİK olan hastaların ALT değerlerinin karşılaştırılması …32

Şekil 7. Hafif ve şiddetli GİK olan hastalarda amniyotik mayinin mekonyum varlığına açısından karşılaştırılması ……...……33

Şekil 8. Hafif ve şiddetli GİK gruplarında ALT ve AST değerlerine ait Roc eğrisi..34

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Safra asitlerinin temel görevleri……...5

Tablo 2. Gebelikte normal safra asitleri değerleri…….…….5

Tablo 3. Gebelikte normal serum aminotransferaz değerleri…….7

Tablo 4. Gebeliğin intrahepatik kolestazında östrojenin rolü……..…….9

Tablo 5. Cilt kaşıntısı olan gebeler için terminoloji…….13

Tablo 6. Normal gebelik ve GİK' te laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması…...14

Tablo 7. Maternal demografik veriler, laboratuvar bulguları, perinatal sonuçlar ve doğum bulguları……..…….27

Tablo 8. Yenidoğan yoğun bakım yatışı, mekonyum ve fetal kayıp bulgularının incelenmesi…..……...……...……28

Tablo 9. Hafif ve şiddetli GİK için maternal demografik veriler, laboratuvar bulguları, doğum bulguları ve perinatal sonuçların karşılaştırılması……..….30

Tablo 10. Hafif ve şiddetli GİK için ALT ve AST cut-off bulguları……...34

Tablo 11. Mekonyum varlığına göre kolestaz tanı haftası ve doğum haftası bulguları……...35

Tablo 12. Hafif ve şiddetli GİK için preterm doğum karşılaştırılması……...….35

Tablo 13. ASA konsantrasyonu 100 mikromol/litre altı ve üstü olanların preterm doğum açısından karşılaştırılması……..…….35

ÖZET

"Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı Tanısı Konulan Gebelerde Açlık Safra Asidi Düzeyine Göre Perinatal Sonuçların Değerlendirilmesi"

Amaç: Gebeliğin intrahepatik kolestazı tanısı konulan gebelerin açlık safra asidi konsantrasyonlarına göre perinatal sonuçların tespit edilip buna göre gebelik yönetiminin belirlenmesi**.**

Materyal ve Metod: Bu çalışmayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kliniği' ne 1 Ocak 2017 -1 Ocak 2023 tarihleri arasında ikinci ve üçüncü trimesterda kaşıntı şikâyeti ile perinatoloji polikliniğine başvuran açlık safra asidi >10 mikromol/litre üzerinde tespit edilip "Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı" tanısı konulan ve doğumunu kliniğimizde gerçekleştiren 160 hasta oluşturmaktadır**.**

Hastalar açlık safra asidi konsantrasyonu 10-40 mikromol/ litre arası olan 54 hasta ve 40 mikromol/litre üzeri olan 106 hasta olarak iki gruba ayrıldı. İlk grup literatüre uygun olarak hafif şiddette GİK ikinci grup ise şiddetli GİK olarak tanımlandı. İki hasta grubunun bebeklerinin doğum haftaları, doğum şekilleri ve sezaryen endikasyonu, doğum kiloları, 1. ve 5. dk APGAR skorları, yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışı, doğum anında mekonyumlu amniyon mayi varlığı ve fetal kayıp varsa verileri kaydedildi ve karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda hastaların demografik bulgularından parite oranı şiddetli GİK olan hastalarda, hafif GİK olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,048). Şiddetli GİK olan hastaların, hafif GİK hastalara göre kolestaz tanı haftalarının daha erken (sırasıyla 34,3±2,8; 32,9±3,8; p=0,038), AST ve ALT değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla AST: 122,1±111,5; 90,8±68,4 sırasıyla ALT: 140,9±113,3; 84,1±69,0; p=0,038 ve p<0,001). Yine total bilirubinin şiddetli GİK hastalarında hafif GİK olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla 1.2 ± 0.4; 1.9 ± 1.0; <0,001). Hastaların doğum haftası, doğum ağırlığı ve doğum şekli bulguları ile hafif ve şiddetli GİK olan hastalar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı. Şiddetli GİK olan hastalarda mekonyum varlığı oranı hafif GİK olan hastalara göre anlamlı olarak

yüksek bulundu (sırasıyla %26,4 ve %9,3; p=0,011) ancak yenidoğan yoğun bakım yatışı, APGAR skorları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Amniyon mayisinde mekonyum olanların mekonyum olmayan gruba göre kolestaz tanı haftalarının ve doğum haftalarının anlamlı olarak daha geç olduğu bulundu (sırasıyla 34,9±3,4; 33,0±3,5; p=0,002 ve 38,1±0,9; 36,9±1,5; p<0,001). Çalışmada yer alan hastalardan şiddetli GİK olan hastaların ALT değerinin 75 üstü, AST değerinin ise 130 üstü görülme sıklığı oranları, hafif GİK olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (p<0,001).

Sonuç: Gebeliğin intrahepatik kolestazı fetal açıdan öngörülemeyecek fetal komplikasyonlara sebep olmaktadır. Oluşabilecek fetal morbidite ve mortalitenin herhangi bir belirteç ile tahmin edilememesi hastalığın yönetimi oldukça zorlaştırmaktadır. Açlık safra asidi konsantrasyonunun yüksek olması fetüs için bir stres faktörü olup amniyon mayinin mekonyumlu olmasına sebep olmaktadır. Çalışmamızın sonuçlarına göre şiddetli GİK ve doğum haftası geç olan hastaların literatürle uyumlu olarak amniyon mayisinin mekonyumlu olduğu görülmüştür. Bu yüzden doğum zamanlaması planlamasının çok dikkatli yapılmasını önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Safra asitleri, kaşıntı, gebeliğin intrahepatik kolestazı, yenidoğan, yoğun bakım.

ABSTRACT

“Evaluation of Perinatal Outcomes According to Fasting Bile Acid Level in Pregnant Women Diagnosed with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy”

Objective: This study aimed to determine perinatal outcomes based on fasting bile acid concentrations in pregnant women diagnosed with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and to assess pregnancy management according to fasting bile acid levels.

Materials and Methods: This study was carried out at the University of Health Sciences Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital Clinic between January 1, 2017 and January 1, 2023. Patients who applied to the perinatology outpatient clinic with the complaint of itching in the second and third trimesters were detected to have fasting bile acid levels above 10 micromoles/liter and were diagnosed with "Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy". It consists of 160 patients who were diagnosed and gave birth in our clinic.

The patients were divided into two groups based on their fasting bile acid concentrations: Group 1 (54 patients), with levels between 10 and 40 micromol/liter, defining mild ICP according to the literature, and Group 2 (106 patients), with levels above 40 micromol/liter, defining severe ICP. The birth weeks, delivery methods, indications for cesarean section if applicable, birth weights, 1st and 5th minute APGAR scores, neonatal intensive care unit admission, presence of meconium-stained amniotic fluid at birth, and fetal death data of both groups were recorded and compared.

Results: Among the demographic findings of the patients in our study, parity rate was significantly higher in patients with severe ICP compared to patients with mild ICP (p=0.048). Patients with severe ICP were found to have significantly earlier cholestasis diagnosis weeks (34,3±2,8; 32,9±3,8 respectively; p=0,038), and higher AST and ALT values than patients with mild ICP. (AST: 122.1±111.5; 90.8, ALT: 140.9±113.3; 84.1±69.0; p=0.038 and p<0.001 respectively). Again, total bilirubin was found to be significantly higher in patients with severe ICP than in patients with mild ICP (1.2 ± 0.4; 1.9 ± 1.0 respectively; p<0,001). There was no significant

difference between patients with mild and severe GIC in terms of gestational age, birth weight and mode of delivery. The presence of meconium was significantly higher in patients with severe ICP compared to patients with mild ICP (26.4% and 9.3%, respectively; p=0.011) however, no significant difference was found between neonatal intensive care unit hospitalization and APGAR scores.

It was found that the weeks of diagnosis of cholestasis and weeks of labor were significantly later in the patients with meconium in the amniotic fluid compared to the group without meconium (34,9±3,4; 33,0±3,5; p=0,002 ve 38,1±0,9; 36,9±1,5 respectively; p<0,001). Among the patients in the study, patients with severe ICP were found to have significantly higher incidence rates of ALT values above 75 and AST values above 130 compared to patients with mild ICP (p<0,001).

Conclusion: Intrahepatic cholestasis of pregnancy causes unpredictable fetal complications. The inability to predict fetal morbidity and mortality with any specific marker complicates the management of the disease. According to our study results, elevated fasting bile acid concentration is a stress factor for the fetus and leads to meconium-stained amniotic fluid. Therefore, it has been observed that the meconium containing amniotic fluid of patients is higher in severe ICP and delayed delivery timing. Therefore we recommend that the timing of delivery should be planned very carefully.

Keywords: Bile acids, itching, intrahepatic cholestasis of pregnancy, newborn, intensive care.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK) tipik olarak genellikle geç ikinci ve/veya üçüncü trimesterde gelişen, doğumdan sonra şikayetlerin ve laboratuvar bulgularının hızla gerilediği; kaşıntı, anormal serum açlık safra asidi konsantrasyonu (≥10μmol/L) ve karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yükselme ile karakterizedir. Fizik muayenede herhangi bir cilt lezyonu görülmez, ancak kaşıma izleri ve kaşımaya sekonder kaşıntılı nodüller görülebilir. Kaşıntı avuç içlerinde ve ayak tabanlarında daha yaygın olabilir; tipik olarak gece daha da artar. Mide bulantısı, iştahsızlık, yorgunluk, sağ üst kadran ağrısı, koyu renkli idrar ve soluk dışkı gibi kolestaz semptomları mevcut olabilir. Sarılık, tedavi almayan hastaların %14-25' inde kaşıntının başlamasından sonraki 1 ay içinde ortaya çıkar. Ancak sarılık tek bulgu ise sarılığa sebep olan diğer nedenlerin araştırılması gerekir (1). Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK): gebeliğin tekrarlayan sarılığı, kolestatik hepatozis, obstetrik hepatoz ve ikterus gravidarum olarak da adlandırılır. Sonraki gebeliklerde sıklıkla daha yoğun bir seyirle tekrarlayabilen bir durumdur (2).

GİK' in maternal sonuçları genelde iyi huyludur. Ancak maternal safra asitleri plasentayı geçtiğinden fetüs için önemli riskler taşımaktadır. Başlıca komplikasyonlar mekonyumlu amniyotik mayi, spontan veya iatrojenik preterm doğum, düşük APGAR skorları, yenidoğanın solunum sıkıntısı sendromu ve bunların sonucunda yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışı ile fetal ölümdür (7).

Hafif GİK (ASA: 10-40μmol/L) ve şiddetli GİK (ASA≥40μmol/L) olan hastaların perinatal sonuçlarının (preterm doğum, doğum kilosu, APGAR skorları, mekonyumlu amniyon mayi varlığı, yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışı ve fetal ölüm) farklı olup olmadığının saptanıp doğum sonrası bebek iyilik hallerinin değerlendirilmesi ve elde edilen sonuçlara göre GİK'i epidemiyolojik, etiyolojik, klinik ve obstetrik yönetim açısından incelemek amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Metabolizma ve transplasental safra asitlerinin taşınmasında anne ve fetüs arasındaki karmaşık etkileşimler nedeniyle, intrahepatik kolestaz fetal-maternal hastalık olarak sınıflandırılır. Gebelik sırasında rastlanan karaciğer hastalıklarında viral hepatitlerden sonra ikinci sırada gelmektedir ve gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları arasında en sık görülenidir (3). Tarihte ilk vaka Ahlfeld tarafından 1883'te tanımlanmış ancak bu raporda kaşıntıdan bahsedilmemiştir. 1950 yılında Svanborg ise kaşıntıyı ve sonraki gebeliklerde sık tekrarlama ihtimalini tanımlamıştır (4).

Hamilelik sırasında, fetal büyüme için mümkün olan en iyi koşulları sağlamak için kadın vücudunda çok sayıda fizyolojik ve anatomik değişiklik meydana gelir. Tüm sistem ve organlar, hamileliğin sağlıklı seyrini desteklemek için işlevlerini gebeliğe uyarlar. Karaciğer de metabolizmasını büyüyen fetüsün değişen ihtiyaçlarına göre uyarlayan bir organdır. Hamilelik sırasında değişen işlevlerinden biri de safranın taşınması ve buna bağlı olarak kandaki toplam safra asidi (TSA) düzeylerindeki ilerleyici artıştır. Çoğu gebelikte bu artış orta düzeydedir ve TSA seviyeleri referans aralığında kalır. Ancak bazı anneler gebeliğin intrahepatik kolestazının (GİK) bir sonucu olarak TSA düzeylerinde aşırı bir artış yaşayabilir. Artan safra asitlerinin kardiyomiyozitler üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle fetal aritmilere, plasental damarlarda vazokonstrüksiyon yaparak fetal distress, asfiksi, fetal ölüme sebep olduğu düşünülmektedir (5-6).

2.1 SAFRA ASİTLERİ VE SENTEZİ

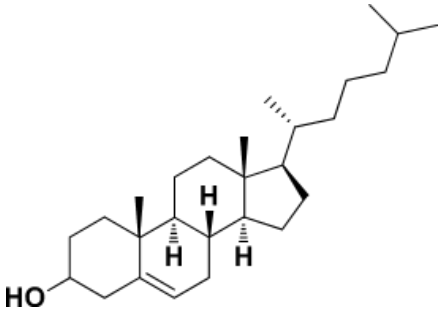
Safra asitleri karaciğerde kolesteroldan salgılanır ve safra kesesinde depolanır. Safra asitlerinin en önemli görevi hidrofobik bileşiklerin atılımını sağlamak ve yağ emilimini kolaylaştırmaktır. Ayrıca sinyal molekülleri ve metabolik düzenleyiciler olarak görev alırlar. Safra asitleri deterjan özellikleri taşıdığından yüksek düzeyde safra asitleri hücreler için toksiktir. Birincil safra asitleri olan kolik asit (CA) ve kenodeoksikolik asit (CDCA) serumda en yoğun bulunan safra asitleridir. Bağırsak

florası tarafından birincil safra asitlerinin dekonjuge edilmesiyle oluşturulan ikincil safra asitleri (deoksikolik asit (DCA) ve litokolik asit (LCA)) ve enterohepatik dolaşım sonrası oluşan üçüncül safra asitleri (ursodeoksikolik asit (UDCA)) hem sağlıklı insanlarda hem de gebeliğin intrahepatik kolestazı tanısı alanlarda az miktarlarda bulunur.

Safra asidi sentezi iki yolla gerçekleşir: klasik yol ve alternatif yol. Klasik yol daha çok yetişkinlerde görülen yoldur ve kolik asit (CA) ve kenodeoksikolik asit (CDCA) sentezlenir. Bu sentez yolu, sitokrom p450 enzimlerinden CYP7A1 (hız sınırlayıcı enzim), CYP8B1 ve CYP27A1'i içerir ve 17 ayrı basamaktan oluşur. Alternatif yolda ise karaciğer dışı sitokrom p450 enzimi olan CYP27A1 tarafından kolesterol 27-hidroksikolesterol'e çevrilir ve bu molekül karaciğer tarafından alınıp birincil safra asidi olan CDCA' ya dönüştürülür. Safra asitleri karaciğerden atılmadan önce glisin ve taurin ile konjuge edilir, safra tuzları oluşturulur. Safra tuzları; safra asitlerine daha hidrofilik ve daha az sitotoksiktir.

Safra tuzları konjugasyon sonucu hidrofilik hale gelmesi nedeniyle hepatositin kanaliküler zarından geçip safra kanaliküllerine girmek için transmembran taşıyıcılara ihtiyaç duyar. Safra tuzlarının çoğu, ABCB11 geninin ürünü olan ve ATP bağımlı safra tuzu dışa aktarma pompası (BSEP) tarafından safra kanallarına salgılanır. BSEP aktivitesinin, safra asitlerinin serumdan temizlenmesinde hız sınırlayıcı adım olduğu düşünülmektedir (8). Safranın ikinci bileşeni fosfaditilkolin ise ABCB4 geninin ürünü olan çoklu ilaç direnci proteini-3 (MDR3) tarafından safra yollarına atılır. Fosfaditilkolin, safra tuzlarının toksik ve deterjan etkisine karşı koruyucu etki yaparak, yeterli safra akışının olmasını sağlar (9).

Üretilen safra postprandial salgılanan kolesistekonin etkisiyle gastrointestinal sisteme salınıncaya kadar safra kesesinde birikir. Safra kesesinin kasılmasını sağlayan kolesistekonin safranın bağırsaklara salınımına sağlar ve salgılanan safra; diyet yağlarını, yağda çözünen vitaminleri, diğer yağları emülsifeye eder. Sonrasında enterositlerdeki spesifik protein taşıma sistemleri yoluyla, safra tuzları yeniden emilir ve portal ven yoluyla karaciğere ulaşıp hepatositler tarafından alınır. Bu sirkülasyona enterohepatik dolaşım denir ve bu yolla safra asitlerinin yaklaşık %95'i karaciğere alınırken %5'i dışkı yoluyla atılır (10-11).



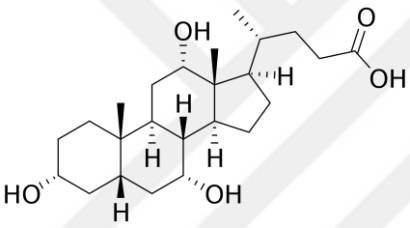
KOLESTEROL

KLASİK YOL

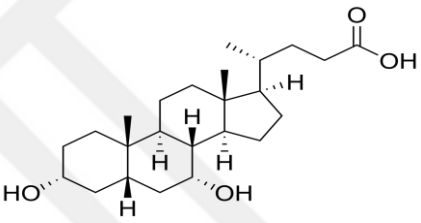
ALTERNATİF YOL

CYP7A1
CYP8B1
CYP27A1

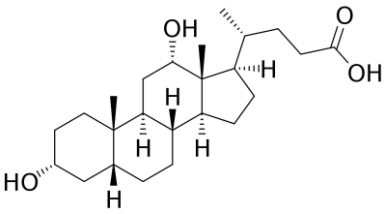
CYP7A1
CYP27A1
CYP7B1



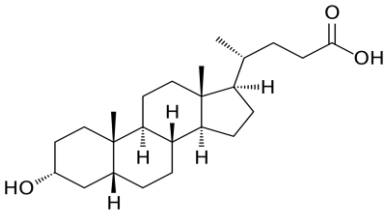
KOLİK ASİT



KENODEOKSİKOLİK ASİT



DEOKSİKOLİK ASİT



LİTOKOLİK ASİT

ŞEKİL1. Safra asidi sentezinde klasik yol ve alternatif yol

2.1.1 Safra Asitlerinin Biyolojik Rolü

Safra asitlerinin temel işlevi; gıdada bulunan lipitlerin, lipofilik vitaminlerin emülsifikasyonunu ve emilimini sağlar. Safra asitleri pankreatik enzimlerin ve kolesistokininlerin salgılanmasını etkiler. Safra asitlerinin safra kanallarına salgılanması sırasında ortaya çıkan osmotik basınç farkı, safranın karaciğerden düzgün akışını sağlar. Deterjan ve sitotoksik etkilerinden dolayı safra epitelinin hücre zarına zarar verip, karaciğer parankim hasarı da yapabilir (12).

1) Sentezleri ve fekal atılımları yoluyla aşırı kolesterolün ortadan kaldırılmasını sağlar.
2) Safra asitleri ve fosfolipitler, kolesterolün safrada çözünmesini sağlayarak safra kesesinde çökmesini engeller.
3)Yağda çözünen vitaminlerin bağırsaktan emilimini sağlar.
4) Pankreatik lipazları artırarak diyetteki trigliseridlerin sindirimini kolaylaştırır.

Tablo1. Safra asitlerinin temel görevleri

Bu görevleri yanında son yıllarda safra asitlerinin biyolojik aktivitesine ilişkin yeni görüşler ortaya atıldı. Safra asitlerinin kendi metabolizmasını düzenlemede, glikoz, lipit, enerji metabolizmasında ve karaciğer rejenerasyonundaki sinyal olaylarını kontrol etmede rol oynadığı gösterilmiştir (13).

	Gebe olmayan yetişkin	Birinci trimester	İkinci trimester	Üçüncü trimester
SAFRA ASİTLERİ (mikromol/litre)	0,3 - 4,8	0,0 - 4,9	0,0 - 9,1	0,0 - 11,3

Tablo 2. Gebelikte normal safra asitleri değerleri

2.1.2 Fetüsteki Safra Asitleri

İntrauterin yaşamda gelişmekte olan fetüsün karaciğerinin anatomik ve fonksiyonel olarak olgunlaşmamış olması nedeniyle zararlı maddelerin; zararsız hale getirilmesinde ve ortadan kaldırılmasında yetişkine göre farklılıklar vardır. Fetüsün metabolik ürünlerinin ortadan kaldırılmasından sorumlu ana organ plasentadır (14). Plasentanın işlevleri yetişkin bir insanın karaciğerindeki süreçlere benzer (15). GİK de meydana gelen feto-plasental ünitedeki safra asitleri artışının plasenta üzerinde zararlı etkileri vardır. GİK tanısı konulan gebelerin plasentalarından alınan örneklerde artmış apopitoz alanları, azalmış intervillöz boşluk ve küçük kan damarları izlenmiştir (16). İntrauterin safra asitlerinin ve bilirubinin hepatik biyosentezi erken haftalarda başlar. Fetal serumda baskın bulunan safra asidi CDCA iken, CA da düşük konsantrasyonlarda bulunur. Gebeliğin 12. haftasında CA/CDCA oranı 0.85, doğum zamanında 1.9, yenidoğan döneminde 2.5 iken ve yetişkinde ise 1.6 olarak bulunmuştur (17). Fetüste safra asitleri, safra asitlerinin safraya etkili bir şekilde atılmasını sağlayan mekanizmalar olgunlaşmadan önce sentezlenmeye başlar. Bu nedenle sentezlenen safra asitleri fetal kan serumuna geçer ve az bir kısmı fetal böbrekler yoluyla amniyotik sıvıya atılırken çoğu plasenta yoluyla annenin vücuduna geçer. Anneye geçen bu safra asitleri annenin vücudundan gastrointestinal sistem yoluyla elimine edilir (18).

2.1.3 Gebelikte Safra Asitleri

Fizyolojik gebelikte safra asitlerinin transplasental akışı fetüsten anneye doğrudur ve bu akış ATP bağımlı protein taşıyıcılar tarafından sağlanır. Bazı çalışmalara göre normal gebelik sırasında klinik altı kolestaz geliştiği öne sürülmektedir (19). Hamilelik sırasında, gebelik haftası ilerledikçe total safra asitlerinde artış gözlenir ve en çok artış birincil safra asitlerinde olur. Ancak CA'nın mı yoksa CDCA'nın mı daha çok arttığına dair net bir kanıt yoktur (20). Birçok çalışma sonucuna göre gebelik hormonlarının safra asitleri metabolizmasını etkilediği gösterilmiştir. Literatürde klinik semptomları ve başka laboratuvar anormallikleri olmayan gebe bir kadının serumundaki safra asitleri konsantrasyonunun artışı ile karakterize gebeliğin asemptomatik hiperkolanemisi de tanımlanmaktadır (21).

2.2 SERUM AMİNOTRANSFERAZLAR

Artmış serum aminotransferaz değerleri karaciğer hücre hasarının en önemli göstergelerindendir. Laboratuvarda en çok ölçülen aminotransferaz; alanin aminotransferaz (ALT, serum glutamik-pirüvik transaminaz [SGPT]) ve aspartat aminotransferaz dır (AST, serum glutamik-oksaloasetik transaminaz [SGOT]). ALT karaciğerde yüksek oranda bulunurken, AST azalan konsantrasyonla karaciğer, kalp kası, iskelet kası, böbrekler, beyin, pankreas, dalak, akciğerler, lökositler ve eritrositlerde bulunur ve karaciğer hastalığı için ALT, AST den daha spesifiktir (22). ALT, yalnızca sitozolde bulunurken, AST; sitozol ve mitokondride bulunur. Serum ALT ve AST deki bir yükselme genellikle aminotransferazlarca zengin dokuların hasar görmesi, yok edilmesi veya dolaşıma sızmaya izin veren hücre zarı hasarı ile ilişkilidir. Serum aminotransferazlarının klirensi, retiküloendotelyal sistem tarafından gerçekleşir ve AST, ALT den daha hızlı temizlenir. Gebede serum aminotransferazlar normaldir ya da hafif artmış veya azalmıştır, ancak normal aralıkta kalır. Bu nedenle gebelik sırasında serum aminotransferaz konsantrasyonlarındaki artış patolojik olabilir ve detaylı araştırmayı gerektirir.

	Gebe olmayan yetişkin	Birinci trimester	İkinci trimester	Üçüncü trimester
AST (IU/L)	12-38	3-23	3-33	4-32
ALT (IU/L)	7-41	3-30	2-33	2-25

Tablo 3. Gebelikte normal serum aminotransferaz değerleri

2.3 İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

GİK gebelik sırasında rastlanan karaciğer hastalıklarında viral hepatitlerden sonra ikinci sırada gelmektedir ve gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları arasında en sık görülenidir (3). GİK insidansı ve prevalansı etnik köken ve coğrafi dağılıma göre değişir, dünya çapında <%1 ile %27.6 arasında görülür (23). Türkiye'de ise prevalans %0.45 olarak tespit edilmiştir (24). Sebebi tam bilinmese de GİK bazı ülkelerde (İsveç, Finlandiya gibi) kış aylarında daha sık görülür (23). Daha önce GİK öyküsü, kronik karaciğer hastalığı, kronik hepatit C, çoğul gebelik ve ileri anne yaşı olanlarda insidans daha yüksek gözlemlenebilir (25).

2.4 ETYOLOJİ

Hastalığın etyoloji net anlaşılamamış olup, muhtemel sebepler; çevresel, kalıtsal, hormonal ve inflamatuar mekanizmalardır.

2.4.1 Östrojen ve Progesteron

Önceki birçok araştırma östradiol metabolitlerinin, özellikle 17-östradiol glukuronidin GİK in etkileriyle bağlantılı olduğunu göstermiştir. Ancak progesteron metabolitleri GİK patofizyolojisinde daha önemli bir rol oynamaktadır. Hastalıkta 3 α ve 3 β hidroksi steroid oranlarının daha yüksek olduğu ve idrardan fazla miktarda mono veya di sülfatlanmış progesteron metabolitlerinin atıldığı gözlemlenmiştir (26). Sülfatlanmış progesteron metabolitleri, bir safra asidi reseptörü olan TGR5'i aktive edebilir ve TGR5'e bağlı bir kaşıntıya sebep olabilir. Gebelik aynı zamanda sülfotransferaz aktivitesini de azaltır (27). Gebelik esnasında eksojen progesteron uygulanmasının GİK riskini artırıp artırmadığı bilinmemektedir. Özellikle spontan preterm doğum riskini azaltmak için verilen progesteron takviyesinin GİK sıklığını artırdığına dair bir kanıt yoktur. GİK etyopatogenezinde seks steroidlerinin rolü, çoğul gebeliklerde veya oral kontraseptif ile tedavi edilen hastalarda artan GİK insidansı ile doğrulanmıştır.

1) GİK; özellikle ikinci trimesterda östrojen serum konsantrasyonları pik seviyeleri ulaştığında ortaya çıkar.
2) GİK; tekil gebeliklere göre dolaşımdaki östrojen miktarının daha yüksek olduğu ikiz gebeliklerde daha sık görülür.
3) GİK; gebeliğin erken döneminde yumurtalık hiperstimülasyonu sonucu yüksek östrojen seviyeleri sebebiyle görülebilir
4) GİK; ikinci ve üçüncü trimesterda östrojen üretiminin ana kaynağı olan plasentanın çıkarılmasını takip eden günlerde düzelir.
5) Kombine oral kontraseptif alan kişilerde de kolestaz oluşabilir.

Tablo4. Gebeliğin intrahepatik kolestazında östrojenin rolü

2.4.2 Çevresel Faktörler

Hastalığın oluşmasında mevsimsel değişimler (özellikle kış aylarında daha yaygın rapor edilmektedir), düşük selenyum alımı, erusik asit, bakteriyel endotoksinlerin artan bağırsak emilimi, pestisitler, enfeksiyonlar ve uyuşturucunun etken olduğu düşünülmektedir. Safra asitleri oksidatif strese neden olmaktadır ve antioksidan olan glutatyon peroksidaz ise selenyum bağımlı bir enzimdir. Özellikle ikinci trimesterda serum selenyum seviyelerinin düştüğü görülmektedir. Selenyum eksikliğine bağlı safra oluşumunda ve atılımında bozukluk olduğunu düşünülmektedir (28). Toprakta düşük selenyum seviyelerine sahip bir bölgede bitki bazlı diyet ve güneş ışığına az maruz kalma nedeniyle D vitaminin seviyelerinin düşük olması hastalık sebepleri arasında gösterilmektedir (29).

2.4.3 Genetik Faktörler

Genetik olarak duyarlı kadınlarda seks steroidlerinin kolestatik özellikleri ile GİK arasında bir ilişki var gibi görünmektedir. Hastalıkta genetik faktörler olduğunun kanıtı ise ailesel kümelenme olması, birinci derece akrabalarda görülmesi, bazı etnik gruplarda daha sık rastlanması ve sonraki gebeliklerde tekrarlama riskinin yüksek olmasıdır (30). GİK tanısı alan %14 hastanın ailesinde de GİK öyküsü olduğu tespit edilmiştir (31). Bazı çalışmalarda GİK hastalarının pedigrileri incelenmiş ve

hastalığın otozomal dominant ve cinsiyet sınırlı bir kalıtım paterni olduğu düşünülmektedir (32).

Fosfolipidlerin biliyer sekresyonunda rol alan çoklu ilaç direnci proteini-3 (MDR3) olarak adlandırılan ve hepatobiliyer kanaliküler protein translokatör proteinlerinin kodlayan ABCB4 genindeki mutasyon hastalığın gelişimine sebep olmaktadır (33). Ayrıca diğer kanaliküler taşıyıcıları ve bunların düzenleyicilerini kodlayan ATP8B1(FIC1), ABCB11(BSEP), ABCC2, NR1H4 genlerinin de hastalık patogenezinde yer almaktadır (34-35). MDR3 mutasyonu tüm vakaların %16 sında görülür ve bu vakalarda 40 mikromol/litrenin üzerinde total safra asidi düzeyleri görülür (36). Bu genlerdeki mutasyona steroid hormonları ve bunların metabolitleri neden olabilir.

2.4.4 Altta Yatan Karaciğer Hastalığı

Birçok çalışmada GİK ile hepatit c virüsü enfeksiyonu ve alkole bağımlı olmayan siroz gibi çeşitli kronik karaciğer hastalıkları arasında ilişki bulunmuştur (37).

2.5 PATOFİZYOLOJİ

Patogenezi net değildir ve plasentadaki patolojik değişiklikler klinik durumu açıklamak için yetersizdir. Plasental yapı ve işlev hasarı perinatal ölüme dahi sebep olabilecek yüksek safra asitlerinden kaynaklanmaktadır. Normal bir gebelikte safra asitleri fetüsten anneye taşınırken GİK ile komplike olmuş bir gebelikte transplasental taşınım ters yönde gerçekleşir. Bu nedenle hem annede hem de fetüste safra asidi düzeyleri artar. Yüksek safra asidi düzeyleri ise oksidatif stres ve apoptozis indüksiyonu ile ilişkilidir. Fetal gelişim geriliği ve fetal hipoksi plasental yapı, işlev ve endokrin değişikliklerden kaynaklanıyor olabilir. Safra asitlerinin gelişmekte olan fetüslerin kalpleri, akciğerleri, beyinleri ve diğer hayati organları ile hemodinamik değişiklikler üzerindeki zararlı etkileri birçok çalışmada araştırılmıştır. Maternal safra asitleri düzeyi arttıkça fetal komplikasyon riski de artar. Safra asitleri plasental yol ile fetüse aktarılır ve miktarı arttıkça da amniyon mayi de biriktirilir (38). Preterm eylem GİK de daha sık görülür; uterus myometriumunda biriken safra

asitleri uterus aktivitesinde bir artışa yol açar. GİK in en endişe verici sonucu ise intrauterin ölümdür. Fetal ölümün sebebi net bilinmemekle birlikte, safra asitlerinin fetüsün kalbi üzerindeki toksik etkileri nedeniyle aritmilere sebep olduğu ve oksijenden zengin maternal kanın fetüse ulaşmasını engelleyen koryonik vazospazm yaptığı düşünülmektedir (39). Fetal ekokardiyografide atrial flutter ve supraventriküler taşikardi gözlenirken; kardiyotokografide ölü doğum öncesinde bradikardi gözlenmiştir (39).

Yüksek safra asitleri düzeyi hepatositlerde proinflamatuar mediatörlerin üretimini indükleyerek, immün hücreleri karaciğere çeker, karaciğerde inflamasyon başlatıp kolestatik karaciğer hasarına yol açar (40). Ayrıca safra asitlerinden kaynaklanan doğrudan sitotoksik karaciğer hasarının yanı sıra, oksidatif stres ve yine safra asitlerinin indüklediği mitokondriyal hasar bir inflamatuar kaskadına yol açar (41). Hepatositleri oksidatif strese karşı koruyan hücre içi Ɣ-glutamil-L-sisteinil seviyesi kolestaz ile ilişkili inflamasyon ve oksidatif stresten önemli ölçüde etkilenir (42). G proteini bağlı safra asitleri reseptörü-1 yoluyla NF-KB yolunun aktivasyonu safra asitleri tarafından indüklenir bu da trofoblastlarda anormal lökosit infiltrasyonu ve plasental inflamasyon ile sonuçlanır (43). Histopatolojik olarak ise, safra kanaliküllerinin; hepatositlerdeki safra tıkaçları nedeniyle genişlediği ve ağırlıklı olarak zon3'te inflamasyonla birlikte sentrilobüler kolestaz görülmektedir (44). GİK tanısı için karaciğer biyopsisi nadiren gerekir.

2.6 TANI

İkinci veya üçüncü trimesterda, döküntüden bağımsız olarak kaşıntısı olan her gebede GİK'ten şüphelenilmelidir. Tanı; kaşıntı, yüksek serum safra asitleri düzeyi, yüksek aminotransferaz değerleri ile bu durumlara sebep olan diğer karaciğer hastalıkları dışlandıktan sonra konulur. Kaşıntı, serum safra asitleri düzeylerinin artışından birkaç hafta önce olabileceğinden başlangıç safra asitleri düzeyi ve serum aminotransferazlar normal ise laboratuvar testlerinin haftalık tekrarlanması önerilmektedir. Ayrıca kaşıntı şikâyeti ile gelen gebelere ampirik olarak ursodeoksikolik asit başlanırsa yüksek safra asitleri düzeyi ve serum aminotransferaz değerleri hiçbir zaman tespit edilmeyebilir. GİK ayırıcı tanısına yönelik istenen ultrasonda herhangi bir anormal bulguya rastlanmaz. GİK tanısı konulan gebelerin MRG sonuçlarını karşılaştıran bir çalışmada safra kanalları dilate, intrahepatik safra kanalları safra kesesi boynu tarafından sıkıştırılmış, safra kesesi fossasında az miktarda sıvı görülmüş ve omentumun dilate safra kesesini sardığı izlenmiştir ve bu sonuçlar bir safra çamuru kaynaklı değildir (45). Tanı için karaciğer biyopsisine çok nadiren başvurulur.

2.6.1 Klinik Bulgular

En çok görülen klinik bulgu kaşıntıdır ve tüm vücut etkilenebilirken genellikle ayak tabanı ve avuç içlerinde gece şiddeti artan tarzdadır. Kaşıntının gece şiddetlenmesine bağlı olarak uykusuzluk, sinirlilik ve depresyon gelişebilir. Kaşıntıya bağlı gelişen şiddetli çizikler dışında ek bir dermatolojik bulgusu yoktur. Sağ alt kadran ağrısı ve buna eşlik eden bulantı, iştahsızlık, uyku problemleri ve yağlı dışkılama görülebilir. Hastalığın yaklaşık %10-15' inde kaşıntının ortaya çıkmasından sonraki 4 hafta içinde hafif sarılık gelişebilir. Bazen GİK hastalarında emilim bozukluğu, özellikle lipid malabsorbsiyonuna bağlı yağlı dışkılama görülür. Bunun sonucu olarak yağda eriyen vitaminlerin (özellikle K vitamini) eksikliği görülebilir ve bu da uzamış protrombin zamanına (PTZ) yol açar. Uzamış PTZ; perinatal ve daha da ciddi olan fetal merkezi sisteminde kanamalara sebep olur (46). Doğumdan sonraki 2-3 hafta içinde semptomların kendiliğinden düzelmesi GİK' in tipik özelliğidir. Bu nedenle hastalık maternal sonuçlarından çok fetüse yönelik

riskler nedeniyle ciddi bir tıbbi sorundur. GİK fetal açıdan erken doğuma, intrauterin asfiksiye, fetal bradikardiye ve mekonyumlu amniyotik mayiye sebep olur.

TEŞHİS	KLİNİK ÖZELLİKLER
Gebelik kaşıntısı	Kaşıntı ve pik safra asidi konsantrasyonları <19 mikromol/litre
Hafif GİK	Kaşıntı ve pik safra asidi konsantrasyonları 19-39 mikromol/litre
Orta GİK	Kaşıntı ve pik safra asidi konsantrasyonları 40-99 mikromol/litre
Şiddetli GİK	Kaşıntı ve pik safra asidi konsantrasyonları ≥100 mikromol/litre

Tablo5. Cilt kaşıntısı olan gebeler için terminoloji

2.6.2 Laboratuvar Bulguları

GİK tanısında kullanılan en duyarlı biyokimyasal belirteç total safra asitleri (TSA) düzeyidir. Sağlıklı gebe kadınlarda TSA seviyeleri, gebe olmayan kadınlara göre hafif yüksektir. Hastalıkta ilk ve tek laboratuvar bulgusu TSA seviyelerindeki artış olabilir, fakat kaşıntı laboratuvar anormalliklerinden önce görülebilir. Bazı çalışmalara göre ise TSA düzeyleri bu hastalık için yeterince duyarlı bir belirteç olmayıp kolik asit (CA) ve kenodeoksikolik asit (CDCA) konsantrasyonları ve CA/CDCA oranı daha duyarlıdır (47).

Hayvan modelli bazı çalışmalarda lizofosfaditilkolini kaşıntılı lizofosfaditik asite (LPA) dönüştüren enzim olan ototaksinin, GİK olan gebelerde kontrol grubuna göre; kaşıntılı olan gebelerde kaşıntısı olmayan gebelere göre daha çok arttığı bulunmuştur (48). Artmış serum ototaksin aktivitesinin GİK'i diğer gebelik ve gebeliğin kaşıntılı hastalıklarından ayırmada oldukça duyarlı ve spesifik olduğu bildirilmiştir (48).

Serum transaminazlar vakaların %60 ında yükselir ve esas artış toplam yağ asitlerindeki artışa sekonder alanin aminotransferazda (ALT) görülür. ALT serum değerleri 2-10 kat artış gösterir ve aspartat aminotransferaz (AST) artışından daha önemlidir. Nadiren de olsa ALT değerleri 1000 IU/L nin üzerine çıkabilir fakat bu değerlerde ön planda viral hepatitler düşünülmelidir.

Hastalıkta serum alkalen fosfataz (ALP) değeri de yaklaşık dört kat artar fakat plasenta ve kemikten de üretimi olduğu için tanısal değeri düşüktür. Toplam ve direkt bilirubin konsantrasyonları vakaların %25 inde artar fakat genelde 6mg/dL yi geçmez ve konjuge hiperbilirubinemi olarak görülür. PTZ genelde normaldir fakat uzamış ise karaciğer disfonksiyonundan çok steatore kaynaklı yağ malabsorbsiyonuna bağlı K vitamini eksikliğine sonucudur. Nadiren, artan toplam kolesterol, LDL kolesterol ve apolipoproteine bağlı dislipidemi görülebilir (49). Hastalıkta tahlil edilen tüm laboratuvar parametreleri doğumdan kısa bir süre sonra normale döner. Yapılan bazı çalışmalarda taurinle konjuge edilmiş safra asitleri ve glisemik indeks arasında ilişki bulunmuştur ve GİK' te bozulmuş glukoz intoleransı görülmüştür (50).

LABORATUVAR TESTLERİ	NORMAL GEBELİK	GİK
Total safra asitleri	Biraz artmış	Artmış
ALT	Normal	Artmış
AST	Normal	Biraz artmış
Kolik asit	Normal	Artmış
Kenodeoksikolik asit	Biraz artmış	Artmış
Plazma glukozu	Normal	Artmış
HDL kolesterol	Normal	Biraz azalmış
LDL kolesterol	Normal	Artmış
ALP	Normal	Artmış

Tablo6. Normal gebelik ve GİK' te laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

2.6.3 Ayırıcı Tanı

Tanıyı dışlamak ve ayırıcı tanıda diğer bozuklukları ekarte etmek için öykü, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirilmesi yapılır.

Gebeliğe özgü kaşıntı nedenleri:

- Pruritus gravidarum; kaşıntı genellikle üçüncü trimesterda olur ve GİK'ten normal karaciğer fonksiyon testleri ve safra asit düzeyleri ile ayrılır.
- Gebeliğin atopik erüpsiyonu; kaşıntı genellikle birinci trimesterda olur ve küçük kabarcık şeklinde kuru kırmızı döküntüler olur.
- Gebeliğin polimorfik erüpsiyonu; kaşıntı genellikle üçüncü trimesterda olur ve alt abdominal strialarda ürtikeryal papüller veya plaklar şeklinde görülür.
- Hamilelik kaşıntısı; kaşıntı genellikle üçüncü trimesterda olur ve karın ile ekstansör yüzeylerde kırmızı-kahverengi papüller görülür.
- Gebeliğin kaşıntılı foliküliti; kaşıntı genellikle üçüncü trimesterda olur ve sivilce şeklinde döküntü görülür.

Gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları:

- Gebeliğin akut yağlı karaciğeri; üçüncü trimesterde bulantı, kusma, baş ağrısı, karın ağrısı, poliüri, polidipsi görülür, kaşıntı görülmez.
- Hiperemezis gravidarum; ilk trimesterda bulantı ve kusma görülür, kaşıntı görülmez.
- HELLP sendromu; hipertansiyon ve proteinüri baskın özelliğidir.

Gebelik öncesi karaciğer hastalıkları:

- Viral hepatit; sarılık, bulantı, kusma ve GİK'e göre daha fazla artmış serum aminotransferaz değerleri ile karakterizedir.
- Primer biliyer siroz veya primer sklerozan kolanjit; kaşıntı ve sarılık görülür.
- Otoimmün hepatit; mide bulantısı ve sarılık görülür, kaşıntı görülmez.
- Safra tıkacı; karın ağrısı, koyu renkli idrar ve soluk dışkı görülür.

2.7 TEDAVİ VE YÖNETİM

GİK tedavisinin asıl amacı; klinik semptomların şiddetinin azaltmak, maternal karaciğer disfonksiyonunun biyokimyasal sonuçlarını normalleştirmek hem fetal hem de neonatal komplikasyon riskini en aza indirmektir.

GİK'in tedavisi, farmakolojik olmayan tedaviyi, uygun farmakoterapinin seçimini ve yöntemini ile doğum zamanının belirlenmesini içermektedir.

2.7.1 Maternal Tedavi

Kaşıntı hasta için çok rahatsız edici olmasına rağmen herhangi bir sekelle ilişkili değildir. Tedavi karakteristik klinik semptomları olmasına rağmen normal safra asidi düzeyleri ve serum transaminazlara sahip hastalara ampirik olarak, safra asidi düzeyleri ve/veya serum transaminazları yüksek olan hastalara başlanır. Tedaviye başlanmadan önce tanı için istenilen laboratuvar testleri dışında ek bir test istenmesine gerek yoktur.

İlaç dışı tedavi; hepatik kan akımının iyileştirilmesi, hafif ve az yağlı diyettir. Farmakolojik olarak ve maternal kaşıntıda ursodeoksikolik asit (UDCA) ilk tercih edilecek ajandır (50).

UDCA; birincil safra asitlerinin bakteriyel metabolizması yoluyla gastrointestinal sistemde doğal olarak oluşan hidrofilik, tersiyer safra asididir. İlaç hastalar tarafından iyi tolere edilir ve herhangi bir fetal toksisite de gösterilmemiştir (51). Hastalarda yan etki olarak en sık mide bulantısı, kusma ve ishal görülür. UDCA' nın etki mekanizması çok yönlüdür:

- Bağırsaklardaki misellerin parçalanmasına katkıda bulunup kolesterol emilimini azaltır.
- Hepatik kolesterol sentez ve sekresyonunu azaltır.
- Koleretik bir etkiye sahiptir.
- Anti-apoptotik etkisi vardır.
- GİK'te transplasental safra asidi taşınmasının bozulmuş kinetiğini düzeltir.

- Göbek kordonu ve amniyotik sıvıdaki birincil safra asitlerinin konsantrasyonunu azaltır.
- Östrojenin önemli bir kolestatik metaboliti olan etinil estradiol 17-glukuronidin serum konsantrasyonunu azaltır.

Optimal başlangıç dozu net belirlenememiştir. Genellikle 300 mg (veya 10-15 mg/kg/gün) günde iki veya üç kez olacak şekilde başlanır. Semptomların iki hafta içinde hafiflemesi ve safra asidi düzeylerinin iki-üç hafta içinde düşmesi beklenir. Hastanın semptomlarında veya safra asidi seviyelerinde herhangi bir iyileşme olmazsa, doz her hafta veya iki haftada bir maksimum 21 mg/kg/gün olacak şekilde artırılabilir (52). UDCA kullanan hastalarda kaşıntıda daha iyi düzelme, karaciğer fonksiyon testlerinde ve safra asidi seviyelerinde azalma ve erken doğum, fetal distres, solunum sıkıntısı sendromu, neonatal yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacında azalma görüldü (53-54). Ancak Chappell ve arkadaşları; UDCA'nın olumsuz perinatal sonuçları ve annedeki kaşıntıyı azaltmada etkili olmadığını bulmuştur (55). UDCA, özellikle maternal semptomların ve biyokimyasal test sonuçlarının iyileştirilmesi için gebeliğin intrahepatik kolestazının yönetimine yönelik altı ulusal kılavuzda önerilmektedir.

UDCA'ya dirençli, GİK'te iyileşme olmayan hastalar için rifampin, kolestiramin ve S-adenozil-L-metiyonin gibi ilaçlar da diğer seçeneklerdir.

- Rifampin: Safra asidi detoksifikasyonunu ve atılımını artırır, UDCA'ya yardımcı olabilir. Ancak potansiyel yan etkiler bulantı, iştah azalması, hemolitik anemi, böbrek yetmezliği ve hepatittir.
- Kolestiramin: Midedeki safra asitlerini bağlayıp enterohepatik dolaşımı yavaşlatarak safra asitlerinin fekal atılımını artıran bir anyon değiştirici reçinedir. Doz olarak günlük oral 2-4 gram ile başlanıp gerekirse kademeli olarak maximum 16 grama kadar artırılabilir (56). Yan etki olarak en sık kabızlık ve karında rahatsızlık hissi görülür.
- S-adenozil-L-metiyonin: Hormon metabolitlerinin metilasyonunu ve safra atılımını arttırır. Genellikle günde iki kez intravenöz olarak verildiği için uyum açısından çok tercih edilmez. UDCA'nın karaciğer fonksiyon testlerini

iyileştirmede S-adenozil-L-metiyoninden daha etkili, ancak kaşıntıyı iyileştirmede eşit derecede etkili olduğunu bulunmuştur (57).

- Diğer ilaçlar: Kaşıntıyı azaltmak için günde 3-4 kez 25 mg hidroksizin, günde 4-6 kez 4 mg klorfeniramin veya kalamin losyonu tercih edilmektedir. Yağ emiliminde azalmaya dair kanıt olmadığı için rutin K vitamini verilmesi önerilmemektedir (58). Ancak steatore gibi semptomu varsa pıhtılaşma faktörleri değerlendirilerek K vitamini verilebilir.

2.7.2 Yönetim

Şu anda herhangi bir doğum öncesi muayenenin olumsuz perinatal sonuçları tahmin edebileceğine veya azaltabileceğine dair bir kanıt yoktur ancak düzenli antepartum takip yapılması gerektiği önerilmektedir. Fetal ölümün plasental vasküler bir süreç yerine ani bir olay olduğunu düşünülmektedir. GİK, fetal büyüme kısıtlaması ile ilişkili değildir; GİK'i olmayan kadınlardan doğan bebeklerle karşılaştırıldığında doğum ağırlığı yüzdeliklerinde hiçbir fark yoktur (59).

Yapılan çalışmalarda antepartum takipte normal bebek hareketleri, normal biyofizik profil skorları ve normal ultrason bulgularına rağmen fetal ölümler görülmüştür (60-61-62). Fakat yeterli kanıt olmamasına rağmen takip açısından genel görüş haftalık biyofizik profil takibi yapılmasıdır (63).

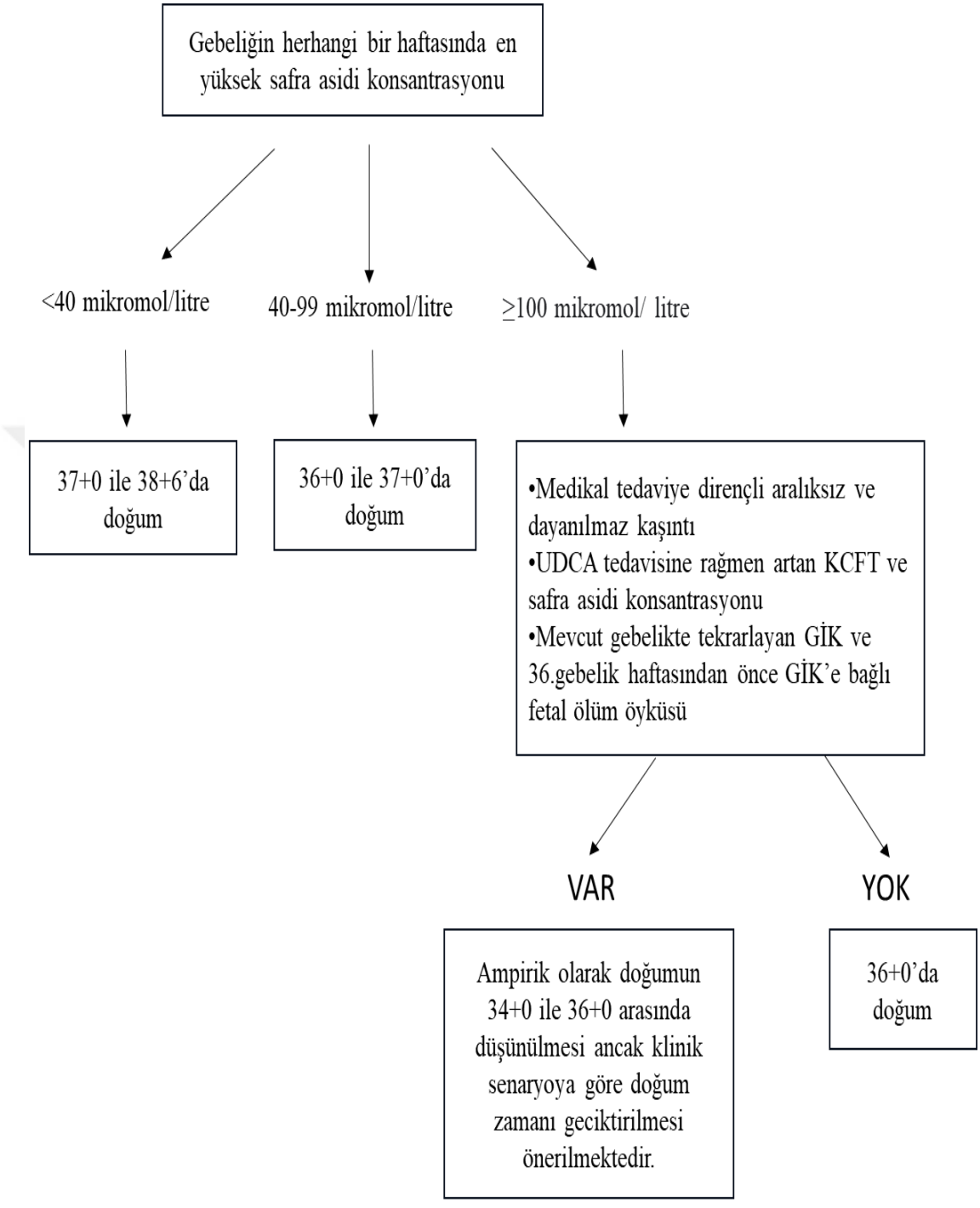
RCOG (The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) a göre safra asit konsantrasyonları 19-39 mikromol/litre arasında ise 38.gebelik haftasına yaklaştığında; safra asit konsantrasyonları 40-100 mikromol/litre arasında ise 35.gebelik haftasına yaklaştığında doğum haftasını belirlemede etken olacağı için safra asit düzeyine haftalık bakılmalıdır. Ancak safra asit konsantrasyonlarının 100 mikromol/litre üzerinde olması doğum zamanını etkilemeyeceğinden rutin safra asit düzeyi bakılmasına gerek yoktur.

Ani fetal ölüm riskini azaltmak için, klinik parametrelerde düzelme olmayan ve aynı anda klinik semptomların şiddetlendiği gebeliğin intrahepatik kolestazı olan kadınlarda elektif erken doğum önerilmektedir. Doğumun zamanlaması, potansiyel prematüre risklerine karşı fetal ölüm riskinin dengelenmesine bağlı olmalıdır. GİK'li

kadınlarda RCOG 37+0 gebelik haftasından sonra doğum indüksiyonunu önerirken, ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) 36+0 ile 37+0 gebelik haftaları arasında doğumu önermektedir. Puljic ve arkadaşlarının yaptığı GİK tanısı konulan 5545 gebe ile yapılan bir çalışmaya göre perinatal mortalite riskinin 36.haftada doğum yapanlarda en düşük olduğu gösterilmiştir (64). Yapılan başka bir çalışmaya göre ise safra asidi düzeyleri 100 mikromol/ litre üzerinde olanlar dışında ölü doğum riski artmamıştır (59).

Açlık safra asidi 40 mikromol/litre altında olan hastalarda gebelik boyunca ölü doğum riski çok düşük olsa dahi 40.gebelik haftasından sonra gebeliği sürdürmenin yararını gösteren bir kanıt yoktur (59). Safra asidi düzeyi 40-99 mikromol/litre arası olan gebelerde ölü doğum riski %0,28 olarak tespit edilmiştir ve bu risk 38-39.gebelik haftasından itibaren artmaktadır (64).

Safra asidi düzeyi 100 mikromol/litre üzerinde olan gebelerde ise ölü doğum riski %3,44 olarak tespit edilmiştir ve bu risk 35-36.gebelik haftasından itibaren artmaktadır. (64). Ancak her iki grup için de eşlik eden hastalıklar mevcut ise bunlar dikkate alınarak doğum haftası planlanmalıdır (64). Verilen doğum haftası kararına göre hasta antenatal kortikosteroid açısından da değerlendirilmelidir.



Şekil2. Gebeliğin intrahepatik kolestazında doğum zamanlaması

Serum safra asidi konsantrasyonundan bağımsız aşağıdakilerden biri varsa, GİK'li kadınlarda 37. gebelik haftasından önce doğumu düşünülmelidir:

- Sarılık ile birlikte anne semptomlarının ilaçlarla düzelmemesi ve artan UDCA dozlarına ihtiyaç duyulması
- GİK'e bağlı 37.haftadan önce intrauterin fetal ölüm öyküsü

100 mikromol/L'den fazla toplam serum safra asidi konsantrasyonu mevcut ve aşağıdakilerden biri varsa doğum 34-36. gebelik haftalarında düşünülmelidir:

- İlaç tedavisi ile geçmeyen dayanılmaz anne kaşıntısı
- GİK'e bağlı 36.haftadan önce intrauterin fetal ölüm öyküsü
- KCFT değerlerinin ciddi anlamda yükselmesi
- Akut karaciğer hastalığı varlığı

GİK tanısı konulan gebeler; sağlıklı gebeliklere göre daha yüksek operatif doğum oranına sahip değildir (65). Bu nedenle doğum şekli obstetrik ve tıbbi endikasyonlara dayandırılmalıdır. Planlı erken doğum endike ise, sezaryenle doğum için başka nedenler olmadıkça doğum indüksiyonu düşünülmelidir. Doğumda; fetal ölüm sıklığının artması ve fetal asfiksi göz önüne alındığında, doğum sırasında sürekli fetal izlem önerilmektedir (66). Gebeliğin intrahepatik kolestazı sezaryen doğum için bir endikasyon değildir. Doğum sonrası, kaşıntı tipik olarak doğumdan sonraki ilk iki-üç gün içinde kaybolur ve serum safra asidi konsantrasyonları normale döner. GİK emzirme için bir kontrendikasyon değildir ve gebelikte GİK öyküsü olan anneler bebeklerini emzirebilir (67). Postpartum izlem 4-6 hafta sonra KCFT'nin normale döndüğünü görmek için yapılması önerilmektedir ve 6-8 hafta sonra karaciğer fonksiyon testlerinde kalıcı anormallik olan kadınların diğer etiyolojiler açısından araştırılması gerekir (67).

UDCA ile tedavi edilen GİK hastalarında postpartum kanama riski artmaz ve bu nedenle pıhtılaşma faktörlerinin rutin değerlendirilip K vitamini reçete edilmesine gerek yoktur (68). Nadir olarak PTZ uzayabilir ve bu hastalara K vitamini verilmesi önerilmektedir (68).

Doğum kontrol yöntemi olarak bu hastalarda hormonal olmayan herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanılabilir. Kombine oral kontraseptiflerinin GİK öyküsü olan hastalara uygulanması nadiren tekrarlayan kolestaz ile sonuçlanır. Böylece karaciğer fonksiyon testleri normale döndükten sonra kombine hormonal kontraseptiflere başlanabilir. Ancak hastalar, kombine hormonal kontraseptifin kesilmesini gerektirecek olası kaşıntı veya kolestaz gelişimi konusunda bilgilendirilmelidir. Üç ya da altı aylık bu tür kontrasepsiyondan sonra rutin olarak KCFT kontrol edilmelidir.

3.MATERYAL VE METOD

Bu retrospektif çalışma 1Ocak 2017 -1 Ocak 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kliniği perinatoloji polikliniğine ikinci ve üçüncü trimesterda kaşıntı şikâyeti ile başvuran açlık safra asidi >10 mikromol/litre üzerinde olup "Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı" tanısı konulan ve doğumunu kliniğimizde gerçekleştiren 160 hastadan oluşmaktadır. Hastalarla ilgili bilgilere hastane elektronik veri ortamından ve hasta ve dosyalarından ulaşıldı. Açlık safra asidi konsantrasyonu 10 mikromol/litre altında olan, hastane elektronik veri ortamında bilgilerine net ulaşılamayan, tanı anında hospitalize edilmiş ancak doğumu kliniğimizde gerçekleşmeyen, preeklampsi ve/veya HELLP nedeniyle KCFT' de yükseklik olan; viral hepatit, otoimmün hepatit, gebeliğin akut yağlı karaciğeri veya karaciğerle ilgili akut bir patoloji tanısı konulan, çoğul gebelik olan, bebekte konjenital bir hastalık tespit edilen, kaşıntıya sebep olabilecek herhangi bir cilt patolojisi saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. GİK tanısı konulan hastalarda ilk tanı anındaki veriler dikkate alındı.

Etik kurul onayı, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' ndan 16.05.2023 tarih ve 3937 sayılı onay yazısı ile alındı ve çalışmamız Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun olarak yapıldı.

Koşullara uyan 160 hasta verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların gebelik haftası son adet tarihine göre veya erken hafta gebelik dönemindeki ultrasonografik ölçümlere göre belirlendi. İncelenen hastalara açlık safra asidi konsantrasyonu sonucu yüksek çıktığında ve GİK tanısı konulduğunda 10-15mg/kg /gün dozunda Ursodeoxykolik asit (UDCA) başlandı. Hastalar açlık safra asit konsantrasyonlarına göre biyofizik profil, non-stress test (NST), gerektiğinde KCFT ve safra asit konsantrasyonları tekrarlanarak takip edildi. Hastaların yaş, gravida, parite, abortus gibi demografik verilerin yanında tanı anındaki açlık safra asidi konsantrasyonu, AST/ALT, total bilirubin düzeyleri ve GİK tanı haftası kaydedildi. Hastalar açlık safra asidi konsantrasyonu 10-40 mikromol/ litre arası 54 hasta ve 40 mikromol/litre üzeri olan 106 hasta olmak üzere iki gruba ayrıldı. İlk grup literatüre uygun olarak hafif GİK ikinci grup ise şiddetli GİK olarak tanımlandı. İki hasta grubunun

bebeklerinin doğum haftaları, doğum şekilleri ve sezaryen ile doğum olduysa endikasyonu, doğum kiloları, 1. ve 5. dk APGAR skorları, yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışı, doğum anında mekonyumlu amniyon mayi varlığı ve fetal kayıp verileri kaydedildi.

APGAR skoru yenidoğan solunumu, kalp atışı hızı, kas tonusu, nazogastrik sondaya gırtlak refleksi ve cilt rengini içerir.

37.gebelik haftasından önce olan doğum preterm doğum, 2500 gram altındaki doğum ağırlığı düşük doğum ağırlığı (DDA), 1500 gram altındaki doğum ağırlığı ise çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA); uzamış, variable ve tekrarlayan geç deselerasyonlar, variabilite kaybı veya kategori 3 NST fetal distres olarak tanımlandı.

4.VERİLERİN ANALİZİ

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann whitney u testi kullanıldı. Çalışmada yer alan hastaların açlık safra asidi değişkenini baz alınarak AST ve ALT değerlerinin ROC eğrisi altında kalan alan incelenerek, cut off değeri belirlendi. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0,05 olarak alındı.

5.BULGULAR

Çalışmaya "Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı" tanılı 160 hasta dahil edildi. Bu hastaların 54 ünü safra asidi konsantrasyonu 10-40 mikromol/litre olanlar (hafif**)** ve 106 sını safra asidi konsantrasyonu 40 mikromol/litre üzerinde olanlar (şiddetli) oluşturmaktadır. Hastaların yaş ortalamaları 29,6±5,8 yıl, medyan (ortancası) 29, idi (Tablo 7). Tüm hastaların sonuçları değerlendirildiğinde; gravida, parite ve abortus ortalamaları sırasıyla 2,28±1,4; 0,96±1,0; 0,32±0,8 olduğu gözlendi (Tablo 7).

Hastaların kolestaz tanı haftası ortalamaları 33,4±3,6 hafta, medyan (ortancası) 34,1 hafta idi. En erken tanı haftası 21 hafta iken, en geç tanı haftası 40+1 hafta olarak belirlendi (Tablo 7).

Tablo 7'de yer alan laboratuvar bulguları incelendiğinde hastaların AST ortalamaları 111,5 IU/ litre±99,9; ALT ortalamaları 121,8IU/litre±103,9; total bilirubin ortalamaları 1,5 mikromol/litre ±4,8 olduğu gözlendi. Hastaların açlık safra asidi ortalamalarının 51,8 mikromol/litre±33,4 olduğu gözlenirken; 54 (%33,8)'ünün açlık safra asidi 10-40 mikromol/litre aralığında, 106 (% 66,2)'sının ise 40 mikromol/litrenin üstünde olduğu tespit edildi (Tablo 7).

Tüm hastaların doğum haftası ortalamaları hastalarda 37,2±1,5 hafta idi. Doğum ağırlığının ise 2939,1±479,5 gram olduğu saptandı. Doğum şekli hastaların 91 (%56,9)'inde sezaryen, 69 (% 43,1)'unda ise normal vajinal doğum olduğu tespit edildi. Sezaryen uygulanan hastalarda tespit edilen endikasyonlarda en sık rastlananlar sırasıyla 43 (% 47,2)'ünde geçirilmiş sezaryen, 18 (% 19,7)'inde akut fetal distres olduğu bulgularına rastlandı (Tablo 7).

Hastaların Apgar 1. dk ortalamalarının 7,40±1,2; Apgar 5. dk ortalamalarının ise 8,90±0,9 olduğu tespit edildi (Tablo 7).

Tablo7. Maternal demografik veriler, laboratuvar bulguları, perinatal sonuçlar ve doğum bulguları

	Ort±Ss	**Med (Min-Maks)**
Yaş	29,6±5,7	29 (19-46)
Gravida	2.28±1,4	2 (1-8)
Parite	0,95±1,0	1 (0-4)
Abort	0,32±0,8	0 (0-7)
Kolestaz tanı haftası	33,4±3,6	34,1 (21-40,1)
AST [U/L]	111,5±99,9	86(10-793)
ALT [U/L]	121,8±103,9	80 (11-709)
Açlık safra asidi [µmol/L]	51,8±33,4	46 (11-187)
Total Bilirubin [µmol/L]	1,5±4,8	0,9 (0,2-4,3)
Doğum haftası	37±1,5	37,1(30,1-41)
Doğum ağırlığı	2939±479,5	2990 (1250-4300)
Apgar 1.Dk	7,41±1,2	7 (2-9)
Apgar 5.Dk	8,91±0,9	9 (5-10)
	Sayı (n)	**Yüzde (%)**
Açlık safra asidi		
40 mikromol/litre ve altı	54	33,8
40 mikromol/litre üstü	106	66,2
Doğum Şekli		
CS	91	56,9
NSD	69	43,1
Sezaryen Endikasyonu (n=91)		
Geçirilmiş sezaryen öyküsü	43	47,2
Akut fetal distress	18	19,7
İlerlemeyen eylem	9	9,9
Başarısız indüksiyon	8	8,9
Kraniopelvik disproporsiyon	6	6,6
Makat prezantasyon	4	4,4
Makrozomi	2	2,2
Kord prolapsusu	1	1,1

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Çalışmaya dahil edilen hastaların 68 (%42,8)'inde YBÜ yatışı ile 33 (%20,8)'ünde mekonyum varlığı saptanırken, hastaların hiçbirinde fetal kayıp bulgularına rastlanmadı (Tablo 8).

Tablo8. Tüm hastaların Yenidoğan yoğun bakım yatışı, mekonyum ve fetal kayıp bulgularının incelenmesi

	Sayı (n)	**Yüzde (%)**
YBÜ yatışı		
Var	68	42,5
Yok	92	57,5
Mekonyum		
Var	33	20,6
Yok	127	79,4
Fetal kayıp		
Var	-	-
Yok	160	100

Gruplara ayrı ayrı baktığımızda, şiddetli GİK olan hastaların parite oranı, hafif GİK olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,041; Tablo 9) (Şekil 3). Tablo 9'da yer alan diğer demografik veriler açısından gruplar arasında ise anlamlı bir bulguya rastlanmadı (p>0,05).

Şiddetli GİK olan hastaların, hafif GİK olan hastalara kolestaz tanı haftaları daha düşük idi (p=0,038; Tablo 9) (Şekil 4).

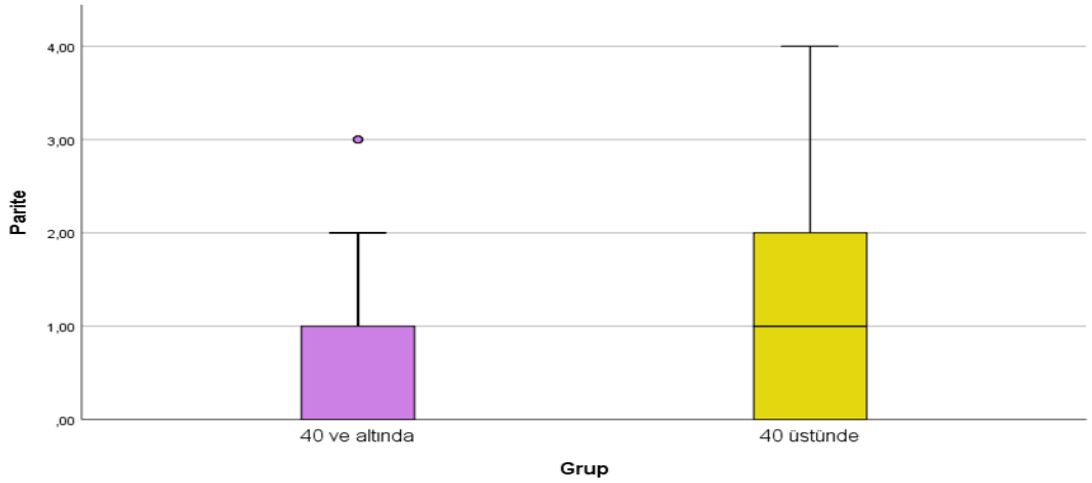
Şiddetli GİK olan hastaların, hafif GİK olan hastalara göre AST ve ALT değerlerinin yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla p=0,041 ve p<0,001) (Tablo 9) (Şekil 5 ve 6). Şiddetli GİK olanlarda total bilirubin düzeyleri hafif GİK olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,001) (Tablo 9). Doğum haftası, doğum ağırlığı ve doğum şekli açısından hafif ve şiddetli GİK grupları arasında anlamlı bir bulguya rastlanmadı (p>0,05) (Tablo 9). Hastaların 1.dk ve 5.dk Apgar bulguları açısından hafif ve şiddetli GİK grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi (p>0,05) (Tablo 9). Hafif ve şiddetli GİK olmalarına göre fetal distres endikasyonu ile sezaryena oranları arasında iki grup açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05)

(Tablo 9). Şiddetli GİK olan hastalarda mekonyum varlığı oranı hafif GİK olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,011) (Tablo 9) (Şekil 7). Tablo 9' da yer alan diğer perinatal sonuçlar ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p>0,05).

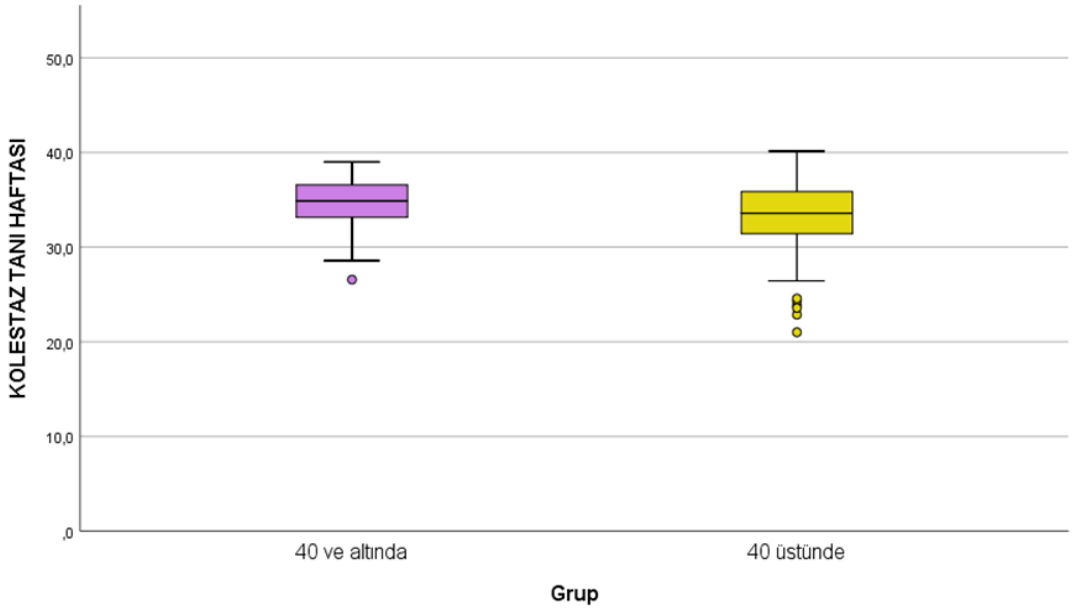
Tablo9. Gruplara göre demografik veriler, laboratuvar bulguları, doğum bulguları ve perinatal sonuçların karşılaştırılması

	Hafif GİK (ASA 40[µmol/L] ve altı) (n=54)	**Şiddetli GİK (ASA 40[µmol/L] üstü) (n=106)**	**p**
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	**Ort±Ss Med (Min-Maks)**	
Yaş	29,3±6,3 28 (19-46)	29,8±5,5 30 (20-45)	0,427
Gravida	2,02±1,2 2 (1-6)	2,41±1,4 2 (1-8)	0,085
Parite	0,72±0,9 0 (0-3)	1,07±1,07 1 (0-4)	**0,041***
Abort	0,30±0,8 0 (0-4)	0,33±0,9 0 (0-7)	0,543
Kolestaz tanı haftası	34,3±2,8 34,6 (26,6-39)	32,9±3,8 33,6 (21-40,1)	**0,038***
AST[U/L]	90,8±68,4 69,5 (14-340)	122,1±111,5 91,5 (10-793)	**0,041***
ALT[U/L]	84,1±69,0 62 (16-319)	140,9±113,3 95 (11-709)	**<0,001***
Total Bilirubin [µmol/L]	1.2 ± 0.4	1.9 ± 1.0	**<0,001***
Doğum haftası	37,5±1,4 37,8 (32,4-41)	37,0±1,5 37,1 (30,1-40,1)	0,063
Doğum ağırlığı	2959,3±505,0 3050 (1340-4300)	2928,8±468,1 2975 (1250-4100)	0,681
APGAR 1.dk	7,40±1,3 7 (4-9)	7,42±1,2 8 (2-9)	0,921
APGAR 5.dk	8,98±0,9 9 (6-10)	8,89±0,9 9 (5-10)	0,498
	n (%)	**n (%)**	**p**
Doğum şekli **CS** **(Fetal distress)** **NSD**	 32 (59,3) 7 (13,0) 22 (40,7)	 59 (55,7) 11 (10,4) 47 (44,3)	 0,664** 0,589
YBÜ yatışı **Var** **Yok**	 20 (37,7) 34 (63,0)	 48 (45,3) 58 (54,7)	 0,318
Mekonyum **Var** **Yok**	 5 (9,3) 49 (90,7)	 28 (26,4) 78 (73,6)	 **0,011****
Fetal kayıp **Var** **Yok**	 - 54 (100)	 - 106 (100)	 1,000

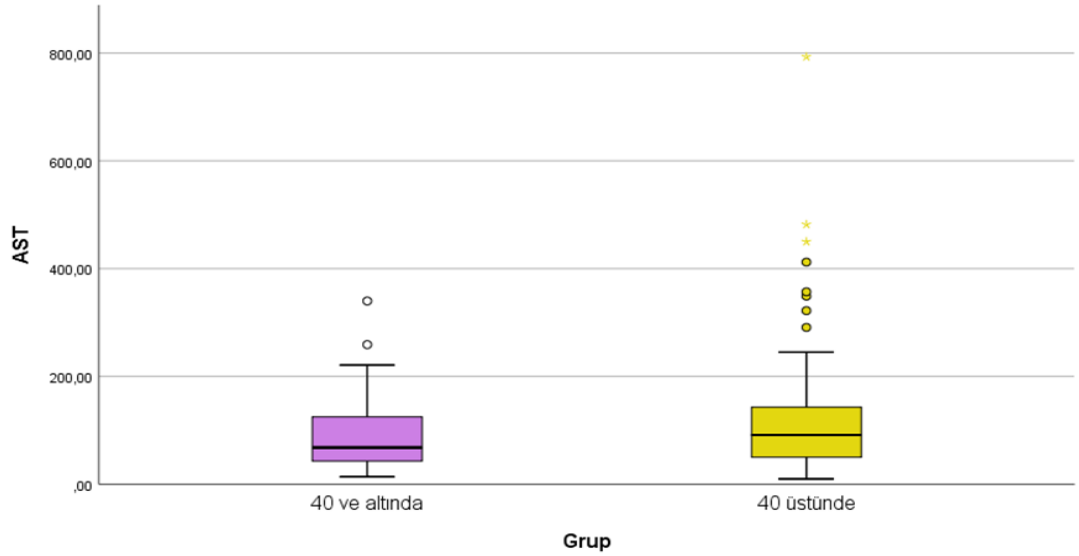
** p<0,05, Mann Whitney U- **: Kİ-kare*



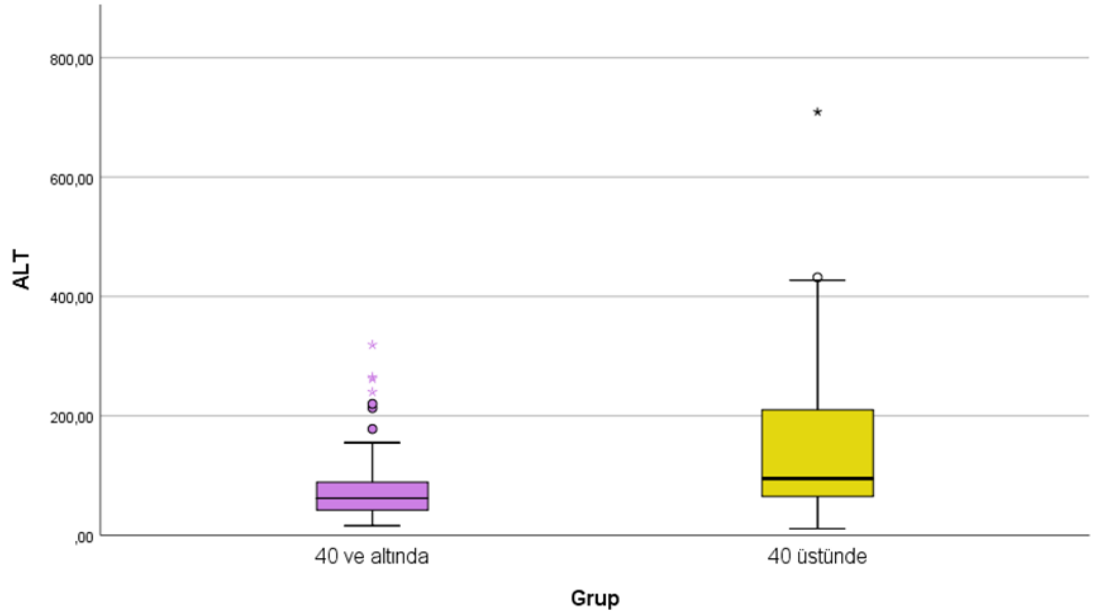
Şekil 3. Hafif ve şiddetli GİK olan hastaların parite bulgularının karşılaştırılması



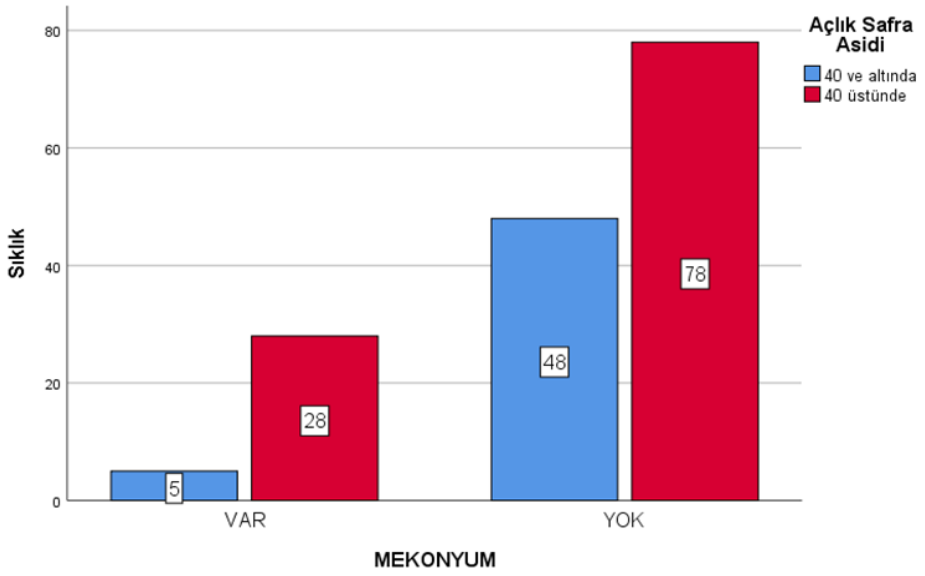
Şekil 4.Hafif ve şiddetli GİK olan hastaların kolestaz tanı haftaları



Şekil 5. Hafif ve şiddetli GİK olan göre hastaların AST değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 6. Hafif ve şiddetli GİK olan hastaların ALT değerlerinin karşılaştırılması



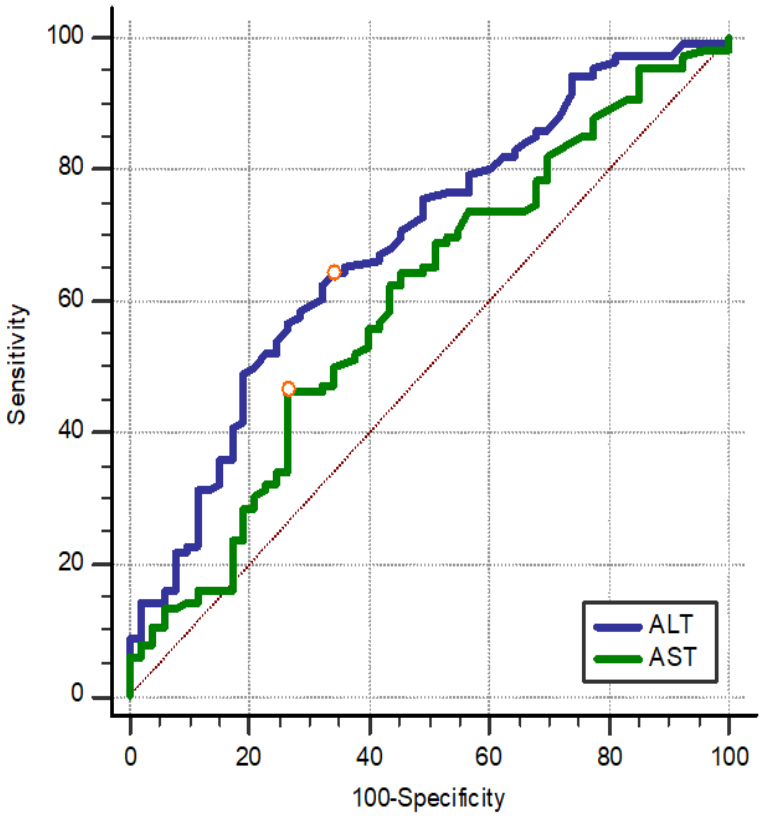
Şekil 7. Hafif ve şiddetli GİK olan hastalarda amniyotik mayinin mekonyum varlığına açısından karşılaştırılması

Çalışmada hafif GİK ve şiddetli GİK ile değerlendirilen ALT ve AST laboratuvar değerlerinin tanısal test performansları Tablo 10'da gösterildi. Buna göre ALT değerinin duyarlılığının % 65,33; AST değerinin duyarlılığının ise % 47,41 olduğu gözlenirken; en iyi tanısal test performansı %65,33 duyarlılık ile ALT değeri olduğu saptandı (Şekil 8; Tablo 10). Çalışmada yer alan hastalardan şiddetli GİK olanların ALT değerinin 75 üstü, AST değerinin ise 130 üstü görülme sıklığı oranları, açlık safra asidi düşük olan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,013$) (Tablo 10).

Tablo10. Hafif ve şiddetli GİK için ALT ve AST cut-off bulguları

	ALT [U/L]	**AST [U/L]**	
AUC 95%-Cl (%) **Cut-off** **Sensitive (%)95%-Cl (%)** **p**	0,687 (0,609-0,758) **>75** 65,33 (54,3-73,2) **<0,001****	0,597 (0,517-0,674) **>130** 47,41 (36,5-56,2) **0,042**	
	Hafif GİK (ASA 40 ve altı) (n=54)	**Şiddetli GİK (ASA 40 üstü) (n=106)**	**p**
	n (%)	**n (%)**	
ALT [U/L] **75 ve altı** **75 üstü**	 36 (66,7) 18 (33,3)	 38 (35,8) 68 (64,2)	**<0,001***
AST [U/L] **130 ve altı** **130 üstü**	 40 (74,1) 14 (25,9)	 57 (53,8) 49 (46,2)	**0,013***

** p<0,05, Ki-kare , **p<0,001, Roc curve test*



Şekil 8. Hafif ve şiddetli GİK gruplarında ALT ve AST değerlerine ait Roc eğrisi

Mekonyum varlığı olan hastaların kolestaz tanı haftası ile doğum haftasının, mekonyum varlığı olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha geç olduğu bulundu (sırasıyla p=0,002; p<0,001) (Tablo 11). Amniyon mayisi mekonyumlu olan grubun daha geç haftalarda doğduğu ve GİK tanılarının daha geç konulduğu tespit edildi.

Tablo 11. Mekonyum varlığına göre kolestaz tanı haftası ve doğum haftası bulguları

	Mekonyum var (n=33)	**Mekonyum yok (n=127)**	**p**
	Ort±Ss Med (Min-Maks)	**Ort±Ss Med (Min-Maks)**	
Kolestaz tanı haftası	34,9±3,4 35,6 (24,3-40,1)	33,0±3,5 33,6 (21-39)	**0,002***
Doğum haftası	38,1±0,9 38 (36-40,1)	36,9±1,5 37 (30,1-41)	**<0,001***

** p<0,05, Mann Whitney U*

Hafif ve şiddetli GİK için preterm doğum açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 12).

Tablo12. Hafif ve şiddetli GİK için preterm doğum karşılaştırılması

	Preterm doğum	**Term doğum**	**p**
	n (%)	**n (%)**	
Hafif GİK **Şiddetli GİK**	15 (31,3) 33 (68,7)	39 (34,8) 73 (65,2)	0,662*

** p<0,05, Mann Whitney U*

Açlık safra asidi 100 mikromol/litre üstünde olanlarda preterm doğum oranı anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p<0,001) (Tablo 13).

Tablo13. ASA konsantrasyonu 100 mikromol/litre altı ve üstü olanların preterm doğum açısından karşılaştırılması

	ASA <100 mikromol/litre (n=148)	**ASA >100 mikromol/litre (n=12)**	**p**
	n (%)	**n (%)**	
Preterm doğum **Term doğum**	38 (25,7) 110 (74,3)	10 (83,3) 2 (16,7)	**<0,001***

** p<0,05, Mann Whitney U*

6.TARTIŞMA

Gebeliğin intrahepatik kolestazı annede ciddi bir olumsuz sonuç oluşturmaz iken maternal safra asitleri plasentadan geçtiği için neonatal morbidite ve mortalite sebebi olabilmektedir. Belirtilen başlıca fetal komplikasyonlar mekonyumlu amniyotik mayi, spontan veya iatrojenik preterm doğum, akciğerlere giren safra asitleriyle ilişkili olduğu düşünülen yenidoğanın solunum sıkıntısı sendromu ve en istenmeyeni ise fetal ölümdür (59). Fetal ölüm mekanizması net olarak belirlenmemiş olsa da safra asidi konsantrasyonları arttıkça fetal ölüm riski artmaktadır. Özellikle safra asidi konsantrasyonu 100 mikromol/litre üzerine çıktığında risk artmakla birlikte fetal ölüm oranı %6.8 olarak bildirilmiştir (69). Birçok çalışmada GİK ile ilgili semptomların mekanizması tanımlanmış olmasına rağmen fetal komplikasyonlar ve fetal ölümün patofizyoloji henüz net bilinmemektedir. Bu nedenle bu olumsuz neonatal sonuçları tahmin edebilecek, doğum zamanlaması belirlemede yardımcı olabilecek belirteç ve yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde fetal komplikasyonları safra asidi konsantrasyonları ile ilişkilendiren ve olumsuz sonuçları öngörmede ve doğum zamanlaması açısından safra asidi konsantrasyon değerlerinden yararlanılabileceğini belirten birçok çalışma vardır. Biz de çalışmamızda GİK ile ilişkisi olabileceği düşünülen preterm doğum, mekonyumlu amniyon mayi, düşük doğum ağırlığı, fetal ölüm, yenidoğan yoğun bakım yatış ihtiyacının safra asidi konsantrasyon değerleri ile bağlantısını araştırdık.

Çalışmamızda 12 hastanın safra asidi konsantrasyonu 100 mikromol/litre üzerinde olmasına rağmen fetal ölüme rastlanılmamıştır. Bunun sebebinin merkezimizde GİK tanılı hastaların UDCD tedavisinin tanı anında başlanması, antenatal takiplerinin daha sık yapılması, spontana bırakılmayıp doğum zamanlamalarının planlı şekilde belirlenmiş olması olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamıza göre safra asidi konsantrasyonlarının 100 mikromol/ litre üzerinde olan hastaların 37 hafta öncesi doğum oranları 100 mikromol/litre altında olanlara göre anlamlı olarak daha fazla ve GİK tanısı konulan hastaların doğumlarının erken haftalarda olması (medyan doğum haftası=37,1) ve sezaryen oranları (%56,9) bu durumu desteklemektedir.

Çalışmamızda hafif GİK olan hastaların şiddetli GİK olanlara göre parite sayısının anlamlı olarak fazla olduğu tespit edilmiştir. Buna göre parite sayısı fazla olan hastalarda GİK daha şiddetli seyretmektedir ancak safra asidi konsantrasyonları ile gravide arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Jhirwal ile arkadaşları ve Çelik ile arkadaşlarının yaptığı çalışmalara göre açlık safra asidi düzeyleri ile gravida arasında çalışmamızla benzer sonuçlar mevcut iken parite açısından farklılık mevcuttur (70-71). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sağlıklı gebeler ve GİK tanısı konulan gebeler arasında GİK tanısı konulan gebelerin parite sayısının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (72).

GİK tanısı genellikle ikinci ve üçüncü trimesterda konulmaktadır. Çalışmamızda en erken tanı 21 haftada konulmuş ve ortalama tanı haftası 33-34 hafta iken açlık safra asidi konsantrasyonu 40 mikromol/ litre üzerinde olan hastalarda Kawakita ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya paralel anlamlı olarak tanı haftası daha erken tespit edilmiştir (73). Benzer şekilde Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre başvuru sırasındaki gebelik haftası, hafif GİK grubunda 35 hafta (29-39 aralığı) ve şiddetli kolestaz grubunda 32 hafta (27-36 aralığı) tespit edilmiş ve iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (71).

Serum aminotransferaz düzeyleri; literatürdeki birçok çalışmayla uyumlu olarak çalışmamızda da GİK şiddeti arttıkça artmaktadır. Literatürde AST ve ALT değerlerine göre perinatal sonuçları araştıran bazı çalışmalar vardır. Ekiz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre 95 IU/L üzerindeki ALT değerleri fetal komplikasyonlarla ilişkili saptanmıştır (74). Şiddetli GİK olan hastaların ALT değerinin 75 IU/litre, AST değerinin 130 IU/litre üstü olma sıklığı hafif GİK olan hastalara göre daha yüksektir. Buna göre ALT'nin GİK tanısı ve şiddetini belirlemede AST' ye göre daha duyarlı olduğunu sonucuna varılmaktadır. Çalışmamızdaki sonuca paralel olarak Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda şiddetli GİK olanlarda total bilirubin düzeyleri hafif GİK olanlara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (71).

Çalışmamızda doğum haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, APGAR skorları açısından iki grup arasında anlamlı bir bulguya rastlanmadı. Jhirwal ve arkadaşlarının yaptığı 152 hastayı içeren çalışmanın sonuçlarına göre çalışmamıza

paralel şekilde doğum şekli ve APGAR skorları açısından hafif ve şiddetli GİK tanısı konulan hastalar arasında fark saptanmamış iken doğum haftası özellikle şiddetli GİK olanlarda daha erken ve doğum kilosu ortalama 2000 gram olup daha düşük bulunmuştur (70).

Çalışmamızda ise safra asit konsantrasyonuna göre oluşturulan her iki grupta da ortalama doğum kilosu 2900 gramdır ve bu preterm doğumda artış olmaması ile korele bir bulgudur. GİK tanısı veya şiddeti sezaryen için bir endikasyon oluşturmamaktadır ve çalışmamız sonuçlarına göre de GİK' in şiddetine göre sezaryen oranlarında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre çalışmamızdan farklı olarak şiddetli GİK olan hastaların doğum haftası erken olması nedeniyle bebek doğum ağırlıklarının da hafif GİK olan gruba göre daha düşük olduğu görülmüştür fakat çalışmamız sonuçlarıyla paralel olarak GİK' in şiddetine göre sezaryen oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır (71).

Çalışmamızda hafif ve şiddetli GİK olan iki grupta APGAR skorları arasında Jhirwal ile arkadaşlarının ve Günaydın ile arkadaşlarının çalışma sonuçlarına paralel olarak anlamlı fark saptanmadı (70-75). Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre ise sadece 5.dakika APGAR skorları karşılaştırılmış hafif GİK grubunda ortalama 9, şiddetli GİK grubunda ortalama 8 olarak bulunmuş ve fark istatiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise her iki grup için de 5.dakika APGAR skorları 9 olarak bulunmuştur.

Daha erken haftada doğum; daha düşük kilolu bebeklerle sonuçlanır ve erken doğum yenidoğan morbidite riskini de artırıp yoğun bakım gerektirebilir. Çalışmamızda hafif ve şiddetli GİK hastaları arasında preterm doğum ve doğum kiloları arasında fark tespit edilmediği için yoğun bakım yatışı açısından da her iki hasta grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak yoğun bakım yatış ihtiyacında sadece bu iki faktör önemli olmayıp, erken tanı haftası sebebiyle yüksek safra asitlerinin fetüsün akciğerine etkisi nedeniyle yenidoğanın geçici solunum sıkıntısı da yoğun bakım yatış sebebi olabilir. Ovadia ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı bir meta analiz sonuçlarına göre GİK tanısı konulan hastaların bebeklerinin yoğun bakım yatış oranları sağlıklı gebelere göre anlamlı oranda artmıştır (59). Çelik ve arkadaşlarının hafif ve şiddetli GİK olarak iki grubun yenidoğan yoğun

bakımlarının karşılaştırıldığı çalışmasında iki grup arasında şiddetli GİK tanısı konulan hastaların bebeklerinin yoğun bakım yatış oranının anlamlı oranda arttığı bulunmuştur (71). Ancak bebeklerin yoğun bakım yatışı multifaktöriyel değerlendirildiği için çalışmamızda sadece safra asit konsantrasyonlarına göre yoğun bakım yatış oranı anlamlı çıkmamış olabilir.

Çalışmamızda literatürdeki birçok çalışma sonuçlarına benzer şekilde şiddetli GİK olan hastalarda mekonyumlu amniyon mayi oranı anlamlı şekilde artmış bulunmuştur. Kawakita ile arkadaşlarının ve Çelik ile arkadaşlarının çalışma sonuçlarında da çalışmamız sonuçlarına paralel olarak şiddetli GİK' te mekonyumlu amniyon mayi olasılığı artmış olarak bulunmuştur. Fetal stres ile ilişkili artan vagal uyarıdan kaynaklı anal sfinkterin gevşemesi ve peristaltizim mekonyum pasajına neden olabilir. Çalışmamızın sonuçlarına göre artmış safra asitleri konsantrasyonunun fetal stres oluşturup mekonyumlu amniyon mayiye sebep olabileceğini düşünüyoruz.

Hafif ve şiddetli GİK hastalarının perinatal sonuçlarını değerlendiren çalışmamızda perinatal açıdan anlamlı bulunan tek bulgu mekonyumlu amniyon mayi varlığı olarak görülmektedir. Mekonyumlu amniyon mayi görülen hastaların doğum haftası medyan ortalaması 38 hafta, mekonyumlu amniyon mayi olmayan hastaların ise doğum haftası medyan ortalaması 37 hafta olarak bulunmuştur. Elde edilen bu sonuçların doğum zamanı planlanması açısından fikir verebileceğini düşünmekteyiz. Özellikle şiddetli GİK hastalarında doğum zamanlamasının 37 haftayı geçmemesi gerektiğini düşünüyoruz ki bu literatürle uyumlu bir bulgudur. Ovadia ve arkadaşlarının geniş çaplı bir meta analiz sonuçlarına göre doğum zamanlanması hafif GİK olan hastalar için 37-39 hafta arası, 40-100 mikromol/ litre olan hastalar için 36-38 hafta arası, 100 mikromol/litre üzerinde olan hastalar için en geç 36.haftada önerilmektedir (59).

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı retrospektif olarak değerlendirilmiş olmasıdır. Hastane veri sisteminden tüm bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakılmak zorunda kalmıştır bu nedenle hasta sayısı sınır kalmıştır. Tüm hastalarımıza tanı anında UDCA başlandığı için UDCA tedavisi almayan hastaların perinatal sonuçlarını çalışmamız tespit edememektedir.

7.SONUÇ VE ÖNERİLER

Gebeliğin intrahepatik kolestazı fetal açıdan öngörülemeyecek fetal komplikasyonlara sebep olmaktadır. Oluşabilecek fetal morbidite ve mortalitenin herhangi bir belirteç ile tahmin edilememesi hastalığın yönetimi oldukça zorlaştırmaktadır. Çalışmamızın sonuçlarına göre açlık safra asidi konsantrasyonunun yüksek olması fetüs için bir stres faktörü olup amniyon mayinin mekonyumlu olmasına sebep olmaktadır**.** Bu nedenle açlık safra asidi konsantrasyonu 40 mikromol/litre üzerinde olan şiddetli grupta ve doğum zamanı geciken hastaların amniyon mayilerinin mekonyumlu olduğu görülmüştür. Bu sebeplerle fetal kayıpları önlemek için şiddetli GİK tanısı konulan gebelerin antenatal izlemlerinin hafif GİK tanısı alan gebelere göre daha sık yapılması gerektiğini önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kondrackiene, J.; Kupcinskas, L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. World J.Gastroenterol. 2008, 14, 5781.

2. Marciniak, B.; Kimber-Trojnar, Z.; Leszczy ´nska-Gorzelak, B.; Patro-Małysza, J.; Trojnar, M.; Oleszczuk, J. Treatment of obstetric ¨cholestasis with polyunsaturated phosphatidylcholine and ursodeoxycholic acid. Ginekol. Pol. 2011, 82, 26–31.

3. Beuers U, Pusl T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-A heterogeneous group of pregnancy-related disorders? Hepatology. 2006;43(4):647-9.

4. Svanborg A. A study of recurrent jaundice in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scan. 1954;33(4):434-44.

5. McIlvride S, Dixon PH, Williamson CJMaom. Bile acids and gestation. 2017; 56:90-100.

6. Li T, Chiang JYJPr. Regulation of bile acid and cholesterol metabolism by PPARs. 2009;2009.

7. Arthuis C, Diguisto C, Lorphelin H,Dochez V, Simon E, Perrotin F, et al. (2020) Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis during pregnancy: An 8-year case-control study. PLoS ONE 15(2) 2020: e0228213.

8. Oude Elferink, R.P., Paulusma, C.C., 2007. Function and pathophysiological importance of ABCB4 (MDR3 P-glycoprotein). Pflug. Arch. 453 (5), 601e610.

9. Boyer, J.L.; Soroka, C.J. Bile formation and secretion: An update. J. Hepatol. 2021, 75, 190–201.

10. Durník, R.; Šindlerová, L.; Babica, P.; Jurˇcek, O. Bile Acids Transporters of Enterohepatic Circulation for Targeted Drug Delivery.Molecules 2022, 27, 2961.

11. Wang, H.H.; Portincasa, P.; Wang, D.Q. Update on the Molecular Mechanisms Underlying the Effect of Cholecystokinin and Cholecystokinin-1 Receptor on the Formation of Cholesterol Gallstones. Curr. Med. Chem. 2019, 26, 3407–3423.

12. Shulpekova, Y.; Zharkova, M.; Tkachenko, P.; Tikhonov, I.; Stepanov, A.; Synitsyna, A.; Izotov, A.; Butkova, T.; Shulpekova, N.;Lapina, N.; et al. The Role of Bile Acids in the Human Body and in the Development of Diseases. Molecules 2022, 27, 3401.

13. Đani´c, M.; Stanimirov, B.; Pavlovi´c, N.; Goloˇcorbin-Kon, S.; Al-Salami, H.; Stankov, K.; Mikov, M. Pharmacological Applications of Bile Acids and Their Derivatives in the Treatment of Metabolic Syndrome. Front. Pharmacol. 2018, 9, 1382.

14. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. Williams Doğum, 24. baskı, McGraw-Hill Education, 2014.

15. Ortega, M.A.; Fraile-Martínez, O.; García-Montero, C.; Sáez, M.A.; Álvarez-Mon, M.A.; Torres-Carranza, D.; Álvarez-Mon, M.;Bujan, J.; García-Honduvilla, N.; Bravo, C.; et al. The Pivotal Role of the Placenta in Normal and Pathological Pregnancies: A Focus on Preeclampsia, Fetal Growth Restriction, and Maternal Chronic Venous Disease. Cells 2022, 11, 568.

16. Du, Q., Pan, Y., Zhang, Y., Zhang, H., Zheng, Y., Lu, L., Wang, J., Duan, T., Chen, J., 2014a. Placental gene-expression profiles of intrahepatic cholestasis of pregnancy reveal involvement of multiple molecular pathways in blood vessel formation and inflammation. BMC Med. Genomics 7, 42.

17. Ronin-Walknowska, E. Cholestaza ci ¸ezarnych-choroba niedoceniona. Przegl ¸ad pi´smiennictwa. ¨Perinatol. Neonatol. Ginekol. 2010,3, 165–174.

18. Ontsouka, E.; Epstein, A.; Kallol, S.; Zaugg, J.; Baumann, M.; Schneider, H.; Albrecht, C. Placental Expression of Bile Acid Transporters in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 10434.

19. Lunzer, M., Barnes, P., Byth, K., O'Halloran, M., 1986. Serum bile acid concentrations during pregnancy and their relationship to obstetric cholestasis. Gastroenterology 91 (4), 825e829.

20. Carter, J., 1991. Serum bile acids in normal pregnancy. Br. J. Obstet. Gynaecol. 98 (6),540e543.

21. He, Y.; Zhang, X.; Shao, Y.; Xu, B.; Cui, Y.; Chen, X.; Chen, H.; Luo, C.; Ding, M. Recognition of asymptomatic hypercholanemia of pregnancy: Different clinical features, fetal outcomes and bile acids metabolism from intrahepatic cholestasis of pregnancy.Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis. 2022, 1868, 166269.

22 .Reutemann B, Gordon FD. Evaluation of the Patient with Markedly Abnormal Liver Enzymes. Clin Liver Dis 2023;27:1.

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

24. Yildirim G, Aslan H, Asar E, Gedikbasi A, Güngördük K, Şafak I, et al. İntraheparik kolestazda gebelik sonuçları. 2007;4(4):250-3.

25. Batsry L, Zloto K, Kalter A, Baum M, Mazaki-Tovi S, Yinon Y. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin versus singleton pregnancies: is plurality associated with adverse outcomes? Arch Gynecol Obstet. 2019 Oct;300(4):881-887.

26. Anushree Sahni1 and Sangita D Jogdand. Effects of Intrahepatic Cholestasis on the Foetus During Pregnancy.Cureus. 2022 Oct; 14(10): e30657.

27. Davies MH, Ngong JM, Yucesoy M, Acharya SK, Mills CO, Weaver JB, Waring RH, Elias E The adverse influence of pregnancy upon sulphation: a clue to the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy? J Hepatol. 1994;21(6):1127.

28. Reyes H, Báez ME, González MC, HernándezI, Palma J, Ribalta J, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. J Hepatol 2000;32(4):542-9.

29. Pařízek A, DuškováM, Vítek L,ŠrámkováM, Hill M, AdamcováK,Šimják P,ČernýA, KordováZ, VráblíkováH, BoudováB, KouckýM, MalíčkováK, Stárka L The role of steroid hormones in the development of intrahepatic cholestasis of pregnancy.Physiol Res. 2015;64(Suppl 2):S203.

30. Pataia V, Dixon PH, Williamson C Pregnancy and bile acid disorders.Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2017;313(1):G1. Epub 2017 Apr 27.

31. Eloranta ML, Heinonen S, Mononen T, Saarikoski SJCg. Risk of obstetric cholestasis in sisters of index patients. 2001;60(1):42-5.

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

33. Davit-Spraul A, Gonzales E, Jacquemin EJC, hepatology ri, gastroenterology.NR1H4 analysis in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis, drug induced cholestasis or intrahepatic cholestasis of pregnancy unrelated to ATP8B1,ABCB11 and ABCB4 mutations. 2012;36(6):56973.

34. Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. Keitel V, Vogt C, Häussinger D, Kubitz R Gastroenterology. 2006;131(2):624.

35. Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy.Sookoian S, Castaño G, Burgueño A, Gianotti TF, Pirola CJ J Hepatol. 2008;48(1):125. Epub 2007 Oct 23.

36. Kawakita, T.; Parikh, L.I.; Ramsey, P.S.; Huang, C.C.; Zeymo, A.; Fernandez, M.; Smith, S.; Iqbal, S.N. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2015, 213, 570.

37. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomäki K Hepatology. 2006;43(4):723.

38. Zhang L, Zhang F, Tang L, Yang W, Zhang X: Intrahepatic cholestasis of pregnancy and fetal injury (Article in Chinese). Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2013, 38:645-52.

39. Vasavan T, Deepak S, Jayawardane IA, et al.: Fetal cardiac dysfunction in intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with elevated serum bile acid concentrations. J Hepatol. 2021, 74:1087-96.

40. Evangelakos, I.; Heeren, J.; Verkade, E.; Kuipers, F. Role of bile acids in inflammatory liver diseases. Semin. Immunopathol. 2021,43, 577–590.

41. Holtmann, T.M.; Inzaugarat, M.E.; Knorr, J.; Geisler, L.; Schulz, M.; Bieghs, V.; Frissen, M.; Feldstein, A.E.; Tacke, F.; Trautwein, C.; et al. Bile Acids Activate NLRP3 Inflammasome, Promoting Murine Liver Inflammation or Fibrosis in a Cell Type-Specific Manner. Cells 2021, 10, 2618.

42. Kawase, A.; Hatanaka, M.; Matsuda, N.; Shimada, H.; Iwaki, M. Slc25a39 and Slc25a40 Expression in Mice with Bile Duct Ligation or Lipopolysaccharide Treatment. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 8573.

43. Mutlu MF, Aslan K, Guler I, Mutlu I, Erdem M, Bozkurt N, Erdem A Two cases of first onset intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome after IVF treatment and review of the literature. J Obstet Gynaecol. 2017;37(5):547. Epub 2017 Mar 20.

44. Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011 Mar;35(3):182-93.

45. Hongxue Liu , Haidong Wang ,Muling Zhang.Deep Learning Algorithm-Based Magnetic Resonance Imaging Feature-Guided Serum Bile Acid Profile and Perinatal Outcomes in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy,Computational and Mathematical Methods in Medicine Volume 2022.

46. Kondrackiene, J.; Kupcinskas, L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. World J. Gastroenterol. 2008, 14, 5781–5788.

47. Kondrackiene, J.; Kupcinskas, L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. World J. Gastroenterol. 2008, 14, 5781–5788.

48. Kremer AE, Martens JJ, Kulik W, Ruëff F, Kuiper EM, van Buuren HR, van Erpecum KJ, Kondrackiene J, Prieto J, Rust C, Geenes VL, Williamson C, Moolenaar WH, Beuers U, Oude Elferink RP. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. Gastroenterology. 2010 Sep;139(3):1008-18, 1018.e1.

49. Poupon, R.; Rosmorduc, P.; Boëlle, P.Y.; Chrétien, Y.; Corpechot, C.; Chazouillères, O.; Housset, C.; Barbu, V.Genotype-phenotype relationships in the low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: A study of 156 consecutive patients. Hepatology 2013, 58, 1105–1110.

50. Kremer AE, Oude Elferink RP, Beuers U, Pathophysiology and current management of pruritus in liver disease.Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011;35(2):89.

51. Zhang, L.; Liu, X.H.; Qi, H.B.; Li, Z.; Fu, X.D.; Chen, L.; Shao, Y. Ursodeoxycholic acid and Sadenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A multi-centered randomized controlled trial. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2015, 19, 3770–3776.

52. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Obstet Gynecol. 2014 Jul;124(1):120-133.

53. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, Nicastri PL, Locatelli A, Floreani A, Hernandez I, Di Martino V. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. Gastroenterology. 2012 Dec;143(6):1492-501.

54. 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: A meta-analysis (a prisma-compliant study). Medicine (Baltimore). 2016 Oct;95(40):e4949.

55. Chappell, L.C.; Bell, J.L.; Smith, A.; Linsell, L.; Juszczak, E.; Dixon, P.H.; Chambers, J.; Hunter, R.; Dorling, J.; Williamson, C.; et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): A randomised controlled trial. Lancet 2019, 394, 849–860.

56. Mela M, Mancuso A, Burroughs AK Review article: pruritus in cholestatic and other liver diseases.Aliment Pharmacol Ther. 2003;17(7):857.

57. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I, Pezzullo JC, Ghidini A. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-l-methionine in the treatment of gestational cholestasis. BJOG. 2004 Jan;111(1):17-21.

58. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy.Obstet Gynecol. 2014;124(1):120–33.

59. 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. Lancet. 2019;393(10174):899–909.

60. Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, Marpeau L.Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy.Obstet Gynecol. 2006;107(2 Pt 2):458.

61. Lee RH, Incerpi MH, Miller DA, Pathak B, Goodwin ™.Sudden fetal death in intrahepatic cholestasis of pregnancy.Obstet Gynecol. 2009;113(2 Pt 2):528.

62. Herrera CA, Manuck TA, Stoddard GJ, et al. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Matern Fetal Neonat Med 2018;31:1913–20.

63. Pillarisetty LS, Sharma A: Pregnancy intrahepatic cholestasis. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022.

64. Puljic A, Kim E, Page J, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. Am J Obstet Gynecol 2015;212:667.e1–5.

65. Webster JR, Chappell L, Cheng F, Breeze AC, Lucas N, Plaat F, et al.Operative delivery rates following induction of labour for obstetric cholestasis. Obstet Med. 2011;4(2):66–9.

66. Öztekin D, Aydal I, Öztekin O, Okçu S, Börekçi R, Tinar S. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2009 Dec;280(6):975-9. Epub 2009 Mar 26.

67. Leela Sharath Pillarisetty; Ashish Sharma.Pregnancy Intrahepatic Cholestasis.2023, StatPearls Publishing LLC. PMID: 31855347.

68. Furrer R, Winter K, Schäffer L, Zimmermann R, Burkhardt T, Haslinger C. Postpartum Blood Loss in Women Treated for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy.Obstet Gynecol. 2016 Nov;128(5):1048-1052.

69. Di Mascio D, Quist-Nelson J, Riegel M, George B, Saccone G, Brun R, Haslinger C, Herrera C, Kawakita T, Lee RH, Benedetti Panici P, Berghella V.Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review.J Matern Fetal Neonatal Med. 2021;34(21):3614. Epub 2019 Nov 19.

70. Manisha Jhirwal , Charu Sharma , Shashank Shekhar , Pratibha Singh , Satya Prakash Meena ,Priyanka Kathuria , Apoorva Tak.Maternal and Perinatal Outcome in Pregnancy Complicated by Intrahepatic Cholestasis Cureus.2022 Aug 28;14(8):e28512.

71. Samettin Çelik, Canan S. Çalışkan, Handan Çelik, Mehmet Güçlü, Alper Başbuğ.Predictors of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy.Ginekologia Polska 2019, vol. 90, no. 4, 217–222.

72. Yiming Chen, Huimin Zhang, Wenwen Ning, Yijie Chen and Caihe Wen.The impact of intrahepatic cholestasis on pregnancy outcomes: a retrospective cohort study.BMC Gastroenterology (2023) 23:16.

73. Tetsuya Kawakita, MD; Laura I. Parikh, MD; Patrick S. Ramsey, MD, MSPH;Chun-Chih Huang, PhD; Alexander Zeymo, MS; Miguel Fernandez, MD; Samuel Smith, MD; Sara N. Iqbal, MD. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol.2015 Oct;213(4):570.e1-8.

74. Ekiz A, Kaya B, Avci ME, Polat I, Dikmen S, Yildirim GJPjoms. Alanine aminotransferase as a predictor of adverse perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. 2016;32(2):418.

75. Berrin Günaydın, Merih Bayram, Melis Altuğ, Semra Cevher, Nuray Bozkurt.Retrospective analysis of maternal, fetal, and neonatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy at Gazi University.Turk J Med Sci (2017) 47: 583-586.