T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI TANILI HASTALARDA APRI VE FIB-4 SKORUNUN MATERNAL VE FETAL PROGNOZU ÖNGÖRMEDEKİ YERİ

Dr. Meltem Çırak

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2023





T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI TANILI HASTALARDA APRI VE FIB-4 SKORUNUN MATERNAL VE FETAL PROGNOZU ÖNGÖRMEDEKİ YERİ

Dr. Meltem Çırak

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Pakizer Banu Kılıçoğlu Dane

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2023

1. TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitimimiz süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, mesleki ve insani değerleri ile bize yol gösteren, sahip çıkan, yuvamızda hissettiren saygıdeğer hocamız ve eğitim sorumlumuz Doç. Dr. İbrahim Polat'a,

Tez yapım sürecimde sabır gösteren, rehberlik eden ve destek veren, bilgi ve deneyimlerini esirgemeden benle paylaşan, şartlar ne olursa olsun yanımda olan, bir asistandan daha çok kızı gibi yaklaşan tez danışmanı hocam Prof. Dr. Pakizer Banu Kılıçoğlu Dane'ye,

Cerrahi ve mesleki nosyon kazanmamızda büyük emeği olan, manevi açıdan da bizi hiç yalnız bırakmayan hocamız Doç. Dr. Berna Aslan Çetin'e,

Eğitimimiz boyunca üzerimizde çokça emeği olan hocalarımız Doç. Dr. Burak Yücel, Doç. Dr. Barış Kaya, Doç. Dr. Hakan Erenel, Prof. Dr. İsmet Alkış, Doç. Dr. Nilüfer Çetinkaya Kocadal, Doç. Dr. İlkbal Temel Yüksel'e,

Tez sürecimde gerekli bilgileri edinmekte tecrübesi ile bana yol gösteren, katkı sağlayan saygıdeğer uzmanım Op. Dr. Nihal Çallıoğlu'na,

Asistanlık boyunca eğitimime katkı sağlayan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm uzmanlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her şartta yanımda olan, bugünlere gelmemdeki en büyük paya sahip annem, babam ve ağabeyime,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Meltem Çırak

2. İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR……..……..…….……i
2. İÇİNDEKİLER……..……...…...……ii
3. TABLOLAR……..iii
4. ŞEKİLLER…….iv
5. KISALTMALAR……..…….....……v
6. ÖZET..……...……...…..……..vii
7. ABSTRACT……..……..……...…….viii
8. GİRİŞ VE AMAÇ……...…….....1
9. GENEL BİLGİLER…….3
9.1. GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI……..……..……...3
9.1.1. Tanım…….……..……3
9.1.2. Epidemiyoloji...…….……..…….....3
9.1.3. Etiyoloji...…….…….…….3
9.1.4. Klinik……..…….…5
9.1.5. Laboratuvar…….……....5
9.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı...…….……..……6
9.1.7. Fetal ve Maternal Sonuçlar……..……7
9.1.8. Tedavi……..……8
9.1.9. Klinik Yönetim……...9
9.2. APRI SKORU……...……...10
9.3. FIB-4 SKORU……...…...11
10. GEREÇ VE YÖNTEM……..……..12
10.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER……...……..……...……...15
11. BULGULAR……...…….16
12. TARTIŞMA……..……...31
13. SONUÇ……...34
14. KAYNAKLAR……35

3. TABLOLAR

Tablo 1: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı ……..……..16
Tablo 2: Biyokimyasal Özelliklerin Dağılımı……...…….17
Tablo 3: Fetal ve Maternal Bulguların Dağılımı…….20
Tablo 4: Doğum Endikasyonlarına Göre Tanı Haftaları Dağılımı……..…….21
Tablo 5: Doğum Endikasyonlarına Göre Doğum Haftaları Dağılımı……..……..22
Tablo 6: Kolestaz Gruplarına Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması…..…22
Tablo 7: Maternal ve Fetal Değişkenlerin Hasta Gruplarına Göre Karşılaştırılması……..23
Tablo 8: APRI ve FIB-4 Skorlarının Hasta Gruplarına Göre Karşılaştırılması……..25
Tablo 9: Maternal ve Fetal Değişkenlere Göre APRI Skoru Değerlerinin Karşılaştırılması……..26
Tablo 10: APRI Skoru ile Değişkenlerin Korelasyonları……...……27
Tablo 11: Maternal ve Fetal Değişkenlere Göre FIB-4 Skoru Değerlerinin Karşılaştırılması……..28
Tablo 12: FIB-4 Skoru ile Değişkenlerin İlişkisi…….…….….29
Tablo 13: Fetal ve Maternal Bulguların FIB-4 Skoru Üzerine Etkisinin Lineer Regresyon Sonuçları……...30

4. ŞEKİLLER

Şekil 1: GİK dağılımı……..18
Şekil 2: APRI skoru değerlerinin dağılımı……..……18
Şekil 3: FIB-4 skoru değerlerinin dağılımı….……19
Şekil 4: ASA ve APRI skoru ilişkisi……..……...…28

5. KISALTMALAR

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

AFI: Amniotic Fluid Index

ALT: Alanin Aminotransferaz

ALP: Alkalen Fosfataz

AntiHCV: Hepatit C antikoru

APGAR SKORU: Appearance – Pulse – Grimace – Activity – Respiration Score

APRI: Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index

ASA: Serum Açlık Safra Asidi

AST: Aspartat Aminotransferaz

C/S: Caesarean Section

DKB: Diastolik Kan Basıncı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EMR: Erken Membran Rüptürü

FIB-4 SKOR: Fibrozis – 4 Score

G: Gravida

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GFR: Glomerular Filtration Rate

GGT: Gama Glutamil Transferaz

GH: Gebelik Haftası

GHT: Gestasyonel Hipertansiyon

GİK: Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı

HbsAg: Hepatit B yüzey antijeni

ICP: Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy

IL-6: Interleukin-6

IUGR: Intra Uterine Growth Retardation

MDR3: Multi Drug Rezistans Protein 3

NST: Non Stres Test

P: Parite

PAPP-A: Pregnancy-Associated Plasma Protein-A

PLT: Platelet

PPROM: Preterm Premature Rupture Of Membranes

PTZ: Protrombin Zamanı

RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

RDS: Respiratuar Distres Sendromu

ROC: Receiver Operating Characteristics

SAT: Son Adet Tarihi

SKB: Sistolik Kan Basıncı

TİT: Tam İdrar Tetkiki

UDCA: Ursodeoxycholic Asid

USG: Ultrasonografi

VD: Vajinal Doğum

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

YDYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

6. ÖZET

Amaç: Aspartat aminotransferaz to Platelet Ratio İndex (APRI) ve Fibrozis-4 (FIB-4) skoru karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisi biyopsi yapmadan belirleyebilmek için kullanılan non-invaziv yöntemlerdendir ve yaş, ALT, AST, PLT parametreleri kullanılarak hesaplanmaktadır. Çalışmamızda GİK tanısı almış hastaların APRI ve FIB-4 skorunun hastalığın şiddetini belirleme, maternal ve fetal prognozu öngörmedeki etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif tasarlanmıştır. T.C. Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesine başvurmuş, aynı merkezde doğum yapmış ve ilgili tetkikler istenmiş olan hastalar içerisinden seçilmiş olan 101 hafif, 52 ağır hasta grup olmak üzere toplamda 153 gebe dahil edilmiştir. Hastalara ait veriler Hastane Bilgi ve Yönetim sistemi (HBYS) üzerinden taranmıştır. ASA düzeyi 10 μmol/L ve üzerinde olup, bilinen karaciğer ve safra yolları ile ilgili hastalığı, kronik sistemik hastalığı olmayanlar GİK tanısı almış kabul edilmiştir. Hastalar ASA düzeyi <40 μmol/L olanlar hafif , ≥40 μmol/L olanlar ağır hasta olarak iki gruba ayrılmıştır. 18-45 yaş arasında, 24-42. gebelik haftasında, tekiz gebelik olan, majör fetal anomali olmayanlar dahil edilmiştir. Her iki grup için veriler kaydedilmiş, APRI ve FIB-4 skoru hesaplanmış ve karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2020 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanılmıştır.

Bulgular: APRI ve FIB-4 skoru GİK şiddetinin belirlenmesinde, maternal ve fetal prognozun öngörülmesinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ASA ile APRI skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki görülmüştür. Preeklampsi, AFI anormallikleri, preterm EMR, YDYBÜ ihtiyacı varlığında APRI skoru yüksek değerde bulunmuştur. FIB-4 skoru ise preeklampsi, AFI anormallikleri, EMR, YDYBÜ ihtiyacı varlığına ek olarak doğum şeklinin C/S olmasında da yüksek değerde bulunmuştur. Yine APRI ve FIB-4 skoru ağır GİK grubunda hafif gruba göre yüksek değerde görülmüştür.

Sonuç: APRI ve FIB-4 skorunun preeklampsi, AFI anormallikleri, preterm EMR, YDYBÜ ihtiyacı ve ağır GİK varlığında yüksek bulunması çalışmamızın hastalığın şiddetini, maternal ve fetal prognozu öngörmede klinik kullanımda işe yarayabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: APRI, FIB-4, Gebeliğin intrahepatik kolestazı

7. ABSTRACT

Objective: Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI) and Fibrosis-4 (FIB-4) score are non-invasive methods used to determine inflammation and fibrosis in the liver without biopsy and are calculated using age, ALT, AST, PLT parameters. Our study aimed to investigate the effect of APRI and FIB-4 scores in patients diagnosed with ICP in determining the severity of the disease and predicting maternal and fetal prognosis.

Materials and Methods: Our study was designed retrospectively. A total of 153 pregnant women, 101 of whom were mildly ill and 52 of whom were severely ill, were selected from among the patients who applied to Başakşehir Çam and Sakura City Hospital, gave birth in the same center, and had relevant examinations requested. Data of the patients were scanned through the Hospital Information and Management System (HBYS). Those whose fasting bile acid level was 10 μmol/L and above and who did not have any known liver or biliary tract disease or chronic systemic disease were considered to be diagnosed with ICP. Patients were divided into two groups: those with fasting bile acid levels <40 μmol/L as mildly ill, and those with ≥40 μmol/L as severely ill. Between the ages of 18-45, gestational age of 24-42. week. Those with singleton pregnancies and those without major fetal anomalies were included. Data for both groups were recorded, APRI and FIB-4 scores were calculated and compared. NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2020 Statistical Software (Utah, USA) program was used for statistical analysis.

Results: APRI and FIB-4 scores were not found to be statistically significant in determining the severity of ICP and predicting maternal and fetal prognosis. A statistically significant positive relationship was observed between ASA and APRI score. APRI score was found to be high in the presence of preeclampsia, AFI abnormalities, PPROM, newborn intensive care unit. FIB-4 score was found to have a high value in the presence of preeclampsia, AFI abnormalities, PPROM, newborn intensive care unit and C/S. APRI and FIB-4 scores were found to be higher in the severe ICP group than in the mild group.

Conclusion: The fact that APRI and FIB-4 scores are high in the presence of preeclampsia, AFI abnormalities, PPROM, newborn intensive care unit and severe ICP

shows that our study may be useful in clinical use in predicting the severity of the disease and maternal and fetal prognosis.

Keywords: APRI, FIB-4, Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy

8. GİRİŞ VE AMAÇ

Aspartat aminotransferaz to Platelet Ratio İndex (APRI) ve Fibrozis-4 (FIB-4) skoru karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisi biyopsi yapmadan belirleyebilmek için kullanılan non-invaziv yöntemlerdendir (1,2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) rehberlerinde hepatit C hastalarında siroz ve fibrozis derecesinin değerlendirilmesi için APRI ve FIB-4 indekslerinin kullanılabileceği ifade edilmiştir (3). Her gebeye mutlaka istenen ve küçük laboratuvar imkanlarına sahip merkezlerde dahi çalışılabilen tetkikler ve demografik veriler kullanılarak bu skorlar hesaplanabilmektedir. Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK) gebelikte ortaya çıkan en sık karaciğer hastalığıdır (4). Hastalarda serum açlık safra asidi (ASA), Alanin aminotransferaz (ALT) ve Aspartat aminotransferaz (AST), Alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği görülebilir. Hastalığın tanısı için kullanılan en değerli biyokimyasal belirteç serum açlık safra asidi (ASA) düzeyidir ve GİK hastalarında genellikle yüksek saptanır, hem ilk hem de tek laboratuvar anormalliği olabilir (5,6). Fakat ASA tetkiki her laboratuvarda yapılamamaktadır ve gelişmiş laboratuvar imkanlarına ihtiyaç vardır, bu da özellikle ileri tetkik yapılabilen merkezlere ulaşım zorluğu olan durumlarda hastalığın tanısını geciktirebilmektedir. Fetal komplikasyonların patofizyolojisi net olmamakla birlikte serum safra asiti düzeyleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Plasental damarlar üzerindeki vazokonstrüktör etkisi ile fetal distress, asfiksi, fetal ölümlere ve oksitosin reseptörleri üzerine etki ederek de spontan preterm eyleme sebep olduğu gösterilmiştir (7,8). Etiyolojisi tam bilinmeyen, sık görülen ve hem maternal hem de fetal olumsuz sonuçları olabilen bir hastalık olması nedeni ile GİK için daha kolay uygulanabilir ve hızlı tanı yöntemleri gerekmektedir.

Çalışmamızda GİK tanısı almış hastaların APRI ve FIB-4 skorunun hastalığın şiddetini belirleme, maternal ve fetal prognozu öngörmedeki etkisini araştırmak amaçlandı. Vücuttaki inflamasyon durumuna göre değişkenlik gösteren bu skorların GİK tanılı hastalarda hastalığın ağırlık derecesini göstermede işe yarayabileceği düşünüldü. İndeksler pozitif ve negatif prediktif değerleri açısından değerlendirildi. Anlamlı sonuç bulunması halinde özellikle ileri laboratuvar tetkiklerine sahip olmayan merkezlerde ağır GİK tanısı koymanın ya da tanıyı dışlamanın, maternal ve fetal prognoz hakkında öngörü sahibi olarak hastanın takip ve tedavisini gecikmeden

planlayarak kötü maternal ve fetal sonuçları önlemenin non-invaziv, hızlı ve kolay uygulanabilir şekilde yapılabilmesi için faydalı olabileceği düşünülerek çalışmaya başlandı.

9. GENEL BİLGİLER

9.1. GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI

9.1.1.Tanım

GİK gebeliğin ikinci trimester veya üçüncü trimesterde ortaya çıkan, doğum sonrası düzelen, ciltte lezyon olmadan oluşan ve özellikle avuç içi ve ayak tabanlarında hissedilen, geceleri artan kaşıntı, serum açlık safra asitlerinde ve/veya karaciğer enzim seviyelerinde yükseklik ile seyreden, diğer hepatobiliyer hastalıkların olmadığı kolestatik bir karaciğer hastalığıdır (9).

9.1.2. Epidemiyoloji

İnsidansta farklılıklar bulunmaktadır ve nedeni bilinmemektedir. Coğrafi değişiklikler, etnik gruplar arasındaki duyarlılık farklılıklarını ve çevresel faktörlerdeki farklılıkları yansıtabilir (10,11). Avrupa genelinde insidans % 0,5 ile 1,5 arasında değişmektedir ve en yüksek oranlar İskandinavya'dadır (12). Hint, Asya ve Pakistan popülasyonlarında insidans % 1,5'tir (13). Şili'deki Araucanos Kızılderilileri % 27,6 ile dünya çapında en yüksek insidansa sahip olan topluluktur (10). Bilinmeyen nedenlerle, hastalık bazı ülkelerde kış aylarında daha sık görülür (12).

9.1.3. Etiyoloji

Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber genetik, hormonel ve çevresel faktörlerin hastalığın gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalığa genetik yatkınlık, ailesel kümelenme, birinci derece akrabalarda artan risk ve bazı etnik gruplarda artmış risk ve yüksek nüks oranı ile kanıtlar desteklenmektedir. Genetik predispozan faktörler, hepatositler ve safra kanallarında hücre membran değişmesine ve safra kanallarındaki taşıyıcı proteinlerde fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Bir kanaliküler fosfolipid transporter proteini olan multi-drug resistance protein (MDR3) kodlayan ABCB4 geni, birincil olarak PFIC3 olarak adlandırılan ilerleyici ailesel intrahepatik kolestazın bir alt tipinde yer almaktadır (14). Bu gendeki mutasyon hepatositlerde fosfolipit pompasının bozulmasına neden olur, sonucunda

fosfotidilkolinin bilier atılımını azaltır ve bu da serum safra asidi düzeylerinde artışa neden olur (15). ABCB4'teki heterozigot mutasyonlar, birkaçının gebelik sırasında kolestaz atakları geçirdiği bir akraba ailesinde bulunmuştur (16,17). Gebelikte safra asidi metabolizmasında fizyolojik değişiklikler görülmektedir. Safra asidi akım ve ekskresyonunda azalma olur. Biriken safra asitleri nedeniyle de hepatositlerde inflamasyon sonucu hücre membran hasarı oluşmaktadır (17,19).

Östriol seviyeleri gebelikte normalin bin katına kadar çıkabilmektedir. Östrojenler hepatositlerin sinüzoidal membran akışkanlığını azaltır, tight junction geçirgenliğini artırır ve bazal membranda safra asidi alımını azaltır (20). Ayrıca hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda östrojenin dolaylı yoldan plazma mebranının akışkanlığını bozduğu ve safra asidi taşıyıcı proteinlerin fonksiyon veya ekspresyonunda bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (20,21). GİK'in esas olarak gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterında serum östrojen konsantrasyonları en yüksek seviyelere ulaştığında ortaya çıkması, tekil gebeliklere göre dolaşımdaki östrojen düzeylerinin daha yüksek olduğu çoğul gebeliklerde daha sık olması, yüksek östrojen içeren oral kontraseptif kullananlarda görülen kolestatik duruma benzer bir tablo oluşturması ve gebeliğin erken döneminde yüksek serum östrojen seviyeleri ile sonuçlanan ovarian hiperstimülasyonundan sonra görülmesi etiyolojide östrojenin yer aldığını destekleyen bulgulardır (22,23).

Hastalarda serum ve idrarda sülfatlanmış progesteron türevlerinin seviyelerinde artış izlenmiştir (24,25). Ursodeoxycholic acid (UDCA) tedavisi sonrasında sülfatlanmış progesteronların seviyelerinin düştüğü görülmüştür (26). Erken gebelik haftalarında kullanılan doğal progesteronların da GİK riskini artırdığı gösterilmiştir (27).

Mevsimsel farklılıkların çevresel faktörleri etkileyerek hastalığın ekspresyonunu değiştirebileceğini düşündürmektedir (28). Belirli çevresel faktörler tanımlanmamıştır, ancak diyete bağlı düşük selenyum, çinko ve güneş ışığına maruz kalmama nedeniyle düşük D vitamini seviyeleri sorumlu tutulmuştur (29,30).

Hastaların bir kısmında, gebelikle ortaya çıkabilen ve GİK gelişimine destek olan, altta yatan tanımlanabilir bir karaciğer hastalığı vardır (31,32).

Risk faktörleri arasında çoğul gebelikler, yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalınması, 35 yaşın üzerinde olmak, safra taşı öyküsü olması ve hepatit C enfeksiyonu

varlığıdır (33). Sonraki gebeliklerde GİK tekrar görülme oranı % 45-90 olarak bildirilmiştir (34).

9.1.4. Klinik

İlk ve ana semptomu ikinci ya da üçüncü trimesterde, genellikle de 30. haftadan sonra ortaya çıkan kaşıntıdır. Çok nadir de olsa erken haftalarda da başlayabilir. Gebeliğin 7-8. haftalarında başlamış GİK vakaları da bildirilmiştir (35). Kaşıntı en çok avuç içi ve ayak tabanlarında olmak üzere tüm vücutta hissedilebilir, gece boyunca şiddetlenme eğilimindedir ve uykusuzluk, sinirlilik hatta depresyona neden olabilir (36). Sağ üst kadran ağrısı, mide bulantısı, iştahsızlık ve steatore eşlik edebilir.

Fizik muayenede kaşımaya bağlı ciltte çizik izleri, sıyrıklar ve prurigo nodülleri görülebilir ancak hastalık nedeni ile birincil deri lezyonu yoktur. Hastaların yaklaşık % 14-25'inde kaşıntının ortaya çıkmasından sonraki 4 hafta içinde sarılık gelişebilir (37). Kaşıntısız sarılık nadirdir ve diğer nedenlerin araştırılması gerekir. Lipit absobsiyon bozukluğu sonucu gelişen steatore ile birlikte K vitamini de dahil olmak üzere yağda çözünen vitamin eksiklikleri gelişir, muhtemelen uzamış protrombin zamanlarına yol açar ve perinatal kanamalara, fetal merkezi sinir sisteminde kanamalara neden olabilir (38). Hastalar gebelik kaşıntısı teşhisi konulduktan sonra 15 haftaya kadar GİK geliştirmeye devam edebilir (39). Bu hastalarda kaşıntı devam ederse ASA ve karaciğer fonksiyon testleri yeniden istenmeli ve değerlendirilmelidir.

9.1.5. Laboratuvar

Yüksek ASA temel laboratuvar bulgusudur, GİK olan gebeliklerin % 90'ında var olup ilk ve tek laboratuvar anormalliği olabilir (5,6). ASA düzeyi için üst değer 10 μmol/L olarak kabul edilmektedir. 10 μmol/L üzerindeki değerler GİK için kesin tanıdır (9,33). Şiddetli GİK, ASA'nın 40 μmol/L'nin üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. Hafif GİK olguları ASA'nın 10 ila 40 mmol/L arasında olduğu hastalardır. Şiddetli GİK kolestaz vakalarının yaklaşık % 20'sidir (9).

Karaciğer enzimleri hastaların % 60-85'inde artmıştır. ALT, AST'den daha belirgin artmıştır ve normalden 2 - 15 kat daha fazla olabilir (34,40). Alkalen fosfataz (ALP) plasentadan da sentezlendiği için klinik kullanımda yeri yoktur. Gama glutamil transferaz (GGT) genellikle normal seviyelerdedir (33,40). Bilirubin, hastaların

yaklaşık % 10'unda yüksektir (33). Protrombin zamanı (PTZ) genellikle normaldir. PTZ uzadığında, karaciğer disfonksiyonundan ziyade şiddetli steatore nedeniyle oluşan K vitamini eksikliğine veya safra asidi sekestranlarının (Örn: kolestiramin) kullanımı nedeniyledir.

Kaşıntı laboratuvar bulgularından önce gelişebilir (39). Primer safra asitleri, safraya salgılanmadan önce glisin veya taurin ile konjuge olan kolik ve kenodeoksikolik asitlerdir. Kolik ve kenodeoksikolik asit seviyeleri artar fakat kolik asit, kenodeoksikolik asitten daha fazla yükselir. Ortaya çıkan kolik / kenodeoksikolik asit oranındaki belirgin bir artış ve azalmış glisin / taurin safra asidi oranı (<1) GİK olmayan gebelerle ayrımı sağlar (37,41). Aynı zamanda, safra asidi oranı yüksek olan hastaların genelinde toplam safra asidi seviyeleri de yükselmiştir. Bu doğrultuda bir oran elde etmek tanı performansını artırmaz (42).

Ultrasonografi ile görüntülemede anormallikler yoktur. Karaciğer parankimi normal görünümdedir ve safra kanallarında genişleme görülmez. Histopatolojik incelemelerde karaciğer dokusu inflamasyon olmaksızın kolestaz ile karakterizedir (43). Hepatositlerdeki ve kanaliküllerdeki safra tıkaçları zon 3'te baskındır. Portal yollar etkilenmez. Tanı için karaciğer biyopsisi gerekli olmadığından histopatolojik tanı nadiren mevcuttur.

9.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı

İkinci trimester ve sonrasında döküntü olmadan kaşıntısı olan her gebe hasta GİK açısından değerlendirilmelidir. 10 mmol/L kesme değeri kullanarak toplam ASA düzeylerinin tanısal doğruluğunu değerlendiren 11 çalışmanın sistematik bir incelemesinde, tahmini duyarlılık 0,91 ve özgüllük 0,93 olarak belirlenmiştir (44). GİK gebeliğin akut yağlı karaciğeri ve preeklampsi gelişimi ile de ilişkilendirilmiştir (45,46).

Ayırıcı tanıda viral, toksik ve otoimmun hepatitler, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, HELLP sendromu, hiperemezis gravidarum, septik pyelonefrit, hiperbilirubinemi sendromları, ilaca bağlı sarılık ve safra yolu obstrüksiyonları, kolelitiazis, Budd-Chiari sendromu, Wilson hastalığı, gebeliğin polimorfik erüpsiyonu, dermatolojik hastalıklar, alerjik reaksiyonlar akla gelmelidir.

9.1.7. Fetal ve Maternal Sonuçlar

Maternal safra asitleri, normal gebeliklerde transplasental gradyan farkına bağlı plasentayı geçer, bu durum safra asitlerinin fetal klirensini kolaylaştırır. Kolestatik gebeliklerde ise gradyan farkı tersine döndüğünden, fetüste ve amniyotik sıvıda safra asitlerinin birikimi görülür (5,47). GİK tanılı gebeler ile genel obstetrik popülasyonun gebelik sonuçlarının karşılaştırıldığı 5000'den fazla vakayı içeren bir metaanalize göre iyatrojenik erken doğum, spontan erken doğum, mekonyumlu amniyotik sıvı, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ve ölü doğum gibi olumsuz sonuçlarda artış bulunmuştur (48). Ölü doğum riski özellikle ≥100 μmol/L'de daha fazla olmak üzere artan serum safra asidi düzeyleriyle doğru orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir. Fetal malformasyon ve abortus oranlarında artışa sebep olmaz. Fetal ölüm, yüksek safra asit düzeylerinin neden olduğu plasental koryonik yüzey damarlarının vazospazmı veya ani fetal aritmi ile ilişkili olabilir (49,50). Gestasyonel diyabet ve preeklampsi gibi eşlik eden gebelik komplikasyonları kötü fetal sonuçlarda rol oynayabilir (46,50). Safra asitlerinin miyometriyal oksitosin reseptörlerinin ekspresyonunu arttırdığı görülmektedir, bu da erken doğum eylemi ve spontan erken doğum eylemindeki artışı destekleyebilir (51). Spontan erken doğumla komplike olan gebeliklerde kaşıntı daha erken başlamaktadır (52). Yüksek ASA ile fetal doğum ağırlığı arasındaki ilişki tartışmalı iken, fetal büyüme geriliği ve oligohidramnios ile hastalık ilişkili bulunmamıştır (5,47,53,54). Maternal semptomlar ile perinatal kötü sonuçlar arasında kesin bir ilişki yoktur (55,56,57). Erken doğumdan bağımsız olarak GİK hastalarının yenidoğanlarında Respiratuar Distres Sendromu (RDS) sıklığı da yüksektir (33,58). Yapılan bir çalışmada 30. Gebelik haftasından önce GİK tanısı almanın olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkili olduğu saptanmıştır (58).

Doğum sonrası kaşıntı genellikle birkaç gün içinde kaybolur, buna serum safra asidi konsantrasyonları ve diğer karaciğer testleri normalleşmesi eşlik eder (59). GİK'li gebelerde gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ve preeklampsi eşlik etme oranı fazladır (56). Emzirme kontrendike değildir. Çalışmalar GİK'nın ileriki dönemlerde safra taşı hastalığı, karaciğer fibrozisi, kolanjit, hepatobiliyer kanser, pankreatik hastalıklar, immün aracılı hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olabileceğini söylemektedir (60,61). Karaciğer fonksiyon testleri normale döndükten sonra kontrasepsiyon için oral kontraseptifler kullanılabilir (62,63)

9.1.8. Tedavi

Ursodeoxycholic acid (UDCA), maternal semptomları ve biyokimyasal laboratuvar sonuçlarını iyileştirdiği için GİK yönetimine yönelik altı ulusal kılavuzda önerilen ilk tedavi seçeneğidir (64). Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) ise gebelik sonucunu iyileştiren hiçbir tedavi olmadığını ve maternal semptomları iyileştirmeye yönelik tedavilerin sınırlı yararı olduğu için ve randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlar; UDCA kullanılan hastalarda plasebo grubundaki hastalara göre olumsuz perinatal sonuçlarda azalma olmadığını gösterdiği için rutin olarak UDCA başlanmasını önermemektedir (65,66). UDCA hepatosit zarlarının korunmasını sağlamak için hidrofobik safra asitlerinin yer değiştirmesi; fetüsten safra asitlerinin transplasental eliminasyonunu uyarması ve maternal-plasental safra asidi transportunu düzenleyerek amniotik sıvıdaki kolik asit ve kenodeoksikolik asit düzeylerini düşürmesidir (67). UDCA'nın antiinflamatuar ve sitoprotektif etkilerinin de olduğu düşünülmektedir. Medikal tedaviye yanıt vermeyen az sayıdaki vakada plazmaferezin faydalı olabileceği öne sürülmüştür (68). Ek olarak antihistaminikler, krem ve losyonlar kaşıntıyı gidermek için kullanılabilmektedir (69). UDCA dışında birçok ajan da günümüze kadar denenmiştir. Ancak hepsinin UDCA'ya üstün olmadığı gösterilmiştir. Semptomları gidermede, safra asidini ve karaciğer enzimlerini düşürmede diğer tedavilerin hiçbiri UDCA kadar etkili değildir (33,70). Bu nedenle tedavide ilk seçenek ilaç UDCA'dır. Gebelik döneminde güvenle kullanılabilir. Maternal ve fetal olumsuz yan etkiler gösterilmemiştir (71). Başlangıç dozu günde 15 mg/kg olarak önerilir. Hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilir, hastaların % 25 kadarında mide bulantısı ve baş dönmesi gibi yan etkiler bildirilmiştir. Semptomlarda azalma genellikle 1-2 hafta içinde, biyokimyasal değerlerde iyileşme genellikle 3-4 hafta içinde görülür (72). GİK'in biyokimyasal kanıtı olmadıkça tedaviye başlanması önerilmez. UDCA ampirik olarak başlanırsa, yükselmiş ASA, ALT ve AST seviyeleri hiçbir zaman görülemeyebilir. UDCA ilk defa 1992 yılında Palma ve arkadaşları tarafından GİK tedavisinde kullanılmıştır (73).

9.1.9. Klinik Yönetim

Hasta takibinde temel amaç maternal semptomları azaltmak ve fetal kayıpları önlemektir. Güney Avustralya Maternal ve Neonatal Uygulama Topluluğu (South Australia Maternal and Neonatal Community of Practice, SAMNCP) serum ASA

düzeyi 40 μmol/L üstünde olan hastaların hastanede yatarak takip edilmesini önermektedir (74).

Bazı çalışmalarda GİK'li hastaların haftada iki kez modifiye biyofizik profili ile takip edilmesi önerilmekte ancak GİK tanılı hastalarda ölüm riski taşıyan fetüsleri belirlemede antepartum fetal testlerin değeri kanıtlanmamıştır (75). Bir çalışmada, fetal ölüme giden GİK'li hastalarda nonstres testlerde (NST) anormal bulgularda artış görülmemiştir. Bir çok çalışmada, reaktif bir NST'den sonraki birkaç gün içinde olan fetal ölümler bildirilmiştir (76,77). RCOG kardiyotokografi, ultrason ve fetal tekme sayımlarının dikkate alındığını ancak etkililik verilerinin eksik olduğunu belirtmektedir (78). Umbilikal arter doppler velosimetrisinin izlenmesi tartışılmaktadır fakat normal gebelikten farkı olmaması nedeniyle RCOG tarafından önerilmemektedir (79,80).

Kılavuzlar, doğumun 37-38. gebelik haftalarında yapılmasını önermektedir (9). Serum ASA düzeyi 40 μmol/L'nin üzerinde olanlarda 37. haftada doğum önerilirken, 40 μmol/L altındaki durumlarda ek hastalık yok ise 39. haftaya kadar beklenebilir. ASA düzeyi 100 μmol/L'nin üzerinde olan hastalarda fetal kayıp riski yüksektir, aileye bilgi verilerek ve hasta bireysel düzeyde değerlendirilerek 35-37. haftalar arasında doğum kararı verilebilir. (9,56).

RCOG kılavuzlarında pik safra asitleri 100 μmol/L veya daha fazla olan gebelerde ölü doğum riski %3,44'tür, bu da normal popülasyondan daha yüksektir ve risk 35-36 gebelik haftalarından itibaren artmaktadır. Bu hastalarda 35- 36. gebelik haftalarında doğum planlanması önerilir (81).

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) kılavuzlarında toplam safra asidi düzeyi 100 μmol/L'den az olan hastalar için, gebeliğin 36. ila 39. haftasında veya 39 hafta üzerinde ise tanı anında doğum önerilir. Toplam safra asidi düzeyi 100 μmol/L ve üzerinde olan hastalarda 36. haftada veya geç tanı konulursa tanı anında doğum önerilir (82).

Tedavi süreci UDCA ile yönetildiğinde doğum sonrası kanama riski artmaz (83). Bu nedenle koagülasyon parametrelerinin rutin olarak değerlendirilmesi veya doğumdan önce K vitamini uygulanması önerilmemektedir. Nadir vakalarda, protrombin zamanı kontrol edilebilir ve uzamışsa K vitamini verilebilir (84,85).

Artmış fetal ölüm ve ölümcül olmayan asfiksi olayları göz önüne alındığında, doğum sırasında sürekli fetal izleme gereklidir (86,87). GİK tek başına sezaryen için bir endikasyon değildir. Vajinal doğum için indüksiyon yapılabilir. Fakat GİK hastalarında sezaryen oranları yüksektir (9).

9.2. APRI

Basit olarak Alanin aminotransferaz (ALT) / Platelet (PLT) oranı olarak ifade edilen APRI skoru karaciğer fibrozisi ve sirozun tanımlanmasında kullanılan bir yöntemdir. (AST (IU / L) / AST üst limit (IU / L) / Platelet (10^9 / L) x 100) formülü ile hesaplanmaktadır. Chun-Tao Wai ve ark'ı tarafından 2003 yılında hepatit C hastaları ile yapılan bir çalışma sonucunda geliştirilmiştir. Bu çalışmada APRI skorunun belirgin fibrozis için pozitif prediktif değerinin %51 olduğu, siroz tanısı için ise %81 olduğu ifade edilmiştir (88).

Yapılan bir metaanalizde fibrozis ve siroz için APRI skorunun AUC değeri sırasıyla 0.76 ve 0.82 ifade edilmiştir. Belirgin fibrozis için 0.5 eşik değeri %81 sensitivite ve %50 spesifite göstermektedir. Belirgin fibrozis prevalansı %40 olduğunda bu eşik değerin negatif prediktif değerinin %80 olduğu, karaciğer biyopsi gerekliliğini %35 azalttığı bildirilmiştir. Siroz tanısında "1" eşik değeri ise %76 sensitivite, %71 spesifite göstermektedir. Siroz prevalansı %15 olduğunda, "1" eşik değerinin negatif prediktif değeri %91'dir (89).

Koray Gök ve ark'ın yaptığı bir çalışmada gebeliğin intrahepatik kolestazı hastalarında birinci trimester APRİ skoru değerinin üçüncü trimesterde GİK gelişme riskini öngörmede anlamlı olduğu bulunmuş ve kesme değeri 0,148 kabul edilerek sensitivite % 79,6, spesifite % 56,5 olarak belirtilmiştir (90).

$$\text{APRİ} = \frac{\text{AST/AST normal üst sınır}}{\text{PLT}} \times 100$$

9.3. FIB-4

İlk defa Richard K Sterling ve arkadaşları tarafından 2006 yılında hepatit C hastalarında yapılan çalışmada geliştirilmiştir (91). (Yaş (Yıl) x AST (IU / L) / PLT (10^9 / L) x √ALT (IU / L)) formülü ile hesaplanmaktadır. Hepatit C hastaları ile yapılan başka bir çalışmada FIB-4 indeksinin 1,45'den küçük olması ciddi fibrozisi

dışlamak için %74,3 hassasiyetle %94,7'lik bir negatif öngörü değerine sahip olduğu, 3,25'ten yüksek bir FIB-4 indeksi ise %98,2 özgüllükle %82,1'lik fibrozisin varlığını doğrulamak için pozitif öngörü değerine sahip olduğu belirtilmiştir (92).

APRI ve FIB-4 skorunun hepatit B nedeniyle gelişen siroz ve fibrozis için de önemli olduğu güncel çalışmalar tarafından doğrulanmıştır (93). Bu sebeple Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) rehberlerinde hepatit C hastalarında siroz ve fibrozis derecesinin değerlendirilmesi için elastografi ve fibrotest gibi daha çok kaynak gerektiren yöntemlerden önce APRI ve FIB-4 indekslerinin kullanılabileceği belirtilmiştir (3).

Yine Koray Gök ve ark'ın yaptığı bir çalışmada birinci trimester FIB-4 skoru değeri üçüncü trimesterde GİK gelişme riskini öngörmede anlamlı bulunmuş ve kesme değeri 0,425 kabul edilerek sensitivite % 77,3, spesifite % 54,7 olarak belirtilmiştir (94).

$$\text{FİB-4} = \frac{\text{yaş} \times \text{AST}}{\text{PLT} \times \sqrt{\text{ALT}}}$$

10. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif olarak tasarlanmış ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapılmıştır. SBÜ T.C. Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Bkz: EK 1 ve EK 2).

Çalışmaya 01 / 01 / 2021 ile 01 / 10 / 2023 tarihleri arasında T.C. Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesine başvurmuş, aynı merkezde doğum yapmış ve ilgili tetkikler istenmiş olan hastalar içerisinden seçilmiş olan toplamda 153 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmamızın örneklem büyüklüğünün hesabı için G - power for MacOS 3.1 paket program kullanılmıştır. Çalışma grupları arasındaki farkın %25 olacağı öngörülmüştür. Tip 1 yanılma düzeyi (Alfa değeri) 0.05 , etki büyüklüğü 0.5 %95 güven aralığı alınarak, çalışmanın %80 güçte olması için gerekli örneklem büyüklüğü 51 ağır hasta grup (ASA 40 μmol/L ve üzerinde olanlar) ve 51 hafif hasta grup (ASA 40 μmol/L'den az olanlar) olarak toplam 102 vaka olarak hesaplanmıştır.

Hastalara ait veriler Hastane Bilgi ve Yönetim sistemi (HBYS) üzerinden taranmıştır. ASA düzeyi 10 μmol/L ve üzerinde olup, bilinen karaciğer ve safra yolları ile ilgili hastalığı, gebelik öncesi var olan kronik sistemik hastalığı (hematolojik, dermatolojik, enfeksiyon, hipertansiyon, diyabet, renal yetmezlik) olmayanlar gebeliğin intrahepatik kolestazı tanısı almış kabul edilmiştir. Hastalar ASA düzeyi 40 μmol/L altında olanlar hafif hasta, 40 μmol/L ve üzerinde olanlar ağır hasta olarak iki gruba ayrılmıştır. Tüm hastaların yaş, boy, kilo, Vücut Kitle İndeksi (VKİ), sistolik ve diastolik kan basıncı, gravida, parite, tanı anındaki gebelik haftası, ALT, AST, PLT, ASA, Tam İdrar Tetkiki (TİT)'ndeki proteinüri, preeklampsi varlığı, Gestasyonel Hipertansiyon (GHT) ve Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) varlığı, Intra Uterine Growth Retardation (IUGR) varlığı, Amniotic Fluid Index (AFI) anormallikleri, Erken Membran Rüptürü (EMR) varlığı, doğumdaki gebelik haftası, doğum endikasyonu, doğum şekli, 1. ve 5. dk APGAR skoru, fetal doğum ağırlığı, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YDYBÜ) ihtiyacı, normal üst sınır AST değeri, gestasyonel proteinüri varlığı, önceki gebeliklerde preeklampsi ve kolestaz öyküsü varlığı verileri kaydedilmiştir, APRI ve FIB-4 skorları hesaplanmıştır.

Hastaların tanı tarihi ilk defa ASA 10 μmol/L ve üzerinde saptandığı tarih olarak kabul edilmiştir. Hafif hasta grubunda 101, ağır hasta grubunda 52 hasta bulunmaktadır. Hastaların hepsi tanı aldıktan sonra UDCA ile takip edilen hastalardır.

ALT, AST, PLT, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, TİT'te proteinüri, APRI ve FIB-4 skorları, normal üst sınır AST değeri tanı anındaki veriler belirlenerek kaydedildi.

GDM, GHT, preeklampsi, gestasyonel proteinüri, AFI anormallikleri, IUGR varlığı ise gebeliğin herhangi bir döneminde var olma durumu belirlenerek kaydedildi.

Sistolik kan basıncının 140 mm/Hg ve üzerinde olması ve/veya diastolik kan basıncının 90 mm/Hg üzerinde olması hipertansiyon, 37. gebelik haftasından önce su gelişi olması preterm EMR, 37. gebelik haftasından önce olan doğum preterm doğum, 2500 gram altındaki doğum ağırlıkları düşük doğum ağırlığı, 1. ve / veya 5. dk APGAR skoru 7'den küçük olanlar düşük APGAR skoru, TİT'te eser ve üzerindeki değerler proteinüri olarak kabul edildi. Gebelik haftaları kaydedilirken doldurulmuş olan gebelik haftası baz alındı (Örn: 36 hafta 5 günlük gebelik 36 hafta olarak kabul edildi).

Hipertansiyon, TİT'te proteinüri olması, preeklampsi varlığı, ağır preeklampsi ya da fetal distres endikasyonu ile sezaryen (C/S) doğum yapmış olması, GDM, GHT, gestasyonel proteinüri varlığı kötü maternal sonuç olarak kabul edilmiştir.

IUGR, AFI anormallikleri, preterm EMR, preterm doğum, fetal distres nedenli doğum, düşük APGAR skoru, düşük doğum ağırlığı, YDYBÜ ihtiyacı olması kötü fetal sonuç olarak kabul edilmiştir.

Gebeliğin herhangi bir döneminde var olan Covid 19, splenomegali, çölyak, romatoid artrit, ankilozan spondilit, pyelonefrit, tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus, kronik hipertansiyon, scabies, safra taşı, trombofili, esansiyel trombositoz, kolesistit, Faktör-5 Leiden mutasyonu gibi hastalıkları olan olgular çalışma dışında bırakılmıştır.

Parametreler iki grup arasında karşılaştırılmıştır. APRI ve FIB-4 skorunun hastalığın ağırlık derecesini belirlemede, fetal ve maternal prognozu öngörmedeki etkisi araştırılmıştır.

Dahil edilme kriterleri:

- Mevcut gebeliğinde gebeliğin intrahepatik kolestazı tanısı almış olmak
- 18 – 45 yaş aralığında olmak
- Tanı anında son adet tarihine göre 24. – 42. gebelik haftası arasında olmak
- Bilinen karaciğer ve safra yolları ile ilgili hastalığı olmaması
- Gebelik öncesi var olan ve/veya gebelikte devam eden kronik sistemik hastalığı olmaması (hematolojik, dermatolojik, romatolojik, enfeksiyon, hipertansiyon, diyabet, renal yetmezlik)
- Major fetal anomali olmaması
- Tekiz gebelik olması
- ASA düzeyinin 10 μmol/L'den fazla olması
- HbsAg ve AntiHCV negatif olması
- GFR >15 olması

Dışlanma kriterleri:

- 18 yaşından küçük veya 45 yaşından büyük olması
- Gebelik öncesinde kronik sistemik hastalığının bulunması
- Çoğul gebelikler
- Son adet tarihine göre 24. gebelik haftasından küçük haftalarda olması
- Mevcut gebeliğinde GİK tanısı almamış olması
- Major fetal anomali olması
- Karaciğer ve safra yolları ile ilgili bilenen bir hastalığı olması
- Gebeliğin herhangi bir döneminde Covid 19, splenomegali, çölyak, romatoid artrit, ankilozan spondilit, pyelonefrit, tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus, kronik hipertansiyon, scabies, safra taşı, trombofili, esansiyel trombositoz, kolesistit, Faktör-5 Leiden mutasyonu gibi devam eden hastalıklarının olması.

10.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2020 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanısıra değişkenlerin normal dağılıma uygunluklarında Shapiro Wilk test ve box plot grafikler kullanılmıştır.

Normal dağılım gösteren niceliksel iki grup değerlendirmelerinde Student t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanılmıştır.

Değişkeler arası ilişkilerin belirlenmesinde ise Spearman's korelasyon analizi kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. Multivarite değerlendirmelerde ise Lineer regresyon analizi kullanılmıştır. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

11. BULGULAR

Çalışmaya 101 hafif GİK hastası ve 52 ağır GİK hastası olmak üzere toplamda 153 adet gebeliğin intrahepatik kolestazı tanılı gebe hasta dahil edilmiştir. Olguların yaşları 19 ile 45 arasında değişmekte olup; ortalaması 28,48±5,68'dir. Olguların kiloları 45 ile 118 kg arasında değişmekte olup ortalaması 72,8±12,6'dır. Olguların vücut kitle indeks (VKİ)' leri 17 ile 44 arasında değişmekte olup, ortalaması 28,02±4,54'tür. VKİ'lerine göre normal olan %20,9 (n=32); fazla kilolu olan %51 (n=78) olgu ve obez olan %28,1 (n=43) olgu vardır. Olguların sistolik kan basıncı değerleri 90 ile 146 mmHg arasında değişmekte olup, ortalaması 119,64±73,37'dir. Olguların diastolik kan basıncı değerleri 48 ile 98 mmHg arasında değişmekte olup ortalaması 70,41±8,5'tir. Olguların gravidası 1 ile 8 arasında değişmekte olup, ortalaması 2±1,3'tür. Olguların paritesi 0 ile 5 arasında değişmekte olup, ortalaması 1±1,05'tir. Olguların tanı anındaki gebelik haftası 22 ile 40 hafta arasında değişmekte olup, ortalaması 33,16±3,31'dir.

Tablo 1: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

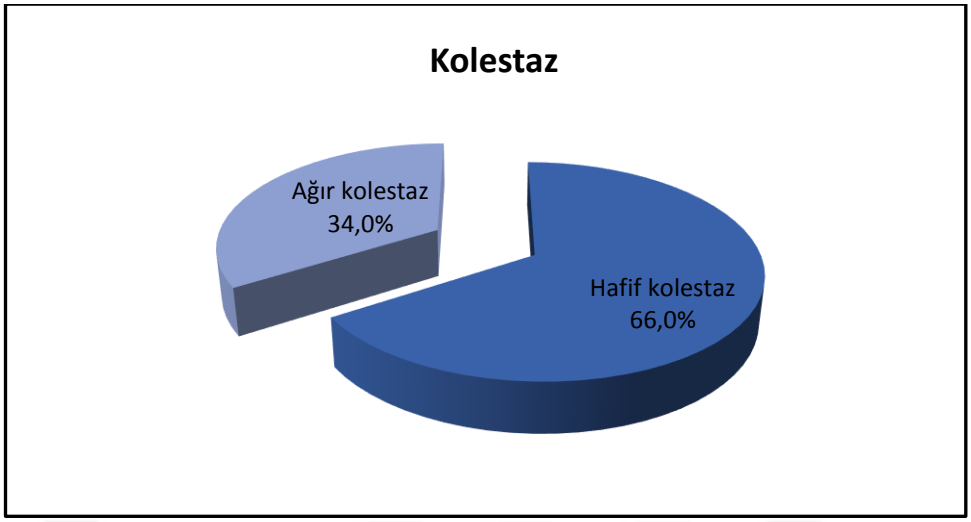
	Ort±SD	**Medyan (Min-Maks)**
Yaş	28,48±5,68	27 (19-45)
Boy	161,01±5,67	161 (145-175)
Kilo	72,8±12,6	73 (45-118)
VKİ	28,02±4,54	28 (17-44)
Normal	32	%20,9
Fazla kilo	78	%51,0
Obez	43	%28,1
Sistolik Kan Basıncı	119,64±73,37	114 (90-1009)
Diastolik Kan Basıncı	70,41±8,5	70 (48-98)
Gravida	2±1,28	2 (1-8)
Parite	1±1,05	1 (0-5)

Olguların laboratuvar bulguları incelendiğinde, ALT değerleri 6 ile 2121 arasında değişmekte olup, ortalaması 138,07±221,43'tür. Olguların AST değerleri 10-1853 arasında değişmekte olup, ortalaması 90,8±167,85'tir. Olguların PLT değerleri 99 ile 422 arasında değişmekte olup, ortalaması 242,23±68,32'dir. Olguların ASA değerleri 10 ile 163 arasında değişmekte olup, ortalaması 36,38±28,2'dir. Olguların TİT proteinüri sonuçlarının dağılımı incelendiğinde, %60'ı (n=90) negatif, %34'ü (n=52) eser, %3'ü (n=4) +1, %2'si (n=3) +2, %1'i (n=2) +3 sonucu aldığı görülmüştür.

Buna göre olguların %66'sı (n=101) hafif GİK, %34,0'ü (n=52) ise ağır GİK olarak saptanmıştır.

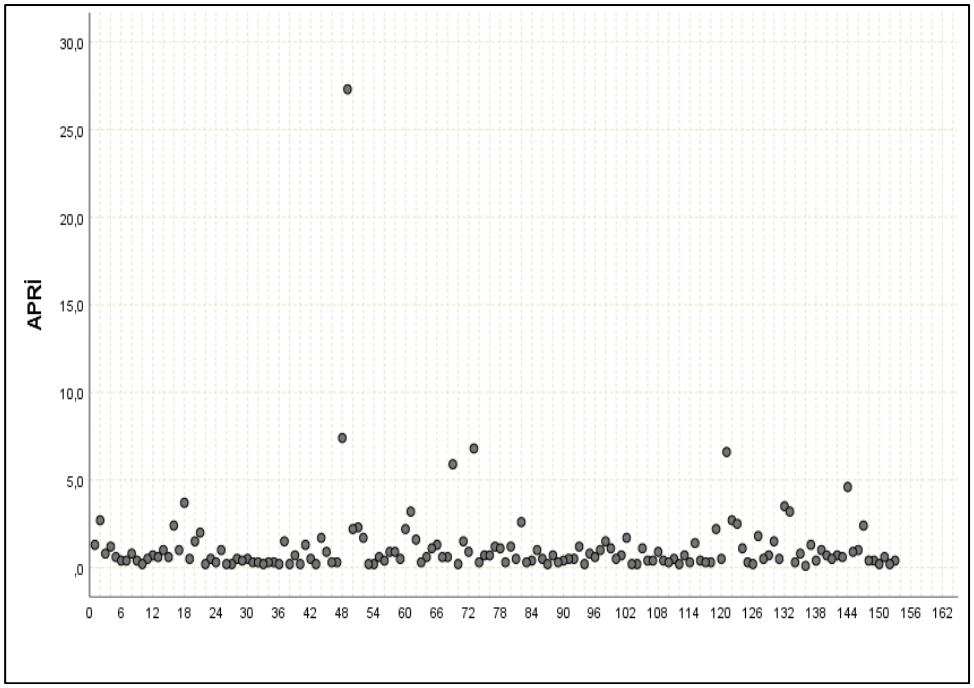
Tablo 2: Biyokimyasal Özelliklerin Dağılımı

		n (%)
ALT	*Ort±SD*	138,07±221,43
	Medyan (Min-Maks)	73 (6-2121)
AST	*Ort±SD*	90,8±167,85
	Medyan (Min-Maks)	49 (10-1853)
PLT	*Ort±SD*	242,23±68,32
	Medyan (Min-Maks)	237 (99-422)
ASA	*Ort±SD*	36,38±28,2
	Medyan (Min-Maks)	26 (10-163)
	Hafif kolestaz	101 (66,0)
	Ağır kolestaz	52 (34,0)
TİT Protein	**Negatif**	92 (60)
	Eser	52 (34)
	+1	4 (3)
	+2	3 (2)
	+3	2 (1)
APRI	*Ort±SD*	1,2±2,45
	Medyan (Min-Maks)	0,6 (0,1-27,3)
FIB-4	*Ort±SD*	0,99±0,87
	Medyan (Min-Maks)	0,8 (0,3-7,7)

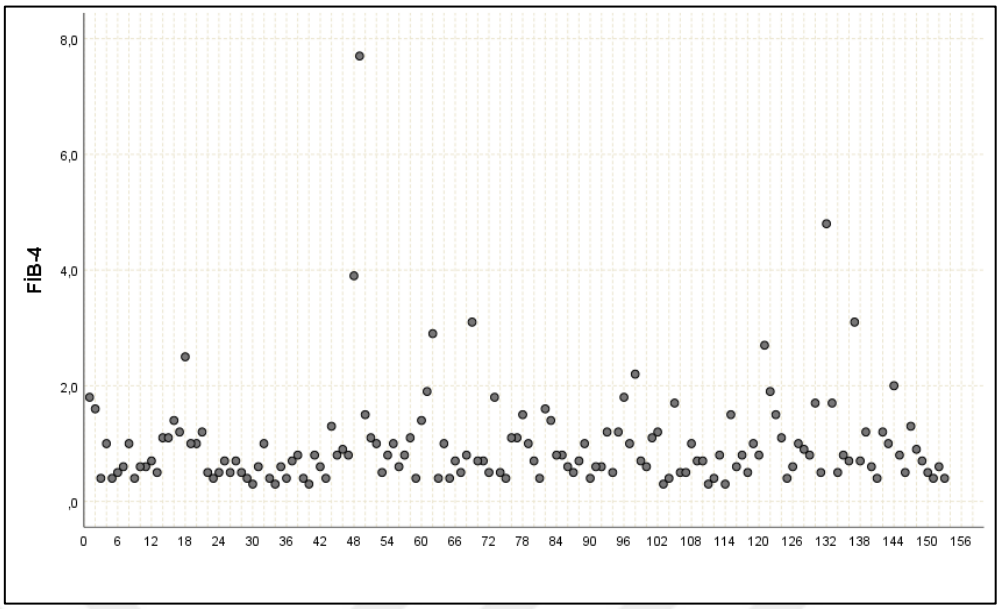


Şekil 1: GİK dağılımı

APRI skoru 0,10 ile 27,3 arasında değişmekte olup otalaması 1,20±2,44 olarak saptanmış medyan değeri 0,60 olarak saptanmıştır. FIB-4 skoru ise 0,30 ile 7,70 arasında değişmekte olup ortalaması 0,99±0,87 olarak saptanmış olup medyan değeri 0,80'dir.



Şekil 2: APRI skoru değerlerinin dağılımı



Şekil 3: FIB-4 skoru değerlerinin dağılımı

Maternal bulguların dağılımları incelendiğinde, olguların %8'i (n=13) preeklampsi, %11'i (n=17) IUGR var olduğu görülmüştür. Olguların AFI dağılımları incelendiğinde, %88'i (n=135) normal, %4'ü (n=6) oligohidroamnios, %8'i (n=12) polihidroamnios olduğu görülmüştür. Olguların %5'inin (n=7) preterm EMR olduğu görülmüştür. Olguların %8'inde (n=12) önceki gebelikte kolestaz olduğu görülmüştür. Olguların %2'sinde (n=3) önceki gebelikte preeklampsi olduğu görülmüştür. GDM olguların %10,3'ünde (n=15); GHT %2,7'sinde (n=4) ve gestasyonel proteinüri ise %1,4'ünde (n=2) görülmüştür.

Olguların tanıdaki gebelik haftaları 22 ile 40 arasında değişmekte olup ortalaması 33,15±3,31 haftadır. Doğumdaki gebelik haftası ise 26 ile 40 arasında değişmekte olup, ortalaması 36,33±1,85'tir. Buna göre preterm doğum oranı %43,1 (n=66); term oranı ise %56,9 (n=87) dur.

Doğum endikasyonları incelendiğinde; en yüksek oranda geçirilmiş uterin cerrahisi olan GİK %21,6 ile gelirken; bunu %19 ile GİK; %18,3 ile sancı; %9,8 ile fetal distres; %9,2 ile geçirilmiş uterin cerrahisi olan sancılı hasta gelmekte; en düşük oranda vasa previa bir vakada görülmektedir. Olguların %63'ü (n=97) C/S, %37'si (n=56) vajinal doğum (VD) doğum yaptığı görülmektedir.

Fetal bulguların dağılımları incelendiğinde, bebeklerin doğum kilosu 900 ile 4140 gr arasında değişmekte olup, ortalaması 2864,34±555,19'dur. Düşük doğum

ağırlığına sahip %20,3 (n=31) bebek görülürken; %79,7 (n=122) normal doğum ağırlığı içindedir. Bebeklerin %23'ünde (n=35) YDYBÜ ihtiyacı olduğu görülmüştür. Olguların 1. dakika APGAR skorları 3 ile 9 arasında değişmekte olup, ortalaması 7,39±0,95'tir. Olguların 5. dakika APGAR skorları 5 ile 10 arasında değişmekte olup, ortalaması 8,65±0,73'tür.

Tablo 3: Fetal ve Maternal Bulguların Dağılımı

		n (%)
Preeklampsi	**Yok**	140 (92)
	Var	13 (8)
IUGR	**Yok**	136 (89)
	Var	17 (11)
AFI	**Normal**	135 (88)
	Oligohidroamnios	6 (4)
	Polihidroamnios	12 (8)
Preterm EMR	**Yok**	146 (95)
	Var	7 (5)
Tanıdaki Gebelik Haftası	*Ort±SD*	33,15±3,31
	Medyan (Min-Maks)	34 (22-40)
Doğumda Gebelik Haftası	*Ort±SD*	36,33±1,85
	Medyan (Min-Maks)	37 (26-40)
	Preterm	66 (43,1)
	Term	87 (56,9)
Doğum Endikasyonu	**Ağır Preeklampsi**	5 (3,3)
	Başarısız İndüksiyon	2 (1,3)
	CPD	11 (7,2)
	Geçirilmiş uterin cerrahisi olan GİK	33 (21,6)
	Fetal Distres	15 (9,8)
	Fetal Malprezentasyon	8 (5,2)
	İlerlemeyen Travay	7 (4,6)
	GİK (VD)	29 (19,0)
	Sancı (VD)	28 (18,3)
	Geçirilmiş uterin cerrahisi olan sancılı hasta	14 (9,2)
	Vasa previa	1 (0,7)
Doğum Şekli	**C/S**	97 (63)
	VD	56 (37)
1. dk APGAR	*Ort±SD*	7,39±0,95
	Medyan (Min-Maks)	8 (3-9)
5. dk APGAR	*Ort±SD*	8,65±0,73
	Medyan (Min-Maks)	9 (5-10)
Doğum Kilosu (g)	*Ort±SD*	2864,34±555,19
	Medyan (Min-Maks)	2900 (900-4140)
	Düşük doğum ağırlıklı	31 (20,3)
	Normal	122 (79,7)

YDYBÜ ihtiyacı	**Yok**	118 (77)
	Var	35 (23)
Önceki Gebelikte Kolestaz	**Yok**	141 (92)
	Var	12 (8)
Önceki Gebelikte Preeklampsi	**Yok**	150 (98)
	Var	3 (2)
GDM	**Yok**	131 (89,7)
	Var	15 (10,3)
GHT	**Yok**	142 (97,3)
	Var	4 (2,7)
Gestasyonel proteinüri	**Yok**	144 (98,6)
	Var	2 (1,4)

Tablo 4: Doğum Endikasyonlarına Göre Tanı Haftaları Dağılımı

		Tanıdaki Gebelik haftası	
Doğum Endikasyonu	**N**	**Ort±SD**	**Median (Min-Mak)**
Ağır Preeklampsi	**5**	32,80±1,48	33 (31-35)
Başarısız İndüksiyon	**2**	31,00±5,66	31 (27-35)
CPD	**11**	33,64±1,57	34 (30-35)
Geçirilmiş Uterin Cerrahisi Olan GİK	**33**	33,58±2,91	34 (26-38)
Fetal Distres	**15**	32,20±3,69	33 (26-36)
Fetal Malprezentasyon	**8**	32,63±4,60	34 (25-38)
İlerlemeyen Travay	**7**	31,86±2,54	32 (28-35)
GİK	**29**	32,72±3,89	33 (22-40)
Sancı	**28**	34,46±3,32	34 (27-40)
Geçirilmiş Uterin Cerrahisi Olan Sancılı Hasta	**14**	32,57±3,11	33 (26-37)
Vasa Previa	**1**	32	32 (32-32)
Total	**153**	33,16±3,31	34(22-40)

Fetal distres olguları tanı haftası 26 ile 36 hafta arasında değişmekte olup 32,20±3,69 haftadır.

Tablo 5: Doğum Endikasyonlarına Göre Doğum Haftaları Dağılımı

Doğum Endikasyonu	N	Doğum Haftaları	
		Ort±SD	Median (Min-Mak)
Ağır Preeklampsi	**5**	35,00±2,35	34 (33-39)
Başarısız İndüksiyon	**2**	36,50±0,71	36,5 (36-37)
CPD	**11**	36,45±1,13	37 (34-38)
Geçirilmiş Uterin Cerrahisi Olan GİK	**33**	36,70±0,85	37 (34-38)
Fetal Distres	**15**	35,53±2,29	36 (30-37)
Fetal Malprezentasyon	**8**	34,88±3,91	36,5 (26-38)
İlerlemeyen Travay	**7**	37,14±1,46	37 (35-40)
GİK	**29**	36,90±0,94	37 (35-40)
Sancı	**28**	36,50±2,30	36 (32-40)
Geçirilmiş Uterin Cerrahisi Olan Sancılı Hasta	**14**	35,64±1,69	36 (32-39)
Vasa Previa	**1**	35	35 (35-35)
Total	**153**	36,33±1,85	37 (26-40)

Fetal distres olguları 30 ile 37 hafta arasında değişmekte olup 35,53±2,29 haftadır.

Tablo 6: Kolestaz Gruplarına Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması

		Hafif GİK (n=101)	**Ağır GİK (n=52)**	***p***
Yaş	*Ort±Ss*	28,38±5,52	28,69±6,04	***†0,746***
	Medyan (Min-Maks)	27 (21-43)	27 (19-45)	
Boy	*Ort±Ss*	160,64±5,47	161,73±6,04	***†0,263***
	Medyan (Min-Maks)	160 (147-170)	162 (145-175)	

Kilo	*Ort±Ss*	74,30±13,3	69,88±10,66	†***0,040****
	Medyan (Min-Maks)	74 (45-118)	69 (46-96)	
VKİ	*Ort±Ss*	28,7±4,83	26,69±3,58	†***0,007***
	Medyan (Min-Maks)	28 (17-44)	27 (18-37)	
	Normal	21 (20,8)	18 (34,6)	•***0,028****
	Fazla kilo	48 (47,5)	27 (51,9)	
	Obez	32 (31,7)	7 (13,5)	
Sistolik Kan basıncı	*Ort±Ss*	122,64±90,02	113,81±9,93	†***0,482***
	Medyan (Min-Maks)	113 (90-1009)	114,5 (91-142)	
Diastolik Kan Basıncı	*Ort±Ss*	71,37±9,35	68,54±6,2	†***0,027****
	Medyan (Min-Maks)	70 (48-98)	69 (56-82)	
Gravida	*Ort±Ss*	2,08±1,3	2,19±1,25	‡***0,484***
	Medyan (Min-Maks)	2 (1-8)	2 (1-6)	
Parite	*Ort±Ss*	0,82±1,04	1±1,07	‡***0,265***
	Medyan (Min-Maks)	1 (0-5)	1 (0-4)	

†*Student-t Test*
‡*Mann Whitney U test*
•*Pearson Chi-Square Test*
**p<0,05* *p<0,01*

Olguların yaşları ve boy ölçümleri hafif ve ağır GİK durumuna göre anlamlı farklılık göstermezken (p>0,05); kilo ve VKİ ölçümleri ağır GİK olgularında anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (p=0,040; p=0,007; p=0,028; p<0,05).

Olguların sistolik kan basıncı ölçümleri hafif ve ağır GİK durumuna göre anlamlı farklılık göstermezken (p>0,05); diastolik kan basıncı ölçümleri ağır GİK olgularında anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (p=0,027; p<0,05).

Gravida ve parite ise hafif ve ağır GİK durumuna göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 7: Maternal ve Fetal Değişkenlerin Hasta Gruplarına Göre Karşılaştırılması

		Hafif GİK (n=101)	**Ağır GİK (n=52)**	**p**
Preeklampsi	**Yok**	90 (89,1)	50 (96,2)	***º0,221***
	Var	11 (10,9)	2 (3,8)	
IUGR	**Yok**	88 (87,1)	48 (92,3)	***•0,334***
	Var	13 (12,9)	4 (7,7)	
AFI	**Normal**	87 (86,1)	48 (92,3)	***º0,501***
	Oligohidroamnios	5 (5)	1 (1,9)	
	Polihidroamnios	9 (8,9)	3 (5,8)	
Preterm EMR	**Yok**	97 (96)	49 (94,2)	***º0,690***
	Var	4 (4)	3 (5,8)	
Tanıdaki Gebelik Haftası	*Ort±SD*	33,44±3,37	32,59±3,13	***†0,133***
	Medyan (Min-Maks)	34 (25-40)	33 (22-27)	
Doğumda Gebelik Haftası	*Ort±SD*	36,6±1,91	35,79±1,6	***†0,009*****
	Medyan (Min-Maks)	37 (26-40)	36 (30-38)	
	Pretem	37 (36,6)	29 (55,8)	***•0,024****
	Term	64 (63,4)	23 (44,2)	
Doğum Şekli	**C/S**	68 (67,3)	29 (55,8)	***•0,160***
	NSD	33 (32,7)	23 (44,2)	
1. dk APGAR	*Ort±SD*	7,32±0,93	7,52±0,98	***‡0,053***
	Medyan (Min-Maks)	7 (3-9)	8 (4-9)	
5. dk APGAR	*Ort±SD*	8,64±0,74	8,67±0,71	***‡0,836***
	Medyan (Min-Maks)	9 (5-10)	9 (7-10)	
Doğum Kilosu (g)	*Ort±SD*	2877,1±584,5	2839,6±497,8	***†0,694***
	Medyan (Min-Maks)	2900 (900-4140)	2930 (1050-3760)	
	<2500 gr	21 (20,8)	10 (19,2)	***•0,820***
	≥2500 gr	80 (79,2)	42 (80,8)	
YDYBÜ	**Yok**	79 (78,2)	39 (75)	***•0,654***
	Var	22 (21,8)	13 (25)	
Önceki Gebelikte Kolestaz	**Yok**	95 (94,1)	46 (88,5)	***º0,340***
	Var	6 (5,9)	6 (11,5)	
Önceki Gebelikte Preeklampsi	**Yok**	99 (98)	51 (98,1)	***º1,000***
	Var	2 (2)	1 (1,9)	
GDM	**Yok**	94 (94,9)	37 (78,7)	***º0,006*****
	Var	5 (5,1)	10 (21,3)	
GHT	**Yok**	98 (99)	44 (93,6)	***º0,098***
	Var	1 (1)	3 (6,4)	

Gestasyonel proteinüri	**Yok**	98 (99)	46 (97,9)	***º0,543***
	Var	1 (1)	1 (2,1)	

†Student-t Test
‡Mann Whitney U test
•Pearson Chi-Square Test
ºFisher Exact test

Olguların preeklampsi, IUGR, AFI, preterm EMR, tanıdaki gebelik haftası, doğum şekli, 1. ve 5. dk APGAR skoru, doğum kilosu ortalaması ve sınıflamaları, YDYBÜ ihtiyacı, önceki gebelikte kolestaz ve önceki gebelikte preeklampsi öykülerinin, hafif ve ağır GİK gruplarına göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Doğumdaki gebelik haftası ortalamaları ağır GİK grubunda anlamlı düzeyde düşük iken (p<0,05); preterm bebek oranı da ağır GİK grubunda anlamlı düzeyde yüksek oranda saptanmıştır (p<0,05).

Gestasyonel diyabetes mellitus ağır GİK grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek oranda saptanmıştır (p<0,01); gestasyonel hipertansiyon ve gestasyonel proteinüri oranları ise GİK gruplarına göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 8: APRI ve FIB-4 Skorlarının Hasta Gruplarına Göre Karşılaştırılması

		Hafif GİK (n=101)	**Ağır GİK (n=52)**	***p***
AST	*Ort±SD*	72,96±77,94	125,44±264,95	***‡0,093***
	Medyan (Min-Maks)	48 (10-540)	53,5 (13-1853)	
ALT	*Ort±SD*	112,19±131,25	188,31±329,32	***‡0,056***
	Medyan (Min-Maks)	56 (6-707)	90 (13-2121)	
PLT	*Ort±SD*	241,39±70,61	243,84±64,26	***‡0,934***
	Medyan (Min-Maks)	237 (99-422)	237 (144-408)	
APRI	*Ort±SD*	0,94±0,99	1,71±3,94	***‡0,214***
	Medyan (Min-Maks)	0,5 (0,1-5,9)	0,7 (0,2-27,3)	
FIB-4	*Ort±SD*	0,95±0,7	1,07±1,13	***‡0,680***
	Medyan (Min-Maks)	0,7 (0,3-4,8)	0,8 (0,4-7,7)	

‡Mann Whitney U test

Biyokimyasal ölçümlerden AST, ALT ve PLT ölçümleri hafif ve ağır GİK gruplarına göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). APRI ve FIB-4 değerleri de hafif ve ağır GİK gruplarına göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 9: Maternal ve Fetal Değişkenlere Göre APRI Skoru Değerlerinin Karşılaştırılması

Maternal ve Fetal Bulgular		**APRI**		***[a]p***
		Ort±SD	*Medyan (Min-Maks)*	
Preeklampsi	**Yok**	1,06±1,26	0,6 (0,2-7,4)	***0.417***
	Var	2,74±7,41	0,6 (0,1-27,3)	
IUGR	**Yok**	1,27±2,58	0,6 (0,1-27,3)	***0.109***
	Var	0,67±0,62	0,5 (0,2-2,4)	
AFI	**Normal**	1,24±2,54	0,7 (0,1-27,3)	***[b]0,095***
	Oligohidroamnios	0,37±0,10	0,4 (0,2-0,5)	
	Polihidroamnios	1,18±2,00	0,5 (0,2-7,4)	
Preterm EMR	**Yok**	1,17±2,46	0,6 (0,1-27,3)	***0.769***
	Var	1,81±2,4	0,6 (0,2-6,6)	
Doğum Şekli	**C/S**	1,20±2,88	0,5 (0,1-27,3)	***0.176***
	VD	1,20±1,44	0,7 (0,2-6,8)	
YDYBÜ	**Yok**	1,13±1,33	0,7 (0,1-7,4)	***0.090***
	Var	1,46±4,55	0,5 (0,2-27,3)	

[a]Mann Whitney U Test *[b]Kruskal Wallis Test*

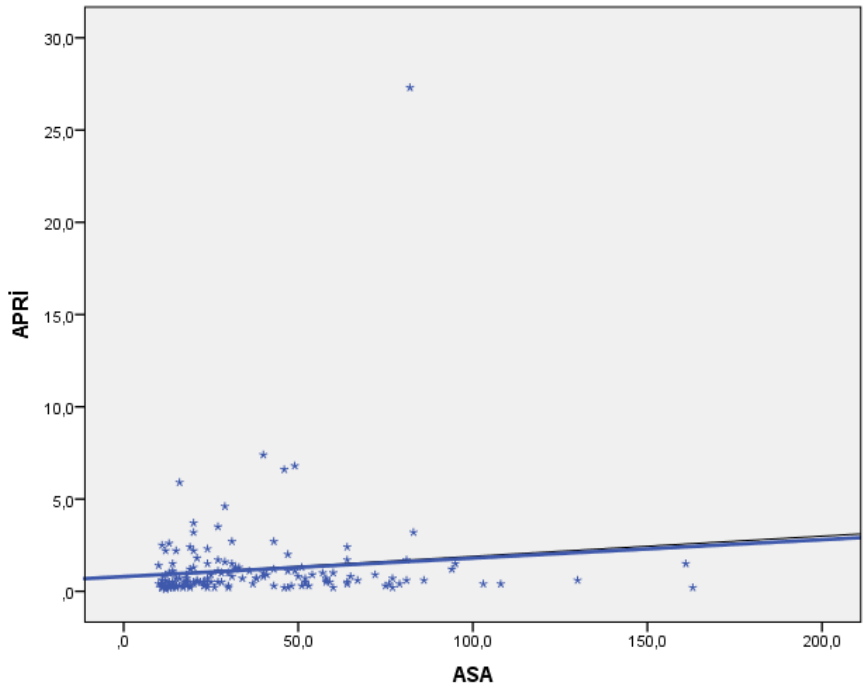
Preeklampsi, IUGR, AFI, preterm EMR, doğum şekli ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış durumuna göre APRI değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo 10: APRI Skoru ile Değişkenlerin Korelasyonları

Maternal ve Fetal Bulgular	APRI	
	r	***p***
Yaş	0.121	***0.135***
Boy	0.057	***0.483***
Kilo	-0.077	***0.345***
VKİ	-0.079	***0.334***
Sistolik Kan Basıncı	0.024	***0.766***
Diastolik Kan Basıncı	0.132	***0.103***
Gravida	0.014	***0.868***
Parite	0.034	***0.679***
Tanı Gebe Haftası	0.115	***0.156***
ALT	0.859	***0.000*****
AST	0.937	***0.000*****
PLT	-0.384	***0.000*****
ASA	0.217	***0.007*****
Doğumda Gebe Haftası	-0.068	***0.405***
1. dk APGAR	0.034	***0.680***
5. dk APGAR	0.013	***0.873***
Doğum Kilosu	0.087	***0.285***

r:Spearman's korelasyon katsayısı ***p<0.01*

Yaş, boy, kilo, VKİ, sistolik ve diastolik kan basıncı, gravida, parite, tanı ve doğumda gebe haftası, APGAR skoru, doğum kilosu ile APRI skoru değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05).



Şekil 4: ASA ve APRI skoru ilişkisi

ASA ve APRI skoru değerleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r=0.217; p=0.007; p<0.01).

Tablo 11: Maternal ve Fetal Değişkenlere Göre FIB-4 Skoru Değerlerinin Karşılaştırılması

Maternal ve Fetal Bulgular		**FIB-4**		[a]***p***
		Ort±SD	*Medyan (Min-Maks)*	
Preeklampsi	**Yok**	0,94±0,68	0,8 (0,3-4,8)	***0.937***
	Var	1,48±2,01	0,7 (0,3-7,7)	
IUGR	**Yok**	1,01±0,89	0,8 (0,3-7,7)	***0.096***
	Var	0,81±0,67	0,6 (0,3-3,1)	
AFI	**Normal**	1,01±0,88	0,8 (0,3-7,7)	[b]***0,181***
	Oligohidroamnios	0,68±0,38	0,6 (0,4-1,4)	
	Polihidroamnios	0,89±0,97	0,6 (0,4-3,9)	
Preterm EMR	**Yok**	0,96±0,81	0,8 (0,3-7,7)	***0.277***
	Var	1,69±1,6	0,8 (0,4-4,8)	

Doğum Şekli	**C/S**	1,02±1,00	0,7 (0,3-7,7)	***0.757***
	VD	0,94±0,59	0,8 (0,3-3,1)	
YDYBÜ	**Yok**	0,95±0,61	0,8 (0,3-3,9)	***0.372***
	Var	1,12±1,44	0,7 (0,3-7,7)	

[a]Mann Whitney U Test *[b]Kruskal Wallis Test*
**p<0,05*

Preeklampsi, IUGR, preterm EMR, doğum şekline ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış durumuna göre FIB-4 değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Boy, kilo, VKİ, sistolik ve diastolik kan basıncı, tanı ve doğumda gebe haftası, 5. dk APGAR skoru, doğum kilosu, ASA ile FIB-4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo 12: FIB-4 Skoru ile Değişkenlerin İlişkisi

Maternal ve Fetal Bulgular	**FIB-4** *r*	***p***
Yaş	0.559	***0.001*****
Boy	0.141	***0.083***
Kilo	0.088	***0.281***
VKİ	0.066	***0.415***
Sistolik Kan Basıncı	0.085	***0.294***
Diastolik Kan Basıncı	0.101	***0.213***
Gravida	0.272	***0.001*****
Parite	0.284	***0.001*****
Tanı Gebe Haftası	0.138	***0.089***
ALT	0.338	***0.001*****
AST	0.528	***0.001*****
PLT	-0.626	***0.001*****
ASA	0.055	***0.501***
Doğumda Gebe Haftası	-0.070	***0.391***
1. dk APGAR	0.203	***0.012****
5. dk APGAR	0.112	***0.169***
Doğum Kilosu	0.069	***0.395***

r:Spearman's korelasyon katsayısı **p<0,05* ***p<0.01*

Çalışmamızda FIB-4 ile ilişkili olan değişkenlerin yaş, gravida, parite, 1.dk APGAR skoru değişkenlerinin FIB-4 düzeyleri üzerindeki etkilerini belirlemek için çoklu regresyon analizi yapılmıştır.

Gravida, parite, 1. dk APGAR skoru değişkenlerinin FIB-4 düzeyleri arasındaki ilişkileri belirlemek üzere yapılan Enter Regresyon Analizi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (F=7.134; p=0,001; p<0,01). Değişkelerin etkileri univarite de anlamlı olmakla birlikte modelde anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 13: Fetal ve Maternal Bulguların FIB-4 Skoru Üzerine Etkisinin Lineer Regresyon Sonuçları

Bağımlı Değişken	**Bağımsız Değişken**	**ß**	**t**	***p***	**F**	**Model (p)**	**R^2**
FIB-4	Sabit	-0,509	-0,859	***0,392***	7,134	**0,001**	0,195
	Gravida	-0,204	-1,571	***0,118***			
	Parite	0,251	1,600	***0,112***			
	1.dk APGAR	-0,016	-0,221	***0,825***			

12. TARTIŞMA

Gebeliğin intrahepatik kolestazı kötü maternal ve fetal sonuçlara yol açabileceğinden erken ve kolay tanı konabilmesi amacıyla özellikle ilk trimesterda bakılan biyokimyasal tetkikler ile üçüncü trimesterde görülen GİK'in öngörülebilirliğini araştıran birçok çalışma yapılmıştır.

İlk trimester tarama testinde bakılan ve seviyesi düşük saptanan pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) MoM değerinin üçüncü trimesterde GİK gelişmesini öngörebildiğini söyleyen çalışmalar vardır (95).

Yapılan bir çalışmada GİK tanılı gebelerde sağlıklı kontrol grubuna göre Interleukin-6 (IL-6) seviyelerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (96).

Başka bir çalışmada da nötrofil / lenfosit oranının GİK tanılı gebelerde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişler ve bu oranın açlık safra asidi ile de korele olduğunu söylemişlerdir (97).

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olarak ağır GİK grubundaki hastalarda preterm doğum daha yüksek olarak görülmüştür. Yapılan bir metaanalizde de çalışmamızın sonucuna benzer şekilde yükselen serum açlık safra asidi seviyeleri ile preterm doğum oranının korele olduğu belirtilmiştir (48).

Gök ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada ise ilk trimester APRI skorunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunması ile üçüncü trimesterde görülen GİK'in tahmin edilebileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada APRI skoru için kesme değeri ≥0.148 olarak belirlenmiş olup sensitivite %79,6, spesifite %56,5 olarak belirtilmiştir (90).

Tolunay ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada ilk trimester APRI skoru GİK tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve kesme değeri 0,57 olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde APRI skoru ile üçüncü trimester açlık safra asidi düzeyi arasında da anlamlı pozitif ilişki olduğu belirtilmiştir (98).

Bir metaanalizde maternal serum açlık safra asidi seviyesindeki artış ne kadar fazla olursa fetal komplikasyonların da o kadar arttığı söylenmektedir (99). Başka bir çalışmada ise diğer çalışmaların aksine şiddetli GİK ile hafif GİK arasındaki fetal

komplikasyonlar açısından mekonyum aspirasyonu dışında anlamlı fark bulunamadığı belirtilmiştir (36).

Peker ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada sağlıklı, hafif hasta ve ağır hasta grupları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hasta grupta APRI skorunun ve kötü fetal sonuçların sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu fakat hafif ve ağır hasta grubu arasında karşılaştırma yapıldığında bizim çalışmamızın sonucu ile benzer şekilde APRI skorunun ve fetal kötü sonuçların istatistiksel olarak anlamlı farkı bulunmadığı belirtilmiştir (100).

Eyisoy ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde ağır GİK grubunda APRI skoru hafif gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ağırlık derecesini belirlemede APRI kesme değeri 1,06 olarak belirlenmiş olup duyarlılık %82 özgüllük %72 olarak belirtilmiştir. İki grup arasında yapılan karşılaştırmada yenidoğanların 1. ve 5. dk APGAR skorlarında anlamlı fark görülmediği belirtilmiştir (101).

Yine Gök ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada ilk trimester FIB-4 skorunun üçüncü trimesterde GİK gelişmesini öngörebildiği fakat açlık safra asidi düzeyi ile korele olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada FIB-4 için kesme değeri ≥0,425 olarak belirlenmiş olup duyarlılığı % 77,3, özgüllüğü % 54,7 olarak belirtilmiştir (94).

Bizim çalışmamızda APRI ve FIB-4 skoru GİK'in ağırlık derecesini belirlemede, maternal ve fetal prognozu öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sebeple de ROC analizi yapılamamış ve kesme değeri belirlenememiştir.

Olgularımızda in utero fetal ölüm görülmemiştir. Bunun olası nedeni hastaların tanı aldıktan sonra UDCA tedavisi altında fetal iyilik hali açısından aktif olarak takip edilmiş olmasıdır. Tanı ortalama 33,16±3,31 gebelik haftasında konmuş, doğum ise ortalama 36,33±1,85 gebelik haftasında gerçekleşmiş olarak bulunmuştur. Olgularda ortalama 35,53±2,29 gebelik haftasında fetal distres meydana gelmiştir.

Preeklampsi, AFI anormallikleri, preterm EMR, YDYBÜ ihtiyacı varlığında APRI skoru yüksek değerde bulunmuştur. FIB-4 skoru ise preeklampsi, AFI anormallikleri, preterm EMR, YDYBÜ ihtiyacı varlığına ek olarak doğum şeklinin C/S olmasında da yüksek değerde bulunmuştur. Ayrıca APRI skoru ile ASA değerleri

arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Yine APRI ve FIB-4 skoru ağır GİK grubunda hafif gruba göre yüksek değerde görülmüştür.

Gravida ve parite değerlerinin FIB-4 ile korelasyonunun anlamlı olmasının nedeninin FIB-4 skorunun hesaplanmasında yaş parametresinin kullanılması ve gravida ile parite değerlerinin de yaş ile doğru orantılı olması sebebiyle olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmayıp zayıf derecede anlamlı sonuçlar çıkmasının nedeninin çalışmaya dahil edilen olguların özenle seçilmesi sonucu sayısının nispeten az olması olduğunu düşünmekteyiz.

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız FIB-4 skorunun maternal ve fetal sonuçlarının değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır.

Sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı olmasa da APRI ve FIB-4 skoru değerlerinde fark görülmesi nedeni ile GİK tanılı hastalarda hastalığın şiddetini, maternal ve fetal prognozu öngörmede özellikle kısıtlı laboratuvar imkanlarının olduğu merkezlerde klinik hasta takibinde işe yarayabileceğini göstermektedir.

Daha anlamlı sonuçlar elde edebilmek için çok sayıda hasta ile çalışılmış prospektif randomize kontrollü çalışmalara ve metaanalizlere ihtiyaç vardır.

13. SONUÇ

Çalışmamızda APRI ve FIB-4 skoru GİK'in şiddetini belirlemede, maternal ve fetal prognozu öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Fakat preeklampsi, AFI anormallikleri, preterm EMR, YDYBÜ ihtiyacı varlığında APRI skoru yüksek değerde bulunmuştur. FIB-4 skoru ise preeklampsi, AFI anormallikleri, preterm EMR, YDYBÜ ihtiyacı varlığına ek olarak doğum şeklinin C/S olmasında da yüksek değerde bulunmuştur. Ayrıca APRI skoru ile ASA değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Yine APRI ve FIB-4 skoru ağır GİK grubunda hafif gruba göre yüksek değerde görülmüştür.

Bu sonuçlar APRI ve FIB-4 skorunun klinik hasta yönetiminde işe yarayabileceğini düşündürmektedir.

İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edebilmek için çok sayıda hasta ile çalışılmış prospektif randomize kontrollü çalışmalara ve metaanalizlere ihtiyaç vardır.

14. KAYNAKLAR

1. Kim WR, Berg T, Asselah T, Flisiak R, Fung S, Gordon SC, et al. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. J Hepatol. 2016;64(4):773-80.
2. de Bruyn G, Graviss EA. A systematic review of the diagnostic accuracy of physical examination for the detection of cirrhosis. BMC Med Inform Decis Mak. 2001;1:6.
3. Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection: Updated Version. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva2016.
4. Saleh MM, Abdo KR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature and evaluation of current evidence. J Womens Health. 2007;16:833-41.
5. Than NN, Neuberger J. Liver abnormalities in pregnancy. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2013 Aug;27(4):565-75. doi: 10.1016/j.bpg.2013.06.015. PMID: 24090943.
6. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. BJOG. 2002 Mar;109(3):282-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.2002.01368.x. PMID: 11950183.
7. Sepulveda W.H., Gonzalez C., Cruz M.A., and Rudolph M.I.: Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. Eur J ObstetGynecolReprod Biol 1991; 42: pp. 211-215
8. Germain A.M., Kato S., Carvajal J.A., Valenzuela G.J., Valdes G.L., and Glasinovic J.C.: Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. Am J ObstetGynecol 2003; 189: pp. 577-582
9. Bicoccaa MJ, Sperling JD, Chauhan SP (2018) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. Eur J Obstet Gynecol, 231: 180-187
10. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, Aburto H, Matus C, Schramm G, Katz R, Medina E. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. Ann Intern Med. 1978 Apr;88(4):487-93. doi: 10.7326/0003-4819-88-4-487. PMID: 637428.
11. Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. BJOG. 2013 May;120(6):717-23. doi: 10.1111/1471-0528.12174. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23418899.
12. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World J Gastroenterol. 2009 May 7;15(17):2049-66. doi: 10.3748/wjg.15.2049. PMID: 19418576; PMCID: PMC2678574.
13. Abedin P, Weaver JB, Egginton E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: prevalence and ethnic distribution. Ethn Health. 1999 Feb-May;4(1-2):35-7. doi: 10.1080/13557859998173. PMID: 10887460.
14. Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, Sokal EM, Sturm E, Dumont M, Scheffer GL, Paul M, Burdelski M, Bosma PJ, Bernard O, Hadchouel M, Elferink RP. The wide spectrum of

multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. Gastroenterology. 2001 May;120(6):1448-58. doi: 10.1053/gast.2001.23984. PMID: 11313315.

15. Trauner M, Fickert P, Wagner M. MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. Semin Liver Dis. 2007; 27:77-98.
16. De Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, Cresteil D, Bosma PJ, Aten J, Deleuze JF, Desrochers M, Burdelski M, Bernard O, Oude Elferink RP, Hadchouel M. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Jan 6;95(1):282-7. doi: 10.1073/pnas.95.1.282. PMID: 9419367; PMCID: PMC18201.
17. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, Boute O, Hadchouel M. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. Lancet. 1999 Jan 16;353(9148):210-1. doi: 10.1016/S0140-6736(05)77221-4. PMID: 9923886.
18. Boyer JL. New perspectives for the treatment of cholestasis: lessons from basic science applied clinically. Hepatol. 2007; 46: 365-71.
19. Elferink RO. Cholestasis. Gut . 2003; 52: 42-8.
20. Arrese M, Macias RI, Briz O, et al. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Expert Rev Mol Med. 2008; 10:e9.
21. Geier A, Wagner M, Dietrich CG, et al. Principles of hepatic organic anion transporter regulation during cholestasis, inflammation and liver regeneration. BiochimBiophys Acta. 2007; 1773: 283-08
22. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B, Andresen M, Segovia N, Molina C, Arce S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. J Hepatol. 1989 Jul;9(1):84-90. doi: 10.1016/0168-8278(89)90079-2. PMID: 2768798.
23. 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 Jul;37(5):547-549. doi: 10.1080/01443615.2017.1286302. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28319428.
24. Meng LJ, Reyes H, Axelson M, et al. Progesterone metabolites and bile acids in serum of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: Effect of ursodeoxycholic acid therapy.Hepatology. 1997; 26: 1573-9.
25. Meng LJ, Reyes H, Palma J, et al. 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; 27: 1029-40.
26. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. J Hepatol. 1989; 9: 84-90.
27. Sjövall J, Reyes H. Bile acid and progestronemetabolities in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Ann Med. 2000;32: 94-106.

28. Sookoian S, Castaño G, Burgueño A, Gianotti TF, Pirola CJ. Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Hepatol. 2008 Jan;48(1):125-32. doi: 10.1016/j.jhep.2007.08.015. Epub 2007 Oct 23. PMID: 17997497.
29. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Clin Liver Dis. 2016 Feb;20(1):177-89. doi: 10.1016/j.cld.2015.08.010. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26593298.
30. Gabzdyl EM, Schlaeger JM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical clinical review. J Perinat Neonatal Nurs. 2015 Jan-Mar;29(1):41-50. doi: 10.1097/JPN.0000000000000077. PMID: 25633399.
31. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomäki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. Hepatology. 2006 Apr;43(4):723-8. doi: 10.1002/hep.21111. PMID: 16557542.
32. Turunen K, Mölsä A, Helander K, Sumanen M, Mattila KJ. Health history after intrahepatic cholestasis of pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012 Jun;91(6):679-85. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01403.x. Epub 2012 May 1. PMID: 22458935.
33. Williamson C, Geenes V (2014) Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Obstet Gynecol, 124:120-33
34. Piechota J, Jelski W (2020) Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature J. Clin. Med, 9: 1361; doi:10.3390/jcm90511361
35. Stulic M, Culafic D, Boricic I, Stojkovic Lalosevic M, Pejic N, Jankovic G, Milovanovic T, Culafic-Vojinovic V, Vlaisavljevic Z, Culafic M. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Case Study of the Rare Onset in the First Trimester. Medicina (Kaunas). 2019 Aug 9;55(8):454. doi: 10.3390/medicina55080454. PMID: 31404990; PMCID: PMC6723234.
36. Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, Incerpi M, Pathak B, Goodwin TM. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Perinatol. 2008 Jun;25(6):341-5. doi: 10.1055/s-2008-1078756. Epub 2008 May 28. PMID: 18509787.
37. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. World J Gastroenterol. 2008 Oct 14;14(38):5781-8. doi: 10.3748/wjg.14.5781. PMID: 18855975; PMCID: PMC2751886.
38. Lo JO, Shaffer BL, Allen AJ, Little SE, Cheng YW, Caughey AB. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(18):2254-8. doi: 10.3109/14767058.2014.984605. Epub 2014 Nov 28. PMID: 25371372.
39. Bacq Y, Sapey T, Bréchot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. Hepatology. 1997 Aug;26(2):358-64. doi: 10.1002/hep.510260216. PMID: 9252146.
40. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S (2015) Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World J Gastroenterol, 21;21: 7134-714

41. Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Perinatol. 2014 Jan;31(1):1-8. doi: 10.1055/s-0033-1333673. Epub 2013 Jan 28. PMID: 23359238.
42. Huang WM, Gowda M, Donnelly JG. Bile acid ratio in diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Perinatol. 2009 Apr;26(4):291-4. doi: 10.1055/s-0028-1103158. Epub 2008 Nov 19. PMID: 19021098.
43. Rolfes DB, Ishak KG. Liver disease in pregnancy. Histopathology. 1986 Jun;10(6):555-70. doi: 10.1111/j.1365-2559.1986.tb02510.x. PMID: 3525371.
44. 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 Syst Rev. 2019 Jul 5;7(7):CD012546. doi: 10.1002/14651858.CD012546.pub2. PMID: 31283001; PMCID: PMC6613619.
45. Vanjak D, Moreau R, Roche-Sicot J, Soulier A, Sicot C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and acute fatty liver of pregnancy. An unusual but favorable association? Gastroenterology. 1991 Apr;100(4):1123-5. doi: 10.1016/0016-5085(91)90292-s. PMID: 2001812.
46. Arafa A, Dong JY. Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and risk of gestational diabetes and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Hypertens Pregnancy. 2020 Aug;39(3):354-360. doi: 10.1080/10641955.2020.1758939. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32326772.
47. Geenes V, Lövgren-Sandblom A, Benthin L, Lawrance D, Chambers J, Gurung V, Thornton J, Chappell L, Khan E, Dixon P, Marschall HU, Williamson C. The reversed feto-maternal bile acid gradient in intrahepatic cholestasis of pregnancy is corrected by ursodeoxycholic acid. PLoS One. 2014 Jan 8;9(1):e83828. doi: 10.1371/journal.pone.0083828. PMID: 24421907; PMCID: PMC3885440.
48. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, Kohari K, Bacq Y, Bozkurt N, Brun-Furrer R, Bull L, Estiú MC, Grymowicz M, Gunaydin B, Hague WM, Haslinger C, Hu Y, Kawakita T, Kebapcilar AG, Kebapcilar L, Kondrackienė J, Koster MPH, Kowalska-Kańka A, Kupčinskas L, Lee RH, Locatelli A, Macias RIR, Marschall HU, Oudijk MA, Raz Y, Rimon E, Shan D, Shao Y, Tribe R, Tripodi V, Yayla Abide C, Yenidede I, Thornton JG, Chappell LC, Williamson C. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. Lancet. 2019 Mar 2;393(10174):899-909. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31877-4. Epub 2019 Feb 14. Erratum in: Lancet. 2019 Mar 16;393(10176):1100. PMID: 30773280; PMCID: PMC6396441.
49. Sepúlveda WH, González C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1991 Dec 13;42(3):211-5. doi: 10.1016/0028-2243(91)90222-7. PMID: 1773876.
50. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective

population-based case-control study. Hepatology. 2014 Apr;59(4):1482-91. doi: 10.1002/hep.26617. Epub 2014 Feb 26. PMID: 23857305; PMCID: PMC4296226.

51. Israel EJ, Guzman ML, Campos GA. Maximal response to oxytocin of the isolated myometrium from pregnant patients with intrahepatic cholestasis. Acta Obstet Gynecol Scand. 1986;65(6):581-2. doi: 10.3109/00016348609158391. PMID: 3799155.
52. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, Swiet M, Johnston DG. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. BJOG. 2004 Jul;111(7):676-81. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00167.x. PMID: 15198757.
53. Martineau MG, Raker C, Dixon PH, Chambers J, Machirori M, King NM, Hooks ML, Manoharan R, Chen K, Powrie R, Williamson C. The metabolic profile of intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and increased fetal growth. Diabetes Care. 2015 Feb;38(2):243-8. doi: 10.2337/dc14-2143. Epub 2014 Dec 12. PMID: 25504029.
54. Li L, Chen W, Ma L, Liu ZB, Lu X, Gao XX, Liu Y, Wang H, Zhao M, Li XL, Cong L, Xu X, Chen YH. Continuous association of total bile acid levels with the risk of small for gestational age infants. Sci Rep. 2020 Jun 9;10(1):9257. doi: 10.1038/s41598-020-66138-y. PMID: 32518361; PMCID: PMC7283485.
55. Ovadia C, Williamson C (2016) Intrahepatic cholestasis of pregnancy:Recent advances. Clin Dermatol, 34: 327-334
56. Durnwald CP (2021) Hepatic Disorders During Pregnancy. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp 1003-1017
57. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S (2015) Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World J Gastroenterol, 21;21: 7134-7141
58. Madazli R, Yuksel MA, Oncul M et al (2015) Pregnancy outcomes and prognostic factors in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy, J Obstet Gynekol, 35:358-361
59. Maldonado M, Alhousseini A, Awadalla M, Idler J, Welch R, Puder K, Patwardhan M, Gonik B. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Leading to Severe Vitamin K Deficiency and Coagulopathy. Case Rep Obstet Gynecol. 2017;2017:5646247. doi: 10.1155/2017/5646247. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28680707; PMCID: PMC5478816.
60. Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. Hepatology. 2013 Oct;58(4):1385-91. doi: 10.1002/hep.26444. Epub 2013 Aug 6. PMID: 23564560.
61. Wikström Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, Thorsell M, Ludvigsson JF, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. J Hepatol. 2015 Aug;63(2):456-61. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.010. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25772037.

62. Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: A 2010 update. Clin Res Hepatol Gastroentero.2011;35:182-93.
63. Gabzdyl EM, Schlaeger JM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a criticalclinical review. J Perinat Neonatal Nurs. 2015;29(1):41-50.
64. Matthew J. Bicocca, Jeffrey D. Sperling, Suneet P. Chauhan Review article Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines department of Obstetrics and Gynecology, Houston Methodist Hospital, Houston, TX, USA
65. 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.
66. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intra- hepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. BMJ. 2012;344:e3799.
67. Glantz, A.; Reilly, S.J.; Benthin, L.; Lammert, F.; Mattsson, L.A.; Marschall, H.U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine. Hepatology 2008, 47, 544–551.
68. Warren JE, Blaylock RC, Silver RM. Plasmapheresis for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy refractory to medical treatment. Am J Obstet Gynecol. 2005;192:2088-89.
69. Boregowda G, Shehata HA. Gastrointestinal and liver disease in pregnancy. Best Pract Res CoinObstetGynaecol .2013;27:835-53.
70. Gurung V, Middleton P, Milan SJ, et al (2013) Interventions for treating cholestasis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev (6) Cd000493.
71. De Vries E, Beuers U (2019) Ursodeoxycholic acid in pregnancy. J Hepatol, Journal of Hepatology, 71: j 1237-1245
72. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP .Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines.Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018;231:180. Epub 2018 Oct 26.
73. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Iglesias J, Gonzalez MC, Hernandez I, vd. Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Hepatol Baltim Md. Haziran 1992;15(6):1043-7.
74. South Australia Maternal & Neonatal Community of Practice (2016) Obstetric Cholestasis. April 2016.
75. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. Br J Obstet Gynaecol. 1988 Nov;95(11):1137-43. doi: 10.1111/j.1471-0528.1988.tb06791.x. PMID: 3207643.

76. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. Am J Obstet Gynecol. 1996 Oct;175(4 Pt 1):957-60. doi: 10.1016/s0002-9378(96)80031-7. PMID: 8885754.
77. Matos A, Bernardes J, Ayres-de-Campos D, Patrício B. Antepartum fetal cerebral hemorrhage not predicted by current surveillance methods in cholestasis of pregnancy. Obstet Gynecol. 1997 May;89(5 Pt 2):803-4. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00042-2. PMID: 9166326.
78. American College of Obstetrics and Gynecology. Antepartum fetal surveil- lance. Practice bulletin no. 145. Obstet Gynecol 2014;124:182–92.
79. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric Cholestasis. 2011; Available at: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/gu idelines/ gtg_43.pdf. Accessed September 10, 2017
80. Zimmermann P, Koskinen J, Vaalamo P, Ranta T. Doppler umbilical artery velocimetry in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis. J Perinat Med 1991;19(5):351–5.
81. 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 Nov;34(21):3614-3622. doi: 10.1080/14767058.2019.1685965. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31744346.
82. Girling J, Knight CL, Chappell L; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Green-top Guideline No. 43 June 2022. BJOG. 2022 Dec;129(13):e95-e114. doi: 10.1111/1471-0528.17206. Epub 2022 Aug 9. PMID: 35942656.
83. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. Hepatology. 2004 Aug;40(2):467-74. doi: 10.1002/hep.20336. PMID: 15368452.
84. Oztekin D, Aydal I, Oztekin O, Okcu S, Borekci R, Tinar S. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2009 Dec;280(6):975-9. doi: 10.1007/s00404-009-1052-x. Epub 2009 Mar 26. PMID: 19322574.
85. 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. doi: 10.1097/AOG.0000000000001693. PMID: 27741180.
86. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831. Obstet Gynecol. 2021 Jul 1;138(1):e35-e39. doi: 10.1097/AOG.0000000000004447. PMID: 34259491.
87. 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.
88. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with

chronic hepatitis C. Hepatology. 2003 Aug;38(2):518-26. doi: 10.1053/jhep.2003.50346. PMID: 12883497.

89. Shaheen AA, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase- to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. Hepatology. 2007;46(3):912-21.
90. Gok K, Takmaz T, Kose O, Tuten N, Acikgoz AS, Bostanci MS, Ozden S. Can first-trimester aspartate aminotransferase/platelet ratio index score predict intrahepatic cholestasis of pregnancy? Hepatology Forum 2023; 4(1):30–34.
91. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, S Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology. 2006 Jun;43(6):1317-25. doi: 10.1002/hep.21178. PMID: 16729309.
92. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, Pol S. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. Hepatology. 2007 Jul;46(1):32-6. doi: 10.1002/hep.21669. PMID: 17567829.
93. HolmbergSD,LuM,RuppLB,LameratoLE,MoormanAC,VijayadevaV,etal. Noninvasive serum fibrosis markers for screening and staging chronic hepatitis C virus patients in a large US cohort. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2013;57(2):240-6.
94. Gök K, Takmaz T, Köse O, Tüten N, Bostancı MS, Özden S. Effectiveness of the Fibrosis-4 Score in Predicting Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Eur Arch Med Res 2022;38(4):299-303
95. Zhang Y, Lan X, Cai C, Li R, Gao Y, Yang L, et al. Associations between maternal lipid profiles and pregnancy complications: A prospective popula- tion-based study. Am J Perinatol 2021;38(8):834-840.
96. Biberoglu E, Kirbas A, Daglar K, Kara O, Karabulut E, Yakut HI, Danisman N. Role of inflammation in intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Obstet Gynaecol Res. 2016 Mar;42(3):252-7. doi: 10.1111/jog.12902. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26786878.
97. Kirbas A, Biberoglu E, Daglar K, İskender C, Erkaya S, Dede H, Uygur D, Danisman N. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Sep;180:12-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.042. Epub 2014 Jun 13. PMID: 24997423.
98. Tolunay HE, Kahraman NÇ, Varlı EN, Ergani SY, Obut M, Çelen Ş, Çağlar AT, Üstün YE. First-trimester aspartate aminotransferase to platelet ratio index in predicting intrahepatic cholestasis in pregnancy and its relationship with bile acids: A pilot study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021 Jan;256:114-117. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.014. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33202320.

99. Cui D, Zhong Y, Zhang L, Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. J Obstet Gynaecol Res. 2017 Sep;43(9):1411-1420. doi: 10.1111/jog.13399. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28691322.
100. Peker A, Tanaçan A, İpek G, Ağaoğlu Z, Şahin D. Role of aspartate aminotransferase to platelet ratio in the prediction and prognosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A case-control study from a tertiary center. Int J Gynaecol Obstet. 2023 Jul 26. doi: 10.1002/ijgo.15016. Epub ahead of print. PMID: 37493015.
101. Ömer Gökhan Eyisoy, Ümit Taşdemir, Mucize Eriç Özdemir, Seden Eyisoy, Özge Kahramanoğlu, Aydın Öçal & Oya Demirci (2022) Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) score: is it useful in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy?, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 35:25, 10137-10142, DOI: 10.1080/14767058.2022.2122036