T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZINDA SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİ (SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX) (SII) VE FİBROZİS-4 (FIB-4) SKORUNUN HASTALIK, HASTALIK ŞİDDETİ VE PERİNATAL SONUÇLARI ÖNGÖRMEDEKİ DEĞERİ

Dr. Seda ATAK KAVUT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2026

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZINDA SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİ (SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX) (SII) VE FİBROZİS-4 (FIB-4) SKORUNUN HASTALIK, HASTALIK ŞİDDETİ VE PERİNATAL SONUÇLARI ÖNGÖRMEDEKİ DEĞERİ

Dr. Seda ATAK KAVUT

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Alev Atış Aydın

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI

Op. Dr. Pakize Özge Karkın

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve bu tezin hazırlanma sürecinde bilgi, deneyim ve değerli rehberliği ile her aşamada desteğini esirgemeyen, akademik gelişimime önemli katkılar sağlayan tez danışmanım Sayın **Prof. Dr. Alev Atış Aydın**'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecimde klinik ve akademik katkılarıyla yol gösterici olan, desteğini esirgemeyen yardımcı tez danışmanım **Op. Dr. Pakize Özge Karkın**'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, klinik yaklaşımımın şekillenmesinde önemli katkıları bulunan başta eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Merve Aldıkaçtıoğlu Talmaç olmak üzere, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nin tüm değerli öğretim üyelerine, uzman hekimlerine, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve birimimizdeki tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu uzmanlık eğitimi boyunca her zaman yanımda olan, zor anlarda moral ve motivasyon kaynağım olan, varlığıyla yolumu güzelleştiren eş kıdemim Dr. Nehir Pişkin'e desteği, anlayışı ve katkıları için teşekkürü borç bilirim.

Hayatımın her döneminde koşulsuz sevgileri, sabırları ve fedakarlıklarıyla bana yol gösteren, her zorlukta inancımı diri tutan, sahip olduğum en değerli varlıklarım canım annem Reyhan Atak, canım babam Cevdet Atak ve en kıymetlilerim,kardeşlerim Selin, Yusuf ve Bünyamin'e attığım her adımda arkamda hissettiğim destekleri için sonsuz teşekkür ederim. Bugün ulaştığım noktada, emeklerinin ve dualarının payı tarif edilemez derecede büyüktür.

Ve son olarak öğrencilik yıllarından bu yana her zorlukta yanımda olan, varlığıyla yükümü hafifleten; üzüntüme,sevincime ve heyecanıma her zaman ortak olan, bana olan inancını her zaman hissettirip motivasyonumu arttıran sevgili yol arkadaşım Dr. Cihat Kavut'a her şey için teşekkür ederim.

Dr. Seda Atak

2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR....iii
İÇİNDEKİLER....iv
TABLOLAR LİSTESİ....vi
ŞEKİLLER LİSTESİ....vii
KISALTMALAR....viii
ÖZET....xi
ABSTRACT....xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ....15
2. GENEL BİLGİLER....17
2.1 GEBELİK KOLESTAZI....19
2.1.1 İNSİDANS....19
2.1.2. RİSK FAKTÖRLERİ....19
2.1.3. ETYOPATOGENEZ....20
2.1.3.1 GENETİK YATKINLIK....21
2.1.3.2. HORMONAL FAKTÖRLER....24
2.1.3.3. ÇEVRESEL FAKTÖRLER....25
2.1.4. KLİNİK BULGULAR....26
2.1.5. LABORATUVAR BULGULARI....26
2.1.6. TANI VE AYIRICI TANI....27
2.1.6.1. HASTALIK ŞİDDETİNİN SINIFLANDIRILMASI....29
2.1.7. KOMPLİKASYONLARI....29
2.1.7.1 MATERNAL KOMPLİKASYONLARI....29
2.1.7.2 FETAL KOMPLİKASYONLARI....30
2.1.8. TEDAVİ....31
2.1.8.1. TEDAVİYE YANIT....33
2.1.9. GEBELİK TAKİBİ....33
2.1.10. DOĞUM ZAMANLAMASI....35
2.2. İNFLAMASYON, İMMÜN YANIT VE GİK....35
2.2.1. SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİ (SII)....36
2.2.2. FİBROZİS-4 (FIB-4) SKORU....37
2.2.3. Genel Değerlendirme....39
3. GEREÇ VE YÖNTEM....40
3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER....43

4. BULGULAR 44
4.1. İstatistiksel İncelemeler 51
5. TARTIŞMA 53
6. SONUÇ 59
KAYNAKÇA 60
EKLER ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
EK-1. ETİK KURUL ONAYI ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
ÖZGEÇMİŞ ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Gebelikte Görülen Karaciğer Hastalıklarının Sınıflandırılması 18

Tablo 2.2. Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı için Tanımlanan Bazı Risk Faktörleri 19

Tablo 2.3. Hepatosit Kanaliküler Membranında Yer Alan Başlıca Taşıyıcı Proteinlerin Karşılaştırılması 24

Tablo 2.4. GİK'de Tanısal Laboratuvar Bulguları 27

Tablo 2.5. Gebelikte Kaşıntının Ayırıcı Tanıları 28

Tablo 2.6. GİK Hastalık Şiddeti Sınıflandırması 29

Tablo 2.7. GİK ile İlişkili Başlıca Perinatal Komplikasyonlar 30

Tablo 2.8. GİK'de Kullanılan Bazı Tedavi Seçenekleri ve Etki Mekanizmaları 33

Tablo 2.9. GİK'de Önerilen Gebelik Takip Yaklaşımı 34

Tablo 4.1. Gruplar ile Fetal-Perinatal Sonuçlar ve Bebek Cinsiyeti Arasındaki İlişki 44

Tablo 4.2. Gruplara Göre Ölçümlerin Karşılaştırılması 45

Tablo 4.3. Bağımsız Değişkenler ile Hastalık Durumunun Öngörülmesi için Lojistik Regresyon Analizi Bulguları 47

Tablo 4.4. Hasta Gruplar ile Fetal-Perinatal Sonuçlar ve Bebek Cinsiyeti Arasındaki İlişki 48

Tablo 4.5. Hasta Gruplarına Göre Ölçümlerin Karşılaştırılması 49

Tablo 4.6. Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII) ve Fibrozis-4 (FIB-4) Skorunun Özellikleri, Hesaplanması ve Klinik Kullanım Alanları 52

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Hepatosit Kanaliküler Membranında Yer Alan Başlıca Taşıyıcı Proteinler 23

KISALTMALAR

ABCB11 : ATP-Binding Cassette Subfamily B Member 11

ABCB4 : ATP-Binding Cassette Subfamily B Member 4

ABCC2 : ATP-Binding Cassette Subfamily C Member 2

ACOG: American Collage Of Obstetricians And Gynecology

APGAR : Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration

ALP : Alkalen Fosfataz

ALT : Alanin Aminotransferaz

AST : Aspartat Aminotransferaz

AUC : Area Under the Curve (Eğri Altında Kalan Alan)

ANA : Antinuclear Antibody

Anti-LKM : Anti–Liver Kidney Microsomal Antibody

aPTT : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ATP8B1 : ATPase Phospholipid Transporting 8B1

BSEP : Bile Salt Export Pump

DM : Diyabetes Mellitus

FIB-4 : Fibrozis-4 Skoru

GDM : Gestasyonel Diyabet Mellitus

EASL : European Association for the Study of the Liver

FXR : Farnesoid X Receptor

GGT : Gama Glutamil Transferaz

GİK : Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı

HBYS : Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

HLA : Human Leukocyte Antigen

HCV : Hepatit C Virüsü

HELLP : Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet

HIV : Human Immunodeficiency Virus

ICP : Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy

IgG : İmmünglobulin G

IUFD : Intrauterin Fetal Ölüm

NICU : Neonatal Intensive Care Unit

OR : Odds Ratio

KCFT : Karaciğer Fonksiyon Testi

Kg : Kilogram

L : Litre

LDH : Laktat Dehidrogenaz

MDR3 : Multidrug Resistance Protein 3

Mg : Miligram

MRP2 : Multidrug Resistance–Associated Protein 2

NAFLD : Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

NCSS : Number Cruncher Statistical System

NR1H4 : Nuclear Receptor Subfamily 1 Group H Member 4

PLT : Platelet (Trombosit Sayısı)

ROC : Receiver Operating Characteristic

SII : Systemic Immune-Inflammation Index (Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi)

TBA : Total Bile Acids (Total Safra Asitleri)

YYBÜ : Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

PT : Protrombin Zamanı

PUPP : Pruritic Urticarial Papules and Plaques of Pregnancy

RCOG : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

SAM : S-Adenozilmetiyonin

SMFM : Society for Maternal-Fetal Medicine

TJP2 : Tight Junction Protein 2

UDCA : Ursodeoksikolikasit

USG : Ultrason

WBC : White Blood Cell

GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZINDA SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİ (SYSTEMİC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX) (SII) VE FİBROZİS-4 (FIB-4) SKORUNUN HASTALIK, HASTALIK ŞİDDETİ VE PERİNATAL SONUÇLARI ÖNGÖRMEDEKİ DEĞERİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, gebeliğin intrahepatik kolestazı tanısı alan gebelerde Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII) ve Fibrozis-4 (FIB-4) skorunun; hastalık varlığını öngörmedeki değerini, hastalık şiddeti (serum safra asidi düzeylerine göre hafif ,ağır ve çok ağır GİK) ile ilişkisini, perinatal sonuçlar (preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, neonatal yoğun bakım ihtiyacı ve intrauterin fetal ölüm) ile olan ilişkisini araştırmaktır. Ayrıca, SII ve FIB-4 skorlarının GİK'te klinik pratikte kolay uygulanabilir, maliyeti düşük ve öngörücü biyobelirteçler olarak kullanılıp kullanılamayacağını ortaya koymak hedeflenmektedir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 01.07.2015–01.07.2025 tarihleri arasında doğum yapan gebelerin retrospektif olarak incelendiği olgu-kontrol tipinde bir araştırmadır. Çalışmaya gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK) tanısı alarak doğum yapan gebeler ile aynı dönem içerisinde doğum yapan sağlıklı gebelerden uygun dahil ve dışlama kriterlerini karşılayan olgular dahil edilmiştir. Anneye ait demografik, obstetrik ve laboratuvar veriler hasta dosyaları ve hastane elektronik kayıt sistemi üzerinden elde edilmiş; nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları kullanılarak Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII), yaş, AST, ALT ve trombosit değerleri kullanılarak Fibrozis-4 (FIB-4) skoru hesaplanmıştır. GİK olguları serum total safra asidi düzeylerine göre hafif ,ağır ve çok ağır hastalık olarak sınıflandırılmış, SII ve FIB-4 skorlarının hastalık varlığı, hastalık şiddeti ve perinatal sonuçları (doğum haftaları, doğum kiloları, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı) öngörmedeki değeri istatistiksel analizler ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmada gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK) tanısı alan gebeler ile sağlıklı gebeler karşılaştırıldığında, bebek cinsiyeti ve doğum şekli açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$), yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) yatışı, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum oranlarının hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,001$ ve $p=0,001$). Hastalık şiddetine göre yapılan alt grup analizlerinde kolestaz şiddeti arttıkça preterm doğum oranının arttığı ($p=0,002$), doğum haftası ve doğum kilosunun ise anlamlı şekilde azaldığı saptanmıştır ($p=0,007$ ve $p=0,025$). Laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde AST ve ALT düzeylerinin hastalık şiddeti ile anlamlı ilişki gösterdiği ($p=0,009$ ve $p=0,005$), buna karşın Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII) ve Fibrozis-4 (FIB-4) skorlarının hasta-kontrol karşılaştırmasında ve kolestaz şiddeti grupları arasında anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($\chi^2=163,833$; $p<0,001$) ve açıklayıcılık düzeyinin yüksek olduğu (Nagelkerke $R^2=0,819$) saptanmış; ALT düzeyinin ise hastalık gelişme olasılığını artıran bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir ($OR=1,269$; $p=0,001$). ROC analizinde SII ($AUC=0,553$) ve FIB-4 ($AUC=0,480$) skorlarının hastalık varlığını ayırt etme gücünün sınırlı olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Gebeliğin intrahepatik kolestazı, artan hastalık şiddeti ile birlikte preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı gibi olumsuz perinatal sonuçlarla anlamlı şekilde ilişkilidir. Buna karşın Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII) ve Fibrozis-4 (FIB-4) skorları hastalık varlığı ve şiddetini öngörmede yeterli ayırt edici güce sahip değildir.

Anahtar Kelimeler: Gebeliğin intrahepatik kolestazı; Sistemik immün-inflamasyon indeksi; Fibrozis-4 skoru; Perinatal sonuçlar; Preterm doğum.

THE VALUE OF SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX (SII) AND FIBROSIS-4 (FIB-4) SCORE İN PREDICTING DISEASE PRESENCE, DISEASE SEVERITY, AND PERINATAL OUTCOMES IN INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate the value of the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and Fibrosis-4 (FIB-4) score in predicting disease presence, disease severity (classified as mild, severe, and very severe intrahepatic cholestasis of pregnancy according to serum total bile acid levels), and perinatal outcomes—including preterm birth, low birth weight, need for neonatal intensive care unit (NICU) admission, and intrauterine fetal death—in pregnant women diagnosed with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). Additionally, we aimed to evaluate whether SII and FIB-4 scores could be used as easily applicable, cost-effective, and predictive biomarkers in routine clinical practice for ICP.

Materials and Methods: This retrospective case–control study was conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology, Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, and included pregnant women who delivered between July 1, 2015, and July 1, 2025. Pregnant women diagnosed with intrahepatic cholestasis of pregnancy and healthy pregnant women who delivered during the same period and met the inclusion and exclusion criteria were enrolled. Maternal demographic, obstetric, and laboratory data were obtained from patient medical records and the hospital electronic database. The Systemic Immune-Inflammation Index (SII) was calculated using neutrophil, lymphocyte, and platelet counts, while the Fibrosis-4 (FIB-4) score was calculated using age, AST, ALT, and platelet values. ICP cases were classified as mild, severe, or very severe based on serum total bile acid levels. The predictive value of SII and FIB-4 scores for disease presence, disease severity, and perinatal outcomes (gestational age at delivery, birth weight, 1st- and 5th-minute Apgar scores, and NICU admission) was evaluated using statistical analyses.

Results: When pregnant women diagnosed with intrahepatic cholestasis of pregnancy were compared with healthy controls, no statistically significant differences were

observed in terms of neonatal sex and mode of delivery ($p>0.05$). However, rates of NICU admission, low birth weight, and preterm birth were significantly higher in the ICP group ($p=0.003$, $p=0.001$, and $p=0.001$, respectively). Subgroup analyses according to disease severity revealed that increasing cholestasis severity was associated with a significantly higher rate of preterm birth ($p=0.002$) and significantly lower gestational age at delivery and birth weight ($p=0.007$ and $p=0.025$, respectively). Laboratory analyses demonstrated that AST and ALT levels were significantly associated with disease severity ($p=0.009$ and $p=0.005$, respectively), whereas SII and FIB-4 scores did not show significant differences between the patient and control groups or among disease severity subgroups ($p>0.05$). Multivariate logistic regression analysis revealed that the model was statistically significant ($\chi^2=163.833$; $p<0.001$) with a high explanatory power (Nagelkerke $R^2=0.819$). While ALT level was an independent risk factor associated with increased disease likelihood (OR=1.269; $p=0.001$). Receiver operating characteristic (ROC) analysis demonstrated limited discriminatory power of both SII (AUC=0.553) and FIB-4 (AUC=0.480) for predicting disease presence.

Conclusion: Intrahepatic cholestasis of pregnancy is significantly associated with adverse perinatal outcomes, including preterm birth, low birth weight, and increased need for neonatal intensive care, particularly with increasing disease severity. However, the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and Fibrosis-4 (FIB-4) scores do not demonstrate sufficient discriminatory ability to predict disease presence or severity in ICP.

Keywords: Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Systemic immune-inflammation index; Fibrosis-4 score; Perinatal outcomes; Preterm birth

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK), sıklıkla gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde ortaya çıkan, maternal kaşıntı ve serum safra asitlerinde artış ile karakterize, gebeliğe özgü kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. Görülme sıklığı coğrafi bölgelere ve etnik kökenlere göre değişmekle birlikte %0,1–2 arasında bildirilmektedir (1,2). Hastalık genellikle doğum sonrası gerilese de, gebelik süresince hem anne hem de fetus açısından önemli riskler taşımaktadır.

GİK'in patogenezi multifaktöryel olup genetik yatkınlık, hormonal değişiklikler ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile geliştiği düşünülmektedir (3). Östrojen ve progesteron metabolitlerinin safra asidi transportu üzerindeki inhibitör etkileri, hepatosellüler safra asidi atılımının bozulmasına sebep olmaktadır (4). Bunun sonucunda serum safra asidi düzeyleri artmakta ve sistemik dolaşıma geçen safra asitleri fetal kardiyak fonksiyonlar ve uteroplasental dolaşım üzerinde olumsuz etkilere sebep olabilmektedir (5).

Maternal açıdan GİK sıklıkla benign seyirli olmakla birlikte, ciddi kaşıntı, uyku bozuklukları ve yaşam kalitesinde belirgin azalma ile ilişkilidir. Fetal açıdan ise preterm doğum, mekonyumlu amniyon sıvısı, fetal distres, düşük doğum ağırlığı ve intrauterin fetal ölüm gibi ciddi perinatal komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir (6,7). Özellikle serum total safra asidi düzeylerinin ≥40 μmol/L olduğu ağır GİK durumlarında perinatal risklerin anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir (8).

GİK tedavisinde amacımız maternal ve fetal sonuçları olabildiğince iyileştirmektir. Bunun için de tedavide temel hedef total serum safra asidi düzeylerini azaltmaktır. Günümüzde hala tedavide kullanılan birçok ajan mevcuttur. Ancak kabul edilen en etkin tedavi ursodeoksikolik asit (UDKA) tedavisidir. Maternal ve fetal riskler gözetilerek tedavide kullanılacak ajan ve doğum zamanlaması hastaya göre planlanmalıdır.

Güncel klinik pratikte GİK tanısı ve hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde serum safra asidi düzeyleri temel belirteç olarak kullanılmaktadır. Ancak safra asidi ölçümleri her merkezde rutin olarak yapılamamakta, maliyet ve zaman açısından kısıtlılıklar içermektedir. Bu durum, daha kolay erişilebilir, ucuz ve güvenilir biyobelirteçlere olan ihtiyacı artırmaktadır.

Son yıllarda inflamasyonun obstetrik komplikasyonların patogenezindeki rolü giderek daha fazla ön plana çıkmaktadır. Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (Systemic Immune-

Inflammation Index, SII), periferik kanda nötrofil, lenfosit ve trombosit sayılarından hesaplanan, sistemik inflamatuvar ve immün yanıtı gösteren bir parametredir (9). SII'nin maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar ve çeşitli inflamatuvar durumlarda prognostik bir gösterge olduğu gösterilmiştir (10,11). Gebelikte ise preeklampsi, gestasyonel diyabet ve intrauterin büyüme kısıtlılığı gibi komplikasyonlarla ilişkisi birçok araştırmaya konu olmuştur (12).

Fibrozis-4 (FIB-4) skoru ise yaş, AST, ALT ve trombosit sayısını içeren, kronik karaciğer hastalıklarında fibrozis derecesini öngörmek amacıyla geliştirilmiş non-invaziv bir skorlama sistemidir (13). FIB-4 skorunun viral hepatitler, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve kolestatik karaciğer hastalıklarında karaciğer hasarını yansıttığı bildirilmiştir (14). GİK'te hepatosellüler hasar ve kolestazın birlikte bulunuyor olması, FIB-4 skorunun hastalık şiddeti ve olası perinatal sonuçlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde GİK'te inflamatuvar belirteçler ile hastalık şiddeti ve perinatal sonuçlar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Özellikle SII ve FIB-4 skorunun GİK'te birlikte değerlendirilmesine yönelik veriler yetersizdir. Bu bağlamda, kolay erişilebilir laboratuvar parametrelerinden elde edilen bu indekslerin klinik kullanım potansiyelinin araştırılması önem arz etmektedir.

Bu çalışmanın amacı, GİK tanısı alan gebelerde SII ve Fibrozis-4 (FIB-4) skorunun; Hastalık varlığını öngörmedeki değerini, hastalık şiddeti (serum safra asidi düzeylerine göre hafif,ağır ve çok ağır GİK) ile ilişkisini, perinatal sonuçlar (preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, neonatal yoğun bakım ihtiyacı ve intrauterin fetal ölüm) ile olan ilişkisini araştırmaktır. Ayrıca, SII ve FIB-4 skorlarının GİK'te klinik pratikte kolay uygulanabilir, maliyeti düşük ve öngörücü biyobelirteçler olarak kullanılıp kullanılamayacağını göstermek amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Gebelik döneminde karaciğerde esas olarak fizyolojik adaptasyonlara bağlı değişiklikler izlenir. Normal gebelikte karaciğer büyüklüğü değişmez ve fizik muayenede palpe edilebilir hale gelmez. Özellikle gebeliğin ileri haftalarında, büyüyen uterusun mekanik etkisiyle karaciğer diyaframla birlikte yukarı ve posterior yönde yer değiştirir. Bu süreçte karaciğer boyutlarında artış saptanması fizyolojik kabul edilmez ve patolojik bir duruma işaret ederek ileri inceleme gerektirir.

Gebelik süresince plazma volümünde doğuma kadar devam eden progresif bir artış meydana gelir. Gebe olmayan bireylerde kardiyak debinin yaklaşık üçte biri hepatik dolaşıma yönelirken, gebelikte bu oran azalmakta ve dolaşımın daha büyük bir kısmı plasental yatak tarafından kullanılmaktadır. Total kan volümünde yaklaşık %50 oranında artış olmasına rağmen, hepatik kan akımı gebelik boyunca belirgin bir değişiklik göstermemektedir.

Gebelik sürecinde azalma eğiliminde olan laboratuvar değerleri; hemoglobin, kan üre azotu, ürik asit, total protein, albümin, gama-globülin.

Gebelik sürecinde değişmesini beklemediğimiz laboratuvar değerleri; aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), bilirubin, platelet (PLT), protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT).

Gebelik sürecinde artış eğiliminde olan laboratuvar değerleri ise; alkalen fosfataz (ALP), serum safra asitleri, lökosit sayısı, fibrinojen, transferrin, kolesterol, trigliserid, seruloplazmin.

Gebelikte görülen karaciğer hastalıkları; gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları, gebelik öncesinde de var olan karaciğer hastalıkları ve gebelik sırasında gelişebilecek karaciğer hastalıkları olarak 3 başlıkta incelenebilir. (Tablo-1)

Gebeliğe özgü karaciğer bozuklukları arasında hiperemezis gravidarum ile ilişkili karaciğer bozukluğu, gebeliğin intrahepatik kolestazı, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, preeklampsi ve eklampsi ile ilişkili karaciğer bozukluğu ve HELLP sendromu ile ilişkili karaciğer bozukluğu bulunur.

Gebelik öncesi olan karaciğer hastalıkları; kronik viral hepatit, otoimmüm hepatit, Wilson hastalığı, siroz.

Gebelik esnasında gelişme ihtimali olan karaciğer hastalıkları; akut viral hepatit, kolelitiyazis, Budd-Chiari Sendromu, ilaçla ilişkili hepatotoksisite.

Tablo 2.1. Gebelikte Görülen Karaciğer Hastalıklarının Sınıflandırılması

Grup	Hastalıklar	Temel Klinik Özellikler	Tipik Laboratuvar Bulguları
Gebeliğe Özgü Karaciğer Hastalıkları	Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK)	Kaşıntı (özellikle avuç içi ve ayak tabanı), genellikle sarılık yok	↑ Serum safra asitleri, ↑ ALT/AST
	Akut yağlı karaciğer hastalığı	Bulantı, kusma, karın ağrısı, sarılık, hipoglisemi	↑ ALT/AST, ↑ bilirubin, ↓ glukoz, ↑ INR
	HELLP sendromu	Sağ üst kadran ağrısı, hipertansiyon	↑ AST/ALT, hemoliz, ↓ trombosit
	Hiperemezis gravidarum	Şiddetli bulantı-kusma, kilo kaybı, dehidratasyon	Hafif–orta ↑ ALT/AST, ketonüri
	Preeklampsi - Eklampsi/Subkapsüler karaciğer kanaması-Rüptür	Şiddetli sağ üst kadran ağrısı, hipertansiyon, nöbet	↑ AST/ALT, ↓ trombosit, ↑ LDH
Gebelik Öncesinde Var Olan Karaciğer Hastalıkları	Kronik hepatit B ve C	Çoğunlukla asemptomatik	↑ ALT/AST
	Otoimmün hepatit	Halsizlik, sarılık	↑ ALT/AST, ↑ IgG
	Siroz	Portal hipertansiyon bulguları	Değişken
Gebelik Sırasında Gelişebilecek Karaciğer Hastalıkları	Akut viral hepatitler (A, E)	Sarılık, halsizlik	↑ ALT/AST
	Kolelitiyazis	Kolik tarzda sağ üst kadran ağrısı, bulantı	↑ ALP, GGT
	İlaç ilişkili karaciğer hasarı	Klinik tablo değişken	Değişken

2.1 GEBELİK KOLESTAZI

Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK), gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları içerinde en sık görülen karaciğer hastalığıdır. Gebeliğin %0.2-2'sinde görülen bir hastalıktır. Viral hepatitten sonra gebelikte en sık görülen ikinci sarılık nedenidir. Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK), gebelikte sıklıkla ikinci ve üçüncü trimesterlerde ortaya çıkan, serum safra asidi düzeylerinde artış ve genellikle avuç içleri ile ayak tabanlarında belirgin olan kaşıntı ile karakterize kolestatik bir karaciğer hastalığıdır (15,16). Hastalık gebelik süresince gelişmekte olup doğum sonrası spontan olarak gerilemesi ile diğer kolestatik karaciğer hastalıklarından ayrılır. Maternal açıdan genellikle benign seyirli olmakla birlikte fetal ve neonatal komplikasyonlar açısından önemli riskler taşıması sebebiyle klinik açıdan büyük önem taşımaktadır (17).

2.1.1 İNSİDANS

GİK'in prevalansı dünya genelinde farklılık göstermektedir. Görülme sıklığı coğrafi bölge, etnik köken ve genetik yatkınlığa bağlı olarak %0,1–2 arasında değişiklik gösterir (18). Güney Amerika ülkeleri ve İskandinavya'da daha yüksek prevalans oranları bildirilmiş olup, Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha düşük oranlar rapor edilmiştir (19). Daha önce GİK öyküsü bulunan gebelerde hastalığın tekrarlama riski %45–70'e kadar çıkabilmektedir (20). Ülkemizde ise GİK prevelansı %0,45 olarak bildirilmiştir (21).

2.1.2. RİSK FAKTÖRLERİ

Gebelik kolestazı için birçok risk faktörü bildirilmiş olup bunlardan öne çıkanlar; etnik köken, ailede safra taşı öyküsü, hepatit C seropozitifliği öyküsü, geçirilmiş gebelik kolestazı öyküsü, yardımcı üreme teknikleri ile gelişen gebelik, çoğul gebelik, 35 yaş üstü anne yaşı ve oral kontraseptif kullanım öyküsüdür (22). Ayrıca pregestasyonel diyabet, gestasyonel diyabet ve daha yüksek vücut kitle indeksi de gebelik kolestazı için risk faktörleri arasında bildirilmiştir (23).

Tablo 2.2. Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı için Tanımlanan Bazı Risk Faktörleri

Risk Faktörü	Açıklama
Önceki GİK öyküsü	Tekrarlama riski %45–70
Aile öyküsü	Genetik yatkınlık göstergesi
Çoğul gebelik	Artmış hormon düzeyleri
Hepatit C enfeksiyonu	Karaciğer rezervinde azalma
Yardımcı üreme teknikleri	Hormonal maruziyet artışı

2.1.3. ETYOPATOGENEZ

Safra asitleri, safranın yaklaşık %80' ini oluşturur. Safra asidi sentezi, kolesterolün karaciğerde sitokrom p450 yolu aracılı oksidasyonu yoluyla gerçekleşir (24). Safra asitleri, kolik asit ve kenodeoksikolik asit karaciğerden çıkmadan önce glisin ve taurin moleküllerine konjuge edilirler. Yeni yapılar glikokolik, glikokenodeoksikolik, taurokolik ve taurokenodeoksikolik asitler sonunda safranın bileşenleri haline gelir (25). Safra tuzlarının konjuge formları, duodenum lümeninde bulunan fazla kolesterolü çözündürüp uzaklaştırabilecek derecede güçlü deterjan özelliklerine sahiptir (26). Safra tuzları ile bazı safra asitleri enterohepatik dolaşım aracılığıyla safra kesesine taşınarak burada depolanmaktadır (27). Yağ içeriği yüksek bir öğün alımını takiben, safra tuzları ve safra asitleri koledok yoluyla duodenuma salınır ve bu bölgede parçalanır. Emilen yağ asitlerini azaltırlar. Safra tuzları ve safra asitleri daha sonra terminal ileumda yeniden emilir ve geri dönüştürülmek üzere portal ven yoluyla karaciğere geri taşınır. Her bir safra tuzu ve safra asidi molekülü enterohepatik dolaşımda 24 saatlik periyotta yaklaşık 12 kez tam bir döngü tamamlarlar (28).

Gebeliğin intrahepatik kolestazında safra tuzlarının karaciğerden safra kesesine taşınmasında bir bozukluk vardır ve bunun sonucunda oluşan safra tuzları annenin kan dolaşımına karışır ve patolojiye sebep olur (29).

GİK'in patogenezi tam olarak bilinmiyor olmakla birlikte multifaktöryel bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. Hastalığın gelişiminde genetik eğilim, hormonal değişiklikler ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı kabul edilmektedir. (30).

Gebeliğin intrahepatik kolestazına katkıda bulunan çevresel faktörler içerisinde beslenme eksiklerinde en çok araştırılan selenyum eksikliğidir. Selenyum birçok oksidatif

hepatik enzimler için kofaktördür. Bu sebeple eksikliğinde safra oluşumu ve sekresyonunda bozulmalar gözlenmiştir (26).

Safra asidi transportundan sorumlu ABCB4 ve ABCB11 genlerindeki mutasyonlar ise hepatosellüler safra asidi atılımını bozarak kolestaz gelişimine zemin hazırlayan genetik faktörlerdir (31).

Gebelikte artan östrojen ve progesteron düzeyleri ile bu hormonların metabolitlerinin safra asidi taşıyıcı proteinleri üzerindeki inhibitör etkileri, kolestaz gelişiminde rol oynayan önemli faktörlerdendir (32). Bu mekanizmalar sonucunda hepatositlerden safra kanaliküllerine safra asidi geçişi azalmakta ve serum safra asidi düzeyleri yükselmektedir.

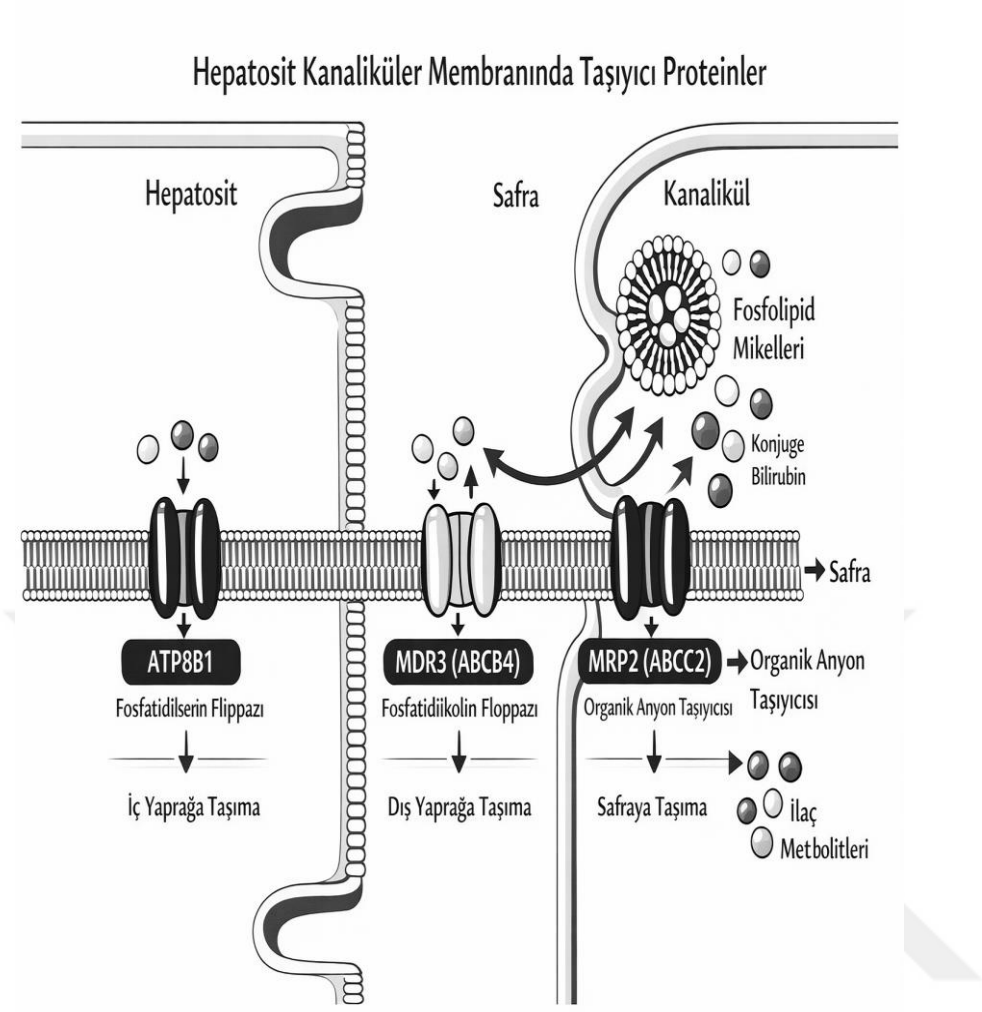
2.1.3.1 GENETİK YATKINLIK

Genetik faktörler arasında, fosfolipitlerin safra salgılanmasında yer alan hepatobiliyer taşıma proteini çok ilaç direnci proteini 3'ün (MDR3) mutasyonları, gebelik kolestazı patogenezinde önemli bir yeri vardır (33,34). ABCB4 (MDR3) hepatosit kanaliküler membran boyunca fosfatidilkolin translokatörüdür. Fosfolipitler hepatik safrada kolesterol çözücüsü ve taşıyıcısıdır (35). MDR3, biliyer fosfolipitler, karışık misellerin oluşumu yoluyla hidrofobik safra tuzlarının deterjan etkilerinin nötralizasyonundan sorumludur. Özellikle ABCB4 genini homozigot olarak inaktive eden bir mutasyon hepatositlerde fosfolipit pompasının fonksiyon defektine neden olarak fosfotidilkolinin biliyer sekresyonunda düşüşe sebep olur. Böylece ABCB4 (fosfatidilkolin floppaz) protein kusurları gebelik kolestazına sebep olabilmektedir (36). MDR3 mutasyonları tüm gebelik kolestazı vakalarının yaklaşık %16' sında gözlenir; bunların varlığı ayrıca hastalığın şiddeti ve 40 μmol/L'nin üzerindeki total safra asidi düzeyleriyle de ilişkilidir (37).

Gebelik kolestazı gelişimine katkıda bulunan bir diğer taşıma proteini, çok ilaç direnci ile ilişkili protein 2 (MRP2)'dir. ATP- güdümlü taşıyıcı, çok ilaç direnci ile ilişkili protein 2 (MRP2) geni *ABCC2* (ATP bağlayıcı kaset alt ailesi C üyesi 2) tarafından kodlanır ve safra oluşumunda yer almaktadır. Bu protein bilirubin, bazı safra asitleri ve diğer birçok anyon konjugatını safraya ihraç eder (38). BSEP (safra tuzu ihracat pompası) protein kodlayan gen ile ilişkili mutasyonların da gebelik kolestazı gelişiminde rol oynadığı görülmüştür. Bu mutasyonların BSEP protein seviyelerinde bir azalmaya ve sonuç olarak ilaç kaynaklı karaciğer hasarına veya gebelik kolestazına yol açtığı bilinmektedir (39).

Son yıllarda, birçok çalışmada ATP8B1 (bir fosfatidil serin flippaz) ve TJP2 genlerinin gebelik kolestazı duyarlılığındaki rolü araştırılmış olup, gebelik kolestazı ile ilişkili bazı olası etkileri bildirilmiştir (40). Bu genlerdeki mutasyonlar steroid hormonları veya bunların metabolitleri tarafından meydana gelebilir. Seks steroidlerinin gebeliğin intrahepatik kolestazının etyopatogenezindeki rolü, çoğul gebeliklerde veya oral kontraseptiflerle tedavi edilen hastalarda gebelik intrahepatik kolestazı insidansındaki artış ile doğrulanmıştır. Östrojen, progesteron ve bunların metabolitlerinin konsantrasyonları gebelik boyunca artarak üçüncü trimesterde pik seviyelere ulaşır ve doğumdan sonra düşme eğilimine geçer. Gebelikte artan bu seks steroidleri ve metabolitlerinin yarattığı mutasyonlar gebelik kolestazının etyopatogenizinde yer almaktadır (41).

Genetik yatkınlık değerlendirildiğinde, birinci derece akrabalarda hastalığın görülme olasılığının arttığı ve ailesel kümelenme eğiliminin ön planda olduğu görülmektedir. Gebelik kolestazı pedigrileri otozomal dominant geçişli bir hastalık olduğunu desteklemektedir (42). Yapılan bir çalışmada HLAw31 B8 ve HLA Bw16 haplotipi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (43).



Şekil 1: Hepatosit Kanaliküler Membranında Yer Alan Başlıca Taşıyıcı Proteinler

Tablo 2.3. Hepatosit Kanaliküler Membranında Yer Alan Başlıca Taşıyıcı Proteinlerin Karşılaştırılması

Protein / Gen	Taşıyıcı Tipi	Taşınan Ana Molekül	Taşıma Yönü	Temel Fizyolojik Görev	Klinik İlişki
ATP8B1	Flippaz (P-tip ATPaz)	Fosfatidilserin (PS), fosfatidiletanolamin (PE)	Dış yapraktan iç yaprağa	Membran fosfolipid asimetrisinin korunması ve safra asitlerine karşı hücresel dayanıklılığın sürdürülmesi	PFIC tip 1, BRIC tip 1, kolestaz
ABCB4 (MDR3)	Floppaz (ABC taşıyıcı)	Fosfatidilkolin (PC)	İç yapraktan dış yaprağa	Safraya fosfolipid sekresyonu ve safra asitlerinin toksik etkisinin azaltılması	GİK, PFIC tip 3, safra taşı hastalığı
ABCC2 (MRP2)	ABC taşıyıcı	Konjuge bilirubin, safra asitleri, ilaç metabolitleri	Hücre içinden safra kanalına	Endojen ve eksojen organik anyonların safra yoluyla atılımı	Dubin–Johnson sendromu, kolestatik tablolar

2.1.3.2. HORMONAL FAKTÖRLER

Gebelikte östrojen; plasenta, fetal karaciğer ve fetal adrenal bezler tarafından üretilir. Progesteron gebeliğin ilk 6-7. haftasında hCG stimülasyonu ile korpus luteum tarafından üretilir. Daha sonra gebeliğin 7-10. haftaları arası ortak üretimin olduğu luteal-plasental geçiş dönemi olup progesteron düzeyinde hafif bir düşüş olur. Gebeliğin 10. Haftasından itibaren ise plasenta tarafından üretilir ve kandaki progesteron düzeyi giderek artar (44). Gebeliğin intrahepatik kolestazı sıklıkla üçüncü trimesterde ortaya çıkar. Çoğul gebelikler, daha yüksek gebelik kolestazı riski taşır. Gebelik kolestazının üçüncü trimester ile ilişkisi, birçok araştırmacının gebelik kolestazlı kadınlarda steroidogenezdeki değişiklikleri daha çok östrojen ve dehidroepiandrosteron sülfat seviyeleri ile incelemesine yol açmıştır (45). Çoğul gebeliklerde artmış gebelik kolestazı insidansı daha yüksek seviyelerdeki seks steroidleri ile ilişkilendirilmiş olup, yüksek doz oral kontraseptiflerin ve progesteronun da gebelik kolestazını tetiklediği bildirilmiştir (46).

BSEP, enterohepatik dolaşım ve kanaliküler sekresyon yoluyla safra asitlerinin homeostazının sıkı bir şekilde korunmasından sorumludur (47). Ekspresyonu, sinyal yolu safra asidi olan farnesoid X reseptörü (FXR, NR1H4) tarafından kontrol edilir (48). FXR, BSEP' in

aktivasyonunu destekleyen safra asitleri tarafından aktive edilir. Bu, hepatositlerde safra asitlerinin toksik birikimini önleyen ana mekanizmadır.

Östrojen metaboliti olan 17β-estradiol' ün, gebelikteki artışıyla beraber FXR'yi etkileyerek BSEP ekspresyonunun baskılandığı görülmüştür. Bu durum safra kesesinin boşalmasında gecikmeye sebep olur (49).

GİK tanılı hastalarda progesteronun daha yüksek miktarlarda metabolitleri olduğu gösterilmiştir. Gebelik kolestazında ana değişikliklerin progesteron metabolitlerinin sülfatlarında meydana geldiği gösterilmiştir (50). Normalde hepatositte nükleer reseptör FXR, safra asitlerinin alımı ve çıkışının düzenlenmesinde temel rol oynar; FXR safra asidi seviyelerinin çok yükselmesini önler. Gebelik kolestazındaki yüksek sülfatlanmış progesteron metabolit seviyeleri, FXR' nin gücünü azaltır ve sonuç olarak serumda ve hepatositlerde safra asitlerinin seviyesinin artmasına sebep olur (51). Progesteronun iki monosülfatlı metaboliti olan allopregnanolon sülfat ve epiallopregnanolon sülfat, hepatik safra asitlerinin taşınmasını doğrudan geciktirir (51).

Son olarak Bulaeva ve arkadaşları, gebelik kolestazı sıçan modellerinde prolaktinin ana etkisinin bikarbonat klirensinin uyarılması ve yeniden emilimin engellenmesi olduğunu ve bunun da bikarbonat kan konsantrasyonunda azalmaya sebep olduğunu göstermiştir (52).

2.1.3.3. ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Gebeliğin intrahepatik kolestazının görülme sıklığının coğrafi bölgeler ve mevsimsel değişkenlere göre farklılık göstermesi, çevresel faktörlerin hastalık patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir. Bazı ülkelerde hastalığın özellikle selenyum düzeylerinin daha düşük olduğu kış aylarında daha sık izlendiği bildirilmiştir. Ayrıca, GİK tanısı alan gebelerde serum selenyum konsantrasyonlarının sağlıklı gebelere kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir. (53). Ülkemizdeki bir çalışmadaysa GİK' in ilkbahar mevsiminde daha çok görüldüğü ortaya konmuştur (54). Vitamin D'nin safra asidi metabolizmasındaki regülatör rolü sebebiyle hastalıkla ilgili olabileceği düşünülmüştür. İntrahepatik gebelik kolestazı tanısı alan gebelerde, sağlıklı gebelere kıyasla serum vitamin D düzeylerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. (55,56). Çinko ve parathormon seviyelerinin ise hastalık ile ilişkisi izlenmemiştir (53-55).

2.1.4. KLİNİK BULGULAR

İntrahepatik gebelik kolestazının en sık ve ayırt edici klinik bulgusu kaşıntıdır. Kaşıntı yakınmasının olguların yaklaşık %10'unda birinci trimesterde, %25'inde ise ikinci trimesterde başlamaktadır. İlk trimesterde kaşıntı başlaması genellikle çoğul gebelik lehinedir. Kaşıntı sıklıkla gece saatlerinde artmakta ve çoğunlukla avuç içleri ile ayak tabanlarında başlamaktadır (57). Kaşıntı genellikle doğumdan sonraki ilk günlerde düzelmektedir. Kaşıntıya dermatolojik lezyonlar eşlik etmez. Kaşıntının şiddeti total safra asidi konsantrasyonları ile ilişkili değildir. Sarılık, gebelik kolestazında nadir izlenen bir bulgu olup kaşıntı yakınması bulunan gebelerin yaklaşık onda birinde ortaya çıkmaktadır. Sarılığın çoğunlukla kaşıntının başlamasından sonra, genellikle 15–30 günlük bir süre içerisinde geliştiği bildirilmektedir. Kaşıntı olmaksızın sarılık görülmesi mümkün olmakla birlikte bu durum oldukça seyrektir. Sarılık bulgularının doğum sonrasında genellikle altı hafta içerisinde kendiliğinden gerilemesi beklenmektedir. Şiddetli kaşıntıya bağlı olarak uyku düzeninde bozulma, belirgin halsizlik ve yaşam kalitesinde anlamlı azalma gözlenebilmektedir (58).

2.1.5. LABORATUVAR BULGULARI

İntrahepatik gebelik kolestazında, safra asitlerinin karaciğerden safra kanaliküllerine ve safra kesesine taşınmasındaki bozulma sonucunda, bu asitlerin hepatositlerden sistemik dolaşıma geçişi artmaktadır. Bu kompansatuvar mekanizma, sitotoksik özellikteki safra asitlerinin kanda birikmesine ve serum düzeylerinin yükselmesine yol açmaktadır (59). İntrahepatik gebelik kolestazı tanısı alan olguların yaklaşık %90'ında açlık serum safra asidi konsantrasyonlarında artış saptanmaktadır. Bu nedenle GİK tanısında en önemli biyokimyasal bulgu serum total safra asitlerinde artıştır (60). Ancak safra asitlerindeki yükseliş kaşıntıdan sonra ortaya çıkabilir. Dolayısıyla başlangıçta safra asitleri normal sınırlarda görülse dahi ortalama 1-2 hafta sonra ölçümün tekrarlanması önerilmektedir. Aminotransferaz düzeylerinde (AST ve ALT) yükselme sık görülmekle birlikte alkalen fosfataz düzeyi gebelikte fizyolojik olarak arttığından tanısal değeri sınırlıdır (61). İntrahepatik gebelik kolestazında, serum aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri ile açlık safra asidi konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Serum gama-glutamil transferaz (GGT) değerlerinde ise olguların yaklaşık yarısında yükselme saptanmaktadır. Normal gebeliklerde GGT düzeyleri genellikle düşük seyretmektedir. Buna karşılık, gebelik kolestazı olgularında GGT düzeylerinin belirgin derecede yüksek olması, multidrug resistance protein 3

(MDR3) gen mutasyonu varlığını düşündürmektedir. Bilirubin düzeyleri genellikle normaldir veya hafif artış gösterir. Doğum sonrası dönemde laboratuvar bulguları çoğunlukla birkaç hafta içerisinde normale döner (62).

Tablo 2.4. GİK'de Tanısal Laboratuvar Bulguları

Parametre	Tipik Bulgular
Total safra asidi	≥10 μmol/L
AST	Hafif–orta artış
ALT	AST'ye göre daha belirgin artış
ALP	Gebelikte fizyolojik olarak yüksek
Bilirubin	Çoğunlukla normal

2.1.6. TANI VE AYIRICI TANI

Gebelik kolestazı olan hastalarda detaylı anamnez alınması önemlidir. Özellikle gebelik öncesi var olan herhangibir karaciğer hastalığı, alkol veya uyuşturucu bağımlılığı olup olmadığı sorgulanmalıdır. Ayırıcı tanıda viral hepatitler, otoimmün karaciğer hastalıkları, safra yolu obstrüksiyonları ve gebeliğe özgü diğer karaciğer hastalıkları mutlaka sorgulanmalıdır (63). Sarılık veya koyu renkli idrar varlığında viral hepatit dışlanması gereken tanılar arasında yer almalıdır. Bu nedenle viral seroloji mutlaka kontrol edilmelidir (64). Şiddetli veya erken başlangıçlı hastalıkla başvuran kadınlarda anti-düz kas antikorları, anti-LKM antikorları (karaciğer ile böbrek mikrozomlarına karşı oluşan antikor), anti-mitokondriyal antikorlar ve antinükleer antikorlar (ANA) birlikte kontrol edilmelidir (64). Gebeliğin kaşıntılı ürtikeryal papül ve plakları (PUPPP sendromu veya gebeliğin polimorfikerüpsiyonu) ve gebeliğin papüler dermatitine kaşıntıyla birlikte papül ve plaklar eşlik eder. Nadiren gebelikte gebelik kolestazı ile birlikte bulunabilirler (64).

GİK tanısı; gebelikte ortaya çıkan kaşıntı, serum safra asidi düzeylerinde artış ve diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması ile konulmaktadır (65). Gebelik kolestazında tipik olarak 10 mmol/L'nin üzerinde açlık safra asidi seviyeleri görülür. Ancak safra asitlerindeki yükseliş

kaşıntıdan sonra ortaya çıkabilir. Bu nedenle başlangıçta açlık safra asidi seviyeleri normal sınırlarda saptansa dahi testin 1-2 hafta sonra tekrarlanması önerilmektedir.

Tablo 2.5. Gebelikte Kaşıntının Ayırıcı Tanıları

Hastalık / Durum	Kaşıntının Özelliği	Cilt Bulguları	Laboratuvar Bulguları	Ayırıcı Tanıda Ayırt Edici Özellikler
Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı (GİK)	Şiddetli, gece artan; avuç içi ve ayak tabanlarında belirgin	Primer lezyon yok; sekonder ekskoriasyon olabilir	↑ Serum safra asitleri, ↑ ALT/AST	Döküntüsüz kaşıntı, doğum sonrası hızlı gerileme
Pruritus gravidarum	Hafif–orta şiddette, yaygın	Cilt normal	Laboratuvar normal	GİK dışlandıktan sonra tanı konur
Atopik gebelik erüpsiyonu	Kaşıntılı, kronik	Papül, plak, ekzamatöz lezyonlar	Laboratuvar genellikle normal	Kişisel/ailesel atopik öykü
Polimorfik gebelik erüpsiyonu (PUPPP)	Şiddetli kaşıntı	Strialarda başlayan ürtikeryal papüller	Laboratuvar normal	Göbek çevresi genellikle korunur
Pemfigoid gestasyonis	Şiddetli kaşıntı	Büllöz lezyonlar	↑ Eozinofil, pozitif immünfloresan	Otoimmün köken, postpartum alevlenme
Skabies	Gece artan kaşıntı	Tüneller, papüller	Laboratuvar normal	Aile bireylerinde benzer yakınmalar
Kontakt dermatit	Lokalize kaşıntı	Eritem, vezikül	Laboratuvar normal	Alerjen teması öyküsü
Ürtiker	Ani başlangıçlı kaşıntı	Geçici plaklar	Laboratuvar normal	Antihistaminiklere yanıt
Psoriasi	Değişken kaşıntı	Eritematöz plaklar	Laboratuvar normal	Tipik lokalizasyon (dirsek, diz)
Hiperemezis gravidarum	Hafif kaşıntı eşlik edebilir	Cilt normal	Hafif ↑ ALT/AST	Şiddetli bulantı-kusma öyküsü
Preeklampsi/ HELLP sendromu	Kaşıntı nadir	Cilt normal	↑ AST/ALT, ↓ trombosit	Hipertansiyon, proteinüri
Akut viral hepatitler	Kaşıntı + sarılık	Cilt normal	↑ ALT/AST, ↑ bilirubin	Sistemik semptomlar
İlaç ilişkili pruritus	İlaca bağlı	Değişken	Değişken	İlaç öyküsü
Kronik böbrek hastalığı	Yaygın kaşıntı	Cilt kuru	↑ Üre, kreatinin	Üremik pruritus
Tiroid hastalıkları	Yaygın kaşıntı	Cilt kuru/sıcak	Anormal TSH	Endokrin neden

2.1.6.1. HASTALIK ŞİDDETİNİN SINIFLANDIRILMASI

GİK'te hastalık şiddeti genellikle serum total safra asidi düzeylerine göre sınıflandırılmaktadır. Safra asidi düzeylerinin 10–39 µmol/L arasında olduğu olgular hafif GİK, ≥40 µmol/L olduğu olgular ağır GİK olarak tanımlanmaktadır (66). Safra asidi düzeylerinin ≥100 µmol/L olduğu olgularda perinatal komplikasyon riskinin belirgin şekilde arttığı çok ağır GİK olarak sınıflandırılmıştır (67).

Tablo 2.6. GİK Hastalık Şiddeti Sınıflandırması

Şiddet	Total Safra Asidi (µmol/L)
Hafif	<40
Ağır	≥40-100
Çok ağır	≥100

2.1.7. KOMPLİKASYONLARI

2.1.7.1 MATERNAL KOMPLİKASYONLARI

Maternal açıdan GİK genellikle iyi prognozludur. Anneye ait ciddi morbidite ve mortalite oldukça nadirdir (68). Anneyi asıl rahatsız eden semptom sıklıkla kaşıntıdır. Kaşıntı tipik olarak doğumdan sonraki 2 gün içinde düzelir. Karaciğer fonksiyon testleri ise doğum sonrası ortalama 4 hafta içerisinde normale dönme eğilimindedir (69). Kaşıntıya bağlı olarak uyku bozuklukları, yorgunluk ve yaşam kalitesinde belirgin azalma izlenebilmektedir (58). Bununla birlikte GİK öyküsü bulunan kadınlarda yaşamının ilerleyen dönemlerinde safra taşı hastalığı ve bazı hepatobiliyer hastalıkların görülme riskinin arttığına dair veriler mevcuttur (70). Gebelik kolestazı olan kadınlarda preeklampsi insidansı daha yüksektir. Preeklampsi tanısı da eşlik edebileceğinden GİK tanısı alan gebelerin gebelik kolestazı açısından incelenmesinin yanı sıra preeklampsi riski için tekrarlayan kan basıncı ölçümleri ve idrar tahlili

taramasının yapılması önerilmektedir (71). Gebelik kolestazı olan kadınlarda gestasyonel diyabet oranlarının da artmış olduğu bildirilmiştir (72). Ancak mevcut yönetimde gestasyonel diyabet için ek test şu anda önerilmemektedir. Gestasyonel diyabet için risk değerlendirmesi ve taraması, normal sağlıklı gebelerdeki gibi ulusal kılavuzlara göre yapılması yeterlidir (73).

2.1.7.2 FETAL KOMPLİKASYONLARI

GİK, maternal açıdan benign seyirliyken fetal ve perinatal komplikasyonlar açısından önemli riskler taşımaktadır. Preterm doğum, mekonyumlu amniyon sıvısı, fetal distres, düşük doğum ağırlığı, neonatal yoğun bakım ünitesi ihtiyacı ve intrauterin fetal ölüm GİK ile ilişkili başlıca perinatal ve fetal komplikasyonlardır (74,75). Yüksek serum safra asidi konsantrasyonlarının fetal kardiyak aritmilere ve ani intrauterin fetal kayıplara yol açabileceği düşünülmektedir (76). Özellike açlık serum safra asidi seviyelerinin > 40 mikromol/L olduğu GİK tanılı gebeliklerde, preterm doğum (%19-60), mekonyumlu amniyotik sıvı varlığı (%27), fetal bradikardi (%14), fetal sıkıntı (%22-41) ve intrauterin fetal kayıp (%0,4-4,1) riskleri belirgin olarak artmış izlenir (77).

Gebelik kolestazında fetal komplikasyonların altında yatan mekanizmalar belirsiz olmakla birlikte, fetal bölmedeki yüksek seviyelerde safra asidinin etkisiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Spontan preterm doğum miyometriyal kontraktilite üzerindeki doza bağlı safra asidi etkisi ile açıklanabilir. Ayrıca gebelik kolestazı tanılı gebelerdeki miyometriyal hücreler oksitosine daha duyarlıdır ve normal kadınlarda da miyometriyal hücreler, safra asitlerinin varlığında oksitosine artan bir yanıt gösterir (78).

Gebelik kolestazında ölü doğuma neden olan mekanizmalar tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Otopside bebeklerin kronik utero-plasental yetmezlik belirtileri yoktur, ancak akut anoksi kanıtı mevcuttur (79). Gebelik kolestazında ölü doğumun patofizyolojisi belirsizdir, ancak safra asitlerinin muhtemelen fetal aritmi veya akut plasental damar spazmı nedeniyle akut fetal anoksik olaya neden olabileceği düşünülmektedir (72). Gebelik kolestazı olan kadınların plasentalarında yapılan çalışmalar sonucunda fark edilen histolojik değişiklikler, fetal ölüme yol açan durumun akut bir olay olduğu hipotezini desteklemektedir (80). Gebeliklerde ölü doğum, pik toplam safra asidi konsantrasyonu ile ilşkili olduğu görülmüştür. Ancak alanin transaminaz seviyleri ile ilişkisi saptanmamıştır (72).

Tablo 2.7. GİK ile İlişkili Başlıca Perinatal Komplikasyonlar

Komplikasyon	Klinik Önemi
Preterm doğum	Artmış neonatal morbidite
Düşük doğum ağırlığı	Uzun dönem gelişimsel risk
YYBÜ yatışı	Artmış sağlık maliyeti
IUFD	En ciddi komplikasyon

2.1.8. TEDAVİ

GİK tedavisinde temel amaç maternal semptomların azaltılması ve fetal risklerin mümkün olduğunca kontrol altına alınmasıdır. Kaşıntı semptomunun kontrol altına alınması amacıyla kolestiramin, S-adenozil metiyonin, ursodeoksikolik asit, fenobarbital veya çeşitli hipnotik ajanlar kullanılmaktadır.

Kolestiramin, safra tuzlarının terminal ileumdan emilimini azaltarak bu maddelerin fekal yolla atılımını artıran bir ajandır. Tedaviye genellikle günde 2–4 gram oral dozlarla başlanmakta, semptom kontrolüne göre bölünmüş dozlar halinde kademeli olarak artırılarak günlük maksimum 16 grama kadar çıkılabilmektedir. Bununla birlikte, kolestiraminin kaşıntı üzerindeki etkinliğinin sınırlı olduğu bildirilmektedir. Özellikle yüksek dozlarda (örneğin günde 4 gramın üzerinde) kabızlık, abdominal rahatsızlık ve yağ malabsorpsiyonu gibi gastrointestinal yan etkiler ortaya çıkabilmekte; buna bağlı olarak K vitamini başta olmak üzere yağda çözünen vitaminlerin emilimi olumsuz etkilenebilmektedir (73). Bu nedenle gebelik süresince ve doğum döneminde K vitamini replasmanı önerilmektedir. Ayrıca, kolestaz tanısı alan annelerden doğan yenidoğanlarda fetal hemoraji bildirilen olguların bulunması klinik açıdan dikkat edilmesi gereken bir durumdur (74).

S-adenozil-metiyonin (SAM), metil grubu vericisi olarak görev yapan ve normal safra içeriğinde de bulunan endojen bir bileşiktir. Hepatosit hücre membranının akışkanlığını sağlayan fosfatidilkolin sentezinde önemli rol oynamaktadır. Gebelik kolestazı tedavisinde ursodeoksikolik asit (UDCA) ile karşılaştırıldığında, etkinliğinin daha düşük olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra klinik olarak anlamlı bir fayda sağlamadığını gösteren veriler de mevcuttur. Bununla birlikte, UDCA ile birlikte kullanıldığında özellikle tedaviye dirençli olgularda klinik etkinliğin artabileceği bildirilmiştir (75).

Ursodeoksikolik asit, günümüzde GİK tedavisinde en sık kullanılan ve etkinliği en iyi gösterilmiş ajan olarak kabul edilmektedir. UDCA'nin safra asidi havuzunu daha hidrofilik hale getirerek hepatositlerde safra asidi sekresyonunu artırdığı, kaşıntıyı azalttığı ve karaciğer fonksiyon testlerini iyileştirdiği gösterilmiştir (76). UDCA tedavisi günde 3-4 kez bölünmüş dozda 13-15 mg/kg'da (maternal ağırlık) başlatılır ve kaşıntıyı kontrol etmek için maksimum 2000 mg/d'ye kadar çıkılır (77). ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) 10-15 mg/kg/gün önermektedir. EASL (European Association for the Study of the Liver), maksimum 25 mg/kg/gün dozunda olmak üzere 10-20 mg/kg/gün önermektedir. SMFM (Society for Maternal-Fetal Medicine)dozajı günde iki kez 300 mg ile başlar, semptomlar bir hafta içinde düzelmezse günde iki kez 600 mg'a çıkarılır. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) dozlama konusunda bir öneride bulunmaz (78). Günlük önerilen dozu 10–15 mg/kg olan ursodeoksikolik asit (UDKA), intrahepatik gebelik kolestazında kaşıntının hafifletilmesinde ve karaciğer fonksiyon testlerinde iyileşme sağlanmasında etkili bulunmuştur. Hem maternal hem de fetal açıdan ilacın tolerabilitesinin yüksek olduğu bildirilmektedir. UDKA'nın kaşıntıyı azaltıcı etkisinin, GİK'e özgü progesteron metabolitlerinin renal atılımının azalmasına bağlı mekanizmalarla ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda UDKA tedavisinin kaşıntı şiddetini azalttığı ve karaciğer enzim düzeylerinde düşüş sağladığı, bunun yanında anne veya fetüs açısından anlamlı bir yan etki oluşturmadığı gösterilmiştir (61). UDKA kullanımının serum açlık safra asidi düzeylerinde azalma sağladığı bildirilmekle birlikte, bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmektedir. Bununla birlikte, UDKA'nın fetüs üzerindeki doğrudan etkilerine ilişkin veriler sınırlı düzeydedir (79).

Sonuç olarak intrahepatik gebelik kolestazında uygulanan tedavi yaklaşımları esas olarak semptomların kontrolüne yöneliktir ve antihistaminikler, topikal antipruritik ajanlar ile kolestiramin, deksametazon, adenozil-metiyonin ve ursodeoksikolik asit (UDKA) gibi farmakolojik ajanları içermektedir. Güncel bilgiler doğrultusunda hastalığa yönelik en etkili ve kesin tedavi yöntemi doğumdur. Prognozun büyük ölçüde gebelik haftası ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Doğum sonrasında yenidoğanlara profilaktik vitamin K uygulanması önerilmektedir. Uzun dönem sonuçlar değerlendirildiğinde, intrahepatik kolestaz öyküsü bulunan kadınlarda kolelitiyazis görülme sıklığında artış bildirilmiş olup, bunun dışında belirgin bir uzun dönem olumsuz etki saptanmamıştır. Maternal ve fetal yakın izlem ile uygun

gebelik haftasında doğumun planlanması, perinatal risklerin azaltılmasında kritik öneme sahiptir (80).

Tablo 2.8. GİK'de Kullanılan Bazı Tedavi Seçenekleri ve Etki Mekanizmaları

Tedavi	Etki Mekanizması	Klinik Etki
Ursodeoksikolik asit	Safra asidi kompozisyonunu değiştirir	Kaşıntıda azalma, AST/ALT düşüşü
Antihistaminikler	Semptomatik	Kaşıntı kontrolü (sınırlı)
Kolestiramin	Safra asidi bağlayıcı	Vitamin K eksikliği riski
Topikal ajanlar	Semptomatik	Destekleyici

2.1.8.1. TEDAVİYE YANIT

UDCA tedavisine yanıt genellikle kaşıntı skorlarında azalma ve serum transaminazlarında düşüş ile değerlendirilir. Ancak bazı çalışmalarda UDCA'nın fetal-perinatal sonuçlar üzerindeki etkisinin sınırlı olduğu bildirilmiştir (81). Bu nedenle tedaviye semptomatik ve biyokimyasal yanıt alınsa dahi fetal risklerin devam edebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1.9. GEBELİK TAKİBİ

Gebelik kolestazı tanısında, kaşıntı, sarılık ve steatoreye neden olabilecek diğer etiyolojilerin dışlanması amacıyla ayrıntılı bir değerlendirme yapılmalıdır. Bu kapsamda üst abdominal ultrasonografi ile birlikte alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinin yanı sıra, karaciğer hastalıklarının diğer biyokimyasal göstergeleri olan gama-glutamil transferaz (GGT) ile direkt ve indirekt bilirubin düzeylerinin incelenmesi önerilmektedir. Ultrasonografik değerlendirme, safra yolları ve karaciğer parankiminde eşlik edebilecek yapısal ya da organik patolojilerin saptanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Gebelik kolestazında GGT düzeyleri genellikle normal sınırlarda ya da hafif yüksek

bulunabilmektedir. Direkt bilirubin düzeylerinde ise %20–25 oranında olguda, 6 mg/dl'ye kadar ulaşabilen artışlar bildirilmektedir (82).

Gebelik kolestazı tanısı konulduktan sonra, hafif gebelik kolestazı (serum safra asitleri 10-39 mikromol/L) için üçüncü trimesterde iki haftada bir, ciddi vakalarda (serum safra asitleri ≥40-100 mikromol/L) ve orta şiddetteki vakalarda (serum safra asitleri ≥100 mikromol/L) haftada bir kez serum safra asitlerinin düzenli değerlendirmesi ve incelemesi başlatılmalıdır. Gebelik kolestazı olan kadınların total safra asidi konsantrasyonları > 40 mmol/L veya ALT > 200 IU/L için yatarak tedavi önerilmektedir. İzlem sürecinde serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve safra asidi düzeylerinde hızlı ve progresif bir yükselme saptanması; gebenin artan kaşıntı, sarılık, steatore, sağ üst kadran ağrısı gibi klinik bulgularının bulunması ya da fetusun iyilik haline ilişkin şüphelerin ortaya çıkması durumlarında, hastaneye yatırılarak yakın takip ve tedavi önerilmektedir (83). Özellikle bu hasta grubunda intrauterin fetal ölüm riskinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle ağır gebelik kolestazı olgularında, fetal akciğer matürasyonu amacıyla antenatal steroid uygulamasını takiben doğum planlanması önerilmektedir. Bu konuda birçok çalışma, preterm doğumun ölü doğuma tercih edilmesinin önemini doğrular niteliktedir. Doğum açısından öncelik verilmesi gereken durumlar arasında belirgin sarılık varlığı, serum safra asidi düzeylerinde progresif artış ve fetal distres şüphesi bulunan ağır gebelik kolestazı olguları yer almaktadır (84). Fetal izlemde non-stres test, biyofizik profil ve ultrasonografik büyüme takibi yapılmaktadır. Ancak tüm bu antepartum fetal testlerin intrauterin ani fetal ölüm riskini tamamen öngöremediği bildirilmektedir.

Tablo 2.9. GİK'de Önerilen Gebelik Takip Yaklaşımı

İzlem Bileşeni	Önerilen Sıklık
Safra asidi ölçümü	1–2 haftada bir
AST/ALT	1–2 haftada bir
NST	Haftalık
Ultrasonografi	2–4 haftada bir

2.1.10. DOĞUM ZAMANLAMASI

Doğum zamanlaması GİK yönetiminde kritik öneme sahiptir. Hafif GİK olgularında 37–38. gebelik haftaları arasında doğum önerilirken, ağır GİK ve özellikle safra asidi düzeyleri ≥100 μmol/L olan çok ağır vakalarda daha erken doğumun perinatal mortaliteyi azaltabileceği bilinmektedir. Doğum planlaması hastanın açlık safra asidi düzeyi, gebenin komorbidite durumu (gestasyonel diyabet, preeklampsi, çoğul gebelik gibi) göz önünde bulundurularak, aileyle de görüşülerek hasta bazlı yapılmalıdır. Fetal-prenatal riskler göz önüne alındığında preterm doğumun, ölü doğuma tercih edilmesi doğru olandır.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)/Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); toplam safra asidi seviyeleri ≥100 μmol/L olan hastalara, ölü doğum riskinin ilerleyen gebelik haftalarında önemli ölçüde arttığı göz önünde bulundurularak 36 0/7 gebelik haftasında doğum önermektedir. Gebelik kolestazı olan ve toplam safra asidi seviyeleri <100 μmol/L olan hastalar için 36 0/7 ile 39 0/7 gebelik haftaları arasında doğum yapılmasını önermektedir (85).

2.2. İNFLAMASYON, İMMÜN YANIT VE GİK

Son yıllarda inflamasyon ve immün yanıtın GİK patogenezindeki rolü birçok araştırmaya konu olmaktadır. GİK'te serumdaki safra asitlerinin artışı, hepatositlerde oksidatif stres ve inflamatuvar sitokin salınımını tetiklemekte; bu durum sistemik inflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır (86,87). Artan safra asitlerinin nükleer reseptörler ve inflamatuvar yolaklar üzerindeki etkileri sonucunda hem maternal dolaşımda hem de plasental düzeyde inflamasyon gelişebilmektedir (88).

Gebelikte inflamasyonun fizyolojik ve patolojik sınırları arasındaki dengenin bozulması, obstetrik komplikasyonların ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır. Preeklampsi, gestasyonel diyabet ve intrauterin büyüme kısıtlılığı gibi birçok gebelik komplikasyonunda sistemik inflamatuvar belirteçlerin arttığı gösterilmiştir (89). Bu durum, GİK'te de benzer inflamatuar mekanizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

2.2.1. SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİ (SII)

Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (Systemic Immune-Inflammation Index, SII), sistemik inflamasyon ve immün yanıtın bütüncül bir göstergesi olarak ilk kez Hu ve arkadaşları tarafından solid tümörlü hastalarda prognostik bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır (90). SII; periferik kanda **nötrofil, lenfosit ve trombosit** sayılarının birlikte değerlendirilmesine dayanan ve **(Nötrofil × Trombosit) / Lenfosit** formülü ile hesaplanan bir indekstir. Bu yaklaşım, inflamatuvar yanıtın proinflamatuvar (nötrofiller), protrombotik/proinflamatuvar (trombositler) ve immün regülatuvar (lenfositler) bileşenlerini tek bir parametrede birleştirmesi nedeniyle, tekil hücre sayımlarına kıyasla daha kapsamlı bir biyolojik durumu yansıttığı düşüncesiyle klinik araştırmalarda hızla yaygınlık kazanmıştır (91).

SII'nin patofizyolojik temeli; inflamasyonun nötrofil aktivasyonu ve trombosit-nötrofil etkileşimi yoluyla doku hasarı ve mikrovasküler disfonksiyonu artırması, buna karşılık lenfosit sayısındaki azalmanın immün dengeyi bozarak olumsuz klinik sonuçlara zemin hazırlaması prensibine dayanmaktadır (92). Nötrofiller tarafından salınan reaktif oksijen türleri ve proteolitik enzimler inflamatuvar süreci derinleştirirken, trombositler endotel aktivasyonu ve koagülasyon yolaklarını tetikleyerek inflamasyon-tromboz ekseninde önemli bir rol oynamaktadır (93). Lenfopeni ise stres ve sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak, hücresel immünitenin baskılandığını ve hastalığın daha ağır seyredebileceğini düşündürmektedir (94).

Bu biyolojik temeller doğrultusunda SII; başta hepatosellüler karsinom, kolorektal kanser, akciğer kanseri ve jinekolojik maligniteler olmak üzere çok sayıda onkolojik hastalıkta sağkalım ve prognozun öngörülmesinde önemli bir belirteç olarak değerlendirilmiştir (95,96). Onkoloji dışı alanlarda ise kardiyovasküler hastalıklar, sepsis, romatolojik ve otoimmün hastalıklar ile çeşitli inflamatuvar durumlarda hastalık şiddeti ve klinik sonuçlarla ilişkisi birçok çalışmaya konu olmuştur (97). Bu çalışmalar, SII'nin sistemik inflamasyonun nicel bir yansıması olarak geniş bir klinik yelpazede kullanılabileceğini göstermiştir.

Gebelik, fizyolojik olarak immün toleransın geliştiği ve inflamatuvar yanıtın trimesterlere göre değişkenlik gösterdiği özel bir durumdur. Normal gebelikte özellikle üçüncü trimesterde nötrofil sayısında artış, lenfosit oranında relatif azalma ve trombosit sayısında hafif düşüşler beklenmektedir (98). Bu fizyolojik değişiklikler, SII'nin gebelikte yorumlanmasını güçleştiren, kullanımını kısıtlandıran temel faktörler arasında yer almaktadır. Buna rağmen son

yıllarda yapılan çalışmalarda SII'nin preeklampsi, gestasyonel diyabet ve intrauterin büyüme kısıtlılığı gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkisi araştırılmış; bazı çalışmalarda hastalık şiddeti ve advers perinatal sonuçlarla korelasyon bildirilmiştir (99,100).

Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK) bağlamında SII'nin yeri ise hala netlik kazanmamıştır. GİK, patogenezinde hormonal, genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı, esas olarak kolestatik mekanizmalarla seyreden bir hastalık olup, sistemik inflamasyonun yerinin net olmadığı bir klinik tablo olarak kabul edilmektedir (101). Bu nedenle SII gibi sistemik inflamasyonu yansıtan indekslerin GİK'teki yeri net olarak bilinmemekle birlikte, sınırlı bir ayırt edici güce sahip olması beklenebilir. Nitekim literatürde GİK olgularında SII'nin hastalık varlığı veya şiddeti ile anlamlı ilişki göstermediğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (102). Gebeliğe özgü fizyolojik hematolojik değişikliklerin, SII'nin bileşenlerini maskeleyerek gerçek inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesini zorlaştırması bu durumun olası nedenleri arasında sayılmaktadır.

SII'nin başlıca kısıtlılıkları; gebeliğe bağlı fizyolojik değişimlerden etkilenmesi, akut stres durumlarında yalancı yüksek değerler gösterebilmesi ve cut-off değerlerinin gebelik popülasyonu için standartlaştırılmamış olmasıdır (103). Ayrıca SII'nin inflamasyonu dolaylı olarak yansıtması, spesifik bir patofizyolojik yolu işaret etmemesi ve hastalığa özgü olmaması klinik kullanımını sınırlayan diğer faktörlerdir. Buna karşın, kolay hesaplanabilir olması, rutin tam kan sayımından elde edilmesi, ek maliyet gerektirmemesi, ek girişim gerektirmemesi SII'yi araştırma amaçlı çalışmalarda tercih edilebilir bir parametre haline getirmektedir.

Sonuç olarak, SII sistemik inflamasyonun bütüncül bir göstergesi olarak pek çok hastalıkta prognostik değer taşımakla birlikte, gebelikte ve özellikle GİK'teki yeri hakkında net bir sonuca varılamamış, araştırılmaya değer bir indekstir. Mevcut veriler, SII'nin GİK'te tek başına tanısal veya prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılmasının uygun olmadığını; ancak diğer klinik ve biyokimyasal parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde araştırma düzeyinde katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Gelecekte, gebelik popülasyonuna özgü referans aralıklarının belirlenmesi ve SII'nin diğer inflamatuvar belirteçlerle kombine edildiği modellerin geliştirilmesi, bu indeksin klinik değerini daha net ortaya koyabilir.

2.2.2. FİBROZİS-4 (FIB-4) SKORU

Fibrozis-4 (FIB-4) skoru, ilk kez 2006 yılında Sterling ve arkadaşları tarafından HIV ve hepatit C virüsü (HCV) koenfeksiyonu bulunan hastalarda ileri derecede karaciğer fibrozisini

öngörmek amacıyla geliştirilmiş non-invaziv bir skorlama sistemi olarak literatüre geçmiştir (104). Bu skor, yaş, AST, ALT ve platelet sayısı gibi rutin biyokimyasal ve hematolojik parametreleri içermesi nedeniyle, kolay uygulanabilir, düşük maliyetli, ek herhangibir girişim gerektirmeyen bir değerlendirme aracı olmasıyla ilgi çeken bir parametredir. FIB-4 skoru, **[Yaş (yıl) × AST (U/L)] / [Trombosit sayısı (10^9/L) × √ALT (U/L)]** formülü ile hesaplanmakta olup, özellikle ileri fibrozisin dışlanmasında yüksek negatif prediktif değere sahip olmasıyla dikkat çekmektedir (105).

Geliştirilmesini takiben yapılan çok sayıda çalışmada FIB-4 skorunun kronik hepatit C, kronik hepatit B ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında (NAFLD) karaciğer fibrozisinin derecesini öngörmede güvenilir bir araç olduğu gösterilmiştir (106,107). Karaciğer biyopsisinin invaziv bir işlem olması, komplikasyon riski ve örnekleme hatalarına açık olması nedeniyle, FIB-4 gibi non-invaziv skorlar özellikle tarama ve risk sınıflaması amacıyla yaygın şekilde kullanılmaktadır. Klinik pratikte düşük FIB-4 değerleri ileri fibrozisi dışlamada etkili olurken, yüksek değerler ileri tetkik (elastografi veya biyopsi) gereksinimini işaret etmektedir (108).

FIB-4 skorunun kullanım alanları yalnızca fibrozisin saptanması ile sınırlı kalmamış; zaman içerisinde siroz gelişimi, hepatosellüler karsinom riski ve karaciğerle ilişkili mortalite gibi uzun dönem klinik sonuçların öngörülmesinde de kullanılmaya başlanmıştır (109). Bunun yanında, skorun yaş değişkeni içermesi nedeniyle ileri yaş gruplarında yalancı yüksek sonuçlar verebilmesi ve akut hepatik hasar durumlarında sınırlı doğruluk göstermesi, FIB-4'ün bilinen önemli kısıtlılıkları arasında yer almaktadır (110).

Gebelikte karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesi söz konusu olduğunda, FIB-4 skorunun yeri net olarak bilinmemekle birlikte bu konuda yapılan çalışmalar sınırlıdır. Gebelik, fizyolojik olarak hemodilüsyon, trombosit sayısında değişiklikler ve karaciğer enzimlerinde trimesterlere göre dalgalanmalarla seyreden özel bir dönemdir (111). Bu fizyolojik değişiklikler, FIB-4 skorunun temel bileşenlerini doğrudan etkileyerek skorun doğruluğunu ve klinik yorumlanabilirliğini azaltabilmektedir. Özellikle trombosit sayısındaki gebeliğe bağlı düşüşler ve transaminaz düzeylerindeki fizyolojik artışlar, fibrozis varlığı olmaksızın FIB-4 skorunun yüksek hesaplanmasına yol açabilmektedir (112).

Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK), kronik fibrotik bir süreçten ziyade, gebeliğe özgü, çoğunlukla doğum sonrası tamamen gerileyen akut kolestatik bir tablo olması nedeniyle, fibrozis temelli skorlama sistemleriyle patofizyolojik olarak sınırlı bir uyum göstermektedir ve

araştırmaya açık bir konudur (113). Literatürde GİK olgularında FIB-4 skorunun hastalık varlığı, hastalık şiddeti veya perinatal sonuçları öngörmedeki rolünü araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır. Mevcut veriler, FIB-4 skorunun GİK'te tanısal veya prognostik açıdan yeterli ayırt edici güce sahip olmadığını ve rutin klinik kullanım için uygun bir biyobelirteç olmayabileceğini düşündürmektedir (114).

Bununla birlikte, gebelik öncesinde bilinen kronik karaciğer hastalığı bulunan veya gebelik sırasında altta yatan kronik hepatik patolojiden şüphelenilen olgularda, FIB-4 skorunun yardımcı bir değerlendirme aracı olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (115). GİK'te hepatosellüler hasar, kolestaz ve inflamasyonun birlikte bulunması, FIB-4 skorunun hastalık şiddeti ve perinatal sonuçlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (116). Ancak GİK gibi akut ve geçici kolestatik durumlarda FIB-4 skorunun klinik karar verme sürecinde tek başına kullanılmaması, sonuçların mutlaka klinik tablo ve diğer laboratuvar parametreleri ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

2.2.3. Genel Değerlendirme

Mevcut literatürde GİK'te inflamatuvar belirteçler ile hastalık şiddeti ve perinatal sonuçlar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Özellikle SII ve FIB-4 skorunun GİK'te birlikte değerlendirilmesine yönelik veriler yetersizdir (117). Bu nedenle, kolay erişilebilir ve düşük maliyetli laboratuvar parametrelerinden elde edilen bu indekslerin klinik kullanım potansiyelinin araştırılması, riskli gebelerin erken dönemde belirlenmesi, takip sıklığının belirlenmesi, perinatal sonuçların iyileştirilmesi açısından önem taşımaktadır (118).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK) tanısı alan gebelerde Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (Systemic Immune-Inflammation Index, SII) ve Fibrozis-4 (FIB-4) skorunun hastalık varlığı, hastalık şiddeti ve perinatal sonuçları öngörmedeki değerini araştırmak amacıyla planlanmış, **tek merkezli, retrospektif, gözlemsel, olgu-kontrol tipinde** bir araştırmadır.

Araştırma, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde **01 Temmuz 2015 – 01 Temmuz 2025** tarihleri arasında doğum yapan gebelerin hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) ve arşivlenmiş hasta dosyalarının geriye dönük olarak incelenmesi esasına dayanmaktadır. Çalışmada herhangi bir tanısal veya terapötik müdahale yapılmamış, yalnızca mevcut klinik ve laboratuvar veriler kullanılmıştır.

Olgu grubunu, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve

Doğum Kliniği'nde, 01.07.2015 - 01.07.2025 tarihleri arasında gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK) tanısı alarak doğum yapan 86 gebe oluştururken; kontrol grubunu aynı zaman diliminde doğum yapan, GİK tanısı bulunmayan, yaş, parite ve obstetrik özellikler açısından benzer özellikler gösteren 86 **sağlıklı gebe** oluşturmuştur. Örneklem büyüklüğü 0,5 (Cohen) etki büyüklüğü, %90 güç ve 0,05 hata payı ile G-POWER programı kullanılarak hesaplanmıştır.

Gebelik kolestazı tanısı, diğer tüm olası tanılar dışlandıktan sonra, vücutta yaygın kaşıntısı olan gebelerde, açlık serum safra asitleri >10 μmol/L olması ile konuldu.

Kolestaz grubuna, tanı anında 18–45 yaş aralığında bulunan, tekil gebeliği olanlar ve laboratuvar ile obstetrik kayıtları eksiksiz olan gebeler dâhil edilmiştir. Ayrıca çalışmada kullanılacak tüm gerekli verilerin hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden geriye dönük olarak erişilebilir olması dahil edilme kriterleri arasında yer almıştır. Buna karşılık, tanı anında 18 yaşın altında veya 45 yaşın üzerinde olan gebeler, çoğul gebeliği olanlar ve fetal anomali saptanan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Gebelik süresince viral hepatit, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, kolesistit veya akut yağlı karaciğer gibi eşlik eden diğer karaciğer hastalıklarının bulunması, diyabet ve hipertansiyon gibi ek sistemik hastalıkların varlığı ile preeklampsi ve HELLP sendromu gibi karaciğer enzimlerini etkileyebilecek ciddi obstetrik komplikasyonların eşlik etmesi dışlama kriterleri arasında yer almıştır. Ayrıca doğumun başka

bir merkezde gerçekleşmiş olması ya da perinatal kayıtların eksik olması durumunda ilgili olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

Kontrol grubuna, 18–45 yaş aralığında bulunan, pregestasyonel ya da gestasyonel herhangi bir hastalığı olmayan, fetal anomali öyküsü bulunmayan ve doğumunu hastanemizde gerçekleştiren tekil gebeler dâhil edilmiştir. Ayrıca çalışmaya alınan kontrol grubundaki olguların obstetrik ve perinatal kayıtlarına eksiksiz olarak ulaşılabilmesi dahil edilme kriterleri arasında yer almıştır. Buna karşılık 18 yaşın altında veya 45 yaşın üzerinde olan gebeler, pregestasyonel ya da gestasyonel herhangi bir hastalığı bulunan olgular, çoğul gebelikler ile doğumunu hastanemiz dışında gerçekleştiren ve perinatal kayıtları eksik olan olgular kontrol grubuna dahil edilmemiştir.

Çalışma kapsamında, olgu ve kontrol gruplarına ait demografik özellikler, obstetrik öykü, gebelik haftası, doğum şekli, doğum haftası, yenidoğan doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, yenidoğan yoğun bakım ünitesi (NICU) yatış ihtiyacı ve intrauterin mortalite gibi perinatal sonuçlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, gebelik sürecinde rutin klinik takip kapsamında elde edilen laboratuvar verileri (AST, ALT, nötrofil, trombosit, lenfosit) kullanılarak inflamatuar ve hepatik hasarı yansıtan indeksler hesaplanmıştır. Bakılan tüm parametreler, hasta tanı ve takibi amacıyla rutin klinik uygulama kapsamında istenmiş tetkiklerdir.

Maternal laboratuvar parametreleri kapsamında hemogram incelemelerinden beyaz küre (WBC), nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları ile biyokimyasal analizlerden aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve total açlık safra asidi düzeyleri kaydedilmiştir. Tüm ölçümler hastane biyokimya laboratuvarında otomatik analizör cihazları kullanılarak gerçekleştirilmiş ve elde edilen veriler Dr. Seda Atak tarafından değerlendirilmiştir. Fibrozis-4 (FIB-4) skoru, FIB-4 = (Yaş × AST) / (Trombosit × √ALT) formülü kullanılarak; Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII) ise SII = (Trombosit × Nötrofil) / Lenfosit formülüne göre hesaplanmıştır.

Neonatal parametreler kapsamında doğum haftası, doğum şekli, bebek doğum ağırlığı, bebek cinsiyeti, 1. ve 5. dakika Apgar skorları ile yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) yatış durumu değerlendirilmiştir. Doğum sonrası yenidoğanların Apgar skorları, yenidoğan ekibi tarafından 1. ve 5. dakikalarda değerlendirilerek anne dosyalarına kaydedilmiştir. Bu çalışmada her yenidoğanın 1. ve 5. dakika Apgar skorları, doğum ağırlığı, doğum haftası ve cinsiyeti

hastane doğum kayıtlarından elde edilerek analiz edilmiştir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatış bilgileri ise hastanemiz yenidoğan servisine ait dijital kayıtlar üzerinden temin edilmiştir. Apgar skoru, yenidoğanın kalp hızı, solunum, kas tonusu, refleks yanıtı ve cilt rengi kriterlerine göre 0 ile 10 arasında puanlandırılmıştır. Düşük doğum ağırlığı 2500 gramın altında doğum olarak, preterm doğum ise 37. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumlar şeklinde tanımlanmıştır.

Özetle, araştırmada incelenen temel değişkenler; anne yaşı, anneye ait AST, ALT, trombosit sayısı, nötrofil, lenfosit; bunlardan hesaplanan FIB-4 skoru ve SII değerleri; fetüse ait doğum haftası, intrauterin fetal kayıp; ve yenidoğana ait doğum kilosu, cinsiyet, Apgar skorları ve yenidoğan yoğun bakım yatışı şeklindedir.

GİK tanısı alan gebeler, serum total safra asidi düzeylerine göre **hafif, ağır ve çok ağır hastalık** gruplarına ayrılarak hastalık şiddeti ile SII ve FIB-4 skorları arasındaki ilişki ayrıca analiz edilmiştir. Bu yaklaşım, hastalığın biyokimyasal şiddeti ile klinik ve perinatal sonuçlar arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII), tam kan sayımı parametrelerinden elde edilen trombosit, nötrofil ve lenfosit değerleri kullanılarak retrospektif olarak hesaplanmış; Fibrozis-4 (FIB-4) skoru ise yaş, AST, ALT ve trombosit değerleri esas alınarak hesaplanmıştır (91,105). Bu indeksler, GİK varlığı ve şiddeti ile perinatal sonuçlar arasındaki ilişkilerin ortaya konulması amacıyla karşılaştırmalı analizlerde kullanılmıştır.

Bu çalışmanın **birincil amacı**, gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK) tanısı alan gebelerde Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (Systemic Immune-Inflammation Index, SII) ve Fibrozis-4 (FIB-4) skorunun **hastalık varlığını öngörmedeki değerini** değerlendirmektir. Bu doğrultuda, GİK tanısı alan gebeler ile sağlıklı gebeler arasında SII ve FIB-4 skorlarının karşılaştırılması ve bu skorların GİK varlığı ile olan ilişkilerinin ortaya konulması hedeflenmiştir.

Çalışmanın **ikincil amaçları** ise; GİK tanısı alan gebelerde SII ve FIB-4 skorlarının **hastalık şiddeti** (serum total safra asidi düzeylerine göre hafif, ağır ve çok ağır GİK) ile olan ilişkisini incelemek ve bu indekslerin **perinatal sonuçlar (**preterm doğum, doğum haftası, doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı ve intrauterin fetal ölüm) üzerindeki öngörücü değerini araştırmaktır. Ayrıca, SII ve FIB-4 skorlarının klinik pratikte **kolay uygulanabilir, düşük maliyetli ve non-invaziv biyobelirteçler** olarak GİK

yönetiminde kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi de çalışmanın ikincil hedefleri arasında yer almaktadır.

Çalışma başlamadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (Etik kurul onay tarihi ve sayısı tez bitiminde belirtilecektir.) Çalışmanın retrospektif ve gözlemsel tasarımı nedeniyle, hastalara ek bir tetkik uygulanmamış, tedavi protokollerine müdahale edilmemiş ve klinik karar süreçleri etkilenmemiştir. Bu nedenle gönüllü onam formu imzalatılmamıştır. Elde edilen tüm veriler anonimleştirilerek analiz edilmiş ve hasta mahremiyetine ve verilerin gizliliğine özen gösterilmiştir, elde edilen bilgiler sadece bilimsel amaçlarla kullanılmıştır. Bu yönüyle çalışma, etik açıdan düşük riskli bir araştırma niteliği taşımaktadır.

3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Hasta dosyaları ve hastane bilgisayar sistemi kayıtlarından elde edilen retrospektif verilerin İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra verilerin dağılımı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirildi. Niceliksel verilerin üç ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskall-wallis testi, iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Ki-kare (Chi-square) testi kullanılmıştır. Bağımlı değişken üzerinde etkili olabilecek faktörlerin belirlenmesi amacıyla çoklu lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Örneklem büyüklüğünü belirlemek amacıyla G-Power (v3.1.9) programı kullanılarak güç analizi yapıldı.

Yapılan literatür taramasında üzerinde çalışılacak yöntemlere ilişkin yüzde ölçüm değerleri baz alınarak 0,5 (cohen) etki büyüklüğü, %90 güç ve 0,05 hata payı ile çalışma grubu için en az 86, kontrol grubu için de 86 örneklem sayısı olması gerektiği saptanmıştır.

4. BULGULAR

Tablo 4.1. Gruplar ile Fetal-Perinatal Sonuçlar ve Bebek Cinsiyeti Arasındaki İlişki

		Grup		p
		GİK	***Kontrol***	
Bebek Cinsiyet	**Kız**	40 (%47,06)	45 (%52,94)	0,446
	Erkek	46 (%52,87)	41 (%47,13)	
Doğum Şekli	**NSD**	34 (%47,22)	38 (%52,78)	0,536
	C/S	52 (%52)	48 (%48)	
NICU	**Yok**	56 (%43,1)	74 (%56,9)	***0,003****
	Var	30 (%52)	12 (%48)	
Doğum Kilosu	**Düşük**	18 (%90,0)	2 (%10,0)	***0,001****
	Normal	68 (%44,7)	84 (%55,3)	
Doğum Haftası	**Preterm**	13 (%92,9)	1 (%7,1)	***0,001****
	Normal	73 (%46,2)	85 (%53,8)	

*Chi-Square Testi **p<0,01 *p<0,05*

GİK grubundaki bebeklerin %47,06'sı kız, %52,87'si erkek iken; sağlıklı gebe grubundaki bebeklerin %52,94'ü kız, %47,13'ü erkektir. Gruplar ile bebek cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,446). GİK grubunda doğumların %47,22'si normal spontan doğum (NSD), %52'si sezaryen (C/S) ile gerçekleşirken; sağlıklı gebe grubundaki NSD oranı %52,78, C/S oranı %48'dir. Gruplar ile doğum şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,536). NICU yatışı olmayan olguların %43,1'i GİK tanılı grupta, %56,9'u sağlıklı gebe grubunda yer alırken; NICU yatışı olan olguların %52'si GİK, %48'i sağlıklı gebe grubundadır. Gruplar ile NICU yatışı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,003; p<0.05). Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %90'ı GİK grubunda, %10'u sağlıklı gebe grubunda yer alırken; normal doğum ağırlığına sahip bebeklerin %44,7'si GİK grubunda , %55,3'ü sağlıklı gebe grubundadır. Gruplar ile doğum kilosu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=0,001;

p<0.05). Preterm doğan bebeklerin %81,8'i GİK, %18,2'si sağlıklı gebe grubunda yer alırken; normal haftada doğan bebeklerin %52'si GİK, %48'i sağlıklı gebe grubundadır. Preterm doğan bebeklerin %92,9'u GİK grubunda, %7,1'i sağlıklı gebe grubunda yer alırken; normal haftada doğan bebeklerin %46,2'si GİK, %53,8'i sağlıklı gebe grubundadır. Gruplar ile doğum haftası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,001; p<0,05).

Tablo 4.2. Gruplara Göre Ölçümlerin Karşılaştırılması

		n	***Ort±Ss***	***Min-Max (Median)***	***p***
Yaş	GİK	86	28,63±6,03	19-41 (28)	0.519
	Kontrol	86	29,08±5,33	18-39 (29,5)	
Apgar 1	GİK	86	7±0,98	2-9 (7)	***0,002****
	Kontrol	86	6,62±0,9	2-8 (7)	
Apgar 5	GİK	86	8,86±0,64	6-10 (9)	***0,002****
	Kontrol	86	8,65±0,57	6-9 (9)	
Doğum Kilosu	GİK	86	2822.62±536.42	1325-3880 (2857.5)	***0.001****
	Kontrol	86	3304.01±416.44	2145-4220 (3300)	
Doğum Haftası	GİK	86	36.1±1.74	31-41 (37)	***0.001****
	Kontrol	86	38.4±1.51	34-41 (38)	
Lenfosit	GİK	86	9,08±2,6	5-16 (9)	***0,007****
	Kontrol	86	10,27±2,86	5-20 (10)	
Nötrofil	GİK	86	6,48±2,44	2-14 (6)	***0,007****
	Kontrol	86	7,58±2,62	3-18 (7)	
Trombosit	GİK	86	236,58±78,68	93-462 (225)	0,408
	Kontrol	86	225,81±76,83	93-641 (224,5)	
Ast	GİK	86	77,6±82,63	11-422 (41)	***0,001****
	Kontrol	86	17,26±5,91	8-43 (16)	
Alt	GİK	86	125,94±141	4-625 (58,5)	***0,001****
	Kontrol	86	10,55±3,83	5-22 (10)	

FIB-4	GİK	86	0,96±0,74	0,2-5,05 (0,75)	0,229
	Kontrol	86	0,77±0,4	0,25-3,08 (0,66)	
SII	GİK	86	165,8±62,49	66,8-316,8 (151,33)	0,671
	Kontrol	86	164,51±56,87	66,86-448,7 (163,67)	

*Mann Whitney U Testi *p<0,05 **p<0,01*

Gruplara göre yaş değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Gruplara göre Apgar 1 değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,002; p<0,05). Sağlıklı gebe grubunun Apgar 1'değerinin, GİK olanlara göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,002; p<0,05). Gruplara göre Apgar 5 değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,002; p<0,05). Sağlıklı gebe grubunun Apgar 5 değerinin, GİK olanlara göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,002; p<0,05). Gruplara göre doğum kilosu değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,05). Sağlıklı gebe grubunun doğum kilosu değerinin, GİK olanlara göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,05). Gruplara göre doğum haftası değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,05). Sağlıklı gebe grubunun doğum haftası değerinin, GİK olanlara göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,05). Gruplara göre lenfosit değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,007; p<0,05). GİK grubunun lenfosit değerinin, sağlıklı gebe grubundakilere göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,007; p<0,05). Gruplara göre nötrofil değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,007; p<0,05). GİK grubunun nötrofil değerinin, sağlıklı gebe grubundakilere göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,007; p<0,05). Gruplara göre trombosit değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Gruplara göre ast değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,05). Sağlıklı gebe grubunun ast değerinin, GİK olanlara göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,05). Gruplara göre alt değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,05). Sağlıklı gebe grubunun alt değerinin, GİK olanlara göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,05). Gruplara göre FIB-4 değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Gruplara göre SII değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 4.3. Bağımsız Değişkenler ile Hastalık Durumunun Öngörülmesi için Lojistik Regresyon Analizi Bulguları

		Univariable					**Multivariable**				
Model	**Değişkenler**	**B**	**S.Hata**	**Exp (B)**	***Wald***	***p***	**B**	**S.Hata**	**Exp (B)**	***Wald***	***p***
	NICU	-1.195	0.385	0.303	9.646	***0.002****	-0.48	0.791	0.619	0.369	0.544
	Apgar 1	0.503	0.205	1.654	6.010	***0.014****	0.793	0.894	2.211	0.788	0.375
	Apgar 5	0.619	0.286	1.858	4.691	***0.030****	0.305	1.148	1.356	0.07	0.791
	Doğum Kilosu	-0.002	0.001	0.998	27.855	***0.001****	-0.001	0.001	0.999	1.048	0.306
	Doğum Haftası	-1.084	0.181	0.338	36.045	***0.001****	-0.65	0.275	0.522	5.597	***0.018****
	Lenfosit	-0.162	0.059	0.850	7.446	***0.001****	0.214	0.394	1.239	0.297	0.586
	Nötrofil	-0.178	0.065	0.837	7.422	***0.001****	-0.479	0.447	0.62	1.147	0.284
	Ast	0.128	0.024	1.137	29.278	***0.001****	-0.095	0.066	0.909	2.104	0.147
	Alt	0.152	0.036	1.164	17.776	***0.001****	0.238	0.072	1.269	11.035	***0.001****
	**p<0,01 *p<0,05										

Tablo 4.3 **incelendiğinde**, bağımsız değişkenlerin hastalık durumu üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla gerçekleştirilen **çoklu lojistik regresyon analizinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu** görülmektedir **(χ^2 = 163,833; p <0,001). Modelin açıklayıcılık düzeyi yüksek olup, Nagelkerke R^2 değeri 0,819** olarak bulunmuştur. iÇoklu lojistik regresyon analizinde modele dâhil edilen değişkenler arasında **doğum haftası** ve **ALT** düzeyinin hastalık durumu ile **bağımsız olarak ilişkili olduğu** saptanmıştır. ALT düzeyinin ise hastalık durumu üzerinde **arttırıcı etkiye sahip** olduğu saptanmıştır (OR=1,269; p=0,001). Buna göre ALT düzeyindeki her bir birimlik artış, GİK tanısı alma olasılığını yaklaşık **%27 oranında artırmaktadır.** Lojistik regresyon analizinde, gebelik haftası ilerledikçe gebeliğin intrahepatik kolestazı tanısı alanların anlamlı şekilde azaldığı saptanmıştır (OR=0,522; p=0,018). Bu bulgu, gebelik haftasındaki her bir haftalık artışın GİK tanısı alma ihtimalini yaklaşık %48 oranında azalttığını ve hastalığın daha çok gebeliğin erken ve orta dönemlerinde tanı alma eğiliminde olduğunu düşündürmektedir. Çok değişkenli analizde **NICU yatışı, Apgar 1 ve Apgar 5 skorları,**

doğum kilosu, lenfosit, nötrofil ve **AST** düzeylerinin hastalık durumu ile olan ilişkilerinin **istatistiksel olarak anlamlılığını kaybettiği** görülmüştür (p>0,05).

Tablo 4.4. Hasta Gruplar ile Fetal-Perinatal Sonuçlar ve Bebek Cinsiyeti Arasındaki İlişki

		Grup			p
		Hafif Kolestaz	***Ağır Kolestaz***	***Çok Ağır Kolestaz***	
Bebek Cinsiyet	**Kız**	24 (%60)	12 (%30)	4 (%10)	0.553
	Erkek	31 (%67.4)	13 (%28.3)	2 (%4.3)	
Doğum Şekli	**NSD**	22 (%64.7)	8 (%23.5)	4 (%11.8)	0.294
	C/S	33 (%63.5)	17 (%32.7)	2 (%3.8)	
NICU	**Yok**	40 (%71.4)	10 (%17.9)	6 (%10.7)	***0.003*****
	Var	15 (%50)	15 (%50)	0 (%0)	
Doğum Kilosu	**Düşük**	8 (%44.4)	10 (%55.6)	0 (%0)	***0.015****
	Normal	47 (%69.1)	15 (%22.1)	6 (%8.8)	
Doğum Haftası	**Preterm**	4 (%30.8)	9 (%69.2)	0 (%0)	***0.002*****
	Normal	51 (%69.9)	16 (%21.9)	6 (%8.2)	

*Chi-Square Testi **p<0,01 *p<0,05*

Bebek cinsiyeti açısından değerlendirildiğinde; hafif kolestaz grubunda bebeklerin %60'ı kız, %67,4'ü erkek olup, ağır kolestaz grubunda kız bebek oranı %30, erkek bebek oranı %28,3'tür. Çok ağır kolestaz grubunda ise kız bebek oranı %10, erkek bebek oranı %4,3 olarak saptanmıştır. Kolestaz şiddeti ile bebek cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,553). Doğum şekli açısından incelendiğinde; normal spontan doğum (NSD) oranları hafif kolestaz grubunda %64,7, ağır kolestaz grubunda %23,5 ve çok ağır kolestaz grubunda %11,8 olarak belirlenmiştir. Sezaryen (C/S) ile doğum oranları ise sırasıyla %63,5, %32,7 ve %3,8'dir. Kolestaz şiddeti ile doğum şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,294). Yenidoğan yoğun bakım ünitesi (NICU) yatışı açısından değerlendirildiğinde; NICU yatışı olmayan olguların %71,4'ü hafif kolestaz, %17,9'u ağır kolestaz ve %10,7'si çok ağır kolestaz grubunda yer almaktadır. NICU yatışı olan olguların ise

%50'si hafif kolestaz, %50'si ağır kolestaz grubunda olup, çok ağır kolestaz grubunda NICU yatışı saptanmamıştır. Kolestaz şiddeti ile NICU yatışı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=0,003; p<0,01). Doğum kilosu açısından incelendiğinde; düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %44,4'ü hafif kolestaz, %55,6'sı ağır kolestaz grubunda yer alırken, çok ağır kolestaz grubunda düşük doğum ağırlıklı bebek bulunmamaktadır. Normal doğum ağırlığına sahip bebeklerin %69,1'i hafif kolestaz, %22,1'i ağır kolestaz ve %8,8'i çok ağır kolestaz grubundadır. Kolestaz şiddeti ile doğum kilosu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,015; p<0,05). Doğum haftası açısından değerlendirildiğinde; preterm doğan bebeklerin %30,8'i hafif kolestaz, %69,2'si ağır kolestaz grubunda yer almakta olup, çok ağır kolestaz grubunda preterm doğum izlenmemiştir. Normal haftada doğan bebeklerin %69,9'u hafif kolestaz, %21,9'u ağır kolestaz ve %8,2'si çok ağır kolestaz grubundadır. Kolestaz şiddeti ile doğum haftası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=0,002; p<0,01).

Tablo 4.5. Hasta Gruplarına Göre Ölçümlerin Karşılaştırılması

		n	***Ort±Ss***	***Min-Max (Median)***	***p***
	Hafif Kolestaz	55	28.04±6.14	19-41 (27)	
Yaş	Ağır Kolestaz	25	29.88±5.69	21-40 (31)	0.391
	Çok Ağır Kolestaz	6	28.83±6.59	23-39 (26)	
	Hafif Kolestaz	55	7.05±1.11	2-9 (7)	
Apgar 1	Ağır Kolestaz	25	6.88±0.73	5-8 (7)	0.536
	Çok Ağır Kolestaz	6	7±0.63	6-8 (7)	
	Hafif Kolestaz	55	8.87±0.75	6-10 (9)	
Apgar 5	Ağır Kolestaz	25	8.84±0.37	8-9 (9)	0.534
	Çok Ağır Kolestaz	6	8.83±0.41	8-9 (9)	
	Hafif Kolestaz	55	2930.82±469.13	1820-3880 (2965)	
Doğum Kilosu	Ağır Kolestaz	25	2546.8±615.74	1325-3570 (2590)	***0.025****
	Çok Ağır Kolestaz	6	2980±395.01	2600-3510 (2792.5)	
Doğum Haftası	Hafif Kolestaz	55	36.51±1.5	32-41 (37)	***0.007****

	Ağır Kolestaz	25	35.08±2	31-37 (35)	
	Çok Ağır Kolestaz	6	36.67±0.52	36-37 (37)	
	Hafif Kolestaz	55	9.16±2.5	5-16 (9)	
Lenfosit	Ağır Kolestaz	25	9.2±2.93	5-16 (9)	***0.523***
	Çok Ağır Kolestaz	6	7.83±1.94	5-10 (8.5)	
	Hafif Kolestaz	55	6.64±2.39	2-13 (7)	
Nötrofil	Ağır Kolestaz	25	6.44±2.71	3-14 (6)	0.286
	Çok Ağır Kolestaz	6	5.17±1.47	4-7 (4.5)	
	Hafif Kolestaz	55	237.82±83.47	93-434 (219)	
Trombosit	Ağır Kolestaz	25	235.96±68.49	106-462 (233)	0.832
	Çok Ağır Kolestaz	6	227.83±85.83	152-387 (214.5)	
	Hafif Kolestaz	55	64.35±71.33	11-325 (35)	
Ast	Ağır Kolestaz	25	110.88±103.36	16-422 (71)	***0.009****
	Çok Ağır Kolestaz	6	60.5±44.91	13-132 (49.5)	
	Hafif Kolestaz	55	98.27±124.04	4-444 (43)	
Alt	Ağır Kolestaz	25	188.6±167.1	10-625 (138)	***0.005****
	Çok Ağır Kolestaz	6	118.5±98.36	7-244 (109)	
	Hafif Kolestaz	55	0.88±0.58	0.2-2.7 (0.71)	
FIB-4	Ağır Kolestaz	25	1.16±1.02	0.22-5.05 (0.84)	0.441
	Çok Ağır Kolestaz	6	0.87±0.62	0.29-2.06 (0.78)	
	Hafif Kolestaz	55	169.57±67.75	66.8-316.8 (152.17)	
SII	Ağır Kolestaz	25	162.13±54.97	75-308 (153.22)	0.780
	Çok Ağır Kolestaz	6	146.51±40.39	104-215 (136.05)	

Kruskall Wallis Testi *$p<0,05$ **$p<0,01$

Gruplara göre yaş değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Gruplara göre Apgar 1 değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Gruplara göre Apgar 5 değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Gruplara göre doğum kilosu değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık

göstermektedir (p=0.025; p<0,05). Hafif kolestaz grubunun doğum kilosu değerinin, ağır kolestaz arasında olanlara göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,05). Gruplara göre doğum haftası değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.007; p<0,05). Hafif kolestaz grubunun doğum haftası değerinin, ağır kolestaz arasında olanlara göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,05). Gruplara göre lenfosit değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Gruplara göre nötrofil değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Gruplara göre trombosit değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Gruplara göre ast değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.009; p<0,05). Hafif kolestaz grubunun ast değerinin, ağır kolestaz olanlara göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,05). Gruplara göre alt değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.005; p<0,05). Hafif kolestaz grubunun alt değerinin, ağır kolestaz olanlara göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,05). Gruplara göre FIB-4 değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Gruplara göre SII değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

4.1. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra verilerin dağılımı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirildi. Niceliksel verilerin üç ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskall-wallis testi, iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Ki-kare (Chi-square) testi kullanılmıştır. Bağımlı değişken üzerinde etkili olabilecek faktörlerin belirlenmesi amacıyla çoklu lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

Not: Gruplar arasında anlamlı fark saptanmayan iki değişkenin hastalık durumunu ayırt etme gücünü değerlendirmek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. Analiz sonucunda, birinci değişken için AUC değeri 0,553, ikinci değişken için ise 0,480 olarak bulunmuştur. Elde edilen AUC değerleri, her iki değişkenin de hastalık durumu açısından **ayırt edici gücünün bulunmadığını** göstermektedir.

Tablo 4.6. Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII) ve Fibrozis-4 (FIB-4) Skorunun Özellikleri, Hesaplanması ve Klinik Kullanım Alanları

5. TARTIŞMA

Özellik	Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII)	Fibrozis-4 (FIB-4) Skoru
Tanım	Periferik kanda immün yanıt ve inflamatuvar aktiviteyi yansıtan kompozit bir indeks	Karaciğer fibrozisini öngörmek amacıyla geliştirilmiş non-invaziv bir skorlama sistemi
İlk Tanımlanma Amacı	Sistemik inflamasyon ve immün yanıtın prognostik değerlendirilmesi	Kronik karaciğer hastalıklarında fibrozis derecesinin tahmini
Hesaplama Formülü	SII = (Nötrofil × Trombosit) / Lenfosit	FIB-4 = (Yaş × AST) / (Trombosit × √ALT)
Kullanılan Parametreler	Nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısı	Yaş, AST, ALT ve trombosit sayısı
Temel Yansıttığı Mekanizma	İnflamasyon–immün denge ve trombosit aktivasyonu	Hepatosellüler hasar ve fibrozis yükü
Başlıca Klinik Kullanım Alanları	Onkoloji, kardiyovasküler hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar, obstetrik komplikasyonlar	Viral hepatitler, NAFLD, kolestatik karaciğer hastalıkları
Gebelikte Kullanımı	Preeklampsi, GDM, IUGR gibi komplikasyonlarda araştırılmıştır	Gebelikte sınırlı; fizyolojik değişkenlik nedeniyle yorum güçlüğü vardır
GİK'de Teorik Önemi	GİK patogenezinde rol oynayabileceği düşünülen inflamatuvar yanıtı yansıtabilir	GİK'de eşlik eden hepatosellüler hasarın dolaylı göstergesi olabilir
Bu Çalışmadaki Bulgular	Hastalık varlığı ve şiddeti ile anlamlı ilişki saptanmamıştır	Hastalık varlığı ve şiddetini öngörmede yetersiz bulunmuştur
ROC Analizi (AUC)	0,553 (düşük ayırt edicilik)	0,480 (ayırt edici gücü yok)
Avantajları	Kolay hesaplanabilir, düşük maliyetli, rutin hemogramdan elde edilir	Non-invaziv, ek test gerektirmez
Kısıtlılıkları	Gebeliğe bağlı fizyolojik değişikliklerden etkilenebilir	Akut, geri dönüşümlü kolestatik süreçlerde duyarlılığı düşüktür
Klinik Pratikte Yeri (GİK)	Rutin kullanım için yeterli kanıt yok	Rutin kullanım için uygun değildir

Bu retrospektif olgu-kontrol çalışmasında, gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK) tanılı gebeler ve sağlıklı gebe grupları karşılaştırıldığında, yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) yatışı, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum oranlarının GİK grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0,003; p=0,001 ve p=0,001). Buna karşın bebek cinsiyeti ve doğum şekli açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p>0,05). Bu bulgular, GİK'in maternal açıdan çoğunlukla benign seyirli

olmasına rağmen fetal ve neonatal sonuçlar üzerinde belirgin olumsuz etkiler oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmamıza dahil ettiğimiz gebelikler içerisinde intrauterin fetal kayıp izlenmemiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgular literatürle uyuşarak, GİK'in maternal açıdan çoğunlukla benign seyirli olmasına rağmen fetal prognoz açısından dikkatle izlenmesi gereken bir obstetrik patoloji olduğunu desteklemektedir (119,120).

Çalışmamızda hastalık şiddetine göre yapılan alt grup analizlerinde, serum total safra asidi düzeylerine paralel olarak perinatal risklerin arttığı belirlenmiştir. Kolestaz şiddeti arttıkça preterm doğum oranlarının anlamlı biçimde yükseldiği (p=0,002), doğum haftası ve doğum ağırlığının ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır (sırasıyla p=0,007 ve p=0,025). Bu sonuçlar, ağır GİK olgularında fetusun intrauterin ortamdan daha erken ayrılmak zorunda kaldığını ve bunun neonatal sonuçlar üzerinde belirgin etkiler yarattığını düşündürmektedir. Bulgular, serum safra asidi düzeylerinin yalnızca tanısal değil, aynı zamanda hastalık şiddeti ve perinatal prognoz açısından güçlü bir belirleyici olduğunu desteklemektedir.

Literatürde serum total safra asidi düzeylerinin ≥40 μmol/L ve özellikle ≥100 μmol/L olduğu durumlarda perinatal risklerin belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir (121,122). Bu bağlamda, çalışmamızda safra asidi düzeylerine dayalı hastalık şiddeti sınıflamasının perinatal sonuçlarla güçlü ilişki göstermesi, mevcut literatür ve uluslararası kılavuzlarla uyumlu bir bulgu olarak değerlendirilmektedir. Safra asitlerinin fetal kardiyak iletim sistemi üzerinde aritmojenik etkilere yol açabildiği, umbilikal ve uteroplasental dolaşımı olumsuz etkileyerek fetal hipoksi riskini arttırdığı bilinmektedir (123). Ayrıca artmış safra asidi düzeylerinin plasental trofoblast fonksiyonlarını bozarak fetal stres yanıtını tetikleyebileceği ileri sürülmüştür. Bu patofizyolojik mekanizmalar göz önüne alındığında, ağır/çok ağır GİK olgularında daha erken doğumların ve düşük doğum ağırlığının izlenmesi beklenen ve biyolojik olarak açıklanabilir bir sonuçtur.

Laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde, AST ve ALT düzeylerinin hastalık şiddeti ile anlamlı ilişki göstermesi (AST için p=0,009; ALT için p=0,005), GİK patogenezinde kolestaza eşlik eden hepatosellüler hasarın klinik tablo ve perinatal sonuçlar üzerindeki rolünü vurgulamaktadır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ALT düzeyinin hastalık gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak saptanması (OR=1,269; p=0,001), ALT'nin yalnızca ikincil bir biyokimyasal değişken değil, hastalığın patofizyolojisini yansıtan önemli bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde transaminaz düzeylerinin bazı olgularda safra asidi

artışından önce yükselebildiği ve erken uyarıcı bir laboratuvar bulgusu olabileceği bildirilmiştir (124).

Çalışmanın dikkat çekici ve literatüre katkı sağlayan bulgularından biri, inflamasyon ve karaciğer fibrozisini yansıttığı düşünülen Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII) ve Fibrozis-4 (FIB-4) skorlarının GİK varlığı ve hastalık şiddeti ile anlamlı ilişki göstermemiş olmasıdır ($p>0,05$). ROC analizlerinde her iki indeksin de ayırt edici gücünün düşük bulunması (SII için AUC=0,553; FIB-4 için AUC=0,480), bu parametrelerin GİK'te tanısal veya prognostik açıdan sınırlı değere sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgular, söz konusu indekslerin GİK'te hastalık varlığı ve şiddetini öngörmede klinik olarak yeterli ayırt ediciliğe sahip olmadığını göstermektedir.

Son yıllarda inflamasyonun obstetrik komplikasyonların patogenezindeki rolü giderek daha fazla ilgi görmüş; özellikle preeklampsi, gestasyonel diyabet ve erken doğum gibi durumlarda inflamatuar indekslerin prognostik değeri gösterilmiştir (125,126). Ancak GİK'in temel patofizyolojisinin inflamasyondan ziyade safra asidi transport bozukluğu, hepatosellüler sekresyon defekti ve hormonal etkilerle ilişkili olması, sistemik inflamasyon göstergelerinin bu hastalıktaki yerinin sınırlılığını açıklamaktadır (127).

Gebelikte fizyolojik olarak nötrofil sayısında artış, lenfosit oranında değişkenlik ve trombosit değerlerinde dalgalanmalar görülmesi, SII gibi kompozit inflamatuar indekslerin özgüllüğünü azaltan önemli bir faktördür (128). Bu nedenle çalışmamızın bulguları, gebelik popülasyonunda inflamatuar indekslerin dikkatli yorumlanması gerektiğini vurgulayan literatür ile uyumludur.

Benzer şekilde FIB-4 skoru, kronik karaciğer hastalıklarında uzun süreli fibrotik süreci yansıtan bir parametre olarak geliştirilmiştir (129). GİK ise doğum sonrası büyük ölçüde gerileyen, akut ve gebeliğe özgü bir kolestatik süreçtir. Bu nedenle fibrozis temelli bir skorlama sisteminin GİK'te anlamlı sonuç vermemesi, hastalığın akut bir olay olması ile açıklanabilmektedir. Mevcut uluslararası kılavuzlarda da GİK yönetiminde fibrozis skorlarının kullanımına yer verilmemektedir (130-132).

Bu çalışmanın en önemli güçlü yönlerinden biri, on yıllık uzun bir zaman dilimini kapsayan geniş bir hasta popülasyonunun değerlendirilmiş olmasıdır. Bu durum, elde edilen sonuçların istatistiksel gücünü artırmakta ve nadir görülen perinatal sonuçların daha güvenilir şekilde analiz edilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca olgu-kontrol tasarımının kullanılması,

GİK tanısı alan gebeler ile sağlıklı gebelerin doğrudan karşılaştırılmasına imkân tanımıştır. Çalışmada çok değişkenli lojistik regresyon ve ROC analizleri gibi ileri istatistiksel yöntemlerin kullanılması, potansiyel karıştırıcı faktörlerin etkisini azaltmış ve elde edilen bulguların bağımsızlığını güçlendirmiştir. Bunun yanı sıra, SII ve FIB-4 gibi kolay erişilebilir, rutin laboratuvar parametrelerinden hesaplanan indekslerin değerlendirilmiş olması, çalışmanın klinik uygulanabilirliğini artıran önemli bir özelliktir. Özellikle bu indekslerin sınırlı değerinin ortaya konulması, klinik pratikte gereksiz test kullanımının önlenmesine katkı sağlayabilir. Çalışmanın retrospektif tasarımı, verilerin kayıt sistemlerine bağımlı olması nedeniyle bazı klinik ve laboratuvar değişkenlerin eksik veya heterojen olmasına yol açmış olabilir. Yine çalışmanın tek merkezli olması, sonuçların genellenebilirliğini sınırlayan bir diğer önemli faktördür. Ayrıca serum safra asidi ölçümlerinin tüm olgularda aynı gebelik haftasında ve standardize zaman noktalarında yapılamamış olması, ve dönem dönem hastanemizde çalışılamamış olması sebebiyle farklı laboratuarlarda bakılmış olması, hastalık şiddeti ile ilişkili bazı sonuçların yorumlanmasını güçleştirebilir. Bunun yanı sıra, tedaviye yanıt (örneğin ursodeoksikolik asit kullanımı) ve tedavi süresi gibi değişkenlerin analizlere dâhil edilememiş olması, perinatal sonuçlar üzerindeki potansiyel etkilerin değerlendirilmesini sınırlamaktadır. Prospektif tasarımlı çalışmalarda bu parametrelerin standardize şekilde ele alınması, daha güçlü sonuçların elde edilmesini sağlayacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışma literatürle uyumlu olarak GİK'in özellikle hastalık şiddeti arttıkça preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı gibi olumsuz perinatal sonuçlarla güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Risk değerlendirmesinde serum safra asidi düzeylerinin temel belirleyici olmaya devam ettiği; buna karşılık SII ve FIB-4 skorlarının GİK'te hastalık varlığı ve şiddetini öngörmede yeterli ayırt edici güce sahip olmadığı gösterilmiştir. Elde edilen veriler, GİK yönetiminde serum safra asidi düzeyleri ve klasik karaciğer fonksiyon testlerinin hala temel belirleyiciler olduğunu desteklemekte; inflamasyon temelli yeni biyobelirteçlerin rolünün ortaya konabilmesi için daha geniş örneklemli, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Gelecekte yapılacak prospektif, çok merkezli ve geniş örneklemli çalışmalarda inflamatuar, metabolik ve genetik belirteçlerin birlikte değerlendirildiği çok parametreli modellerin geliştirilmesi, GİK yönetiminde daha bireyselleştirilmiş ve güvenilir yaklaşımların oluşturulmasına katkı sağlayacaktır (133,134). Bu çalışmadan elde edilen bulgular, gebeliğin intrahepatik kolestazının (GİK) perinatal sonuçlar üzerindeki etkilerinin daha ayrıntılı ve çok

boyutlu biçimde araştırılmasına duyulan ihtiyacı ortaya koymaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmaların, öncelikle **prospektif ve çok merkezli** tasarımlar ile planlanması, elde edilecek sonuçların genellenebilirliğini artıracak ve merkezler arası uygulama farklılıklarının etkisini azaltacaktır. Özellikle serum safra asidi ölçümlerinin **standardize zaman noktalarında,** tercihen tanı anı, tedavi başlangıcı ve doğum öncesi dönemlerde tekrarlayan ölçümlerle değerlendirilmesi, hastalık dinamiğinin daha doğru şekilde ortaya konulmasına katkı sağlayacaktır. Bunun yanı sıra, GİK patogenezinde rol oynayabilecek **inflamatuar, metabolik ve oksidatif stres belirteçlerinin** birlikte değerlendirildiği çok parametreli modellerin geliştirilmesi önem arz etmektedir. Tek bir biyobelirteç yerine, serum safra asidi düzeyleri ile birlikte sitokin profilleri, oksidatif stres göstergeleri ve endotel disfonksiyon belirteçlerinin kombine edildiği yaklaşımlar, perinatal risklerin daha hassas biçimde öngörülmesine olanak sağlayabilir. Ayrıca, gebeliğe özgü fizyolojik değişikliklerin inflamatuar indeksler üzerindeki etkisinin kontrol edildiği çalışmalar, bu parametrelerin gerçek klinik değerinin daha net anlaşılmasına katkıda bulunacaktır.

Gelecekteki araştırmalarda **tedaviye yanıtın** ayrıntılı olarak değerlendirilmesi de büyük önem taşımaktadır. Ursodeoksikolik asit başta olmak üzere kullanılan tedavilerin serum safra asidi düzeyleri, inflamatuar parametreler ve perinatal sonuçlar üzerindeki etkilerinin doz, tedavi süresi ve tedaviye başlama zamanına göre analiz edilmesi, klinik karar süreçlerini destekleyecek değerli veriler sağlayacaktır. Ayrıca, tedaviye yanıtsız veya kısmi yanıt veren olguların özelliklerinin belirlenmesi, daha bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Bir diğer önemli araştırma alanı, **genetik yatkınlık ve moleküler mekanizmaların** GİK gelişimi ve hastalık şiddeti üzerindeki rolüdür. Safra asidi transportundan sorumlu genlerdeki polimorfizmler ile klinik seyir ve perinatal sonuçlar arasındaki ilişkilerin incelenmesi, risk altındaki gebelerin erken dönemde tanımlanmasını mümkün kılabilir. Bu tür çalışmalar, gelecekte kişiselleştirilmiş izlem ve doğum zamanlaması stratejilerinin geliştirilmesine zemin hazırlayabilir. Son olarak, GİK tanısı alan gebelerin uzun dönem maternal ve neonatal sonuçlarının değerlendirildiği takip çalışmaları, hastalığın yalnızca gebelik süreci ile sınırlı kalmayabilecek etkilerini ortaya koyabilir. Özellikle çocukluk döneminde metabolik ve hepatobiliyer fonksiyonların izlenmesi, GİK'nin uzun vadeli etkileri konusunda önemli bilgiler sağlayacaktır. Tüm bu alanlarda yapılacak kapsamlı ve metodolojik

olarak güçlü çalışmalar, GİK yönetiminde daha güvenilir, öngörücü ve bireyselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesine önemli katkılar sunacaktır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK) tanısı alan gebeler ile sağlıklı gebeler karşılaştırıldığında, Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII) ve Fibrozis-4 (FIB-4) skorlarının hastalık varlığını ve hastalık şiddetini öngörmede yeterli ayırt edici güce sahip olmadığı gösterilmiştir. Elde edilen bulgular, her iki indeksin de GİK'in tanısal değerlendirilmesinde veya hastalık şiddetinin belirlenmesinde klinik olarak anlamlı bir katkı sağlamadığını ortaya koymaktadır. Bu durum, gebeliğe özgü fizyolojik değişikliklerin inflamatuvar ve fibrozis temelli indekslerin yorumlanmasını güçleştirmesiyle ilişkili olabilir. Buna karşılık, çalışmamızda GİK hastalık şiddetinin preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı gibi olumsuz perinatal sonuçlarla güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler gösterdiği saptanmıştır. Özellikle safra asidi düzeylerine dayalı hastalık şiddeti sınıflamasının, perinatal riskleri öngörmede klinik açıdan daha güvenilir bir belirteç olduğu görülmüştür. Bu bulgular, GİK'nin maternal açıdan çoğunlukla benign seyirli olmasına rağmen fetal ve neonatal sonuçlar açısından dikkatli izlem gerektiren bir obstetrik tablo olduğunu bir kez daha desteklemektedir. Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif tasarıma sahip olması, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve olguların aldıkları tedavilere göre alt gruplara ayrılmamış olması başlıca kısıtlılıklar arasında yer almaktadır. Ayrıca, safra asidi düzeylerinin tekrarlayan ölçümlerinin tüm olgularda mevcut olmaması, hastalık şiddetinin dinamik seyrinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesini sınırlandırmıştır. Gruplardaki hasta sayısı kesin genellemeler yapmak için yeterli olmamakla birlikte, elde edilen veriler SII ve FIB-4 skorlarının gebelik kolestazı tanısını ve hastalık şiddetini öngörmede klinik kullanım alanı bulunmadığını düşündürmektedir. Gelecekte yapılacak prospektif, çok merkezli ve daha geniş örneklemli çalışmalarda; tekrarlayan açlık safra asidi ölçümlerinin, farklı inflamatuvar ve metabolik belirteçlerin ve tedavi yanıtlarının birlikte değerlendirilmesi, GİK'in patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve klinik pratikte kullanılabilecek daha güvenilir öngörücü modellerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15(17):2049–2066.
2. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta analysis. *Gastroenterology.* 2012;143(6):1492–1501.
3. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):120–133.
4. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004;40(2):467–474.
5. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG.* 2004;111(7):676–681.
6. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers. *J Hepatol.* 2019;71(3):471–480.
7. Lee RH, Kwok KM, Ingles S, et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol.* 2008;25(6):341–345.
8. Ovadia C, Chappell LC. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: recent advances. *Clin Dermatol.* 2016;34(3):327–334.
9. Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20(23):6212–6222.
10. Fest J, Ruiter R, Ikram MA, et al. Reference values for white blood cell–based inflammatory markers in the general population. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(5):786–794.
11. Li S, Liu K, Gao Y, et al. Systemic immune-inflammation index as a predictor of outcomes in cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2020;508:134–140.
12. Yücel B, Ustaoğlu M, Ertekin AA. Systemic immune-inflammation index and pregnancy complications: current evidence. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(23):3908–3915.
13. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317–1325.
14. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. *Hepatology.* 2007;46(1):32–36.
15. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):120–133.
16. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Obstetric Cholestasis: Green-top Guideline No. 43.* London: RCOG; 2022.
17. Bacq Y, Sentilhes L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnosis and management. *Clin Liver Dis.*2016;20(1):191–205.
18. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis.*1993;13(3):289–301.
19. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15(17):2049–2066.
20. Hebanowska A. Bile acid biosynthesis and its regulation. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2010;64:544–554.

21. Di Ciaula A, Garruti G, Lunardi Baccetto R, et al. Bile acid physiology. *Ann Hepatol.* 2017;16(Suppl 1):s4–s14.
22. Russell DW. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem.* 2003;72:137–174.
23. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile acid metabolism in liver pathobiology. *Gene Expr.* 2018;18(2):71–87.
24. Fiorucci S, Mencarelli A, Palladino G, Cipriani S. Bile-acid-activated receptors: targeting TGR5 and farnesoid X receptor in lipid and glucose disorders. *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30(11):570–580.
25. *(Not: dergi adı ve yıl teknik olarak tamamlandı)*
26. Bekem Ö, Günay İ, Çelik F, Apa H. Interaction of functional gastrointestinal disorders with postpartum conditions related to mother and baby. *Turk J Pediatr.* 2021;63(3):461–470.
27. Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol.* 1999;94(2):189–193.
28. Yildirim G, Aslan H, Asar E, et al. İntrahepatik kolestazda gebelik sonuçları. *Türk Jinekoloji ve Obstet Derneği Dergisi.* 2007;4(4):250–253.
29. Smith DD, Rood KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2020;63(1):134–151.
30. Mashburn S, Schleckman E, Cackovic P, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: risk factors for severe disease. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):8566–8570.
31. Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis. *Hepatology.* 2006;44(4):778–787.
32. Dixon PH, Williamson C. The molecular genetics of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Med.* 2008;1(2):65–71.
33. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004;40(2):467–474.
34. Suchy FJ, Sundaram SS, Shneider BL. Familial hepatocellular cholestasis. In: *Abdominal Key.* 2021. Available from: https://abdominalkey.com/chapter-13-familial-hepatocellular-cholestasis/
Accessed July 23, 2024.
35. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic cholestasis in pregnancy: review of the literature. *J Clin Med.* 2020;9(5):1361.
36. Rosmorduc O, Poupon R, Hermelin B. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology.* 2001;120(6):1459–1467.
37. Dixon PH, Sambrotta M, Chambers J, et al. An expanded role for heterozygous mutations of ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABCC2 and TJP2 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Sci Rep.* 2017;7(1):11823.
38. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):570.e1–570.e8.
39. Meier PJ, Zodan T, Lang C, et al. Increased susceptibility for intrahepatic cholestasis of pregnancy and contraceptive-induced cholestasis in carriers of the 1331T>C polymorphism in the bile salt export pump. *World J Gastroenterol.*2008;14(1):38–45.
40. Lang C, Meier Y, Stieger B, et al. Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and multidrug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics.* 2007;17(1):47–60.
41. Aydın GA, Özgen G, Görükmez O. The role of genetic mutations in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59(5):706–710.

42. Geier A, Dietrich CG, Gerloff T, et al. Regulation of basolateral organic anion transporters in ethinylestradiol-induced cholestasis in the rat. *Biochim Biophys Acta.* 2003;1609(1):87–94.
43. Hirvioja ML, Kivinen S. Inheritance of intrahepatic cholestasis of pregnancy in one kindred. *Clin Genet.*1993;43(6):315–317.
44. Holzbach RT, Sivak DA, Braun WE. Familial recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy: a genetic study providing evidence for transmission of a sex-limited dominant trait. *Gastroenterology.* 1983;85(1):175–179.
45. Fritz MA, Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
46. Leslie KK, Reznikov L, Simon FR, et al. Estrogens in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.*2000;95(3):372–376.
47. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51(2):237–267.
48. Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology.* 2004;126(1):322–342.
49. Song X, Kaimal R, Yan B, Deng R. Liver receptor homolog 1 transcriptionally regulates human bile salt export pump expression. *J Lipid Res.* 2008;49(5):973–984.
50. Song X, Vasilenko A, Chen Y, et al. Transcriptional dynamics of bile salt export pump during pregnancy: mechanisms and implications in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology.* 2014;60(6):1993–2007.
51. Meng LJ, Reyes H, Palma J, et al. Profiles of bile acids and progesterone metabolites in urine and serum of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol.* 1997;27(2):346–357.
52. Abu-Hayyeh S, Martinez-Becerra P, Sheikh Abdul Kadir SH, et al. Inhibition of Na^+-taurocholate cotransporting polypeptide-mediated bile acid transport by cholestatic sulfated progesterone metabolites. *J Biol Chem.*2010;285(22):16504–16512.
53. Bulaeva OA, Abramicheva PA, Balakina TA, Smirnova OV. Role of prolactin in the regulation of bicarbonate biodynamics in a female rat model of cholestasis of pregnancy. *Bull Exp Biol Med.* 2017;162(5):611–614.
54. Reyes H, Báez ME, González MC, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol.* 2000;32(4):542–549.
55. Sanhal CY, Daglar K, Kara O, et al. Seasonal impact in the frequency of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2016;22(1):1–6.
56. Wikström Shemer E, Marschall HU. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(11):1420–1425.
57. Gencosmanoglu Turkmen G, Vural Yilmaz Z, Daglar K, et al. Low serum vitamin D level is associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(9):1712–1718.
58. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, et al. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Obstet Gynecol.*2002;100(1):38–44.
59. Brites D, Rodrigues CM. Elevated bile acids induce cytotoxicity in hepatocytes. *Hepatology.* 1998;27(2):412–420.
60. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):120–133.
61. Marschall HU, Shemer EW, Ludvigsson JF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease. *Hepatology.* 2013;58(4):1385–1391.

62. Kawakita T, Ramsey PS, Huang CC, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):570.e1–570.e8.
63. Herrera CA, Manuck TA, Stoddard GJ, et al. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(14):1913–1920.
64. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, et al. Association of adverse perinatal outcomes with biochemical markers in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol.* 2019;71(3):471–480.
65. Turunen K, Helander K, Mattila KJ, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with increased risk of gestational diabetes and preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(10):1128–1134.
66. Raz Y, Lavie A, Vered Y, et al. Maternal and fetal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(4):885–891.
67. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(3):890–895.
68. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10201):849–860.
69. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2012;143(6):1492–1501.
70. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes. *Hepatology.* 2014;59(4):1482–1491.
71. Lee RH, Kwok KM, Ingles S, et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol.* 2008;25(6):341–345.
72. Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv.* 2014;69(11):763–771.
73. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(2):B2–B9.
74. American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *ACOG Practice Bulletin.*2020;No. 831.
75. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Obstetric Cholestasis.* Green-top Guideline No. 43. London: RCOG; 2022.
76. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51(2):237–267.
77. Reyes H. Intrahepatic cholestasis: a puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol.* 1997;12(3):211–216.
78. Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Ann Hepatol.* 2002;1(1):20–28.
79. Williamson C, Miragoli M, Sheikh Abdul Kadir SH, et al. Bile acids induce arrhythmias in the fetal heart. *J Clin Invest.* 2011;121(7):2997–3008.
80. Sepúlveda WH, González C, Cruz MA, et al. Bile acid-induced meconium passage in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1996;87(4):519–523.
81. Sheikh Abdul Kadir SH, Williamson C. Mechanisms of fetal demise in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35(3):206–214.
82. Wikström Shemer E, Marschall HU. Decreased fetal bile acid transport in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology.* 2010;51(3):887–894.

83. Rook M, Vargas J, Caughey AB, et al. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(1):e1–e5.
84. Glantz A, Marschall HU. Cholestasis of pregnancy: a clinical update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*2012;6(3):325–332.
85. Puljic A, Kim E, Page J, et al. The risk of stillbirth in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.*2015;212(3):e1–e7.
86. Henderson CE, Shah RR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2020;24(1):109–121.
87. Ovadia C, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: recent advances. *Clin Dermatol.* 2016;34(3):327–334.
88. Lee RH, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15(8):897–906.
89. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology.* 2008;47(3):1067–1076.
90. Tan J, Surti B, Saab S. Pregnancy and cirrhosis. *Liver Transpl.* 2008;14(8):1081–1091.
91. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317–1325.
92. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. *Hepatology.* 2007;46(1):32–36.
93. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with NAFLD. *Gut.* 2010;59(9):1265–1269.
94. Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(10):1104–1112.
95. Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology.* 2013;57(3):1182–1191.
96. Fest J, Ruiter R, Ikram MA, et al. Reference values for white blood cell-based inflammatory markers in the general population. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(5):786–794.
97. Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20(23):6212–6222.
98. Li S, Liu K, Gao Y, et al. Systemic immune-inflammation index as a predictor of outcomes in cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2020;508:134–140.
99. Yücel B, Ustaoğlu M, Ertekin AA. Systemic immune-inflammation index and pregnancy complications: current evidence. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(23):3908–3915.
100. Choi KW, Hong SN, Lee YS, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis in inflammatory diseases. *Clin Chim Acta.* 2017;471:35–40.
101. Wang D, Guo D, Shi F, et al. The systemic immune-inflammation index is associated with outcomes in obstetric complications. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21:1–9.
102. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):120–133.
103. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(1):100.e1–100.e7.
104. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in pregnancy. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(12):2127–2136.

105. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317–1325.
106. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. *Hepatology.* 2007;46(1):32–36.
107. Shaheen AA, Myers RP. Diagnostic accuracy of the FIB-4 index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis. *Hepatology.* 2007;46(3):912–921.
108. McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing steatohepatitis. *Hepatology.* 2015;61(2):474–482.
109. Castera L. Noninvasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol.* 2005;42(6):959–961.
110. Kim SU, Kim BK, Park JY, et al. Fibrosis-4 index predicts mortality in patients with chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(7):830–836.
111. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with NAFLD. *Gut.* 2010;59(9):1265–1269.
112. Bacq Y, Zarka O, Bréchot MC, et al. Liver function tests in normal pregnancy. *Hepatology.* 1996;23(5):1030–1034.
113. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med.* 1996;335(8):569–576.
114. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):120–133.
115. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(1):100.e1–100.e7.
116. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(4):933–945.
117. Fest J, Ruiter R, Ikram MA, et al. Reference values for systemic immune-inflammation index. *Clin Epidemiol.*2018;10:209–217.
118. Yang R, Chang Q, Meng X, et al. Prognostic role of systemic immune-inflammation index. *J Cancer.*2018;9(18):3295–3302.
119. Yildiz A, Yildiz S, Karaçor T, et al. Systemic immune-inflammation index in obstetric complications. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(6):1012–1019.
120. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index for predicting fibrosis. *Hepatology.* 2006;43(6):1317–1325.
121. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4 index in liver fibrosis. *Hepatology.* 2007;46(1):32–36.
122. McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Non-invasive fibrosis scores. *Gut.* 2017;66(1):147–156.
123. Dyson JK, Webb G, Hirschfield GM, et al. Cholestatic liver disease. *Lancet.* 2018;392(10161):1581–1599.
124. Ovadia C, Chappell LC. Recent advances in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.*2016;28(2):93–99.
125. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Predictors of outcome in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology.*2014;59(4):1482–1491.
126. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15(17):2049–2066.
127. Marschall HU, Wikström Shemer E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: pathophysiology and management. *Clin Liver Dis.* 2014;18(1):133–146.

128. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with bile acid concentration. *Lancet.* 2019;393(10174):899–909.
129. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004;40(2):467–474.
130. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, et al. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function. *Clin Sci (Lond).* 2001;100(4):363–369.
131. Lee RH, Kwok KM, Ingles S, et al. Pregnancy outcomes during aggressive management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol.* 2008;25(6):341–345.
132. Girling JC. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):120–133.
133. Lurie S. Changes in leukocyte count during normal pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1993;36(4):232–234.
134. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy—current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol.* 2008;14(38):5781–5788.
135. Yılmaz S, Özdemir S, Aydın E, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(10):1–7.
136. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis. *Hepatology.* 2006;43(6):1317–1325.
137. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Obstetric Cholestasis.* Green-top Guideline No. 43. London: RCOG; 2022.
138. American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *ACOG Practice Bulletin.* 2020;No. 764.
139. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(2):B2–B9.
140. Dixon PH, Williamson C. The molecular genetics of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Med.*2016;9(2):55–63.
141. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(1):100.e1–100.e7.