



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**GEBELİğİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZINDA
URSODEOKSİKOLİK ASİT TEDAVİSİNİN MATERNAL
SERUMDAKİ İNFLAMASYON PARAMETRELERİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Melis Ece MEN PEKER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA, 2021



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZINDA
URSODEOKSİKOLİK ASİT TEDAVİSİNİN MATERNAL
SERUMDAKİ İNFLAMASYON PARAMETRELERİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Melis Ece MEN PEKER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Dilek ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA, 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım Ankara Şehir Hastanesi'nde bizlere dünya standartında bir eğitim ve çalışma ortamı sağlayan, bilim aşkı ve tıp alanındaki yenilikleri takip etmesiyle daima kendime bir model olarak alacağım başhekimimiz; sayın Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN'e,

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda yol gösterici olan, bilgi ve deneyimini her zaman paylaşan, kendisinden doktorluğun yanında insanlığa dair de çok şey öğrendiğim sayın tez danışmanım ve borcu ödenmeyecek kıymetli hocam Prof. Dr. Dilek Şahin'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi, beceri ve ilgilerini esirgemeyen, her koşulda etik kuralları en önde tutan, mesleki incelikleri kazanmamda çok büyük emekleri geçen tüm saygıdeğer hocalarım, uzman abi ve ablalarım,

Kliniğe adım attığım ilk günden itibaren beni kendi kardeşleri gibi gören, bilgi ve tecrübelerini karşılıksız aktaran, bu yolda yürümemi kolaylaştıran değerli kıdemlilerim abi ve ablalarım,

Asistanlık sürecinde birlikte yol aldığım, her zaman varlıklarından güç aldığım, birlikte güldüğümüz, birlikte üzüldüğümüz bana meslektaştan öte kardeş olan kalbimde ayrı bir yere sahip çalışma arkadaşlarıma,

Tez yazım sürecimde sonsuz desteklerini hissettiğim eş kıdemlerime ve uzaktayken bile yakın olan dostlarıma,

İhtiyacım olduğunda tecrübelerinden içtenlikle faydalandığım kıymetli ebe ablalarım ve ameliyathane hemşirelerime,

Bu günlere gelmemde büyük emekleri olan ve her zaman desteklerini ve güvenlerini arkamda hissettiğim sevgili aileme,

En iyi ve en kötü günümde daima yanımda olan ve olacak olan biricik eşime,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Melis Ece MEN PEKER

Ankara, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS	6
2.2. RİSK FAKTÖRLERİ.....	6
2.3. ETİYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ.....	6
2.3.1. Çevresel Faktörler	7
2.3.2. Çoğul Gebelikler	7
2.3.3. Hormonal Faktörler.....	7
2.3.3.1. Östrojen.....	7
2.3.3.2. Progesteron.....	8
2.3.4. Genetik Faktörler	8
2.4. SAFRA ASİT METABOLİZMASI.....	10
2.5. GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZINDA LABORATUVAR DEĞERLENDİRİLMESİ.....	12
2.5.1. Maternal Fizyolojik Değişiklikler	12
2.5.2. GİK'ten Şüphelenilen Olgularda Laboratuvar Yaklaşımı.....	14
2.6. GİK'TE GÖRÜLEN SEMPTOMLAR	16
2.6.1. Kaşıntı	16
2.6.1.1. Gebeliğe Spesifik Dermatozlar	17
2.6.1.2. Kaşıntının Değerlendirilmesi ve Pruritus Skorlamaları	20
2.6.2. Diğer Semptomlar	23
2.7. GİK'İN YÖNETİMİ	23
2.7.1. Karaciğer Fonksiyon Testleri ve Safra Asitleri Takibi	24
2.7.2. Antepartum Fetal İzlem ve Doğum Zamanlaması	24

2.7.3. Doğum Zamanlaması	25
2.7.4. Postpartum Takip	26
2.8. FETAL VE PRENATAL ETKİLER	26
2.9. GİK'İN MEDİKAL TEDAVİSİ	27
2.9.1. Kolestiramin	28
2.9.2. Ursodeoksikolik asit	28
2.9.3. S- Adenozil Metiyonin (SAM)	31
2.9.4. Deksametazon	32
2.9.5. Rifampin	32
2.9.6. Guar zankı	32
2.9.7. Antihistaminikler	33
2.9.7.1. Setirizin	33
2.9.10. K Vitamini	34
2.10. İnflamasyon	34
2.10.1. UDKA'nın Anti-İnflamatuar Etkileri	37
2.10.2.1. Akut Faz Reaktanları)	37
2.10.2.2. Fibrinojen	38
2.10.2.3. Ferritin	38
2.10.2.4. C-reaktif protein	38
2.10.2.5. Prokalsitonin	39
2.10.2.6. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR)	39
2.10.2.7. D-Dimer	39
2.10.3. Tam Kan Parametreleri ve İnflamasyonla İlişkisi	40
2.10.3.1. Kanın Hücresel Elemanları ve Üretimi	40
2.10.3.2. Lökosit (WBC)	41
2.10.3.3. Nötrofil	41
2.10.3.4. Eozinofil ve Bazofil	42
2.10.3.5. Monosit	42
2.10.3.6. Lenfosit	43
2.10.3.7. Eritrosit (RBC)	43
2.10.3.8. Platelet (Trombosit)	44
2.10.3.9. Ortalama Eritrosit Hacmi (Mean Corpuscular Volume, MCV)	44

2.10.3.10. Hemoglobin (HGB).....	44
2.10.3.11. Kırmızı Kan Hücresi Dağılım Genişliği (RDW)	45
2.10.3.12. Ortalama Platelet Hacmi (MPV).....	45
2.10.3. Yeni Nesil İnflamasyon Biyobelirteçleri	46
2.10.3.1. Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO, NLR).	46
2.10.3.2. Platelet-Lenfosit Oranı (Platelet Lymphocyte Ratio , PLR, PLO)..	46
2.10.3.3. Sistemik İmmün-İnflamatuvar İndeks (SII).....	47
3. MATERYAL VE METOT	48
3.1.YÖNTEM.....	48
3.2. HASTA SEÇİMİ.....	50
3.3. ARAŞTIRMA BÜTÇESİ.....	51
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ	51
4. BULGULAR.....	53
4.1. OLGULARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ	53
4.2. OLGULARIN DOĞUM ZAMANLAMASI, DOĞUM SÜRECİNDE MATERNAL- FETAL UYGULAMALAR VE YENİDOĞAN ÖZELLİKLERİ	57
4.3. VİZİTLERDE ALINAN KAN NUMUNELERİNDEKİ PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	59
4.3.1 Eritrositler ve Eritrositler İlişkili Tam Kan Parametreleri	59
4.3.2. Beyaz Kan Hücreleri ve Beyaz Kan Hücreleri İlişkili Tam Kan Parametreleri	59
4.3.3. Trombositler ve Trombosit İlişkili Tam Kan Parametreleri	60
4.3.4. Diğer İnflamasyon Parametreleri	60
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇ.....	79
7. KAYNAKÇA	80
8. ÖZGEÇMİŞ.....	97
9. ETİK KURUL	98

KISALTMALAR

AAT	: Alfa-1 Antitripsin
ABCB11	: ATP Binding Cassette Subfamily B Member 11 (ATP Bağlayıcı Kaset, Alt Aile B, Üye 11)
ABCB4	: ATP Bağlayıcı Kaset, Alt Aile B, Üye 4
ABCC2	: ATP Bağlayıcı Kaset, Alt Aile C, Üye 2)
ACG	: American College of Gastroenterology (Amerikan Gastroenteroloji Derneği)
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Obsterik ve Jinekoloji Derneği)
AEP	: Atopic Eruption of Pregnancy (Gebeliğin Atopik Erüpsiyonu)
AFP	: Akut Faz Proteini
AFR	: Akut Faz Reaktanları
AGP	: α 1-Asit Glikoprotein
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
ATP8B1	: ATP Binding Cassette Subfamily B Member 8 (ATP-Bağlayıcı Kaset, Alt Aile B, Üye 8)
BSEP	: Safra Suzu Atılım Pompası (Bile Salt Export Pump)
CA	: Kolik Asit (KA)
CBC	: Copmlete Blood Count, Tam kan sayımı
CDCA	: Kenodeoksikolik Asit (KDKA)
CMV	: Sitomegalovirus Hastalığı
CRP	: C-Reaktif Protein

DHEAS	: Dehidroepiandrosteron sülfat
ĐİK	: Dissemine İntravasküler Koagölasyon
DKA	: Deoksikolik asit
ER	: Endoplazmik retikulum
ESR	: Erythrocyte Sedimentation Rate
FXR	: Farnesoid X Reseptör
GAYK	: Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GGT	: Gama-Glutamil Transpeptidaz
GİK	: Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi
GM-SF	: Granölisit-Makrofaj Uyarıcı Faktör
GST	: Glutathione S-Transferase (Glutasyon S-Transferaz)
HCT	: Hematokrit
HELLP	: Hemolysis, Elevated Liver Enzyme, Low Platelet (Hemoliz, Yüksek Karaciğer Enzimleri ve Düşük Platelet Sayısı)
HGB	: hemoglobin
Hs-CRP	: High Sensitivity C Reaktif Protein (Yüksek Duyarlıklđ CRP)
ICAM-1	: İntersellüler Adhezyon Molekülü 1, Intercellular Adhesion Molecule 1
Ig	: İmmunoglobulin
IIC	: İnflammation Induced Cholestasis İnflamasyona Bağlı Kolestaz
IL	: İnterleukin, interlökin
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
İBH	: İnflamatuar Barsak Hastalıkları
KOK	: Kombine Oral Kontraseptif
LBP	: Lipopolisakkarit-Bağlayıcı Protein

LKA, LCA: Litokolik asit

LPS : Bakteriyel Lipopolisakkaritler

MAP : Major Akut Faz Proteini

MCV : Ortalama Eritrosit Hacmi (Mean Corpuscular Volume)

MDR-3 : Çoklu İlaç Direnç Proteini-3 (Multi -Drug Rezistance Protein-3)

MHC : Majör Histocompatibility Complex

MPV : Mean Platelet Volume (Ortalama Platelet Volümü)

M-SF : Makrofaj Uyarıcı Faktör

NAFLD : Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NEU : Nötrofil Sayımı

NLO : Nötrofil-Lenfosit Oranı (Neutrophil Lymphocyte Ratio, NLR)

NR1H4 : Nuclear Receptor Subfamily 1 Group H Member 4

NRS : Numeric Rating Scale, Sayısal Derecelendirme Ölçeği

P.O. : per os (lat.), ağız yoluyla

PCT : Platelekrit

PEP : Polymorphic Eruption of Pregnancy

PG : Pemfigoid Gestationis

PKC : Protein Kinase C

PLO : Platelet-Lenfosit Oranı (Platelet Lymphocyte Ratio, PLR)

PLT : Platelet, Trombosit

PPROM : Preterm Prelabor Rupture Of Membranes, Preterm Erken Membran Ruptürü

PUPPP : Pruritic Urticarial Papules And Plaques Of Pregnancy, Gebeliğin Kaşıntılı Ürtikerli Papul ve Plakları

PXR : Pregnane X Reseptörünü

RBC : Eritrosit (Red Blood Cell)

RCOG	: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RDS	: Respiratuar distress sendromu
RDW	: Red Cell Distribution Width (Eritrosit Dağılım Genişliği)
SA	: Safra Asitleri
SAA	: Serum Amiloid A
SAM	: S- Adenozil Metiyonin
SAP	: Serum Amiloid PSGA: Small for Gestational Age
SII	: Sistemik-İmmün İnflamatuar İndeks
SIR	: Systemic inflammatory response
SMFM	: The Society for Maternal-Fetal Medicine, (Maternal-Fetal Tıp Cemiyeti)
Th	: T Helper
TLR-4	: Toll Like Receptor 4, Toll Benzeri Reseptör 4
TNF-a	: Tümör Nekroz Faktörü- α
TUDKA	: TUDCA, UDKA'nın taurin konjugasyonu, tauroursodeoksikolik asit
UDKA	: Ursodeoksikolik Asit
VAS	: Vizuel Analog Skala
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: Lökosit Sayımı (White Blood Cell)
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. UDKA'nın etki mekanizmaları	31
Tablo 2. Demografik ve Klinik Özellikler Açısından Hastaların Değerlendirilmesi	54
Tablo 3. Hastaların Demografik Özellikleri	54
Tablo 4. Hastaların Tanı Anındaki Biyokimyasal Değerlerinin İncelenmesi	55
Tablo 5. Hastaların Medikal Tedavi İle İlişkili Özellikleri	56
Tablo 6. Hastaların Kaşıntı Ölçeklerinin Değerlendirilmesi	56
Tablo 7. Doğumun Gerçekleştiği Günlere Göre Dağılımı	57
Tablo 8. Doğumun Gerçekleştiği Hafta	57
Tablo 9. Doğum ve Yenidoğan İle İlişkili Veriler	58
Tablo 10. Yenidoğana İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi	58
Tablo 11. Hastaların Planlı Vizitlerde Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi (0. gün, 7.gün, 14.gün, 28. gün)	61
Tablo 12. Hastaların Planlı Vizitlerde Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi Ve Kıyaslanması	62
Tablo 13. Hastaların Şiddetli ve Şiddetli Olmayan Gruplar Arasında Demografik, Klinik, Takip, Kaşıntı Ölçeklerinin Karşılaştırılması	63
Tablo 14. Hastaların Şiddetli ve Şiddetli Olmayan Gruplar Arasında Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	64
Tablo 15: GİK Tanılı Hastaların Şiddetli Kolestaz Durumlarına Göre Klinik ve Obstetrik Öykülerinin Karşılaştırılması	64
Tablo 16. Açlık Safra Düzeyi İle Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Korelasyonunun Değerlendirilmesi	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Safra Asitlerinin Sentezi ve Dolaşımının Şematik Gösterimi.....	11
Şekil 2: NRS'nin Şematik Gösterimi.....	21
Şekil 3: 5-D Kaşını Ölçeği.....	22
Şekil 4: İlacın Potansiyel Hedef Noktaları	36
Şekil 5: Kan Hücrelerinin Üretimi.....	41



ÖZET

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazında Ursodeoksikolik Asit Tedavisinin Maternal Serumdaki İnflamasyon Parametreleri Üzerine Etkisi

Amaç: Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı (GİK), gebeliğe özgü ve gebelikte en sık görülen karaciğer hastalığı olup, tedavisinde yaygın olarak kullanılan ursodeoksikolik asitin (UDKA) etki mekanizmaları arasında anti inflamatuvar ve immun-modulatuvar, sitoprotektif ve safra asit düzeyini değiştirici etkileri olduğu bilinmektedir. UDKA'nın maternal semptomlar ve biyokimyasal değerler üzerinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Biz çalışmamızda GİK'te safra asitlerine sekonder olarak geliştiği düşünülen inflamatuvar sürecin maternal tam kan sayımı ve maternal serum örneğinden elde edilen çeşitli inflamasyon belirteçleri sonuçları ile hastalığın prospektif olarak takibini ve ilacın etki mekanizmasının izlemine amaçladık. Aynı zamanda hastaların klinik iyileşmesinin objektif izlemi amacıyla, hastalar kaşıntı ölçekleriyle değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamıza Ankara Şehir Hastanesi Antenatal ve Perinatoloji polikliniklerine, Ekim 2020- Mayıs 2021 tarihleri arasında vücudunda kaşıntı şikayetiyle başvuran 52 gebe hastadan, 7 hasta safra asit düzeyi $<10 \mu\text{mol/L}$ olması, 10 hasta ilaçsız takip edilmesi, 7 hasta Covid-19 PCR pozitif olması, 3 hasta çoğul gebelik olması, 1 hasta koledokolitiazis olması, 3 hasta da çalışmamızda planlanan takip aralıklarına uymaması nedeniyle araştırmamızdan dışlanmasını takiben ursodeoksikolik asit tedavisi alan, ayaktan ve yatarak takip edilen 21 gebe çalışmamıza dahil edildi.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde cilt lezyonu olmaksızın başka türlü açıklanamayan yaygın kaşıntısı olan, serum total safra asitleri $>10 \mu\text{mol/L}$ alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri $>40 \text{ U/L}$ olan ve doğumdan sonra kendiliğinden düzelen klinik ve laboratuvar bulgularına sahip gebeler, gebeliğe bağlı kolestaz kabul edildi. Çoğul gebelikler, akut veya kronik

karaciğer hastalığı, böbrek fonksiyon bozukluğu, kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabet gibi ek hastalığı olan gebeler, ayrıca preeklampsi gelişen gebeler, doğum eyleminde olan gebeler, ilacın başlanmasından bir hafta önce herhangi enfeksiyon hastalığı ve semptomu olan gebeler (üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, akut gastroenterit, Covid-19 vb. geçiren hastalar), Covid PCR test sonucu pozitif olan gebeler, membran rüptürü olan gebeler, ateşi olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin, kliniğe kabul edildiğinde obstetrik ve genel tıbbi anamnezleri detaylı olarak alınarak hastalığın risk faktörlerinin varlığı sorgulandı. Başvuru anındaki safra asit düzeyi, ALT düzeyi, AST düzeyi ve şiddetli kolestaz varlığı değerlendirilip kaydedildi. Hastaların medikal tedavilerinin başladığı gün 0. Gün olarak kabul edilerek ilerleyen vizitler bu takvim gününe göre planlandı. Hastaların çalışmada verilen takip süreleri bu takvim gününe göre hesaplandı.

Çalışmaya dahil olan hastalar UDKA başlanan gün 0. Gün olarak kabul edilerek takibe alınmasının ardından, olguların planladığı şekilde 0. Gün, 7. Gün, 14. Gün ve 28.gün vizitlerinde maternal kan sayımı örneğinden inflamasyon parametreleri çalışılarak, tedavinin ve hastalık sürecinin izlemi amaçlandı. Bu vizitlerde seçilen parametrelerin hastalık şiddetiyle korelasyonu ve prospektif olarak değişimini izlenmesi amaçlandı. Hastalara semptomatik değerlendirme için 5-D Kaşıntı Ölçeği ve Sayısal Derecelendirme Ölçeği (Numeric Rating Scale) uygulandı. Bu ölçekler medikal tedavi başladığında (0. gün) ve ilaç kullanımının 2. haftasında yapıldı. UDKA başlanan gebelik haftası, UDKA kullanma süreleri, ursodeoksikolik asit dozları, antihistaminik kullanıp kullanmadıkları, antihistaminik başlanan hafta ve antenatal kortikosteroid uygulanması kaydedildi. Doğum indüksiyon yöntemlerinin kullanımı, fetal distres varlığı, doğum şekli, doğumun gerçekleştiği hafta, sezaryen endikasyonları, yenidoğanın cinsiyeti, yenidoğanın kilosu, yenidoğan 1. ve 5. dk APGAR skorları çalışmamızda incelenmiştir.

Araştırmada yer alan değişkenlerin tanımlayıcı istatistiksel verileri, ortalama, standart sapma yüzde, medyan, minimum-maksimum, çeyrekler arası yüzde olarak verildi. Araştırmada yer alan değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel

olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılım göstermediği belirlendi. Bunun için niceliksel veriler ortanca (çeyrekler arası yüzde) olarak ifade edildi. Araştırma kapsamında elde edilen kategorik değişkenlerin dağılımını göstermek amacıyla sayı (n) ve yüzde değerleri verildi. Normal dağılım göstermeyen niceliksel verilerin değerlendirilmesinde; gruplar arası karşılaştırmada Mann Whitney U, gruplar içi karşılaştırmada ise Wilcoxon İşaretli Sıra Testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması için Ki-Kare Testi kullanıldı. Ayrıca değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde Sperman's Rho korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi <0.05 olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı.

Bulgular: Eleme kriterlerine uygun ayaktan ve yatarak takip edilmiş toplam 21 hasta çalışmamıza dahil edildi. Çalışmamıza katılan hastaların, 21'inin de tanı anında safra asit düzeyi $>10 \mu\text{mol/L}$ idi. Şiddetli kolestaz tanılı grup (safra asit düzeyi $40 > \mu\text{mol/L}$), 6 hastadan (%28,6) oluşmaktaydı. Hastaların 5'nin safra asidi düzeyi 40-99 $\mu\text{mol/L}$ aralığında olup, 1 hastanın safra asit düzeyi 100 $\mu\text{mol/L}$ değerinin üzerindeydi. Çalışmamıza dahil olan hastaların tanı konulmasını takiben, ortalama medikal tedavi başlanan gebelik haftası $33,29 \pm 2,95$ (Hafta) idi. UDKA sonrası doğuma kadar takip süresi ortalama $24,33 \pm 22,68$ (gün) idi. Hastaların günlük kullandığı ortalama UDKA (250 mg oral tablet form) dozu, $3,19 \pm 0,81$ tablet/gün idi.

Hastalara semptomatik değerlendirme için 5-D Kaşıntı Ölçeği ve Sayısal Derecelendirme Ölçeği (Numeric Rating Scale) uygulandı. Bu ölçekler medikal tedavi başlandığında (0. gün) ve ilaç kullanımının 2. haftasında yapıldı. 5-D ölçeği ile 0. gün elde edilen değerlendirme skoru $18,19 \pm 3,23$, 2. haftadaki değerlendirme skoru ise $9,81 \pm 3,33$ olarak izlendi. Hastalara aynı görüşmelerde Sayısal Derecelendirme Ölçeği uygulandı. Hastaların ilk vizitte ortalama skoru $8,10 \pm 2,29$, 2. hafta skorları ise $3,43 \pm 1,74$ olarak kaydedilmiştir. Çalışmamızda takip edilen hastaların 16'sının (%76,2) 0-28 günler arasında doğumu gerçekleşti. 0-7 günler arası 5 hasta (%23,8), 7-

14 günler arası 5 hasta (%23,8), 14-28. Günler arası 6 hasta (%28,6) doğumunu gerçekleştirdi.

Hastaların tedavi başlangıcından itibaren planlı olarak yapılan vizitlerinde, 0.gün ve 7.gün sonuçları ele alındığında 7 günde eozinofil ve SII değerleri, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunduğu gözlemlendi (sırasıyla, $p=0.04$ ve $p=0.015$). PLO ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.026$).

0.gün ve 14.gün vizitlerinde yapılan testlerin sonucunda 14. günde monosit ve RDW değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla, $p=0.047$ ve $p=0.016$). Eozinofil ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0.003$).

0.gün ve 28.gün vizitinde elde edilen sonuçlarda ise 28. günde monosit ve lenfosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla, $p=0.043$ ve $p=0.043$). MPV ve PLO istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0.043$ ve $p=0.043$).

Çalışmamızda, şiddetli ve şiddetli olmayan GİK hasta grupları demografik, klinik, takip, kaşıntı ölçekleri ve laboratuvar parametreleri açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı. Şiddetli olan ve olmayan hasta grupları arasında; medikal öyküsü, ilaç kullanımı, obstetrik öyküleri, fetal ve neonatal sonuçlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

GİK tanılı hastaların başvuru anındaki açlık safra asidi düzeyi ile ALT pozitif yönde ve orta düzeyde ($r: 0.448$; $p: 0.042$) korele bulundu. Ayrıca d-dimer değeri ile de pozitif yönde orta- yüksek düzeyde ($r: 0.786$; $p: 0.021$) korele bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda UDKA tedavisinin GİK'li hastalarda kaşıntı şiddetini azalttığı görüldü. 0-7. günler arasında eozinofil sayısının azalmakta, SII düşmekte, PLO'nun artmakta olduğu görüldü. 0-14. günler arasında ise eozinofil sayısının azaldığı, monosit sayısının ve RDW'nin arttığı izlendi. 0-28. günler arasında ise MPV ve PLO azalmakta, monosit ve lenfosit sayılarının artmakta olduğu görüldü.

UDKA'nın etki mekanizmaları farklı yollardan olmakla birlikte, UDKA'nın anti inflamatuvar etkisinin tam kan parametreleri üzerinden prospektif olarak gösterilmesini sağlaması nedeniyle, çalışmamız literatürdeki bu konudaki ilk çalışmadır. Bizim çalışmamızda araştırdığımız tam kan parametreleri, GİK üzerine yapılmış önceki çalışmalarda farklı sonuçlar olarak dokümente edilmiştir. UDKA tedavisi alan GİK hastalarının, inflamatuvar belirtçeleri üzerine değişimin araştırılması için prospektif randomize kontrollü geniş sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı, Serum Maternal Akut Faz Reaktanları, İnflamasyon, Tam Kan Sayımı, Pruritus, Serum Safra Asitleri

ABSTRACT

The Effect of Ursodeoxycholic Acid Treatment on Inflammation Parameters in Maternal Serum in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy

Objective: Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) is the most common hepatic disorder in pregnancy. Ursodeoxycholic Acid (UDCA) is commonly used in ICP for treatment. UDCA is known to have anti-inflammatory, immune-modulatory, cytoprotective, and reducing bile acid concentration effects. UDCA is reported to have positive effects on maternal clinical symptoms and biochemical inflammation parameters. In our study, we aimed to follow the inflammation process which is caused by the increased level of bile acids and the effects of the treatment by evaluation of the maternal complete blood count (CBC) and maternal biochemical inflammation parameters. At the same time, we used 5-D Itch Scale and Numerical Rating Scale for evaluation of itchiness to determine objectively.

Materials and Methods: Between October 2020 and May 2021, 52 patients were administered with the complaint of itching to Ankara City Hospital Antenatal and Perinatology outpatient clinic. We excluded 7 patients who had a bile acid level $<10 \mu\text{mol/L}$, 10 patients were followed without medication, 7 patients were positive for Covid-19 PCR, 3 patients had multiple pregnancies, 1 patient had choledocholithiasis and 3 patients did not comply with the follow-up intervals planned in our study. This prospective study included 21 patients who are diagnosed with ICP and receive UDCA therapy, whose bile acid levels are above $>10 \mu\text{mol/L}$.

Our diagnostic criteria are unexplained pruritus without skin lesion in second and third trimesters of pregnancy, laboratory findings are serum total bile acids $>10 \mu\text{mol/L}$ alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) levels $>40 \text{ U/L}$ and spontaneously resolving symptoms and laboratory parameters after delivery. Pregnant women with comorbidities such as multiple pregnancies, acute or chronic liver disease, kidney dysfunction, chronic hypertension, pregestational diabetes, as well as pregnant women with preeclampsia, pregnant women in labor, pregnant women with any infectious disease and symptoms one week before the start of the drug (upper and lower respiratory tract infection, urinary system infection, acute

gastroenteritis, Covid-19, etc.), pregnant women with positive Covid PCR test results, pregnant women with ruptured membranes, and patients with fever were not included in the study.

Obstetric and medical histories are recorded when they first were applied to the clinic. Bile acid level, ALT level, AST level, and presence of severe cholestasis at the time of admission were evaluated and recorded. The day of the onset of the UDCA was accepted as the 0th day, and the follow-up visits were planned according to the first day.

It was aimed to detect the effect of treatment and the inflammatory process by studying the maternal CBC and maternal inflammation parameters from the maternal blood count sample on the 0th day, 7th day, 14th day, and 28th-day visits.

In these visits, we investigated the correlation between selected parameters and severe ICP. We recorded changing levels of inflammation parameters during the study period.

5-D Itch Scale and Numeric Rating Scale were questioned to the patients for symptomatic assessment. These scales were performed at the start of medical treatment (day 0) and the second week of drug use.

We recorded UDCA dosage and frequency of usage, whether antihistamine usage, antihistamine starting day, and antenatal corticosteroid administration. The use of labor induction methods, the incidence of fetal distress, vaginal delivery, gestational week of delivery, indications for cesarean section, newborn gender, newborn weight, newborn 1st, and 5th minute APGAR scores were studied in our study.

Descriptive statistical data of the variables included in the study were given as mean, standard deviation percent, median, minimum-maximum, interquartile percent. The conformity of the variables in the study to the normal distribution was evaluated graphically and using the Shapiro-Wilks test. It was determined that the variables did not show normal distribution. For this, quantitative data were expressed as median (interquartile percent). To show the distribution of categorical variables

obtained within the scope of the research, number (n) and percentage values were given. In the evaluation of quantitative data that do not show normal distribution; Mann Whitney U was used for intergroup comparison and Wilcoxon Signed Rank Test was used for intragroup comparison. A Chi-square test was used to compare categorical data. In addition, Spearman's Rho correlation test was used to examine the relationships between variables. Statistical significance level was accepted as <0.05 . IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) and MS-Excel 2007 programs were used for statistical analysis and calculations.

Results: In all the patients (n=21) that are included in this study, bile acid level was $>10 \mu\text{mol/L}$ at the time of diagnosis. We separated patients into two groups. The first group was severe cholestasis (bile acid level $40 > \mu\text{mol/L}$) and this group included 6 patients (28.6%). The bile acid level of 5 of the patients was in the range of $40\text{-}99 \mu\text{mol/L}$, and the bile acid level of 1 patient was above $100 \mu\text{mol/L}$. The second group was the mild ICP (n=16) bile acid level $40 < \mu\text{mol/L}$. The mean gestational week was 33.29 ± 2.95 (Weeks) when UDCA treatment started. The mean follow-up period until delivery after UDCA was 24.33 ± 22.68 (days). The mean daily dose of UDCA (250 mg oral tablet form) was 3.19 ± 0.81 tablets/day.

The evaluation score obtained with the 5-D Itch Scale on the 0th day mean score of the patients was 18.19 ± 3.23 , and the evaluation score at the 2nd week was 9.81 ± 3.33 . The Numerical Rating Scale (NRS) was applied to the patients at the same visits. The mean score of the patients at the first visit was 8.10 ± 2.29 , and the second week's scores were recorded as 3.43 ± 1.74 . During our study 5 patients (23.8%) between the 0th and 7th days, 5 patients (23.8%) between the 7th -14th days, 6 patients (28.6%) between the 14th - 28th days were delivered.

Results of the 0th and 7th days of the planned visits, it was observed that the eosinophil and SII values were found to be statistically significantly lower ($p=0,04$ and $p=0,015$, respectively). PLR was found to be statistically significantly higher ($p=0,026$).

As a result of the tests performed at day 0 and day 14 visits, monocytes and RDW values were found to be statistically significantly higher ($p=0,047$ and $p=0,016$, respectively). Eosinophils were found to be statistically significantly lower. ($p=0,003$). Results the 0th and 28th-day visits, the monocyte and lymphocyte levels were found to be statistically significantly higher ($p=0,043$ and $p=0,043$, respectively). MPV and PLR were found to be statistically significantly lower ($p=0,043$ and $p=0,043$).

In our study, no statistical difference was found between severe and non-severe ICP patient groups in terms of the demographic, clinical, follow-up period, pruritus scales, and laboratory parameters. Between severe and non-severe patient groups; there was no statistically significant difference in terms of medical history, drug use, obstetric histories, fetal and neonatal outcomes.

The fasting bile acid level of the patients with ICP was found to be positively and moderately correlated ($r: 0.448$; $p: 0.042$) with the fasting bile acid level. In addition, the d-dimer value was positively correlated with moderate to the high level ($r: 0.786$; $p: 0.021$).

Conclusion: Our study revealed that UDCA treatment in ICP was associated with reducing pruritus scores. Between the 0th and 7th days, eosinophils and SII decreased, PLR increased. Between 0th -14th days, eosinophils are decreased and monocytes and RDW increased. Between 0th -28th days, MPV and PLR decreased, monocyte and lymphocyte increased. Our study has a specific prospective design and it makes our study is the first in the literature. Parameters in complete blood count which we studied in this study, is shown different results from previous articles about ICP. We believe that prospective randomized controlled studies with a large number of patients are needed to investigate the change in inflammatory markers of ICP patients receiving UDCA treatment.

Keywords: Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, Serum Maternal Acute Phase Reactants, Inflammation, Complete Blood Count, Pruritus, Serum Bile Acids

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK), gebeliğe özgü ve gebeliğin en sık görülen karaciğer hastalığıdır. GİK, genellikle ikinci trimester sonu ve üçüncü trimesterde başlayan avuç içi ve ayak tabanlarında daha yoğun olmak üzere genellikle tüm vücutta yaygın kaşıntı, serum safra asidi ve karaciğer fonksiyon testleri düzeylerinde artışla ile ortaya çıkmaktadır. Kaşıntı ve laboratuvar bulguları doğumu takiben haftalar içinde spontan olarak iyileşmektedir. Gebeliğin intrahepatik kolestazının insidansı coğrafik bölge ve toplumların etnik kökenine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir (1,2).

GİK özellikle ileri yaş kadınlarda, çoğul gebeliklerde görülmektedir. Kış aylarında artarak mevsimsel değişim göstermektedir. Daha önceden GİK ile komplike olan gebelik öyküsü, kombine oral kontraseptif yöntem kullanımı, hepatit C seropozitifliği, familial biliyer hastalık gibi faktörlerin varlığı, GİK'in risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır (3–5).

GİK etiyolojisi tamamen anlaşılmamakla beraber, etiyolojisinde genetik predispozisyon, hormonal faktörler ve çevresel faktörler suçlanmaktadır.

GİK ayrıca eşlik eden olumsuz fetal sonuçlarla karakterizedir (6,7). Artmış fetal distres, preterm eylem ve ani intrauterin fetal ölüm riski ile ilişkilidir. GİK'te medikal tedavi klinik semptomları azaltmayı, maternal biyokimyayı normalleştirmeyi ve fetusta olası komplikasyonları düzeltmeyi amaçlamaktadır.

Sekonder bir safra asidi olan ursodeoksikolik asit (UDKA), GİK tedavisinde en yaygın kullanılan ajandır. Semptomatik ve laboratuvar iyileşme sağlamaktadır. Gebeliğin intrahepatik kolestazında düşük dereceli kronik inflamasyonun rolü düşünüldüğünde UDKA'nın maternal serumdaki inflamasyonun parametreleri üzerine anlamlı istatistiksel değişim yapması beklenmektedir. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO) düşük dereceli kronik inflamasyonlarda prognostik olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda GİK'li hastaların maternal tam kan örneğinde (0.gün,7.gün ve 14.günde

ve 28.günde), Nötrofil Lenfosit Oranı(Neutrophil Lymphocyte Ratio, NLR,NLO), Ortalama Eritrosit Hacmi (Mean Corpuscular Volume, MCV), Eritrosit Dağılım Genişliği (Red Cell Distribution Width, RDW), Beyaz Küre Sayısı (White Blood Cell, WBC), Nötrofil Sayımı (NEU), Platelet Sayımı (PLT), Ortalama Platelet Hacmi (Mean Platelet Volume, MPV), Hemogloblin(Hgb), Hematokrit (HCT), Platelet Lenfosit Oranı (Platelet Lymphocyte Ratio, PLR, PLO), Platelekrit (PCT), Monosit Sayımı, Eozinofil Sayımı, S C- Reaktif Protein (CRP), Sistemik İmmün-İnflamatuvar İndeks (SII), Ferritin, Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR), Fibrinojen, D-Dimer, Prokalsitonin parametreleri değerlendirilecektir.

CRP ve ESR inflamatuvar olaylar ve hastalıkların takibinde uzun yıllardır bilinen ve klinikte geniş kullanıma sahip markerlardır. Tam kan sayımı ile bakılabilecek ve inflamatuvar sürecinin tanı ve takibinin yorumlanmasında kullanılabilecek parametreler, son yıllarda klinik pratikte pek çok ülkede önem kazanmıştır. Maliyet, kolaylık ve yaygınlık yönünden avantajlı olan bu tetkiklerin hücre tiplerinin sayımının ve birbirilerine olan oranlarından değerlendirilmesi esastır. Çalışmamızda düşük maliyetli ve yaygın klinik kullanımı olan parametreler yoluyla, GİK ilişkili inflamatuvar sürecin ve hastalığın takibinin ve izleminin yapılması amaçlanmıştır.

GİK tanısı genellikle klinik bulgular ile konulmaktadır ve hastaların ana başvuru semptomu kaşıntıdır. Yapılan dermatolojik muayenelerde spesifik bir cilt bulgusu yoktur. Bu özelliği ile gebelikte görülen diğer dermatozlardan ayrımı mümkün olmaktadır. Kaşıntı laboratuvar bozukluğundan önce başlamakta ve en geç doğumu takiben haftalar içinde düzelmektedir. 5-D Kaşıntı Ölçeği ve Sayısal Derecelendirme Ölçeği (NRS) kullanılarak, hastalar değerlendirildi. Hastalara semptomatik değerlendirme için 5-D Kaşıntı Ölçeği ve Sayısal Derecelendirme Ölçeği (Numeric Rating Scale) uygulandı. Bu ölçekler medikal tedavi başladığında (0. gün) ve ilaç kullanımın 2. haftasında yapıldı. Bu sayede çalışmamızda; ursodeoksikolik asit tedavisinin, önceki çalışmalarda belirtilen klinik, semptomatik ve laboratuvar iyileşme üzerine etkisinin, sübjektif olarak değil skorumla yoluyla objektif değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı (GİK), gebeliğin 2. Trimester sonu ve 3. Trimesterında başlayan, başka sebeplerle açıklanamayan kaşıntı, karaciğer fonksiyon testleri ve/veya serum safra asit düzeylerinde yükselme ile karakterize olan, doğum sonrası klinik ve biyokimyasal düzelme ile teşhis edilen bir hastalıktır(8).

Avuç içi ve ayak tabanlarıyla başlayıp tüm vücuda yayılan kaşıntı hastalığının ana klinik bulgusudur. Kaşıntıya, serum safra asitlerinin 10µmol/l üzerinde olması, %90 oranında serum transaminaz ve alkalen fosfataz yüksekliği eşlik etmektedir. Mevcut klinik ve laboratuvar bulgularının tamamının doğumu takiben 4 hafta içinde tamamen iyileşmesiyle klinik olarak tanınabilir (9).

Gebelik, fizyolojik bir süreç olmasına rağmen, tüm gebeliklerin %3'ünde karaciğer fonksiyon bozukluğu görülebilmektedir. Gebeliğin karaciğer hastalıkları hafif derecede fonksiyonel bozukluktan, anne ve bebekte morbidite ve mortalitede artışa neden olan ciddi karaciğer hastalıklarına kadar varabilen geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilmektedir(9). Tüm gebeliklerin % 0,2' sinde ise fetal viabiliteyi tehlikeye atan, maternal mortaliteye sebep olabilecek hepatik hastalıklar gelişir (10,11).

Gebelikte görülen karaciğer hastalıkları üç gruba ayrılır.

1. Gebeliğe Özgü Karaciğer Hastalıkları

Hiperemesis Gravidarum, gebeliğin intrahepatik kolestazı, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, preeklampsi, HELLP Sendromu (Hemolysis(hemoliz), elevated liver enzymes(karaciğer enzim yüksekliği),low platelets(trombosit düşüklüğü))

2. Gebelik Öncesinde Var Olan Karaciğer Hastalıkları

Kronik Viral Hepatit, Otoimmün Hepatit, Siroz, Özefagus varisleri, Wilson Hastalığı

3. Gebelik Sırasında Gelişebilecek Karaciğer Hastalıkları

Akut Viral Hepatit, Budd-Chiari Sendromu, Kolelitiazis, İlaç İlişkili Hepatotoksisite

Gebelik döneminde görülen karaciğer fonksiyon bozukluklarının en sık nedeni, gebeliğe özgü karaciğer hastalıklarıdır. Bu hastalıklar daha çok belirli haftalarda karşımıza çıkarlar ve daha özgün klinik bulgu verirler. Gebeliğe özgü olmayan diğer karaciğer hastalıkları ise herhangi bir gestasyonel haftada görülebilmektedir. Ayrıca gebelik sırasında önceden var olan ancak tanı almamış hastalıkların klinik tablo ve doğal seyri değişebilmektedir. Gebelikte ayrıca tanısız değerlendirilmenin değiştirilmesi ve hasta özeline uyarlanması gerekmektedir. Örneğin, gebede batın değerlendirilmesinin, uterusun batın içindeki bir kitleyi gizleyebilmesi nedeniyle modifiye edilmesi gerekmektedir (12). Bununla birlikte tüm radyolojik testler fetal güvenliği sağlamak için dikkatli bir şekilde yapılabilir. Gebelikte görülen karaciğer fonksiyon bozukluklarına ve karaciğer hastalıklarına yaklaşım ve klinik patolojilerin gebelik boyunca ayırıcı tanısı, klinisyen için zorlayıcı olabilmektedir. Tanı konulmasını takiben hastaya yaklaşım kararı alınırken hem anne hem de fetusun terapötik çıkarlarının göz önüne alınması gerekir. Çoğunlukla anne için iyi olan bebek için de iyidir ve bu çıkarlar çatışmaz. Bununla birlikte bazen ilaç teratojenitesi göz önünde bulundurularak, uygulanacak tedavi daha güvenli alternatif tedavi ile değiştirilmelidir (13).

Ayırıcı tanıda karaciğer fonksiyon bozukluğu yapan diğer hastalıkların; Epstein Barr Virüs, Sitomegalovirus (CMV) Hastalığı, Hepatobilier traktus tümörleri gibi ve diğer kaşıntı sebeplerinin dışlanması gerekmektedir (14–16).

GİK, gebeliğe özgü ve gebelikte en sık görülen karaciğer hastalığıdır. İkinci trimester sonu ve üçüncü trimesterde başlayan avuç içi ve ayak tabanında daha yoğun olmak üzere tüm vücutta yaygın kaşıntı, maternal serum safra asidi ve karaciğer fonksiyon testleri düzeylerinde yükselmeye eşlik eden olumsuz perinatal ve fetal sonuçlarla karakterizedir. Ardışık gebeliklerde yüksek oranda tekrarlaması, doğumu takiben haftalar içinde semptom ve laboratuvar bulgularının spontan gerilemesi,

coğrafiik ve etnik farklılıklar göstermesi, sebep olduğu maternal ve fetal komplikasyonlar ve bunların yönetimi ile özel ve kompleks yapıda, safra yollarını tutan bir karaciğer hastalığıdır (6,7,17). Ayrıca postnatal dönemde biyokimyasal anormalliklerin ve semptomların gerilemesi, tamamen normale dönmesi GİK tanısını doğrulamak için gereklidir (8).

GİK, ilk kez 1883 yılında Ahlfeld tarafından, ardışık gebeliklerde tekrarlayan ve doğumu takiben gerileyen bir sarılık hali olarak tanımlanmıştır. Günümüze kadar Obstetrik Kolestaz, Gebeliğin Benign Tekrarlayan Sarılığı, Kolestatik Hepatozis, İkterus Gravidarum ve İdiyopatik Gebelik Sarılığı gibi çeşitli isimlerle adlandırılmışsa da, bu isimlendirmeler günümüzde kullanılmamaktadır (6).

GİK etiyoijisi karmaşık olup, günümüzde hala tamamen anlaşılmamıştır. Ancak yatkınlığı olan hastalarda reproduktif sistem hormonları ve hormon metabolitlerinin kolestatik etkileri sonucuyla karşımıza çıktığı düşünülmektedir. Aynı şekilde, fetal komplikasyonlara zemin hazırlayan mekanizmalar da tamamen açıklanabilmiş değildir (18).

Biyokimyasal testler başlangıçta anormal veya normal olabilir. Kaşıntı laboratuvar bulgularından birkaç hafta önce başlayabilir. Kadınların yaklaşık %10'unda sarılık vardır.

Karaciğer ve safra yollarına yönelik yapılan, radyolojik görüntüleme çalışmaları normal hepatik parankimi ve anatomiye ortaya koymaktadır. GİK tanısı konulurken karaciğer histopatolojik değerlendirmesi gerekmemektedir. Yapılmış karaciğer biyopsi materyallerinde safra ile boyanmış hepatositler, nekroinflamatuvar aktivite olmaksızın biliyer kanallarda, safra tıkaçları ve kolestatiz ile uyumlu bulgular vardır. Açıklanamayan persiste kaşıntısı olup biyokimyasal testleri normal olan gebelerde karaciğer fonksiyon testleri her hafta veya iki haftada bir tekrarlanmalıdır (8).

2.1. EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazının insidansı coğrafik bölge ve toplumların etnik kökenine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, Amerika Birleşik Devletleri insidansı %0.01-0.5, Los Angeles'ta yaşayan Latin kadınlarda insidans %5,6, Avrupa ülkelerinde insidans %0,5-%1,5 görülmekle beraber İskandinav ülkelerinde daha sık görülmektedir. Güney Amerika ülkelerinde insidans %9,2-15.6, Çin'de insidans %2,3-%6 dır. Şili'deki Araucanos Kızılderilileri yüzde 27.6 ile dünya çapında en yüksek insidansa sahiptir. Bu etnik grupta 1970'ten bu yana nedeni aydınlatılamamışsa da insidansı azalmaya başlamış ve şu anda insidansı %2'den az olarak görülmektedir (1,2,7,19–24). Türkiye'de yapılan geniş bir epidemiyolojik bir çalışma ise henüz yoktur.

2.2. RİSK FAKTÖRLERİ

IVF sonucu elde edilmiş çoğul gebeliklerde insidansı yüksektir. İleri anne yaşı, multiparite, aile kümelenmesi, GİK ile komplike olmuş gebelik öyküsü, aile öyküsü, Hepatit C seropozitifliği, oral kontraseptif kullanımı diğer risk faktörleridir (25).

GİK öyküsü olan hastalarda, ardışık gebeliklerde nüks sıktır. Daha önceki gebeliğinde GİK öyküsü olan hastalarda %40-60 oranında sonraki gebeliklerde, değişen şiddetlerde karşımıza tekrar çıkabilir.

Çeşitli çevresel faktörlerin genetik yatkınlığı da olan bireylerde GİK etiyolojisinde rol oynadığı tanımlanmıştır. Yüksek maternal serum bakır düzeyi, düşük selenyum ve çinko düzeyi buna örneklerdir.

2.3. ETİYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ

GİK'nin etiyolojisi hala kesin olarak anlaşılamamıştır. GİK etiyolojisinde; genetik yatkınlık, reseptör düzeyinde meydana gelen mutasyonlar sonucu karaciğer fonksiyonlarında ortaya çıkan değişiklikler, hormonal faktörler, çevresel faktörler ve bunların kombinasyonları suçlanmaktadır.

2.3.1. Çevresel Faktörler

Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre GİK, bazı ülkelerde (örn. İsveç, Finlandiya, Şili) daha çok kış aylarında ortaya çıkar. Bu bulgular coğrafi farklılıklar, etnik gruplar arasındaki duyarlılık farklılıklarının yanı sıra mevsimsel ve diyetel faktörlere bağlı olduğunu düşündürmektedir (26). Ayrıca çalışmalar GİK'li hastaların serum selenyum düzeylerinin daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu durum selenyum seviyelerin daha düşük tespit edildiği kış aylarında daha GİK'in daha sık görülmesiyle paralellik göstermektedir (27). Ayrıca safra asidi detoksifikasyon basamaklarında regülatör rolü olan D vitaminin de hastalığın gelişimi ile ilgili olabileceği düşünülmüş olup, GİK tanılı hasta grubunun, sağlıklı gebelere oranla daha düşük serum D vitamini düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir (28,29).

2.3.2. Çoğul Gebelikler

GİK, çoğul gebeliklerde daha sık görülmektedir ve bu durum genetik yatkınlık ile açıklanmaktadır (26,30). Dünya üzerinde giderek yaygın kullanılan yardımcı üreme teknikleri ve artan çoğul gebelik insidansının önümüzdeki on yıllarda GİK hastalığının insidansını daha da arttırabileceğini düşündürmektedir (31).

2.3.3. Hormonal Faktörler

Seks steroid seviyelerindeki artış ve azalışın her ikisi de GİK etiolojisinde sorumlu tutulmuştur. Bu teorinin sebebi, gebeliğin 3. trimesterinde östrojen ve progesteronun maksimum düzeylerinde olması ve doğum sonrası gerçekleşen hormonal regülasyon ile beraber klinik ve laboratuvar bulgularının düzelmesidir. Östrojen ve progesteronun GİK etiolojisindeki rolü üzerine pek çok çalışma bulunmaktadır (32,33).

2.3.3.1. Östrojen: Östrojenin hem in vivo hem de in vitro koşullarda kolestaza neden olduğu kanıtlarla desteklenmektedir. GİK, esas olarak gebeliğin ikinci yarısında, östrojen serum konsantrasyonları en yüksek seviyelere ulaştığında ortaya

çıkılmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu teoriyi destekleyen kanıtlar sunulmuştur. Örneğin;

GİK'in maternal serumda yüksek östrojen seviyeleri izlenen ikiz gebeliklerde, tekil gebeliklere göre daha yaygın olması

1. Östrojen-progestin kontraseptifleri alan kadınlarda daha sık görülmesi

2. Gebeliğin erken döneminde Overyen Hiperstimulasyon Sendromu (OHSS) olan hastalarda daha sık karşımıza çıkması

3. GİK'in ikinci ve üçüncü trimesterde östrojen üretiminin başlıca kaynağı olan plasentanin doğumunu takiben klinik tablonun günler içinde düzelmesi, östrojen hormonu ile GİK arasındaki pozitif korelasyon teorisini desteklemektedir (31,34,35).

2.3.3.2. Progesteron: Progesteron metabolizmasındaki değişiklikler GİK patogenezinde rol oynayabilir. Genetik yatkınlığı olan bazı kadınlarda gebelik döneminde sülfatlanmış progesteron metabolitlerinin serum düzeylerinin artmasının ana nedeni, hepatosit ve safra kanaliküllerinde reseptör düzeyinde meydana gelen değişiklikler sonucu, safra asitlerinin atılımının değişmesi ve hepatik transport sisteminin doygunluğa ulaşmasıdır. Gebelikte sülfotransferaz enzim aktivitesi azalmakta, sonuç olarak progesteron metabolizması etkilenmektedir (36–38).

Gebelik sırasında ekzojen progesteron kullanımının ise, GİK riskini daha da artırıp artırmadığı net olarak bilinmemektedir. Spontan erken doğum riskini azaltmak için progesteron takviyesinin plasebo kontrollü randomize çalışmalarında, GİK sıklığında artış özel olarak bildirilmemiştir (33).

2.3.4. Genetik Faktörler

GİK'in genetik predispozisyonunda, ailevi kümelenme, birinci derece akrabalarda GİK öyküsü, etnik ve coğrafik varyasyonlar, çeşitli kromozal mutasyon ve varyasyonlar, bu genlerin kodladığı hepatobiliyer ve hepatoselüler transport

proteinlerinin işlevinde meydana gelen disfonksiyonu veya değişikliği sorumlu tutmak mümkündür. Genetik yatkınlığı destekleyen bulgulardan biri özellikle bazı etnik gruplarda %60-70 oranında ardışık gebeliklerde artan nüks riskidir.

Çeşitli gen mutasyonları GİK'te gösterilmiş olup, özellikle şiddetli GİK olgularında daha sık olarak saptanmışlardır (18). ATP8B1, ABCB4, ABCB11, ABCC2, NR1H4 gibi kanaliküler taşıyıcıları kodlayan bazı genler veya bunların düzenleyicilerinin de GİK patogeneğinde belirgin rol oynadığı gösterilmiştir (39).

Örneğin 18q21-22 de bulunan ATP8B1 ile kodlanan antifosfolipit taşıyıcısı ATPaz ve Farsenoid X reseptörünün, 7q21 de bulunan ABCB4 ile kodlanan Çoklu İlaç Direnci Proteininin 3 (MDR3), 2q24 ABCB11 tarafından kodlanan safra tuzu taşıma pompasındaki mutasyonların varlığı, GİK tanısı olan hasta popülasyonunda çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu bulgular; klinik tablonun farklı mutasyonlar ve çeşitli mekanizmalar ile hastalığın nasıl oluştuğunu anlamamızda faydalı olabilir (7,14,37,40–44).

ABCB4 (Adenozin Trifosfat Bağlayıcı Kaset, alt aile B, üye 4) geni; Çoklu İlaç Direnci Proteini (Multi Drug Resistance Protein 3, MDR3) Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz hastalığının bir alt tipinde rol oynar (45). Geniş bir ailede yapılan çalışmada, bazı kadınların ABCB4'te heterozigot mutasyonlar sonucu, gebeliklerinde kolestaz atakları geçirdiği gösterilmiştir. Bununla paralel olarak yapılan başka çalışmalarda da heterozigot bazı mutasyonlar, GİK tanılı hasta grubunda tespit edilmiştir (46–53).

Yapılan bir kohort çalışmasında, GİK tanısı alan beyaz ırk hastaların ABCB4 gen mutasyonların prevalansı %16 olarak gösterilmiştir. Bu bulgu ilgili genin hastalığın patogeneğinde belirgin bir rol oynadığını doğrulamaktadır (39). GİK tanılı hastaların, %15-30'u GİK yönünden bir aile hikayesine sahip olmakla beraber, çoğu hastanın bilinen familial genetik mutasyonlarla ilişkisi olmayabilir.

GİK'in genetik predispozisyonu, bazı ülkelerin, aynı kıta ve coğrafik bölgelerde bulunmasına rağmen komşu ülkeler ile karşılaştırıldığında spesifik olarak

yüksek insidansa sahip oluşuyla anlaşılabilir. Örneğin, Şili’de yerli bir halk olan Mapuçe (Araukanyalı) topluluğunda çok sık oluşu ailevi kümelenmeyi destekleyen bir bulgudur (17,54).

2.4. SAFRA ASİT METABOLİZMASI

Safra asitleri, kolesterol metabolizmasının son ürünleridir. Gebelikte meydana gelen metabolik ihtiyaca bağlı olarak hepatik kapasitenin artışıyla beraber, kolesterol metabolizması değişir. Safra asitleri sitotoksik etkileri nedeniyle, vücutta sıkı kontrol altındadır.

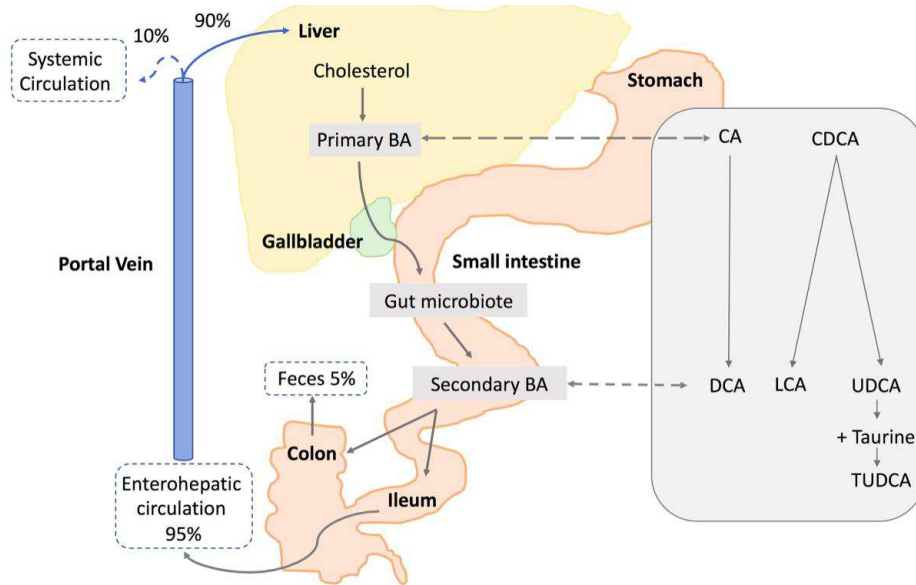
Safra asit metabolizmasının etkilenmesine bağlı karşımıza çıkan GİK’te safra tuzlarının karaciğerden safra kesesine ve intestinal sisteme olan transportunun bozulması sonucunda, kompensatuar bir taşınma mekanizması ile safra tuzlarının hepatositte kana geçişi başlar (55).

Safra asidi sentezinde yer alan enzimlerin çoğu, bir çok hücre tipinde aktif olmasına rağmen, karaciğer tam biyosentezlerinin meydana gelebileceği tek organdır. Safra asitlerinin sentezi, aşırı kolesterol atılımı için baskın mekanizmalardan biridir. Her ne kadar safra asidi sentezi kolesterolün katabolizmasında yer alsada da bu bileşikler diyet kolesterolünün, lipidlerin, yağda çözünen vitaminlerin ve diğer temel besin maddelerinin çözündürülmesinde önemlidir. Duodenum lümeninde safra tuzu içeren karışık miçeller, yağda çözünen A, D, E ve K vitaminlerinin emilimini ve diyet lipidlerinin pankreatik enzimler tarafından sindirilmesini kolaylaştırır.

Safra asitlerinin sentezi 17 ayrı enzim gerektirir ve sitozol, endoplazmik retikulum (ER), mitokondri ve peroksisomları içeren çoklu hücre içi bölümlerde meydana gelir. Pek çok safra asidi metabolitinin sitotoksik oluşundan dolayı, sentez enzimlerini kodlayan genler aracılığıyla safra asidi sentezi sıkı bir kontrol altındadır. Safra metabolizmasındaki birçok hatalar, safra asidi sentez genlerindeki kusurlardan kaynaklanır (56–59).

Birincil safra asitleri (SA (Bile Acid, BA)), kolik asit (KA (Cholic Acid, CA)) ve kenodeoksikolik asit (KDKA, CDCA) karaciğerde kolesterolden sentezlenir ve safra kesesinde depolanır. Birincil safra asitleri kanaliküler lümene salgılanmadan önce glisin veya taurin ile konjüge edilirler. Bu konjugasyon reaksiyonları sırasıyla glikokonjugatlar ve taurokonjugatlar verir. Bu konjugasyon işlemi safra asitlerinin amfipatik doğasını artırır, bu da onları daha kolay salınabilir ve daha az sitotoksik hale getirir. Konjüge safra asitleri insan safrasındaki ana çözünenlerdir. İnsan safrasında en fazla bulunan safra asitleri, kenodeoksikolik asit (%45) ve kolik asittir (%31).

Besin alımını takiben safra asitleri ince bağırsağa salınır. İkincil safra asitleri, birincil safra asitlerinin modifikasyonlarından bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilir. Deoksikolik asit (DKA, DCA), CA'dan oluşturulur. CDCA tarafından litokolik asit (LKA, LCA) ve ursodeoksikolik asit (UDKA, UDCA) oluşturulur. UDKA'nın taurin konjugasyonu, tauroursodeoksikolik asit (TUDKA, TUDCA) oluşturur. Safra asitlerinin yaklaşık %95'i ileumda geri emilir ve %5'i feçesle kaybedilir. Enterositler tarafından emilen safra asitleri portal vene salınır ve geri dönüşüm (enterohepatik dolaşım) için karaciğere yönlendirilir. Sadece küçük bir kısmı (%10) enterohepatik dolaşımdan kaçır ve sistemik dolaşıma ulaşır.



Şekil 1: Safra Asitlerinin Sentezi ve Dolaşımının Şematik Gösterimi(60).

Safra tuzları, safra tuzu transport proteininin (BSEP; ATP-Bağlayıcı Kaset B11, ABCB11) aracılığıyla hepatositlerden safra kanaliküllerine salgılanır. Fosfolipitlerin kanaliküllere taşınması ABCB4 taşıyıcısını gerektirir. ABCB4 çoklu ilaç direnci proteini 3 (MDR3, P-glikoprotein taşıyıcı ailesinin bir üyesi) olarak da bilinir. ABCB4 ayrıca kolesterolün safraya taşınmasında da görev alır. Fosfatidilkolin MDR3 (ABCB4) pompası aracılığıyla safraya salgılanır ve safra asitleriyle miçeller oluşturarak luminal epitelin safra asitlerinin deterjan ve toksik etkilerinden korunmasını sağlar. Bu hepatik lipit taşıyıcılarının her biri, normal hepato-biliyer fonksiyon için kritiktir, çünkü taşıyıcıları kodlayan genlerin herhangi birindeki mutasyonların kolestatik karaciğer hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu taşıma kusurları, karaciğer yetmezliğine yol açan hepatositler içinde toksik düzeylerde safra tuzlarının birikmesine neden olur (57–59,61).

Safra tuzları, fosfolipidler ve kolesterol karışımı daha sonra kanaliküller yoluyla safra kesesine taşınır ve burada safra oluşturmak üzere konsantre edilirler. Safranın bileşimi %85 su, %67 safra tuzları, %22 fosfolipid ve %4 kolesterol'dür. Ek olarak safra; elektrolitler, mineraller, bilirubin ve biliverdin pigmentleri içerir. Bilirubin ve biliverdin, safraya sarı-yeşil veya turuncu renk tonu veren maddelerdir. Safra kesesinde bulunan safrada safra tuzunun birincil rolü kolesterolü çözündürmek, böylece kolesterol kristalleşmesini ve kolesterol taşlarının (safra taşı) oluşumunu önlemektir (59,62–65).

GİK, konjuge safra asitleri, özellikle de ksenodeoksikolik ve kolik asidin açlık serum seviyelerindeki yükseklikle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kaşıntı deride biriken safra tuzlarına ikincil olarak gelişmektedir (33,54,66).

2.5. GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZINDA LABORATUVAR DEĞERLENDİRİLMESİ

2.5.1. Maternal Fizyolojik Değişiklikler

Maternal fizyolojik değişikliklere bağlı olarak, gebelik döneminde laboratuvar tetkiklerinde bazı değişiklikler görüldüğü bilinmektedir. Gebenin laboratuvar

değerlendirilmesi yapılırken gestasyonel haftanın göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Gebede artan plazma hacmi sonucu fizyolojik anemi başta olmak üzere pek çok laboratuvar bulgusu görülmektedir. Hafif trombositopeni, artmış prokoagülan faktörler, azalmış doğal antikoagülanlar, azalan fibrinolizis, hafif lökositoz, hafif hiponatremi gibi değişiklikler görülmektedir (67).

Normal gebelik, açlık hipoglisemisi, postprandiyal hiperglisemi ve hiperinsulinemi ile karakterizedir (68). Gebelik karaciğerin boyutunu etkilememektedir. Gebelik sırasında, serumaminotransferaz seviyeleri büyük ölçüde etkilenmez. Fakat plasental sentezin sonucu olarak, serum alkalen fosfataz seviyesi hafifçe yükselmiştir.

Hiperöstrojenemiye bağlı hafif hiperkoagulopati ve gebe uterusunun yaptığı vaskülerkompresyona bağlı gelişen, vasküler staz nedeniyle gebelik sırasında tromboembolik olayriski artar (69). Östrojen, progesteron ve diğer gebelikle ilişkili hormonların, yüksekseviyesine bağlı olarak değişen sitokrom p450 sistemi başta olmak üzere hepatik metabolizma etkilenir. Serum albümin seviyesi, hemodilüsyon ve hepatik sentezdeki azalmaya bağlı olarak düşer.

Hemodilüsyon ve hipoalbümineminin karşıt etkileri ile dengelenmiş, hafif derecede bozulmuş karaciğer atılımının etkisi nedeniyle, gebelik sırasında serum bilirubin seviyeleri çok az değişme eğilimi göstermektedir (70). Gebede hiperbilirubinemi klinikte sarılık olarak karşımıza çıkmaktadır. Hiperbilirubinemi, konjuge pigmentlerin retansiyonu sonucu oluşur fakat total plazma konsantrasyonları nadir olarak 4-5 mg/dl' yi geçer. Maternal sarılığın en sık nedeni genel popülasyon ile benzer olarak akut viral hepatittir (10,11).

Gestasyonel dönemde görülen sarılığın ayırıcı tanısında birinci ve ikinci trimesterde, ilaç hepatotoksitesi, akut kolesistit, koledokolitiazis, asendan kolanjit ve safra taşı pankreatiti gibi safra kesesi hastalıklar düşünülmelidir. Üçüncü trimester ayırıcı tanısında bu hastalıklara ek olarak, GİK, gebeliğin akut yağlı karaciğeri (GAYK), HELLP sendromu gibi gebelikle ilişkili hastalıklar da

görülebilmektedir. Üçüncü trimesterde sarılık olmaksızın, orta derecede hiperbilirubinemi preeklampsi, eklampsi ve Budd- Chiari Sendromu nedeniyle olabilir.

Serum safra asitleri, gebelik sırasında bozulmuş karaciğer transportu ve safra sekresyonları nedeniyle hafif yükselme eğilimi gösterir. Artmış karaciğer sentezinin bir sonucu olarak gebelik sırasında kolesterol, trigliserid ve fosfolipidlerin serum seviyeleri orta derecede yükselir (71). Safra asitleri tamamen temizlenemez ve plazmada birikirler.

GİK'te literatürde bildirilen toplam serum safra asidi sınır düzeyleri, laboratuvar yöntemleri, açlık durumu, çalışılan popülasyon ve tanı anındaki gebelik yaşındaki farklılıklar nedeniyle değişiklik göstermektedir (72). Biz kendi çalışmamızda açlık safra asit düzeyi $>10 \mu\text{mol/L}$ değerleri olan hastaları dahil ettik.

2.5.2. GİK'ten Şüphelenilen Olgularda Laboratuvar Yaklaşımı

GİK tanısı konulurken, serum safra asit düzeyi ve transaminazlar iki ana parametredir.

Safra asitleri tipik olarak normal gebelikte $< 10 \mu\text{mol/L}$ olmalıdır (73). Serum toplam safra asidi konsantrasyonundaki artış temel laboratuvar bulgusudur, hastaların % 90'ından fazlasında görülmektedir. Safra asitlerindeki yükseklik tek laboratuvar anormal bulgusu olabilir (33,74,75).

Yüksek klinik şüphede laboratuvar değerlendirmesinde serum safra asit düzeyi, ilk bakıda negatif ise tekrarlanması önerilir. Kılavuzlar arasında laboratuvar kriterlerinde bazı farklılıklar bulunmaktadır. Şiddetli kolestaz, serum safra düzeyinin $>40 \mu\text{mol/L}$ 'nin olması olarak tanımlanmıştır. Şiddetli olmayan kolestaz olguları safra asit düzeyinin $10- 40 \mu\text{mol/L}$ arasında olduğu olgulardır. Şiddetli GİK, vakaların yaklaşık yüzde 20'sini oluşturur (76).

Toplam serum safra asidinin tanısal doğruluğu, halen belirsizliğini korumaktadır çünkü yapılan çalışmaların çoğu, hastaları arda kaydeden kesitsel bir tasarımdan yoksundur. Doğum zamanlaması ve yönetimi, hamilelik sırasında herhangi bir zamanda en yüksek toplam serum safra konsantrasyonuna dayanmalıdır.

GİK'te görülen diğer anormal laboratuvar bulguları ise şunlardır:

1. Serum aminotransferazlarda normalin üst sınırının iki katından daha az bir yükselme vakaların %60'ında görülebilir. Normal safra asit düzeyi varlığında, kaşıntıya eşlik eden anormal transaminaz düzeyini tanısal kabul eden yaklaşımlar da vardır(77).

Serum transaminaz düzeyleri 10 kat ve daha yüksek ise, viral hepatitin dışlanması gerekir (33).

2. Alkalen Fosfatazın plasental izoenzimi nedeniyle, dört kata varabilen yüksekliği kolestaza spesifik olmadığı için tanı için öncelikli değildir.

3. Toplam ve direkt bilirubin konsantrasyonları olguların yaklaşık %25 'inde yükselmiştir. Toplam bilirubin seviyeleri nadiren 6 mg / dL'yi aşmaktadır (14).

4. Gama-glutamil transpeptidazın (GGT) serum konsantrasyonu normal veya orta derecede yüksektir. GGT gerekli olmamakla beraber olguların %30 unda yükselmiştir.

5. Protrombin zamanı genellikle normaldir. Uzamış protombin zamanı varlığı, tipik olarak şiddetli steatoreye bağlı yağ emilim bozukluğundan kaynaklanan K vitamini eksikliğine veya karaciğer disfonksiyonundan ziyade kolestiramin gibi safra asidi tutucularının kullanımına sekonderdir (78).

6. Sağlıklı insanlarda kenodeoksikolik asit (KDKA) seviyeleri kolik asit (KA) seviyelerinden daha yüksektir. Normal gebeliklerde bu oran 1,5'tan küçüktür. GİK'li hastalarda ise KA seviyeleri belirgin bir şekilde yükselerek KA/KDKA oranı yaklaşık 3 seviyelerine gelmektedir (79–81). Yüksek KA/KDKA oranı ve yüksek KA

seviyelerinin GİK'in patogeneğinde önemli bir rolü vardır. Hatta bazı klinisyenler GİK tanısı için KA/KDKA oranının kullanılmasını savunmuşlardır. Yapılan çalışmalarda total safra asidi seviyeleri ile KA/KDKA oranının GİK tanısını koymada benzer sensitivite olduğu gösterilmiştir (46,50,82).

Yüksek safra asidi oranına sahip hastaların, toplam safra asidi seviyeleri yükselmiştir. Safra asitlerinin glisin / taurin konjugatlarının oranı azalmıştır (<1). Postprandiyal toplam serum safra asidi düzeyleri, genellikle açlık düzeylerinden yüksektir (83,84). Biz çalışmamızda açlık safra asitlerini baz aldık.

7. GİK'in başka bir diagnostik belirteci de Glutasyon S-transferaz (GST)'dir. GST hepatoselüler hasarı göstermede diğer karaciğer fonksiyon testlerinden daha sensitiftir ve serum GST ile safra asidi düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. GST serum düzeylerinin total safra asidi düzeylerinden daha önce yükseldiği tespit edilmiş ve GİK'in erken teşhisinde kullanılabileceği öne sürülmüştür (85).

2.6. GİK'TE GÖRÜLEN SEMPTOMLAR

2.6.1. Kaşıntı

Kaşıntı, tüm gebelerin %23'ünü etkileyebilmektedir. Kaşıntı gebelikte fizyolojik olarak da görülebilmektedir. Fizyolojik kaşıntı tipik olarak hafif şiddette, lokalize, semptomlarla ilişkisizdir. Anormal karaciğer fonksiyon testleri görülmez ve bu hastalarda altta yatan bir patoloji yoktur. Ancak ciddi kaşıntı şikayetiyle başvuran gebelerin %1,6'sında ileri değerlendirme gerekmektedir. Kaşıntı etiyolojisini, gebeliğe özgü olan ve gebeliğe özgü olmayan sebepler olmak üzere iki gruba ayırmak mümkündür. Fizik muayenede herhangi bir cilt bulgusu olup olmaması tanı için oldukça önemlidir.

Gebeliğe spesifik olmayan cilt hastalıkları herhangi bir gestasyonel haftada görülebilirken, gebeliğe özgü cilt hastalıkları genellikle 2. ve 3. trimesterde görülür.

Gebeliğe spesifik dermatozlar olarak tariflenen bu grup hastalık, gebelik süresince veya hemen gebeliği takiben ortaya çıkmaktadırlar. Gebelik durumu veya konsepsiyon ürünlerinin direkt sonucu olan cilt bulguları ve hastalıklarını ifade etmektedirler. Gebeliklerin %5'i kadarında teşhis edilmektedir. Hastalık grubunun ortak noktası kaşıntıdır (86). Döküntüleri birbirine benzer özellikler göstermektedir. Gebeliğe özgü dört dermatoz tariflenmiştir.

2.6.1.1. Gebeliğe Spesifik Dermatozlar

1. Gebeliğin Polimorfik Erupsiyonu (PEP)
2. Gebeliğin Atopik Erupsiyonu (AEP)
3. Pemfigoid Gestasyonalis (PG)
4. Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı (GİK)

Gebeliğe Spesifik Dermatozlardan yalnızca GİK ve PG'nin olumsuz fetal sonuçlarla ilgisi bulunmuştur.

2.6.1.1.1. Gebeliğin Polimorfik Erupsiyonu(PEP): Gebeliğin Kaşıntılı Ürtikerli Papul ve Plakları (PUPPP) adıyla da bilinen bu dermatoz, genellikle gebeliğin sonlarında nadiren postpartum dönemde ortaya çıkar. 1-2 mmlik yoğun pruritik eritematöz papüllerle ve bunların bir araya gelmesiyle oluşan ürtikeryal plaklar ile karakterizedir. Döküntüler hastaların %97'sinde karın ve proksimal uyluklarda gözlenmektedir. Yüz, avuç içi ve ayak tabanları nadiren tutulmaktadır. Periumblikal bölge korunmaktadır. Beyaz ırka mensup, nullipar, çoğul gebelik ve erkek fetus olan gebeliklerde sıklığı artmıştır. Nadiren sonraki gebeliklerde tekrarlamaktadır (87–91).

2.6.1.1.2. Gebeliğin Atopik Erupsiyonu: Gebeliğin Atopik Erupsiyonu(AEP), daha önce ayrı antiteler olarak kabul edilen durumlar olan Gebeliğin Pruritik Folikülit, Gebeliğin Prurigosu ve Gebelikte Egzama hastalıklarını kapsamaktadır. Hastanın bilinen atopi öyküsü ve döküntülerinin özellikleri tanıda

yardımcıdır. Hastaların 2/3'ünde yaygın egzamatöz değişimler olmakla beraber, 1/3'ünde papüller cilt lezyonları görülmektedir (92,93).

Gebeliğin Pruritik Folikülit, nadir rastlanır. Genellikle gövdede küçük eritamatöz folliküler papüller, steril püstüller olarak karşımıza çıkmaktadır. Gebeliğin Prurigosu (Prurigo Gestasyonalis), ekstansör yüz ve gövdede yaygın yerleşimli 5-10 mm boyutlu, kaşıntılı eritamatöz papül ve nodüller ile karakterizedir. Bu grubun diğer ve yaygın görülen üyesi olan Gebelikte Egzama, gebelik dönemine özgü en sık görülen dermatozdur. Cilt bulguları egzamanın tipik yerleşimine uygun, ekstremitelerin fleksör yüzü, areola, boyun ve yüzdür.

Kuru kalın, pullu, eritamatöz lekelerdir. Gebeliğin Atopik Erüpsiyonu(AEP), başlangıcı ikinci veya üçüncü trimesteri olsa da, Gebelikte Egzama daha erken de ortaya çıkabilmektedir. Tüm cilt lezyonları doğumu takiben düzelir, ancak postpartum 3. aya dek sürebileceği unutulmamalıdır. Ardışık gebeliklerde nüks görülebilmektedir. Tanı diğer dermatozların dışlanmasıyla konulmaktadır. Serum safra asitleri bir miktar yükselse dahi normal gebelik için beklenen konsantrasyonlardan daha yüksek değildir. Serum aminotransferaz düzeyleri normaldir. Seroloji negatifliği ile Pemfigus Gestasyonalis'ten ayrılır. AEP, dermatozları arasından Gebelik Egzaması, yüksek Ig E düzeylerine sahiptir (92).

2.6.1.1.3. Pemfigoid Gestasyonalis (PG): Nadir, otoimmün ve bullöz bir hastalık olan PG, fetal ve maternal etkileri nedeniyle oldukça çarpıcı ve önemlidir. Dermis ve epidermiste bulunan, hemidesmosom proteinlerine karşı oluşan bağışıklık yanıtı sorumlu tutulmaktadır. Başlangıçta pruritik papüller ve ürtikeryal plaklar oluşmakta, 1-2 hafta sonra ise çoğu vakada bu öncül lezyonları, veziküller ve büller takip etmektedir. Lezyonlar sıklıkla periumbilikal dağılım göstermektedir. Diğer cilt diğer bölgelerinde ve mukozalarda da, görülebilirler. Daha önceki dönemlerde cilt bulgularının görünümünden ötürü, Herpes Gestationis olarak adlandırılan bu hastalığın aktif veya geçirilmiş Herpes Virüs ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (94).

Nadiren gestasyonel trofoblastik hastalık ile ilişkili olabilmektedir. Ardışık gebeliklerde genellikle daha erken ve daha şiddetli izlenir. Etkilenen gebelerde diğer

otoimmün hastalıklar sık görülür. PG genellikle ikinci veya üçüncü trimesterde başlar, ancak doğum sonrası başlangıç veya alevlenme yaygındır. Hastalık genellikle antepartum alevlenmeler ve remisyonlarla seyreder ve özellikle erken başlangıçlı ve büllöz vakalarda PG, preterm doğum ve SGA ile ilişkiye sahiptir. Hafif plasental yetmezliğin amniyotik bazal membranda IgG ve kompleman birikiminden kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Olguların %5-10'unda IgG antikoları, pasif difüzyon ile bebeğe geçerek yenidoğanda benzer cilt lezyonlarına neden olur. Yenidoğanda bu döküntüler anneden pasif difüzyon ile geçen IgG'ye bağlı olduğundan, IgG seviyeleri düştükçe birkaç hafta içinde döküntülerde gerileyecektir bu yüzden sadece yara bakımı yeterlidir (95–102).

Lezyonlar annede doğumdan sonra skar bırakmadan düzelir. Hastalık menstrüel dönemde veya oral kontraseptif kullanımıyla daha da şiddetlenebilir. Deri biyopsisi ve serum antikor analizleri bilgilendiricidir.

2.6.1.1.4. Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi (GİK): Ana belirti ve hastaların esas başvuru nedeni çoğunlukla kolestaza ve sonucunda deride biriken safra tuzlarına bağlı ortaya çıkan kaşıntıdır. Kaşıntının GİK'e bağlı olabileceğini düşündüren ipuçları, kronik karaciğer hastalığı öyküsü olmaksızın gebeliğin 3. trimesterında başlayan kaşıntı, karın ağrısının yokluğu, çoğunlukla elleri ve ayakları etkilemesi, hafif ile orta derecede yükselmiş serum transaminaz düzeyleri, yükselmiş safra asitleri ve artmış konjuge bilirubin seviyeleridir. Nadiren daha erken haftalarda da görülebilir (35,103).

Kaşıntının başlangıcından 1-4 hafta sonrasında, hafif bir maternal sarılık, vakaların %14-25'inde görülebilir (104). Kaşıntının ortaya çıkışı ile safra asitlerinin yükselip tanı konulması arasında ortalama 3 haftalık bir dönem vardır (4). Bu dönemde amprik olarak UDKA başlanırsa serum transaminaz ve safra asit düzeylerinde laboratuvar bozukluğu hiçbir zaman tespit edilemeyebilir.

GİK kaşıntısı tipik olarak geceleri şiddetlenmektedir. Kaşıntı el ayası ve ayak tabanından başlar, tüm vücuda yayılım göstermekle beraber yine en şiddetli kaşıntı el ayası ve ayak tabanında görülmektedir (7,14).

Pruritusa bağılı cilt değışiklikleri ekskoriasyonlar ile sınırlı kalmaktadır. Spesifik cilt bulguları yokluğu tanı için yardımcıdır. GİK'te birincil deri lezyonlarının olmaması, GİK'i gebeliğe özgü dermatozlardan ve gebeliğe özgöl olamayan dermatolojik hastalıklardan ayırmaya yardımcı olur.

Kaşıntı, gebenin günlük aktivitelerini etkileyerek, uyku bozukluğu yaparak psikolojik sıkıntıya da sebep olabilir. Anti histaminikler ve topikal kremler ile bir miktar rahatlama sağlanabilir.

2.6.1.2. Kaşıntının Değerlendirilmesi ve Pruritus Skorlamaları:

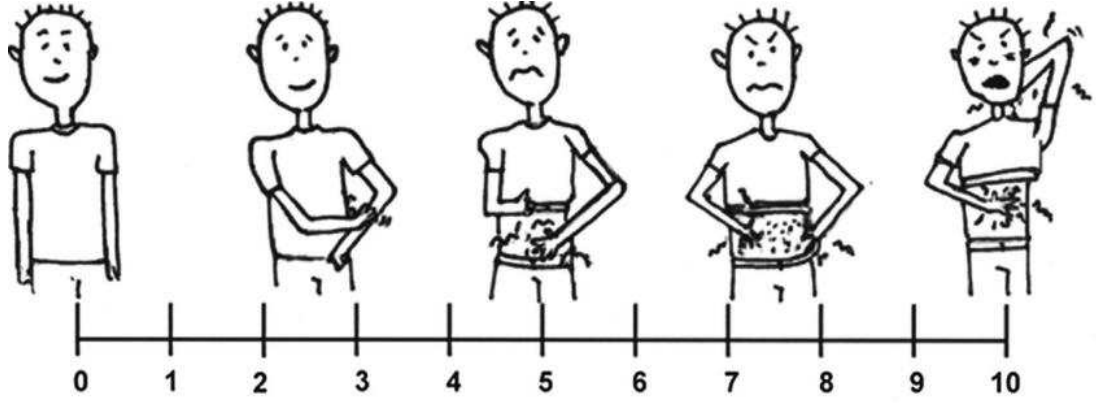
Kaşıntı, nesnel olarak ölçülemeyen çok boyutlu subjektif bir semptomdur. Bu nedenle, en iyi seçenek, hastanın, kaşıntı şiddetini değerlendirirken rapor etmesini sağlayacak yöntemler kullanmaktır (105). Kaşıntı üzerine yapılan klinik çalışmalarda genellikle en az iki bağımsız kaşıntı değerlendirme yönteminin kullanılması tavsiye edilmektedir (106).

Klinikte sık kullanıma sahip ölçekler tek boyutlu veya çok boyutlu olarak sınıflanmaktadır. Vizuel Analog Skala (VAS), Sayısal Derecelendirme Ölçeğı (Numerical Rating Scale), 5-D Kaşıntı Ölçeğı (5-D Itch Scale) gibi çeşitli ölçekler mevcuttur. Bu ölçeklerin hiçbirisi altın standart olarak kabul edilmemektedir. Kaşıntı yoğunluğunun güvenilir ve objektif ölçümü, antipruritik tedavinin etkinliğini değerlendiren çalışmalar için kritik öneme sahiptir.

Kaşıntıyı, objektif bir zeminde değerlendirmek amacıyla, daha önce çeşitli çalışmalarda, kronik kaşıntı hastalarında etkinlik ve güvenilirlik açısından değerlendirilmiş skorlama sistemlerinden 5-D kaşıntı Ölçeğı ve Sayısal Derecelendirme Ölçeğı (NRS) kullanılarak hastaların ilaç tedavisini takiben semptomlarının düzelmesini takip edebilmeyi ve bunun kanıtlanabilirliğini göstermeyi amaçladık.

2.6.1.2.1. Sayısal Derecelendirme Ölçeğı (NRS): Tek boyutlu bir değerlendirme ölçeğı olan NRS hastanın yakınmasını, sözel olarak 0-10 arasında puanlanması esasına dayanır. Kaşıntının yokluğu sıfır puan olarak değerlendirilir.

Kaşıntı, hafif (1-3 puan), orta (4-6 puan) ve şiddetli (7-10 puan) olmak üzere değerlendirilir.



Şekil 2: NRS'nin Şematik Gösterimi (107)

NRS ve VAS oldukça benzer olmakla beraber NRS, VAS'a göre daha yüksek olarak derecelendirir (106).

2.6.1.2.2. 5-D Kaşıntı Ölçeği: 5-D Kaşıntı Ölçeği, 2010 yılında Elman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş kaşıntının izlemine sağlayan kısa, tek sayfalık, çok boyutlu bir ölçümdür. Orijinali İngilizce olarak (5-D Itch Scale) yayınlanmış olup, kronik kaşıntılı hastalarda zaman içindeki değişiklikleri tespit edebilmek için onaylanmış çok boyutlu, güvenilir, spesifik ve sensitivitesi yüksek ve klinik araştırmalarda sonuçların ölçülmesine uygun bir ölçektir (108,109).

5-D İngilizce Duration (Süre), Degree (Şiddet), Direction (Seyir), Daily Activities (Günlük Aktivitelere Etki), Distribution (Vücutta Dağılım) kelimelerinin baş harflarının alınmasıyla isimlendirilmiştir.

5-D Itch Scale'in Türkçe versiyonu olan 5-D Kaşıntı Ölçeği geçerlik ve güvenilirlik düzeyi yeterli olduğu görülmüştür. Bu ölçeğin Türkiye klinik ve hasta kültürüne uygun olduğu ve kaşıntıyı güvenilir bir şekilde ölçtüğü belirlenmiştir (109,110). Çalışmamızda kullanılan 5-D Kaşıntı Ölçeği aşağıda Türkçe olarak sunulmuştur. Çalışmamızda, daha önceki çalışmalarda hazırlanmış ve kullanılmış olan aşağıdaki formu kullandık.

5-D Kaşıntı Ölçeği

Lütfen aşağıdaki soruları uygun şıkla işaretleyerek cevaplayınız.

1. **Süre:** Son iki hafta boyunca günde kaç saat kaşıntınız oldu?

☐	Günde altı saatten az
☐	Günde 6-12 saat
☐	Günde 12-18 saat
☐	Günde 18-23 saat
☐	Bütün gün boyunca

2. **Şiddeti:** Son iki hafta boyunca yaşadığınız kaşıntının şiddetini belirtiniz.

☐	Yok
☐	Hafif
☐	Orta
☐	Şiddetli
☐	Dayanılmaz

3. **Gidişat:** Geçen ayla kıyasladığınızda son iki hafta boyunca kaşıntınızın durumu nedir?

☐	Tamamen kesildi.
☐	Oldukça iyi ama hâlâ devam ediyor.
☐	Biraz daha iyi ama hâlâ devam ediyor.
☐	Değişmedi.
☐	Daha kötü.

4. **Kısıtlama/Sınırlama:**

	Uykumu etkilemez.	Uykuya dalmama ara sıra geciktirir.	Uykuya dalmama sıklıkla geciktirir.	Uykuya dalmama geciktirir ve ara sıra	Uykuya dalmama geciktirir ve sıklıkla uykudan uyandırır.	Uykuya dalmama geciktirir ve sıklıkla uykudan uyandırır.
-Uyku	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	Yanıt	Hiç	Nadiren	Ara sıra	Sıklıkla	Her zaman
			yok	etkilemez	etkiler	etkiler
-Kaşıntım sosyal yaşamımı ve boş zaman aktivitelerimi	☐	☐	☐	☐	☐	☐
-Kaşıntım ev işlerimi ve günlük işlerimi	☐	☐	☐	☐	☐	☐
-Kaşıntım işimi/okulumu	☐	☐	☐	☐	☐	☐

5. **Dağılım:** Aşağıdaki vücut bölümlerinde son iki hafta içinde kaşıntınız olduysa işaretleyiniz. Kaşıntı olan vücut bölümü listede yer almıyorsa anatomik olarak en yakın olanı işaretleyiniz.

Var	Var
Baş/saçlı deri	Yüz
Göğüs	Karın
Sırt	Kalça
Uyluklar	Bacak/diz altı
Ayak tabanı	Avuç içi
El üstü/parmaklar	Ön kol
Üst kol	Giysilerin vücut ile yoğun temas ettiği noktalar (kemer, iç çamaşırı gibi)
Kasık	Ayak/ayak parmakları

Şekil 3: 5-D Kaşıntı Ölçeği (109,111)

Ölçeğin puanlaması, toplam skoru en az 5 puan (kaşıntı yok) ve en çok 25 puan (kaşıntı en yüksek şiddette) arasında değişmektedir. Süre, şiddet ve seyir ve günlük yaşam aktivitelerinin uyku, sosyal aktivite, ev işleri, okul-eğitim işlerinin kaşıntıdan etkilenmesi 1 puandan 5 puana kadar skorlanmaktadır. Vücuttaki dağılım skorlaması ise etkilenen vücut kısmı sayısına göre toplamda 16 vücut parçasını inceleyen ve 5 puanı skorlayan, 0-2=1 puan, 3-5=2 puan, 6-10=3 puan, 11-13=4 puan ve 14-16=5 puan şeklinde yapılır.

5-D Kaşıntı Ölçeği'nde ≤ 8 ve altı değerler, NRS=0' a denktir. 9–11 puanlar hafif düzey, 12-17 arası puanlar orta ve 18-21 puanlar ağır ve ≥ 22 üzeri puanlar ise çok ağır kaşıntı olarak kategorize edilmiştir.

5-D Kaşıntı Ölçeği ve NRS'nin birlikte kullanıldığı ve birbiriyle ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur, Bazı hastalar, NRS'den önce 5-D anketine sahip olduklarında daha yüksek bir NRS skoru bildirmiş olup, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir

$$NRS = -2.31 + 0.52 \times (5-D \text{ Skoru})$$
 Şeklinde bir formül tanımlanmıştır (112). Biz de kendi çalışmamızda bu iki ölçeği kullandık.

2.6.2. Diğer Semptomlar

GİK'te görülen diğer semptomlar: Sağ üst kadranda ağrısı, bulantı, iştahsızlık, insomnia, yorgunluk, kırgınlık, anoreksi, kilo kaybı, epigastrik rahatsızlık, steatore, safra taşı, kolesistit, koyu renkli idrardır (14). Ensefalopati veya diğer karaciğer yetmezliği belirtileri varsa, karaciğer hastalığının diğer nedenleri için bir araştırma başlatmalıdır.

2.7. GİK'İN YÖNETİMİ

GİK yönetiminde, hastaların takibi ve doğum zamanlaması planlanırken olası kötü perinatal sonuçlar ve maternal komplikasyonlar göz önüne alınarak her hasta için bireysel yaklaşım sağlanmalıdır. GİK nedeni ile iyatrojenik prematüriteye sebep

olunan durumlarda, antenatal steroid uygulanması önerilmektedir. Hastalığın seyrinin izlenmesi, doğum zamanlaması ve olası fetal ölümü predikte etmek için karaciğer fonksiyon testleri ve safra asit takibi yapılmaktadır.

2.7.1. Karaciğer Fonksiyon Testleri ve Safra Asitleri Takibi

GİK takibinde, karaciğer fonksiyon testleri ve safra asit düzeyleri kullanılır. Kolestazda serum safra asit düzeyi takibi için farklı öneriler mevcuttur. Royal Collage of Obstetrics and Gynecology (RCOG) başta olmak üzere pek çok dernek hastalık seyrini değerlendirmek için haftalık aralıklarla karaciğer fonksiyon testleriyle takip yapılması önerilmiştir. Aynı zamanda kılavuzlarda, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalara sebep olabilecek diğer etiyolojik faktörlerin dışlanması tavsiye edilmektedir (76). Yapılan bir meta analizde ise, gestasyonel haftanın ilerleyişiyle safra asidi düzeyleri hızla değişebileceğinden, safra asitleri için haftalık izlem savunulmuştur (113).

2.7.2. Antepartum Fetal İzlem ve Doğum Zamanlaması

GİK tanılı hastaların yönetimde, antepartum fetal izlem önem arz etmekle beraber fetal izlemin sıklığı ve yöntemi üzerine kesin bir konsensus yoktur. Yapılan çalışmalarda kolestazda non-stres testte azalmış variabilite, taşikardi ve bradikardi dahil olmak üzere, fetal kalp atımı anormallikleri ile fetal ölüm arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. GİK'te antepartum fetal testlerin olumsuz neonatal sonuçları öngörmemesi nedeniyle, bu konuda ideal bir strateji oluşturulamamıştır (6). Doğum öncesi testlerin fetal ölümü önlemekte yetersiz kaldığı düşünülse dahi, halen bu testler klinisyenler tarafından sıklıkla kullanılmaktadır. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) bugüne kadar antepartum fetal testi öneren tek organizasyondur, ancak testin türü, süresi ve sıklığı henüz tanımlanmamıştır. American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG) ise GİK'i antepartum fetal test endikasyonları içinde sınıflandırmamıştır (114–116).

Genellikle şiddetli GİK olguları, perinatal komplikasyonlarla ilişkili olup, en kapsamlı çalışmalar, hafif olgularda 40 $\mu\text{mol/L}$ altında müdahalesiz izlem önerilmiştir

(117). Safra asit düzeyleri ile ilgili yapılan bir çalışmada, 100 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerindeki serum seviyeleri ile 40 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altındaki düzeyler karşılaştırıldığında, 100 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerindeki serum safra asidi seviyelerinin ölü doğum riskini önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (113,118).

Bu gebeliklerde ölü doğum oranı, özellikle 34 ila 36 haftayı geçen gebelik haftalarında artmıştır ve gebelik haftası ilerledikçe risk daha da artmaktadır. Başka bir sistematik derlemede de benzer bulgular bildirilmiştir. Toplam safra asidi konsantrasyonu <40 $\mu\text{mol/L}$, 40 ila 99 $\mu\text{mol/L}$ veya 100 $\mu\text{mol/L}$ için ölü doğum sıklığı sırasıyla yüzde 0,4, 0,3 ve 6,8 olarak saptanmıştır (119). Bu bilgiler ışığında, preterm doğum ve olası fetal ölümün riski karşılaştırılarak karar alınmalıdır (120,121).

2.7.3. Doğum Zamanlaması

Gebelik haftası ilerledikçe prematürite, RDS gibi riskler ile gebeliğe devam etmenin getirebileceği fetal ölüm riski karşılaştırılmalı ve karar alınmalıdır. Özellikle şiddetli kolestaz olguları olarak kabul edilen ($\text{SA} > 40 \mu\text{mol/L}$) hastalara 37^{0/7}- 37^{6/7} arasında haftalarda doğum indüksiyonu öneren yayınlar vardır.

Bazı çalışmalarda safra asit konsantrasyonu yan etki ve ani ölümler ile ilişkisi desteklendiği için, konsantrasyona göre önerilen doğum haftası değişmektedir.

Total safra asit düzeyleri;

- <40 $\mu\text{mol/L}$ ise 37^{0/7}- 38^{6/7} haftalar arasında
- 40-99 $\mu\text{mol/L}$ ise 36^{0/7}- 37^{0/7} haftalar arasında
- $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ ise 36^{0/7} hafta sonrasında doğum önerilmektedir (42,122–124).

SMFM'nin 2021 yılında yayınlanmış yeni önerisine göre hastanın safra asit düzeyi $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ ise 36^{0/7} hafta sonrasında doğum önerilmesi, safra asit düzeyi < 100 $\mu\text{mol/L}$ olan hastalarda ise 36^{0/7}- 39^{0/7} arasında doğum önerilmektedir. Ayrıca 37

^{0/7}ve daha eken dönemde doğum planlanan hastalarda, daha önce uygulanmadıysa antenatal kortikosteroid uygulaması önerilmektedir (125).

Bununla birlikte bazı durumlarda 36 hafta öncesinde doğum planlanabilir. Bu durumlar;

- Tedaviye yanıt vermeyen maternal kaşıntı,
- Karaciğer fonksiyonunun kötüleşmesi (örneğin, UDKA tedavisine rağmen transaminazlarda veya toplam safra asidi konsantrasyonunda devam eden artışlar),
- Mevcut gebelikte tekrarlayan GİK
- Daha önceden GİK ilişkili 36 haftadan önce fetal ölüm öyküsü olması olarak sıralanabilir.

2.7.4. Postpartum Takip

Kaşıntı genellikle doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde kaybolur ve buna serum safra asidi konsantrasyonlarının normalleşmesi ve diğer karaciğer testleri eşlik eder(33). Hasta semptomatik kalırsa doğumdan sonra karaciğer biyokimyasal testleri ve safra asidi konsantrasyonunu kontrol edilir.

2.8. FETAL VE PRENATAL ETKİLER

Maternal kandaki safra asitleri plasentayı geçerek, fetüs ve amniyotik sıvıda birikir ve olumsuz perinatal sonuçlara ve fetal mortaliteye zemin hazırlamaktadır (33,126,127). Obstetrik komplikasyonlarının zemininde yatan mekanizmalar net anlaşılamamıştır (41). Olumsuz perinatal sonuçlar ve fetal komplikasyonlar: mekonyum pasajına bağlı boyanmış amniyotik sıvı, spontan ve iatrojenik preterm eylem, fetal distres, yenidoğan respiratuar distres sendromu (RDS) ve en önemlisi intrauterin ölümdür (113,128). Fetal ölüm riski özellikle serum toplam safra asidi seviyeleri $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ üzerinde ise artmıştır.

Yapılan çalışmalarda, maternal kandaki yüksek safra asidi düzeylerinin, fetal kardiyomyositleri etkileyerek fetal aritmiye neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum, ani fetal ölüm insidansını açıklayabilir (122,129). Yapılan çalışmalarda safra asitlerinin, kardiyak myozitlerde doz bağımlı olarak atım hızını azalttığı ve hücre içi kalsiyum düzeyini arttırdığını gözlemlenmiştir. Şaşırtıcı bir şekilde, gebelik kolestazından etkilenen kadınlarda fetal ekokardiyografide uzamış PR intervali bildirilmiştir (130–132). Ayrıca, safra asitlerinin plasental koryonik venlerde vazokonstüriksiyona neden olduğu bildirilmiştir. Bu durum fetal distres, asfiksi ve fetal ölümün ortaya çıkışını açıklayabilmektedir (77). GİK ayrıca eşlik eden gebelik komplikasyonları da (gestasyonel diyabet, preeklampsi, v.b.) fetal mortalite ve morbidite açısından ek risk oluşturmaktadır (133,134).

Farklı çalışmalar safra asitlerinin, uterin myometrial dokuda oksitosin reseptörlerinin ekspresyonunu ve sensitivitesini arttırdığını göstermiştir. Bu durum GİK ile komplike gebeliklerde görülen spontan preterm doğumun arkasındaki mekanizmayı açıklayabilmektedir (113,135,136). Yapılan çalışmalarda GİK'in, fetal büyüme kısıtlılığı ve oligohidramnios riskini arttırmadığı gösterilmiştir (33).

2.9. GİK'İN MEDİKAL TEDAVİSİ

GİK'de hastaya farklı medikal tedavi seçenekleri sunulabilmektedir. Tedavide amacımız, hastayı rahatsız eden maternal semptomların giderilmesi, serum safra asit konsantrasyonunun düşürülmesi ayrıca perinatal morbidite ve mortalite riskini azaltmaktır. GİK tedavisi ve etkileri üzerine yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır. Tedavi ajanları, safra asidi metabolizmasına doğrudan veya dolaylı etki göstererek, serum safra asit düzeyini azaltmayı sağlamaktadır. Ayrıca semptomatik tedavide antihistaminik ve topikal krem tedavileri de seçilen ajanın yanına eklenebilmektedir (54).

Kolestiramin, Ursodeoksikolik asit, S- Adenozil Metiyonin, Dekzametazon, Rifampisin, Guar Sakızı, Aktif Kömür, Antihistaminiklerden Setirizin GİK tedavisinde kullanılan çeşitli preparatlardır.

2.9.1. Kolestiramin

Kolestiramin anyon değiştirici bir reğinedir. Bu bileşik safra asitlerini bağlayarak, ileumdan emilimini azaltmakta, safra asitlerinin ve tuzlarının feğes ile atılımını arttırmaktadır. Etki mekanizması nedeniyle yağda eriyen vitaminler olan A, D, E ve K vitaminlerinin emiliminin azalmasına neden olmaktadır. Diğer ilağlarla beraber alınması, ilağların absorbsiyonuna etki gösterebileceği için önerilmemektedir. Maternal yan etkileri, batında distansiyon, gaz, diyare, malabsorbsiyon, steatore ve ağızda nahoş tat olarak tariflenmiştir (137).

Kolestiramin, günde 2 ila 4 g'dan başlayarak bölünmüş dozlarda oral yolla alınır ve semptom kontrolü için gerekirse kademeli olarak günde maksimum 16 g doza çıkarılır. Genellikle 8 gr günde 1 kez oral yolla kullanılır. Ancak kaşıntı üzerine etkisi sınırlıdır ve yüksek dozlarda (4gr ve daha üzeri) yan etkileri daha sık görülür (137).

Daha önce yapılmış çalışmalarda, koleştiraminin yol açtığı K vitamini eksikliğine bağlı olarak fetal koagülopati, intrakraniyal kanama ve ölü doğumlar bildirilmiştir (138,139). Ancak K vitamini eksikliğine bağlı olduğu düşünülen riskleri azaltmak için K vitamini preparatı kullanımını destekleyen çalışma yoktur.

2.9.2. Ursodeoksikolik asit

3.000 yıldan fazla bir süredir, Asya'da ayı safrası ilaç olarak kullanılmıştır ve ilk olarak 7. yüzyılda ilk in farmakopesinde kaydedilmiştir. in, Kore, Vietnam, Japonya gibi ülkelerde, geleneksel tıp uygulayıcıları, inflamasyon, ateş, sarılık, hepatobiliyer durumlar, ishal, pediatrik yetersiz beslenme gibi çok çeşitli tıbbi problemler için ayı safrası zleri reçete etmektedir.

20. yüzyılın başında keşfedilen ursodeoksikolik asit (UDKA), ilk kez ayı safrasında tanımlanmıştır. Ayıgiller, Ursidae familyasının yesi olup, bileşiğin kendisinin deoksikolik asidin bir izomeri olduğu düşünüldüğünden bu iki kelimenin bileşimi ile adlandırılmıştır. Ayı safrası, yüzyıllardır geleneksel in tıbbında çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kullanılmıştır. 1970'lerde, sentetik olarak üretilen

UDKA, batı tıbbına, primer biliyer siroz gibi kolestatik karaciğer hastalıklarını tedavi etmek için yeni bir ilaç olarak girdi. 1992 yılında ise ilk kez Palma ve ark. tarafından GİK tedavisinde kullanıldı (140).

Ayı safrası, özellikle kış uykusu dönemlerinde toplam safra asidi havuzunun %60'ını oluşturan UDKA açısından zenginken, insanlarda deoksikolikasit safra asidi havuzunun yalnızca ~%5'ini oluşturmaktadır. UDKA, diğer safra asitlerinin toksisitesinin aksine, terapötik özelliklere sahip olması nedeniyle, safra asitleri arasında benzersiz bir konuma sahiptir. UDKA, diğer sekonder safra asitleri ile karşılaştırıldığında farklı fizikokimyasal özelliklere sahiptir. Hem sitoprotektif hem de anti-inflamatuar özellikleri olduğu bilinmektedir. UDKA, hepatositler ve kolanjiyositler üzerinde antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkiler göstermektedir. UDKA'nın yararlı olabileceği diğer kolestatik durumlar arasında ilaca bağlı kolestaz ve kistik fibrozis yer alır. Karaciğer hastalıklarında kullanımına ek olarak, UDKA'nın İnflamatuar Barsak Hastalıkları (İBH) dahil olmak üzere inflamasyonu içeren bir dizi ekstra hepatik durumda da faydalı olabileceğini gösteren çok sayıda kanıt vardır (141).

Hidrofilik bir safra asidi olan Ursodeoksikolikasit (UDKA), günümüzde GİK'te ilk tercih olarak kullanılır ve monoterapiye uygun bir tedavi seçeneğidir. Diğer safra asitlerinin intestinal absorpsiyonunu inhibe ederek, hepatositlerin ekstratuvar fonksiyonunu artırır. UDKA uzun süreli uygulandığında, aktif olarak geri dönüştürülür, karaciğer ve safrada yoğunlaşır. Enterohepatik geri dönüşümün etkinliği nedeniyle, ekzojen verilen UDKA'nın klerensi düşüktür. Sonuçta, UDKA safra genel bileşimini değiştirerek dolaşımdaki ve safradaki birincil safra asidi olur. Endojen UDKA vücuttaki toplam safra asidi depolarının <%3'ünü oluştursa da, kronik ekzojen UDKA uygulandığında, UDKA toplam safra asidi havuzunun %50'sini oluşturabilir. UDKA'nın ayrıca amniyotik sıvı ve kordon kanı gibi diğer bölümlerde safra asidi seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (6). UDKA hepatoselüler membran stabilizasyonunu sağlar. Enterohepatik sirkülasyondaki toksik safra asitlerini dilüe eder (1,122,125,142). Ayrıca fetal kompartmandan safra asitlerinin transport geçişine izin verir. UDKA'nın laboratuvar da serum safra asit düzeyi, transaminaz seviyelerini azaltabileceği; klinikte de maternal kaşıntıyı azalttığı ayrıca fetal etki olarak da

preterm doğum, fetal distres, RDS ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerine başvuruyu azaltılabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.

Yan etkileri, bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı diyare, kabızlık olup bu yan etkiler %35'ten az hastada görülmüştür. UDKA hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilmektedir. UDKA kullanımı, vitamin eksikliğine yol açamamakta ve postpartum kanama için risk oluşturmamaktadır (78,143). UDKA kullanımını takiben kaşıntı bir iki hafta içinde azalır, biyokimyasal değerlerde düzelme ise üç dört haftada görülür. Bu durumların yokluğunda doz ayarlaması gerekmektedir (144–146).

UDKA'nın farmokinetik özellikleri göz önüne alındığında ilacın, oral uygulamayı takiben terapötik dozun %90'ı oranında absorbe edildiği, tekrarlayan dozlar sonrasında 3 haftada kararlı duruma ulaşmakta olduğu bilinmektedir. Yüksek dozlarda uygulamada dahi total safra konsantrasyonunun ancak %60'ını teşkil etmektedir ve ilacın bırakılmasını takiben safradaki UDKA kararlı durum konsantrasyonunun % 5-10'una dek düşmektedir. UDKA'nın biyolojik yarı ömrü ise 3,5-5,8 gündür (147).

UDKA dozu için çeşitli organizasyonların önerileri mevcuttur. RCOG doz önerisi belirtmemekle beraber, The American College of Gastroenterology (ACG) ve Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) önerisine göre ise UDKA dozu 10-15 mg/kg/gün olarak başlanmalıdır. Bu hesaplanan UDKA dozu hastanın kaşıntısı 1-2 hafta içinde rahatlamaz ise 21 mg/kg/güne kadar arttırılabilecek şekilde tedavi planlanabilir. Tipik uygulama rejimi UDKA'nın 300 mg 3x1 veya 500 mg 2x1 olarak uygulanmasıdır. Bizim hastanemizde de tedavi 10-15 mg /kg oral yolla iki veya üçe bölünerek verilmesiyle sağlanır. Çalışmamızda Ursactive ®, 250 mg p.o. tablet formunda kullandık. Hastaların aldıkları doz miktarı, çalışmamızda tablet sayısı olarak belirtildi (76,125).

UDKA'nın plasebo ve diğer tedavi seçenekleri ile kıyaslandığı çalışmalarda, UDKA maternal kaşıntıda azalma, serum safra asitleri ve transaminaz düzeylerinde düşüş sağlama, daha düşük preterm doğum oranı, mekonyum boyalı amniyon mayisinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (123,148–153). Ayrıca başka çalışmalar

UDKA tedavisinin fetal sonuçlar için de faydalı olabileceğini bildirmiştir (113,143,154,155).

Yıllar geçtikçe, UDKA'nın terapötik faydalarının karaciğer hastalıklarının çok ötesine uzanabileceğini öne süren sürekli büyüyen bir araştırma grubu olmuştur (110). Örneğin, UDKA kan-beyin bariyerini geçerek, çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda nöronal hücre ölümünü önleyebilir. (Parkinson ve Huntington Hastalığı gibi.) Gözde diyabetik retinit ve retina fotoreseptör hücrelerinin apoptozisine yol açan genetik bir hastalık olan retinitis pigmentosa ilişkili retina hasarını iyileştirmektedir. Ayrıca başka çalışmalarda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), diyabet, obezite, myokard enfaktüsü, akut böbrek hasarı, astım, artrit, kistik fibrozis, karaciğer rezeksiyonu gibi pek çok klinik durumlarda da UDKA tedavisi denenmiştir. Bu in vitro ve preklinik çalışmaların çoğunda, UDKA'nın faydalı etkilerinin, immünosupresan, anti-inflamatuar ve sitoprotektif etkilerinden kaynaklandığı gösterilmiştir. UDKA günümüzde GİK tedavisinde ilk tercih olarak güvenle kullanılmaktadır (125,156).

Tablo 1. UDKA'nın etki mekanizmaları(157)

UDKA'NIN ETKİ MEKANİZMALARI
• UDKA'nın toksik endojen safra asitleriyle yer değiştirmesi • Sitoprotektif etkisi • Hücre membranının korunması ve stabilizasyonu • Antiapoptotik etki • İmmünmodülatör etki • Safra kanal epiteli ve hepatositlerden safra salınımının stimüle edilmesi • Ekzositozun stimülasyonu ve kanaliküler membran taşıyıcılarının yerleştirilmesi • Hepatobiliyer transport sistemlerinde defektif gen ekspresyonunun stimülasyonu

2.9.3. S- Adenozil Metiyonin (SAM)

S-adenosil-metiyonin - Glutasyon öncüsü S-adenosil-metiyonin (SAM), metil vericisidir. Hepatosit plazma membranlarının bileşimini ve akışkanlığını etkiler. Hormon metabolitlerinin metilasyonunu ve safra atılımını artırır (14). Safra akışını ve safra yollarındaki lipid metabolizmasını iyileştirdiği düşünülmektedir. Ursodeoksikolik ile karşılaştırıldığı çalışmalarda SAM, kaşıntı safra asidi düzeyleri,

serum transaminaz düzeyleri, bilirubin düzeylerinde daha az iyileşme sağlamıştır. UDKA ve SAM'ın beraber kullanımı, plaseboya kıyasla kaşıntı safra asidi ve transaminaz değerlerinde iyileşme sağlamış olmakla beraber, pruritus üzerine yalnızca UDKA'dan daha etkili olmadığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (123,148,149,158).

2.9.4. Deksametazon

Fetal adrenallerden üretilen, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), plasental estriol için öncüdür. Deksametazon, kolestaz patogeneğinde etkili olan estriolü azaltma etkisi nedeniyle GİK tedavisi için araştırılmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda biyokimyasal ve semptomatik iyileşmeler gösterilmiştir (159,160). Başka çalışmalarda ise çelişen sonuçlar gösterilmiştir (149,150). Antenatal dönemde tekrarlayan ve uzun süreli kortikosteroid maruziyeti ile maternal sistemik yan etkiler ve fetal sonuçlar ilgili kaygılar nedeniyle ilk basamak tedavi olarak kullanılmamaktadır.

2.9.5. Rifampin

Rifampin (rifampisin) bakteriyel RNA sentezini inhibe ederek tüberküloz tedavisinde yaygın olarak kullanılan makrolid grubu bir antibiyotiktir. Rifampisin, ayrıca pek çok detoksifikasyon ve hepatobiliyer sürece aracılık eden, Pregnane X Reseptörünün (PXR) güçlü bir agonistidir. Rifampisin yan etkileri mide bulantısı, iştah azalması, hemolitik anemi, böbrek yetmezliği ve hepatitotoksisitedir. Rifampisinin literatürde Primer Biliyer Siroz ikinci basamak tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Yapılan öncül bir çalışmada ise monoterapi olarak UDKA kullanan ancak yanıt vermeyen şiddetli GİK olgularında, rifampisinin tedaviyi eklenmesini takiben safra asitlerinde azalma ve semptomatik iyileşme gösterilmiştir (6,8,55,161). Rifampisinin GİK'te kullanımı ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.9.6. Guar zamkı

Guar Zamkı, guar fasulyelerinden ekstrakte edilen bir bol fiberli, galaktomannan polisakkarittir. Guar tohumlarının kabukları çeşitli işlemlerden

geçerek bir toz olarak elde edilir, sıvı ile tüketilir. Yüksek çözünür lif özelliğine bağlı olarak barsak lümeninde safra asitlerine bağlanarak, safra asitlerinin eliminasyonunu arttırdığı, kolesterol seviyelerini düşürdüğü, düşük sindirilebilir olduğu, tokluk süresi uzattığı, laksatif etkileri mevcut olduğu gösterilmiştir. Yemek tariflerinde dolgu maddesi olarak kullanılır ve eklendiği karışımın glisemik indeksini düşürür.

Literatürde guar sakızının GİK'te kullanımı ile ilgili az sayıda denek ile yapılmış çalışmalardan sağlanmış çok az veri vardır. Ancak, bir randomize kontrollü çalışma, 39 kadında 5 ila 15 g/gün'lük artan dozlarda guar sakızı kullanımını plasebo ile karşılaştırmıştır. Guar sakızı alan kadınların safra asidi, kolesterol ve bilirubin düzeyleri üzerine etkisi olmamış ancak kaşıntılarında hafifleme görülmüştür. Ayrıca ciddi maternal veya neonatal yan etkileri bildirilmemiştir (42,162,163).

Aktif kömür in vitro ve in vivo çalışmalarda safra tuzlarını absorbe ettiği, bilirubin seviyelerini düşürdüğü ve safra asidi absorpsiyonunu inhibe ettiği gösterilen gözenekli bir maddedir. GİK için yapılan bir çalışmada biyokimyasal ve klinik düzelme sağlamamış, ancak olumsuz maternal ve fetal etki izlenmemiştir. Hastaların oral süspansiyonu torelasyon zorluğu, veri eksikliği göz önüne alındığında aktif kömür GİK için yaygın kabul gören bir tedavi olmamıştır (164).

2.9.7.Antihistaminikler

2.9.7.1. Setirizin: Setirizin güçlü ve selektif bir periferik ve santral histamin (H1) reseptörü antagonistidir. Hareket hastalığı, kaşıntı, anksiyete, emezis, kronik ürtiker, atopi, kontakt dermatit tedavisinde kullanılır. Ağız yoluyla veya kas içine enjeksiyon yoluyla uygulanabilir. Yan etkileri, uyku hali, baş ağrısı, ağız kuruluğu ve QT uzamasıdır. Karaciğer, kan, sinir sistemi veya idrar yolu üzerinde hiçbir olumsuz etkisinin olmadığı hem yakın tarihli hem de geçmiş çalışmalarda doğrulanmıştır.

Setirizin'in sistemik etkileri olmasına rağmen GİK tanılı hastalarda semptomatik tedavi ajanı olarak UDKA ile kombine ederek kullanılmaktadır. Geceleri sedasyon ve uykunun devamlılığını sağlar, uyku bozukluğu gibi hastanın şikayetlerini azaltmayı amaçlar. Setirizin, kaşıntının tolerasyonunu kolaylaştırabilir ancak bunu

destekleyen bir randomize kontrollü çalışma olmayıp, ileri çalışmalara gereksinim vardır (165).

Biz çalışmamızda hastanemizde bulunan, Setirizin etken maddesi içiren Hitrizin ® 10 mg p.o tablet kullandık. Hastaların aldıkları doz miktarı, çalışmamızda tablet sayısı olarak belirtildi

2.9.10. K Vitamini

Uzun süren kolestaz sonucu, yağda emilen vitaminlerde oluşabilecek malabsorbsiyon sonucu karşımıza çıkabilecek önemli bir sorun K vitamini eksikliğidir. Rutin olarak kullanımı önerilmese de, K vitamini bağımlı faktörlerin eksikliğinde veya uzamış protrombin zamanı olan hastalarda, 34 hafta ve sonrasında postpartum kanama riskine karşı, 10 mg K Vitamininin intravenöz kullanımı endikedir (14,166,167).

2.10. İnflamasyon

Hepatobiliyer taşıma sistemleri, safra asitleri de dahil olmak üzere çeşitli bileşiklerin alımı ve atılımı için gereklidir. Bu boşaltım yolunun bozulması ve düzensizliği kolestaz ile sonuçlanır. Karaciğerdeki patolojik durumun ilerlemesi ile birlikte safra asitleri ve diğer toksik bileşikler intrahepatik olarak birikir. Kolestaz, sepsis, total parenteral nutrisyon, inflamatuvar hastalıklara sekonder olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Endotoksin de dahil olmak üzere mikrobiyal ajanlar ya doğrudan ya da proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu yoluyla hepatositlerde sinyal yollarını indükleyerek safra akışında ani ve belirgin düşüslere yol açar. Anahtar hepatobiliyer taşıyıcıların ekspresyonu ve işlevi, inflamatuvar sinyale yanıt olarak baskılanır. Bu pro-inflamatuvar sinyal kaskadları, hepatobiliyer taşıyıcı gen ekspresyonunun sürdürülmesi için gerekli olan nükleer transkripsiyonel düzenleyicilerin baskılanmış ekspresyonuna ve aktivitesine yol açar. Safra asidi ile aktive olan nükleer reseptörler ve proinflamatuvar nükleer mediatörler arasında daha önce keşfedilen birbirini etkileyen moleküler sinyal yolları, karaciğerdeki adaptif süreçleri anlamının yeni yollarını sağlayabilir. Enflamasyon kaynaklı kolestaz ve

kolestazda tutulan moleküllerin enflamatuvar sinyaller üzerindeki etkileri iç içe geçmiştir ve bu konuda daha detaylı araştırmalar gerekliliğini sürdürmektedir (168).

GİK'in patogenezinde genetik, çevresel, endokrin faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalar GİK'in etiyolojisinde immün reaksiyon düzensizliğinin potansiyel rolüne odaklanmaktadır.

İnflamasyona Bağlı Kolestaz (Inflammation Induced Cholestasis, IIC), sistemik enfeksiyonlar veya nonenfeksiyöz inflamatuvar durumlar ile gelişebilir. IIC'de inflamatuvar hücrelerin, özellikle de karaciğerde bulunan makrofajların aktivasyonu, pro-inflamatuvar sitokin üretimini tetikler ve hepatobiliyer transport ve boşaltım sistemlerinin süpresyonu sonucunda kolestaza neden olur (172). İnflamasyon ilişkili diğer bir mekanizma ise, safra asidi seviyelerinin artmasının hepatositler üzerindeki doğrudan etkileridir. Bu durum, hepatositlerde obstrüktif kolestaz sırasında karaciğer hasarına yol açabilecek pro-inflamatuvar sitokin üretimini uyararak, karaciğerde inflamatuvar bir yanıt oluşturur (18,168–174).

GİK'li hastalarda yapılan çeşitli çalışmalar, IL-6, IL-12, IL-17 ve TNF-a'nın dahil olduğu serum pro-inflamatuvar sitokinlerinde artış ve anti-inflamatuvar sitokin IL-4'te azalma olduğunu göstermiştir

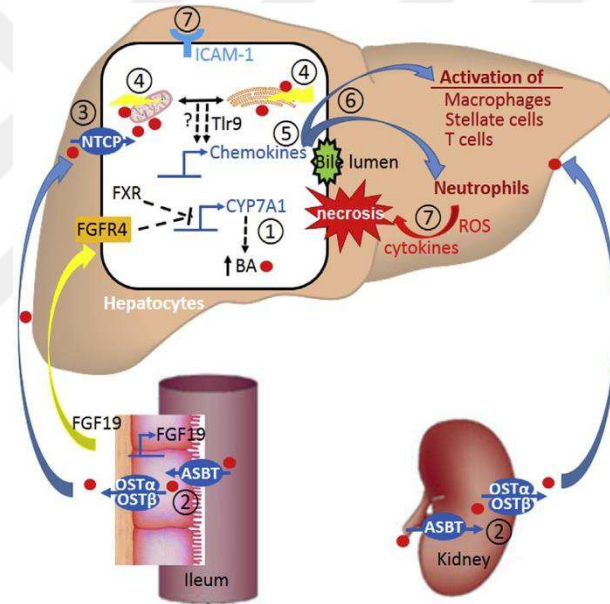
İnflamasyon kolestaz sırasında karaciğer hasarına katkıda bulunur. Bununla birlikte, kolestazın karaciğerde inflamatuvar yanıtı başlatma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Mevcut çalışmalarda iki hipotez araştırılmıştır. İlk hipoteze göre: Toll Benzeri Reseptör 4'ün (Toll Like Reseptor 4, TLR4), bakteriyel lipopolisakkaritler (LPS) tarafından ya da ölü hepatositlerden salınan hasarla ilişkili moleküler model molekülleri tarafından aktivasyonu, inflamatuvar yanıtı tetiklemektedir. İkinci hipoteze göre ise, safra asitleri inflamatuvar ajanlar gibi davranır ve hepatositlerde proinflamatuvar mediatörlerin üretimini uyaran sinyal yollarını doğrudan aktive eder.

Hepatositlerin safra asitleri ile tedavisi doğrudan hücre toksisitesine neden olmamaktadır. Ancak sitokinler, kemokinler, adezyon molekülleri, immün hücre

seviyeleri ve hücre fonksiyonunu etkileyen diğer proteinler gibi proinflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonunu arttırmaktadır. Safra asitleri, hepatositlerde kolestaz sırasında hepatik inflamasyonu destekleyen bir sinyal ağını doğrudan aktive eder.

Kolestatik hastalıklarda UDKA; 3 ana mekanizma üzerinden etki gösterir, hidrofobik safra asitlerinin sitotoksitesinden kolanjiyositleri korur, hepatobiliyer sekresyonu artırır, safra asidi ilişkili apoptozisten hepatositleri korur (175).

Şekilde safra asitlerinin yol açabileceği karaciğer hasarının mekanizması ve kolestatik karaciğer hastalıkları için geliştirilebilecek yeni tedavi ajanlarının olası hedef alması öngörülen bölgeler aşağıdaki şekilde şematize edilmiştir.



Şekil 4: İlacın Potansiyel Hedef Noktaları

Tedavide müdahale edilebilecek basamaklar:

1. Hepatositten safra asidi sentezini azaltmak
2. Barsak ve böbrekten geri emilimi engellemek
3. Safra asidinin hepatik hücre içine alımını engellemek
4. Safra asidinin yol açtığı mitokondriyal hasarı azaltmak
5. İnflamatuvar kemokin üretimini engellemek

6. İmmun hücrelerde bulunana sitokin reseptörlerini antagonize ederek inflamatuvar cevabı önlemek

7. Nötrofil ve immün hücrelerin hasarlı hepatositlere saldırmasını önlemek

Tedavi ajanının listelenen alanlardan spesifik olarak tek bir alanı hedeflemesi veya ajanlarının kombine olarak kullanılıp bir çok alanda etki gösterebilmesinin, kolestatik hastalıklarda faydalı olabileceği düşünülmektedir (176).

2.10.1. UDKA'nın Anti-İnflamatuvar Etkileri

GİK tedavisinde UDKA kullanımının anti inflamatuvar etkisini bu mekanizmalar üzerinden gösterdiği düşünülebilir. UDKA, in vitro olarak oral fibroblastlarda, oral insan skuamöz karsinom hücrelerinde ve makrofajlarda inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azaltmaktadır. İn vitro bazı çalışmalar UDKA'nın periferik monositlerde sitokin salınımı üzerinden immün modulatuar etkileri olduğu göstermiştir (177). Bu çalışmaların bazı metodolojik sıkıntıları olduğu düşünülmektedir.

2.10.2. İnflamasyon Parametreleri

2.10.2.1. Akut Faz Reaktanları: İnflamasyona, enfeksiyona, travmaya, doku enfarktüsüne ve neoplazilere eşlik eden serum protein konsantrasyonlarındaki değişimler akut faz reaktanları (AFR) olarak adlandırılır. AFR ilk kez pnömokal pnömonide görülen CRP yüksekliği ile keşfedilmiştir. Bir proteinin akut faz proteini (AFP) olarak isimlendirilebilmesi için, akut faz cevabı oluşturan durumda serum konsantrasyonlarının en az %25 oranında değişmesi gerekmektedir. Buna göre söz konusu proteinler ya pozitif akut faz reaktanı ya da negatif akut faz reaktanı ismini alır. Pozitif akut faz reaktanları örneğin; CRP, Seruloplazmin, serum amiloid A (SAA), fibrinojen, alfa-1 antitripsin (AAT), haptogloblin, hepsidin, ferritin, prokalsitonin, kompleman C3, C4 ve C5, α 2-makroglobulin, α 1-asit glikoprotein (AGP), protrombin, plazminojen, faktör 8, von-Willebrand faktör, IL-1 reseptör antagonisti, antikomotripsin, serum amiloid P (SAP), major akut faz proteini (MAP) ve lipopolisakkarit-bağlayıcı protein (LBP) sayılabilir. Negatif akut faz reaktanları ise:

Albumin, transferrin, transtiretin, retinol bağlayıcı protein ve transkortin ise negatif akut faz reaktanlarıdır (178).

2.10.2.2.Fibrinojen: Fibrinojen, karaciğerde sentezlenen ve koagülasyon sisteminde fibrine dönüşen bir plazma proteindir. Pozitif bir akut faz reaktandır. Fibrinojenin çoğu plazmada ve az bir kısmı lenf sisteminde bulunur. Enfeksiyonlarda, doku hasarında, gebelikte, kollajen doku hastalıklarında ve kanserlerde artar. Hemolitik hastalıklarda, ciddi kan kayıplarında, fosfor zehirlenmesinde, Disemine İntravasküler Kaogülasyon (DİK) 'da, yanlış kan transfüzyonda ve yanıklarda fibrinojen düzeyleri azalmaktadır. Fibrinojenin esas görevi pıhtılaşmayı sağlamaktır (179). Hastanemiz referans değeri 1,7-4,2 g/L olarak belirlenmiştir.

2.10.2.3. Ferritin: Demir; insan vücudunda oksijen transportu, depolanması, sitokrom ve çeşitli metalloenzimlerin sentezi gibi fizyolojik süreçlerin devamı açısından önemlidir. Demirin yaklaşık olarak %30'u insan vücudunda ferritin ve hemosiderin formunda depolanmaktadır (180). Serum ferritin konsantrasyonu, vücut demir deposu ve sistemik inflamasyon durumunu yansıtmaktadır. Kanıtlar, anti-inflamatuar sitokinlerin indüklenmesi ve serbest radikal hasarının sınırlandırılması yoluyla, bağışıklık tepkisini modüle etmede ferritinin rolünü desteklemektedir. Ferritin bir pozitif akut faz reaktanı olarak kabul edilir. Bir çalışmada, ferritin seviyesinin sadece hastalık aktivitesini izlemekle kalmayıp aynı zamanda patolojide birincil olabileceği düşünülmüştür. Ferritinin romatolojik, immünolojik, malign ve enfeksiyöz durumlar dahil olmak üzere pek çok hastalığın inflamatuvar patogenezinde rolü olduğunu düşünülmektedir(181). Hastanemiz referans değeri 10-291 µg/L olarak belirlenmiştir.

2.10.2.4. C-reaktif protein: C-Reaktif Protein (CRP), inflamasyona bağlı karşı cevap olarak ortaya çıkan bir pozitif akut faz reaktandır. CRP çok çeşitli klinik durumların tanısında ve yönetiminde kullanılan klinik bir marker olarak tanımlanmaktadır. Akut faz reaksiyonu, yaralanma bölgesindeki monosit ya da makrofajların aktive olmasıyla, interlökin 6 ve interlökin1-β'nın salıverilmesi sonucu başlatılır. İnterlökin 6 ve interlökin1-β'nın karaciğerde CRP sentezini stimüle etmesi, hepatositlerden CRP salınımını sağlar. Uyarıdan yaklaşık 6 saat sonra yükselmeye

başlar ve 48 saat içerisinde pik değerine ulaşır. Hızlı yanıt oluşturmaması, kısa yarı ömrü olması, inflamasyona sekonder ciddi artış göstermesi (100-1000 kat) nedeniyle CRP travma, miyokard enfarktüsü, tümörler, enfeksiyon ve diğer inflamatuvar değişikliklerde akut faz yanıtının non-spesifik indikatörü olarak kullanışlı bir marker değerine sahiptir (182–184). Yapılan bir çalışmada, IL-6 seviyesinin GİK'li hastalarda anlamlı derecede yükseldiğini, buna karşın CRP düzeyinde iki grup arasında farklılık olmadığını tespit edilmiştir (173,185). Hastanemiz referans değeri 0-5 mg/dL olarak belirlenmiştir.

2.10.2.5. Prokalsitonin: Prokalsitonin tiroidin medüler C bezleri tarafından üretilen kalsitonin öncülü bir proteindir. 116 amino asitten oluşur. Normalde serumda çok düşük miktarlarda prokalsitonin bulunur ve genellikle yaygın bakteriyel enfeksiyonlarda serum prokalsitonin seviyeleri oldukça yükselir (186,187). Hastanemiz referans değeri <0,16 µg/L olarak belirlenmiştir.

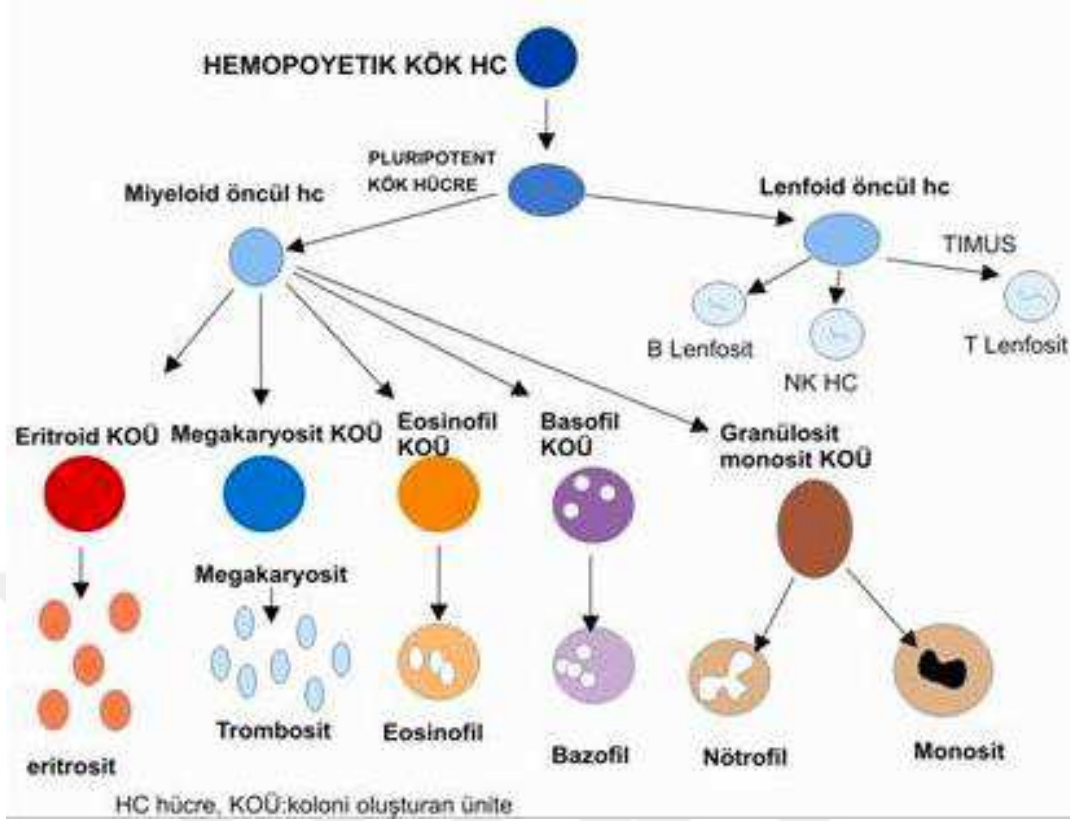
2.10.2.6. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR):1897 yılında Polonyalı hekim Edmund Faustyn Biernacki, eritrosit sedimentasyonunun bireyler arası değişebildiğini ve fibrinojenin yüksek olduğu durumlarda eritrositlerin daha hızlı çöktüğünü keşfetmiştir. 20. Yüzyıl başında Westergren, kendi ismiyle anılacak olan ESR ölçüm yönteminin standartlarını belirlemiştir. ESR, plazmada asılı duran eritrositlerin antikoagulanlı dikey bir tüpe yerleştirildiklerinde oda sıcaklığında gösterdikleri çökme hızı (milimetre/saat) olarak tanımlanır. Basit ve ucuz bir test olan ESR, akut faz cevabının indirekt bir göstergesidir. Belli bir hastalık için tanısal olmayıp, yüksek çıktığı durumlarda genellikle daha ileri incelemeler gerekmektedir. Ayrıca kronik bir hastalığın seyrinin takip edilmesinde de kullanılabilir. Akut faz cevabı sırasında, bazı plazma proteinlerinin düzeyleri arttığından, ESR de yüksek olarak saptanabilmektedir. Bu nedenle ESR, akut faz cevabının indirekt bir belirteci olarak kabul edilmektedir (188–195). Hastanemiz referans değeri 0-20 mm/saat olarak belirlenmiştir.

2.10.2.7. D-Dimer: Koagülasyon aktivasyon faktörlerinin şiddetli trombin formasyonu nedeni ile arttığı bilinmektedir. Pıhtılaşma olayı sonucunda oluşan fibrin, plazminojen gibi bazı enzimlerce parçalanır ve fibrin yıkım ürünleri oluşur. D-dimer,

Faktör 13 tarafından stabilize edilen fibrin ağının yıkım ürünüdür. D-dimer çapraz bağlı bazı parçalar içerir ve bu parçalar plazmin enziminin aktive olmasıyla pıhtıdan salınırlar ve kan akımına katılırlar. D-dimer normal yara iyileşme süreci ve kanın pıhtı oluşumunun bir parçası olarak üretilir. Bununla birlikte pıhtılaşma; patolojik olarak oluştuğunda veya altta yatan bazı hastalıkların bir sonucu olarak meydana geldiğinde, D-dimer istenmeyen trombotik olayların varlığını gösteren değerli bir belirteç haline gelir. Bundan dolayı, derin ven trombozlu hastaların teşhisinde klinik testler önem kazanmıştır. D-dimer ölçümü, çeşitli enzim bağlı immunosorbent assay (ELISA) yöntemleri ile yapılmaktadır. Hastanemiz referans değeri <0,55 mg/L olarak belirlenmiştir (196).

2.10.3. Tam Kan Parametreleri ve İnflamasyonla İlişkisi

2.10.3.1. Kanın Hücresel Elemanları ve Üretimi: Kemik iliğinde yer alan pluripotent yapıdaki hematopoetik kök hücreden mitoz bölünme ile eritrosit, lökosit ve trombosit(platelet) gibi kanın temel elemanları üretilmektedir. Myeloid multipotent hücrelerden ise eritrosit, trombosit, monosit ve granülositler (nötrofil, eozinofil, bazofil) oluşur. Multipotent yapıdaki lenfoid hücrelerden ise B lenfositler ve T lenfositler oluşur. Bu hematopoetik hücreler rejenere olarak tüm kan hücrelerini üretebilmektedirler. İnterlökinler ve hematopoetik büyüme faktörleri kan elemanının ne zaman üretilceğini belirleyen etmenlerdir. Hematopoez, fertilizasyonun 19. gününde embriyonun yolk kesesinde eritropoezle başlar ve fetal hemoglobin üretilmeye başlanır. Gestasyonel altıncı haftadan sonra ise bu görevi fetal karaciğer üstlenir. Bu süreçte trombosit ve lökosit üretimleri de başlar. Gestasyonel altıncı aydan itibaren ise yaşam boyunca hematopoezin merkezi olacak kemik iliği bu görevi devam ettirir.



Şekil 5: Kan Hücrelerinin Üretimi

2.10.3.2. Lökosit (WBC): Lökositler (beyaz kan hücreleri, White Blood Cells) iki temel gruba ayrılır. Granülositler nötrofil, bazofil ve eozinofili içerirken, agranülösitler lenfosit ve monositleri içerir. Lökositler vücuttaki enfeksiyonlarla savaşır ve fagositoz işlemini gerçekleştirirler. Aynı zamanda antikorların üretimi, taşınması ve dağıtımında da görev alırlar. Lökosit sayısının bu sınırın üstünde olmasına lökositoz, altında olmasına ise lökopeni denilir. Lökositoz sağlıklı bir immün sistemin göstergesidir. Gebelikte fizyolojik lökositoz görülebilmektedir. Otoimmün ve neoplastik durumlarda da lökositoz görülmektedir. Sirkulasyonda lökositlerin %60-70'ini nötrofiller oluşturur. Lenfositler lökositlerin %30'unu, eozinofiller %2-4'ünü oluşturmaktadır. Hastanemizdeki referans değeri $3,9- 10,2 \times 10^9/L$ olarak belirlenmiştir.

2.10.3.3. Nötrofil: Nötrofillerin ana görevi fagositoz olup, nötrofillerde, fagosit edilecek olan ürünün tanınmasını sağlayacak olan immünglobülin-G Fc reseptörü ve kompleman faktör C3b reseptörleri bulunmaktadır. Böylece hedef hücre

tanınır ve nötrofil içerisine alınarak fagositik bir vakuol oluşturulur. Nötrofil granülleri içerisindeki myeloperoksidaz, asit hidrolaz, kollejenaz gibi enzimlerle bu vakuollerde hedef hücreler yıkılır. Kemik iliğinde üretilen nötrofiller öncelikle kana, oradan da etki göstereceği dokuya hareket eder. Nötrofiller doğal immünitenin birincil hücreleridir. İnflamasyon alanına ilk göç eden hücrelerdir. Nötrofiller dolaşımda 8-12 saat, dokuda ise 4-5 gün kalabilirler.

Tam kan sayımında ölçülen nötrofil dolaşımda transit haldeki nötrofillerdir. Dolaşımdaki nötrofillerin yarısı endotele tutunmuş halde bulunur ve herhangi bir stres ya da inflamasyon durumunda dakikalar içerisinde dolaşıma salınabilirler. Nötrofil sayısı kemik iliğinde yapımın arttığı myeloproliferatif hastalıklar (kronik myeloid lösemi, polistemia vera) gibi durumlarda primer olarak artar. Sekonder artış nedenleri ise enfeksiyon, inflamasyon, stres (fiziksel, emosyonel, ağır egzersiz), sigara, solid tümörler olarak sayılabilir. Hastanemizdeki referans değeri $1,5-7,7 \times 10^9/L$ olarak belirlenmiştir.

2.10.3.4. Eozinofil ve Bazofil: Tıpkı nötrofiller gibi kendi granülleri bulunan granülositik hücrelerdir. İnflamasyon ve alerjik reaksiyonlarda rol oynarlar. Ayrıca parazit ve helmintlere karşı oluşan immün cevapta etkili rol oynarlar.

Eozinofiller uyarıldıklarında içeriğini salgılayan granüller içerir ve parazitik enfeksiyonlara karşı savunmada temel rolü üstlenirler. Ayrıca antiviral özellik de göstermektedir. Dolaşımda eozinofil bulunmaktadır. Ancak eozinofiller asıl olarak gastrointestinal sistemin lamina propriasında bulunurlar. Bu konumu nedeni ile birçok gastrointestinal hastalığa aracılık ederler. Hastanemizdeki referans değeri $0.02-0.05 \times 10^9/L$ olarak belirlenmiştir.

Bazofiller immünglobulin E (Ig E) reseptörü üretiminde görev alır. Primer olarak histamin aracılı alerjik yanıt ve helmantik enfeksiyonlara yanıttan sorumludurlar. Hastanemizdeki referans değeri $0-0.2 \times 10^9/L$ olarak belirlenmiştir.

2.10.3.5. Monosit: Granülositik hücrelerden, granülosit-makrofaj uyarıcı faktör (GM-SF) ve makrofaj uyarıcı faktör (M-SF) etkisi ile salgılanırlar. Damar

duvarlarında yerleşmiş olan monositler, dokulara doğru göç ederken makrofajlara dönüşürler. Bu hücreler, tıpkı nötrofiller gibi fagositozla hedef hücrelere saldırır ve yok eder. Monositler ayrıca immün sistemde de aktif rol oynar. Antikor bağımlı ve bağımlı olmayan sitotoksistelerde görev alırlar. Hastanemizdeki referans değeri $0.1-0.9 \times 10^9/L$ olarak belirlenmiştir.

2.10.3.6. Lenfosit: Lenfositler immün sistemin temel hücreleridir ve özgül immüniteden sorumludur. B-lenfosit ve T-lenfosit olmak üzere iki grup lenfosit mevcuttur. Lenfositlerin %80-90'ı T-lenfositlerden kalan kısmı ise B-lenfositlerden oluşur. T- lenfosit öncü hücreleri kemik iliğinden çıkarak olgun hale gelecekleri timusa giderler. Timusta T-lenfositler spesifik yüzey reseptörleri olan CD3, CD4 ve CD8 gibi yüzey reseptörlerini kazanır. CD8 reseptörüne sahip olan CD8+ lenfositler hücresel sitotoksisteden sorumludur. Hedef hücreyi öldürürler veya immün yanıtı baskırlar. Bu nedenle sitotoksik T hücre ya da baskılayıcı T-lenfosit olarak adlandırılırlar. CD4 reseptörü pozitif olan t-lenfositler ise B-lenfosit veya diğer immün sistem hücrelerini aktive ederler. Bu nedenle yardımcı T hücreler olarak adlandırılırlar. T-lenfositler hücreye özgül sitotoksiste gösterir ve sadece hücre yüzeyinde MHC reseptörü bulunan hedef hücreleri tanıyıp tepki verebilirler. B-lenfositlerin en önemli görevi, antijene özgü antikor üreterek humoral immünitenin sağlanmasıdır. B-lenfositlerin yüzeyinde immüngobulinler bulunur. Her bir antijene spesifik olarak yüzeydeki immünglobulin değişir ve birçok farklı B- lenfosit oluşur. Kemik iliğinde olgunlaşan B-lenfositler lenfoid dokulara göç ederler. Antijenlerin, B-lenfosit üzerindeki spesifik yüzey reseptörüne bağlanması ile B- lenfositler aktive olurlar. Aktive olan B-lenfositler plazma hücrelerine dönüşür ve antijene spesifik antikor üretir. Hastanemizdeki referans değeri $1.1-4.5 \times 10^9/L$ olarak belirlenmiştir.

2.10.3.7. Eritrosit (RBC): Kanda en fazla bulunan çekirdeksiz hücrelerdir. Birincil görevi oksijen ve karbondioksit alışverişini sağlamaktır. Yapısının %90'ı hemoglobin tarafından oluşturulur. Eritropoietin hormonu etkisi ile kemik iliğinde üretilirler. Erkeklerde bulunan eritrosit miktarı 4,7-6,1 milyon aralığındayken, kadınlarda bulunan eritrosit miktarı ise 4,2-5,4 milyon aralığında seyretmektedir. Dolaşımdaki ömrü ortalama 130 gündür.

Eritrositlerin immün sistem ve inflamatuvar süreç üzerinde etkileri gösterilmiştir. Bakteri gibi patojenler tarafından parçalanan RBC'lerden salınan hemoglobinler serbest oksijen radikalleri salgılar. Bu serbest radikaller patojenin hücre duvarına zarar verir. Hastanemiz referans değeri $3,9-5,2 \times 10^{12}/L$ olarak belirlenmiştir.

2.10.3.8. Platelet (Trombosit): Trombositlerin hemostazdaki primer rolünün yanında yara iyileşmesi, inflamasyonun gerilemesi ve vücut savunmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Trombositler p-selektin aracılığı ile endotel ve lökositler ile etkileşime girerek proinflamatuvar süreçte rol alır. Ayrıca lökositleri inflamasyon alanına toplar ve sitokin üretimine katkı sağlar. Bu nedenlerle inflamatuvar süreçler olan ateroskleroz ve sepsiste aktif rol oynarlar. Hastanemiz referans değeri $150-400 \times 10^9/L$ olarak belirlenmiştir.

2.10.3.9. Ortalama Eritrosit Hacmi (Mean Corpuscular Volume, MCV): Tam kanda otomatik sayım cihazları ve optik yöntem ile doğrudan ölçülür. Birimi femtolitredir(fL). Normal yetişkin bir insanda MCV 80-100 fL olmalıdır. Eritrosit hacminin 80 fL'den küçük olmasına mikrosit, 100 fL'den büyük olmasına ise makrosit denilmektedir. Hastanemiz referans değeri 80-99 fL olarak belirlenmiştir.

2.10.3.10. Hemoglobin (HGB): Kırmızı kan hücresi(RBC) içerisinde bulunan ve dokularda oksijen- karbondioksit değişiminden sorumlu olan bir proteindir. Başlıca sentez yeri kemik iliğidir. Sağlıklı yetişkin bir erkekte 13.8 – 18 gr/dl, kadında 12.1-15.1 gr/dl, gebe kadında ise 11-14 gr/dl olması beklenir. Gebe bir kadında 1. ve 3. trimesterde 11 gr/dl, 2. trimesterde 10,5 gr/dl altında olması anemi olarak değerlendirilir.

Kronik hastalık anemisi denilen durum uzun süreli immün sistem aktivasyonu gereken enfeksiyon, otoimmün süreçler ve neoplaziler gibi durumlarda görülmektedir. İnflamatuvar süreç sonunda üretilen sitokinler ve hepsidin denilen demir homeostazının ana düzenleyicisi olan madde artışı ile barsaklardan demir emilimi azalır. Böylece inflamatuvar süreçlerde anemi izlenir. Anemiye eritropoietin cevabının azalması da bu kronik anemik sürece katkı sağlar. Hastanemiz referans değeri 12-15,6 g/L olarak belirlenmiştir (73).

2.10.3.11. Kırmızı Kan Hücresi Dağılım Genişliği (RDW): Eritrosit dağılım genişliği, eritrositlerin büyüklüklerinin farkını gösteren istatistiksel bir değerdir. Anizositozun göstergesi olarak kullanılır. Rutin kan sayımında bakılan değerler arasındadır. RDW'nin normal aralığı %11-14,5 arasındadır. RDW değerindeki artış eritrosit hacimleri arasındaki çeşitliliği gösterir. RDW, demir eksikliği, B12 vitamin eksikliği, folik asit eksikliği, hemoliz ve transfüzyon sonrasında artar. RDW azalmasının klinik olarak anlamı yoktur. RDW genellikle talasemi ve demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında kullanılsa da son zamanlarda RDW değerinin, koroner arter hastalıkları, kronik obstruktif akciğer hastalığı, pulmoner emboli ve sepsis ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda RDW yüksekliğinin mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnflamasyon ve oksidatif stresin, demir metabolizması ve eritrosit maturasyonunu etkileyebilmesi ve sonuç olarak ise bu durumların RDW değerinde artışa sebebiyet verdiği düşünülmektedir. Sistemik inflamasyonun etkisi ile immatür eritrositlerin dolaşıma erken salınarak da RDW'i etkilediği belirtilir. RDW değerinin neonatal sepsisi ve neonatal sepsisli yenidoğanlarda mortaliteyi öngörmeye anlamlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Hastanemiz referans değeri 11,5-16 % olarak belirlenmiştir(197).

2.10.3.12. Ortalama Platelet Hacmi (MPV): İnflamasyonla birlikte aktive olan trombositlerde aynı zamanda şekil değişikliği de gözlenir. Disk şeklinde olan trombositler hücre iskelet proteinlerinin yeniden düzenlenmesi ile küre şekline dönüşür. Bu şekil değişikliği ile trombosit hacmi (MPV) değişir. Literatürde kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit, chron, diyabetes mellitus ve maliniteler gibi birçok inflamatuvar süreç ile MPV ilişkilendirilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda preterm doğumun trombositler üzerinde aktivasyona sebep olduğu gösterilmiştir. Bu aktivasyon sonucunda trombositlerin şekli değişir, pseudopodları oluşur ve hacmi artar. Dolaşımdaki trombositler bu farklılaşma sonucunda daha heterojen bir topluluğa dönüşür ve boyut farklılıkları oluşmaya başlar. Artan trombosit hacmi tam kan sayımına artmış MPV değeri olarak yansır. Orta düzeyde inflamasyona sebep olan her durumda trombosit aktivasyonu görülmektedir. Trombosit hacmi arttıkça trombositlerin aktivasyonu da artar. MPV yüksek olan trombositler daha aktif olarak çalışmaktadır. Hastanemiz referans değeri 6-10 fL olarak belirlenmiştir.

2.10.3. Yeni Nesil İnflamasyon Biyobelirteçleri

2.10.3.1. Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO, NLR): Sistemik inflamasyonda periferik kanda nötrofili, lenfopeni ve trombositoz gibi değişiklik görülmektedir. Son zamanlarda sistemik inflamasyonun belirlenmesinde tam kan parametreleri ile kolayca hesaplanabilen yeni biyolojik belirteçler kullanılarak inflamasyonun belirlenmesi kolaylaştırılmaya çalışılmıştır. Bu değerlerden en önemlisi nötrofil-lenfosit oranıdır. Mutlak nötrofil sayısının, mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanan bir değerdir. Tam kan parametreleri ile hesaplandığı için maliyet oluşturmeyen bir belirteçtir. Lökositler strese karşı fizyolojik bir yanıt oluşturur ve bu yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında azalma ile kendini gösterir. Buna bağlı olarak stres ve inflamasyon göstergesi olarak nötrofil- lenfosit oranı birçok durumda kullanılmıştır. NLO'nun, birçok hastalığın tanısında, mortalite öngörmek amacıyla ve hastalıkların prognozunu belirlemedeki önemi yakın tarihte yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (198,199).

2.10.3.2. Platelet-Lenfosit Oranı (Platelet Lymphocyte Ratio , PLR, PLO): Trombositler çekirdeksiz hücreler olmakla birlikte granüler bir yapıya sahiptir. İçeriğinde α -granüller, dens granüller ve lizozimler olarak adlandırılan granüller mevcuttur. Bu granüller vasıtası ile salınan koagülasyon faktörleri, sitokinler, kemokinler, immünglobülinler ve proteazlar trombositlerin fonksiyonlarından sorumludurlar. Trombositlerin aktive olması ile birlikte salınan sitokinler ve kemokinler trombositlerin immün cevabında önemlidir. Bu nedenle PLO'nun sitokin bağımlı immün yanıtın izleminde rol oynayabileceği düşünülür. Endoteldeki inflamasyon bölgesine yapışan trombositler salgıladıkları kemokinlerle inflamasyon alanına lökositlerin gelmesine ve bu lökositlerin aktive olmasına katkı sağlar. Bu yeni bulgularla birlikte trombositlerin koagülasyon dışında immün ve inflamatuvar süreçte etkin olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca plateletler içerdiği mikrobisidal enzimler ve kemokinler aracılığı ile patojenlerle savaşmaktadır.

Platelet-lenfosit oranı rutin tam kanda bakılan platelet sayısının, lenfosit sayısına bölümü ile hesaplanır. Trombositlerin ana görevi hemostaz ve koagülasyon sistemi üzerindedir. Ayrıca kronik inflamatuvar süreçlerde megakaryosit serinin

proliferasyonunda artış ve buna bağılı olarak trombosit sayısında artış izlenir. Lenfosit sayısı ise artan apoptosis nedeniyle azalma eğilimindedir. Buna bağılı olarak enfektif ve inflamatuvar süreçlerde PLO değerinde artış izlenmektedir. PLO rutin bakılan tam kan parametrelerinden elde edilen ucuz bir biyobelirteç olması nedeni ile yakın tarihte birçok çalışmada kullanılmıştır. PLO değerinin birçok kardiyovasküler hastalık ve malignitede prognostik faktör olduğu gösterilmiştir(200).

Trombositlerin maternal-fetal vasküler remodeling üzerindeki etkileri nedeni ile özellikle gebe popölasyonda PLO değerinin kullanımı anlam kazanmaktadır. Trombositlerden salınan kemokinlerin trofoblast invazyonu ve endometrial spiral arterlerin remodelingi için önemli olduğu gösterilmiştir (200–202).

2.10.3.3. Sistemik İmmün-İnflamatuvar İndeks (SII): Sistemik immün-inflamatuvar indeks (SII) tam kan parametreleri ile oluşturulmuş yeni nesil bir inflamatuvar biyobelirtecidir. Nötrofil sayısı (N) ile trombosit (P) sayısının çarpımının lenfosit (L) sayısına bölünmesi ile elde edilen bir değerdir. $(N \times P)/L$ olarak formülize edilebilir. Lökositler strese karşı fizyolojik bir yanıt oluşturur ve bu yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında azalma ile kendini gösterir. İnflamatuvar süreçlerde kandaki nötrofil sayısında artış görülür. Trombositlerin ana görevi hemostaz ve koagölasyon sistemi üzerine olmakla birlikte kronik inflamatuvar süreçlerde megakaryositik serinin proliferasyonunda artış ve buna bağılı olarak trombosit sayısında artış izlenir. Lenfosit sayısı ise artan apoptosis nedeniyle azalma eğilimindedir. Tüm bu değerlerin tek bir parametre altında toplanması SII'yı oluşturmuştur. İnflamasyon sürecinde yer alan tam kan parametrelerinden oluşturulmuş olan bu değerin inflamasyon belirteci olarak kullanılması yakın tarihli yayınlarda önerilmektedir. SII inflamatuvar sürecin belirteci olarak özellikle malignitelerde prognostik faktör olarak kendine geniş bir yer bulmuştur (203–205).

3. MATERYAL VE METOT

3.1.YÖNTEM

Çalışmamız prospektif olarak planlanmış olup, araştırmamıza Ankara Şehir Hastanesi Antenatal ve Perinatoloji polikliniklerine, Ekim 2020- Mayıs 2021 tarihleri arasında 52 gebe hasta vücudunda kaşıntı şikayetiyle başvurmuştur. Hastaların yapılan değerlendirmeleri sonucunda, 7 hasta safra asit düzeyi $<10 \mu\text{mol/L}$ olması, 10 hasta ilaçsız takip edilmesi, 7 hasta Covid-19 PCR pozitif olması, 3 hasta çoğul gebelik olması, 1 hasta koledokolitiazis olması, 3 hasta da çalışmamızda planlanan takip aralıklarına uymaması nedeniyle araştırmamızdan dışlandı. Gebeliğin intrahepatik kolestazi tanısı konulan ve ursodeoksikolik asit tedavisi alan, ayaktan ve yatarak takip edilen 21 gebe çalışmamıza dahil edildi.

Çalışmaya katılan tüm gönüllülere aydınlatılmış onam formu okutularak, onamları alınmıştır. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde cilt lezyonu olmaksızın başka türlü açıklanamayan yaygın kaşıntısı olan, serum total safra asitleri $>10 \mu\text{mol/L}$, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri yüksek olan ve doğumdan sonra kendiliğinden düzelen klinik ve laboratuvar bulgularına sahip gebeler, gebeliğe bağlı kolestaz olarak kabul edildi. Çoğul gebelikler, akut veya kronik karaciğer hastalığı, böbrek fonksiyon bozukluğu, kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabet gibi ek hastalığı olan gebeler, ayrıca preeklampsi gelişen gebeler, doğum eyleminde olan gebeler, ilacın başlanmasından bir hafta önce herhangi enfeksiyon hastalığı ve semptomu olan gebeler (üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, akut gastroenterit, Covid-19 vb. geçiren hastalar), Covid-19 PCR test sonucu pozitif olan gebeler, membran rüptürü olan gebeler, ateşi olan olgular ise çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen gebelerin, kliniğe kabul edildiğinde obstetrik ve genel tıbbi anamnezleri detaylı olarak alındı. Çalışmamızda hastalarımızın demografik ve klinik özellikleri, maternal yaş, son adet tarihi, gravida, parite, yaşayan, abortus, doğum sayısı, geçirilmiş sezaryen sayısı, maternal kilo, vücut kitle indeksi, gebelikte kilo değişimi, yardımcı üreme teknikleri ile gebelik elde edilmediği, hastanın gebeliğin intrahepatik kolestazi öyküsü, hastanın GİK için aile öyküsünün var olup olmadığı, gebelikte multivitamin kullanımı, alkol madde

kullanımları, kronik hastalıkları, kronik karaciğer hastalığı öyküsü, gebeliğe özgü hastalıkları, başvuru anındaki gebelik haftası, başvuru anındaki safra asit düzeyi, ALT düzeyi, AST düzeyi ve şiddetli kolestaz varlığı değerlendirilip kaydedildi.

Hastaların medikal tedavilerinin başlandığı gün 0. Gün olarak kabul edilerek ilerleyen vizitler planlandı. Hastaların çalışmada verilen takip süreleri bu takvim gününe göre hesaplandı.

Yatışta ve hasta takibinde Ursodeoksikolik asit (UDKA) tedavisi verilen gebelerde 0.-7.-14. ve 28. günlerde planlanan vizitlerde Tam Kan örneğinde Nötrofil Lenfosit Oranı(Neutrophil Lymphocyte Ratio, NLR,NLO), Ortalama Eritrosit Hacmi (Mean Corpuscular Volume, MCV), Eritrosit Dağılım Genişliği (Red Cell Distribution Width, RDW), Beyaz Küre Sayısı (White Blood Cell, WBC), Nötrofil Sayımı (NEU), Platelet Sayımı (PLT), Ortalama Platelet Hacmi (Mean Platelet Volume, MPV), Hemoglobin(Hb), Hematokrit (HCT), Platelet Lenfosit Oranı (Platelet Lymphocyte Ratio, PLR,PLO), Platelekrit (PCT), Monosit Sayımı, Eozinofil Sayımı, S C- Reaktif Protein (CRP), Sistemik İmmün-İnflamatuar İndeks (SII), Ferritin, Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR), Fibrinojen, D-Dimer, Prokalsitonin sonuçları hastanemiz sistemi üzerinden incelendi.

Hastalara semptomatik değerlendirme için 5-D Kaşıntı Ölçeği ve Sayısal Derecelendirme Ölçeği (Numeric Rating Scale) uygulandı. Bu ölçekler medikal tedavi başlandığında (0. gün) ve ilaç kullanımının 2. haftasında yapıldı.

Ursodeoksikolik asit başlanan gebelik haftası, doğuma kadar ursodeoksikolik asit kullanma süreleri, ursodeoksikolik asit dozları, anti-histaminik kullanıp kullanmadıkları, anti-histaminik başlanan hafta, anti-histaminik dozları ve antenatal kortikosteroid uygulanması kaydedildi.

Doğum indüksiyon yöntemlerinin kullanımı, fetal distres varlığı, doğum şekli, doğumun gerçekleştiği hafta, sezaryen endikasyonları, yenidoğanın cinsiyeti, yenidoğanın kilosu, yenidoğan 1. ve 5. dk APGAR skorları çalışmamızda incelenmiştir.

Araştırmada yer alan değişkenlerin tanımlayıcı istatistiksel verileri, ortalama, standart sapma yüzde, medyan, minimum-maksimum, çeyrekler arası yüzde olarak verildi.

Araştırmada yer alan değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılım göstermediği belirlendi. Bunun için niceliksel veriler ortanca (çeyrekler arası yüzde) olarak ifade edildi. Araştırma kapsamında elde edilen kategorik değişkenlerin dağılımını göstermek amacıyla sayı (n) ve yüzde değerleri verildi. Normal dağılım göstermeyen niceliksel verilerin değerlendirilmesinde; gruplar arası karşılaştırmada Mann Whitney U, gruplar içi karşılaştırmada ise Wilcoxon İşaretli Sıra Testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması için Ki-Kare Testi kullanıldı. Ayrıca değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde Sperman's Rho korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi <0.05 olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı.

Araştırmamız Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar ve Etik Kurul Başkanlığı'nın 28.10.2020 tarihli 1238 sayı numaralı kararı ile onay almıştır. (ek 1) etik kurul onayının ardından Ekim 2020- Mayıs 2021 ayları arasında Ankara Şehir Hastanesi Perinatoloji Kliniği'ne başvurmuş olan, safra asit düzeyi $10 \mu\text{mol/L}$ ve üzerinde olan, gebeliğin intrahepatik kolestazı tanısı konulan, ursodeoksikolik asit tedavisi başlanan ve dışlama kriterlerine uyan 21 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

3.2. HASTA SEÇİMİ

GİK tanısı konulan ve UDKA alan, ayaktan ve yatarak takip edilen 21 gebe çalışmamıza dahil edildi. Çoğul gebelikler, akut veya kronik karaciğer hastalığı, böbrek fonksiyon bozukluğu, kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabet gibi ek

hastalığı olan gebeler, ayrıca preeklampsi gelişen gebeler, doğum eyleminde olan gebeler, ilacın başlanmasından bir hafta önce herhangi enfeksiyon hastalığı ve semptomu olan gebeler (üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, akut gastroenterit, Covid-19 vb. geçiren hastalar), Covid-19 PCR test sonucu pozitif olan gebeler, membran rüptürü olan gebeler, ateşi olan olgular ise çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. ARAŞTIRMA BÜTÇESİ

Çalışmamızda kullanılan parametreler, kolestaz hastaları için incelemede kullanılan rutin parametrelerdi. Hastalarımızın planlanan takip aralıkları hastanemizde belirlenen klinik protokole uygun olup, çalışmamızın hasta ve hastaneye ek bir maliyeti olmamıştır.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

Araştırmada yer alan değişkenlerin tanımlayıcı istatistiksel verileri, ortalama, standart sapma yüzde, medyan, minimum-maksimum, çeyrekler arası yüzde olarak verildi.

Araştırmada yer alan değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılım göstermediği belirlendi. Bunun için niceliksel veriler ortanca (çeyrekler arası yüzde) olarak ifade edildi. Araştırma kapsamında elde edilen kategorik değişkenlerin dağılımını göstermek amacıyla sayı (n) ve yüzde değerleri verildi. Normal dağılım göstermeyen niceliksel verilerin değerlendirilmesinde; gruplar arası karşılaştırmada Mann Whitney U, gruplar içi karşılaştırmada ise Wilcoxon İşaretli Sıra Testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması için Ki-Kare Testi kullanıldı. Ayrıca değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde Sperman's Rho korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi <0.05 olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı.



4. BULGULAR

4.1. OLGULARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Hastanemize başvurmuş 52 hastanın değerlendirilmeleri sonucunda, hastaların dışlanması takiben, eleme kriterlerine uygun ayaktan ve yatarak takip edilmiş toplam 21 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların maternal yaş ortalaması $30,1\pm6,1$ (yıl), 7 hasta (%33,3) daha önce risk faktörü olarak tanımlandığı şekilde 35 yaş ve üzerindeydi. Maternal VKİ ortalaması $24,68\pm4,30$ (kg/m²), kilo artışı ortalaması $9,14\pm8,32$ (kg), gravida 2.14 ± 1.49 , parite 0.81 ± 1.12 , geçirilmiş sezaryen sayısı $0,43\pm0,81$ olarak izlendi. Çalışmamıza dahil olan hastaların 9'ü (%42,9) multipardı. Hastaların obstetrik öyküleri ve anamnezleri sonucunda hastaların, 3'ü(%14,3) daha önceki gebeliklerinde GİK öyküsü olduğu görüldü. Hastaların ailelerinde gebeliğin intrahepatik kolestazi öyküsü, 4 hastada (%19) saptandı. Hastalarımızın 3'ü (%14,3) yardımcı üreme teknikleri ile gebelik elde etmişti. Hastaların gebelik sürecinde selenyum eksikliği için multivitamin preparat kullanımları sorgulandı. Hastaların 14'ü (%66,7) herhangi bir multivitamin, eser element içeren oral preparat kullanmamaktaydı.

Hastalarımızın 6'sının gebeliğe özgü çeşitli hastalıklar geçirdiğini çalışmamız süresince gözlemledik. Gestasyonel Diabetes Mellitus 4 hastada (%19), Gestasyonel Hipertansiyon 1 hastada (%4,8), Hidronefroz 1 hastada (%4,8) tespit edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 2 ve 3'de detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 2. Demografik ve Klinik Özellikler Açısından Hastaların Değerlendirilmesi

DEĞİŞKEN	KATILIMCI SAYISI (n)
GİK Öyküsü	
Var	3 (%14,3)
Yok	18 (%85,7)
Ailesel GİK Öyküsü	
Var	4 (%19)
Yok	17 (%81)
Şiddetli Kolestaz	
Var	6 (%28,6)
Yok	15 (%71,4)
Maternal yaş	
>35	7 (%33,3)
<35	14 (%66,7)
Parite	
Nullipar	12 (%57,1)
Multipar	9 (%42,9)
Gebeliğe Özgü Hastalık Varlığı	
Hidronefroz	1 (%4,8)
Gestasyonel Hipertansiyon	1 (%4,8)
Gestasyonel Diabetes Mellitus	4 (%19)
Multivitamin Kullanımı	
VAR	7 (%33,3)
YOK	14 (%66,7)
YÜT Sonucu Gebelik	
VAR	3 (%14,3)
YOK	18 (%85,7)

Tablo 3. Hastaların Demografik Özellikleri

Değişken	Ortalama ($\pm$ Standart Sapma)	Medyan (Minimum -Maksimum)
Maternal Yaş (Yıl)	30,1 $\pm$ 6,1	30 (19-40)
Maternal Boy (m)	1,63 $\pm$ 0,05	1,63 (1,50-1,72)
Maternal Kilo (kg)	65,81 $\pm$ 12,70	64 (48-96)
Kilo Artışı (kg)	9,14 $\pm$ 8,32	10 ((-17)-30)
VKİ (kg/m ²)	24,68 $\pm$ 4,30	22,94 (20-36,6)
Gravida	2,14 $\pm$ 1,49	2 (1-6)
Parite	0,81 $\pm$ 1,12	0 (0-3)
Geçirilmiş Sezaryen Sayısı	0,43 $\pm$ 0,81	0(0-3)

Çalışmamıza katılan hastaların, 21'inin de tanı anında safra asit düzeyi >10 $\mu\text{mol/L}$ idi. Şiddetli kolestaz tanılı grup (safra asit düzeyi $40 > \mu\text{mol/L}$), 6 hastadan (%28,6) oluşmaktaydı (Tablo 2). Hastaların 5'nin safra asidi düzeyi 40-99 $\mu\text{mol/L}$ aralığında olup, 1 hastanın safra asit düzeyi 100 $\mu\text{mol/L}$ değerinin üzerindeydi. Hastaların tanı anında safra asit düzeyi ortalaması $31,35 \pm 27,40$ $\mu\text{mol/L}$, AST değeri $41,57 \pm 29$ U/L, ALT değeri $54,38 \pm 39,35$ U/L olarak kaydedildi. (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların Tanı Anındaki Biyokimyasal Değerlerinin İncelenmesi

Değişken	Ortalama ($\pm$ Standart Sapma)	Medyan (Minimum-Maksimum)
Safra Asit Düzeyi ($\mu\text{mol/L}$)	$31,35 \pm 27,40$	19 (10,09-111)
AST (U/L)	$41,57 \pm 29$	35(7-134)
ALT (U/L)	$54,38 \pm 39,35$	48(8-141)

Çalışmamıza dahil olan hastaların tanı konulmasını takiben, ortalama medikal tedavi başlanan gebelik haftası $33,29 \pm 2,95$ (Hafta) idi. UDKA sonrası doğuma kadar takip süresi ortalama $24,33 \pm 22,68$ (gün) idi. Hastanemizde Ursactive®, 250 mg p.o. tablet formunda kullanılmakta olup, hastaların aldıkları doz miktarı, tablet sayısı olarak belirtildi. Hastaların günlük kullandığı tablet sayısı ortalama $3,19 \pm 0,81$ (tablet) idi (Tablo 5). Hasta grubumuzdan 9 hastaya (%42,9), uyku bozukluğu ve kaşıntının semptomatik iyileştirilmesi endikasyonları ile bir antihistaminik olan setirizin preparatı reçete edilmiştir. Bu hastaların setirizin başlanan gestasyonel hafta ortalaması $33 \pm 3,20$ (hafta) olup hastalara verilen tablet sayısı ortalaması $1,22 \pm 0,60$ (tablet) idi. Biz çalışmamızda hastanemizde bulunan, Setirizin etken maddesi içiren Hitrizin® 10 mg p.o tablet kullandık. Hastaların aldıkları doz miktarı, çalışmamızda tablet sayısı olarak belirtilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların Medikal Tedavi İle İlişkili Özellikleri

Değişken	Ortalama ($\pm$ Standart Sapma)	Medyan (Minimum -Maksimum)
GİK Tanısı Alma Zamanı (Hafta)	33,29 $\pm$ 2,95	34 (25-37)
UDKA Sonrası Takip Süresi (gün)	24,33 $\pm$ 22,68	17(2-81)
UDKA Başlanan Gestasyonel Hafta	33,29 $\pm$ 2,95	34(25-37)
Günlük Alınan UDKA Tablet Sayısı/Gün	3,19 $\pm$ 0,81	3(2-6)
Setirizin Başlanan Gestasyonel Hafta	33 $\pm$ 3,20	34 (26-36)
Günlük Alınan Setirizin Tablet Sayısı/Gün	1,22 $\pm$ 0,60	1 (1-2)

Hastalara semptomatik değerlendirme için 5-D Kaşıntı Ölçeği ve Sayısal Derecelendirme Ölçeği (Numeric Rating Scale) uygulandı. Bu ölçekler medikal tedavi başlandığında (0. gün) ve ilaç kullanımının 2. haftasında yapıldı. 5-D 0. Gün değerlendirme skoru 18,19 $\pm$ 3,23 idi. Hastaların 2. Haftada yapılan değerlendirmelerinde elde edilen skorları ise 9,81 $\pm$ 3,33 olarak izlendi. Hastalara aynı görüşmelerde Sayısal Derecelendirme Ölçeği uygulandı. Hastaların ilk vizitte ortalama skoru 8,10 $\pm$ 2,29 idi. Hastaların 2. Hafta değerlendirmesinde yapılan sayısal derecelendirme ölçek skorları ise 3,43 $\pm$ 1,74 olarak kaydedilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların Kaşıntı Ölçeklerinin Değerlendirilmesi

Değişken	Ortalama ($\pm$ Standart Sapma)	Medyan (Minimum -Maksimum)
5-D Kaşıntı Ölçeği (0. Gün)	18,19 $\pm$ 3,23	18 (12-23)
5-D Kaşıntı Ölçeği (2. Hafta)	9,81 $\pm$ 3,33	9 (4-19)
NRS (0. Gün)	8,10 $\pm$ 2,29	8 (5-10)
NRS (2. Hafta)	3,43 $\pm$ 1,74	4 (1-8)

4.2. OLGULARIN DOĞUM ZAMANLAMASI, DOĞUM SÜRECİNDE MATERNAL- FETAL UYGULAMALAR VE YENİDOĞAN ÖZELLİKLERİ

Çalışmamızda takip edilen hastaların 16'sının (%76,2) 0-28 günler arasında doğumu gerçekleşti. 0-7 günler arası 5 hasta (%23,8), 7-14 günler arası 5 hasta (%23,8), 14-28. Günler arası 6 hasta (%28,6) doğumunu gerçekleştirdi (Tablo 7).

Tablo 7. Doğumun Gerçekleştiği Günlere Göre Dağılımı

Doğumun Gerçekleştiği Gün	Katılımcı Sayısı (n)
0-7. Gün	5 (%23,8)
7-14 Gün	5 (%23,8)
14-28 Gün	6 (%28,6)
≥28. Gün	5 (%23,8)

Hastalarımızın ortalama doğum haftası $36,71 \pm 1,14$ idi (Tablo 8). Antenatal kortikosteroid 5 hastada (%23,8) uygulandı. Hastaların 9'u (%42,9) oksitosin ile indüksiyon almış olup, 16 hasta sezaryen (%76,2) ile doğumlarını gerçekleştirdi. Sezaryen olan 16 hastanın endikasyonları sırasıyla, 6 hasta (%37,5) geçirilmiş sezaryen, 5 hasta (%31,25) hasta fetal distress, 1 hasta makat prezantasyon (%6,25), 4 hasta aktif faz arresti (%25) olarak kaydedildi.

Tablo 8. Doğumun Gerçekleştiği Hafta

Değişken	Ortalama ($\pm$ Standart Sapma)	Medyan (Minimum -Maksimum)
Doğumun Gerçekleştiği Hafta	$36,71 \pm 1,14$	37 (35-41)

Yenidoğanların 11'i (% 52,4) cinsiyeti kız idi. Yenidoğanlardan 20'sinin (% 95,2) 1. ve 5. Dk APGAR skorları ≥ 7 idi. Çalışmamızda APGAR skoru düşük olan bebeğin 1. Ve 5. Dk APGAR Skoru 5-6 olarak kaydedildi. Bu yenidoğan çalışmamızda plesanta previa nedeniyle postpartum histerektomi yapılan tek hastanın bebeğiydi. Bebeklerin doğum kiloları ortalama $2,990 \pm 302,21$ gr olarak izlendi. (Tablo 9 ve 10)

Tablo 9. Doğum ve Yenidoğan İle İlişkili Veriler

DEĞİŞKEN	KATILIMCI SAYISI (n)
Doğum Şekli	
Vajinal yolla doğum	5 (%23,8)
Sezaryen	16 (%76,2)
Doğum İndüksiyonu	
Var	9 (%42,9)
Yok	12 (%57,1)
Sezaryen Endikasyonu	
Eski Sezaryen	6 (%37,5)
Fetal Distres	5 (%31,2)
Aktif Faz Arresti	4 (%25,0)
Makat Prezantasyon	1 (%6,2)
Antihistaminik Kullanımı	
Var	9 (%42,9)
Yok	12 (%57,1)
Antenatal Steroid Kullanımı	
Var	5 (% 23,8)
Yok	16 (% 76,2)
1. Dk APGAR Skoru	
<7	1 (%4,8)
≥7	20 (%95,2)
2. Dk APGAR Skoru	
<7	1 (%4,8)
≥7	20 (%95,2)
Bebek Cinsiyeti	
Kız	11 (%52,4)
Erkek	10 (%47,6)

Tablo 10. Yenidoğana İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi

Değişken	Ortalama (±Standart Sapma)	Medyan (Minimum-Maksimum)
APGAR Skoru 1. Dk	7,14±0,65	7(5-8)
APGAR Skoru 5. Dk	8,48±0,81	9 (6-9)
Doğum Kilosu (gr)	2,990 ±302,21	2980(2200-3500)

4.3. VİZİTLERDE ALINAN KAN NUMUNELERİNDEKİ PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya dahil olan hastalar UDKA başlanan gün 0. Gün olarak kabul edilerek takibe alınmasının ardından, olguların planladığı şekilde 0. Gün, 7. Gün, 14. Gün ve 28.gün vizitlerinde maternal kan örneğinden inflamasyon parametreleri çalışılarak, tedavinin ve hastalık sürecinin izlemi amaçlandı.

4.3.1 Eritrositler ve Eritrositler İlişkili Tam Kan Parametreleri

Hastalarımızın ortalama hemogloblin (HGB) değeri sırasıyla 0. Gün, 7. Gün, 14. Gün ve 28.günlerde yapılan her bir vizitte, $11,39 \pm 1,31$, $11,03 \pm 1,32$, $10,90 \pm 1,35$, $10,52 \pm 0,84$ birim g/dL olarak izlendi. Hematokrit (HCT) düzeyi vizitler için sırasıyla ortalama $34,81 \pm 3,36$, $33,71 \pm 3,67$, $34,04 \pm 3,68$, $3,64 \pm 2,02$ % olarak izlendi. Mean Corpuscular Volume (MCV) tüm vizitler için sırasıyla ortalama $85,62 \pm 7,70$, $85 \pm 7,64$, $86,31 \pm 7,24$, $87,32 \pm 8,13$ fL olarak kaydedildi. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) vizitler için sırasıyla ortalama $14,89 \pm 1,21$, $15,63 \pm 2,23$, $16,21 \pm 2,85$, $14,84 \pm 1,85$ % olarak izlendi (Tablo 10).

4.3.2. Beyaz Kan Hücreleri ve Beyaz Kan Hücreleri İlişkili Tam Kan Parametreleri

Hastalarımızın ortalama Beyaz Küre Sayımı (WBC) değeri sırasıyla 0. Gün, 7. Gün, 14. Gün ve 28.günlerde yapılan her bir vizitte ortalama $9,8 \pm 2,5$; $9,13 \pm 2,02$, $13,86 \pm 1,28$, $10,80 \pm 3,83$ 10^9 L olarak izlenmiştir. Hastaların sırasıyla Nötrofil (NEU) sayımı değerleri her vizit için, ortalama $7,21 \pm 1,92$, $6,52 \pm 1,69$, $7,22 \pm 2,22$, $7,96 \pm 2,75$ 10^9 L olarak görülmüştür. Hastaların Lenfosit (LYM) değerleri ortalama $1,83 \pm 0,52$, $1,84 \pm 0,50$, $1,63 \pm 0,46$, $1,89 \pm 0,6$ 10^9 L olarak izlenmiştir. Hastalarımızın Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO) her bir vizit için sırasıyla ortalama $4,05 \pm 1,25$, $3,78 \pm 1,29$, $4,48 \pm 1,26$ ve $4,23 \pm 0,87$ olarak hesaplanmıştır. Monosit değerleri sırasıyla ortalama $0,53 \pm 0,02$, $0,47 \pm 0,02$, $0,53 \pm 2,12$, $0,55 \pm 0,03$ 10^9 L, eozinofil değerleri $0,40 \pm 0,08$, $0,80 \pm 0,03$, $0,60 \pm 0,02$, $0,12 \pm 0,02$ olarak kaydedilmiştir (Tablo 10).

4.3.3. Trombositler ve Trombosit İlişkili Tam Kan Parametreleri

Hastalarımızın ortalama trombosit (platelet, PLT) değeri sırasıyla 0. Gün, 7. Gün, 14. Gün ve 28.günlerde yapılan her bir vizitte $259,6 \pm 99,6$, $245,9 \pm 91,8$, $247,1 \pm 94,4$, $233,6 \pm 18 \times 10^9$ L olarak görüldü. Ayrıca hastalarımızın platekrit (PCT) düzeyleri $0,23 \pm 0,05$, $0,21 \pm 0,05$, $0,21 \pm 0,02$, $0,23 \pm 0,06$ % olarak kaydedildi. Platelet / Lenfosit Oranı (PLO) sırasıyla her bir vizit için $153,52 \pm 79,36$, $140,33 \pm 65,76$, $158,48 \pm 69,49$ ve $132,14 \pm 35,12$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 10).

4.3.4. Diğer İnflamasyon Parametreleri

Hastalarımızın ortalama SII değeri sırasıyla 0. Gün, 7. Gün, 14. Gün ve 28.günlerde yapılan her bir vizitte; $1100,73 \pm 706,02$; $937,23 \pm 547,35$; $1181,61 \pm 721,17$; $993,34 \pm 248,90$ olarak hesaplandı.

Çalışmamızda yer verilen diğer parametrelerden olan C Reaktif Protein (CRP) değeri sırasıyla 0. Gün, 7. Gün, 14. Gün ve 28.günlerde yapılan her bir vizitte ortalama $7,74 \pm 8,88$, $5 \pm 4,22$, $11,30 \pm 13,63$, $5,80 \pm 7,53$ g/L olarak değerlendirildi. Hastalarımızın eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) değerleri sırasıyla her bir vizit için ortalama, $52,69 \pm 9,09$, $50,18 \pm 17,23$, $53 \pm 20,77$ ve $43 \pm 16,67$ mm/saat olarak kaydedildi. Hastalarımızın ortalama ferritin sonuçları her bir vizit için sırasıyla, $12,06 \pm 9,31$, $17,75 \pm 18,82$, $16,74 \pm 13,44$, $5,88 \pm 2,95$ µg/L olarak kaydedildi. Çalışmamıza dahil olan hastaların ortalama fibrinojen değerleri sırasıyla $5,44 \pm 1,61$, $5,53 \pm 1,23$, $5,40 \pm 0,86$, $5,64 \pm 1,46$ g/L olarak izlendi. Hastalarımızın ortalama D-Dimer sonuçları her bir vizit için sırasıyla $2,01 \pm 1,25$, $1,75 \pm 0,58$, $2,51 \pm 1,30$, $1,41 \pm 0,59$ mg/L olarak görüldü. Hastalarımızın ortalama Prokalsitonin değeri sırasıyla $0,04 \pm 0,01$, $0,04 \pm 0,02$, $0,03 \pm 0,01$, $0,05 \pm 0,01$ (µg/L) olarak izlendi (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların Planlı Vizitlerde Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi (0. gün, 7.gün, 14.gün, 28. gün)

MATERNAL SERUM PARAMETRESİ	0. GÜN	7.GÜN	14. GÜN	28.GÜN
HGB (g/L)	11.39±1.31	11.03± 1.32	10.90±1.35	10.52±0.84
HCT (%)	34.81 ±3.36	33.71±3.67	34.04±3.68	33.64±2.02
MCV (fL)	85.62±7.70	85±7.64	86.31±7.24	87.32±8.13
RDW (%)	14.89 ± 1.21	15.63±2.23	16.21±2.85	14.84±1.85
WBC (10 ⁹ /L)	9.80 ±2.50	9.13±2.02	13.86±1.28	10.80±3.83
NÖTROFİL (10 ⁹ /L)	7.21 ±1.92	6.52±1.69	7.22±2.22	7.96±2.75
LENFOSİT (10 ⁹ /L)	1.83 ± 0.52	1.84±0.50	1.63±0.46	1.89±0.60
MONOSİT (10 ⁹ /L)	0.53 ±0.02	0.47±0.02	0.53±0.02	0.55±0.03
EOZİNOFİL (10 ⁹ /L)	0.40±0.08	0.80±0.03	0.60±0.02	0.12±0.02
NLO	4.05 ± 1.25	3.78±1.29	4.48±1.26	4.23±0.87
PLT (10 ⁹ /L)	259,6 ±99.6	245.9±91.8	247.1 ±94.4	233.6±18
MPV (fL)	9.55 ± 1.48	9.61±1.75	9.74±2.24	9.46±1.16
PCT (%)	0.23±0.05	0.21±0.05	0.21±0.02	0.23±0.06
PLO	153.52±79.36	140.33±65.76	158.48±69.49	132.14±35.12
SII	1100.73±706.02	937.23±547.35	1181.61±721.17	993.34±248.90
CRP (g/L)	7.74 ±± 8.88	5±4.22	11.30±13.63	5.80±7.53
ESR (mm/saat)	52.69 ± 9.09	50.18±17.23	53±20.77	43±16.67
Ferritin (µg/L)	12.06± 9.31	17.75±18.82	16.74±13.44	5.88±2.95
Fibrinojen (g/L)	5.44±1.61	5.53±1.23	5.40±0.86	5.64±1.46
D-Dimer (mg/L)	2.01±1.25	1.75±0.58	2.51±1.30	1.41±0.59
Prokalsitonin (µg/L)	0,04±0,01	0.04±0.02	0.03±0.01	0.05±0.01

Ortalama+/-Standart Sapma

Çalışmamıza dahil olan hastaların, medikal tedavinin etki mekanizmasını gözlemlemek için, UDKA'nın anti-inflamatuvar etkileri ile ilişkili olduğunu düşündüğümüz, tam kan sayımı ve maternal serumdaki inflamatuvar parametreler Wilcoxon İşaretli Sıra Testi ile tedavinin başlangıç günü 0. Gün kabul edilerek 0. gün, 7. gün, 14.gün ve 28.günlerde, hastalarının laboratuvar parametreleri zamana göre kıyaslandı. (Tablo 12)

0.gün ve 7.gün sonuçları ele alındığında 7. Günde eozinofil ve SII değerleri, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunduğu gözlemlendi. (Sırasıyla, p=0.04 ve p=0.015). PLO ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. (p=0.026)

0.gün ve 14.günde yapılan testlerin sonucunda 14. günde monosit ve RDW değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. (Sırasıyla, p=0.047 ve p=0.016). Eozinofil ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. (p=0.003)

0.gün ve 28.gün vizitindeki sonuçlar ele alındığında 28. günde monosit ve lenfosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Sırasıyla, p=0.043 ve p=0.043). MPV ve PLO istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. p=0.043 ve p=0.043).

Tablo 12. Hastaların Planlı Vizitlerde Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi Ve Kıyaslanması

MATERNAL SERUM PARAMETRESİ	0.GÜN	7.GÜN	p-Değeri (0-7 gün)	14. GÜN	p-Değeri (0-14.gün)	28. GÜN	p-Değeri (0-28. gün)
HGB (g/L)	11,8 (10,3-12,2)	10,6 (10-12,1)	0,394	10,5 (9,8-11,9)	0,221	10,1 (10-11,2)	0,078
HCT (%)	35,1 (31,8-37,3)	33,3 (30,3-36,6)	0,379	33,2 (30,8-37,8)	0,689	33,3 (33,1-35,5)	0,345
MCV (fL)	86,9 (78,5-90,9)	86,1 (78,8-91,4)	0,711	87,5 (80,4-92,1)	0,657	89,9 (85,1-90,4)	0,345
RDW (%)	14,6 (14,2-15,1)	15,1 (14,4-16,1)	0,084	15,8 (14,7-16,8)	0,016*	15,3 (13,1-16,3)	0,786
WBC (10 ⁹ /L)	9,3 (8,4-10,9)	8,8 (7,9-10,1)	0,698	10,2 (8,1-12,3)	0,213	11,0 (8,0-14,0)	0,080
NÖTROFİL (10 ⁹ /L)	6,9 (6,1-8,3)	6,0 (5,3-7,6)	0,266	7,5 (5,4-8,9)	0,508	8,0 (5,8-10,3)	0,080
LENFOSİT (10 ⁹ /L)	1,6 (1,5-2,0)	1,7 (1,5-2,0)	0,179	1,5 (1,2-1,7)	0,398	1,8 (1,6-1,9)	0,043*
MONOSİT (10 ⁹ /L)	0,4 (0,3-0,5)	0,4 (0,3-0,6)	0,327	0,5 (0,3-0,6)	0,047	0,6 (0,3-0,8)	0,043
EOZİNOFİL (10 ⁹ /L)	0,3 (0,08-0,5)	0,07 (0,06-0,1)	0,004*	0,05 (0,04-0,07)	0,003*	0,01 (0,06-0,2)	0,225
NLO	3,8 (3,2-4,4)	3,5 (2,8-4,4)	0,103	4,0 (3,8-5,5)	0,965	3,8 (3,7-5,0)	0,223
PLT (10 ⁹ /L)	239 (204-285)	237 (210-256)	0,103	221 (179-272)	0,248	231 (230-239)	0,588
MPV (fL)	9,5 (8,1-10,4)	9,5 (8,1-10,4)	0,132	8,8 (8,2-10,8)	0,091	9,2 (8,8-10,1)	0,043*
PCT (%)	0,24 (0,19-0,24)	0,21 (0,18-0,27)	0,181	0,21 (0,21-0,23)	0,472	0,23 (0,18-0,28)	0,080
PLO	133,5 (104,3-186,4)	137,5 (103,3-157,7)	0,026*	150,3 (114,3-182,6)	0,075	127 (118,4-158,9)	0,043*
SII	914,2 (827-1101)	893,9 (584,7-1062)	0,015*	951,5 (699,5-1561,5)	0,286	914,2 (803,1-1228,4)	0,225
CRP (g/L)	5 (1-10)	3 (1-7)	0,442	8 (2-12)	0,262	1 (0-13)	0,068
ESR (mm/saat)	61 (41-64)	48 (38-63)	0,310	51 (39-62)	0,501	41 (29-57)	0,109
Ferritin (µg/L)	8 (5-20)	10,2 (4,9-25,4)	0,713	15 (4-28)	0,225	5 (4-8)	0,593
Fibrinojen (g/L)	5 (4,6-6,3)	5,2 (4,6-6,2)	0,790	5,4 (4,8-8,3)	0,161	5,3 (5,0-6,4)	0,715
D-Dimer (mg/L)	2 (1-3)	1,7 (1,5-2,2)	0,080	2,4 (1,4-2,9)	0,588	1 (1-2)	0,655
Prokalsitonin (µg/L)	0,04 (0,03-0,05)	0,03 (0,03-0,07)	0,073	0,03 (0,03-0,04)	0,109	0,06 (0,03-0,06)	0,317

**** Wilcoxon işaretli sıra testi

Çalışmamızda, şiddetli ve şiddetli olmayan GİK hasta grupları demografik, klinik, takip, kaşıntı ölçekleri ve laboratuvar parametreleri açısından Mann Whitney U Testi kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplar arasında, parametrelerde istatistiksel olarak fark bulunmadı. (Tablo 13, 14)

Tablo 13. Hastaların Şiddetli ve Şiddetli Olmayan Gruplar Arasında Demografik, Klinik, Takip, Kaşıntı Ölçeklerinin Karşılaştırılması

	Şiddetli GİK (n:6)	Şiddetli Olmayan GİK (n:15)	p-değeri*
Gravida	1 (1-2)	2 (1-3)	0,299
Parite	0 (0-1)	1 (0-2)	0,241
Maternal VKİ	22,4 (20,8-25,5)	23,3 (22,5-28)	0,436
Kilo artışı	10 (8-12)	10 (8-12)	0,844
UDKA başlanan hafta	33 (29-35)	34 (33-36)	0,223
UDKA ile takip süresi (gün)	22 (12-54)	12 (7-26)	0,348
UDKA tablet sayısı (gün)	4 (3-4)	3 (3-3)	0,156
Setirizin tablet sayısı (gün)	1 (0-2)	0 (0-1)	0,077
5D Skoru (0. GÜN)	17(15-18)	19 (17-22)	0,308
5D Skoru (14. GÜN)	10(8-12)	9(7-12)	0,843
NRS (0.GÜN)	8 (7-8)	8 (8-10)	0,102
NRS (14.GÜN)	4 (3-5)	3 (2-4)	0,474
Doğum Ağırlığı (gr)	3030 (2960- 3130)	2970 (2760- 3230)	0,640

*Mann Whitney U Testi

Tablo 14. Hastaların Şiddetli ve Şiddetli Olmayan Gruplar Arasında Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Şiddetli GİK (n:6)	Şiddetli Olmayan GİK (n:15)	p-değeri*
Beyaz Küre (10 ⁹ /L)	8,65 (8,26-9,51)	9,56 (8,50-11,53)	0,243
Nötrofil (10 ⁹ /L)	6,35 (6,11-7,11)	7,14 (6,29-8,86)	0,311
Lenfosit (10 ⁹ /L)	1,65 (1,33-1,99)	1,66 (1,56-2,45)	0,391
Monosit (10 ⁹ /L)	0,36 (0,34-0,45)	0,47 (0,39-0,81)	0,119
Eozinofil (10 ⁹ /L)	0,30 (0,22-0,60)	0,28(0,08-0,50)	0,370
Hemoglobin (g/L)	12,2(10,3-12,7)	11 (10,2-12)	0,330
Hemotokrit (%)	36,1(32,1-37,4)	34,8 (31,3-37,3)	0,392
MCV (fL)	83,4 (80,2-89,4)	89,4 (78,3-93,2)	0,726
RDW (%)	14,4 (13,7-14,6)	14,8 (14,2-15,7)	0,086
Trombosit (10 ⁹ /L)	227 (183-285)	239 (216-288)	0,533
Pct (%)	0,22 (0,19-0,27)	0,24 (0,21-0,27)	0,845
MPV (fL)	8,95(8,40-10,3)	9,3 (8,7-11,2)	0,640
NLO	4,02 (3,47-4,89)	3,83 (3,26-4,31)	0,640
PLO	148 (88-186)	132 (104-188)	0,876
SII	939 (827-1154)	914 (728-1101)	0,812
CRP (mg/dL)	5 (2-7)	8 (1-15)	0,537

*Mann Whitney U Testi

Şiddetli olan ve olmayan hasta grupların; medikal öyküsü, ilaç kullanımı, obstetrik öyküleri, fetal ve neonatal özellikler için Ki Kare testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15: GİK Tanılı Hastaların Şiddetli Kolestaz Durumlarına Göre Klinik ve Obstetrik Öykülerinin Karşılaştırılması

	Şiddetli GİK (n:6)	Şiddetli Olmayan GİK (n:15)	p-değeri*
GİK öyküsü	1 (%16,7)	2 (%13,3)	0,844
Ailesel GİK öyküsü	1 (%16,7)	3 (%20)	0,861
Multivitamin Kullanımı	1 (%16,7)	6 (%40)	0,306
Antihistaminik Kullanımı	4 (%66,7)	5 (%33,3)	0,163
Yardımcı Üreme Tekniği Varlığı	0	3 (%20)	0,237
Antenatal Kortikosteroid Kullanımı	1 (%16,7)	4 (%26,7)	0,627
Fetal Distres	3 (%50)	2 (%13,3)	0,075
Yenidoğanın Cinsiyeti (Erkek)	3 (%50)	7 (%46,7)	0,890

**Ki Kare Testi

GİK tanılı hastaların başvuru anındaki açlık safra asidi düzeyi ile ALT pozitif yönde ve orta düzeyde (r: 0.448; p: 0.042) korele bulundu. Ayrıca d-dimer değeri ile de pozitif yönde orta- yüksek düzeyde (r: 0.786; p: 0.021) korele bulundu. (Tablo 16)

Tablo 16. Açlık Safra Düzeyi İle Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Korelasyonunun Değerlendirilmesi

Değişken	r-Değeri	p-Değeri
UDKA ile takip süresi	0,061	0,792
UDKA başlanan hafta	-0,180	0,435
UDKA tablet sayısı /gün	0,269	0,238
Setirizin tablet sayısı /gün	0,323	0,153
5D Skoru (0. GÜN)	-0,298	0,189
5D Skoru (14. GÜN)	-0,023	0,921
NRS Skoru (0.GÜN)	-0,402	0,071
NRS Skoru (14. GÜN)	-0,046	0,841
Beyaz küre	-0,184	0,426
Nötrofil	-0,199	0,388
Lenfosit	-0,105	0,650
Trombosit	-0,136	0,556
AST	0,210	0,362
ALT	0,448	0,042***
NLO	0,079	0,734
PLO	-0,072	0,755
SII	-0,135	0,558
D DİMER	0,786	0,021***

5. TARTIŞMA

GİK, gebeliğe özgü ve gebelikte en sık görülen karaciğer hastalığıdır. İkinci trimester sonu ve üçüncü trimesterde başlayan avuç içi ve ayak tabanında daha yoğun olmak üzere tüm vücutta yaygın kaşıntı, maternal serum safra asidi ve karaciğer fonksiyon testleri düzeylerinde yükselmeye eşlik eden olumsuz perinatal ve fetal sonuçlarla karakterizedir. Ardışık gebeliklerde yüksek oranda tekrarlaması, doğumu takiben haftalar içinde semptom ve laboratuvar bulgularının spontan gerilemesi, coğrafik ve etnik farklılıklar göstermesi, sebep olduğu maternal ve fetal komplikasyonlar ve bunların yönetimi ile özel ve kompleks yapıda, safra yollarını tutan bir karaciğer hastalığıdır (6,7,17).

GİK için bilinen risk faktörleri IVF sonucu elde edilmiş çoğul gebelikler, ileri anne yaşı, çoğul gebelikler, GİK ile komplike olmuş gebelik öyküsü, aile öyküsü, Hepatit C seropozitifliği, oral kontraseptif kullanımı olarak sıralanabilir. Çalışmamızda hastaların risk faktörleri taşıyıp taşımadığını belirlemek için hastaların özgeçmiş ve soy geçmiş bilgilerini kaydettik. Çalışmaya dahil olan hastaların maternal yaş ortalaması $30,1 \pm 6,1$ (yıl) olarak saptanmış olup, hastalarımızın 7 tanesi (%33,3) 35 yaş ve üzeri gebelerdi. Elde ettiğimiz bu bulgu, Heinonen ve ark. tarafından 1999 yılında yapılan 91 tekil GİK'li hastayı içeren çalışmada, 35 yaş ve üzeri kadınların GİK için artmış riske sahip oldukları bulgusunu desteklemektedir (206). Ayrıca hastalarımızın 9'u (%42,9) multipardı ve 3 tanesinin (%14,3) daha önceki gebeliklerinde GİK öyküsü mevcuttu. Bu durum, 2020 yılında Piechota ve ark. tarafından yapılan derlemeye göre %45-90 oranında tekrarlaması bilgisini desteklemektedir (207). Ayrıca hastanın aile öyküsünde birinci derece akrabalarında GİK öyküsü varlığı, 4 hastada (%19) kaydedildi. Bu bulgu, bu hastaların aile kümelenmesi ve genetik yatkınlığa sahip olabileceklerini düşündürmektedir. Fakat çalışmamızda genetik moleküler düzeyde bir parametre çalışılmamış olduğundan, ailevi durum ve yatkınlığı açıklamak için yalnızca hipotez kurabilmekteyiz. Ayrıca çalışmamızdaki hastaların 3'ü (%14,3) yardımcı üreme teknikleri ile gebelik elde etmişti, bulgu daha önce 2014 yılında Williamson ve ark tarafından yayınlanan derlemede belirtilen risk faktörleriyle uyumludur (55). 2020 yılında yapılan bir

derlemede Piechota ve ark. tarafından bazı çevresel faktörlerin (diyetsel faktörler, erürik asit içeren kolza tohumu, selenyum eksikliği ve pestisidler gibi) GİK ile ilişkisi olduğu tariflenmiştir. Çalışmamıza katılan hastaların gebelik sürecinde selenyum eksikliği için multivitamin preparat kullanımları sorgulanmış olup, hastaların 14'ü (%66,7) herhangi bir multivitamin, eser element içeren oral preparat kullanmadığını bildirmiştir. Çalışmamızdaki hastalar safra asit düzeyine göre safra asit düzeyinin $40 > \mu\text{mol/L}$ olan hastalar şiddetli kolestaz grubu, safra asit düzeyi $10-40 \mu\text{mol/L}$ olan hastalar ise şiddetli olmayan kolestaz grubu olacak şekilde gruplanıp karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda şiddetli olan ve şiddetli olmayan gruplar arasında gravida ($p=0,299$), parite ($p=0,241$), maternal VKİ ($p=0,436$), ailesel GİK öyküsü ($p=0,861$) ve bireysel GİK öyküsü ($p=0,844$), multivitamin (eser element) kullanımı ($p=0,306$), YÜT ile gebelik elde edilmesi ($p=0,237$) açılarından anlamlı istatistiksel fark izlenmedi.

Ayrıca GİK'in gestasyonel diabetes mellitus (GDM), preeklampsi geliştirme açısından ek risk oluşturduğu bilinmektedir. Çalışmamızdaki hastaların 4'ü (%19) gebelik döneminde, gestasyonel diabetes mellitus tanısı almış olup, bu bulgunun daha önceki çalışmalarda tariflenen gestasyonel diabetes mellitus riskinin artışı desteklemektedir (133,134).

GİK tanısı ve takibinde karaciğer fonksiyon testlerinin tartışılmaz önemini destekleyen çok sayıda yayın mevcut olup, 2009 yılında Geenes ve ark. ve 2014 yılında Williamson ve ark. tarafından yapılan iki derlemeye göre ALT ve AST safra asitlerden önce veya sonra yükselebilmektedir ve düzeyleri arasında zayıf korelasyon vardır. Her iki enzim 2-10 kat yükselebilmektedir. Bu iki enzimden GİK için daha spesifik olan ALT olup, genellikle daha belirgin bir yükseliş görülmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların tanı anında alınan karaciğer fonksiyon testleri $\text{AST } 41,57 \pm 29 \text{ U/L}$ ve $\text{ALT } 54,38 \pm 39,35 \text{ U/L}$ olarak izlenmiştir. Çalışmamızda iki enzimin düzeyi de ılımlı olarak yükselmiş olup, bu bulgu her iki yayını desteklemektedir. Bizim çalışmamızda GİK tanılı hastaların başvuru anındaki açlık safra asidi düzeyi ile ALT değerleri pozitif yönde ve orta düzeyde ($r= 0.448$; $p=0.042$) korele bulunmuştur. Bu korelasyon literatürdeki mevcut bilgimizi desteklemektedir (6,55).

Sağlıklı gebeliklerde de gebelik haftası ilerledikçe, safra asitlerinin serum düzeyinde minimal bir yükselik olabileceği bilmektedir. Safra asitlerinin serum düzeyi için üst limit değer pek çok yayın ve organizasyon tarafından $>10 \mu\text{mol/L}$ olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda da bu eşik değeri kullanıldı. Çalışmamıza dahil olan hastaların, 21'inin safra asit düzeyi $>10 \mu\text{mol/L}$ olup, şiddetli kolestaz ($40 > \mu\text{mol/L}$) tanısı 6 hasta (%28,6) için konulmuştur. Bu oran literatürdeki yaklaşık %20 olan şiddetli kolestaz oranı ile benzerdir. (2) Şiddetli kolestaz grubunun 5'inin safra asit düzeyi $40-99 \mu\text{mol/L}$ aralığında olup, 1 hastanın $100 \mu\text{mol/L}$ üzerinde idi. Hastaların tanı anında safra asit düzeyi ortalaması $31,35 \pm 27,40 \mu\text{mol/L}$ idi. Safra asidi düzeyi ve perinatal sonuçların ilişkisini değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur. 2019 yılında Di Mascio ve ark. tarafından yapılan 6 makale ve 1280 tekil gebenin dahil edildiği, GİK'te perinatal ölümün safra asitleriyle ilişkisini inceleyen bir derlemeye göre safra asit düzeyi $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ olan hastalarda perinatal ölüm insidansı 6.8% ve safra asit düzeyi $<100 \mu\text{mol/L}$ olan grupta ise perinatal ölüm insidansı 0,3% olarak bildirilmiştir. Bu oran safra asit düzeyine bağlı olarak artan olumsuz sonuçları ve komplikasyonları göstermektedir. Ayrıca perinatal ölüm sebep ve zamanı incelendiğinde %5,9 ile ölü doğumlar başı çekmektedir. Safra asit düzeyi $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ olan hastalarda 35-36 haftalar arasında geç preterm doğum seçeneğinin göz önüne alınması önerilmiş olup, bizim çalışmamıza dahil olan hastaların ortalama doğum zamanlaması $36,7 \pm 1,14$ hafta olup tek bir hastanın yenidoğanının 1. Ve 5. Dk APGAR skoru <7 olup, çalışmamıza dahil olan hastalar arasında perinatal ölüm görülmemiştir (119).

Çalışmamızdaki hastalarda olumsuz fetal sonuç olan intrauterin ölüm ve ölü doğum görülmemesinin, hastanemizde yapılmakta olan uygun takip aralıkları, antepartum takip, medikal tedavi yönetimi ve doğum karar zamanlaması ile ilişkilendirmek mümkündür. Olumsuz fetal sonuçları öngörmek ve uygun antepartum takip aralıklarını belirlemek için hala araştırmalar devam etmektedir. Çalışmamızda şiddetli olan ve olmayan kolestaz grupları arasında, fetal distres sıklığı karşılaştırılmış olup, gruplar arasında istatistiksel fark saptanamamıştır. ($p=0,075$). Şiddetli olan ve olmayan hasta grupları arasında yenidoğan cinsiyeti ($p=0,890$) ve antenatal

kortikosteroid ($p=0,627$) kullanımı açısından anlamlı istatistiksel fark izlenmedi. Bu bulgular hastaların takiplerin standardize oluşuyla ilişkilendirilebilir.

Bugüne kadar UDKA'nın GİK tedavisindeki yerini, perinatal sonuçlara ve maternal biyokimya üzerine etkisini inceleyen pek çok çalışma vardır. Ayrıca literatürde tam kan sayımındaki parametrelerin kullanımı ile GİK şiddeti ve perinatal sonuçları öngörmeyi amaçlayan çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamız hastaların medikal tedavilerinin semptomlar üzerine etkisinin objektif gözlemi, medikal tedavinin inflamatuvar parametreler ve tam kan sayımı üzerine etkilerinin prospektif izlemine araştırmaktadır.

Çalışmamızda UDKA'nın başlandığı gün 0. gün olarak kabul edilmiş olup, hastaların vizitleri ve medikal tedavi ile takip süreleri bu takvim gününe göre hesaplandı. Hastalarımızın ortalama tanı zamanı $33,39 \pm 2,95$ hafta olup, UDKA ile ortalama doğuma kadar takip süresi $24,33 \pm 22,68$ gündü. Bacq ve ark. tarafından 2016 yılında yapılan GİK tanılı ve UDKA tedavisi almakta olan 98 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastalar sırasıyla 0-1-2-3 haftalarda görülmüş olup hastaların biyokimyasal parametreleri incelenmiş olup hastaların ortalama UDKA başlangıç haftası $32^{5/7}$ ($19^{4/7}$ - $36^{6/7}$) ve dozu 14 mg/kg/gün idi. Bizim çalışmamızda hastaların aldığı ortalama UDKA dozu 12 mg/kg/gündü. Hastaların UDKA başlanan ortalama haftaları benzer izlenmiştir. Hastaların medikal tedavi ile takip süreleri 30,4 gün olup bizim çalışmamızda ortalama takip süresi 24,3 gün olarak görüldü (145). Bacq ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada doğum ortalama zamanlaması $37^{2/7}$ ($30^{6/7}$ - $39^{0/7}$) olup bizim çalışmamızda da $36,71 \pm 1,14$ hafta olup, bu gestasyonel haftalar kolestaz için önerilen doğum aralıklarına da uygun ve benzerdir.

Bulgularımız sonucunda, daha önceki yayınlarla uyumlu olarak hastaların %80'i 30 hafta sonrasında tanı almakta olup, bizim çalışmamızdaki tanı alma zamanı ile paraleldir(55). Hastaların daha erken tanı almasını ve olası komplikasyonları engellemeyi sağlamak için ek risk faktörü olarak daha önceki gebeliklerinde öyküsü gibi GİK gelişimi için riski yüksek hastaların 28-30 haftalar arası ek vizite çağırılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Hastaların medikal tedavilerinde günümüzde ilk tercih olarak yaygın şekilde önerilen UDKA'nın oral tabletleri kullanıldı. Çalışmamızda kullanılan tabletler 250 mg'lık p.o. formda olup hastaların günlük olarak ortalama $3,19 \pm 0,81$ tablet almaları sağlandı. Çalışmaya dahil olan hastaların maternal kilo ortalamaları $65,81 \pm 12,70$ kg olup bu şekilde hastaların ACG ve SMFM önerilerine uygun olarak kiloya göre yaklaşık 12 mg/kg/gün UDKA almaları sağlanmış oldu. Hastalarımızın 9'u (%42,9) kaşıntının semptomatik rahatlamasını ve uyku bozukluğunun düzelmesini sağlamak amacıyla antihistaminik reçete edilerek takip edildi. Setirizin 10 mg p.o tablet, ortalama $33 \pm 3,20$ gebelik haftasında başlanarak hastalar izlendi. Antihistaminiklerin maternal biyokimyası düzeltmeksizin hastanın kliniğine olumlu etkileri olabileceği öngörüsü ile bu ajan tedaviye semptomatik iyileşme için eklendi. Ayrıca çalışmamızda tanı anındaki açlık safra asidi düzeyi ile tanı alma zamanı, UDKA başlanan hafta, UDKA ile doğuma kadar takip süresi, UDKA tablet sayısı/gün, antihistaminik olan setirizin tablet sayısı ve kullanımı, kaşıntı skorları, doğum ağırlığı arasında korelasyon gözlenmedi. Bu korelasyonun yokluğunun, tanı anındaki safra asit düzeyi kadar, uygun tanı zamanı, uygun takip aralıkları ve standardize edilmiş medikal tedavi yaklaşımının önemini gösterdiğini düşünmekteyiz.

Hastaların kliniğe ana başvuru semptomu olan kaşıntının tedaviyle iyileşmesinin objektif değerlendirilmesi amacıyla pruritus ölçeklerinden 5-D Kaşıntı Ölçeği ve Sayısal Derecelendirme Ölçeği (NRS) çalışmamızda kullanıldı. Hastanın UDKA kullanımının başladığı gün 0. gün kabul edilerek, hastaların 0. gün ve tedavinin 2. Haftalarında bu ölçekler uygulandı. 5-D Kaşıntı Ölçeği'nde ≤ 8 ve altı değerler, NRS=0' a denk olup, 9–11 puanlar hafif düzey, 12-17 arası puanlar orta ve 18-21 puanlar ağır ve ≥ 22 üzeri puanlar ise çok ağır kaşıntı olarak kategorize edilmiş olup hasta sonuçları bu aralıklara göre tarafımızca yorumlandı. NRS ölçeği uygulaması, hastanın sözel olarak kaşıntısının 0-10 arasında puanlanması esasına dayanır. Kaşıntının yokluğu sıfır puan, hafif (1-3 puan), orta (4-6 puan) ve şiddetli (7-10 puan) olmak üzere değerlendirilir. Hastaların başlangıçtaki (0.gün) kaşıntı puanları sırasıyla 5-D Kaşıntı Ölçeği için ortalama skoru $18,19 \pm 3,23$ olup hastalar bu puan ile ağır kaşıntı kategorisine uymaktaydı. 0. günde NRS ortalama skoru $8,10 \pm 2,29$ olarak kaydedilmiş olup, hastalar NRS'ye göre de şiddetli kaşıntı kategorisine girmektedir.

Hastaları tedavi başlanması sonrasında 2. haftada tekrar değerlendirdiğimizde ise hastaların 5-D ortalama skoru $9,81 \pm 3,33$ ve NRS skoru $3,43 \pm 1,74$ olarak görüldü, bu değerler hastaları sırasıyla 5-D için hafif düzey ve NRS skoru olarak ise hafif-orta düzey gruplarına dahil etmektedir. Çalışmalarda pruritusun öznel bir değerlendirmeye bağlı oluşu sebebiyle iki farklı ölçeğin kullanılmasını öneren görüşler mevcuttur. Bu bilgiler ışığında daha önceki yayınlarda da rapor edildiği gibi, UDKA'nın maternal semptomatik olarak iyileşme sağladığını söylemek mümkündür (125).

Ursodeoksikolik asit, günümüzde GİK'te güvenle kullanılmakta olan ilk tercih tedavi ajanıdır. UDKA'nın plasebo ve diğer ajanlarla karşılaştırıldığı pek çok çalışma mevcuttur. 2019 yılında Chappell ve ark. tarafından yapılmış 305 UDKA almakta olan ve 300 plasebo tedavi alan hastanın dahil edildiği PITCHES çalışmasında UDKA tedavisinin perinatal sonuçları azaltma üzerine efektif etkisi olmadığı görülmüş olup, UDKA'nın maternal kaşıntı üzerine de anlamlı etkisi gösterilememiştir (212). Bizim çalışmamızda plasebo alan veya medikal tedavi almayı reddeden hasta grubu olmamakla birlikte maternal kaşıntıyı azaltmak üzerine olumlu etkilerini kaşıntı ölçeklerinde hastaların daha ılımlı semptom aralıklarına geçişi ile gözlemledik.

Çalışmamıza dahil olan hastalarda şiddetli olan ve şiddetli olmayan gruplar arasında, kaşıntı skorları açısından istatistiksel fark gözlenmedi. Ayrıca şiddetli olan ve olmayan gruplar arasında açlık safra asidi düzeyi ile kaşıntı skorları arasında korelasyon gözlenmedi. Bu bulgumuz safra asit düzeyinin belli bir eşik değer üzerinde iken deride biriken safra tuzları ve çeşitli diğer mekanizmalar ile oluşturduğu kaşıntının, safra asit düzeyi çok yüksek olsa dahi klinik olarak daha gürültülü tablo yaratmayacağı ve semptomların belli bir noktada plato çizceğini bize düşündürmektedir. Bu bulgu hastanın sadece kaşıntının şiddeti göz önüne alınarak, laboratuvar parametreleri olmaksızın klinik takibinin yapılmasının mümkün olmadığını düşündürmektedir.

Tam kan sayımı, üçüncü trimesterde tüm hastalarda rutin değerlendirilen bir tetkik olup, kan testleri arasından kullanımı en yaygın olan testtir. Maliyet düşüklüğü, yaygın kullanımı ağı, değerlendirme kolaylığı, güvenilir oluşu sebepleriyle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde klinikte geniş kullanıma sahiptir. Son yıllarda bu

özellikleri nedeniyle, kardiyolojik, romatolojik, nörolojik ve inflamatuvar süreçle ilgili olabilen hastalıklar için prognostik belirteç saptamak amacıyla araştırılmaktadır. Tam kan sayımında hücre sayıları ve hücrelerin birbiriyle oranlarından elde edilen parametrelere örnek olarak Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit (PLO) oranı, ortalama trombosit hacmi (MPV) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW), SII (Sistemik İmmün-İnflamatuvar İndeks (SII) hematolojik inflamatuvar belirteçler verilebilir. Son yıllarda GİK başta olmak üzere, preeklampsi gibi; doku veya kanda inflamatuvar süreçlerle ilişkili olduğu düşünülen hastalıklar üzerine yapılan çalışmalarda, prognostik önemleri, klinik takipteki yerleri araştırılmaya devam edilmektedir.

Çalışmamızda tanı anındaki safra asit düzeyi ile laboratuvar olan parametreleri olan beyaz küre, nötrofil, lenfosit, trombosit, AST, NLO, PLO ve SII arasında korelasyon izlenememiş olup, başvuru anındaki açlık safra asidi düzeyi ile tanı anındaki D-Dimer düzeyi pozitif yönde orta- yüksek düzeyde ($r= 0.786$; $p= 0.021$) korele bulunmuştur. D- dimer bilinen pozitif akut faz reaktanlarından biri olup, koagülasyon kaskadıyla yakın ilişkilidir. Bu bulgumuzu, daha önce Kebapçılar ve ark. tarafından yapılmış, 40 sağlıklı gebe ve 40 GİK tanılı hastanın dahil edildiği koagülasyon parametreleri ile düşük APGAR skorlarının ilişkisini araştıran bir prospektif vaka kontrol bir çalışmadaki bulgular desteklemektedir. Kebapçılar ve ark. tarafından yapılan çalışmada D-dimer düzeyinin GİK tanılı grupta sağlıklı hasta grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca d-dimer yüksekliğinin hem GİK tanılı hem de sağlıklı hasta grubunda düşük APGAR skorlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. D-dimer düzeyinin perinatal olumsuz sonuçları öngörmek için kullanılabileceği belirtilmiştir (208). Safra asit düzeylerinin, fetal ölüm ve olumsuz fetal perinatal sonuçlarla ilişkisini dokümente eden pek çok çalışma mevcuttur. Bizim elde ettiğimiz safra asit düzeyi ile D-dimer korelasyonu bulgusunun, hastalığın şiddetiyle ilişki ve olumsuz fetal komplikasyonları öngörmek için kullanılabilecek önemli bir belirteç olduğunu düşünmekteyiz. Bu ilişkinin daha detaylı olarak gösterilmesi için daha çok hastanın dahil edildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Başka bir kesitsel çalışmada, 31'i şiddetli olmak üzere, 65 GİK hastası ve 40 sağlıklı gebenin dahil edildiği IL-6 ve Yüksek Duyarlılık CRP (High Sensitivity CRP, hsCrp) şiddetli olan ve olmayan GİK tanılı gruplarda çalışılmıştır. Bu çalışmada şiddetli olan ve olmayan gruplarda sırasıyla; doğum ağırlığı 2937, 3001 gr ; CRP 8,6 ; 8,8 (g/L) olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise, şiddetli olan ve olmayan GİK tanılı gruplarında sırasıyla; doğum ağırlığı 3030, 2979 gr; CRP 5, 8 (g/L) olarak bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada şiddetli grupta, şiddetli olmayan gruba göre, doğum ağırlığı ve CRP daha düşük bulunmuş olup, bizim çalışmamızda doğum ağırlığı daha yüksek olmakla beraber CRP daha düşük olarak izlenmiştir. Her iki çalışmada gruplar arasında doğum ağırlığı ve CRP açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum CRP'nin inflamatuvar olaylarda özgül olmayan yüksekliği ile paralel olup, GİK şiddeti ile CRP ile öngörülemediğini düşündürmektedir (173).

Çalışmamızda UDKA tedavisi sürecinde, araştırılan diğer akut faz reaktanları olan eritrosit sedimentasyon hızı, ferritin, fibrinojen, prokalsitonin belirteçleri çalışma boyunca alınan örneklerde istatistiksel anlamlı farklılık izlenememiştir. GİK, safra asitlerinin artışı ve buna bağlı gelişen bir inflamatuvar süreç üzerinden, kan hücrelerinin sayı ve fonksiyonlarına, sitokin cevabına, akut faz reaktanlarına, etki gösterebildiğini düşündürmektedir. Bu durumun GİK'in periferik kan örneğinde bu belirteçler kullanılarak tespit edilemeyen bir değişimi yine de yapabileceğini düşündürmektedir. Medikal tedavi almakta olan hastalar ve kullanmayan hastaların dahil edilebileceği vaka kontrol çalışmaları ile bu belirteçlerin klinik kullanımına dair daha geniş serilerle çalışma yapılmasının gerekli olabileceği görüşündeyiz.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada GİK tanılı 65 gebenin vaka grubunu (32'si şiddetli kolestaz, 33'ü şiddetli olmayan grup) ve 70 sağlıklı gebenin kontrol grubunu oluşturduğu prospektif vaka kontrol çalışmasında, dahil olan gebelerin açlık safra asidi düzeyi ve tam kan parametrelerini değerlendirmiş ve sırasıyla şiddetli GİK olan ve olmayan gruplarda beyaz küre değerini 9,12 ve 8,63 $\times 10^9/L$, nötrofil değerini 7,99 ve 6,7 $\times 10^9/L$, lenfosit değerini lenfosit 1,6 ve 2 $\times 10^9/L$ olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada nötrofil/ lenfosit oranı (NLO) şiddetli GİK olan ve olmayan gruplarda sırasıyla 5,59 ve 3,97 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda ise medikal tedavi başlanan tarih olan 0. Gün vizitlerinde alınan kan örneklerinden elde edilen sırasıyla

şiddetli GİK olan ve olmayan gruplarda beyaz küre değeri 8,65 ve 9,56 x 10⁹/L, nötrofil değeri 6,35 ve 7,14 10⁹/L, lenfosit değeri 1,65 ve 1,66 x 10⁹/L olarak bulduk ayrıca çalışmamızda nötrofil/ lenfosit oranı (NLO) şiddetli GİK olan ve olmayan gruplarda sırasıyla 4,05 ve 3.83 olarak hesapladık. Bu çalışmada, şiddetli GİK olan grupta beyaz küre, nötrofil ve NLO daha yüksek iken, lenfosit daha düşüktü. Bizim çalışmamızda ise şiddetli GİK olan grupta beyaz küre, nötrofil, lenfosit daha düşük iken, NLO daha yüksekti. Bu bulgular eşliğinde subklinik inflamatuvar süreçler dahil olmak üzere, yapılan araştırmalarda kanserden, mortalite öngörüsüne, diabetes mellitustan pulmoner emboliye ve preeklampsiye uzanan bir aralıkta pek çok farklı klinik durumda araştırılan ve klinik önemi giderek artmakta olan NLO'nun, GİK'in şiddetiyle beraber arttığını ve hastalığı öngörmek için faydalı olabileceğini düşünmekteyiz (209).

Yakın zamanda Yayla ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada; 84 GİK tanılı hasta ve 145 sağlıklı gebeden toplam oluşan 229 gebenin dahil edildiği retrospektif vaka-kontrol çalışmasında; şiddetli olan ve olmayan GİK tanılı gruplarında sırasıyla; beyaz küre 21.4, 15; trombosit 261, 241; MPV 10.1, 8.7; RDW 14.3, 15.5; NLO 3.8, 4.3 ve PLO 147, 144 olarak bulunmuş. Bu çalışmada şiddetli grupta beyaz küre, trombosit, MPV ve PLO daha yüksek iken; RDW ve NLO daha düşük bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise şiddetli grupta şiddetli olmayan gruba göre, beyaz küre trombosit, MPV, RDW daha düşük iken NLO ve PLO daha yüksek izlendi. Hastalığın şiddeti arttıkça bizim çalışmamızla uyumlu olarak şiddetli grupta; PLO yüksek bulunmuştur. Yayla ve ark. tarafından, safra asitlerinin düzeyinin PLO ile anlamlı ve pozitif korele bulunmuştur. Ayrıca kolestaz grubunun kontrol grubuna göre anlamlı PLO yüksekliği ve RDW düşüklüğüne sahip olduğu izlenmiştir (r=0.343, p=0.003). PLO yüksekliği ve RDW düşüklüğü kolestaz hastalarında görülmekle beraber, Bu iki değişkenin kolestazın şiddetiyle değişmediğini tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuca benzer olarak GİK'te inflamasyon ilişkili olduğu düşünülen parametrelerden PLO'nun yükselip RDW'nin düşebileceğini düşündürmektedir. Yayla ve ark. çalışmasında kolestaz grubunun hemoglobin ortalama düzeyi 11.0±1.1 (g/dL) olup bizim çalışmamızda hemoglobin ortalama değeri 11,39±1,31(g/dL) olarak görülmüştür. Bizim çalışmamızda RDW şiddetli

grupta düşük olmakla beraber ($p=0,086$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. RDW’de görülen değişikliğin, gebeliğin fizyolojik anemisi, demir eksikliği gibi başlıca anemilere ikincil olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu çalışma kolestazda beyaz küre sayısı ve MPV’nin belirgin yükseleceğini, RDW’nin ise düşebileceğini göstermektedir. MPV’nin gelecekte ayrıca hastalığın şiddetiyle ilişkili değerli bir belirteç olabileceğini tanımlamıştır. Bizim çalışmamızda ise şiddetli kolestaz grubunda sitokin-bağımlı immün yanıtta rol oynadığı da düşünülen PLO yüksek izlenmekle beraber ($p= 0,876$), MPV ($p=0,640$) ve RDW ($p=0,086$) şiddetli grupta daha düşük olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda bu parametrelerde gruplar arası istatistiksel fark saptanmamıştır.

Yakın zamanda Silva ve ark. tarafından yapılan retrospektif vaka kontrol çalışmasında ise, 33 GİK tanılı ve 33 kontrol grubu hasta çalışmaya dahil edilmiş olup, sağlıklı grup ve GİK tanısı alan hastaların birinci ve üçüncü trimesterda hastaların tam kanları incelenmiş. Ayrıca kolestaz tanısı alan grubu safra asit düzeyi $>40 \mu\text{mol/l}$ olan hastalar şiddetli kolestaz grubu olarak kabul edilerek, şiddetli olan ve olmayan hastalar yine tam kan parametreleri kullanılarak kıyaslanmışlardır. Bu çalışmada şiddetli olan grupta, şiddetli olmayan gruba göre beyaz küre, nötrofil, trombosit, NLO, PLO MPV değerleri daha düşük iken; lenfosit ve RDW daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise şiddetli olan grupta, beyaz küre, nötrofil, lenfosit, trombosit, MPV, RDW daha düşük iken; NLO ve PLO daha yüksek idi. Her iki çalışmada da kolestaz şiddeti arttıkça beyaz küre, nötrofil, lenfosit, trombosit, MPV, daha düşük olarak bulunmuştur (210). Bu bulgunun sebebinin inflamatuvar olaylarda plateletlerde görülen agregasyon veya fonksiyon değişimleri kaynaklı olabileceğini düşünmek mümkün olabilir. MPV’nin gelecekte ayrıca hastalığın şiddetiyle ilişkili değerli bir belirteç olabileceğini öngören çalışmadan farklı olarak, MPV düşüklüğü görülen başka bir çalışmanın daha varlığını bize göstermektedir (211).

NLO, PLO, SII, MPV, RDW, D-Dimer gibi çalışmamızda inflamatuvar süreç ile doğrudan veya dolaylı olarak değişim gösteren parametrelerin avantajı, maliyeti yüksek olmayan ve yaygın kullanım alanına sahip tetkikler olmalarıdır. Bugüne dek yapılan çalışmalar ve bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular göz önüne

alındığında literatürde tam kan parametreleri üzerine bir konsensus olmadığı anlaşılabilmektedir. Hem tam kan sayımı testi ile GİK'in şiddetini ve izlemine sağlayabilecek belirteçlerin tespiti için, hem de tanı ve takipte klinisyene yardımcı olacak bu belirtecin için üst sınır değerinin belirlenmesi için, prospektif ve büyük sayıda hasta serileri ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

UDKA'nın etki mekanizması safra asit konsantrasyonunu değiştirmek, sitoprotektif etki, immünomodülatuar etki, koloretik etkileri olduğu bilinmektedir. UDKA'nın bu sitoprotektif etkisini, safra asitleri sebepli hasardan hepatosit ve kolanjiositleri koruyarak, ayrıca reaktif oksijen radikallerinin yarattığı inflamatuvar süreci ve mitokondriyal disfonksiyonu hücre membranlarının stabilizasyonunu sağlamak ve anti-apoptotik yollar aracılığı ile yaptığı düşünülmektedir (213). UDKA'nın bu mekanizmalar üzerinden maternal inflamatuvar yükü azaltılabileceği öngörülmektedir.

Daha önce yapılmış çalışmalarda kolestazlı olan ve sağlıklı gebeler arası ve hastalık şiddetiyle değişim gösterdiği bildirilen bazı tam kan sayımı parametrelerinin ve maternal serumdaki akut faz reaktanlarının üzerinden, UDKA'nın anti inflamatuvar ve terapötik etkilerinin araştırılması çalışmamızın temel çıkış noktasıdır. İnflamatuvar sürece bağlı olarak, doku reaksiyonun dışında periferik kandaki hücrelerin saatler içinde sayı ve işlevlerinin değişebildiği bilinmektedir. Çeşitli sebeplerle gerçekleşen inflamatuvar süreçlere ikincil olarak hastaların koagülasyon kaskadında değişiklikler görülmektedir. İnflamatuvar sürecin sonucunda periferik kan örneğinde akut faz reaktanlarının cevabı iyi bilinen ve beklenen bir laboratuvar bulgusudur. Safra asidi düzeyine göre şiddetli kolestaz olan ve olmayan hasta grubu arasında çalışmamızda 0.günde ve incelenen parameterler arasında istatistiksel fark görülmemiştir.

Hastalarımızın planlı vizitlerinde alınan kan örneklerinde ise 0.gün ve 7.gün sonuçları ele alındığında eozinofil ve SII değerlerinin 7. günde, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunduğu gözlemlendi. (Sırasıyla, $p=0.04$ ve $p=0.015$). PLO ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. ($p=0.026$) Eozinofiller, lokal immün ve inflamatuvar yanıtları düzenleyebilir ve kan ve dokuda birikmesi, çeşitli

inflatuar ve enfeksiyöz hastalıklarla ilişkilidir. SII ve PLO formülü benzer olmakla beraber $SII = (\text{Nötrofil} \times \text{Trombosit}) / \text{Lenfosit}$ tir. Bu sonuçlar arası artış ve azalış hareketini belirleyen değişken nötrofil olduğu görülmektedir. Bununla birlikte bu değişimlerin hücrelerin periferik kan dolaşımındaki inflamasyondaki rollerinden ziyade UDKA'nın etki mekanizmaları arasından sitokin salınımını etkilediği ve immün modulatuar bir yolak üzerinden etkisinden kaynaklanmakta olduğunu düşünmekteyiz.

Hastalarımızın planlı vizitlerinde alınan kan örneklerinde ise 0.gün ve 14.gün sonuçları ele alındığında 14. günde monosit ve RDW değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. (Sırasıyla, $p=0.047$ ve $p=0.016$). İnflamasyon ve oksidatif stresin, demir metabolizması ve eritrosit maturasyonunu etkileyebilmesi ve sonuç olarak ise bu durumların RDW değerinde artışa sebebiyet verdiği düşünülmektedir. RDW'nin bu sebeplere ikincil olarak değiştiğini düşünmekteyiz. Eozinofil ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. ($p=0.003$) bugüne dek yapılmış bazı çalışmalarda UDKA'nın periferik monositlerde sitokin salınımı üzerinden immün modulatuar etkileri olduğu göstermiştir (177). Eozinofillerin, bu değişken cevabının anlaşılması için eozinofil fonksiyonlarının göz önüne alınması gerekir. Eozinofiller lokal immün ve inflammatuar yanıtları düzenleyebilir ve kan ve dokuda birikmesi, çeşitli inflammatuar ve enfeksiyöz hastalıklarla ilişkilidir. Bu nedenle, eozinofilleri hedefleyen tedaviler çeşitli hastalıkların kontrolüne yardımcı olabilir. Son zamanlarda, eozinofil gelişimi, göçü ve aktivasyonu ile ilgili spesifik adımları bloke etmeyi amaçlayan eozinofil hedefli terapötik ajanlar klinik testlere girmiş ve eozinofillerin rolüne dair cesaret verici sonuçlar ve anlayışlar üretmiştir. Eozinofillerin yalnızca atopik, alerjik ve parazitik hastalıklarda rolü olmadığını gösteren bu bilgiler ışığında UDKA'nın etki mekanizmaları üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç doğmaktadır.

Son olarak hastalarımızın planlı vizitlerinde alınan kan örneklerinde ise 0.gün ve 28.gün sonuçları ele alındığında 28. günde monosit ve lenfosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Sırasıyla, $p=0.043$ ve $p=0.043$). MPV ve PLO istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. (Sırasıyla $p=0.043$ ve $p=0.043$). Bu bulgunun UDKA'nın sitokin salınımı üzerine etkisiyle açıklanması mümkün olduğu gibi UDKA'nın farmokinetik özellikleri göz önüne alındığında

tekrarlayan dozlar sonrasında 3 haftada kararlı duruma ulaşmakta olduğu bilinmektedir (147). Bu vizitte görülen tablonun ilacın kararlı duruma ulaştıktan sonra periferik dolaşımdaki etkisini gösteren önemli bir sonuç olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız UDKA almakta olan hastaların, takibinin ve tedavinin etki mekanizmasının tam kan sayımı ve inflamatuvar parametreler üzerinden prospektif olarak birden fazla planlı vizitte araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda ve bizden önce yapılmış olan çalışmalarda elde edilen tam kan parametrelerinin sonucu göz önüne alındığında, daha büyük hasta sayılarını içeren prospektif çalışma ihtiyacı olduğu açıktır. UDKA'nın etki mekanizmalarının tam kan parametreleri ve inflamatuvar parametreler üzerinden tespiti çelişkili olabilmektedir.

Bizim çalışmamız özgün tasarımı ile literatürde henüz benzeri olmayan şekilde hastaların medikal tedavilerinin semptomlar üzerine etkisinin objektif gözlemi, medikal tedavinin inflamatuvar parametreler ve tam kan sayımı üzerine etkilerinin prospektif izlemini araştırması sebebiyle yeni ve önemli bir pencere açmaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda UDKA tedavisinin GİK'li hastalarda kaşıntı şiddetini azalttığı görüldü., 0-7. Günler arasında eozinofil sayısının azalmakta, SII'nin düşmekte, PLO'nun ise artmakta olduğu görüldü. 0-14. Günler arasında ise eozinofil sayısı düşmüş, monosit sayısı artmış ve RDW artmış olarak izlendi. 0-28. Günler arasında ise MPV ve PLO azalmakta, monosit ve lenfosit sayılarının artmakta olduğu görüldü.

UDKA'nın etki mekanizmaları farklı yollardan olmakla birlikte, UDKA'nın anti inflamatuvar etkisinin tam kan parametreleri üzerinden prospektif olarak gösterilmesini sağlaması nedeniyle çalışmamız literatürdeki bu konudaki ilk çalışmadır. Bizim çalışmamızda araştırdığımız tam kan parametreleri, GİK üzerine yapılmış önceki çalışmalarda farklı sonuçlar olarak dokümente edilmiştir. UDKA tedavisi alan GİK hastalarının, inflamatuvar belirtçeleri üzerine değişimin araştırılması için prospektif randomize kontrollü geniş sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Davidson KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Semin Perinatol*. Nisan 1998;22(2):104-11.
2. Reyes H. What have we learned about intrahepatic cholestasis of pregnancy? *HepatoL Baltim Md*. Ocak 2016;63(1):4-8.
3. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, vd. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. Temmuz 2004;111(7):676-81.
4. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. Mart 2002;109(3):282-8.
5. Johnson P, Samsioe G, Gustafson A. Studies in cholestasis of pregnancy. I. Clinical aspects and liver function tests. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1975;54(1):77-84.
6. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 07 Mayıs 2009;15(17):2049-66.
7. Saleh MM, Abdo KR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature and evaluation of current evidence. *J Womens Health* 2002. Ağustos 2007;16(6):833-41.
8. gtg_43.pdf [Internet]. [a.yer 28 Nisan 2021]. Erişim adresi: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_43.pdf
9. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JGC. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut*. Aralık 2002;51(6):876-80.
10. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med*. 22 Ağustos 1996;335(8):569-76.
11. Riely CA. Liver disease in the pregnant patient. *American College of Gastroenterology*. *Am J Gastroenterol*. Temmuz 1999;94(7):1728-32.
12. Cappell MS. Colon cancer during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. Mart 2003;32(1):341-83.
13. Cappell MS, Friedel D. Abdominal pain during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. Mart 2003;32(1):1-58.
14. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 21 Haziran 2015;21(23):7134-41.
15. Cappell MS. Hepatic disorders severely affected by pregnancy: medical and obstetric management. *Med Clin North Am*. Temmuz 2008;92(4):739-60, vii-viii.

16. Cappell MS. Hepatic disorders mildly to moderately affected by pregnancy: medical and obstetric management. *Med Clin North Am*. Temmuz 2008;92(4):717-37, vii.
17. Bacq Y. INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY. *Clin Liver Dis*. 01 Şubat 1999;3(1):1-13.
18. Pataia V, Dixon PH, Williamson C. Pregnancy and bile acid disorders. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 01 Temmuz 2017;313(1):G1-6.
19. Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle. *Ann Hepatol*. Eylül 2006;5(3):202-5.
20. Qi H, Shao Y, Wu W, Zhang J. [Grading of intrahepatic cholestasis of pregnancy]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. Ocak 2004;39(1):14-7.
21. Luo X-L, Zhang W-Y. Obstetrical disease spectrum in China: an epidemiological study of 111,767 cases in 2011. *Chin Med J (Engl)*. 05 Mayıs 2015;128(9):1137-46.
22. Sheiner E, Ohel I, Levy A, Katz M. Pregnancy outcome in women with pruritus gravidarum. *J Reprod Med*. Mayıs 2006;51(5):394-8.
23. Glantz A, Marschall H-U, Mattsson L-A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatol Baltim Md*. Ağustos 2004;40(2):467-74.
24. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, Aburto H, Matus C, Schramm G, vd. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med*. Nisan 1978;88(4):487-93.
25. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis*. Şubat 2016;20(1):177-89.
26. Webb GJ, Elsharkawy AM, Hirschfield GM. The etiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy: towards solving a monkey puzzle. *Am J Gastroenterol*. Ocak 2014;109(1):85-8.
27. Reyes H, Báez ME, González MC, Hernández I, Palma J, Ribalta J, vd. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol*. Nisan 2000;32(4):542-9.
28. Wikström Shemer E, Marschall H-U. Decreased 1,25-dihydroxy vitamin D levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Kasım 2010;89(11):1420-3.
29. Gençosmanoğlu Türkmen G, Vural Yılmaz Z, Dağlar K, Kara Ö, Sanhal CY, Yücel A, vd. Low serum vitamin D level is associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. Eylül 2018;44(9):1712-8.
30. Lausman AY, Al-Yaseen E, Sam D, Nitsch R, Barrett JFR, Chan W-S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in women with a multiple pregnancy: an analysis of risks and pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. Kasım 2008;30(11):1008-13.

31. Wånggren K, Sparre LS, Wramsby H. Severe jaundice in early IVF pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 10 Şubat 2004;112(2):228-9.
32. Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* Nisan 2016;40(2):141-53.
33. Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatol Baltim Md.* Ağustos 1997;26(2):358-64.
34. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B, Andresen M, vd. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol.* Temmuz 1989;9(1):84-90.
35. Mutlu MF, Aslan K, Guler I, Mutlu I, Erdem M, Bozkurt N, vd. Two cases of first onset intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome after IVF treatment and review of the literature. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* Temmuz 2017;37(5):547-9.
36. Meng LJ, Reyes H, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Sjövall J. Effects of ursodeoxycholic acid on conjugated bile acids and progesterone metabolites in serum and urine of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol.* Aralık 1997;27(6):1029-40.
37. Abu-Hayyeh S, Ovadia C, Lieu T, Jensen DD, Chambers J, Dixon PH, vd. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatol Baltim Md.* Nisan 2016;63(4):1287-98.
38. Davies MH, Ngong JM, Yucesoy M, Acharya SK, Mills CO, Weaver JB, vd. The adverse influence of pregnancy upon sulphation: a clue to the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy? *J Hepatol.* Aralık 1994;21(6):1127-34.
39. Bacq Y, Gendrot C, Perrotin F, Lefrou L, Chrétien S, Vie-Buret V, vd. ABCB4 gene mutations and single-nucleotide polymorphisms in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet.* Ekim 2009;46(10):711-5.
40. Davit-Spraul A, Gonzales E, Jacquemin E. NR1H4 analysis in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis, drug-induced cholestasis or intrahepatic cholestasis of pregnancy unrelated to ATP8B1, ABCB11 and ABCB4 mutations. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* Aralık 2012;36(6):569-73.
41. Brouwers L, Koster MPH, Page-Christiaens GCML, Kemperman H, Boon J, Evers IM, vd. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol.* Ocak 2015;212(1):100.e1-7.
42. Pathak B, Sheibani L, Lee RH. Cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* Haziran 2010;37(2):269-82.
43. Anzivino C, Odoardi MR, Meschiari E, Baldelli E, Facchinetti F, Neri I, vd. ABCB4 and ABCB11 mutations in intrahepatic cholestasis of pregnancy in an Italian population. *Dig Liver*

Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. Mart 2013;45(3):226-32.

44. Dixon PH, Wadsworth CA, Chambers J, Donnelly J, Cooley S, Buckley R, vd. A comprehensive analysis of common genetic variation around six candidate loci for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Gastroenterol*. Ocak 2014;109(1):76-84.
45. Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, Sokal EM, Sturm E, Dumont M, vd. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology*. Mayıs 2001;120(6):1448-58.
46. de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, Cresteil D, Bosma PJ, Aten J, vd. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 06 Ocak 1998;95(1):282-7.
47. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, Boute O, Hadchouel M. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet Lond Engl*. 16 Ocak 1999;353(9148):210-1.
48. Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ, Donaldson O, Chambers J, Egginton E, vd. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum Mol Genet*. 01 Mayıs 2000;9(8):1209-17.
49. Lucena J-F, Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Garcia-Foncillas J, Zabalegui N, vd. A multidrug resistance 3 gene mutation causing cholelithiasis, cholestasis of pregnancy, and adulthood biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. Nisan 2003;124(4):1037-42.
50. Müllenbach R, Linton KJ, Wiltshire S, Weerasekera N, Chambers J, Elias E, vd. ABCB4 gene sequence variation in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet*. Mayıs 2003;40(5):e70.
51. Pauli-Magnus C, Lang T, Meier Y, Zodan-Marin T, Jung D, Breymann C, vd. Sequence analysis of bile salt export pump (ABCB11) and multidrug resistance p-glycoprotein 3 (ABCB4, MDR3) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pharmacogenetics*. Şubat 2004;14(2):91-102.
52. Floreani A, Carderi I, Paternoster D, Soardo G, Azzaroli F, Esposito W, vd. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther*. 01 Haziran 2006;23(11):1649-53.
53. Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H, Simon E, Bartz C, Rath W, vd. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *Gut*. Şubat 2007;56(2):265-70.
54. Sandhu BS, Sanyal AJ. Pregnancy and liver disease. *Gastroenterol Clin North Am*. Mart 2003;32(1):407-36, ix.
55. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. Temmuz

2014;124(1):120-33.

56. Önür ND, Beyler AR. SAFRA ASİTLERİ METABOLİZMASI. :12.
57. Chiang JYL. Regulation of bile acid synthesis: pathways, nuclear receptors, and mechanisms. *J Hepatol*. 01 Mart 2004;40(3):539-51.
58. Bile Acid Biology, Pathophysiology, and Therapeutics - Chiang - 2020 - Clinical Liver Disease - Wiley Online Library [İnternet]. [a.yer 21 Temmuz 2021]. Erişim adresi: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cld.861>
59. Boyer JL. Bile formation and secretion. *Compr Physiol*. Temmuz 2013;3(3):1035-78.
60. Daruich A, Picard E, Boatright JH, Behar-Cohen F. Review: The bile acids urso- and tauroursodeoxycholic acid as neuroprotective therapies in retinal disease. *Mol Vis*. 14 Ekim 2019;25:610-24.
61. Meier PJ, Stieger B. Bile salt transporters. *Annu Rev Physiol*. 2002;64:635-61.
62. Anwer MS, Stieger B. Sodium-dependent bile salt transporters of the SLC10A transporter family: more than solute transporters. *Pflugers Arch*. Ocak 2014;466(1):77-89.
63. Hagenbuch B, Meier PJ. The superfamily of organic anion transporting polypeptides. *Biochim Biophys Acta*. 10 Ocak 2003;1609(1):1-18.
64. Russell DW. Fifty years of advances in bile acid synthesis and metabolism. *J Lipid Res*. 01 Nisan 2009;50:S120-5.
65. Dawson PA, Karpen SJ. Intestinal transport and metabolism of bile acids. *J Lipid Res*. Haziran 2015;56(6):1085-99.
66. Heikkinen J. Serum bile acids in the early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. Mayıs 1983;61(5):581-7.
67. Delgado I, Neubert R, Dudenhausen JW. Changes in white blood cells during parturition in mothers and newborn. *Gynecol Obstet Invest*. 1994;38(4):227-35.
68. Phelps RL, Metzger BE, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. XVII. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 01 Ağustos 1981;140(7):730-6.
69. Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost*. 31 Ekim 1984;52(2):176-82.
70. Bacq Y, Zarka O, Bréchet JF, Mariotte N, Vol S, Tichet J, vd. Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatol Baltim Md*. Mayıs 1996;23(5):1030-4.
71. Knopp RH, Warth MR, Carrol CJ. Lipid metabolism in pregnancy. I. Changes in lipoprotein

- triglyceride and cholesterol in normal pregnancy and the effects of diabetes mellitus. *J Reprod Med. Mart* 1973;10(3):95-101.
72. Manzotti C, Casazza G, Stimac T, Nikolova D, Gluud C. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 05 Temmuz 2019;7:CD012546.
 73. Egan N, Bartels A, Khashan AS, Broadhurst DI, Joyce C, O'Mullane J, vd. Reference standard for serum bile acids in pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol. Mart* 2012;119(4):493-8.
 74. Lunzer M, Barnes P, Byth K, O'Halloran M. Serum bile acid concentrations during pregnancy and their relationship to obstetric cholestasis. *Gastroenterology. Ekim* 1986;91(4):825-9.
 75. Heikkinen J, Mäentausta O, Ylöstalo P, Jänne O. Changes in serum bile acid concentrations during normal pregnancy, in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and in pregnant women with itching. *Br J Obstet Gynaecol. Mart* 1981;88(3):240-5.
 76. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Aralık* 2018;231:180-7.
 77. Sepúlveda WH, González C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 13 Aralık 1991;42(3):211-5.
 78. Furrer R, Winter K, Schäffer L, Zimmermann R, Burkhardt T, Haslinger C. Postpartum Blood Loss in Women Treated for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol. Kasım* 2016;128(5):1048-52.
 79. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol.* 14 Ekim 2008;14(38):5781-8.
 80. Brites D, Rodrigues CM, Oliveira N, Cardoso M, Graça LM. Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *J Hepatol. Ocak* 1998;28(1):91-8.
 81. Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol. Ocak* 2014;31(1):1-8.
 82. Floreani A, Carderi I, Paternoster D, Soardo G, Azzaroli F, Esposito W, vd. Hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4, MDR3 gene variants in a large cohort of Italian women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. Mayıs* 2008;40(5):366-70.
 83. Engelking LR, Dasher CA, Hirschowitz BI. Within-day fluctuations in serum bile-acid concentrations among normal control subjects and patients with hepatic disease. *Am J Clin Pathol. Şubat* 1980;73(2):196-201.

84. Smith DD, Kiefer MK, Lee AJ, Davis SB, Summerfield TL, Landon MB, vd. Effect of Fasting on Total Bile Acid Levels in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* Aralık 2020;136(6):1204-10.
85. Dann AT, Kenyon AP, Seed PT, Poston L, Shennan AH, Tribe RM. Glutathione S-transferase and liver function in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology Baltim Md.* Aralık 2004;40(6):1406-14.
86. Chander R, Garg T, Kakkar S, Jain A. Specific Pregnancy Dermatoses in 1430 females from Northern India. *J Dermatol Case Rep.* 12 Aralık 2011;5(4):69-73.
87. Rudolph CM, Al-Fares S, Vaughan-Jones SA, Müllegger RR, Kerl H, Black MM. Polymorphic eruption of pregnancy: clinicopathology and potential trigger factors in 181 patients. *Br J Dermatol.* Ocak 2006;154(1):54-60.
88. Park S-Y, Kim J-H, Lee W-S. Pruritic Urticarial Papules and Plaques of Pregnancy with Unique Distribution Developing in Postpartum Period. *Ann Dermatol.* 2013;25(4):506.
89. High WA, Hoang MP, Miller MD. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy with unusual and extensive palmoplantar involvement. *Obstet Gynecol.* Mayıs 2005;105(5 Pt 2):1261-4.
90. Regnier S, Ferman V, Levy P, Uzan S, Aractingi S. A case-control study of polymorphic eruption of pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* Ocak 2008;58(1):63-7.
91. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy: Current status - Ahmadi - 2005 - *Australasian Journal of Dermatology* - Wiley Online Library [Internet]. [a.yer 21 Temmuz 2021]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1440-0960.2005.00160.x>
92. Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, Kerl H, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol.* Mart 2006;54(3):395-404.
93. Learning module: Dermatoses in pregnancy [Internet]. [a.yer 21 Temmuz 2021]. Erişim adresi: <https://www.aad.org/member/education/residents/bdc/pregnancy>
94. Sävervall C, Sand FL, Thomsen SF. Pemphigoid gestationis: current perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 08 Kasım 2017;10:441-9.
95. Shimanovich I, Bröcker EB, Zillikens D. Pemphigoid gestationis: new insights into the pathogenesis lead to novel diagnostic tools. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2002;109(9):970-6.
96. Engineer L, Bhol K, Ahmed AR. Pemphigoid gestationis: a review. *Am J Obstet Gynecol.* Ağustos 2000;183(2):483-91.
97. Takatsuka Y, Komine M, Ohtsuki M. Pemphigoid gestationis with a complete hydatidiform mole. *J Dermatol.* 2012;39(5):474-6.
98. Matsumoto N, Osada M, Kaneko K, Ohara K, Noguchi D, Udagawa H, vd. Pemphigoid

- gestationis after spontaneous expulsion of a massive complete hydatidiform mole. Case Rep Obstet Gynecol. 2013;2013:267268.
99. Tani N, Kimura Y, Koga H, Kawakami T, Ohata C, Ishii N, vd. Clinical and immunological profiles of 25 patients with pemphigoid gestationis. Br J Dermatol. Ocak 2015;172(1):120-9.
100. Lardenoije CMJG, van de Water M, Mertens HJMM, Gondrie ETCM. Pemphigoid gestationis. BMJ Case Rep. 08 Şubat 2011;2011:bcr0120102623.
101. Chi C-C, Wang S-H, Charles-Holmes R, Ambros-Rudolph C, Powell J, Jenkins R, vd. Pemphigoid gestationis: early onset and blister formation are associated with adverse pregnancy outcomes. Br J Dermatol. Haziran 2009;160(6):1222-8.
102. Huilaja L, Mäkilä K, Tasanen K. Gestational pemphigoid. Orphanet J Rare Dis. 02 Eylül 2014;9:136.
103. Hubschmann AG, Orzechowski KM, Berghella V. Severe First Trimester Recurrent Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Case Report and Literature Review. AJP Rep. Mart 2016;6(1):e38-41.
104. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Gastroenterology. Eylül 2005;129(3):894-901.
105. Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerst J, Reich A, Ebata T, vd. Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. Acta Derm Venereol. Eylül 2012;92(5):502-7.
106. Reich A, Heisig M, Phan NQ, Taneda K, Takamori K, Takeuchi S, vd. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. Acta Derm Venereol. Eylül 2012;92(5):497-501.
107. Haydek CG, Love E, Mollanazar NK, Valdes Rodriguez R, Lee H, Yosipovitch G, vd. Validation and Banding of the ItchyQuant: A Self-Report Itch Severity Scale. J Invest Dermatol. 01 Ocak 2017;137(1):57-61.
108. 2176.pdf [Internet]. [a.yer 26 Temmuz 2021]. Erişim adresi: <http://www.aamj.eg.net/journals/pdf/2176.pdf>
109. Akyar I, ALTINOK ERSOY N. Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda 5-D Kaşıntı Ölçeği'nin Geçerlik-Güvenirlilik Çalışması. Acibadem Univ Sağlık Bilim Derg. 01 Nisan 2018;
110. Elman S, Hynan LS, Gabriel V, Mayo MJ. The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. Br J Dermatol. Mart 2010;162(3):587-93.
111. Ersoy NA, Akyar İ. Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda 5-D Kaşıntı Ölçeği'nin

112. Lai J-W, Chen H-C, Chou C-Y, Yen H-R, Li T-C, Sun M-F, vd. Transformation of 5-D itch scale and numerical rating scale in chronic hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 08 Şubat 2017;18(1):56.
113. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, vd. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet Lond Engl.* 02 Mart 2019;393(10174):899-909.
114. Media BK-K. Publications & Guidelines | SMFM.org - The Society for Maternal-Fetal Medicine [Internet]. [a.yer 25 Temmuz 2021]. Erişim adresi: <https://www.smfm.org/publications/96-understanding-intrahepatic-chole-stasis-of-pregnancy>
115. Practice bulletin no. 145: antepartum fetal surveillance. *Obstet Gynecol.* Temmuz 2014;124(1):182-92.
116. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Antepartum Fetal Surveillance: ACOG Practice Bulletin, Number 229. *Obstet Gynecol.* 01 Haziran 2021;137(6):e116-27.
117. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med.* 22 Ekim 1998;339(17):1217-27.
118. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang C-C, Zeymo A, Fernandez M, vd. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* Ekim 2015;213(4):570.e1-8.
119. Di Mascio D, Quist-Nelson J, Riegel M, George B, Saccone G, Brun R, vd. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 19 Kasım 2019;1-9.
120. Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, LaCoursiere DY, vd. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* Mayıs 2015;212(5):667.e1-5.
121. Lo JO, Shaffer BL, Allen AJ, Little SE, Cheng YW, Caughey AB. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2015;28(18):2254-8.
122. Gorelik J, Shevchuk A, de Swiet M, Lab M, Korchev Y, Williamson C. Comparison of the arrhythmogenic effects of tauro- and glycoconjugates of cholic acid in an in vitro study of rat cardiomyocytes. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* Ağustos 2004;111(8):867-70.
123. Nicastri PL, Diaferia A, Tartagni M, Loizzi P, Fanelli M. A randomised placebo-controlled trial

- of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* Kasım 1998;105(11):1205-7.
124. Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 818. *Obstet Gynecol.* 01 Şubat 2021;137(2):e29-33.
 125. Lee RH, Mara Greenberg, Metz TD, Pettker CM. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* Şubat 2021;224(2):B2-9.
 126. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, vd. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* Mart 1994;170(3):890-5.
 127. Geenes V, Lövgren-Sandblom A, Benthin L, Lawrance D, Chambers J, Gurung V, vd. The reversed feto-maternal bile acid gradient in intrahepatic cholestasis of pregnancy is corrected by ursodeoxycholic acid. *PloS One.* 2014;9(1):e83828.
 128. Zecca E, De Luca D, Baroni S, Vento G, Tiberi E, Romagnoli C. Bile acid-induced lung injury in newborn infants: a bronchoalveolar lavage fluid study. *Pediatrics.* Ocak 2008;121(1):e146-149.
 129. Williamson C, Miragoli M, Sheikh Abdul Kadir S, Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Geenes V, vd. Bile acid signaling in fetal tissues: implications for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Dig Dis Basel Switz.* 2011;29(1):58-61.
 130. Gao H, Chen L-J, Luo Q-Q, Liu X-X, Hu Y, Yu L-L, vd. Effect of cholic acid on fetal cardiac myocytes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci Hua Zhong Ke Ji Xue Xue Bao Yi Xue Ying Wen Ban Huazhong Keji Daxue Xuebao Yixue Yingdewen Ban.* Ekim 2014;34(5):736-9.
 131. Rodríguez M, Moreno J, Márquez R, Eltit R, Martínez F, Sepúlveda-Martínez A, vd. Increased PR Interval in Fetuses of Patients with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2016;40(4):298-302.
 132. Strehlow SL, Pathak B, Goodwin TM, Perez BM, Ebrahimi M, Lee RH. The mechanical PR interval in fetuses of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* Kasım 2010;203(5):455.e1-5.
 133. Arafa A, Dong J-Y. Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and risk of gestational diabetes and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Pregnancy.* Ağustos 2020;39(3):354-60.
 134. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology Baltim Md.* Nisan 2014;59(4):1482-91.

135. Israel EJ, Guzman ML, Campos GA. Maximal response to oxytocin of the isolated myometrium from pregnant patients with intrahepatic cholestasis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986;65(6):581-2.
136. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol.* Ağustos 2003;189(2):577-82.
137. Mela M, Mancuso A, Burroughs AK. Review article: pruritus in cholestatic and other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 01 Nisan 2003;17(7):857-70.
138. Matos A, Bernardes J, Ayres-de-Campos D, Patrício B. Antepartum fetal cerebral hemorrhage not predicted by current surveillance methods in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* Mayıs 1997;89(5 Pt 2):803-4.
139. Sadler LC, Lane M, North R. Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* Şubat 1995;102(2):169-70.
140. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Iglesias J, Gonzalez MC, Hernandez I, vd. Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatol Baltim Md.* Haziran 1992;15(6):1043-7.
141. Keely SJ, Steer CJ, Lajczak-McGinley NK. Ursodeoxycholic acid: a promising therapeutic target for inflammatory bowel diseases? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 01 Aralık 2019;317(6):G872-81.
142. Kremer AE, Oude Elferink RPJ, Beuers U. Pathophysiology and current management of pruritus in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* Şubat 2011;35(2):89-97.
143. Joutsiniemi T, Timonen S, Leino R, Palo P, Ekblad U. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* Mart 2014;289(3):541-7.
144. Pusl T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis.* 29 Mayıs 2007;2:26.
145. Bacq Y, le Besco M, Lecuyer A-I, Gendrot C, Potin J, Andres CR, vd. Ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Results in real-world conditions and factors predictive of response to treatment. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* Ocak 2017;49(1):63-9.
146. Mazzella G, Rizzo N, Azzaroli F, Simoni P, Bovicelli L, Miracolo A, vd. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatol Baltim Md.* Mart 2001;33(3):504-8.
147. Ursodeoxycholic acid 250 mg capsules - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc)

[İnternet]. [a.yer 02 Eylül 2021]. Erişim adresi:
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/7253/smpc#gref>

148. Gurung V, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 24 Haziran 2013;(6):CD000493.
149. Glantz A, Marschall H-U, Lammert F, Mattsson L-A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatol Baltim Md*. Aralık 2005;42(6):1399-405.
150. Binder T, Salaj P, Zima T, Vitek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med*. 2006;34(5):383-91.
151. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I, Pezzullo JC, vd. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. Ocak 2004;111(1):17-21.
152. Diaferia A, Nicastrì PL, Tartagni M, Loizzi P, Iacovizzi C, Di Leo A. Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. Şubat 1996;52(2):133-40.
153. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernández I, Sandoval L, Almuna R, vd. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol*. Aralık 1997;27(6):1022-8.
154. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, vd. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology*. Aralık 2012;143(6):1492-501.
155. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG, vd. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *BMJ*. 13 Haziran 2012;344:e3799.
156. de Vries E, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in pregnancy? *J Hepatol*. Aralık 2019;71(6):1237-45.
157. Sözen M, Türkay C. Ursodeoksikolik Asit İçin Tıbbi Endikasyonlar ve Etki Mekanizmaları. 2011;9.
158. Zhang L, Liu X-H, Qi H-B, Li Z, Fu X-D, Chen L, vd. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Ekim 2015;19(19):3770-6.
159. Hirvijoja ML, Tuimala R, Vuori J. The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol*. Şubat 1992;99(2):109-11.

160. Diac M, Kenyon A, Nelson-Piercy C, Girling J, Cheng F, Tribe RM, vd. Dexamethasone in the treatment of obstetric cholestasis: a case series. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. Şubat 2006;26(2):110-4.
161. Prince MI, Burt AD, Jones DEJ. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut*. Mart 2002;50(3):436-9.
162. Riikonen S, Savonius H, Gylling H, Nikkilä K, Tuomi AM, Miettinen TA. Oral guar gum, a gel-forming dietary fiber relieves pruritus in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Nisan 2000;79(4):260-4.
163. Gylling H, Riikonen S, Nikkilä K, Savonius H, Miettinen TA. Oral guar gum treatment of intrahepatic cholestasis and pruritus in pregnant women: effects on serum cholestanol and other non-cholesterol sterols. *Eur J Clin Invest*. Mayıs 1998;28(5):359-63.
164. Kaaja RJ, Kontula KK, Räihä A, Laatikainen T. Treatment of cholestasis of pregnancy with peroral activated charcoal. A preliminary study. *Scand J Gastroenterol*. Şubat 1994;29(2):178-81.
165. Simons FE, Watson WT, Chen XY, Minuk GY, Simons KJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxyzine in patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Pharmacol*. Eylül 1989;29(9):809-15.
166. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease- 2 Volume Set - 9th Edition [İnternet]. [a.yer 23 Temmuz 2021]. Erişim adresi: <https://www.elsevier.com/books/sleisenger-and-fordtrans-gastrointestinal-and-liver-disease-2-volume-set/feldman/978-1-4160-6189-2>
167. DeLeon A, De Oliveira GS, Kalayil M, Narang S, McCarthy RJ, Wong CA. The incidence of coagulopathy in pregnant patients with intrahepatic cholestasis: should we delay or avoid neuraxial analgesia? *J Clin Anesth*. Aralık 2014;26(8):623-7.
168. Kusters A, Karpen SJ. The role of inflammation in cholestasis: clinical and basic aspects. *Semin Liver Dis*. Mayıs 2010;30(2):186-94.
169. Ling B, Yao F, Zhou Y, Chen Z, Shen G, Zhu Y. Cell-mediated immunity imbalance in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cell Mol Immunol*. Şubat 2007;4(1):71-5.
170. Kirbas A, Biberoglu E, Ersoy AO, Dikmen AU, Koca C, Erdinc S, vd. The role of interleukin-17 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. Mart 2016;29(6):977-81.
171. Wei J, Wang H, Yang X, Dong M, Wang Z. Altered gene profile of placenta from women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. Mayıs 2010;281(5):801-10.
172. Trauner M, Fickert P, Stauber RE. Inflammation-induced cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol*. Ekim 1999;14(10):946-59.

173. Biberoglu E, Kirbas A, Daglar K, Kara O, Karabulut E, Yakut HI, vd. Role of inflammation in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* Mart 2016;42(3):252-7.
174. Allen K, Jaeschke H, Copple BL. Bile acids induce inflammatory genes in hepatocytes: a novel mechanism of inflammation during obstructive cholestasis. *Am J Pathol.* Ocak 2011;178(1):175-86.
175. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* Baltim Md. Eylül 2002;36(3):525-31.
176. Li M, Cai S-Y, Boyer JL. Mechanisms of bile acid mediated inflammation in the liver. *Mol Aspects Med.* Ağustos 2017;56:45-53.
177. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* Haziran 2006;3(6):318-28.
178. Jain S, Gautam V, Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011;3(1):118-27.
179. Collen D, Tytgat GN, Claeys H, Piessens R. Metabolism and distribution of fibrinogen. I. Fibrinogen turnover in physiological conditions in humans. *Br J Haematol.* Haziran 1972;22(6):681-700.
180. Chen L, Li Y, Zhang F, Zhang S, Zhou X, Ji L. Association of serum ferritin levels with metabolic syndrome and insulin resistance in a Chinese population. *J Diabetes Complications.* Şubat 2017;31(2):364-8.
181. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol.* Kasım 2017;29(9):401-9.
182. Rosalki SB. C-reactive protein. *Int J Clin Pract.* Mayıs 2001;55(4):269-70.
183. Fujita MQ, Zhu B-L, Ishida K, Quan L, Oritani S, Maeda H. Serum C-reactive protein levels in postmortem blood--an analysis with special reference to the cause of death and survival time. *Forensic Sci Int.* 04 Aralık 2002;130(2-3):160-6.
184. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.* Mart 2002;28(3):235-43.
185. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol.* Mayıs 2010;22(5):347-52.
186. Creamer AW, Kent AE, Albur M. Procalcitonin in respiratory disease: use as a biomarker for diagnosis and guiding antibiotic therapy. *Breathe* Sheff Engl. Aralık 2019;15(4):296-304.
187. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: Where Are We Now? *Crit Care Clin.* Ocak 2020;36(1):23-40.
188. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. *Am J Med.* Haziran

- 1985;78(6 Pt 1):1001-9.
189. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaiksow F, Mazza JJ, vd. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMJ Off Publ State Med Soc Wis.* Aralık 2016;115(6):317-21.
190. Kawthalkar SM. *Essentials of clinical pathology.* New Delhi: Jaypee Brothers Medical Pub.; 2010.
191. Westergren A. Studies of the Suspension Stability of the Blood in Pulmonary Tuberculosis1. *Acta Med Scand.* 1921;54(1):247-82.
192. Westergren A. The Technique of the Red Cell Sedimentation Reaction. *Am Rev Tuberc.* 01 Temmuz 1926;14(1):94-101.
193. Kucharz EJ. The forgotten contribution of Dr. Edmund Faustyn Biernacki (1866-1911) to the discovery of the erythrocyte sedimentation rate. *J Lab Clin Med.* Ağustos 1988;112(2):279-80.
194. Kucharz EJ. Sesquicentennial of the birth of Edmund Faustinus Biernacki, a discoverer of the erythrocyte sedimentation rate. *Reumatologia.* 2017;55(1):24-8.
195. Zlonis M. The mystique of the erythrocyte sedimentation rate. A reappraisal of one of the oldest laboratory tests still in use. *Clin Lab Med.* Aralık 1993;13(4):787-800.
196. The Levels Of The D-Dimer and All Haemostatic Factors In Patients With and Without Deep Venous Thrombosis - Özgür Kemik, Aziz Sümer, Ahu Sarbay Kemik, Sevim Purisa, Sefa Tüzün, Çetin Kotan | Sobiad Atıf Dizini [İnternet]. [a.yer 25 Ağustos 2021]. Erişim adresi: <https://atif.sobiad.com/index.jsp?modul=makale-detay&Alan=tip&Id=QTLA8XoBYbO9RkQm58hq>
197. Gogoi P, Sinha P, Gupta B, Firmal P, Rajaram S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* Ocak 2019;144(1):16-20.
198. Ma M, Zhu M, Zhuo B, Li L, Chen H, Xu L, vd. Use of complete blood count for predicting preterm birth in asymptomatic pregnant women: A propensity score-matched analysis. *J Clin Lab Anal.* Ağustos 2020;34(8):e23313.
199. Farzaneh F, Ghobadi S, Absalan A. The accuracy of selected hematology and inflammatory indices for predicting preterm labor; a cross-sectional study. *Immunopathol Persa.* 07 Nisan 2019;5:e05-e05.
200. Toprak E, Bozkurt M, Dinçgez Çakmak B, Özçimen EE, Silahlı M, Ender Yumru A, vd. Platelet-to-lymphocyte ratio: A new inflammatory marker for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 01 Eylül 2017;18(3):122-6.
201. Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* Mayıs 2011;105

Suppl 1:S13-33.

202. Li N, Hu H, Lindqvist M, Wikström-Jonsson E, Goodall AH, Hjemdahl P. Platelet-leukocyte cross talk in whole blood. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Aralık 2000;20(12):2702-8.
203. Hu B, Yang X-R, Xu Y, Sun Y-F, Sun C, Guo W, vd. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 01 Aralık 2014;20(23):6212-22.
204. Jomrich G, Gruber ES, Winkler D, Hollenstein M, Gnant M, Sahora K, vd. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Poor Survival in Pancreatic Cancer Patients Undergoing Resection. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. Mart 2020;24(3):610-8.
205. Ustundag Y. Relationship between CRP, systemic immune-inflammation index and routine hemogram related inflammatory markers in low grade inflammation. *Int J Med Biochem* [Internet]. 2018 [a.yer 18 Ağustos 2021]; Erişim adresi: https://www.journalagent.com/ijmb/pdfs/IJMB_1_1_24_28.pdf
206. Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol*. Ağustos 1999;94(2):189-93.
207. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. *J Clin Med*. 06 Mayıs 2020;9(5).
208. Kebapçılar A, Taner C, Kebapçılar L, Bozkaya G. High mean platelet volume, low-grade systemic coagulation, and fibrinolytic activation are associated with pre-term delivery and low APGAR score in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 01 Ekim 2010;23:1205-10.
209. Kirbas A, Biberoglu E, Daglar K, İskender C, Erkaya S, Dede H, vd. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Eylül 2014;180:12-5.
210. Silva J, Magenta M, Sisti G, Serventi L, Gaither K. Association Between Complete Blood Count Components and Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Cureus*. 30 Aralık 2020;12(12):e12381.
211. Yayla Abide Ç, Vural F, Kılıççı Ç, Bostancı Ergen E, Yenidede İ, Eser A, vd. Can we predict severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy using inflammatory markers? *Turk J Obstet Gynecol*. Eylül 2017;14(3):160-5.
212. Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, vd. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 07 Eylül 2019;394(10201):849-60.
213. Achufusi TGO, Safadi AO, Mahabadi N. Ursodeoxycholic Acid. İçinde: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [a.yer 02 Eylül 2021]. Erişim adresi:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545303/>

214. Walker KF, Chappell LC, Hague WM, Middleton P, Thornton JG. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 27 Temmuz 2020;7:CD000493.
215. Haslinger C. The problem of uncertain adherence to study interventions: what can we conclude? BJOG Int J Obstet Gynaecol. Mayıs 2021;128(6):1076.



8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Melis Ece MEN PEKER

Doğum yeri ve tarihi: Altındağ 1990

Uyruğu: Türk

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi: Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Mail adresi:

Yabancı dili: İngilizce

II. Eğitimi

1996-2004 Halide Edip Adıvar İlköğretim Okulu

2004-2008 Ankara Gazi Anadolu Lisesi

2008-2014 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

III. Ünvanları

Asistan Dr: 2017-

IV. Mesleki Deneyimi

Ocak 2015-Mayıs 2015	Ürgüp Devlet Hastanesi Acil Servisi	Pratisyen Hekim
24/03/2017-31/08/2019	SBÜ Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Asistan Doktor
01/09/2019-	SBÜ Ankara Şehir Hastanesi	Asistan Doktor

9. ETİK KURUL



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-20-1238

1238-no’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Perinatoloji Kliniği’nde yapılması planlanan “Gebeliğin İntrahepatik Kolestazında Ursedoksikolik Asit Tedavisinin Maternal Serumdaki İnflamasyon Parametreleri Üzerine Etkisi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

28/10/2020