



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
SANCaktepe  
ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SANCaktepe ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İNTRAHEPATİK GEBELİK KOLESTAZI SAPTANAN  
OLGULARDA MATERNAL VE FETAL SONUÇLARIN  
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Dr. Cevdet Doęu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
SANCaktepe  
ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SANCaktepe ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İNTRAHEPATİK GEBELİK KOLESTAZI SAPTANAN  
OLGULARDA MATERNAL VE FETAL SONUÇLARIN  
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Dr. Cevdet Doęu

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Niyazi Tuę

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince hem mesleki açıdan hem hayat mektebi açısından beni yetiőtiren, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, tüm bilgi ve tecrübelerini bana aktaran kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Niyazi TUĐ'a olmak teőkekkürü bir borç bilirim.

Yine bu zorlu süreçte ve tezimin her aşamasında en büyük destekçilerim olan Sayın Doç. Dr. Arzu Bilge TEKİN'e ve Op. Dr. Esra AYANOĐLU'na bilimsel katkılarından dolayı teőkekkür ederim.

Eđitimimin ilk gününden son gününe kadar birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm uzman abi ve ablalarıma, tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve servis, doğumhane, poliklinik, ameliyathane hemőire ve personeline teőkekkür ederim.

Beni yetiőtirip bugünlere ulaőtıran canım aileme, her zaman yanımda olan ve beni her zaman destekleyen sevgili eőtım Emine ERĐN DOĐU'ya sonsuz teőkekkür ederim.

Dr. Cevdet DOĐU

İstanbul - 2024

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. İNSİDANS .....	3
2.2. ETYOPATOGENEZ.....	4
2.2.1. Genetik Etmenler .....	4
2.2.2. Hormonal Etmenler.....	6
2.2.3. Çevresel Etmenler .....	7
2.3. SEMPTOMLAR.....	8
2.4. LABORATUVAR BULGULARI.....	9
2.5. AYIRICI TANI .....	10
2.6. TEDAVİ.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	13
4. BULGULAR.....	15
5. TARTIŞMA .....	25
6. SONUÇLAR .....	30
7. KAYNAKLAR .....	31

## KISALTMALAR

<b>ALT</b>	: Alanin Transaminaz
<b>aPTT</b>	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
<b>ASA</b>	: Açlık Safra Asidi
<b>AST</b>	: Aspartat Transaminaz
<b>GGT</b>	: Gama Glutamil Transferaz
<b>HELLP</b>	: Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count
<b>İHGK</b>	: İntrahepatik Gebelik Kolestazi
<b>KC</b>	: Karaciğer
<b>KCFT</b>	: Karaciğer Fonkiyon Testleri
<b>KOK</b>	: Kombine Oral Kontraseptif
<b>MDR</b>	: Multidrug Resistant Protein
<b>NST</b>	: Non Stres Test
<b>PLT</b>	: Platelet
<b>PT</b>	: Protrombin Zamanı
<b>TTN</b>	: Yenidoğanın Geçici Taşipnesi
<b>UDKA</b>	: Ursodeoksikolik Asit
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>YDYBÜ</b>	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Gebelerde sarılığın ayırıcı tanıları .....	10
<b>Tablo 2:</b> Demografik Veriler .....	15
<b>Tablo 3:</b> Açlık Safra Asidi Düzeyleri.....	16
<b>Tablo 4:</b> Komorbid Hastalıklar .....	16
<b>Tablo 5:</b> Üst Batın USG Bulguları .....	17
<b>Tablo 6:</b> Doğum Öncesi Gebeye İlişkin Demografik Veriler .....	17
<b>Tablo 7:</b> Doğuma İlişkin Demografik Veriler .....	18
<b>Tablo 8:</b> C/S Endikasyonları .....	18
<b>Tablo 9:</b> Bebeğe İlişkin Demografik Veriler.....	19
<b>Tablo 10:</b> ALT Parametresindeki Değişim .....	19
<b>Tablo 11:</b> AST Parametresindeki Değişim.....	20
<b>Tablo 12:</b> UDKA Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Demografik Sonuçları-1 ..	22
<b>Tablo 13:</b> UDKA Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Demografik Sonuçları-2 ..	23
<b>Tablo 14:</b> UDKA Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Demografik Sonuçları-3 ..	23
<b>Tablo 15:</b> Gebelik Kolestazi Öyküsü Başlangıç Demografik Verileri.....	24
<b>Tablo 16:</b> ASA Düzeylerine Göre Demografik Veriler .....	24

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** İntrahepatik gebelik kolestazında etyopatogeneze genel bakış .....4
- Şekil 2:** MDR3 mutasyonu ve kolestaz (BS: safra asiti PC: fosfotidilkolin) .....5
- Şekil 3:** Safra asitlerinin enterohepatik dolaşımı .....8
- Şekil 4:** İntrahepatik gebelik kolestazında kaşıntı patofizyolojisi .....9



## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada kliniğimizde gebelik kolestazı tanısı alan ve tedavi gören olguların değerlendirilmesi ve uygulanan klinik yönetimin, maternal ve fetal sonuçlara etkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma 2018 Şubat ve 2023 Ağustos dönemleri Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde İHGK tanısı ile takip ve tedavi edilen 59 hastayı kapsamaktadır. İntrahepatik gebelik kolestazı tanısı alan hastaların dosyalarında ayaktan veya yatarak takiplerine ilişkin tıbbi izlem kayıtları ve yenidoğana ait izlem kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların yaş, ırk, eğitim durumu, gelir düzeyi gibi demografik özellikleri ve gravida, parite, abortus, küretaj özelliklerinin yanında tanı haftaları, tanıdaki şikayeti, tanı anındaki serum safra asiti ve AST, ALT düzeyleri, tedavi sonrası ASA/AST/ALT düzeyleri, spontan preterm eylem olup olmaması, doğum haftaları, doğum kiloları, 1. ve 5. dakika apgar skorları, mekonyum varlığı ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı dosyalarından taranarak kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Preterm doğumların %93,9'u iyatrojeniktir. Bebeklerin %40,7'sinde YDYBÜ (Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi) ihtiyacı oluşmuştur. YDYBÜ'ne yatışı olan bebeklerden %45,8'i TTN endikasyonu ile yatmıştır. ALT, AST değerlerinin zaman içerisinde istatistik olarak anlamlı bir azalış olduğu saptanmıştır. UDKA kullanan gebelerin fetal doğum ağırlığı istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur. UDKA kullanımı olan gebelerin YDYBÜ yatış süresinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Gebelik kolestaz öyküsü olanların ortanca 1.dk apgar skorunun istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. ASA gruplaması ile yapılan analizler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

**Sonuç:** ASA seviyeleri ile fetal sonuçlar koreledir. Ancak ASA seviyeleri kadar UDKA tedavisine verilen yanıt da fetal sonuçlar üzerinde etkilidir. Hastalar sadece ASA sonucuna göre değil de UDKA tedavisine nasıl bir cevap vermiş olduğuna göre de değerlendirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** İntrahepatik Gebelik Kolestazı, Açlık Safra Asidi

## ABSTRACT

**Aim:** This study aimed to evaluate the cases diagnosed with gestational cholestasis and treated in our clinic and to reveal the effect of the applied clinical management on maternal and fetal outcomes.

**Materials and Methods:** Medical follow-up records regarding outpatient or inpatient follow-up and neonatal follow-up records in the files of patients diagnosed with intrahepatic cholestasis of pregnancy were retrospectively examined. In addition to the demographic characteristics of the patients such as age, race, education level, income level and gravida, parity, abortion and curettage characteristics, weeks of diagnosis, complaint at diagnosis, serum bile acid and AST, ALT levels at the time of diagnosis, ASA/AST/ALT levels after treatment, spontaneous Presence of preterm labor, birth weeks, birth weights, 1st and 5th minute Apgar scores, need for neonatal intensive care were scanned and recorded from the files.

**Results:** 93.9% of preterm births are iatrogenic. 40.7% of babies required Newborn Intensive Care Unit. 45.8% of the babies admitted to NICU were hospitalized with the indication of TTN. It was determined that there was a statistically significant decrease in ALT and AST values over time. Fetal birth weight of pregnant women using UDKA was found to be statistically lower. It was found that the length of stay in the NICU was higher in pregnant women using UDKA. It was found that the median 1-minute Apgar score of those with a history of gestational cholestasis was statistically significantly lower. As a result of the analyzes performed with the ASA grouping, no statistically significant relationship was detected.

**Conclusion:** ASA levels correlate with fetal outcomes. However, the response to UDKA treatment, as well as ASA levels, are effective on fetal outcomes. Patients should be evaluated not only according to their ASA results, but also according to how they responded to UDKA treatment.

**Key words:** Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, Fasting Bile Acid

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelikle komplike karaciğer hastalıklarını üçe ayırabiliriz. İlk grubu spontane veya doğum sonrası iyileşen gebeliğe spesifik hastalıklar oluşturur. Örneğin; hiperemezis gravidarum, intrahepaik gebelik kolestazı (İHGK), gebeliğin akut yağlı karaciğeri, preeklampsiye sekonder karaciğer hasarıyla karakterize HELLP sendromu (1).

İkinci grup gebelikte rastlantısal saptanan akut karaciğer hastalıklarıdır. Üçüncü grup ise gebelik öncesi de var olup devam eden kronik hastalıklardır. Örneğin; siroz, kronik viral hepatitler gibi.

Yapılan çalışmalarda İHGK'nın bir çok olumsuz perinatal sonuçlara yol açtığı tespit edilmiştir. Bunlar arasında spontan ve iyatrojenik preterm eylem ve doğum, amniyon sıvısında mekonyum varlığı, asfiksi, perinatal mortalite, yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatış gereksinimi, düşük APGAR skoru, fetal distres ve yenidoğanın respiratuar distres sendromu vardır. Bu sonuçlar serum açlık safra asiti düzeylerinin artışıyla ilgilidir (2-5). Anne prognozu oldukça iyidir.

İHGK için başlıca risk faktörleri; ileri anne yaşı, multipl gebelik, önceki gebeliklerde İHGK öyküsü, östrojen ve progesteron maruziyeti, hepatit C öyküsü, ailesel geçişli biliyer hastalıklardır. Mevsime bağlı değişmekle birlikte en çok kış aylarında görülmektedir (6-8).

İHGK gebeliğe özgü en sık gördüğümüz karaciğer hastalığıdır. Klinik olarak en sık semptom kaşıntıdır. Bütün vücuda yayılabileceği gibi tipik kaşıntı avuç içi ve ayak tabanında olmaktadır. Geceleri artış göstermektedir. Kaşıntı genel olarak gebeliğin üçüncü trimesterinde ortaya çıkarak doğum zamanına kadar artış göstermektedir. Cildin kaşınmasına bağlı oluşan lezyonlar dışında cilt bulgusuna rastlanmaz. Doğum sonrası iki hafta içinde kaşıntının düzelmesi beklenir. Düzelmezse farklı hastalıklar araştırılmalıdır (9,10).

Etyolojik olarak net bilinmemekle birlikte patogeneizde başlıca östrojen hipersensitivitesi neden gösterilmektedir (11). Ayrıca diğer genetik, hormonal ve çevresel faktörler de rol oynar (12).

Diğer tanıları ekarte etmek için derin anamnez, fizik muayene, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), viral hepatit belirteçleri, abdominal ultrasonografi (USG),

serum açlık safra asit seviyesi, otoantikörler ve gerekirse karaciğerden alınan patolojik örnekleme gereklidir (13).

İHGK tedavisinde amaç maternal-fetal sonuçları iyileştirmektir. Bunun için de tedavide temel hedef serum safra asitlerini azaltmaktır. Tedavide pek çok ajan denenmektedir. Ancak en etkin ve umut verici tedavi ursodeoksikolik asit (UDKA) tedavisidir. Maternal ve fetal riskler gözetilerek tedavi ve doğum zamanlaması hastaya göre belirlenmelidir.

Bu bilgiler doğrultusunda; intrahepatik gebelik kolestazı tanısı alan hastalarda maternal ve fetal sonuçları iyileştirmek için takip şekli, tedavi protokolü ve hastaların doğum zamanının planlanması büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada kliniğimizde intrahepatik gebelik kolestazı tanısı alan ve tedavi gören olguların değerlendirilmesi ve uygulanan klinik yönetimin, maternal ve fetal sonuçlara etkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Gebelik sürecinde karaciğerde büyük ölçüde fizyolojik değişimler meydana gelir. Gebelik sürecinde karaciğer boyutları normaldir ve palpe edilmez. Gebeliğin son trimesterinde uterusun genişlemesine bağlı karaciğer de yukarıya ve arkaya doğru itilir. Gebelikte karaciğer boyutlarında artış olması bir sorun olduğunu ve ileri inceleme gerekeceğini gösterir (14).

Plazma volümü gebelik boyunca doğuma kadar artış göstermektedir. Gebelermeyanlarda kardiyak çıkışın yaklaşık %35'i hepatic akımı oluşturur, gebelermeyanlarda ise yaklaşık %28'i oluşturmaktadır ve kalan kan akışı plasentaya gitmektedir (15). Kan volümü yarı oranda artarken hepatic kan akımı değişmemektedir.

Gebelik sürecinde azalma gösteren biyokimya belirteçleri; hemoglobin, kan üre azotu, ürik asit, total protein, albümin, gama-globülin (16).

Gebelik sürecinde değişmeyen biyokimya belirteçleri; aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), bilirubin, platelet (PLT), protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel trombotoplastin zamanı (aPTT) (16).

Gebelik sürecinde artış gösteren biyokimya belirteçleri; alkalen fosfataz (ALP), serum safra asitleri, lökosit sayısı, fibrinojen, transferin, kolesterol, trigliserid, seruloplazmin (16).

Gebeliğe sürecinde izlenen karaciğer hastalıklarını şu şekilde sınıflayabiliriz; Gebeliğe özgü karaciğer (KC) hastalıkları; İHGK, hiperemezis gravidarum, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, preeklampsi, HELLP sendromu.

Gebelik öncesi olan KC hastalıkları; kronik viral hepatit, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, siroz.

Gebelik esnasında gelişme ihtimali olan KC hastalıkları; akut viral hepatit, kolelitiazis, budd-chiari sendromu, ilaçla ilişkili hepatotoksisite.

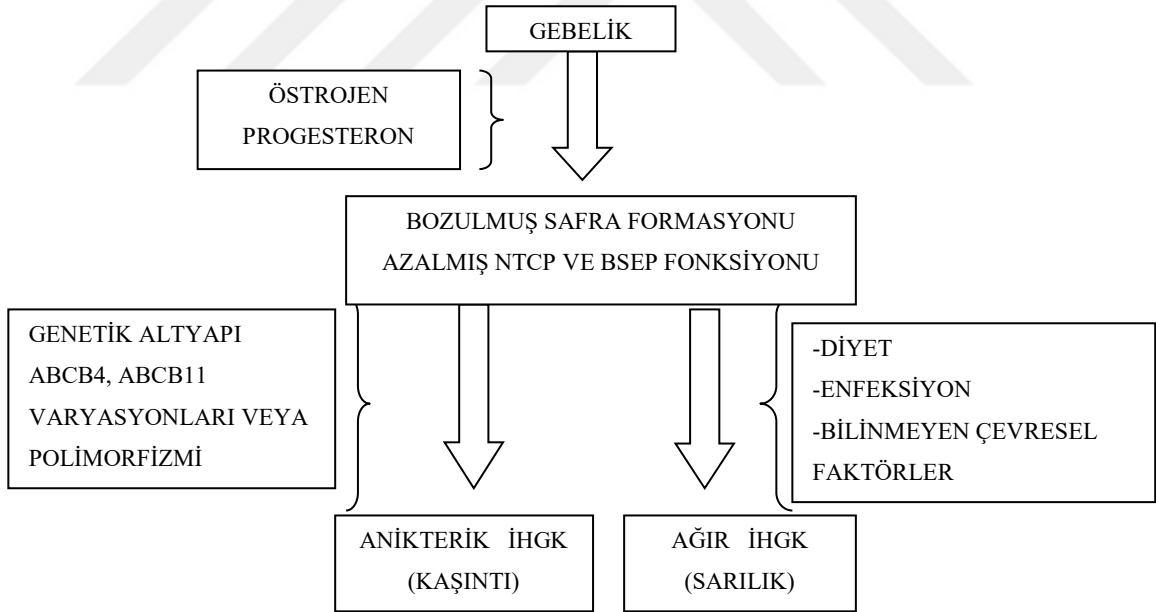
### 2.1. İNSİDANS

Hastalık tüm etnik kökenlerde görülmektedir ancak coğrafyaya göre sıklığı değişmektedir. Pakistan (%1,4), Hindistan (%1,2), Şili (%13,2), Bolivya (%9,2),

Kuzey Amerika, Avustralya ve Avrupa’da %1 civarı görülmektedir (18). Ülkemizde ise prevalans %0.45 olarak bildirilmiştir (19).

## 2.2. ETYOPATOGENEZ

İntrahepatik gebelik kolestazında etyoloji çok faktörlüdür. Hala tam anlaşılmış değildir. Etiyolojide çevre, genetik ve endokrin etkenler olasıdır (20). Hastalık birinci dereceden çevrede daha sık görülmesi, hepatobiliyer sistemdeki taşıyıcı proteinlerde çeşitli mutasyonlar oluşması ve gebelikte epigenetik faktörlerdeki farklılıklar genetik etyopatogenezi ortaya koyar. İlerleyen gestasyonel haftalarda östrojen ve progesteron düzeylerinde yükselme olması ise endokrin etyopatogenezi ortaya koyar (21). İHGK olan hastalarda kombine oral kontraseptif (KOK) kullanımına bağlı kaşıntı şikayetleri oluşabilmektedir (22). İHGK insidansının kış aylarında arttığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (23). Bu da çevresel etkenlerin rol oynadığının göstergesidir.



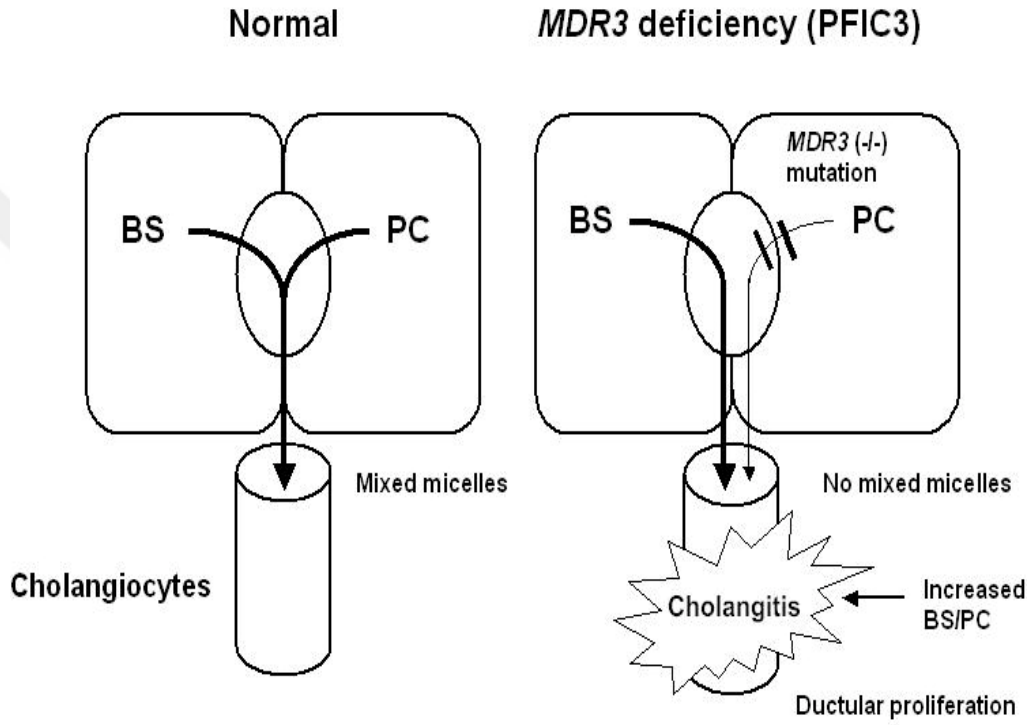
**Şekil 1:** İntrahepatik gebelik kolestazında etyopatogeneze genel bakış

### 2.2.1. Genetik Etmenler

İntrahepatik gebelik kolestazı tanılı hastaların yaklaşık yarısının ailesinde İHGK öyküsü bulunmaktadır. İHGK pedigrileri otozomal dominant geçişi olduğunu

desteklemiştir. Yapılmış bir çalışmada HLAw31 B8 ve HLA Bw16 haplotipi ile ilgili olduğu bulunmuştur (24).

Genetik etmenlerden üstünde en çok durulan gen multidrug rezistans protein 3'u (MDR3) kodlayan ABCB4 genidir (25,26). Bu gendeki mutasyon hepatositlerde fosfolipit pomposunun bozulmasına neden olmakta, böylece fosfatidilkolinin biliyer atılımını azaltır ve bu da safra asiti düzeylerinde yükselmeye neden olur (27).



**Şekil 2:** MDR3 mutasyonu ve kolestaz (BS: safra asiti PC: fosfatidilkolin)

İHGK'nın genetik altyapısıyla ilgili birçok çalışma Progresif Ailesel İntrahepatik Kolestaz (PFIC) araştırmalarına dayanıyor. Bazı İHGK gruplarında kanaliküler transporterlerde heterozigot mutasyonlar belirlenmiştir. Bu hastalık genetik meyil, ailesel kümeleşme, popülasyona spesifik risk faktörleri ve etkilenmiş birinci dereceden yakın ile artmış riske dayanmaktadır (28,29). PFIC ve benign tekrarlayan İHGK'nda (BRIC), ABCB4, ABCB11 ve ATP8B1 genlerinde mutasyonlar incelenmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda, familyal ve sporadik vakalarda fosfatidil kolin floppaz enzimini kodlamakta olan ABCB4 (MDR3) geninde heterozigot mutasyonların varlığı gösterilmiştir (30,31). Bu gendeki homozigot

mutasyonlar, çocukluk döneminde ortaya çıkan ciddi bir KC hastalığına ve PFIC'e sebep olacaktır (32).

ABCB4 geninde ortaya çıkan mutasyonlar, ilaca bağlı kolestaz ve düşük fosfolipid ile ilgili kolelitiyazis başta olacak şekilde, bir takım farklı biliyer bozukluklara sebep olur (33,34). Serum açlık safra asiti düzeyi  $> 40 \mu\text{M}$  olan 52 "ağır" İHGK hastasında bu gen bölgesindeki tek bir nükleotid polimorfizmi (SNP) / haplotip gösterilmiştir (35). Bu sebeple, ABCB4 genindeki mutasyonlar ve varyasyonlar, farklı şiddette kolestatik hastalık oluşumuyla ilişkilidir. Aynı gen mutasyonlarının, tipiyle ilgili olarak, BRIC gibi benign seyirli ve ilerleme göstermeyen hastalıktan PFIC gibi hızlı bir şekilde ilerleme kaydeden ve mortal olabilecek bir hastalığa kadar geniş klinik spektrumu ile sonuçlanabilmektedir. Bunun yanısıra ATP8B1 gen mutasyonları (familial intrahepatik kolestaz 1 [FIC1]'i kodlayan gen) PFIC, İHGK veya BRIC'e sebebiyet verebilir. ABCB11'deki (safra tuzu export pompasını [BSEP] kodlayan gen) mutasyonlar PFIC, GİK veya BRIC'e neden olabilir, ABCB4 gen mutasyonları (çoklu ilaç direnci protein 3'ü [MDR3] kodlayan) PFIC, İHGK, ilaca bağlı kolestaz, kolesterol kolelitiyazisi veya erişkin dönemde sirozlu "kriptojenik" kolanjiyopatiyi meydana getirebilir (32-34).

### 2.2.2. Hormonal Etmenler

İntrahepatik gebelik kolestazında hormonların rol oynadığını şu gözlemlerle ortaya koyabiliriz;

- Hormon düzeyinin hastalığın en sık başladığı dönem olan gebeliğin üçüncü trimesterinde en yüksek seviyeye ulaşması
- Çoğul gebeliklerde hem hormon seviyesi daha yüksektir, hem de İHGK sıklığı yüksektir
- Doğum sonrası hem plasental hormonların azalması, hem de hastalığın gerilemesi
- KOK veya gebelik döneminde vajinal progesteron kullanmış kadınlarda daha sık görülmesi
- Ovarian hiperstimülasyon yapılan gebelerde erken dönemde görülmesi

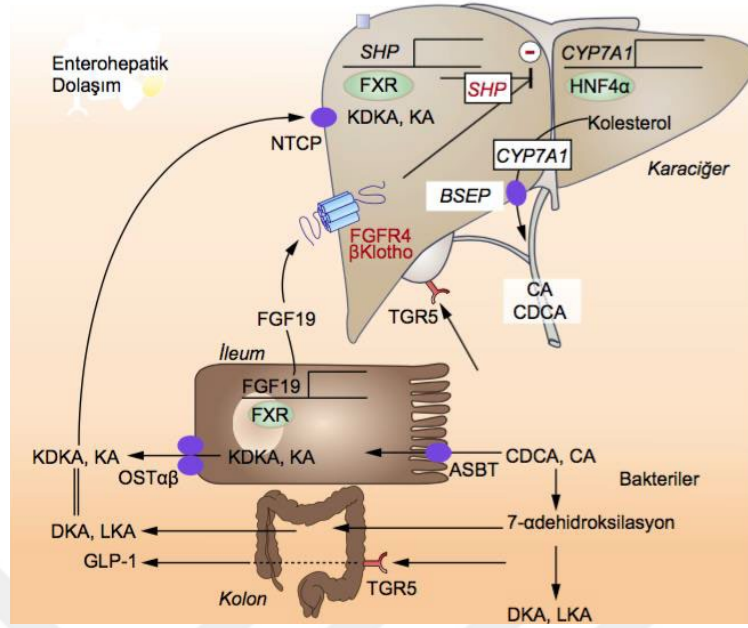
Hayvansal deneylerde dışarıdan verilen östrojenin safra asidi taşıyıcı proteinlerinin salgılanmasını azalttığı, progesteron metabolitlerinin ise FXR

fonksiyonunu inhibisyona uğrattığını ortaya koymuştur (36,37). Meydana gelen progesteron artıkları safra asidi taşıyıcı sistemlerini kapatarak safra asitlerinin karaciğerden itrahını azaltırlar. Bu; gebelik sürecinde progesteron kullanan kadınlardaki İHGK oranlarını artıran bir mekanizma olabilir. İn vitro modellerde progesteron ve östrojen düzeylerinin fazla olması BSEP ve MDR3 fonksiyonlarını azaltıcı etkiye sahiptir (38). Çoğul gebelerde, in vitro fertilizasyon sonrası gebeliklerde sıklığı artmıştır (39). İkiz gebelerde İHGK görülme sıklığı %14 iken, üçüz gebelerde sıklık %43'tür (40). Bu sebeplerden dolayı hiperöstrojenemi ve hiperprogesteroneminin İHGK'na neden olabileceği düşünülmüştür (36).

### **2.2.3. Çevresel Etmenler**

İntrahepatik gebelik kolestazının mevsime ve coğrafyaya göre farklılıklar göstermesi, hastalık üzerinde çevresel etmenlerin etkisini göstermektedir. İHGK bazı ülkelerde, selenyum düzeylerinin daha düşük izlendiği kış mevsiminde daha sık görülmüştür. İHGK tanılı gebeliklerdeki selenyum düzeyinin normal gebeliklere göre daha düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir (41). Ülkemizdeki bir çalışmada İHGK'nın ilkbahar mevsiminde daha çok görüldüğünü ortaya koymuştur (42).

Safra asidi metabolizmasında regülatör rolü olan vitamin D'nin hastalıkla ilgili olabileceği düşünülmüştür. İHGK tanılı gebeliklerde diğer gebelere göre seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (43,44). Çinko ve parathormon düzeylerinin ise hastalık ile ilgisi görülmemiştir (41-43).



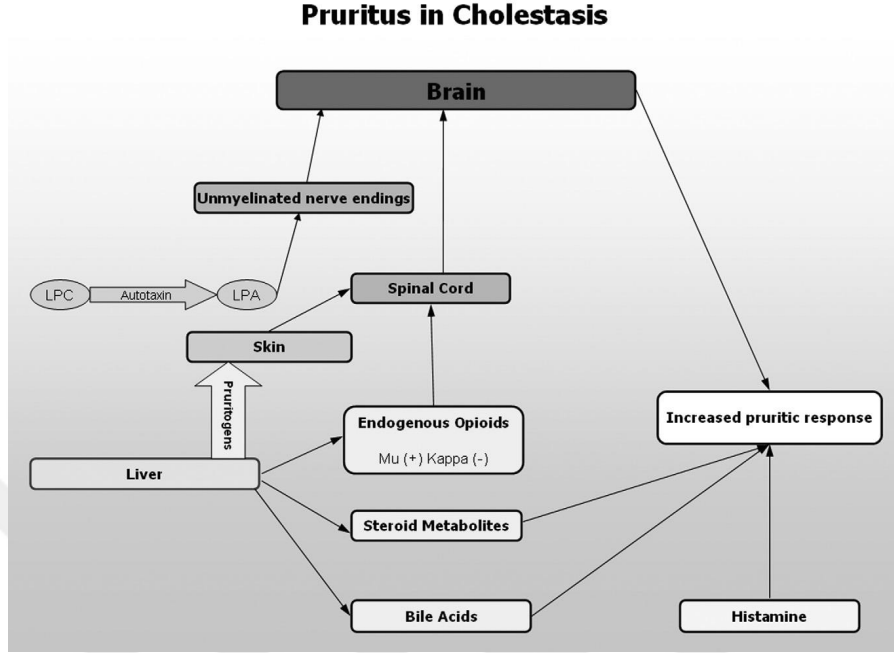
Şekil 3: Safra asitlerinin enterohepatik dolaşımı

### 2.3. SEMPTOMLAR

Hastalığın en sık karşılaştığımız semptomu özellikle 3. trimestrede görülen kaşıntıdır. Kaşıntı %10 oranında 1. trimesterde, %25 oranında 2. trimesterde başlamaktadır. Gebeliğin 25. haftasından sonra, özellikle avuç içlerinde, ayak tabanında başlayıp sonra bütün vücuda yayılabilen, özellikle gece vakitlerinde daha da fazla olan kaşıntı ana semptomdur. Kaşıntı genellikle doğumdan sonra en geç 2 gün sonra düzelmektedir. Kaşıntıya dermatolojik lezyonlar eşlik etmez. Kaşıntı şikayeti olan kadınların yaklaşık 1/10'unda sarılık da vardır. İlk trimesterde kaşıntı başlaması genelde çoğul gebelik lehinedir. Sarılık semptomu genelde kaşıntı başladıktan 15-30 gün sonra oluşmaya başlar. Bazen de kaşıntı olmadan sarılık görülmesi mümkündür. Sarılık semptomunun postpartum 6. haftaya kadar gerilemesi beklenir. Leevy ve arkadaşları İHGK olan 4 kız kardeşte doğum sonrası uzamış kolestaz nedeniyle yapılan KC biyopsilerinde periportal fibrozise ya da siroz bulgularına rastlamışlardır (45).

Kolesterol taşları açısından İHGK predispozan bir faktördür. Bu hastalıkta safra kesesi volüm olarak artmış, safra akımı yavaşlamış ve serum safra asitleri litojenik safaya geçmiştir (46). İHGK tanılı hastalarda emek öncesi ve sonrası safra

kesesi volumü artmıştır (47). Apstein ve arkadaşları ise bu hastalarda safra kesesi hipomotilitesinin arttığını iddia etmişlerdir (48).



Şekil 4: İntrahepatik gebelik kolestazında kaşıntı patofizyolojisi

## 2.4. LABORATUAR BULGULARI

İntrahepatik gebelik kolestazında safra asitlerinin karaciğerden safra kesesine transferinde oluşan defekt, safra asitlerinin hepatositlerden kana iletilmesi ile kompanse edilir ve sitotoksik olan bu maddelerin kandaki seviyeleri artar (54). İHGK tanılı gebeliklerin %90'ında serum açlık safra asitlerinde artış görülmektedir. Bu yüzden İHGK tanısında en spesifik ve sensitif belirteçtir.

Sağlıklı gebeliklerde serum açlık safra asit seviyeleri, gebelik olmayan kadınlara göre hafifçe artış gösterebilir. Gebeliğin geç haftalarında serum açlık safra asiti seviyelerinin 11  $\mu\text{mol/L}$ 'ye kadar olan düzeyleri normal kabul edilir. İHGK'nda en önemli tanı kriteri serum açlık safra asit seviyesinin 10  $\mu\text{mol/L}$ 'den fazla olmasıdır. Serum total safra asit düzeylerinde 10-25 kata kadar artış izlenebilmektedir. Pek çok çalışmada serum açlık safra asit düzeyleriyle fetal komplikasyonların sıklığı ilişkilendirilmiştir. 40  $\mu\text{mol/L}$ 'den daha az seviyelerde fetus komplikasyon risklerinin düşük olduğu gösterilmiş (49). Heikkinon ve arkadaşları İHGK tanılı gebelerde serumdaki kolik asit seviyelerinin,

kenodeoksikolik asit seviyelerine göre 4 kat yükseldiğini ve bu oranın yüksek spesivite gösterdiğini bildirmişlerdir (50). Kolestaz tanılı olmayan sağlıklı gebelerde bu oran 1.5'dan küçüktür. Major safra asiti kolik asittir. Kolestaz tanılı gebelerde böbrekten safra asit atılımı 10 kata kadar artmıştır (51).

Kolestazlı gebelerde ALT, AST düzeyleri 2 ile 10 kat artmıştır. Ancak AST, ALT düzeyleri ile serum açlık safra asit düzeyleri arasında ilişki yoktur (52,53). Hastaların %40'ında serum ALT düzeyi normalden 10 kat fazla artış göstermektedir. Serum GGT düzeyleri hastaların yaklaşık yarısında artış göstermiştir. Sağlıklı gebelerde GGT düzeyleri normalde düşüktür. Eğer bu hastalıkta GGT düzeyleri çok yüksek izlenirse bu durum MDR3 gen mutasyonu lehinedir. Bilirubin düzeyinde artış hastaların %10 ile %20'sinde gözlenir. Normal gebelikte ALP düzeyi yükseldiğinden, yüksek ALP düzeyleri İHGK için anlamsızdır.

## 2.5. AYIRICI TANI

Ayırıcı tanı yapılırken özellikle gebeliğe spesifik KC hastalıkları, diğer kolestaz sebepleri ve diğer sarılık nedenleri arasında yapılmalıdır (Tablo 1) (55). Gebede en sık sarılık nedenini %42 oran ile viral hepatitler oluştururken, İHGK bu olguların %21'ini oluşturmaktadır (56).

**Tablo 1:** Gebelerde sarılığın ayırıcı tanıları

ETYOLOJİ	PREVALANS (%)
Viral hepatit	42
Gebelik kolestazı	21
Hiperemesis gravidarum	6
Safra yolu obstrüksiyonları	6
HELLP sendromu	5
Hemoliz	4
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	
Steatohepatit	
Septik piyelonefrit	
Hiperbilirubinemik sendromlar	
İlaç ile ilişkili sarılık	
Metabolik sendrom	

HELLP sendromu hemoliz, KCFT' de bozulma ve platelet sayısında düşme üçlüsünden oluşur. Bu hastalarda klinik olarak en sık bulgular midede bulanma, kusma ve sağ üst kadranda ağrıdır. Sağ üst kadranda ağrısının nedeni damar içi fibrin depolanması sonucu meydana gelen hepatik sinuzoidal kan akımında yavaşlamadır. Gebelik kolestazından ayıran en önemli bulgu platelet düşüklüğüdür. Fakat plateleti normal olan HELLP sendromlu olgular ayırıcı tanıyı zorlaştırabilir.

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri nadir görülür. Son trimester gebelikte hızla ilerleyerek karaciğer yetmezliğine neden olur. Maternal ve fetal mortalite çok yüksektir. Bu hastalarda %50 oranında preeklampsi tablosu vardır. Kolestazdan ayıran bulgular karaciğer yetmezliği ve koagulopati olmamasıdır. Ancak Vanjah ve arkadaşları 1991'de gebelik kolestazı ile gebeliğin akut yağlı karaciğerinin bir arada olduğu bir olgu tarif etmişlerdir (57).

## 2.6. TEDAVİ

Kolestazlı tanımlı gebelerde en sık ve önemli şikayet kaşıntıdır. Kaşıntı şikayetini gidermek için verilebilecek ajanlar kolestiramin, fenobarbital ya da hipnotik ilaçlardır (58,59). Kolestiramin dozu günde 20gr'dır. Fakat kolestiramin yağda çözünen vitaminleri bağladığı için bu hastalarda kanama riski vardır. Bu yüzden gebelik boyunca ve doğum sırasında K vitamini verilmesi gerekir. Ayrıca kolestaz tanımlı anelerden doğan bebeklerde fetal hemoraji bildirilen olgular vardır (60). Bu sebeple riskli gebeler doğuma yakın K vitamini açısından desteklenmelidir.

Ursodeoksikolik asit (UDKA) tedavide önemli yer tutar. Plazmada safra asiti düzeyini ve sülfat ile bağlanmış progesteron metabolitlerinin düzeyini azaltır. Etkinliği net anlaşılamamakla birlikte immün sistem üzerinde düzenleyici etkisi ile enterohepatik sirkülasyonda safra tuzlarının akışına etki ederek veya karaciğer koruyucu etkisi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Günlük dozu 10-15 mg/kg olan UDKA kaşıntıyı azaltır, KCFT'de düzelme sağlar. Anne ve fetüse tolerasyonu oldukça iyidir. Kaşıntıyı gideren teorisinin İHGK'na özgü progesteron metabolitlerinin böbrek yoluyla itrahının azalmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda UDKA'in kaşıntıyı azalttığı ve KCFT'yi düşürdüğü, bununla birlikte maternal veya fetal yan etki oluşturmadığı gösterilmiştir (61). UDKA serum açlık

safrası asit seviyelerini azaltır. Ancak bu azalma istatistikî açıdan anlam göstermez. UDKA'nın fetal etkisi üzerine bilgi çok azdır.

Mozella ve arkadaşları 20 tane kolestazlı gebeye 1,5-2 gr/gün gibi yüksek dozda UDKA verdiler (62). 20 hastanın 15'inde amniyon sıvısında ve 22 yenidoğandan 20'sinde umbilikal kordan alınan kan örneğinde konjuge safrası asiti düzeylerini ölçerek, 10 tedavi almayan gebeye karşılaştırdılar. UDKA tedavisinin amniyotik sıvı ve umbilikal kord kanında konjuge safrası asiti düzeylerini düşürdüğünü izlediler (62).

S-adenosil-L- methionin (SAM) deneysel olarak kolestazda iyileşme sağlayan bir maddedir (63,64). Beş farklı klinik çalışmada denemiştir. Ribalta ve Floreani'nin çalışmalarında faydasız bulunmuştur. Nicostri ve Frezza'nın çalışmalarında sadece anne açısından hafif bir yararı izlenmiş (65,66). Frezza'nın yaptığı iki çalışmadan birinde günde 800 mg intravenoz, diğesinde günde 1600 mg oral olarak verilmiştir (63-64). Kaşıntı, bilirubin ve KCFT düzeylerinde düşme izlemiştirlerdir (67,68). Roncaglia ve arkadaşları 2004'te yaptıkları çalışmalarında UDKA'nın SAM tedavisine üstün olduğunu ortaya koydular (69). 22 İHGK tanılı gebeye 2x500mg/gün oral SAM ve 24 hastaya 2x300mg/gün oral UDKA tedavisi verdiler. Serum safrası asit ve KCFT'de azalma açısından UDKA'nın SAM tedavisine üstün olduğunu, kaşıntı konusunda ise aynı etkinlikte olduklarını bildirdiler (69).

Deksametazon fetoplesantal hormon sentezini inhibe eder. Hirvioje ve ekibi tarafından yapılan 10 kişilik küçük kontrolsüz çalışmada deksametazon kaşıntı, safrası asiti düzeyi ve KCFT'de düzelme sağlamıştır (70).

Sonuç olarak bugüne değin kullanılan ajanlar tamamen semptom gidermeye yönelik antihistaminikler, topikal kaşıntı ajanları ile kolestiramin, deksametazon, adenosil-metiyonin ve UDKA gibi ilaçlar olmuştur. Şu an için bildiğimiz en etkin ve küratif tedavi doğumdur. Prognoz genelde doğum haftasının başıdır. Doğum sonrası bebeklere ek vitamin K tedavisi uygulanmalıdır. Kolestazın uzun dönem etkilerine bakıldığında kolelitiazis insidansında artış olduğu saptanmıştır. Onun dışında uzun dönem etkisi görülmemiştir.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif kohort çalışması için Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (Tarih: 20.09.2023, Etik kurul karar no: 2023/164)

Çalışma 2018 Şubat ve 2023 Ağustos dönemleri Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde İHGK tanısı ile takip ve tedavi edilen 59 hastayı kapsamaktadır.

İntrahepatik gebelik kolestazi tanısı alan hastaların dosyalarında ayaktan veya yatarak takiplerine ilişkin tıbbi izlem kayıtları ve yenidoğana ait izlem kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların yaş, ırk, eğitim durumu, gelir düzeyi gibi demografik özellikleri ve gravida, parite, abortus, küretaj özelliklerinin yanında tanı haftaları, tanıdaki şikayeti, tanı anındaki serum safra asidi ve AST/ALT düzeyleri, tedavi alan hastalarda ursodeoksikolik asit dozları, tedavi sonrası serum safra asidi ve AST/ALT düzeyleri, spontan preterm eylem olup olmaması, doğum haftaları, doğum kiloları, 1. ve 5. dakika apgar skorları, mekonyum varlığı ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı dosyalarından taranarak kaydedilmiştir.

Takiplerinde ek medikal problemi olmayan, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterında başka türlü açıklanamayan yaygın kaşıntısı olan, serum total safra asitleri  $>10 \mu\text{mol/L}$ , başka bir sebebe bağlanamayan KCFT yüksekliği olan ve doğumdan sonra kendiliğinden düzelen klinik ve labarotuar bulgularına sahip gebeler bu çalışmaya dahil edilmiştir.

Doğumu hastanemizde gerçekleşmemiş hastalar viral hepatit, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, preeklampsi ve HELLP tanısı alan hastalar, gebelik öncesi karaciğer hastalık öyküsü bulunan hastalar, tıbbi kayıtlarda anneye ait detaylı obstetrik muayene, laboratuvar ve tedavi bilgileri; yenidoğana ait izlem bilgileri eksik olan hastalar, sözel iletişim kısıtlılığına sebep olan major psikiyatrik ve/veya nörolojik hastalık tanısı olan hastalar bu çalışmanın dışında bırakılmıştır.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 21.0 paket program kullanılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan

(ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlenmiştir. Kategorik ifadelerin karşılaştırmalarında Ki- kare testi kullanılmıştır. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli ölçüm parametreleri arasındaki ilişkiyi belirlemede Spearman's rho korelasyon testine başvurulmuştur. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

Güç analizi G\*power software (G\*power3.1.9.2, Universitat Kiel, Kiel, Germany) programı ile etki büyüklüğü 0.5, % 5 anlamlılık düzeyinde, % 80 güç için gerekli hasta sayısı 52 olarak hesaplanmıştır.



## 4. BULGULAR

Kliniğimizde İHGK tanısı alan 59 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ait demografik veriler Tablo 2’de verilmiştir. Yaş ortalaması  $26,9\pm 4,5$  bulunmuştur. Ortalama BMI değeri  $25,7\pm 4,4$ ’tür. Doğum ağırlığı ortalaması  $2788,4\pm 543,7$ ’dir. Ortalama tanı haftası  $34,1\pm 4,4$  olmakla birlikte ortalama doğum haftası  $36,3\pm 2,2$ ’dir. Ortalama YDYBÜ yatış süresi  $21,0\pm 17,5$ ’tir.

**Tablo 2:** Demografik Veriler

	<b>N</b>	<b>Mean±SD</b>	<b>Median</b>	<b>Min-Max</b>
<b>Yaş</b>	59	$26,9\pm 4,5$	26	19-39
<b>Boy</b>	59	$162,0\pm 5,4$	163	145-170
<b>Kilo</b>	59	$67,6\pm 12,5$	65	47-110
<b>BMI</b>	59	$25,7\pm 4,4$	24,8	17,2-40,4
<b>Gravida</b>	59	$2,4\pm 1,2$	2	1-5
<b>Parite</b>	59	$1,0\pm 0,9$	1	0-3
<b>Abortus</b>	59	$0,1\pm 0,5$	0	0-3
<b>Doğum Ağırlığı</b>	59	$2788,4\pm 543,7$	2780	1533-3990
<b>1. dk Apgar Skoru</b>	59	$7,5\pm 0,9$	8	5-8
<b>5. dk Apgar Skoru</b>	59	$8,7\pm 0,6$	9	7-9
<b>YDYBÜ Yatış Süresi</b>	24	$21,0\pm 17,5$	16	2-77
<b>Tanı Haftası</b>	59	$34,1\pm 4,4$	35	18-41
<b>Doğum Haftası</b>	59	$36,3\pm 2,2$	36	30-41

Hastaların ASA düzeyleri Tablo 3’te verildiği şekilde gruplanmıştır. 59 hastanın 20 sinde ASA bakılmamıştır. Hafif, orta, şiddetli olarak gruplanmıştır.

**Tablo 3: Açlık Safra Asidi Düzeyleri**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>ASA bakılmayan</b>	20	33,9
<b>ASA&lt;10 (Normal)</b>	7	11,9
<b>ASA 10- 20 (Hafif)</b>	8	13,6
<b>ASA 20-40 (Orta)</b>	11	18,6
<b>ASA &gt; 40 (Şiddetli)</b>	13	22

Komorbid hastalıklara ilişkin veriler Tablo 4’te verilmiştir. Sadece 9 hastada komorbid hastalık varlığı gözlenmiştir. Diğer 50 hastada ek komorbid hastalık saptanmamıştır.

**Tablo 4: Komorbid Hastalıklar**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Yok</b>	50	84,7
<b>Hipotiroidi</b>	5	8,5
<b>Astım</b>	1	1,7
<b>Kolelitiyazis</b>	1	1,7
<b>Gestasyonel Hipertansiyon</b>	1	1,7
<b>Derin Ven Trombozu</b>	1	1,7

Hastalara yapılan üst batın USG bulguları Tablo 5’te verilmiştir. Hastaların % 52,5’ine USG yapılmıştır. USG yapılan hastalardan %54,8’inde normal bulgular izlenmiştir. Sonuç olarak 59 hastadan sadece 14 hastada anormal üst batın USG bulgusuna rastlanmıştır.

**Tablo 5: Üst Batın USG Bulguları**

	n	%
<b>Yapılmayan</b>	28	47,5
<b>Yapılan</b>	31	52,5
<i>Normal Bulgular</i>	17	54,8
<i>Safra Çamuru</i>	5	16,1
<i>Safra Taşı</i>	8	25,8
<i>Kolesistektomize</i>	1	3,3

Doğum öncesi gebelere ilişkin veriler Tablo 6'da verilmiştir. Buna göre hastaların %86,4'ünde kaşıntı olduğu saptanmıştır. Hastaların %72,9'u UDKA tedavisi altındadır. Geçirilmiş kolestaz öyküsü bulunanların oranı %16,9'dur. Antenatal steroid kullanım oranımız %11,9'dur. Hastaların %54,2'si doğum indüksiyonu almıştır.

**Tablo 6: Doğum Öncesi Gebeye İlişkin Demografik Veriler**

	n	%
<b>Antenatal Steroid Kullanımı</b>	7	11,9
<b>Doğum İndüksiyonu</b>	32	54,2
<b>Güven Vermeyen NST Trasesi</b>	12	20,3
<b>Mekonyum Varlığı</b>	5	8,5
<b>Çoğul gebelik</b>	4	6,8
<b>Kaşıntı</b>	51	86,4
<b>UDKA Kullanımı</b>	43	72,9
<b>Gebelik Kolestaz Öyküsü</b>	10	16,9

Doğuma ilişkin veriler Tablo 7'de verilmiştir. Buna göre hastaların %55,9'u 37. gebelik haftasından önce, %10,2'si 34. gebelik haftasından önce doğum yapmıştır. Preterm doğumların %93,9'u iyatrojeniktir. Hastalarımızın %44,1'i normal doğum, %55,9'u C/S doğum yapmıştır.

**Tablo 7:** Doğuma İlişkin Demografik Veriler

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>C/S Doğum</b>	33	55,9
<b>Normal Doğum</b>	26	44,1
<b>Ölü Doğum</b>	0	0,0
<b>Preterm Doğum</b>	33	55,9
<b>Spontan Preterm Doğum</b>	2	3,4
<b>İyatrojenik Preterm Doğum</b>	31	52,5
<b>Doğum Haftası</b>		
<37 Hafta	33	55,9
<34 Hafta	6	10,2

Gebelere ilişkin C/S endikasyonları Tablo 8’de verilmiştir. Hastaların 12 tanesi güven vermeyen NST (Non Stres Test) trasesine bağlı fetal distres endikasyonu ile C/S ‘ye gitmiştir.

**Tablo 8:** C/S Endikasyonları

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Geçirilmiş Uterin Cerrahi</b>	13	22,0
<b>Fetal Distres</b>	12	20,3
<b>Malprezentasyon</b>	6	10,2
<b>Çoğul Gebelik</b>	1	1,7
<b>Dekolman Plasenta</b>	1	1,7

Bebeğe ilişkin veriler Tablo 9’da verilmiştir. Bebeklerin %40,7’sinde YDYBÜ (Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi) ihtiyacı oluşmuştur. YDYBÜ’ne yatırılan bebeklerden %45,8’i TTN (Yenidoğanın Geçici Taşınması) endikasyonu ile yatmıştır.

**Tablo 9:** Bebeğe İlişkin Demografik Veriler

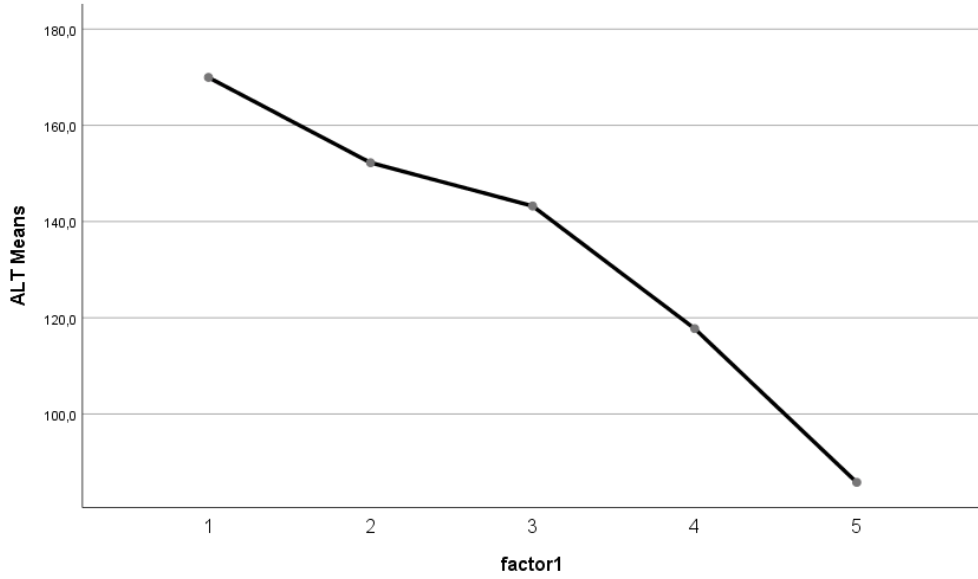
	n	%
<b>Bebek Cinsiyet</b>		
Kız	28	47,5
Erkek	31	52,5
<b>YDYBÜ İhtiyacı</b>		
Yok	35	59,3
Var	24	40,7
<b>YDYBÜ Yatış Tanısı</b>		
Yenidoğanın Geçici Takipnesi	11	45,8
Prematürite	8	33,3
Hiperbilirubinemi	5	20,9

Hastalardan takip sürecinde 5 defa ALT değeri bakılmıştır. Tablo 10'da hastaların ALT ölçümleri incelendiğinde ortanca (median değerleri baz alınacak) ALT değerlerinin zaman içerisinde istatistik olarak anlamlı bir azalış olduğu saptanmıştır. Başlangıç ALT değeri 81 (6-1615) iken son ölçümde 55 (6-539) e düştüğü saptanmıştır. ALT değerinin 4. ölçümden sonra istatistik olarak anlamlı şekilde azalmıştır (Grafik 1).

**Tablo 10:** ALT Parametresindeki Değişim

	N	Mean±SD	Median	Min-Max	p	p*
ALT-1	59	147,4±256,0	81	6-1615	0,019	REF.
ALT-2	55	147,7±212,4	92	8-1399		0,677
ALT-3	54	138,3±160,2	79	8-801		0,202
ALT-4	48	116,1±136,4	67	8-730		<b>0,044</b>
ALT-5	43	85,8±102,2	55	6-539		<b>0,0001</b>

Friedman Test; p\*: Wilcoxon test



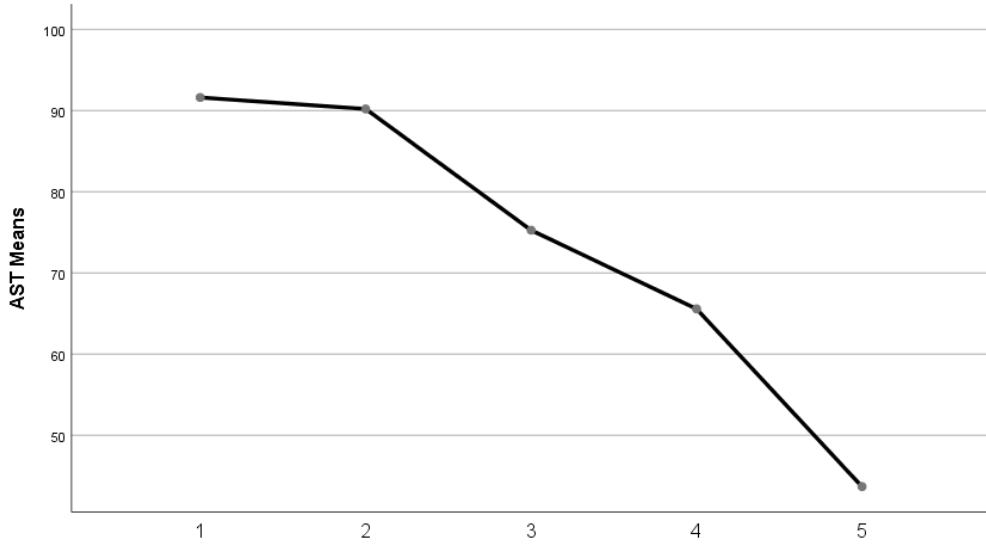
**Grafik 1:**

Hastaların AST ölçümleri incelendiğinde ortanca AST değerlerinin zaman içerisinde istatistik olarak anlamlı bir azalış olduğu saptanmıştır (Tablo 11). Başlangıç AST değeri 70 (12-516) iken son ölçümde 36 (15-164) e düştüğü saptanmıştır. AST değeri 2. Ölçümden itibaren istatistik olarak anlamlı şekilde azalmıştır (Grafik 2).

**Tablo 11:** AST Parametresindeki Değişim

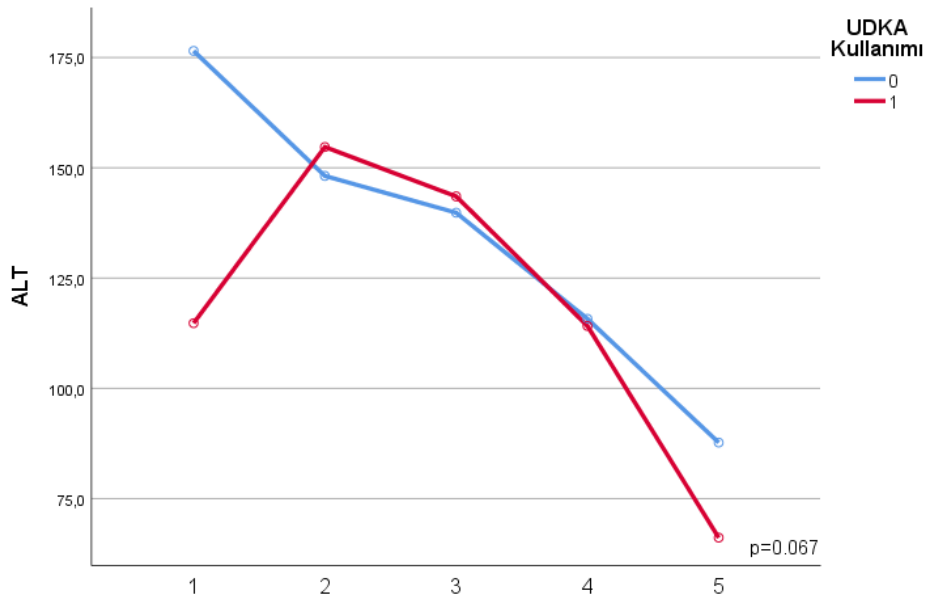
	N	Mean±SD	Median	Min-Max	p	p*
AST-1 (U/L)	59	86,0±83,6	70	12-516	0,0001	REF.
AST-2 (U/L)	55	92,4±99,9	59	12-621		0,265
AST-3 (U/L)	54	76,9±68,7	54	13-303		<b>0,021</b>
AST-4 (U/L)	48	64,9±59,0	40	11-283		<b>0,003</b>
AST-5 (U/L)	46	43,7±31,5	36	15-164		<b>0,0001</b>

Friedman Test; p\*: Wilcoxon test

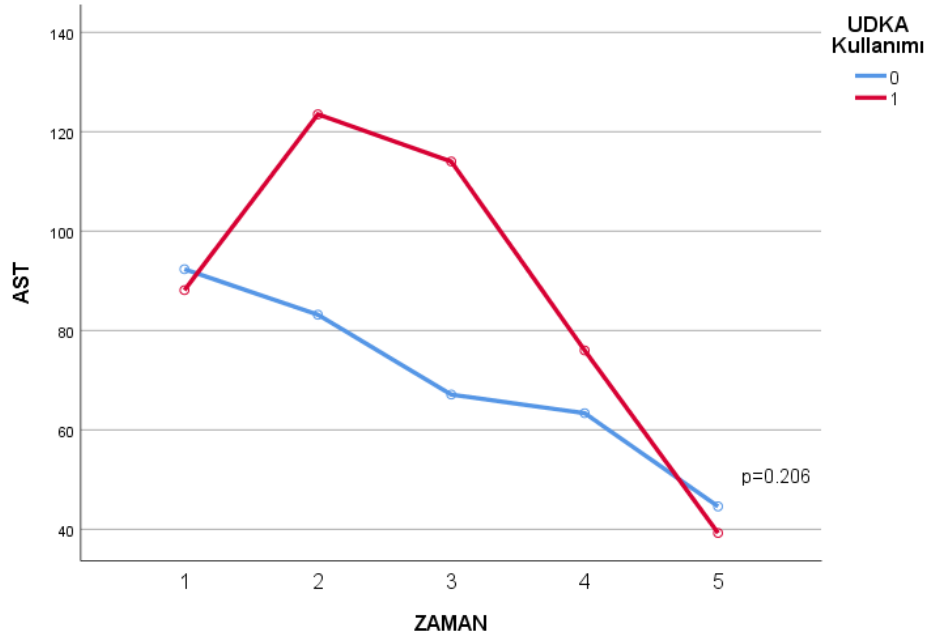


**Grafik 2:**

UDKA kullanalarda ve kullanmayalarda ALT ve AST değerlerindeki değişim Grafik 3 ve 4'te gösterilmiştir. Buna göre UDKA tedavisi altında olan gebelerde ALT ve AST parametleri düzenli olarak azalma eğilimindedir. UDKA kullanmayanlarda ise önce artış olup sonrasında azalma olmuştur.



**Grafik 3:**



**Grafik 4:**

UDKA kullanımı olanlar ve olmayan hastaların başlangıç demografik ve sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 12). Değişkenlerden sadece doğum ağırlıkları ve YDYBÜ yatış süresi gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

UDKA kullanımı olan gebelerin bebeklerinin doğum ağırlığının istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptanmıştır.

UDKA kullanımı olan gebelerin YDYBÜ yatış süresinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

**Tablo 12:** UDKA Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Demografik Sonuçları-1

	UDKA Tedavisi Alan (n=43)			UDKA Tedavisi Almayan (n=16)			P
	Mean±SD	Median	Min-Max	Mean±SD	Median	Min-Max	
<b>Yaş</b>	27,2±4,8	26	19-39	26,1±3,6	25	20-33	0,396
<b>BMI</b>	25,9±4,7	24,9	17,2-40,4	25,1±3,8	24,7	20,3-34,4	0,528
<b>Doğum Ağırlığı</b>	2651,3±520,4	2690	1533-3930	3156,9±431,2	3175	2345-3990	<b>0,001</b>
<b>1.dk Apgar Skoru</b>	7,3±1,0	8	5-8	7,8±0,7	8	5-8	0,110
<b>5. dk Apgar Skoru</b>	8,6±0,7	9	7-9	8,9±0,5	9	7-9	0,239
<b>YDYBÜ</b>	11,5±16,8	2	0-77	0,75±2,5	0	0-10	<b>0,015</b>

UDKA kullanan hastalarda ortalama tanı haftası  $32,8 \pm 4,4$  iken UDKA kullanmayanlarda  $37,8 \pm 1,6$ 'dır. UDKA kullanan hastalarda ortalama doğum haftası  $35,6 \pm 2,1$  iken UDKA kullanmayanlarda  $38,2 \pm 1,2$ 'dir. YDYBÜ yatış süresi UDKA kullananlarda ortalama 18 gün iken kullanmayanlarda 6 gündür.

**Tablo 13:** UDKA Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Demografik Sonuçları-2

	UDKA Tedavisi		p
	Alan	Almayan	
<b>Tamda Gebelik Haftası</b>	$32,8 \pm 4,4$	$37,8 \pm 1,6$	0,0001
<b>Doğumda Gebelik Haftası</b>	$35,6 \pm 2,1$	$38,2 \pm 1,2$	0,0001
<b>YDYBÜ Yatış Süresi</b>	18 (2-77)	6 (2-10)	0,212

**Tablo 14:** UDKA Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Demografik Sonuçları-3

	UDKA Tedavisi		UDKA Tedavisi		p
	Alan		Almayan		
	n	%	n	%	
<b>Doğum Haftası</b>					
<37	32	74,4	1	6,3	0,0001
>37	11	25,6	15	93,8	
<b>Doğum Haftası</b>					
<34	6	14,0	0	0,0	0,176
>34	37	86,0	16	100,0	
<b>APGAR 5DK</b>					
<7	5	11,6	1	6,3	1,000
>7	38	88,4	15	93,8	
<b>ASA</b>					
<20	16	44,4	1	33,3	0,893
20-40	8	22,2	1	33,3	
>40	12	33,3	1	33,3	

Daha önce gebelik kolestaz öyküsü olanlar ve olmayan hastaların başlangıç demografik ve laboratuvar sonuçları karşılaştırıldı. Değişkenlerden sadece 1.dk apgar istatistiki anlamlı olarak bulunmuştur. Gebelik kolestaz öyküsü olanların ortanca 1.dk apgar skorunun istatistiki anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır.

**Tablo 15:** Gebelik Kolestazı Öyküsü Başlangıç Demografik Verileri

	Gebelik Kolestaz Öyküsü Yok (n=49)			Gebelik Kolestaz Öyküsü Var (n=10)			p
	Mean±SD	Median	Min-Max	Mean±SD	Median	Min-Max	
<b>BMI</b>	25,8±4,6	24,9	17,2-40,4	25,1±3,9	24,7	20,7-32,7	0,622
<b>Doğum Ağırlığı</b>	2760,5±582,8	2730	1533-3990	2925,5±261,7	2820	2615-3290	0,386
<b>1.dk Apgar Skoru</b>	7,6±0,8	8	5-8	6,6±1,4	7	5-8	<b>0,002</b>
<b>5. dk Apgar Skoru</b>	8,8±0,5	9	7-9	8,4±0,9	9	7-9	0,093
<b>YDYBÜ</b>	9,8±16,2	0	0-77	2,6±5,9	0	0-18	0,175

ASA gruplaması ile yapılan analizler sonucunda istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

**Tablo 16:** ASA Düzeylerine Göre Demografik Veriler

	ASA 10-20	ASA 20- 40	ASA >40	p
Tamda Gebelik Haftası	32,8±4,7	33,7±2,6	33,7±3,8	0,813
Doğumda Gebelik Haftası	36,0±2,4	35,7±1,0	35,4±2,4	0,752
YDYBÜ Yatış Süresi	18(9-77)	24(12-50)	15(2-46)	0,766
	<i>n(%)</i>	<i>n(%)</i>	<i>n(%)</i>	
<b>Doğum Haftası</b>				
<37	10(58,8)	7(77,8)	9(69,2)	0,604
>37	7(41,2)	2(22,2)	4(30,8)	
<b>Doğum Haftası</b>				
<34	2(11,8)	0(0,0)	3(23,1)	0,277
>34	15(88,2)	9(100,0)	10(76,9)	
<b>5. dk Apgar</b>				
<7	2(11,8)	1(11,1)	2(15,4)	0,943
>7	15(88,2)	8(88,9)	11(84,6)	

## 5.TARTIŞMA

Bu çalışma 59 İHGK tanılı gebe üzerinden yapılmıştır. Hastalarımızın ortalama yaşı  $26,9\pm 4,5$ 'tir. Ortalama BMI değeri  $25,7\pm 4,4$ 'tür.

Hastalarımızda tanı koymak için baktığımız kriterler; ASA düzeyleri (10  $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzeri), kaşıntı semptomu, ALT ve AST seviyeleri olmuştur. Bu 59 hastadan term ya da terme yakın dönemde tanı alan hastalar olduğu için her hastanın ASA sonucu yoktur. Çünkü ASA hastanemizde çalışılmayan bir tetkik olup hastaları özel hastanelere yönlendirmektetiz. Bu da çalışmamız için dezavantaj olmuştur. Maddi sebeplerle baktırmak istemeyen hastalarımız da olmuştur. Dolayısıyla hastaların 1/3'ünde ASA bakılmamış olup bu hastalar sadece kaşıntı semptomu ve ALT, AST düzeylerine göre tanı almıştır. Ve çalışmamızın homojenitesi azalmıştır.

Hastalarımızın ortalama tanı haftaları  $34,1\pm 4,4$ 'dir. Ortalama doğum haftaları  $36,3\pm 2,2$ 'dir. Bu da gösteriyor ki kliniğimizde tanı haftasından doğum haftasına kadar hastaların takip süreleri kısadır. Hastalar tanı aldıktan sonra doğum kararı vermekte fazla gecikmediğimizi gösteriyor.

Açlık safra asidi bakılan hastaları hafif, orta, şiddetli kolestaz olarak grupladık. Buna göre %13,6 hafif İHGK, %18,6 orta İHGK, %22 şiddetli İHGK olarak bulduk. Ancak ASA düzeylerine göre bakılan tanı haftası, doğum haftası, YDYBÜ yatış süresi, apgar skorları aralarından anlam ifade eden fark bulunamamıştır.

Hastalarımızda tanı koymak için baktığımız bir diğer kriter üst batın USG'dir. Hastalarımızın yaklaşık yarısında (%47,5) USG yapılmamıştır. Buna sebep olarak tanı anında doğum kararı verilen hastalarımızın olmasını gösterebiliriz. Üst batın USG yapılan hastaların ise yaklaşık yarısında (%54,8) normal bulgulara saptanmıştır. Sonuç olarak tüm hastalarımızın %23,7'sinde anormal üst batın USG bulgusuna rastlanmıştır. Yani bizim çalışmamızda üst batın USG tetkikinin bizim hastalarımıza tanı koydurucu etkisi az olmuştur.

Kliniğimizde İHGK tanılı hastalarda uyguladığımız doğum indüksiyonu oranımız %54,2 (32 hasta)'dir. Hastaları indüklemeye oranımız yüksektir. Bu 32 hastanın 12 tanesinde indüksiyon sırasında NST trasesi bozulmuştur. Ve fetal distress tanısıyla C/S ile doğum yaptırılmıştır. Bu sonuca göre belki de doğum indüksiyonu

uygulamakta hastalara biraz daha ılımlı yaklaşabiliriz

Hastalarımızdan sadece 5 tanesinde mekonyum boyanması izlenmiştir. Kliniğimizde yapılan çalışmada İHGK ve mekonyum boyanma arasında ilişki saptanmamıştır.

Hastanemizde YDYBÜ bulunmaktadır ancak İstanbul ili içerisindeki diğer kliniklere nazaran yatak sayımız daha az, yenidoğan uzman hekim sayımız daha az, bu nedenle de görece yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle YDYBÜ ihtiyacı olan birçok yenidoğan farklı merkezlere sevk edilmektedir. Bu da çalışmamızda fetal sonuçları tam anlamıyla değerlendiremediğimizi ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda YDYBÜ'ne yatışı yapılan yenidoğanların %45,8'i yenidoğanın geçici takipnesi endikasyonu ile yatmıştır (Tablo 9).

Kliniğimizde preterm doğum oranı %55,9 çıkmıştır. Preterm doğumların %93,9'u iyatrojeniktir. Doğum indüksiyonu oranımız ise %54,2'dir. Bu da kolestazlı hastalarda agresif tedavi uyguladığımızı göstermektedir.

Çalışmamızda UDKA alan ve almayan hastaların maternal fetal sonuçlarını araştırdık. Bu verilere göre UDKA alan ve almayanlar arasında anlamlı fark gösteren 2 verimiz olmuştur. Bunlardan birisi doğum ağırlığı diğeri YDYBÜ yatış süresidir. UDKA tedavisi almayan gebelerde doğum ağırlığı anlamlı daha fazla, YDYBÜ yatış süresi ise anlamlı daha düşük bulunmuştur. YDYBÜ yatış süresi UDKA kullananlarda ortalama 18 gün iken kullanmayanlarda 6 gündür. Ayrıca UDKA tedavisi alanlarda ortalama doğum haftası  $35,6 \pm 2,1$  olup UDKA tedavisi almayanlarda  $38,2 \pm 1,2$ 'dir. Bunun sebebi hastaların miad veya miada yakın tarihte tanı alması bu nedenle de tedavi olarak doğumun tercih edilmesi olabilir.

UDKA tedavisi maternal-fetal etkisi olumludur. Perinatal morbidite oranını azaltır ve böylece erken doğum riskini de azaltır (71-72). Ambros-Rudolph ve arkadaşları UDKA tedavisi verilen İHGK tanılı gebelerin sonuçlarını araştırmışlar. 13 İHGK tanılı hastadan 10 gebeye UDKA tedavisi vermişlerdir (73). Tedavi alanlarda preterm doğum oranı %30, tedavi almayanlarda %100 olarak bulmuştur. Bizim çalışmamızda tedavi alan gebelerde preterm doğum oranı %74,4 iken tedavi almayan gebelerde %6,3 olarak görüldü. Tedavi alanlarda preterm doğum oranının yüksek bulunmasının nedeni tedavi alan gebelerde tanı haftasının daha düşük olması ve yine kliniğimizde agresif tedavi uygulanması olabilir.

Çalışmamızda bir diğer baktığımız sonuç gebelik kolestazı öyküsü olanların ve olmayaların sonuçlarının karşılaştırılmasıydı. Bu karşılaştırmaya göre sadece 1. dk apgar skorları arasında anlamlı fark bulunmuştur. Gebelik kolestazı öyküsü olanlarda 1. dk apgar skoru ortalaması 6,6 iken, gebelik kolestazı öyküsü olmayanlarda 1. dk apgar skoru ortalaması 7,6 bulunmuştur. Ortalama doğum ağırlığı gebelik kolestazı öyküsü olanlarda  $2925,5 \pm 261,7$  iken gebelik kolestazı öyküsü olmayanlarda  $2760,5 \pm 582,8$  bulunmuştur. Bu nedenle çalışmamıza göre geçirilmiş kolestaz öyküsü maternal ve fetal sonuçları etkilememektedir.

ASA düzeylerine göre demografik veriler incelendiğinde anlamlı sonuç bulunmamıştır. Bunun sebebi hastaların 1/3'ünde ASA bakılamamış olması olabilir. Ayrıca tartışmanın başında konuştuğumuz gibi agresif tedavi uygulamış olmamız muhtemeldir. Yani hastaların ASA değerleri ılımlı yükseklikte iken terminasyon planlıyoruz. Bu nedenle şiddetli kolstaz vakamız neredeyse yok diyebiliriz.

Literatürde ASA gruplaması genelde  $<40$ ,  $40-100$ ,  $>100$  olarak yapılmıştır. Biz ise hastalara daha agresif tedavi uyguladığımız için  $ASA > 100$  olan hasta sayımız az bulunmuştur. Anlamlı veri elde edebilmek adına gruplama daha düşük cut-off değerler alınarak yapılmıştır. Buna rağmen ASA düzeylerine göre anlamlı sonuç bulunamamıştır. Dolayısıyla ASA yüksekliğinin fetüs üzerine olumsuz etkisini bilsek de çalışmamızda bunu ortaya koyamadık. Hastalarda ASA yükselmesine fırsat vermeden tedavi başlamaktayız. Bu bazen UDKA, bazen de doğum olmaktadır.

İntrahepatik gebelik kolestazında preterm doğumun fazla görülmesinin nedeni bilinmemekle beraber kolik asitle ilgili bir yolağın myometrial hücrelerde oksitosin reseptörlerinin ekspresyonunu ve oksitosin sevsivitesini arttırdığı gösterilmiştir (74-76). Safra asitlerinin prostaglandin yolakları üzerine etkisinin de preterm doğum lehine olabileceği düşünülmektedir (77).

Çalışmamızda ALT, AST, ASA düzeyleri ile YDYBÜ yatış ihtiyacı arasında ilişki izlenmemiştir. Kawakita ve arkadaşlarının, Garcia-Flores ve arkadaşlarının çalışmalarında da hemen hemen aynı sonuçlar elde edilmiş (78, 79).

Çalışmamızda 1. dk apgar skoru ortalama 7,5 iken 5. dk apgar skoru ortalama 8,7 bulunmuştur. Bu da kliniğimizde İHGK tanılı gebelerin fetal sonuçlarının olumlu olduğunun göstergesidir. Ayrıca kliniğimizde çalışmaya katılan hastalar içinde neonatal ölüm ve ölü doğum izlenmemiştir.

Çalışmamızda 5 kez AST, ALT değerlerine bakılmıştır. Bu parametreler UDKA kullananlarda ilk değerden itibaren düzenli düşme eğilimi göstermiştir. UDKA kullanmayanlarda ise ikinci değerden sonra düşme göstermiştir. Bu da muhtemelen ALT, AST değerleri yüksek olan hastalarda doğum planlamasında gecikmediğimizi, ikinci değerden sonra azalma olmasının doğuma bağlı olduğunu gösteriyor olabilir.

Ülkemizde Pata ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada toplamda 32 İHGK tanılı gebenin sonuçlarını değerlendirmiş. Multipar olguların %16,6'sında daha önceki gebelikte kolestaz öyküsü olduğunu saptamıştır (80). Bizim çalışmamızda da geçirilmiş gebelik kolestazı öyküsü olan gebe oranı %16,9 ile benzer bulunmuştur.

Yapılan birçok çalışmada, gebelikte ASA düzeyi 10 ila 14  $\mu\text{mol/L}$  arasındadır, fakat açlıkta düzeyleri 6 ila 10  $\mu\text{mol/L}$  arasına düşmektedir (81). Carter ve arkadaşlarının çalışmasında İHGK olmayan gebelerde, ortalama tokluk ASA seviyesinin, gebeliğin 16 haftasında 5,3  $\mu\text{mol/L}$ 'den, termde 6,5  $\mu\text{mol/L}$ 'ye yükseldiğini ve geç term gebelikte üst sınırın 11  $\mu\text{mol/L}$  olduğunu göstermişlerdir (82). Yani 10  $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerindeki ASA seviyelerinin normal olmadığı söylenebilir. Biz de çalışmamızda ASA sonuçları 10  $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olan hastaları İHGK olarak değerlendirdik.

Ciddi kolestaz literatürde  $> 40 \mu\text{mol/L}$  ASA değeri olarak gösterilmiştir. Glantz ve arkadaşlarının çalışmasında, ciddi İHGK vakalarında fetal sonuçların daha olumsuz olduğunu göstermiştir (83). Tüm İHGK içerisinde ciddi olan İHGK oranı yaklaşık olarak %20 oranında bulunmuştur (83). Çalışmamızda da İHGK tanılı gebelerin %22' sinde ciddi kolestaz saptanmıştır (Tablo 3). Bu sonuç, Glantz ve ekibini desteklemektedir.

Bacq ve ekibi tarafından yapılan araştırmada İHGK tanılı hastalarda ortalama doğum yapılan gebelik haftası 37,28 (30,85- 39,00) olarak saptanmıştır (84). Madazlı ve ekibinin yapmış olduğu bir çalışmada ise İHGK tanılı hastaların ortalama doğum haftası  $36.8 \pm 1.9$  hesaplanmıştır (85). Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama doğum yapmış olduğu hafta  $36,3 \pm 2,2$  olarak hesaplanmıştır. Bahsedilen bu gebelik haftaları İHGK için önerilen doğum zamanlamasıyla uyumlu ve benzerdir. Sonuç olarak İHGK'nın fetal morbidite ve mortalite riskini artırması sebebiyle, klinik

uygulama rehberlerinde 37.-38. gebelik haftalarında doğumun planlanmasının önerilmesidir, yani iyatrojeniktir (86,87).



## 6. SONUÇLAR

İntrahepatik gebelik kolestazının maternal sonuçları genelde benignidir. Ancak fetal sonuçlar ve komplikasyonlar nedeniyle doğru yönetimi ciddi önem taşımaktadır.

İntrahepatik gebelik kolestazı genellikle gebeliğin 2-3. trimesterinde ortaya çıkmaktadır. Serum safra asidi seviyelerinde artış ve kaşıntı semptomu ile karakterize bir hastalıktır. Medikal tedavide en etkili yöntem UDKA tedavisidir. Serum safra asitlerindeki artış ile yenidoğanın olumsuz sonuçları arasında ilişki izlenmiştir.

Kanıtı dayalı bir yaklaşım olmasa da 37-38. gebelik haftasında fetal ölüm sıklığı arttığı için genel tavsiye bu haftalarda doğum eyleminin indüklenmesi yönündedir. Preterm doğum oranı da normale göre yüksektir.

İntrahepatik gebelik kolestazı tanılı hastaların takip, tedavi ve doğum haftalarının planlanmasında ortaya konmuş ortak fikir yoktur. Ortak bir fikir ortaya koymak için mevcut data ve çalışmalar ne yazık ki yetersiz durumdadır. Yapılan çalışmaların sayıları artırılarak yeterli verilere ulaşıldığında İHGK yönetimi ile ilgili görüş birliği sağlanacaktır. Bunun sonucu olarak fetal sonuçları iyileştirebileceğimize inanmaktayız. Fetüse bağlı komplikasyonların düzeltilebilmesi için öncelikle komplikasyonların ortaya ne şekilde çıktığının anlaşılması gereklidir. Konuya ilişkin daha fazla sayıda hastayla, daha farklı parametre ve markerlarla yapılacak yeni çalışmalar İHGK'nın yönetimi konusunda ciddi anlamda önemlidir.

Son olarak ASA seviyeleri ile fetal sonuçlar arasında korele bir ilişki vardır. Ancak ASA seviyeleri kadar UDKA tedavisine verilen yanıt da fetal sonuçlar üzerinde etkilidir. Bu sonuca göre hastalar sadece ASA sonucuna göre değil de hastaların UDKA tedavisine nasıl bir cevap vermiş olduğuna göre de değerlendirilmelidir. Hastaların takibinde hem ASA seviyeleri hem de UDKA tedavisine alınan cevabın birlikte irdelenmesi, hem fetal hem de maternal sonuçları çok daha olumlu seviyelere taşıyacağını düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Reau N: Finding the needle in the haystack: predicting mortality in pregnancy-related liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 12: 114, 2014.
2. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson CJH. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. 2014;59(4):1482-91.
3. Herrera CA, Manuck TA, Stoddard GJ, Varner MW, Esplin S, Clark EA, et al. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. 2018;31(14):1913-20.
4. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang C-C, Zeymo A, Fernandez M, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. 2015;213(4):570. e1-. e8.
5. Wikström Shemer E, Marschall H, Ludvigsson JF, Stephansson OJBAlJoO, *Gynaecology*. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. 2013;120(6):717-23.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Svenborg A. A study of recurrent Jaundice in pregnancy. *Acta ObstetGynecol Scand*. 1954; 33: 434- 44.
10. Koff RS. Wright's liver and biliary disease. 3rd ed. Edited by G.H. Millward-Sadler. R. Wright and M.J.P. Arthur, 1,662 pp. London: W.B. Saunders, 1992. \$289. *Hepatology*. 1993;17(6):1169-71.
11. Holzbach RT, Sivak DA, Braun WE. Familial recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy. A genetic study providing evidence for transmission of a sex-limited, dominant trait. *Gastroenterology*.1983; 85: 175- 9
12. Arrese M, Macias RI, Briz O, et al. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Mol Med*. 2008; 10:e9.
13. Heikkinen J. Serum bile acids in early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* .1983;61:581-7
14. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 11th ed. Milan: Blackwell Science, 2002; 471-9.
15. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary sys-tem. 11th ed. Milan: Blackwell Science, 2002; 471-9

16. Joshi D, James A, Quaglia A, et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 594-605.
18. Floreani A, Gervasi MT (2016) New Insight on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis*, 20:177-189
19. Yıldırım G, Aslan H, Asar E et al. İntrahepatik Kolestazda Gebelik Sonuçları. *Turk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*. 2007; 4: 250-53.
20. Bicoccaa MJ, Sperling JD, Chauhan SP (2018) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol*, 231: 180-187
21. Ovidia C, Williamson C (2016) Intrahepatic cholestasis of pregnancy:Recent advances. *Clin Dermatol*, 34: 327-334
22. LeeRH, Chung RT, Pringle P (2019) Diseases of the Liver, Biliary System, and Pancreas. In Resnik R, Lockwood, Greene, Copel JA, Silver RM (eds) *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practive*, Eighth Edition. Philadelphia, Elsevier pp 1173-1191
23. Piechota J, Jelski W (2020) Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature *J. Clin. Med*, 9: 1361; doi:10.3390/jcm90511361
24. Holzbach RT, Sivak DA, Braun WE. Familial recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy. A genetic study providing evidence for transmission of a sex-limited, dominant trait. *Gastroenterology*.1983; 85: 175- 9
25. Ruetz S, Gros P. Phosphatidylcholine translocase: a physiological role for the *mdr2* gene. *Cell*. 1994; 77: 1071-81.
26. Van Helvoort A, Smith AJ, Sprong H, et al. G. MDR1 P-glycoprotein is a lipid translocase of broad specificity, while MDR3 P-glycoprotein specifically translocates phosphatidylcholine. *Cell* . 1996; 87: 507-17.
27. Trauner M, Fickert P, Wagner M. MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. *Semin Liver Dis*. 2007; 27:77-98.
28. Reyes H, Ribalta J, González-Cerón M. Idiopathic cholestasis of pregnancy in a large kindred. *Gut*. Eylül 1976;17(9):709-13.
29. Holzbach RT, Sivak DA, Braun WE. Familial recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy: a genetic study providing evidence for transmission of a sex-limited, dominant trait. *Gastroenterology*. Temmuz 1983;85(1):175-9.
30. 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.
31. 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.
32. de Vree JML, 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.

33. Lang C, Meier Y, Stieger B, Beuers U, Lang T, Kerb R, vd. Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multidrug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics*. Ocak 2007;17(1):47-60.
34. Rosmorduc O, Poupon R. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene. *Orphanet J Rare Dis*. 11 Haziran 2007;2:29.
35. 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.
36. Bacq Y, Sapéy 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.
37. Chen Y, Vasilenko A, Song X, Valanejad L, Verma R, You S, vd. Estrogen and Estrogen Receptor- $\alpha$ -Mediated Transrepression of Bile Salt Export Pump. *Mol Endocrinol Baltim Md*. Nisan 2015;29(4):613-26.
38. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol WJG*. 14 Ekim 2008;14(38):5781-8.
39. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis*. Şubat 2016;20(1):177-89.
40. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 15 Ocak 1982;142(2):159-67.
41. Reyes H, Báez ME, González MC, Hernández I, Palma J, Ribalta J, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. 2000;32(4):542-9.
42. Sanhal CY, Dağlar K, Kara Ö, Kırbaş A, Uygur D, Yücel AJGO, et al. Seasonal Impact in the Frequency of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. 2016;22(1).
43. Wikström Shemer E, Marschall H-UJAoegS. Decreased 1, 25-dihydroxy vitamin D levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. 2010;89(11):1420-3.
44. Gencosmanoglu Turkmen G, Vural Yilmaz Z, Dağlar K, Kara O, Sanhal CY, Yucel A, et al. Low serum vitamin D level is associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2018;44(9):1712-8.
45. Leevy CB, Konure B, Klein KM, et al. Recurrent familial prolonged intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1997; 113: 966-972.
46. Glasinovic JC, Valdivieso V, Covarrubias C, et al. Pregnancy and gallstones. In: reyes HB, Leuschner U, Arias IM, Eds. *Pregnancy, sex hormones and the liver*. Dordrecht: Kluwer; 1996: 267-281.
47. Ylöstala P, Kirkiene P, Heikkinen J, et al. Gall bladder volume and serum bile acids intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1982; 89: 59-61.
48. Apstein MD, Carey MC. Pathogenesis of cholesterol gallstones: a parsimonious hypothesis. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 343-352.
49. Elizabeth A, Fagen MS. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis*. 1999; 3: 603-631.

50. Heikkinen J. Serum bile acids in the early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 581-587.
51. Meng LJ, Reyes H, Palma J, et al. Profiles of bile acids and progesterone metabolites in the urine and serum of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1997; 27: 346-357.
52. Laatikainen T, Hesso A. Determination of serum bile acids by glass capillary gasliquid chromatography. *Clin Chim Acta* 1975; 64: 63-68.
53. Laatikainen T, Ikonen E. Serum bile acids in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977; 50: 313-318.
54. Williamson C, Geenes VJO, *Gynecology*. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. 2014;124(1):120-33.
55. Di Padova C, Tritapepe R, Cammereri G, et al. S-adenosylmethionine antagonizes ethynylestradiol-induced bile cholesterol supersaturation in humans without modifying the estrogen metabolism. *Gastroenterology* 1982; 82: 233- 240.
56. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33: 1012-1021.
57. Vanjak D, Moureau R, Roche-Sicat J, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and acute fatty liver of pregnancy. An unusual but favorable association *Gastroenterology* 1991; 100: 1123-1125.
58. Davidson KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Semin Perinatol* 1998; 22: 104-112.
59. Heikkinen J, Maentauste O, Ylastalo P, et al. Serum bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy during treatment with phenobarbital or cholestyramine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1982; 14: 153-159.
60. Sadler LC, Lane M, Narth R. Severe fetal intracranial haemorrhage treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BJOG* 1995; 102: 169-174.
61. Palma J, Reyes H, Ribolta J, et al. UDCA in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy - a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997; 27: 1022-1028.
62. Mazella G, Nicalo R, Francesco A. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001; 33: 504-508.
63. Di Padova C, Tritapepe R, Cammereri G, et al. S-adenosylmethionine antagonizes ethynylestradiol-induced bile cholesterol supersaturation in humans without modifying the estrogen metabolism. *Gastroenterology* 1982; 82: 233- 240.
64. Stramentinoli G, di Padova C, Gualomo M, et al. Ethynylestradiol- induced impairment of bile secretion in the rat: Protective effects of SAM and its implication in estrogen metabolism. *Gastroenterology* 1981; 80: 154-159.
65. Nicastrì PL, Diaferia A, Tartagni M, et al. A randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BJOG* 1998; 105: 1205-1210.
66. Frezza M, Centini G, Cammareri G, et al. SAM for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Results of a controlled clinical trial. *HepatoGastroenterology* 1999; 37: 122-126.

67. Frezza M, Pozzato G, Chiesa L, et al. Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose Sadenosyl- L- methionine admimistration *Hepatology* 1984; 4: 274-278.
68. Frezza M, Surrenti C, Manzillo G, et al. Oral S-adenosyl-L-methionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis: A double-blind, placebocontrolled study. *Gastroenterology* 1990; 99: 211-215.
69. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, et al. A randominized controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl- L- methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004; 111: 17-21.
70. Hirvioja ML; Tuimala R, Vuori J. The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. *BJOG* 1992; 99: 109-111.
71. Zapata R, Sandoval L, Palma J, Hernández I, Ribalta J, Reyes H, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int* 2005;25:548-54.
72. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004;111:676-81.
73. Ambros-Rudolph CM, Glatz M, Trauner M, Kerl H, Müllegger RR. The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case series From Central Europe. *Arch Dermatol* 2007;143:757-62.
74. Israel E, Guzman M, Campos GJAoegS. Maximal response to oxytocin of the isolated myometrium from pregnant patients with intrahepatic cholestasis. 1986;65(6):581-2.
75. Zhang Y, Li F, Wang Y, Pitre A, Fang ZZ, Frank MW, et al. Maternal bile acid transporter deficiency promotes neonatal demise. *Nature communications*. 2015;6:8186.
76. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JCJAjoo, et al. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. 2003;189(2):577-82.
77. Campos G, Guerra F, Israel EJAoegS. Effects of cholic acid infusion in fetal lambs. 1986;65(1):23-6.
78. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang C-C, Zeymo A, Fernandez M, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. 2015;213(4):570. e1-. e8.
79. Garcia-Flores J, Cañamares M, Cruceyra M, Garicano A, Espada M, Lopez A, et al. Clinical value of maternal bile acid quantification in intrahepatic cholestasis of pregnancy as an adverse perinatal outcome predictor. 2015;79(4):222-8.
80. Pata Ö, Vardareli E, Özcan A.: Intrahepatic cholestasis of pregnancy:Correlation of preterm delivery with bile acids. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22 (6): 602-605
81. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: *Obstet Gynecol*. Temmuz 2014;124(1):120-33.
82. Carter J. Serum bile acids in normal pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 1991;98(6):540-3.
83. Obstetric Cholestasis (Green-top Guideline No. 43) [Internet]. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. [a.yer 15 Temmuz 2020

84. Bacq Y, le Besco M, Lecuyer AI, Gendrot C, Potin J, Andres CR, Aubourg A. Ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Results in real-world conditions and factors predictive of response to treatment. *Dig Liver Dis.* 2017 Jan;49(1):63-69. doi: 10.1016/j.dld.2016.10.006. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27825922.
85. Madazli R, Yuksel MA, Oncul M et al (2015) Pregnancy outcomes and prognostic factors in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy, *J Obstet Gynecol*, 35:358-361
86. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (Green-top Guideline No. 43), [Internet]. [a.yer 31 Mayıs 2023]. Erişim adresi: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy-green-top-guideline-no-43/>
87. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy, [Internet]. [a.yer 31 Mayıs 2023]. Erişim adresi: Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy - *American Journal of Obstetrics & Gynecology* (ajog.org)