

DOI: 10.38136/jgon.1140832

Gebeliğin intrahepatik kolestazında hastalığın şiddeti ve tedaviye yanıtın perinatal sonuçlara etkisi

The effect of disease severity and response to treatment on perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy

EBRU OKUDAN¹MÜNİP AKALIN²OYA DEMİRCİ³

Orcid ID: 0000-0002-6530-4377

Orcid ID: 0000-0002-3737-7712

Orcid ID: 0000-0001-5578-4437

¹ Ebru Okudan Muayenehanesi, Kadın hastalıkları ve doğum kliniği, Amasya, Türkiye² Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye³ Sağlık Bilimleri Üniversitesitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye.**ÖZ**

Amaç: Gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİHK) ile komplike olan gebeliklerde, serum safra asiti (SA) düzeyleri ve ursodeoksikolik asit (UDKA) tedavisine verilen cevabın perinatal sonuçlar üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereçler ve Yöntem: Bu çalışmada Ocak 2013 ile Ocak 2018 tarihleri arasında üçüncü basamak bir merkezde GİHK nedeniyle takip edilen gebelikler retrospektif olarak analiz edildi. GİHK şiddeti, serum SA seviyelerine göre hafif (<40 µmol/L), orta (40-99 µmol/L) ve şiddetli (≥100 µmol/L) olarak gruplandırıldı. GİHK'nın şiddeti ve UDKA tedavisine verilen olumlu veya olumsuz yanıtın perinatal sonuçlar üzerine etkisi araştırıldı.

Bulgular: GİHK tanısı koyulan toplamda 200 gebe çalışmaya dahil edildi. Hastaların %65 (n=130)'inde hafif GİHK, %21 (n=42)'sinde orta şiddetli GİHK ve %14 (n=28)'inde şiddetli GİHK saptandı. GİHK tanısıyla takip edilen hastaların 4 (%2.0)'ünde ölü doğum gerçekleşti. Şiddetli GİHK hastalarında spontan preterm doğum oranı, orta ve hafif GİHK hastalarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.001). Şiddetli GİHK hastalarında ve UDKA tedavisine yanıt vermeyen hastalarda, ortalama doğum haftası, ortalama doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları daha düşük, amniyon maisinde mekonyum varlığı, yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı ve ölü doğum oranları daha yüksekti.

Sonuç: GİHK ile komplike olan gebelikler fetal ve neonatal olumsuz sonuçlar açısından artmış riske sahiptir. Maternal serum SA düzeyleri hastalığın şiddeti ve olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkilidir. Bununla birlikte, UDKA tedavisine verilen klinik cevap, fetal ve neonatal sonuçları öngörmeye etkili olabilir.

Anahtar kelimeler: Gebeliğin intrahepatik kolestazi, gebelik kolestazi, kolestaz, yenidoğan sonuçları, ursodeoksikolik asit.

ABSTRACT

Aim: To investigate the effects of serum bile acid (BA) levels and response to ursodeoxycholic acid (UDCA) treatment on perinatal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP).

Materials and Method: In this retrospective study, pregnancies followed for ICP at a tertiary center between January 2013 and January 2018 were analyzed. ICP severity was classified according to serum BA levels as mild (<40 µmol/L), moderate (40-99 µmol/L) and severe (≥100 µmol/L). The effects of the severity of ICP and the positive or negative response to UDCA treatment on perinatal outcomes were investigated.

Results: A total of 200 pregnant women diagnosed with ICP were included in the study. Mild ICP was detected in 65% (n=130) of the patients, moderate ICP in 21% (n=42) and severe ICP in 15% (n=28). Stillbirth occurred in 4 (2.0%) of the patients. Spontaneous preterm birth rate was significantly higher in patients with severe ICP compared with patients with moderate and mild ICP (p<0.001). Mean gestational age, mean birth weight, 1st and 5th minute Apgar scores were lower, and the presence of meconium in the amniotic fluid, need for neonatal intensive care unit and stillbirth rates were higher in patients with severe ICP and patients who did not respond to UDCA treatment.

Conclusion: Pregnancies complicated by ICP have an increased risk for adverse fetal and neonatal outcomes. Maternal serum BA levels are associated with disease severity and adverse perinatal outcomes. The clinical response to UDCA treatment may be effective in predicting fetal and neonatal outcomes.

Key words: Cholestasis, cholestasis of pregnancy, intrahepatic cholestasis of pregnancy, neonatal outcomes, ursodeoxycholic acid.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Münip Akalın**Adres:** Fevzi Çakmak, Muhsin Yazıcıoğlu Cd No:10, 34899 Pendik/İstanbul, Turkey.**E-mail:** munipakalin89@gmail.com

Başvuru tarihi: 05.07.2022

Kabul tarihi: 01.06.2023

GİRİŞ

Gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİHK), gebelikte ortaya çıkan karaciğer hastalıkları arasında viral hepatitten sonra en yaygın görülen hastalıktır (1). GİHK insidansı toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir. Avrupa ülkelerinde ve Asya'da %1-2 oranında görülürken Kuzey Amerika'da %0.1 oranında görüldüğü rapor edilmiştir (2). GİHK'nın etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik altyapısı GİHK'na müsait olan gebelerde, gebelikte artan östrojen ve progesteron düzeylerinin ve çevresel faktörlerin hastalığın patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (3,4). Temelde gebelikte artan östrojene bağlı değişiklikler ile birlikte safra asitlerinin (SA) atılmamasına bağlı olarak artmış serum SA düzeyleri görülür. GİHK genellikle 3. trimesterde başlayan, el ve ayak tabanlarında olan ve geceleri şiddetlenen kaşıntı ile kendini gösterir. Şikayetler doğumdan sonra birkaç gün içinde azalır ve 2 hafta içinde tamamen kaybolur (5). Hastaların büyük çoğunluğunda karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) artış mevcuttur. Tanıda en önemli biyokimyasal belirteç safra asitlerinin (SA) plazma düzeyidir ve sağlıklı gebelere göre 10 ila 100 kat artmıştır. Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP) ve 5'nükleotidaz seviyeleri de artabilir (6).

GİHK'da genellikle maternal prognoz iyidir ve gebelik sonrası bulgular geriler. Öte yandan, fetal prognoz çok değişkendir ve preterm eylem, amniyotik sıvıda mekonyum varlığı, fetal distress ve fetal ölümlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (7,8,9). Fetal komplikasyonların patofizyolojisi net olmamakla birlikte yüksek serum SA düzeylerinin kardiyomyozitler üzerine etki ederek aritmilere sebep olduğu düşünülmektedir (10). Ayrıca yüksek serum SA düzeylerinin plasental vasküler yatakta vazokonstrüksiyona neden olarak fetal distress, asfiksi, fetal ölümler ve oksitosin reseptörleri üzerine etki ederek de spontan preterm eyleme sebep olduğu gösterilmiştir (11,12). Tedavide asıl amaç maternal ve fetal sonuçları iyileştirmektir ve bu amaçla günümüze kadar birçok ajan kullanılmıştır. Ancak günümüzde en etkili olduğu düşünülen ajan ursodeoksikolik asittir (UDKA). UDKA'nın hem karaciğer üzerinde hem de maternal-plasental safra asiti transportu üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir (13-17).

GİHK ile komplike olan gebeliklerde maternal ve fetal komplikasyonlar göz önünde bulundurulduğunda, gebelik sonuçlarını iyileştirmek için takip, tedavi protokolü ve hastaların doğum zamanının planlanması büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, GİHK ile komplike olan gebeliklerde serum SA düzeylerinin ve UDKA tedavisine verilen klinik cevabın perinatal sonuçlara etkisini araştırmaktır.

GEREÇ-YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada Ocak 2013 ile Ocak 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde GİHK nedeniyle takip edilen gebelikler analiz edildi. Hastanemiz etik kurulu çalışmayı onayladı. (Onay tarihi/sayısı:09.01.2019/6). GİHK, açlık maternal serum SA yüksekliği (>10 µmol/L) ve/veya başka herhangi bir karaciğer hastalığı yokluğunda yüksek serum AST (>40 IU/L) ve ALT (>35 IU/L) seviyeleri ile birlikte olan progresif kaşıntı olarak tanımlandı. Kronik karaciğer hasta-

lığı olan, kronik cilt hastalıkları olan, kolelitiazisi olan, karaciğeri etkileyen viral enfeksiyonu olan, alkol bağımlılığı veya sigara kullanımı olan, herhangi bir kronik ilaç kullanımı olan ve fetal anomali tespit edilen gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların demografik özellikleri, GİHK tanı haftaları, tanı anındaki serum SA ve AST/ALT düzeyleri, tedavi alan hastalarda UDKA dozları, tedavi sonrası SA ve AST/ALT düzeyleri, spontan preterm eylem olup olmaması, yenidoğanların doğum haftaları, doğum kiloları, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, amniyon maisinde mekonyum varlığı ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ) ihtiyacı kaydedildi. GİHK şiddeti, serum SA seviyelerine göre hafif (<40 µmol/L), orta (40-99 µmol/L) ve şiddetli (≥100 µmol/L) olarak gruplandırıldı (18) ve gruplar arasında perinatal sonuçlar karşılaştırıldı. Maternal veya fetal diğer doğum nedenleri olmadığında, şiddetli GİHK olan gebelerde 35-36 gebelik haftasında, orta ve hafif şiddetli GİHK olan gebelerde 38-39 gebelik haftalarında elektif doğum gerçekleştirildi (19). Fetal gelişim kısıtlılığı (FGK), fetus karın çevresinin veya tahmini fetal ağırlığın 3 persentilin altında olması veya karın çevresi veya tahmini fetal ağırlık 3 ila 10 persentil arasında olan fetuslarda anormal Doppler akım bulgularının (umbilikal arter pulsatilite inteksi >95 persentil, uterin arter pulsatilite inteksi >95 persentil ve serebroplasental oran <5 persentil) olması olarak tanımlandı (20). Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), ilk defa gebelikte tespit edilen ve 75 gr oral glukoz tolerans testinde (OGTT) bir veya daha fazla değer eşik değerlerin (açlık kan şekeri 92 mg/dl, birinci saat kan şekeri 180 mg/dl ve ikinci saat kan şekeri 153 mg/dl) üzerinde olması veya 100 gr OGTT'de iki veya daha fazla değer eşik değerlerin (açlık kan şekeri 95 mg/dl, birinci saat kan şekeri 180 mg/dl, ikinci saat kan şekeri 155 mg/dl ve üçüncü saat kan şekeri 140 mg/dl) üzerinde olması olarak tanımlandı (21,22)

GİHK nedeniyle UDKA tedavisi alan gebeler, tedavi sonrası serum SA ve AST/ALT değerlerindeki düşüş ve başlangıç şikayetlerinin gerilemesi göz önüne alınarak tedaviden fayda gören ve görmeyen olarak iki gruba ayrıldı. UDKA tedavisinin başlamasından sonraki iki hafta içerisinde kaşıntı şikayetleri gerileyen ve karaciğer fonksiyon testleri normal seviyelere (SA <10 µmol/L ve/veya AST <40 IU/L ve ALT <35 IU/L) inen hastalar tedaviye yanıtı olarak değerlendirildi. UDKA tedavisine verilen olumlu veya olumsuz yanıtın perinatal sonuçlar üzerine etkisi araştırıldı.

İstatistiksel analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizi SPSS for Windows 11 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler yüzde (%), ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin istatistiksel anlamlılığını belirlemek için Pearson Ki-kare testi veya Fisher testi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov Smirnov testi ile incelenmiştir. İki sürekli değişkenin karşılaştırılmasında, normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için Student t testi; normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki sürekli değişkenin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için ANOVA Varyans Analizi; normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0.05 olan durumlar anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

GİHK tanısı koyulan toplamda 200 gebe çalışmaya dahil edildi. Hastaların %65 (n=130)'inde hafif GİHK, %21 (n=42)'sinde orta şiddetli GİHK ve %14 (n=28)'inde şiddetli GİHK vardı. Hastaların GİHK şiddetine göre ayrılmış gruplarda ortalama yaşları, önceki gebelik öyküleri, mevcut gebelikteki komplikasyonların (FGK, GDM ve spontan preterm eylem) Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Gebeliğin intrahepatik kolestazının şiddetine göre ayrılmış gruplarda ortalama yaş, önceki gebelik öyküsü ve gebelikte eşlik eden komplikasyonlar

Değişkenler		Hafif (n=130)	Orta (n=42)	Şiddetli (n=28)	p değeri
Yaş (yıl)		29.1 ± 5.6	29.3 ± 5.4	28.3 ± 5.1	0.611
Parite	0	75 (57.7)	22 (52.4)	13 (46.4)	0.329
	1	35 (26.9)	12 (28.6)	9 (32.1)	
	≥2	20 (15.4)	8 (19.0)	6 (21.4)	
GİHK öyküsü		21(16.2)	4 (9.5)	13 (46.4)	0.001
Ölü doğum öyküsü		5 (3.8)	1 (2.4)	6 (21.4)	0.002
Fetal gelişim kısıtlılığı		12 (9.2)	5 (11.9)	3 (10.7)	0.639
GDM		36 (27.6)	12 (28.6)	6 (21.4)	0.789
Spontan preterm eylem		22 (16.9)	10 (23.8)	15 (53.6)	0.001

Değerler ortalama ± standart sapma, sayı ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

Kısaltmalar: GDM, gestasyonel diyabetes mellitus; GİHK, gebeliğin intrahepatik kolestazı.

Şiddetli GİHK olan gebelerde ölü doğum öyküsü ve GİHK öyküsü daha yüksekti (sırasıyla, p=0.002 ve p<0.001). Spontan preterm eylem oranları şiddetli GİHK hastalarında orta ve hafif GİHK hastalarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.001). GİHK şiddetine göre ayrılmış gruplarda tanı haftaları, UDKA tedavi dozu, tedavi sonrası şikayetlerde gerileme, tanıdaki ve tedavi sonrasındaki serum SA, AST ve ALT değerleri Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Gebeliğin intrahepatik kolestazının şiddetine göre ayrılmış gruplarda tanı haftaları, UDKA tedavi dozu, tedavi sonrası şikayetlerde gerileme, tanıdaki ve tedavi sonrasındaki serum SA, AST ve ALT değerleri

Değişkenler		Hafif (n=130)	Orta (n=42)	Şiddetli (n=28)	p değeri
Tanıdaki gebelik yaşı (hafta)		34.1 ± 4.2	33.1 ± 4.1	30.4 ± 6.3	0.001
Tanıdaki KCFT	SA (µmol/L)	20.2 ± 7.6	48.6 ± 11.9	116.1 ± 52.4	0.001
	AST (IU/L)	83.2 ± 83.0	137.5 ± 161.4	149.4 ± 145.2	0.002
	ALT (IU/L)	137.5 ± 147.1	204.6 ± 249.2	217.4 ± 174.1	0.004
UDKA tedavi dozu (mg/kg)		11.4 ± 3.1	11.7 ± 3.6	13.2 ± 3.5	0.091
Tedavi sonrası KCFT	SA (µmol/L)	13.4 ± 9.1	24.4 ± 18.3	66.2 ± 37.2	0.001
	AST (IU/L)	90.1 ± 146.2	98.1 ± 119.3	98.7 ± 84.1	0.198
	ALT (IU/L)	53.5 ± 77.5	59.6 ± 57.9	64.1 ± 53.4	0.113
Semptomlarda gerileme		54 (79.4)	15 (62.5)	7 (41.1)	0.001

Değerler ortalama ± standart sapma, sayı ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

Kısaltmalar: AST, aspartat aminotransferaz; ALT, alanin aminotransferaz; KCFT, karaciğer fonksiyon testleri; SA, safra asiti; UDKA, ursodeoksikolik asit.

Şiddetli GİHK hastalarının ortalama tanı haftası hafif GİHK hastalarına kıyasla daha düşüktü ($p<0.001$). Ortalama UDKA tedavi dozu şiddetli GİHK hastalarında daha yüksek olsa da gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.091$). Şiddetli GİHK hastalarının tedavi sonrasında serum SA düzeyleri hala daha yüksek iken, AST ve ALT düzeylerinde anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p<0.001$, $p=0.198$ ve $p=0.113$). Hafif GİHK hastalarının %52.3 ($n=68$)'nde, orta GİHK hastalarının %57.1 ($n=24$)'inde ve şiddetli GİHK hastalarının %60.7 ($n=17$)'sinde tanı sırasında kaşıntı şikayeti vardı. Hastaların tedavi sonrası kaşıntı şikayetlerindeki gerileme karşılaştırıldığında, hafif ve orta GİHK hastalarında şikayetlerin gerileme oranı şiddetli GİHK hastalarına kıyasla daha yüksekti ($p<0.001$).

GİHK şiddetine göre ayrılmış gruplarda yenidoğan sonuçları Tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Gebeliğin intrahepatik kolestazi şiddetine göre ayrılmış gruplarda yenidoğan sonuçları

Değişkenler	Hafif (n=130)	Orta (n=42)	Şiddetli (n=28)	p değeri
Doğum haftası	36.3 (31 - 41)	36.2 (30 - 39)	34.0 (27 - 37)	0.001
Doğum ağırlığı (gr)	2926 ± 590	2754 ± 584	2276 ± 605	0.001
1. dk Apgar skoru	7.5 ± 1.0	7.2 ± 1.1	6.2 ± 2.3	0.002
5. dk Apgar skoru	8.9 ± 0.8	8.6 ± 0.7	7.8 ± 2.3	0.001
Fetal distress	9 (6.9)	6 (14.3)	6 (20.0)	0.061
Mekonyum varlığı	10 (7.7)	7 (16.7)	18 (64.3)	0.001
YDYBÜ ihtiyacı	31 (23.8)	19 (45.2)	24 (85.7)	0.001
Ölü doğum	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (10.7)	0.003

Değerler ortalama ± standart sapma, minimum – maksimum, sayı ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

Kısaltmalar: YDYBÜ, yenidoğan yoğun bakım ünitesi.

Şiddetli GİHK hastalarında ortalama doğum haftası, ortalama doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları daha düşüktü. Benzer şekilde, şiddetli GİHK hastalarında amniyon maisinde mekonyum varlığı, YDYBÜ ihtiyacı ve ölü doğum oranları daha yüksekti. GİHK tanısıyla takip edilen toplamda 200 hastadan 4 (%2.0)'ünde ölü doğum gerçekleşti. Ölü doğum yapan hastalar arasında saptanan en düşük serum SA düzeyi 49 µmol/L, en yüksek serum SA düzeyi 170 µmol/L'ydı. Fetal distress şiddetli GİHK hastalarında daha yüksek oranda görülmesine rağmen gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.061$). Hastaların %29.5 ($n=59$)'ünde UDKA tedavisine yanıt varken, %25.0 ($n=50$)'nde UDKA tedavisine yeterli yanıt yoktu. Hastaların %45.5 ($n=91$)'inde tedavi yanıtı beklenmeden doğum gerçekleştirildi. UDKA tedavisinden fayda gören ve görmeyen hastaların tanı haftaları, tanıdaki serum SA, AST ve ALT düzeyleri ve yenidoğan sonuçları Tablo-4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. UDKA tedavisinden fayda gören ve görmeyen hastaların tanı haftaları, tanıdaki serum SA, AST ve ALT düzeyleri ve yenidoğan sonuçları

Değişkenler	Tedaviye yanıt		p değeri	
	Yok (n=50)	Var (n=59)		
Tanıdaki gebelik yaşı (hafta)		30.2 ± 3.1	31.3 ± 4.2	0.682
Tanıdaki KCFT	SA (µmol/L)	42.2 ± 40.8	35.1 ± 33.7	0.796
	AST (IU/L)	100.6 ± 97.6	95.3 ± 85.9	0.961
	ALT (IU/L)	164.9 ± 155.0	158.3 ± 179.1	0.612
Doğum haftası		35.2 ± 2.1	37.2 ± 2.1	0.001
Doğum ağırlığı (gr)		2539 ± 673	3102 ± 515	0.019
1. dk Apgar skoru		6.6 ± 1.4	7.6 ± 0.7	0.001
5. dk Apgar skoru		8.3 ± 0.8	8.9 ± 0.5	0.001
Fetal distress		11 (22.0)	2 (3.4)	0.001
Mekonyum varlığı		16 (32.0)	5 (8.5)	0.001
YDYBÜ ihtiyacı		30 (60.0)	13 (22.0)	0.001
Ölü doğum		1 (2.0)	1 (1.7)	0.540

Değerler ortalama ± standart sapma, sayı ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

Kısaltmalar: AST, aspartat aminotransferaz; ALT, alanin aminotransferaz; KCFT, karaciğer fonksiyon testleri; SA, safra asiti; UDKA, ursodeoksikolik asit; YDYBÜ, yenidoğan yoğun bakım ünitesi.

Tedaviden fayda gören ve fayda görmeyen hastaların tanıdaki gebelik yaşları, serum SA, AST ve ALT düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0.682$, $p=0.796$, $p=0.961$ ve $p=0.612$). UDKA tedavisinden fayda gören hastalarda yenidoğan ortalama doğum haftası, doğum ağırlığı, 1. ve 5. Dakika Apgar skorları daha yüksekti ve bu yenidoğanlarda fetal distress oranı, amniyon maisinde mekonyum varlığı ve YDYBÜ ihtiyacı daha düşüktü.

TARTIŞMA

Bu çalışma GİHK ile komplike olan gebeliklerde maternal serum SA düzeylerinin ve UDKA tedavisine verilen klinik cevabın fetal ve neonatal prognoz üzerine olan etkilerinin kapsamlı bir değerlendirmesini sunmaktadır. Çalışmamızda, şiddetli GİHK gelişen gebeliklerde spontan preterm doğum daha yaygındı. Genel popülasyonda FGK prevalansının %10 ve GDM prevalansının %7.8 olduğu göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda GİHK gelişen gebeliklerde FGK oranı genel popülasyonla benzerken GDM oranı genel popülasyona göre daha yüksekti (23,24). Öte yandan, FGK ve GDM sıklığı ile hastalık şiddeti arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamadı. Fetal distress, şiddetli GİHK hastalarında daha yüksek oranda görülmesine rağmen gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Neonatal sonuçlar değerlendirildiğinde, yenidoğanların doğum ağırlıkları, 1. ve 5. dakika Apgar skorları şiddetli GİHK hastalarında daha düşük izlendi. Şiddetli GİHK ile komplike olan gebeliklerde yenidoğanlarda mekonyum varlığı, YDYBÜ ihtiyacı ve ölü doğum oranları daha yüksekti. Bu bulgular GİHK şiddeti ile olumsuz perinatal sonuçlar arasında ilişki olduğunu ve GİHK ile komplike olan gebeliklerde hastalığın şiddetine göre gebelik takibi protokollerinin belirlenmesi gerektiğini göstermektedir.

Bu çalışmada ikinci olarak UDKA tedavisine verilen olumlu veya olumsuz yanıtın perinatal sonuçlar üzerine etkisi araştırıldı. Sonuçlarımız, tanı anındaki gebelik yaşının ve serum SA, AST ve ALT düzeylerinin UDKA tedavisine olumlu yanıtı öngörmede değerli belirteçler olmadığını ve serum SA, AST ve ALT değerlerinin yüksek veya düşük olmasının tedaviye yanıtı etkilemediğini göstermektedir. Şiddetli GİHK hastalarında UDKA tedavi dozu orta ve hafif GİHK hastalarına göre daha yüksek olsa da aradaki fark anlamlı değildi. Bu bulgular UDKA tedavisine başlarken hastalığın şiddetine göre doz ayarlamasının tedaviye yanıtı etkilemeyebileceğini düşündürdü. UDKA tedavisine olumlu yanıt veren hastalarda yenidoğanların doğum haftaları, doğum ağırlıkları, 1. ve 5. dakika Apgar skorları daha yüksek, fetal distress, amniyon maisinde mekonyum varlığı, YDYBÜ ihtiyacı daha düşüktü. Bu bulgular UDKA tedavisiyle semptomları gerileyen ve serum SA, AST ve ALT değerleri düşen hastalarda daha olumlu neonatal sonuçlar beklenebileceğini gösterdi.

Pata ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada toplamda 3710 gebe arasında 32 hasta kolestaz tanısı almış ve bu hastaların sonuçları değerlendirilmiştir. Multipar olguların %16,6'sında daha önceki gebelikte kolestaz öyküsü olduğu, %21,8'inde ise aile öyküsünün olduğu saptanmıştır (25). Bizim çalışmamızda, şiddetli GİHK gelişen gebelerin %43.3'ünde daha önceki gebeliklerinde GİHK öyküsü mevcuttu. Bu bulgu, önceki gebelikte GİHK öyküsünün olmasının mevcut gebelikte şiddetli GİHK gelişmesi açısından bir risk faktörü olabileceğini düşündürdü. Benzer şekilde, şiddetli GİHK gelişen gebeliklerde önceki gebeliklerde ölü doğum öyküsü daha yüksekti. Bu bulgu, ölü doğumla sonuçla-

nan önceki gebeliklerde tanı koyulamamış bir şiddetli GİHK olabileceğini düşündürmektedir. Sonuçlarımız, önceki gebeliğinde şiddetli GİHK veya ölü doğum öyküsü olan gebelerin mevcut gebeliğinde kötü perinatal sonuçların önlenmesi için daha yakından takip edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Şiddetli GİHK gelişen gebeliklerde spontan prematür doğum oranının daha yüksek olması bu gebeliklerde yüksek serum SA düzeylerinin oksitosin reseptörlerini aktive ederek doğum eylemini başlatmasıyla açıklanabilir. Brouwers ve ark.'nın yaptığı 210 GİHK olgusunu içeren bir çalışmada, şiddetli GİHK hastalarında hafif GİHK grubuna göre tanı ve doğum haftalarının çok daha düşük olduğu gösterilmiştir (26). Bu çalışmada şiddetli GİHK olgularında spontan preterm eylem oranı %19 olarak bulunmasına karşın bizim çalışmamızda spontan preterm eylem oranı şiddetli GİHK olgularında %53.6 bulunmuş olup çok daha yüksekti. Yenidoğan sonuçları değerlendirildiğinde serum SA düzeylerinin kötü perinatal sonuçlarla yüksek düzeyde ilişkisinin olduğu düşünülmektedir. Ancak, şiddetli GİHK olgularında spontan preterm eylemin çok daha sık görülmesi sebebiyle hastaların doğum haftalarının, doğum kilolarının ve Apgar skorlarının düşük olması ve YDYBÜ ihtiyaçlarının fazla olması beklenen bir durumdur. Dolayısıyla, şiddetli GİHK hastalarında daha kötü neonatal sonuçların serum SA düzeylerindeki yükseklikten mi yoksa şiddetli GİHK gelişen hastaların daha yüksek oranda preterm doğum yapmasından mı kaynaklandığını net olarak söyleyememekteyiz.

GİHK tedavisinde plaseboya karşı UDKA'nın etkinliğini araştıran ve 605 GİHK olgusunu içeren randomize kontrollü bir çalışmada, UDKA tedavisinin maternal kaşıntı skoru ve serum ALT düzeylerinde iyileşme sağlarken, ortalama serum SA düzeylerinde bir iyileşme olmadığı bildirildi (27). Bununla birlikte, bu çalışmada, perinatal ölüm, erken doğum ve YDYBÜ ihtiyacı gibi olumsuz fetal ve neonatal sonuçlar plaseboya kıyasla UDKA tedavisi alan hastalarda benzerdi. Bu çalışmaya benzer şekilde, plasebo ile UDKA tedavisinin etkinliğini araştıran bir meta-analizin sonuçları UDKA tedavisinin temel fetal ve neonatal sonuçlarda net bir iyileşme sağlamadığını gösterdi (28). Öte yandan, bu meta-analizin sınırlaması, hastaların ne kadarının ilacı düzenli olarak aldığı ve faydalı bir etki elde etmek için bir eşik ilaç dozu ve tedavi süresinin gerekli olup olmadığının net olmamasıdır. Bizim çalışmamızda, UDKA tedavisine yanıt veren hastalarda yenidoğan sonuçları daha iyiydi. Bununla birlikte, UDKA tedavisine yanıt alınan hastalarda, yenidoğanların doğum haftaları ve doğum kiloları daha yüksek olduğundan, yenidoğan sonuçlarındaki bu iyileşmenin UDKA tedavisinin direkt bir etkisi olup olmadığı net değildi.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Birincisi, çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle kaynaklanan doğal kısıtlılıklardır. İkincisi ise, hem GİHK şiddetine göre ayrılmış gruplarda hem de UDKA tedavisine yanıtı göre ayrılmış gruplarda gebelik yaşı eşleştirilmiş kontrol gruplarının olmamasıdır. Bu durum hem şiddetli GİHK hastalarında hem de UDKA tedavisine yanıt alınamayan hastalarda yenidoğan sonuçlarının prematüriteye mi bağlı olduğu yoksa hastalığın şiddetine mi bağlı olduğunu net olarak değerlendirmemizi engelledi. Öte yandan, mevcut çalışmanın standart takip ve tedavi protokollerinin uygulandığı üçüncü basamak tek bir merkezde yürütülmesi ve nispeten yüksek sayıda hasta içermesi bu çalışmanın güçlü yönleridir.

SONUÇ

GİHK ile komplike olan gebelikler fetal ve neonatal olumsuz sonuçlar açısından artmış riske sahiptir. Maternal serum SA düzeyleri hastalığın şiddeti ve olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkilidir ve şiddetli GİHK olan hastalarda bu riskler en yüksek düzeydedir. Bununla birlikte, serum SA düzeylerinin yanı sıra UDKA tedavisine verilen klinik cevap da fetal ve neonatal sonuçları öngörmeye etkili olabilir. Bu sebeple, GİHK ile komplike olan hastalar sadece serum SA düzeylerine göre değil, aynı zamanda hastaların tedaviye verdikleri cevaba göre de değerlendirilmelidir. Hastaların takiplerinde bu iki parametrenin beraber kullanılması ve uygun takip ve tedavi protokollerinin oluşturulması perinatal sonuçları iyileştirebilir.

Teşekkür: Verilerin analizinde yardımcı olan Dr. Merve Evrensel'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- 1- Saleh MM, Abdo KR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature and evaluation of current evidence. *J Womens Health*. 2007;16:833-41.
- 2- Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997; 12:211-6.
- 3- 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
- 4- Arrese M, Macias RI, Briz O, Perez MJ, Marin JJ. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Mol Med*. 2008;10:e9.
- 5- Gitlin N. Liver disease in pregnancy. In: Millward-SadlerGH, Wright R, Arthur MJP (eds). *Wright's liver and biliary disease*. 3rd ed. London: WB Saunders Company Ltd, 1992;1155-69.
- 6- Heikkinen J. Serum bile acids in early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1983;61:581-7
- 7- Lee RH, Goodwin TM, Greenspoon J, Incerpi M. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J Perinatol*. 2006; 26:527-32
- 8- Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, Incerpi M, et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol*. 2008;25:341-5.
- 9- Rook M, Vargas J, Caughey A, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort. *PLoS One*. 2012;7:e28343.
- 10- 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* 2004;111:867-70
- 11- Sepulveda WH, Gonzalez C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991;42:211-5
- 12- 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* 2003;189:577-82
- 13- Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006; 3: 318-28.
- 14- Glantz A, Reilly SJ, Benthin L, Lammert F, Mattsson LA, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine. *Hepatology*. 2008;47:544-51.
- 15- Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: A 2010 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*.2011;35:182-93.
- 16- Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014;124(1):120-33.
- 17- Gabzdyl EM, Schlaeger JM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a criticalclinical review. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2015;29(1):41-50.
- 18- Ovdia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*. 2019;393:899-909.
- 19- Girling J, Knight CL, Chappell L; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Green-top Guideline No. 43 June 2022. *BJOG*. 2022;129:e95-e114.
- 20- Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48:333-9.
- 21- Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR; International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202:654.e1-6.
- 22- Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;144:768-73.
- 23- Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223:B2-B17.
- 24- Gregory EC, Ely DM. Trends and Characteristics in

Gestational Diabetes: United States, 2016-2020. *Natl Vital Stat Rep.* 2022;71:1-15.

25- Pata Ö, Vardareli E, Özcan A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Correlation of preterm delivery with bile acids. *Turk J Gastroenterol* 2011;22: 602-5

26- Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, Kemperman H, Boon J, Evers IM, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:100.e1-7.

27- Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszcak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394:849-60.

28- Walker KF, Chappell LC, Hague WM, Middleton P, Thornton JG. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7:CD000493.