








DOI: 10.38136/jgon.727368

Gebeliğin İntrahepatik Kolestaziyla Antenatal Aneuploidi Serum Tarama Markerları Arasında İlişki Var mı?**Is there a relationship between intrahepatic cholestasis of pregnancy and antenatal aneuploidy serum screening markers?**Hasan EROĞLU¹Harun Egemen TOLUNAY¹Neval Çayönü KAHRAMAN¹Nazan Vanlı TONYALI¹Dilek ŞAHİN¹Aykan YÜCEL¹Salim ERKAYA¹ Orcid ID:0000-0003-2565-6789 Orcid ID:0000-0003-1202-9823 Orcid ID:0000-0003-0499-5722 Orcid ID:0000-0002-9027-1351 Orcid ID:0000-0003-0499-5722 Orcid ID:0000-0001-6763-9720 Orcid ID:0000-0001-6763-9720¹ Etilk Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye**ÖZ**

Giriş: Bu çalışmanın amacı antenatal dönemde yapılan serum tarama testlerindeki biokimyasal markerlerin gebeliğin intrahepatik kolestazını öngörebilme özelliğinin araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntemler: Bu vaka - kontrol gruplu çalışmada retrospektif olarak hasta kayıtları değerlendirilmiştir. Çalışmaya gebelik kolestazi tanısı alan 49 gebe ile kontrol grubu olarak 116 sağlıklı gebe kadın dahil edilmiştir.

Bulgular: İkinci trimesterde taranan alfa -fetoprotein (AFP) MoM , unkonjuge estriol (E3) MoM ve total β-HCG MoM değerleri, her 2 grupta benzerdi (p=0.299 , p=0.571, p=0.285). Birinci trimester tarama testi parametresi olan PAPP-A MoM değerine bakıldığında , kolestaz tanısı almış grup ile kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır (p=0.103).

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda birinci ve ikinci trimesterdeki prenatal serum tarama testlerinde bakılan biokimyasal markerler intrahepatik kolestazi öngörmekte yetersiz kalmıştır.

Anahtar kelimeler: PAPP-A, β-hCG, gebeliğin intrahepatik kolestazi, gebelikte tarama testleri,

ABSTRACT

Aim: This study aims to investigate the role of biochemical markers for predicting intrahepatic cholestasis of pregnancy in antenatal screening tests.

Material and methods: Patient records were evaluated retrospectively in this case-control group study. We included forty-nine patients with pregnancy cholestasis and 116 healthy pregnant women as a control group to the study.

Results: Alpha-fetoprotein (AFP) MoM, unconjugated estriol (E3) MoM and total B-HCG MoM values were similar in both groups (p=0.299 , p=0.571, p=0.285). There was no difference was found between the group diagnosed with cholestasis and the control group, when the PAPP-A MoM value is examined , which is the first trimester screening test parameter (p=0.103).

Conclusion: In conclusion, biochemical markers examined in prenatal screening tests in the first and second trimesters were insufficient to predict intrahepatic cholestasis of pregnancy.

Keywords: PAPP-A, β-hCG, intrahepatic cholestasis of pregnancy, screening tests in pregnancy

GİRİŞ

Gebeliğin intrahepatik kolestazi, gebelik sırasında ortaya çıkan ve gebeliğe özgü en sık görülen karaciğer hastalığıdır. Genellikle gebeliğin üçüncü trimesterinde ; kaşıntı, artmış serum transaminaz enzimleri ve artmış serum safra asitleri ile ortaya çıkar (1). Semptomlar ve kandaki biyokimyasal değişiklikler doğum sonrası hızlıca gerilemektedir ; fakat bir sonraki gebelikte veya hormonal kontrasepsiyon kullanımı ile tekrarlayabilme olasılığı vardır. İntrahepatik kolestazın insidansı dünya çapında % 0.2 ve %25 arasında değişmektedir (2). Avrupadaki tüm gebeliklerin %0.5 ile %1.5'unu oluşturur ve en yüksek insidans

İsveç'dedir (3). Çin'de ise %2.3 ile %6 arasında insidansı vardır (4). İntrahepatik kolestazın olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkisi saptanmıştır. Bunlar arasında spontan veya iatrojenik preterm doğum , fetal distress, mekonyum boyalı amniyon sıvısı ve artmış ölü doğum vardır. Fetus için komplikasyon riski maternal serum safra asitleri seviyesi ile ilişkilidir ve daha yüksek safra asidi düzeyine sahip olan şiddetli kolestazi olan kadınlar daha risklidir (5-9).

Gebelikte intrahepatik kolestazın etyolojisi tam olarak anlaşılmamıştır, ancak genetik olarak duyarlı kadınlarda seks steroid hormonlarının kolestatik etkisi ile ilişkili görünmektedir. Üreme hormonlarının rolüne dair kanıtlar , hastalığın doğal

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Hasan Eroğlu

Etilk Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

E-mail: drhasaner@gmail.com

Başvuru tarihi :26.05.2020

Kabul tarihi : 01.10.2020

geçmişinden ve ayrıca erken doğum eylemini önlemek için oral progesteronun uygulandığı çalışmalardan gelir (10) .

İlk trimesterde düşük PAPP-A düzeyi, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği ve erken doğum gibi birçok gebelik komplikasyonu ile ilişkilendirilir (11). Bu çalışmada; Prenatal taramada kullanılan birinci ve ikinci trimester maternal serum biyokimyasal belirteçlerindeki değişikliklerin gebeliğin intrahepatik kolestaz ile ilişkili olup olmadığını amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu vaka - kontrol gruplu çalışma retrospektif olarak dizayn edilmiştir. Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesinde, hastane kayıtları 2018 ve 2019 yılları arasını kapsayacak şekilde yapılmıştır. Çalışmaya gebelik kolestazı tanısı alan 49 gebe ile kontrol grubu olarakta 116 sağlıklı gebe kadın dahil edilmiştir. Bu çalışma için Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesinden etik kurul onayı alınmıştır (5/20-07). İntrahepatik kolestaz tanısı için şu kriterler kullanılmıştır; 3.trimesterde kaşıntı şikayeti olması , açlık safra asit düzeyleri >10 mmol /L olması ve doğum sonrası şikayetlerde gerileme olması (8). Kontrol grubundaki gebe kadınlar, yaş ve vücut kitle endeksi (VKİ) benzer sağlıklı gebe kadınlardan oluşmaktadır. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), preeklampsi, eklampsi, kronik karaciğer hastalığı olan ve çoğul gebeliği olan gebeler çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm hastaların birinci trimester tarama testlerindeki pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) MoM değerleri ve ikinci trimester tarama testi biokimyasal markerları olan alpha-fetoprotein (AFP), unconjugated estriol (uE3), ve human chorionic gonadotropin'in (hCG) MoM değerleri retrospektif olarak hastane kayıtlarından elde edilmiştir. Aynı zamanda yaş ,gravida, parite, gestasyonel yaş gibi demografik özellikler retrospektif olarak hastane kayıtlarından elde edilmiştir.

İstatistiksel analizlerde SPSS versiyon 15 yazılımını kullandık. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram kullanılarak test edilmiştir. Tanımlayıcı analizlerde sonuçlar ortalama±SS ve ortanca kullanılarak verildi. PAPP-A, AFP, uE3, ve hCG değerlerinin normal dağılım göstermediği belirlendiğinden Mann-Whitney U Testi uygulandı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İntrahepatik kolestaz tanılı gebeler ve kontrol grubunun temel karakteristik özellikleri ve sonuçları Tablo 1 'de gösterilmiştir.

Ortalama yaş kolestaz grubunda (30,02 ± 5,89) anlamlı olarak, kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptandı (p< 0,01). Sağlıklı gebelerle kolestazlı gebelerin VKİ, gravide , parite ve abortus değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır . Doğum haftası kolestaz grubunda (37,2 ± 1,47) anlamlı olarak kontrol grubuna göre daha düşük hafta (39,16±1,0) olarak bulunmuştur. Doğum kilosuna bakıldığında kolestaz grubunda (3167 ± 473) kontrol grubuna göre ortalama doğum ağırlığı (3372±389) anlamlı olarak daha düşük olarak saptanmıştır (p< 0,01).

Tablo 1. Kontrol grubu ile gebelik kolestazı tanılı hastaların demografik özellikleri ve perinatal sonuçlarına göre karşılaştırılması

Değişkenler	Kolestaz (n=49)		Kontrol (n=116)		p*
	Ortalama ±SS	Ortanca	Ortalama ±SS	Ortanca	
Yaş	30,02±5,89	30	26,85±5,05	26	<0,01
BMI	29,03±4,79	28,0	29,08±4,20	29	0,926
Gravide	2,10±1,14	2,1	2,22±1,06	2,0	0,511
Parite	0,84±0,921	1,0	0,89±0,821	1,0	0,725
Abortus	0,35±0,69	0,0	0,34±0,61	0,0	0,894
Doğum haftası	37,2±1,47	37,0	39,16±1,0	39,3	<0,01
Apgar 1.min	8,84±0,59	9,0	8,94±0,46	9,0	0,04
Apgar 5.min	9,84±0,59	10	9,96±0,33	10	0,04
Doğum kilosunu	3167±473	3120	3372±389	3355	<0,01

SS: Standart Sapma

Birinci ve ikinci trimester serum tarama testi parametreleri tablo 2'de gösterilmiştir. İkinci trimesterde taranan AFP MoM ,E3 MoM , total BHCG MoM değerleri kolestaz tanılı grup ile kontrol grubu arasında benzer olarak saptandı (sırasıyla p=0.299 , p=0.571, p=0.285). Birinci trimester tarama testi parametresi olan PAPP-A MoM değerine bakıldığında , kolestaz tanısı almış grup ile kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır (p=0.103). Tablo 2 'de her iki grup arasında karaciğer enzimi olan AST ve ALT değerleri de karşılaştırılmıştır. Kolestaz tanısı almış gebe grubunda ,kontrol grubuna göre AST ve ALT değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p< 0,01).

Tablo 2. Kontrol gubu ile gebelik kolestazi tanılı hastaların PAPP-A, alpha-fetoprotein (AFP), unconjugated estriol (uE3), ve human chorionic gonadotropin (hCG) sonuçları açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Kolestaz(n=49)		Kontrol(n=116)		p*
	Ortanca	Minimum-Maksimum	Ortanca	Minimum-Maksimum	
PAPP-A MoM	1,41	0,29-9,20	1,14	0,29-4,18	0,103
alpha-fetoprotein (AFP) MoM	1,00	0,61-2,90	0,99	0,29-2,74	0,299
unconjugated estriol (uE3) MoM	0,80	0,23-10,60	0,97	0,33-2,18	0,571
human chorionic gonadotropin (hCG) MoM	0,97	0,25-3,00	0,93	0,39-2,68	0,285
gonadotropin (hCG) gonadotropin (hCG)					
AST	36	10-164	17	10-71	<0,01
ALT	44	3-413	9	4-56	<0,01

*Mann Whitney U testi

TARTIŞMA

Gebelikte intrahepatik kolestaz, gebelik sırasında ortaya çıkan spesifik bir karaciğer hastalığıdır. Genellikle gebeliğin üçüncü trimesterinde, kaşıntı, artmış serum transaminaz enzimleri ve artmış serum safra asitleri ile ortaya çıkar (9). Semptomlar ve kandaki biyokimyasal değişiklikler doğum sonrası hızlıca gerilemektedir; fakat bir sonraki gebelikte de tekrarlayabilme olasılığı vardır. Birinci ve ikinci trimesterde yapılan prenatal tarama testleri, daha çok Down sendromunu tanımak ve maternal, fetal sonuçlarla olan ilişkisini ortaya koymak için yapılan testlerdir. Biz de bu çalışmamızda prenatal serum tarama testlerini kullanarak maternal ve fetal sonuçları olumsuz etkileyebilen, gebeliğin intrahepatik kolestazını önceden öngörebilmede bir yerinin olup olmadığını araştırmayı planladık.

Düşük PAPP-A değerinin Down Sendromunu öngörebildiği gibi, gebeliğin ileri dönemlerinde intrauterine ölüm, fetal gelişim geriliği, preeklampsi, gestasyonel diabetes mellitus, preterm eylem ve doğum riskini artırdığı gösterilmiştir (12-16). Literatüre baktığımız zaman ikinci trimesterdeki prenatal tarama testinde yapılan yüksek AFP MoM, BHCG ve düşük E3 düzeylerinin gebelikte preterm eylem ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur (17). Bizim bu çalışmamızdaki verilerimizin gebelikteki intrahepatik

kolestazi önceden öngörmeye yetersiz kaldığını görmekteyiz. PAPP-A, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sisteminin bir modülatörü olan, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 4 (IGFBP-4)'ün parçalanmasını kolaylaştırır [18]. Düşük PAPP-A seviyelerinde, IGFBP-4'ün yıkımı azalacağı için, maternal serumda serbest IGF düzeyleri azalır, desidual trofoblastik invazyon bozulur [19]. Sonuç olarak; bu olumsuz gebelik sonuçlarına neden olabilir. Birçok çalışmada düşük PAPP-A değerlerinin dolaşımdaki IGF düzeyini azaltarak preterm eylem, preeklampsi, gestasyonel diabetes mellitus ve intrauterin ölüm gibi gebelikte olumsuz sonuçlara neden olduğu gösterilmiştir (20,21). Buna ek olarak önceki çalışmalarda da kolestatik ratlarda IGF tedavisinin safra asit düzeylerini azaltarak terapötik etki elde edildiği bildirilmiştir (22).

Tayyar ve ark., birinci trimesterde saptanan düşük PAPP-A değerinin gebelikte kolestazi öngördüğünü göstermişlerdir. Düşük PAPP-A seviyesinin IGF yolu üzerinden intrahepatik kolestaz gelişimi ile ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda PAPP-A değerinin intrahepatik kolestazi öngörmeye yetersiz olduğu gözlenmektedir (23).

Gebelikte artmış östrojen ve progesteron bazı kadınlarda safra asit taşıyıcı pompayı inhibe ederek, vücutta safra asit düzeyinin artmasına yol açabilmektedir (24,25). Biz de bu bilgiden yola çıkarak E3 seviyesinin intrahepatik kolestaz etyopatogenezinde rol alabileceğini düşündük. Fakat çalışmamızda kolestaz ve kontrol grubunda E3 düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu da benzer E3 seviyesine sahip gebelerde de intrahepatik kolestaz gelişebileceğini göstermektedir. Ayrıca gebelik kolestazında; vajinal PGE2 ile indüklenen multipar gebelerde artan safra asidi konsantrasyonları, daha kısa servikal olgunlaşma süresi ve daha kısa doğum indüksiyon süresi ile ilişkilidir (26).

Sonuç olarak çalışmamızda birinci ve ikinci trimesterdeki prenatal serum tarama testlerinde yapılan biyokimyasal markerler intrahepatik kolestazi öngörmeye yetersiz kalmıştır. Çalışmamızın retrospektif olması ve hasta popülasyonunun az olması bunun nedenleri arasındadır. Daha anlamlı sonuçlar için hasta popülasyonumuzun fazla olduğu prospektif bir çalışma yapılması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet. Gynecol* 2014;124:120-33.
2. Joshi D, James A, Quaglia A, et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010;375:594-605
3. Arrese M, Reyes H, Intrahepatic cholestasis of pregnancy : a past and present riddle .*Ann Hepatol* 2006;5:202-5
4. Qi HB, Shao Y, Wu WX, et al. Grading of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2004;39:14–7.5. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses [published correction appears in *Lancet*. 2019 Mar 16;393(10176):1100]. *Lancet*. 2019;393(10174):899-909. doi:10.1016/S0140-6736(18)31877-4
6. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467–74.
7. Laatikainen T, Ikonen E. Fetal prognosis in obstetric hepatitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1975;64:155–64.
8. Laatikainen T, Tulenheimo A. Maternal serum bile acid levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1984;22:91–4.
9. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;231:180–187. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.10.041
10. Kang JH, Farina A, Park JH, et al. Down syndrome biochemical markers and screening for preeclampsia at first and second trimester: correlation with the week of onset and the severity. *Prenat Diagn* 2008; 28: 704-9.
11. D'Antonio F, Rijo C, Thilaganathan B, et al. Association between first-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and obstetric complications. *Prenat Diagn*. 2013 ;33(9) . PMID: 23613261 *Clinical Trial* 12. Gutaj P, Wender-Ożegowska E, Brażert J. Maternal lipids associated with large-for-gestational-age birth weight in women with type 1 diabetes: results from a prospective single-center study. *Arch Med Sci* 2017; 13: 753-9.
13. Goetzinger KR, Cahill AG, Macones GA, et al. Association of first-trimester low PAPP-A levels with preterm birth. *Prenat Diagn* 2010; 30: 309-13.
14. Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997; 26: 358-64.
15. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-1-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004; 111: 17-21.
16. Nunthapiwat S, Sekararithi R, Wanapirak C, et al. Second Trimester Serum Biomarker Screen for Fetal Aneuploidies as a Predictor of Preterm Delivery: A Population-Based Study. *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84(4):326–333. doi:10.1159/000495614
17. Chelchowska M, Gajewska J, Mazur J, et al. Serum pregnancy-associated plasma protein A levels in the first, second and third trimester of pregnancy: relation to newborn anthropometric parameters and maternal tobacco smoking. *Arch Med Sci* 2016; 12: 1256-62.
18. K. Spencer, N.J. Cowans, K.H. Nicolaides. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn*, 28 (1) (2008),
19. C.A. Conover, L.K. Bale, M.T. Overgaard, et al. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development *Development*, 131 (5) (2004), pp. 1187-1194
20. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30: 918-49.
21. Mabuchi M, Kawamura I, Fushimi M, et al. Choleric actions of insulin like growth factor I, prednisolone, and ursodeoxycholic acid in rats. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1398-405.
22. Tayyar AT, Tayyar A, Atakul T, et al. Could first- and second-trimester biochemical markers for Down syndrome have a role in predicting intrahepatic cholestasis of pregnancy?. *Arch Med Sci*. 2018;14(4):846–850. doi:10.5114/aoms.2017.69865
23. Arrese M, Macias RIR, Briz O, et al. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Mol Med* 2008; 10: e9.
24. Hagenbuch B, Dawson P. The sodium bile salt cotransport family SLC10. *Pflugers Arch* 2004; 447: 566-70.
25. Vallejo M, Briz O, Serrano MA, et al. Potential role of trans-inhibition of the bile salt export pump by progesterone metabolites in the etiopathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2006; 44: 1150-7
26. Şahin B, Çelik S, Soyer C, et al. "The severity of intrahepatic

cholestasis of pregnancy can shorten the first stage of labor in multiparous women induced by prostaglandin E2." Ortadoęu Tıp

Dergisi-Ortadogu Medical Journal 12.2 (2020): 251-257.