



DOI: 10.38136/jgon.1059381

İntrahepatik gebelik kolestazi olan hastalarda safra asidi düzeyleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişki: 120 vakanın retrospektif analizi**The relationship between bile acid levels and adverse pregnancy outcomes in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective analysis of 120 cases**Ali Taner ANUK¹Özgür KARA¹ Orcid ID:0000-0001-5437-1008 Orcid ID:0000-0002-4204-0014¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Perinatology, Ministry of Health, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey.**ÖZ**

Amaç: Literatürde birçok çalışmada intrahepatik gebelik kolestazi (İGK) tanılı kadınlarda serum açlık safra asidi (ASA) düzeylerinin 40 umol/L üzerinde iken olumsuz perinatal sonuçları öngörmeye daha iyi olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, İGK tanısı alan hastalarda, serum ASA düzeylerine göre (10-40 ve >40 mmol/L) oluşturulan gruplar arasında hastalık şiddeti ile olumsuz perinatal sonuçlar arasındaki ilişkiyi ölçmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 1 Eylül 2019 - 31 Aralık 2020 tarihleri arasında hastanemizde yapılan bu retrospektif çalışmaya İGK tanısı alan 120 hasta dahil edildi. Obstetrik sonuçlar, maternal ve fetal komplikasyonlar analiz edildi.

Bulgular: Serum ASA düzeyleri 10-40 umol/L aralığında olan 88 olgu ile 40 umol/L'nin üzerinde olan 32 olgu karşılaştırıldı. Maternal ve fetal komplikasyon oranları, açlık safra asidi düzeyi >40 umol/L olan grupta anlamlı olarak artmış saptandı (p<0.01). Serum ASA >40 umol/L olan grupta 1. dk ve 5.dk Apgar skorları istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptanmış olup, yenidoğan yoğun bakım (YDYB) ihtiyacı da anlamlı olarak artmış bulundu (p<0.05). ROC eğrisi, maternal, obstetrik, fetal ve olumsuz sonuçların AUC değerlerinin sırasıyla 0.67, 0.74, 0.71 ve 0.80 olduğunu gösterdi.

Sonuç: ASA > 40 umol/L olan İGK tanılı olgularda preterm doğum, mekonyumlu amniyon, neonatal respiratuar distress sendromu (RDS), YDYB ihtiyacı ve neonatal ölümü içeren gebelik olumsuz sonuçları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Özellikle olumsuz gebelik sonuçlarının belirli ASA değerlerinin üzerinde anlamlı olarak yükselmesi, klinisyenleri İGK ile komplike olan gebeliklerin yönetiminde daha iyi klinik sonuçlar elde etmek açısından yönlendirebilir.

Anahtar Kelimeler: açlık safra asidi, intrahepatik gebelik kolestazi, mekonyumlu amniyon, preterm doğum, ölü doğum.

ABSTRACT

Aim: It has been shown that fasting serum bile acid (SBA) levels above 40 µmol/L are better in predicting adverse perinatal outcomes in women with a diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) in many studies in the literature. We aimed to measure the relationship between disease severity and adverse perinatal outcomes between groups according to serum SBA levels (10-40 and >40 mmol/L) in patients diagnosed with ICP in our study.

Materials and Method: 120 patients diagnosed with ICP were included in this retrospective study conducted in our hospital between September 1, 2019 and December 31, 2020. Obstetric outcomes, maternal and fetal complications were analyzed.

Results: 88 cases with fasting SBA levels in the range of 10-40 umol/L and 32 cases with fasting SBA levels above 40 umol/L were compared. Maternal, and fetal complication rates were significantly increased in the group with fasting bile acid level >40 umol/L (p<0.01). In the group with serum ASA >40 umol/L, 1st minute and 5th minute Apgar scores were found to be statistically significantly lower, and the need for neonatal intensive care unit (NICU) increased significantly (p<0.05). ROC curve showed that AUC values of maternal, obstetric fetal, and adverse outcomes were 0.67, 0.74, 0.71 and 0.80, respectively.

Conclusion: Preterm birth, meconium-stained amniotic fluid, neonatal respiratory distress syndrome (RDS), admission to NICU, and neonatal death were found to be statistically significantly higher in cases with a diagnosis of ICP with SBA > 40 umol/L. In particular, the significant increase in adverse pregnancy outcomes above certain SBA levels may guide clinicians to achieve better clinical outcomes in the management of pregnancies complicated by ICP.

Keywords: fasting serum bile acid, intrahepatic cholestasis of pregnancy, meconium-stained amniotic fluid, preterm birth, stillbirth.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Ali Taner Anuk

Adres: Ankara Şehir Hastanesi, Bilkent, Çankaya/Ankara Türkiye, Posta kodu: 06800**E-mail:** alitaneranuk@yahoo.com

Başvuru tarihi : 18.01.2022

Kabul tarihi : 14.02.2022

GİRİŞ

İntrahepatik gebelik kolestazı (İGK), gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde ortaya çıkan, kaşıntı ve yüksek serum safra asidi seviyeleri ile karakterize bir hastalıktır. Çeşitli popülasyonlarda insidansın %0,3 -%15 arasında olduğu tahmin edilmektedir ancak tahminlerin çoğu %0,3 ila %0,5 arasında değişmektedir [1]. İGK'nın etiyolojisi tam olarak anlaşılmasa da muhtemelen genetik yatkınlık, hormonal faktörler ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonunu içerir.

Gebelik, fetal büyümeyi kolaylaştırmak için bir dizi metabolik adaptasyon ile ilişkilidir. Çoğu kadın için bu normal referans aralığında kalsa da, gebelik ilerledikçe serum safra asitlerinde kademeli bir artış olur [2]. Bununla birlikte, az sayıda kadın için, serum safra asitleri bu seviyenin üzerinde artış gösterir ve erken doğum, uzun süreli yenidoğan yoğun bakım (YDYB) ihtiyacı ve ölü doğum dahil olmak üzere olumsuz gebelik sonuçları riskinin artmasıyla ilişkili İGK'na yol açar [3]. Fetal ölüm genellikle daha yüksek açlık safra asidi (ASA) seviyelerinde (özellikle >100 umol/L) ve özellikle 37. gebelik haftasından sonra veya ileri bir gebelik haftası ile ortaya çıkar [4, 5]. Diğer olumsuz fetal sonuçlar arasında mekonyumlu amniyotik sıvı ve neonatal respiratuar distres sendromu (RDS) yer alır [6]. İGK tanılı kadınlarda ayrıca yüksek plazma glukoz seviyeleri ve artmış insülin direnci ile karakterize gestasyonel diabetes mellitus (GDM) riski de artmıştır [7].

Literatürde birçok çalışmada İGK tanılı kadınlarda serum ASA düzeylerinin 40 umol/L üzerinde iken olumsuz perinatal sonuçları öngörmeye daha iyi olduğu gösterilmiştir [8-10].

Çalışmamızda, intrahepatik gebelik kolestazı tanısı alan hastalarda, serum açlık safra asidi düzeylerine göre (10-40 ve >40 mmol/L) oluşturulan gruplar arasında hastalık şiddeti ile olumsuz perinatal sonuçlar arasındaki ilişkiyi ölçmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışmaya 1 Eylül 2019 - 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi'ne kaşıntı şikayeti ile başvuran ya da serum transaminaz değerlerinde yükselme nedeniyle bakılan serum açlık safra asidi düzeyinin 10 umol/L üzerinde tespit edilerek intrahepatik gebelik kolestazı tanısı alan 120 hasta dahil edilmiştir. Serum ASA düzeyleri 10-40 umol/L aralığında olan 88 olgu ile 40 umol/L'nin üzerinde olan 32 olgu karşılaştırıldı. Bu çalışma için hastanemiz Etik Kurulundan 14/07/2021 tarihli E2-21-668 numaralı etik kurul onayı alındı.

Poliklinik başvuruları ve servis yatışı sırasında, gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde serum ASA düzeyi > 10 umol/L, İGK tanısı alan gebeler çalışmaya dahil edildi. Dışlama kriterleri şu şekildeydi: kaşıntı ile başvuran ancak serum ASA düzeyi olmayan hastalar, kronik karaciğer hastalığı, hepadnaviral enfeksiyon (HAV, HBV, HCV, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüsü), deri hastalığı, alerjik hastalık ve semptomatik kolesistit.

En yüksek ASA düzeyine göre bu hastalar hafif İGK (10-40 mmol/L) grubu ve şiddetli İGK (>40 mmol/L) grubuna ayrıldı.

Maternal özellikler ve obstetrik öyküler kaydedildi. Ayrıca urso-deoksikolik asit (UDKA) tedavisi, vücut kitle indeksi (VKİ), tanı ve doğum anındaki gebelik yaşı, vajinal doğum ve sezaryen oranları, doğum ağırlıkları, birinci ve beşinci dakika Apgar skorları da kaydedildi. Gebeliğin olumsuz sonuçları hem maternal hem fetal komplikasyonları içermektedir.

Maternal komplikasyonlar; diabetes mellitus, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, anemi, gestasyonel trombositopeni, karaciğer transaminaz değerlerinde aşırı yükselme (> 10 kat), derin ven trombozu, polihidramnion, oligohidramnion ve preterm doğumu (<37 hafta) içermektedir. Fetal komplikasyonlar ise ölü doğum, prematürite, gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı olan bebek, mekonyumlu amniyon, neonatal RDS, YDYB ihtiyacı, ikizden-ikize transfüzyon sendromu (İİTS) ve neonatal ölümü kapsamaktaydı.

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS.22, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0; IBM Corp.) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler normal dağılım gösterdiği için iki grubumuzun örneklem, ortalama (ort) ve standart sapma (SS) değerlerinin hesaplanmasında bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Serum ASA veriseti kullanılarak, ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi ile testin duyarlılık değerini 1-özgüllük değerinin (yalancı pozitiflik) grafiksel olarak gösterilerek, eğri altında kalan alan (Area Under the Curve=AUC) hesaplandı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenleri gruplar arasında karşılaştırmak için khi-kare bağımsızlık testi kullanıldı. %95 güven aralığında, p <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

1 Eylül 2019 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında hastanemizde intrahepatik gebelik kolestazı tanısı almış ve yatarak tedavi görmüş 120 olgu çalışmaya dahil edildi. Serum açlık safra asidi düzeyi 10-40 umol/L aralığında olan 88 olgu ile 40 umol/L'nin üzerinde olan 32 olgunun karşılaştırıldığı çalışmamızda gruplar

lar arasında maternal yaş, gravida, parite ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 1). Ayrıca gruplar arasında kolestaz öyküsü, kaşıntı semptom sıklığı ve ursodeoksikolik asit kullanımı yönünden anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Kolestaz tanılı gebelerde açlık safra asidi düzeyi 40 umol/L'in altında ve üzerinde olan grupların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Açlık safra asidi <40 umol/L olan kolestaz grubu (n=88)	Açlık safra asidi >40 umol/L olan kolestaz grubu (n=32)	p
Maternal yaş (ort., SS) ^a	29 ± 6	30 ± 7	0.45
VKİ (kg/m ²) ^a	28.5 ± 5.4	29 ± 6.1	0.75
Gravida (ort., SS) ^a	2.1 ± 1	2.4 ± 1	0.32
Parite (ort., SS) ^a	0.8 ± 1	1.2 ± 1	0.07
İkiz gebelik (n, %) ^b	8 (9%)	4 (12%)	0.60
Kolestaz öyküsü (n, %) ^b	15 (17%)	6 (19%)	0.77
Ölü doğum öyküsü (n, %) ^b	1 (1.1%)	3 (9%)	0.04
Kaşıntı (n, %) ^b	83 (94%)	29 (91%)	0.50
UDKA tedavisi (n, %) ^b	66 (75%)	27 (85%)	0.24
Tanı anındaki gestasyonel yaş (hafta) (ort., SS) ^a	32 ± 3.5	30 ± 4.5	0.04
Serum açlık safra asidi düzeyleri (umol/L) (ort., SS) ^a	21.7 ± 7	62.3 ± 17	<0.01
Gestasyonel doğum haftası (ort., SS) ^a	36 ± 1.7	34.6 ± 4	0.17
Sezaryen doğum (n, %) ^b	54 (61%)	23 (72%)	0.20
Doğum ağırlığı (g) (ort., SS) ^a	2770 ± 500	2670 ± 650	0.40
1.dk Apgar skoru (ort., SS) ^a	7 ± 1	6.5 ± 1.3	<0.01
5.dk Apgar skoru (ort., SS) ^a	8.7 ± 0.8	8.1 ± 1.5	0.04
YDYB ihtiyacı (n, %) ^b	24 (27%)	19 (60%)	<0.01

VKİ: Vücut kitle indeksi, ort: ortalama, SS: standart sapma, UDKA: ursodeoksikolik asit, YDYB: yenidoğan yoğun bakım.

aİstatistiksel analiz bağımsız iki grup arası farkların testi ile yapıldı.

bİstatistiksel analiz Khi-kare bağımsızlık testi ile yapıldı.

p < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Serum açlık safra asidi düzeyi 40 umol/L'nin üzerinde olan araştırma grubunun ölü doğum öyküsü anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (%9 v %1.1)($p=0.04$) (Tablo 1). Gruplar arasında tanı anındaki gestasyonel haftalar karşılaştırıldığında, serum açlık safra asidi düzeyi 10-40 umol/L ve >40 umol/L olan gruplarda sırasıyla ortalama tanı haftası 32 ± 3.5 ve 30 ± 4.5 olup, anlamlı fark saptandı ($p=0.04$) (Tablo 1).

Gruplar arasında sezaryen doğum, doğum haftası ve doğum ağırlığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 1). Serum açlık safra asidi düzeyi >40 umol/L olan grupta 1. dk ve 5.dk Apgar skorları istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptanmış olup, YDYB ihtiyacı da anlamlı olarak artmış bulundu ($p<0.05$) (Tablo 1).

Gruplar arasında maternal komplikasyon oranları, açlık safra asidi düzeyi >40 umol/L olan grupta anlamlı olarak artmış saptandı ($p<0.01$) (Tablo 2).

Tablo 2. Açlık safra asidi düzeyi 40 umol/L'in altında ve üzerinde olan kolestaz tanılı gebelerin maternal ve fetal komplikasyonlarının karşılaştırılması

Değişkenler	Açlık safra asidi <40 umol/L olan kolestaz grubu (n=88)	Açlık safra asidi >40 umol/L olan kolestaz grubu (n=32)	p
Maternal komplikasyon*(n,%)	40 (45%)	25 (78%)	<0.01
Diabetes mellitus	15 (17%)	8 (25%)	
Gebeliğin indüklediği hipertansiyon	3 (4%)	2 (6%)	
Anemi	6 (7%)	2 (6%)	
Gestasyonel trombositopeni	1 (1.1%)	2 (6%)	
KC transaminaz değerlerinde aşırı yükselme	7 (8%)	6 (19%)	
Derin ven trombozu	-	1 (3%)	
Polihidramnion	6 (7%)	3 (9%)	
Oligohidramnion	2 (2%)	1 (3%)	
Fetal komplikasyon*(n,%)	23 (26%)	20 (62%)	<0.01
Prematürite	9 (10%)	7 (22%)	
Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı olan bebek	6 (7%)	2 (6%)	
Mekonyumlu amniyon	1 (1.1%)	4 (12%)	
Yenidoğanın geçici takipnesi	5 (5.7%)	5 (15%)	
İİTS	2 (2%)	-	
Ölü doğum	-	-	
Neonatal ölüm	-	2 (6%)	

KC: Karaciğer, KC transaminaz değerlerinde aşırı yükselme; serum transaminazların

normal konsantrasyonlarının on katından fazla artış göstermesi olarak değerlendirildi.

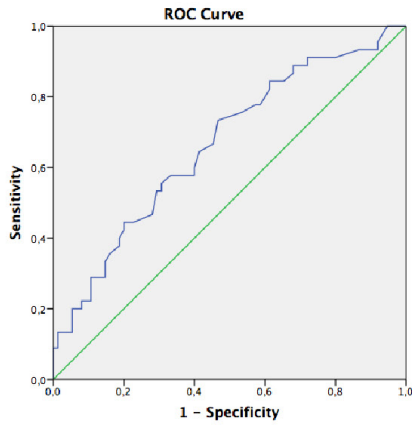
İİTS: İkizden ikize transfüzyon sendromu.

*İstatistiksel analiz Khi-kare bağımsızlık testi ile yapıldı.

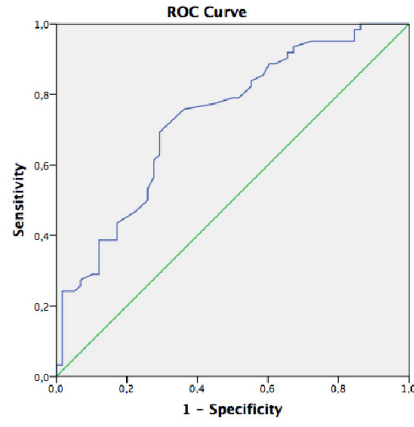
p < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Ayrıca karaciğer transaminaz değerlerinde aşırı yükselme açlık safra asidi 10-40 $\mu\text{mol/L}$ ve $>40\mu\text{mol/L}$ olan gruplarda sırasıyla %8 ve %19 olarak saptandı (Tablo 2). Benzer şekilde fetal komplikasyon oranları açlık safra asidi düzeyi $>40\mu\text{mol/L}$ olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gösterdi ($p<0.01$) (Tablo 2). Açlık safra asidi 10-40 $\mu\text{mol/L}$ ve $>40\mu\text{mol/L}$ olan gruplarda, sırasıyla mekonyumlu amniyon 1 (%1.1) ve 4 (%12) olguda görüldü (Tablo 2). ASAçlık safra asidi düzeyi $>40\mu\text{mol/L}$ olan grupta 2 olguda postnatal dönemde mekonyumlu amniyonla ilişkili olarak neonatal ölüm gerçekleşti (Tablo 2). Araştırma gruplarında antenatal dönemde fetal kayıp izlenmedi.

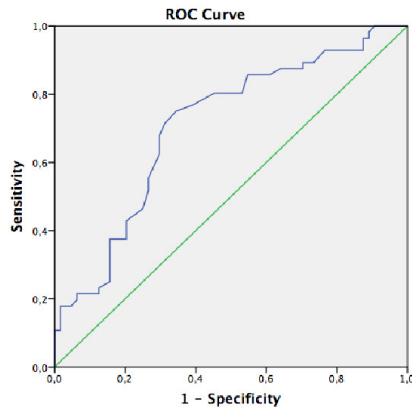
Safra asidi düzeylerine göre çizilen ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi grafiği ile yapılan değerlendirmede, eğrinin altında kalan alan (Area Under the Curve; AUC) sırasıyla maternal, obstetrik ve fetal komplikasyonlar için [ROC AUC] 0,67 [%95 CI 0.57-0.77]; [ROC AUC] 0,74 [%95 CI 0.65-0.82] ve [ROC AUC] 0,71 [%95 CI 0.62-0.80]'dir (Şekil 1).



maternal komplikasyon*



obstetrik komplikasyon†



fetal komplikasyon‡

Şekil 1.

* [ROC AUC] 0,67 [%95 CI 0.57-0.77]. En yüksek LR+ (olabilirlik oranı) değerini veren safra asidi kesme noktası 59'dur. En yüksek LR+ değeri 14.23'dür.

Bu verilerle kesme noktası olarak 59 kullanıldığında maternal komplikasyon durumunu %25 duyarlılık ve %98,3 özgüllükle saptayabiliriz. † [ROC AUC] 0,74

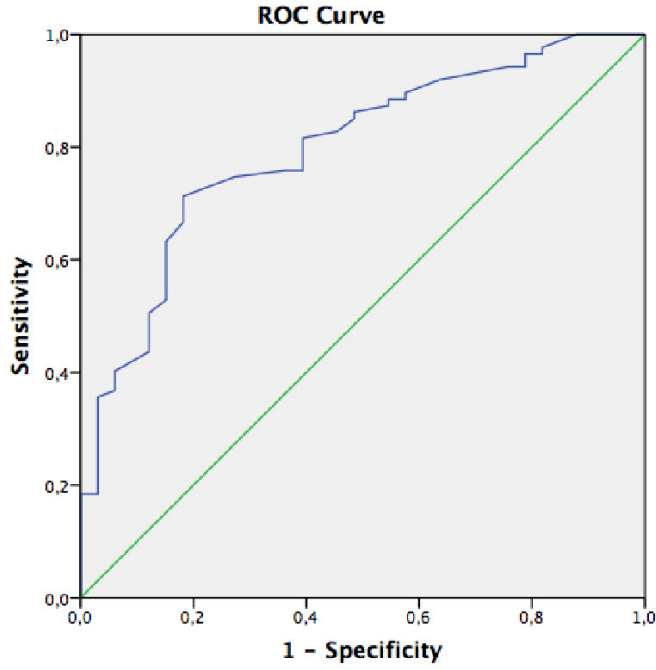
[%95 CI 0.65-0.82]. En yüksek LR+ değerini veren safra asidi kesme noktası 66'dır. En yüksek LR+ değeri 11.18'dir. Bu verilerle kesme noktası olarak 66

kullanıldığında obstetrik komplikasyon durumunu %18 duyarlılık ve %98,4 özgüllükle saptayabiliriz. ‡ [ROC AUC] 0,71 [%95 CI 0.62-0.80]. En yüksek LR+

değerini veren safra asidi kesme noktası 73.2'dir. En yüksek LR+ değeri 10,23'dür. Bu verilerle kesme noktası olarak 73.2 kullanıldığında fetal komplikasyon

durumunu %14 duyarlılık ve %98,7 özgüllükle saptayabiliriz.

Gebelikte olumsuz sonuçlar için eğri altında kalan alan [ROC AUC] 0,80 [%95 CI 0.72-0.89] olarak bulundu (Şekil 2).



Gebelikte karşılaşılan olumsuz sonuçlar

Şekil 2. [ROC AUC] 0,80 [%95 CI 0.72-0.89]. En yüksek LR+ (olabilirlik oranı) değerini veren safra asidi kesme noktası 39'dur. En yüksek LR+ değeri 11,86'dır. Bu verilerle kesme noktası olarak 39 kullanıldığında gebelikte karşılaşılan olumsuz sonuç durumunu %36 duyarlılık ve %97 özgüllükle saptayabiliriz.

TARTIŞMA

İntrahepatik gebelik kolestazının klinik önemi, spontan erken doğum, iatrojenik erken doğum ve fetal ölümü içerebilen potansiyel fetal risklerde yatmaktadır. Ayrıca mekonyumlu amniyon ve yenidoğan respiratuar distres sendromu gibi ana komplikasyonlar fetal morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır [9]. Özellikle literatürdeki çalışmalarda şiddetli kolestaz tanımı tutarlı bir şekilde 40 mikromol/L'nin üzerindeki safra asitleri olarak ifade edilir ve vakaların yaklaşık yüzde 20'sini oluşturur [11]. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak safra asidi düzeylerine göre olguları hafif ve şiddetli olarak sınıflayarak, maternal ve fetal komplikasyonlar açısından retrospektif karşılaştırdık. Açlık safra asidi >40umol/L olan şiddetli grupta, erken doğum, mekonyumlu amniyon, yenidoğanın respiratuar distres sendromu ve yoğun bakım ihtiyacı anlamlı derecede yüksek saptandı. Olgularımızda intrauterin fetal kayıp izlenmesi de her iki grupta 6 olgu fetal distres nedeniyle acil sezaryen ile doğurtuldu ve mekonyumlu amniyona bağlı şiddetli grupta iki neonatal ölüm gerçekleşti. Yakın zamanda Di Mascio ve ark. yaptıkları sistematik derlemede özellikle safra asidi konsantrasyonlarının 100 umol/L üzerinde olduğu olgularda, perinatal ölümün sıklığı % 6.8 saptanmış olup, preterm doğum ve mekonyumlu amniyon sıklığında hafif kolestaz grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır [5]. Eşlik eden gestasyonel diyabet ve preeklampsi gibi maternal komplikasyonlar da perinatal morbidite ve mortaliteyi arttıran önemli etkenlerdir [12]. Araştırma gruplarımızda gestasyonel diyabet hafif ve şiddetli kolestaz grubunda sırasıyla %17 ve %25 oranında olup, gestasyonel hipertansiyon ise gruplarda %4-6 sıklığında saptandı.

Her iki grupta da %90 üzerinde olguda ilk başvuruda kaşıntı şikayeti mevcuttu. Pruritus endikasyonu ile başlanan ursodeoksikolik asit tedavisi açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Son dönemde yayınlanan PITCHES çalışmasının sekonder analizinde UDKA tedavisinin safra asidi konsantrasyonu veya kaşıntı skoru üzerinde faydalı etkisinin gösterildiği kolestaz subgrubu olmayıp, bu yönüyle klinikte UDKA rutin kullanımının yeniden gözden geçirilmesi gerekmektedir [13]. Ek olarak çalışmamızda kolestaz öyküsü, olguların yaklaşık %20'sinde bulunmaktaydı. Şiddetli kolestaz grubunda ölü doğum öyküsü 6 olguda mevcut olup, istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. Aynı zamanda şiddetli kolestaz grubunda tanı anındaki gestasyonel hafta ortalaması 30 iken, hafif kolestaz grubunda tanı haftası ortalama 32 olarak bulundu. Preterm doğum oranı çalışmamızda şiddetli grupta %22 iken, hafif grupta %10 sıklı-

ğında izlendi. Williamson ve ark.'nın çalışmasında spontan erken doğumla komplike olan kolestaz tanılı gebeliklerde kaşıntı semptomunun erken başlaması ile bu yönüyle çalışmamızda elde ettiğimiz şiddetli kolestaz grubunun ortalama 2 hafta erken tanı alması ve artmış preterm doğum sıklığı verileri ile örtüşmektedir [4]. Bacq ve ark. çalışmasında olguların %60'ında serum aminotransferazlarında artış gözlenmiştir [14]. Çalışmamızda ise olguların % 74'ünde tanı anında serum transaminaz yüksekliği mevcuttu. Özellikle tanı sonrası dönemde aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) normal üst sınırın on katından fazla artış gösteren olgu yüzdesi hafif ve şiddetli grupta sırasıyla %8 ve %19 olarak bulunmuştur. Ancak literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, gebelikte olumsuz sonuç riski, daha yüksek ASA seviyeleri ile artarken, karaciğer transaminazlarının seviyesi ile bir korelasyon yoktur [6, 15].

Yule ve ark. Parkland hastanesinde 2015-2019 yılları arasında 212 intrahepatik gebelik kolestazı olgusunu içeren prospektif çalışmasında, UDKA tedavisine rağmen ASA düzeyi >40 umol/L olan grupta, meydana gelen preterm doğumların tamamının spontan olduğu belirtilmiştir [16]. Çalışmamızda ise ASA>40 umol/L olan grupta hem spontan hem de iatrojenik preterm doğum oranları, ASA 10-40 umol/L olan gruba göre artmış bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda spontan ve iatrojenik preterm doğum, mekonyumlu amniyon, yenidoğanın respiratuar distres sendromu, YDYB ihtiyacı ve perinatal ölüm gibi parametreleri kapsayan gebelik olumsuz sonuçlarını açlık safra asidi düzeyleri ile değerlendirdiğimizde ROC eğrisinin altında kalan alan 0,80 olup, ASA testinin kesim noktası 39 umol/L olarak kullanıldığında, test performansı iyi olarak yorumlanabilir.

Bu çalışmadaki limitasyonlar; kısıtlı hasta sayısı, çalışmanın retrospektif yapısı ve tek merkeze ait verilerin olmasıdır. Çalışmanın güçlü yanları ise, maternal hastalıklar ile yenidoğan yoğun bakım ünitesi yönünden referans merkez olması, laboratuvar değerleri, tedavi dozları, komplikasyonları ve doğum bilgilerini içeren verilere erişilebilirliktir.

SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamızda ursodeoksikolik asit tedavisi alma yönünden fark olmayan gruplarda, ASA düzeyi > 40 umol/L olan İGK tanılı olgularda preterm doğum, mekonyumlu amniyon, RDS, YDYB ihtiyacı ve neonatal ölümü içeren gebelik olumsuz sonuçları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Özellikle olumsuz gebelik sonuçlarının belirli ASA değerlerinin üzerinde anlamlı olarak yükselmesi, klinisyenleri İGK ile komp-

like olan gebeliklerin yönetiminde daha iyi klinik sonuçlar elde etmek açısından yönlendirebilir.

Finansal veya diğer herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

- [1] Lee RH, Mara G, Metz TD, Pettker CM: Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Replaces Consult #13, April 2011. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224(2): B2-b9.
- [2] McIlvride S, Dixon PH, Williamson C: Bile acids and gestation. *Mol Aspects Med* 2017;56: 90-100.
- [3] Fan HM, Mitchell AL, Williamson C: ENDOCRINOLOGY IN PREGNANCY: Metabolic impact of bile acids in gestation. *Eur J Endocrinol* 2021;184(3): R69-r83.
- [4] 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(7): 676-681.
- [5] Di Mascio D, Quist-Nelson J, Riegel M, George B, Saccone G, Brun R, et al.: Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;34(21): 3614-3622.
- [6] Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C: Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2014;59(4): 1482-1491.
- [7] Martineau M, Raker C, Powrie R, Williamson C: Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;176: 80-85.
- [8] Cui D, Zhong Y, Zhang L, Du H: Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43(9): 1411-1420.
- [9] Ovadia 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(10174): 899-909.
- [10] Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang CC, Zeymo A, Fernandez M, et al.: Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(4): 570.e571-578.
- [11] Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40(2): 467-474.
- [12] Arafa A, Dong JY: Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and risk of gestational diabetes and pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Pregnancy* 2020;39(3): 354-360.
- [13] Fleminger J, Seed PT, Smith A, Juszcak E, Dixon PH, Chambers J, et al.: Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a secondary analysis of the PITCHES trial. *Bjog* 2021;128(6): 1066-1075.
- [14] Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997;26(2): 358-364.
- [15] 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(1): 100.e101-107.
- [16] Yule CS, Holcomb DS, Kraus AC, Brown CEL, McIntire DD, Nelson DB: Cholestasis: A Prospective Study of Perinatal Outcomes and Time to Symptom Improvement. *Am J Perinatol* 2021;38(5): 414-420.