

İlk trimester serum inflammatuar markerlerini kullanarak gebelik kolestazını öngörebilir miyiz?

Can we predict cholestasis of pregnancy using first trimester serum inflammatory markers?

¹Birsen KONUKÇU¹, ²Tuğba KARABULUT²

¹Antalya Şehir Hastanesi Perinatoloji Ünitesi, Antalya, Türkiye

²Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Elazığ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Gebelik kolestazi maternal ve fetal etkilerinden dolayı ciddi bir hastalıktır. Bu nedenle son zamanlarda gebelik kolestazının erken tanısı ve hastalık gelişebilecek kişilerin öngörülmesi üzerine çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Biz de bu amaçla ilk trimester hemogram inflammatuar markerleri ve karaciğer fonksiyonlarını gösteren markerlerden, gebelik kolestazını öngörebilmek adına bir çalışma tasarladık.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2022-Ocak 2024 yılları arasında kliniğimize başvuran gebelik kolestazi olguları (n:31) ve benzer sayı (n:31) ve demografik özelliklerdeki kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Retrospektif olarak laboratuvar verileri ve doğum sayıları incelenmiş ve analiz edilmiştir.

Bulgular: Vaka ve kontrol grubunun ilk trimesterde verdiği kan sonuçları incelendiğinde Ortalama trombosit hacmi (mean platelete volüme MPV), eritrosit dağılım genişliği (Red cell distribution width RDW) %, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), Aspartat aminotransferaz (AST)- trombosit oranı indeksi (APRI), Aspartat aminotransferaz- alanin aminotransferaz oranı indeksi (AARI) değerleri arasında istatistik anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. MPV, AST, ALT VE APRI değerleri kolestaz grubunda daha yüksek bulunurken, RDW% ve AARI değerleri kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Artmış MPV, AST, ALT VE APRI değerleri ve azalmış RDW% ve AARI değerleri, kolestaz ile ilişkilidir ve gebelik kolestazi için tanı algoritmasına kullanılmak için uygun parametreler olabilir. Sorumlu altta yatan moleküler patojenik mekanizmaları değerlendirmek için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik kolestazi, riskli gebelikler, antenatal tarama

ABSTRACT

Aim: Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is a serious condition due to its maternal and fetal effects. Therefore, various studies have recently been conducted on the early diagnosis of ICP and the prediction of individuals at risk. With this aim, we designed a study to predict ICP using first-trimester hemogram inflammatory markers and markers indicating liver functions.

Materials and Methods: Cases of ICP (n=31) and a control group of similar number (n=31) and demographic characteristics who presented to our clinic in the between of January 2022-January 2024 were included in the study. Laboratory data and delivery numbers were retrospectively reviewed and analyzed.

Results: When the first-trimester blood results of the case and control groups were examined, statistically significant results were obtained between mean platelet volume (MPV), red cell distribution width percentage (RDW%), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), AST to platelet ratio index (APRI), and AST to ALT ratio index (AARI) values. MPV, AST, ALT, and APRI values were found to be higher in the cholestasis group, while RDW% and AARI values were higher in the control group.

Conclusion: Increased MPV, AST, ALT, and APRI values and decreased RDW% and AARI values are associated with cholestasis and may be suitable parameters to use in the diagnostic algorithm for ICP. Larger studies are needed to evaluate the underlying molecular pathogenic mechanisms responsible.

Keywords: Pregnancy cholestasis, high-risk pregnancies, antenatal screening

Cite as: Konukçu B, Karabulut T. İlk trimester serum inflammatuar markerlerini kullanarak gebelik kolestazını öngörebilir miyiz? Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2025;22(1):31–37.

Geliş/Received: 25.04.2024 • **Kabul/Accepted:** 15.11.2024

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Birsen KONUKÇU, Antalya Şehir Hastanesi Perinatoloji Ünitesi, Antalya, Türkiye

E-mail: birsenkonukcu@hotmail.com

Çevrimiçi Erişim/Available online at: <https://dergipark.org.tr/pub/jgon>

GİRİŞ

Gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİK) gebeliğin ikinci üçüncü trimesterlerinde ortaya çıkan gebeliğe özgü en yaygın karaciğer hastalığıdır. Sıklıkla kaşıntı ve karaciğer transaminazlarının yüksekliği ile bulgu verir. Gebelikte karaciğer fonksiyon testlerinde artışa neden olan preeklampsi akut yağlı karaciğer gibi durumlardan veya kaşıntıya sebep olan diğer gebelik dermatozlarından, açlık safra asiti yüksekliği (≥ 10 $\mu\text{mol/L}$) ile ayrılır (1). GİK'nin rapor edilen insidansı, ülkeler ve popülasyonlar arasında %0,2 ile %22 arasında değişmektedir (2,3) İntrahepatik kolestazın nedeni belirsizliğini korumaktadır, ancak genetik faktörler, beslenme yardımcı üreme teknikleri, oral kontraseptif (OKS) kullanımı gibi predispozan faktörleri olan, kanaliküler zar boyunca anormal biliyer transport ile karakterize, etiyolojisi kompleks ve heterojen bir hastalıktır (2,4) Bu hastalık, anne için ciddi mortalite ve morbidite riski oluşturmaz, belirtileri genellikle doğumdan sonra 48 saat içinde çözülür ve laboratuvar anormallikleri 2-8 hafta içinde normalize olur (5,6) ve doğum sonrası sekelsiz iyileşir. Fetüs için preterm doğum, mekonyumla boyalı amniyotik sıvı, travay sırasında fetal distress ve antepartum ölüm gibi ciddi riskler taşımaktadır (7). Serum safra asitleri 40 $\mu\text{mol/L}$ yüksek olan olgularda, fetal ölüm riskinin anlamlı oranda arttığı bilinmektedir (8). Tedavide temel amaç hastanın semptomlarını gidermek ve fetal etkilerin önüne geçmektir(9,10). Kullanılan tek tedavi ursodeoksikolik asit uygulamasıdır.

Klinik bulgular başladıktan sonra açlık safra asiti değerinin elde edilmesi ve tedaviye başlanması zaman almaktadır. Ayrıca intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi gibi ciddi fetal adverse etkileri bulunan hastalıkları erken haftalarda öngörmek için çeşitli testler üzerinde çalışılsa da GİK için yapılan çalışmalar çok kısıtlıdır.

Son zamanlarda, Aspartat aminotransferaz (AST)- trombosit oranı indeksi (APRI), pediatrik hastalarda kolestatik karaciğer hastalıklarını ve fibrozisi tanılamak için kullanılmıştır. Bu çalışmalara göre, APRI skoru paranteral beslenme ile ilişkili kolestatik gelişiminde güvenilir ve invaziv olmayan bir belirteç olabilir ve kolestatik karaciğer hastalığı olan hastalarda hafif ve ileri fibrozisi ayırt etmek veya karaciğer transplantasyonu sonrası greft fibrozunu değerlendirmede kullanılabilir (9,10). Ayrıca, Aspartat aminotransferaz- alanin aminotransferaz oranı indeksi (AARI), primer biliyer sirozu olan hastalarda siroz belirtici olarak araştırılmış ve sirozun tanısında klinik değere sahip olduğu bildirilmiştir. Obstetrik uygulamada, günlük kullanımda ICP gelişimini erken tahmin etmek için APRI ve AARI oranı araştırılmış ve çalışmalarda erken tanı ve GİK şiddetini belirlemek için tanı değeri olan testler olarak değerlendirilmiştir (3,11–13).

Ayrıca son literatürde, rutin tam kan hücreleri (CBC) sayısının bazı bileşenlerinin, malignitelerin, kardiyovasküler hastalıkların, otoimmün hastalıkların ve bazı gebelik patolojilerinin tanısında yardımcı olabileceği gösterilmiştir (14,15). CBC değerleri ve GİK arasındaki ilişki mevcut literatürde yetersiz olarak çalışılmıştır. Gebelikte CBC bileşenleri arasındaki ilişkiyi inceleyen yalnızca üç çalışma bulduk (16–18). 2017 yılında yapılan bir Türk çalışmada, Yayla Abide ve arkadaşları, MPV'nin üçüncü trimesterde şiddetli GİK vakalarında hafif GİK veya kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (16). Ayrıca Türkiye'de, 2014 yılında, Kirbas ve arkadaşları, hafif GİK ve şiddetli GİK grubunda normal gebeliklere göre daha yüksek Nötrofil / lenfosit oranı (NLR) düzeyleri buldular (17).

Biz bu çalışmalar ışığında, ilk trimester hemogram ve biyokimya değerleri ile GİK öngörüsü için literatüre katkıda bulunmak ve önceki araştırmaları genişletmek istedik ve Türkiye'deki bir popülasyonda gebeliğin ilk trimesterinde CBC bileşenleri ve ICP arasındaki ilişkiyi, APRI ve AARI oranının GİK öngörüsündeki yerini tespit etmek amacıyla çalışmamızı başlattık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Elazığ şehir hastanesi, Elazığ, Türkiye'de Ocak 2022-Ocak 2024 yılları arasında GİK tanısı konulan ve gebelik takipleri ve doğumları hastanemizde gerçekleştirilen 31 GİK olgunun klinik verileri retrospektif olarak tarandı. Veriler retrospektif olarak toplandığından, bilgilendirilmiş onam gerekli değildi. Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen prensiplere göre yerel etik kurulu tarafından onaylanmıştır (E-71522473-050.01.04-5774-02) İkinci veya üçüncü trimesterde, dermapatolojik bir tanısı olmayan yaygın kaşıntıya sahip hastalara, yüksek serum AST, ALT veya açlık safra asidi, normal hepatobiliyer ultrasonografik görüntüleme bulguları ve hepatit A, B ve C için negatif serolojik test sonuçları ile GİK tanısı konuldu. Çoğul gebelikleri, kronik sistemik veya otoimmün veya endokrinolojik hastalıkları, karaciğer hastalıkları, hematolojik veya enfeksiyöz hastalıkları ve son bir yılda kan ürünü transfüzyonu olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Kontrol grubu, gebelik öncesi veya gebeliğe özgü herhangi bir hastalığı olmayan, gebelik takipleri hastanemizde yapılan ve çalışma grubundaki hastalarla aynı dönemde hastanemizde doğum yapan rastgele seçilmiş sağlıklı 31 gebe kadından oluştu.

Çalışmadaki ilk amacımız gebelik kolestazi tanısı konulan olguların gebelik ve yenidoğan sonuçlarını incelemek ikincil amacımız ise GİK ve sağlıklı gebeler arasında birinci trimesterlerde WBC, hemoglobin, nötrofil, lenfosit, NLR, PLR, RDW, trombosit, MPV AST, ALT, APRI VE AARI seviyelerini karşılaştırmaktır.

Olgu grubunun tanı aldığı hafta, tanı anındaki transaminaz değerleri, tanı anındaki açlık safta asiti değerleri, gebelik takibinde veya doğum esnasında obstetrik problemler gelişmişse bu durumlar veri olarak kaydedildi.

Kontrol grubu olarak seçilen hastalar ve vaka grubu için de yaş, gravida, parite, abort, vücut kitle indeksi (VKİ), birinci trimester CBC eğerleri, B12, ferritin ve AST, ALT düzeyleri kaydedildi. Hastaların doğum raporlarına ulaşıp doğum yaptıkları haftalar, doğum şekilleri, bebeğin doğum kilosu boyu ve cinsiyeti kayıt altına alındı.

İlk trimester APRI skoru, literatürde belirtildiği gibi hesaplandı [(AST/normal üst sınır)/trombosit sayısı ($10^9 L^{-1}$) \times 100]. (3,12) AST normal üst sınır 40 IU/L olarak alındı. İlk trimester AARI oranları şu formül kullanılarak hesaplandı: serum AST (IU/L) /ALT (IU/L). (3,19) Hastanemizin laboratuvarında kullanılan sisteme göre AST için normal üst sınır 40 U/L, ALT için 40 U/L ve açlık safra asidi için 10 μ mol/L idi.

Bu çalışmada tüm istatistiksel analizler için IBM Corp., Armonk, NY, ABD tarafından geliştirilen Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25.0 kullanıldı. Çalışmanın verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama \pm Standart Sapma olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. Normal dağılıma sahip veriler için parametrik bağımsız iki örneklili t-testi ve normal dağılım göstermeyen veriler için parametrik olmayan Mann Whitney U-testi kullanıldı. Tüm değerler için p <0.05 düzeyinde anlamlılık düzeyi değerlendirildi. İlk trimester APRI skoru ve AARI skoru değerlerinin GİK gelişimini öngörmek için kesim noktalarını belirlemek için ROC analizi yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde, iki yönlü p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastane verilerimiz incelendiğinde çalışmamız kapsamında dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan 31olguya ulaşıldı. Aynı sayıda benzer yaş ve demografik özelliklerde ve yine hastanemizde doğum yapan 31 kadın da kontrol grubu olarak çalışmamıza dahil edildi. Gebelik kolestazi tanısı ile takip edilmiş hastaların ortalama anne yaşı $30,5\pm 6,1$ yıl, Ortalama tanı haftası $30,16\pm 4,01$ hafta, tanı anında hastaların ortalama ALT değeri $136,24\pm 121,9$ U/L, AST değeri $83,34\pm 59,5$ U/L ve ortalama serum safra asitleri değeri $29,7\pm 20,1$ μ mol/L idi. Ortalama total bilirubin seviyesi $0,73\pm 0,51$ mg/dL, ortalama GGT düzeyi $19,85\pm 9,16$ U/L, ortalama LDH düzeyi $260,07\pm 67,21$ U/L, ortalama ALP düzeyi $204,23\pm 66,67$ U/L olarak bulunmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında demografik veriler, bebek doğum kilosu doğum haftası açısından iki grup arasında fark tespit edilmemiştir. Veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

14 hastada ursodeoksikolik asit tedavisi gebelik boyunca 250 mg. 3x1 pozolojide uygulanırken 7 hastada kliniğin gerilememesi nedeniyle ursodeoksikolik asit tedavisi maksimum doza (250 mg 3x2) çıkmıştır.

Kolestaz hastalarında ortalama doğum haftası $37\pm 2,73$ ve doğum ağırlığı 2834 ± 576 gramdı. 8 doğum (%25,8) normal vajinal yolla olurken, 23 doğum (%74,2) sezeryan yoluyla gerçekleşmiştir. 8 olguda fetal distres gelişmiş, 6 olguda amnion mayide mekonyum izlenmiş, 9 olguya preeklampsi eşlik etmiş ve 10 olguda intrauterin gelişme geriliği (IUGR) gözlenmiştir.

Kontrol grubunda ise doğumların %58,1'i (n:18) normal vajinal yolla gerçekleşirken, %41,9 u (n:13) sezeryan yoluyla gerçekleşmiştir.

Vaka ve kontrol grubunun ilk trimesterde verdiği kan sonuçları incelendiğinde MPV, RDW % AST, ALT, APRI, AARI değerleri arasında istatistiksel anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. İlk trimester hemogram parametreleri ve biyokimya değerleri arasındaki karşılaştırma Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kolestaz ve kontrol grubunun demografik ve doğum verileri açısından karşılaştırılması

	Kontrol (Ort \pm SS)	Kolestaz (Ort \pm SS)
Yaş	29,39 \pm 5,34	30,52 \pm 6,14
Gravida	2,26 \pm 1,37	2,23 \pm 1,26
Parite	0,97 \pm 1,11	0,9 \pm 1,01
Doğum haftası	38,58 \pm 1,36	37 \pm 2,73
Bebek KG	3350,26 \pm 353,78	2834,52 \pm 576,71
Bebek boyu	49,03 \pm 3,64	48,19 \pm 2,37

KG: Kilogram Ort: Ortalama SS: Standart Sapma

Tablo 2. Kolestaz olgu ve kontrol grubu ilk trimester hemogram ve biyokimya değerleri.

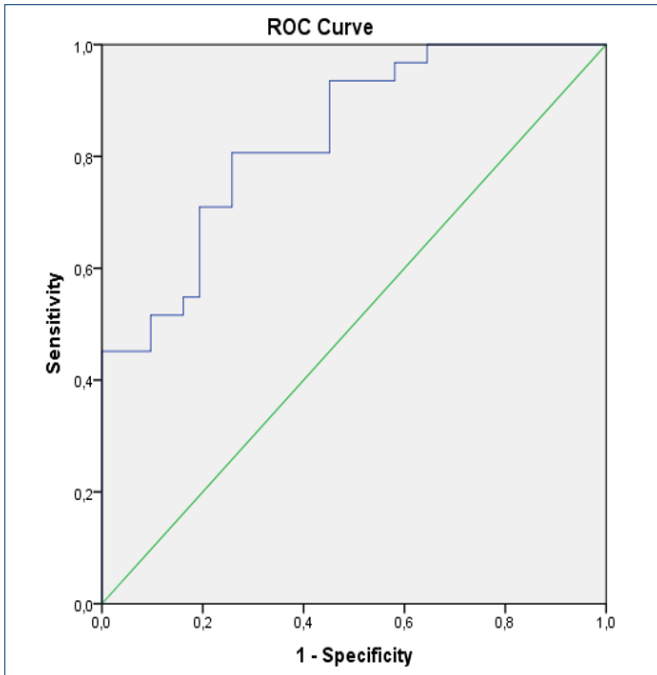
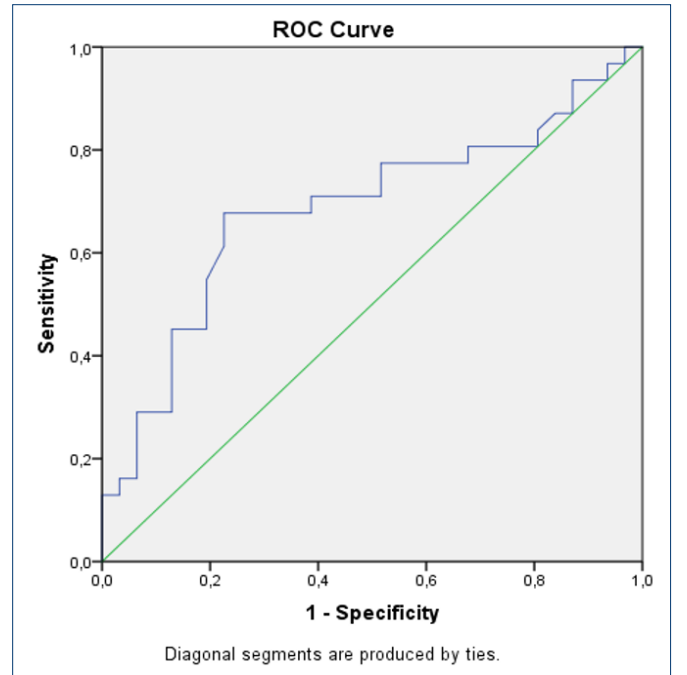
Değişken Ortalama (SS)	KONTROL		KOLESTAZ		Test İst.	P değeri
	Ortalama (SS)	Ortanca (min-maks)	Ortalama (SS)	Ortanca (min-maks)		
HB (g/dL)	12,6 (1,22)	12,7 (8,2 - 14,11)	12,45 (1,14)	12,5 (9,8 - 14,6)	414,5	0,352
HCT* %	37,58 (3,01)	37,5 (29,1 - 42,8)	36,9 (3,17)	36,3 (30,4 - 43,6)	0,871	0,387
WBC (10 ⁹ /L)	8,67 (1,95)	8,17 (5,96 - 12,74)	8,39 (1,4)	8,7 (5,8 - 11,4)	457	0,740
PLT (10 ⁹ L ⁻¹)	265,97 (45,34)	252 (210 - 349)	263 (56,12)	250 (170 - 348)	477	0,960
NEU (10 ⁹ /L)	5,9 (1,58)	5,99 (3,72 - 9,84)	5,78 (1,17)	6,09 (3,4 - 7,86)	467	0,849
LYM (10 ⁹ /L)	2,12 (0,6)	2,01 (1,33 - 3,52)	4,42 (8,33)	1,89 (0,3 - 32,9)	431	0,485
NLR	2,93 (0,92)	2,44 (1,29 - 4,51)	3,58 (3,18)	3,12 (0,16 - 18)	414	0,349
PLR	134,12 (40,23)	134,04 (70,59 - 213,33)	154,98 (115,03)	135,88 (7,14 - 663,33)	439	0,558
MPV (f/L)	8,51 (1,09)	8,4 (6,6 - 10,8)	10,33 (1,09)	10 (7 - 13)	115,5	<0,001*
RDW %	13,93 (1,29)	13,5 (11,5 - 18,8)	14,88 (1,46)	14,8 (12,7 - 19,9)	266	0,002*
RDW (fL)	42,58 (2,59)	42,4 (38,1 - 50,2)	44,14 (4,04)	42,4 (39,4 - 61)	362	0,095
AST (IU/L)	14,48 (3,17)	14 (8 - 20)	27,97 (15,66)	22 (14 - 80)	96,5	<0,001*
ALT(IU/L)	12,58 (4,94)	11 (5 - 29)	31,94 (25,38)	24 (8 - 124)	129,5	<0,001*
APRI	0,14 (0,04)	0,14 (0,06 - 0,23)	0,28 (0,18)	0,2 (0,12 - 0,83)	159	<0,001*
AARI	1,25 (0,4)	1,2 (0,64 - 2,8)	1,03 (0,37)	0,91 (0,57 - 2)	302,5	0,012*

HCT Değeri homojen dağılım gösterdiği için Independent samples t test uygulanmıştır. Diğer değerlerin analizinde Mann Whitney U test kullanılmıştır.

SS: standart sapma Min: minimum Maks: Maksimum HB: Hemoglobin HCT: Hematokrit WBC: Beyaz küre sayısı PLT: Platelet MPV: Ortalama platelet volume, NEU: Nötrofil LYM: Lenfosit RDW: Red blood cell distribution width, , RDW: Red blood cell distribution width, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte oranı, PLR: Platelet-to-lymphocyte oranı

GİK gelişiminin özellikle ilk trimester APRI, AARI skoru ile AST, ALT, MPV ve RDW % değerleri ile öngörülebileceği belirlenmiştir (Tablo 2).

Özellikle ilk trimester APRI skoru, üçüncü trimester GİK gelişimini belirlemede istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$), ve ROC eğrisi değeri 0.835'dir. APRI skoru için kesim noktası değeri $>0,16$ olarak kabul edildiğinde, duyarlılığı %71 ve özgüllüğü %74'tür (Tablo 3).

**Şekil 1.** APRI ROC eğrisi analizi**Şekil 2.** AARI ROC eğrisi analizi

ROC: Receiver operating characteristic; APRI: Aspartate aminotransferase/platelet oran index Aspartate aminotransferase / Alanine aminotransferase; oran inx AUC: Curve altında kalan alan

Tablo 3. Gebelikte intrahepatik kolestazın (GİK) öngörülmesi için APRI skoru ile AARI skorunun ROC eğrisi

Test	AUC	Cutoff	Duyarlılık%	Özgüllük%	G.Aralığı	P değeri
APRI	0,835	0,16	71	74	0,738-0,932	0,00
AARI	0,685	1,06	67	61	0,548-0,822	0,012

ROC: Receiver operating characteristic; APRI: Aspartate aminotransferase/platelet oran index
Aspartate aminotransferase / Alanine aminotransferase; oran inex AUC: Curve altında kalan alan

TARTIŞMA

Gebelik kolestazı maternal ve fetal mortalite ve morbiditeyi artırmasından ötürü, çok sayıda çalışma ilk trimesterde GİK'i öngörebilmek için tasarlanmıştır. İlk trimesterdaki anoploidi taraması için bakılan PAPP-A değerindeki azalma, maternal lipit profilindeki artış gibi parametreler GİK ile ilişkili bulunmuştur. (20,21) Hastaların hepsine antenatal tarama testi yapılmadığı ve maternal lipit profili rutin ilk trimester tetkiklerinden olmadığı için, her hastaya uygulanan tarama testleri arasından yeni markerlar elde edilmeye çalışılmıştır. Literatürde bununla ilgili göze çarpan çalışmalar vardır (3,11–13,22,23).

APRI, kronik hepatit C'li hastalarda karaciğer fibroz ve sirozun non-invaziv bir indeksi olarak tanımlanmıştır (24) ve daha sonra pediatrik karaciğer nakli hastalarında uzun dönem graft fibrozunun değerlendirilmesinde kullanılmıştır (25). Kronik karaciğer hastalığı olan gebelerde yapılan farklı bir çalışmada, APRI'nin sirozlu hastalarda sirozlu olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuş ve APRI'nin kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda doğumun tahmininde kullanılabileceği belirtilmiştir(26).

Daha önceki çalışmalarda gebeliğin ilk trimesterında bakılan yüksek APRI ve düşük AST/ALT oranının, üçüncü trimesterde GİK gelişimi ile ilişkili olduğu görülmüştür (3,11–13). Ayrıca Eyisoy ve arkadaşları yüksek APRI seviyelerini mekonyumlu amnion, yenidoğan yoğun bakıma giriş oranları ve preterm doğum ile ilişkili bulmuştur. Tolunay ve arkadaşları APRI ile GİK arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Bu çalışmada APRI'nin formülasyonu net olarak belirtilmesi de (11), GİK'li hastaların ilk trimester APRI değerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p<0.001$) ve GİK'i öngörmek için APRI'nin cutoff noktası değerinin 0.57 olarak tespit edildiği belirtilmiştir. Saadi ve arkadaşları APRI cutoff değerini 0,42 olarak verirken (22), GOK ve arkadaşları 0,17 (12), Kale ve arkadaşları APRI cutoff değerini 0,14 olarak vermiştir(3). APRI için optimal kesim noktalarındaki farklılığın, APRI'nin farklı formüllerle hesaplanmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Biz bu çalışmada, ilk trimester APRI değerini önceki referans çalışmalara dayanarak Kale, Gok ve arkadaşlarının kullandığı gibi aşağıdaki formül kullanılarak hesapladık.

Serum AST (IU/L)/normal üst sınır x 100/trombosit sayısı ($10^9/L$), AST normal üst sınırmız 40 IU/L olarak alındı.

Yakın zamanda yayınlanan Sakcak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise GİK olan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek APRI skorları vardı ROC analizinde, APRI skorunun ikinci-üçüncü trimesterde GİK'i öngörme kesme değeri, %78 duyarlılık ve %79 özgüllük ile 0,092 idi. APRI skoru ile yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) gereksinimi arasında anlamlı pozitif bir ilişki olduğunu gösterdi (27).

AST/ALT oranının, alkol kötüye kullanımı olan hastalarda(28), kronik hepatit C'li hastalarda (29) ve primer sklerozan kolanjitli hastalarda (19) ikincil karaciğer sirozu gelişimini tespit etmek için kullanılabilen invaziv olmayan, güvenilir bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda yüksek AST/ALT oranının, kötü sonuçlar ve karaciğer sirozu için güvenilir bir gösterge olduğu bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında, erken gebelikte GİK' nin tahmininde APRI' ye ek olarak ilk trimester AST/ALT oranını araştıran çalışmalar mevcuttur (3). Bu çalışmaya göre, GİK' li hastaların ilk trimester AST/ALT oranı, sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşüktür. Bizim çalışmamızda da bu veriyi destekler şekilde AST/ALT (AARI) oranını kontrol grubuna göre daha düşük bulduk. ROC eğrisinden elde edilen sonuçlara göre %67 duyarlılık %61 özgüllükle cutoff değeri 1,06 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda, referans aralık içinde olsa da yüksek ilk trimester AST ve ALT değerlerinin, GİK öngörmeye değerli olduğu sonucuna vardık. Kontrol grubu ortalama AST değeri $14,48 \pm 3,27$ bulunurken kolestaz grubu AST değeri $27,97 \pm 15,66$ olarak bulunmuştur. ALT değerlerinde ise yine sırasıyla kontrol grubunda $12,58 \pm 4,94$ kolestaz grubunda $31,94 \pm 25,38$ olarak bulunmuş, bu değerler arasında istatistiki anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Bu çalışmamızda ayrıca her hasta için bakılan değerler arasından, ancak inflamatuvar belirteçler olarak dikkat çeken NLR, PLR, MPV ve RDW' nin GİK ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Elde ettiğimiz sonuçlara göre MPV ilk trimester değeri kolestaz olgularında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu bulgular daha önce yapılan Abide ve arkadaşları ve Silva ve arkadaşlarının destekler nitelikteydi (16,18). MPV altta yatan bir inflamatuvar süreçle ilişkili klinik koşullarda yükselir ve bu nedenle birçok tıbbi durumda seyir ve prognozu gösteren bir belirteç olarak kullanılabilir. Bir trombosit

aktivitesi belirteci olan MPV, trombosit sayısına yanıt olarak değişir. İnflamatuvar patolojik koşullarda, inflamatuvar araçların üretimi nedeniyle artmış bir trombosit agregasyonu ve daha büyük trombositlerin yüzdesinde artış görülür, bu da MPV'de artışa neden olur (30).

Çalışmamızda, birinci trimesterde kontrol grubuna oranla ve GİK olgularında RDW'nin daha düşük olduğunu gözlemledik. Bu, Yayla Abide ve arkadaşlarının 2017'de yayımlanan çalışmasını destekler niteliktedir (16), Silva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada iste RDW düzeyinde gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır(18). Yine aynı çalışmada GİK grubunda kontrol grubuna kıyasla NLR'da belirgin bir azalma gözlemlenirken, Kirbas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NLR'da belirgin bir artış bulunmuş (17), Yayla Abide ve arkadaşlarının çalışmasında NLR seviyeleri her iki grup arasında benzer bulunmuştur (16). Bizim verilerimiz de Abide ve arkadaşlarını destekler nitelikte olup iki grup arasında anlamlı fark elde edilememiştir. Çelişen sonuçlar, çalışmamızdaki sınırlı vaka sayısıyla açıklanabilir.

Gebelikte ilişkili komplikasyonların önlenmesi, komplikasyonların yönetimi ve tedavisi kadar önem arz etmektedir. GİK gelişiminin erken tahmini, neonatal ve perinatal komplikasyonların gelişimini önleyebilir. Bu bağlamda, ilk trimester hemogram parametrelerinden MPV ve RDW deki değişiklikler ve APRI ve AST/ALT oranının hesaplanıp değerlendirilmesi erken GİK tanısı ve öngörüsü konusuna yardımcı olabileceği düşünülse de çalışmanın retrospektif doğası, tek merkezli olması ve sınırlı sayıda hastanın olması çalışmanın kısıtlamalarıdır.

SONUÇ

Sonuç olarak, ilk trimester APRI skoru ve AST/ALT oranı, erken GİK tahmininde kullanılabilir kolay, ucuz ve invaziv olmayan bir araçtır. Altta yatan moleküler patojenik mekanizmaları değerlendirmek ve bu çalışmada bulunan eğilimleri daha fazla araştırmak için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekteki çalışmalar tarafından doğrulandığında, CBC ve biyokimya bileşenlerinden bazıları ve oranları, GİK için yeni bir tanısal algoritmayı oluşturmak için dahil edilebilir.

Bu çalışmanın sonuçlarının büyük hasta sayıları ve çok merkezli prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerektiğine inanıyoruz.

Etik Komite Onayı

Türkiye, Elazığ'da bulunan Bölgesel Etik Komitesi (Protokol no. 23395 2024/03).

Yazarlık Katkıları

Kavram- BK, Tasarım- BK, Veri Toplama veya İşleme- BK, TK, Analiz veya Yorum- BK, TK; Literatür Araştırması- BK; Yazma- BK

Çıkar Çatışması

Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman

Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir mali destek almadığını bildirmiştir.

KAYNAKÇA

- Russell R., Anne E. Clinical Updates in Women's Health Care. In: The American College of Obstetricians and Gynecologists.
- Pathak B, Sheibani L, Lee RH. Cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010;37(2):269–82.
- Kale İ. Predictive value of the aspartate aminotransferase to platelet ratio index and aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio in early diagnosis of intrahepatic cholestasis in pregnancy. *Medical Science and Discovery.* 2021 Nov 28;8(11):650–4.
- Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy Outcome With Intrahepatic Cholestasis. 1999.
- Brouwers L, Koster MPH, Page-Christiaens GCML, 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 Jan 1;212(1):100.e1–100.e7.
- Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Vol. 15, *World Journal of Gastroenterology.* Baishideng Publishing Group Co; 2009. p. 2049–66.
- Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Illio 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. *The Lancet.* 2019 Mar 2;393(10174):899–909.
- 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. Vol. 34, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 3614–22.
- Peleg N, Issachar A, Sneh-Arbib O, Shlomai A. AST to Platelet Ratio Index and fibrosis 4 calculator scores for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease.* 2017 Oct 1;49(10):1133–8.
- Yılmaz Y, Yonal O, Kurt R, Bayrak M, Aktas B, Ozdogan O. Noninvasive assessment of liver fibrosis with the aspartate transaminase to platelet ratio index (APRI): Usefulness in patients with chronic liver disease: APRI in chronic liver disease. *Hepat Mon.* 2011 Feb;11(2):103–6. PMID: 22087126; PMCID: PMC3206675.
- Tolunay HE, Kahraman NÇ, Varlı EN, Ergani SY, Obut M, Çelen Ş, et al. First-trimester aspartate aminotransferase to platelet ratio index in predicting intrahepatic cholestasis in pregnancy and its relationship with bile acids: A pilot study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2021 Jan 1;256:114–7.
- Gok K, Takmaz T, Kose O, Tuten N, Acikgoz AS, Bostanci MS, et al. Can first-trimester aspartate aminotransferase/platelet ratio index score predict intrahepatic cholestasis of pregnancy? *Hepatology Forum.* 2023;4(1):30–4.
- Eyisoy ÖG, Taşdemir Ü, Eriç Özdemir M, Eyisoy S, Kahramanoğlu Ö, Öçal A, Demirci O. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) score: is it useful in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):10137–10142. doi: 10.1080/14767058.2022.2122036. Epub 2022 Sep 11. PMID: 36093839.
- Tolunay HE, Eroğlu H, Varlı EN, Akşar M, Şahin D, Yücel A. Evaluation of first-trimester neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio values in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Turk J Obstet Gynecol.* 2020;17(2):98–101.
- Zhang W wei, Liu K jun, Hu G lin, Liang W jiang. Preoperative platelet/lymphocyte ratio is a superior prognostic factor compared to other systemic inflammatory response markers in ovarian cancer patients. *Tumor Biology.* 2015 Nov 1;36(11):8831–7.

16. Abide ÇY, Vural F, Kılıççı Ç, Ergen EB, Yenidede İ, Eser A, et al. Can we predict severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy using inflammatory markers? *Turk J Obstet Gynecol.* 2017 Sep 1;14(3):160–5.
17. Kirbas A, Biberoglu E, Daglar K, Iskender C, Erkaya S, Dede H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2014 Sep 1;180(1):12–5.
18. Silva J, Magenta M, Sisti G, Serventi L, Gaither K. Association Between Complete Blood Count Components and Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Cureus.* 2020 Dec 30;
19. Nyblom H, Nordlinder H, Olsson R. High aspartate to alanine aminotransferase ratio is an indicator of cirrhosis and poor outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver International.* 2007 Jun;27(5):694–9.
20. Tayyar AT, Tayyar A, Atakul T, Yayla CA, Kilicci C, Eser A, et al. Could first- and second-trimester biochemical markers for Down syndrome have a role in predicting intrahepatic cholestasis of pregnancy? *Archives of Medical Science.* 2018;14(4):846–50.
21. Zhang Y, Lan X, Cai C, Li R, Gao Y, Yang L, et al. Associations between Maternal Lipid Profiles and Pregnancy Complications: A Prospective Population-Based Study. *Am J Perinatol.* 2021 Jul 1;38(8):834–40.
22. Saadi R, Saban A, Weintraub AY, Yardeni D, Eshkoli T. The association between aspartate aminotransferase (AST) to platelets (PLT) ratio (APRI) and the development of intrahepatic cholestasis in pregnancy and other related complications. *Arch Gynecol Obstet.* 2024 Feb 15. doi: 10.1007/s00404-024-07383-8. Epub ahead of print. PMID: 38355761.
23. Obut M, Kindan A, Ibanoglu MC, Çayönü Kahraman N, Arat Ö, Keleş A, Topkara S, Tokgöz Çakır B, Bucak M, İskender CT. Liver damage parameters and peripheral blood parameters for prediction and diagnosis of intrahepatic cholestasis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2024 Feb;50(2):196–204. doi: 10.1111/jog.15837. Epub 2023 Nov 22. PMID: 37994385.
24. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003 Aug 1;38(2):518–26.
25. D'Souza RS, Neves Souza L, Isted A, Fitzpatrick E, Vimalasvaran S, Cotoi C, et al. AST-to-platelet ratio index in non-invasive assessment of long-term graft fibrosis following pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2016 Mar 1;20(2):222–6.
26. Gonsalkorala ES, Cannon MD, Lim TY, Penna L, Williamson C, Heneghan MA. Non-Invasive Markers (ALBI and APRI) Predict Pregnancy Outcomes in Women With Chronic Liver Disease. *American Journal of Gastroenterology.* 2019 Feb 1;114(2):267–75.
27. Sakcak B, Denizli R, Farisoğullari N, İpek G, Kara Ö, Tanacan et al. Second-Third Trimester Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index in Predicting Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and its Relationship with Neonatal Intensive Care Unit Requirement: A Case Control Study From a Tertiary Hospital. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi.* 2023 Oct 1;20(3):1863–6.
28. Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking. *Alcohol and Alcoholism.* 2004 Jul;39(4):336–9.
29. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT Ratio Predicts Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. Vol. 93, *The American Journal of Gastroenterol-C~.* 1998.
30. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemona H, Dymicka-Piekarska V. Mean platelet volume (MPV): New perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions. Vol. 2019, *Mediators of Inflammation.* Hindawi Limited; 2019.