



# Gebelik Kolestazı ile Apoptosis Belirteci M30 İlişkisi

Op. Dr. Ali Özgür ERSOY

Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

# Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi

- Gebeliğe özgü olan, kesin nedeni bilinmeyen karaciğer hastalığıdır.
- İnsidans: 100 gebelikte 1

## Klinik

Safra asitlerinin ciltte birikimi >> Kaşıntı

Sarılık ve steatore daha az...

# Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi

- **Etyoloji**

- 1. Genetik**

- \* Safra asidi dışlayan pompa (ABCB11 geni) defekti

- 2. Hormonal**

- \* Son trimesterde daha fazla östrojen ve progesteron

- 3. Çevresel**

- \* Soğuk iklim, Selenyum eksikliği

# Takip ve Tedavi

- Maternal-fetal iyilik hali takibi
- Serumda AST, ALT, safra asitleri takibi
- En etkili tedavi Ursodeoksikolik asit (UDCA)
- S-Adenozil Metionin (SAM)
- Kolestiramin
- Antihistaminikler

# Maternal Komplikasyonlar

- Safra taşları, Kolesistit, Pankreatit, Siroz
- Sonraki gebelikte tekrarlama olasılığı > %50!

# Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar

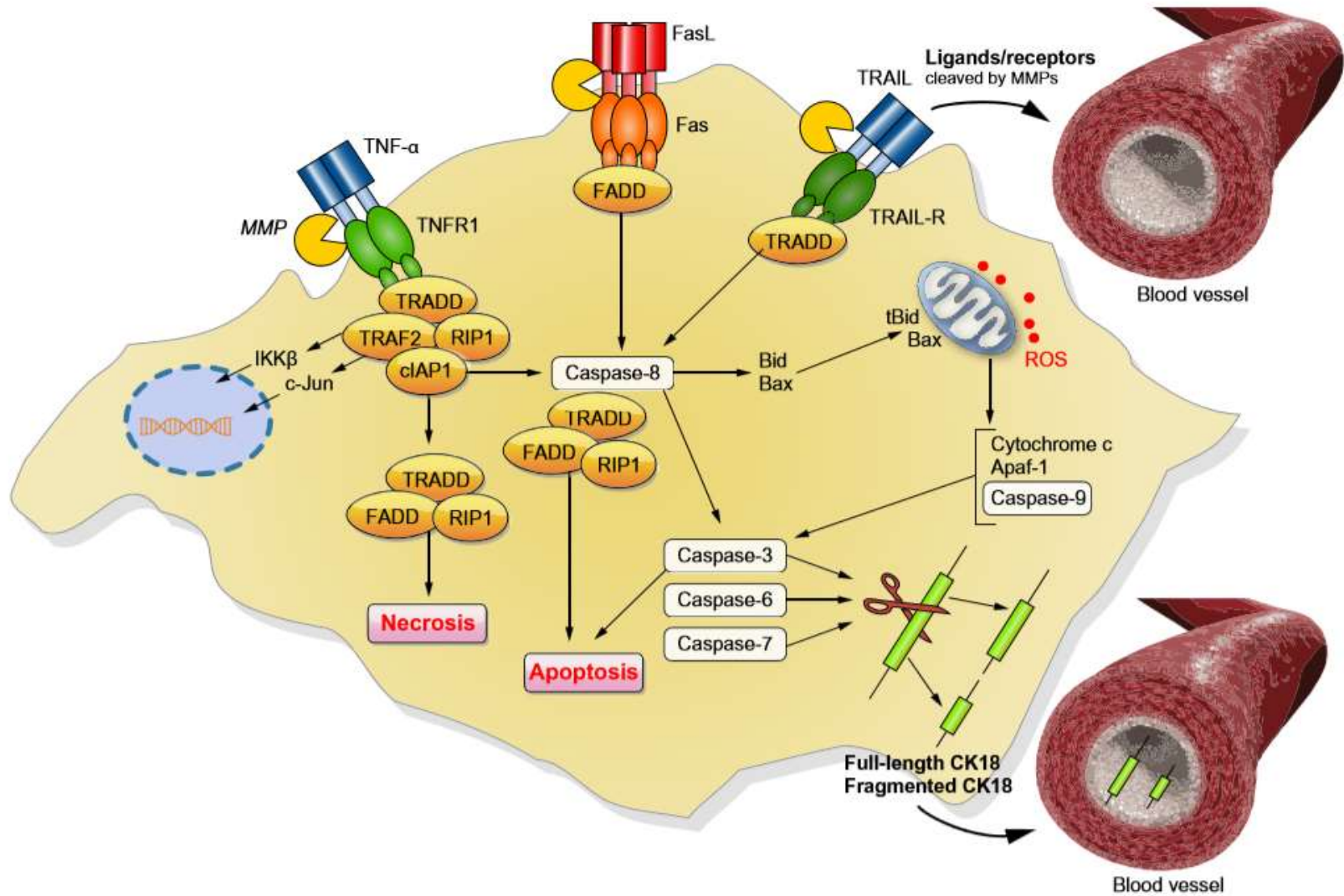
- Preterm eylem ve doğum, düşük doğum ağırlığı
- Fetal ve neonatal aritmi
- Perinatal ölüm
- Eylemde fetal distres
- Mekonyum boyalı amniyon sıvısı

# Apoptosis

- Embriyonik gelişimde apoptosisin rolü
- Patolojik olarak;

Hepatositi apoptosise götüren sebepler

- \* Hepatosellüler karsinom
- \* Kolestatik karaciğer hastalıkları
- \* Hepatit
- \* Hepatik fibroz ve siroz



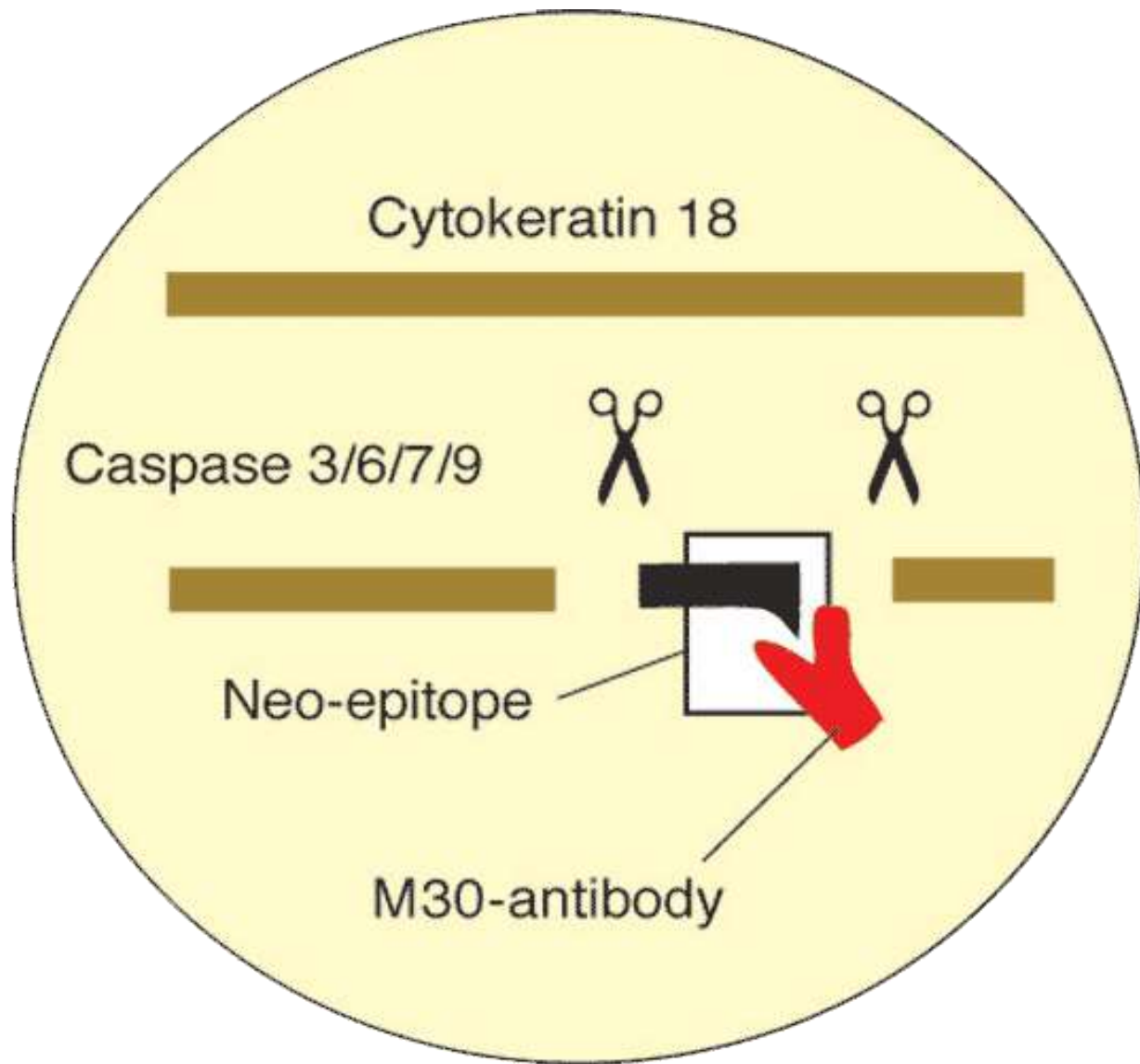
# Hepatosit Apoptosisi

- Hepatosit apoptosisi

\*Caspas enzimlerinin, ara filament olan Sitokeratin-18 proteinini apoptosis sürecine özgül bölgelerinden kırmasıyla oluşan parçaları özgül olarak tanıyan bir antikor olan belirteç

**M30**

Yılmaz Y. Systematic review: caspase-cleaved fragments of cytokeratin 18 - the promises and challenges of a biomarker for chronic liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2009;30(11-12):1103-9.



# Çalışma Amacı

- Gebelik kolestazi patogeneğinde hepatosit apoptosisi sürecinin ne ölçüde yer aldığı, anne kanı ve umbilikal venöz kanda M30 düzeyleri ile incelenmesi ve klinik sonuçlarla karşılaştırılması

# Gereç ve Yöntem

- Bilinen risk faktörü olmayan 21 gebelik kolestazı tanılı hasta (klinik +açlık safra asitleri  $\geq 10\mu\text{mol/L}$ ), 22 normal gebe kontrol grubu hasta
- Etik kurul onayı, hasta aydınlatılmış onamı
- Doğumda anne ön kol veninden, bebek umbilikal veninden kan örneği ve serum eldesi
- M30 Apoptosense kiti, ELISA yöntemi
- Sonuçların hasta bilgileriyle karşılaştırılması ve analizi

<b>Özellik</b>	<b>Gebelik Kolestazı (n = 21)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=22)</b>	<b>P değeri</b>
Anne Yaşı	<b>27.76 ± 5.16</b>	<b>28.82 ± 5.94</b>	<b>0.538</b>
Vücut Kitle Endeksi (kg/m <sup>2</sup> )	<b>27.84±4.18</b>	<b>29.45±4.88</b>	<b>0.254</b>
Maternal Ağırlık Artışı (kilogram)	<b>11.12±3.71</b>	<b>12.14±6.25</b>	<b>0.522</b>
Gebelik Sayısı	<b>2(1-4)</b>	<b>2(1-5)</b>	<b>0.061</b>
Parite	<b>1(0-3)</b>	<b>1(0-4)</b>	<b>0.139</b>
Yaşayan Çocuk	<b>1(0-3)</b>	<b>1(0-3)</b>	<b>0.121</b>
Düşük	<b>0(0-1)</b>	<b>0(0-1)</b>	<b>0.678</b>

Özellik	Gebelik Kolestazı (n = 21)	Kontrol Grubu (n=22)	P değeri
Doğumda Gebelik Yaşı (Hafta)	36.94 ± 2.35	39.52 ± 1.39	<u>&lt;0.001</u>
Doğum Ağırlığı (gram)	2955.7 ± 572.3	3239.6 ± 446.6	0.076
Sezaryen Doğum [n (%)]	16 (76.2%)	10 (45.5%)	<u>0.039</u>
Erkek bebek [n (%)]	13 (61.9%)	9 (40.9%)	0.169

Özellik	Gebelik Kolestazi (n = 21)	Kontrol Grubu (n=22)	P değeri
AST (U/L)	71 (14-249)	17.15 (12.7-36)	<b>&lt;0.001</b>
ALT (U/L)	111 (5-510)	10.4 (3.5-35)	<b>&lt;0.001</b>
Açlık Safra Asiti (μmol/L)	47.60 ± 30.41	-	N. A.
Tokluk Safra Asiti (μmol/L)	49.84 ± 38.30	-	N. A.
UDCA Kullanımı (gün)	2 (0-30)	-	N. A.

# Yenidođan Sonuçları

Özellik	Gebelik Kolestazi (n = 21)	Kontrol Grubu (n = 22)	P değeri
1. Dk APGAR Skoru	7 (5-8)	8 (6-9)	<u>&lt;0.001</u>
5. Dk APGAR Skoru	9 (8-10)	10 (8-10)	<u>&lt;0.001</u>
Yenidođan YBÜ İhtiyacı [n (%)]	6 (28.6%)	3 (13.6%)	0.229

# Kolestaz Grubunda Safra Asitlerinin Preterm Doğuma Etkisi

Safra Asitleri ( $\mu\text{mol/L}$ )	Preterm doğum ( $<37$ hafta) (n= 8)	Term doğum ( $\geq 37$ hafta) (n= 13)	P değeri
Açlık	56.24 $\pm$ 39.32	42.29 $\pm$ 23.63	0.32
Tokluk	54.89 $\pm$ 26.37	46.73 $\pm$ 44.85	0.647

# Kolestaz Grubunda Safra Asitlerinin Düşük Doğum Ağırlığına Etkisi

Safra Asitleri ( $\mu\text{mol/L}$ )	Düşük Doğum Ağırlığı (<2500 gr) (n= 5)	Doğum Ağırlığı $\geq 2500$ gr (n= 16)	P değeri
Açlık	48.98 $\pm$ 20.54	47.17 $\pm$ 33.46	0.911
Tokluk	46.22 $\pm$ 12.81	50.97 $\pm$ 43.66	0.816

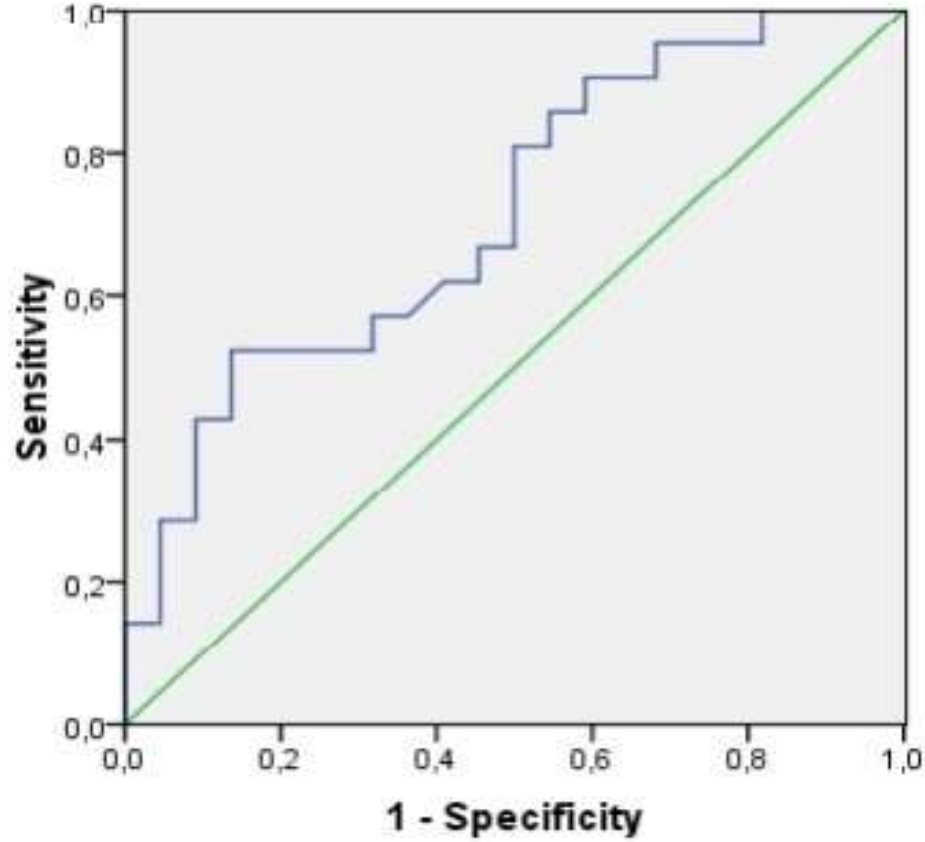
# İki Grup Arasında M30 Değerlerinin Karşılaştırılması

Özellik	Gebelik Kolestazi (n = 21)	Kontrol Grubu (n=22)	P değeri
Maternal M30 (U/L)	219.4 (114.4 - 551.3)	206 (110.5 - 597.9)	0.836
Umbilikal Kordon M30 (U/L)	130.5 (96.6 - 489.1)	111.75 (84.72 - 188.6)	<b>0.016</b>

# İki Grubun Anne M30 Değerleri ile Bebek M30 Değerleri Karşılaştırılması

Özellik	Maternal M30 (U/L)	Umbilikal Kordon M30 (U/L)	P değeri
Gebelik Kolestazi Grubu	219.4 (114.4 - 551.3)	130.5 (96.6 - 489.1)	<0.001
Kontrol Grubu	206 (110.5 - 597.9)	111.75 (84.72 - 188.6)	<0.001

## ROC Curve



İki grup arasındaki umbilikal ven M30 değerleri farkının anlamlılığını gösteren ROC eğrisi. Eğri altında kalan alan = 0.715,  $p=0.016$  (%95CI: 0.562-0.868).

# Umbilikal Ven M30 Düzeyinin Gebelik Kolestazı Tanısını Koymadaki Tanısal Değeri

- **108.30 U/L** eşik değeri için; **%81 duyarlı**  
**ve %50 özgül**
- **130.15 U/L** eşik değeri için; **%52 duyarlı**  
**ve %86 özgül**

# Tartışma

- Anne kanındaki M30 düzeylerinin umbilikal vendeki değerlerden belirgin yüksek olması, annede hepatosit apoptosisinin bebeğe göre daha ön planda olduğunu göstermektedir.

- Gebelik kolestazı grubundaki bebek kord M30 düzeyinin kontrol grubundakinden anlamlı yüksek olup da, aynı derecede farkın maternal düzeyler arasında görülmemesi, hepatosit apoptosisinin safra asiti düzeyleriyle aynı paralellikte gitmediğini göstermektedir.

\*Kolestazlı anne bebeğinin var olan fizyolojik apoptosisin ilerisine gittiği görülmektedir.

# Çalışmanın Görece Zayıf Noktaları

- Umbilikal kordon venöz kanında safra asitlerinin bakılmamış olması (Yine de klinik önemi olduğuna dair kanıt yok! Anne düzeyleri ile uyumlu değişiyor.) [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 2014 Jul 18. pii: S0002-9378\(14\)00726-1. doi: 10.1016/j.ajog.2014.07.026. \[Epub ahead of print\]](#)
- Örneklem hacminin küçük olmasında, gebelik kolestazi olup da, risk faktörleri olmayan hastaların az oluşunun rolü mevcuttu.

# Sonuç

- Maternal kana dayalı M30 belirlenmesinin belirgin tanısal değerinin olmadığı görüldü.
- Umbilikal vendeki M30 düzeyleri gebelik kolestazı ile ilişkili bulundu.
- Klinik uygulamaya uygunluk açısından yeni çalışmalara ihtiyaç var.

# Gelecek İçin Beklenti

- Daha geniş prospektif çalışmalarla apoptosisin rolünün daha iyi ortaya konması
- Hepatosit ve/veya trofoblast apoptosisine dair histopatolojik doęrulama
- Gen tedavisi: Yatkınlık yaratan genlerin işlevlerini daha verimli yapabilmelerinin sağlanması