

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
BAŞKAN: PROF. DR. NİYAZİ AŞKAR

KOLESTAZLI GEBELERDE VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN
OLUMSUZ NEONATAL SONUÇLARLA İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. EMRE CANVERENLER

DANIŞMAN

PROF. DR. GÜRSEN GÜNDEM

İZMİR – 2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi yetişmem için bana her konuda destek veren, bilgi ve deneyimlerini aktaran başta ana bilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Niyazi AŞKAR'a olmak üzere tüm hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim ve tezimin her aşamasında desteğini gördüğüm, bilimsel yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Gürsen GÜNDEM'e teşekkür ederim.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve yardımlarıyla bu alanda yetişmemde katkısı olan tüm değerli hocalarıma, ayrıca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve servis, doğumhane, poliklinik, ameliyathane hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Beni yetiştiren ve bugünlere ulaşmamı sağlayan aileme, her zaman yanımda olan ve beni her zaman destekleyen sevgili eşim Semiha CANVERENLER'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Emre CANVERENLER

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL VE METOD	24
BULGULAR	26
TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER	29
KAYNAKLAR.....	31

KISALTIMA DİZİNİ

ELİSA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
OKS	: Oral kontraseptif
USG	: Ultrasonografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
APGAR	: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration
NTCP	: Na-tauorokolat kotransporter
OATP	: Organik anyon transporter protein
PFIHK	: Progressif familyal intrahepatik kolestaz
MDR	: Multidrug resistant protein
ABCB4	: ATP-casette transporter B4
HELLP	: Hemolysis,elevated liver enzymes,low platelet count
UDKA	: Ursodeoksikolik asit
SAM	: S-adenosil-L- methionin
PTH	: Parathormon
FGF 23	: Fibroblast growth factor 23
VDR-RXR	: Vitamin D reseptor-retinoik asid x- reseptör complex
RANKL	: Receptor aktivator of nuklear faktör kB ligand
TLR2/1	: Toll-like receptor 2/1
BMI	: Body mass index
NST	: Non stress test
AFI	: Amnion fluid index
VDR	: Vitamin D reseptörü

ÖZET

Amaç: Gebelik kolestazı tablosunda annede bakılan D vitamini düzeylerinin düşüklüğü ile olumsuz neonatal sonuçların ilişkilendirmesi, dolayısıyla gebelik kolestazında annedeki D vitamini düzeylerinin indirekt bir fetal distres belirteci olarak kullanılabilmesidir.

Metod: Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme olan ve kaşıntı tarifleyen hospitalize gebelerde gastroenteroloji konsültasyonu istenir. Olası etkenleri ekarte etmek için viral ve otoimmün hepatit belirteçleri rutin olarak bakılarak bir dışlanma tanısı olarak gebelik kolestazı tanısı konur. Çalışmamızda bu hastalarda kan plazmasından 25 hidroksi kolekalsiferol (D vitamini) düzeyleri ELİSA yöntemi ile Ege Üniversitesi Klinik Biyokimya laboratuvarında çalışılacaktır. Daha sonra fetus rutin değerlendirmelerimiz olan nonstress test ve ultrasonografi ile değerlendirilecektir. Doğum sonrası bebek mekonyumlu doğup doğmaması, kordon arteriyel kan gazında asidoz olup olmaması ve APGAR skoru ile distrese maruz kalıp kalmadığı yönünde incelenecektir. Bu veriler D vitamin düzeyleri ve annenin diğer rutin biyokimya parametreleri ile ilişkilendirilmeye çalışılacaktır.

Bulgular: Başvuru semptomlarının kaşıntı (%72.7) ve sarılık (%13.6) olduğu tespit edildi. Hastaların ortalama tanı zamanı 34.2±2.2 gestasyonel haftaydı. Hasta grubunda beş (%18.2) olguda fetal distres ortaya çıktığı ve bu hastaların üçünde amnion sıvısının mekonyumla boyandığı saptandı. Kontrol grubunda ise fetal distres ve mekonyumlu amnion mayisi izlenmedi. Olguların %17.6'sında amnion mayisinde mekonyum pasaj izlendi. Hiçbir olguda perinatal dönemde mortalite meydana gelmedi. Hasta grubu ve kontrol grubunda yenidoğan kordon kan gazları, 1. Dakika ve 5. Dakika APGAR skorları açısından fark bulunmadı. ALT değeri 200 U/L'nin üzerinde olan hastalarda ortalama D vitamini değeri 38 ng/ml, ALT değeri 200 U/L'nin altında olan hastalarda ortalama D vitamini değeri 54 ng/ml bulundu. Tüm gebelik kolestazlı hasta grubunda ise ortalama D vitamini değeri 48 ng/ml bulundu. Hasta grubunda D vitamini eksikliği (<30ng/ml) olanların oranı %30 (9/31) bulundu. D vitamini eksikliği olan 9 hastanın 6'sı ve ağır D vitamini eksikliği olan tek hasta ALT düzeyi 200 U/L'nin üzerinde olan kolestazlı gruptadır.

Sonuç: Gebelik kolestazlı kadınlarda, D vitamini düzeyleri sağlıklı gebe topluma göre istatistiksel olarak anlamsız biçimde düşük bulunmuştur. Bu durum D vitamini düzeyi referans aralıklarının çok geniş olması, çalışma grubu ile kontrol grubunun her anlamda homojen olmaması ve hasta sayısının kısıtlı olması nedeni olabilir. D vitamini eksikliği olan hastaların çoğunluğu ALT düzeyi 200 U/L'den yüksek olan kolestazlı gebelerin grubunda bulunmuştur. Yani D vitamini eksikliği ağır kolestazlı hastalarda daha düşük oluyor gibi görünmektedir. D vitamini düzeylerinin olumsuz neonatal sonuçlar için bir fetal distres belirteci olarak rutin kullanıma girip girmeyeceğini anlamak için daha yüksek hasta popülasyonlu randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelikte normal ancak değişmiş bir fizyoloji görülür. Hekim karaciğer bozukluğu olan gebe bir hasta ile karşılaştığında sorunları çözümede zorluklarla karşılaşabilir. Çünkü, pek çok karaciğer hastalığı gebeliğe özeldir. Bu durumda, hekim teşhis için hangi yöntemin kullanımının güvenli olduğu ve hangi ilacın güvenle yazılabileceği konusunda emin olamayabilir.

Gebelikte karaciğerin fonksiyonlarında ciddi bozulma genellikle nadirdir. Tüm gebeliklerin ortalama %3 kadarında karaciğer fonksiyon bozukluğuna rastlanmaktadır.

(1) Normal gebelikte karaciğer boyutu ve gross görüntüsü değişmez (2).

Büyüyen uterusun karaciğeri göğüs kafesine doğru itmesi karaciğerin fizik muayenede palpe edilemeyecek boyutlarda kalmasına yol açar. Gebenin fizik muayenesinde karaciğerin palpe edilebilmesi patolojik kabul edilir. Safra kesesi motilitesinin azalması nedeniyle safranin lithojenitesinde artma izlenir. Normal bir gebelik sırasında plazma volüm artışına bağlı olarak serum albümin düzeyinde düşme (3,1 g/dl), kolesterol ve trigliserit düzeylerinde artma ve plasental alkalen fosfotaz üretiminin katkısına bağlı olarak alkalen fosfataz seviyesinde normalin 2-4 katına kadar artma görülür. ALT, AST, GGT, bilirübin tüm gebelik boyunca normal seviyelerde seyreder, serum düzeylerindeki değişikliklerin incelenmesi gereklidir. ALP, 5'-nükleotidaz ve bilirübin düzeylerinde artış ile orta derecede olan aminotransferaz artışı kolestatik karaciğer hastalığını düşündürür. (Tablo 1) Işık mikroskopunda karaciğer normal ya da normale yakın olarak görülür (3). Hepatomegali saptanması normal olan bir durum değildir, karaciğerde bir problem olduğunu ve ileri değerlendirme gerektiğini gösterir (4). Gebeliğin yol açtığı hiperöstrojenik ortam sebebiyle sağlıklı gebelerin %60'ında görülen telenjektazi, spider anjioma ya da palmar eritem, kronik karaciğer hastalığının bulguları olsa da gebelik için fizyolojik olan lezyonlardır (5).

Tablo 1: Gebelikte biyokimyasal parametrelerin durumu

AZALAN	DEĞİŞMEYEN	ARTAN
Hemoglobin	AST	Lökosit sayısı
Kan üre nitrojeni	ALT	Fibrinojen (pıhtılaşma faktörleri)
Ürik asit	GGT	Transferrin
Total protein	Bilirubin	Trigliserid-Kolesterol
Albümin	5'-Nukleotidaz	Serum safra asitleri
Gama globülin	PZ-APTZ	Seruloplazmin
	Trombosit sayısı	A-B globülin
		Plazma hacmi-kardiyak output-kalp hızı
		ALP

Gebeliğin intrahepatik kolestazı, gebeliğin ikinci yarısında östrojenin safra asitlerinin atılımını engellemesi sonucu yaygın kaşıntı ile ortaya çıkan bir karaciğer hastalığıdır. Safra asitleri karaciğerden tam olarak atılamamakta ve retansiyon sonucu klinik bulgular gelişmektedir. Gebelikteki yüksek östrojen konsantrasyonları ile safra asitlerinin sülfatasyonu bozulmakta ve ekskresyonu olamamaktadır.

D vitamini yağda eriyen bir vitamindir ve oral alınan yağın emilebilmesi için sindirim kanalında yeterli oranda safra asidine ihtiyaç duyar. Gebelik kolestazı şiddetlendikçe sindirim kanalına safra akımı azalacak, D vitamini emilimi buna bağlı olarak azalacaktır.

Çalışmamızda karaciğer fonksiyon testleri yükselen ve gastroenteroloji hekimi tarafından diğer olası nedenler ekarte edildikten sonra gebelik kolestazı öntanısı konan hastalar incelenecek, D vitamini düzeyleri ve doğum sonrası fetal etkilenme sonuçları arası ilişki karşılaştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Gebelikte genellikle normal bir karaciğer histolojisi bulunur. Nadiren hepatositlerin boyutlarında ve şekillerinde değişiklik, sentrilobuler hepatositlerde sitoplazmik yağ vakuollerinde artış, kuppfer hücre hipertrofisi gibi nonspesifik bazı değişiklikler izlenebilir . Elektron mikroskopisinde oral kontraseptif (OKS) kullanan kadınlarda da görülebilen düz endoplazmik retikulumda proliferasyon, dev mitokondriler ve peroksizom sayısında artış görülür (2).

Gebelik sırasında karaciğer görüntülemesinde kullanılabilecek en güvenilir görüntüleme yöntemi ultrasonografi (USG)'dir. Ancak daha ileri görüntülemenin gerekli olduğu durumlarda kontrastsız manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. Gadolinyumlu MRG'nin transplasental geçiş etkisinin olması ve fetüs üzerine bilinmeyen etkileri sebebiyle gebelikte kullanılması sakıncalıdır (6).

Gebelik kolestazi, ikterus gravidarum gibi isimlerle de anılan östrojene bağlı değişiklikler ile safra asitlerinin atılamaması sonucu oluşan ve fetomaternal komplikasyonların geliştiği bir hastalıktır. Gebelikte görülen sarılığın viral hepatitten sonra en sık nedenidir. (Tablo2)

Tablo 2: Gebeliğin karaciğer hastalıklarının sınıflandırılması ve görüldükleri gestasyonel haftaları

GEBELİĞE ÖZGÜ KARACİĞER HASTALIKLARI
Hipereomezis gravidarum (1. Trimester)
Gebeliğin intrahepatik kolestazi (2.-3. Trimester)
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri (3. Trimester)
Preeklampsi (2.-3. Trimester)
HELLP sendromu (2.-3. Trimester-Postpartum)
GEBELİK SIRASINDA GELİŞEN KARACİĞER HASTALIKLARI
Akut viral hepatit
Budd-Chiari sendromu
Kolelithiazis
İlaç ilişkili hepatotoksisite
GEBELİK ÖNCESİNDE DE VAR OLAN KARACİĞER HASTALIKLARI
Kronik viral hepatit
Otoimmün hepatit
Siroz
Wilson hastalığı

Gebelik kolestazı ilk kez 1883'te Ahfeld tarafından gebeliğin geç döneminde kaşıntılı ve sarılıklı bir gebe aracılığıyla tarif etmiştir (7). Eppinger ve Thorling de bu tabloya benzer vakalar yayınladılar ve 1954'te Svonborg benzer semptomları olan ve semptomları gebelikten sonra hızla gerileyen yedi hasta tanımladı (8).

Çoğunlukla üçüncü trimestrede görülmekle birlikte hastaların %10'unda birinci trimestrede, %25'inde ikinci trimestrede bulgu vermektedir. 1/600 - 1000 sıklıkla görülebilen bu gebelik komplikasyonunun iyi tanınması ve uygun tedavisinin yapılabilmesi hem fetal prognoz, hem de anne adayları için önemlidir. İnsidans mevsimsel değişkenlik gösterebilmektedir. İlkbaharda artabilir. Hastalığın Avrupa'daki insidansı bilinmiyor. Ancak belli coğrafi bölgelerde belirgin artış mevcuttur. Şili'de %15.6 oranında bir prevalans bildirilmektedir (9). Bolivya, İskandinav ülkeleri, Akdeniz ülkeleri, Polonya, Portekiz ve Kanada'da insidans yüksektir. Buna karşın Amerika, İsveç ve Fransa'da prevalans düşüktür (10). (Tablo 3)

Tablo 3: Her 10.000 gebelikte gebelik kolestazı insidansı

ÜLKE	HASTA SAYISI	YILLAR
Avusturalya	80	1964-66
	150	1968-70
Bolivya	920	1976
Kanada	10	1963-76
Şili	1560	1974-75
	650	1988-90
Çin	10	1950
	30	1981-83
Finlandiya	110	1971-81
Fransa	20	1961-1973
	60	1988-89
Portekiz	100	1994-97
İsveç	150	1971
	100	1980-82

ETİYOLOJİ

Genetik ve hormonal faktörlerin hastalığın etiolojisinde ana rolü oynadıkları düşünülmektedir. Bu hastalığın, gebeliğin hormonal aktivitesinin en yüksek olduğu son döneminde başlaması, daha yüksek hormonal seviyelerinin olduğu ikiz gebelerde daha fazla görülmesi, gebelik sonrası hızla kaybolması hormonal faktörleri ön plana çıkarmaktadır.

A- HORMONAL FAKTÖRLER

Estriol gebelikte diğer östrojenlerden çok daha fazla miktarda üretilir. Bu üretim gebelik dışı dönemin yaklaşık 1000 katıdır. Östrojenlerin, gebelik kolestazına hangi fizyopatolojik mekanizma ile katkıda bulunduğu tam olarak belli değildir. Östrojenlerin ve özellikle de estradiol 17 beta glukuronidlerin kolestaza neden olduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Bu bileşik hepatosit bazolateral membranında safra asit alımını azaltır. Tight junction permeabilitelerini artırmaları ve sinusoidal membran akışkanlığını azaltmaları da buna katkıda bulunur (11-12). Simon ve arkadaşları östrojenlerin hepatosit membranında Na/K-ATPaz'ı inhibe ettiğini göstermişlerdir (13).

Gebelik kolestazında monohidroksil safra asitlerinin sülfatasyonu ve transportu bozuktur. Aynı şekilde bozulan sülfatasyonun östrojen bileşiklerini de kolestaz potansiyelli bileşiklere glukuronidleşmelerine neden olur.

Safra, safra asidi, fosfolipid ve kolesterolün hepatositten safra duktuslarına taşınmasını sağlayan bir çok taşıyıcı protein tanımlanmıştır (Tablo 4). Simon ve arkadaşları ratlardaki deneysel kolestaz modellerinde, bazolateral safra asit taşıyıcı proteinleri olan NTCP ve OATP'in üretiminin inhibe olduğunu göstermişlerdir (13). Tranuer ve arkadaşları da estradiol 17 beta glukuronidin MRP (multidrog rezistans protein) salınımını posttranskripsiyonel seviyede baskıladığını bildirmişlerdir.

Tablo 4: Safra ve safra asit taşıyıcı proteinler

BAZOLATERAL TRANSPORT SİSTEMLERİ
Na/H değiştirici sistem (NHE-1)
NTCP (Na-tauorokolat kotransporter)
OATP (Organik anyon transporter protein)
MRP 1 (multidroğ rezistans ilişkili protein 1)
MRP 3 (multidroğ rezistans ilişkili protein 3)
KANALİKÜLER SİSTEM
MDR 1 a/b (multidroğ rezistans protein 1a/b)
MDR 2 (multidroğ rezistans protein 2)
MRP 2 (multidroğ rezistans ilişkili protein 2)
BSEP (safra tuzu eksport pompası)

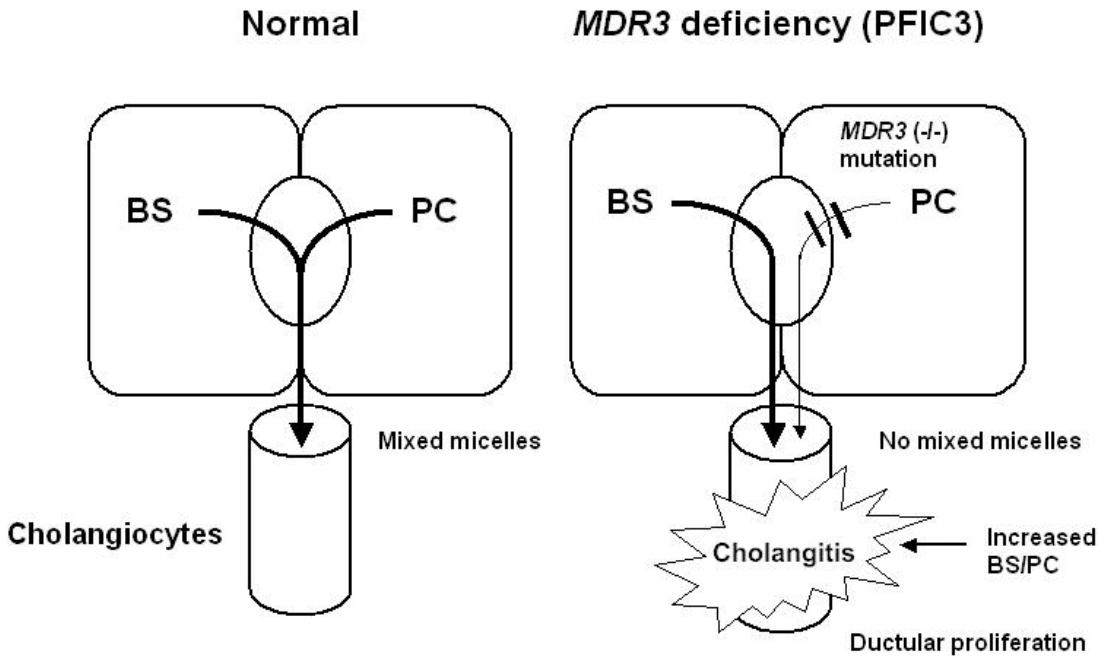
Progesteron, 21 karbon atomu içeren ketosteroid bir hormondur. Gebelikte ift kaynaklıdır. Gebeliğin yedinci ve sekinci haftasına dek corpus luteumdan üretilirken, bu dönemden gebeliğin sonuna kadar plasenta tarafından üretilir. Özellikle progesteron metabolitlerinin gebelik kolestazında çok önemli rol oynadıkları savunulmuştur (14). Progesteron, pregnanolon ve pregnanodiola dönüşür. Bu bileşiklerin dört ayrı izomeri vardır. 3 α / 3 β ve 5 β / 5 α olarak adlandırılırlar. Özellikle 3 α , 5 α izomerlerinin gebelik kolestazı vakalarında arttığı gösterilmiştir (15-16). Meng ve arkadaşları 3 α /3 β oranının gebelikte artmasının gebelik kolestazı için karakteristik olduğunu bildirmişlerdir (17). Bu oran enterohepatik dolaşımdan etkilenmediğinin güvenli parametredir. Abu-Hayyeh ve arkadaşları yakın zamanda yaptıkları çalışmada, progesteronun 3 β metabolitlerinin kolestazlı gebelerde suprafizyolojik olarak yükseldiğini göstermişlerdir.

Özetle etiyolojisinde, intrahepatik kolestazisin başlıca etkeni olarak gebelikteki yüksek östrojen konsantrasyonları suçlanmaktadır. Safra asitleri karaciğerden tam olarak atılamamakta ve retansiyon sonucu klinik bulgular gelişmektedir. Gebelikteki yüksek östrojen konsantrasyonları ile safra asitlerinin sülfatasyonu bozulmakta ve ekskresyonu olamamaktadır.

B- GENETİK FAKTÖRLER

Gebelik kolestazının değişik coğrafik ve etnik gruplardaki dağılımının farklı olması genetik faktörleri düşündürmüştür. Yüksek prevalans bölgelerinde gebelik kolestazlı hastaların %50'sinde aile öyküsü mevcuttur. Genetik predispozisyon hastalığın otozomal dominant geçişli olduğunu desteklemektedir. Bir çalışmada HLA w31 B8 ve HLA Bw16 haplotipi ile ilişkili bulunmuştur (18). Ancak Hirvioja ve arkadaşlarının çalışmasında bu doğrulanmamıştır (19).

Progressif familyal intrahepatik kolestaz (PFIHK) vakalarında biliyer transport sistem proteinlerinde gen mutasyonlarının tanımlanması ile birlikte, gebelik kolestazında böyle bir mutasyon olup olmadığı konusu gündeme gelmiştir. PFIHK'lı çocukların annelerinde gebelik kolestazı insidansının artmış olduğu gösterilmiştir. Bu genler için heterozigotluk gebelik kolestazı için predispozisyon yaratabilir mi? Bu bugünün bilgileriyle cevap bekleyen bir sorudur. Jacquemin ve arkadaşlarının PFIHK tip III'lu hastaların gebelik kolestazı öyküsü olan 6 kadında MDR3 geninde heterozigot (1712 de IT) mutasyonu saptamaları bu teoriyi destekler gibi görünmektedir (20). İntrahepatik kolestazı olan gebelerin %15'inde tespit edilen MDR3 mutasyonu kromozom 7q21.1'de yer almaktadır. (Tablo5)



Tablo 5: MDR3 mutasyonu ve kolestaz (BS:safra asiti PC:fosfotidilkolin)

Özetle ATP-casette transporter B4 (ABCB4) ya da multidrug resistant protein-3 (MDR3) gibi kanaliküler membranda bulunan fosfolipit taşıyıcılarında oluşan mutasyonların intrahepatik kolestaz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Bazı aile bireylerinde daha sık olması ve daha sonraki gebeliklerde de aynı kişide tekrar görülebilmesi nedeni ile kesin olmamakla birlikte, otozomal dominant geçişten bahsedilmektedir. Kolesistektomize hastalarda sonraki gebeliklerde kolestaz oranı olmayanlara göre daha fazladır.

C- ÇEVRESEL FAKTÖRLER

İsveç ve Finlandiya’da kış aylarında, Şili’de kış aylarında daha çok görülmesi çevresel faktörlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Kauppila ve arkadaşları, Finlandiya’da kolestazlı gebelerin serum ve eritrosit selenyum değerlerinin normal gebelerden daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (21). Aynı çalışmada bunun selenyum bağımlı enzim glutatyon peroksidaz aktivitesinin düşüklüğü ile ilişkili olduğu gösterildi. Düşük selenyum değerleri Şili’li hastalarda da gösterildi (22).

Gerçekten son zamanlarda gebelik kolestazı fizyopatolojisinde selenyumun etkisi olabileceği düşünülmektedir. Selenyum karaciğerde oksidatif metabolizmada rol alan enzimlerin kofaktörüdür (23-24). Deneysel modellerde selenyumdan fakir beslenmenin safra akımı ve biliyer lipid kompozisyonunda değişiklikler yaptığı gösterilmiştir (25-26). Ayrıca akut ve kronik karaciğer hastalıklarında anormal selenyum seviyeleri bildirilmiştir (27). Selenyum eksikliği teorik olarak taşıyıcı proteinlerin anormal sentezine, karaciğer yakalama değişikliklerine, biliyer safra atım değişikliklerine, safra asitlerinin absorpsiyon ve enterohepatik sirkulasyondaki değişikliklere yol açabilir. Ancak bu etkiler henüz tam olarak araştırılmamıştır.

D- FETAL FAKTÖRLER

Normal gebelikte safra asit dengesi, trofoblast plazma membranında lokalize spesifik transport sistemleri ile anneden fetusa safra asit geçişi ile sağlanır. Fetal tarafta,

fetal kan akımına trofoblastan safra asiti geçişi anyon-safra asiti değiştirici sistem ile düzenlenir. Kolestazlı gebelerde mekonyumla boyalı amniyotik sıvı insidansı artar (28-29). Kolestazlı gebelerde amniyotik sıvıda, kord plazma örneklerinde ve mekonyumda safra asit seviyeleri yüksek bulunmuştur (30-31). Laatikainen ve arkadaşları, yüksek safra tuzu seviyelerinin tekrarlayan fetal stres ile birlikte olduğunu göstermişlerdir (32). Sepulveda ise in vitro modelde, safra asitlerinin insan korion venlerinde vazokonstriksiyon yaptığını bildirmişlerdir (33). Safra asitlerinin artışının myometriyal kontraktilityeyi etkileyerek plasentadaki koryonik venlerde vazokontrüksiyona yol açtığı ve böylece preterm eylemlerin ortaya çıktığı düşünölmektedir. Bununla birlikte mekonyumun direkt olarak umblikal korddaki damarlara toksik olduğu rapor edilse de yapılan umblikal arter Doppler ultrasonografi (USG) çalışmalarında bu gösterilememiştir (34-35).

Maternal prognozun iyi olmasına rağmen gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz olguları preterm doğum (%19-60), anormal intrapartum fetal kalp hızı anormallikleri, amniyotik sıvıda mekonyum varlığı (%27) ve intrapartum fetal ölüm (%1-7) ile beraber olabilir. Fetal komplikasyonların fizyopatolojisi iyi anlaşılamamıştır; ancak serum safra asitlerinin seviyelerindeki artış ile ilişkilendirilmiştir . İngiltere'de sebebi açkılanamayan ölü doğumların yarısının gebelik intrahepatik kolestazı sonucu olduğu düşünölmektedir (36).

Gebelik kolestazı nedeniyle kaybedilen fetuslara yapılan otopsi çalışmalarında plevra, perikard ve adrenal glandlarda peteşiyal tarzda kanama ile birlikte akut letal anoksi bulguları saptanmış, ancak kronik anoksi bulgularına rastlanmamıştır (37). Bu fetuslarda normal umblikal arter Doppler bulguları ile birlikte gestasyonel yaşa göre normal doğum ağırlığı saptanması uterusu cenin olumu primer nedeninin kronik plasental yetmezlik olmadığını düşöndürmektedir.

Uterusta cenin ölümünün nedeni bilinmemekle birlikte, safra asitlerinin miyokardiyum üzerine direk toksik etkisiyle oluşan aritmi olabileceği bildirilmektedir (38). Uterusta ani cenin ölümü riski nedeniyle bazı yazarlar fetal akciğer maturasyonu sağlanınca gebeliğin sonlandırılmasını önermektedir. Yüksek oranlarda görölmemekle birlikte geniş bir fetal komplikasyon çeşitliliği göstermesi hastalığın fetal prognoz açısından da önemini göstermektedir.

Obstetrik yönetim preterm doğuma karşı uterusda ani cenin ölümü riskini içermektedir. Tedaviye devam edilirken, fetal risklerin artmış olması nedeniyle fetal iyilik halinin sık değerlendirilmesi gerekmektedir birlikte fetal ölüm ani gerçekleştiği için ideal bir yöntem bulunmamaktadır. Kolestaza bağlı fetal komplikasyonlar, geleneksel nonstress test (NST) ve ultrasonografi ile öngörülemeyen bir olaydır (39).

SEMPATOMLAR

Hastalığın yaygın semptomu son trimestrede görülen kaşıntıdır. Kaşıntı %10 vakada ilk trimestrede, %25 vakada ikinci trimestrede başlar. Gebeliğin 25. haftasından sonra, özellikle avuç içi ve topuklardan başlayan daha sonra tüm vücuda yayılan, özellikle geceleri daha fazla olan kaşıntı ana belirtidir. Kaşıntı doğumdan en geç 48 saat sonra düzelir. Kaşıntılı hastaların yaklaşık %10'unda sarılık vardır. İlk trimestrede kaşıntı varsa genellikle multipl gebelik söz konusudur. Sarılık gelişen vakalarda sarılık kaşıntıdan 2 ile 4 hafta sonra görülmeye başlar. İlginç olarak %2 hastada kaşıntı olmadan sarılık görülebilir. Sarılık postpartum 1 ve 40. gün arası genellikle kaybolur. Leevy ve arkadaşları gebelik kolestazı olan 4 kız kardeşte gebelik sonrası uzamış kolestaz sonucu biyopsilerde periportal fibroze ya da siroz bulgularına rastlamışlardır (40).

Şiddetli kolestaz ile ilişkili olarak görülen steatore, sıklıkla subkliniktir. Fakat yağda çözünen vitaminlerin eksikliğine, özellikle vitamin K eksikliğine yol açabilir. Vitamin K ilişkili koagülasyon faktörlerinin azalması sonucunda postpartum kanama riski artabilir.

Gebelik kolestazı kolesterol taşları için predispozan bir hastalıktır. Çünkü bu hastalık sırasında safra kesesi volümü artmış, safra akımı azalmış ve serum safra asitleri profili litojenik safraya değişmiştir (41). Açlık ve postprandiyal safra kesesi volumleri kolestazlı gebelerde artmıştır (42). Apstein ve arkadaşları ise bu hastalarda safra kesesi hipomotilitesinin arttığını iddia etmişlerdir (43).

LABORATUVAR BULGULARI

Artmış serum safra asit düzeyleri teşhis için önemli parametredir. Sağlıklı gebelerde serum safra asit düzeyleri, gebe olmayan kadınlara göre hafif bir artış gösterir. Ancak bu sınır geniş tutulmaktadır. Geç dönem gebelikte serum safra asitlerinin 11 $\mu\text{mol/Lt}$ 'ye kadar olan düzeyleri normal kabul edilmektedir. Gebelik kolestazında en önemli tanı kriteri 10 $\mu\text{mol/L}$ 'den fazla olan serum safra asit konsantrasyonudur. Serum total safra asit seviyelerinde 10-25 kata kadar artış izlenebilir. Bir çok çalışmada serum safra asit seviyesi ile fetal komplikasyonların ilişkili olduğu, 40 $\mu\text{mol/L}$ altındaki konsantrasyonlarda fetal komplikasyon riskinin düşük olduğu gösterilmiştir (8). Bu hastalıkta glisin ve taurin ile konjuge safra asitleri düzeyleri, özellikle taurokolat düzeyleri 2 ile 5 kat artmıştır (44-45). Heikkinon ve arkadaşları kolestazlı gebelerde serum kolik asit / kenodeoksikolik asit (KA/KDKA) oranının 4:1'e yükseldiğini ve bu oranın yüksek spesiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (46). Normal gebelerde bu oran 1.5'dan küçüktür. Kolik asit bu hastalarda dominant safra asitidir. Üriner safra asit atılımı da kolestazlı gebelerde 10 kat artmıştır (17).

Alanin transaminaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST) seviyeleri kolestazlı gebelerde 2 ile 10 kat artmıştır. Ancak bu artış ile serum safra asit seviyeleri arasında korelasyon yoktur (47-48). %40 hastada serum ALT değerleri normalin 10 katından daha fazla artmıştır. Serum GGT değeri yaklaşık %50 hastada yükselmiştir. Normal gebelikte Gama gluteil transferaz (GGT) düzeyleri düşüktür. Eğer bu hastalıkta GGT düzeyleri çok yüksekse MDR3 gen mutasyonundan şüphelenilir. Serum GGT seviyelerinde artış gebelikle ilişkisiz, gebelik öncesi var olan karaciğer hastalığının ya da MDR3 mutasyonu varlığının göstergesidir. 5 mg/dl'yi aşan hiperbilirubinemi hastaların %10 ile %20'sinde gözlenir. Normal gebelikte alkalin fosfatazın (AP) kemik ve plasental izoenzim düzeyi yükseldiğinden, yükselmiş serum AP değerleri bu hastalık için nonspesifiktir.

Bu hastalarda karaciğer biyopsisi genellikle gereksizdir. İnfiltratif bir hastalık şüphesi varsa yapılmalıdır. Histolojide genellikle orta derecede fokal irregüler intrahepatik kolestaz bulunur. Hepatosit nekrozu ve inflamasyonu genellikle yoktur. Adlercreutz ve arkadaşları bu hastaların karaciğer biyopsilerini elektron mikroskopisi

ile incelemişler; safra ikinci kanalikul dilatasyonu, mikrovilus kaybı, mitokondriyal değişiklikler, lameller inklüzyon tanımlamışlardır (49).

Özetle gebelik kolestazı, gebeliğin ikinci trimesterinde yaygın kaşıntı ile ortaya çıkmakta, serum safra asitleri ve bilirubin düzeylerinde artış izlenmektedir. Kaşıntı genellikle otuzuncu gebelik haftasından sonra başlar, terme kadar gittikçe ağırlaşır ve doğumdan sonraki birkaç gün içerisinde şiddeti azalır ve tam iyileşme ile sonlanır. İkter ile birlikte transaminazlar, alkalen fosfataz düzeylerinde artış görülebilmektedir.

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanı özellikle gebeliğe özgu karaciğer hastalıkları, kolestazın diğer nedenleri ve sarılığın diğer sebepleri arasında yapılmalıdır (Tablo 6) (59). Sarılıklı bir gebede en sık neden %42 ile viral hepatit iken, gebelik kolestazı bu vakaların %21'den sorumludur (50).

Tablo 6: Gebelikte sarılığın ayırıcı tanısı

ETİOLOJİ	PREVALANS (%)
Gebelik kolestazı	21
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	
HELLP sendromu	5
Hiperemesis gravidarum	6
Viral hepatit	42
Steatohepatit	
Septik pyelonefrit	
Hiperbilirubinemi sendromları	
İlaca bağlı	
Safra yolu obstrüksiyonları	6
Hemolitik	4
Metabolik hastalıkları	

HELLP sendromu hemoliz, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ve trombositopeni triadından oluşur. Bu hastalarda en sık görülen semptomlar sağ üst kadran ağrısı, bulantı ve kusmadır. Sağ üst kadran ağrısının nedeni ise intravasküler fibrin depolanmasına bağlı oluşan hepatik sinusoidal kan akımı obstrüksiyonudur. Gebelik kolestazından trombosit sayısının az olması ile kolaylıkla ayrılır. Ancak trombosit sayısı normal olan HELLP sendromlu vakalar bazen ayırıcı tanıda zorluk yaratabilir.

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri nadir görülen gebeliğe özgü bir hastalıktır. Gebeliğin son trimesterinde hızlı ilerleyen karaciğer yetmezliği ile karakterizedir. Maternal ve fetal mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Bu hastaların yaklaşık yarısında preeklampsi bulguları vardır. Karaciğer yetmezliği veya koagulopatinin olmaması ile gebelik kolestazından ayrılır. Ancak Vanjah ve arkadaşları 1991'de gebelik kolestazı ile gebeliğin akut yağlı karaciğerinin bir arada olduğu bir olgu tarif etmişlerdir (51).

TEDAVİ

Gebelik kolestazlı hastalarda kaşıntı önemli bir problemdir. Semptomatik olarak kaşıntı kolestiramin, fenobarbital ya da hipnotiklerle tedavi edilebilir (52-53). Annede kaşıntının önlenmesi için kolestiramin 20gr/gün dozuna kadar verilebilir. Ancak kolestiramin yağda eriyen vitaminleri bağlar. Bu hastalara maternal kanama riskini azaltmak üzere gebelik süresince ve doğumla birlikte vitamin K verilmelidir. Ayrıca kolestazlı gebelerden doğan çocuklarda fetal hemoraji rapor edilmiştir (54). Bu nedenle bu gebelere doğuma yakın K vitamini desteği verilmelidir. Deneysel çalışmalarda silymarin ve epomediolün gebelik kolestazlı hastalarda semptomatik düzelme sağladığı gösterilmiştir (55-56).

Tedavide önemli yer tutan ursodeoksikolik asit (UDKA), plazma safra asit konsantrasyonunu ve sülfatlanmış progesteron metabolit konsantrasyonunu azaltır. Etkisi tam olarak bilinmese de immünmodülasyon etkisi ile enterohepatik döngüde safra tuzlarının akışını etkileyerek veya direkt hepatoprotektif etkisi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. 10-15 mg/kg dozunda verilen UDKA kaşıntıda azalma, karaciğer

fonksiyon testlerinde düzelme sağlarken anne ve fetus tarafından da iyi tolere edilir. Kaşıntıdaki azalmanın gebeliğin intrahepatik kolestazın spesifik progesteron metabolitlerinin üriner atılımındaki azalmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Başlangıçta, küçük çalışmalarda UDKA'in kaşıntıyı ve karaciğer fonksiyon testlerini iyileştirdiği ve anne ve bebek üzerinde yan etki yapmadığı gösterilmiştir (57). UDKA tedavisi zararsız gibi gözükmektedir. 104'ten fazla gebelikte önemli yan etki bildirilmemiştir (58). UDKA serum safra asit düzeylerini düşürür. Fakat bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir.

UDKA'in gebelik kolestazlı hastaların tedavisi sırasında fetusa etkisi hakkında çok az bilgi mevcuttur. Mozella ve arkadaşları 20 gebelik kolestazlı hastaya 1, 5-2 gr/gün gibi yüksek doz UDKA tedavisi verdiler (58). 20 hastanın 15'inde amniyotik sıvıda ve 22 yenidoğanın 20'sinde umbilikal kord serumunda konjuge safra asiti düzeyini ölçtüler. Bunu 10 tedavisiz hastayla karşılaştırdılar. UDKA tedavisi amniyotik sıvı ve umbilikal kord serumunda konjuge safra asiti düzeylerini düşürmektedir (58).

S-adenosil-L- methionin (SAM) deneysel kolestaz modellerinde iyileşme sağlayan bir moleküldür (59-60). 5 önemli klinik çalışmada gebelik kolestazlı hastalarda denemiştir. Ribalta ve Floreani'nin çalışmalarında faydasız bulunmuştur. Nicostri ve Frezza'nın çalışmalarında ise anne için hafif bir yarar söz konusudur (61-62). Frezza'nın yaptığı iki İtalyan çalışmasının birincisinde 800 mg/gün intravenoz, ikincisinde 1600 mg/gün oral olarak verilmiştir (63-64). Kaşıntı, bilirubin ve ALT değerlerinde azalma gözlemlenmiştir (63-64).

Roncaglia ve arkadaşları 2004 yılında yayınladıkları çalışmalarında gebelik kolestazlı hastalarda UDKA'in SAM tedavisinden üstün olduğunu belirttiler (65). 22 gebelik kolestazlı hastaya 500mgX2/gün olmak üzere oral SAM ve 24 hastaya 300mgX2/gün olmak üzere UDKA tedavisi verdiler. Serum safra asit ve karaciğer fonksiyonlarındaki iyileşme açısından UDKA'in SAM tedavisine üstün olduğunu, kaşıntıyı düzeltme açısından her iki ilacında aynı etkinlikte olduğunu rapor ettiler (65).

Deksametazon fetoplesantal hormon sentezini inhibe eder. Hirvioje ve arkadaşlarının 10 hastalık küçük kontrolsüz çalışmasında deksametazon kaşıntı, safra asiti ve ALT düzeylerinde iyileşme sağlamıştır (66).

Özetle günümüze kadar kullanılan ilaçlar tamamen semptomatik tedaviyi sağlayan antihistaminikler, topikal antipruritik ajanlar ile kolestiramin, deksametazon, adenozil-metiyonin ve UDKA gibi ilaçlar olmuştur. Şu anda 38. haftada doğum dışında bilinen etkili ve kesin bir tedavisi yoktur.

Genel olarak prognoz bebeğin maturitesi ile ilişkilidir. Doğum sonrası bebeklere ek vitamin K tedavisi uygulanmalıdır. Bu kadınların uzun dönem takiplerinde safra taşı insidansında artış dışında birşey saptanmamıştır. Anneye bu durumun gebelikten sonra gerileyeceği anlatılmalı ve doğum kontrol hapı kullanımında semptomlarının yineleyeceği söylenmelidir.

D VİTAMİNİ

D vitamini, hormon benzeri fonksiyonları olan bir grup steroldur. Yağda eriyen vitaminler arasında bulunmaktadır. D vitamininin en önemli etkisi kalsiyum homeostazı ve kemik sağlığı üzerinedir (67).

Kişide vitamin D düzeyinin normal, eksik veya fazla olduğunu anlamak için 25(OH)D düzeyine bakılmalıdır. Çünkü 25(OH)D yarı ömrü 2-3 hafta olan major sirkulatuar formudur. Hem Vitamin D alımını ve hem de endojen yapımını göstermektedir (68).

25(OH)D düzeyi; 20 ng/ml 'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak belirlenmiştir (68).

1) D Vitamini Kaynakları

D vitamini diyetle alınabilmekte veya endojen olarak yapılabilmektedir. Diyetle, bitkilerde bulunan ergokalsiferol (vitamin D2), hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitamin D3) şeklinde alınabilmektedir. Diyetle D vitamini en fazla balık, karaciğer ve yumurta sarısında bulunmaktadır.

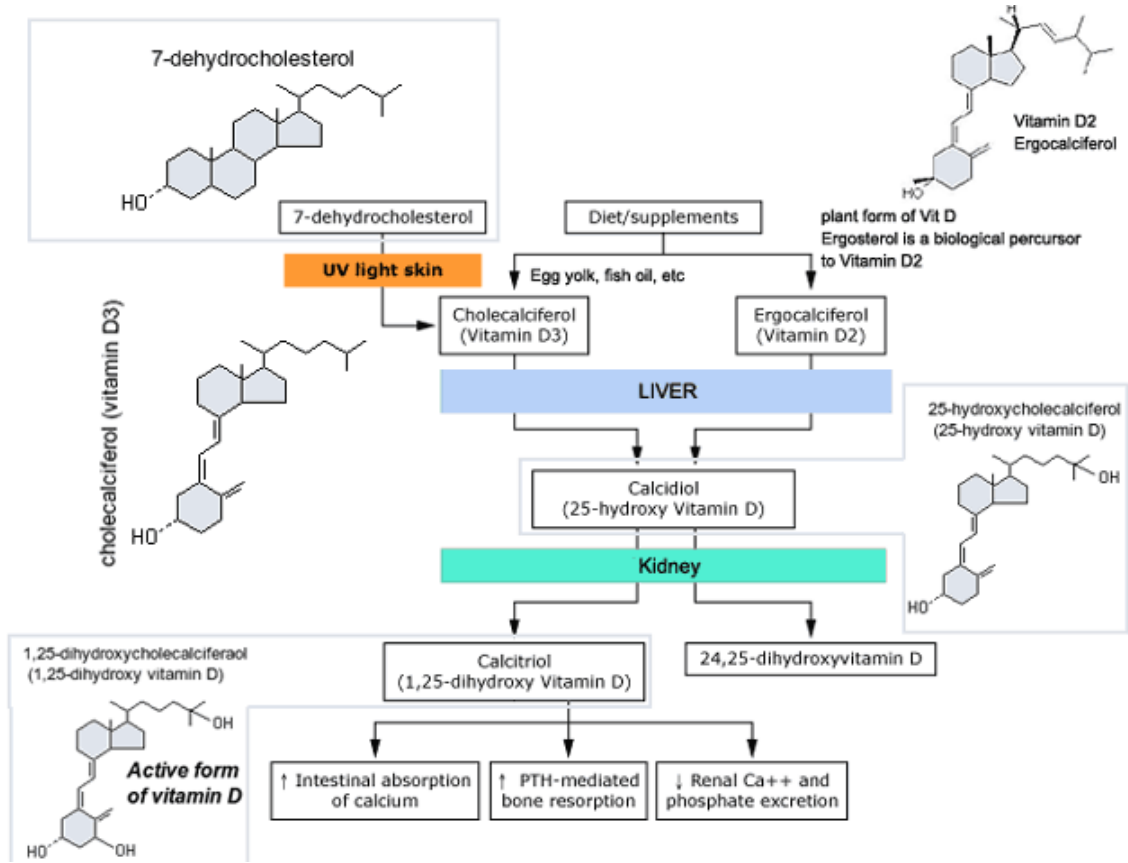
Endojen olarak kolesterol sentezinde ara metabolit olan 7 dehidrokolesterolden sentezlenmektedir. 7 dehidrokolesterolden güneş ışığı maruziyeti ile dermis ve epidermiste kolekalsiferol (vitamin D3) oluşmaktadır (67). Güneş ışığına fazla maruz kalınmasıyla vitamin D3 inaktif ürünlerine çevrilmektedir (68).

Dietle alınan vitamin D 2 ve vitamin D 3 şilomikronlarla birleşmekte, lenfatik sistem ile venöz sirkulasyona taşınmaktadır. Dietle alınan veya endojen olarak yapılan vitamin D2 veya vitamin D3 yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır (68).

2) D Vitamini Metabolizması

Deride yapılan veya dietle alınan vitamin D2 ve vitamin D3 biyolojik olarak aktif değildir. Dolaşımdaki D vitamini, vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki 25 hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye [25(OH)D] dönüştürülmektedir. Ancak D vitaminin aktif formuna dönüşmesi için böbreklerde 1 alfa hidroksilaz ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)₂D] dönüştürülmesi gerekmektedir. 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir. 25(OH)D ise dolaşımdaki majör formdur, konsantrasyonu 1,25(OH)₂D'nin yaklaşık 1000 katıdır ve inaktiftir (68).

1,25(OH)₂D vitamini 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta böylece 1,25(OH)₂D vitamini inaktif formuna çevrilmekte ve safraya atılmaktadır (68). (Tablo7)



Tablo 7: D Vitamini metabolizması

3) 1,25(OH)₂D konsantrasyonunun düzenlenmesi (1-alfa-hidroksilaz aktivitesinin düzenlenmesi)

1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir. Bu enzimin düzenlenmesinde PTH, kalsiyum, fosfor ve fibroblast growth factor 23 (FGF 23) rol oynar.

- PTH, D vitamini düzeyini arttırmaktadır.
- Serum fosfor düzeyi düştüğünde D vitamini sentezi artmaktadır.
- Serum kalsiyum düzeyi düştüğünde D vitamini sentezi artmaktadır.
- FGF 23, D vitamini sentezini azaltmaktadır.

FGF 23 kemikten salgılanmakta, böbrek ve ince barsak hücrelerinde Na-PO₄ kotransportuna neden olmaktadır. FGF 23, 1,25(OH)₂D yapımını baskılamakta ve 24 hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25(OH)₂D'yi inaktif formuna dönüştürmektedir (69-70).

4) D Vitamini Reseptörleri

Intrasellüler reseptörlerdir. Ca ve P metabolizmasının olduğu dokularda, normal dokularda (Beyin, Prostat, Akciğer, Kolon, İmmun sistem) ve tümör hücrelerinde bulunmaktadır (70).

5) D Vitamini Fonksiyonu

1,25(OH)₂D'ün genel fonksiyonu plazma kalsiyum düzeyini sürdürmektir.

- ❖ 1,25(OH)₂D duodenumdan Ca absorpsiyonu arttırmaktadır.

Vitamin D reseptor-retinoik asid x- reseptör complex (VDR-RXR) ile etkileşerek epitelyal kalsiyum kanal, calbindin 9K, kalsiyum bağlayıcı protein (CaBP) ekspresyonunu arttırmaktadır.

- ❖ 1,25(OH)₂D ileumdan P absorpsiyonu arttırmaktadır.

D vitamini olmadığında diyetten kalsiyumun %10-15'i, fosforun %60'ı emilebilmektedir. Vitamin D reseptör aktivasyonu olduğunda ise kalsiyum emilimi %30-40, fosfor emilimi ise %80 oranında artmaktadır (68).

- ❖ 1,25(OH)₂D böbrekten kalsiyum kaybını azaltmaktadır.
- ❖ 1,25(OH)₂D kemik rezorpsiyonunu arttırmaktadır.

Vitamin D, receptor aktivator of nuklear faktör kB ligand (RANKL) ekspresyonunu arttırmaktadır. RANKL preosteoklastlarda RANKL ile etkileşime girerek preosteoklastların matür osteoklastlara dönüşmesini sağlamaktadır. Böylece kemik rezorpsiyonu artmaktadır.

- ❖ 1,25(OH)₂D, paratiroid glandlardan PTH sentezini ve salınımını azaltmaktadır.
- ❖ 1,25(OH)₂D, 200'den fazla geni kontrol etmektedir. Bu genler hücre proliferasyonu, diferansiasyonu, apoptozis ve anjiogenezi üzerine odaklanmaktadır.
- ❖ 1,25(OH)₂D, iyi bir immunomodülatördür.

Monosit ve makrofajlar M.tuberkulozis veya bakteri lipopolisakkaridleri ile karşılaştıklarında Toll-like receptor 2/1 (TLR2/1) reseptörleri aktive olmaktadır. Böylece Vitamin D reseptör geni ve 1 alfa hidroksilaz upregüle olmaktadır. Serum 25(OH)D düzeyi >30ng/ml olduğunda 1,25(OH)₂D yapımı artmaktadır. 1,25(OH)₂D nukleusa giderek katherlisidin salınımını arttırmakta, katherlisidin ise T lenfositleri aktifleyerek sitokin salınımını ve B lenfositleri aktifleyerek Ig sentezini arttırmaktadır.

- ❖ 1,25(OH)₂D, insülin yapımını arttırmaktadır.
- ❖ 1,25(OH)₂D, renin sentezini azaltmaktadır.
- ❖ 1,25(OH)₂D, myokardial kontraktileti arttırmaktadır.

6) D Vitamini Düzeyleri

Kişide vitamin D düzeyinin normal, eksik veya fazla olduğunu anlamak için 25(OH)D düzeyine bakılmalıdır. Çünkü 25(OH)D yarı ömrü 2-3 hafta olan major sirkulatuar formdur. Hem Vitamin D alımını ve hem de endojen yapımı göstermektedir (71).

Biyolojik aktif form 1,25(OH)₂D ideal ölçüm için uygun değildir. Çünkü yarı ömrü 4-6 saat kadar kısa ve sirkulatuar düzeyleri 25(OH)D'den 1000 kat düşüktür. Eğer hastada vitamin D yetersizliği varsa intestinal kalsiyum emilimi azalmaktadır. Buna bağlı olarak iyonize kalsiyum azalmakta, paratiroid glandlarda PTH sentez ve salınımı artmaktadır (71). PTH salınımının artışına bağlı böbrekte 1,25(OH)₂D yapımı, böbreklerden kalsiyum reabsorbsiyonu ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artmaktadır (71-72). Sonuç olarak kişide D vitamini eksikliği olmasına rağmen PTH salınımının artışına bağlı olarak 1,25(OH)₂D seviyeleri normal veya artmış bulunmaktadır.

D vitamini yetersizliği ve eksikliğinin tanımlanmasında 25(OH)D'nin normal aralığının belirlenmesi için birçok çalışma yapılmıştır.

Malabanan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 25(OH)D düzeyleri 11-25 ng/ml olan sağlıklı erişkinlere 8 hafta boyunca 50.000 IU vitamin D verilmesinin ardından 25(OH)D düzeylerinin ortalamadan %100 arttığı, PTH düzeylerinin 25(OH)D

düzeyi 11- 15 ng/ml olanlarda %55, 16-19 ng/ml olanlarda %35 arttığı saptanmıştır. Ancak >20 ng/ml olanlarda değişiklik saptanmamıştır (73).

Heaney ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 25(OH)D düzeyi ortalama 20 ng/ml olan kadınlarda intestinal Ca absorpsiyon etkinliği ölçülmüş, ardından 25(OH)D tedavisi verilmiştir. 25(OH)D düzeyi ortalama 32 ng/ ml olduğunda intestinal Ca absorpsiyonunun %45-65 oranında arttığı bulunmuştur (74).

Benzer birçok çalışmadan yola çıkarak 25(OH)D düzeyi; 20 ng/ml D'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak belirlenmiştir (68).

7) D Vitamini Eksikliği

Vitamin D eksikliği 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml'den az olması olarak tanımlanmaktadır. Çocuklarda raşitizm yetişkinlerde osteomalaziye yol açan kemik demineralizasyonuna neden olur. Dünyada 1 milyar kişide D vitamini eksikliği veya yetersizliği olduğu düşünülmektedir (73,75-76)

Kuzey bölgelerinde yaşayanlar, koyu tenli kişiler, >70 yaş üstü erişkinler, geleneksel kapalı giyinen toplumlarda yaşayanlar, kapalı alanlarda bulunanlar, BMI>30 üstündeki kişiler, vitamin D metabolizmasını etkileyen ilaçlar kullanan kişiler risk altındadır. Obezlerde vitamin D adipoz dokuda depolanmakta ve sistemik olarak kullanılamamaktadır. Bu nedenle non obez kişilere göre vitamin D düzeyleri obezlerde daha düşük bulunmaktadır (70). (Tablo 8)

Tablo 8: D vitamini eksikliği nedenleri

Deride sentezin azalması	Koyu tenli kişiler
	Deri grefti uygulananlar
	70 yaş üstü kişiler
	Güneşe az maruziyet
Bioyararlanımın azalması	Obezite
	Malabsorbsiyon <ul style="list-style-type: none">• Yağ malabsorbsiyonu• Kistik fibrozis• Çölyak hastalığı• Whipple hastalığı• Crohn hastalığı
Katabolizmayı arttıran ilaçlar	Antikonvülzan ilaçlar Glukokortikoidler
25(OH)D sentezinin azalması	Karaciğer yetmezliği
25(OH)D atılımının artması	Nefrotik sendrom
1,25(OH)₂D sentezinin azalması	Kronik böbrek yetmezliği Hiperfosfatemi
Genetik hastalıklar	Vitamin D bağımlı Rikets tip 1: 1 alfa hidroksilaz geninde mutasyon CYP27B1 vardır. Vitamin D yapılamaz Vitamin D bağımlı Rikets tip 2: Vitamin D yapımı azalmıştır. Vitamin D bağımlı Rikets tip 3: 1,25(OH) ₂ D yapımı artmıştır, yanıt az veya yoktur. Ozomal Dominant Hipofosfatemik Rikets: Fibroblast Growth Factor 23 geninde mutasyon sonucu 1 alfa hidroksilaz aktivitesi azalır. X linked Hipofosfatemik Rikets
Tümör nedenli osteomalazi	Tümörün Fibroblast Growth Factor 23 salgılaması
Granulamatöz hastalıklar	Sarkoidoz Tüberküloz Bazı lenfomalar <ul style="list-style-type: none">• Makrofajlarda 1 alfa hidroksilaz aktivitesinin artması
Hipertiroidizm	

Bu çalışmada, gebelik kolestazında karaciğerden safra ekskresyonunun azalması ve dolayısıyla yağda eriyen vitaminlerin sindirim kanalından emilimlerinin azalacağı bilgisinden hareketle, kolestazlı gebelerde düşük D vitamini seviyelerinin kolestazın ağırlığının indirekt bir göstergesi olup olmadığı araştırılmıştır.

Gebelik kolestazı ve D vitaminiyle ilgili literatürde birbirinden bağımsız olarak birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak gebelik kolestazında D vitamini düzeylerinin araştırıldığı çalışma sayısı kısıtlıdır. Literatürde 2010 yılında Elisabeth Wikstrom SHEMER ve Hanns Ulrich MARSCHALL'ın İsveç'te yaptıkları çalışma dikkati çekmektedir.

Bu çalışma Danderyd Hastanesinde (Stokholm, İsveç) yürütülmüştür. Çalışmada 22 gebelik kolestazı tanısı konan kadında 1,25 dihidroksivitamin D düzeyleri bakılmış, kontrol grubu olarak 11 sağlıklı kadın kullanılmıştır.

Çalışmanın sonucunda gebelik kolestazı tanısı alan grupta, serum safra asiti düzeylerinden bağımsız olarak, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p = 0.0041$) 1,25 dihidroksivitamin D düzeyleri kontrol grubundan düşük bulunmuştur. (76.4 ± 23.1 vs. 112.0 ± 40 ng/L) 1,25 dihidroksivitamin D düzeyleri mekonyumlu amniyon sıvısı varlığı ile ters orantılı bulunmuştur. ($p < 0.05$) Parathormon seviyeleri ise gebelik kolestazlı grup ve sağlıklı grup arasında fark göstermemiştir.

Sonuç olarak yazarlar gebelik kolestazlı hastalarda azalmış 1,25 dihidroksivitamin D düzeylerinin mekonyumlu amniyotik sıvının ve fetal distressin majör indikatörü olabileceğini vurgulamaktadırlar.

Üstünel ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kış mevsiminde üçüncü trimestredeki sağlıklı gebelerde 25 hidroksi kolekalsiferol düzeyleri bakılmıştır. 79 adet üçüncü trimestredeki gebe 2008 kasım ve 2009 mart ayları arası incelenmiştir. Gebelerdeki ortalama 25(OH)D düzeyleri 11.95 ± 7.20 ng/ml bulunmuş, ve ağır vitamin D eksikliği (25(OH)D < 10 ng/ml) oranı %45.6 bulunmuştur. Vitamin D eksikliği ile anne yaşı, kilosu, cilt rengi, giyim özellikleri ve eğitim durumu arasında bağlantı bulunmamıştır.

Ancak kapalı giyinen toplumlarda D vitamin düzeylerinin düşük olduğunu iddia eden çalışmalarda bulunmaktadır. Selek ve arkadaşlarının İran'da yaptıkları çalışmada 88 anne ve yenidoğan incelenmiştir. 25 (OH) D değerleri 20 ng/ml'den az olan anne oranı %26.1, infant oranı ise %53.4 saptanmıştır. Çalışmacılar Orta Doğunun bu direk güneş ışığına maruz kalan bölgesinde D vitamini eksikliğinin bu kadar fazla oranda saptanmasını beklenmedik olarak yorumlamışlardır.

2012 yılında Morales ve arkadaşlarının İspanya'da yaptığı çok merkezli bir çalışmada gebelerdeki 25(OH)D düzeyleri ile infantların nöropsikolojik gelişimleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. 2003 ve 2008 yılları arası 1820 gebede 25(OH)D düzeyleri bakılmış ve infantlar 14 aylık iken nöromotor gelişim skalaları ile incelenmiştir. Gebelerdeki ortalama 25(OH)D düzeyi 29.6 ng/mL bulunmuştur. 30 ng/mL değerinden daha fazla ortalama D vitamin düzeyi bulunan annelerin infantlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek mental skorlar elde edilmiştir. Sonuç olarak gebedeki yüksek 25(OH)D düzeyleri ile infantın mental ve psikomotor gelişimini orantılı olduğunu yazarlar söylemektedir.

Gebe kadında D vitamini düzeylerini inceleyen bir diğer çalışmada Bodnar ve arkadaşları, maternal 25(OH)D seviyeleri ile gelişme geriliği olan bebek doğumu arasındaki ilişkiyi araştırdılar. Prospektif bir vaka kontrol çalışmasında annede vitamin D eksikliğinin, gelişme geriliği olan fetüs doğumu ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu ilişki siyahi kadınlarda bulunmamıştır.

3. MATERYAL VE METOD

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğinde takip edilen, izlemde kaşıntı ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme saptanarak servise yatırılan 31 gebe çalışmaya katıldı. Benzer demografik özelliklerde aynı sayıda gebe kontrol grubu olarak alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Gebeliğin 3. trimestrede olması
- Hastanın 18-40 yaş arası olması
- Karaciğer fonksiyon testlerini bozabilecek viral veya otoimmün hepatit gibi diğer hastalıkların olmaması
- D vitamini metabolizma bozukluğu yaratabilecek, yağ emilimini bozabilecek steatore yapabilen hastalıklara sahip olmaması olarak belirlendi.

Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme olan ve kaşıntı tarifleyen gebelerde Gastroenteroloji konsültasyonu istendi. Olası etkenleri ekarte etmek için viral ve otoimmün hepatit belirteçleri, toksik hepatit yönünden sorgulama ve ultrasonografi ile safra yolları karaciğer patolojileri olmadığı görülerek bir dışlanma tanısı olarak gebelik kolestazı tanısı kondu. Çalışmada bu hastalardan alınan kan santrifüje edilerek -20 santrigrat derecede saklandı. Daha sonra saklanan plazmadan 25 hidroksi kolekalsiferol (25(OH)D) düzeyleri ELİSA yöntemi ile Ege Üniversitesi Klinik Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

Fetusun iyilik halinin değerlendirilmesinde nonstress test (NST) ve ultrasonografi kullanıldı. Doğum sonrası yenidoğan mekonyumlu doğup doğmaması, kordon arteriyel kan gazında asidoz olup olmaması ve APGAR skoru ile değerlendirildi.

Gebelik kolestazı düşünülüp yatırılan tüm hastalara Gastroenteroloji uzman hekimlerinin de önerisiyle ursodeoksikolik asit preparatı başlandı. Hastalar günlük karaciğer fonksiyon testleriyle izlendi, gerekli görülürse Gastroenteroloji ile tekrar konsülte edilerek ilaç doz ayarlaması yapıldı.

Hastaneye yatan olgular günlük NST, haftada iki kez AFI (amniyon sıvı indeksi) ve günlük karaciğer fonksiyon testleri ile değerlendirildi. NST'nin Şüpheli olduğu olgularda biyofizik profil uygulandı. 25-34. gebelik haftasındaki tüm olgulara akciğer matürasyonu için iki doz intramusküler steroid uygulandı. İzlem sırasında NST' de variabilite kaybı, karaciğer enzimlerinde normalden 10 kat artış durumda gestasyonel yaŐtan bağımsız olarak doğum eylemi baŐlatıldı.

Kolestazlı gebelerden elde edilen 25 hidroksi kolekalsiferol düzeyleri ile fetusun distres derecesi arasında ilişki olup olmadığı araŐtırıldı.

4. BULGULAR

Çalışma süresince gebe polikliniğimizde takip edilen 31 olgu gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz tanısı aldı. Kontrol grubu olarak aynı demografik özelliklerde 31 sağlıklı gebe alındı. Olguların tanıda ortalama gebelik haftası 32.35 ± 3.78 olarak bulundu. (Tablo 9)

Tablo 9: Grupların obstetrik ve demografik verilerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu (ortalama +/- SD)	Kontrol grubu (ortalama +/- SD)	P değeri
Yaş,yıl	26.9 +/- 5.4	27.5 +/- 5.7	0.74
Gebelik sayısı	2.2 +/- 1.6	2.9 +/- 2	0.18
Doğum sayısı	1.1 +/-1.5	1.7 +/-1.8	0.19
Yaşayan çocuk sayısı	1.0 +/-1.3	1.4 +/-1.5	0.24
Gestasyonel hafta	34.2+/-2.2	33.9+/-2.4	0.62
SD: standart deviasyon			

Tablo 10: Grupların hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu (ortalama +/- SD)	Kontrol grubu (ortalama +/- SD)	P değeri
Hemoglobin (g/dl)	12.06 +/- 1.09	12.02 +/- 1.13	0.88
Hematokrit (%)	36.10 +/- 3.43	35.29 +/- 2.94	0.36
Lökosit (K/ul)	9.97 +/-3.23	10.17 +/-2.20	0.78
Trombosit sayısı (fL $10^9/L$)	268.9 +/-85.8	226.5 +/-59.7	0.037
ALT (U/L)	227.9+/-221.8	18.7+/-8.5	<0.001
AST (U/L)	136.8+/-123.4	27.4+/-12.3	<0.001
Bilirubin total (mg/dl)	1.38 +/-1.29	0.43 +/-0.22	0.003
LDH (IU/L)	381.6 +/-185.7	263.1 +/-54.7	0.004

SD: Standart deviasyon, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, fL: fento litre, K/uL: Kubik mililitre.

Preterm doğum oranı %19.6 ve doğumda gebelik haftası ortalama 35.82 ± 2.25 olarak bulundu. Olguların %60'ı sezaryen, %40'ı vaginal yoldan doğum yapmıştı. En sık sezaryen endikasyonu %33.3 oranında fetal distres idi. Olguların %17.6'sında amnion mayisinde mekonyum pasaj izlendi. Yenidoğan ünitesine olguların %11.7'si kabul edildi. Hiçbir olguda perinatal dönemde mortalite meydana gelmemiştir.

Hastaların başvuru semptomlarının kaşıntı (%72.7) ve sarılık (%13.6) olduğu tespit edildi. Hastaların şikayetler başladıktan sonra başvuru anlarında ortalama tanı zamanı 34.2 ± 2.2 gestasyonel haftaydı ve hastaların tamamı 37 hafta ve altında idi. Hasta grubunda beş (%18.2) olguda fetal distres ortaya çıktığı ve bu hastaların üçünde amnion sıvısının mekonyumla boyandığı saptandı. Kontrol grubunda ise fetal distres ve mekonyumlu amnion mayisi izlenmedi. Hastaların yenidoğan doğum ağırlıkları ve Apgar skorları Tablo 11 ve 12'de görülmektedir.

Tablo 11: Gebelik kolestazi tanısı alan olguların yenidoğan sonuçları

	Ortalama
Doğumda gebelik haftası	35.82 +/-2.25
Preterm doğum oranı (<37. Gebelik haftası)	% 19.6
Doğum ağırlığı	2662.40 +/-728.19
Mekonyum pasajı oranı	% 17.6
Yenidoğan ünitesine kabul oranı	% 11.7

Tablo 12: Grupların yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması

	Hasta grubu (ortalama +/- SD)	Kontrol grubu (ortalama +/- SD)	P değeri
Yenidoğan doğum ağırlığı (gram)	2467	2486	0.92
APGAR (1. Dakika)	5.2 +/- 1.0	5.2 +/- 1.3	0.84
APGAR (5. Dakika)	7.5 +/- 1.0	7.8 +/- 1.3	0.30

Karaciğer hasarı için daha spesifik olan ALT düzeylerine göre karşılaştırdığımız zaman, ALT değeri 200 U/L'nin üzerinde olan hastalarda ortalama D vitamini değeri 38 ng/ml, ALT değeri 200 U/L'nin altında olan hastalarda ortalama D vitamini değeri 54 ng/ml bulunmuştur. Tüm gebelik kolestazlı hasta grubunda ise ortalama D vitamini değeri 48 ng/ml bulunmuştur.(Tablo 13)

Tablo 13: Hasta grubunun D vitamini düzeyleri

	Ortalama D vitamini değerleri (ng/ml)
Tüm hasta grubu	48
ALT>200 U/L	38
ALT<200 U/L	54

Hasta grubunda D vitamini eksikliği (<30ng/ml) olanların oranı %30 (9/31) bulunmuştur. Ağır D vitamini eksikliği (<10 ng/ml) olan sadece 1 hasta bulunmuştur. D vitamini eksikliği olan 9 hastanın 6'sının ve ağır D vitamini eksikliği olan tek hastanın ALT düzeyi 200 U/L'nin üzerinde olan kolestazlı grupta olması ilgi çekicidir.

5. TARTIŞMA, SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, kolestazlı gebelerde plazma 25 hidroksi kolekalsiferol düzeylerinin sağlıklı gebe popülasyonundan istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber düşük olduğu gösterilmiştir. Hasta grupta ortalama D vitamini düzeyleri referans aralıklarda (30-150 ng/ml) bulunmakla grupta alt sınıra daha yakındır. Ancak D vitamini eksikliği olan hastaların büyük oranının karaciğer fonksiyon testleri yüksek (ALT >200 U/L) olan grupta bulunduğu görülmektedir.

Düşük 25 hidroksi kolekalsiferol düzeyleri olan hastaların her mevsimde görülebilmesi, 25 hidroksi kolekalsiferol düzeylerinin mevsimsel değişiklik göstermediğini düşündürmektedir. Literatürde bunu destekleyen veriler bulunmaktadır.

Gebede artmış 25 hidroksi kolekalsiferol düzeylerinin plasental üretime bağlı olduğu düşünülmektedir. Plasentada D vitamini üretimi 1 alfa hidroksilaz aracılığıyla substrat bağımlı olarak olmakta ve böbrek tübüllerindeki sıkı kontrol mekanizmasından bağımsızdır. Gebe olmayan popülasyonda 25 hidroksi kolekalsiferol düzeyleri renal 1 alfa hidroksilaz ile feedback mekanizmayla kontrol edilmektedir.

Gebe kadınların oral multivitamin kullanımının, kan D vitamini düzeyini etkileyip etkilemeyeceği ise tartışmalıdır. Tek doz (200.000 U) veya günlük (800 U) D vitamini kullanımının anlamlı oranda 25 hidroksi kolekalsiferol düzeylerini arttırdığı belirtildese, multivitamin kullanan kadınların sadece az bir kısmında bu verimlilikle kullanım olmaktadır. Bu hem kadının vitamin kullanım düzenliliği, hemde gastrointestinal düzeyde emilimin bu düzeylere çıkmaması ile ilişkilidir.

Anne için benign ancak fetus için potansiyel risk olan gebelik kolestazında kan 25 hidroksi kolekalsiferol düşüklüğünün fetal distres ile ilişkili olup olmadığı önemli bir sorudur. Preeklampsili veya preterm doğum yapan gebelerde plasentada ve serumda azalmış D vitamin metabolizması saptanmış olması, D vitaminin patofizyolojik önemini göstermektedir. Biz çalışmamızda kolestazlı gebelerde düşük 25 hidroksi kolekalsiferol düzeylerinin, fetal distresin majör bir belirteci olan mekonyumlu amniyon mayisi ile istatistiksel olarak anlamlı olmasada ilişkili olabileceğini gösterdik. Bu bulgular D vitaminin fetal distres patofizyolojisindeki şüpheli ve önemli rolüne dikkat çekmektedir.

Gebelik kolestazı, ince bağırsaklara safra akımının bozulmasına yol açarak yağda emilen vitaminlerin emilimlerinin azalmasına yol açabilir. Bu hastalarda K vitamini eksikliği klinik olarak önem arz edebilir. K vitamini kan pıhtılaşmasında faktör 2, 7, 9 ve 10'un kofaktörü olarak görev almaktadır. Çalışmamızda hastalarda kanama pıhtılaşma zamanları hep normal aralıklarda bulunmaktadır ve klinik K vitamini eksikliği düşünülmemiştir.

Safra asitleri ve östrojen-progesteron metabolizması kısmi olarak D vitaminin intranükleer reseptörü (VDR) ile regüle edilmektedir. Farelerde yapılan çalışmalarda farmakolojik dozda D vitamini verilmesiyle safra asidi metabolizması aktive olmaktadır. Diğer taraftan kolestatik safra asidi olan litokolik asidin VDR'ye yüksek afinitesi bulunmaktadır. Bunda dolayı VDR üzerinde yarışmalı inhibisyon yaparak yada sinyal aktivitesinde azalma yaparak, toksik safra asitleri D vitamini düzeylerini düşürmektedir.

Sonuç olarak gebelik kolestazlı kadınlarda, D vitamini düzeyleri sağlıklı gebe topluma göre bir miktar düşük bulunmuştur. Bu durum çalışma grubu ile kontrol grubunun her anlamda homojenize olmaması ve hasta sayısının kısıtlı olması nedeni olabilir. D vitamini düzeylerinin olumsuz neonatal sonuçlar için bir fetal distres belirteci olarak rutin kullanıma girip girmeyeceğini anlamak için daha yüksek hasta popülasyonlu randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002; 51: 876- 80.
2. Van Dyke RW. The liver in pregnancy. In: Zakim D, Boyer TD (eds). *Hepatology a textbook of liver disease*. 3rd ed. USA: WB Saunders Company, 1996; 1734-59.
3. Joshi D, James A, Quaglia A, et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 594-605.
4. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system*. 11th ed. Milan: Blackwell Science, 2002; 471-9.
5. Çolakoğlu S. Gebelik ve karaciğer. Telatar H, Şimşek H (editorler). *Gastroenteroloji*. Ankara: Medikomat Basım Yayın San., 1993; 795-803.
6. Joshi D, James A, Quaglia A, et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 594-605.
7. Ahlfeld F. *Berichte und Arbetien aus der Geburtshilelflich- Gynakologischen Klinik zu Giessen*. 1881-1882. Leipzig: Grunow 1883.
8. Elizabeth A, Fagen MS. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis*. 1999; 3: 603-631.
9. Reyes H, Gonzales M, Ribolta J, et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978; 88: 487-493.
10. Bacg Y, Sapey T, Brechol MC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. a French prospective study. *Hepatology* 1997; 26: 358-364.
11. Forker EL. The effect of estrogen on bile formation in the rat. *J Clin Invest* 1969; 48: 654-663.
12. Davis RA, Kern F, Showalter R, et al. Alterations of hepatic Na-K ATPase and bile flow by estrogen: effects on liver surface membrane lipid sturcture and function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 4130-4144.

13. Simon FR. The role of sex hormones and hepatic plasma membranes in the pathogenesis of cholestasis. In: Reyes HB, Leuschner U, Arias IM, eds. *Pregnancy, Sex Hormones and the Liver*. Dordrecht: Kluwer ; 1996. 51-58.
14. Sjövall J, Reyes H. Bile acid and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med* 2000; 32: 94-106.
15. Sjövall J, Sjövall K. Steroid sulphates in plasma from pregnant women with pruritus and elevated plasma bile acid levels. *Ann Clin Res* 1970; 2: 321-337.
16. Meng LJ, Reyes H, Axelson M, et al. progesterone metabolites and bile acids in serum of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology* 1997; 26: 1573-1579.
17. Meng LJ, Reyes H, Palma J, et al. Profiles of bile acids and progesterone metabolites in the urine and serum of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1997; 27: 346-357.
18. 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: 175-179.
19. Hirvioja ML, Kivinen S. Inheritance of intrahepatic cholestasis of pregnancy in one kindred. *Clin Genet* 1993; 43: 315-317.
20. Jacquemin E, Crestiel D, Manouvrier S, et al. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999; 353: 210-211.
21. Kauppila A, Korpela H, Makila UM, et al. Low serum selenium concentration and glutathione peroxidase activity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BMJ* 1987; 294: 150-152.
22. Reyes H, Baez ME, Manuel C, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol* 2000; 32: 542-549.
23. Stadman TC. Biological functions of selenium. *Nutr Rev* 1977; 35: 161-166.

24. Tribble DL, Aw TY, Jones DP. The pathophysiological significance of lipid peroxidation in oxidative cell injury. *Hepatology* 1987; 7: 377-387.
25. Krieter PA, Ziegler DM, Hill KE: Studies on the biliary efflux of GSH from rat liver due to the metabolism of aminopyrine. *Biochem Pharmacol* 1985; 34: 955-960.
26. Hernandez L, Reyes H, Ruz M, et al. effect of selenium-deficient diet on bile formation, in the rat. *Gastroenterology* 1996; 110: 1210A.
27. Aaseth J, Alexander J, Thomassen Y, et al. Serum selenium levels in liver diseases. *Clin Biochem* 1983; 15: 281-283.
28. Shaw D, Frohlich J, Wittman BA, et al. a prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 621-625.
29. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, et al. Fetal complications of obstetric cholestasis. *BMJ* 1976; 1: 870-872.
30. Brites d, Rodrigues CM, Cardoso M, et al. Unusual case of severe cholestasis of pregnancy with early onset, improved by ursodeoxycholic acid administration. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76: 165-168.
31. Rodrigues CM, Marin JJ, Brites D. Bile acid patterns in meconium are influenced by cholestasis of pregnancy and not altered by ursodeoxycholic acid treatment. *GUT* 1999;45: 446-452
32. Laatikainen TJ. Fetal bile acid levels in pregnancies complicated by maternal intrahepatic cholestasis. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122: 852-856.
33. Sepulveda WH, Gonzales CÌ, Cruz MA, et al. vaso Constructive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42:211-215.
34. Guerra F, Guzman S, Campos G. Evaluation of maternal and fetal blood flow indices in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1994; 59:17-21.

35. Zimmermann P, Koskinen J, Vaalamo P, Ranta T. Doppler umbilical artery velocimetry in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis. *J Perinat Med* 1991; 19:351-5.
36. Scheir P, Chambers J, Rogers A: intrahepatic cholestasis of pregnancy. Letter to editor. *BMJ* 310; 260, 1995.
37. Fisk NM, Bye WB, Storey GN. Maternal features of obstetric cholestasis: 20 years experience at King George V Hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1988;28(3):172-6.
38. Kreek MJ. Female sex steroids and cholestasis. *Semin Liver Dis.* 1987;7(1):823.
39. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:957- 60.
40. Leevy CB, Konure B, Klein KM, et al. Recurrent familial prolonged intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1997; 113: 966-972.
41. Glasinovic JC, Valdivieso V, Covarrubias C, et al. Pregnancy and gallstones. In: Reyes HB, Leuschner U, Arias IM, Eds. *Pregnancy, sex hormones and the liver.* Dordrecht: Kluwer; 1996: 267-281.
42. Ylöstala P, Kirkiene P, Heikkinen J, et al. Gall bladder volume and serum bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1982; 89: 59-61.
43. Apstein MD, Carey MC. Pathogenesis of cholesterol gallstones: a parsimonious hypothesis. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 343-352.
44. Sjövall K, Sjövall J. Serum bile acid levels in pregnancy with pruritis. *Clin Chim Acta* 1966; 13: 207-211.
45. Bacq Y, Myara A, Brechot MC, et al. Serum conjugated bile acid profile during intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1995; 22: 66-70.

46. Heikkinen J. Serum bile acids in the early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 581-587.
47. Laatikainen T, Hesso A. Determination of serum bile acids by glass capillary gas-liquid chromatography. *Clin Chim Acta* 1975; 64: 63-68.
48. Laatikainen T, Ikonen E. Serum bile acids in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977; 50: 313-318.
49. Adlercreutz H, Svanborg A, Anberg A. Recurrent jaundice in pregnancy. A clinical and ultrastructural study. *Am J Med* 1967; 42: 335-340.
50. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33: 1012-1021.
51. Vanjak D, Moureau R, Roche-Sicat J, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and acute fatty liver of pregnancy. An unusual but favorable association *Gastroenterology* 1991; 100: 1123-1125.
52. Davidson KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Semin Perinatol* 1998; 22: 104-112.
53. Heikkinen J, Maentauste O, Ylastalo P, et al. Serum bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy during treatment with phenobarbital or cholestyramine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1982; 14: 153-159.
54. Sadler LC, Lane M, Narth R. Severe fetal intracranial haemorrhage treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BJOG* 1995; 102: 169-174.
55. Gonzalez MC; Reyes H, Ribalto J, et al. Effect of sylimarin on pruritis of cholestasis. *Hepatology* 1988; 8: 1356-1360.
56. Gonzales MC, Iglesias J, Tribelli C, et al. Epomediol ameliorates pruritis in patients cholestasis of pregnancy *J Hepatol* 1990; 11: 90-93.
57. Palma J, Reyes H, Ribolta J, et al. UDCA in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy - a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997; 27: 1022-1028.

58. Mazella G, Nicalo R, Francesco A. Urseodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001; 33: 504-508.
59. Di Padova C, Tritapepe R, Cammereri G, et al. S-adenosylmethionine antagonizes ethynylestradiol-induced bile cholesterol supersaturation in humans without modifying the estrogen metabolism. *Gastroenterology* 1982; 82: 233- 240.
60. Stramentinoli G, di Padova C, Gualomo M, et al. Ethynylestradiol- induced impairment of bile secretion in the rat: Protective effects of SAM and its implication in estrogen metabolism. *Gastroenterology* 1981; 80: 154-159.
61. Nicastrì PL, Diaferia A, Tartagni M, et al. A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BJOG* 1998; 105: 1205-1210.
62. Frezza M, Centini G, Cammareri G, et al. SAM for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Results of a controlled clinical trial. *Hepato-gastroenterology* 1999; 37: 122-126.
63. Frezza M, Pozzato G, Chiesa L, et al. Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose Sadenosyl- L- methionine administration *Hepatology* 1984; 4: 274-278.
64. Frezza M, Surrenti C, Manzillo G, et al. Oral S-adenosyl-L-methionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis: A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1990; 99: 211-215.
65. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl- L- methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004; 111: 17-21.
66. Hirvioja ML; Tuimala R, Vuori J. The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. *BJOG* 1992; 99: 109-111.
67. Biokimya Lippincott's Illustrated Reviews 3. baskı, 2007 Sayfa 384-387.

68. Vitamin D Deficiency Medical Progress Michael F Holick. The New England Journal Of Medicine. Boston: Jul 19, 2007 Vol. 357, Iss. 3; pg. 266.
69. Klinik Biyokimyada Temel İlkeler Tietz 5. baskı, 2005 Sayfa 809-812.
70. The ABC of vitamin D a primer for physicians Susie Langley. Medical post. Toronto: Dec4, 2007. vol43, Iss. Pg. 23, 1pgs.
71. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. Endocrinology.Philadelphia: W.B. Saunders, 2001:1009-28.
72. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc 2006; 81: 353-73.
73. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. Lancet 1998; 351: 805-6.
74. İç hastalıkları İliçin, Biberoğlu 2. baskı 2003 Cilt 2 Sayfa 2478-2484.
75. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc 2006; 81: 353-73.
76. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. Am J Med 1992; 93: 69-77.