



Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz olgularında trombosit sayısı ve fonksiyonunun değerlendirilmesi

Mehmet Sıddık Evsen¹, Hatice Ender Soyduñç¹, Ali Özler¹, Serdar Başaranođlu¹, Talip Karaçor¹, Ahmet Yalınkaya¹, Derya Uçmak², Muhsin Kaya³

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

³Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

Özet

Amaç: Trombosit sayısı ve fonksiyonu inflamatuvar hadiselerde artmış olarak rapor edilmektedir. Bu çalışmanın amacı gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz (GBİHK) olgulardaki trombosit sayısı (TS) ve ortalama trombosit hacmini (OTH) normal gebeler ile karşılaştırmaktır.

Yöntem: Dicle Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Ocak 2009-Aralık 2011 tarihleri arasında GBİHK tanılı hastalar ve yenidoğan dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışma süresinde kliniğimizde 6743 doğum olduğu izlendi. Çalışmaya, GBİHK tanısı konulan 22 olgu ile gebeliği komplike edebilecek herhangi bir sistemik hastalığı veya risk faktörü olmayan 32 gebe kontrol grubu olarak alındı. Gruplar demografik yönden, biyokimyasal parametreler, TS, OTH ve yenidoğan Apgar skorları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Kliniğimizde GBİHK insidansı 3.2/1000 olarak bulundu. Tanı anındaki ortalama gebelik haftası 34.2±2.2 olarak saptandı. Kaşıntı (%72.7) en sık başvuru semptomu iken hastaların %13.6'sında sarılık olduğu tespit edildi. Gruplar arasında yenidoğan ortalama doğum ağırlığı ve 1-5. dakika Apgar skorları arasında farklılık izlenmedi. Hasta grubunda dört (%18.2) olguda fetal distres geliştiği izlendi ve bu hastaların üçünde amniotik mayi mekonyumlu idi; kontrol grubunda ise fetal distres veya mekonyumlu amnion mayi saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunda ortalama TS sırasıyla; 268.9 x 10⁹ K/uL ve 226.5 x 10⁹ K/uL (p=0.037) olarak izlendi. Yine OTH değerleri sırasıyla 10.6 fL ve 8.9 fL (p=0.004) idi. Trombosit sayısı ve OTH kontrol grubuna göre GBİHK'lı hastalarda istatistiksel anlamlı yüksek saptandı.

Sonuç: Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestazlı hastalarda kontrol grubuna göre TS ve fonksiyonlarında artma olması inflamasyonun göstergesi olabilir.

Anahtar sözcükler: Gebelik, intrahepatik kolestaz, trombosit sayısı, trombosit fonksiyon testi.

Evaluation of platelet count and platelet function in intrahepatic cholestasis of pregnancy

Objective: Platelet count (PC) and function have been reported to be increased in inflammatory incident. The aim of the study is to evaluate PC and mean platelet volume (MPV) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and to compare them to normal pregnancies.

Methods: The patients with ICP and newborns files were retrospectively reviewed at Obstetrics and Gynecology Department, Dicle University between January 2009-December 2011. During the study period 6,743 birth was found in our clinic. Twenty-two patients with ICP identified and 32 subject enrolled as a control group which have no systemic disease or risk factors that may complicate pregnancy. Groups were compared in terms of demographic, biochemical parameters, PC, MPV, and Apgar scores.

Results: The incidence of patients with ICP was found to be 3.2/1000 in this study. The average time to diagnose is 34.2±2.2 gestational weeks. Pruritus (72.7%) were found to be the most common presenting symptom in patients and the 13.6% of patients present jaundice. There was no difference in the average birth weight of newborns and 1-5 Apgar scores between the two groups. Four (18.2%) patients of the ICP developed fetal distress and three of these patients had meconium stained amniotic fluid. There was no fetal distress or meconium stained amniotic fluid in the control group. The average PC in patient and control group were 268.9 x 10⁹ K/uL and 226.5 x 10⁹ K/uL respectively (p=0.037) and MPV were 10.6 fL and 8.9 fL (p=0.004) respectively. Platelet count and MPV were significantly higher in patients with ICP when compared to control group.

Conclusion: Increased platelet count and function in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy may be indicative of inflammation.

Key words: Pregnancy, intrahepatic cholestasis, platelet count, platelet function test.

Yazışma adresi: Dr. Mehmet Sıddık Evsen, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 21280 Diyarbakır. e-posta: mevs26@yahoo.com

Geliş tarihi: 10 Nisan 2012; **Kabul tarihi:** 29 Mayıs 2012

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20120202003
doi:10.2399/prn.12.0202003
Karekod (Quick Response) Code:



Giriş

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz (GBİHK); gebeliğin 30. haftasından sonra herhangi bir haftada başlayabilen, genellikle doğumla beraber düzelebilen ve etyolojisi net olmayan, gebeliğe özgü, spesifik bir karaciğer (KC) hastalığıdır. Hastaların en sık başvuru şikayeti, özellikle ekstremiteleri tutan yaygın kaşıntı ve buna bağlı görülen cilt ekskoriasyonlarıdır.^[1] Gebelik kolestazının etyolojisinde birçok neden suçlanmıştır ancak esas nedeni hala net olarak açıklanamamıştır. Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz olgularında artmış safra asit düzeyleri ciltte kaşıntı ve sarılık olarak prezentasyon göstermektedir. Fetus açısından preterm doğum, mekonyumlu amniyotik sıvı, fetal distress ve intrauterin fetal kayıp gibi risklerin artmış olduğu rapor edilmektedir.^[2,3] Sistemik inflamatuvar hastalıklarda trombosit sayısı (TS) ve fonksiyonu artmıştır.^[4] Bu çalışmada, GBİHK olgularında TS ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve kontrol grubu ile karşılaştırılmasını amaçladık.

Yöntem

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetri kliniğine Ocak 2009 -Aralık 2011 tarihleri arasında başvuran ve GBİHK tanısı alan 22 hasta değerlendirildi. Başvuru esnasındaki veriler hastane arşivi ve hasta dosyaları temin edilerek toplandı. Hastalar; yaş, gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı, gebelik haftası, yenidoğan Apgar skorları, KC fonksiyon testleri, tam kan sayımı, idrar tetkiki ve biyokimyasal parametreler açısından değerlendirildi. Trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi (OTH) hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. Hastalar KC ve safra yollarına ait patolojinin dışlanması amacıyla abdominal USG ile değerlendirildi ve herhangi bir patoloji saptanmayan olgular çalışmaya dahil edildi. Ayırıcı tanıda alerjik hastalıklar, dermatitler, kronik

KC hastalıkları, safra yollarında tıkanıklığına neden olabilecek hastalıklar (kolelitiyazis-koledokolitiyazis), hipotiroidi, hipertiroidi, KC fonksiyonlarının etkilenmesine neden olabilecek hipertansif hastalıklar (preeklampsi, eklampsi, HELLP), gebeliğe bağlı gelişen akut karaciğer yağlanması olan hastalar ve kliniğimizde doğum yapmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Fetal akciğer maturasyonunu sağlamak amacıyla 28-34. gestasyonel haftadaki 12 (%54.5) hastaya steroid tedavisi uygulanmıştı. Kontrol grubu olarak gebeliği komplike edebilecek herhangi bir sistemik hastalığı ve ya risk faktörü olmayan 32 gebe dahil edildi.

İstatistik analiz için veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD), Epi info ve Excel programlarında değerlendirildi. Numerik verilerin Kolmogrov-Smirnov testi ile normal dağılıp dağılmadığına bakıldı, normal dağılım olmadığı için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında ve p<0.05 olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma için Dicle Üniversitesi Etik Kurulu onayı alındı.

Bulgular

Bu çalışmaya GBİHK tanısı alan 22 ve kontrol grubu olarak gebeliği komplike eden herhangi bir patolojisi olmayan 32 gebe dahil edildi, belirtilen dönemde kliniğimizde 6743 doğum olduğu saptandı. Olguların demografik ve obstetrik özellikleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Hastaların başvuru semptomlarının kaşıntı (%72.7) ve sarılık (%13.6) olduğu tespit edildi. GBİHK'lı hastalarda kontrol grubuna göre ortalama TS ve OTH anlamlı olarak artmış bulundu. Karaciğer fonksiyon testleri, ortalama TS ve OTH değerleri **Tablo 2**'de görül-

Tablo 1. Grupların demografik ve obstetrik verilerinin karşılaştırılması.

	Hasta grubu (Ortalama±SD)	Kontrol grubu (Ortalama±SD)	p
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
Gestasyonal hafta	34.2±2.2	33.9±2.4	0.62

SD: Standart deviasyon.

Tablo 2. Grupların hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.

	Hasta grubu (Ortalama±SD)	Kontrol grubu (Ortalama±SD)	p
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, (fL10 ⁹ /L)	268.9±85.8	226.5±59.7	0.037
Ortalama trombosit hacmi, (fL)	10.6±2.3	8.9±1.8	0.004
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
Bilurubin total, mg/dL	1.38±1.29	0.43±0.22	0.003
LDH, (IU/L)	391.6±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 millilitre.

mektedir. 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 dört (%18.2) olguda fetal distress ortaya çıktığı ve bu hastaların üçünde amnion sıvısının mekonyumla boyandığı saptandı. Kontrol grubunda ise fetal distress ve mekonyumlu amnion mayisi izlenmedi. Hastaların yenidoğan doğum ağırlıkları ve Apgar skorları **Tablo 3**'de görülmektedir. Yenidoğanların hiçbirinde neonatal mortalite olmadığı gözlemlendi.

Tartışma

Bu çalışmada GBİHK insidansı %0.32 olarak saptandı. Kurt ve ark.^[5] ülkemizde iç Anadolu bölgesinde insidansı %1.4 tespit etmişlerdir. Hastalığın insidansı bölgesel farklılık göstermektedir; ABD'de %0.32, Avrupa'da %0.2-1.5 iken Güney Amerika'da %6.5-27.6 gibi yüksek oranlarda rapor edilmektedir.^[1,6-9]

Hastalığın etyolojisi kompleks olup genetik, hormonal, diyet gibi faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir. Karaciğer fonksiyon test (ALT, AST) yüksekliği tanıya

eşlik eden en önemli bulgudur. Gebelikte sarılık, kaşıntı yapan diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi ve KC fonksiyon test anormaliği ile GBİHK tanısı konulmaktadır. Başvuru esnasında hastaların %72.7'üne kaşıntı şikayeti eşlik etmektedir. Sarılık genellikle kaşıntıyı takiben 1-4 hafta sonra semptomatik olarak belirginleşir.^[1] Ayırıcı tanıda özellikle HELLP sendromu göz önünde bulundurulmalıdır, çünkü HELLP sendromunda tedavide erken doğum gerekirken, GBİHK olgularının yönetiminde ise uygun tedavi ve takip ile terme kadar takip edilebilir. Karaciğer enzim yüksekliğinin saptandığı her iki tabloda hipertansiyon, proteinuri ve trombositopeninin olmaması ile HELLP sendromu tanısından uzaklaşılır.^[1]

Hastalık tanı sonrası yakın takip edilmeli ve medikal tedavi uygulanmalıdır. Kenodeoksikolik asit verilebilmekle beraber, ursodeoksikolik asit anne ve bebek için güvenli ve perinatal morbidite ile erken doğum riskini azaltma avantajı nedeniyle tercih edilmelidir.^[10] Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz vakalarında plasental iskemi rapor edilmiştir, plasental iskemi ve oksijenizasyon bozukluğu fetal distress, ani ölüm, preterm doğum,

Tablo 3. Grupların yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması.

	Hasta grubu (Ortalama±SD)	Kontrol grubu (Ortalama±SD)	p
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

SD: Standart deviasyon

fetal kardiyak disritmi ve mekonyumlu bebek gibi artmış fetal komplikasyonlara neden olabilir. Buna rağmen fetal yan etkilerin patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Koryonik damarlarda meydana gelen anormal kontraksiyonların plasental patolojilerde major rol oynadığı düşünülmüştür.^[11,12]

Trombositler kanın en küçük şekilli elemanlarıdır, trombozda rol oynarlar. Bununla birlikte salgıladıkları granüllerde vazokonstriktör etkisi olan mediatörler içerirler. Aktive trombositler proinflamatuvar mediatörler (tromboksan A2, serotonin, lökotrien) ve serbest oksijen radikallerinin yer aldığı granülleri içerirler, bunlar trombotik aktivitenin artmasına ve mikrovasküler dolaşımın bozulmasına sebep olurlar. Protrombotik aktiviteye dolaşımında yer alan büyük trombositlerin etkisi daha fazladır. Trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde OTH ucuz, kolay ve etkinliği kabul edilmiş bir metoddur, yüksekliği trombosit sentezinin ve fonksiyonun artışı gösteren bir parametredir.^[4,13,14] İnflamasyonun eşlik ettiği romatoid artrit, ankilozan spondilit, akut iskemik inme, ailevi Akdeniz ateşi ve akut pankreatit gibi hastalıklarda OTH istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur.^[4,15-17]

Literatürde GBİHK olgularında TS ve OTH'yi karşılaştıran tek çalışma Kebapçılar ve ark.^[18] tarafından sunulmuştur. Çalışmalarında üçüncü trimesterde 40 GBİHK'lı olgu ile 40 kontrol gebe karşılaştırılmıştır, sonuç olarak kontrol grubuna göre düşük 1. ve 5. dakika Apgar skorları ve OTH değerlerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda GBİHK'lı hastalar ile kontrol grubunun OTH değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu fakat Apgar skorları benzer olarak izlendi.

Sonuç

Sonuç olarak GBİHK hastalarında, kontrol grubuna göre TS ve fonksiyonlarında artma olması inflamasyonun göstergesi olabilir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

- Williamson C, Mackillop L. Diseases of the liver, biliary system, and pancreas. In: Creasy RK, Resnik R, editors. *Creasy&Resnik's Maternal-Fetal Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 1059-77.
- Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000;33:1012-21.
- Beuers U, Pusch T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a heterogeneous group of pregnancy related disorders? *Hepatology* 2006;43:647-49.
- Yazici S, Yazici M, Erer B, Erer B, Calik Y, Bulur S, et al. The platelet functions in patients with ankylosing spondylitis: anti-TNF-alpha therapy decreases the mean platelet volume and platelet mass. *Platelets* 2010;21:126-31.
- Kurt A, Ecevit A, Kısa B, İnce DA, Tarcan A, Yanık FB. İntrahepatik kolestazlı gebelerin neonatal sonuçları. *Perinatoloji Dergisi* 2011;19:10-14.
- Reyes H, Taboada G, Ribalta J. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in La Paz, Bolivia. *J Chronic Dis* 1979; 32:499-504.
- Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467-74.
- Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:890-5.
- Laifer SA, Stiller RJ, Siddiqui DS, Dunston-Boone G, Whetham JC. Ursodeoxycholic acid for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Med* 2001;10:131-5.
- Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle. *Ann Hepatol* 2006;5: 202-5.
- Sepulveda WH, Gonzalez C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;42:211-5.
- Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2002; 33:1012-21.
- Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983; 32:443-60.
- Chaouate A, Weitzenblum E, Higenbottam T. The role of thrombosis in severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1996;9:356-63.
- Makay B, Türkylmaz Z, Ünsal E. Mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2009;28:975-8.
- Yazici S, Yazici M, Erer B, Erer B, Calik Y, Ozhan H, Ataoglu S. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets* 2010; 21:122-5.
- Yılmaz N, Özkan OV, Büyükbaş S, Can Y, Öztürk HO, Aydoğan A, Yönden Z. Akut pankreatit hastalarında ortalama trombosit hacmi. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi* 2011;2:362-5 .
- Kebapçılar AG, Taner CE, Kebapçılar L, Bozkaya G. High mean platelet volume, low-grade systemic coagulation, and fibrinolytic activation are associated with pre-term delivery and low APGAR score in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:1205-10.