

Gebeliğe Bağlı İntrahepatik Kolestaz: 48 Vakanın Fetal ve Maternal Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Aydın ÖCAL¹, Fatih Mehmet FINDIK², Mehmet Sait İÇEN²

Öz

Amaç: Dicle Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetri Kliniği'nde takip edilen gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz tanılı hastaların fetal-maternal sonuçlarının değerlendirilmesi ve bu hastaların gebelik yönetiminin tartışılması.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetri Kliniği'ne Ocak 2011-Aralık 2015 tarihleri arasında başvuran ve gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz (GBİHK) tanısı alan 48 hasta incelendi. Başvuru sırasındaki bilgiler, hastane arşivi ve hasta dosyaları incelenerek toplandı.

Bulgular: Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz tanılı hastaların ortalama yaşları 27.6 ± 6.5 idi. Gebelerin ortalama doğum haftaları 36.1 ± 3.1 idi. Hastaların %48'i (n=23) otuz yedinci gebelik haftasından önce doğum yaptı. 5. dk ortalama APGAR skoru 8.19 ± 1.73 idi. Sezaryen ile doğum oranı %56.25 (n=27) idi. Yeni doğan yoğun bakıma kabul oranı %10.6 idi. Yenidoğan bebeklerin %76.5'i (n=39) erkek, %23.5'i (n=12) kız idi. Perinatal mortalite oranı %3.92 idi. Maternal mortalite izlenmedi.

Sonuç: Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz tanısı klinik bulgu ve laboratuvar sonuçları ile konulur. Hastalığın ayırıcı tanısı dikkatli bir şekilde yapılmalı, ayırıcı tanı üzerinde dikkatle durulmalıdır. Antenatal dönemde fetal ve maternal takip dikkatli bir şekilde yapılmalı, tedavi ve doğum süreci hastaya göre planlanmalıdır. Yüksek prematüre doğum riski nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, İntrahepatik kolestaz, Yenidoğan yoğun bakım

Due to Pregnancy İntrahepatic Cholestasis: Evaluation of Fetal & Maternal Outcomes of 48 Pregnancies

Abstract

Objective: To evaluate fetal-maternal outcomes of the pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis and to discuss the pregnancy management to Dicle University Obstetrics and Gynecology, Department of Obstetrics Clinic.

Material and Methods: In this study, Dicle University Obstetrics and Gynecology, Department of Obstetrics Clinic in January 2011-December 2015 between the applicant and pregnancy induced intrahepatic cholestasis (GBİHK) were evaluated in 48 patients diagnosed. Data were collected on admission and patients by providing hospital archive files.

Results: The mean age was 27.6 ± 6.5 diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy-induced patients. The average gestational age at delivery of the patients was 36.1 ± 3.1 . 48% of patients (n=23) gave birth before the thirty seventh week of pregnancy. 5 min Apgar was $8:19 \pm 1.73$ average. Cesarean birth rate with 56.25% (n=27), respectively. Acceptance rate was 10.6% in the newborn intensive care unit. 76.5% of newborn infants (n=39) were male and 23.5% (n=12) were monitored girl. Perinatal mortality rate was 3.92%. Maternal mortality was observed.

Conclusion: Intrahepatic cholestasis of pregnancy depends on the diagnosis made by clinical signs and laboratory results. The differential diagnosis of the disease must be done carefully, the differential diagnosis should be considered carefully. Antenatal maternal and fetal follow-up

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Eğitim Araştırma Hastanesi, Perinataloji Bilim Dalı

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Dr. Fatih Mehmet FINDIK, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır-Türkiye. Tel: 0412 248 8001 e-posta: fatihmf@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9142-6127>

Geliş Tarihi: 10 Ağustos 2020 Kabul Tarihi: 17 Kasım 2020

DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/TFK_v04i1002

should be done carefully, treatment and delivery process should be planned according to the patient. Due to the high risk of premature birth neonatal intensive care needs to be taken into consideration.

Keywords: Pregnancy, Intrahepatic Cholestasis, Newborn intensive care

Giriş

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz (GBİHK), ikinci ve üçüncü trimesterde ortaya çıkar. Kaşıntı ve serum safra asidi konsantrasyonlarında artış ile kendini göstermektedir (1). Farklı coğrafi bölgelere göre değişmekle birlikte insidansı %0.1-15.6 olarak bildirilmektedir (2, 3).

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz, genellikle gebeliğin 30. haftasından sonra başlar. Birçok neden GBİHK'in etyolojisinde suçlanmıştır; fakat ana neden hala net bir şekilde açıklanamamıştır. Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestazın etiopatolojisi, hastalığın multifaktöryel olduğunu gösterir (4). Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestazlı hastalarda en sık bulgu tipik olarak ellerin avuç içi ve ayak tabanlarında ortaya çıkan araliksız bir kaşıntıdır (5).

Yüksek safra asidi seviyesi preterm doğum, iyatrojenik preterm doğum ve fetal ölüm gibi artan fetal risklerle ilişkilendirilmiştir (6,7). Hastalığın olası fetal ve maternal risklerinden dolayı, erken tanı ve uygun tedaviye başlanması önem teşkil eder (8).

Maternal prognoz klinik seyir esnasında genellikle iyidir. Uygun tıbbi müdahale, erken tanı ve tedavi ile daha iyi bir fetal prognoz elde etmek mümkündür. Bu çalışmada GBİHK tanılı 48 hastanın gebelik sonuçlarının değerlendirilmesini ve gebelik yönetiminin olası riskler ile tartışılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetri Kliniği'ne Ocak 2011-Aralık 2015 arası başvuru yapan ve GBİHK tanılı 48 gebe incelendi. Hasta dosyaları ve hastane arşivlerimiz incelenerek bilgilere ulaşıldı.

Hastalar yaşı, gravida, paritesi, yenidoğan APGAR skorları, yaşayan çocuk sayısı, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olup olmadığı,

gestasyonel haftaları, doğum şekli, doğum ağırlığı, karaciğer (KC) fonksiyon testleri, tam kan sayımları, idrar tetkikleri ve biyokimyasal parametreler yönünden incelendi.

Ursodeoksikolik asit kullanımına göre hastalar iki gruba ayrıldı. Hastalar KC ve safra yolları patolojisi ekartasyonu açısından tüm batın USG ile incelendi. Dermatit, alerjik hastalıklar, kronik KC hastalıkları, safra yolları tıkanıklığına yol açacak hastalıklar (kolelityazis-koledokolityazis), hipotiroidi, KC fonksiyonlarını etkileyecek preeklampsi, HELLP, eklampsi, gebeliğe bağlı akut KC yağlanması olan vakalar çalışma dışına alındı.

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD), Epi info ile Excel programlarıyla yapıldı. Nümerik verilerde Kolmogrov-Smirnov testiyle hasta dağılımına bakıldı. Normal dağılım olmadığında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında ve $p < 0.05$ olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bu çalışmaya başlanmadan önce Dicle Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Etik Kurul No: 2016-224).

Bulgular

Gebeliğin intrahepatik kolestazı tanısıyla kliniğimize yatışı yapılan 48 gebe çalışmamızda incelendi. Ocak 2011-Aralık 2015 arası doğumu gerçekleştirilen 11059 olgu arasında 48 olgu GBİHK tanısı aldı. GBİHK insidansı %0.043 idi.

Hastaların %91.6'sinde (n=44) hastaneye yatış esnasında kaşıntı şikayeti mevcut idi. Şikayetler postpartum 2-3 hafta içinde geriledi. Hastalarımızın tamamına tüm batın USG bakıldı. Hastalarda KC ve safra kanalları USG incelemelerinin %83.3'ü normal izlendi. USG'de hastalarımızın 3'ünde safra taşı

(asemptomatik), 3 hastada asemptomatik grade 2 steatoz, 2 hastada intrahepatik safra yolları minimal dilate ve safra çamurları izlendi. Bir hastanın geçirilmiş kolesistektomi hikayesi mevcuttu.

Olguların yaşı, gravida, pariteleri sırasıyla 27.6 ± 6.5 (16-42), 3.08 ± 2.17 , 1.65 ± 2.06 idi. Hastaların doğumdaki ortalama gebelik haftaları 36.1 ± 3.1 olarak saptandı. %6.25 (n=3) olguda çoğul gebelik (ikiz) mevcuttu. Postpartum hastanede yatış süresi 2.17 ± 1.31 gün idi.

Olguların %31.25'i (n=15) primipar, %68.75'i (n=33) multipardı. Hastalara ait demografik bilgiler ile neonatal sonuçlar Tablo1'de verildi.

Yenidoğanların %76.5'i erkek (n=39), %23.5'i (n=12) kız idi. Çalışmamızda anlamlı derecede erkek cinsiyette yenidoğan yüksekliği izlendi. Postnatal sonuçlara bakıldığında, 1 ve 5. dakika APGAR'ları sırasıyla 5.88 ± 1.89 , 8.19 ± 1.73 idi. Neonatal ölüm izlenmedi. Hastaların %48'sinin (n=23) 37. gebelik haftasından önce preterm doğum yaptığı izlendi. Ortalama doğum ağırlıkları 2805 ± 612.6 (720-3850) gram idi. Hastaların %56.25'nin (n=27) doğumu sezaryenle gerçekleştirildi.

Yeni doğan yoğun bakıma yatış oranı %10.6

(n=5) idi. En yüksek %80 ile prematüriteye bağlı olduğu gözlemlendi. Yenidoğan yoğun bakımımıza yatırılan bebeklerden biri dışında hepsi taburcu edildi. Bir yenidoğan postnatal sekseninci günde sepsis sebebiyle ex oldu.

Gebelerden %16.6'sında erken membran rüptürü tanısı mevcuttu, 34 hafta altı bu hastalara respiratuvar distres sendromu (RDS) önlemi amacıyla kortikosteroid verildi. 6 hastada USG'de oligohidroamnioz mevcuttu. Çalışmamızda gestasyonel diyabet birlikteliğini %12.5 (n=6) olarak saptadık.

Hastaların hastaneye başvuru ALT ve AST düzeyleri sırasıyla ortalama 227.52 ± 290.86 IU/L, 179.98 ± 200.89 IU/L idi.

Hastalarımıza ursodeoksikolik asit (UDKA) kullanımımız %41.7 (20) idi. UDKA kullanan hastalarda prematüre yenidoğan oranı %55 (n=11), UDKA (-) grupta ise %43'tür. Kliniğimize başvuran UDKA (-) gruptaki hastalardan biri intrauterin mort fetüs tanısıyla başvurmuştur. Yenidoğanlarda görülen komplikasyonlar ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı açısından UDKA kullanımı ile ilgili anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Yenidoğanlarda izlenen diğer morbiditeler Tablo2'de verilmiştir.

Tablo1. Hastalara Ait Demografik Özellikler ve Neonatal Sonuçlar

	Ortalama \pm SD	(Min-Max)
Yaş (yıl)	27.67 ± 6.53	16-42
Gravida	3.08 ± 2.17	1-10
Parite	1.65 ± 2.06	0-9
Postpartum yatış süresi (gün)	2.17 ± 1.31	1-6
Doğumda gebelik haftaları	35.8 ± 2.73	25-40
Doğum ağırlığı (gram)	2805 ± 612.6	720-3850
APGAR Skorları 1. dakika	5.88 ± 1.89	0-9
APGAR Skorları 5. dakika	8.19 ± 1.73	0-10

Tablo2. Yenidoğanlarda İzlenen Komplikasyonlar

	UDKA (+) (n=20)	UDKA (-) (n=28)	Toplam (n=48)	<i>p</i>
Premature doğan bebek	11	12	23	>0.05
Geçici solunum desteği	3	2	5	>0.05
İndirek hiperbilirubinemi	3	2	5	>0.05
YDGT	3	2	5	>0.05
PDA	2	1	3	>0.05
İdrar yolu enfeksiyonu	1	0	1	>0.05
İntrauterin ex	-	1	1	>0.05
Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı	3	2	5	>0.05

YDGT: Yenidoğanın geçici takipnesi, PDA: Patent ductus arteriosus

Tartışma

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz gebelikte ilişkili sık görülen KC hastalıklarından biridir. GBİHK gebeliğin ikinci yarısından doğuma kadar olan süreçte oluşabilir. Yaygın kaşıntı, anormal KC biyokimyası ile karakterizedir. Patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Fetal distress, preterm doğum, intrauterin kayıp riski artmıştır. Fetal komplikasyonların gelişmesinde belirgin şekilde yüksek safra asitleri ve ileri gebeliklerin daha önemli olduğu düşünülmektedir (9, 10).

Belirgin cilt lezyonu olmadan meydana gelen kaşıntı en sık yakınmadır. Olguların %20 'sinde direkt bilirubin yüksekliği izlenir (7). Kliniğimizde olguların %91.7'sinin kaşıntı şikayeti mevcuttu. Bu oran literatür verilerine göre daha yüksek izlenmiştir. Obstetrik kolestaz nadiren 25. gebelik haftasından önce görülür, olguların yaklaşık % 80'inde bulgu ve semptomlar 30. gebelik haftasından sonra ortaya çıkar (11). Çalışmamızda, tanıdaki gebelik haftasını literatürle uyumlu olarak 35.81 ± 2.72 hafta bulduk. Olguların % 6.25'inde çoğul gebelik mevcuttu.

Artmış serum total safra asit (TSA) düzeyleri, sürfaktan üretimi ve fetal akciğer gelişimine olumsuz yönde etki eder. TSA > 40 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların preterm doğum ve advers

neonatal sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (12, 13). Başarılı bir şekilde tedavi edilen şiddetli GBİHK'lı kadınların (TSA seviyeleri <40 $\mu\text{mol/L}$ 'ye düşecek şekilde) olumsuz perinatal sonuç riskinde artış olmayacağı düşünülmektedir (14). Laboratuvar şartları sebebiyle vakalarımızın serumdaki safra asitleri çalışılmadı. Fakat transaminaz seviyelerinde 4-6 kat bir yükselme gözlemlendi. Serumdaki ALT ve AST düzeyleri sırasıyla 227.52 ± 290.86 (10-1514) IU/L, 179.98 ± 200.89 (15-911) IU/L idi. Total bilirubin seviyesi ise 1.44 ± 1.38 mg/dL olarak gözlemlendi. Hastaların tamamında postpartum 3. haftada serum aminotransferazlarında düzelme izlenmiştir.

GBİHK olgularında uzun dönem maternal prognozu olumludur. Fakat gebelikte morbiditesi farklılık gösterebilir. GBİHK vakalarında yağda emilen vitaminlerdeki eksiklikten ötürü K vitamin bağımlı faktörlerde eksiklik izlenmiştir. Bu da postpartum dönemde kanama riskini arttırmaktadır (15). Ancak bizim olgularımızda postpartum kanama kaydedilmedi. Vakalarımızda kolestaz sonucu maternal komplikasyon izlenmedi. GBİHK ilerleyen gebelikte rekürrens oranı %60-70 civarındadır. Buna rağmen daha önceki bir gebelikte maternal öykü olmasının fetal komplikasyon riskini %80 azalttığı

gözlenmiştir (16, 17). Bu durumun hasta ve obstetrisyende GBİHK farkındalığı sonucu fetal monitörizasyonun artması ve doğum öncesi obstetrik tedavinin daha erken başlamasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Preterm doğumun etiyojisi henüz netleşmemiştir. Ancak yükselen safra asitleriyle beraber oksitosinin biyoaktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir (18). Son dönemlerde fetal ölümün önlenmesi için 37. haftada doğumun indüklenmesi nedeniyle iyatrojenik preterm vakalarında artış bildirilmektedir (19). Bizim çalışmamızda prematüre doğum oranı %48 olarak bulundu. Kliniğimizde olguların doğumdaki gestasyon haftaları 36.1 ± 3.1 idi. Sezaryen oranımız %56.2 olarak izlendi. Çalışmamızdaki sezaryen yüksekliğini, hastalarımızdaki intrauterin ex fetüs korkusu sonucu oluşan anksiyeteye bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Kliniğimizde perinatal mortalite veya asfiktik doğum izlenmedi. Sadece bir vakamızda intrauterin ex mevcuttu (%1.96, 1/51). Hiçbir bebeğe sürfaktan tedavisi verilmedi. Beş yenidoğana (%10.4) geçici solunum desteği sağlandı. Yenidoğanlarda indirekt hiperbilirubinemi %10.4 (n=5), YDGT %10.4 (n=5), PDA %6.2 (n=3) ve idrar yolu enfeksiyonu %2.1 (n=1) izlendi. Çalışmamızda fetal distress sebebiyle doğum oranımız %18.5 (n=5) olarak izlendi. Bu oran literatür bilgisiyle örtüşmektedir.

Normal term gebelerde mekonyumla boyanmış amnion oranı %15'tir. Prospektif olarak yapılan bir çalışmada maternal serum safra asit düzeyleri 40 $\mu\text{mol/L}$ 'den fazla olan hastaların %26.9'unda, hafif GBİHK olanların ise %25.6'sında mekonyum pasajı olduğu tespit edilmiştir (14). Kliniğimizde amniyotik sıvıda mekonyum izlenme oranı %8.3 (n=4) idi. Buna rağmen kliniğimizde mekonyum aspirasyonu sendromu gözlenmedi. Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı tüm vakaların %10.6 (n=5)'sında gözlemlendi.

İsveç'te bir araştırmada 11.388 doğum yapmış

kolestazlı hastalarla, doğum yaptığında kolestaz olmayan 113.893 hastayı karşılaştırmıştır. Çalışmada GBİHK'lı olgularda KC veya safra yolu kanseri, diabetes mellitus, tiroid hastalıkları, Crohn hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar ve preeklampsi riskinde artış gözlenmiştir (20). Bizim çalışmamızda gestasyonel diyabet birlikteliğini %12.5 (n=6) olarak saptadık. Olgularımızda preeklampsi birlikteliği ile ilgili bir bulgu saptamadık.

Ursodeoksikolik asit olumlu maternal-fetal etkisi ile perinatal morbiditeyi azaltarak erken doğum riskini azalttığı düşünülse de bu konuda net bir kanıt yoktur (21, 22). Başka türlü açıklanamayan prurit ve serum safra asidi konsantrasyonları 10-14 $\mu\text{mol/L}$ veya daha fazla olan kadınlarda ursodeoksikolik asidin çok merkezli, randomize, plasebo ile kontrollü bir çalışması olan PITCHES çalışmasında 20. gebelik haftasından sonra 605 kadına günde 1000 mg ursodeoksikolik asit (n=305) veya plasebo (n=300) rastgele verilmiş ve perinatal (intrauterin veya neonatal) ölüm, erken doğum (<37 gebelik haftası) veya yenidoğan yoğun bakımda yatış gerekliliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı belirtilmiştir (23). Çalışmanın sonuçlarında preterm doğum oranını tedavi alan grupta 3/10 (%30), tedavi almayan grupta ise 3/3 (%100) olarak belirtmiştir. Bizim çalışmamızda tedavi alan grupta preterm doğum oranı 11/20 (%55) tedavi almayan grupta ise 12/28 (%42.8) olarak izlendi. Çalışmamızdaki GBİHK tanılı UDKA tedavisi alan ve almayan gruplardaki yenidoğan sonuçları açısından istatistik olarak anlamlı fark izlenmedi.

Hastalığın yönetimindeki amaç, gebe semptomlarının kontrolünü sağlamak ve fetal distress, preterm eylemi ve ani fetus kaybını azaltmaktır. Tanı konur konmaz hastalara UDKA tedavisi başlanmalıdır. İdeal hasta takip yöntemi bulunmamaktadır. Bütün vakalara fetal monitorizasyon önerilmektedir. Fakat çoğu çalışmada GBİHK ile ilişkili bebek ölümünün antenatal takiple öngörülemediğini belirtilmiştir (24).

Günümüzde kabul edilen izlem modifiye biyofizik profili ile birlikte umbilikal arter Doppler incelemesi ve fetal büyümenin düzenli aralıklarla takip edilmesi şeklindedir (24,25). Hiçbir yöntem GBİHK'de olası fetal kaybı öngörememektedir. GBİHK'lı gebelerin bebekleri gestasyonel haftaya göre ağırlıklıkları normaldir. Umbilikal Doppler ölçümleri de normal aralıktadır. İntrauterin kayıpların çoğu 37. gestasyonel hafta ve sonrasında görülür (22). Bu yüzden bu haftada doğum önerilmektedir. Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey, ölü doğum oranını düşürmek için erken (37. hafta) doğum indüksiyonuna destek veren yeteri kadar data olmadığını belirtmiştir (24). Doğum zamanı ve riskler kişisel olarak incelenmelidir. Williamson ve ark.'nın 227 vakayı içeren çalışmasında 20 intrauterin kayıp bildirmiştir. Bu kayıpların 38. gestasyonel haftada gözlemlendiği, yalnızca 2 kayıp 37. gestasyonel haftadan önce görülmüştür (22). Çalışmamızda perinatal mortalite izlenmedi. Bir hastamız kliniğimize 25 hafta intrauterin ex ile başvurdu.

Sonuç

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz tanısı klinik bulgu ve laboratuvar sonuçlar ile konur. Hastalığın ayırıcı tanısı dikkatli bir şekilde yapılmalı, ayırıcı tanı üzerinde dikkatle durulmalıdır. KC ve safra yolları hastalıkları öyküsü, TSA'nın artmış değerleri bu hastalık için yol gösterici olabilir. Antenatal dönemde fetal ve maternal takip dikkatli bir şekilde yapılmalı, tedavi ve doğum süreci hastaya göre planlanmalıdır.

Yüksek prematüre doğum riski nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 570 e1-8.

2. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2014; 124: 120-33.

3. Gabzdyl EM, Schlaeger JM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs* 2015; 29: 41-50.

4. Than NN, Neuberger J. Liver abnormalities in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 565-75.

5. Sharma N, Panda S, Singh AS. Obstetric Outcome During an Era of Active Management for Obstetric Cholestasis. *J Obstet Gynaecol India* 2016; 66: 38-41.

6. Arthur C, Mahomed K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnosis and management; a survey of Royal Australian and New Zealand College of Obstetrics and Gynaecology fellows. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014; 54: 263-7.

7. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 231: 180-7.

8. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 594-605.

9. Herrera CA, Manuck TA, Stoddard GJ et al. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31: 1913-20.

10. Kurt A, Ecevit A, Kısa B, İnce DA, Tarcan A, Yanık FB. İntrahepatik Kolestazlı Gebelerin Neonatal Sonuçları. *Perinatoloji Dergisi* 2011; 19: 10-4.

11. Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 905-21.

12. Mei Y, Gao L, Lin Y, Luo D, Zhou X, He L. Predictors of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy with dichorionic diamniotic twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32: 472-6.

13. Garcia-Flores J, Canamares M, Cruceyra M et al. Clinical value of maternal bile Acid quantification in intrahepatic cholestasis of pregnancy as an adverse perinatal outcome predictor. *Gynecol Obstet Invest* 2015; 79: 222-8.
14. Yang J, Chen C, Liu M, Zhang S. Women successfully treated for severe intrahepatic cholestasis of pregnancy do not have increased risks for adverse perinatal outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e16214.
15. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 64-101.
16. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomäki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006; 43: 723-8.
17. Hirvioja ML, Kivinen S. Inheritance of intrahepatic cholestasis of pregnancy in one kindred. *Clinical genetics* 1993; 43: 315-7.
18. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 577-82.
19. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet* 2019; 393: 899-909.
20. Shemer EAW, Stephansson O, Thuresson M, Thorsell M, Ludvigsson JF, Marschall H-U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol* 2015; 63: 456-61.
21. Shen Y, Zhou J, Zhang S et al. Is It Necessary to Perform the Pharmacological Interventions for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy? A Bayesian Network Meta-Analysis. *Clin Drug Investig* 2019; 39: 15-26.
22. Gurung V, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD000493.
23. Chappell LC, Gurung V, Seed PT et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *BMJ* 2012; 344:e3799.
24. Saleh M, Abdo K. Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey. *BJOG* 2007; 114: 99-103.
25. Altınbaş ŞK, Karçaaltınçaba D, Kandemir Ö, Yalvaç S. İntrahepatik Gebelik Kolestazi: 33 Vakanın Maternal ve Fetal Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2013; 9: 171-5.