

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi

Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy

Mehmet Ferdi KINCI¹, Özge ŞEHİRLİ KINCI¹, Ezgi KARAKAŞ PASKAL¹

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Muğla

Öz

Gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİK); gebeliğin 2. Trimester'ından sonra gelişen, karakteristik olarak serum safra asidi yüksekliği ve kaşıntı ile seyreden gebeliğe özgü bir karaciğer hastalığıdır. Prevelansı; etnik köken, genetik ve çevresel faktörlere bağlı değişkenlik göstermekle birlikte ülkemizdeki sıklığı %0.45 olarak bildirilmiştir. Genetik faktörlerden özellikle hepatositlerde fosfolipid transportunda görevli ABCB4 geni üzerinde durulmaktadır. Risk faktörleri arasında geçirilmiş GİK öyküsü, ileri maternal yaş (>35), multiparite, oral kontraseptif kullanımı ile birliktelik gösteren kolestaz öyküsü, yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalmak, ovaryan hiperstimulasyon sendromu, çoğul gebelik, kronik Hepatit C hastası olmak yer almaktadır. En sık semptomu kaşıntıdır ve genellikle avuç içi ve ayak tabanında izlenir. Serum safra asidi yüksekliği (>10 µmol/L) etkilenen gebelerin %90'ında görülür. Serum aminotransferazları hastaların %60'ında artış göstermektedir. Bu artış çoğunlukla normalin 2 katını geçmemektedir. GİK olan hastalarda intrauterin fetal kayıp, mekonyumlu amnion mayi, spontan ve iatrojenik preterm doğum, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı artmış olarak izlenmiştir. Bu komplikasyonlardan fetal dolaşımında artan safra asidi sorumlu tutulmaktadır. Tedavinin amacı maternal biyokimyasal değerlerin normal referans aralığı yakın tutulması, maternal kaşıntı başta olmak üzere semptomların azaltılması ve fetal komplikasyonların önlenmesidir. Ursodeoksikolik asit (UDCA) diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında serum safra asidi düzeylerinde ve karaciğer enzimlerinde daha belirgin düzelmeye sağlamaktadır. İntrauterin fetal kayıp GİK'te ani olarak gelişmekte ve bu nedenle NST, USG ve doppler USG değerlendirmelerinin takipteki yeri sınırlıdır. Gebelerin hangi sıklıkta izleneceği konusunda bir fikir birliği yoktur. Preterm doğum beklenen hastalarda akciğer matürasyonu için kortikosteroid önerilmektedir. GİK olan hastalarda fetal mortalitenin 36. haftada doğumu gerçekleştirilenlerde daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kolestaz, Safra Asitleri, Ursodeoksikolik Asit

Abstract

Intrahepatic cholestasis of pregnancy; is a pregnancy-specific liver disorder developing after the second trimester of pregnancy, characteristically coursing with high serum bile acid level and maternal pruritus. Its prevalence shows a chance depending on environmental factors, genetics and ethnic origin and at the same time it is reported that the frequency of this disease is 0.45% in our country. In all genetic factors, especially ABCB4 gene, which is in charge with transporting phospholipid in hepatocytes is dwelled on. Risk factors include previous presence of NCBI, advanced maternal age (>35), multiparity, history of cholestasis with the use of oral contraceptive, becoming pregnant with assisted reproductive techniques, ovarian hyperstimulation syndrome, multiple pregnancy, being a patient with chronic hepatitis C. The most frequent symptom is pruritus and it is generally seen on palm and soles. It is seen among 90% of pregnant impressed by the high level of serum bile acid (>10 µmol/L). Serum aminotransferases show increase among 60% of the patients. This increase generally isn't two times more than normal. Intrauterine fetal loss among the patients with NCBI, is seen as amnion liquid with meconium, spontaneous and iatrogenic preterm birth, increased need in neonatal intensive care. Bile acid increasing in fetal circulation is hold responsible for these complications. The aim of the cure is to keep the maternal biochemical values close to the normal reference range, decrease the symptoms; especially maternal pruritus, prevent fetal complications. When it is compared with the other methods, ursodeoxycholic acid (UDCA) provides more apparent improvement in the liver enzymes and the levels of serum bile acid. Intrauterine fetal loss with NCBI occurs suddenly so NST, USG and doppler USG evaluations are limited in the place of follow up. There isn't a consensus on how often a pregnant should be screening. Among the patients who are expected to have preterm birth, corticosteroid is suggested for lung maturation. It is stated that fetal mortality is lower among the patients with NCBI than who gives birth at the 36th week.

Keywords: Cholestasis, Bile Acid, Ursodeoxycholic Acid

Giriş

Kaşıntı ve serum safra asitlerinin yüksekliği ile seyreden, tipik olarak gebeliğin 2. ve 3. trimester'inde gelişen, doğumun ardından semptomların ve bulguların hızlıca düzeldiği, kötü perinatal sonuçlara yol açabilen bir hastalıktır (1). Gebelik sırasında rastlanan karaciğer hastalıklarında viral hepatitlerden sonra 2. sırada gelmektedir (2). En sık görülen gebeliğe özgü karaciğer hastalığıdır (1).

Tarihçe

İlk vaka Ahlfeld tarafından 1883'te tanımlanmıştır. Fakat bu raporda kaşıntıdan bahsedilmemiştir. Svanborg ise 1950 yılında kaşıntı ve takip eden gebeliklerde sık tekrarlamaya ihtimalini tanımlamıştır (3). Tarihsel süreçte bu tabloya; gebeliğin idiyopatik sarılığı, gebeliğin tekrarlayan sarılığı, pruritis gravidarum, ikterus gravidarum, gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİK), obstetrik kolestaz şeklinde birçok isimlendirme kullanılmıştır.

Sıklık

Sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda <%1 ile %27.6 arasında değişen geniş bir spektrum mevcuttur (1). Bu değişkenliğin nedeninin, etnisite (genetik faktörler) ve çevresel faktörler bazı vakaların tam almaması olduğu düşünülmektedir (4). Genetik faktörlerin etkisi araştırıldığında, birinci derece akrabalarda artmış risk ve ailesel kümelenme göze çarpmaktadır. En sık olarak ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABCC2 genleri suçlanmaktadır. Özellikle ABCB4 geni homozigot olarak inaktive eden bir

	ORCID No
Mehmet Ferdi KINCI	0000-0002-6798-4281
Özge ŞEHİRLİ KINCI	0000-0001-6439-0798
Ezgi KARAKAŞ PASKAL	0000-0002-2413-5036

Başvuru Tarihi / Received: 07.04.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 16.05.2020

Adres / Correspondence : Mehmet Ferdi KINCI
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Muğla
e-posta / e-mail : drferdikinci@gmail.com

mutasyon hepatositlerde fosfolipid pompasının fonksiyon defektine neden olarak fosfotidilkolin'in bilier sekresyonunda azalmaya neden olur (5).

En yüksek insidans Şili'de (Hispanik popülasyon) görülmektedir (6). Ülkemizde yapılan çalışmalarda prevalans %0.45 olarak bulunmuştur (7). Prevalansı en düşük olan çalışma %0.05 ile Çin'den bildirilmiştir (8). Nedeni bilinmemekle birlikte kış aylarında daha sık görülmektedir (9).

Risk Faktörleri

En önemli risk faktörü, önceki gebeliklerde GİK geçirmiş olmaktır. Bunun yanında; ileri maternal yaş (>35), multiparite, ailesel yatkınlık, oral kontraseptif kullanımı ile kolestaz öyküsü, yardımcı üreme tekniği ile gebe kalmak, çoğul gebelik, Kr. Hepatit C (+), safra taşı öyküsü, ovarian hiperstimulasyon sendromu bulunmaktadır.

Seks Steroidleri: Oral kontraseptif (OKS) kullanımı, çoğul gebeliklerde plasental kütle artışı, gebeliğin özellikle ikinci yarısında kolestaz görülmesi gibi durumlarda kolestaz yaşanması nedeni ile patogeneze östrojen suçlanmaktadır. Östrojen, indirekt etkiyle plazma membran akışkanlığını bozarak kolestaza neden olabilir. Bu değişiklik hepatic taşıyıcıların etkinliğini bozar (10). Erken gebelik döneminde doğal progesteron tedavisi alanlarda GİK riskinin arttığı gösterilmiştir (11). Buna ek olarak GİK tanısı konulan hastalarda serum ve idrarda sülfatlanmış progesteron ürünlerinin artmış olduğu tespit edilmiştir (12). Bu nedenle progesteron metabolitlerinin de tıpkı östrojen gibi GİK gelişiminden sorumlu olduğu öne sürülmektedir. Ancak bunun patogenezi net olarak açıklanamamıştır. Ürsodeoksikolik asit (UDCA) tedavisinden sonra artan sülfatlanmış progesteron ürünlerinin azaldığı saptanmıştır (13).

Çevresel faktörler: Glutasyon peroksidaz selenyum bağımlı bir antioksidandır (14). Östrojen ve safra asitleri oksidatif strese neden olmaktadır. Gebeliğin 2. yarısında serum selenyum seviyelerinde düşüş olmaktadır. Ayrıca Şili ve Finlandiya gibi ülkelerde selenyum'un diyet ile alımı az olması nedeni ile GİK'in daha sık görüldüğü saptanmıştır (14).

Mevsimsel Etkenler: Kış aylarında GİK'in daha sık görülme nedenini de selenyuma bağlanmıştır. Diyet ile selenyum alımı bu aylarda düşmektedir ve GİK sıklığı artmaktadır. Hepatit C taşıyıcılığı olan hastalarda GİK insidansı daha yüksektir (15).

Tanı

Semptomlar:

En sık gözlenen semptom kaşıntıdır. Hafif olarak başlayıp hastalık ilerledikçe artan, geceleri uykudan uyandıracak şekildedir. Sıklıkla avuç içi ve ayak tabanında görülür fakat karın çevresi başta olmak üzere diğer bölgelere de yayılabilir (16). Doğumdan 48 saat sonra dramatik şekilde geriler. Kaşıntı yapan diğer patolojiler ekarte edilmelidir. Raş

izlenmemektedir. Fakat şiddetli kaşıntıya bağlı sekonder cilt lezyonları oluşabilmektedir. Biyokimyasal bozukluklar genelde kaşıntıdan sonra başlar fakat önce başladığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (17). Diğer en sık görülen semptom sarılıktır. Kaşıntı başlangıcından 4 hafta içinde ortaya çıkar, hastaların %14-25'inde görülür (18). Sarılığı olan hastalarda yorgunluk, iştahsızlık eşlik edebilir. Kolelitiazis ve kolesistit eşlik edebilmektedir (19). Epigastrik ağrı, malabsorbsiyon, steatore, K vitamini eksikliği ve postpartum hemoraji gözlenebilmektedir.

Laboratuvar Bulguları:

Farklı derneklere göre tanı kriterleri konusunda görüş ayrılıkları mevcuttur (Tablo 1-2). Artmış safra asiti (kolik asit ve kenodeoksikolik asit) düzeyi >10 µmol/L olması tanıda değerlidir. Etkilenen gebelerin %90'ında görülür. Bazen ilk ve tek laboratuvar bulgusudur. Yapılan çalışmalar serum safra asit düzeyinin 40 µmol/L'ün üzerine çıkmasıyla fetal komplikasyon oranlarının arttığını göstermektedir (20). Tokluk safra asitleri açlık safra asiti düzeyinden yüksek olabilir. Ampirik UDCA başlandıysa safra asitleri hiç yükselmeyebilir. Alınan kan örneği oda sıcaklığında bir gün, buzdolabında 3 günden fazla bekletilmemelidir (21). Serum aminotransferazları hastaların %60'ında artış göstermektedir. Bu artış çoğunlukla normalin 2 katını geçmemektedir. Nadiren >1000 U/L üzerine çıkar. Alanin aminotransferaz (ALT), Aspartat aminotransferaz (AST)'ye göre daha sensitiftir. Artmış safra asit düzeyi ile ALT ve AST arasında korelasyon yoktur. Alkalen fosfataz (ALP) normalin 4 katına kadar çıkabilir fakat plasental izoenzim olması nedeniyle GİK'na spesifik değildir. Hastaların %25'inde total ve direk bilirubin yüksekliği görülür. Genellikle 6 mg/dL'yi geçmez. Hafif Gama glutamil transferaz (GGT) yüksekliği saptanabilir. Protrombin zamanı (PTZ) genellikle normaldir, fakat K vitamini eksikliği görülen nadir vakalarda artış izlenebilir (22).

Tablo 1. Farklı derneklere göre GİK tanısında kullanılan laboratuvar bulguları

Variabl	RCOG	SAMNCP	GWADOH	ACG	EASL	SMFM
Safra asit düzeyi	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
Açlık safra asit düzeyi			Evet			
KCFT	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
GGT	Evet	Evet	Opsiyonel		Evet	
PTZ					Evet	

American College of Gastroenterologists: ACG, European Association for the Study of the Liver: EASL, Government of Western Australia Department of Health: GWADOH, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: RCOG, South Australia Maternal and Neonatal Community of Practice: SAMNCP, The Society for Maternal-Fetal Medicine: SMFM, Karaciğer Fonksiyon Testleri: KCFT, Gama glutamil transferaz: GGT, Protrombin zamanı: PTZ

Öncelikle kaşıntı yapan (stria, alerjik reaksiyon) ve karaciğer fonksiyon bozukluğu yapan diğer hastalıkların (preeklampsi, gebeliğin akut yağı karaciğer hastalığı v.b.) ekarte edilmesi gereklidir. USG'de hepatic parankim ve safra kanalları normal

görünür. Ayırıcı tanı amacı ile tüm hastalardan batin ultrasonografisi istenmelidir. Histopatolojik bulgular non-inflamatuar kolestaz ile uyumludur. Tanı için biyopsi gereksizdir (23).

Tablo 2. Farklı derneklere göre gebelik kolestazi tanı kriterleri

Tanı Kriterleri	RCOG (2011)	SAMNCP (2016)	GWADOH (2014)	ACG (2016)	EASL (2009)	SMFM (2011)
KAŞINTI	Gerekli	Gerekli	Gerekli	Gerekli	Gerekli	Gerekli
SAFRA ASİTİ	Yüksek ise tanısı ama şart değil	Tanı için gerekli >10 µmol/L şüpheli >15µmol/L tanısı >40 µmol/L şiddetli	Yüksek ise tanısı ama şart değil	>10 µmol/L tanısı		
TRANSAMİNAZ	Yüksek ise tanısı	Yüksek olabilir	Yüksek ise tanısı	Yüksek olabilir		
DOĞUMDAN SONRA REZOLÜSYON	KCFT doğumdan 10 gün sonra düşmeye başlar, 6 haftaya sonra normal düzeye gelir					

American College of Gastroenterologists: ACG, European Association for the Study of the Liver: EASL, Government of Western Australia Department of Health: GWADOH, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: RCOG, South Australia Maternal and Neonatal Community of Practice: SAMNCP, The Society for Maternal-Fetal Medicine: SMFM

Sonuçlar

Maternal serum safra asitleri plasentayı geçerek fetüste birikir. Genel obstetrik popülasyonla karşılaştırılan meta-analizde; intrauterin fetal kayıp (%0.91-%0.32), mekonyumlu amnion mayii (%18.7-%10.8), spontan preterm doğum (%13.4-%4.0), iatrojenik preterm doğum (OR 3.65), yenidoğan yoğun bakım gereksinimi (OR 2.12) artmış izlenmiştir (24).

Intrauterin fetal kayıp: Mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte konu ile ilgili birçok düşünce mevcuttur. Safra asitlerinin koryonik venlerde vazokonstriksiyon (25), plasenta ve fetal karaciğerde oksidatif stres ve apoptozda artışa neden olarak (26) veya fetal kardiyomyozit fonksiyonunu bozarak (27) ani fetal ölüme neden olduğu gösterilmiştir. Serum safra asitleri düzeyi arttıkça fetal ölüm riski artar. Fetal kayıp oranları ile safra asitleri düzeyleri değerlendirildiğinde <40 µmol/L %0.13, 40-99 µmol/L %0.28, >100 µmol/L %3.44 olarak saptanmıştır (24).

Preterm doğum: Gerek spontan preterm doğum gerekse iatrojenik preterm doğum sıklığı artmaktadır. Tedavi uygulanmayan birçok çalışmada bu oran %30-40 arasında bildirilmektedir (28). Preterm doğumun etiolojisi henüz aydınlatılmamış olsa da yükselen safra asitleriyle beraber myometrial oksitosinin reseptörlerinde artış olduğu gösterilmiştir (29).

Mekonyumlu amnion mayi: Ovadia ve ark. yaptığı çalışmada mekonyumlu amnion mayi görülme sıklığı %18.7-%10.8, Grantz ve ark. yaptığı çalışmada ise maternal serum safra asit düzeyleri 40 µmol/L'den fazla olan hastaların %44'ünde oranında saptanmıştır (20). Mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte artmış serum safra asidi düzeyinin fetal intestinal motiliteyi arttırdığı düşünülmektedir.

Fetal gelişim kısıtlılığı ve oligohidroamniosis GİK'nın komplikasyonlarından değildir.

Tedavi

Tedavinin amacı maternal biyokimyasal değerlerin normal referans aralığı yakın tutulması, maternal kaşıntı başta olmak üzere semptomların azaltılması ve fetal komplikasyonların önlenmesidir. Tüm hastalara tedavi önerilir. Tipik semptomları olan ancak laboratuvarı normal olan hastalara ampirik tedavi başlanabilir; bu tercih edilmezse haftalık olarak safra asitleri ve aminotransferazlara bakılıp yükselme tespit edildiğinde başlanır (30). Serum safra asitleri düzeyine göre komplikasyon oranları değişmektedir (24). Doğum haftasına karar vermede ve prenatal takip sıklığı bireyselleştirilmelidir.

Farmakolojik Tedavi

Ursodeoksikolik asit (UDCA): Serum safra asitinin %5'ini oluşturan doğal bir hidrofilik safra asitidir. Diğer safra asitlerinden daha az toksiktir. Endojen toksik safra asit üretimini azaltarak tedaviyi sağlar. Diğer tedavi yöntemlerine göre serum safra asidi düzeylerinde ve karaciğer enzimlerinde daha belirgin düzelmeye sağlamaktadır (31). Önerilen doz günlük 1 gr/gündür. İlaç kullanılmaya başladıktan itibaren 1-2 hafta içinde kaşıntı geriler, 3-4 hafta içinde laboratuvar bulguları düzelmeye başlar. Kaşıntı 2 hafta içinde tolere edilebilir hale gelmezse haftalık doz artırılması gerekir (max 21 mg/kg/gün) (32). Tedavi başlandıktan sonra haftalık serum safra asitleri bakılır.

Kolestiramin: Safra asitlerinin ileumdan absorpsiyonunu engelleyen bir anyon değişim reçinesidir. Safra asitlerinin feçesle eliminasyonu sonucu serum safra asit miktarında azalma sağlar. Yan etki miktarının fazla olması ve etkinliğinin UDCA'ya göre daha az olması nedeniyle günümüzde ilk basamak olarak önerilmemektedir. Nadirde olsa yağda emilimini olumsuz etkilediği için yağda eriyen vitaminlerin eksikliği izlenebilir (12).

S-adenozil-metiyonin: Hepatosit plazma membranının yapısını değiştirir, bilier ekskresyonu artırır. İntravenöz yolla uygulanır. 800-1000 mg/gün dozunda uygulanır (33).

Rifampisin: Hepatobiliyer yollarda rol alır. Pregnan x reseptör agonistidir. UDCA'ya ek günlük 300-1200 mg hastaların çoğunda kaşıntıyı azaltır, safra asitleri ve aminotransferazları düşürür (33).

Deksametazon: Dolaşımdaki estriol seviyesini azaltarak etki eder. Plasentadan fetusa geçer ve fetal adrenalde dehidroepiandrosteron sülfat üretimini azaltır. Bunun sonucunda estriol seviyesi azalır. Uzun süreli kullanımda yan etkisinin fazla olması nedeniyle kullanılması önerilmemektedir (34).

Diğer İlaçlar: Hidroksizin, klorfeniramin, fenobarbital

Doğum Zamanlaması ve Doğum Yönetimi

GİK'de gelişen intrauterin fetal kayıp ani olarak gelişmektedir. Bu nedenle NST, USG ve doppler USG değerlendirmelerinin takipteki yeri sınırlıdır. Gebelerin hangi sıklıkla görüleceği, hangi tetkiklerin uygulanacağı konusunda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Doğum zamanlaması konusunda ekspektan yaklaşım sonucu olabilecek maternal ve fetal komplikasyonlar ile prematürite riskleri arasında dengeli davranılmalıdır. GİK olan gebelerde fetal mortalite; 36. haftada doğum gerçekleşirse en düşük (4.7/10000), ekspektan yönetimde ise daha fazladır (19.2/10000) (35). Tedaviye rağmen tolere edilemeyen maternal kaşıntı, sarılık, daha önceki gebelikte GİK nedeniyle 36. hafta öncesinde fetal ölüm öyküsü, safra asitleri düzeyi >100µmol/L olan hastalarda 36. haftada doğum önerilmektedir (36). Akciğer maturasyonunu belirlemek için amniyosentez önerilmemektedir. Preterm doğum gerçekleştirilecek gebelerde akciğer matürasyonu için kortikosteroid önerilmektedir. Doğum takibinde devamlı monitorizasyon önerilir. Etkili doğum indüksiyonu uygulanan gebelerde sezaryen oranları artmamıştır. K vitamini seviyeleri değişmeyen hastalarda postpartum kanama riskinde artış yoktur (37).

Maternal Sonuçlar

Doğumdan birkaç gün sonra kaşıntı geçer, safra asitleri ve aminotransferazlar normale döner (11). GİK postpartum dönemde emzirmeye engel değildir. UDCA doğum eylemi başladığında kesilir; anne sütünde çok düşük miktarlarda tespit edilmiştir; fakat bebek tarafından emilimi düşüktür ve herhangi bir probleme yol açması beklenmez. Doğumdan 6-8 hafta sonra safra asitleri ve biyokimyasal testler tekrarlanır. Laboratuvar değerlerinde düzelme yoksa altta yatan sebepleri araştırmak için Gastroentereoloji Uzmanına yönlendirilir. GİK öyküsü olan kadınların %60-70'inde sonraki gebeliklerde de kolestaz görülür (38).

Kontrasepsiyon için non-hormonal yöntemler tercih edilir. Hastanın talebi kombine oral kontraseptifle korunmak ise kolestaz gelişebileceği konusunda uyarılmalıdır. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından sadece progesteron içeren kontraseptifler tercih edilebilir bir korunma yöntemi olarak öne sürülmektedir (39).

Sonuç

GİK; etyolojisi net olarak aydınlatılamamış, olumsuz fetal sonuçları olabilen, sıklıkla tekrarlayıcı bir durumdur. Mekanizması, tedavisi ve prognoz ile

ilgili yaklaşımlarda daha çok çalışmaya ihtiyaç mevcuttur.

Kaynaklar

1. Beuers U, Puhl T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-A heterogeneous group of pregnancy-related disorders? *Hepatology*. 2006;43(4):647-9.
2. Schmid R, Haemmerli U. *Der Schwangerschaftsikerus*. Ikterus Stuttgart: Schattauer. 1968:227-31.
3. Svanborg A. A study of recurrent jaundice in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1954;33(4):434-44.
4. Lee R, Goodwin T, Greenspoon J, Incerpi M. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J Perinatol*. 2006;26(9):527-32.
5. Jacquemin E, Cresteil D. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *The Lancet*. 1999;353(9148):210-1.
6. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Internal Med*. 1978;88(4):487-93.
7. Yıldırım G, Aslan H, Asar E, et al. İntrahepatik Kolestazda Gebelik Sonuçları. *J Turk Obstet Gynecol Soc*. 2007;4(4):250-3.
8. Lo T, Lau W, Lam HS, Leung W, Chin RK. Obstetric cholestasis in Hong Kong-local experience with eight consecutive cases. *Hong Kong Med J*. 2007;13(5):387.
9. Berg B, Helm G, Petersohn L, Tryding N. Cholestasis of pregnancy: clinical and laboratory studies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986;65(2):107-13.
10. Reyes H, Simon FR, editors. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease*. Seminars in liver disease; 1993: © 1993 by Thieme Medical Publishers, Inc.
11. Bacq Y, Sapey T, Brechot M, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology*. 1997;26(2):358-64.
12. Yılmaz S, Üstün Y, Hızlı D, Deveer R. Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi. *Gazi Med J*. 2012;23:138-44.
13. Glantz A, Reilly SJ, Benthin L, Lammert F, Mattsson LÅ, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine. *Hepatology*. 2008;47(2):544-51.
14. Reyes H, Báez ME, González MC, Hernández I, Palma J, Ribalta J, 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(4):542-9.
15. Locatelli A, Roncaglia N, Arreghini A, Bellini P, Vergani P, Ghidini A. Hepatitis C virus infection is associated with a higher incidence of cholestasis of pregnancy. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol*. 1999;106(5):498-500.
16. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014;124(1):120-33.
17. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe R, Shennan A. Pruritus may precede abnormal liver function tests in pregnant women with obstetric cholestasis: a longitudinal analysis. *Brit J Obstet Gynaecol*. 2001;108(11):1190-2.
18. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol*. 2008;14(38):5781.
19. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkkala O, Aittomäki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology*. 2006;43(4):723-8.
20. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LÅ. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*. 2004;40(2):467-74.
21. Manzotti C, Casazza G, Stimac T, Nikolova D, Gluud C. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD012546.

22. Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15(8):897.
23. Lammert F, Marschall H-U, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol.* 2000;33(6):1012-21.
24. Ovdia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *The Lancet.* 2019;393(10174):899-909.
25. Sepulveda W, Gonzalez C, Cruz M, Rudolph M. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991;42(3):211-5.
26. Perez MJ, Macias RI, Duran C, Monte MJ, Gonzalez-Buitrago JM, Marin JJ. Oxidative stress and apoptosis in fetal rat liver induced by maternal cholestasis. Protective effect of ursodeoxycholic acid. *J Hepatol.* 2005;43(2):324-32.
27. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, Lab M, Swiet Md, Korchev Y. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci.* 2001;100(4):363-9.
28. Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, Incerpi M, et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol.* 2008;25(06):341-5.
29. 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(2):577-82.
30. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2012;143(6):1492-501.
31. 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.
32. Bacq Y, le Besco M, Lecuyer A-I, Gendrot C, Potin J, Andres CR, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Results in real-world conditions and factors predictive of response to treatment. *Digest Liver Dis.* 2017;49(1):63-9.
33. Liu J, Murray AM, Mankus EB, Ireland KE, Acosta OM, Ramsey PS. Adjuvant use of rifampin for refractory intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(3):678-81.
34. Pathak B, Sheibani L, Lee RH. Cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol Clin.* 2010;37(2):269-82.
35. Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, LaCoursiere DY, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(5):667.
36. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, Kemperman H, Boon J, Evers IM, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(1):100.
37. Oztekin D, Aydal I, Oztekin O, Okcu S, Borekci R, Tinar S. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(6):975.
38. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG: Inter J Obstet Gynaecol.* 2004;111(7):676-81.
39. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, et al. US medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016;65(3):1-103.