

İntrahepatik Kolestazlı Gebelerde Maternal ve Fetal Sonuçların Değerlendirilmesi

Evaluation of Maternal and Fetal Outcomes in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy

Gültekin Adanaş AYDIN¹, Gülten ÖZGEN²

1. Bursa Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bursa, Türkiye

2. Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bursa, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizde gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK) tanısı konmuş gebelerin maternal ve fetal sonuçları değerlendirildi.

Gereçler ve Yöntem: Bu çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup, Eylül 2017 ve Eylül 2018 tarihleri arasında toplam 53 hastayla yapıldı. GİK tanısı kaşıntı ve karaciğer enzimleri ile açlık safra asit düzeylerinde artış ($\geq 10 \mu\text{mol/L}$) artış olması durumunda konuldu. Hastaların hastane kayıtlarından doğum bilgileri ve demografik özelliklerine ulaşıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 30.5 ± 5.7 yıl ve tanı anındaki gebelik yaşı ortalaması 32.3 ± 2.8 hafta olarak saptandı. Ortalama safra asit düzeyi $26.42 \pm 19.1 \mu\text{mol/L}$ olarak hesaplandı. Hastaların %26.4'ünde gestasyonel diyabet, %15.1'inde preeklampsi görüldü. Hastaların %37.7'sinin preterm doğum yaptığı tespit edildi. Yenidoğan bebeklerin %32.7'si yenidoğan yoğun bakım ünitesine alınırken, %32.7'sinde yenidoğan geçici taşipnesi, %33.3'ünde respiratuvar distres sendromu geliştiği görüldü. Perinatal mortalite ise saptanmadı.

Sonuç: Çalışma sonuçlarımıza göre, GİK takibinde en önemli unsurlar olan perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltmak için hastaların yakın takibi ve şiddetli kolestaz bulguları olan hastaların belirlenip uygun tedavinin erken başlanması oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: gebelik, intrahepatik kolestaz, preterm doğum

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to evaluate maternal and fetal outcomes in pregnant women diagnosed with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) in our clinic.

Material and Methods: In this retrospective study, we included a total of 53 patients with ICP who were admitted to Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology outpatient clinics between September 2017 and September 2018. The diagnosis of ICP was made based on elevated liver enzymes and bile acids ($\geq 10 \mu\text{mol/L}$) and pruritis. Delivery outcomes and demographic characteristics of the patients were obtained from the hospital records.

Results: The mean age of the patients was 30.5 ± 5.7 years and the mean gestational age was 32.3 ± 2.8 weeks. The mean bile acid level was $26.42 \pm 19.1 \mu\text{mol/L}$. Of the patients, 26.4% had gestational diabetes mellitus and 15.1% had preeclampsia. A total of 37.7% of the patients had preterm delivery. Of all neonates, 32.7% required neonatal intensive care unit stay, while 32.7% had transient tachypnea of the newborn and 33.3% had respiratory distress syndrome. No perinatal mortality was observed.

İletişim

Sorumlu Yazar: Gültekin Adanaş AYDIN

Adres: Bursa Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, 16110, Bursa, Türkiye

Tel: +90 (544) 860 8282

E-Posta: gadanas@gmail.com

Makale Geliş: 04.04.2020

Makale Kabul: 29.05.2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.714219>

Conclusion: Our study results suggest that close follow-up and identification of patients with severe cholestasis symptoms are the mainstays of the follow-up of ICP and early treatment to decrease perinatal mortality and morbidity.

Keywords: pregnancy, intrahepatic cholestasis, preterm delivery

GİRİŞ

Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK), sıklıkla üçüncü trimesterde veya ikinci trimesterin sonlarında ortaya çıkan gebeliğe özgü bir durumdur. Vücutta kaşıntı, karaciğer enzimleri ve açlık safra asit düzeylerinde artış ($\geq 10 \mu\text{mol/L}$) ile komplike olan bir durumdur [1, 2]. Preterm doğum, fetal asfiksi, mekonyumlu amniyon sıvısı ve ölü doğum gibi istenmeyen perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir [3].

İnsidansı ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte, %0.1 ila %2 arasında değişir ve en sık İskandinav ve Güney Asya ırklarında görülür [4]. Her ne kadar GİK'inetiyolojisi tam olarak anlaşılammış olsa da, multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Artmış seks hormon sentezi, çevresel faktörler ve genetik yatkınlığın rol oynadığı tahmin edilmektedir [4, 5]. Hastalığın ailesel dağılım göstermesi ve insidansın etnik gruplar arasında farklılık göstermesi, popülasyona özgü genetik risk faktörlerinin olduğunu düşündürmektedir [4].

Genel olarak GİK, serum safra asit düzeyleri dikkate alınarak hafif ($10-40 \mu\text{mol/L}$) ve ağır ($>400 \mu\text{mol/L}$) diye sınıflandırılmaktadır [6]. GİK'inedavisinde maternal semptomların azaltılmasında ursodeoksikolik asit ilk tercihtir [7]. Her ne kadar doğum için ideal doğum zamanı net değilse de, çalışmalarda sıklıkla 36-37.gebelik haftaları önerilmektedir [3, 8].

Bu çalışmada kliniğimizde GİK tanısı konan hastaların maternal ve fetal sonuçları değerlendirildi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya Eylül 2017 ve Eylül 2018 tarihleri arasında GİK tanısı konmuş toplam 53 hasta alındı. Kolestaz tanısı, kaşıntı şikayeti ile birlikte karaciğer enzimleri ve açlık safra asit düzeylerinde yükseklik olması durumunda konuldu. Safra asit düzeylerinin $10 \mu\text{mol/L}$ üzerinde olması kolestaz açısından anlamlı bulundu. Hastalık tanısının konulması aşamasında kronik karaciğer hastalığı olan, anormal serolojik testlere sahip (hepatit A, B ve C) veya ultrasonografik incelemede safra

yollarında tıkanıklık görülen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Gebeliğin intrahepatik kolestazı tanısı için hastalardan kan örneği alınarak açlık safra asit düzeyleri, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), bilirubin, alkalen fosfataz (ALP) ve laktat dehidrogenaz (LDH) ve viral hepatitlerin serolojisi çalışıldı. Ayrıca tüm hastalara abdominal ultrasonografi yapıldı. Hastaların hastane kayıtlarından gebeliklerinin spontan yada in vitro fertilizasyon (IVF) olup olmadığı, sistemik hastalık öyküleri, ilaç ve sigara kullanım öyküleri, önceki gebeliklerinde kolestaz öyküsü olup olmadığı, bu gebeliklerinde preeklampsi (PE), gestasyonel diabetes mellitus (GDM) gelişip gelişmediği ve tanı anındaki gebelik haftaları kaydedildi. Peripartum sonuçlarını değerlendirmek için doğum haftaları, doğum şekli, doğum ağırlığı, APGAR skorları, amniyon sıvısında mekonyum olup olmadığı veyenidoğan ünitesine alınıp alınmadığı dosya bilgilerinden incelenerek kaydedildi.

Hastanemizde GİK tanısı konan hastalara ursodeoksikolik asit tedavisi günde üç kez 250 mg olacak şekilde başlanmaktadır. Hastaların takibine 36 ila 37. haftaya kadar devam edilmekte, ancak maternal veya fetal durumda bozulma olası durumunda, doğum daha erken haftalara alınabilmektedir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS versiyon 22.0 yazılımı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ile yapıldı. Elde edilen verilerin dağılım ve türlerine bağlı olarak tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma (SS), dağılım (minimum-maksimum), sayı ve yüzde olarak hesaplandı. Kategorik yapıdaki demografik ve klinik bulgular arasındaki ilişkiler uygun ki-kare testleri ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya GİK tanısı konan toplam 53 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 30.5 ± 5.7 ve vücut kitle indeksi ortalaması 28 ± 3.9 kg/m² olarak saptandı. Hastaların tanı anında gebelik haftası ortalaması 32.3 ± 2.8 ve doğum haftası ortalaması ise 35.8 ± 2.4 olarak saptandı. Hastalara ait demografik bilgiler Tablo 1’de verildi.

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastalara ait demografik bilgiler.

	N	Ortalama	Standart Sapma
Yaş(yıl)	53	30.566	5.766
VKİ (kg/m ²)	53	28.072	3.940
Tanı anında gebelik haftası	53	32.396	2.803
Doğum haftası	51	35.824	2.488
Doğum ağırlığı(g)	51	2730.647	703.254
Gravida	53	2.434	1.487
Parite	53	1.019	0.930
Düşük sayısı	53	0.415	0.795

Çalışmaya alınan hastaların %18.9’unda IVF gebelik, %13.2’sinde ise ikiz gebelik mevcuttu. Hastaların sadece birinde (%0.53) önceki gebelikte kolestaz öyküsü mevcuttu. Hastaların üçünde (%5.7) sigara kullanımı mevcuttu. Hastaların takiplerinde kolestaz haricinde %26.4’ünde GDM, %15.1’inde PE ve %11.3’ünde ise intrauterin gelişim geriliği (IUGR) saptandı.

Tablo 2: Hastalara ait kategorik tipteki özellikler.

Değişken	n	%
Sigara	Yok	50 94.3
	Var	3 5.7
IVF gebelik	Yok	43 81.1
	Var	10 18.9
Spontan gebelik	Yok	13 24.5
	Var	40 75.5
İkiz gebelik	Yok	46 86.8
	Var	7 13.2
Önceki gebelikte kolestaz öyküsü	Yok	52 98.1
	Var	1 1.9
Gebelik başında progesteron kullanımı	Yok	24 46.2
	Var	28 53.8
Kronik hipertansiyon	Yok	53 100.0
	Var	0 0.0
GDM	Yok	39 73.6
	Var	14 26.4
IUGR	Yok	47 88.7
	Var	6 11.3
PE	Yok	45 84.9
	Var	8 15.1
Kan grubu	Diğer	46 86.8
	Arh(-)	4 7.5
	Brh(-)	0 0.0
	ABrh(-)	1 1.9
	Orh(-)	2 3.8
Tüm batin USG incelemesi	Normal	29 54.7
	Kolesistektomi	3 5.7
	Karaciğerde yağlanma	6 11.3
	Safra kesesinde taş	4 7.5
	Safra kesesinde yoğunluk	4 7.5
Dalak boyutu artmış	1 1.9	
İndüksiyon	Yok	29 56.9
	Var	22 43.1
Propess® kullanımı	Yok	40 78.4
	Var	11 21.6
PPROM varlığı	Yok	49 96.1
	Var	2 3.9
Dekolman	Yok	52 100.0
	Var	0 0.0
Atoni	Yok	50 96.2
	Var	2 3.8
Ölü doğum	Yok	52 100.0
	Erkek	26 50.0
Cinsiyet	Kadın	26 50.0
	Yok	47 94.0
Mekonyum varlığı	Var	3 6.0
	Yok	35 67.3
YYBÜ yatışı	Var	17 32.7
	Yok	34 66.7
RDS	Var	17 33.3
	Yok	35 67.3
TTN	Var	17 32.7
	Yok	46 88.5
Hiperbilirubinemi	Var	6 11.5
	Yok	50 100.0
Perinatal mortalite	Yok	50 100.0

a: Fisher kesin testi; **b:** Fisher-Freeman-Halton testi; **c:** Pearson ki-Kare testi. **IVF:** in vitro fertilizasyon; **GDM:** gestasyonel diabetes mellitus; **IUGR:** intrauterin gelişim geriliği; **PE:** preeklampsi; **PPROM:** preterm prematür membran rüptürü; **YYBÜ:** yenidoğan yoğun bakım ünitesi; **RDS:** respiratuvar distres sendromu; **TTN:** yenidoğan geçici taşipnesi

Hastaların yapılan batin ultrasonografi incelemelerinde ise, %45.3'ünde patolojik bulgulara rastlandı. Hastaların %6'sında amniyon sıvısında mekonyum mevcuttu. Yenidoğan bebeklerin %32.7'si yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) alınırken, %32.7'sinde yenidoğan geçici taşipnesi, %33.3'ünde respiratuvar distress sendromu (RDS) ve %11.5'inde ise hiperbilirubinemi geliştiği görüldü. Perinatal mortalite ise saptanmadı. Hastalara ait kategorik tipteki özellikler Tablo 2'de verildi.

Hastalara ait laboratuvar parametreleri ise Tablo 3'te verildi. Hastaların AST ortalaması 90.3±79.3 IU/L, ALT ortalaması 124.86±122 U/L ve safra asitleri ortalaması ise 26.42 ±19.1 µmol/Lolarak saptandı.

Tablo 3: Hastalara ait laboratuvar parametreleri.

	N	Ort.	SS
Hb(g/dL)	53	12.974	13.656
AST(IU/L)	53	90.358	79.356
ALT(U/L)	53	124.868	122.018
GGT(U/L)	20	24.200	20.135
Total bilirubin (mg/dl)	50	0.803	0.479
Direkt bilirubin (mg/dl)	50	0.328	0.274
WBC(10 ³ /µL)	53	12196.038	16503.839
PLT(10 ³ /µL)	53	252415.094	98671.645
Fibrinojen (mg/dl)	53	587.132	135.469
PT(sn)	53	13.523	1.131
APTT(sn)	53	27.885	2.803
INR	53	0.988	0.072
LDH(U/L)	31	224.452	42.444
ALP(U/L)	31	200.742	65.545
Kreatinin (mg/dL)	53	0.637	0.103
Safra asidi (µmol/L)	53	26.427	19.183

SS: standart sapma; **Hb:** hemoglobin; **AST:** aspartat aminotransferaz; **ALT:** alanin aminotransferaz; **GGT:** gama glutamil transferaz; **WBC:** beyaz kan hücresi; **PLT:** trombosit; **PT:** protrombin zamanı; **APTT:** aktive parsiyel tromboplastin zamanı; **INR:** uluslararası normalleştirilmiş oran **LDH:** laktat dehidrogenaz; **ALP:** alkalen fosfat

TARTIŞMA

Çalışmamızda kliniğimizde GİK tanısı konan hastalara ait maternal ve fetal sonuçlar değerlendirildi. Yapılan çalışmalarda GİK tanısı konan hastalarda PE ve GDM için risk artışı tespit edilmiştir [9-12]. Bizim de çalışmamızda hastaların %26.4'ünde GDM, %15.1'inde ise PE saptandı. Bu saptanan oranların normal gebelikte görülen oranlara kıyasla artmış olduğu belirlendi. Hastalarımızın sadece %11.3'ünde IUGR tespit edildi. Literatürde sıklıkla GİK hastalarında daha düşük oranlarda IUGR saptanmıştır [13, 14]. Mor ve ark. [13] GİK'ingeç başlangıçlı PE için bir risk faktörü olduğunu; ancak erken başlangıçlı PE ve buna bağlı gelişecek gelişme geriliği için riski artırmadığını bulmuştur.

Her ne kadar GİK anne için daha benign bir durum olsa da, fetüs için preterm doğum, fetal distress, amniyon sıvısında mekonyum olması ve intrauterin ölüm gibi olumsuz durumların görülebildiği bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda serum safra asit düzeylerinin 40 µmol/L üzerinde olması durumun-

da fetal komplikasyonların daha fazla olduğu görülmüştür [6, 13]. Fetal distress ve amniyon sıvısında mekonyum bulunma sıklığının da, yine safra asit düzeylerinin 40 µmol/L üzerinde olması durumunda arttığı görülmüştür [16]. Bizim çalışmamızda safra asit düzeylerinin ortalaması 26.42 ±19.1 µmol/L idi. Hastaların yalnızca %6'sında amniyonda mekonyum izlendi; ancak, bu hastaların hiçbirinde safra asit düzeyi 40 µmol/L üzerinde değildi.

Kolestazın en önemli komplikasyonlarından biri de prematüredir [17, 18]. Literatürde kolestaz hastalarında prematürite oranı %19 ila 60 olup, spontan veya iyatrojeniktir. Çalışmalarda RDS'nin aynı gestasyonel haftada kontrol grubu hastalarla karşılaştırıldıklarında GİK'li hastalarda daha fazla olduğu görülmüştür [19, 20]. Ayrıca bu yüksekliğin safra asit düzeylerinden bağımsız olduğu da gözlenmiştir [20]. Bizim çalışmamızda da literatür verilerine benzer şekilde artışlar tespit edildi. Çalışmamızda 53 hastanın 20'sinde (%37.7) preterm doğum izlendi; ancak, bu hastaların yalnızca üçünde safra asit düzeyi 40 µmol/L üzerindeydi. Bununla birlikte, yenidoğanların %32.7'si YYBÜ'ye alınırken %32.7'sinde TTN, %33.3'ünde RDS geliştiği gözlemlendi. Safra asit düzeyleri ile fetal komplikasyonlar arasında ilişki saptayan yayınların yanı sıra, preterm doğum, RDS ve fetal distress ile safra asit düzeyleri arasında ilişki olmadığını belirten yayınlarda mevcuttur [21, 22].

Literatürde kolestaz hastalarında ölü doğum oranı %0.4 ila %7 olarak saptanmıştır [23, 24]. Nedeni net olarak belirlenmemişse de, kronik uteroplasental yetmezlikten ziyade, akut hipoksi nedeni ile oluştuğuna dair bulgular izlenmiştir [25]. Ölü doğum sıklıkla 37. haftadan sonra ve yüksek safra asit düzeylerine sahip hastalarda daha sık görülmektedir [26]. Fetal ölümün safra asitlerine bağlı olarak kardiyak aritmi nedeniyle oluştuğu varsayılmaktadır. Kardiyomiyositlerin safra asitleri ile karşılaşması sonucu kontraktilitelerinde azalma ve aritmojenik aktivite gösterdikleri görülmüştür [25, 27]. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği GİK hastaların aktif bir şekilde yönetimini desteklemektedir [28]. Yine çalışmalarda 36.gelibelik haftasının neonatal ölüm ve ölü doğum ile preterm doğumun komplikasyonlarını azaltmada en uygun zaman olduğu belirlenmiştir [29, 30]. Çalışmamızda ölü doğum saptanmadı. Bunun nedeni, hastaların en geç 37 ila 38.gelibelik haftalarında gebeliklerinin sonlandırılması ve şiddetli kolestaz olgularında ise doğumun daha erkene alınması olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunların başında çalışmanın retrospektif tasarımı olması ve hasta sayısının az olması gelmektedir. Ancak hastalığın seyrek görülmesi nedeniyle çalışma retrospektif olarak tasarlanmıştır. Ayrıca kliniğimizde hastalığın aktif yönetimi nedeniyle fetal komplikasyonların daha az olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, GİK'in takibinde en önemli unsurlar olan perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltmak için hastaların yakın takibi ve şiddetli kolestaz bulguları olan hastaların belirlenip uygun tedavinin erken başlanması oldukça önemlidir. Her hasta için ayrı takip ve tedavi planının belirlenmesi, preterm doğumların ve olumsuz perinatal sonuçların engellenmesi açısından önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Diken Z,Usta IM, Nassar AH. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy.*Am J Perinatol*2014;31:1–8.
2. Estiu MC, Monte MJ, Rivas L, et al. Effect of ursodeoxycholic acid treatment on the altered progesterone and bile acid homeostasis in the mother-placenta foetus trio during cholestasis of pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:316–29.
3. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 100. e1-7.
4. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 120-133
5. Parizek A, Hill M, Duskova M, Vitek L, Velikova M, Kancheva R. A comprehensive evaluation of steroid metabolism in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *PLoS One* 2016;11:e0159203.
6. Cui D, Zhong Y, Zhang L, et al. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017; 43(9): 1411–1420
7. Biberoglu E, Kirbas A, Daglar K, et al. Role of inflammation in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2016; 42: 252-257.
8. Puljic A, Kim E, Page J, 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: 667.e1-5.
9. Wikström Shemer E, Marschall H, Ludvigsson J, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* 2013; 120: 717-723
10. Martineau M, Raker C, Powrie R, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 176: 80-85.
11. Raz Y, Lavie A, Vered Y, et al. Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 395. e1-8
12. Estiú MC, Frailuna MA, Otero C, et al. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. *PLoS One.* 2017; 12(4): e0176504
13. Mor M, Shmueli A, Krispin E. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as a risk factor for preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 301,655–664 (2020).
14. Shemer WE, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O(2013) Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* 120(6):717–723
15. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(4): 570.e1–570.e8
16. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004; 40(2): 467–474
17. Campos GA, Castillo RJ, Toro FG. [Effect of bile acids on the myometrial contractility of the isolated pregnant uterus]. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 1988; 53(4): 229–233
18. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, et al. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189(2): 577–582
19. Arthuis C, Diguisto C, Lorphelin H , Dochez V ,Simon E,-Perrotin F, Winer N.Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis during pregnancy: An 8-year case-control study.*PLoS One* 2020; 15(2): e0228213
20. Zecca E, De Luca D, Marras M, Caruso A, Bernardini T, Romagnoli C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2006; 117(5):1669–72
21. Madazli R, Yuksel MA, Oncul M, et al. Pregnancy outcomes and prognostic factors in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2015; 35(4): 358–361
22. Oztas E, Erkenekli K, Ozler S, et al. Can routine laboratory parameters predict adverse pregnancy outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy? *J Perinat Med.* 2015; 43(6): 667–674
23. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014; 59(4):1482–91.
24. 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 Int J Obstet Gynaecol.* juill 2004; 111(7):676–81.
25. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, et al. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci (Lond).* 2001; 100(4): 363–369
26. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Iorio 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. *Lancet.* 2019; 393(10174): 899–9092.
27. Miragoli M, Kadir SH, Sheppard MN, et al. A protective antiarrhythmic role of ursodeoxycholic acid in an in vitro rat model of the cholestatic fetal heart. *Hepatology.* 2011; 54(4): 1282–1292
28. ACOG Committee Opinion No. 764: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. *Obstet Gynecol.* 2019 Feb; 133(2):e151–e155
29. Quigley MA, Poulsen G, Boyle E, Wolke D, Field D, Alfirevic Z, et al. Early term and late preterm birth are associated with poorer school performance at age 5 years: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mai 2012; 97(3):F167–173
30. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG, 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.* 13 juin 2012; 344:e3799