

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı ve Obstetrik Sonuçlarımızın Değerlendirilmesi

Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Evaluation of Obstetric Outcomes

Hilal Uslu Yuvacı, Mehmet Musa Aslan, Merve Keskin Paker, Selçuk Özden

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Hilal Uslu Yuvacı

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Kampüs, Adnan Menderes Caddesi Sağlık Sokak No: 195, 54100, Sakarya

T: +90 505 623 69 37 E-mail: hilaly@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 21.10.2019 Kabul Tarihi / Accepted: 05.02.2020

Orcid:

Hilal Uslu Yuvacı <https://orcid.org/0000-0001-8067-3165>

Mehmet Musa Aslan <https://orcid.org/0000-0002-7830-5002>

Merve Keskin Paker <https://orcid.org/0000-0003-4796-0909>

Selçuk Özden <https://orcid.org/0000-0002-3346-7227>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(1):52-56) Doi: Doi: 10.31832/smj.632559

Öz

Amaç	Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GIK) spontan preterm doğum, fetal distres, mekonyum boyalı amniyon sıvısı ve ölü doğum gibi obstetrik komplikasyonlara yol açabilen, gebeliğe spesifik en sık görülen hepatik hastalıktır. Bu çalışmada GIK tanısı konulan hastaların gebelik ve fetal sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.
Gereç ve Yöntemler	Bu çalışma Kasım 2017-Eylül 2019 tarihleri arasında GIK tanısı alan hastaların çalışmaya dahil edildiği retrospektif, tanımlayıcı bir araştırmadır. Kaşıntı şikayeti ile başvuran, herhangi bir karaciğer ve cilt patolojisi yokken devamlı kaşıntı ve maternal kanda artmış safra asitleri ($\geq 10 \mu\text{mol/L}$) bulunan gebeler GIK olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların (n=44) demografik özellikleri, karaciğer enzimleri, tanı aldığı gebelik haftası, hastalığa maruz kalınan süre, doğum şekli, doğum zamanı, doğumda APGAR skorları ve yenidoğanın kilosu ile bilgiler hastane kayıtlarından alındı.
Bulgular	Olguların yaş ortalaması $26,77 \pm 6,23$, %61,40' ı nullipar gebe idi. Ortalama tanı alma zamanı $35,52 \pm 1,72$ hafta, doğum haftası $36,64 \pm 1,78$ hafta bulundu. Hastalığa maruz kalınan süre $7,54 \pm 8,14$ gün olarak bulundu. Gebelerin 17' si (%38,60) normal vajinal doğum yaparken, 27' si (%61,40) sezaryen ile doğurdu. Gebelik komplikasyonları, preterm doğum (n=16), gestasyonel diyabet (n=1) ve preklampsi (n=1) olarak bulundu. İn utero fetal ölüm gerçekleşmedi.
Sonuç	Gebeliğin intrahepatik kolestazı önemli maternal ve fetal komplikasyonlara neden olur. Bu komplikasyonların önlenmesinde yakın takip ve aktif yönetim gereklidir.
Anahtar Kelimeler	gebelik; intrahepatik kolestaz; komplikasyon; neonatal sonuç

Abstract

Objective	Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is the most frequently encountered pregnancy-specific hepatic disease that may cause obstetric complications such as spontaneous preterm birth, fetal distress, meconium-stained amniotic fluid and stillbirth. This study aimed to retrospectively analyze the pregnancy-related and fetal outcomes of patients who were diagnosed with ICP.
Materials and Methods	This is a retrospective and descriptive study, where patients who were diagnosed with ICP between November 2017 and September 2019 were included. Pregnant women who visited with the complaint of itching, had constant itching and increased bile acids in the maternal blood ($\geq 10 \mu\text{mol/L}$) without any liver or skin pathology were accepted as ICP. For the cases (n=44) that were included in the study, data on demographic characteristics, liver enzymes, week of pregnancy at diagnosis, duration of exposure to the disease, type of delivery, time of delivery, APGAR scores and the weight of the newborn were collected by reviewing the hospital records.
Results	The mean age of the participants was $26,77 \pm 6,23$, while 61,40% were nulliparous. The mean time of diagnosis was $35,52 \pm 1,72$ weeks, while the mean week of pregnancy was $36,64 \pm 1,78$. The mean duration of exposure to the disease was calculated as $7,54 \pm 8,14$ days. 17 of the pregnant women (38,60%) gave birth via normal vaginal delivery, while 27 (61,40%) gave birth by Cesarean section delivery. The pregnancy complications were found as preterm birth (n=16), gestational diabetes (n=1) and preeclampsia (n=1). There was no in utero fetal death.
Conclusion	Intrahepatic cholestasis of pregnancy causes significant maternal and fetal complications. Close monitoring and active management are required in prevention of these complications.
Keywords	pregnancy; intrahepatic cholestasis; complication; neonatal outcomes

Giriş

Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK) gebeliğe spesifik en sık görülen hepatik hastalıktır. Tüm vücutta kaşıntı, artmış maternal safra asitleri ve transaminaz düzeyleri ile karakterizedir. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde ortaya çıkar ve gebelik sonrası en geç bir ay içinde tablo düzelir. Ülke ve ırklara göre değişmekle birlikte, insidansının %0,1-15 arasında değiştiği bildirilmektedir.¹⁻³ Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, çevresel ajanlara duyarlılık, endokrin ve genetik faktörlerin etkisine bağlı olarak multifaktöryel geliştiği düşünülmektedir.⁴ Tedavisinde, semptomları azaltma ve anormal karaciğer fonksiyonlarını düzeltmek amacıyla, gebelikte güvenle kullanılabilen ve yan etki profili az olan ursodeoksikolik asit kullanılmaktadır.⁵

GİK olan olgularda; spontan preterm doğum, plasental yetmezlik, fetal distres, mekonyum boyalı amniyon sıvısı ve ölü doğum gibi obstetrik komplikasyonların arttığı gösterilmiştir.^{6,7} Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, GİK'nin preklampsi ve gestasyonel diyabet ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir.^{8,9} Fetal ölüm başta olmak üzere gebelik komplikasyonlarının nasıl meydana geldiği net bilinmemektedir. Kanda artan safra asitlerinin plasental yolla fetüse geçtiği ve safra asitlerinin oksitosin aktivitesini artırarak preterm doğuma, koryonik villuslarda vazokonstriksiyona, fetal kardiyomyositlerde aritmiye, fetal karaciğer ve plasentada oksidatif stresi artırarak hücrelerde apoptozise neden olduğu düşünülmektedir.¹⁰⁻¹⁴

Fetal ölü doğum en korkulan komplikasyondur. Fetal ölü mü önceden tahminde bulunmak son derece zordur. Fetal ölümün etiyojisi net olarak bilinmediği gibi, fetal iyilik hali testlerinin fetüsün iyi olduğunu işaret etmesi fetal ölüm ihtimalini dışlamamaktadır.^{3,5,15,16} Hatta ölü doğan fetüslere otopsi yapıldığında bile sonuç çoğunlukla normal olarak gelmektedir.⁴ Yüksek safra asitlerine maruziyet süresi uzadıkça fetal asfiksi riskinin arttığı bildirilmiştir.¹⁷ Fetal ölümün ansızın gerçekleşmesi nedeniyle hastalar sık aralıklarla takip edilmektedir. Şiddetli tabloya sahip olgu-

ların genellikle 37. gebelik haftasından önce doğurtulması önerilmektedir.^{5,18,19} Ancak gebelik komplikasyonlarını tamamen ortadan kaldıracak bir yaklaşım yada tedavi modalitesi bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, GİK tanısı konulan hastaların gebelik ve fetal sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler

Kasım 2017-Eylül 2019 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine kaşıntı şikayeti ile başvuran ve GİK tanısı alan 44 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışma için üniversite etik kurulundan onay alındı (19.09.2019/118). Retrospektif tanımlayıcı araştırmada hasta bilgilerine hastane kayıtlarından ulaşıldı. Herhangi bir karaciğer ve cilt patolojisi olmayan buna karşın devamlı kaşıntı ve maternal kanda artmış safra asitleri ($\geq 10 \mu\text{mol/L}$) bulunan gebeler GİK olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan tüm hastalar tanı konulduğundan itibaren doğuma kadar 10-15 mg/kg/gün dozunda 8 saat ara ile ursodeoksikolik asit kullandı. Kronik karaciğer hastalığı ve hepatit enfeksiyonu (hepatit A, B ve C virüs; sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs, Epstein Barr virüs), semptomatik kolelityazis, safra taşı ve deri hastalığı olan gebeler çalışma dışı bırakıldı. Gebelik haftası son adet tarihi ve/veya erken gebelik ultrasonu ile belirlendi. Hastaların laboratuvar analizlerinden tedavi öncesi alınmış olan periferik kanlarından aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri kaydedildi. Tekrarlanan laboratuvar testlerinden en yüksek değerler alındı. Fetüsün iyilik durumu haftada iki kez; non-stress test (NST) ve obstetrik ultrasonografi ile değerlendirildi. NST' de tekrarlayan derin değişken deselerasyon veya 3 dakikadan uzun süren, 110 atım/dakika'nın altına inen, tekrarlayan geç deselerasyon varlığında fetal distres kabul edilerek fetüs sezaryen ile doğurtuldu. Gebelik haftası <37 haftada doğum yapanlar preterm doğum olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların, demografik özelliklerine ek olarak, karaciğer enzimleri, tanı

aldığı gebelik haftası, hastalığa maruz kalınan süre, doğum şekli, doğum zamanı, doğumda APGAR skoru ve yenidoğanın kilosunu kaydedildi.

Veriler IBM SPSS Statistics 22 programına aktararak değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum), kategorik değişkenler için frekans dağılımları (sayı, yüzde) verilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması $26,77 \pm 6,23$, gravidası 1 (1-5), pariteleri 0 (0-4) idi. Hastaların %61,4'ü nullipar gebelerden oluşmaktaydı. Olguların tamamı tekil gebelikte ve üçüncü trimesterde GİK tanısı aldıkları görüldü. Hastaların serum AST, ALT değerleri sırasıyla ortalama $149,89 \pm 141,63$ ve $193,95 \pm 206,71$ IU/L olarak bulundu. Olguların demografik ve laboratuvar verileri Tablo 1' de verildi.

	n	Ortalama	±SS	Min	Maks
Yaş (yıl)	44	27,77	6,32	18	45
Gravida	44	1,80	1,09	1	5
Parite	44	0,61	0,99	0	4
AST (IU/L)	44	149,89	141,63	15	694
ALT (IU/L)	44	193,95	206,717	0	1041
Tanı zamanı (hafta)	44	35,60	1,84	30,20	39,10
Hastalığa maruz kalınan süre (gün)	44	7,59	8,1	0	35

AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; SS: standart sapma;
Min: minimum değer Maks: maksimum değer

Ortalama tanı alma zamanı $35,52 \pm 1,72$ hafta ve doğumdaki ortalama gebelik haftası $36,64 \pm 1,78$ hafta olarak bulundu. Hastalığa maruz kalınan süre $7,54 \pm 8,14$ gün olarak hesaplandı. Gebelerin 17' si (%38,60) normal vajinal yolla doğum yaparken, 27' si (%61,40) sezaryen ile doğurdu. Sezaryen endikasyonları ise fetal distres gelişmesi (n=4,

%9,10), geçirilmiş sezaryen öyküsü (n=14, %31,8), sefalopelvik uyumsuzluk (n=5, %11,40), makat prezentasyon (n=2, %4,50) ve ilerlemeyen travay (n=2, %4,50) şeklinde idi. Gebelik komplikasyonlarından, preterm doğum (n=16), gestasyonel diyabet(n=1) ve preeklampsi (n=1) gelişirken, hiçbir olguda intrauterin fetal ölüm gerçekleşmedi. Olguların doğum zamanları ve neonatal sonuçlarına ait bilgileri Tablo 2' de verildi.

	n	Ortalama	±SS	Min	Maks
Doğum zamanı (hafta)	44	36,64	1,78	31,40	39,30
1.dakika APGAR skoru	44	8,73	0,72	5	9
5.dakika APGAR skoru	44	9,80	0,59	7	10
Yenidoğan doğum ağırlığı (gr)	44	2917,64	465,89	1710	3680

SS: standart sapma Min: minimum değer
Maks: maksimum değer

Tartışma

Gebeliğin intrahepatik kolestazı ile ilişkili olarak obstetrik komplikasyonların arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{20,21} GİK'ında hastalar genellikle üçüncü trimesterde kaşıntı ile başvururlar.²² Literatürde, GİK'ında hastalığın şiddeti ve komplikasyonlarla ilişkili en iyi biyokimyasal parametrenin total safra asitlerinde yükselme olduğu bildirilmiştir.^{23,24} Gebelik sırasında özellikle üçüncü trimesterde fizyolojik olarak artmış östrojen seviyelerine anormal bir karaciğer cevabının olduğu veya östrojen metabolitlerinin karaciğer üzerinde zararlı bir etkisinin olduğu belirtilmiştir.^{25,26} Bu çalışmada da hastalar üçüncü trimesterde ve herhangi bir karaciğer ve cilt patolojisi olmamasına rağmen kaşıntı şikayeti ile başvurmuş ve bakılan maternal safra asitlerinin yüksek olduğu görülmüştür. Farklı çalışmalarda, şiddetli GİK olgularının 37. gebelik haftasından önce, hafif olguların ise 38. haftadan sonra doğurtulmasının makul olduğu ifade edilmiştir.^{15,27,19} Puljic ve ark., fetal ölüm oranlarını gebelik haftasına göre değerlendirdikleri çalışmalarında, fetal ölüm oranlarının 36.

haftada en az olduğunu göstermişlerdir.¹⁸ Madazli ve ark., GİK için tanı zamanını 32,6 hafta, ortalama doğum haftasını 36,8 hafta, hastalığa maruz kalınan süreyi 5,1 hafta olarak bildirmişlerdir.²⁸ Marathe ve ark. ise, ortalama tanı zamanını 244 gün, ortalama doğum zamanını ise 259 gün olarak belirtmiştir.²⁹ Bizim çalışmamızda hastaların ortalama 35,60 gebelik haftasında tanı aldığı ve ortalama 36,64 gebelik haftasında literatürle benzer haftalarda doğurtulduğu görüldü. Hastanemizin tersiyer bir merkez olması, yenidoğan yoğun bakım ünitesinin bulunması, hastalığa maruz kalınan sürenin azaltılması amacıyla gebelere aktif yönetim yapılması sonucunda 16 hasta preterm doğum yapmıştır.

Yapılan çalışmalar, GİK' nın ölü doğum riskini arttırdığını göstermiştir.³⁰ Eski çalışmalarda ölü doğum oranı % 15 olarak bildirilirken yeni çalışmalarda % 3,5 olarak bildirilmektedir⁴. Ölü doğum oranını Herrera ve ark.³¹ % 0,6, Marahte ve ark.²⁹ % 0, Madazli ve ark.²⁸ % 0 olarak bildirmişlerdir. Ölü doğum oranlarının azalması, gebelik komplikasyonlarının erken tanı alması ve hastalığın aktif yönetilmesinden kaynaklanmış olabilir. Aktif yönetim fetal izlemlerin artmasını, biyokimyasal testlerin sık yapılmasını, ursodeoksikolik asit ile farmakoterapi veya 37-38 haftada doğumun planlanması ile hastalığa maruziyetin azaltılmasını sağlamış olabilir. Bizim çalışmamızda da ölü doğum görülmemiştir. APGAR skoru ile hastalığa maruziyet süresinin karşılaştırıldığı bir çalışmada APGAR skoru 7' nin altında olanların hastalığa maruziyet süresinin daha uzun olduğu bulunmuş, ayrıca lojistik regresyon analizi yapıldığında maruziyet süresinin uzamasının fetal asfiksi ihtimalini arttırdığı gösterilmiştir.¹⁷ Bizim çalışmamızda hastalığa maruziyet süresi ortalama 7,59 gün, doğum tartısı ortalama 2917 gr olarak bulundu. Yenidoğanların birinci ve beşinci dakika APGAR skorları sırasıyla 8,73±0,72 ve 9,80±0,59 olarak bulunurken, tüm olguların 5. dakika APGAR skoru 7'den yüksek olarak izlendi. Olgu sayımızın düşük olması nedeniyle ölü doğum oranını diğer çalışmalarla karşılaştırmak zordur.

Literatürde bazı çalışmalarda GİK' nın preklampsi ve gestasyonel diyabet geliştirme riskini üç kat arttırdığı gösterilmiştir.^{8,9} Madazli ve ark.²⁸, GİK tanısı alan hastaların % 2,2'sinde preklampsi, % 14,6'sında ise eş zamanlı olarak gestasyonel diyabet geliştiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada sadece bir hastada preklampsi ve yine bir hastada gestasyonel diyabet görülmüştür.

Çalışmanın limitasyonları: Olgu sayısının az olması, bu nedenle hafif ve şiddetli olguların ayrı ayrı değerlendirilememesi, çalışmada kontrol grubunun olmaması ve hastaların safra asit düzeyleri ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Ayrıca bebeklerin yenidoğan yoğun bakımda kalma süreleri ve uzun dönem sonuçlarının bilinmemesi de limitasyonlarındandır.

Gebeliğin intrahepatik kolastazi maternal ve fetal önemli komplikasyonlara neden olabilen bir hastalıktır. Kaşıntı ile başvuran üçüncü trimester hastalarda GİK' nın ayırıcı tanıda düşünülmesi önemlidir. Bu hastalarda komplikasyonların önlenmesinde olgunun yakın takibinin yapılması, tedavinin, doğum zamanlamasının ve doğum şeklinin hastaya göre belirlenmesi ve aktif yönetimi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9714):594-605. doi:10.1016/S0140-6736(09)61495-1
2. Frise CJ, Williamson C. Gastrointestinal and liver disease in pregnancy. *Clin Med*. 2013;13(3):269-274. doi:10.7861/clinmedicine.13-3-269
3. Kondrackiene J, Kupcinskis L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol*. 2008;14(38):5781-5788. doi:10.3748/wjg.14.5781
4. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2009;15(17):2049-2066. doi:10.3748/wjg.15.2049
5. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. 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. doi:10.1136/bmj.e3799
6. Rook M, Vargas J, Caughey A, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort. *PLoS One*. 2012;7(3):3-8. doi:10.1371/journal.pone.0028343
7. Azzaroli F, Turco L, Lisotti A, Calvanese C, Mazzella G. The pharmacological management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Clin Pharmacol*. 2011;6(1):12-17. doi:10.2174/157488411794941313
8. Wikstrom Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG*. 2013;120(6):717-723. doi:10.1111/1471-0528.12174
9. Martineau M, Raker C, Powrie R, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;176:80-85. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.12.037
10. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasnovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(2):577-582. doi:10.1067/s0002-9378(03)00545-3
11. Sepiilveda WH, Gonziluez C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. 1991;42:211-215.
12. Perez MJ, Macias RIR, Duran C, Monte MJ, Gonzalez-Buitrago JM, Marin JGG. Oxidative stress and apoptosis in fetal rat liver induced by maternal cholestasis. Protective effect of ursodeoxycholic acid. *J Hepatol*. 2005;43(2):324-332. doi:10.1016/j.jhep.2005.02.028
13. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, Lab M, de Swiet M, Korchev Y. 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.
14. Sheikh Abdul Kadir SH, Miragoli M, Abu-Hayyeh S, Moshkov AV, Xie Q, Keitel V, et al. Bile Acid-Induced Arrhythmia Is Mediated by Muscarinic M2 Receptors in Neonatal Rat Cardiomyocytes. 2010;5(3):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0009689
15. Glantz A, Marschall H. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Relationships Between Bile Acid Levels and Fetal Complication Rates. 2002:467-474. doi:10.1002/hep.20336
16. Gurung V, Williamson C, Chappell L, Chambers J, Briley A, Broughton Pipkin F, et al. BMC Pregnancy and Childbirth Pilot study for a trial of ursodeoxycholic acid and / or early delivery for obstetric cholestasis. 2009;12. doi:10.1186/1471-2393-9-19
17. 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):975-979. doi:10.1007/s00404-009-1052-x
18. Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, LaCourse 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.e1-5. doi:10.1016/j.ajog.2015.02.012
19. Gynecologists AC of O and. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol*. 2013;121(4):908.
20. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang CC, Zeymo A, Fernandez M, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4):570.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2015.06.021
21. Glantz A, Marschall H-U, Mattsson L-A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*. 2004;40(2):467-474. doi:10.1002/hep.20336
22. 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):1482-1491. doi:10.1002/hep.26617
23. Garcia-Flores J, Cañamares M, Cruceyra M, Garicano A, Espada M, Lopez A, 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(4):222-228. doi:10.1159/000370003
24. Ovadia 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. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10174):899-909. doi:10.1016/S0140-6736(18)31877-4
25. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis*. 1993;13(3):289-301. doi:10.1055/s-2007-1007357
26. Li X, Yuan Z, Liu R, Hassan HM, Yang H, Sun R, et al. UDCA and CDCA alleviate 17 α -ethinylestradiol-induced cholestasis through PKA-AMPK pathways in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2016;311:12-25. doi:10.1016/j.taap.2016.10.011
27. Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, Ferreira KK, Hamaoui A, Mercado R. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(3):189-196. doi:10.1016/j.ajog.2014.03.058
28. Madazli R, Yuksel MA, Oncul M, Tuten A, Guralp O, Aydin B. Pregnancy outcomes and prognostic factors in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2015;35(4):358-361. doi:10.3109/01443615.2014.968102
29. Marathe JA, Lim WH, Metz MP, Scheil W, Dekker GA, Hague WM. A retrospective cohort review of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a South Australian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;218:33-38. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.09.012
30. 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(4 Pt 1):957-960. doi:10.1016/s0002-9378(96)80031-7
31. Herrera CA, Manuck TA, Stoddard GJ, Varner MW, Esplin S, Clark EAS, et al. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(14):1913-1920. doi:10.1080/14767058.2017.1332036