

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi; Üçüncü Basamak Referans Merkez Sonuçları

Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Results of A Tertiary Referral Center

Onur Karaaslan^{1*}, Gürcan Türkyılmaz²

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Van

²Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Van

ÖZET

Giriş ve amaç: Çalışmamızda gebeliğin intrahepatik kolestazi tanısı ile kliniğimizde takip edilen 48 olgunun gebelik sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Kliniğimizde takip edilen 48 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Gebelik kolestazi için tanı kriterleri: 1-dermatolojik patoloji olmaksızın, özellikle geceleri şiddetlenen yaygın kaşıntı 2-laboratuvar bulgularının gebelik kolestazını desteklemesi (ALT, AST>35 U/L, GGT>26 U/L, total bilirubin>1.2 mg/dl ve serum safra asitleri>10µmol/L). Tüm hastalar gebeliğin 37. haftasında doğurtuldu.

Bulgular: Ortalama tanı haftası 30.4±5.4 hafta ve tanıdan doğuma kadar geçen süre ortalama 29.4±19.5 gündü. Hastaların ortalama ALT değeri 89.4±63.5 U/L, AST değeri 103.5±57.6 U/L ve serum safra asitleri değeri 37.8±21.1 µmol/L idi. Ortalama doğum haftası 37.1±2.1, ve doğum ağırlığı 3015±465 gramdı. 6 (%12.5) olguda preterm doğum gerçekleşti ve bunların hepsi spontan preterm doğumdu. Olguların %45.8'i vajinal yolla doğum yaparken %54.1 hastada sezaryen ihtiyacı görüldü. 15 hastada fetal distress nedeniyle sezaryen yapıldı. 11 vakada doğum sırasında mekonyumla boyalı amniyotik sıvı görüldü. Hiç bir olguda antepartum ölüm olmadı. Yenidoğanların birinci ve beşinci dakika ortalama Apgar skorları sırası ile 7.5±2.1 ve 8.1±1.6 idi. 7 (%14.5) bebeğin YDYBÜ ihtiyacı oldu.

Sonuç: Gebeliğin intrahepatik kolestazi fetus ve yenidoğan için önemli riskler taşımaktadır. Yaygın kaşıntı şikayeti ile başvuran gebelerde gebelik kolestazi mutlaka tanıda akla gelmeli, bu hastalarda yakın fetal takip ve erken term doğum planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Kolestaz, Perinatal mortalite, Safra asitleri

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to present the pregnancy outcomes of 48 cases followed up in our clinic with the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP).

Material-method: Medical records of 48 patients were reviewed retrospectively. Diagnostic criteria for ICP: 1-itching 2- laboratory findings supporting ICP (ALT, AST> 35 U / L, GGT> 26 U/L, total bilirubin> 1.2 mg / dl and serum bile acids> 10 µmol/L). All participants were delivered at the 37th week of pregnancy.

Results: The mean gestational age at diagnosis was 30.4±5.4 weeks, and the mean duration from diagnosis to birth was 29.4±19.5 days. The mean ALT value of the patients was 89.4±63.5 U/L, the AST value was 103.5±57.6 U/L, and the serum bile acid value was 37.8±21.1 µmol/L. Mean birth week was 37.1±2.1 weeks, and birth weight was 3015±465 grams. Preterm delivery occurred in 6 (12.5%) cases and these were all spontaneous preterm births. While 45.8% of the cases delivered vaginally, 54.1% of the patients needed a cesarean section. Cesarean section was performed in 5 patients due to fetal distress. Meconium stained amniotic fluid was observed in 11 cases during delivery. Antepartum death did not occur in any of the cases. The mean 1st minute Mean Apgar score in the first and fifth minute of the newborns were 7.5±2.1 and 8.1±1.6, respectively. 7 (14.5%) babies needed NICU.

Conclusion: ICP carries severe risks for the fetus and newborn. Pregnancy cholestasis should be considered in the diagnosis of pregnant women who present with common itching complaints, close fetal follow-up and early term delivery should be planned in these patients.

Key Words: Pregnancy, Cholestasis, Perinatal mortality, Bile acids

Giriş

Gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİK), gebeliğe özgü en sık karaciğer hastalığıdır ve gebeliğin ikinci yarısında başlayan tüm vücutta yaygın kaşıntı

ve serum safra asitlerinde artış ile karakterizedir (1). İnsidansı toplumlar arasında değişiklik göstermektedir. Avrupa toplumlarında %0.5-1.5 sıklıkta görülürken Güney Amerika ülkelerinde sıklığı %15'e kadar çıkabilmektedir (2). Çoğul

*Sorumlu Yazar: Onur Karaaslan, Department of Obstetrics and Gynecology, Van Yüzüncü Yıl university, Faculty of Medicine, Van, Turkey
E-mail: onurkaraaslan62@gmail.com, Tel: +90 (543) 834 53 63

ORCID ID: Onur Karaaslan: 0000-0002-4599-1173, Gurcan Turkyilmaz: 0000-0002-4599-1173

Geliş Tarihi: 26.04.2020, Kabul Tarihi: 04.03.2021

gebeliklerde, yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebeliklerde ve 35 yaş üzerinde daha sık görülmektedir. Multiparite ve oral kontraseptif kullanım öyküsü riski arttırmaktadır. Daha önceki gebeliğinde GİK gelişen hastalarda, sonraki gebelikte tekrarlama olasılığı %40-60 arasında değişmektedir (3). GİK, kanaliküler zar boyunca anormal biliyer transport ile karakterize, etiyolojisi kompleks ve heterojen bir hastalıktır.

Bu hastalık, anne için ciddi morbidite oluşturmaz ve doğum sonrası sekelsiz iyileşirken, fetüs için preterm doğum, mekonyumla boyalı amniyotik sıvı, travay sırasında fetal distress ve antepartum ölüm gibi ciddi riskler taşımaktadır (4). GİK'e bağlı fetal ölümün etiyolojisi net olmamakla birlikte, ani gelişen fetal aritmiye bağlı olduğu düşünülmektedir ve bu nedenle standart fetal iyilik hali testleri ile öngörülemez. Birçok çalışmada serum safra asitleri seviyesi ile olumsuz perinatal sonuçlar arasında ilişki gösterilmiştir. Serum safra asitleri 40 µmol/L yüksek olan olgularda, fetal ölüm riskinin anlamlı oranda arttığı bilinmektedir (5). Tedavide temel amaç hastanın kaşıntı şikâyetini hafifletmek ve erken term dönemde doğum ile ani fetal ölümlerin önüne geçmektir. Tedavide uygulanan yöntemler semptomlarda iyileşme sağlamakta, ancak perinatal sonuçlara anlamlı etkisi bulunmamaktadır. Steroid, antihistaminik ajanlar bir seçenek olmakla birlikte günümüzde en etkin ve yaygın kullanılan tedavi ursodeoksikolik asit uygulamasıdır.

Çalışmamızda kliniğimizde GİK tanısı alan 48 olgunun gebelik ve fetal sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem

Mart 2019 ve Nisan 2020 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen 48 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Gebelik kolestazi için tanı kriterleri: 1-dermatolojik patoloji olmaksızın özellikle geceleri şiddetlenen yaygın kaşıntı 2-laboratuvar bulgularının gebelik kolestazını desteklemesi (ALT, AST>35 U/L, GGT>26 U/L, total bilirubin>1.2 mg/dl ve serum safra asitleri>10 µmol/L) olarak belirlendi. Çoğul gebelik, sezaryen veya uterin cerrahi öyküsü, hepatit veya safra kesesi hastalığı öyküsü olan hastalarla, gebelikte preeklampsi, diyabet, intrauterin büyüme kısıtlılığı ile komplike olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalara üst batın ultrasonografisi yapıldı ve safra kesesi hastalığı olmadığı gösterildi. Tüm hastalarda HbsAg, anti HCV ve anti HEV antikörleri çalışılarak, viral hepatitler dışlandı.

GİK tanısı alan hastalar, poliklinik koşullarında haftalık karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST), amniyotik sıvı indeks (ASİ) değerlendirmesi, haftalık nonstres test (NST) yapılarak takibe alındı. Tüm hastalara ursodeoksikolik asit 250 mg tablet 3x1 dozda başlandı. Kaşıntı şikayetlerinde iyileşme olmayan veya karaciğer fonksiyon testlerinde yüksekliği gerilemeyen hastalarda ursodeoksikolik asit dozu artırılarak en fazla 250 mg tablet 3x2 olarak kullanıldı. Kaşıntı şikayeti belirgin olan vakalarda tedaviye oral antihistaminik ve lokal cilt nemlendiriciler eklendi. Tüm hastalara 37-38 gebelik haftası aralığında doğum indüksiyonu uygulandı. Doğum indüksiyonunda Bishop skoru ≥ 6 olan olgulara oksitosin ile indüksiyon uygulanırken, Bishop skoru < 6 olan hastalarda önce dinoproston ovül ile servikal olgunlaştırma yapıldı ve ardından oksitosin infüzyonu ile doğum indüksiyonu başlatıldı.

Olgular perinatal morbidite ve mortalite, preterm doğum ve yenidoğan komplikasyonları bakımından değerlendirildi. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama \pm Standart Sapma olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Hesaplamalarda SPSS ver: 20 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, ABD) istatistik paket programı kullanıldı.

Bulgular

Ortalama anne yaşı 23.5 ± 4.2 yıl, ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 22.4 ± 6.1 kg/m², ortalama gravida 2.4 ± 1.5 ve ortalama parite 1.6 ± 0.9 olarak bulundu. Ortalama tanı haftası 30.4 ± 5.4 hafta ve tanıdan doğuma kadar geçen süre ortalama 29.4 ± 19.5 gündü (Tablo 1). Hastaların ortalama ALT değeri 89.4 ± 63.5 U/L, AST değeri 103.5 ± 57.6 U/L ve serum safra asitleri değeri 37.8 ± 21.1 µmol/L idi. Ortalama total bilirubin seviyesi 1.56 ± 0.71 mg/dL, ortalama GGT düzeyi 56 ± 25.4 U/L olarak hesaplandı (Tablo 2). 38 (%79.1) hastada ursodeoksikolik asit tedavisi gebelik boyunca 250 mg. 3x1 dozda uygulanırken 10 (%20.9) hastada kaşıntı şikayetlerinin gerilememesi nedeniyle ursodeoksikolik asit dozu maksimum doza (250 mg 3x2) çıkıldı.

Ortalama doğum haftası 37.1 ± 2.1 ve doğum ağırlığı 3015 ± 465 gramdı. 6 (%12.5) olguda preterm doğum gerçekleşti. Bunların hepsi spontan preterm doğumdu. Bu 6 olgunun 4'ü 34 ile 37 hafta arasında doğum yaparken 2 olguda doğum haftası 32-34 gebelik haftası arasındaydı. Olguların %45.8'i vajinal yolla doğum yaparken

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri (VKİ: vücut kitle endeksi)

Değişken (n:48)	Ortalama ± St. Sapma
Yaş	23.5±4.2
Gravida	2.4±1.5
Parite	1.6±0.9
VKİ	22.4±6.1
Tanıda gebelik haftası	30.4±5.4
Tanidan doğuma kadar geçen süre (gün)	29.4±19.5

Tablo 2. Hastaların laboratuvar değerleri (ALT: serum alanin transferaz, AST: serum aspartat transaminaz, GGT: gama-glutamil transferaz)

Değişken (n: 48)	Ortalama ± St. Sapma
ALT (U/L)	89.4±63.5
AST (U/L)	103.5±57.6
Total bilirubin (mg/dL)	1.56±0.71
GGT (U/L)	56±25.4
Serum safra asitleri (µmol/L)	37.8±21.1

Tablo 3. 48 olgunun gebelik sonuçları (YDYBÜ: yenidoğan yoğun bakım ünitesi)

Değişken (n: 48)	Ortalama ± St. Sapma, %#, n=48)
Doğumda gebelik haftası	37.1±2.1
Doğum ağırlığı	3015±465
Doğum şekli	Vajinal: 22 (45.8)# Sezaryen: 26 (54.1) #
Preterm doğum	6 (12.5)#
Mekonyumla boyalı amniyotik sıvı	11 (22.9) #
Fetal distress nedeniyle sezaryen	15 (31.2) #
Antepartum ölüm	0
1. dakika Apgar	7.5±2.1
5. dakika Apgar	8.1±1.6
YDYBÜ ihtiyacı	7 (14.5)#

%54.1’inde sezaryenle doğum gerçekleştirildi. Sezaryenle doğum yapan 26 hastanın, 15’inde fetal distress nedeniyle sezaryen gerçekleştirildi ve en sık sezaryen endikasyonuydu. 11 vakada doğum sırasında mekonyumla boyalı amniyotik sıvı görüldü. Bu 11 olgudan 6 olgu vajinal yolla doğum yaparken, 5 olguda sezaryen ile doğum gerçekleştirildi. Hiç bir olguda antepartum ölüm izlenmedi. Yenidoğanların birinci ve beşinci dakika ortalama Apgar skoru sırası ile 7.5 ± 2.1 ve 8.1 ± 1.6 idi. 7 (%14.5) bebeğin yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ) ihtiyacı oldu. YDYBÜ ihtiyacı görülen olguların 4’ü preterm doğum nedeniyle YDYBÜ’de takip edilirken 2 olguda yenidoğanın geçici taşipnesi, 1 olguda ise neonatal hipoksi nedeniyle YDYBÜ yatışı yapıldı. Tüm yenidoğanlar sağlıklı şekilde taburcu edildi (Tablo 3).

Tartışma

Gebeliğin intrahepatik kolestazi’nin etiyolojisi tam olarak anlaşılmasa da, genetik duyarlılık, hormonal faktörler ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonunun etiyolojide rol oynadığı düşünülmektedir. Gebeliğin intrahepatik kolestazi anne için daha benign bir durum olsa da, maternal safra asitlerinin plasentayı geçmesi sonrası fetüs ve amniotik sıvıda birikerek preterm doğum, fetal distress, amnion sıvısında mekonyum olması gibi olumsuz durumların da gözlenebildiği fetus için daha sıkıntılı bir hastalıktır (6,7). Transplental gradyanlar normal gebeliklerde safra asitlerinin fetal klirensi kolaylaştırır, ancak GİK’le komplike olmuş gebeliklerde tersine çevrilir ve bu da fetüsta ve amnion sıvısında safra asitlerinin birikmesine neden olur (8).

Çalışmaya dahil edilen olgularda ortalama yaş 23.5 ± 4.2 yıl, VKİ 22.4 ± 6.1 kg/m², gravida 2.4 ± 1.5 ve parite 1.6 ± 0.9 olarak bulundu. Ortalama tanı haftası 30.4 ± 5.4 hafta ve tanıdan doğuma kadar geçen süre ortalama 29.4 ± 19.5 gündü. Literatürde daha erken ve geç gebelik haftalarında tanı alan, daha uzun ve kısa süreler takip edilen çalışmalar da bulunmaktadır. Madazli ve ark., GİK için tanı zamanını 32.6 hafta, ortalama doğum haftasını 36.8 hafta ve hastalığa maruz kalınan süreyi 5.1 hafta olarak bildirmişlerdir (9).

GİK'e bağlı fetal ölüm oranları önceki çalışmalarda %15 gibi daha yüksek oranlarda bildirilirken, son yapılan çalışmalarda bu oran daha düşük oranlarda bildirilmiştir (10,11). GİK'e bağlı fetal ölümlerin nedenleri belirgin olarak ortaya konulmasa da ani gelişen fetal aritmi veya hipoksi olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda fetal ölüm izlenmemiştir. Fetal ölüm izlenmemesinin bir nedeninin hasta sayısının az olması, diğer nedenin de serum safra asit düzeylerinin ortalamasının 37.8 ± 21.1 µmol/L olması olduğu düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda özellikle safra asit düzeylerinin 40 µmol/L düzeyinin üzerinde olduğu olduğu durumlarda, fetal distress ve amnion sıvısında mekonyum bulunma sıklığının arttığı bildirilirken (12), GİK ile son yıllarda yapılan en kapsamlı meta analizde özellikle serum safra asit düzeyinin 100 µmol/L üzerindeki değerlerinde fetal kayıp oranlarının arttığı bildirilmiştir (4).

Kolestazın en önemli komplikasyonlarından biri de prematüredir (13,14). Bazı olgularda prematüre doğum spontan meydana gelirken, bazı durumlarda ise iatrojenik olarak meydana gelmektedir. Takip ve sonlandırma farklılıkları nedeniyle literatürde, GİK ile komplike gebelerde prematürite oranlarının %19-%60 gibi geniş bir aralıkta görüldüğü bildirilmiştir (15). Bazı çalışmalarda ise aynı gebelik haftasında respiratuar distress sendromunun (RDS) GİK ile komplike gebeliklerde kontrol grubuna göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (16). Çalışmamızda 6 (%12.5) gebede preterm doğum gerçekleşmiştir. Bu oranın literatüre oranla daha düşük olduğu izlenmiştir. Bu 6 olgunun 4'ü 34 ile 37 hafta arasında doğum yaparken, 2 olgu 32 ile 34 hafta arasında doğum yapmıştır. Bu preterm doğumların hepsi spontan olarak meydana gelmiştir ve iatrojenik preterm doğum bulunmamaktadır. Bu durumun nedenleri arasında serum safra asit düzeylerinin ortalamasının 37.8 ± 21.1 µmol/L olması nedeniyle, gebelerin doğumlarının >37.

gebelik haftasından daha ileri gebelik haftalarında doğurtulmasından kaynaklanmaktadır.

Ortalama doğum haftası belirlenirken maternal faktörler, fetal faktörler ve özellikle de serum safra asit düzeyi göz önüne alınmaktadır (4). Serum safra asit düzeyinin de özellikle takiplerdeki maksimum seviyesi göz önünde bulundurulmalıdır (4). GİK tanısı almış hastaların takiplerindeki en yüksek toplam safra asidi konsantrasyonu 40 µmol/L altında olduğu değerlerde 37-39 gebelik haftaları arasında, en yüksek serum safra asidi konsantrasyonu 40-99 µmol/L aralığında olduğu değerlerde 36-38 gebelik haftaları arasında, serum safra asidi konsantrasyonu ≥ 100 µmol/L olduğunda, gebeliğin 36-37 gebelik haftaları arasında doğum önerilmektedir (4). Tekrarlayan, farmakoterapi ile geçmeyen maternal kaşıntı, karaciğer fonksiyonlarının kötüleşmesi, GİK nedeniyle 36 haftadan önce fetal kayıp öyküsü olan hastalarda 36. gebelik haftasından önce doğum önerilmektedir (4). Çalışmamızda ortalama doğum haftası 37.1 ± 2.1 olarak bulunmuştur. Ortalama serum safra asit düzeylerinin 37.8 ± 21.1 olması nedeniyle, GİK'le komplike olan hastalar ileri gebelik haftalarına kadar takip edilmiş ve ileri bir doğum haftası ortalaması elde edilmiştir.

Literatürde, hastalığa maruz kalma süresinin düşük APGAR skoruyla paralellik gösteren çalışmalar yer almaktadır, ayrıca maruziyet süresi arttıkça fetal asfiksi oranlarının arttığı da gösterilmiştir (17). Çalışmamızda yenidoğanların birinci ve beşinci dakika Apgar skoru ortalamaları sırası ile 7.5 ± 2.1 , 5. ve 8.1 ± 1.6 . olarak hesaplandı. Ortalama maruziyet süresi ise 29.4 ± 19.5 gün olarak bulundu. 7 (%14.5) bebeğin yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ) ihtiyacı oldu. YDYBÜ ihtiyacı görülen olguların 4'ü preterm doğum nedeniyle YDYBÜ'de takip edilirken, 2 olguda yenidoğanın geçici taşipnesi, 1 olguda ise neonatal hipoksi nedeniyle YDYBÜ yatışı yapıldı. Tüm yenidoğanlar sağlıklı şekilde taburcu edildi.

Çalışmanın sınırlılıkları; olgu sayısının az olması nedeniyle serum safra asit düzeyleri farklı gruplara ayrılarak, gruplar maternal ve fetal yönden karşılaştırılamamıştır.

Gebeliğin intrahepatik kolestazi fetus ve yenidoğan için ciddi riskler taşımaktadır. Yaygın kaşıntı şikayeti ile başvuran gebelerde gebelik kolestazi mutlaka tanıda akla gelmeli, bu hastalarda yakın fetal takip, takip sırasında serum safra asit düzeyi göz önünde bulundurulurken, erken term doğum planlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Clinical Updates in Women's Health Care Summary: Liver Disease: Reproductive Considerations. *Obstet Gynecol* 2017; 129: 236.
2. Lee RH, Goodwin TM, Greenspoon J, Incerpi M. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J Perinatol* 2006; 26: 527.
3. Wikström 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: 717.
4. 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.
5. Di Mascio D, Quist-Nelson J, Riegel M, et al. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 1.
6. Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospectivestudy. *Hepatology* 1997; 26: 358.
7. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 890.
8. Geenes V, Lövgren-Sandblom A, Benthin L, et al. The reversed fetomaternal bile acid gradient in intrahepatic cholestasis of pregnancy is corrected by ursodeoxycholic acid. *PLoS One* 2014; 9: e83828.
9. 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.
10. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15(17): 2049-2066.
11. Marathe JA, Lim WH, Metz MP, et al. A retrospective cohort review of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a South Australian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 218: 33-38.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Arthuis C, Diguisto C, Lorphelin H, et al. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis during pregnancy: An 8-year case-control study. *PLoS One* 2020; 15(2): e0228213.
16. Zecca E, De Luca D, Marras M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2006; 117(5): 1669-72.
17. Oztekin D, Aydal I, Oztekin O, et al. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280(6): 975-979.