

# Gebeliğin Kolestatik Hastalığında Maternal ve Perinatal Sonuçlar

## Maternal and Perinatal Outcomes of Cholestatic Pregnancy Disease

Öznur DÜNDAR \*, Sıdıka TEZCAN \*, İbrahim POLAT \*\*, Deniz ACAR \*\*, Ali EKİZ \*\*, Ali GEDİKBAŞI \*\*

\* İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, \*\* Perinatoloji Ünitesi

### ÖZET

**Amaç:** Perinatoloji kliniğimizde obstetrik kolestaz tanısı konulan hastaların yönetimini ve gebelik sonuçlarını değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2002 ile Şubat 2013 yılları arasında, hastanemizin perinatoloji kliniğinde yatırılarak takip edilen obstetrik kolestaz tanılı 151 hasta retrospektif olarak analiz edildi. Kaşıntı nedeni olabilecek herhangi bir dermatolojik durum yokluğu, kolestatik patern gösteren karaciğer testleri ALT (alanin transaminaz) ve AST (aspartat transaminaz) >40U/L, viral hepatit bulgularının olmaması (negatif HbSAg, anti-HBc ve anti-HAV verileri), ultrasonografik olarak safra kesesi ve karaciğer patolojisi olmaması gebeliğin kolestatik hastalığı tanı kriteri olarak belirlendi. Maternal ve neonatal sonuçlar kaydedildi.

**Bulgular:** Gebelerin ortalama yaşları  $28.81 \pm 5.67$  olup, 151 gebeden 168 yenidoğan doğumu gerçekleşti. Obstetrik kolestaz ortalama tanı haftası  $33.99 \pm 3.06$ , doğumda gebelik haftası  $36.96 \pm 1.87$  hafta olarak saptandı. Doğumların % 52.31'i sezaryen ile gerçekleşti En sık sezaryen endikasyonu % 28.47 ile daha önce geçirilmiş sezaryen; bunu % 22,51 oran ile fetal distress izledi. Preterm doğum oranı (<37 gebelik haftası) % 35.11 olarak saptandı. Ortalama yenidoğan ağırlığı ve 5. dk. APGAR skoru sırası ile  $3008.27 \pm 554.29$  g ve  $8.76 \pm 0.87$  olarak belirlendi. Amniyotik sıvıda mekonyum oranı % 14.28, yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul oranı ise % 10.71 olarak saptandı. Perinatal mortalite oranı % 4.76 şeklinde belirlendi.

**Sonuç:** Obstetrik kolestaz tanısı, klinik bulgu ve laboratuvar sonuçları ile konur. Gebelik kolestaz tanısı ayırıcı tanısı dikkatli bir şekilde yapılmalı ve benzer klinik tablo oluşturabilecek hastalıklar irdelenmelidir. Antenatal fetal ve maternal izlem özenle gerçekleştirilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** obstetrik kolestaz, maternal sonuçlar, fetal sonuçlar

### SUMMARY

**Objective:** To evaluate pregnancy outcomes and management of the patients diagnosed as obstetric cholestasis in our clinic.

**Material and Methods:** 151 patients with a diagnosis of obstetric cholestasis who were hospitalized and followed up in our perinatology clinic from January 2002 to February 2013 were retrospectively analyzed. Absence of any dermatological condition that can cause itching, liver tests showing cholestatic pattern as ALT (alanine transaminase) and AST (aspartate transaminase) >40U/L, absence of signs of viral hepatitis (negative for HBsAg, anti-HBc and anti-HAV values) and pathological ultrasonographic finding of gallbladder and liver were determined as diagnostic criteria for cholestatic disease of pregnancy. Maternal and neonatal outcomes were recorded.

**Results:** 151 pregnant patients with a mean age of  $28.81 \pm 5.67$  delivered 168 babies. Diagnosis of obstetric cholestasis was made at an average of  $33.99 \pm 3.06$  gestational weeks and mean gestational time at birth was found to be  $36.96 \pm 1.87$  gestational weeks. A 52.31 % of pregnant women gave birth by caesarean section. The most common indication for caesarean was previous caesarean section with a rate of 28.47 %, followed by fetal distress (22.47 %). Preterm birth rate (<37 gestational weeks) was 35.13 %. Mean birth weight and 5-minute APGAR score were  $3008.27 \pm 554.29$  gr, and  $8.76 \pm 0.87$ , respectively. Meconium was detected in amniotic fluid in 14.28 % of the cases and admission rate to neonatal care unit was 10.71 %. Perinatal mortality rate was 4.76 %.

**Conclusion:** Obstetric cholestasis is diagnosed after clinical findings and laboratory investigations. Differential diagnosis with clinically similar diseases should be evaluated carefully prior to diagnose of cholestasis of pregnancy. Careful fetal and maternal monitoring is required during the antenatal period.

**Key words:** obstetric cholestasis, maternal outcome, fetal outcome

Alındığı tarih: 01.10.2013

Kabul tarihi: 21.11.2013

Makaleşma adresi: Doç. Dr. Ali Gedikbaşı, Turgut Ozal Bulvarı No:1, Halkalı, Küçükçekmece 34306-İstanbul

e-posta: alged\_1971@yahoo.com

## GİRİŞ

Gebeliğin intrahepatik kolestaz (GİK) hastalığı, gebeliğe özgü karaciğer fonksiyon bozuklukları ile seyreden, gebelik sırasında saptanan özel bir klinik tablodur. Kısaca “obstetrik kolestaz” olarak da adlandırılan GİK, gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan kaşıntı, yüksek safra asitleri ve artmış fetal riskler ile karakterize bir klinik durumdur<sup>(1,2)</sup>. Kaşıntı, genellikle 30. gebelik haftasından sonra başlar, terme kadar yakınmalar ağırlaşır ve doğumdan sonraki birkaç gün içerisinde şiddeti azalarak tam iyileşme ile sonlanır<sup>(1)</sup>.

GİK'nın prevalansı coğrafi değişiklik göstermektedir; prevalansı ABD'de % 0.001-0.32, İngiltere'de % 0.7 ve İskandinavya'da % 1-2 civarındadır<sup>(3,4,5,6)</sup>. İnsidansın en yüksek olduğu ülkeler ise Şili ve Bolivya'dır (% 5-15). Son yıllarda insidans bu ülkelerde azalırken, ABD, Avrupa'nın bazı bölgeleri, Asya, Avustralya ve yine bazı Latin Amerika ülkelerinde artış izlenmiştir<sup>(7,8)</sup>.

GİK'nın etiyojisinde, genetik, hormonal, çevresel ve beslenme ile etkilerin birlikte rol aldığı multifaktöriyel bir etki söz konusudur<sup>(9)</sup>. Bildirilen risk faktörleri arasında ırk, ailede safra hastalığı öyküsü, hepatit C, çoğul gebelik ve anne yaşının 35'in üzerinde olması sayılabilir<sup>(10,11)</sup>. Prevelans mevsimsel değişiklik göstermektedir, çünkü GİK daha çok kış aylarında görülmektedir<sup>(12)</sup>.

Maternal prognozun iyi olmasına rağmen, gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz olguları preterm doğum (% 19-60), anormal intrapartum fetal kalp hızı anormallikleri, amniyotik sıvıda mekonyum varlığı (% 27) ve intrapartum fetal ölüm (% 1-7)

ile beraber olabilir<sup>(13)</sup>. Fetal komplikasyonların fizyopatolojisi iyi anlaşılammıştır, ancak serum safra asitlerinin seviyelerindeki artış ile ilişkilendirilmiştir<sup>(13)</sup>. Tedavide deksametazon ve urseodeoksikolik asit gibi birçok tedavi yöntemleri ileri sürülmüş, ancak ideal bir tedavi yöntemi ortaya koyulamamıştır<sup>(14,15)</sup>. İntrahepatik kolestaz olgularında ideal bir fetal izlem protokolü oluşturulamamıştır. Kolestaza bağlı fetal komplikasyonlar, geleneksel nonstress test (NST) ve ultrasonografi ile öngörüleemeyen bir olaydır<sup>(16)</sup>.

Çalışmamızda kliniğimizde gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz tanısı alan olguların perinatal sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2002-Şubat 2013 tarihleri arasında kliniğimizde GİK tanısı alan 151 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. İntrahepatik kolestaz tanısı için gerekli kriterler;

- Kaşıntı nedeni olabilecek herhangi bir dermatolojik durum yokluğu
- Kolestatik patern gösteren karaciğer testleri ALT (alanin transaminaz) ve AST (aspartat transaminaz) >40 U/L
- Viral hepatit bulgularının olmaması (negatif HbSAg, anti-HBc ve anti-HAV verileri)
- Ultrasonografik olarak safra kesesi ve karaciğer patolojisi olmaması.

Preeklampsi ile ayırıcı tanı proteinüri yokluğu ve hipertansiyon olmaması ile yapıldı. İntrahepatik kolestaz tanısı olan olgular, haftalık NST, dört kadran amniotik sıvı indeksi (AFI) ve karaciğer testleri ile izlendi. İzlem sırasında,

anormal NST bulguları olan olgular, AFI <5 cm ölçülen olgular veya karaciğer enzimlerinde normalden 10 kat artış tespit edilen olgular hastaneye yatırıldı. Hastaneye yatan olgular, günlük NST, haftada iki kez AFI ve karaciğer fonksiyon testleri ile değerlendirildi. NST'in şüpheli olduğu olgularda biyofizik profil uygulandı. 25.-34. gebelik haftasındaki tüm olgulara akciğer matürasyonu için iki doz intramusküler steroid uygulandı. Tedavide olgulara kaşıntı belirtilerini rahatlatmak için antihistaminik ve ursodeoksikolik asit (UDKA) verildi. İzlem sırasında NST'de variabilite kaybı durumunda gebelik haftasından bağımsız olarak doğum eylemi başlatıldı. İntrahepatik kolestaz olguları preterm doğum, doğumda fetal distres, perinatal mortalite (intrauterin fetal ölüm ve postpartum ilk 7 gün içinde yenidoğan kaybı) ve yenidoğan komplikasyonları açısından değerlendirildi.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotlar kullanıldı. İstatistiki analiz için SPSS 11.5 (SPSS; SPSS Inc., Chicago, IL) makalelimi kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya perinatoloji kliniğinde yatarak tedavi altına alınan 151 olgu alındı. Bu olguların % 89.2'si (n=137) tekil ve % 9.27'si (n=14) çoğul gebelikti. oğul gebeliklerin 11'i ikiz, 3'ü üçüz gebelik olarak tespit edilmiştir. Olguların tanıda ortalama gebelik haftası 33.99±3.06 hafta olarak bulundu. Tablo 1'de olguların demografik dağılımı gösterilmiştir.

Tanı konulduğu anda serum AST ve ALT düzeyleri sırası ile ortalama 158.87±94.66 IU/L ve

246.23±148.86 IU/L olarak saptandı. Serum total bilirubin düzeyi ise 1.42±0.91 mg/dL olarak bulundu. Preterm doğum oranı (<37 gebelik haftası) % 35.11, doğum sırasında ise ortalama gebelik haftası 36.96±1.87 olarak bulundu. Olguların % 52.31'i sezaryen, % 47.69'u vajinal yolla doğum yapmıştır. En sık sezaryen endikasyonu % 28.47 oran ile daha önce sezaryen ile doğum yapmak olarak saptandı. Bunu % 22.51 oran ile fetal distress izledi. Olguların % 14.28'inde amnion sıvısında mekonyum pasajı ve boyanma izlendi. Yenidoğanların ortalama 5. dk. APGAR skoru 8.76±0.87 olarak saptandı. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine gönderilme gereksinim oranı % 10.71 idi. Perinatal mortalite oranı % 4.76 olarak saptandı. Tablo 2'de yenidoğan sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri.

	Ortalama / n (%) / (min-max)
Yaş	28.81±5.67 (19-44)
Gravida	2.22±1.45 (1-10)
Parite	0.82±1.08 (0-6)
Tanıda gebelik haftası	33.99±3.06 (24.00-40.43)
oğul gebelik	14 (% 9.27)

Tablo 2. İntrahepatik kolestaz tanısı alan olguların yenidoğan sonuçları.

	Ortalama / n (%) / (min-max)
Doğumda gebelik haftası	36.96±1.87 (28.00-40.43)
Preterm doğum (<37. gebelik haft)	59 (% 35.11)
Doğum ağırlığı	3008.27±554.29 (1280-4200)
Mekonyum pasajı	24 (% 14.28)
5. dk. APGAR skoru ortalaması	8.76±0.87
Yenidoğan ünitesine kabul	18 (% 10.71)
Perinatal mortalite	8 (% 4.76)
Doğum şekli C/S	79 (% 52.31)

## TARTIşMA

GİK'ı gebelikle ilişkili sık görülen karaciğer hastalıklarında biridir. Özellikle üçüncü trimes-

terde gözlenen serum safra asitleri düzeylerinde yükselme ve kaşınma yakınması ile karakterize klinik bir durumdur. Latin toplumundaki insidansı % 5.6 olarak bildirilmektedir <sup>(17)</sup>. İklimin hastalığa duyarlılığı etkilemesi nedeniyle insidansı coğrafi konuma göre farklılık gösterebilmektedir. Ülkemizdeki insidansı % 0.86 olarak hesaplanmıştır <sup>(18)</sup>.

İntrahepatik kolestazın nedeni bilinmemektedir, ancak gelişiminde östrojen hormonunun önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür <sup>(19)</sup>. Klinik tablo yalnızca gebelikte oluşur ve doğumdan sonra hızla düzelir. Ayrıca ikiz gebelikler gibi östrojen seviyelerinin çok yüksek olduğu gebeliklerde sıklığı artmaktadır <sup>(20)</sup>. Östrojenlerin deneysel ve klinik olarak kolestaza neden oldukları gösterilmiştir <sup>(21)</sup>. Preterm eylem nedeniyle progesteron tedavisi alan hastalarda GİK'nın daha sık görüldüğü bildirilmekte ve kolestaz öyküsü olanlarda progesteron kullanımından kaçınma önerilmektedir <sup>(22)</sup>.

Belirgin cilt lezyonu olmadan meydana gelen kaşıntı en sık yakındır. Olguların % 20'sinde orta derecede sarılık izlenir <sup>(23)</sup>. Obstetrik kolestaz nadiren 25. gebelik haftasından önce görülür, olguların yaklaşık % 80'inde bulgu ve semptomlar 30. gebelik haftasından sonra ortaya çıkar <sup>(23)</sup>. Çalışmamızda, tanıdaki gebelik haftasını literatürle uyumlu olarak 33.99±3.06 hafta olarak bulduk. Olguların % 9.27'sinde çoğul gebelik mevcuttu.

Serum safra asitlerinde yükselme ilk ve hatta tek laboratuvar bulgusu olabilir <sup>(24)</sup>. Serum kolik asit düzeyindeki yükselmenin, keno-deoksikolik aside göre daha belirgin olduğu raporlanmıştır

<sup>(25)</sup>. Serum transaminazlarının 1000 U/L düzeylerine kadar yükselebildiği bildirilmektedir <sup>(22)</sup>. Total bilirubin ve direkt bilirubin düzeylerinde yükselmenin yanı sıra serum alkalin fosfataz ve 5' nükleotidaz, diğer artış gösteren laboratuvar bulgularıdır. Serum gama glutamil transferaz (GGT) düzeyleri ise diğer kolestatik hastalıkların aksine GİK'nda sıklıkla normaldir veya çok az düzeyde yükselir <sup>(26,27)</sup>.

Olgu serimizde laboratuvar koşulları nedeni ile serum safra asitlerine bakılmadı; ancak transaminaz düzeylerinde 4-6 katlık bir artış izlendi. Serum total bilirubin düzeyi ise 1.42±0.91 mg/dL olarak bulundu. İntrahepatik kolestaz olgularında uzun dönemde maternal prognoz iyidir, ancak gebelik süresince morbidite değişken olabilir. Gece ağırlaşan kaşıntı nedeniyle ağır yorgunluk meydana gelebilir. Kolestaz, yağda çözünen vitaminlerin emilinde bozulmaya neden olabilir <sup>(20)</sup>. İntrahepatik kolestaz olgularında postpartum hemoraji insidansında artış bildirilmiştir <sup>(28)</sup>. Olgu serimizde kolestaza bağlı maternal komplikasyon görülmedi.

GİK'ı bir sonraki gebelikte % 60-70 oranında yinelemektedir <sup>(26,27)</sup>.

Preterm doğum, fetal distress, mekonyumlu amniotik sıvı ve perinatal mortalite riski intrahepatik kolestaz olgularında artmaktadır <sup>(14,16,29,30)</sup>. Bazı serilerde preterm doğum oranları % 44, fetal mortalite ise % 11-20 olarak bildirilmiştir <sup>(29)</sup>. İntrahepatik kolestazda, fetal mortalite ve morbiditenin etiyojisi tam olarak anlaşılammıştır, ancak bu durumu serum safra asitlerinin toksik etkisine bağlayan görüşler vardır <sup>(31)</sup>. Trofoblastlar da meydana gelen değişiklikler ve villöz

öde-min intervillöz alandaki kan akımını azaltarak plasentanın fonksiyonunu bozduğu ileri sürülmüştür <sup>(32)</sup>. Çalışmamızdaki preterm doğum oranı % 35.11, fetal distress nedeni ile sezaryen oranı % 22.51 ve amnion sıvısında mekonyum pasajı oranının % 14.28 olarak bulundu. Yenidoğan yoğun bakım gereksinimi olguların % 10.71'inde gerekli olarak belirlendi, ancak mekonyum aspirasyonu sendromuna rastlanmadı. Perinatal mortalite oranı ise % 4.76 olarak saptandı.

GİK'in yönetiminde amaç, maternal semptomların kontrolü ve fetal distress, preterm eylem ve ani fetal ölüm riskinin azaltılmasıdır. Tanı konduğu anda tüm hastalara UDKA tedavisinin başlanması günümüzde kabul gören tedavi seçeneğidir. İdeal bir fetal takip metodu olmamakla birlikte, tüm olgularda fetal monitorizasyon önerilmektedir. Ancak, pek çok alışma GİK ile ilişkili fetal ölümün geleneksel antenatal takip yöntemleri ile öngörülemediği ve akciğer matürasyonu sağlandığı anda doğumu gerçekleştirmenin fetal mortaliteyi azaltabileceğini bildirmektedir <sup>(16,33)</sup>.

Nonstres test ve biofizik profil birçok obstetrisyen tarafından önerilmektedir. Ancak, GİK'de bu yöntemler fetal ölümü öngörememektedir. Kolestatlı annelerin fetüsleri gebelik haftasına göre normal doğum ağırlıklı bebeklerdir ve umbilikal Doppler ölçümleri de normal sınırlardadır <sup>(34)</sup>. İntrauterin ölümlerin büyük kısmı 37. gebelik haftası ve sonrasında görüldüğu için bu haftada doğum önerilmekle birlikte, Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey, ölü doğumu azaltmak için erken (37. hafta) doğum indüksiyonunu destekleyen yeterli veri olmadığını ortaya koymuştur

<sup>(35)</sup>. Bunun yerine doğum zamanlaması ve riskler bireysel olarak değerlendirilmelidir. Ancak sarılığı olan veya transaminaz düzeyleri yükselmeye devam eden hastalarda, akciğer matürasyonu sağlandığı anda doğum gerçekleştirilebilir <sup>(33,11)</sup>.

## SONUÇ

GİK'ı 2-3. trimesterde ortaya çıkan kaşıntı ve safra asitlerinde artışla karakterize bir hastalıktır. Safra asitlerinin düzeyi ile bu komplikasyonlar arasında pozitif ilişki gösterilmiştir. Farmakolojik tedavide en etkin araç UDKA'dır. Antenatal fetal ve maternal izleme gereksinim vardır. Önerilen fetal izlem yöntemi kardiokografi, umbilikal arter Doppler velosimetrisi, amniotik sıvı hacmi ve fetal büyümenin ultrasonografi ile değerlendirilmesidir. Yeterli kanıt olmasa da genel yaklaşım, intrauterin ölümler genellikle bu haftalardan sonra yoğunlaştığu için, 37.-38. haftada doğumun indüklenmesi şeklindeydir. Hastaların çoğunda kalıcı karaciğer hasarı izlenmez, ancak izleyen gebeliklerde ve oral kontraseptif kullanımı ile karaciğer patolojisi nüks edebilir.

## KAYNAKLAR

1. **Svanborg A.** A study of recurrent jaundice in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1954;33:434-44. <http://dx.doi.org/10.3109/00016345409157619>
2. **Thorling L.** Jaundice in pregnancy; a clinical study. *Acta Med Scand Suppl* 1955;302:1-123.
3. **Wilson B, Haverkamp A.** Cholestatic Jaundice of pregnancy: new perspectives. *Obstet Gynecol* 1979;54: 650-2.
4. **Laifer SA, Stiller RJ, Siddique DS, Dunston-Boone G, Whetham JC.** Ursodeoxycholic acid for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Med* 2001;10:131-5. <http://dx.doi.org/10.1080/jmf.10.2.131.135>
5. **Berg B, Helm G, Petersohn L, Tryding N.** Cholestasis of pregnancy. Clinical and labarotory studies. *Acta*

- Obstet Gynecol Scand* 1986;65:107-13.  
<http://dx.doi.org/10.3109/00016348609158363>
6. **Glantz A, Mraschall HU, Mattsson LA.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467-74.  
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.20336>
  7. **Lammert F, Mrashall HU, Glantz A, Matern S.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000;33:1012-21.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80139-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80139-7)
  8. **Beuers U, Pusch T.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy—a heterogeneous group of pregnancy related disorders. *Hepatology* 2006;43:647-9.  
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.21156>
  9. **Reyes H, Gonzales MC, Ribalta J, et al.** Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978;88:487-93.  
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-88-4-487>
  10. **Gonzales MC, Reyes H, Arrese M, et al.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 1989;9:84-90.  
[http://dx.doi.org/10.1016/0168-8278\(89\)90079-2](http://dx.doi.org/10.1016/0168-8278(89)90079-2)
  11. **Heinonen S, Kirkinen P.** Pregnancy outcome in intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol* 1999;94:189-93.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844\(99\)00254-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(99)00254-9)
  12. **Hay JE.** Liver Disease in pregnancy. *Hepatology* 2008;47:1067-76.  
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.22130>
  13. **Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, et al.** A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004;111:17-21.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.00029.x>
  14. **Hirvioja ML, Tuimala R, Vuori J.** The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. *BJOG* 1992;99:109-11.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1992.tb14465.x>
  15. **Davres MH, da Silva RC, Jones SR, Weaver JB, Elias E.** Fetal mortality associated with cholestasis of pregnancy and the potential benefit of therapy with ursodeoxycholic acid. *Gut* 1995;37:580-4.  
<http://dx.doi.org/10.1136/gut.37.4.580>
  16. **Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:957-60.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(96\)80031-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(96)80031-7)
  17. **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;26:527-32.  
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211545>
  18. **Pata O, Vardareli E, Ozcan A, et al.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: correlation of preterm delivery with bile acids. *Turk J Gastroenterol* 2011;22:602-5.
  19. **Holzbach RT, Sivak DA, Braun WE.** Familial recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy. A genetic study providing evidence for transmission of a sex-limited, dominant trait. *Gastroenterology* 1983;85:175-9.
  20. **Davidson KM.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Seminars in Perinatology* 1998;22:104-11.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005\(98\)80042-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005(98)80042-6)
  21. **Reyes H, Simon FR.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis* 1993;13:289-301.  
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-1007357>
  22. **Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997;26:358-64.  
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.510260216>
  23. **Reyes H.** The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastro Clin North Am* 1992;21:905-21.
  24. **Heikkinen J, Maentausta O, Ylostalo P, Janne O.** Changes in serum bile acid concentrations during normal pregnancy, in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and in pregnant women with itching. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:240-5.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1981.tb00975.x>
  25. **Brites D, Rodrigues CM, Oliveira N, Cardoso M, Graça LM.** Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1998;28:91-8.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(98\)80207-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(98)80207-9)
  26. **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.  
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.21111>
  27. **Hirvioja ML, Kivinen S.** Inheritance of intrahepatic cholestasis of pregnancy in one kindred. *Clin Genet* 1993;43:315-7.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.1993.tb03826.x>
  28. **Shaw D, Frohlik J, Wittmann BAK, Willms MI.** A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:621-5.
  29. **Arrese M, Reyes H.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A past and present riddle. *Annals of Hepatology* 2006;5:202-5.
  30. **Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, Storey B.** Fetal complications of obstetric cholestasis. *BMJ* 1976;1:870-2.  
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.1.6014.870>
  31. **Monte MJ, Morales AI, Arevalo M, et al.** Reversible impairment of neonatal hepatobiliary function by

- maternal cholestasis. *Hepatology* 1996;23:1208-17.  
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.510230540>
- 32. Costaya A, Leontic E, Rosenberg H, et al.** Morphological study of placental terminal villi in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Histochemical, light, and electron microscopy. *Placenta* 1980;1:361-8.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0143-4004\(80\)80038-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0143-4004(80)80038-5)
- 33. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, et al.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:890-5.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(94\)70304-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(94)70304-3)
- 34. Zimmerman P, Koskinen J, Vaalamo P, Ranta T.** Doppler umbilical artery velocimetry in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis. *J Perinat Med* 1991;19:351-5.  
<http://dx.doi.org/10.1515/jpme.1991.19.5.351>
- 35. Saleh MM, Abdo KR.** Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey. *BJOG* 2007;114:99-103.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01102.x>