

GEBELİK İNTRAHEPATİK KOLESTAZINDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ VE SERUM SAFRA ASİTLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Nilgün GÜDÜCÜ¹, Başak Özge KAYAN¹, Herman İŞÇİ¹, Kılıç AYDINLI², Alin Başgül YİĞİTER¹, İlkan DÜNDER¹

¹ İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

² İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, serum safra asitleri (SSA) ile proinflatuar bir belirteç olan ortalama trombosit hacmi (OTH) arasındaki ilişkiyi ve OTH'nin gebelik intrahepatik kolestazı (GİK) olan hastalarda fetal iyilik halinin belirteci olarak kullanımını tespit etmektir.

Gereç ve yöntemler: Bu retrospektif çalışmada GİK'li hastalar ile kontrol grubunu oluşturan gebelerin biokimyasal parametreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: GİK tanısı alan gebelerin ortalama alanine aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), açlık SSA ölçümleri ve kontrol grubundaki gebelerin doğum sırasındaki gebelik haftaları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$). Her iki grupta yeralan gebelerin hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, trombosit ve OTH ölçümleri arasında fark ve OTH ile açlık SSA arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). GİK'li gebeler, kontrol grubundaki gebelerden daha erken haftada doğum yapmıştır (sırasıyla 37.95 ± 0.92 hafta ve 37.25 ± 1.25 hafta, $p < 0.05$).

Sonuç: OTH ile GİK'i tanımlayan biokimyasal parametreler arasında korelasyon tespit edilemedi. Ancak SSA yükseldiğinde erken doğum gözlenme sıklığında artış izlendi.

Anahtar kelimeler: kolestaz, ortalama trombosit hacmi, serum safra asitleri

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Cilt: 10, Sayı: 4, Sayfa: 236- 41

COMPARISON OF MEAN PLATELET VOLUME AND SERUM BILE ACID LEVELS IN INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY

SUMMARY

Objective: The aim of this study was to investigate the relationship between serum bile acid levels (SBA) and mean platelet volume (MPV), a proinflammatory marker and to detect the role of MPV as a marker of fetal well-being in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP).

Material and methods: We compared the biochemical parameters of pregnant with ICP and the control group retrospectively.

Results: Pregnants with ICP had statistically significantly higher alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and fasting SBA levels and the gestational week at delivery was higher in the control group ($p < 0.05$). There was no statistically significant relationship between MPV and hemoglobin, hematocrite, white blood cell count and thrombocyte levels of the groups ($p > 0.05$). Mean gestational week at delivery was statistically

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Nilgün Güdücü, Hüseyin Cahit Yalçın sok. no. 1, Fulya, İstanbul

Tel.: (0533) 640 40 10

e-posta: nilgun.kutay@gmail.com

Alındığı tarih: 19.07.2013, revizyon sonrası alınma: 20.08.2013, kabul tarihi: 20.08.2013, online yayın tarihi: 21.08.2013

significantly lower in pregnant with ICP when compared to the control group (37.95 ± 0.92 and 37.25 ± 1.25 weeks, respectively, $p < 0.05$).

Conclusion: There was no relationship between MPV and biochemical parameters used to define ICP. But the rate of preterm delivery increased as SBA levels increased.

Key words: mean platelet volume, pregnancy, serum bile acid levels

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Vol: 10, Issue: 4, Pages: 236- 41

GİRİŞ

Gebelik intrahepatik kolestazi (GİK) gebeliğe özgü bir karaciğer patolojisi olup en sık üçüncü trimesterde izlenmektedir⁽¹⁾. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte gebeliğe bağlı hormonal değişiklikler veya ilaç kullanımı, irksal farklılıklar, mevsimler varyasyonlar, genetik faktörler, ailevi yatkınlık gibi pek çok değişik neden üzerinde durulmaktadır^(2,3). Siyah Amerikalılarda hemen hemen hiç izlenmezken, Şili ve Bolivya'da insidans % 5 - 15, Avrupa'da ise % 1'dir^(4,5). Kış aylarında, ikiz gebeliklerde, yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebeliklerde, gebelik öncesi doğum kontrol hapı veya gebelik sırasında progesteron kullanmış gebeler ile 35 yaş üstü gebelerde sıklığın arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur^(6,7).

Hastalar gebeliğin 3. trimesterinde, artan serum safra asitlerinin (SSA) ciltte birikmesinin neden olduğu ve özellikle geceleri şiddetlenen, avuççıkları ve ayaktabanlarında da olan kaşıntı şikayeti ile başvururlar⁽⁸⁾. Kaşıntıdan birkaç hafta sonra hafif sarılık gelişir, idrar koyulaşır, gayta rengi açılır, anoreksi ve halsizlik görülebilir⁽⁸⁾. Bu semptomlara diğer safra kesesi ve karaciğer hastalıklarında sık görülen ateş, bulantı ve kusma eşlik etmemektedir. En sık izlenen laboratuvar bulguları karaciğer fonksiyon testlerinde artış olmasına rağmen, tanı SSA'daki artışın saptanması ve diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması ile konur, ancak bu hastalar ileride karaciğer hastalıkları açısından riskli bir grup olarak kabul edilmektedir⁽⁹⁾. Doğum sonrasında herhangi bir sekel bırakmadan karaciğer fonksiyonları hızla düzelir, bununla birlikte hastaların %45-70'inde sonraki gebeliklerde tekrarlama eğilimi gösterir⁽¹⁰⁾.

GİK'in asıl önemi fetal iyilik halini takip etmede kullanılan testlerle tespit edilemeyen ani intrauterin fetal ölümlere neden olabilmesidir. SSA artması ile fetal distres, spontan erken doğum, mekonyum aspirasyonu, ani intrauterin kayıp gibi ciddi fetal sonuçlar arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar

mevcuttur^(11,12). Ancak SSA sonuçları geç cevap alınan ve her laboratuvarında bakılmayan bir testtir⁽¹³⁾.

Trombositler hemostaz, inflamasyon, tromboz ve aterosklerozda rol oynayan pek çok mediatör salgılar, adezyon reseptörlerine sahiptir ve büyük trombositlerin agrege olma ve tromboza öncülük etme eğilimleri daha fazladır. Bu nedendir ki ortalama trombosit hacmindeki (OTH) artış ile inflamasyonun eşlik ettiği hastalıklar arasında bir ilişki gözlenmiştir, bunlar arasında karaciğer hastalıkları da bulunmaktadır^(14,15). Daha önce yapılan bir çalışmada OTH'nin GİK'li gebelerde fetusun iyilik halinin tespiti için bir belirteç olarak kullanılabilirliği ve SSA ile OTH arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir⁽¹⁶⁾. Bu çalışmanın amacı da SSA'dan daha ucuz, her laboratuvarında bakılabilen ve çabuk cevap alınan bir test olan OTH ile SSA arasındaki ilişkiyi araştırmak ve OTH'nin fetal iyilik halinin monitorizasyonunda bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını tespit etmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

İstanbul Bilim Üniversitesi Avrupa Florence Nightingale Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde Ocak 2008 - Mayıs 2013 tarihleri arasında doğum yapan GİK tanılı yirmi hasta ile bu hastaların yenidoğanlarına ait dosyalar retrospektif olarak incelendi. GİK için kabul ettiğimiz tanı kriterleri kaşıntı şikayeti ile birlikte açlık SSA ve/veya karaciğer fonksiyon testlerinin yüksek olması, karaciğer ultrasonografisi ve serolojik testler ile diğer karaciğer patolojilerinin dışlanması idi. Gebenin yaşı, şikayetlerin başlangıç haftası, tam kan sayımları, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), serum safra asitleri (SSA) sonuçları, doğum haftası, doğumun gerçekleştiği mevsim, yenidoğanın kilosu, Apgar skoru ve cinsiyeti çalışma protokolüne alındı. Kontrol grubuna gestasyonel diabetes mellitus, gebelik hipertansiyonu, tiroid fonksiyon bozuklukları ve kaşıntı dahil herhangi bir

hastalığı olmayan, alkol - sigara kullanmayan, multivitamin ve demir preparatları dışında ilaç kullanmayan hastalar dahil edildi. Çalışma protokolü Helsinki Deklarasyon'una uygun olarak gerçekleştirildi.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırmalarında Student t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.01$ ve $p < 0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamıza GİK tanısı alan 20 gebe ve kontrol grubunu oluşturmak üzere herhangi bir kronik rahatsızlığı olmayan 21 gebe dahil edildi. Bu çalışmaya katılan gebelerin ortalama yaşı 31.07 ± 3.08 yıl (24 - 38 yıl), ortalama doğum haftası 37.61 ± 1.14 hafta (35 - 40 hafta), kaşıntı şikayetinin başladığı ortalama gebelik haftası 31.86 ± 3.57 hafta (25 - 36 hafta), bebeklerin ortalama doğum kilosu 3191.59 ± 363.50 gram (2480 - 4130 gram) olarak saptandı. 36 hasta (% 87.8) sezaryen doğum, 5 hasta (% 12.2) ise normal doğum yaptı. GİK'li hastaların % 15'i normal doğum yaptı. Bebeklerin % 43.9'u (n:18) kız, % 56.1'i (n:23) erkekti. Her iki grupta da neonatal mortalite gözlenmedi.

GİK'li hastaların ortalama yaşı 30.65 ± 3.06 yıl,

kontrol grubunun ortalama yaşı ise 31.48 ± 3.11 yıl ($p: 0.397$) idi. GİK'li hastaların bebeklerinin ortalama doğum ağırlığı 3140.25 ± 313.52 gram, kontrol grubundaki hastaların bebeklerinin ortalama doğum ağırlığı ise 3240.48 ± 407.10 gram ($p:0.384$) idi. Kontrol grubundaki gebelerin doğum sırasındaki gebelik haftası, GİK olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (37.95 ± 0.92 hafta, min: 35.1 - max: 40 hafta ve 37.25 ± 1.25 hafta, min: 35,4 - max: 40,3 hafta, $p < 0.05$ sırasıyla).

İki grubun biokimyasal verileri Tablo I'de karşılaştırılmıştır. Gruplara göre gebelerin ALT, AST ve SSA ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.01$). İki grubun hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, trombosit ve OTH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p > 0.05$).

GİK'li hastalarda ve kontrol grubunda OTH ile SSA arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($r = -0.207$, $p = 0.478$ ve $r = 0.288$, $p = 0.231$, sırasıyla). GİK'li hastalarda ve kontrol grubunda OTH ile doğum haftası arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($r = 0.337$, $p = 0.146$ ve $r = 0.071$, $p = 0.761$, sırasıyla). GİK'li hastalarda ve kontrol grubunda OTH ile bebeklerin doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($r = -0.051$, $p = 0.830$ ve $r = 0.046$, $p = 0.844$ sırasıyla).

TARTIŞMA

GİK'li gebelerde maternal SSA düzeyi 40 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında tutulduğunda fetal komplikasyonlar önlenilmektedir⁽¹²⁾. Glantz ve arkadaşları SSA'nın her bir $\mu\text{mol/L}$ artışında fetal distress, spontan erken

Tablo I: Gebelik intrahepatik kolestazi (GİK) ve kontrol grubundaki gebelerin biokimyasal ölçümlerinin karşılaştırılması.

	Gruplar		p
	GİK (n=20) Ortalama \pm SD	Kontrol (n=21) Ortalama \pm SD	
ALT (U/L) (medyan)	270.60 \pm 311.33 (184)	14.57 \pm 9.08 (13)	^b 0.001**
AST (U/L) (medyan)	148.05 \pm 144.23 (110)	18.09 \pm 7.63 (16)	^b 0.001**
SSA ($\mu\text{mol/L}$) (medyan)	32.38 \pm 20.32 (27.75)	8.36 \pm 4.29 (6.60)	^b 0.001**
Hemoglobin (mg/dl)	13.01 \pm 5.25	12.08 \pm 0.87	^a 0.426
Hematokrit (%)	33.85 \pm 6.45	34.60 \pm 2.48	^a 0.633
Beyazküre (mm ³)	9617.37 \pm 2105.61	10874.29 \pm 1968.69	^a 0.058
Trombosit (mm ³)	202.90 \pm 60.21	209.62 \pm 56.44	^a 0.714
OTH (fL)	10.80 \pm 1.31	11.05 \pm 0.96	^a 0.485

^aStudent-T Test, ^bMann-Whitney U Test, ** $p < 0.01$

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, OTH: Ortalama trombosit hacmi, SSA: Serum safra asitleri

doğum, mekonyum aspirasyonu, ani intrauterin kayıp gibi kötü obstetrik sonuçların % 1-2 arttığını göstermiştir. Ancak SSA düzeyi ile maternal semptomların ciddiyeti arasında korelasyon yoktur (12). Gebelik kolestazi nedeniyle kaybedilen fetusların incelenmesinde kronik asfiksi bulguları yerine akut anoksi bulgularının saptanması, fetal ağırlıkların gebelik haftası ile uyumlu, umbilikal arter Dopplerinin normal oluşu, fetal kayıpların sebebinin kronik plasental yetmezlikten ziyade, SSA'nın neden olduğu akut toksisite ile meydana geldiğini desteklemektedir(17). Gorelik ve arkadaşları hayvanlarla yaptıkları çalışmada taurokolk asidin kardiomyotoksik olduğunu, kardiyak aritmiye ve kontraksiyon problemlerine yol açtığını, GİK'de görülen 3. trimester ani intrauterin fetal kayıplara da taurokolk asit düzeylerindeki artışa bağlı ani kardiyak arrestin sebep olduğunu öne sürmüşlerdir(18,19). Bundan sonra yapılan bir başka çalışmada da intrauterin fetal PR aralığındaki uzama ile SSA arasında bağlantı olduğu tespit edilmiştir(20). SSA'nın plasental koryonik venlerde vazokonstriksiyon ile fetal oksijenizasyonu bozmasının da asfiksi ve ani intrauterin fetal kayba neden olabileceği düşünülmektedir(21,22). Artmış SSA düzeylerinin fetal iyilik halinin tanısında önemi büyük olduğu halde laboratuvarlar SSA düzeylerini birkaç günden önce veremedikleri için, acil durumlar için pratikte kullanım zorluğu ortaya çıkmaktadır(13). GİK' de fetal kayıplar ani olduğu için pratikte kullanımı kolay, ucuz, sonuçların daha hızlı elde edileceği, güvenilir testlere ihtiyaç artmaktadır. Trombositler koagülasyon, inflamasyon, tromboz ve aterosklerozda görevli pek çok mediatör salgırlarlar. OTH, trombosit reaktivitesinin potansiyel belirteçidir (14). Büyük trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftir(23). Karaciğer hastalıklarındaki OTH artışı inflamasyon ile açıklanmışsa da bu ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir(15). Ancak hem myokard enfarktüsünde hem de koroner arter hastası olmayıp atrial fibrilasyonu olan hastalarda OTH atmaktadır(4,24). Tam olarak mekanizması bilinmese de daha önce GİK'li hastalarda yapılan 2 çalışmada OTH'nin arttığı gösterilmiştir(16,25). Biz de SSA'nın kardiyotoksik etki veya karaciğer enflamasyonu ile OTH'yi arttırabileceğini düşünerek bu çalışmayı planladık, ancak bizim çalışmamızda OTH iki grup arasında farklı değildi ve OTH ile SSA arasında bir ilişki de saptanmadı. Daha önce yayınlanmış çalışmalardan birinde GİK tanı kriterlerinin tam olarak

belirtilmemesi ve SSA sonuçlarının olmaması nedeniyle bu çalışmaya şüpheyle yaklaşmak gerektiğini düşünmekteyiz(25). Kebapçılar ve arkadaşlarının çalışması ise prospektif bir çalışma olup, SSA ile OTH arasında korelasyonun var olduğu gösterilmiştir(16). Bizim çalışmamızda yer alan gebelerde herhangi bir fetal distres bulgusu saptanmadan doğumun gerçekleşmesi, hiç asfiktik bebeğin olmaması nedeniyle 2 çalışmanın sonuçları arasında fark olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca GİK' te SSA artışı kaşıntının ortaya çıkmasından haftalar sonra da olabilmektedir; bizim çalışmamızda yer alan gebelerde kaşıntı problemi olan, ancak kolestaz tanısı almamış gebelerin dışlanmış olması buna bağlı yanılma riskini azaltmaktadır.

GİK tedavisinde yüksek SSA'ya bağlı gelişen kaşıntının giderilmesi için ursodeoksikolik asit (UDKA) kullanılabilir. UDKA kaşıntıyı giderir, maternal-fetal SSA transportunu düzenleyerek SSA'yı normal düzeye indirir(26). Ayrıca umbilikal korddaki SSA düzeyini azaltarak in vitro ortamda da miyokard aritmiden koruduğu gösterilmiştir(27). Bizim hastalarımız da SSA arttığında UDKA kullandılar. UDKA bilinen en etkili ilaç tedavisi olmasına rağmen fetal komplikasyonları kesin önleyebileceğimiz bir tedavi yöntemi değildir. Dexametazon da fetal adrenal bezlerden prekürsör sekresyonunu azaltarak plasental östrojen salgılanmasını engellemektedir(28). Ancak bu ilaçlarla fetal kayıpların önlenmesi mümkün olmayabilir. GİK'li hastalarda fetal kayıpların arttığı 37. gebelik haftasından sonra doğumun indüklenmesi önerilmektedir(29). Bu hastalarda normal doğumda intrapartum fetal kayıp riskinde artış olmadığı ve travayın aynı haftadaki gebelerden daha kısa sürdüğü gösterilmiştir(30). Bizim çalışmamızda da GİK'li hastalar kontrol grubuna göre daha erken haftalarda doğurtuldu, ancak kontrol grubunda yer alan hastaların çoğu isteğe bağlı sezaryen olan hastalardan oluştuğu için gebelik haftaları arasındaki fark beklenenden daha az olarak bulundu. GİK'li hastalarda SSA kontrol altına alınmadığında doğum indüklendi veya sezaryen ile doğum yaptırıldı. Daha önceki çalışmalarda belirtildiği gibi normal doğuma bağlı fetal distres veya intrapartum asfiksi de artış yaşanmadı(30). Elektif preterm doğum yaptırılan hasta olmadı.

Sonuç olarak bu çalışmada GİK'te SSA'nın yükselmesiyle erken doğum sıklığında artış gözlenmesine rağmen, SSA artışı ile OTH arasında bir ilişki saptanmadı. Daha büyük hasta grupları ile yapılacak prospektif çalışmalarla daha sağlıklı veriler elde edilebilir.

KAYNAKLAR

1. 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 May;120(6):717-23.
2. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen related disease. *Semin Liver Dis* 1993 Aug;13(3): 289-301.
3. Schreiber A, Simon F. Estrogen induced cholestasis: clues to pathogenesis and treatment. *Hepatology* 1983 Jul-Aug;3(4): 607-13.
4. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000 Dec;33(6):1012-21.
5. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, Aburto H, Matus C, Schramm G, et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med*. 1978 Apr;88(4):487-93.
6. Brites D, Rodrigues CM, van-Zeller H, Brito A, Silva R. Relevance of serum bile acid profile in the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy in an high incidence area: Portugal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998 Sep; 80(1):31-8.
7. Koivurova S, Hartikainen AL, Karinen L, Gissler M, Hemminki E, Martikainen H, et al. The course of pregnancy and delivery and the use of maternal healthcare services after standard IVF in Northern Finland 1990-1995. *Hum Reprod*. 2002 Nov;17(11): 2897-903.
8. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG*. 2002 Mar;109(3): 282-8.
9. Marschall HU, Shemer EW, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: A population-based cohort study. *Hepatology*. 2013 Apr 8. doi: 10.1002/hep. 26444. [Epub ahead of print].
10. Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997 Aug;26(2):358-64.
11. 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 Jun;25(6):341-5.
12. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*. 2004 Aug;40(2):467-74.
13. Egerman RS, Riely CA. Predicting fetal outcome in intrahepatic cholestasis of pregnancy: is the bile acid level sufficient? *Hepatology* 2004 Aug;40(2):287-8.
14. Canpolat F, Akpınar H, Eskioglu F. Mean platelet volume in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2010 Mar; 29(3):325-8.
15. Ceylan B, Fincancı M, Yardımcı C, Eren G, Tözalgan Ü, Müderrisoğlu C, et al. Can mean platelet volume determine the severity of liver fibrosis or inflammation in patients with chronic hepatitis B? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 May; 25(5):606-12.
16. Kebapçılar AG, Taner CE, Kebapçılar L, Bozkaya G. High mean platelet volume, low-grade systemic coagulation, and fibrinolytic activation are associated with pre-term delivery and low APGAR score in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*; 2010 Oct;23(10):1205-10.
17. Fisk NM, Bye WB, Storey GN. Maternal features of obstetric cholestasis: 20 years experience at King George V Hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1988 Aug;28(3):172-6.
18. 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-uterin fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci (Lond)*. 2001 Apr;100(4):363-9.
19. Gorelik J, Harding SE, Shevchuk AI, Korálage D, Lab M, de Swiet M, et al. Taurocholate induces changes in rat cardiomyocyte contraction and calcium dynamics. *Clin Sci (Lond)*. 2002 Aug;103(2):191-200.
20. Strehlow SL, Pathak B, Goodwin TM, Perez BM, Ebrahimi M, Lee RH. The mechanical PR interval in fetuses of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Nov;203(5):455.e1- 5.
21. Sepúlveda WH, González C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991 Dec; 42(3):211-5.
22. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Tromb Res* 1983 Dec 1;32(5): 443-60.
23. Feng C, Mei W, Luo C, Long M, Hu X, Huang Y, et al. Relationship between mean platelet volume and coronary blood flow in patients with atrial fibrillation. *Heart Lung Circ*. 2013 Jan;22(1):43-9.
24. Khode V, Sindhur J, Kanbur D, Ruikar K, Nallulwar S. Mean platelet volume and other platelet volume indices in patients

- with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction: A case control study. *J Cardiovasc Dis Res* 2012 Oct;3(4):272-5.
25. Evsen MS, Soydinc HE, Ozler A, Basaranoglu S, Karacor T, Yalınkaya A, et al. Evaluation of platelet function in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Perinatal Journal* 2012; 20:45-8.
26. Serrano MA, Brites D, Larena MG, Monte MJ, Bravo MP, Oliviera N, et al. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J Hepatol* 1998 May;28(5): 829-39.
27. Mazzella G, Rizzo N, Azzaroli F, Simoni P, Bovicelli L, Miracolo A, et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology*. 2001 Mar;33(3): 504-8.
28. Kauppila A, Jouppila P, Karvonen P, Tuimala R, Ylikorkala O. Effect of dexamethasone on blood levels of ACTH, cortisol, progesterone, estradiol and estriol during late pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 1976;14(2):177-81.
29. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009 May 7;15(17):2049-66.
30. Wikström Shemer EA, Thorsell M, Marschall HU, Kaijser M. Risks of emergency cesarean section and fetal asphyxia after induction of labor in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a hospital-based retrospective cohort study. *Sex Reprod Healthc* 2013 Mar;4(1):17-22.