

# Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı: Etiyopatogenez, Maternal Etkiler, Fetal Etkiler ve Yaklaşım

## Gestational Intrahepatic Cholestasis: Etiology, Maternal Outcome, Fetal Outcome and Management

Çiğdem YAYLA ABİDE,<sup>a</sup>  
Fisun VURAL<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

<sup>b</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
Haydarpaşa Numune Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 23.05.2016  
Kabul Tarihi/Accepted: 24.10.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Çiğdem YAYLA ABİDE  
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
cigdemabide@gmail.com

**ÖZET** Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK) gebeliğe özgü bir karaciğer hastalığıdır. Sıklıkla gebeliğin ikinci trimester sonu ve üçüncü trimester başlarında kaşıntı ile bulgu vermektedir. GİK tanısı genel olarak döküntüsüz kaşıntı ve yüksek maternal serum safra asit konsantrasyonu ve/veya karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ile konulmaktadır. Doğumdan sonra hastaların klinik ve laboratuvar değerlerinde spontan olarak düzelme izlenmektedir. Multifaktöriyel bir hastalıktır. Çeşitli genetik, hormonal ve endokrin metabolizmaların GİK etiolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Patogenezini tam olarak aydınlatılmamıştır. Maternal etkiler hafif olmakla beraber, olumsuz fetal etkilerin (preterm doğum, mekonyumlu amniyotik mayi, fetal distres, ölü doğum) sıklığında bir artış söz konusudur. Bu yüzden GİK yüksek riskli gebelik kategorisinde yer almaktadır. GİK tanısı alan hastaların yönetiminde bir görüş birliği yoktur, çünkü fetal iyilik hâlini belirleyen antenatal testlerin fetal kötü sonuçları öngörmede başarısız olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Yine de hastaların yönetiminde önerilen; GİK tanısı alan hastaların antenatal yakın izlemi ve ardından da aktif müdahale ile 37-38. haftalarda doğum indüksiyonudur, çünkü birçok çalışmada ani intrauterin fetal ölümlerin 38. haftadan sonra izlendiği rapor edilmiştir. Farmakolojik tedavide ise amaç, maternal semptomları azaltmak ve fetal olumsuz etkileri düzeltmektir. Bu amaçla kullanılan en etkin ve güvenli ilaç ursodeoksikolik asit (UDKA)'tır. GİK tanısı alan hastaların doğum sonrası uzun dönem izlemi bırakılmamalıdır, çünkü birtakım karaciğer ve biliyer hastalıkların gelişme riskinin bu hastalarda artmış olduğunu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur.

**Anahtar Kelimeler:** Kolestazisi, gebeliğin intrahepatik; sarılık

**ABSTRACT** Gestational intrahepatic cholestasis (GIC) is a liver disease unique to pregnancy. Frequently it presents with pruritus at the end of the second trimester and the beginning of the third trimester of the pregnancy. GIC is diagnosed by pruritus and high level of maternal serum bile acid concentration and/or liver function test abnormality. After delivery, the clinical symptoms resolve and the lab abnormalities return to normal level spontaneously. It's a multifactorial disease. It's believed that various genetic, hormonal and endocrine metabolism have got a role on GIC etiology. Its pathology is not completely understood. Although maternal outcome is not serious, the increase in the case of negative fetal outcome (preterm delivery, meconium staining amniotic fluid, fetal distress, stillbirth) can be observed. There is no consensus in the management of GIC diagnosed patients because the prediction of fetal negative outcome of antenatal testing, performed to reduce stillbirth, is unsuccessful. However, what is recommended in the management of the GIC is closed antenatal observation and scheduled induction of labor at the 37-38<sup>th</sup> weeks of the pregnancy because it is reported that sudden fetal death occurs after the 38<sup>th</sup> weeks of the pregnancy. The aim of the pharmacologic treatment is the relief of the maternal symptoms and the negative fetal outcome. The most effective and safest medicine used for this purpose is ursodeoxycholic acid. The GIC diagnosed patients should have the long term management process after delivery because it is reported that these patients have an increased risk of liver and biliary disease.

**Keywords:** Cholestasis, intrahepatic of pregnancy; jaundice

**G**ebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK), ilk kez 1883 yılında Ahlfeld tarafından gebeliğe özgü karaciğer hastalığı olarak tanımlanmıştır.<sup>1</sup> GİK günümüze kadar obstetrik kolestaz, gebelik sarılığı, gebeliğin idiyopatik sarılığı, gestasyonel veya obstetrik hepatoz gibi çeşitli isimlerle anılmıştır.<sup>1</sup> Hastalık, coğrafi konum ve etnik orijine göre %0,1-15,6 arasında değişen sıklıkla görülmektedir.<sup>2-5</sup> Gebelikte viral hepatit tanısından sonra en sık görülen sarılık sebebidir.<sup>6</sup> Özellikle gebeliğin ikinci yarısından sonra maternal kanda artmış safra asit düzeyleri ve bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri (KFT) ile seyretmektedir.<sup>5,7-9</sup> GİK, maternal hayati tehlike yaratan bir hastalık olmamakla birlikte, maternal morbiditeye (uyuma güçlüğü, şiddetli kaşıntı yaratabilir) ve olumsuz fetal sonuçlara (iyatrojenik veya spontan preterm doğum, fetal distres, mekonyum boyalı amniyotik mayi, ani fetal ölüm) yol açabilmektedir.<sup>10-12</sup>

Tedavideki, amaç maternal semptomları kontrol etmek ve fetal kötü sonuçları iyileştirmektir. İyi bir fetal prognoz için erken ve doğru tanı ve sonrasında uygun izlem ve medikal müdahale esastır. Bu çalışmanın amacı, mevcut literatür ışığında GİK'yi epidemiyolojik, etiyolojik, klinik ve obstetrik yönetim açısından incelemektir.

## EPİDEMİYOLOJİ

GİK prevalansı coğrafi ve etnik orijine göre değişiklik göstermektedir. En yüksek insidans Şili ve Bolivya'da (%5-15) izlenmektedir.<sup>11,12</sup> Güney Asya'da %0,8-1,46 sıklıkla görülmektedir.<sup>9</sup> Avrupa'da, en sık İskandinav ülkelerinde (İsveç'te %1,5) olmakla beraber %0,1-0,2 sıklığında izlenmektedir.<sup>3</sup> Son zamanlarda Şili'de GİK'nin insidansının azaldığı (%1,4-4,0) rapor edilmiştir.<sup>13,14</sup> Aynı zaman diliminde İskandinavya'da da prevalansın %0,1-1,5 değerlerine düştüğü rapor edilmiştir.<sup>12</sup> Bu düşüşün sebebi net açıklanamamakla birlikte; mevsimsel olan değişikliklere, selenyum eksikliğine ve hepatit C enfeksiyonuna bağlanmaktadır.<sup>1</sup> Avrupa'nın diğer kısımlarında; Amerika'da, Asya'da, Avustralya ve bazı Latin Amerikan ülkelerinde GİK insidansı artış göstermektedir.<sup>12,15</sup>

## ETİYOLOJİ

Çevresel ve coğrafi faktörler, beslenme, hormonal ve genetik faktörler sorumlu tutulmakla birlikte, GİK'nin etiyolojisi net olarak açıklanamamıştır.<sup>10,14</sup> Etnik ve mevsimsel farklılıklar, ikiz gebelik, yardımcı üreme teknikleri, hepatit C virüsü enfeksiyonu, 35 yaş üstü maternal yaş, ailede safra hastalığı öyküsü, preeklampsi ve önceki gebeliklerde GİK öyküsü literatürde bildirilmiş olan faktörleridir.<sup>16-20</sup> Ayrıca, GİK hastalarında safra taşı, ilaç reaksiyonları ve hiperemezis prevalansında artış görülebilmektedir.<sup>21-23</sup>

Safranın %80'ini safra asitleri oluşturmaktadır. Karaciğerde sitokrom P-450 yolak aracılığıyla kolesterol oksidasyonu ile safra asidi sentezlenmektedir.<sup>24</sup> Safra asitleri olan kolik asit ve kenodeoksikolik asit karaciğerden çıkmadan, glisin ve taurinle konjuge olmaktadır. Yeni oluşan glikokolik, glikokenodeoksikolik, taurokolik ve taurokenodeoksikolik asitler sonuçta safranin komponentini oluşturmaktadır.<sup>25</sup> Safra tuzlarının bu konjuge formları kolesterolün fazlasını duodenumda yıkıp elimine edecek kadar güçlüdürler.<sup>25</sup> Safra tuzları ve bazı safra asitleri enterohepatik dolaşım aracılığıyla safra kesesine taşınıp orada depolanmaktadır.<sup>26</sup> Yağlı yemek sonrası safra asidi ve tuzları ortak safra kanalı aracılığıyla yağların yıkıldığı ve sindirime uğradığı yer olan duodenuma salınmaktadır. Safra tuzları ve asitleri sonrasında terminal ileumda reabsorbe olarak portal ven aracılığıyla karaciğere taşınmaktadır.<sup>24</sup> GİK'de safra tuzlarının karaciğerden safra kesesine transportunda bir bozulma vardır. Bunun sonucunda safra tuzları maternal dolaşıma dökülerek patolojik bir durum oluşturmaktadır.<sup>27</sup> Hepatositler safra tuzlarını kanaliküler safra tuzu dışarı aktarım pompası [bile salt export pump (BSEP)] aracılığıyla safraya salgılamaktadır. Bu basamak hız kısıtlayıcıdır. BSEP bozulursa hepatositlerde sitotoksik safra tuzları birikmektedir. Bu bozukluk kronikleşirse karaciğer hastalığı oluşmaktadır.<sup>26,28</sup>

GİK etiyolojisinde rol alabilecek faktörleri ayrı ayrı incelediğimizde:

## DİYET

Karaciğerin bazı oksidatif enzimlerinde kofaktör görevi gören selenyumun eksikliği GİK'ye yol açan faktörler arasında araştırılmaktadır. Selenyum eksikliği sonucunda safra oluşumu ve sekresyonunun bozulduğu düşünülmektedir.<sup>18,19</sup> Selenyum içeren sebzeler arasında sarımsak, soğan, ay çekirdeği ve mantar yer almaktadır. GİK hastalarında ayrıca selenyum seviyeleri ile pozitif olarak korele olan glutatyon peroksidaz aktivitesi daha düşük bulunmuştur.<sup>19</sup> Hipotez olarak, selenyumun antioksidan özelliği düşünülürse, selenyum eksikliğinde sitotoksik olan safra tuzlarının hepatositlerde birikip, sonunda maternal ve fetal dolaşıma dökülerek GİK'ye yol açması kaçınılmaz olacaktır.<sup>29</sup>

## HORMONAL FAKTÖRLER

GİK hastalığı olan gebelerde semptomlar en sık östrojen ve progesteron seviyelerinin tavan yaptığı 30. gebelik haftasından sonra görülmekte ve doğum sonrası tamamen düzelmektedir.<sup>10,20,30</sup> İkiz gebeliklerde daha sık görülmekte ve GİK öyküsü olan kadınlarda kombine oral kontraseptif (KOK) kullanırken kolestatik hastalığı tekrarlayabilmektedir.<sup>10</sup> Bu durumlar steroid hormonlarının GİK hastalığını tetiklediğini düşündürmektedir. Gebelikte karaciğerde metabolize olan östrojen ve progesteron hormonlarının ve metabolitlerinin artmış seviyeleri, biliyer kanal transporterlerinin aktivitesini etkileyerek ve safra kesesinin safrayı boşaltmadaki gecikmesine katkıda bulunarak staza sebep olmaktadır. Bu durum ise safra asitlerinin maternal dolaşıma geçmesine katkıda bulunmaktadır.<sup>31</sup>

BSEP enterohepatik dolaşımında kanaliküler sekresyon aracılığıyla hemostazı sağlamaktan sorumludur.<sup>28</sup> Salınımı safra asidi/farnesoid X reseptör (FXR; NR1H4) sinyal yolağı ile kontrol edilmektedir. Safra asitleri BSEP'yi aktive eden FXR'yi aktive etmektedir. Bu ise hepatositlerin içindeki toksik safra asit birikimini önleyen primer mekanizmadır.<sup>32</sup> Nükleer reseptör olan FXR, *NR1H4* geninde kodlanmaktadır.<sup>33,34</sup> Gebelikte östrojen metaboliti olan 17-beta-östradiol, FXR'yi etkileyen bir yolak kullanarak BSEP'nin ekspresyonunu baskılamaktadır.<sup>32</sup> Progesteron metaboliti, iki monosülfat olan allopregnanolon sülfat ve epiallopregnanolon sülfat

hepatik safra asidi transportunu direkt olarak bozmaktadır.<sup>34</sup> GİK'da artmış miktarda sülfatlanmış progesteron metabolitleri, FXR etkisini azaltarak serum ve hepatositlerde safra asidi seviyelerinin artmasına neden olmaktadır.<sup>35</sup>

## GENETİK

GİK hastalığının belirli etnik topluluklarda daha sık görülmesi ve hastaların kız kardeşlerinde 12 kat artmış risk varlığı gibi sebeplerden dolayı genetik faktörler üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır.<sup>36,37</sup> Yapılan çalışmalarda, özellikle *ABCB4*, *ATP8B1* ve *ABCB11* gibi safra transport proteinlerini kodlayan genler üzerinde durulmaktadır. *ABCB4* geni MDR3 p-glikoproteini kodlayan ve en çok çalışılan genidir. MDR3 p-glikoprotein, hepatositlerin kanaliküler membranında yer alan bir fosfolipit taşıyıcı proteindir. Bu proteindeki mutasyonlar safra asitlerinin atılımında bozulmalara ve sonrasında safra asitlerinin birikimine yol açabilmektedir.<sup>38,39</sup> *ABCB11* geni BSEP kodlamaktadır. GİK'li hastalarda BSEP'nin azalmış olduğu gösterilmiştir.<sup>40</sup> Safra transport proteinlerini kodlayan genler dışında, plasentada apoptozla ilgili gen ekspresyonunda bir artış görülmüştür.<sup>23</sup> Ancak, vurgulamak gerekir ki GİK ile prezante olan hastaların az bir kısmında genetik aberasyonlar saptanmıştır.<sup>3,41</sup>

## HASTALIĞIN TANISI

Gebelikte oluşan anormal KFT ve kaşıntı birçok hastalık ve durumla ilgili olabilmektedir.<sup>42</sup> Bunlar; gebeliğin fizyolojik değişiklikleri, yeni oluşmuş karaciğer hastalığı, mevcut karaciğer hastalığı ve gebeliğe bağımlı karaciğer hastalığıdır.<sup>42,43</sup> GİK tanısı konulabilmesi için öncelikle yeni oluşan karaciğer hastalıklarının (akut viral hepatit, ilacın tetiklediği karaciğer hasarı ve safra taşları), gebelik öncesinden mevcut karaciğer hastalıklarının (kolestatik karaciğer hastalığı, otoimmün viral hepatit, Wilson hastalığı, kronik viral hepatit) ve gebelikte ilişkili olarak başlayan karaciğer hastalıklarının [hipermezis gravidarum, preeklampsi, hemoliz yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı "hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (HELLP)], gebeliğin akut yağlı karaciğeri dışlanması gerekmektedir (Tablo 1).<sup>31</sup>

## KLİNİK BULGULAR

GİK, genelde gebeliğin 30. haftasından sonra hafif veya ciddi kaşıntı ile bulgu veren ve fetüsün doğumundan 48 saat sonra kendiliğinden düzelmesi ile karakterize bir hastalıktır.<sup>7</sup> GİK'de en sık görülen semptom, döküntü olmadan başlayan kaşıntıdır; ancak sonradan kaşıntının sebep olduğu döküntüler izlenebilmektedir. Kaşıntı genelde ikinci ve üçüncü trimesterlerde başlamakta, avuç içleri ve ayak tabanlarında daha şiddetli olmakla beraber bütün vücutta izlenebilmektedir.<sup>44,50-52</sup> Kaşıntı, geceleri daha ciddi olmakta ve genelde doğumdan 48 saat sonra düzelmektedir.<sup>7,50</sup> Kaşıntının sebebi olarak ciltte safra birikimi sorumlu tutulmaktadır.<sup>44,53</sup> Kaşıntı bulgusu maternal serum safra tuzları artışı ile beraber ise GİK tanısı doğrulanmaktadır.<sup>43</sup>

Sarılık sık izlenen bir bulgu değildir (%14-25 insidans), fakat kaşıntıdan bir-dört hafta sonra ge-

leşebilmektedir.<sup>54</sup> Uykusuzluk, yorgunluk, iştah kaybı, hâlsizlik, epigastrik hassasiyet, yağ malabsorpsiyonuna bağlı olarak görülen steatore, koyu idrar GİK'de görülebilmektedir.<sup>20,55,56</sup> Asıl GİK tanısı, karaciğer fonksiyon bozukluğuna ve kolestaza sebep olan diğer klinik durumları dışlayarak konulmaktadır.<sup>27,30,45</sup> Tanıda serum safra tuzlarındaki artış en sensitif ve güvenilir belirteçtir.<sup>10</sup>

Sağlıklı gebelerde ve gebe olmayan kadınlarda safra tuzları normal referans değerleri 0-14 µmol/L'dir ve açlık durumundan etkilenmemektedir.<sup>1,21,57</sup> GİK'da izlenen ilk veya tek laboratuvar değişikliği safra asidindeki 10-25 kat artış olabilmektedir.<sup>2,55,58,59</sup> Kolik/kenodeoksikolik asit oranında izlenebilen artış, kolik asitte artma ve kenodioksikolik asitte azalmaya bağlanmaktadır. Ayrıca glisin ve taurin oranlarında azalma izlenebilmektedir.<sup>60,61</sup> Hastalarda artmış total safra asitleri (>11 µmol/L), artmış kolik asit yüzdesi (>%42) ve azalmış glisin/taurin oranı (<1) görülmektedir.<sup>21,31,62</sup>

**TABLO 1:** Gebelik sırasında, gebelikle ilişkili olarak gelişen karaciğer enzimlerinin artışı ile oluşan hastalıkların ayırıcı tanısı.

Tanı	Tanımlama	Laboratuvar
Hiperemesis gravidarum	Mide bulantısı, kusma ve kilo kaybının gebelik öncesi dönemin %5'inden fazlası olması <sup>44,45</sup>	AST, ALT artabilir
Preeklampsi	Sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzerinde olması veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg veya üzerinde olması, beraberinde 24 saatlik idrarda 300 mg/dL veya üzerinde protein olması <sup>46,*</sup>	AST, ALT artabilir ve proteinüri olabilir
HELLP	Hemoliz, artmış karaciğer enzimleri ve düşük platelet sayısı ile giden multisistemik bir hastalıktır. Preeklampsi ve/veya eklampsinin bir komplikasyonu olarak düşünülmektedir ancak preeklampsinin diğer klinik bulguları izlenmeyebilir <sup>46</sup>	AST, ALT, LDH artar, trombosit azalır
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri (GAYK)	GAYK hastalığı, karaciğer yetmezliği ve ensefalopatiye sebep olarak yüksek maternal mortalite ile ilerleyen ciddi bir hastalıktır. <sup>47,48</sup> Kesin tanı karaciğer biyopsisi ile mümkündür. Hipoglisemi tek ayırıcı bulgusu olabilir. Karaciğer transferazları ve beyaz küre sayısı artmış olabilir. <sup>49</sup>	AST, ALT ve beyaz küre sayısı artabilir Hipoglisemi ve uzamış protrombin zamanı

\*2013 American College of Obstetricians and Gynecologists'te yayımlanan "Gebelikte Hipertansiyon" raporuna göre; preeklampsi; gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan sistolik kan basıncının 140 mmHg veya üzerinde olması veya diyastolik kan basıncının 90 veya üzerinde olması, beraberinde 24 saatlik idrarda 300 mg/dl veya üzerinde protein olması veya spot idrarda protein/kreatinin oranının 0,3 veya üzerinde olması veya TIT'te 1+ veya üzerinde protein olarak tanımlanmaktadır. Preeklampsi tanı kriterlerine uyan proteinüri yokluğunda tanı; baş ağrısı veya görme bozukluğu, trombositopeni (platelet <100000/µL), alta yatan renal hastalık yokluğunda serum kreatinin iki katına çıkması veya >1,1 mg/dL. AST ve ALT seviyelerini iki katına çıkaran karaciğer fonksiyon bozukluğu, pulmoner ödem varlığı gibi durumlardan biri olması durumunda preeklampsi tanı kriterlerine uyan proteinüri yokluğunda dahi preeklampsi tanısı konulmaktadır.<sup>46</sup>

HELLP: "Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count", GAYK: Gebeliğin akut yağlı karaciğeri; AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; LDH: Laktat dehidrogenaz.

Hafif GİK, safra asitleri <40 µmol/l; ciddi GİK safra asitleri >40 mikromol/l olarak tanımlanmaktadır.<sup>50</sup> Hastalığın klinik yönetiminde hafif veya ciddi GİK ayrımı yapmak önemlidir. Bu durum klinisyene GİK tanısı ve tedavi planı için daha fazla yardımcı olacaktır.

GİK hastalarında özellikle aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri KFT'de normal veya hafif artmış olarak izlenebilmektedir.<sup>5,9</sup> GİK tanısı alanların %60'ında hafif olarak artış izlenmektedir.<sup>54</sup> AST ve ALT seviyelerindeki ciddi yükselmeler genelde hepatosellüler hasar göstergesidir. Hastaların üçte birinden daha azında gama glutamil transferaz (GGT) enziminde artış izlenmiştir ki bu durum hepatik fonksiyonun geniş ölçüde bozulduğunun göstergesidir.<sup>41</sup> Hiperbilirubinemi %25 oranında izlenmekte ve nadiren 6 mg/dL seviyesine çıkmaktadır.<sup>2,5</sup> Alkalin fosfataz (ALP) artışı normal gebede fizyolojik olarak görülebildiği için tanıda fazla katkısı yoktur.

Karaciğer biyopsisi tanı için önerilmemekle beraber belirtilerin gebeliğin 20. haftasından önce başlaması, kaşıntı olmadan sarılık görülmesi durumlarında veya doğumdan sekiz hafta sonrasına kadar geçmeyen anormal laboratuvar bulgularının varlığında yapılması önerilmektedir.<sup>61</sup>

Kaşıntı şikâyeti ile kliniğe başvuran gebeden öncelikle iyi bir anamnez alınır, ardından bu gebelere fizik muayene yapılmalıdır. Kaşıntının başlangıç ve ciddiyetinin gebelik yaşı ile ilişkisi; son zamanlarda veya yakın zamanda sabun, losyon, deterjan veya bazı yemekler gibi allerjenlere maruziyet öyküsü; görme bozukluğu; mide bulantısı, kusma, ishal, epigastrik ağrı, baş ağrısı, hâlsizlik, karın ağrısı (Viral hastalık, safra kesesi hastalıkları veya gebeliğe bağlı hipertansiyon ile ilgili olabilir) sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede kan basıncı ölçülmeli (Artış gebeliğin tetiklediği hipertansiyon ile ilgili olabilir); döküntü, lezyonlar, deride sıyrılmalar veya sarılık açısından cilt dikkatli incelenmeli; batin muayenesi yapılarak hassasiyet veya ağrı varsa yeri belirlenmelidir. Hepatomegali varlığı açısından perküsyon ile karaciğerin sınırlarına bakılmalı ve karaciğerin şekli ve sertliği de incelenip akut veya kronik karaciğer hastalıkları dışlanmalıdır.<sup>31</sup>

## 1. MATERNAL SONUÇLAR

GİK tanısı alan hastada kaşıntı şikâyetine ek olarak; yorgunluk, endişe ve yağda çözünen vitamin malabsorpsiyonuna bağlı bulgular gelişebilmektedir. Malabsorpsiyon sonucunda intrapartum ve postpartum kanamaya yol açan K vitamini eksikliği oluşabilmektedir.<sup>61</sup> Bu yüzden K vitamini takviyesi yanında dinlenme, hafif sedasyon ve yağdan az beslenme önerilebilmektedir.<sup>63</sup>

Doğum sonrası karaciğer fonksiyonları normale dönmekte ve kaşıntı şikâyeti ise düzelmektedir. Kaşıntı 48 saat içinde düzeler iken, karaciğer fonksiyonlarının normale dönmesi ise iki-sekiz haftayı bulabilmektedir.<sup>1</sup> GİK'nin sonraki gebeliklerde tekrarlama riski %45-70 arasında değişmektedir. İleride safra taşı, pankreatit, siroz veya diğer hepatobiliyer hastalık riskinde artış olması nedeni ile doğum sonrası hastanın uygun klinik izlemi yapılmalıdır.<sup>63</sup> Ayrıca postpartum birinci ayda hâlen KFT sonucu yüksek ve kaşıntı şikâyeti olan hastalar primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit veya kronik hepatit açısından araştırılmalıdır.<sup>59</sup>

Literatürde, GİK tanısı alan kadınların gestasyonel diyabet olma riskinin arttığı yönünde rapor edilmiş çalışmalar mevcuttur.<sup>64,65</sup> Ancak bu durumun ortaya çıkarılması veya dışlanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Birkaç çalışmada, GİK ve preeklampsi arasındaki ilişki bildirilmiştir.<sup>66</sup> Doğumdan sonra biyokimyasal testlerin normale dönmemesinin ardından KOK kullanımını kontrendike değildir.<sup>61</sup>

## 2. PERİNATAL SONUÇLAR

GİK, olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkilidir. GİK tanısı alan gebelerde; mekonyumlu amniyon mayi, preterm eylem, fetal distres ve ani fetal ölüm gibi komplikasyonlar görülebilmektedir.<sup>5,59,67</sup> Literatürde mekonyum boyalı amniyotik mayi insidansı %25-45, akut fetal distres %22, preterm doğum %44 ve intrauterin fetal ölüm riski %2 olarak rapor edilmiştir.<sup>7,68</sup> Olumsuz perinatal sonuçlar, maternal safra asidi seviyeleri ve hastalığın preterm başlangıcı ile ilgilidir. Fetal prognoz, maternal semptom ve bulgulardan bağımsızdır.<sup>69</sup> Ancak bazı çalışmalarda maternal serum safra asit seviyelerinin fetal mortalite ile bağlantılı olabileceği gösterilmiştir.

Glantz ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada, yüksek serum safra asitleri ve kötü fetal sonuçlar arasında bağlantı rapor edilmiştir; araştırmacılar, serum safra asidi düzeyi <40 µmol/L iken, fetal komplikasyonlarda artış izlenmediği için bu hastalarda ekspektan tedaviyi uygun görmüşlerdir.<sup>4</sup> Hollanda'da yapılan geniş bir çalışmada safra asidi >100 µmol/L ise preterm doğum, mekonyum boyalı amniyon mayi, ani fetal intrauterin ölüm ve postpartum kanama oranlarında önemli derecede artmış risk olduğu rapor edilmiştir.<sup>70</sup> İsveç'te yapılan bir diğer çalışmada; maternal serum safra asit değerinde her 10 mikromol/L artışın spontan preterm eylem, asfiksik olaylar ve amniyon mayi ve/veya plasenta ve membranların mekonyumla boyanma riskinde %1-2'lik bir artışa sebep olduğu rapor edilmiştir.<sup>4</sup> Maternal serum safra asidi ve karaciğer enzimlerinin yakın izlemi önemlidir; ancak bu izlem fetal distres ve ani intrauterin fetal ölümü kesin olarak öngörememektedir.<sup>71,72</sup> Fetal prognozu olumsuz etkileyen diğer bir faktör de GİK'nin erken başlangıçlı olup olmadığı ile ilgilidir. 2013 yılında, GİK tanısı alan 305 gebe ile yapılan geniş bir vaka çalışmasında erken başlangıçlı GİK (<28 hafta semptomatik)'de daha kötü klinik tablo izlenmiş; preterm doğum ve fetal distres oranları daha fazla bulunmuştur.<sup>73</sup> Fetal malformasyon ve abortus oranlarında artış gösterilmemiştir.<sup>5</sup>

## GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZINDA HASTA YÖNETİMİ

GİK tedavisinde amaç maternal semptomlar, fetal distres, preterm doğum ve ani fetal intrauterin ölüm riskini azaltmaktır.<sup>74,75</sup> Şu ana kadar GİK hastalarının izlem ve tedavisinde kesin bir protokol oluşturulamamıştır ve en uygun doğum yaşı için net bir kılavuz yoktur.

Yapılan bir çalışmada, fetal antenatal izlemin sıklaştırılması ve fetal akciğer matüritesi oluştuktan sonra, planlanmış doğum indüksiyonu ile perinatal mortalite oranlarının azaldığı rapor edilmiştir.<sup>76</sup> Ancak, nonstres test (NST) gibi düzenli olarak yapılan antenatal iyilik hâli testlerinin fetal olumsuz sonuçları öngörmede yetersiz kaldığı birçok araştırmacı tarafından belirtilmiştir.<sup>71,72</sup> Alsulyman ve ark., düzenli olarak yapılan antenatal iyilik hâli testleri

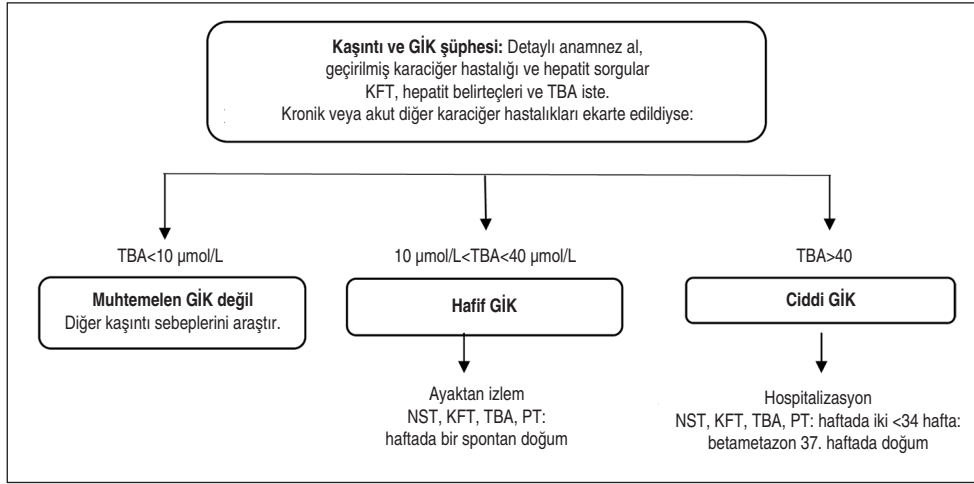
ile hastaların izlemine rağmen bazılarında artmış kötü perinatal sonuçlar görüldüğünü rapor etmişlerdir.<sup>71</sup> Suudi Arabistan'da yapılmış olan 76 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada; son zamanlarda GİK tanısı alan gebelerde, normal gebelerden (güven vermeyen NST ve mekonyum pasajı dışında) farklı olarak olumsuz fetal sonuçların izlenmediği bildirilmiştir.<sup>77</sup>

Tedavi ise aktif veya ekspektan olarak uygulanabilmektedir. Ekspektan yönetimde kötü fetal sonuçlar izlenebilmektedir. GİK tedavisinde aktif yönetim birçok profesyonel tarafından farklı şekilde yapılmaktadır. Çoğu durumda hastaları yakın fetal iyilik hâli testleri ile izleyip, amniyon mayide mekonyum tespiti ve fetal akciğer matürasyonunun saptanması amacıyla 36. haftada amniyosentez yapıp, 37. haftada doğum indüksiyonu önerilmektedir. Literatürde bildirilen çoğu in utero fetal ölüm vakaları 38. haftadan önce görülmektedir.<sup>1,9,78-81</sup> Otuz sekizinci haftadan önce aktif yönetim ile doğumun gerçekleştirilmesi kabul görmektedir, fakat bazı obstetrik uzmanları bu görüşe karşı çıkmaktadır.<sup>82-84</sup> "Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG)", GİK'da aktif tedaviyi destekleyen veya karşı çıkan bir kanıt olmadığı için rutin olarak uygulanan aktif tedaviyi desteklememekte, bunun yerine tedavinin bireyselleştirilmesini önermektedir.<sup>85</sup> American Collage of Obstetricians and Gynecologists ise aktif tedaviyi önermektedir.<sup>86</sup> Diken ve ark.nın, GİK'yi taklit eden diğer hastalıkları dışladıktan sonra, hastalarının izlem ve tedavileri için oluşturdukları algoritma Şekil 1'de görülmektedir.<sup>62</sup>

## MEDİKAL TEDAVİ

### 1) URSODEOKSİKOLİK ASİT

Ursodeoksikolik asit (UDKA), son zamanlarda (500 mg/gün 2 bölünmüş dozda veya 15 mg/kg/gün), GİK'da en etkili tedavi olarak önerilmektedir.<sup>4,87,88</sup> UDKA doğal hidrofilik bir ajandır. Hidrofobik olan safra asitlerinin detoksifikasyonunu sağlamak ve safra kanallarını toksik safradan korumaktadır. Azalmış glisin/taurin oranlarını düzelterek kenodeoksikolik asit seviyelerini artırır iken, yüksek olan kolik asit seviyelerinin azalmasını sağlamaktadır.<sup>3,4</sup> UDKA maternal-fetal safra asit transportunu düzelterek



**ŞEKİL 1:** Gebeliğin intrahepatik kolestazında önerilen hasta yönetim algoritması.<sup>62</sup>

BPP: Biyofizik profil; KFT: Karaciğer fonksiyon testi; GİK: Gebeliğin intrahepatik kolestazi; NST: Nonstres test; PT: Protrombin zamanı; TBA: Toplam safra asidi.

amniyotik sıvıda kolik asit ve kenodeoksikolik asit seviyelerini azaltmaktadır. Safra asitlerinin toksik etkilerine karşı hepatositleri koruyucu etkisi vardır.<sup>11</sup> Safra asitlerinin toksik etkilerine karşı fetüste kardiyoprotektif bir etkisi vardır.<sup>9</sup> GİK'da UDKA kullanımına dair hiçbir kötü maternal veya fetal etki rapor edilmemiştir. UDKA tedavisinin gebeliğin üçüncü trimesterinde kullanımı güvenlidir.<sup>56,89</sup> UDKA'nın hidrofobik safra asitleriyle safra kanallarının hasarlanmasına karşı koruma sağlayan mekanizması: hepatotoksik safra asitlerini diğerleriyle değiştirmesi, apoptozu önleyerek sitoproteksiyon sağlaması, koleretik aktivitesi, karaciğerden potansiyel olarak hepatotoksik bileşiklerin salınımını stimüle etmesi (Bu sayede sitotoksik safra asitlerinin absorpsiyonunu engeller) olarak özetlenebilir.<sup>5-7</sup>

## 2) KOLESTİRAMİN

Safra tuzlarını bağlar ve safra tuzlarının fekal atılımını artırır. Kolestiramin bozulmuş biyokimyasal parametreleri düzeltmemekte; ancak daha iyi bir fetal etki görülmesini sağlamakta ve maternal morbiditeyi azaltmaktadır.<sup>90</sup> Diyetdeki lipitlerin ve yağda çözünen vitaminlerin -özellikle K vitamininin- malabsorpsiyonuna sebep olmakta ve potansiyel olarak antepartum-postpartum kanamaya yol açabilmektedir.<sup>90</sup> Gebelik boyunca bu komplikasyonları önlemek için K vitamini kullanılabilir.<sup>61</sup> Ancak tedavide dozlar sık aralarla verilmelidir (8-16 g/dL). Konstipasyon yapabilmektedir.

## 3) S-ADENOZİL-L-METİONİN (SAM)

Fosfotidilkolin sentezinde görev alan glutatyon öncüsü ve metil grup donorüdür. Hepatosit plazma membranlarının içeriğini etkilememekte, ayrıca hormon metabolitlerinin safradan atılımını artırmaktadır. Kaşıntıyı tedavi ettiği (1.000 mg/dL) ve sarılığı da azalttığı gösterilmiştir.<sup>59,91</sup>

## 4) DEKZAMETAZON

Dolaşımdaki östrojen düzeylerini baskılayıcı etkisi nedeni ile GİK tedavisinde kullanılması bir alternatif olarak sunulmuştur. Deksametazon plasentayı geçerek fetal adrenallerde dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) üretimini azaltmaktadır. DHEAS ise plasental östrojen üretimi için öncüdür. Yüksek doz deksametazonun (12 mg/gün) kolestatik semptomları ve laboratuvar değerlerini düzelttiği gösterilmiştir.<sup>4</sup> Safra asitlerini ve bilirubini azaltmakta daha az etkili, kaşıntıyı azaltmakta ise etkisizdir.<sup>4</sup>

## 5) FENOBARBİTAL

GİK hastalarında bozulmuş laboratuvar değerlerinin düzeltilmesinde etkin bulunmaz iken, kaşıntıyı ise hastaların sadece %50'sinde azalttığı gösterilmiştir.<sup>3</sup>

## 6) ANTİHİSTAMİNİKLER

Antihistaminikler [hidroksizin (25-50 mg/d), prometazin, klorfenilamin ve terfenadin gibi] sedatif

etkileri sayesinde özellikle gece olan kaşıntıyı hafifletmek için kullanılabilir. <sup>92</sup>

## 7) DİĞER MEDİKASYONLAR

Kaşıntıyı hafifletmek için %1 mentol içeren sulu kremler kullanılabilir. <sup>93</sup> Yapılan bazı çalışmalarda rifampin, hastaların %77'sinde kaşıntıyı hafifletmede etkin bulunmuştur. <sup>94</sup> Dayanılmaz kaşıntıda diğer tedaviler etkisiz kaldığı zaman plazmaferez düşünülebilmektedir. <sup>95</sup>

## SONUÇ

GİK, gebeliğin en sık görülen karaciğer hastalığıdır. Kaşıntı ile birlikte bozulmuş KFT ve safra asidi değerlerinde yükselme tanı koydurucudur. Maternal prognoz genellikle iyidir, ancak perinatal mortalite ve morbidite (preterm doğum, mekonyumlu amniyon mayi ve ani intrauterin fetal ölüm) artışı

izlenmektedir. Bu perinatal komplikasyonların maternal serum safra asidi düzeylerindeki artışla ve hastalığın başlangıç haftasıyla bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Farmakolojik tedavide en etkin ve güvenilir ilaç UDKA'dır. GİK tanısı alan gebelerin yönetiminde belirli bir görüş birliği olmamakla birlikte; 37-38. haftalarda doğumun indüklenmesi düşünülebilir, ancak tedavi bireyselleştirilmelidir. GİK tanısı alan hastanın doğum sonrası uzun dönem izlemi, ileride gelişebilecek karaciğer ve safra hastalıklarının erken tanısı açısından önemlidir.

## Çıkar Çatışması

*Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.*

## Yazar Katkıları

*Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.*

## KAYNAKLAR

- Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World J Gastroenterol 2009;15(17):2049-66.
- Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. World J Gastroenterol 2009;15(8):897-906.
- Savander M, Ropponen A, Avela K, Weerasekera N, Cormand B, Hirvioja ML, et al. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Gut 2003;52(7):1025-9.
- Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology. 2005;42(6):1399-405.
- Mullally BA, Hansen WF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. Obstet Gynecol Surv 2002;57(1):47-52.
- Gabzdyl EM, Schlaeger JM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical clinical review. J Perinat Neonatal Nurs 2015;29(1):41-50.
- Saleh MM, Abdo KR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature and evaluation of current evidence. J Womens Health (Larchmt) 2007;16(6):833-41.
- 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; 80(1):31-8.
- Tan LK. Obstetric cholestasis: current opinions and management. Ann Acad Med Singapore 2003;32(3):294-8.
- Pathak B, Sheibani L, Lee RH. Cholestasis of pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2010;37(2):269-82.
- Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. J Gastroenterol Hepatol 1997;12(3):211-6.
- Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. J Hepatol 2000;33(6):1012-21.
- 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;88(4):487-93.
- Reyes H. Sex hormones and bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Hepatology 2008;47(2):376-9.
- Beuers U, Pusch T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy--a heterogeneous group of pregnancy-related disorders? Hepatology 2006;43(4):647-9.
- 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(3):890-5.
- 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;17(11):2897-903.
- Reyes H, Báez ME, González MC, Hernández I, Palma J, Ribalta J, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. J Hepatol 2000;32(4):542-9.
- Kaupilla A, Korpela H, Mäkilä UM, Yrjänheikki E. Low serum selenium concentration and glutathione peroxidase activity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Br Med J (Clin Res Ed) 1987;294(6565):150-2.
- Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2010;22(2):100-3.
- 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 2004;111(7):676-81.
- Johnson P, Samsioe G, Gustafson A. Studies in cholestasis of pregnancy. I. Clinical aspects and liver function tests. Acta Obstet Gynecol Scand 1975;54(1):77-84.



23. Wei J, Wang H, Yang X, Dong M, Wang Z. Altered gene profile of placenta from women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Obstet Gynecol* 2010;281(5):801-10.
24. Fiorucci S, Mencarelli A, Palladino G, Cipriani S. Bile-acid-activated receptors: targeting TGR5 and farnesoid-X-receptor in lipid and glucose disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30(11):570-80.
25. Pellicoro A, Faber KN. Review article: the function and regulation of proteins involved in bile salt biosynthesis and transport. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26 Suppl 2:149-60.
26. Chiang J. Bile acids metabolism. In: Monga SP, ed. *Molecular Pathology of Liver Diseases*. 1<sup>st</sup> ed. New York, NY: Springer; 2011. p.165-79.
27. Malone A, DeCocker-Geist K. Gastrointestinal disorders. In: Jordan RG, Engstrom J, Marfell J, Farley CL, eds. *Prenatal and Postnatal Care*. 1<sup>st</sup> ed. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell; 2014. p.545-6.
28. Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology* 2004;126(1):322-42.
29. Akerboom TP, Bilzer M, Sies H. Relation between glutathione redox changes and biliary excretion of taurocholate in perfused rat liver. *J Biol Chem* 1984;259(9):5838-43.
30. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen related disease. *Semin Liver Dis* 1993;13(3):289-301.
31. Gabzdyl EM, Schlaeger JM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. A critical review. *J Perinat Neonatal Nurs* 2015;29(1):41-50.
32. Song X, Vasilenko A, Chen Y, Valanejad L, Verma R, Yan B, et al. Transcriptional dynamics of bile salt export pump during pregnancy: mechanisms and implications in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 2014;60(6):1993-2007.
33. Song X, Kaimal Ri, Yan B, Deng R. Liver receptor homolog 1 transcriptionally regulates human bile salt export pump expression. *J Lipid Res* 2008;49(5):973-84.
34. Abu-Hayyeh S, Martinez-Becerra P, Sheikh Abdul Kadir SH, Selden C, Romero MR, Rees M, et al. Inhibition of Na<sup>+</sup>-taurocholate Co-transporting polypeptide-mediated bile acid transport by cholestatic sulfated progesterone metabolites. *J Biol Chem* 2010;285(22):16504-12.
35. Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lövgren-Sandblom A, Tahir M, Oduwole O, Jamaludin NA, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit farnesoid X receptor resulting in a cholestatic phenotype. *Hepatology* 2013;57(2):716-26.
36. Leevy CB, Koneru B, Klein KM. Recurrent familial prolonged intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1997;113(3):966-72.
37. Müllenbach R, Bennett A, Tetlow N, Patel N, Hamilton G, Cheng F, et al. ATP8B1 mutations in British cases with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2005;54(6):829-34.
38. Oude Elferink RP, Paulusma CC. Function and pathophysiological importance of ABCB4 (MDR3 P-glycoprotein). *Pflugers Arch* 2007;453(5):601-10.
39. Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ, Donaldson O, Chambers J, Egginton E, et al. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum Mol Genet* 2000;9(8):1209-17.
40. Huang L, Zhao A, Lew JL, Zhang T, Hrywna Y, Thompson JR, et al. Farnesoid X receptor activates transcription of the phospholipid pump MDR3. *J Biol Chem* 2003;278(51):51085-90.
41. Floreani A, Carderi I, Paternoster D, Soardo G, Azzaroli F, Esposito W, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(11):1649-53.
42. Vigil-De Gracia P, Lavergne JA. Acute fatty liver of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72(2):193-5.
43. Walker I, Chappell LC, Williamson C. Abnormal liver function tests in pregnancy. *BMJ* 2013;347:f6055.
44. Hark L, Catalano PM. Nutritional management during pregnancy. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, et al, eds. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012. p.125-40.
45. Pan C, Perumalswami PV. Pregnancy-related liver diseases. *Clin Liver Dis* 2011;15(1):199-208.
46. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122(5):1122-31.
47. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335(8):569-76.
48. Riely CA, Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis* 2004;8(1):167-76.
49. Ibdah JA. Acute fatty liver of pregnancy: an update on pathogenesis and clinical implications. *World J Gastroenterol* 2006;12(46):7397-404.
50. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;124(1):120-33.
51. Bergman H, Melamed N, Koren G. Pruritus in pregnancy: treatment of dermatoses unique to pregnancy. *Can Fam Physician* 2013;59(12):1290-4.
52. Chao TT, Sheffield JS. Primary dermatologic findings with early-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;117(2 Pt 2):456-8.
53. Kremer AE, van Dijk R, Leckie P, Schaap FG, Kuiper EM, Mettang T, et al. Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions. *Hepatology* 2012;56(4):1391-400.
54. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol* 2008;14(38):5781-8.
55. Hepburn IS, Schade RR. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig Dis Sci* 2008;53(9):2334-58.
56. Fagan EA. Disorders of liver, biliary system and pancreas. In: de Swiet M, ed. *Medical Disorders in Obstetric Practice*. 4<sup>th</sup> ed. London: Blackwell Science Ltd; 2002. p.267-82.
57. 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.
58. Than NN, Neuberger J. Liver abnormalities in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27(4):565-75.
59. Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35(3):182-93.
60. Ahmed KT, Almashhrawi AA, Rahman RN, Hammoud GM, Ibdah JA. Liver diseases in pregnancy: diseases unique to pregnancy. *World J Gastroenterol* 2013;19(43):7639-46.
61. Boregowda G, Shehata HA. Gastrointestinal and liver disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013;27(6):835-53.
62. Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2014;31(1):1-8.
63. 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(4):723-8.
64. 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;176:80-5.
65. Committee opinion no. 504: Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2011;118(3):751-3.

66. Raz Y, Lavie A, Vered Y, Goldiner I, Skornick-Rapaport A, Landsberg Asher 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(3):395.e1-8.
67. 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(6):717-23.
68. Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle. *Ann Hepatol* 2006;5(3):202-5.
69. Du Q, Pan Y, Zhang Y, Zhang H, Zheng Y, Lu L, et al. Placental gene-expression profiles of intrahepatic cholestasis of pregnancy reveal involvement of multiple molecular pathways in blood vessel formation and inflammation. *BMC Med Genomics* 2014;7:42.
70. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, Kemperman H, Boon J, Evers IM, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(1):100.e1-7.
71. 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):957-60.
72. Londero F, San Marco L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: are we really able to predict fetal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(5):1274.
73. Zhou L, Qi H, Luo X. [Analysis of clinical characteristics and perinatal outcome of early-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2013;48(1):20-4.
74. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95(11):1137-43.
75. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2015;21(23):7134-41.
76. 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(3):890-5.
77. Al Shobaili HA, Hamed HO, Al Robaee A, Al-zolibani AA, Amin AF, Ahmad SR. Obstetrical and fetal outcomes of a new management strategy in patients with intra-hepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283(6):1219-25.
78. Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, Bellini P, Andreotti C, Ghidini A. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;100(2):167-70.
79. Heinonen S, Eloranta ML, Heiskanen J, Punnonen K, Helisalmi S, Mannermaa A, et al. Maternal susceptibility locus for obstetric cholestasis maps to chromosome region 2p13 in Finnish patients. *Scand J Gastroenterol* 2001;36(7):766-70.
80. Turunen K, Sumanen M, Haukilahti RL, Kirkinen P, Mattila K. Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis. *Scand J Prim Health Care* 2010;28(2):102-7.
81. Arthur C, Mahomed K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnosis and management; a survey of Royal Australian and New Zealand College of Obstetrics and Gynaecology fellows. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014;54(3):263-7.
82. Nichols AA. Cholestasis of pregnancy: a review of the evidence. *J Perinat Neonatal Nurs* 2005;19(3):217-25.
83. Mozurkewich E, Chilimigras J, Koepke E, Keeton K, King VJ. Indications for induction of labour: a best-evidence review. *BJOG* 2009;116(5):626-36.
84. Menezes EV, Yakoob MY, Soomro T, Haws RA, Darmstadt GL, Bhutta ZA. Reducing stillbirths: prevention and management of medical disorders and infections during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9 Suppl 1: S4.
85. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Obstetric Cholestasis*. Green-top Guideline No. 43. 2<sup>nd</sup> ed. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2011. p.14.
86. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol* 2013;121(4):908-10.
87. Zapata R, Sandoval L, Palma J, Hernández I, Ribalta J, Reyes H, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int* 2005;25(3):548-54.
88. Erlinger S. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: good, but can do better. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37(2):117-8.
89. Joutsiniemi T, Timonen S, Leino R, Palo P, Ekblad U. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(3):541-7.
90. Burrows RF, Clavisi O, Burrows E. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD000493.
91. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I, Pezzullo JC, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004;111(1):17-21.
92. Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology* 2013;58(4):1385-91.
93. Mackillop L, Williamson C. Liver disease in pregnancy. *Postgrad Med J* 2010;86(1013):160-4.
94. Khurana S, Singh P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. *Liver Int* 2006;26(8):943-8.
95. Warren JE, Blaylock RC, Silver RM. Plasma-pheresis for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy refractory to medical treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(6):2088-9.