

## Bölüm 2

# GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI

Gülten ÖZGEN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Gebeliğin intrahepatik kolestazı (ICP), gebelik ile başlangıç gösteren ve gebeliğe spesifik bir hepatik hastalıktır. Genellikle sistemik veya hepatobilier hastalık olmaksızın 30 hafta sonrası gibi geç 2. ve 3. trimesterde döküntü olmaksızın yaygın olarak avuç içleri ve daha az ayak tabanlarında ortaya çıkan maternal kaşıntı, karaciğer enzimlerinde artış ve yüksek total serum safra asitleri (BA) ile karakterizedir<sup>(1)</sup>. ICP sarılığa yol açan viral enfeksiyöz ajanlarından sonra gebelikte en sık karşılaşılan sarılık nedenidir. Bu semptom ve biyokimyasal anormallikler doğumdan sonra hızlı bir şekilde kaybolurken bazı gebeliklerde tekrarlayıcı olabilir. Multifaktöriyel, genetik, hormonal ve çevresel faktörler ICP de rol oynar<sup>(2)</sup>. Erken doğum eylemi, annion sıvısının mekonyum içermesi, fetusun hiposiye maruz kalması ve beklenmedik fetal ölüm gibi gebelik haftasının ilerlemesiyle olumsuz gebelik sonuçları ile birliktelik gösteren ICP de bunun nedeni tam olarak anlaşılamamış olup optimal bir tedavi yönetimi yoktur<sup>(3)</sup>. Planlanan tedavi annede gelişen bulguları hafifletmek ve ortadan kaldırmak aynı zamanda istenmeyen fetüs üzerindeki negatif etkiyi yok etmektir. Bunun için olumlu, pozitif bir fetal gelişim ancak önceden belirlenen, doğru teşhis ve takiben medikal tedaviyi mümkün kılar.

### EPİDEMİYOLOJİ

Gebeliğin intrahepatik kolestazın prevalansı coğrafi ve etnik kökenlere göre değişiklik göstermekte olup (ICP) 0.1–2% görülme sıklığına sahiptir. Güney Amerika, Şili, Bolivya gibi Latin etnik popülasyonda bu oran %25 gibi daha yüksek oranda saptanır<sup>(4)</sup>. Avrupada insidans %0.5-1.5 iken en yüksek orana sahip ülke İsveçdir

### Risk faktörleri

Gebelikte birlikte artan östrojen düzeyi ve hepatobiler transport sisteminde oluşan değişiklikler, yaşanan bölge ve iklim koşulları, beslenme, hormonal ve ge-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, drgaslanozgen@yahoo.com.tr

netik faktörler sorumlu tutulmakla birlikte, ICP'nin ortaya çıkmasına neden olan faktörler tam anlamıyla aydınlatılamamıştır.<sup>(5,6)</sup> Irksal ve meteorolojik farklılıklar dikkat çekmekte özellikle İsveç, Finlandiya gibi kuzey Avrupa ve Şili gibi Latin ülkelerinde yaza göre kış mevsiminde daha sık görülmektedir<sup>(7)</sup>. D vitamini eksikliği ve düşük selenyum seviyesi beslenme ile ilgili suçlanan faktörlerdir. Selenyum düzeyindeki düşüklüğün karaciğerdeki oksidatif metabolizmada değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir. Aynı zamanda özgeçmişinde ICP ve preeklampsisi olan multipar ve ailede safra kesesi ve safra taşı öyküsü olan kadınlarda, 35 yaş üzeri ve özellikle yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen ikiz (%14), üçüz (%43) gibi çoğul gebeliklerde oran artmıştır.<sup>(8-11)</sup>

HCV (Hepatitis C) pozitifliği, yapılan seri çalışmalarda ICP ile oldukça yüksek bulunmuştur. Burada artmış viral yük ile birlikte sülfatlanmış gebeliğe ait hormonların karaciğerden transportunda defekt olduğu öne sürülmüştür. Herhangi bir türdeki viral hepatit ICP teşhisi sırasında, özellikle de sarılık, steatore, koyu renkli idrar veya yasadışı uyuşturucu kullanım öyküsü mevcudiyetinde akla getirilmelidir. Toksik maddelerin karaciğerden uzaklaştırılmasında görev yapan ABC transporter multidrug-resistance-protein 2'nin HCV ile down regüle olduğu düşünülmektedir<sup>(12,6)</sup>. Multiple gen mutasyonlarının identifiye edilmesi bu hastalığın etnik özellik göstermesi ve ailesel yatkınlığın açıklanmasına yardımcı olmuştur. Özgeçmiş ve aile öyküsü ICP için yapılan çalışmalarda gösterilmiş olup tekrarlama olasılığı 40 to 92% arasında değişmektedir.

Aynı zamanda bir başka defektin safra tuzların taşınmasında yer alan BSEP (bile salt export pump) kodlayan ABCB11 geninde olabileceği belirtilmiştir. ABCB11 geni kromozom 2q24 üzerindelokalize olup safra asit taşıyıcı pompasını kodlamaktadır. Bu gen üzerinde gerçekleşen mutasyon sonucu familial progresif intrahepatik kolestaz meydana gelir Bu hastalarda safra taşı, ilaç reaksiyonları ve hiperemezis gravidarum prevalansında artış görülebilmektedir<sup>(13)</sup>.

ABCB4 (MDR3) diğer bir suçlanan gen olup multidrug direnç protein 3'ü (MDR3)' ün genetik belirlenmesinden sorumludur. Burada homozigot olarak aktivasyon defektine yol açan translokasyon karaciğer hücrelerindeki fosfolipid pompasında işlevsel eksikliğe yol açarak fosfotidilkolinin safra kanallarından salgılanmasında eksiklik oluşturur. Oluşan bu defekt safra asitlerinin dolaşımında yükselmesine neden olur. Safra tuzlarının transportundan sorumlu olan 7q21 kromozomunda lokalize bir gen olup eksikliğinde ICP, progresif familial intrahepatik kolestaz tip 3, (PFIC-3,) juvenil kolelityazis neonatal kolestaz, ve ilaç ile indüklenen kolestaz gibi farklı klinik görünlere yol açabilir<sup>(14-20)</sup>.

Gebeliğin intrahepatik kolestazı özellikle östrojen düzeyinin en yüksek seviyede olduğu son trimesterde ve multiple gebeliklerde daha sık görülür<sup>(12)</sup>. Buna ek

olarak estradiol miktarı daha yüksek olan oral kontraseptif kullanımı da kolestaz benzeri klinik görünüm geliştirebilir. Diğer bir gebelikte etkili olan progesterone hormonunun da ICP nin ortaya çıkış nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir. Abortus ve erken doğum tehtidi amacıyla progesteron tedavisi verilen gebelerde serum ve idrarda sülfatlanmış progesteron yıkım ürünleri ölçülmüştür<sup>(21)</sup>.

Gebelikte karaciğerde metabolize olan östrojen ve progesteron hormonları safra kanallarında transport mekanizmasını etkilerken aynı zamanda safra kesesinin motilitesini azaltarak safra kesesinde staza sebep olmaktadır. Oluşan staz safra asitlerinin annenin dolaşıma geçmesine ve yoğunluğun azalması ile safra kanallarında ve kesede tıkanmaya yol açar. Safra asitleri BSEP'yi aktif duruma getiren FXR' (safra asidi/farnesoid X reseptör; FXR; NR1H4) sinyal yolunu da aktive ederek karaciğer içinde zararlı safra asit depolanmasını engeller. NR1H4 geninde kodlanan FXR'yi etkileyen bir yolak kullanan 17-beta-östradiol ise BSEP'nin ekspresyonunu baskımlarken oluşan bu değişiklikler hepatik taşıyıcıların etkinliğini bozar<sup>(22,23)</sup>.

## **TANI**

Government of Western Australia Department of Health (GWADOH) Clinical Guideline "Cholestasis in Pregnancy" (2014), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) ICP' i gebelikte ortaya çıkan kaşıntı ile birlikte karaciğer enzimlerinde ve açlık safra asitlerindeki artışa yol açabilen diğer faktörlerin eradike edilmesiyle her iki parametrenin de doğumdan sonra normal sınırdaki değerlere dönmesi olarak tanımlanmaktadır. Tanı için kriter olarak karaciğer transaminaz enzimlerinin gebelikteki üst sınırı aşması ve, gamma glutamil transpeptidaz (GGT), ve açlık safra asid konsantrasyonlarını kullanılmaktadır. American College of Gastroenterology (ACG), European Association for the Study of the Liver (EASL) ve South Australia Maternal and Neonatal Community of Practice (SAMNCP) bu tanımlamayı sadece doğumla birlikte kaybolan kaşıntı ve safra asit konsantrasyonunun > 10 mmol/L üzeri olarak belirtmektedir. Tüm rehberlerde ICP için ortak nokta, kaşıntı ve karaciğer enzimlerindeki anormalliklerin doğumla birlikte ortadan kaybolmasıdır<sup>(13-20)</sup>.

Karaciğer transaminazlarında yükselmeye yol açan gebelikte oluşan diğer klinik durumlardan farklılık gösteren bulgusu ise döküntü olmaksızın ortaya çıkan kaşıntıdır. Bu hastalarda mutlaka batın ultrasonografi yapılarak safra kesesi ve kanalındaki taş, çamur ve enfeksiyon dışlanmalıdır. Kaşıntıya neden olabilecek cilt hastalıkları, alerjik reaksiyonlar, gestasyonel diabetes ve diğer metabolik hastalıklar ek olarak ekarte edilmelidir. Transaminazları yüksek olan her hastada hepatit A,B,C,D,E ve Epstein Barr virus, cytomegalovirus primer bilier siroz,kolanjit,

koledokolityazis, toksik ve otoimmün hepatit mutlaka dışlanmalıdır <sup>(24)</sup>. ICP' de karaciğer fonksiyonları doğum sonrası 2-8 hafta içinde referans aralıklara gelmekte ve kaşıntı şikâyeti ise genellikle 48 saat içinde düzelmektedir. ICP nin sonraki gebeliklerde tekrarlama riski %45-70 arasında değişmektedir. Bu nedenle bu hastaların safra kesesinde taş, çamur, pankreatit, siroz,hepatocellüler karsinom veya diğer karaciğer, sara kesesi ve yolları hastalıklarında olası artış nedenleri ile yaşıntılarının sonraki dönemleri için takibe alınmalıdır <sup>(21)</sup>.

## **BIYOKİMYASAL DEĞİŞKENLER**

Kolestaz nedenleri arasından ICP' yi ayıran açlık safra asit düzeyi olup tanıda %90 sensitif ve spesifik biyokimyasal belirteçlerdir <sup>(22)</sup>. Sağlıklı kadın ve gebelerde açlık safra asit düzeyi düzeyi 0-14 µmol/L sınırlarındadır. Açlık durumundan etkilenmeyen bu parametreler ICP'de en önemli biyokimyasal değişkenler olup safra asitlerindeki bu artış bazı vakalarda 10 kat ve üzeri olabilmektedir<sup>(23)</sup>. ICP' de özellikle aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri normal veya %60'ında normali biraz aşan yükselmeler izlenmektedir. Karaciğer transaminazlarındaki aşırı yükseklik genellikle karaciğerdeki ciddi hasarın belirtisidir. Gama glutamil transferaz (GGT) enziminde ancak hastaların yarıdan azında yükselme görülmüştür ki bu da hepatik fonksiyonların büyük ölçüde de bozulduğunun göstergesidir. EASL,alanine transaminase (ALT), bilirubin, GGT,safra asit düzeylerinin ve protrombin zaman değerinin normal sınırlarda bile olsa inatçı kaşıntı varlığında tekrar çalışılmasını önermektedir <sup>(16)</sup>. Bilirubin yüksekliği ise %20-25 vakada ancak yüksek (6 mg/dL) düzeylerde dir. Safra içeriğinin büyük bir çoğunluğu safra asitleri metdana getirir. Karaciğerde sitokrom P-450 yolu aracılığıyla kolesterol oksidasyonu ile oluşturulmaktadır. Karaciğerde glisin ve taurinle konjuge olan glikokolik, glikokenodeoksikolik, taurokolk ve taurokenodeoksikolik asitler safra içeriğini oluşturur. Safra tuzlarının bu konjuge formları kolesterolün fazlasını duodenumda yıkıma uğrattırken bazı formları isuedonum sonrasında tekrar emilerek vena porta yoluyla tekrar karaciğere ulaştırılmaktadır<sup>(24)</sup> ICP'de safra asitlerinin karaciğerden safra kesesine taşınmasında oluşan bu bozulmaya bağlı olarak safra tuzlarının maternal dolaşıma geçmesi altta yatan patolojiyi oluşturmaktadır.

Safra asit düzeyi (>40 mmol/L) üzeri yapılan geniş serili kohort çalışmalarda yüksek oranda fetal komplikasyonlar olduğu görülmüştür. SAMNCP ICP'yi, safra asit düzeylerine göre hafif (10–40 mmol/L)ve ciddi (>40 mmol/L) olmak üzere 2 forma ayırmıştır. Spontan preterm doğum (19%) mekonyum boyalı amnion mai,(47.6%), hipoksi ve perinatal ölüm (7%) sıklıkla ciddi vakalarda ortaya çıkmaktadır. Yüksek transaminaz düzeylerine rağmen gama glutamil transferaz (GGT) ancak %10 vakada yükselmiş olarak saptanır. Artmış GGT serum düzeyle-

ri ABCB4 gen mutasyonunda saptanırken genetik olarak BSEP disfonksiyonunda ise düşük GGT konsantrasyonu ölçülür<sup>(25-29)</sup>.

## ANTEPARTUM TAKİP VE PERİNATAL SONUÇLAR

Gebelikte ortaya çıkan karaciğer içi gelişen bu kolestaz durumu ile ilişkili fetal komplikasyonların oluş nedenleri tam olarak aydınlatılamamış olsa da aynı maternal dolaşım gibi fetal sirkülasyondaki yüksek safra asit düzeylerinin etyolojiye destek olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda ortaya konan araştırmalarda ICP'de fetal-maternal ATP ilişkili safra asit taşınmasında eksiklik olduğu gösterilmiştir<sup>(30)</sup>. Klinik ve gözlemsel araştırmalarda maternal serum safra asit düzeylerindeki ciddi artışı olumsuz fetal prognoz ile ilgili olduğu gösterilmiştir<sup>(31)</sup>. İstenmeyen bu maternal ve fetal komplikasyonları en aza indirmek ve önlemek için önerilen bir antenatal tedavi şeması, ortak bir fikirbirliği oluşturulamamıştır. GWADOH, RCOG ve SAMNCP haftalık karaciğer fonksiyon testlerinin düzenli olarak monitorize edilerek ciddi biyokimyasal yükseklikte doğumun öne alınmasını önermektedir. Safra asit düzeyleri > 40 mmol/L veya ALT > 200 IU/L genellikle ICP'nin 17-30%nda görülür<sup>(32,33)</sup> SAMNCP tedavinin hastaya göre bireyselleştirilmesini ve karaciğer fonksiyon testleri ve safra asit düzeylerinin haftada 2 kez değerlendirilmesi ile Protrombin zamanı gibi koagülasyon testlerinin ciddi hastalık tanısında ve doğum öncesi tekrarını önerirken fetal monitorizasyonun sürekli yapılmasının ek bir yarar getirmeyeceğini düşünmektedir<sup>(31)</sup>.

Fetal komplikasyonlar genellikle erken doğum eylemi, mekonyum aspirasyonu ve beklenmedik fetal ölümdür. Yapılan çeşitli çalışmalarda mekonyum içeren amniyotik mayi sıklığı %25-45, AFD %22, 37 hafta altı doğum %12 ve intrauterin fetal ölüm riski %7 oranlarında bildirilmiştir. Safra asit düzeyindeki artış ölü doğum riskini plasental vazospazm ve ani fatal kardiyak aritmiye bağlı olarak arttırmaktadır. İstenmeyen perinatal sonuçlar, ise genellikle safra asitlerinin yüksekliğinin şiddeti ve hastalığın başlangıcın erken gebelik dönemlerinde ortaya çıkan durumlarda gelişir. Fetal prognozın aslında maternal semptom ve bulgulardan bağımsız olduğu gösterilmiştir. Preterm doğumunda ise nedenler tam ortaya konulamamakla birlikte artan safra asitleriyle beraber kolik asitin oksitosin reseptör ekspresyonunu arttırmasına bağlı oksitosinin aktivitesindeki yükselme olduğu belirtilmektedir<sup>(34)</sup>. Son zamanlardaki rehberlerde intauterin fetal ölümü engellemek için doğum kararının 37. haftaya alınması önerilmektedir.

## İLAÇ TEDAVİSİ

Ursodeoksikolik asit (UDCA) yayınlanan tüm rehberlerde ilk tedavi seçeneği olarak öne sürülmüştür. UDCA maternal kaşıntıyı azaltırken aynı zamanda tran-

saminaz düzeylerinde iyileşme sağlar. Son yıllarda 9 randomize çalışmayı içeren metaanalizde UCDA güvenli, hasta toleransı iyi,, prematürite oranı ve hastanede kalış süresini ve yenidoğan unite ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir<sup>(35)</sup>. UCDA bu etkisi çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Hidrofilik bölümü UCDA' in karaciğere taşıyıcı kanallıküler sistem aktivasyonunu arttırmak yoluyla safra asitlerinin plasentaya geçişini arttırarak fetusun toksik safra asitlerine maruz kalmasını engelleyerek tedavide başarı sağlar. ABCG2 taşıyıcı pompa trofoblast hücrelerinin apikal yüzeyinde yer alarak sülfatlanmış progesterone ürünlerinin ve safra asitleri için bariyer rolünü oluştururlar. <sup>(30)</sup>. UDCA tedavisi prematüriteyi ve neonatal yoğun bakım yatış oranında da azaltmada etkili olmuştur. Günümüzde ICP'de temel tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. ACG ve GWADOH 10–15 mg/kg/gün dozunda, SAMNCP ise başlangıç dozu hafif vakalarda 250 mg günde 3 doz ciddi vakalarda ise 500 mg günde 3 doz önermektedir. Hafif gastrointestinal semptomlar dışında bilinen ciddi yan etkisi yoktur <sup>(17-20)</sup> . Kolestiramin ise safra asitlerinin terminal ileumdan emilimini engelleyerek safra asit miktarında azalma sağlarken istenmeyen etkilerin çok ve tedavideki başarısının yetersiz olmasından dolayı çok kullanılmamaktadır. Vitamin K desteği ACG ve SMFM dışında tüm rehberlerde tedavide önerilmekte olup RCOG ve SAMNCP ise Vitamin K'nın Protrombin zamanında uzamanın artması durumunda 5–10 mg günlük doz ile postpartum hemorajiyi önlemek amacıyla tedavide kullanılmasını tavsiye etmektedir <sup>(16,33)</sup> . Dolaşımdaki estriol seviyesini azaltarak etkili olan deksametazon ise akciğer matüritesini hızlandırmak için ACG ve EASL tarafından önerilmektedir. Olası fetal potansiyel nörolojik yan etkisinin fazla olması kaşıntıyı önlemede ve transaminaz düzeyini iyileştirmede UCDA den yetersiz olduğu gösterildiği için tedavi ajanı olarak aktif kullanılmamaktadır.<sup>(16,20)</sup>.

Fenobarbitol ve steroidlerin kaşıntıyı hastaların sadece yarısında hafifletip azalttığı gösterilmiştir. Histamin antagonistleri olan hidrokizin, prometazin, klorfenilamin ve terfenadin sedatift etki ve kaşıntı için tedavide kullanılan diğer ajanlardır Heparin, rifampin gibi diğer UDCA dışındaki diğer tedavi ajanlarının ICP'de kullanımı halen tartışmalı ve incelemeye açıktır <sup>(35)</sup> .

## **KAYNAKÇA**

1. Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, et al. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. AmJ Obstet Gynecol 2014;211(3):189–96.
2. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Obstet Gynecol 2014;124:120–33.
3. Gurung V, Middleton P, Milan SJ, et al. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2013;6:CD000493
4. Puljic A, Kim E, Page J, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. Am J Obstet Gynecol. 2015;212: 667.e1–5.

5. Hinoshita E, Taguchi K, Inokuchi A, et al. Decreased expression of an ATPbinding cassette transporter, MRP2, in human livers with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2001;35:765–73.
6. Iwata R, Baur K, Stigier B, et al. A common polymorphism in the ABCB11 gene is associated with advanced fibrosis in hepatitis C but not in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)* 2011;120:287–96
7. Reis H, Baez ME, Gonzalez MC, 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;32:542–9.
8. Beuers U, Pusch T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy--a heterogeneous group of pregnancy-related disorders? *Hepatology* 2006;43 (4):647-9.
9. Koivurova S, Hartikainen AL, Karinen L, 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.
10. Kauppila A, Korpela H, Makila UM, et al. Low serum selenium concentration and glutathione peroxidase activity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294(6565):150-2. (11)
11. Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22(2):100-3
12. Hinoshita E, Taguchi K, Inokuchi A, et al. Decreased expression of an ATP binding cassette transporter, MRP2, in human livers with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2001;35:765–73.
13. Thompson R, Strautnieks S. BSEP: function and role in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 545-50
14. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG clinical guideline: liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016;111(2):176–94.
15. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Obstetric Cholestasis*. 2011; Available at: [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg\\_43.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_43.pdf). Accessed September 10, 2017.
16. European Association for Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases*. *J Hepatol* 2009;51:237–67.
17. Publications Committee Society of Maternal-Fetal Medicine. *Understanding Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy*. 2011 Accessed September 10, 2017 <https://www.smfm.org/publications/96-understanding-intrahepatic-chole-stasis-of-pregnancy>.
18. Government of Western Australia Department of Health. *Cholestasis in Pregnancy*. April 2016.
19. South Australia Maternal & Neonatal Community of Practice. *Obstetric Cholestasis*. April 2016.
20. American College of Gastroenterology. <http://www.gi.org/> Accessed September 10, 2017
21. Gier A, Wagner M, Dietrich CG, et al. Principles of hepatic organic anion transporter regulation during cholestasis, inflammation and liver regeneration. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 283-308.
22. Song X, Vasilenko A, Chen Y, 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.
23. Song X, Kaimal Ri, Yan B, et al. Liver receptor homolog 1 transcriptionally regulates human bile salt export pump expression. *J Lipid Res* 2008;49(5):973-84. (44).
24. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006; 43: 723-8.
25. Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy:a 2010 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35(3):182-93.
26. Walker IA, Nelson-Piercy C, Williamson C. Role of bile acid measurement in pregnancy. *Ann Clin Biochem* 2002;39:105–13.
27. Than NN, Neuberger J. Liver abnormalities in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27(4):565-75.)

28. Fiorucci S, Mencarelli A, Palladino G, et al. Bile-acid-activated receptors: targeting TGR5 and farnesoid-X-receptor in lipid and glucose disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30(11):570-80
29. Milkiewicz P, Gallagher R, Chambers J, et al. Obstetric cholestasis with elevated gamma glutamyl transpeptidase: incidence, presentation and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1283-6.
30. Serrano MA, Brites D, Larena MG, 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; 28: 829-39
31. Furrer R, Winter K, Schäffer L, Zimmermann R, Burkhardt T, Haslinger C. Postpartum blood loss in women treated for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016;128(5):1048-52
32. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40: 467-74
33. Brouwers L, Koster MPH, Page-Christiaens GCML, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212:100.e1-7
34. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, et al. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 577-82
35. Matthew J. Bicoccaa, Jeffrey D. Sperlingb, Suneet P. Chauhanc. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 231 (2018) 180-187