

BÖLÜM 8

GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI

Hamit ÇETİN¹

GİRİŞ

Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GİK), tipik olarak geç ikinci ve/veya üçüncü trimesterde gelişen ve doğumdan sonra hızla düzelen, kaşıntı ve serum safra asidi konsantrasyonlarında yükselme ile karakterizedir.

İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

GİK, gebeliğe özgü en yaygın karaciğer hastalığıdır (1). Bildirilen GİK insidansı, tam olarak anlaşılmayan nedenlerden dolayı dünya çapında %1 ile %27,6 arasında değişmektedir (2,3). Bu durum coğrafi farklılıklar, etnik grup ve çevresel faktörlerdeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (4,5). Birleşik Devletler’de, insidans oranları, Connecticut’taki Bridgeport Hospital’da (6) yüzde 0,32 ile Los Angeles’ta esas olarak Hispanik bir popülasyonda (7) yüzde 5,6 arasında değişmektedir. Avrupa genelinde insidans yüzde 0,5 ila 1,5 arasında değişmekte olup, en yüksek oranlar İskandinavya’dadır (2). Hint Asyalı popülasyonlarda insidans yüzde 1.2 ila 1.5’tir (8). Şili’deki Araucanos Kızılderilileri, yüzde 27.6 ile dünya çapında en yüksek insidansa sahiptir (4).

Bilinmeyen nedenlerle, hastalık bazı ülkelerde (Örneğin: İsveç, Finlandiya, Şili) ve kış aylarında daha sık görülmektedir. (2). Çoğul gebeliklerde daha yaygındır (Şili’de yapılan bir çalışmada ikizler %20,9’a karşı tekil gebelikler yüzde 4,7; Finlandiya’dan yapılan bir çalışmada üçüzler yüzde 43’e karşı ikizlerde yüzde 14). Diğer epidemiyolojik faktörler arasında kronik hepatit C, önceki intrahepatik kolestaz öyküsü veya aile öyküsü ve ileri anne yaşı yer almaktadır (11).

¹ Op. Dr., SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, dr.hamitcetindr@gmail.com

Geçmişte GİK öyküsü olan kadınlarda, sonraki gebeliklerde sıklıkla GİK görülmektedir.

ETİYOLOJİ

GİK'in etiyojisi tam olarak bilinmemekle beraber genetik yatkınlık, hormonal faktörler ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonunu içermektedir.

Genetik yatkınlık — GİK'in genetik temeli tam bilinmemekle birlikte hastalığa genetik yatkınlık, ailesel kümelenme, birinci derece akrabalarda artan risk, bazı etnik gruplarda artan risk ve yüksek (yüzde 60 ila 70) nüks kanıtlarıyla desteklenmektedir(12). Çoklu ilaç direnci 3 (MDR3) proteini kodlayan *ABCB4* geni öncelikle PFIC3 olarak adlandırılan progresif ailesel intrahepatik kolestazın bir alt tipinde rol oynamaktadır (13). *ABCB4*'teki (ayrıca *MDR3* olarak da adlandırılır) heterozigot mutasyonlar sonucu bazı kadınların gebelik sırasında kolestaz atakları geçirdiği görülmüştür (14,15). *ABCB4* geninde birkaç heterozigot mutasyon daha sonra GİK'li hastalarda bildirilmiştir (16-21). Bu tür *ABCB4*'ün yaygınlığı ,GİK 'li Beyaz hastalardan oluşan bir kohort çalışmasında gen mutasyonları yüzde 16 olarak saptanmıştır. (22).

Diğer genler de GİK patogenezinde rol oynayabilir (örneğin, *ABCB11*, *ATP8B1*, *ABCC2*, *NR1H4*) (23-26).

Östrojen ve progesteron — GİK'de östrojenin rolü; östrojenin hem deneysel hem de klinik koşullarda kolestaz oluşturduğuna dair kanıtlar mevcuttur. GİK,östrojenin serum konsantrasyonları en yüksek seviyelere ulaştığında esas olarak gebeliğin ikinci yarısında oluşmaktadır. GİK, tekil gebeliklerden daha yüksek dolaşımdaki östrojen seviyeleri ile ilişkili olan ikiz gebeliklerde daha yaygındır. GİK, yumurtalık hiperstimülasyonundan sonra erken gebelikte rapor edilmiştir, bu da belirgin olarak yüksek serum östrojen seviyeleri ile sonuçlanmakta, ikinci ve üçüncü trimesterlerde östrojen üretiminin ana kaynağı olan plasentanın doğumundan sonra düzelmektedir (9,27,28).

Progesteron metabolizmasındaki değişiklikler de GİK'in patogenezinde rol oynayabilir. Genetik olarak yatkın bazı kadınlarda, muhtemelen daha fazla 5-alfa ve 3-alfa azalmasıyla ilişkili olarak, gebelikte büyük miktarlarda sülfatlanmış progesteron metabolitlerinin oluşumu, bu bileşiklerin biliyer atılımı için kullanılan hepatik taşıma sisteminin/sistemlerinin doygunluğuna neden olabilmektedir (29,30). Gebelik ayrıca sülfotransferaz aktivitesini de azaltır

(31). Gebelik sırasında progesteron uygulamasının GİK riskini daha da artırıp artırmadığı bilinmemektedir. Spontan erken doğum riskini azaltmak için progesteron takviyesinin plasebo kontrollü randomize çalışmalarında, artan bir GİK sıklığı özel olarak bildirilmemiştir. Ancak ilaç prospektüsünde Hidroksiprogesteron kaproat ile tedavi edilen kadınlarda yüzde 8'lik bir kaşıntı insidansı ve tedavinin kontrendikasyonları olarak da gebeliğin kolestatik sarılığı, karaciğer tümörlerini (iyi veya kötü huylu) veya aktif karaciğer hastalığını listelemektedir (32).

Çevresel faktörler — GİK 'deki mevsimsel ve coğrafi değişkenlik, çevresel faktörlerin hastalığın etyolojisinde rol alabileceğini düşündürmektedir (3). Çevredeki spesifik nedensel faktörler tanımlanmamıştır, ancak diyete bağlı düşük selenyum seviyeleri ve güneş ışığına maruz kalmama nedeniyle düşük D vitamini seviyeleri sorumlu tutulmuştur (11,33).

Altta yatan karaciğer hastalığı — GİK'li kadınların küçük bir alt kümesinde altta yatan tanımlanabilir karaciğer hastalığı vardır (34-37). Nüfusa dayalı geniş bir çalışma, GİK ile hepatit C ve alkolsüz karaciğer sirozu gibi çeşitli kronik karaciğer hastalıkları arasında bir ilişki mevcuttur (35). Gebelik sırasında atipik bir ailesel uzamış tekrarlayan intrahepatik kolestaz formu olan dört kız kardeşte de ilerleyici fibrozis bildirilmiştir (36). Bu, GİK gelişen bazı kadınların, gebelikten kaynaklanan veya GİK gelişimine katkıda bulunan altta yatan karaciğer hastalığına sahip olduğunu göstermektedir.

KLİNİK BULGULAR

GİK'in başlangıcı tipik olarak hafif veya şiddetli kaşıntı gelişimi ile saptanmaktadır. Genellikle avuç içi ve tabanlarda başlayıp tüm vücuda yayılabilir ve baskındır ve geceleri daha şiddetlidir. Sağ üst kadranda ağrısı, bulantı, iştahsızlık, uyku yoksunluğu veya steatore oluşabilir.

Kaşıntı ve diğer semptomlar genellikle geç ikinci veya üçüncü trimesterde gelişir. Geçici ilk trimester semptomları, in vitro fertilizasyondan sonra yumurtalık hiperstimülasyon sendromuyla ilişkilendirilmiştir (28), kalıcı ve kötüleşen semptomlar ise doğal olarak gebe kalan gebeliklerin karakteristiktir (38).

Ensefalopati veya karaciğer yetmezliğinin diğer belirtileri varsa, karaciğer hastalığının diğer nedenleri araştırılmalıdır.

Fizik muayene — Fizik muayenede kaşınmaya bağlı olarak çizik izleri, ek-skoriasyonlar ve prurigo nodülleri görülebilir, ancak hastalıkla ilişkili birincil deri lezyonları yoktur. Sarılık, hastaların yüzde 14 ila 25'inde meydana gelir ve tipik olarak kaşıntı başlangıcından bir ila dört hafta sonra gelişir (39). Kaşıntı-sız sarılık nadirdir ve diğer nedenlerin araştırılmasını gerektirir.

Laboratuvar bulguları — Serum toplam safra asidi konsantrasyonunda-ki artış, temel laboratuvar bulgusudur (etkilenen gebeliklerin > yüzde 90'ında bulunur) .Safra asidi yüksekliği ilk ve tek laboratuvar anormalliği olabilir (32,40,41). Kaşıntı, laboratuvar anormalliklerinden önce gelebilir (42).

Diğer potansiyel laboratuvar anormallikleri:

- Genellikle normalin üst sınırının iki katından daha az olan ancak 1000 ünite/L'den daha yüksek değerlere ulaşabilen serum aminotransferazları (vakaların yüzde 60'ında yükselir), viral hepatitten ayrımı önemli hale getirir (32).
- Dört kat yükselebilen ancak plasental izoenzimin ekspresyonu nedeniyle gebelik sırasında kolestatik için spesifik olmayan alkalen fosfataz.
- Toplam ve direkt bilirubin konsantrasyonları vakaların yüzde 25'inde yük-selir , ancak toplam bilirubin seviyeleri nadiren 6 mg/dL'yi geçer.

Gama-glutamil transpeptidazın (GGT) serum konsantrasyonu normal veya orta derecede yüksektir (vakaların yüzde 30'u), bu GGT seviyelerinin diğer kolestatik belirteçlere paralel olduğu diğer kolestatik karaciğer hastalığı formlarında olağandışıdır.

Protrombin zamanı genellikle normaldir. Uzadığında, tipik olarak şid-detli steatore nedeniyle yağ emiliminden kaynaklanan K vitamini eksikliğine veya karaciğer fonksiyon bozukluğundan ziyade safra asidi sekestranlarının (kolestiramin gibi) kullanımına ikincildir. Bununla birlikte, steatore genellikle orta düzeydedir ve beslenme gereksinimleri genellikle kolayca karşılanır (43).

Birincil safra asitleri, safraya salgılanmadan önce glisin veya taurin ile kon-juge olan kolik ve kenodeoksikolik asitlerdir. Kolik ve kenodeoksikolik asit seviyeleri artar, ancak kolik asit, kenodeoksikolik asitten daha fazla yükselir, bu da GİK'i olmayan gebe kadınlara kıyasla kolik/kenodeoksikolik asit oranında belirgin bir yükselmeye neden olur (3.4'e 1.1) (39,44,45). Bununla bir-likte, safra asidi oranı yüksek olan kadınların çoğunda aynı zamanda toplam safra asidi seviyeleri de yükselmiştir; sonuç olarak, bir oran elde etmek tanısal

performansı artırmaz (46). Safra asitlerinin glisin/taurin konjugatlarının oranı azalır (<1).

Ultrasonografi — GİK, görüntüleme anormallikleri ile ilişkili değildir safra kanalları genişlememiştir, hepatik parankim normal görünmektedir.

Patoloji — Histopatoloji, inflamasyon olmaksızın kolestaz ile karakterizedir (47). Hepatositlerdeki ve kanaliküllerdeki safra tıkaçları 3. bölgede baskındır. Portal yolları etkilenmez.

TEŞHİS

GİK tanısı, yükselmiş toplam serum safra asidi seviyeleri, yükselmiş aminotransferazlar veya her ikisi ile ilişkili kaşıntı varlığına ve benzer laboratuvar bulguları ve semptomları üretebilecek hastalıkların yokluğuna dayanır. Kılavuzlar arasında laboratuvar kriterlerinde bazı farklılıklar olmasına rağmen (48), şiddetli kolestaz tutarlı bir şekilde 40 mikromol/L'nin üzerindeki safra asitleri olarak tanımlanır ve vakaların yaklaşık yüzde 20'sini oluşturur. Toplam serum safra asidi düzeylerinin (10 mikromol/L'lik bir kesme değeri kullanılarak) tanısal doğruluğunu değerlendiren 11 çalışmanın sistematik bir incelemesinde, tahmini duyarlılık 0.91 (%95 CI 0.72-0.98) ve özgüllük 0.93 (%95 GA) idi. (0.81-0.97) (49). Aminotransferaz seviyeleri gebelikten etkilenmez. Seviyenin yükselip yükselmediğini belirlemek için, varsa, her üç aylık dönemde toplam serum safra asitleri için laboratuvarın gebeliğe özgü referans aralıkları kullanılmalıdır. Aksi takdirde, laboratuvarın genel popülasyon için eşik değeri kullanılır. Literatürde rapor edilen toplam serum safra asidi cut-off seviyeleri, laboratuvar yöntemleri, açlık durumu, çalışılan popülasyon ve tanı anındaki gestasyonel yaştaki farklılıklar nedeniyle değişiklik gösterir (50). Postprandiyal serum toplam serum safra asidi seviyeleri genellikle açlık seviyelerinden daha yüksektir (51,52).

Kaşıntı, serum safra asitlerindeki artıştan birkaç hafta önce görülebileceğinden, toplam safra asidi ve aminotransferaz seviyeleri başlangıçta normale laboratuvar testlerinin haftalık olarak tekrarlanması önerilmektedir. Ancak ursodeoksikolik asit ampirik olarak başlanırsa safra asidi ve aminotransferaz yüksekliği asla saptanamayabilir.

Tanısal değerlendirme ve ayırıcı tanı — Tanıyı ekarte etmek ve ayırıcı tanıda diğer bozuklukları dışlamak için öykü, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmesi yapılır. Laboratuvar çalışmaları şunları içermelidir:

- Toplam serum safra asidi konsantrasyonu
- Serum aminotransferazları (alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST))

Anormal karaciğer biyokimyasal ve fonksiyon testlerinin birden çok nedeni vardır; bu anormallikleri olan hastaların ayrıntılı değerlendirmesi ayrı olarak gözden geçirilmelidir. Kaşıntı, gebeliklerin yüzde 23'ünü etkiler, ancak yalnızca küçük bir oranı GİK 'den kaynaklanır (53). GİK 'in temel özelliği olan kaşıntı, GİK'i yüksek aminotransferaz seviyeleri (örn., HELLP sendromu (hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombositler), şiddetli özelliklere sahip preeklampside ayırmaktadır.. Bununla birlikte, GİK, preeklampsi gelişimi (54) ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri (55) ile ilişkilendirilmiştir. GİK'de birincil deri lezyonlarının olmaması, onu gebeliğe özgü kaşıntılı dermatozların çoğundan ve gebelikle ilgisi olmayan cilt hastalıklarından ayırmaya yardımcı olmaktadır.

FETAL ETKİLERİ

Morbidite ve mortalite — Maternal safra asitleri plasentayı geçer , fetüs ve amniyotik sıvıda birikebilir, bu da fetüs için önemli risk taşır (32,56). Transplental gradyanlar, normal gebeliklerde safra asitlerinin fetal klirensini kolaylaştırır, ancak kolestatik gebeliklerde tersine döner, bu da fetüste ve amniyotik sıvıda safra asitlerinin birikmesine neden olur (57).

Ana komplikasyonlar, intrauterin ölüm, mekonyumla boyanmış amniyotik sıvı, erken doğum (spontan ve iyatrojenik) ve neonatal respiratuar distres sendromu (akciğerlere giren safra asitleri ile ilişkili gibi görünüyor) için artan risklerdir (58,59). Bu risklerin büyüklüğü, genel obstetrik popülasyon ile GİK'de (5000'den fazla vaka) gebelik sonuçlarını karşılaştıran sistematik bir gözden geçirme ve bireysel hasta verileri meta-analizinde tanımlanmıştır (59).

- Ölü doğum (yüzde 0,91'e karşılık yüzde 0,32; olasılık oranı [OR] 1,46, %95 GA 0,73-2,89)
- Kendiliğinden erken doğum (yüzde 4'e karşılık 13,4; veya 3,47, %95 GA 3,06-3,95)
- İyatrojenik erken doğum (OR 3,65, %95 GA 1,94–6,85)
- Mekonyumlu amniyotik sıvı (yüzde 18,7'ye karşı yüzde 10,8; OR 2,60, %95 GA 1,62-4,16)
- Yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBB) kabulü (OR 2,12, %95 GA 1,48-3,03)

- Özellikle ≥ 100 mikromol/L olmak üzere daha yüksek serum toplam safra asidi seviyeleri ile fetal ölüm riski artmıştır:
- < 40 mikromol/L (yüzde 0.13)
- 40 ila 99 mikromol/L (yüzde 0,28; tehlike oranı [HR] 2,35, < 40 mikromol/L ile karşılaştırıldığında %95 GA 0,52-10,50)
- ≥ 100 mikromol/L (< 40 mikromol/L ile karşılaştırıldığında yüzde 3,44; HR 30,50, %95 GA 8,83-105,30)

Sadece gebeliklerinin herhangi bir noktasında toplam safra asitleri ≥ 100 mikromol/L olan kadınların ölü doğum oranları, havuzlanmış ulusal ölü doğum oranından (yüzde 0,3 ila 0,4) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Bu gebeliklerde ölü doğum oranı, özellikle 34 ila 36 haftanın ötesinde, artan gebelik yaşı ile artmıştır. Bu çalışmadaki GİK'li hastaların çoğu 40. haftada doğurtulduğundan, tehlike oranları sadece 39. gebelik haftasına göre hesaplanmıştır. Benzer bulgular başka bir sistematik derlemede rapor edilmiştir: Toplam safra asidi konsantrasyonu < 40 mikromol/L, 40 ila 99 mikromol/L veya ≥ 100 mikromol/L için ölü doğum sıklığı sırasıyla yüzde 0.4, 0.3 ve 6.8'dir (60).

GİK'de fetal ölümün patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak yüksek seviyelerde safra asitleri tarafından indüklenen fetal aritmi (61) veya plasental koryonik yüzey damarlarının vazospazminin ani gelişimi ile ilişkili olabilmektedir. Eşzamanlı gebelik komplikasyonları (örn., gestasyonel diyabet, preeklampsi) de rol oynayabilmektedir (54,63).

Spontan erken doğumla komplike olan gebeliklerde kaşıntı daha erken başlıyor gibi görünmektedir (64). Safra asitlerinin, spontan erken doğumdaki artışı açıklayabilen miyometriyal oksitosin reseptörlerinin ekspresyonunu artırdığı görülmektedir (65,66).

Fetal büyüme kısıtlaması ve oligohidramnios hastalığının özellikleri değildir (32); bununla birlikte, yükselmiş toplam safra asitleri ile doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyle ilgili bazı tartışmalar mevcuttur (63,67-70).

TEDAVİ

GİK yönetiminin iki ana hedefi vardır:

- Rahatsız edici semptomları azaltmak
- Perinatal morbidite ve mortalite riskini azaltmak

Kaşıntı rahatsız edici olsa da, GİK 'de diğer ciddi maternal sekellerle ilişkili değildir.

Ursodeoksikolik asit (UDCA), GİK'e bağlı maternal kaşıntının tercih edilen tedavisidir (71,72).

Optimal başlangıç dozu belirlenmemiştir; genellikle doğuma kadar günde üç kez 300 mg (veya günde 15 mg/kg) veya günde iki kez 300 mg (veya günde 10 mg/kg) önerilmektedir (48). İlaç çoğu hasta tarafından iyi tolere edilir, ancak hastaların yüzde 25'inde hafif mide bulantısı ve baş dönmesi bildirilmiştir.

Kaşıntıda azalma genellikle bir veya iki hafta içinde görülür ve biyokimyasal iyileşme genellikle üç veya dört hafta içinde görülür. Kaşıntı yaklaşık iki hafta içinde tolere edilebilir bir düzeye gerilemezse, doz haftada bir veya iki kez (73), günde maksimum 21 mg/kg doza (74-76) kadar titre edilir.

2019'dan önceki meta-analizler, hem maternal semptomların hem de olumsuz perinatal sonuçların azaltılması için UDCA'nın etkinliğini desteklemiştir (77-79), ancak bu çalışmalar az sayıda hasta ve olumsuz fetal olaylarla sınırlıydı. Daha sonra, GİK tedavisi için UDCA'yı (günde iki kez 500 mg) plasebo ile karşılaştıran ve önceki meta-analizler kadar çok hastayı (n = 605) içeren en büyük randomize çalışma, bazı maternal faydalar bildirmiştir. Ancak, fetal/neonatal sonuçlar düzelmemiştir. (80). Örneğin, UDCA grubunda, maternal kaşıntı skoru ve alanin aminotransferaz (ALT) düzelerken, ortalama maternal safra asidi konsantrasyonu biraz daha yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı olsa da kaşıntı skorundaki küçük iyileşmenin klinik olarak önemli olmamıştır. Plaseboya kıyasla UDCA tedavisi ile fetal/neonatal sonuçlar iyileşmemiştir. Perinatal ölüm, erken doğum veya yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabulün birleşik birincil sonucu yüzde 27'ye karşılık yüzde 23 olarak saptanmıştır. (risk oranı [RR] 0.85, %95 CI 0.62-1.15).

UDCA'ya karşı plasebo veya bu denemeden elde edilen verileri içeren diğer tedavilerin güncellenmiş bir meta-analizi, temel fetal/neonatal sonuçlarda net bir iyileşme olmadığını doğrulamıştır (81).

- Ölü doğum – UDCA grubunda bir, plasebo grubunda altı, RR 0.33 (%95 GA 0.08-1.37, altı çalışma, n = 955).
- Yenidoğan ünitesine kabul – RR 0.77 (%95 GA 0.55-1.08, iki çalışma, n = 764 katılımcı).
- Spontan erken doğum – RR 0.78 (%95 GA 0.49-1.23, üç çalışma, n = 749 katılımcı).
- Toplam (spontan ve iyatrojenik) erken doğum – RR 0.60 (%95 GA 0.37-0.97, üç çalışma, n = 819 katılımcı).

Bu verilerin bir sınırlaması, hastaların ne kadarının ilacı düzenli olarak aldığı ve faydalı bir etki elde etmek için bir eşik ilaç dozu ve tedavi süresinin gerekli olup olmadığının açık olmamasıdır (82).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar izlemi — Maternal toplam serum safra asidi konsantrasyonlarının tekrar değerlendirilmesi, erken doğum lehine olan toplam safra asidi konsantrasyonları ≥ 100 mikromol/L olan hastalarda önemli ölçüde artmış ölü doğum riski nedeniyle haftalık olarak test tekrarlanmaktadır (59). Klinik karar verme, gebeliğin herhangi bir noktasındaki en yüksek toplam safra asidi düzeyine, annenin obstetrik öyküsüne ve semptomlara dayanmaktadır.. Bu nedenle, kaşıntı giderildiyse yüksek laboratuvar sonuçlarını azaltmak için UDCA dozunu artırmaya gerek olmadığı düşünülmektedir.

Bir hastada GİK ile uyumlu kalıcı klinik bulgular varsa ancak toplam safra asidi konsantrasyonları veya aminotransferazlar normale, klinik semptomlar laboratuvar bulgularından birkaç hafta önce gelebileceğinden test tekrarlanmaktadır (42). GİK 'in biyokimyasal kanıtı olmadıkça tedaviye başlanması önerilmemektedir. UDCA ampirik olarak başlatılırsa, yükselmiş safra asidi ve aminotransferaz seviyelerinin saptanması zor olabilmektedir.

Hastanın semptomatik şikayetleri devam ederse, postpartum total safra asitleri ve transaminazlar tekrar kontrol edilmelidir.

Refrakter vakalar - Maksimum UDCA dozuna ulaşıldığı takdirde ve kaşıntı şikayetleri artış gösterirse, aşağıdaki ilaçlardan biri eklenebilir.

- S-adenosil-metionin Glutatyon öncüsü S-adenosil-metionin (SAmE), hepatosit plazma membranlarının bileşimini ve akışkanlığını etkiler ,hormon metabolitlerinin metilasyonunu ve safradan atılımını artırır (83). 311 gebe hastayı içeren beş randomize çalışmanın bir meta-analizinde, UDCA 450 ila 1000 mg/gün, kaşıntı skorunu, toplam safra asitlerini ve ALT seviyelerini SAmE 800 ila 1000 mg/gün'den daha etkili bir şekilde azaltmıştır (84) . Genellikle intravenöz olarak uygulanır, bu da uzun süreli tedavi gerektiğinden elverişsizdir. Oral SAmE (1600 mg/gün) gebe olmayan hastalarda kolestatı tedavi etmek için kullanılmıştır (85).
- Kolestiramin – Kolestiramin, safra tuzlarının ileal absorpsiyonunu azaltır, böylece fekal atılımını arttırır. Kolestiramin, günde 2 ila 4 g'dan başlayarak bölünmüş dozlar halinde oral yoldan verilir ve semptom kontrolü için gerekirse, kademeli olarak günde maksimum 16 g'a yükseltilir (86). Bununla

birlikte, GİK'deki pruritus üzerindeki etkisi sınırlıdır ve kolestiramin, kabızlığa, sindirim sistemi rahatsızlığına ve özellikle yüksek dozlarda (örn., >4 gram/gün) yağda çözünen vitaminler (örn., K vitamini) dahil olmak üzere yağın emilim bozukluğuna neden olabilir.

- Rifampin – Rifampin, birçok detoksifikasyon ve hepatobiliyer sürece aracılık eden pregnan X reseptörünün (PXR) güçlü bir agonistidir. Kolestaz ile ilişkili kaşıntısı olan gebe olmayan hastalarda kaşıntıyı hafifletir, ancak potansiyel yan etkiler bulantı, iştah azalması, hemolitik anemi, böbrek yetmezliği ve hepatiti içerir.

Dirençli GİK tedavisi için UDCA ile kombine kullanım deneyimi 30'dan az hasta ile sınırlıdır (87,88). Bu vakalarda, bölünmüş dozlar halinde uygulanan toplam günlük rifampin dozu 300 ila 1200 mg arasında değişmiştir. Kaşıntı çoğu hastada düzelmiştir (11/16) ve birçoğunun safra asidi ve/veya aminotransferaz seviyelerinde azalma olmuştur. Bebeklerin tümü, iyi perinatal sonuçlarla yaklaşık 32 ila 37 hafta arasında doğmuştur.

Diğer ilaçlar — UDCA alamayan hastalarda alternatif ilaçlar düşünülebilir, ancak hiçbiri karşılaştırılabilir etkinliğe sahip değildir (77-79).

Her altı ila sekiz saatte bir 25 mg hidrokizin veya her dört ila altı saatte bir 4 mg klorfeniramin, kaşıntıyı minimum etkinlikle tedavi etmek için kullanılmıştır, ancak geceleri sedasyon sağlar. % 2 mentollü kalamın losyonu veya sulu krem de kaşıntıyı hafifletebilir. GİK'li kadınlarda hiçbir deneme yapılmamıştır ve bu tedavilerin hiçbiri laboratuvar anormalliklerini iyileştirdiği saptanmamıştır.

GİK'li 130 kadınla yapılan randomize bir çalışmada, günde 12 mg deksametazon , kaşıntıyı iyileştirmediği veya serum aminotransferaz düzeylerini düşürmediği , bilirubin ve safra asitlerini azaltmada 1000 mg/gün UDCA'dan daha az etkili olduğu saptanmıştır (89).

GEBELİK YÖNETİMİ

Antepartum fetal değerlendirme — GİK ortamında ölüm riski altındaki fetüsleri belirlemek için antepartum fetal testin değeri kanıtlanmamış olsa da, GİK'li tüm gebelikleri haftada iki kez değiştirilmiş biyofizik profillerle takip etmek gereklidir (90). Bir çalışmada, fetal ölüme giden GİK'li hastalarda nonstres testlerde (NST'ler) anormal bulgularda bir artış gözlemlenmemiştir [90]. Diğer çalışmalarda, reaktif NST'nin birkaç günü içinde meydana gelen

intrauterin fetal ölüm bildirilmiştir. (91-97).

Kronik plasental yetmezliğin fetüs üzerindeki etkilerini saptamaya yönelik nonstres testler ve diğer testler (biyofiziksel profil skoru, günlük fetal hareket sayısı) GİK'de yararlı olmayabilir, çünkü intrauterin fetal ölüm mekanizmasının doğumdan ziyade ani bir olay olduğu düşünülmektedir (1,72,94,96).

Doğum zamanlaması — Fetal ölüm riskini azaltmak için GİK olan olan olgularda erken doğum önerilmektedir. Bu durumla ilişkili olarak ,toplam safra asidi konsantrasyonlarının olumsuz sonuçları neticesinde ölü doğumla ilişkilendirilen çalışmalar mevcuttur (59,60,63).

- Gebelik sırasında en yüksek toplam safra asidi konsantrasyonu <40 mikromol/L olgularında , gebeliğin 37^{0/7} ila 38^{6/7}. haftalarında doğum yapılması önerilmektedir.
- Gebelik sırasında en yüksek toplam safra asidi konsantrasyonu 40 ila 99 mikromol/L olgularında, gebeliğin 36^{0/7} ila 37^{0/7} haftalarında doğum önerilmektedir.
- Gebelikte en yüksek toplam safra asidi konsantrasyonu ≥ 100 mikromol/L olgularında, 36^{0/7}. gebelik haftasında doğum önerilmektedir. Bununla birlikte, aşağıdaki durumlarda GİK olan olgularda 36 haftadan önce doğum önerilmektedir.
 - Medikal tedaviye rağmen dayanılmaz ve aralıksız anne kaşıntısı,
 - Kötüleşen karaciğer fonksiyonu (örneğin, UDCA tedavisine rağmen transaminazlarda veya toplam safra asidi konsantrasyonunda devam eden artışlar)
 - Mevcut gebelikte tekrarlayan GİK ile GİK nedeniyle 36 haftadan önce fetal ölüm öyküsü

Bu durumlarda doğumun zamanlaması ampiriktir ve bireysel hastanın özel koşullarına (semptomların şiddeti, önceki fetal ölümün gebelik yaşı, değerler ve tercihler) bağlı olarak genellikle 34^{0/7} gebelik haftasından sonrasına doğum ertelenir. 36 haftadan önce GİK olan olgularda elektif olarak doğum yapan tüm hastalara, gebeliği sonlandırmanın maternal ve fetal faydalarının, prematüreliliğin potansiyel morbiditesinden daha ağır bastığına dair kesin kanıtların yokluğu konusunda bilgi verilmelidir. Hasta bu görüşmeden sonra doğum yapmayı seçerse, antenatal kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır.

37^{0/7}. gebelik haftasından önce, total safra asidi düzeylerinin yüksek olmadığı durumlarda doğumdan kaçınılmalıdır. Hasta 37 ila 38.ci gebelik haf-

tasında GİK ile uyumlu klinik bulgularla ve düzeyi bilinmeyen toplam safra asidi seviyeleri ile başvurmuşsa, klinisyen ilerleyen gebelik yaşı ile ölü doğum riskini ve laboratuvar sonuçlarını beklemenin neden olduğu olası tanı gecikmesini değerlendirmelidir.. Bu durumda, erken dönemde GİK in riskleri ve doğumun risk ve yararları tartışıldıktan sonra doğumun önerilmesi makuldür. Bu tartışmanın bir parçası olarak hasta, klinik semptomların laboratuvar anormalliklerinden önce gelebileceği konusunda bilgilendirilmelidir; bu nedenle, total safra asitlerinde yükselme olmaması tanıyı kesin olarak dışlamamaktadır. hasta ≥ 39 gebelik haftasında GİK ile uyumlu klinik bulgularla başvurmuşsa, maternal veya obstetrik komplikasyonların yokluğunda bile induksiyonun devam eden gebeliğe göre avantajları olduğundan doğum uygundur.

Diğer Öneriler:

- GİK ile ilgili Kraliyet Obstetrisyenleri ve Jinekologlar Koleji (RCOG) kılavuzu, mevcut verilerin, özellikle daha ciddi biyokimyasal anormallikleri olan kadınlara 37. gebelik haftasından sonra doğum induksiyonunu önermektedir. (98). “1500’den fazla aktif olarak yönetilen obstetrik kolestaz gebelikte, çoğu 37. gebelik haftasından önce teşhis edilmiş olup, 18 ölü doğumdan 13’ü 37. haftadan önce meydana gelmiştir. Ayrıca, bir çalışmada “227 tekil gebelikte 20 gebe kadının fetal ölüme maruz kaldığını, bunların 18’inin 37. gebelik haftasının üzerinde olduğunu” belirtmişlerdir.
- Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Koleji (ACOG), toplam safra asidi düzeyi <100 mikromol/L olan hastalarda 36^{0/7} ila 39^{0/7} hafta arasında veya >39 0/7. haftada teşhis konulursa tanı sırasında doğum önermektedir (99). ≥ 100 mikromol/L olan hastalarda 36^{0/7}. haftalarda veya daha geç teşhis edilirse tanı anında doğum önerilir.

Doğum — GİK ‘li kadınlarda doğumla ilgili özel bir hususa gerek yoktur. Artan fetal ölüm ve ölümcül olmayan asfiksiyel olaylar (100,101) göz önüne alındığında, doğum eylemi sırasında sürekli fetal izlem gereklidir . Doğum eyleminin başlatılması, beklenti yönetimi ile karşılaştırıldığında mutlaka sezaryen doğum riskinde artışa yol açmaz. GİK , ursodeoksikolik asit (UDCA) ile yönetildiğinde doğum sonu kanama riskinde artış görülmemektedir (43). Bu nedenle, pıhtılaşma parametrelerini rutin olarak değerlendirilmemekte ve doğumdan önce K vitamini uygulanmasına gerek görülmemektedir.Nadir refrakter vakalarda protrombin zamanı kontrol edilebilir ve eğer uzarsa K vitamini verilebilir (102,103).

Kaşıntı genellikle doğumu takip eden ilk birkaç gün içinde, serum safra asidi konsantrasyonlarının ve diğer karaciğer testlerinin normalleşmesiyle birlikte kaybolur (32).

GİK emzirme için bir kontrendikasyon değildir. Doğum başladığında UDCA kesilir. Anne sütünde düşük seviyelerde ursodeoksikolik asit (UDCA) bulunmuştur, bu nedenle bebek tarafından sadece küçük miktarlar alınır ve anne sütüyle beslenen bebeklerde herhangi bir olumsuz etkiye neden olması beklenmez (104).

Hasta semptomatik kalırsa doğumdan sonra karaciğer biyokimyasal testleri ve safra asidi konsantrasyonu kontrol edilmektedir. Laboratuvar anormallikleri normale dönmezse, hasta altta yatan hepatobiliyer hastalıkları değerlendirmek için bir gastrohepatoloji birimine sevk edilmelidir.

Çalışmalar, GİK'in daha sonra safra taşı hastalığı, hepatit C, fibrozis, kolanjit, hepatobiliyer kanser, pankreas hastalığı, immün aracılı hastalık ve kardiyovasküler hastalık tanısı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (34,35,105-107). GİK'i olan 11.000'den fazla doğum sonrası kadını içeren ve doğum yapan ancak GİK'i olmayan 113.000'den fazla kadınla eşleşen İsveç kayıtlarına dayalı bir çalışmada, GİK, karaciğer veya safra yolu kanserinin daha sonraki gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (tehlike oranı [HR] 3.6, %95 CI 1,7-7,8 ve HR 2,6, %95 GA 1,3-5.5), diabetes mellitus (HR 1.5, %95 GA 1.3-1.7), tiroid hastalığı (HR 1.3, %95 CI 1.1-1.5), Crohn hastalığı (HR 1.6, %95 GA 1.1-2.1) ve kardiyovasküler hastalık (HR 1.1, %95 CI 1.1-1.2) (106). Artan kardiyovasküler hastalık riski, yalnızca bilinen bir risk faktörü olan preeklampsisi mevcut olan kadınlarda saptanmıştır.

Sonraki gebeliklerde nüks — GİK'li kadınların yüzde 60 ila 70'inde sonraki gebeliklerde kolestaz tekrarlamaktadır. Tekrarlayan epizodların şiddeti, indeks gebelikle karşılaştırıldığında değişkendir.

Doğum kontrolü — Hormonal olmayan herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanılabilir. Hormonal kontrasepsiyon ile ilgili konular aşağıda tartışılmaktadır.

Östrojen-progestin — GİK öyküsü olan kadınlara östrojen-progestin kontraseptiflerinin uygulanması nadiren tekrarlayan kolestaz ile sonuçlanmaktadır. Böylece karaciğer fonksiyon testleri normale döndükten sonra kombine hormonal kontraseptiflere başlanabilir. Bununla birlikte, kadınlar, kombine hormonal kontraseptifin kesilmesini gerektiren olası kaşıntı veya kolestaz

gelişimi konusunda bilgilendirilmelidir. Ayrıca, bu tür bir doğum kontrolünün ardından üç veya altı aylık dönemlerde karaciğer fonksiyon testlerini de rutin olarak kontrol edilmelidir.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, östrojen-progestin kontrasepsiyonunu, geçmişte GİK öyküsü olan kadınlar için kabul edilebilir bir seçenek olarak görmektedir, çünkü faydaları genellikle risklerden daha fazladır (108). Bununla birlikte, östrojen-progestin kontraseptiflerinin geçmişte kullanımına bağlı kolestazı olan kadınlarda, tekrarlayan kolestaz riskinin artması nedeniyle östrojen içermeyen doğum kontrol yöntemleri tercih edilir.

Yalnızca progesterin — Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, östrojen-progestin kontraseptiflerinin kullanımına bağlı GİK veya kolestaz öyküsü olan kadınlar için yalnızca progesterin içeren kontraseptiflerin kabul edilebilir bir seçenek olduğunu düşünmektedir (108). Tekrarlayan kolestaz riski düşüktür.

ÖZELLİKLİ DURUMLAR

- İn vitro fertilizasyon için over stimülasyonu uygulanan kolestaz öyküsü olan kadınlar, geçici olarak yüksek östrojen seviyelerine bağlı olarak geçici kolestaz semptomları yaşayabilirler, ancak bu fenomenin sıklığına ilişkin veriler azdır ve vaka raporlarıyla sınırlıdır (27). Standart yumurtalık stimülasyon protokollerindeki değişiklikler için genel öneriler, şu anda bu tür kadınlar için garanti edilmemektedir.
- Progesteron takviyesi genellikle daha önce erken doğum öyküsü olan veya mevcut gebeliğinde kısa servikal uzunluğu olan kadınlara reçete edilir. Daha önce GİK öyküsü olan kadınlarda progesteron takviyesinden kaçınılp kaçınılmayacağı belirsizdir. Bu kararı, mevcut gebeliğinde erken doğum riski, progesteron takviyesi olan veya olmayan tekrarlayan bir erken doğumun muhtemel gebelik yaşı ve tekrarlama riski ve olası sekelleri dahil olmak üzere bireysel riskleri ve faydaları tartıştıktan sonra hastayla birlikte verilmektedir.

SONUÇ

GİK, tipik olarak ikinci ve/veya üçüncü trimesterde gelişen ve doğumdan sonra hızla düzelen, kaşıntı ve serum safra asidi düzeylerinde yükselme ile karakterizedir. Dayanılmaz olabilen kaşıntı genellikle geneldir, ancak avuç içlerinde ve ayak tabanlarında baskındır ve geceleri daha kötüdür.

GİK tanısı, yükselmiş toplam serum safra asidi seviyeleri, yükselmiş aminotransferazlar veya her ikisi ile ilişkili kaşıntı varlığına ve benzer laboratuvar bulguları ve semptomları üretebilecek hastalıkların yokluğuna dayanır. Şiddetli kolestaz, 40 mikromol/L'nin üzerindeki safra asitleri olarak tanımlanır ve vakaların yaklaşık yüzde 20'sini oluşturur. Kaşıntı, serum safra asitlerindeki artıştan birkaç hafta önce görülebilir. Ancak ursodeoksikolik asit (UDCA) ampirik olarak başlanırsa, yüksek safra asidi ve aminotransferaz seviyeleri hiçbir zaman saptanamayabilir.

Gebelikte kaşıntı ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun ayırıcı tanısında GİK 'in temel özelliği olan kaşıntı, GİK'i yüksek aminotransferaz seviyeleri HELLP sendromu [hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombositler], şiddetli özelliklere sahip preeklampside ayırır. GİK'de birincil deri lezyonlarının olmaması, onu gebeliğe özgü kaşıntılı dermatozların çoğundan ve gebelikle ilgisi olmayan cilt hastalıklarından ayırmaya yardımcı olur

GİK'in başlıca komplikasyonları fetal/neonatal: intrauterin ölüm, mekonyumla boyanmış amniyotik sıvı, erken doğum (spontan ve iyatrojenik) ve neonatal solunum sıkıntısı sendromudur (akciğerlere giren safra asitleri ile ilişkili gibi görünen). Toplam safra asidi konsantrasyonları ≥ 100 mikromol/L olan hastalarda ölü doğum riskinin önemli ölçüde artması nedeniyle, maternal toplam serum safra asidi konsantrasyonlarının tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir. Doğum yönetimi, gebelik sırasında herhangi bir zamanda en yüksek toplam serum safra konsantrasyonuna dayanmalıdır

UDCA kaşıntıyı giderir, bilinen bir fetal/neonatal toksisitesi yoktur ve iyi tolere edilir. Optimal doz belirlenmemiştir; doğum zamanı makul olana kadar günde iki veya üç kez 300 mg olarak önerilmektedir.

Gebeliğin herhangi bir noktasında toplam safra asidi seviyesi ≥ 100 mikromol/L olan çoğu hasta için, 36^{0/7}. haftalarda doğum, en yüksek toplam safra asidi seviyesi 40 ila 99 mikromol/L olan hastalar için, 36^{0/7} ila 37^{0/7} gebelik haftalarında doğum, en yüksek toplam safra asidi seviyesi < 40 mikromol/L olanlar için 37^{0/7} ila 38^{6/7} arasında doğum önerilmektedir. Bununla birlikte aşağıdaki durumlarda GİK'i olan olgularda, 36 haftadan önce doğum önerilmektedir.

- Medikal tedaviye rağmen, dayanılmaz ve aralıksız kaşıntısı,
- Kötüleşen karaciğer fonksiyonu

- Mevcut gebelikte tekrarlayan GİK ile GİK nedeniyle 36 haftadan önce fetal ölüm öyküsü

Hastada doğumdan sonra klinik semptomlar devam ederse, karaciğer fonksiyonu ve safra asidi konsantrasyon seviyeleri yeniden kontrol edilmelidir. Bunlar normale dönmezse, hasta altta yatan hepatobiliyer hastalıkları değerlendirmek için bir karaciğer uzmanına yönlendirilmelidir. Etkilenen hastalar safra taşı gelişimi için yüksek risk altında olabilmektedir.

Kolestaz, hastaların yüzde 60 ila 70'inde sonraki gebeliklerde tekrarlamaktadır. Tekrarlayan epizodların şiddeti değişkendir.

GİK emzirme için bir kontrendikasyon değildir.

KAYNAKLAR

1. Clinical Updates in Women's Health Care Summary: Liver Disease: Reproductive Considerations. *Obstet Gynecol* 2017; 129:236.
2. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15:2049.
3. Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis* 1999; 3:1.
4. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978; 88:487.
5. Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* 2013; 120:717.
6. Laifer SA, Stiller RJ, Siddiqui DS, et al. Ursodeoxycholic acid for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Med* 2001; 10:131.
7. Lee RH, Goodwin TM, Greenspoon J, Incerpi M. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J Perinatol* 2006; 26:527.
8. Abedin P, Weaver JB, Egginton E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: prevalence and ethnic distribution. *Ethn Health* 1999; 4:35.
9. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 1989; 9:84.
10. Savander M, Ropponen A, Avela K, et al. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2003; 52:1025.
11. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis* 2016; 20:177.
12. Pataia V, Dixon PH, Williamson C. Pregnancy and bile acid disorders. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 313:G1.
13. Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001; 120:1448.
14. de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:282.
15. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, et al. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999; 353:210.

16. Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ, et al. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum Mol Genet* 2000; 9:1209.
17. Lucena JF, Herrero JI, Quiroga J, et al. A multidrug resistance 3 gene mutation causing cholelithiasis, cholestasis of pregnancy, and adulthood biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 124:1037.
18. Müllenbach R, Linton KJ, Wiltshire S, et al. ABCB4 gene sequence variation in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet* 2003; 40:e70.
19. Pauli-Magnus C, Lang T, Meier Y, et al. Sequence analysis of bile salt export pump (ABCB11) and multidrug resistance p-glycoprotein 3 (ABCB4, MDR3) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pharmacogenetics* 2004; 14:91.
20. Floreani A, Carderi I, Paternoster D, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1649.
21. Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *Gut* 2007; 56:265.
22. Bacq Y, Gendrot C, Perrotin F, et al. ABCB4 gene mutations and single-nucleotide polymorphisms in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet* 2009; 46:711.
23. Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40:141.
24. Keitel V, Vogt C, Häussinger D, Kubitz R. Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131:624.
25. Van Mil SW, Milona A, Dixon PH, et al. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2007; 133:507.
26. Sookoian S, Castaño G, Burgueño A, et al. Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2008; 48:125.
27. Wånggren K, Sparre LS, Wramsby H. Severe jaundice in early IVF pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 112:228.
28. Mutlu MF, Aslan K, Guler I, et al. Two cases of first onset intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome after IVF treatment and review of the literature. *J Obstet Gynaecol* 2017; 37:547.
29. Meng LJ, Reyes H, Palma J, et al. Effects of ursodeoxycholic acid on conjugated bile acids and progesterone metabolites in serum and urine of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1997; 27:1029.
30. Abu-Hayyeh S, Ovadia C, Lieu T, et al. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology* 2016; 63:1287.
31. Davies MH, Ngong JM, Yucesoy M, et al. The adverse influence of pregnancy upon sulphation: a clue to the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy? *J Hepatol* 1994; 21:1127.
32. Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997; 26:358.
33. Pařízek A, Dušková M, Vitek L, et al. The role of steroid hormones in the development of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Physiol Res* 2015; 64:S203.
34. Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology* 2013; 58:1385.

35. 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.
36. Leevy CB, Koneru B, Klein KM. Recurrent familial prolonged intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1997; 113:966.
37. Turunen K, Mölsä A, Helander K, et al. Health history after intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91:679.
38. Hubschmann AG, Orzechowski KM, Berghella V. Severe First Trimester Recurrent Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Case Report and Literature Review. *AJP Rep* 2016; 6:e38.
39. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol* 2008; 14:5781.
40. Heikkinen J, Mäentausta O, Ylöstalo P, Jänne O. Changes in serum bile acid concentrations during normal pregnancy, in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and in pregnant women with itching. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88:240.
41. Lunzer M, Barnes P, Byth K, O'Halloran M. Serum bile acid concentrations during pregnancy and their relationship to obstetric cholestasis. *Gastroenterology* 1986; 91:825.
42. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, et al. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG* 2002; 109:282.
43. Furrer R, Winter K, Schäffer L, et al. Postpartum Blood Loss in Women Treated for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; 128:1048.
44. Brites D, Rodrigues CM, Oliveira N, et al. Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1998; 28:91.
45. Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2014; 31:1.
46. Huang WM, Gowda M, Donnelly JG. Bile acid ratio in diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2009; 26:291.
47. Rolfes DB, Ishak KG. Liver disease in pregnancy. *Histopathology* 1986; 10:555.
48. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 231:180.
49. Manzotti C, Casazza G, Stimac T, et al. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 7:CD012546.
50. Manzotti C, Casazza G, Stimac T, et al. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2017; :CD012546.
51. Engelking LR, Dasher CA, Hirschowitz BI. Within-day fluctuations in serum bile-acid concentrations among normal control subjects and patients with hepatic disease. *Am J Clin Pathol* 1980; 73:196.
52. Smith DD, Kiefer MK, Lee AJ, et al. Effect of Fasting on Total Bile Acid Levels in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2020; 136:1204.
53. Kenyon AP, Tribe RM, Nelson-Piercy C, et al. Pruritus in pregnancy: a study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis. *Obstet Med* 2010; 3:25.
54. Arafa A, Dong JY. Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and risk of gestational diabetes and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Pregnancy* 2020; 39:354.
55. Vanjak D, Moreau R, Roche-Sicot J, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and acute fatty liver of pregnancy. An unusual but favorable association? *Gastroenterology* 1991; 100:1123.

56. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:890.
57. Geenes V, Lövgren-Sandblom A, Benthin L, et al. The reversed fetomaternal bile acid gradient in intrahepatic cholestasis of pregnancy is corrected by ursodeoxycholic acid. *PLoS One* 2014; 9:e83828.
58. Zecca E, De Luca D, Baroni S, et al. Bile acid-induced lung injury in newborn infants: a bronchoalveolar lavage fluid study. *Pediatrics* 2008; 121:e146.
59. Ovidia C, Seed PT, Sklavounos A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet* 2019; 393:899.
60. Di Mascio D, Quist-Nelson J, Riegel M, et al. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34:3614.
61. Williamson C, Miragoli M, Sheikh Abdul Kadir S, et al. Bile acid signaling in fetal tissues: implications for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Dig Dis* 2011; 29:58.
62. Sepúlveda WH, González C, Cruz MA, Rudolph ML. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42:211.
63. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014; 59:1482.
64. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004; 111:676.
65. 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.
66. Israel EJ, Guzman ML, Campos GA. Maximal response to oxytocin of the isolated myometrium from pregnant patients with intrahepatic cholestasis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65:581.
67. Uyar I, Gülhan I, Öztekin D, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy may lead to low birth weight. *Turk J Med Sci* 2015; 45:723.
68. Martineau MG, Raker C, Dixon PH, et al. The metabolic profile of intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and increased fetal growth. *Diabetes Care* 2015; 38:243.
69. Song F, Chen Y, Chen L, et al. Association of Elevated Maternal Serum Total Bile Acids With Low Birth Weight and Intrauterine Fetal Growth Restriction. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e2117409.
70. Li L, Chen W, Ma L, et al. Continuous association of total bile acid levels with the risk of small for gestational age infants. *Sci Rep* 2020; 10:9257.
71. Kremer AE, Oude Elferink RP, Beuers U. Pathophysiology and current management of pruritus in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35:89.
72. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Lee RH, Mara Greenberg, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Replaces Consult #13, April 2011. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224:B2.
73. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014; 124:120.
74. Pustl T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:26.
75. Bacq Y, le Besco M, Lecuyer AI, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Results in real-world conditions and factors predictive of response to treatment. *Dig Liver Dis* 2017; 49:63.

76. Mazzella G, Rizzo N, Azzaroli F, et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001; 33:504.
77. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 143:1492.
78. Gurung V, Middleton P, Milan SJ, et al. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD000493.
79. Kong X, Kong Y, Zhang F, et al. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e4949.
80. Chappell LC, Bell JL, Smith A, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394:849.
81. Walker KF, Chappell LC, Hague WM, et al. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7:CD000493.
82. Haslinger C. The problem of uncertain adherence to study interventions: what can we conclude? *BJOG* 2021; 128:1076.
83. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2015; 21:7134.
84. Zhang Y, Lu L, Victor DW, et al. Ursodeoxycholic Acid and S-adenosylmethionine for the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. *Hepat Mon* 2016; 16:e38558.
85. Coltorti M, Bortolini M, Di Padova C. A review of the studies on the clinical use of S-adenosylmethionine (SAME) for the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1990; 12:69.
86. Mela M, Mancuso A, Burroughs AK. Review article: pruritus in cholestatic and other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:857.
87. Liu J, Murray AM, Mankus EB, et al. Adjuvant Use of Rifampin for Refractory Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 132:678.
88. Geenes V, Chambers J, Khurana R, et al. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 189:59.
89. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42:1399.
90. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95:1137.
91. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:957.
92. Laatikainen T, Tulenheimo A. Maternal serum bile acid levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1984; 22:91.
93. Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, Marpeau L. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:458.
94. Lee RH, Incerpi MH, Miller DA, et al. Sudden fetal death in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 113:528.
95. Laatikainen T. Effect of cholestyramine and phenobarbital on pruritus and serum bile acid levels in cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132:501.
96. Saleh MM, Abdo KR. Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey. *BJOG* 2007; 114:99.

97. Matos A, Bernardes J, Ayres-de-Campos D, Patricio B. Antepartum fetal cerebral hemorrhage not predicted by current surveillance methods in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 89:803.
98. Obstetric Cholestasis (Green-top Guideline No. 43) <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg43/>.
99. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831. *Obstet Gynecol* 2021; 138:e35.
100. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40:467.
101. Oztekin D, Aydal I, Oztekin O, et al. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280:975.
102. Maldonado M, Alhousseini A, Awadalla M, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Leading to Severe Vitamin K Deficiency and Coagulopathy. *Case Rep Obstet Gynecol* 2017; 2017:5646247.
103. DeLeon A, De Oliveira GS, Kalayil M, et al. The incidence of coagulopathy in pregnant patients with intrahepatic cholestasis: should we delay or avoid neuraxial analgesia? *J Clin Anesth* 2014; 26:623.
104. <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~oV4054:1> (Accessed on August 16, 2017).
105. Hirvioja ML, Kivinen S. Inheritance of intrahepatic cholestasis of pregnancy in one kindred. *Clin Genet* 1993; 43:315.
106. Wikström Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol* 2015; 63:456.
107. Hämäläinen ST, Turunen K, Mattila KJ, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and comorbidity: A 44-year follow-up study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98:1534.
108. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65:1.