

**Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi ve Yönetimi****Intrahepatic Cholestasis Of Pregnancy And Its Management**

Ali Özgür ERSOY, Dilek UYGUR

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

**ÖZ**

Gebeliğin intrahepatik kolestazi, gebeliğe özgü olup, gebelikte en sık rastlanan karaciğer hastalığıdır. Patogenezinde genetik, hormonal ve çevresel faktörler suçlanmıştır. Kaşıntı, ilk ve en sık gözlenen şikayettir. Karaciğer fonksiyonlarını gösteren serum transaminaz ve safra asitleri düzeylerinin ilerleyici artışı sık görülen laboratuvar bulgularıdır. Hastalığın maternal komplikasyonları safra taşları, kolesistit, pankreatit ve siroz gibi hastalıklar olup, nadir gelişir. Fetal ve neonatal açıdan da prematürite, düşük doğum ağırlığı, perinatal ölüm, mekonyum aspirasyon sendromu, eylemde fetal distres, fetal ve neonatal aritmi görülebilmektedir. Sonraki gebeliklerde %50 üzeri bir oranda tekrarlama olasılığı vardır. Tedavide en etkili semptomatik ve laboratuvar iyileşmesini sağlayan ilaç ursodeoksikolik asit olup, neonatal sonuçları iyileştirdiğine dair yeterli kanıt yoktur. Genelde, 37 gebelik haftasında indüklenen doğumun perinatal ölümü azalttığına dair çok sayıda veri vardır. Hastalığın genetik temellerine dair çalışmalar halen sürmektedir. Hastalığın büyük ölçüde tekrarlayıcı olabildiği düşünüldüğünde, gelecekte, genetik yatkınlık yaratan durumların tespit ve tedavisiyle, , daha hafif geçirilmesi veya tam iyileşme sağlanabilmesi beklenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik kolestazi, patogenez, yönetim, doğum zamanlaması.

**ABSTRACT**

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is the most frequent liver disease in pregnancy and is specific to pregnancy period. Genetic, hormonal, environmental factors have been accused in its pathogenesis. Pruritus is the first and the most frequent symptom of the disease. Progressive increase in serum transaminase and bile acid levels are frequent laboratorial findings. The maternal complications of ICP are rare, but include gallstones, cholecystitis, pancreatitis and liver cirrhosis. ICP also increases the risk of fetal and neonatal complications, such as perinatal mortality, stillbirth, low birth weight, fetal distress in labor and meconium aspiration, preterm labor and birth, fetal and neonatal arrhythmia. ICP may recur in subsequent pregnancies for more than 50 per cent. Ursodeoxycholic acid is the most effective therapeutic option to provide the best symptomatic and laboratorial results, but there's not enough data to assure satisfying neonatal outcomes. Generally, induction of labor in the 37th weeks of gestation was showed to lower perinatal mortality in many studies. Studies to find out the genetic basis of the disease comprehensively are still carried on. In the future, it's expected that partially or complete alleviation of the disease may be provided at the hands of decryption and treatment of situations which cause genetic proneness, while it's considered as a highly repetitive disease.

**Keywords:** Obstetric cholestasis, pathogenesis, management, timing for delivery.

**Tanım ve Etiyopatogenez**

Gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİK), gebelikte görülen en sık karaciğer hastalığıdır. Gebeliğe özgü olması, gebelik dışındaki kolestazın klinik ve laboratuvar değişikliklerinden farklı özellikler göstermesi, klinisyenler için merak uyandırıcı ve araştırmalar için teşvik edici olmuştur. Görülme sıklığı çeşitli coğrafi bölgelere göre %1 ve %5 arasında değişmektedir. En sık görüldüğü ülkeler Şili, Bolivya ve İskandinav ülkeleridir. Risk faktörleri, ırk, 35 üstü anne yaşı, çoğul gebelik, Hepatit C virüsü taşıyıcılığı, kendisi veya ailesinde GİK hikayesi dahil olmak üzere safra yolları hastalığına sahip olmak olarak ortaya konulmuştur (1).

Özellikle gebeliğin son üç ayında bulgu veren durumun en sık yol açtığı şikayet kaşıntıdır. Sarılık ve yağlı dışkılama, kaşıntıya göre daha az gözlenmektedir.

Kanda yükselen safra asitleri en çok görülen laboratuvar bulgusudur. Açlık durumundaki total serum safra asitlerinin spektrofotometrik analizde 10 µmol/L'nin üzerinde olması tanı koydurucudur. Yine açlıkta değerinin 40 µmol/L'nin üzerinde olması da hastalığın ciddiyeti açısından yol göstericidir (2). Kaşıntı şikayeti, ciltte biriken safra asitlerinden kaynaklanmaktadır (3). Özellikle hidrofobik olan safra asitleri vücuttaki zarlardan daha rahat geçtikleri için daha toksiktir. Artmış safra asitleri hücre düzeyde hepatosit hasarına da yol açmakta, serumdaki ALT (Alanin aminotransferaz) ve AST (Aspartat aminotransferaz) enzim düzeylerinin de, hasarlı hepatositlerden daha fazla salınım yoluyla artmasına (normal gebelik değerlerinin 2 katı ile 10 katı arasında değişebilmekte) neden olmaktadır. Burada ALT ve AST değerlerinin normal sınırlarda olması, GİK tanısını veya ciddi hastalık tanısını ekarte ettirmemektedir (1). Ayrıca, safra asitlerinin hücre içi birikiminin mitokondri hasarı yapması da, patogenezde önemli bir yol gös-

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Ali Özgür Ersoy

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği,

Ankara, Türkiye

Tel/Phone: +90 505 455 82 12

E-mail: draliersoy@gmail.com

Geliş Tarihi/ Received: 17.11.2014

Kabul Tarihi/ Accepted: 04.02.2015

tericidir (4). Bu şekilde, mitokondri hasarının hücrelerin enerji ve oksidasyon yollarını etkilemesiyle klinik ve laboratuvar bulguları ortaya çıkmaktadır. Ayırıcı tanıda, otoimmün hepatit, hepatit B, hepatit C ve safra kesesi hastalıkları düşünülmelidir.

GİK hastalığının etyolojisi, kesin olarak ortaya konulamamış olmakla birlikte, safra asitlerini yükselten genetik, hormonal, çevresel faktörlerin birlikteliğine dayanır. Genetik faktörler arasında, safra asiti dışlama pompası (Bile salt export pump, BSEP) adlı proteini kodlayan ABCB11 geninde defekt, fosfolipid taşıyıcı bir proteini kodlayan ABCB4 geninde bir defekt sayılabilir (5). Ayrıca, ailesel geçiş bildirilmiştir (6).

Gebeliğin hormonal ortamının safra akımını azalttığı bilinmektedir. Gebelik hormonlarının en yüksek düzeylerde olduğu son trimester, GİK klinik tablosuyla klinisyene başvuru en yaygın olduğu dönemdir. Özellikle sülfatlı progesteronlar olmak üzere, progesteronların intrahepatik kolestazi kolaylaştırdığı bilinmektedir (7). İlk trimesterde kullanılan progesteronun da, yatkınlığı olan hastalarda böyle bir etkisinin olabileceği Meng ve arkadaşlarının çalışmasında gösterilmiştir (8).

Çevresel faktörler olarak, coğrafi bölgeler, bölgelere göre değişen iklim ve beslenme şartları sayılabilir. Kış mevsiminde ve soğuk iklimli yerlerde daha sık olduğu gösterilmiştir (9). Düşük selenyum düzeyleri karaciğerin antioksidan kapasitesine zarar verme yoluyla hepatosit hasarına, bu da hücre içi safra asiti birikimine neden olarak gebelik kolestazına yol açabilir (10). Hastalığın bölgesel yaygınlık gösterdiği Şili ve Bolivya'da selenyum eksikliğinin yaygın olması, beslenmenin de hastalığa yol açan hepatosit hasarında rolü olduğu düşüncesini güçlendirmektedir (11).

Maternal komplikasyonlar, alkole bağlı olmayan karaciğer sirozu, safra taşları, kolesistit, alkole bağlı olmayan pankreatit gibi nadir gelişen klinik durumlarıdır. Ayrıca, uzun vadede, gebeliğinde GİK geçirmiş annelerin beşte birinde, özellikle menstrüel siklusun ikinci yarısında devam eden kaşıntı şikayetleri görülebilmektedir. Yine bu da, progesteronun hormonal olarak hastalık patogenezinde rolü olduğu düşüncesini desteklemektedir (12).

Fetal ve neonatal komplikasyonlar arasında prematürite, düşük doğum ağırlığı, perinatal ölüm, ölü doğum, mekonyum aspirasyon sendromu, eylemde fetal distress, fetal ve neonatal aritmi sayılabilir (13). GİK'e bağlı preterm doğum patofizyolojisinde, artan safra asitlerinin myometriyum kasılmasına neden olarak etkili olduğunu gösteren bir çalışma yol göstericidir (14). Fetal ve neonatal aritmi oluşumunda da, fetal kardiyomyositlerde safra asiti birikiminin sorumlu olduğu, bir hayvan çalışmasında gösterilmiştir (15).

## Klinik Takip ve Yönetim

Kaşıntı, sarılık, steatoreye yol açan diğer nedenlerin ekarte edilmesi için, hastaya özellikle üst abdominal ultrasonografi, ALT, AST tetkikleri yanında karaciğer hastalıklarının diğer belirteçleri olan gama-glutamil transferaz (GGT), direkt ve indirekt bilirubin tetkikleri istenmelidir. Ultrasonografi safra yolları ve karaciğer parankimindeki ek organik bir patolojiyi ortaya koyabilir. GGT, GİK hastalarında normal ya da hafif artmış olabilmektedir. 6 mg/dl düzeyine kadar ulaşabilen direkt bilirubin yüksekliği de %20-25 hastada görülebilmektedir (16).

Gebe hastanın ve fetusun genel klinik durumunu etkileyen bu hastalığın yönetimi son derece önemlidir. Son trimesterde haftada bir fetal iyilik açısından değerlendirilmesi gereken gebenin, klinik ve laboratuvar bozulmaya paralel olarak daha sık görülmesi de gerekebilir. Hatta, serum ALT, AST, safra asitleri

düzeyleri hızlı ilerleyici şekilde artıyorsa, gebenin gittikçe artan kaşıntı, sarılık, yağlı dışkılama, karın sağ üst kadranda ağrı varsa veya fetusun iyilik haline dair şüpheler varsa, hastaneye yatarak takip ve tedavi daha uygun olacaktır.

Takipte, safra asitlerinin hangi sıklıkta bakılması gerektiği tartışmalıdır. Klinik ve serum transaminazlarının artış hızına uyumlu olarak bu karar verilebilir. Safra asitleri düzeyinin ve transaminazların klinikle birebir korelasyonu gözlenmemiştir (17). Ayrıca, fetal safra asitleri düzeyinin maternal düzeylerle paralel durumda gittiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (18-20).

Tanı için alt sınır değer olarak kabul edilen açlık serum safra asitleri düzeyi olan 10  $\mu\text{mol/L}$  (iki saatlik tokluk durumunda 15  $\mu\text{mol/L}$ ) ile ciddi hastalık alt sınırı olarak kabul edilen 40  $\mu\text{mol/L}$  arasındaki düzeyler, klinik bulgular ile örtüşmemektedir. Özellikle 40  $\mu\text{mol/L}$  ve üzerinde safra asiti düzeyi gözlenen ciddi GİK hastalarında preterm doğum ve neonatal komplikasyonların hafif düzeyde hastalığı olanlara göre artmış olduğu gösterilmiştir. Özellikle bu hastalarda ölü doğum olasılığının belirgin arttığı gösterilmiştir; bundan dolayı ciddi gebelik kolestazi hastalarında akciğer matürasyonu için steroid uygulanmasını takiben doğum önerilmektedir. Bu konuda uzmanlaşmış çoğu yazar, preterm doğumun ölü doğuma tercih edilmesinin öneminden bahsetmişlerdir. Doğum açısından öncelik verilecek durumlar, aşikar sarılık, ilerleyici şekilde artan safra asitleri ve fetal sıkıntı şüphesi mevcut olan ciddi gebelik kolestazi vakalarıdır (2,14).

Tedavide en fazla kullanılan ilaç ursodeoksikolik asit (Ursodeoxycholic acid, UDCA) olup, diğer tedavi seçenekleri arasında S-adenozil metionin (SAM), kolestiramin gibi safra bağlayıcı preparatlar, kaşıntı için antihistaminikler yer almaktadır.

UDCA, etki mekanizması net olmamakla birlikte, hidrofobik safra asitlerinin sitotoksik etkilerine karşı safra yolu hücrelerini koruduğu, safra dolaşımını artırdığı düşünülmektedir (21). Semptomları iyileştirmede en etkili ilaç olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Transaminazlar ve safra asiti düzeylerini normale doğru indirerek gebelik süresini uzattığı gösterilmiştir. Ancak neonatal sonuçları iyileştirdiğine dair yeterli kanıt yoktur. Fetal iyilik halini garanti etmediği gibi, semptomlar ve laboratuvar değerleri üzerindeki etkisinin de, doğum zamanlaması açısından her vakada yol gösterici olmayabileceği ortaya konmuştur. Genellikle, ortalama 15 mg/kg/gün dozda oral yoldan kullanılır. Günlük dozun ikiye bölünerek kullanılması önerilmiştir. Yemeklerle birlikte alınca emiliminin daha iyi olduğu gösterilmiştir (22). Dirençli olgularda kullanımı bildirilmiş azami doz olan günde 2 grama kadar, hiçbir maternal, fetal ya da neonatal yan etki bildirilmemiştir (23).

SAM, metil grubu vericisi olarak normal safranın da bileşiminde bulunan bir maddedir. Hepatositin hücre zarının akışkanlığını sağlayan fosfatidil kolin bileşiğinin yapımında rol alır. GİK hastalığının tedavisinde UDCA'dan daha az etkili olduğunu tespit eden çalışmalar kadar, etkisiz olduğu sonucuna varan çalışmalar da vardır (24). Yalnız, UDCA ile kombinasyonunun dirençli vakalarda etkili olduğu gösterilmiştir (25,26).

Kolestiramin, safra tuzu bağlayan reçinelerdendir. Safra tuzları normalde tekrar emilerek, dolaşıma geçmektedir. Kolestiramin, bu döngüyü engelleyerek gebelik kolestazi tedavisinde olumlu etki göstermektedir. İntestinal sistemde yağların ve yağda eriyen vitaminlerin emilimini engellemesi ise olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir. Örneğin, K vitamini emilimi engellenmesi, gebe hastada pıhtılaşma faktörlerinin kofaktörlerinden birinin eksilmesi anlamına gelip, obstetrik kanamaların artmasına neden olabilmektedir. Bu etki, özellikle doğum

sonrası kanamalar için geçerlidir (27).

Antihistaminikler, kaşıntı şikayetinin oluşumunda yer alan histamin dışarjına yönelik kullanılarak semptomatik iyileşme sağlayabilmektedir.

Bahsedilen tedavilere klinik yanıt alınmaması, kaşıntı, sarılık, karın sağ üst kadranda rahatsızlık gibi şikayetlerin artmasıyla, serumda AST, ALT (belirli transaminaz düzeyinden ziyade ilerleyici ve katlanarak artan değerler), safra asitleri gibi hepatosit hasarının arttığına dair belirteçlerin ilerleyici yükselmesiyle ya da fetal iyilik halinin kötüye gittiğini gösteren testlerin uyan vermesiyle doğum kararı verilmesi gerekebilir. Bu kararda, bebeğin akciğer gelişimini tamamlayıp tamamlaması önemli bir yer tutar. Arada kalınan durumlarda, amniyosentez ile elde edilen amniyon sıvısında fetal pulmoner matürite testleri yapılarak, hastaya özgü ve daha doğru kararlar alınabilir.

Çoğu yazar tarafından 37 haftanın üzerinde doğum önerilmekle birlikte, maternal ve fetal klinik duruma göre bu değişiklik gösterebilmektedir (28). İngiliz Kraliyet Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)) 2011 yılında GİK tanılı hastaların, belirli gebelik haftasında doğum kararı alınmasına yol açan aktif yönetiminden ziyade, kişisel vaka yönetimi gerektiğini, hastaya erken term doğum ile bilinmeyen ölü doğum riskleri anlatılarak hasta merkezli karar alınması gerektiğini vurgulamıştır (29). Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Cemiyeti (American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG)), 2013 yılındaki komisyon görüşü açıklamasında, aktif yönetimin ölü doğum riskinden dolayı gerekli olduğunu, ancak doğum haftasının bireysel ve hasta ile görüşülerek kararlaştırılması gerektiğini, 39 haftadan önceki vakalarda endikasyon varsa doğum kararı verilmesinin gerekli olduğunu belirtmiştir. Ayrıca bu uzman görüşünde, amniyosentezin akciğer matürasyonu araştırmasında sınırlı değerinin olduğu, matür sonuç veren testlerin olumlu yenidoğan sonuçlarını garanti etmediği vurgulanmıştır (30). Non-stres test (NST)'in GİK tanılı hastalarda intrauterin fetus ölümünü öngöremediği çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (27). Ayrıca, ciddi hastalık kriteri olan total safra asitleri düzeylerinin 40 µmol/L'nin üzerinde olduğu hastalarda doğumun 37 gebelik haftasında indüklenmesinin intrauterin fetus ölümü ve yenidoğan asfiksisi olasılığını azalttığı, ancak sezaryen doğum ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacını artırdığı da yapılan çalışmalarda varılan sonuçlardır (28, 31, 32). Yine son zamanlardaki başka bir çalışmada, hafif veya ciddi GİK tanılı hastalar arasında, ölü doğum riski açısından fark olmadığı üzerinde durulmuş, doğum planlanması için belirli bir gestasyon haftası kriteri bulunmadığı belirtilmiştir (33). Henderson ve arkadaşlarının bu konudaki 1968 ve 2012 yılları arasındaki çalışmaların irdelendiği derlemesinde, 37 hafta üstündeki ölü doğumların çalışmalarda abartıldığı, bu çalışmalarda çok değişkenli analizler yapılmadan sonuca varıldığı, eksikliklerin yanılığlara yol açabileceği, doğum haftası açısından genel geçerli tek bir doğru zamanlama olmadığı, her hastanın bireysel değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (34).

Doğum sonrası 48 saat içinde, genellikle GİK klinik bulguları düzelmektedir (35). Karaciğer kendisini sürekli yenileyen bir organ olduğundan, transaminazların işaret ettiği hepatik hasar geçicidir. Puerperal dönem sonuna kadar büyük çoğunluğu gebelik öncesi transaminaz değerlerine dönmekle birlikte, laboratuvar düzelmeleri bir yıllık süreyi geçen vakalar bildirilmiştir (36).

## Gelecek için Öngörüler

GİK patogenezi kişiye özgü olarak ortaya konulabilirse, gelecekte kişiye özgü genetik, hormonal ve çevresel yeni tedaviler gündeme gelebilecektir. Günümüzde, bazı genetik defektlerin tanısı konulabilmektedir. Ancak, tanı konulan genom bölgelerine yönelik müdahale yöntemleri, halen keşfedilmeyi beklemektedir. Özgül genetik hedefe yönelik tedaviler, genin işlevinin düzelmesine, hastalığa yatkınlığın da aynı ölçüde azalmasına neden olabilecektir. Ailesel yatkınlığa yol açan veya aynı kişinin gebeliklerinde tekrar eden klinik durumun özgül genetik nedeninin ortaya konup, olası müdahalelerle önlenmesi, büyük ölçüde hastalığın önüne geçecektir.

## Kaynaklar

1. Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol* 1999;94:189-93.
2. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467-74.
3. Reyes H, Radigan ME, Gonzalez MC, et al. Steatorrhea in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 1987;93:584-90.
4. Vallejo M, Briz O, Serrano MA, Monte MJ, Marin JJ. Potential role of trans-inhibition of the bile salt export pump by progesterone metabolites in the etiopathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Journal of Hepatology* 2006;44:1150-7
5. Huang L, Zhao A, Lew JL, et al. Farnesoid X Receptor activates transcription of the phospholipid pump MDR3. *J Biol Chem* 2003;278:51085-90.
6. Milkiewicz P, Gallagher R, Chambers J, Eggington E, Weaver J, Elias E. Obstetric cholestasis with elevated gamma glutamyl transpeptidase: Incidence, presentation and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1283.
7. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. "Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management". *J Hepatol* 2000;33: 1012-21.
8. Meng LJ, Reyes H, Axelson M, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Sjovall J. Progesterone metabolites and bile acids in serum of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology* 1997;26:1573-1579.
9. Reyes H. Review: Intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1997;12:211-216
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;294:150-2.
11. Agostini A, Gerli GC, Beretta L, et al. Erythrocyte antioxidant enzymes and selenium serum levels in an Andean population. *Clin Chim Acta* 1983;133:153-7.
12. Williamson C, Hems L, Goulis D, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004;111:676-81

13. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:957-60.
14. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 18:577-582.
15. Sheikh Abdul Kadir SH, Miragoli M, Abu-Hayyeh S, Moshkov AV, Xie Q, Keitel V, Nikolaev VO, Williamson C, Gorelik J. Bile acid-induced arrhythmia is mediated by muscarinic M2 receptors in neonatal rat cardiomyocytes. *PLoS One*. 2010;5:9689.
16. Floreani A, Carderi I, Paternoster D, Soardo G, Azzaroli F, Esposito W, Montagnani M, Marchesoni D, Variola A, Rosa Rizzotto E, Braghin C, Mazzella G. Hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4, MDR3 gene variants in a large cohort of Italian women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 366-370
17. Rook M, Vargas J, Caughey A, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort. *PLoS One* 2012;7:28343.
18. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, Kemperman H, Boon J, Evers IM, Bogte A, Oudijk MA. Intrahepatic Cholestasis Of Pregnancy: Maternal and Fetal Outcomes Associated With Elevated Bile Acid Levels. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 ; 18: 726-731.
19. Yu L, Ding Y, Huang T, Huang X. Effect of bile Acid on fetal lung in rat model of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:308274.
20. Zhang LJ, Xiang H, Ding YL. Influence of total bile acid in maternal serum and cord blood on neonatal cardiac function from intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2009;44:188-90.
21. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002;36:525-531 .
22. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-267.
23. Mazzella G, Rizzo N, Azzaroli F, Simoni P, Bovicelli L, Miracolo A, Simonazzi G, Colecchia A, Nigro G, Mwangemi C, Festi D, Roda E. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001; 33: 504-508.
24. Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol*. 2014;31:1-8.
25. Nicastrì PL, Diaferia A, Tartagni M, Loizzi P, Fanelli M. A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1205-1207.
26. Binder T, Salaj P, Zima T, Vitek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med* 2006;34:383-391.
27. Pathak B, Sheibani L, Lee RH. Cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2010;37:269-82.
28. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95:1137-43.
29. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis: Green-top Guideline no. 43. London: RCOG; 2011.
30. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 561: Nonmedically indicated early-term deliveries. *Obstet Gynecol*. 2013;121:911-5.
31. Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, Incerpi M, Pathak B, Goodwin TM. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol*. 2008;25:341-5.
32. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG* 2002;109:282-8.
33. Silver RM, Parker CB, Goldenberg R, Reddy UM, Dudley DJ, Saade GR, Hogue CJ, Coustan D, Varner MW, Koch MA, Conway D, Bukowski R, Pinar H, Stoll B, Moore J, Willinger M. Bile acids in a multicenter, population-based case-control study of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 ;210:460;1-9.
34. Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, Ferreira KK, Hamaoui A, Mercado R. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 ;211:189-96.
35. Olsson R, Tysk C, Aldenborg F, Holm B. Prolonged postpartum course of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 1993;105:267-271.
36. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15:2049-2066.