

# İntrahepatik Gebelik Kolestazı: 33 Vakanın Maternal ve Fetal Sonuçlarının Değerlendirilmesi

şadıman Kıyka Altınbaş, Deniz Karçaaltıncaba, Ömer Kandemir, Serdar Yalvaç

*Etlık Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara*

## ÖZET

*İntrahepatik gebelik kolestazı: 33 vakanın maternal ve fetal sonuçlarının değerlendirilmesi*

**Amaç:** İntrahepatik kolestaz tanısıyla takip edilmiş olan hastaların maternal-fetal sonuçlarının değerlendirilmesi ve gebelik yönetiminin tartişılması.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2006 ile Aralık 2009 yılları arasında kliniğimizde intrahepatik kolestaz tanısıyla takip edilmiş olan 33 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** İntrahepatik kolestaz tanısıyla Perinatoloji Kliniği'nde takip edilen 33 hastanın (31 tekil, 2 ikiz) ortalama yaşları  $26\pm 5.48$ , tanı sırasındaki ortalama gestasyonel yaşları  $34.4\pm 3.5$  hafta, hastalığa maruz kalma süresi  $24.2\pm 19.4$  gün, doğumdaki ortalama gestasyonel yaşları  $36.1\pm 3.1$  hafta olarak saptandı. On altı hasta (%48.5) sezaryen ile doğurtuldu. Altı hastada (%37.5) fetal distress tanısıyla sezaryen gerçekleştirildi, bu hastaların 3' yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlendi. Ortalama doğum kilosu  $2788.6\pm 609.3$  gr idi. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul oranı prematürite (%77.7) sebebiyle 9 hastada (%27.3) gerçekleşti. Sekiz hastanın (%24) 1. dakika Apgar skorları 7'nin altında iken, 5. dakika Apgar skoru 4 hastada (%12) 7'nin altında izlendi, yenidoğan ölü doğum saptanmadı.

**Sonuç:** Gebelik intrahepatik kolestazı maternal etkilerinin aksine taşıdığı fetal riskler açısından önemlidir. Yakın antenatal fetal ve maternal izlem ile, tedavi ve doğum süreci hastaya göre planlanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Gebelik, kolestaz, perinatal sonuçlar

## ABSTRACT

*Intrahepatic cholestasis of pregnancy: evaluation of maternal & fetal outcomes of 33 pregnancies*

**Objective:** To evaluate maternal-fetal outcomes of the pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis and to discuss the pregnancy management.

**Material and Methods:** Medical records of 33 patients diagnosed as intrahepatic cholestasis of pregnancy between January 2006 and December 2009 were retrospectively evaluated in this study.

**Results:** The mean age, gestational age, exposure time, the gestational age on delivery time of 33 patients (31 single & 2 twin pregnancies) followed at Perinatology Clinic were  $26\pm 5.48$  years,  $34.4\pm 3.5$  weeks,  $24.2\pm 19.4$  days,  $36.1\pm 3.1$  weeks, respectively. Sixteen patients (48.5%) delivered with cesarean section. Among these patients, cesarean delivery was performed with a diagnosis of fetal distress in 6 patients (37.5%) and 3 of these neonates were followed at neonatal intensive care unit (NICU). The mean birth weight was  $2788.6\pm 609.3$  gr and the admission rate of NICU was 77.7% with a diagnosis of prematurity in 9 patients (27.3%). Apgar scores were lower than 7 in 8 patients (24%) at 1 minute and lower than 7 in 4 patients (12%) at 5 minutes, no stillbirths were determined.

**Conclusion:** Intrahepatic cholestasis of pregnancy is important with its fetal risks rather than maternal effects. Treatment and pregnancy management should be planned due to patient's condition with close antenatal fetal and maternal monitoring.

**Key words:** Pregnancy, cholestasis, perinatal outcomes

Bakırky Tıp Dergisi 2013;9:171-175

Yazışma adresi / Address reprint requests to: şadıman Kıyka Altınbaş  
Etlık Zbeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH, Kadın Hastalıkları ve Doğum  
Kliniği, Ankara

Telefon / Phone: +90-312-567-4700

Elektronik posta adresi / E-mail address: sadimanaltin@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 16 Ağustos 2012 / August 16, 2012

Kabul tarihi / Date of acceptance: 6 Kasım 2012 / November 6, 2012

## GİRİŞ

Gebeliğin intrahepatik kolestazi gebeliğe özgü, en sık görülen karaciğer hastalığıdır. Gebeliklerin ortalama 1/1000 ile 1/10000'de izlenmektedir ve çoğunlukla anne- de herhangi bir hepatik sekel ya da mortaliteye sebep olmaksızın doğum sonrası dönemde düzelen benign karaktere sahiptir (1). Tanı genellikle 3. trimesterde kaşıntı ile birlikte karaciğer enzimlerinde yükselme ile konulmaktadır. Mevcut tabloya değişik derecelerde sarılık da eşlik edebilmektedir. Bu gebeliğe özgü karaciğer disfonksiyonunun etyopatogenezinde hormonal, genetik ve çevresel faktörler suçlanmakla birlikte kesin etyoloji belirsizdir.

Maternal ciddi morbidite ve mortalitenin genellikle izlenmediği intrahepatik kolestaz olgularında maternal durumun aksine fetal morbidite ve mortalite yükselmiştir. İntrahepatik kolestaz preterm doğum eylemi, anormal intrapartum fetal kalp trasesi ile ani intrapartum fetal ölüme sebep olabilmektedir (2).

Bu çalışmada intrahepatik kolestaz ile seyreden 33 hastanın gebelik sonuçlarının literatür bilgileri ışığında değerlendirilmesi ve mevcut riskler ile gebelik yönetiminin tartışılması planlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2006 ile Aralık 2009 yılları arasında kliniğimizde intrahepatik kolestaz tanısıyla takip edilmiş olan 33 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. İntrahepatik kolestaz tanısı konulması için gerekli kriterler; (1) dermatolojik patolojik bir durum olmaksızın jeneralize kaşıntı olması, (2) laboratuvar bulgularının intrahepatik kolestaz kliniğini destekliyor olması (serum Aspartat Transaminaz (AST), serum Alanin Transferaz (ALT) konsantrasyonları > 40 U/L, (3) karaciğer ve safra kesesinin ultrasonografik olarak normal sınırlarda görüntüleme bulgularının bulunması, (4) hepatit A, B, C serolojisinin negatif saptanması olarak belirlendi. Çalışma dışı tutulma kriterleri; (1) preeklampsi ya da hipertansiyon öyküsü bulunması, (2) gebelik öncesi karaciğer hastalık öyküsü bulunması, (3) karaciğer tutulumu ile seyreden hastalık öyküsü bulunması olarak belirlendi.

Gebeliğin intrahepatik kolestazi tanısı alan hastalar poliklinik koşullarında haftalık karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), amniyotik sıvı indeks (ASİ) değerlendirmesi, haftalık nonstres test (NST) yapılarak takibe alındılar. Hasta-

nın kliniğinde ilerleme (kaşıntıda artış, sarılık) olması, KCFT değerlerinde artış olması, anormal NST bulgularının saptanması durumunda hospitalize edilip, NST, gūnaşırı ASİ, KCFT bakılarak takipleri yapıldı, koagūlasyon ve kanama profilleri değerlendirildi. Hastaların tümüne üst abdomen ultrasonografisi uygulanarak, karaciğer-safra yolları patolojisi açısından değerlendirildiler ve hepatit A, B, C serolojisi negatifliği tüm hastalarda konfirme edildi. Tedavide olgulara antialerjik losyon, antihistaminik medikasyon verildi, tedaviye cevap vermeyen kaşıntı şikayeti bulunan hastalara ursodeoksikolik asit tedavisi başlandı. Hospitalize edilen ve izlem sırasında karaciğer enzimlerinde 10 kattan fazla artış izlenen, NST'de variabilite kaybı ya da deselerasyon gözlenen olgularda doğum planlandı. Olgular perinatal morbidite ve mortalite, preterm doğum, yenidoğan komplikasyonları açısından değerlendirildiler, istatistiksel analiz SPSS 14 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, ABD) versiyonu ile ortalama, standart sapma değerleri hesaplanarak oluşturuldu.

## BULGULAR

Gebeliğe bağlı kolestaz tanısı ile perinatoloji kliniğine kabul edilen toplam 33 hasta çalışmaya dahil edildi. Olguların yaşı, gravida, pariteleri sırasıyla 26±5.48 (18-37), 1.63±0.93, 0.42±0.75 idi. Hastaneye kabulde hastaların ortalama gebelik haftası (hft) 34.4±3.5 hft, doğumdaki ortalama gebelik haftası ile hastalığa maruz kalınan süreler sırasıyla 36.1±3.1 hft ve 24.13±19.4 gün olarak saptandı. Olguların 2 tanesi çoğul gebelik (ikiz gebelik) idi. Olguların %69.7'sinin (n=23) primipar, %21.3'ünün multipar hastalar olduğu tespit edildi. Hastaların hastaneye kabulündeki AST ve ALT düzeyleri sırasıyla ortalama 177.30±115.77 (41-546) IU/L, 229.1±139.4 (63-620) IU/L idi. Hastaların %78.8'de (n=26) kaşıntı şikayeti hastaneye kabullerinde mevcuttu, hastaların şikayetlerinin postpartum 2-3 hafta içinde gerilediği tespit edildi. Hastaların

**Tablo 1:** Hastaların demografik özellikleri

	Minimum	Maximum	Ortalama±SD
Yaş (yıl)	18	37	26±5.48
Gravida	1	4	1.63±0.93
Parite	0	2	0.42±0.75
VKİ (Kg/m <sup>2</sup> )	19.05	31.25	24.81±3.25
AST (U/L)	41.0	546.0	177.3±115.7
ALT (U/L)	63.0	620	229.1±139.4

SD: Standart Deviasyon, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz

**Tablo 2:** Gebelik kolestazı tanısıyla izlenen olguların neonatal sonuçları

	Minimum-Maksimum	Ortalama±SD
Kabul gebelik haftası (hft)	24-39	34.4±3.5
Doğumda gebelik haftası (hft)	25-40	36.1±3.1
Hastalığa maruz kalınan süre (gün)	5-54	24.2±19.4
Doğum Ağırlığı (gram)	700-3500	2788.6±609.3
Apgar Skoru 1. dakika	4-9	8.16±1.48
Apgar Skoru 5. dakika	5-10	9.16±1.31

SD: Standart Deviasyon

demografik bilgileri ve neonatal sonuçları Tablo 1 ve 2'de sunuldu.

Tüm hastalara üst batin ultrasonografisi (USG) gerçekleştirildi, bu değerlendirmelerde hastaların USG bulguları normal olarak değerlendirildi. Hastaların %60.6'sının (n=20) 37. gebelik haftasından önce doğum yaptığı (pre-term doğum), 16 hastanın doğumunun sezaryen ile gerçekleştirildiği (%48.5) ve sezaryen endikasyonlarının sırasıyla fetal distres (n=6, %37.5), geçirilmiş sezaryen öyküsü (n=3, %18.8), sefalopelvik uyumsuzluk (n=3, %18.8), ikiz gebelik (n=2, %12.5), dekolman plasenta (n=1, %6.3), makat prezentasyonu (n=1, %6.3) şeklinde olduğu tespit edildi.

Postnatal sonuçlar açısından değerlendirildiğinde; 8 fetusun (%24) doğumda 1. dakika Apgar skorunun 7'nin altında olduğu, 4 fetusun (%12) 5. dakika Apgar skorunun 7'nin altında olduğu izlendi, neonatal ölüm saptanmadı. Bebek yoğun-bakıma kabul oranının %27.3 ile (n=9) en sıklıkla prematürite sebebiyle olduğu (%77.7) tespit edildi. Yoğun-bakıma kabul edilen yenidoğanların biri dışında tamamı taburcu edildi, 1 yenidoğan postnatal 9. günde immatürite sebebiyle kaybedildi. Yenidoğanların %57.5'nin erkek cinsiyeti (n=19), %42.5'nin (n=14) kız cinsiyeti olduğu belirlendi.

## TARTIŞMA

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz gebelikle ilişkili karaciğer hastalıklarının en sık karşılaşılan formudur ve çoğunlukla gebeliğin 3. trimesterinde görülmektedir. İlk olarak 1883 yılında Ahlfeld tarafından son trimesterde kaşıntı ve sarılığı olan bir gebede tanımlanmıştır (3). Bu yazıda fetal morbidite ve mortalite gibi olumsuz obstetrik sonuçları bulunabilen intrahepatik kolestazın bizim olgu serimizle birlikte, güncel literatür bilgileri eşliğinde sunulması hedeflenmiştir.

Intrahepatik kolestaza hemen hemen tüm etnik gruplarda rastlanmaktadır, insidansı genetik altyapı, coğrafya

ve çevresel faktörler ile değişkenlik göstermekle birlikte İskandinav ve Baltık ülkelerinde insidansı tüm gebelikler için %2'dir (4). Bu oran Avrupa, Asya, Kuzey Amerika ve Avustralya için %1'in altında iken, Şili için %4 olarak bildirilmiştir (5). Türkiye için bildirilmiş kesin veriler bulunmamasıyla birlikte bir çalışmada %0.86, bir başka çalışmada %0.45 olarak bildirilmiştir (6,7). Literatürde vakaların mevsimsel değişkenlik (kış aylarında daha sık) gösterdiği, çoğul gebeliklerin önemli olduğu da ayrıca belirtilmektedir (6,8).

Intrahepatik kolestazın etyopatogenezi aydınlatılmamış olsa da, genetik ve hormonal faktörler ile birlikte multifaktöriyel olabileceği yönünde görüşler bildirilmektedir. Gebeliğin özellikle 3. trimesterindeki yüksek maternal östrojen düzeylerinin azalmış biliyer atılma sebep olduğu, bu durumun da hepatoselüler hasar ile karaciğer enzim, serum bilirübin ve safra asitlerinde yükselme ile sonuçlandığı bildirilmiştir (9).

Bizim hastalarımızda hastaneye asıl başvuru şikayeti-nin kaşıntı olduğu (%76.6), bu şikayetin özellikle gece arttığı, avuç içi-ayak tabanında yaygın olmak üzere tüm vücutta da olabildiği tespit edilmiştir. Nitekim İHK olgularında asıl klinik semptom kaşıntıdır, şikayet hafif olabildiği gibi, çok ciddi boyutlarda da olabilmektedir (uyku düzeninin bozulması, psikolojik problemler, hayat kalitesinin bozulması). Hastaların %10-15'de konjuge bilirübin değerlerinde hafif yükselme olabildiği bildirilmiştir (10). Bu seride sadece 1 hastanın serum bilirübin düzeylerinde hafif artış tespit edilmiş olup, diğer hastalardaki serum bilirübin düzeyleri normal sınırlarda saptanmıştır.

Obstetrik kolestazın genellikle ortalama 30. gebelik haftasından sonra görüldüğü bildirilmekle birlikte, 6-10. gebelik haftalarında da olabildiğini belirten literatür bilgisi mevcuttur (5). Literatürle uyumlu şekilde çalışmamızda hastaların hastaneye başvuru haftası ortalama 34.4±3.5 hafta olarak tespit edilmiştir, hastalığa maruz kalınan süre ise 24.13±19.4 gündür. Gebelik haftası olarak bakıldığında en erken başvuru 24. gebelik haftasında olmuştur.

Olgulardaki asıl değişiklikler biyokimyasal parametrelerde görülmektedir; serum aminotransferazları ile safra asitlerindeki artış temel değişikliklerdir. Bu çalışmadaki temel eksiklik serum total safra asitlerine bakılmamış olmasıdır. Literatürde intrahepatik kolestazdaki en sensitif belki de ilk ve tek rastlanabilecek laboratuvar parametrenin total safra asitlerindeki yükselme olduğuna dikkat çekilmiştir, hastalığın şiddeti ve fetal komplikasyon derecesi ile ilişkisi de bildirilmiştir (4,11,12). Bu duru-

ma zıt olarak, düşük serum total safra asit ölçümüne karşın intrauterin fetal ölüm vakası da bildirilmiş olup, bu durum safra asitlerinin kümülatif toksik doz etkisine ve hastadan hastaya değişebilecek etkilenme derecesine bağlanmıştır (2). Rook ve ark. maternal klinik ve laboratuvar bulgularının (yükselmiş total serum safra asitleri dahil olmak üzere) fetal komplikasyonların öngörülmesinde kesin olarak kullanılamayacağını bildirmişlerdir. Serilerinde %33 hastada perinatal komplikasyon bildirmişler, bunda ilk sıranın respiratuvar distreste olduğunu kaydetmişlerdir (13). Serum aminotransferazlarındaki artış normalin 2-10 katına kadar olabilmektedir; bizim hastalarımızda tespit edilen en düşük ve en yüksek serum aminotransferaz değerleri sırasıyla AST için 41-546 U/L iken, ALT için 63-620 U/L'dir. Hastaların tamamında postpartum 2-3 hafta içinde serum aminotransferazlarında düzelme izlenmiştir.

Gebelik kolestazının maternal etkileri genellikle iyi yönde bildirilmektedir, kaşıntı şikayeti ile birlikte biyokimyasal parametrelerdeki düzelme postpartum 1-2 hafta içinde olmaktadır, hastaların çok büyük bir kısmı herhangi bir hepatik sekel olmaksızın iyileşme göstermektedirler (14). Maternal etkilerin aksine gebelik kolestazının fetal etkileri taşıdığı riskler açısından önemlidir. Mekonyumlu amniyon sıvısı, preterm doğum riski, fetal distress, intrauterin fetal ölüm tanımlanan riskler arasındadır. Bizim çalışmamızda 16 hasta (%48.5) doğumunu 37. gebelik haftasından önce gerçekleştirmiştir. Sezaryen ile doğurtulan 16 hastanın (%48.5) %37.5'u (n=6) fetal distress tanısı ile sezaryene alınmıştır. Bu oranlar literatür bilgisiyle paraleldir; yapılan çalışmalarda preterm doğum riski %19-60, fetal distress riski %22-33 oranlarında tespit edilmiştir (14,15). Bu seride intrauterin fetal ölüme rastlanmamıştır. Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı prematürite (77.7%) sebebiyle 9 hastada (27.3%) gerçekleşmiş, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalış süresi 2-15 gün arasında değişkenlik göstermiştir. Bir olguda mekonyumlu amniyon sıvısı tespit edilmiştir.

Gebelik kolestazında tedavide amaç maternal-fetal sonuçları iyileştirmeye yöneliktir. Maternal semptomları

düzeltelemeye yönelik tedaviler kullanılsa da tedavide temel amaç serum safra asitlerini azaltmaktır. Antihistaminikler, benzodiazepinler, fenobarbital, epomediol, dezametazon, kolestiramin gibi birçok ajan kullanılmıştır ancak iyi sonuçlara dair kesin veriler elde edilememiştir (4). Şu anda ümit vaat eden tedavi ursodeoksikolik asit (UDCA) gibi görünmektedir. UDCA'nın karaciğer etkisi yanında bozulmuş maternal-plasental safra asit transportunu da düzenlediği bilinmektedir (16).

Gebelik kolestazlı olguların obstetrik yönetimi ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Önerilen ideal bir takip metodundan bahsedilmemesine karşın, tüm vakalarda fetal iyilik halinin gösterilmesi önerilmektedir. Kliniğimizde hastalar şiddetli semptomları olmaması durumunda poliklinik koşullarında haftalık KCFT, ASİ değerlendirmesi, haftalık NST ile takibe alınmaktadırlar. Hastaların kliniğinde ve biyokimyasal değerlerinde bozulma olması durumunda hospitalize edilerek NST, gūnaşırı ASİ, KCFT bakılarak takipleri yapılmakta, hasta kondüsyonuna uygun olarak doğum planlanmaktadır. UDCA tedavisi öncesinde doğumun fetal akciğer maturasyonunun gösterilmesi takiben 36. gebelik haftasında yaptırılması önerilmektedir (5,17). Williamson ve ark.nın 227 hastayı kapsayan serisinde 20 intrauterin fetal ölüm vakası bildirilmiş; bu ölümlerin 38. gebelik haftasında meydana geldiği, sadece 2 intrauterin ölüm vakasının 37. gebelik haftasından önce olduğu tespit edilmiştir (18). 2006 kaynaklı 'Obstetrik Kolestaz Klavuzu'nda ölü doğumların önüne geçmek için doğum eyleminin erken indüklenmesi (37. gebelik haftasından önce) ile ilgili yeterli veri bulunmadığı bildirilmiştir (19). Konuyla ilgili kesin bir konsensus bulunmamakla birlikte doğum zamanlamasının ve obstetrik risk yönetiminin hastaya özel planlanması düşünülmelidir.

Kaşıntı şikayeti ile başvuran, karaciğer enzimleri yükselen ve bu durumu açıklayacak dermatolojik ya da sistemik herhangi bir patolojinin tespit edilmediği hastalarda gebeliğin intrahepatik kolestazi düşünülmeli ve hasta konuyla ilgili ayrıntılı bilgilendirilip, takip sürecine geçilmelidir. Maternal-fetal riskler gözönünde bulundurularak tedavi ve doğum süreci hastaya göre planlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Pathak B, Sheibani L, Lee RH. Cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010; 37: 269-282.
2. Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, Marpeau L. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 458-460.
3. Ahlfeld F. *Berichte und Arbeiten aus der geburtshilflich-gynaekologischen Klinik zu Giessen 1881-1882*. Leipzig; 1883:148.
4. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33: 1012-1021.

5. Puhl T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Disease* 2007; 2: 26-31.
6. Pata O, Vardareli E, Ozcan A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Correlation of preterm delivery with bile acids. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 602-605.
7. Yıldırım G, Aslan H, Gedikbaşı A, et al. İntrahepatik kolestazda gebelik sonuçları. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 2007; 4: 250-253.
8. Berg B, Helm G, Petersohn L, Tryding N. Cholestasis of pregnancy. Clinical and laboratory studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 107-113.
9. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 289-301.
10. Serrano MA, Brites D, Larena MG, et al. Beneficial effects of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J Hepatol* 1998; 28: 829-839.
11. Brites D, Rodrigues CM, van Zeller H, Brito A, Silva R. Relevance of serum bile acid profile in the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy in an high incidence area: Portugal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80: 31-38.
12. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40: 467-474.
13. 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: e28343.
14. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5781-5788.
15. Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997; 26: 358-364.
16. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 318-328.
17. Riaseco 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: 890-895.
18. 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: 676-681.
19. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). *Obstetric Cholestasis. RCOG Guideline No. 43; January 2006.*