

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi

Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy

Saynur Yılmaz¹, Yaprak Üstün¹, Deniz Hızlı², Rüya Deveer¹

¹Ankara Zekai Tahir Burak Doğumevi, Kadın Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

²Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİK) gebeliğin 3. trimesterinde başlayan kaşıntı, karaciğer enzimlerinde yükselme ve serum safra asitlerinde artışla karakterli kolestatik bir hastalıktır. Hastalık bütün etnik gruplarda görülür ancak coğrafi bölgelere göre prevalansı değişkenlik gösterir. Ülkemizde prevalans %0.45 olarak bildirilmiştir. Hastalığın etiyojisi henüz net anlaşılamamıştır ancak patogeneze genetik, hormonal ve çevresel faktörler sorumlu tutulmuştur. Üzerinde en fazla çalışılan aday genler ABCB4 ve ABCB11'dir. Bu genler safra asit transportunda görev alan proteinleri kodlar. Hormonal faktörler, östrojen ve progesteron seviyesinin yüksekliği, çevresel faktörler ise selenyum eksikliği, enfeksiyonlar ve mevsimsel değişikliklerdir. GİK'in tanısı karaciğer fonksiyon bozukluğu ve kaşıntı yapan diğer hastalıkların ekarte edilmesi ile konur. Hastalığın anneye olan etkileri hafiftir ancak GİK ile preterm eylem, mekonyum aspirasyonu ve ani fetal ölüm arasında ilişki saptanmıştır. Fetal dolaşımında artmış safra asit seviyelerinin etiolojide etkili olduğu düşünülmektedir. Hastalığın tanı ve takibinde en hassas belirteç serum safra asitlerinde oluşan yükselmedir. Hasta izleminde kardiyotografi, ultrasonografi ve fetal hareketlerin anne tarafından takibi fetal iyiliği öngörmede yetersizdir. Gebelerin ne sıklıkta görüleceği ve takipte hangi testlerin yapılacağı henüz netlik kazanmamıştır. Son çalışmalar hastalığın tedavisinde ürsodeoksikolik asitin tedavide başarılı olduğunu göstermiştir ancak henüz fetal sonuçları düzeltebilecek bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Bu makalede GİK'in epidemiyoloji, etiyojisi, klinik özellikleri, tanı ve tedavisi gözden geçirilecektir. (*Gazi Med J 2012; 23: 138-44*)

Anahtar Sözcükler: Gebelik kolestazi, safra asitleri, kaşıntı, fetal sonuç

Geliş Tarihi: 07.01.2012

Kabul Tarihi: 14.04.2012

ABSTRACT

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is a pregnancy specific cholestatic disorder characterized by maternal pruritus in the third trimester, elevated liver enzymes and serum bile acids. The disease has been observed in almost all ethnic groups, but there is relevant geographical variation in the incidence. The prevalence of disease is 0.45% in our country. The etiology of ICP is not fully understood, but it is likely to result from genetic, hormonal and environmental causes. The most studied candidate genes are ABCB4 and ABCB11, which encode the bile acids transport proteins. Hormonal factors are high level of estrogen and progesterone and environmental factors are selenium deficiency, infections and seasonal variation. The diagnosis of ICP is based on the ruling out of other diseases with impaired liver function and pruritus. Maternal effects of ICP are mild; however there is a clear association between ICP and preterm labor, meconium aspiration, and sudden intrauterine fetal death. The etiology of the fetal complications is thought to related to an increased flux of bile acids into the fetal circulation. Elevated serum total bile acid concentration is the most sensitive marker for the diagnosis and monitoring of the disease. Lack of predictability of future wellbeing by normal cardiotocography, ultrasonography and normal fetal movements is a major limitation of the use of these modalities. There is no consensus about monitoring patients with ICP. Recent data showed that ursodeoxycholic acid is the most effective treatment, whereas there is as yet no treatment for improving the obstetrical outcome. (*Gazi Med J 2012; 23: 138-44*)

Key Words: Cholestasis of pregnancy, bile acids, pruritus, fetal outcome

Received: 07.01.2012

Accepted: 14.04.2012

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Saynur Yılmaz, Ankara Zekai Tahir Burak Doğumevi, Kadın Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye Tel: +90 505 698 52 11 E-posta: Saynur77@yahoo.com

©Telif Hakkı 2012 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine www.medicaljournal.gazi.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2012 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at www.medicaljournal.gazi.edu.tr

doi:10.5152/gmj.2012.32

TANIM

Obstetrik kolestaz olarak da adlandırılan gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİK) genellikle gebeliğin 3. trimesterinde başlayan kaşıntı, karaciğer enzimlerinde yükselme ve serum safra asitlerinde artışla karakterli kolestatik bir hastalıktır. Bulgu ve belirtiler doğumdan 2-3 hafta sonra kendiliğinden kaybolur (1, 2). Hastalığın teşhis ve takibi, maternal morbidite özellikle de fetal morbidite ve mortalite nedeniyle önem arz etmektedir.

Gebeliğin intrahepatik kolestazi ilk olarak 1883 yılında Ahlfeld tarafından gebeliğin 3. trimesterinde başlayan ve doğumdan sonra kaybolan sarılık olarak tanımlanmıştır (3).

EPİDEMİYOLOJİ

Hastalık bütün etnik gruplarda görülür ancak coğrafi bölgelere göre prevalansı değişkenlik gösterir. Prevalansın en fazla olduğu bölgeler Şili (%4) ve İskandinav (%1-2) ülkeleridir. Amerika Birleşik Devletlerinde ise prevalans %0.001-%0.32 olarak belirlenmiştir (4-7). 1960 ile 1990 yılları arasında Şili'deki prevalans %14'ten %4'e gerilemiştir (1, 8, 9). Bu düşüşün sebebi net olarak açıklanamamıştır ancak yeni tanı kriterleri ve değişen çevresel faktörlerin etkili olabileceği düşünülebilir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda prevalans %0.45 olarak bulunmuştur (10).

Gebeliğin intrahepatik kolestazi kış aylarında, çoğul gebeliklerde ve 35 yaş üstü kadınlarda daha sık görülür. Ayrıca etnik, ailede bilier hastalık öyküsü, önceden GİK geçirmiş olmak, hepatit C seropozitivitesi diğer risk faktörleridir (6, 12-18). Hastalıktan etkilenen kadınlarda ve ailelerinde safra taşı insidansı daha sıktır ve bu kadınlarda ağır ve uzamış emezis görülür (17, 19, 20).

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Kolestaz safra asit akım ve ekskresyonunda supresyon sonucu oluşur (21, 22). Artan safra asitleri karaciğer hücre membran hasarı yapar ve kan dolaşımına geçerler. GİK'nın etiyojisi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Patogeneze genetik, hormonal ve çevresel faktörler sorumlu tutulmuştur (23). Hepatobilier transport mekanizmaları üzerinde yapılan son çalışmalar kolestazın nedenini anlamada yardımcı olmuştur (21, 24).

Gebelik safra asit sekretuar fonksiyonunu etkileyen fizyolojik bir durumdur. Gebe hamsterlarda yapılan deneysel çalışmalar bu dönemde safra asit sekresyonunun azalmış olduğunu göstermektedir (25).

Gebelikte oluşan bu değişikliklerin altında yatan nedeni net olarak bilinmemektedir. Ancak anahtar rol oynayan hepatobilier taşıyıcıların downregülasyonu, örneğin NTCP (Na+/taurocholate-cotransporting polypeptide) ki bu taşıyıcı konjuge safra asit transportunun %80'inden sorumludur ve safra asit export pompasının (BSEP) fonksiyonunda bozulma gebelikte kolestaza yatkınlık oluşturan fizyolojik değişiklikler olabilir (26-29). Gebelikte artan östrojen ve progesteron genetik altyapısı kolestaza müsait olan gebede çevresel faktörlerin de eklenmesiyle kolestaz tablosunun oturması- na neden olur (Şekil 1).

GENETİK FAKTÖRLER

GİK pedigrileri hastalığın genetik komponenti olduğunu göstermiştir (30).

Aday Genler

Üzerinde en fazla çalışılan aday gen ABCB4 genidir. Bu gen multidrug rezistans protein 3'ü (MDR3) kodlar (31-33). Bu geni homozigot olarak inaktive eden bir mutasyon hepatositlerde fosfolipid pompasının fonksiyon defektine neden olarak fosfatidilkolinin bilier sekresyonunda azalmaya neden olur (34). Bu değişiklik safra asitlerinin artmasıyla sonuçlanır. ABCB4 gen mutasyonunun bugüne kadar rapor edilmiş 12 farklı genetik varyantı vardır (35-42).

Diğer çalışılan genlerden ABCB11 geni kromozom 2q24 üzerinde lokalizedir ve safra asit export pompasını (BSEP) kodlar (43). Bu gende oluşan mutasyon sonucu familial kolestazın ilerleyici formu meydana gelir.

HORMONAL FAKTÖRLER

Östrojen Rolü

Gebeliğin intrahepatik kolestazi özellikle östrojen serum konsantrasyonunun pik yaptığı üçüncü trimesterde ve hormon seviyelerinin yüksek olduğu çoğul gebeliklerde daha sık görülür (12). Ayrıca östrojen dozu yüksek olan oral kontraseptif kullanan hastalarda da kolestaz benzeri tablo görülür (44). Buna ek olarak deneysel çalışmalarda hayvanlara verilen östrojen türevleri taşıyıcı proteinlerinin (ör: NTCP, BSEP) fonksiyon ve/veya ekspresyonunda bozulmaya neden olurlar (27, 45).

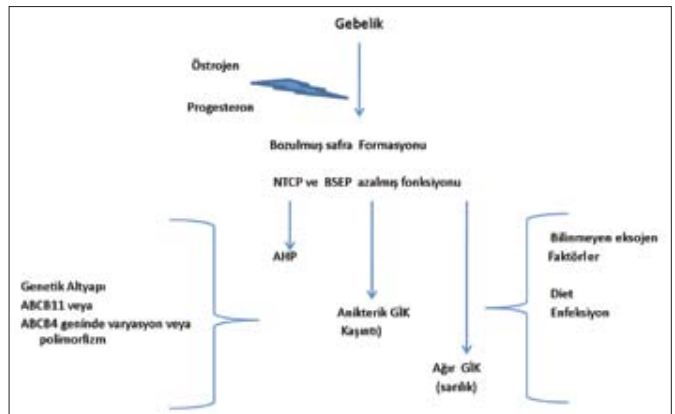
Östrojen indirekt etkiyle plazma membran akışkanlığını bozarak da kolestaza neden olabilir. Bu değişiklik hepatik taşıyıcıların etkinliğini bozar (44).

Progesteronun Rolü

Progesteron metabolitlerinin de GİK patogenezinde sorumlu olduğu öne sürülmektedir. Erken gebelik döneminde doğal progesteron tedavisi alanlarda GİK riskinin arttığı gösterilmiştir (46). Buna ek olarak GİK olan hastalarda serum ve idrarda sülfatlanmış progesteron ürünlerinin artmış olduğu tespit edilmiştir (47-49). Ancak bunun patogenezi net olarak açıklanamamıştır. Ürsodeoksikolik asit tedavisinden sonra artan sülfatlanmış progesteron ürünlerinin azaldığı saptanmıştır (50).

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Selenyum: Gebelik ilerledikçe kan selenyum düzeyleri düşer ancak diyetle yeterince alınıyorsa serum düzeyleri normal seviyede tutulabilir (51). Şili ve Finlandiya'da diyetle selenyum alımı düşüktür ve



Şekil 1. Gebeliğin intrahepatik kolestazi patogenezinin genel bakışı

bu ülkelerde yapılan araştırmalarda GİK olan kadınlarda normal olan gebelerle kıyaslandığında daha düşük serum düzeyleri gösterilmiştir (51, 52). Glutasyon peroksidaz selenyum bağımlı bir antioksidandır. Östrojen ve safra asitleri oksidatif strese neden olur ve düşük serum selenyum düzeyleri bu nedenle GİK etiyojisinde rol oynayabilir. Bu da hastalığın dağılımının coğrafik varyasyonunu açıklayabilir.

Mevsimsel değişiklik: Gebeliğin intrahepatikolestazi insidansı Şili ve İskandinav ülkelerinde kış aylarında pik yapar. Bu aylarda yaz aylarına göre serum selenyum düzeyleri de daha düşüktür (51).

Enfeksiyon: Hepatit C taşıyıcılığı olan hastalarda GİK insidansı daha yüksektir (18).

FETAL PATOFİZYOLOJİ

Gebeliğin intrahepatikolestazi ile ilişkili fetal komplikasyonların etiyojisi henüz net olarak anlaşılamamıştır. Fakat fetal dolaşımda artmış safra asit seviyelerinin etiyojide etkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar GİK'de fetüsten anneye ATP bağımlı safra asit transportunun yetersiz olduğunu göstermiştir (53, 54). Buna ek olarak maternal serum safra asit düzeylerinde artışla fetal prognoz arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (7). Fetal komplikasyonlar preterm eylem, mekonyum aspirasyonu ve ani fetal ölümdür.

Preterm Eylem: Spontan preterm doğum oranında belirgin bir artış vardır. Bazı çalışmalarda %60 oranında bildirilmekle beraber (55) aktif tedavi uygulanmayan birçok çalışmada bu oran %30-40 arasında bildirilmektedir (7, 56). Preterm doğumun etiyojisi henüz netleşmemiştir. Ancak yükselen safra asitleriyle beraber oksitosinin biyoaktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir (57). Bir çalışmada ise kolik asitin oksitosin reseptör ekspresyonunu arttırdığı öne sürülmektedir (58). Son dönemlerde ise fetal ölümün önlenmesi için 37. haftada doğumun indüklenmesi nedeniyle iyatrojenik preterm vakalarında artış bildirilmektedir (59). Respiratuar distres sendromu (RDS) GİK'in bir sonucu olarak da ortaya çıkabilmektedir. Yapılan çalışmalarda RDS'li bebeklerde bronkoalveolar sıvıda yüksek safra asit düzeyleri saptanmıştır (60, 61).

Mekonyum aspirasyon sendromu: Normal term gebelerde mekonyumla boyanmış amnion oranı %15'tir. Prospektif olarak yapılan bir çalışmada maternal serum safra asit düzeyleri 40 µmol/L'den fazla olan hastaların %44'ünde ancak hafif GİK olanların ise %22'sinde mekonyum pasajı olduğu tespit edilmiştir (7). Mekonyum pasajının fazla olmasının nedeni net olarak açıklanamamıştır. Ancak serum safra asit düzeylerindeki artışın intestinal motiliteyi arttırdığı ve mekonyum pasajına neden olduğu öne sürülmektedir. Bir çalışmada kuzu fetüslere yapılan kolik asit transfüzyonu sonrası mekonyum pasajının arttığı gösterilmiştir (62).

Fetal Ölüm: Perinatal mortalite oranı %0.4-4 oranında bildirilmektedir (18, 63, 64). Fetal ölümün mekanizması da bilinmemektedir. Safra asitlerinin koryonik venlerde vazokonstriksiyon (65), plasenta ve fetal karaciğerde oksidatif stres ve apoptozda artışa neden olarak (66) veya fetal kardiyomyozit fonksiyonunu bozarak (67) ani fetal ölüme neden olduğu gösterilmiştir. Fetal ölümü önlemek için yakın fetal monitörizasyon sık biyokimyasal tetkik ve üsodeoksikolik asit ile tedavi seçenekleri ve 37. haftada doğumun indüklenmesi uygulanmaktadır. Glantz ve ark. (7) serum safra asit düzeyi 40 µmol/L'nin üstünde olduğunda fetal mortalitenin görüldüğünü göstermişlerdir. Bu nedenle serum safra asitlerini yakından takip fetal ölümü önlemede önemlidir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Kaşıntı GİK'de primer semptomdur ve genellikle üçüncü trimesterde başlar. Kaşıntı gebelik ilerledikçe progresif olarak artar ve tipik olarak doğumdan sonra 48 saat içinde kaybolur. Hastaların %10'unda ilk trimesterde %20'sinde ise ikinci trimesterde başlar (1). Kaşıntının diğer nedenleri ekarte edilmelidir. Bazı hastaların tolere edebilmesine karşın genellikle rahatsız edicidir ve uykudan kaçınma hissiyle uyandırır. Sıklıkla avuç içi ve ayak tabanları etkilenir ancak bütün vücuda yayılabilir. Kaşıntıdan dolayı oluşan ekzoriyasyon izlerinden başka cilt lezyonu ile ilişkisi yoktur. Birçok kadın kaşıntının gece kötüleştiğinden hatta uykusuzluktan şikâyet eder. Hastalık hastaların %80'ine yakınında 30 hafta ve üzerinde başlarken 8. gebelik haftasında başlayan vakalar rapor edilmiştir (6, 19, 68). Kaşıntının başlangıç zamanı ile karaciğer fonksiyon bozukluğunun oluşumu arasındaki ilişki net değildir. Kaşıntı anormal karaciğer fonksiyonundan önce veya sonra başlayabilir ve bu hastalığın heterojen doğasını yansıtır (69). Klinik sarılık nadirdir ve hastaların yaklaşık %10-15'inde görülür. Hafif seyirlidir ve bilirübin düzeyleri nadiren 100 µmol/L'den fazla olur. Kaşıntının aksine gebelik ilerledikçe şiddeti artmaz (70).

Kolestaza eşlik eden diğer semptomlar nadiren görülebilir. Bunlar iştahsızlık, halsizlik ve abdominal hassasiyettir. Subklinik steatore görülebilir. Yağ malabsorbsiyonundan dolayı K vitamini eksikliği ve buna bağlı postpartum kanama bildirilmiştir ancak çok nadirdir (71).

Hastalığın gebeliğe ait preeklamps, gestasyonel diabetes mellitus ve gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı gibi diğer hastalıklarla birlikteliği rapor edilmiştir (19, 72-76). GİK olan hastaların %13'ünde safra taşı bulunmaktadır (17).

TANI

Gebeliğin intrahepatikolestazın tanısı karaciğer fonksiyon bozukluğu ve kaşıntı yapan diğer hastalıkların ekartasyonu ile konur.

Karaciğer Fonksiyon Testleri

Kaşıntı şikâyetiyle gelen her hastaya karaciğer fonksiyon testi yapılmalıdır (1). Normal bir gebelikte karaciğer enzimleri artmaz, total ve unkonjuge bilirübin ise gebelikte azalır. Transaminazlar hepatosit içinde bulunur ve yükselen düzeyleri hepatosellüler hasarı gösterir. Serum alanin transaminaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST) serum safra asitlerinden önce veya sonra yükselirler. GİK ALT daha sensitif bir belirteçtir. Bilirübin hastaların çoğunda normaldir, hastalığın tanı ve takibinde değeri sınırlıdır. Eğer yükselirse konjuge bilirübin artar (77). GGT genellikle artmaz eğer artarsa hastalığın genetik hastalıkla birlikteliğini gösterir (78, 79). Alkalın fosfataz (ALP) GİK'de artabilir ancak normalde de gebelikte arttığı için tanıdaki değeri sınırlıdır. Glutasyon S-transferaz (GST) GİK için başka bir diagnostik belirteçtir. GST hepatosellüler hasarın bir diğer göstergesidir ve diğer karaciğer fonksiyon testlerinden daha sensitiftir (80). Serum GST ve safra asit düzeyleri arasında da pozitif bir korelasyon vardır. GST serum düzeyleri total safra asit düzeylerinden daha önce yükselir ve GİK'in erken teşhisinde kullanılabilir (80).

Safra asitleri: Primer safra asitleri kolik asit (KA) ve kenodeoksikolik asittir (KDKA). Karaciğerde sentezlendikten sonra taurin veya glisin ile konjuge edilirler ve kanaliküler membranda safraya verilirler. Kolon ve terminal ileumda bakteriler tarafından modifiye edilirler ve sekonder safra asitlerine dönüşürler (deoksikolik asit ve litokolik asit). Safra asitleri terminal ileumda reabsorbe edilip portal ven aracılığıyla

liğı ile karaciğere dönerler. Enterohepatik dolaşım ile safra asitlerinin %95'i reabsorbe edilir (81, 82). Normal bir gebelikte artan östrojenin etkisiyle safra asitlerinde minimal bir artış olur. Normal bir gebede total serum safra asit düzeyinin üst limiti ise 10 veya 14 $\mu\text{mol/L}$ olarak kabul edilir. Gebeliğin asemptomatik kolanemisi (AHP) gebelikte safra asitlerinin semptom ve diğer biyokimyasal belirteçlerde bozulma olmaksızın yükselmesidir. Bütün gebelerin %10'unda görülür ve bunların %2-3'ünde GİK gelişir (83).

Gebeliğin intrahepatikolestazi tanısı ve takibinde en hassas belirteç serum safra asitlerinde oluşan yükselmelerdir (1). GİK'de KA/KDKA oranı yaklaşık 4/1 olurken normal gebelikte ya da gebe olmayanlarda bu oran 1.5'den küçüktür. Normal transaminazları olan kaşıntılı şikâyetiyle gelen bir gebede safra asitlerine bakılmalıdır. Safra asit düzeyleri GİK'de normalin 10 katına kadar çıkabilir. Yapılan çalışmalar serum safra asit düzeyinin 40 $\mu\text{mol/L}$ 'ün üzerine çıkmasıyla fetal komplikasyon oranlarının arttığını göstermiştir (7). İdrarda da KA ve KDKA ekskresyonu artmıştır. Fakat deoksikolik asit ve litokolik asit gibi sekonder safra asitlerinin atılımı azalmıştır. Bu da GİK'in bozulan enterohepatik dolaşımdan kaynaklandığının diğer bir göstergesidir.

AYIRICI TANI

Kaşıntı en önemli semptomdur ve karaciğer fonksiyon testlerini bozan diğer gebeliğe bağlı hastalıklardan (örneğin HELLP sendromu, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, preeklampsi) ayırmada yardımcıdır (1, 84). Sarılık ile başvuran her hastaya ultrasonografi yapılarak kole-dokolitiazis ekarte edilmelidir. Kaşıntıya neden olabilecek cilt hastalıkları, alerjik reaksiyonlar, abdominal striia, diabet ve diğer metabolik hastalıklar ekarte edilmelidir. Transaminazları yüksek olan her hastada akut viral hepatit, kole-dokolitiazis, toksik ve otoimmün hepatit dışlanmalıdır (1, 84-86). Gebeliğin atopik erupsiyonu (GAE) gebelikte oluşan egzematöz ya da papuler cilt lezyonudur ve fetal prognozda kötüleşme ile birlikteliği yoktur. Hastalığı obstetrik kolestazdan ayırmak en kolay yolu hastalığın başladığı gebelik haftasına bakmaktır. GİK gebeliğin geç dönemlerinde görülürken GAE'nin %75'i ilk trimesterde görülür (87). Buna ek olarak immünglobülin E düzeylerinde artma da bizi GAE tanısına yaklaştırır (87).

HASTALIĞIN YÖNETİMİ

Gebeliğin intrahepatik kolestazında tedavinin amacı maternal semptom ve biyokimyasal anormallikleri düzeltmek ve hastalığın fetüs üzerindeki olumsuz etkilerini önlemektir. GİK'de oluşabilecek fetal komplikasyonlar ve etiyolojilerinden daha önce bahsedilmişti. Bunlardan fetal ölümü öngörmek amacıyla yapılan çalışmalarda, maternal serum safra asit düzeylerinin fetal prognozla yakından ilişkili olduğu saptanmıştır. Safra asit düzeyleri ile fetal komplikasyon oranlarının incelendiği bir çalışmada safra asit düzeyi 10-39 $\mu\text{mol/L}$ olan gebelerde fetal komplikasyon riskinin normal gebelere yakın olduğu ancak 40 $\mu\text{mol/L}$ ve üzerinde olan gebelerde ise fetal komplikasyonların belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Safra asit düzeyine göre hastalığın takip ve tedavisinin yönlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (7).

Maalesef kardiyotografi, ultrasonografi ve fetal hareketlerin anne tarafından takibi fetal iyiliği öngörmeye yetersizdir. Birçok çalışmada reaktif bir NST (nonstres test) sonrası ani fetal ölüm olduğu vurgulanmıştır (88-94). Bu nedenle takipte yeri sınırlıdır. Fetal ölümün akut anoksiden olması nedeniyle umbilikal Doppler değerleri

de diğer gebelere göre farklıdır (95). Gebelerin ne sıklıkta görüleceği ve takipte hangi testlerin yapılacağı henüz netlik kazanmamıştır. Bunun için detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır. Ancak doğruluğu kanıtlanmamış olsa da GİK olan bir gebenin haftada 2 kez NST takibi yapılması önerilmektedir (7).

Yapılan çalışmalar doğumun 37. haftada yapılmasının uygun olduğunu göstermektedir (96-99). Bu nedenle GİK tanısıyla izlenen bir hastada 37. haftada doğum indüklenmelidir. Doğumdan önce akciğer matüritesi değerlendirilmeli ve eğer matür değilse kortikosteroid uygulanmalıdır. Ürsodeoksikolik asitin maternal kaşıntı ve karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin düzelme yaptığı gösterilmiştir. Ancak fetal ölüm riskini azaltma konusunda henüz ispatlanmış bir üstünlüğü yoktur.

Farmakolojik Tedavi

Ürsodeoksikolik asit: Ürsodeoksikolik asit (ÜDCA) insan serum safra asitinin %5'ini oluşturan doğal bir hidrofilik safra asitidir (Ürsodeks® 250 mg, 100 kapsül). Diğer safra asitlerinden daha az toksiktir. Endojen toksik safra asit üretimini azaltarak tedaviyi sağlar. Önceden yapılan pilot çalışmalarda ÜDCA dozu 1 gr/gün şeklinde uygulanarak kaşıntı, serum safra asit düzeyi, ALT düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (100). Bunu takip eden diğer çalışmalarda 450 mg ila 2 gr/gün dozlarda ÜDCA'nın etkinliği ve kaşıntıyı azaltma başarısı kanıtlanmıştır (101-109). Plasebo, S-adenozil metionin (SAM), kolestiramin veya deksametazona göre safra asitleri ve diğer karaciğer parametrelerinde belirgin düzelme yaptığı tespit edilmiştir (101-103, 110). Maternal serumdaki düzelmeye ek olarak amniotik sıvı ve kordon kanında da safra asit düzeylerinde azalma sağladığı gösterilmiştir (108). ÜDCA'nın perinatal sonuçlarda düzelme sağladığı henüz netleşmemiştir. Ancak günümüzde GİK'te temel tedavi aracı olarak kullanılmaktadır. Önerilen doz 10-15 mg/kg/gün dür. Hafif gastrointestinal rahatsızlık hissi dışında belirgin yan etkisi yoktur. Fetusa da olumsuz etkisi gösterilmemiştir.

Kolestiramin: Safra asitlerinin ileumdan absorpsiyonunu engelleyen bir anyon değişim reçinesidir (Kolestran® toz 4 mg). Safra asitlerinin feçesle eliminasyonu sonucu total safra asit miktarında azalma olur. Yan etkisinin çok olması ve etkinliğinin ÜDCA'ya göre daha az olması nedeniyle günümüzde ilk basamakta tercih edilmemektedir (93, 102, 111). Ayrıca yağ absorpsiyonunu azaltması nedeniyle yağda çözünen vitaminlerin malabsorpsiyonu ve K vitamini eksikliğine neden olarak maternal ve fetal kanamaya neden olabileceği gösterilmiştir.

Deksametazon: Dolaşımdaki estriol seviyesini azaltarak etki eder. Placentadan fetusa geçer ve fetal adrenalde dehidroepiandrosteron sülfat üretimini azaltır. Bunun sonucunda estriol seviyesi azalır. Uzun süreli kullanımda yan etkisinin fazla olması nedeniyle kullanılması önerilmemektedir (112).

Diğer ilaçlar: Fenobarbital, SAM, histamin antagonistleri tedavide kullanılan diğer ajanlardır.

REKÜRENS

Hastalık bir sonraki gebelikte yaklaşık %90 oranında tekrarlar (17). GİK'in ailesel formlarında gebelikten sonra gelişebilecek kronik karaciğer hastalığı riski nedeniyle yakından izlenmelidir. GİK geçirmiş hastaların %20'sinde menstrual siklusun luteal fazında ya da ovülasyon döneminde sıklıkla kaşıntı görülebilir (17).

SONUÇ

Gebeliğin intrahepatik kolestazi etyolojisi net olarak anlaşılamamış bir hastalıktır. Hastalığın olumsuz etkileri esas olarak fetüsedir. Tedavide kullanılan ajanların hiçbiri fetüse olan zararları önleyememektedir. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33: 1012-21.
- Beuers U, Puhl T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy--a heterogeneous group of pregnancy-related disorders? *Hepatology* 2006; 43: 647-9.
- Ahlfeld F. Berichte und Arbeiten aus der geburtshilflich-gynaekologischen Klinik zu Giessen 1881-1882. Leipzig, Grunow FW; 1883:148.
- Wilson BR, Haverkamp AD. Cholestatic jaundice of pregnancy: new perspectives. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 650-2.
- Laifer SA, Stiller RJ, Siddiqui DS, Dunston-Boone G, Whetham JC. Ursodeoxycholic acid for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Med* 2001; 10: 131-5.
- Berg B, Helm G, Petersohn L, Tryding N. Cholestasis of pregnancy. Clinical and laboratory studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 107-13.
- Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40: 467-74.
- Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, Aburto H, Matus C, Schramm G, et al. E. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978; 88: 487-93.
- Reyes HJ. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 211-6.
- Yıldırım G, Aslan H, Asar E, Gedikbaşı A, Güngördük K, Şafak I. ve ark. İntrahepatik Kolestazda Gebelik Sonuçları. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 2007; 4: 250-3.
- 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: 31-8.
- Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B, Andresen M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 1989; 9: 84-90.
- Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 890-5.
- Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 189-93.
- Paternoster DM, Fabris F, Palù G, Santarossa C, Braccianti R, Snijders D, et al. Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 99-103.
- 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.
- Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004; 111: 676-81.
- Locatelli A, Roncaglia N, Arreghini A, Bellini P, Vergani P, Ghidini A. Hepatitis C virus infection is associated with a higher incidence of cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 498-500.
- 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.
- Johnson P, Samsioe G, Gustafson A. Studies in cholestasis of pregnancy. I. Clinical aspects and liver function tests. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1975; 54: 77-84.
- Boyer JL. New perspectives for the treatment of cholestasis: lessons from basic science applied clinically. *Hepatol* 2007; 46: 365-71.
- Elferink RO. Cholestasis. *Gut* 2003; 52: 42-8.
- Arrese M, Macias RI, Briz O, Perez MJ, Marin JJ. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Mol Med* 2008; 10: 9.
- Wagner M, Trauner M. Transcriptional regulation of hepatobiliary transport systems in health and disease: implications for a rationale approach to the treatment of intrahepatic cholestasis. *Ann Hepatol* 2005; 4: 77-99.
- Reyes H, Kern F Jr. Effect of pregnancy on bile flow and biliary lipids in the hamster. *Gastroenterology* 1979; 76: 144-50.
- Hagenbuch B, Dawson P. The sodium bile salt cotransport family SLC10. *Pflugers Arch* 2004; 447: 566-70.
- Arrese M, Trauner M, Ananthanarayanan M, Pizarro M, Solis N, Accatino L, et al. Down-regulation of the Na+/taurocholate cotransporting polypeptide during pregnancy in the rat. *J Hepatol* 2003; 38: 148-55.
- Cao J, Stieger B, Meier PJ, Vore M. Expression of rat hepatic multidrug resistance-associated proteins and organic anion transporters in pregnancy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: 757-66.
- Jones BR, Li W, Cao J, Hoffman TA, Gerk PM, Vore M. The role of protein synthesis and degradation in the post-transcriptional regulation of rat multidrug resistance-associated protein 2 (Mrp2, Abcc2). *Mol Pharmacol* 2005; 68: 701-10.
- Reyes H, Ribalta J, González-Cerón M. Idiopathic cholestasis of pregnancy in a large kindred. *Gut* 1976; 17: 709-13.
- Ruetz S, Gros P. Phosphatidylcholine translocase: a physiological role for the mdr2 gene. *Cell* 1994; 77: 1071-81.
- Smith AJ, Timmermans-Herijgers JL, Roelofsens B, Wirtz KW, van Blitterswijk WJ, Smit JJ, et al. The human MDR3 P-glycoprotein promotes translocation of phosphatidylcholine through the plasma membrane of fibroblasts from transgenic mice. *FEBS Lett* 1994; 354: 263-6.
- Van Helvoort A, Smith AJ, Sprong H, Fritzsche I, Schinkel AH, Borst P, et al. G. MDR1 P-glycoprotein is a lipid translocase of broad specificity, while MDR3 P-glycoprotein specifically translocates phosphatidylcholine. *Cell* 1996; 87: 507-17.
- Trauner M, Fickert P, Wagner M. MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 77-98.
- Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ, Donaldson O, Chambers J, Egginton E, et al. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1209-17.
- Floreani A, Carderi I, Paternoster D, Soardo G, Azzaroli F, Esposito W, et al. Hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4, MDR3 gene variants in a large cohort of Italian women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 366-70.
- Floreani A, Carderi I, Paternoster D, Soardo G, Azzaroli F, Esposito W, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1649-53.
- Gendrot C, Bacq Y, Brechot MC, Lansac J, Andres C. A second heterozygous MDR3 nonsense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet* 2003; 40: 32.
- Keitel V, Vogt C, Häussinger D, Kubitz R. Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131: 624-9.
- Lucena JF, Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Garcia-Foncillas J, Zabalegui N, et al. A multidrug resistance 3 gene mutation causing cholelithiasis, cholestasis of pregnancy, and adulthood biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 124: 1037-42.
- Müllensbach R, Linton KJ, Wiltshire S, Weerasekera N, Chambers J, Elias E, et al. ABCB4 gene sequence variation in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet* 2003; 40: 70.
- Pauli-Magnus C, Lang T, Meier Y, Zordan-Marín T, Jung D, Breyman C, 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: 91-102.

43. Thompson R, Strautnieks S. BSEP: function and role in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 545-50.
44. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 289-301.
45. Geier A, Wagner M, Dietrich CG, Trauner M. Principles of hepatic organic anion transporter regulation during cholestasis, inflammation and liver regeneration. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 283-308.
46. Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997; 26: 358-64.
47. Reyes H, Sjövall J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med* 2000; 32: 94-106.
48. Meng LJ, Reyes H, Axelson M, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, et al. Progesterone metabolites and bile acids in serum of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: Effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology* 1997; 26: 1573-9.
49. Meng LJ, Reyes H, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Sjövall J. 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: 1029-40.
50. Glantz A, Reilly SJ, Benthin L, Lammert F, Mattsson LA, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine. *Hepatology* 2008; 47: 544-51.
51. Reyes H, Báez ME, González MC, Hernández I, Palma J, Ribalta J, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol* 2000; 32: 542-9.
52. Kauppi A, Korpela H, Mäkilä UM, Yrjänheikki E. Low serum selenium concentration and glutathione peroxidase activity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294: 150-2.
53. Marin JJ, Serrano MA, el-Mir MY, Eleno N, Boyd CA. Bile acid transport by basal membrane vesicles of human term placental trophoblast. *Gastroenterology* 1990; 99: 1431-8.
54. Serrano MA, Brites D, Larena MG, Monte MJ, Bravo MP, Oliveira N, et al. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J Hepatol* 1998; 28: 829-39.
55. Johnston WG, Baskett TF. Obstetric cholestasis. A 14 year review. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 299-301.
56. Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, Incerpi M, et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2008; 25: 341-5.
57. 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; 189: 577-82.
58. Israel EJ, Guzman ML, Campos GA. Maximal response to oxytocin of the myometrium from pregnant patients with intrahepatic cholestasis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 581-2.
59. Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 101-6.
60. Zecca E, De Luca D, Baroni S, Vento G, Tiberi E, Romagnoli C. Bile acid-induced lung injury in newborn infants: a bronchoalveolar lavage fluid study. *Pediatrics* 2008; 121: 146-9.
61. Zecca E, De Luca D, Marras M, Caruso A, Bernardini T, Romagnoli C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2006; 117: 1669-72.
62. Campos GA, Guerra FA, Israel EJ. Effects of cholic acid infusion in fetal lambs. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 23-6.
63. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 1137-43.
64. 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: 957-60.
65. Sepúlveda WH, González C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42: 211-5.
66. Perez MJ, Macias RI, Duran C, Monte MJ, Gonzalez-Buitrago JM, Marin JJ. Oxidative stress and apoptosis in fetal rat liver induced by maternal cholestasis. Protective effect of ursodeoxycholic acid. *J Hepatol* 2005; 43: 324-32.
67. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, Lab M, de Swiet M, Korchev Y. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100: 363-9.
68. Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 905-21.
69. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Pruritus may precede abnormal liver function tests in pregnant women with obstetric cholestasis: a longitudinal analysis. *BJOG* 2001; 108: 1190-2.
70. Lunzer MR. Jaundice in pregnancy. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1989; 3: 467-83.
71. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, Storey B. Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J* 1976; 1: 870-2.
72. Lo TK, Lau WL, Lam HS, Leung WC, Chin RK. Obstetric cholestasis in Hong Kong—local experience with eight consecutive cases. *Hong Kong Med J* 2007; 13: 387-91.
73. Shaw D, Frohlich J, Wittmann BA, Willms M. A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 621-5.
74. Atabey S, Duvan CI, Eren U, Turhan NO. Intrahepatic cholestasis and eclampsia: a case report. *Hypertens Pregnancy* 2007; 26: 363-9.
75. Goulis DG, Walker IA, de Swiet M, Redman CW, Williamson C. Preeclampsia with abnormal liver function tests is associated with cholestasis in a subgroup of cases. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23: 19-27.
76. Vanjak D, Moreau R, Roche-Sicot J, Soulier A, Sicot C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and acute fatty liver of pregnancy. An unusual but favorable association? *Gastroenterology* 1991; 100: 1123-5.
77. Heikkinen J. Serum bile acids in the early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 581-7.
78. Laatikainen T, Ikonen E. Serum bile acids in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977; 50: 313-8.
79. 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: 1283-6.
80. Dann AT, Kenyon AP, Seed PT, Poston L, Shennan AH, Tribe RM. Glutathione S-transferase and liver function in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology* 2004; 40: 1406-14.
81. Russell DW. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem* 2003; 72: 137-74.
82. Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev* 2003; 83: 633-71.
83. Pascual MJ, Serrano MA, El-Mir MY, Macias RI, Jiménez F, Marin JJ. Relationship between asymptomatic hypercholanaemia of pregnancy and progesterone metabolism. *Clin Sci (Lond)* 2002; 102: 587-93.
84. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomäki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006; 43: 723-8.
85. Nichols AA. Cholestasis of pregnancy: a review of the evidence. *J Perinat Neonatal Nurs* 2005; 19: 217-25.
86. Mullally BA, Hansen WF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 47-52.
87. Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, Kerl H, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 395-404.
88. 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: 957-60.

89. Lee RH, Incerpi MH, Miller DA, Pathak B, Goodwin TM. Sudden fetal death in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 528-31.
90. Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, Marpeau L. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 458-60.
91. Laatikainen T. Effect of cholestyramine and phenobarbital on pruritus and serum bile acid levels in cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 501-6.
92. Saleh MM, Abdo KR. Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey. *BJOG* 2007; 114: 99-103.
93. Laatikainen T, Tulenheimo A. Maternal serum bile acid levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1984; 22: 91-4.
94. Matos A, Bernardes J, Ayres-de-Campos D, Patrício B. Antepartum fetal cerebral hemorrhage not predicted by current surveillance methods in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1997;89(5 Pt 2):803-4. 95 Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5781-8.
96. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 1137-43.
97. Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, Incerpi M, et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2008; 25: 341-5.
98. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 890-5.
99. Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, Bellini P, Andreotti C, Ghidini A. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 100: 167-70.
100. Meng LJ, Reyes H, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Sjövall J. 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: 1029-40.
101. Floreani A, Paternoster D, Melis A, Grella PV. S-adenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: preliminary results of a controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 67: 109-13.
102. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129: 894-901.
103. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42: 1399-405.
104. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I, Pezzullo JC, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004; 111: 17-21.
105. 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: 383-91.
106. Diaferia A, Nicastri PL, Tartagni M, Loizzi P, Iacovizzi C, Di Leo A. Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 52: 133-40.
107. Berkane N, Cocheton JJ, Brehier D, Merviel P, Wolf C, Lefèvre G, et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy. A retrospective study of 19 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 941-6.
108. Mazzella G, Rizzo N, Azzaroli F, Simoni P, Bovicelli L, Miracolo A, et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001; 33: 504-8.
109. Zapata R, Sandoval L, Palma J, Hernández I, Ribalta J, Reyes H, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int* 2005; 25: 548-54.
110. Gurung V, Williamson C, Chappell L, Chambers J, Briley A, Broughton Pipkin F, et al. Pilot study for a trial of ursodeoxycholic acid and/or early delivery for obstetric cholestasis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9: 19.
111. Heikkinen J, Mäentausta O, Ylöstalo P, Jänne O. Serum bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy during treatment with phenobarbital or cholestyramine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1982; 14: 153-62.
112. Pathak B, Sheibani L, Lee R. Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2010; 37: 269-82.