

İntrahepatik Kolestazlı Gebelerin Neonatal Sonuçları

Abdullah Kurt¹, Ayşe Ecevit¹, Burcu Kısa², Deniz Anuk İnce¹, Aylin Tarcan¹, Filiz Bilgin Yanık²

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Gebelik kolestazı, maternal kaşıntı ve biyokimyasal kolestaz ile karakterize klinik bir sendromdur. Epidemiyolojik çalışmalarda gebelik kolestazının insidansı bölgesel farklılıklar göstermektedir. Bu çalışmada gebelik kolestazlı hastalarımızın sıklığı ve perinatal/neonatal sonuçlarının belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışma Başkent Üniversitesi'nde Ankara Hastanesi Haziran 2007-Ağustos 2010 tarihleri arasında takip edilen kolestazlı gebelerin ve yenidoğanlarının dosyalarının retrospektif olarak taranması ile yapıldı.

Bulgular: Yirmi kolestazlı gebenin 22 bebeği (3'ü ikiz) çalışmaya dahil edildi. Ursodeoksikolik asit kolestazlı gebelerin yarısına verildi. On beş (%65.2) bebek ≤ 37 hafta altındaydı. Sekiz (%34.7) yenidoğana geçici solunum desteği sağlandı ($FiO_2 < \%30$), bunlardan 2 bebeğe yenidoğanın geçici takipnesi nedeniyle sürekli pozitif basınç uygulaması yapıldı. Hiçbir yenidoğana respiratuvar distres sendromu tanısı konulmadı ve bu nedenle sürfaktan tedavisi verilmedi. Bir fetus intrauterin eksitus idi ancak ölüm nedeni belirlenemedi.

Sonuç: Çalışmamızda kolestazlı gebelerin sıklığı, Avrupa toplumuna benzer şekilde %1.4 olarak belirlendi. Literatürde prematüre doğum ve respiratuvar distres sendromunun kolestazlı gebelerde arttığı bildirilirse de bizim çalışmamızda hiçbir bebekte respiratuvar distres sendromunu görülmedi. Yüksek maternal serum safra asitleri ve prematüre doğuma rağmen yenidoğanlarda diğer ciddi neonatal komplikasyonlar gözlenmedi.

Anahtar Sözcükler: İntrahepatik kolestazis, yenidoğan, gebelik, perinatal/neonatal sonuçlar.

Neonatal outcomes of pregnancy with intrahepatic cholestasis

Objective: Intrahepatic cholestasis of pregnancy is a clinical syndrome, characterized by maternal pruritus and biochemical cholestasis. Epidemiologic surveys show significant regional differences in the incidence of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In this study, we evaluated the frequency of intrahepatic cholestasis of pregnancy and perinatal/neonatal outcomes in our hospital.

Methods: Twenty patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and their 22 newborn babies (3 twins), and one intrauterine exitus with unknown etiology were included in this retrospective analysis. Ursodeoxycholic acid was given to 50% of intrahepatic cholestasis of pregnancy patients. Fifteen (65.2%) of the newborn babies were ≤ 37 weeks. Eight (34.7%) of newborns had transient respiratory support, 2 with continuous positive airway pressure. None of the babies had diagnosed respiratory distress syndrome, thus none of them required surfactant. One case of intrauterine exitus has occurred with unknown etiology.

Results: We conducted a retrospective study about frequency and perinatal outcome of pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy between June 2007-August 2010 at Baskent University Ankara Hospital. Perinatal/neonatal outcomes were retrospectively studied by medical chart review.

Conclusion: In our study intrahepatic cholestasis of pregnancy was present in 1.4% of pregnancies, that was similar to the European population. Increased risk of preterm delivery and respiratory distress syndrome were reported in literature, in our study group, none of the babies had RDS or other serious neonatal complications of preterm labor despite high rate of preterm birth rate and rather high levels of maternal serum bile acid levels.

Keywords: Intrahepatic cholestasis, newborn, pregnancy, perinatal outcomes.

Giriş

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz (GBİHK) deride herhangi bir döküntü olmaksızın maternal kaşıntı ve anormal karaciğer fonksiyonlarıyla birlikte biyokimyasal kolestaz ile karakterize gebeliğe spesifik bir karaciğer hastalığıdır. GBİHK tanısında diğer karaciğer hastalıklarının ekarte edilmesi gereklidir. GBİHK genellikle ikinci trimesterin sonu veya üçüncü trimesterden gebeliğin sonuna kadar olan dönemde görülür. GBİHK 'ın etyolojisi komplike olup ve tam olarak anlaşılamamıştır.^[1-5] Bu sendrom çoğu annede iyi seyretilir. Ancak spontan preterm doğum, mekonyumlu amniyotik sıvı, fetal distres ve intrauterin fetal ölümle de sonuçlanabilir.^[6] Klinik çalışmalar, hastaların %19-60'ında preterm doğum, %27-33'ünde fetal distres ve %0.2-4.1 oranında fetal kayba neden olabileceğini göstermiştir.^[1-3] Respiratuvar distres sendromu (RDS) GBİHK'lı annelerden doğan bazı infantlarda rapor edilmiştir.^[7] Epidemiyolojik çalışmalarda GBİHK sıklığının bölgesel farklılık gösterdiği ve bu oranın Avrupa'da %0.1-1.5, Çin'de %1-5 arasında olduğu bildirilmiştir.^[4] Bu farklılığın nedeni etnik özelliklerdir. GBİHK Pakistan populasyonunda %1.46, Hindistan populasyonunda %1.24 dir. Bu oranlar genel populasyon ve beyaz ırk populasyonu ile karşılaştırıldığında GBİHK'ın genel prevalansının %0.7, beyaz ırk populasyonunda da oldukça düşük olduğu görülür (%0.62).^[8] Primer Latin Los Angeles populasyonunda %5.6 olarak rapor edilen GBİHK sıklığı Amerika Birleşik Devletleri'nde daha önce rapor edilen sıklık oranlarından çok daha yüksektir.^[9]

Yaptığımız çalışmalarda şimdiye kadar Türkiye'de GBİHK'ın sıklığı ile ilgili yeterli bilgiye rastlamadık. Bu çalışmada hastanemizdeki GBİHK'ın sıklığını ve perinatal/neonatal sonuçlarını belirlemek istedik.

Yöntem

Çalışma Haziran 2007 - Ağustos 2010 yılları arasında, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde yapıldı. 20 GBİHK'lı gebenin ve bebeklerinin dosyaları retrospesif olarak incelendi. GBİHK'ın tanı kriterleri; (i) gebeliğin ikinci veya üçüncü trimester sırasında kolestaz ve kaşıntının oluşması (ii) Total safra asitleri (TSA) ≥ 11 $\mu\text{mol/L}$

yükselmesi (ve serum transaminaz yüksekliği, ancak tanı için gerekli değildir) (iii) doğumdan sonra semptom ve bulguların kendiliğinden iyileşmesi ve (iv) kaşıntı ve sarılık yapan diğer nedenlerin yokluğu olarak tanımlanmaktadır.^[10,11] Çalışmaya alınmadan önce tüm hastalara diğer karaciğer hastalıklarını dışlamak için, viral hepatit serolojik taraması ve abdominal ultrasonografi yapıldı. Karaciğer biyopsisi tanı ve histopatolojik inceleme için gerekli olmadığından yapılmadı.^[10,11] Kronik karaciğer, cilt hastalığı, alerjik bozukluklar, semptomatik kolelitiazis ve geçirilmiş viral enfeksiyon sonrası karaciğeri etkilenen (hepatit A, B ve C virüsleri, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs ve epstein-barr virüs), şiddetli preeklampsi nedeni ile karaciğer fonksiyonları etkilenen ve gebeliğe bağlı gelişen akut karaciğer yağlanması olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İstatistiksel analiz SPSS for Windows 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı ile yapıldı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart deviasyon şeklinde verildi. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda kategorik verilerin analizinde Ki-Kare testi, sayısal verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular

Yirmi GBİHK'lı hastanın 22 yenidoğan (3 ikiz) ve 1 etyolojisi belirlenemeyen intrauterin ölü doğum çalışmaya alındı. 13 (%56.5) bebek kız, 10 (%43.5) bebek erkek idi. GBİHK'lı annelerin ortalama yaşları 31.4 ± 4.5 yıl idi. GBİHK'ın ortalama tanı zamanı 32.6 ± 3.8 gestasyonel haftaydı. Hastaların en belirgin semptomu kaşıntı (%96) idi. Anormal karaciğer fonksiyon testleri ve epigastrik ağrı vakaların %5'inde vardı. Başlangıç serum safra asitleri 41.3 ± 81.7 $\mu\text{mol/L}$ idi. Karaciğer ve safra kanallarının ultrasonografik incelemeleri %30 hastada normal bulundu. Ultrasonografide hastaların beşinde safra taşı (asemptomatik), ikisinde karaciğer hemanjiomu, birinde intrahepatik safra yollarında minimal dilatasyon ve safra çamuru saptandı. Ursodeoksikolik asit GBİHK'lı hastaların yarısına verildi. Sezeryan doğum oranı %70 idi (Tablo 1). Antenatal kortikosteroid preterm infantlardaki RDS'yi önlemek için GBİHK'lı gebelerin %15'ine verildi. Neonatal sonuçlar: Ortalama gestasyonel hafta 36.4 ± 1.7 (33-39) idi. On beş yenidoğan bebek 37 hafta altın-

Tablo 1. Ursodeoksikolik asit tedavisi alan/almayan GBIHK'lı gebelerin laboratuvar bulguları.

	Toplam (Mean ± SD, n=20)	Ursodeoksikolik asit tedavisi (+) (n=10)	Ursodeoksikolik asit tedavisi (-) (n=10)	P
Yaş (yıl)	31.45±4.5 (22-38)	31.9±4.2 (22-37)	30.3±4.7 (25-38)	p>0.05
GBIHK tanı zamanı (hafta)	32.6±3.8 (22-38)	31.0±3.7 (22-38)	34.2±2.5 (28-37)	p>0.05
TBA (µmol/L)	41.3±81.7 (11-366)	30.9±4.0 (22-38)	34.5±2.7 (28-37)	p>0.05
AST (U/L)	100.7±142.1 (16-576)	141.7±184.6 (16-576)	61.8±68.4 (16-228)	p>0.05
ALT (U/L)	175.3±293.8 (9-1065)	252.7±387.8 (11-1065)	100.7±144.1 (9-457)	p>0.05
ALP (U/L)	376.8±206.5 (18-746)	429.1±220.8 (95-745)	309.7±180.3 (18-540)	p>0.05
Hastalığın Süresi (gün)	28.8±28.8 (7-119)	37.6±33.5 (7-119)	19.2±20.3 (8-71)	p>0.05

TSA: Total safra asitleri, GBIHK: Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz, AST: Alanine aminotransferase, ALT: Aspartate aminotransferase, ALP: Alkaline phosphatase.

daydı. Ortalama doğum ağırlığı 2900 ± 536 g idi. Ortalama apgar skoru 1. ve 5. dakikada sırasıyla, 8.3 ± 0.7 (7-9) ve 9.5 ± 0.5 (9-10) idi (intrauterin ölü doğum hariç). Sekiz (%34,7) yenidoğana geçici solunum desteği sağlandı [6 yenidoğana nazal oksijen ($FiO_2 < \%30$), 2 yenidoğana yenidoğanın geçici taşipnesi (YDGT) nedeniyle sürekli pozitif basınç uygulaması yapıldı]. Tüm yenidoğanlar anne sütü ile beslendi. Bebeklerin 9'unda (%39.1), indirekt hiperbilirubinemi, 4'ünde (%17.4), YDGT, 2'sinde (%8.7) patent duktus arteriosus (PDA) ve birinde (%4.3) üriner sistem enfeksiyonu vardı. Hiçbir bebekte RDS yoktu ve bu nedenle sürfaktan gereksinimi olmadı. Yenidoğanlarda intruterin ölü doğum vakası dışında önemli bir neonatal mortalite ya da morbiditeye (pnömoni, pulmoner hipertansiyon, pnömotoraks, nekrotizan enterokolit, mekonyum aspirasyonu, sepsis, polisitemi, hipotiroidi, neonatal konvülsiyon, menenjit, kronik akciğer hastalığı, prematüre retinopatisi, konjenital kalp hastalığı, intrakranial hemoraji, periventriküler lökomalazi, konjenital anomali, metabolik hastalık gibi) rastlanmadı (Tablo 2, 3).

Tartışma

Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz gebeliğin ikinci yarısından doğuma kadar olan sürede oluşan yaygın kaşıntı, anormal karaciğer biyokimyasıyla karakterize patofizyolojisi bilinmeyen klinik bir sendromdur. Bu sendrom artmış fetal distres, spontan preterm doğum, açıklanamayan ani ölümler ile ilişkilidir. Fetal komplikasyonların patogenezinde artmış safra asitleri ve safra asitlerinin toksik metabolitlerinin rolü olduğu ileri sürülse de fetal komplikasyonların patogenezi tam olarak anlaşılmış değildir.^[12]

GBIHK'nın sıklığı coğrafik ve etnisite açısından oldukça geniş çeşitlilik gösterir. Bu durum Şili ve Bolivya'da (%6-%27) oldukça yaygın iken Avrupa (%0.1-%1.5) ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (%0.7) daha azdır.^[4] Bizim çalışmamızda GBIHK'nın sıklığı Avrupa popülasyonuna benzer şekilde %1.4 olarak bulundu.

Yüksek serum safra asit konsantrasyonlarının sürfaktan üretimini ve fetal akciğer gelişimini olumsuz etkileyebilmesi nedeniyle total serum safra asitleri fetal sonuçları öngörmede

Tablo 2. Ursodeoksikolik asit tedavisine göre yenidoğan infantların demografik ve laboratuvar bulguları.

	Toplam (Mean ± SD)	Ursodeoksikolik asit tedavisi (+)	Ursodeoksikolik asit tedavisi (-)	P
Cinsiyet (Kız/erkek)	23	6/6	7/4	p>0.05
Gestasyon yaşı (hafta)	36.4±1.7 (33-39)	35.9±2.1 (33-39)	37.0±1.1 (35-38)	p>0.05
Doğum ağırlığı (g)	2900±536 (2000-3760)	2792.5±653.6 (2000-3760)	2979.0±360.9 (2260-3410)	p>0.05
Apgar skoru 1. dk	8.3±0.7 (7-9)	8.1±0.7 (7-9)	8.5±0.7 (7-9)	p>0.05
Apgar skoru 5. dk	9.5±0.5 (9-10)	9.5±0.5 (9-10)	9.5±0.5 (9-10)	p>0.05

Dk: Dakika

Tablo 3. Yenidoğanlarda görülen komplikasyonlar.

	Komplikasyonlar			
	Ursodeoksikolik asit tedavisi (+) (n=12)	Ursodeoksikolik asit tedavisi (-) (n=11)	Toplam (n=23)	%
Premature doğan bebek	9	6	15	65.2
Geçici solunum desteği	7	1	8	34.7
İndirek hiperbilirubinemi	4	5	9	39.1
YDGT	3	1	4	17.4
PDA	1	1	2	8.7
İdrar yolu enfeksiyonu	1	0	1	4.3
Intrauterin ex	-	1	1	4.3

YDGT: Yenidoğanın geçici taşipnesi, PDA: Patent ductus arteriosus

önemlidir.^[7,13] Yüksek safra asit değerleri ile fetal komplikasyonlar arasında direk ilişki bulunmuştur. Literatürde TSA seviyesi 40 $\mu\text{mol/L}$ altında iken gebelik kolestazı ile fetal komplikasyonların oldukça nadir olduğu bildirilmektedir.^[14] Plasenta TSA gibi olası endojen toksik maddelerin yan etkilerinden fetusu korumada önemli rol oynar.^[15] Maternal dolaşımdaki artmış TSA seviyeleri plasental geçişi artırarak koryonik damarlar arasında önemli derecede vazokonstriksiyona neden olarak başlıca plasental hormonların plasental geçirgenliğini artırır.^[16] Artmış safra asitleri plasental klirenste ciddi bozukluklara neden olarak fetus ve yenidoğanda bu bileşiklerin (safra asitleri) birikmesi ve toksik etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir.^[17] Zecca ve ark.,^[7] GBİHK'lı gebelerin ortalama safra asitlerini $25.0 \pm 17.8 \mu\text{mol/L}$ saptamış ve GBİHK'lı ve kontrol grubunda preterm infantların neonatal sonuçlarını bildirmiştir. GBİHK kontrol grubunda gestasyonel yaş medyanını sırasıyla 35.6 (33-37) ve 35.1 (33-36) olarak bildirmiştir. GBİHK ve kontrol grubunda <34 hafta doğan infant yüzdesini sırasıyla %22.4 ve %18.7 olarak bulmuştur. GBİHK ve kontrol grubunda RDS gözlenen hasta yüzdesini sırasıyla %28.6 ve %14.1 olarak ve sürfaktan tedavi oranını sırasıyla %24.6 ve %12.2 olarak saptamıştır. Zecca ve ark.,^[7] GBİHK'lı annelerin bebeklerindeki RDS sıklığının kontrol grubuna göre hemen hemen iki kat daha yüksek olduğunu ve GBİHK ile birlikte gestasyonel yaşın RDS için en önemli risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.^[7] Bizim çalışmamızda TSA seviyeleri yüksek olmasına rağmen yenidoğanlarda RDS gözlenmedi. Öztekin ve ark.,^[18] GBİHK'lı 187 hastayı

inceledikleri çalışmalarında asfiksi ve preterm doğum oranını sırasıyla 36 (%19.2) ve 22 (%11.7) olarak bildirmişlerdir. Laatikainen ve ark.,^[17] GBİHK'ın hastalarda %60 ve üzeri preterm doğuma, %33 ve üzeri fetal distrese ve %2 oranında da intrauterin ölümlere neden olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ortalama TSA seviyeleri $41.3 \pm 81.7 \mu\text{mol/L}$ ve prematüre doğum oranı %65.2 olarak bulundu. Sadece bir vakada ölü doğum vardı (%4.3, 1/23). Başka perinatal mortalite ve asfiktik doğum yoktu. Hiçbir bir bebeğe sürfaktan tedavisi verilmedi. Sekiz yenidoğana (%34.7) geçici solunum desteği sağlandı. GBİHK'lı annelerin bebeklerinde indirekt hiperbilirubinemi 9 (%39.1) bebekte, YDGT 4 (%17.4) bebekte, Patent ductus arteriosus (PDA) 2 (%8.7) bebekte ve idrar yolu enfeksiyonu 1 (%4.3) bebekte tespit edildi.

Ursodeoksikolik asit hem anne hem de bebek için güvenli ve perinatal morbidite ile erken doğum riskini azaltabilir tek tedavidir.^[19,20] Ambros-Rudolph ve ark.,^[21] ursodeoksikolik asit verilen GBİHK'lı annelerin sonuçlarını araştırdıkları çalışmalarında 13 GBİHK'lı olgunun 10'una ursodeoksikolik asit tedavisi vermişlerdir. Çalışmalarının sonuçlarında preterm doğum oranını tedavi alan grupta 3/10 (%30), tedavi almayan grupta 3/3 (%100) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda GBİHK'lı ursodeoksikolik asit tedavisi alan ve almayan gruplarda neonatal sonuçlar açısından istatistiksel önemli bir farklılık yoktu. Ursodeoksikolik asit tedavi grubunda TSA düzeyi yüksekti ($69.0 \pm 120.2 \mu\text{mol/L}$). TSA düzeyi tedavi almayan grupta $20.0 \pm 12.5 \mu\text{mol/L}$ idi. Olası fetal-neonatal komplikasyonlar ursodeoksikolik asit tedavisi ile ön-

lenmiş olabilir. Literatürdeki bilgilere göre TSA düzeyi düşük olan vakalarda neonatal komplikasyonlar oldukça nadir olarak bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçları içermektedir. Ancak ursodeoksikolik asit tedavisi alan/almayan GBİHK'lı gebeler arasında erken doğum oranı sırasıyla 9 (%75) ve 6 (%55) idi. Tedavi grubunda hem iki ikiz gebeliğin olması hemde kolestazın daha ağır olması nedeniyle bu grupta preterm doğum daha fazla gözlenmiş olabilir (Yüksek TSA seviyesi nedeniyle, serum safra asitlerinin olası fetal-maternal toksik etkilerinin bu grupta daha fazla olması ve sonuçta preterm doğum eğiliminin artması ile açıklanabilir). Ancak özellikle TSA yüksek olan grupta preterm doğum dışında, RDS, perinatal asfiksi gibi ağır neonatal hastalıkların olmaması ursodeoksikolik asit tedavisinin olumlu etkisi ile açıklanabilir. Tedavi almayan grupta sadece bir fetusta intrauterin ölüm vardı.

Sonuç

GBİHK anne ve bebekleri için istatistiksel açıdan riskli bir durumdur. Ancak GBİHK'a bağlı gerek maternal-fetal gerekse postnatal dönemde olası komplikasyonlar yönünden hem gebelerin hemde yenidoğanların yakından izlenmesi, bu riski perinatal ve postnatal dönemde azaltacaktır.

Kaynaklar

- Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Maternl S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33:1012-21.
- Pusl T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:26.
- Wang XD, Peng B, Yao Q. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy: analysis of 1210 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006;86:446-9.
- Ai Y, Liu SY, Yao Q. Clinical characteristics of 1241 cases of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Zhonghua Fu Cha Ke Za Zhi* 2004;39:217-20.
- Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15:2049-66.
- Beuers U, Pusl T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a heterogeneous group of pregnancy related disorders?. *Hepatology* 2006;43:647-9.
- Zecca E, Luca D, Marras M, Caruso A, Bernardini T, Romagnoli C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2006;117:1669-72.
- Abedin P, Weaver JB, Egginton E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: prevalence and ethnic distribution. *Ethn Health* 1999;4:35-7.
- Lee RH, Goodwin TM, Green spoon J, Incerpi M. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J Perinatol* 2006;26:527-32.
- Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:569-76.
- Rolfes DB, Ishak KG. Liver disease in pregnancy. *Histopathology* 1986;10:555-70.
- Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC, Kato CS, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an intriguing pregnancy-specific disorder. *J Soc Gynecol Investig* 2002;9:10-14.
- Zecca E, De Luca D, Barbato G, Marras M, Tiberi E, Romagnoli C. Predicting respiratory distress syndrome in neonates from mothers with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Early Hum Dev* 2007;84:337-41.
- Glantz A, Marschall HU, Mattsson L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationship between bile acids levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467-74.
- Marin JJ, Macias RI, Serrano MA. The hepatobiliary-like excretory function of the placenta. A review. *Placenta* 2003;24:431-8.
- Meng LJ, Reyes H, Palma J, Hernandez J, Ribalta J, Sjovall J. Progesterone Metabolism in Normal Human Pregnancy and in Patients with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. In: Reyes HB, Leuschner U, Arias IM (Eds). *Pregnancy sex hormones and the liver*. New York: Kluwer; 1996. p. 91-100.
- Laatikainen TJ. Fetal bile acid levels in pregnancies complicated by maternal intrahepatic cholestasis. *Am J Obstet Gynecol* 1975;122:852-6.
- Oztekin D, Aydal I, Oztekin O, Okcu S, Borekci R, Tinar S. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:975-9.
- 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.
- 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.
- Ambros-Rudolph CM, Glatz M, Trauner M, Kerl H, Mülleger RR. The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case series From Central Europe. *Arch Dermatol* 2007;143:757-62.