

OLGA CERNEȚCHI, MARIA CEMORTAN, IRINA SAGAI DAC

ETIOPATOGENIA COMPLICAȚIILOR MATERNO-FETALE ALE COLESTAZEI INTRAHEPATICE DE SARCINĂ

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

РЕЗЮМЕ

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ МАТЕРИНСКИХ И ФЕТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОМ ХОЛЕСТАЗЕ БЕРЕМЕННЫХ

Патология печени и желчевыводящих путей занимает значительное место в структуре экстрагенитальной патологии беременных. Внутрипеченочный холестаз беременных – это специфическая патология печени, которая характеризуется наличием кожного зуда у беременной, повышением значений желчных кислот в сыворотке крови и увеличением частоты неблагоприятных перинатальных исходов. Именно поэтому представляет особый интерес изучение этиологии, патогенеза и факторов риска, сопряженных с этой патологией. Вышеперечисленные аспекты остаются предметом дискуссий в мировой литературе. Этиология исследуемого заболевания до конца не выяснена, являясь многофакториальной. Так же остаются до конца не выясненными механизмы развития неблагоприятных исходов для плода. В данной статье мы осветили современные суждения об этиологии и патогенезе материнских проявлений внутрипеченочного холестаза беременных, а так же фетальных исходах данной патологии.

SUMMARY

ETIOPATHOGENESIS OF MATERNAL AND FETAL COMPLICATIONS IN INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANT WOMEN

Liver pathology is considered one of the most common diseases among extragenital pathology in pregnant women. Intrahepatic pregnancy cholestasis is a pathology of the liver, specific to pregnancy, characterized by pregnancy pruritus, elevation of bile acid values in the serum and increased rates of adverse perinatal outcomes. Intrahepatic cholestasis of pregnant women is a pathology located on the border between obstetrics and hepatology. The etiology, pathogenesis, and risk factors of intrahepatic pregnancy cholestasis are still being a subject of discussion in the world literature. The etiology of intrahepatic pregnancy cholestasis is not fully known, being complex and multifactorial. At the same time, the mechanisms of development of unfavorable perinatal outcomes remain unclear. In this article, the modern aspects in the etiology and pathogenesis of the maternal clinical manifestations of intrahepatic cholestasis and the perinatal outcomes of this pathology were highlighted.

Abstract

Patologia hepatică și a căilor biliare ocupă un loc semnificativ în structura patologiei extragenitale la gravide. Colestaza intrahepatică de sarcină este o patologie a ficatului specifică gravidității, caracterizată prin prezența pruritului la gestantă, ridicarea valorilor acizilor biliari în ser și rate crescute ale rezultatelor perinatale nefavorabile. Colestaza gravidarum ocupă un loc la limita dintre patologia obstetricală și cea hepatică. Prezintă interes studierea etiologiei, patogenezei, factorilor de risc ai acestei patologii, fiind un subiect de discuție în literatura medicală mondială. Etiologia colestazei intrahepatice de sarcină nu este cunoscută totalmente, fiind complexă și multifactorială. Astfel, rămân neclare mecanismele dezvoltării rezultatelor perinatale nefavorabile. În acest articol, expunem aspectele moderne privind etiologia și

patogeneza manifestărilor clinice materne ale colestazei intrahepatice de sarcină, precum și rezultatele perinatale nefavorabile ale acestei patologii.

Introducere. Colestaza intrahepatică de sarcină, sau colestaza gravidarum (CG), reprezintă o patologie a ficatului specifică gravidității, caracterizată prin prezența pruritului, sporirea valorilor acizilor biliari în serul sangvin și asocierea rezultatelor perinatale nefavorabile. Pentru prima dată această stare patologică a fost enunțată în anul 1883 de către Alfred, care a descris icterul gestațional cu rezolvarea lui spontană post-partum. În anii '50 ai secolului trecut au fost descrise cazuri de colestază cu prurit sever, cu sau fără icter, care au fost totalmente rezolvate după naștere cu o rată înaltă de apariție repetată în sarcinile ulterioare [20]. Între timp, colestaza intrahe-

patică de sarcină este denumită icter recurent de sarcină, hepatoza gravidarum, icter idiopatic de sarcină ș.a. Actualmente, marea majoritate a cercetătorilor contemporani din domeniu au căzut de acord privind definiția colestazei intrahepatice de sarcină: este prezența pruritului cutanat cu debut în timpul sarcinii, asociată cu testele funcționale hepatice anormale, în absența altor patologii hepatice, cu rezolvarea patologiei post-partum.

Epidemiologie. Incidența CG variază în limite largi în funcție de localizarea geografică și etnie [29]. Mai frecvent patologia cercetată este întâlnită în America de Sud, în particular în Chile, având o incidență de cea 10%. Incidența CG în țările europene are o rată mică, de aproximativ 1%, fiind stabilă pe parcursul mai multor ani [6,29]. Sunt descrise cazuri de CG frecventă în Finlanda, Portugalia, Suedia, în special, iarna. [6,13]. Este raportată o incidență mai înaltă a acestei patologii în sarcinile gemelare (până la 20%); totodată Heinonen S. atestă o frecvență sporită a colestazei intrahepatice la pacientele cu vârsta peste 35 de ani [6]. Hepatita C seropozitivă este considerată un factor de risc pentru colestaza gravidarum, provocând evoluție severă cu debutul precoce al patologiei cercetate.

Patologia maternă. Cel mai frecvent simptom al CG este pruritul cutanat care, de obicei, debutează în trimestrul III de sarcină. Se consideră că pruritul apare în urma acumulării acizilor biliari în lichidul interstițial al pielii. Vom menționa că, nivelele serice ale acizilor biliari nu corelează evident cu acuzele pacientelor sau cu intensitatea pruritului [3,26]. Aproximativ 80% din numărul gravidelor afectate acuză apariția pruritului după 30 săptămâni de gestație, însă au fost raportate și cazuri cu debut precoce al patologiei cercetate – la 8 săptămâni de sarcină [8]. Pruritul este definit ca o senzație neplăcută, subiectivă, care provoacă dorința de grataj. Mai des sunt afectate palmele și tălpile, însă pruritul poate deveni generalizat. Pruritul cutanat, de obicei, nu este asociat cu simptome dermatologice, însă deseori sunt prezente semne de excoriații, inclusiv severe. Multe paciente afectate acuză agravarea pruritului cutanat noaptea, provocându-le insomnie. Odată cu evoluția sarcinii în timp, pruritul cutanat progresează, devenind intolerabil și, fenomen tipic, dispare în 48 de ore post-partum.

Conform unor studii raportează apariția pruritului cutanat precede schimbările biochimice. Se consideră că în anumite forme colestatice există un mecanism pruritogen alternativ [29]. În acest context, se invocă rolul metabolizilor hormonilor sexuali, posibila implicare a serotoninei în etiologia pruritului cutanat [3,27].

Icterul este un simptom rar atestat la pacientele cu CG, afectând aproximativ 10-15% dintre femeile cu patologia în cauză. El poartă un caracter neînsemnat, iar valorile bilirubinei nu depășesc 100 mmol/l. Spre deosebire de prurit, icterul nu progresează odată cu creșterea termenului de sarcină [2,9].

Pe lângă prurit și icter, în colestaza hepatică gestațională pot fi prezente și alte simptome ca anorexia, fatigabilitatea, indispoziția, durerile abdominale. S-au atestat și cazuri de steatoree, care, la rândul ei, poate fi asociată cu riscul crescut de hemoragie post-partum, fiind rezultatul malabsorbției vitaminei K. Pentru tratamentul steatoreei pot fi utilizate enzime pancreatice [32].

Există date privind comorbiditatea colestazei intrahepatice de sarcină cu alte patologii gestaționale ca preeclampsia, diabetul melitus, distrofia lipidică acută a ficatului, ceea ce denotă eterogenia etiologică și impune necesitatea de a exclude alte cauze ale insuficienței hepatice la pacientele cu colestaza gravidarum [26,32].

Factorii genetici. Etiologia colestazei intrahepatice de sarcină este complexă și nu pe deplin cunoscută. Una dintre cele mai răspândite teorii etiologice este cea genetică. Argumente în favoarea căreia acestei teorii sunt studiile cazurilor de colestază familială progresivă sau colestază recurentă benignă. Sindroamele autozomal recesive sunt cauzate de mutațiile homozigotice produse în genele care codifică proteinele transportatoare de bilă.

Cea mai bine studiată genă candidat în colestaza gravidarum este ABCB4, ce codifică proteină 3 multidrog rezistentă, flopsa, care, la rândul său transportă fosfatidilcolina către membrana canaliculară a hepatocitelor [5]. Mutațiile homozigotice rezultă într-un spectru larg de fenotipuri, care includ colestaza intrahepatică progresivă familială tip 3 și colelitiaza [5,33]. Variațiile asociate cu colestaza intrahepatică au fost descrise pentru prima dată într-un raport de caz publicat în 1999, în care s-a constatat că mama unui copil cu colestază intrahepatică progresivă familială de tip 3 are o deleție nucleotidică heterozigotică unică (1712delT). Ea și alte cinci persoane dintre rudele sale au avut anamnezic de colestază intrahepatică de sarcină [27,33]. Cu toate acestea, un alt studiu efectuat în Finlanda, care a inclus 57 pacienți cu aceeași mutație, a concluzionat că această genă nu joacă un rol semnificativ în etiologia colestazei intrahepatice în populația dată [27]. Recent, a fost descris de asemenea un haplotip ABCB4 care este asociat cu fenotipul „sever” al acizilor biliari serici >40 μmol/l [5].

Gena ABCB11, care codifică pompa de export a sărurilor biliare (BSEP), la fel, poate avea un rol anumit în dezvoltarea colestazei intrahepatice de sarcină. Polimorfismul singurei nucleotide în ABCB11 și nivelele placentare joase ale BSEP au fost asociate în mod semnificativ cu CG [27].

O altă genă căreia i se atribuie un rol în dezvoltarea CG este ATP8B1, ce codifică ATPază de tip P [8]. După identificarea mutației homozigotice a ATP8B1 în cauzalitatea colestazei familiale progresive de tip 1 și colestazei intrahepatice benigne recurente, precum și după stabilirea coincidenței clinice a ambelor patologii cu colestaza gravidarum, Müllenbach et al. au determinat existența mutațiilor ATP8B1 la pacientele cu CG în diferite vari-

ații [5,8]. În pofida acestui fapt, este necesar de subliniat faptul că mutațiile genetice sunt înregistrate la un număr foarte mic de paciente care prezintă CG [1,5]. Un studiu chiar a exclus asociația tuturor celor trei gene cu colestaza intrahepatică de sarcină [33]. Aceste aspecte contradictorii confirmă faptul că etiologia CG este complexă și multifactorială.

Rolul hormonilor sexuali. O serie de studii demonstrează rolul hormonilor sexuali în etiologia colestazei gravidarum. Patologia cercetată apare mai des la gestantele cu sarcină gemelară, comparativ cu sarcina mono-fetală (20,9% vs 4,7%) [28], iar simptomele pot fi mai severe în subgrupul pacientelor care au folosit contraceptive orale combinate [9]. În plus, marea majoritate a pacientelor acuză simptomele CG în al treilea trimestru de sarcină, când nivelele de estrogen și progesteron sunt cele mai ridicate. În studiile clinice, utilizarea etinilestradiolului de către femei, precum și de către bărbați a avut ca rezultat micșorarea clearance-lui sulfobromoftaleinei, a cărei valoare este de asemenea redusă la femeile cu istoric personal de colestază gravidarum și la rudele sale de sex masculin [3,28]. De menționat că la 20 de femei sănătoase, care au urmat tratament cu etinilestradiol propanosulfonat a fost înregistrată creșterea semnificativă a concentrațiilor serice de acizi biliari [35].

Conform unor opinii, rolul progesteronului în patogeneza colestazei gravidarum poate fi și mai important. Browsers și colab. [1] au observat că tratamentul cu progestine naturale în cazul pacientelor cu iminență de naștere prematură, provoacă colestaza gravidarum, atestată la 11 din 12 femei incluse în studiu. Aceste date au fost confirmate și de alți cercetători [6,10]. La gestantele cu CG, comparativ cu gravidele cu evoluția fiziologică a sarcinii, nivelul progesteronului nu se mărește, în schimb suferă modificări profilul lui metabolic. În urina femeilor cu CG, a fost determinat un exces de izomeri monosulfaiți și disulfaiți, fapt ce reflectă afectarea excreției metaboliților cercetați sau sinteza lor anormală. În același timp, unii autori sugerează asocierea colestazei gravidarum cu afectarea sintezei steroizilor la făt [29,31].

Seleniul. Nivelul seric al seleniului de obicei descrește odată cu progresarea sarcinii, însă concentrația acestui microelement este menținută datorită dietei adecvate [25]. Consumul alimentar al seleniului este scăzut în Finlanda și Chile. Studiile au demonstrat că nivelul lui este și mai mic la femeile afectate de colestaza gravidarum, comparativ cu grupurile de control din ambele țări [25]. Dependentă de nivelul seleniului este și glutatation peroxidaza – un antioxidant puternic. Dat fiind faptul că estrogenii și acizii biliari contribuie la dezvoltarea unui stres oxidativ, a fost propusă teoria că reducerea nivelului seric de seleniu are un rol important în patogeneza colestazei intrahepatice de sarcină. Această teorie explică și variațiile geografice de prevalență a patologiei cercetate.

Sezonalitatea. Fluctuațiile sezoniere de prevalență a colestazei gravidarum denotă rata maximă în lunile de

iană în țările scandinave și Chile, ceea ce sugerează posibila prezență a unui trigger-factor de mediu. Există însă și studii care raportează valori serice ale acizilor biliari semnificativ mai mari în lunile de vară [6,26].

Infecția. La femeile afectate de CG se înregistrează o incidență crescută a hepatitei C, iar un studiu a raportat că pacientele HCV-infectate dezvoltă colestaza intrahepatică de sarcină la termene precoce de sarcină [36]. De asemenea, la gestantele cu CG a fost demonstrată frecvența crescută a infecțiilor tractului urinar și pielonefritelor la termene precoce de sarcină comparativ cu grupul de control [28].

Administrarea medicamentelor. Williamson et al. [35] au raportat sensibilitatea crescută la diferite medicamente printre pacientele cu CG. Cercetătorii consideră că poate exista suprapunerea diversilor factori etiologici, care influențează dezvoltarea CG și a colestazei drog-induse. De exemplu, alelele V444A de BSEP care conferă risc crescut de CG sunt prezente la marea majoritate a femeilor cu colestază drog-indusă [33].

Patologia fetală. În literatura de specialitate există controverse considerabile cu privire la gradul riscului fetal asociat cu colestaza intrahepatică de sarcină. Mai mulți cercetători, analizând corelația dintre indicatorii biochimici serici materni și rezultatele perinatale, au înregistrat o rată mai mare a complicațiilor fetale la pacientele cu icter, comparativ cu cele afectate în exclusivitate de prurit [29]. Acizii biliari sunt considerați ca un marker de predicție a severității patologiei cercetate [7]. Studiul recent, efectuat de către Glantz A și colab. în Suedia raportează creșterea cu 1-2% a riscului de naștere prematură spontană, de asfixie fetală sau al prezenței lichidului amniotic meconial și/sau colorației meconiale a placentei și a membranelor amniotice la făt cu creșterea acizilor biliari serici materni cu fiecare $\mu\text{mol/l}$ [2,12]. Același studiu indică rezultate perinatale relativ favorabile la pacientele cu nivelul acizilor biliari serici mai mic de 40 $\mu\text{mol/l}$, ceea ce sugerează că nu există un risc pentru făt la gestantele cu forma moderată a CG.

Etiologia complicațiilor fetale asociate cu CG este puțin studiată, însă cercetătorii au depistat o corelație direct proporțională a complicațiilor fetale cu fluxul direct al acizilor biliari în circulația fetală și creșterea concentrației lor în lichidul amniotic meconial. Studiile *in vitro* ale vilozităților placentare izolate au arătat că transferul vectorial al acizilor biliari de la făt la mamă este afectat în CG, fapt cauzat de scăderea eficienței de transportare dependentă de ATP [6]. S-a constatat că acumularea acizilor biliari în complexul feto-placentar crește semnificativ riscul complicațiilor fetale. Studiarea rezultatelor perinatale în CG a arătat că riscul complicațiilor fetale sporește semnificativ odată cu creșterea nivelelor serice ale acizilor biliari [16,36].

Lichidul amniotic meconial. Prezența lichidului amniotic meconial în sarcinile la termen constituie cca 15% și

este considerată ca un semn al detresei fetale. S-a demonstrat că frecvența apariției lichidului amniotic meconial se mărește în corelație cu creșterea nivelului acizilor biliari serici la mamă [16,31,36]. Lichidul amniotic meconial a fost determinat în 16-58% din toate sarcinile afectate de CG și în 100% cazuri de sarcini complicate cu decesul antenatal al fătului [36]. Evidențele implicării acizilor biliari în etiologia apariției meconiului în lichidul amniotic provin din studiile efectuate pe ovine gestante, cărora le-a fost administrat acidul colic și, ca rezultat, toate cazurile s-au complicat cu apariția lichidului amniotic meconial [31]. Cu toate acestea, mecanismul prin care acizii biliari cauzează acest efect nu este pe deplin studiat. Se presupune că acizii biliari cresc motilitatea colonului, ceea ce poate explica prezența lichidului amniotic meconial. La rândul lor, acizii biliari pot cauza detresa fetală și, de asemenea, pasajul meconiului [16,36].

Traseul anormal al CTG. La gravidele cu CG s-au atestat anomalii CTG ante- și intrapartum, inclusiv reducerea variabilității ritmului, tahicardie și bradicardie fetală. Recent, într-un raport de caz, a fost descrisă tahiaritmia fetală (220-230 b/min) care a condus la flutter atrial în timpul travaliului, depistat la 37 săptămâni de gestație [3,17]. În experiment, studiile efectuate pe cardiomiocitele individuale ale șobolanilor tratați cu acid taurocolic au demonstrat micșorarea ratei contracțiilor care, însă, a fost reversibilă. Cu toate acestea, după tratarea cu acid taurocolic, celulele cardiace pierd abilitatea de a se contracta sincron, se înregistrează un flux anormal al calciului, ceea ce sugerează că nivelele crescute ale acizilor biliari pot fi cauza anomaliilor în traseul CTG fetal [17,20].

Nașterea prematură. În experiment, studiile efectuate pe rozătoare au arătat că miometrul șobolanului negravid răspunde la administrarea acidului colic prin creșterea contractilității [21], iar administrarea acestui acid biliar ovinelor sporește incidența nașterii premature spontane [17]. Așadar, s-a presupus că miometrul pacientelor afectate de CG poate fi mai sensibil la efectele oxitocinei [22,23]. Totodată, unele studii care au investigat rata nașterilor premature la pacientele cu CG sugerează că majoritatea acestor nașteri au cauze iatrogene, fapt demonstrat de practica frecventă a nașterilor electivă la aproximativ 37 săptămâni de gestație pentru a reduce riscul complicațiilor fetale. Cercetările au arătat creșterea riscului apariției sindromului de detresă respiratorie la făt fie prin operația cezariană electivă, fie prin nașterea naturală indusă la acest termen de gestație [14,20]. De asemenea, există opinia că sindromul de detresă respiratorie la făt poate fi consecința procesului patologic cauzat de CG [4,36]. O serie de studii au raportat afectarea a circa 28,6% din numărul nou-născuților cu sindromul de detresă respiratorie proveniți din mame cu CG, iar în lichidul bronhoalveolar au fost detectate concentrații sporite de acizi biliari [36]. Unii cercetători au arătat că numărul cazurilor de naștere a copiilor cu masă mică pentru vârsta de gestație nu crește semnificativ în cazul CG [15]. Alți autori au notat masa mai mică a copi-

ilor născuți de mamele cu CG, fapt ce nu era cauzat de restricția de creștere intrauterină a fătului [14,26].

Sindromul detresei respiratorii. Se consideră că aspirația acizilor biliari sau acumularea lor în circulația fetală poate fi responsabilă de incidența crescută a sindromului de detresă respiratorie la nou-născuții mamei cu CG. Studiile efectuate pe animale au arătat că acizii biliari provoacă pneumonia chimică severă și edemul pulmonar [7,36]. Astfel, introducerea intratraheală a acizilor biliari la iepuri a provocat atelectazie, infiltrație eozinofilică, boala membranelor hialine, ceea ce poate fi reversibil prin administrarea surfactantului [9]. Cercetări ulterioare au permis a lansa ipoteza că nivelul crescut al acizilor biliari în circulația fetală cauzează acțiunea reversibilă a fosfolipazei A2, care, la rândul său, provoacă dezagregarea fosfatidilcolinei și insuficiența de surfactant [16].

Moartea antenatală a fătului. Unii cercetători au înregistrat în sarcinile complicate cu CG o rată a mortalității perinatale de cca 15% [6]. În studiile mai recente acest indicator s-a micșorat până la 3,5%, fenomenul fiind explicat prin managementul activ al pacientelor cu patologia cercetată, inclusiv monitorizarea fetală minuțioasă, testările biochimice frecvente, farmacoterapia cu acid ursodeoxicolic sau inducerea travaliului la 37-38 săptămâni [20,35]. Protocoalele de management al sarcinii și nașterii în CG sunt elaborate în bază de dovezi, care au demonstrat că în cadrul acestei patologii numărul deceselor antenatale tinde să crească la 37-39 săptămâni de gestație [21]. Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de deces antenatal al fătului și la 31-32 săptămâni de sarcină [17]. Se consideră că riscul complicațiilor fetale depinde de nivelul acizilor biliari serici materni. Astfel, Galntz A. a arătat sporirea riscului fetal cu 1-2% odată cu creșterea fiecărui $\mu\text{mol/l}$ al acizilor biliari începând cu 40 $\mu\text{mol/l}$ [28]. Totodată, același studiu a raportat decesul antenatal al unui făt la un nivel al acizilor biliari serici materni de 27 $\mu\text{mol/l}$, de asemenea au fost prezentate rapoarte de caz de deces antenatal al fătului la 39 săptămâni de gestație, nivelul acizilor biliari serici materni în aceste două cazuri fiind de 15 și 21 $\mu\text{mol/l}$, respectiv [26,28]. Nu este clar la ce termen înainte de moartea antenatală au fost prelevate analizele biochimice în cazurile date, totodată observațiile ilustrează dificultăți clinice în deciderea tacticii de conduită și a timpului optimal de naștere la pacientele cu colestază intrahepatică de sarcină.

La autopsie, majoritatea copiilor decedați antenatal aveau masă normală, nu au prezentat semne de insuficiență utero-placentară cronică, erau însă prezente semne de hipoxie acută [36]. Un șir de studii au raportat modificări morfologice nespecifice în placentă, inclusiv date sugestive pentru ischemii hipoxice [17,23]. Aceste date pot fi comparate cu rezultatele studiilor efectuate pe animale ce modelau colestaza intrahepatică de sarcină, care la fel au fost asociate cu un stres oxidativ placentar [23].

Cercetările efectuate în sarcini fiziologice au arătat că meconiul penetrează adânc în țesuturile placentei și

cordonului ombilical în mai puțin de 3 ore [29] și poate cauza constricția vaselor placentare și ale cordonului ombilical. În colestaza gravidarum, meconiul conține nivele semnificativ majorate ale acizilor biliari, care, la rândul lor, pot provoca constricția la nivelul vaselor placentare [23]. Este posibil că anume vasoconstricția la nivelul placentar provoacă acel mecanism care contribuie la riscul decesului antenatal al fătului în cazul mamelor afectate de patologia cercetată.

Concluzii

Colestaza gravidarum este o cauză relativ comună a afectării hepatice în sarcină. Patologia cercetată are etiologie complexă, implicând factori genetici, endocrini și componente de mediu. Colestaza intrahepatică de sarcină se rezolvă post-partum, însă pacientele afectate prezintă o incidență crescută a patologiei hepatobiliare în viața ulterioară. Colestaza gravidarum este asociată cu complicații fetale. Cu cât mai ridicate sunt nivelele serice ale acizilor biliari materni, cu atât crește riscul asfexiei fetale, prezenței meconiului în lichidul amniotic, nașterii premature spontane. Patologia cercetată este adesea asociată cu decesul antenatal al fătului. Ținând cont de cele expuse mai sus, este necesar managementul minuțios al pacientelor cu colestază intrahepatică de sarcină.

Bibliografie

1. Brouwers L., Koster M., Page-Christiaens GC., et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol.* - 2015;212:100 .p.101-107.
2. Dang A, Agarwal N, Bathla S, Sharma N. Prevalence of liver disease in pregnancy and its Outcome with emphasis on Obstetric Cholestasis : An Indian Scenario. *J Obstet Gynecol India.* -2010;60(6):p.413-418.
3. Deveer R, Engin-Ustun Y, Celen S. et al. Two-year experience of obstetric cholestasis: outcome and management. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2011;38(3):p.256-259.
4. Diken Zaid, MD Ihab M. Usta, MD Anwar H. Nassar, MD Am J A Clinical Approach to Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy *Perinatol* 2014;31:1-8.
5. Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ et al. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *HumMolGenet.* -2000;9:p.1209-1217.
6. Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* - 2016; 40: p.141-153.
7. Ersoy AO, Kirbas A, Ozler S et al. Maternal and fetal serum levels of caspase-cleaved fragments of cyto-keratin-18 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies.*- 2016;29:p.562-566.
8. Floreani A, Carderi I, Paternoster D, et al. Hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4, MDR3 gene variants in a large cohort of Italian women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *DigLiverDis.*- 2008;40:p.366-370.
9. Geenes V, Chappell L, Seed P. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology.* 2013. doi:10.1002/hep.26617.
10. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15(17): 2049-206.
11. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004;40:467-474.
12. 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;47:544-551.
13. Grand'Maison S, Durand M, Mahone M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36:632-41.
14. Gurung V, Stokes M, Middleton P et al. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Art. No.: CD000493. DOI: 10.1002/14651858.CD000493.pub2.
15. Jin J, Pan SL, Huang LP, Yu YH. Risk factors for adverse fetal outcomes among women with early-versus late-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2015;128:236-240.
16. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG.* 2002;109:282-288.
17. Lo JO, Shaffer BL, Allen AJ, Little SE, Cheng YW. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2015;28:2254-2258.
18. Martineau M, Raker C, Powrie R, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated

- with an increased risk of gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 176: 80-85.
19. Martineau MG, Raker C, Dixon PH, Chambers J, Machirori M, King NM, Hooks ML, Manoharan R, Chen K, Powrie R, Williamson C. The metabolic profile of intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and increased fetal growth. *Diabetes Care* 2015;38:243-248.
 20. Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22:100-3.
 21. Ovidia C and Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. *Clinics in Dermatology* 2016; 34: 327-334
 22. Padmaja M, Pal B, Gupta JK, Ramamurthy S, Chaudhury M. A study of obstetric cholestasis. *J Obstet Gynaecol India*. 2010;60(3):225-31.
 23. Perez MJ, Macias RI, Marin JJ. Maternal cholestasis induces placental oxidative stress and apoptosis. Protective effect of ursodeoxycholic acid. *Placenta*. 2006;27:34-41.
 24. Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, LaCourriere D, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gyn*. 2015;212:667.
 25. Reyes H, Báez ME, González MC, Hernández I, Palma J, Ribalta J, Sandoval L, Zapata R. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol*. 2000;32:542-549.
 26. Royal College of Obstetricians: Obstetric Cholestasis Green-top Guideline No. 43, April 2011
 27. Savander M, Ropponen A, Avela K, et al. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2003;52:1025-1029
 28. Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, Marpeau L. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006;107:458-460.
 29. Sosa SY, Valenzuela A, Pacheco J, Damián R. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Evaluation of Risk Factors and Predictive Factors. *Internet J Gynecol Obstet*. 2010;12(2):465-74.
 30. Tram T. Tran , MD, FACG, FAASLD , Joseph Ahn , MD, MS, FACG and Nancy S. Reau , MD, FAASLD, ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy, FAGA Am J Gastroenterol advance online publication, 2 February 2016; doi: 10.1038/ajg.2015.430
 31. Uyar I, Gulhan I, Oztekin D, Gezer C, Ekin A, Karaca Kurtulmus S, Ozeren M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy may lead to low birth weight. *Turk J Med Sci* 2015;45:723-728. Epub 2015/08/19
 32. Wang HQ, Lai HL, Li Y, Liu QF, Hu S, Li L. The Relationship between Maternal Gestational Impaired Glucose Tolerance and Risk of Large-for-Gestational-Age Infant: A Meta-Analysis of 14 Studies. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016;8:264-269.
 33. Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H, Simon E, Bartz C, Rath W, Mattsson LA, Marschall HU, Lammert F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *Gut*. 2007;56:265-270.
 34. 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. *ClinSci (Lond)*. 2001;100:363-369.
 35. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, Swiet M, Johnston DG. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG*. 2004;111:676-681.
 36. 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:e146-e149.