



Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Türkiye

Uzman Görüş Derleme

GEBELİĞİN İNTRAHEPATİK KOLESTAZI

Dr Görkem Arıca, Dr İsmail Yılmaz, Dr Dilek Buldum, Dr Adil Barut, Dr Rıza Madazlı

Düzenleme Tarihi: 6 Ekim 2025

Etyoloji ve Klinik Bulgular

Gebeliğin intrahepatik kolestazı (GIHK) veya gebelik kolestazı, özellikle 2. ve 3. trimesterde ortaya çıkan ve gebelik sonrası düzelen, aşırı kaşıntı ve serum safra asitlerinde ve/veya karaciğer enzimlerinde artış ile karakterize, diğer sistemik ve hepato-biliyer hastalıkların bulunmadığı kolestatik karaciğer hastalığıdır.^{1,2} Doğum sonrası 48 saat içinde şikayetler gerilemez, 2-3 hafta içinde semptom ve laboratuvar bulguları düzelmez ise GIHK tanısından uzaklaşmak gerekir.¹ GIHK sıklığı coğrafi bölgelere ve etnisiteye göre farklılık gösterir, Güney Amerika'da %9.2-15.6, Kuzey Amerika ve Avustralya'da %1-2, Avrupa'da %0.1-0.5 dolaylarındadır.^{3,4} GIHK, hepatit C ve safra taşı olanlarda, çoğul gebeliklerde, yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalanlarda ve 35 yaş üzeri gebeliklerde daha sıktır.⁵ Bir sonraki gebelikte GIHK tekrarlama oranları da %45-90 dolayında bildirilmektedir.⁶ GIHK etyolojisi multifaktöriyeldir, genetik, endokrin ve çevresel faktörler etkilidir.¹ Birinci derece yakınarda daha sık gözlenmesi, hepatobiliyer transport proteinlerinde mutasyonlar ve gebeliğe bağlı epigenetik faktörlerdeki değişiklikler genetik etyolojiyi gösteren bulgulardır.⁷ Gebeliğin ilerleyen haftalarında östrojen ve progesteron seviyelerindeki artış etyolojik etmen olarak kabul edilmektedir.⁷ GIHK öyküsü olan kadınlarda kombine oral kontraseptif kullanımında da kaşıntı şikayetleri olabilmektedir.⁸ Epidemiyolojik çalışmalarda hastalığın kış aylarında sıklığının arttığı gösterilmiştir.⁶ Kış

aylarında D vitamini ve diyetle selenyum eksikliğinin çevresel faktörler olarak etyolojide etkili olabileceği düşünülmektedir.⁷ Artan östrojen seviyelerinin karaciğerde oksidatif stresi artırdığı ve düşük selenyum ve glutatyon peroksidaz düzeyine sahip kadınlarda, östrojenin neden olduğu artmış oksidatif hasarın dengelenemediği, buna bağlı olarak hepatosit hasarı ve safra salgılanmasında azalma meydana geldiği bildirilmektedir.⁹ Sülfatlanmış progesteron metabolitlerindeki artışın da safra asidi salgılanmasında görev yapan farnesoid X reseptörlerinin (FXR) aktivasyonunu engellemesi, safra tuzu transportunda görev yapan safra tuzu atım pompasının inhibisyonu ve safra asitlerinin Na⁺-taurocholate transport polipeptidine bağlanma ve transportunun inhibisyonu ile GIHK gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmiştir.^{10,11}

GIHK tanısı, gebelikte kaşıntı ve kolestaz bulgularına neden olabilecek diğer hepatik, safra sistemi, cilt hastalıkları ve sistemik hastalıkların dışlanması ile koyulur. GIHK'nin temel bulgusu kaşıntıdır. Kaşıntı gebeliklerin yaklaşık 4'te birinde ortaya çıkan sık bir bulgudur.² Bu yönüyle gebelikte kaşıntı şikâyeti gelişmesi durumunda ayırıcı tanıda düşünülecek en sık sebepler gebeliğin atopik döküntüsü, gebeliğin polimorfik döküntüsü, pemfigoid gestasyonalis ve GIHK sayılabilir. GIHK'de kaşıntı çoğunlukla gebeliğin ikinci yarısında, olguların %80'inde 30. gebelik haftasından sonra başlar.⁵ Nadiren erken gebelik haftalarında da başlayabilir, 7-8. gebelik haftalarında başlayan olgu bildirimleri mevcuttur.⁵ Kaşıntı genelde yaygındır, tipik olarak avuç içi ve ayak tabanlarında belirgindir.^{2,5} Geceleri daha yoğundur ve uykusuzluğa neden olabilir.⁷ Kaşıntı ile birlikte ciltte döküntü yoktur, kaşıntıya sekonder cilt bulguları gözlenebilir. Safra asitlerinin sinir uçlarını uyararak kaşıntıya neden olduğu düşünülmektedir.⁷ Nadiren karın ağrısı, bulantı, kusma, anoreksia ve kolestaz bulguları olarak koyu idrar, steatore olabilir.⁶ Hafif sarılık ve direk bilirubin seviyelerinde artış gözlenebilir.¹ Yağda eriyen K vitamini gibi vitaminlerin eksikliği ve buna bağlı olarak protombin zamanında uzama ve kanamaya eğilim artabilir.⁶

Laboratuvar Değişiklikleri

GIHK'de en belirgin laboratuvar bozukluk total safra asitlerindeki (TSA) yükselmedir.⁶ TSA düzeyi için sınır değer 10 µmol/L kabul edilmektedir, 15 µmol /L üzerindeki değerler kesin tanı koydurucudur.^{1,2,5} Açlık safra asit değerleri için sınır değerler ise 6-10 µmol /L olarak kabul edilmektedir.⁵ Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) 2022 yılında yayınladığı rehberde GIHK için tanısasal bir test bulunmadığını belirtmekle beraber, kaşıntıya eşlik eden random (herhangi bir zamanda, açlık olmadan) serum safra asidi konsantrasyonunun 19 µmol/L ve üzerinde saptanmasının tanıda kullanımını önermektedir.¹² South Australia Maternal and Neonatal Community of Practice (SAMNCP), TSA düzeylerine göre hastalığı hafif (TSA 10-40 µmol/L) ve ağır (>40 µmol/L) formlara ayırır.¹³ RCOG ise hastalığı random serum safra asidi düzeyine göre hafif (19-39 µmol/L), orta (40-99 µmol/L) ve ağır (≥100 µmol/L) olarak 3 sınıfa ayırmaktadır.¹² Safra asitleri hepatik kolestrol metabolizmasının son ürünleridir,

sitotoksiklerdir ve safra kanalları ile safra kesesine taşınırlar.⁵ Kolestaz nedeniyle safra kesesine taşınmalarında sorun olduğunda kan düzeyleri yükselir. GIHK'de safra asitlerindeki yükseliş kaşıntıdan sonra ortaya çıkabilir, dolayısıyla başlangıçta safra asitleri normal sınırlarda saptandığında 1-2 hafta sonra tekrarlanması önerilmektedir.^{2,14} Maternal serumda kolik asit düzeylerinde yükselme, kenodeoksikolik asit düzeylerinde azalma ve kolik/ kenodeoksikolik asit oranında artış gözlenir.¹⁵ Karaciğer enzimleri çoğunlukla (%60-85 olguda) yüksektir, özellikle ALT, AST'ye göre daha anlamlı olarak yükselir ve normalin 2-15 katına çıkabilir.^{6,15} ALP plasentadan da sentezlendiği için klinik kullanımda etkili değildir, GGT de çoğunlukla normal düzeylerdedir.^{6,15} Bilirubin olguların yaklaşık %10'unda yüksektir.⁵

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazının Maternal ve Fetal Etkileri

GIHK olan gebeliklerde gestasyonel diyabet (GDM) ve preeklampsi oranları artar.^{14,16} Arafa ve Donga'nın yaptığı meta-analizde, gebelik kolestazı olan gebeliklerde normal gebe popülasyonuna kıyasla GDM riskinin 2.19 kat (%95 CI, 1.58- 3.03) ve preeklampsi riskinin 2.58 (%95% CI, 2.37- 2.81) kat artışı saptandı.¹⁷ Olguların çok azında gebelik sonrası karaciğer disfonksiyonu devam edebilir ve bu nedenle doğumdan 6-8 hafta sonra safra asitleri ve karaciğer enzimlerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.¹⁴ Gebeliklerinde GIHK geçiren kadınlarda uzun dönemde hepato-biliyer hastalıkların gelişme riski de artmaktadır ve bu konuda da bilgilendirilmelidir.^{14,15}

GIHK gelişen gebeliklerde spontan erken doğum, mekonyumlu amnios sıvısı, güven vermeyen kardiyotokografi bulguları, ani fetal kayıp ve yenidoğanda respiratuvar distress sendromu (RDS) riskleri artmaktadır.^{14,15,18} Özellikle fetus gelişimi ve amnios sıvısı normal olan ve tanısal metodlar ile plasenta yetmezliği bulguları saptanmayan olgulardaki ani fetal kayıplar, GIHK ile komplike gebeliklerin takibinde önemli bir kaygıya neden olmaktadır. Maternal semptomların ağırlığı ile perinatal olumsuz sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki ortaya koyulamamıştır.^{7,14,15} Maternal serum safra asiti düzeyi ile fetal kayıp arasında ilişki vardır.^{14,19} Ovadia ve ark'nın yaptıkları meta-analizde, fetal kayıp oranları safra asit düzeyleri <40mmol/L, 40-99 mmol/L ve $\geq$ 100 mmol/L olan GIHK gebeliklerde sırasıyla %0.13, %0.28 ve %3.44 olarak belirlendi.¹⁹ Fetus 12. gebelik haftasından itibaren safra asiti üretmeye başlar ve plasenta yoluyla anneye geçer.⁵ GIHK'de ise anne dolaşımındaki artmış safra asitleri fetal dolaşıma geçerek fetus ve plasenta fonksiyonu üzerinde olumsuz etkiler oluşturur.⁵ Safra asitleri plasentadaki koryonik damarlarda vazokonstriksiyona neden olarak akut anoksi ve ani ölüme yol açabilir.^{5,14} Plasentada oksidatif stress ve apoptoziste artışa neden olabilirler.⁷ Ayrıca fetal kalp kası üzerine de etkili olarak aritmi ve kalp durmasına yol açabilirler.^{5,20} Yenidoğanlarda RDS sıklığı da erken doğumdan bağımsız olarak GIHK gebeliklerinde yüksektir.^{14,17} Safra asitleri fetus akciğerinde enflamasyon ve hasar, sürfaktan üretiminde bozukluk yaparak

RDS gelişiminde etkili olabilir.²¹ Kliniğimizde yaptığımız çalışmada, 30. gebelik haftasından önce GIHK tanısı konmasının da olumsuz perinatal sonuçlar ile ilişkili olduğunu belirledik.¹⁸

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazında Tedavi

GIHK tedavisinde kullanılan birinci seçenek ilaç ursodeoksikolik (UDCA) asittir.¹ UDCA safranın doğal bir komponentidir ve sağlıklı kişilerin safra asitlerinin %1-3'ünü oluşturur.²² Gebelikte güvenle kullanılabilir, olumsuz maternal ve fetal yan etkisi gösterilmemiştir.²² UDCA tedavisinin kaşıntı şikayetini, transaminaz ve safra asit düzeylerini azalttığı gösterildi.¹⁴ Ayrıca Kong ve ark'nın yaptığı meta analizde erken doğum, fetal distress, 5.dk Apgar skoru, RDS ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış açısından da sırasıyla RR'leri 0.56, 0.68, 0.44, 0.33 ve 0.55 oranlarında olumlu etkilerinin olduğu gösterildi.²³ Ovadia ve ark. yaptıkları meta-analizde, UDCA tedavisinin ölü doğum oranlarında anlamlı bir azalmaya neden olmadığı belirlendi (%0.7 UDCA tedavisi alan, %0.6 tedavi almayan, aOR:1.04, %95 CI 0.35–3.07).²⁴ GIHK olgularında maternal ve perinatal sonuçlar açısından UDCA tedavisi önerilir.^{25,26} UDCA tedavisi her ne kadar total serum safra asidi düzeylerini azaltsa da, güncel bir çalışmada UDCA tedavisi ile serum safra asidi düzeyi normale dönen hastalarda maternal kan ve kord kanı plazmasında kolik/ kenodeoksikolik asit oranının yüksek kalmaya devam ettiği bildirildi.²⁷

UDCA dozu olarak 10-20 mg/kg/gün; veya hafif olgularda 250mg x 3 /günde veya 300mg x2 /günde, ağır olgularda ise 500 mg x 3/gün veya 600 mg x 2/gün önerilmektedir.¹ GIHK tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar, rifampisin, kolestramin, hidroksin, S-adenosylmethionine, fenobarbital, deksametazon ve aktif kömürdür.^{3,14} UDCA dışındaki diğer tedavilerin hiçbirisi semptomların giderilmesinde, safra asidi ve karaciğer enzimlerinin azaltılmasında UDCA kadar etkili değildir.^{3,28} RCOG protrombin zamanı uzamış olgularda 5-10 mg/gün K vitamin takviyesi önermektedir.¹² Ancak K vitamin profilaksisi konusunda tam bir fikir birliği yoktur.¹ Kaşıntının azaltılmasında topikal nemlendiricilerin kullanımının etkinliğine ait sınırlı düzeyde kanıt mevcuttur. Yan etkisinin bulunmaması ve kaşıntıya bağlı semptomlarda rahatlama sağlaması nedeniyle kullanımı önerilebilir.¹² Sedatif yan etkileri nedeniyle klorfenamin gibi antihistaminikler özellikle gece rahatlık sağlanması amacıyla tedavide göz önünde bulundurulabilir.¹²

Gebeliğin Yönetimi

Gebeliğin takibinde 1 veya 2 haftada bir karaciğer enzimlerine bakılması ve doğum öncesi özellikle karaciğer enzimleri yüksek olan olgularda pıhtılaşma testlerinin değerlendirilmesini öneren kılavuzlar mevcuttur.¹ Society of Maternal-Fetal Medicine (SMFM) GIHK olan gebelerde hepatit C taranmasını önermektedir.² SAMNCP safra asit düzeyi>40 mmol/L veya ALT>200 IU/L olan olguların yatırılarak takibini önermektedir.⁹ Fetusun gelişimi ve iyilik hali yakından takip edilmelidir. Ancak kardiyotokografi

ve Doppler tetkiklerinin olumsuz perinatal sonuçlar ve ani fetal kayıpları önlemedeki etkinliği ve güvenilirlikleri tartışmalıdır.¹ GIHK fetal gelişim kısıtlılığı ile ilişkili değildir. Bebeklerin doğum ağırlıkları düşük riskli gebelikler ile benzerdir ve plasental yetmezlik ile komplike olan gebeliklerde fetal iyilik hali ve asidozu öngörmede kullanılan antenatal testlerin kullanımı, GIHK'ye bağlı fetal kaybı engellemede etkin bulunmamıştır.¹² Kılavuzlar doğumun 37-38 haftada gerçekleştirilmesini önermektedir.^{1,2} Bireysel bazda bulgular dikkate alınarak ve aile ile de tartışılarak doğum zamanlaması yapılmalıdır. Safra asit düzeyleri >40 mmol/L olanlarda 37. haftada doğum uygunken, altında olan olgularda ilave bir endikasyon yok ise 39. haftaya kadar beklenebilir.^{2,14} Safra asit düzeyleri >100 mmol/L olan olgularda fetal kayıp riski yüksektir ve aile de bilgilendirilerek ve bireysel bazda değerlendirilerek 35-37 haftaları arasında doğum gerçekleştirilebilir.^{1,2,14} Cemiyetlerin safra asidi düzeyine göre doğum zamanlaması önerileri Tablo 1'de gösterildi. GIHK'nin kendisi sezaryen endikasyonu değildir, doğum indüksiyonu uygulanabilir, ancak doğum eylemi süresince sürekli elektronik monitorizasyon ile takip önerilmektedir.¹ GHİK olgularında sezaryen oranları yüksektir.

Tablo 1. Uluslararası kılavuzların safra asidi düzeyine göre doğum zamanlaması önerileri

Kuruluş	Kriter	Önerilen Doğum Haftası
ACOG	Total safra asidi <100 µmol/L	36 ^{0/7} –39 ^{0/7} veya tanı anında
	Total safra asidi ≥100 µmol/L	36 ^{0/7} veya tanı anında
RCOG	Random safra asidi 19–39 µmol/L	40. haftaya kadar
	Random safra asidi 40–99 µmol/L	38–39. haftalar
	Random safra asidi ≥100 µmol/L	35–36. haftalar
FIGO	Tokluk serum safra asidi 10–39 µmol/L	37–39. haftalar
	Tokluk serum safra asidi 40–99 µmol/L	36–39. haftalar (36. haftaya yakın)
	Tokluk serum safra asidi ≥100 µmol/L	35–36. Haftalar

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists, RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynecologists, FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

Özet

- Gebeliğin intrahepatik kolestazi (GIHK), özellikle ikinci ve üçüncü trimesterde ortaya çıkan ve doğum sonrası gerileyen bir kolestatik karaciğer hastalığıdır.
- Tanı; gebelikte kaşıntı varlığında, serum safra asidi ve karaciğer enzimlerindeki artış ile konulmalı, diğer hepatik ve sistemik nedenler dışlanmalıdır. Hastalık şiddeti total serum safra asidi düzeyine göre sınıflandırılmalı ve izlem aralıkları bu düzeye göre belirlenmelidir.
- Tedavide ursodeoksikolik asit (UDCA) ilk basamak tedavi olarak seçilmeli; 10–20 mg/kg/gün dozunda başlanarak semptom ve biyokimyasal parametreler yakından takip edilmelidir. Kaşıntı için topikal nemlendiriciler ve gerekirse antihistaminiklerin tedaviye eklenmesi düşünülmelidir. Protrombin zamanı uzayan olgularda K vitamini desteği göz önünde bulundurulmalıdır.
- Gebelik yönetiminde, karaciğer fonksiyon testleri ve safra asidi ölçümleri 1–2 hafta aralıklarla izlenmeli, fetal büyüme ve iyilik hali düzenli olarak değerlendirilmelidir. Ancak rutin antenatal testlerin ani fetal kayıpları öngörmedeki sınırlı değeri göz önünde bulundurulmalıdır.
- Safra asidi düzeyi ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$ olan olgularda 35–37. haftalarda, 40–99 $\mu\text{mol/L}$ arası olanlarda 37. haftada doğum planlanmalıdır. Safra aside düzeyi < 40 $\mu\text{mol/L}$ olan gebeler ise ek obstetrik endikasyon yoksa 39. haftaya kadar izlenebilir.
- Doğum sonrası 6–8. haftada karaciğer fonksiyonları ve safra asidi düzeyleri yeniden değerlendirilerek, olgular uzun dönem hepatobilier hastalık riski açısından bilgilendirilmelidir.

Kaynaklar

- 1- Bicoccaa MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. Eur J Obstet Gynecol, 2018; 231: 180–187
- 2- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Lee RH, Greenberg M, Metz TD et al. Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 2021; 224: B2-B9
- 3- Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Clin Liver Dis, 2016; 20:177–189
- 4- Obiegbusi CN, Jing Dong XJ, Obiegbusi SJ et al. Predictors of Adverse Fetal Outcomes in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP): a Narrative Review. Reproductive Sciences, 2024; 31:341–351
- 5- Williamson C, Geenes V Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Obstet Gynecol, 2014;124:120–33
- 6- Piechota J, Jelski W. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature J. Clin. Med, 2020, 9: 1361; doi:10.3390/jcm9051361
- 7- Ovadia C, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. Clin Dermatol, 2016, 34: 327–334
- 8-Lee RH, Chung RT, Pringle P. Diseases of the Liver, Biliary System, and Pancreas. In Resnik R, Lockwood, Greene, Copel JA, Silver RM (eds) Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, Eighth Edition. Philadelphia, Elsevier pp, 2019, 1173- 1191
- 9- Kauppila 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;294:150–152

- 10- Abu-Hayyeh S, Martinez-Becerra P, Sheikh Abdul Kadir SH, Selden C, Romero MR, Rees M, Marschall HU, Marin JJ, Williamson C. Inhibition of Na⁺/taurocholate Co-transporting polypeptide-mediated bile acid transport by cholestatic sulfated progesterone metabolites. *J Biol Chem* 285: 16504–16512, 2010
- 11- Vallejo M, Briz O, Serrano MA, Monte MJ, Marin JJ. Potential role of trans-inhibition of the bile salt export pump by progesterone metabolites in the etiopathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 44: 1150–1157, 2006
- 12- Girling J, Knight CL, Lucy Chappell L on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Intrahepatic cholestasis of pregnancy Green-top Guideline No. 43, *BJOG*, 2022, 129:e95–e114
- 13- South Australia Maternal & Neonatal Community of Practice. Obstetric Cholestasis. April 2016.
- 14- Durnwald CP (2021) Hepatic Disorders During Pregnancy. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) *Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp, 2016, 1003-1017
- 15- Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*, 2015, 21; 21: 7134-7141
- 16- Huang X, Gu H, Shen P, Zhang X, Fei A. Systematic review and meta-analysis: Evaluating the influence of intrahepatic cholestasis of pregnancy on obstetric and neonatal outcomes. *PLoS ONE*, 2024, 19(6): e0304604
- 17- Arafa A, Donga JY. Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and risk of gestational diabetes and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension in Pregnancy*, 2020, 39:354–360
- 18- Madazli R, Yuksel MA, Oncul M et al. Pregnancy outcomes and prognostic factors in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy, *J Obstet Gynecol*, 2015, 35:358-361
- 19- Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*, 2019, 393: 899–909
- 20- Zhan Y, Xu T, Chen T, et al. Intra hepatic cholestasis of pregnancy and fetal cardiac dysfunction: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2023, 5:100952.
- 21- Zecca E, De Luca D, Baroni S et al. Bile acid induced lung injury in newborn infants: A bronchoalveolar lavage fluid study. *Pediatrics*, 2008, 121: e146– e149
- 22- de Vries E, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in pregnancy. *J Hepatol, Journal of Hepatology*, 2019, 71: j 1237–1245
- 23- Kong X, Kong Y, Zhang F et al. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy A meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine*, 2016, 95:40(e4949)
- 24- Ovadia C, Sajous J, Seed PT et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6: 547–58
- 25- Kothari S, Afshar Y, Friedman LS, Ahn J. AGA Clinical Practice Update on Pregnancy-Related Gastrointestinal and Liver Disease: Expert Review, *Gastroenterology*, 2024, 167:1033–1045
- 26- Capatina N, Ovadia C. Meta-analyses in cholestatic pregnancy: The outstanding clinical questions. *Obstetric Medicine*, 2024, 17: 147–151
- 27- Basu S, Običan SG, Bertaggia E, Staab H, Izquierdo MC, Gyamfi-Bannerman C, Haeusler RA. Unresolved alterations in bile acid composition and dyslipidemia in maternal and cord blood after UDCA treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2025 Apr 1;328(4):G364-G376
- 28- Gurung V, Middleton P, Milan SJ, et al. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (6) Cd000493.