

Ενδοηπατική χολόσταση κύησης παράγοντες κινδύνου και περιγεννητικό αποτέλεσμα

Αναδρομική μελέτη 23 περιστατικών ενδοηπατικής χολόστασης της κύησης την τελευταία τριετία και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Ποιοι είναι οι παράγοντες κινδύνου που προκαλούν την νόσο ή συμβάλλουν σε αυτήν;

Πόσο σημαντική η επίδρασή της χολόστασης στο περιγεννητικό αποτέλεσμα;

Καστάνιας Σταμάτιος¹, Χαϊδόπουλος Δημήτριος², Σίνδος Μιχαήλ³

¹Ειδικευόμενος ιατρός, Α' Πανεπιστημιακής κλινικής Μ/Γ Νοσοκομείο «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»

²Λέκτορας, Α' Πανεπιστημιακής κλινικής Μ/Γ Νοσοκομείο «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»

³Επιμελητής Α, Α' Πανεπιστημιακής κλινικής Μ/Γ Νοσοκομείο «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»

Αλληλογραφία: Σταμάτιος Καστάνιας, Π. Μουτσαίνης 103, 82200, Ομηρούπολη, Χίος

Τηλ: 6932360440,

e-mail : stam_kast@yahoo.gr

Περίληψη

Εισαγωγή: Η ενδοηπατική χολόσταση κύησης (ΕΧΚ) είναι η πιο κοινή ηπατική νόσος οφειλόμενη στην εγκυμοσύνη. Είναι νόσος πολυπαραγοντική. Αποτελεί μια απρόβλεπτη παθολογία της κύησης που μπορεί να ξεκινήσει με την απλή συμπτωματολογία της χολόστασης και να τερματίσει με ενδομήτριο εμβρυικό θάνατο. Φαίνεται ότι δεν υπάρχει καμία ειδική μέθοδος προγεννητικής παρακολούθησης του εμβρύου που να προβλέπει τον ενδομήτριο θάνατο.

Σκοπός: της εργασίας είναι η μελέτη των παραγόντων κινδύνου της χολόστασης της κύησης και η συσχέτισή τους με βάση την διεθνή βιβλιογραφία, ο τρόπος διάγνωσης και αντιμετώπισης, καθώς επίσης και η επίδραση της νόσου στο περιγεννητικό αποτέλεσμα.

Υλικά-Μέθοδοι: Μελετήθηκαν 23 έγκυες γυναίκες με ενδοηπατική χολόσταση της κύησης και 23 έγκυες γυναίκες με μη επιπλεγμένη κύηση εκτός από την προωρότητα την τελευταία τριετία. Εφαρμόστηκε στατιστική ανάλυση κατά ζεύγη ως προς το Apgar score στο 1ο λεπτό, το βάρος του νεογνού, την παρουσία μηκωνίου, την απώλεια αίματος της μητέρας κατά τον τοκετό, τις συνολικές ημέρες νοσηλείας της επιτόκου και της λεχωίδας καθώς και τις επιπλοκές του νεογνού. Επιπλέον ανάλυση έγινε στις 23 κύσεις με χολόσταση για εποχιακές μεταβολές στην εμφάνιση της συμπτωματολογίας, συνοδές παθήσεις της μητέρας στην διάρκεια της εγκυμοσύνης, την παρουσία της ΕΧΚ σε προηγούμενη εγκυμοσύνη ή σε συγγενή της εγκύου, την συμπτωματολογία της μητέρας όπως επίσης και την ηλικία κύησης κατά την έναρξή της, την θεραπεία που έλαβε όσο και για την χορήγηση προγεστερόνης, το βιοφυσικό προφίλ του εμβρύου, τη μεταβολή της συμπτωματολογίας κατά την κύηση, την ηλικία κύησης του τοκετού και την ημέρα ύφεσης των συμπτωμάτων μετά το πέρας του τοκετού. Στην μελέτη συμπεριλήφθηκε ακόμη η ηλικία της μητέρας, η εργασιακή της κατάσταση, η χρήση της εξωσωματικής γονιμοποίησης, η παρουσία πολύδυμης κύησης, ο δείκτης μάζας σώματος της, η καρδιοτοκογραφική παρακολούθηση του εμβρύου και το υπερηχογράφημα κύησης.

Αποτελέσματα: Υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων όσον αφορά τις συνολικές ημέρες νοσηλείας ως επίτοκες ($p = 0,007$). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων όσον αφορά την βαθμολόγηση του νεογνού κατά Apgar στο 1ο λεπτό ($p = 0,565$), το βάρος του νεογνού

($p=0,676$), την παρουσία μηκωνίου ($p=0,219$), την απώλεια αίματος της μητέρας κατά τον τοκετό ($p=0,327$), τις συνολικές ημέρες νοσηλείας ως λεχωίδες ($p=0,180$) καθώς και τις επιπλοκές του νεογνού ($p=1,000$) όπως α) την παραμονή στην εντατική μονάδα νεογνών πάνω από 24 ώρες ($p=1,000$), β) την υποβοηθούμενη σίτιση ($p=0,687$), γ) την διασωλήνωση ($p=1,000$), δ) την υπερχοληρυθριναιμία ($p=1,000$) και ε) την χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα ($p=1,000$).

Συμπεράσματα: Η χολόσταση δεν επηρεάζει άμεσα την ανάπτυξη του εμβρύου, ούτε φαίνεται να προκαλεί κάποια υποκείμενη διαταραχή στην πήκτικότητα του αίματος που να προκαλεί μεγαλύτερη αιμορραγία κατά τον τοκετό. Ο χρόνος νοσηλείας των εγκύων με EXK στο νοσοκομείο είναι ο διπλάσιος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου σε αντίθεση με τον χρόνο νοσηλείας τους ως λεχωίδες. Δεν επηρεάζει το Apgar score των νεογνών κατά το 1ο λεπτό, ούτε προκαλεί την παρουσία μηκωνίου στον τοκετό. Όσον αφορά τις επιπλοκές του νεογνού, η EXK δεν φαίνεται να επηρεάζει την παραμονή στην εντατική μονάδα νεογνών πάνω από 24 ώρες, την υποβοηθούμενη σίτιση, την διασωλήνωση, την υπερχοληρυθριναιμία και την χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα. Τα παραπάνω αποτελέσματα συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι η επίδραση της EXK στο έμβryo είναι ένα οξύ γεγονός όπως ο ενδομήτριος θάνατος ενώ δεν φαίνεται να σχετίζεται με χρόνια βλαπτική δράση στο έμβryo. Επίσης η νοσολογική αυτή οντότητα επιβαρύνει κατά τουλάχιστον διπλάσιες ημέρες νοσηλείας το Εθνικό Σύστημα Υγείας και τα ασφαλιστικά ταμεία καθώς απαιτεί στενότερη παρακολούθηση της εγκύου.

Λέξεις κλειδιά: Ενδοηπατική Χολόσταση κύησης, Κνησμός, Χολικά Οξέα, Ουροσοδεοξυχολικό Οξύ

Εισαγωγή

Η ενδοηπατική χολόσταση κύησης (EXK) είναι η πιο κοινή ηπατική νόσος οφειλόμενη στην εγκυμοσύνη, χαρακτηρίζεται από κνησμό και αυξημένα χολικά οξέα, συνοδεύεται από βιοχημικές διαταραχές ηπατικής λειτουργίας και συναντάται συνήθως στο δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης. Υποχωρεί αυτόματα μερικές εβδομάδες μετά τον τοκετό και μπορεί να υπο-

τροπιάσει σε επόμενες εγκυμοσύνες.

Ο επιπολασμός της EXK στις χώρες της Ευρώπης κυμαίνεται από 0,5 – 1,5%^{1,2}. Η EXK αυξάνει την πιθανότητα πρόωρου τοκετού σε ποσοστό 12 - 44%³⁻⁵ ενώ όσον αφορά την κατάσταση του εμβρύου, η πιθανότητα δυσχέρειας κατά την διάρκεια του τοκετού αυξάνει σε ποσοστό 10 – 44%,^{3,4,6,7} ενώ για ενδομήτριο θάνατο ανέρχεται από 1 - 3 %^{4,6,7}.

Η αιτιολογία των εκδηλώσεων της νόσου στην μητέρα και το έμβryo μοιάζει πολυπαραγοντική. Φαίνεται ότι οι μεγάλες ποσότητες στεροειδών ορμονών, προκαλούν την συμπτωματολογία της EXK, η οποία μπορεί να επιταθεί κατόπιν εξωγενούς χορήγησης προγεστερόνης κατά το τρίτο τρίμηνο. Όσον αφορά τα χολικά οξέα, η αύξηση της συγκέντρωσης τους στον ορό και στα ούρα της μητέρας μπορεί να προκαλέσει αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών στο έμβryo³ ενώ θεωρείται ότι η συγκέντρωσή τους ($>10\mu\text{mol/L}$) είναι ο πιο ευαίσθητος και ειδικός δείκτης στην EXK.

Η EXK έχει συνδεθεί με γενετικές μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες σημαντικές για την έκκριση της χολής⁸. Σύμφωνα με μεγάλες αναδρομικές μελέτες⁹ βρέθηκε να υπάρχει συσχέτιση της EXK με χολοστατικά σύνδρομα, με χρόνια παγκρεατίτιδα, με ηπατίτιδα C καθώς επίσης και με μη αλκοολική κίρρωση. Σε μελέτη των Reyes et al., παρατηρήθηκε ότι η αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού επιθηλίου, αύξηση της οποίας παρατηρήθηκε σε εγκύους με EXK, και η τοξιναιμία δύναται να προκαλέσουν ηπατική νόσο όταν συνδυάζονται παθήσεις του γαστρεντερικού¹⁰, γνωστή ως “leaky gut syndrome”. Είναι βέβαιο ότι υπάρχει σχέση μεταξύ EXK και “leaky gut syndrome”, αλλά είναι ακόμη προς διερεύνηση.

Σκοπός

Σκοπός της εργασίας είναι η μελέτη των παραγόντων κινδύνου της χολόστασης της κύησης (EXK) και η συσχέτισή τους με βάση την διεθνή βιβλιογραφία, καθώς επίσης και η επίδραση της νόσου στο περιγεννητικό αποτέλεσμα. Βασικός της στόχος, λοιπόν, είναι να παρουσιαστεί ο τρόπος διάγνωσης και αντιμετώπισης καθώς και το περιγεννητικό αποτέλεσμα στις γυναίκες με EXK, δηλαδή αν επηρεάζει και σε ποιο βαθμό η ίδια η νόσος την κατάσταση του νεο-

γνού, έχοντας αποκλείσει κατά κύριο λόγο την επίδραση της προωρότητας. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής και τις παρατηρήσεις που προκύπτουν μελετώντας το δείγμα μας, ο μαιευτήρας θα έχει την δυνατότητα να υποπτευθεί την εμφάνιση της νόσου κατά την διάρκεια της κύησης, να εξαλείψει κατά το δυνατόν παράγοντες κινδύνου, να διαγνώσει πρόωμα την νόσο και με την σωστή παρακολούθηση να βελτιώσει το περιγεννητικό αποτέλεσμα.

Υλικά και μέθοδοι

Είναι μια αναδρομική μελέτη στην οποία το δείγμα αποτελείται από 23 έγκυες γυναίκες με ενδοηπατική χολόσταση της εγκυμοσύνης και από 23 έγκυες γυναίκες (ομάδα ελέγχου) με μη επιπλεγμένη εγκυμοσύνη εκτός από το θέμα της προωρότητας την τελευταία τριετία.

Οι δύο ομάδες μελετήθηκαν με στατιστικές μεθόδους κατά ζεύγη ως προς την βαθμολόγηση του νεογνού κατά Apgar στο 1ο λεπτό, το βάρος του νεογνού, την παρουσία μηκωνίου, την απώλεια αίματος της μητέρας κατά τον τοκετό, τις συνολικές ημέρες νοσηλείας στο νοσοκομείο μας ως επίτοκος και ως λεχωίδα καθώς και τις επιπλοκές του νεογνού. Οι επιπλοκές αυτές ελέγχονται από πέντε σημαντικούς παράγοντες όπως την παραμονή στην εντατική μονάδα νεογνών πάνω από 24 ώρες, την υποβοηθούμενη σίτιση, την διασωλήνωση, την υπερχοληρυθριναιμία και την χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα (σουρφακτάνη).

Επιπλέον παράγοντες που μελετήθηκαν στις 23 κύσεις με ενδοηπατική χολόσταση είναι οι εποχιακές μεταβολές όσον αφορά την εμφάνιση της συμπτωματολογίας, οι συνοδές παθήσεις που εμφανίστηκαν στην μητέρα στην διάρκεια της εγκυμοσύνης, η παρουσία της ΕΧΚ σε προηγούμενη εγκυμοσύνη ή σε συγγενή της εγκύου, η συμπτωματολογία της μητέρας όπως επίσης και η ηλικία κύησης κατά την έναρξή της, η θεραπεία που έλαβε κατά την κύηση τόσο για την αντιμετώπισή της ΕΧΚ όσο και για την ενδεχόμενη χορήγηση προγεστερόνης στα πλαίσια της προγεννητικής παρακολούθησης, το βιοφυσικό προφίλ του εμβρύου, η μεταβολή της συμπτωματολογίας κατά την παρακολούθηση της κύησης, η ηλικία κύησης τοκετού και η χρονική περίοδος για την ύφεση των συμπτωμάτων μετά το πέρας του τοκετού.

Στην μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκε ωστόσο η ηλικία της μητέρας, η εργασιακή της κατάσταση, η χρήση της εξωσωματικής γονιμοποίησης ως μέθοδο σύλληψης, η παρουσία πολύδυμης κύησης, ο δείκτης μάζας σώματος της, η καρδιοτοκογραφική παρακολούθηση του εμβρύου και το υπερηχογράφημα κύησης.

Στατιστική Ανάλυση

Λόγω της σπανιότητας της νοσολογικής αυτής οντότητας κατά την διάρκεια της κύησης και του μικρού μεγέθους δείγματος ($n=23$ άτομα σε κάθε ομάδα) στη στατιστική ανάλυση προτιμήθηκαν μη-παραμετρικές μέθοδοι, οι οποίες δεν προϋποθέτουν την κανονικότητα των υπό εξέταση κατανομών. Οι μεταβλητές που μας ενδιέφεραν ήταν και ποιοτικές (όπως η εμφάνιση επιπλοκών ή όχι) και ποσοτικές (όπως οι μέρες νοσηλείας, το Apgar score, το βάρος νεογνού). Οι δύο ομάδες ήταν εξομοιωμένες, βάση της ηλικίας κύησης μητέρας με μέγιστη διαφορά ηλικίας έως 3 ημέρες, τον τρόπο διεκπεραίωσης του τοκετού και τον αριθμό των εμβρύων κατά την κύηση, δηλαδή μονήρεις ή πολύδυμες κύσεις. Για το λόγο αυτό, στη στατιστική ανάλυση προτιμήθηκαν στατιστικές μέθοδοι κατά ζεύγη. Πιο συγκεκριμένα, η στατιστική ανάλυση περιλαμβάνει:

- α) περιγραφικά στατιστικά για τις υπό εξέταση μεταβλητές,
- β) για τις ποσοτικές μεταβλητές: σύγκριση των διάμεσων (median) τιμών των 2 ομάδων. Χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος διάμεσων τιμών για ανεξάρτητα δείγματα με Wilcoxon κατά ζεύγη,
- γ) για τις ποιοτικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Mc Nemar (X^2 κατά ζεύγη).

Στα γραφήματα και στους πίνακες, η ομάδα με τη χολόσταση συμβολίζεται με 0 και η ομάδα με τους μάρτυρες (controls) με 1. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο SPSS 20.0. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας χρησιμοποιήθηκε το επίπεδο του $p=0,05$. Έτσι, οι στατιστικοί έλεγχοι με p -value μικρότερο του 0,05 θεωρούνται στατιστικά σημαντικοί. Οι έλεγχοι με $0,05 < p\text{-value} < 0,10$ θεωρούνται ενδεικτικοί. Αυτό σημαίνει ότι στις περιπτώσεις αυτές ίσως να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά, αλλά χρειάζεται μεγαλύτερο δείγμα για να μπορούμε να το αποδείξουμε.

Αποτελέσματα

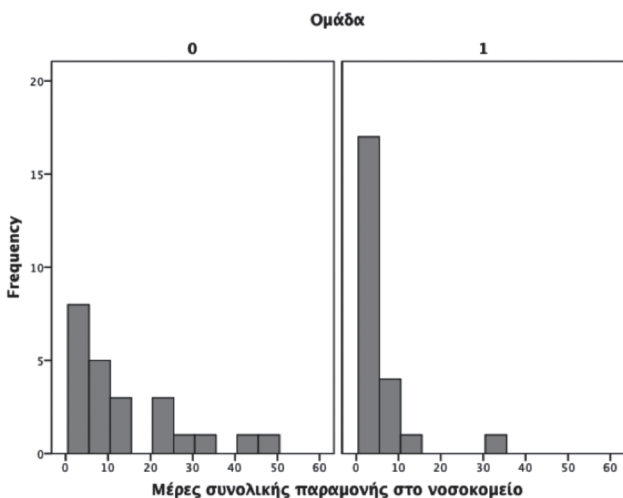
Ποσοτικές μεταβλητές

Για να ελέγξουμε αν οι 2 ομάδες έχουν ίσες διάμεσες τιμές αιματοκρίτη (Hct) στον γενικότερο πληθυσμό από τον οποίο προήλθε το δείγμα πραγματοποιήσαμε τη δοκιμασία Wilcoxon κατά ζεύγη. Το p-value ήταν 0,327. Άρα, φαίνεται ότι οι δύο πληθυσμοί έχουν την ίδια διάμεσο τιμή Hct.

Το ίδιο ισχύει και για τις μέρες παραμονής στο νοσοκομείο μετά τον τοκετό στο οποίο το p-value ήταν 0,180 που σημαίνει ότι οι δύο πληθυσμοί έχουν την ίδια διάμεσο τιμή στις μέρες παραμονής στο νοσοκομείο μετά τον τοκετό.

Πίνακας 1. Περιγραφικά στατιστικά για τις συνολικές ημέρες παραμονής στο νοσοκομείο, στις 2 ομάδες.

	Ομάδα χολόστασης	Ομάδα ελέγχου
Διάμεσος τιμή	7.0	4.0
Μέση τιμή	13.8	6.0
Ελάχιστη τιμή	3.0	3.0
Μέγιστη τιμή	46.0	32.0
Τυπική απόκλιση	12.7	6.0



Γράφημα 1: Ιστογράμμο για τις συνολικές ημέρες παραμονής στο νοσοκομείο, στις 2 ομάδες

Αντιθέτως όσον αφορά τις συνολικές μέρες παραμονής στο νοσοκομείο το p-value ήταν 0,007 που είναι στατιστικά σημαντικό, οπότε συμπεραίνουμε ότι οι δύο πληθυσμοί διαφέρουν στατιστικά σημαντικά στην διάμεσο τιμή στις μέρες παραμονής στο νοσοκομείο. Όσον αφορά το Apgar score το p-value ήταν 0,565 που σημαίνει ότι οι δύο πληθυσμοί έχουν την ίδια διάμεσο τιμή στο Apgar score. Αντιστοίχως στο βάρος νεογνού το p-value ήταν 0,676, κάτι το οποίο υποδηλώνει ότι οι δύο πληθυσμοί έχουν και σε αυτήν την περίπτωση την ίδια διάμεσο τιμή στο βάρος νεογνού. Για να ελεγχθεί αν οποιαδήποτε από τις παραπάνω μεταβλητές σχετίζεται με την ομάδα (χολόστασης/ελέγχου), χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Mc Nemar (X² κατά ζεύγη). Τα αποτελέσματα δίνονται στον παρακάτω πίνακα

Μεταβλητές	p-value
IVF	0,500
Μηκόνιο	0,219
Επιπλοκές	1,000
NICU > 24h	1,000
Υποβοηθούμενη σίτιση	0,687
Διασωλήνωση	1,000
Υπερχολερυθριναιμία	1,000
Χορήγηση Surfactant	1,000

Όπως φαίνεται όλα τα p-values είναι μεγαλύτερα από 0,05. Άρα, φαίνεται ότι το μηκόνιο δεν σχετίζεται με την ομάδα. Αντίστοιχα συμπεράσματα έχουμε και για όλες τις ποιοτικές μεταβλητές που περιλαμβάνονται στον παραπάνω πίνακα 2.

Συζήτηση

Η ενδοηπατική χολόσταση της κύησης διαγιγνώσκεται όταν κατά ανεξήγητο τρόπο εμφανίζεται στη εγκυμοσύνη κνησμός και διαταραχές ηπατικής λειτουργίας με ή χωρίς αύξηση των χολικών οξέων, ενώ υποχωρούν μετά το πέρας του τοκετού¹⁰. Στο δείγμα μας η νόσος πρωτοεμφανίσθηκε, συχνότερα (60%) με γενικευμένο κνησμό με ή χωρίς εντόπιση στα πέλματα και στις παλάμες ενώ τα συμπτώματα αυτά

Πίνακας 2: Κατανομή συχνοτήτων για τις ποιοτικές μεταβλητές, στις 2 ομάδες.

Μεταβλητές	Ομάδα χολόστασης		Ομάδα ελέγχου	
	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι
IVF	3 (13,0%)	20 (87,0%)	1 (4,3%)	22 (95,7%)
Μηκώνιο	5 (21,7)	18 (78,3%)	1 (4,3%)	22 (95,7%)
Επιπλοκές	9 (39,1)	14 (60,9%)	9 (39,1)	14 (60,9%)
NICU>24h	7 (30,4%)	16 (69,6%)	6 (26,1%)	17 (73,9%)
Υποβοηθούμενη σίτιση	6 (26,1%)	17 (73,9%)	4 (17,4%)	19 (82,6%)
Διασωλήνωση	2 (8,7%)	21 (91,3%)	2 (8,7%)	21 (91,3%)
Υπερχολερθροαιμία	6 (26,1%)	17 (73,9%)	6 (26,1%)	17 (73,9%)
Χορήγηση Surfactant	2 (8,7%)	21 (91,3%)	3 (13,0%)	20 (87,0%)

ήταν πιο έντονα κατά τις νυκτερινές ώρες. Παρά όλα αυτά, στο νοσοκομείο μας οι κηήσεις αυτές εμφανίστηκαν ακόμη και με κνησμό περιορισμένο μόνο στα πέλματα και στις παλάμες ενώ σημαντική παρατήρηση θεωρείται ότι μία γυναίκα από την μελέτη μας δεν παρουσίασε κανένα απολύτως σύμπτωμα καθ' όλη την διάρκεια της εγκυμοσύνης παρά την αύξηση των ενζύμων της ηπατικής λειτουργίας.

Αναλύοντας την ομάδα των εγκύων με ΕΧΚ που παρακολούθησαμε στο νοσοκομείο μας, όσον αφορά τον δείκτη μάζας-σώματος, παρατηρεί κανείς ότι η νόσος δεν επηρεάζεται από τον σωματότυπο της μητέρας μιας και περίπου το 70% των γυναικών βρίσκεται εντός φυσιολογικών ορίων. Οι περισσότερες γυναίκες φαίνεται να έχουν καλό κοινωνικό προφίλ (εργαζόμενες) ενώ περίπου το 80% είναι κάτω των 35 ετών, μολονότι στην διεθνή βιβλιογραφία η νόσος παρουσιάζεται πιο συχνά σε ηλικία άνω των 35 ετών¹¹.

Η μέθοδος της εξωσωματικής γονιμοποίησης χρησιμοποιήθηκε ως μέθοδος σύλληψης στο 13% των περιστατικών που παρουσίασαν μετέπειτα ΕΧΚ. Τόσο η IVF (in vitro fertilization) όσο η παρουσία πολύδυμων κηήσεων στο δείγμα μας (13%) δίνουν την εντύπωση ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ αύξησης στεροειδών ορμονών στο αίμα της εγκύου και εμφάνισης της νόσου^{3,12-15}.

Αξίζει να αναφερθεί ότι πέρα από την ΕΧΚ, στις γυναίκες αυτές παρουσιάστηκε, στο ίδιο ποσοστό (26%), σακχαρώδης διαβήτης ο οποίος αντιμετωπίστηκε με δίαιτα, καθώς και θυρεοειδοπάθεια επιβεβαιώνοντας τις υπόνοιες, ότι η ΕΧΚ είναι νόσος πολυπαραγοντική, για αυτό και παρατηρούνται δυσκολίες

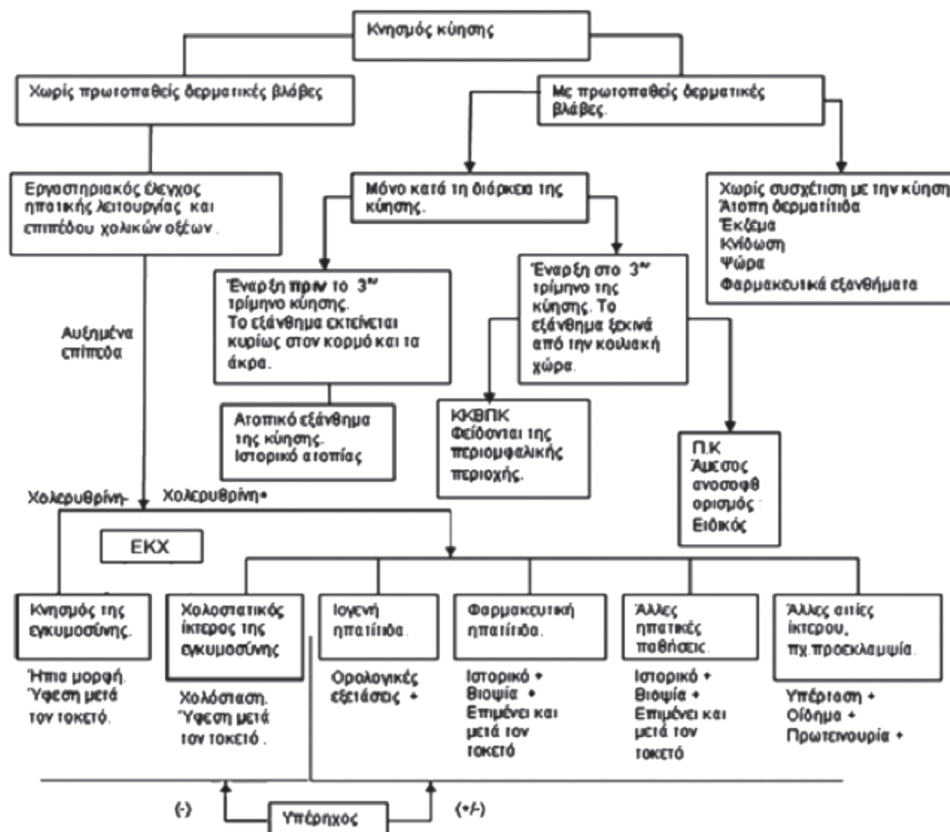
τόσο στην διερεύνηση όσο στην αντιμετώπιση της.

Στην μελέτη μας παρατηρήθηκε επίσης ότι το ιστορικό της εγκύου, η οποία σε προηγούμενη κηήση έχει εμφανίσει ΕΧΚ, επηρεάζει τις επόμενες κηήσεις, μιας και στην ομάδα αυτή αντιστοιχεί το 66% των γυναικών. Το ποσοστό αυτό συμφωνεί με την διεθνή βιβλιογραφία (45-70%)¹⁶⁻¹⁸. Η νόσος, που συνήθως παρουσιάζεται την 25η εβδομάδα¹⁰, εμφανίστηκε στο δείγμα μας κατά κύριο λόγο στο δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης και ειδικότερα μετά την 24η εβδομάδα με αύξηση του ποσοστού εμφάνισής της από την 24η έως την 36η εβδομάδα αγγίζοντας το 70% των γυναικών αυτών. Η εμφάνιση της νόσου στις μισές περίπου γυναίκες της μελέτης αυτής συνέβη κατά τους χειμερινούς μήνες, όπως άλλωστε αναφέρεται στην βιβλιογραφία, ενώ σύμφωνα με αυτήν η έλλειψη του σεληνίου μπορεί να αποτελέσει παθοφυσιολογικό παράγοντα της νόσου¹⁸.

Όσον αφορά τον εργαστηριακό έλεγχο, η ΕΧΚ προκαλεί άνοδο των τιμών στις αμινοτρανσφεράσες πάνω από το φυσιολογικό έως ακόμη και τις 1000U/L, ενώ η γ-GT μπορεί να είναι φυσιολογική ή ελαφρώς αυξημένη (Φ.Τ.κατά 20% μειωμένες σε σχέση με γενικό πληθυσμό). Η χολερθροίνη ορού σπανίως λαμβάνει τιμές άνω των 5mg/dL, η αλκαλική φωσφατάση δε, έχει μικρή διαγνωστική αξία λόγω πλακουντιακής παραγωγής. Μεμονωμένη αύξηση της τιμής των χολικών οξέων δύναται να συμβεί, αν και κάτι τέτοιο δεν είναι σύνηθες ενώ φυσιολογικές τιμές δεν μπορούν από μόνες τους να αποκλείσουν την διάγνωση της ΕΧΚ^{4,5,19-21}. Ο χρόνος προθρομβίνης είναι συνήθως σε φυσιολογικά επίπεδα εκτός κι εάν συνυ-

πάρχει, ιατρογενής ή μη, έλλειψη βιταμίνης Κ. Σημαντικό πρόβλημα όσον αφορά την διαφορική διάγνωση για την χολόσταση της κύησης είναι η προεκλαμψία, το σύνδρομο HELLP, η οξεία λιπώδης διήθηση ήπατος, η ιογενής ηπατίτιδα (οξεία και χρόνια), η αυτοάνοση ηπατίτιδα, οι δερματοπάθειες της κύησης, ο ιός Epstein Barr και ο κυτταρομεγαλοϊός, η οξεία χολοκυτίτιδα, η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα και η φαρμακευτικής αιτιολογίας ηπατίτιδα. Η ενδοηπατική χολόσταση της εγκυμοσύνης δύναται να παρακολουθηθεί ανά εβδομάδα με την μέτρηση των δεικτών ηπατικής λειτουργίας μέχρι τον τοκετό. Σε περίπτωση όπου υπάρχει ραγδαία αύξηση των τι-

μών αυτών, οπωσδήποτε και η παρακολούθηση γίνεται πιο εντατική, αφού πρώτα αποκλεισθεί οποιαδήποτε άλλη πιθανή διάγνωση. Σε κάθε εγκυμοσύνη που επιπλέκεται από ΕΧΚ θα πρέπει να γίνεται έλεγχος τηκτικότητας. Σημαντικός παράγοντας για την παρακολούθηση της νόσου φαίνεται να είναι τα χολικά οξέα μας και υπάρχουν in vitro μελέτες που συνδέουν την τιμή τους με το περιγεννητικό αποτέλεσμα^{4,22-26}. Παρόλα αυτά στην κλινική πράξη δεν είναι ξεκάθαρο πόσο σημαντική είναι αυτή η συσχέτιση, όπως επίσης και το γεγονός αν τα ολικά χολικά οξέα ή τα εμβρυικής προέλευσης είναι εκείνα που παίζουν σημαντικότερο ρόλο. Μεγάλη έρευνα της Glantz et al., έδειξε ότι



Πίνακας 1. Αλγόριθμος διαφορικής διάγνωσης παθήσεων κατά την κύηση που συνοδεύονται από κνησμό ΕΧΚ: ενδοηπατική χολόσταση της κύησης. ΠΚ: πεμφιγοειδές της κύησης, ΚΚΒΠΚ: κνησιμώδεις και κνιδωτικές βλατίδες και πλάκες της κύησης.

για κάθε mmol/L που αυξάνεται η συγκέντρωση των χολικών οξέων στον ορό, αυξάνεται κατά 1-2% η πιθανότητα εμβρυϊκής δυσχέρειας, ενώ περαιτέρω στατιστική ανάλυση υποθέτει ότι το ποσοστό αυτό αυξάνει σημαντικά όταν η τιμή ξεπεράσει το όριο των 40 mmol/L ή όταν έχει τιμή ίση με το τετραπλάσιο της ανώτερης τιμής του εκάστοτε εργαστηρίου³. Παρά όλα αυτά το ποσοστό του ενδομήτριου θανάτου είναι τόσο μικρό που δεν μπορεί να γίνει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της επιπλοκής αυτής και των χολικών οξέων. Αξίζει να σημειωθεί ότι γυναίκες με EXK και αυξημένες τιμές χολικών οξέων έχουν, συγκριτικά, χειρότερο περιγεννητικό αποτέλεσμα σε σχέση με εκείνες με χαμηλές ή σχετικά μειωμένες τιμές⁶.

Στην ανάλυση των αποτελεσμάτων όσον αφορά το βάρος του εμβρύου, φαίνεται ότι η χολόσταση δεν επηρεάζει άμεσα την ανάπτυξη του, λόγω της απουσίας διαφορών μεταξύ των γυναικών με EXK και ομάδας ελέγχου. Πράγματι, στις γυναίκες αυτές, μελετήσαμε τόσο το βιοφυσικό προφίλ του εμβρύου όσο και το καρδιοτοκογράφημα, έχοντας κατά το μεγαλύτερο ποσοστό φυσιολογικά αποτελέσματα, γεγονός που συμφωνεί με την διεθνή βιβλιογραφία, υποδηλώνοντας κατά αυτόν τον τρόπο ότι δεν υπάρχει καμία ιδανική μέθοδος για την παρακολούθηση και την διάγνωση της κατάστασης του εμβρύου σε κύηση που έχει επιπλακεί από χολόσταση²⁷.

Η περάτωση της εγκυμοσύνης αποτελεί ξεχωριστή πρόκληση στην EXK. Απαιτείται πλήρης ενημέρωση της εγκύου για ενδεχόμενες επιπλοκές της κύησης (όπως η αδυναμία πρόβλεψης ενδομητρίου θανάτου). Η λήψη απόφασης για συνέχιση ή όχι της εγκυμοσύνης θεωρείται κρίσιμη, μιας και ο μαιευτήρας βρίσκεται αντιμέτωπος μεταξύ προωρότητας νεογνού και ενδομητρίου θανάτου. Ο κίνδυνος αναπνευστικής δυσχέρειας (RDS) του νεογνού μειώνεται όσο προχωράει μια εγκυμοσύνη, η πιθανότητα δε του ενδομητρίου θανάτου θα είναι αυτή που θα καθορίσει την απόφαση για διεκπεραίωση της κύησης. Κάτι τέτοιο μπορεί να δικαιολογήσει το όριο των 37 εβδομάδων ως την πιο καλή επιλογή ως ηλικία κύησης τοκετού. Οι βιοχημικές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και οι τιμές των χολικών οξέων στον ορό θα λειτουργήσουν ως οδηγός για την απόφαση του μαιευτήρα.

Τα αυξημένα ποσοστά των καισαρικών τομών στην EXK σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (σύμφωνα με το WHO, μόλις το 17,8% στην Ευρώπη ενώ σε σχετική μελέτη του London School of Economics (LSE) στην Ελλάδα το αντίστοιχο ποσοστό αγγίζει το 47,3%) καθώς και ο πρόωρος τοκετός δείχνουν την αυξημένη εγρήγορση των ιατρών ως προς το οξύ βλαπτικό αποτέλεσμα της EXK τόσο για το έμβρυο όσο και για τις επιπτώσεις του στην μητέρα. Στις γυναίκες με EXK που παρακολουθήσαμε στο νοσοκομείο «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», στο 78% ο τοκετός έγινε με προγραμματισμένη καισαρική τομή ενώ σε ποσοστό πάνω από το 50%, ο τοκετός διεκπεραιώθηκε σε ηλικία κύησης κάτω των 37 εβδομάδων δηλαδή πρόωρα. Κατά την διεθνή βιβλιογραφία κρίνεται σκόπιμο η διεκπεραίωση του τοκετού λίγες εβδομάδες πριν από την προγραμματισμένη ημερομηνία με σκοπό την μείωση του κινδύνου για ενδομήτριο θάνατο²¹. Οπωσδήποτε, ο τοκετός προτιμάται μετά την πνευμονική ωρίμανση του εμβρύου αλλά δύναται να συντομεύσει σε περίπτωση παθολογικού καρδιοτοκογραφήματος⁶.

Στην συγκριτική αυτή μελέτη δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην απώλεια αίματος κατά τον τοκετό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, που δείχνει ότι στις γυναίκες που πάσχουν από EXK δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια υποκείμενη διαταραχή στην ηηκτικότητα του αίματος που να προκαλεί μεγαλύτερη αιμορραγία κατά τον τοκετό. Η παραμονή δε των λεχαιδίων στο νοσοκομείο με EXK δεν διαφέρει από αυτήν των γυναικών της ομάδας ελέγχου καθώς η χολόσταση υποχωρεί άμεσα μετά τον τοκετό και επομένως δεν προκαλεί επιπλοκές. Παρά όλα αυτά, παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στον χρόνο νοσηλείας των επιτόκων με EXK στο νοσοκομείο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου με μέση τιμή περίπου 14 ημέρες έναντι 6 ημερών της ομάδας ελέγχου. Αυτό δείχνει ότι η νοσολογική αυτή οντότητα επιβαρύνει κατά τουλάχιστον διπλάσιες ημέρες νοσηλείας το Εθνικό Σύστημα Υγείας και τα ασφαλιστικά ταμεία καθώς απαιτεί στενότερη παρακολούθηση της εγκύου.

Στην μελέτη μας επιβεβαιώνεται και η διαπίστωση άλλων εργασιών, δηλαδή ότι η EXK δεν επηρεάζει το Apgar score των νεογνών κατά το 1ο λεπτό, καθώς δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά

στο Apgar score των δύο ομάδων. Επίσης δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την παρουσία του μηκωνίου στον τοκετό, την παραμονή στην εντατική μονάδα νεογνών πάνω από 24 ώρες, την υποβοηθούμενη σίτιση, την διασωλήνωση, την υπερχολερυθριναιμία και την χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα (σουρφακτάνη).

Τα παραπάνω αποτελέσματα συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι η επίδραση της EXK στο έμβρυο είναι ένα οξύ γεγονός όπως ο ενδομήτριος θάνατος ενώ δεν σχετίζεται με χρόνια βλαπτική δράση στο έμβρυο. Περιστατικό σαν κι αυτό παρουσιάστηκε και στο δείγμα μας χωρίς να υπάρχει καμία άλλη αιτία σύμφωνα με παθολογοανατομική εξέταση.

Είναι αληθές ότι στην EXK παρουσιάζεται συχνότερα μηκόνιο, ενώ είναι αυξημένα τα ποσοστά για πρόωρο τοκετό (7-25% ιατρογενής). Σε διάφορες μελέτες φαίνεται ότι το ποσοστό μηκωνίου στην EXK αυξάνεται γραμμικά κατά 19,7% για κάθε 10 $\mu\text{moles/l}$ αύξησης των χολικών οξέων ($P=0,001$)³. Η αιμορραγία μετά τον τοκετό στην EXK αναμένεται αυξημένη λόγω του ποσοστού των καισαρικών τομών, παρόλα αυτά δεν έχει παρατηρηθεί κάτι τέτοιο στις μελέτες αυτές μιας και τα ποσοστά κυμαίνονται από 2-22%^{19,20,28,29}.

Συμπληρωματικά στη παραπάνω διαπίστωση όσον αφορά την κατάσταση της γυναίκας μετά τον τοκετό και την παραμονή της στο νοσοκομείο, φάνηκε ότι σε όλες τις γυναίκες που παρακολούθησαμε υπήρξε ομαλοποίηση των ενζύμων της ηπατικής λειτουργίας, καθώς και το γεγονός ότι τα συμπτώματα της νόσου, υποχώρησαν στις μισές περίπου γυναίκες εντός των πρώτων 7 ημερών. Η εξαφάνιση της συμπτωματολογίας σε συνδυασμό με την επαναφορά των τιμών στους δείκτες της ηπατικής λειτουργίας θα θέσουν με βεβαιότητα την διάγνωση²⁸.

Δυστυχώς δεν υπάρχει καμία θεραπεία που να βελτιώνει το περιγεννητικό αποτέλεσμα η εξατομίκευσή της δε, κατά περιστατικό, είναι η άποψη που επικρατεί για την αντιμετώπιση της EXK. Γενικότερα, στο νοσοκομείο «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», η EXK αντιμετωπίστηκε με την χορήγηση UDCA σε αριθμό πάνω από το μισό των γυναικών στην δοσολογία έως 3 δισκία την ημέρα πάντα σε συνάρτηση με την συμπτωματολογία και τον εργαστηριακό έλεγχο της ασθενούς.

Παρατηρήθηκε ότι στο 50% των γυναικών με EXK παρουσιάστηκε βελτίωση της συμπτωματολογίας κατά την θεραπεία τους. Σημαντική παρατήρηση θεωρείται και η λήψη προγεστερόνης από τις μισές γυναίκες που εμφάνισαν EXK κατά την διάρκεια της κύησης είτε στα πλαίσια αιμορραγίας είτε στα πλαίσια πρωτοκόλλου εξωσωματικής γονιμοποίησης ανεξαρτήτως διάρκειας χορήγησής της. Φαίνεται ότι η λήψη προγεστερόνης συμβάλλει στην εμφάνιση της EXK στην κύηση.

Όσον αφορά την παρακολούθηση της γυναίκας μετά τον τοκετό, ο έλεγχος στις τρανσαμινάσες θα πρέπει να γίνεται μετά τις 10 πρώτες ημέρες²⁸. Ο έλεγχος για την επιστροφή των ηπατικών ενζύμων στα φυσιολογικά επίπεδα θα πρέπει να γίνεται στις 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό έτσι ώστε να μπορεί να γίνει αντιληπτή οποιαδήποτε εμμένουσα διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Επίσης, είναι απαραίτητη η συμβουλευτική ιατρική για ενδεχόμενη αντισύλληψη της μητέρας στο μέλλον. Γενικότερα, η παρακολούθηση της EXK κατά την διάρκεια της λοχείας αλλά και μετά το πέρας αυτής θα πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό.

Obstetric Cholestasis. Risk Factors and Perinatal Outcome.

Retrospective study of 23 cases of ICP in the last 3 years and literature review.

Which risk factors are associated with the disease or contribute to it?

How important is the effect of Obstetric Cholestasis on the perinatal outcome?

Kastanias S.¹, Chaidopoulos D.², Sindos M.³

¹Specialty trainee, 1st Department of Obstetrics & Gynaecology, "Alexandra University Hospital"

²Lecturer, 1st Department of Obstetrics & Gynaecology, "Alexandra University Hospital"

³Consultant, 1st Department of Obstetrics & Gynaecology, "Alexandra University Hospital"

Correspondence: StamatiouKastanias, 103, P. Moutsaina st., 82200, Chios island, Greece
Tel: 00306932360440,
e-mail: stam_kast@yahoo.gr

Summary

Introduction: The intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is the most common hepatic disease unique to pregnancy. It is a multifactorial disorder which starts with modest symptoms and can end in intrauterine fetal demise. No specific method of antenatal fetal monitoring for the prediction of fetal death can be recommended.

Aim: of this study is to determine the risk factors of cholestasis of pregnancy, their relationship based on the international references, the diagnostic methods and treatment, as well as the effect of the disorder on the perinatal morbidity.

Materials and methods: The study group is consisted of 23 women with intrahepatic cholestasis of pregnancy and the control group of 23 women with uncomplicated pregnancy except from prematurity in the last three years. A statistical analysis using Chi-squared test was applied to the Apgar score in the 1st minute, the weight of neonates, the presence of meconium, the blood loss of the mother during the labor, the total days of hospitalization of the parturient and postpartum, as well as the complications of the neonates. Further consideration was made for seasonal variations in the appearance of symptoms, relative disorders of the mother during the pregnancy, presence of ICP in a previous pregnancy or on a pregnant 's relative, symptoms of the mother as well as the gestational age at their inception, treatment received and the administration of progesterone, fetal biophysical profile, variations of symptoms during the pregnancy, gestational age of labor and period of remission of symptoms after the labor. Moreover, this study included parameters such as the age of the mother and her work situation, the use of IVF, the presence of multifetal pregnancy, the BMI, the cardiocography and the ultrasound of her pregnancy.

Results: A statistically significant difference between the 2 groups concerning the days of hospitalization of the parturient ($p=0,007$), has been observed. However, there was no statistically significant difference between the 2 groups concerning the Apgar score in the 1st minute ($p=0,565$), the weight of neonates ($p=0,676$), the presence of meconium ($p=0,219$), the blood loss of the mother during the labor ($p=0,327$), the total days of hospitalization of the postpartum ($p=0,180$), as well as the complications of the neonates ($p=1,000$) such as a) presence in Neonatal Intensive Care Unit more than 24 hours ($p=1,000$), b) assisted nutrition, c) intubation, d) hyperbilirubinemia ($p=1,000$) and e) administration of surfactant ($p=1,000$).

Conclusions: ICP does not directly affect the fetal growth, nor appear to cause coagulopathy during the pregnancy. The days of hospitalization of the parturient are twofold in relation to control group as opposed to the days of hospitalization of the postpartum. Furthermore, ICP neither affects the Apgar score in the 1st minute, nor causes the presence of meconium during the labor. Concerning the complications of the neonates, ICP does not appear to influence the presence in Neonatal Intensive Care Unit more than 24 hours, the as-

sisted nutrition, the intubation, the hyperbilirubinemia and the administration of surfactant. The results mentioned above support the hypothesis that ICP causes an acute effect in embryo, like fetal demise in utero, while it does not appear to relate to chronic damage. Finally, this pathologic entity burdens the National Health System and the pension funds at least twice the days of hospitalization, as it requires closer monitoring of the pregnancy.

Key words: Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, Pruritus, Bile Acids, Ursodeoxycholic Acid

Βιβλιογραφία

1. Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle. *Ann Hepatol* 2006; 5: 202-5.
2. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 375: 594-605.
3. Glantz A, Marshall HU, Mattson LÅ. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40: 467 – 74.
4. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:1137 – 43.
5. Rioseco AJ, Ivancovic 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.
6. Alsulyman O.M, Ouzounian J.G, Ames-Castro M, Goodwin T.M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:957–960.
7. Laatikainen T, Tulenheimo A. Maternal serum bile acid levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1984;22:91 – 4.
8. Pauli-Magnus C, Meier PJ, Stieger B. Genetic determinants of drug-induced cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 147-59.
9. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittoma kiK. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006;43: 723-728.
10. Kenyon AP, Tribe RM, Nelson-Piercy C, Girling JC, Williamson C, Seed PT, et al. Pruritus in pregnancy: a study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis. *Obstet Med* 2010;3:25–9.
11. Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol* 1999;94:189–193.
12. Gonzales 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.
13. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis,

- diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33: 1012-21.
14. Meng LJ, Reyes H, Axelson M, et al. Progesterone metabolites and bile acids in serum of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology* 1997; 26:1573-1579.
 15. Savander M, Ropponen A, Avela K, Weerasekera N, Cormand B, Hirvioja M-L, et al. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2003;52: 1025-9.
 16. Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:211-216.
 17. Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC, Kato C S, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: An intriguing pregnancy-specific disorder. *J Soc Gynecol Invest* 2002;9:10-14.
 18. Reyes H, Baæez ME, Gonzaelez MC, Hernaændez 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: 542-549.
 19. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, Storey B. Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J* 1976;1:870-2.
 20. Shaw D, Frohlich J, Wittman BAK, Willms M. A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142: 621-5.
 21. 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.
 22. Davidson KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Semin Perinatol* 1998;22:104 - 11.
 23. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, et al. 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.
 24. Sepulveda WH, Gonzalez C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;42:211-215.
 25. Chieco P, Romagnoli E, Aicardi G, Suozzi A, Forti GC, Roda A. Apoptosis induced in rat hepatocytes by in vivo exposure to taurochenodeoxycholate. *Histochem J* 1997; 29:875-83.
 26. Gorelik J, Harding SE, Shevchuk AI, Koralage D, Lab M, deSwiet M, et al. Taurocholate induces changes in rat cardiomyocyte contraction and calcium dynamics. *Clin Sci (Lond)* 2002;103: 191-200.
 27. Zimmerman P, Koshiken J, Vaalamo P, Ranta T. Doppler umbilical artery velocimetry in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis. *J Perinat Med* 1991;19: 351-5.
 28. BacqY, SapeyT, Bréchet MC, Pierre F, FignonA, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997;26: 358-64.
 29. 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.