

Az epesavmérés szerepe a súlyos terhességi cholestasis szülészeti ellátásában

Deli Tamás dr.¹ ■ Tóth Judit dr.² ■ Csépes-Ruzicska Lea¹
Török Olga dr.¹ ■ Krasznai Zoárd Tibor dr.¹ ■ Mosolygó-Lukács Ágnes dr.²
Kappelmayer János dr.² ■ Lampé Rudolf dr.¹

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Debrecen

Bevezetés: A terhességi cholestasis a terhességek 1%-ában előforduló kórkép. Fennállása nagymértékben növeli a súlyos magzati szövődmények kialakulásának, így a koraszülésnek és a terminusközelben váratlanul bekövetkező, méhen belüli magzati elhalásnak a rizikóját.

Célkitűzés: A hazánkban a klinikum számára a közelmúltban elérhetővé vált szérumösszepesavszint-méréssel kapcsolatos eddigi tapasztalataink összegzése és a terhességi cholestasis ellátása debreceni gyakorlatának bemutatása.

Betegek és módszer: Retrospektív esetsorozatban vizsgáltuk a debreceni Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán 2020. szeptember és 2021. szeptember között kezelt súlyos cholestasisos várandósok adatait. Meghatároztuk az epesav-, a májenzim- és a bilirubinszintek statisztikai korrelációját is.

Eredmények: 758 várandós 1258 szérummintájából történt epesav-meghatározás. 5 esetben (az összes eset 0,7%-a, a cholestasisos esetek 6,4%-a) súlyos (epesav 40–99 $\mu\text{mol/L}$), 7 esetben (0,9%, illetve 9,0%) igen súlyos (epesav ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$) epepangás volt igazolható. A 12 súlyos cholestasisos várandós átlagéletkora 30,6 (21–43) év volt, közülük 7 volt primigravida. A betegek közül 5-nél állt fenn cholestasisra hajlamosító előzményi betegség. 6 beteg részesült ursodezoxikólsav-kezelésben, amely az epesavszintek jelentős csökkenését eredményezte. Súlyos cholestasisban az epesav–GOT ($R^2 = 0,14$) és az epesav–GPT ($R^2 = 0,17$) korreláció gyengének bizonyult ($n = 45$). Az epesavszintek postpartum hamar szignifikánsan javultak. A 12 beteg közül eddig 11 szült meg, és 13 újszülött született, 2/12 volt ikerterhesség. Az átlagos gestációs kor a szüléskor 37 (33–40) hét volt. 3/11 koraszülés történt (27%). A terminusközei szülések közül 7/8 (88%) szülésindukciót követően zajlott. Egyszer sem volt szükség elektív császármetszésre, és a vajúdás során mindössze 2/11 esetben kellett császármetszést végezni (18%). Intrauterin magzati elhalás nem következett be.

Következtetés: A szérumepesav-mérés hatékony eszköz a terhességi cholestasis diagnosztikájában és követésében, a protokollalapú szülészeti ellátáshoz pedig nélkülözhetetlen. A közleményben bemutatjuk klinikánk epesavszinten alapuló terhességi cholestasis ellátásának gyakorlatát is.

Orv Hetil. 2022; 163(20): 797–805.

Kulcsszavak: terhességi cholestasis, szérum-összepesavszint, koraszülés, méhen belüli elhalás

The role of bile acid measurement in the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy

Introduction: Intrahepatic cholestasis of pregnancy complicates 1% of pregnancies. It increases the risk of severe fetal complications significantly, including preterm delivery and stillbirth.

Objective: To summarize our experience with serum total bile acid level measurement that has recently become available for clinical routine in Hungary, and to present the way of gestational cholestasis care at our university.

Patients and method: In a retrospective case series, we analyse the data of 12 patients suffering from severe cholestasis of pregnancy treated between September 2020 and September 2021 at the Department of Obstetrics and Gynecology, University of Debrecen. We also determine the statistical correlation between bile acid, transaminase and bilirubin levels in severe cholestasis.

Results: 1258 serum samples of 758 patients were measured. 5 of them (0.7% of all cases, 6.4% of cholestasis cases) had severe (total bile acid 40–99 $\mu\text{mol/L}$), 7 (0.9% of all cases and 9.0% of cholestasis cases) had very severe (total bile acid ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$) disease. The average age of the 12 cases was 30.6 (21–43) years, 7 of them were primigravid. 5 of the patients had a predisposing disease in their history. 6/12 patients received ursodeoxycholic acid treatment, resulting in significant decrease in the bile acid concentrations. Bile acid and GOT ($R^2 = 0,14$) and bile acid

and GPT ($R^2 = 0,17$) correlations were found to be weak in severe cholestasis ($n = 45$). Postpartum bile acid levels showed rapid improvement. So far, 11 of the patients have delivered and 13 neonates were born, 2/12 were multiple pregnancies. Average gestational age at delivery was 37 (33–40) weeks. 3/11 (27%) were preterm deliveries. 7/8 (88%) of term deliveries were induced. Elective cesarean delivery was not indicated in any of the cases, and in only 2/11 (18%) of the cases did emergency cesarean sections become necessary during labour. No stillbirth occurred.

Conclusion: Serum total bile acid measurement is an effective tool in the diagnosis and follow-up of intrahepatic cholestasis of pregnancy, and is inevitable for the protocol-based obstetrical management of patients. We also present the local protocol of our Department for the management of obstetrical cholestasis.

Keywords: intrahepatic cholestasis of pregnancy, serum total bile acid, preterm delivery, stillbirth

Deli T, Tóth J, Csépes-Ruzicska L, Török O, Krasznai ZT, Mosolygó-Lukács Á, Kappelmayer J, Lampé R. [The role of bile acid measurement in the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy]. *Orv Hetil.* 2022; 163(20): 797–805.

(Beérkezett: 2022. január 10.; elfogadva: 2022. január 29.)

Rövidítések

ALP = (alkaline phosphatase) alkalikus foszfatáz; ATPB4-MDR3 = (ATP binding cassette 4 – multidrog resistance 3) ATP-kötő kazetta-4 – multidrogrezisztencia-3; DE KK = Debreceni Egyetem, Klinikai Központ; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; HCV = hepatitis C-vírus; ICP = (intrahepatic cholestasis of pregnancy) terhességi cholestasis; IRDS = (infant respiratory distress syndrome) újszülöttkori distressz szindróma; IUGR = (intrauterine growth restriction) méhen belüli növekedési visszamaradottság; LDH = laktátdehidrogenáz; OR = (odds ratio) esélyhányados; sTBA = (serum total bile acid) szérumszemesav; UDCA = ursodezoxikolsav

A terhességi epepangás (terhességi cholestasis, a nemzetközi irodalomban intrahepatic cholestasis of pregnancy – ICP) a terhességek 0,5–1,5%-ában előforduló kórkép [1–3]. Az átmeneti és a szülést követően spontán rendeződő májfunkciós zavar jelentőségét elsősorban nem a – néha kifejezetten gyötrő – anyai viszketés adja, hanem a betegség által okozott súlyos magzati szövődmények. ICP-ben jelentősen, a terhesség alatt mért legmagasabb epesavszinttől függően akár 30-szorosra is megemelkedik a terminusközelben jelentkező, váratlan magzati intrauterin elhalás (odds ratio, OR: 30,5), a koraszülés (OR: 3,5), a magzati distressz és a neonatalis intenzív centrumba kerülés (OR: 2,1), valamint a meconiumürítés (OR: 2,6) és -aspiráció kockázata [4]. A betegség incidenciája földrajzi régióként jelentős eltérést mutat: míg a chilei araukán indiánoknál 4–27%, Dél-Ausztráliában csak 0,6%, Európában pedig 1,0–1,5%-ra tehető [1, 5]. Így a hazai szülésszámot figyelembe véve évi 900–1400 cholestasissal esettel számolhatunk. A betegség gyakrabban fordul elő télen, előzményi cholestasissal szövődött terhesség után, epekövességben, HCV-hordozóknál [1, 6–8]. Fennállása esetén a terhességi cukorbetegség előfordulásának kockázata 3-szorosra, a praecleamsiáé 10-szeresre emelkedik [3, 5, 9]. Etiológiája

nem pontosan tisztázott. Valószínűsíthető a genetikai hajlam, például heterozigóta ATPB4-MDR3 (ATP binding cassette 4 – multidrog resistance 3) transzporter mutáció fennállásakor [10, 11], illetve feltételezik a D-vitamin- és a szelénhiány etiológiai szerepét is [12]. A legvalószínűbb mégis a női hormonok, elsősorban az ösztrogének szerepe. Erre utal, hogy a betegség gyakrabban fordul elő emelkedett ösztrogénszinttel járó állapotokban, így a terhesség 20. hete után, ikerterhességben, ovarium-hiperstimulációs szindrómában vagy ösztrogéntartalmú fogamzásgátlók szedésekor [12–14].

A magzati kockázat mértéke elsősorban az anyai szérumszemesav (serum total bile acid, sTBA) szintjétől függ, így az optimális szülészeti ellátáshoz nélkülözhetetlen ennek ismerete. Jelen közleményünkben a rutin-epesavszintmérés magyarországi bevezetésének első éve során szerzett tapasztalatainkról számolunk be a legsúlyosabb 12, ICP-ben szenvedő betegünk esetének bemutatásán keresztül.

Betegek és módszer

A szérumszemesav-mérés laboratóriumi módszere

A Debreceni Egyetem Klinikai Központjában (DE KK) 2020 szeptemberében vált elérhetővé a klinikai rutin számára az sTBA-szint meghatározása. Ezt megelőzően Magyarországon egy magánlaboratóriumban lehetett térítéses formában, 21 munkanapos leletkiadással sTBA-vizsgálatot kérni. Mivel ez a leletátfordulás a klinikum számára az ICP-ben használhatatlan, elvéve történt ilyen vizsgálat. A Laboratóriumi Medicina Intézet a Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika kezdeményezésére vezette be az sTBA-meghatározást, amely enzimátikus, kolorimetriás módszerrel történik [15, 16]. A méréseket COBAS 6000 készüléken (Roche, Bazel, Svájc) végeztük, Randox Bile Acids (TBA) reagens (katalógusszám: BI2672), valamint a hozzá tartozó belső kontrolllok és

kalibrátor felhasználásával (Randox Laboratories, Crumlin, Egyesült Királyság). A vérminták laboratóriumba juttatása és a szérumszeparálása a sejtektől a vérvételtől számított 2 órán belül megtörtént. Az sTBA-szint (éhygromri) referenciatartománya $<10 \mu\text{mol/l}$. $40 \mu\text{mol/l}$ vagy annál magasabb értékek esetén a laboratórium munkatársa telefonon értesítette a kezelőorvost. Az étkezés az sTBA-szintet mérsékelten megemelheti, de a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően, a gyakorlati szempontokat figyelembe véve, random vérvételből történt a vizsgálat, illetve kezdődött el és zajlik jelenleg is a laboratóriumspecifikus, terhes populációra vonatkozó referenciatartomány meghatározása. A vizsgálat leletátfordulási ideje 1–2 munkanap.

Betegek

Az ICP-re gyanús leletekkel (izolált májenzim-emelkedés) és tünetekkel (kiütés nélküli pruritus) jelentkező várandósoknál a kezdeti laborvizsgálatok során, majd emelkedettnek talált epesavérték esetén utánkövetésként több alkalommal történt sTBA-meghatározás. A laboratóriumi módszer beállítása és a terhesekre vonatkozó referenciatartomány meghatározása érdekében a mérés bevezetése utáni első évben emellett epesavmérés történt minden, a DE KK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján a III. trimeszterben történt „nagylabor”, helyi elnevezéssel „toxaemiás panel” vizsgálat részeként is, például toxaemia gyanúja esetén első alkalommal levett labornál, bármilyen ok miatt elektív császármetszésre vagy szülésindukcióra kerülő terhesnél, praeeclampsia szűrésénél rizikócsoportban, terhespatológiai osztályos felvételkor rutinlaborként stb. Vizsgálatunkba azon betegek kerültek be, akiknél legalább 1 alkalommal $\geq 40 \mu\text{mol/l}$ sTBA-szintet detektáltunk. Ezen terhesek demográfiai és kórelőzményi adatait, jelen terhességük alatti vizsgálati eredményeit, peripartum és korai postpartum időszakuk laborleleteit gyűjtöttük össze, felhasználva az elektronikus betegdokumentációs rendszert, kórlapokat, ambulánskartonokat, szülészeti naplót, császármetszéses naplót és szülésindukciós naplót.

Statisztika

Az adatok statisztikai feldolgozása az SPSS Statistics 25 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) és a Windows Professional Plus Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) szoftverek segítségével történt.

Eredmények

2020. szeptember és 2021. szeptember között 758 terhes 1258 szérummintájából történt epesav-meghatározás (1. táblázat). Közülük 66 betegnél (az összes eset 8,7%-a, a cholestasis esetek 84,6%-a) igazolódott enyhe cholestasis (sTBA: 20–39 $\mu\text{mol/l}$), míg 5 esetben (az

1. táblázat | Az egyes szérumszeparációs-tartományokba eső mérések, esetek száma és gyakorisága

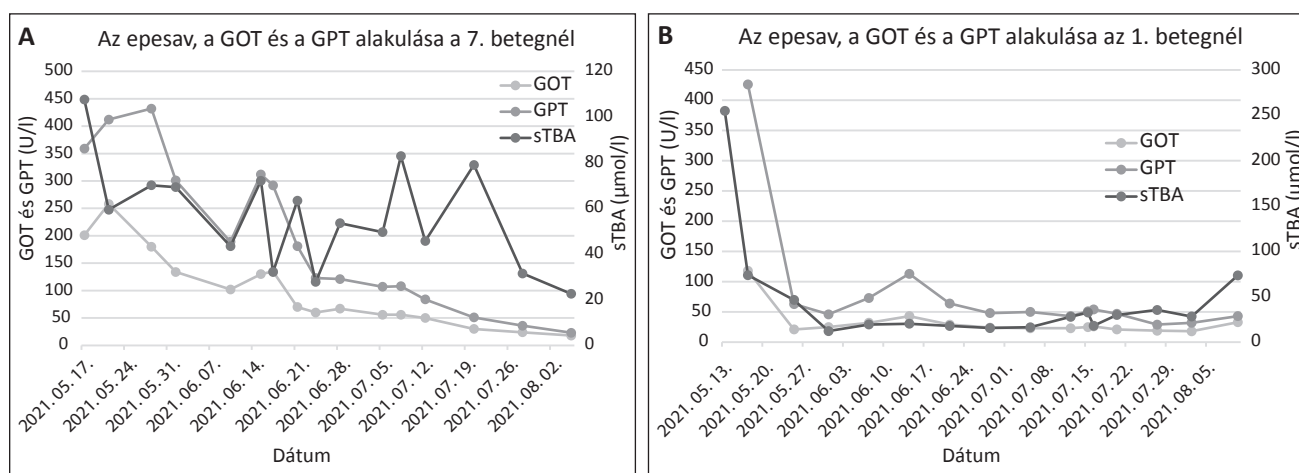
Epesav ($\mu\text{mol/l}$)	0–19	20–39	40–99	>100	Összes
A mérések száma	1122	105	21	10	1258
Az esetek száma	680	66	5	7	758
Előfordulás az összes beteg között (%)	89,7	8,7	0,7	0,9	100

összes eset 0,7%-a, az ICP-s esetek 6,4%-a) súlyos (sTBA: 40–99 $\mu\text{mol/l}$), 7 esetben (az összes eset 0,9%-a, az ICP-s esetek 9,0%-a) pedig igen súlyos (sTBA: 100 $\mu\text{mol/l}$) epepangás volt igazolható. A súlyos és igen súlyos, legalább 1 alkalommal $\geq 40 \mu\text{mol/l}$ feletti sTBA-koncentrációjú esetek demográfiai paramétereit, szülészeti szempontból releváns kórelőzményi adatait, a terhesség alatt mért laborértékeket, a gyógyszeres kezelést, a peripartum adatokat és az újszülöttek adatait a 2. táblázat foglalja össze. Mivel a magzati kockázat mértékét a terhesség alatti csúcs-epesavkoncentráció határozza meg, a táblázatban a 12. gravida adatait a terhesség alatt mért maximális epesavszintek csökkenő sorrendjében mutatjuk be.

A súlyos cholestasisos várandósok átlagéletkora 30,6 (21–43) év volt. Összességében hasonló arányban voltak köztük a nulliparák (7/12) és a már szült nők (5/12), de a nulliparák megoszlása nem volt egyenletes a súlyos és az igen súlyos csoport között: míg az előbbiben 1/5 (20%), az utóbbiban 6/7 (86%) volt az arányuk. Hasonlóan aránytalan a megoszlás a 6 primigravida esetében: az igen súlyos cholestasisos csoportban 5/7 (71%) esetben ez volt az édesanya első terhessége, míg a súlyos betegek csoportjában ez csak 1/5 (20%) várandósra volt igaz.

Az epepangás tünetei – elsődlegesen a viszketés, esetleg a tünetmentes májenzim-emelkedés – átlagosan a 31. gestációs héten jelentkeztek először, de jelentős szórás figyelhető meg: a cholestasis a 12–40. hét között bármikor kialakulhatott. A korán, még a II. trimeszterben jelentkező 3 eset mindegyike az igen súlyos cholestasisos csoportba tartozott. A diagnózis felállítására átlagosan 1 héttel a tünetek kezdete után került sor, de itt is jelentős a szórás 0 és 9 hét között.

A maximális szérumszeparációs-értékek átlaga 126 $\mu\text{mol/l}$ (43–255), a szülés előtti utolsó mérés átlaga pedig 67 $\mu\text{mol/l}$ (8–144) volt, de a kórelőzmény során gyakran változatlan kezelés mellett jelentősen ingadozó epesavszinteket találtunk, csökkenő tendencia mellett (1/A ábra). A csökkenésben bizonyára fontos szerepet játszott, hogy a betegek fele (6/12) urzodezoxikolsav (UDCA)-kezelésben részesült, 3 $\times$ 125 mg és 2 $\times$ 500 mg közötti dózisokban. A legtöbb esetben azoknál, akiknél nem történt gyógyszeres kezelés, azért nem került erre sor, mert a terminusközeléi diagnózis miatt a protokollnak megfelelően azonnal vagy röviddel a diagnózis felállítása után befejeztük a terhességet, vagy spontán megindult a szülés. A 12 betegben a terhesség alatt átlagosan 5 alkalommal történt epesav-ellenőrzés 1–8 naponta (1 alkalom-



1. ábra

Az epesav- és transzaminázszintek változása a kórlefolyás során a 7. (A) és az 1. (B) beteg esetében

GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; sTBA = szérumösszepsav

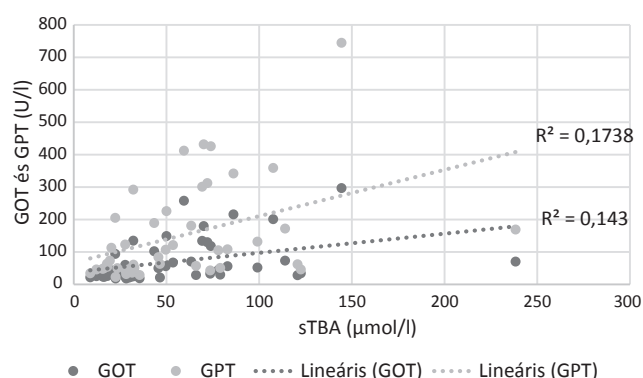
mal 17 napos időköz is volt), de a mérések száma igen változatos, mert a korán felismert legsúlyosabb eseteknél 16–22 mérés is történt, míg a terhesség végén utánkövetés helyett a terhesség befejezését választottuk. 5 esetben történt még hazabocsátás előtt epesavkontroll a postpartum 2–4. napon is. Ezekben az esetekben egy kivétellel az epesavszintek gyors normalizálódását tapasztaltuk, az sTBA-szint 9–17 $\mu\text{mol/l}$ volt. A szülés után megugró epesavszintű páciens volt az, akinél a legmagasabb sTBA-értéket mértük korábban a terhesség alatt. Sajnos ez a páciens exmissiója után kikerült a látókörrünkől, noha esetében az egyéb etiológiájú vagy perzisztáló cholestasis vagy májbetegség irányában további kivizsgálás mindenképpen indokolt lett volna.

Az epesav- és a transzaminázszintek közötti összefüggés gyengének bizonyult. Gyakran fordult elő (3., 5., 6., 12. beteg), hogy csak enyhén emelkedett GOT- és GPT-értéket találtunk jelentősen emelkedett epesavszintek mellett (2. táblázat). Az epesavszintek kórlefolyás alatti ingadozásait a májenzimek változása az egyik gravidánál kevésbé (7. beteg, 1/A ábra), másnál legalább tendenciájában (1. beteg, 1/B ábra) követte. A 12 súlyos beteg kórlefolyása során 45 alkalommal történt egyidejűleg sTBA-, GOT- és GPT-mérés. Mind az sTBA–GOT ($R^2 = 0,14$; $n = 45$), mind az sTBA–GPT ($R^2 = 0,17$; $n = 45$) korreláció gyengének bizonyult (2. ábra). A GOT és a GPT ugyanakkor párhuzamosan változott a kórlefolyás során, a kettő között szoros korreláció volt megfigyelhető ($R^2 = 0,90$; $n = 45$). Az sTBA–összbilirubin ($R^2 = 0,061$; $n = 43$) és az sTBA–konjugált bilirubin ($R^2 = 0,067$; $n = 34$) korreláció szintén gyengének bizonyult.

A betegek kórlezményében 5 betegnél szerepelt olyan adat, amely a később kialakult ICP-vel összefüggést mutathatott. 1 betegnél korábbi fogamzásgátló-szedés során jelentkezett bőrvizketés, 2-nél pedig előző terhességben feltehetően ICP okozhatott tranzienst májfunkciós eltérést. A jelen terhességek során 1 esetben a 20. terhességi hétig elhúzódó hyperemesis, 1 esetben pedig bőrtünetekkel, hasi panaszokkal, sötét vizelettel járó állapot előz-

te meg a cholestasis kialakulását. 3 további betegnél a cholestasis a terhesség során hypertóniával és proteinuriával jelentkező praecclampsiahoz társult.

A közlemény megírásáig a 12 várandós közül 11 szült meg. Az átlagos gestációs kor a szüléskor 37 (33–40) hét volt. A 11 szülés közül 3 volt koraszülés (27%), ebből 2 spontán megindult (ezek egyike gemini), egy pedig indukált koraszülés volt. 8/11 (73%) szülés zajlott szülésindukciót követően, ezek közül 6 esetben volt szükség cervixérlelésre (5 történt prosta glandinnal, egy ballonkatéterrel). A terminusközel szülések közül 6/8 (75%) 'early-term' (a 37–38. gestációs héten zajló), 2/8 (25%) pedig 'late-term' (a 39–40. héten zajló) szülés volt. Ezek közül mindössze 1 szülés indult meg spontán (a tervezett szülés megindítás előtti éjszaka), az összes többi szülés szülésindukciót követően zajlott. A 11 már megszült, súlyos cholestasisos esetben egyszer sem volt szükség elektív császármetszésre, és a vajúdas során mindössze 2 esetben kellett császármetszést végezni (18%). A 12 eset között 2 gemini terhesség szerepel (17%), mindketten *per vias naturales* szültek. Az újszülöttek születéssúly-



2. ábra

Az epesav és a transzaminázok korrelációja egyidejű epesav-, GOT- és GPT-meghatározás során a 12 súlyos cholestasisos betegnél ($n = 45$)

GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; sTBA = szérumösszepsav

2. táblázat A súlyos és igen súlyos terhességi cholelithiasis betegek demográfiai és kórelőzményi adatai, laboratóriumi leletei, terhesség alatti szövődményei és perinatalis adatai. A betegek számozása a terhesség során mért legmagasabb epesavszint szerint, annak csökkenő sorrendjében történt

Beteg	Életkor (év)	G	P	Anamnézis	A tünetek kezdete (gest. hét)	Az ICP-diagnózis ideje (gest. hét)	sTBAmax (μmol/l)	Antepartum utolsó sTBA (μmol/l)	Postpartum 2-4. napi sTBA (μmol/l)	Antepartum sTBA-mérések száma	Az sTBA-mérések között eltelt idő (nap)	A legnagyobb GOT-GPT (U/L)	UDCA-kezelés	Társbetegség	Gest. kor szülés-kor (hét)	A szülés módja Spontán / Indukció	Hüvelyi / Sectio	Iker	Az újszülött neve, születési súlya	Szülési komplikáció
1.	33	1.	0	Korábban OAC-szedés alatt viszketés	21	25	255	28	73	16	1-8	118-426	2 × 250 mg	–	37	Indukció (PG)	Hüvelyi	Nem	Leány, 3040 g	–
2.	21	2.	1	–	33	33	238	66	8	8	2-6	143-266	3 × 125 mg	–	35	Spontán	Hüvelyi	Nem	Fiú, 2420 g	meconiumos magzatvíz
3.	22	1.	0	Viszketés, bőrfoltok, sötét vizelet, hasi diszkomfort	12	15	190	8	5	5	1-17	68-110	3 × 250 mg	–	–	–	–	–	–	jelenleg még terhes
4.	27	1.	0	–	38	38	144	144	1	1	–	297-745	–	–	38	Indukció (BR)	Hüvelyi	Nem	Leány, 2660 g	–
5.	31	1.	0	–	34	35	122	122	12	1	–	34-46	–	–	36	Indukció (PG)	Sectio	Nem	Leány, 2800 g	sikertelen szülésindukció
6.	33	1.	0	–	40	40	109	109	1	1	–	67-79	–	Praecelampsia	40	Indukció (PG)	Sectio	Nem	Fiú, 3880 g	meconiumos magzatvíz
7.	31	3.	0	Hyperemesis a 20. gest. hétig	16	25	107	22	10	22	2-6	258-432	2 × 250 mg	–	37	Spontán	Hüvelyi	Nem	Leány, 3640 g	–
8.	29	1.	0	–	39	39	94	81	2	2	1	327-504	–	–	39	Indukció (PG)	Hüvelyi	Nem	Fiú, 2900 g	–
9.	26	2.	1	–	34	34	86	86	2	2	–	308-484	–	Praecelampsia	33	Spontán	Hüvelyi	Igen	Leány, 2650 g Leány, 2150 g	meconiumos magzatvíz
10.	43	4.	1	Előző terhességben is ICP	36	36	66	66	9	1	–	179-257	–	–	37	Indukció (BR)	Hüvelyi	Nem	Leány, 3240 g	–
11.	39	5.	1	Előző terhességben is májenzim-emelkedés – akut májkárosodás?	37	37	62	62	17	2	4	213-312	2 × 250 mg	–	38	Indukció (BALL)	Hüvelyi	Nem	Fiú, 3740 g	–
12.	32	2.	1	–	35	35	43	14	3	3	6-7	29-19	2 × 500 mg	Praecelampsia	37	Indukció (PG)	Hüvelyi	Igen	Leány, 2480 g Leány, 2080 g	–

BALL = ballonkatéteres cervixirritálás; BR = burokrepesztés; G = graviditás; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; ICP = terhességi cholestasis; OAC = orális fogamzásgátló; P = paritás; PG = prostaglandinos cervixirritálás; sTBA = szérumszűrés; sTBAmax = a legnagyobb mért sTBA; UDCA = ursodezoxikolsav

percentiliseit megnézve – figyelembe véve azt is, hogy szinguláris vagy gemini terhességről van szó – megállapíthatjuk, hogy növekedési retardáció (IUGR; születési súly <10 percentilis) 2 újszülöttnél állt fenn (4. és 12. beteg). Az újszülöttek mindannyian jó állapotban születtek, meconiumos magzatvíz 3/11 (27%) szülésnél került leírásra. A vizsgálati időszakban intrauterin magzati elhalás sem az enyhe, sem a súlyos betegek között nem következett be.

Megbeszélés

Az ICP diagnózisa a nemzetközi szakmai társaságok ajánlása alapján 3 feltétel teljesülése esetén állítható fel: (1) terhesség alatt jelentkező, kiütés nélküli pruritus, (2) emelkedett májenzimek és/vagy epesavszintek, (3) a pruritus és a májfunkciós eltérés egyéb oka kizárható [17–23]. Bár a májenzimek vizsgálata nélkülözhetetlen, mert néha csak ezek jelzik a cholestasis fennállását, a klinikumban a betegség optimális ellátásához feltétlenül fontos az epesavszint ismerete is, aminek több oka is van. Egyrészt az epesavszintek 91%-os szenzitivitással és 93%-os specificitással jelzik a cholestasist, ugyanakkor változásuk nem párhuzamos a transzaminázokéval [23, 24]. Másrészt ismét kiemelendő és a gyakorlat szempontjából kulcsfontosságú, hogy a *magzati kockázat mértékét a terhesség alatt mért legmagasabb epesavszint határozza meg* (tehát nem az aktuális!), így a májenzimek alapján a rizikót megbecsülni legfeljebb közelítőleg lehetséges. Harmadrészt a szakmai ajánlások cholestasisban a szülészeti teendőket az epesavszinttől teszik függővé, így ennek hiányában a nemzetközi irányelveket követő, protokollszerű ellátás nem várható el. Negyedrészt pedig rizikócsoportoknál (például előzményi cholestasist követő újabb terhességben) szűrő jelleggel is alkalmazható, hiszen az epesavszint emelkedése megelőzheti a tünetek (viszketés) és a májenzim-emelkedés jelentkezését, így korán elkezdett kezeléssel tulajdonképpen a *per definiti-onem* ICP kialakulása megelőzhető, a csúcs-epesavkoncentráció mérséklése révén pedig a magzati rizikó igen jelentős mértékben csökkenthető lehet.

A fentieket figyelembe véve érthető, hogy a szülészorvosok részéről megfogalmazódott az igény, hogy az epesavmérés hazánkban is elérhetővé váljon. Az elmúlt bő 1 év alatt rutinszerűvé vált egyetemünkön, és mára a tásszakmák képviselői, sőt az ország egyéb területein lévő szülészeti intézmények is napi gyakorisággal rendelkeznek epesavméréssel, és küldenek mintát vagy éppen beteget egyetemünkre. Kevéssel ezelőtt pedig néhány további centrumban is elindult az epesavmérés, és fokozatosan egyre több intézményben válik elérhetővé ez a vizsgálat. Közleményünkben az első 12 olyan ICP-s beteg esetét mutatjuk be, akiknél már az sTBA-meghatározás irányította az ante- és peripartum teendőket. Az alábbiakban eredményeink megbeszélése mellett a 3. és 4. táblázatban az ICP ellátásával kapcsolatos saját gyakorlatunkat is összefoglaljuk.

Incidencia

Vizsgálatunkban az epesav-meghatározásra került terhesek csoportjának mintegy 10%-ában találtunk minimum enyhe cholestasisnak megfelelő sTBA-szintet. Ez jóval nagyobb az irodalomban található, 1% körüli populációs incidenciánál, figyelembe kell venni azonban, hogy a „Betegek és módszer” fejezetben bemutatott, vérvételre kerülő betegcsoport körében a magas kockázatú terheségek bizonyosan felülreprezentáltak voltak. Vizsgált betegek között ráadásul gyakran olyan terhespatológiai állapotok gyanúja vagy diagnózisa állt fenn, melyek társulása a cholestasisal jól ismert, így például terhességi magas vérnyomások és praecclampsia, gestációs diabetes, ikerterhesség, az előzményben szövődményes terhesség. Mindazonáltal nem zárható ki, hogy a magyar lakosság körében az európai átlaghoz képest valamivel nagyobb lesz az ICP incidenciája, hasonlóan például a skandinávokéhoz – erről egyelőre nem is rendelkezhetünk adatokkal, hiszen hazánkban idáig nem volt epesavmérés. Megemlíthető még, hogy az irodalomban egyes földrajzi régiókban (például Skandináviában) szezonális ingadozást is említenek az ICP jelentkezésével kapcsolatban, gyakoribb téli előfordulással. Saját 12 esetünk is mutatott szezonális heterogenitást, de a skandináv mintától eltérő jelleggel, a tél-tavaszi-nyár-ősz során 1–5–2–4 frissen felállított diagnózissal. Ebből persze messzemenő következtetést nem lehet levonni, részben a kis esetszám miatt, részben azért, mert az epesavmérések elindulása a napi gyakorlatban 2020 tele előtt indult el. Mivel néhány hónapba telt, míg klinikánkon rutinná vált az epesavmérés, a vizsgálatkérések száma fokozatosan emelkedett a tavaszi-nyári időszakig, ami ebben a korai időszakban még alulreprezentáltta tehette a téli hónapokat.

Kórelőzményi adatok

A súlyos cholestasisos csoportban egyenlő megoszlásban voltak primigravidák és multigravidák, illetve nulliparák és már szült nők. Ez egybevág az irodalmi adatokkal, miszerint a korábbi terhességek és szülések száma érdemben nem befolyásolja a cholestasis előfordulását [19]. Ugyanakkor eseteink között az igen súlyos csoportban az egyensúly eltolódott a primigravidák és nulliparák irányába, de ez pusztán a kis esetszámnak köszönhető véletlen jelenség is lehet. A súlyos cholestasisos esetek közül 5-nek a korábbi vagy közvetlen kórelőzményében is szerepelt hajlamosító körülmény. Ez egybevág a betegségre való jelentős genetikai hajlammal és a nagy arányú ismétlődési kockázattal kapcsolatos adatokkal: előzményi ICP esetén a következő terhességben az ismétlődés kockázata 45–90%, családi előfordulás esetén pedig 35% a kialakulás rizikója [18, 19, 23]. Terhelő kórelőzmény esetén érdemes ezt számításba venni a következő terhesség gondozása során (3. táblázat).

Diagnosztika

Eredményeink alátámasztják az epesavvizsgálat szükségességét, hiszen a legsúlyosabb esetek között csak gyenge korrelációt találtunk az epesav és a transzaminázok között, míg az epesav és az összbilirubin, valamint az epesav és a konjugált bilirubin szintjei között csaknem elhanyagolható mértékű összefüggés adódott. Ennél jobb diagnosztikus hatékonyság nem várható az egyéb

májenzimek vizsgálatától sem, mivel irodalmi adatok alapján ICP-ben az epesavszint az esetek kb. 90%-ában, a transzaminázok a 60%-ukban, a GGT a 30%-ukban, a szérumbilirubin pedig csak a 25%-ukban emelkedik meg [18, 19]. Az ALP és az LDH e célból történő használatát korlátozza, hogy ezek kisebb-nagyobb mértékben a terhességben egyébként is emelkedettek a lepényi izoenzimek jelenléte miatt.

3. táblázat | A terhességi cholestasisos betegek ellátásának gyakorlata a debreceni Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán

Diagnózis	• Pruritus nélkül is figyelmet érdemel az emelkedett epesav a magzati rizikó miatt. • Differenciáldiagnosztika (társszakmák!): a) A viszketés egyéb okai (kiütés?, tenyér-talp?, éjjeli pruritus?) – terhességspecifikus (PUPPP, PEP stb.) – nem terhességspecifikus (pl. atopiás dermatitis, allergia) b) A májfunkciózavar egyéb okai (hasi ultrahangvizsgálat, vírusszerológia, autoantitestek) – terhességspecifikus (praeclampsia, HELLP, hyperemesis, AFLP) – nem terhességspecifikus (pl. epeúti obstrukció, vírushepatitis, autoimmun hepatitis / cholangitis, gyógyszer indukálta hepatopathia - pl. Dopegyt!)
Laboratóriumi monitorizálás	• Pruritus laboreltérés nélkül: 1–2 hetente epesav + májenzimek • Epesav 20–39 $\mu\text{mol/l}$: (1–)2 hetente epesav + májenzimek • Epesav 40–99 $\mu\text{mol/l}$: heti 1× epesav + májenzimek + diagnóziskor és szülésindukció előtt haemostasis • Epesav >100 $\mu\text{mol/l}$: heti 1–2× (változástól függően) epesav + májenzimek + diagnóziskor és szülésindukció előtt haemostasis • Postpartum: szülés után 3–6 héttel epesav + májenzimek
Anyai gyógyszeres terápia	Urzodezoxikólsav (Ursofalk): $2 \times 250 \text{ mg} \rightarrow \text{max. } 4 \times 500 \text{ mg (20 mg/ttkg)}$
Anyai monitorizálás/szűrés	Koraszülés (cervix-TVS?), GDM, praeclampsia
Magzati monitorizálás	A magzati rizikóbesorolás alapja a terhesség során mért legmagasabb TBA-szint! A magzati hirtelen elhalás NEM jelezhető előre megbízhatóan. • A Doppler-ultrahangvizsgálat nem hasznos • CTG (NST) naponta • A magzatmozgás figyelése
Intézeti felvétel	• Súlyosságtól függően (a terhesség során mért legmagasabb TBA >40/>100 $\mu\text{mol/l}$) • Laborleletek, a tünetek változásának iránya • Terhességi kor (a tervezett terminálás közeledte?) • A várandós preferenciája • Az ambuláns ellenőrzés megoldottsága, a lakóhely távolsága • Kórelőzmény (súlyos korábbi szövődmény?)
A szülés időzítése	• 37 (0–2) szülésindukció • A klinikai helyzettől függően 36 (0–6), de ritkán akár 34 (0)–35 (6) is lehet: előzményi <i>mors in utero</i>?, hány hetesen?, TBA >100 $\mu\text{mol/l}$?, májenzimek jelentősen emelkedettek?, laborok tendenciája?, extrém pruritus?, magzati distressz?, IRDS-profilaxis?
A szülés módja	<i>Per vias naturales</i> (szülésindukció), egyéb császármetszés indikáció hiányában
A szülés során	• Folyamatos CTG • Meconiumos magzatvíz megítélése fokozott figyelemmel
Postpartum teendők	• UDCA elhagyása a szülés megindulásakor • Újszülött: ICP igazolt hosszú távú későbbi káros hatása nem ismert • Szoptatás: lehetséges • TBA- és májenzimkontroll: 3–6 hét után; ha még magas: hepatológiai vizsgálat
Teendők a következő terhességben	• Tünetek nélkül is epesav-ellenőrzés a II. trimeszertől • Magzati monitorizálás, terminálás időzítése az esetleges súlyos korábbi szövődmény idejét is figyelembe véve
Egyéb nőgyógyászati konzekvenciák	Ösztrogéntartalmú fogamzásgátló szedése: II. kategória – szedhető, de: – A beteg tájékoztatása a cholestasis lehetőségéről – Viszketés esetén elhagyandó – 3–6 hó szedés után epesav- + májenzimkontroll?

AFLP = akut terhességi zsírmáj; CTG = kardiotokegráfia; GDM = terhességi cukorbetegség; HELLP-szindróma = vörösvértestek szétesésével, emelkedett májenzimszinttel és alacsony vérelemezesszinttel járó szindróma; ICP = terhességi cholestasis; IRDS = újszülöttkori distressz szindróma; NST = nonstresszteszt; PEP = terhességi polimorf erupció; PUPPP = viszkető csalánkiütéses papulák és terhességi plakkok; TBA = összepesavszint; TVS = hüvelyi ultrahangvizsgálat; UDCA = urzodezoxikólsav

4. táblázat | Az epesav-meghatározás indikációi és időzítése a debreceni Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika gyakorlatában

Diagnosztikus	• Cholestasisra típusos tünetek (elsősorban pruritus) • Izolált májenzim-emelkedés • Bizonyos májbetegségekben (hepatológus javaslatára)
Szűrő (a II. trimesztertől, pl. 4–8 hetente)	• Előzményi terhességi cholestasis • Családi anamnézisben igazolt terhességi cholestasis • Előzményi, ösztrogénhatással összefüggésbe hozott cholestasis (pl. fogamzásgátló szedése során) • Előzményi, ismeretlen eredetű intrauterin magzati elhalás
Monitorizálás	• Perzisztáló pruritus laboreltérés nélkül, egyéb diagnózis hiányában: 1–2 hetente • Epesav 20–39 $\mu\text{mol/l}$: (1–)2 hetente • Epesav 40–99 $\mu\text{mol/l}$: heti 1× (+ diagnózis-kor és szülésindukció előtt haemostasis) • Epesav >100 $\mu\text{mol/l}$: heti 1–2× (változástól függően; + diagnózis-kor és szülésindukció előtt haemostasis) • Postpartum: szülés után 3–6 héttel

Gyógyszeres terápia

A 12 beteg fele nem kapott gyógyszeres kezelést. Ez a viszonylag magas arány azzal magyarázható, hogy többeknél a diagnózis felállításával egyidejűleg megszületett a terhesség befejezésével kapcsolatos döntés az előrehaladott terhességi kor miatt. Mivel az UDCA-kezelés hatása minimum néhány napot, de gyakran akár 1–2 hetet igényel, a szülés megindulása után viszont a gyógyszer már elhagyandó, és a cholestasis napok alatt spontán megoldódik, ilyen esetekben valóban értelmetlen a gyógyszeres kezelést elindítani. A tapasztalat növekedésével várható, hogy a gyógyszeres kezelés dózisát a jövőben bátrabban fogjuk a maximálisan adható adaghoz közelíteni (3. táblázat). Terápiarefrakter esetekben irodalmi adatok alapján megpróbálható még S-adenozilmetionin, kolesztiramin, rifampicin, dexametazon és fenobarbitál adása is [18, 19, 23], de ezekkel a szerekekkel mi egyelőre még nem szereztünk tapasztalatokat.

Társbetegségek

Praeclampsia, ikerterhesség és koraszülés a populációs és a klinikai átlagnál gyakrabban fordult elő súlyos cholestasisos eseteink között. Ez összhangban van az irodalmi adatokkal, miszerint ICP-ben a praeclampsia rizikója 10-szeresre, a spontán koraszülésé 3,5-szörösre, a iatrogén koraszülésé pedig 3,6-szorosa emelkedik, továbbá ikerterhességben a cholestasis előfordulása a szinguláris terhességekhez képest 5-ször nagyobb [3, 5, 7, 12, 13, 18]. Terhességi cukorbetegség a 12 eset között nem for-

dult elő, noha ICP-ben irodalmi adatok alapján a populációs incidenciánál 3-szor gyakoribb megjelenésére számíthatunk. Ennek magyarázata feltehetően a kis esetszám.

Perinatalis mutatók

A magzati veszélyállapot kialakulásának fokozott kockázatát ICP-ben számos dolog együttes hatásának tulajdonítják [23]. Az epesavak átjutnak a méhlepényen, akumulálódnak a magzatban, a magzatvízben, a méhlepényben és az uterusban. A szívben felhalmozódott epesavak magzati arrhythmia, asystoliát és hirtelen magzati szívhalált okozhatnak. A tüdőben az epesavak az IRDS kialakulásához járulhatnak hozzá. A placentában vasospasmust kiváltva akut lepenyi elégtelenséget, a myometriumban az oxitocinreceptorok expressziójának fokozása révén az uterus fokozott kontraktilitását idézhetik elő. A további magzati kockázatok forrása a társuló terhespatológiai állapotokból, a koraszülöttségből, praeclampsiaból, a gestációs diabetesből származik. Az epesavak közvetlen hatásuk révén tehát inkább akutnak okoznak problémát, és kevésbé jellegzetes a lepeny krónikus funkciózavara, mely intrauterin növekedési retardációban vagy a vajúdás alatti lepenyfunkciós zavarban manifesztálódna. Ezt mutatták adataink is: az IUGR nem fordult elő az átlagosnál gyakrabban, a vajúdás során nem észleltünk a szokásosnál többször magzati distresszre utaló jelet, így a szülések nem végződtek az átlagosnál gyakrabban császármetszéssel (sőt inkább kisse ritkábban, de ez könnyen betudható a kis esetszámnak). A szülemegindítások aránya értelemeszerűen magas volt, ráadásul az indukált szülések háromnegyede a rosszabb prognózisú, kedvezőtlenebb Bishop-score-ról induló, cervixérlelést igénylő csoportból került ki. Ez azonban nem növelte a császármetszések arányát, sőt valamivel még jobb is volt a „hüvelyi szülés sikeres szülésindukciót követően” kategória a klinikánkon megfigyelhető 26%-os arányhoz képest [24]. Ez a véletlen műve is lehetett, de azt sem zárhatjuk ki, hogy ugyanazok a fent említett faktorok, melyek fokozzák a koraszüléshajlamot ICP-ben, akár elő is segíthetik a szülésindukció sikerét. Az mindenesetre biztosnak tűnik, hogy a vajúdás alatt végig fenntartott szoros magzati ellenőrzés mellett (3. táblázat) nincs indokunk császármetszést javasolni pusztán az ICP miatt. Bár szerencsére intrauterin elhalás nem következett be a vizsgálati időszak alatt, a szakmai ajánlások pontos követése fokozottan javasolt ebben a betegségben, mert az előjelek nélküli, hirtelen magzati elhalás veszélyét csak a terhesség időben történő befejezésével tudjuk csökkenteni.

Következtetés

A magyarországi rutinszerű szérum-epesavmérés bevezetését követő első év tapasztalatainak összefoglalása végén elmondhatjuk, hogy az sTBA-meghatározással hasznos eszköz került a szülészorvosok kezébe. A vizsgálat jelen-

tós additív értékkel bír az ICP-nek csak májenzimekkel történő laboratóriumi diagnosztikájához képest. Az epesav-meghatározás a diagnosztikában, monitorizálásban, a magzati rizikó felmérésében kulcsszerephez jut. Ha pedig a szülészeti ellátást olyan protokollra alapozzuk, mely erre a magzati rizikóbesorolásra támaszkodik, ezzel értelemszerűen javítani tudjuk az ellátás színvonalát és a perinatalis kimenetelt. Reményeink szerint a szérum-epesav-vizsgálat széles körű hazai elérhetővé válása, a szakemberek ICP-vel kapcsolatos ismereteinek bővülése és egy hazai viszonyokra adaptált magyar protokoll megalkotása együttesen jelentősen csökkenteni tudják majd az ebből a betegségből adódó súlyos magzati szövődeményeket.

Anyagi támogatás: A közleményben feltüntetett munka és a kézirat megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: D. T., T. J., T. O., K. Z. T., M.-L. Á., K. J., L. R. a szérum-epesavmérés bevezetésében vett részt. D. T., T. O., L. R. összeállította és bevezette a szülészeti ellátás helyi klinikai irányelveit. D. T., Cs.-R. L., T. J. az adatgyűjtést végezte. Statisztikai elemzés: D. T. A közleményt D. T., T. J. írta meg. A közlemény végleges változatát az összes szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük a Debreceni Egyetem ÁOK Laboratóriumi Medicina Intézet munkatársainak, különösen az Integrált Kémia Részleg dolgozóinak és V. Oláh Anna volt részlegvezetőnek a módszerbeállítás során nyújtott segítséget. Köszönjük a Klinikai Központ Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikája azon dolgozóinak a segítségét, akik a közleményben bemutatott szérum-epesavmérés laboratóriumi és klinikai bevezetésében részt vettek.

Irodalom

- [1] Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 2049–2066.
- [2] Reyes H. Sex hormones and bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 2008; 47: 376–379.
- [3] Wikström Shemer C, Marschall HU, Ludvigsson JF, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* 2013; 120: 717–723.
- [4] Ovdia 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. [Erratum: *Lancet* 2019; 393: 1100.]
- [5] Marathe JA, Lim WH, Metz MP, et al. A retrospective cohort review of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a South Australian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 218: 33–38.
- [6] Williamson C, Girling J. Obstetric cholestasis. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, et al. (eds.) *High risk pregnancy: management options.* Fourth edn. Elsevier Saunders, St. Louis, MO, 2011; pp. 843–846.
- [7] Williamson C, Hems LM, Goulis DG, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified *via* a patient support group. *BJOG* 2004; 111: 676–681.
- [8] Paternoster DM, Fabris F, Palù G, et al. Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002; 81: 99–103.
- [9] Martineau M, Raker C, Powrie R, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 176: 80–85.
- [10] 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. *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 1209–1217.
- [11] Floreani A, Carderi I, Paternoster D, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23: 1649–1653.
- [12] Pařízek A, Dušková M, Vítek L, et al. The role of steroid hormones in the development of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Physiol Res.* 2015; 64(Suppl 2): S203–S209.
- [13] Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol.* 1989; 9: 84–90.
- [14] Mutlu MF, Aslan K, Guler I, et al. Two cases of first onset intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome after IVF treatment and review of the literature. *J Obstet Gynaecol.* 2017; 37: 547–549.
- [15] Department of Laboratory Medicine, Debrecen University. Analytical evaluation for measuring total bile acids. [Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Laboratóriumi Medicina: Totál epesav meghatározás: Módszerleírás. MDL 09. LM. 2021. 10. 01.] [Hungarian]
- [16] Danese E, Salvagno GL, Negrini D, et al. Analytical evaluation of three enzymatic assays for measuring total bile acids in plasma using a fully-automated clinical chemistry platform. *PLoS ONE* 2017; 12: e0179200.
- [17] Obstetric cholestasis. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. RCOG green-top guideline No. 43: April, 2011.
- [18] Department for Health and Wellbeing, Government of South Australia. South Australian Perinatal Practice Guideline: intrahepatic cholestasis of pregnancy. 11 August, 2021.
- [19] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Medically indicated late-preterm and early-term deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831. *Obstet Gynecol.* 2021; 138: e35–e39.
- [20] Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG clinical guideline: liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111: 176–194. [Erratum: *Am J Gastroenterol.* 2016; 111: 1668.]
- [21] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009; 51: 237–267.
- [22] Lindor KD, Lee RH. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. UpToDate. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy#H417223400> [accessed: December 19, 2021].
- [23] Manzotti C, Casazza G, Stimac T, et al. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 7: CD012546.
- [24] Deli T, Lampé R, Juhász AG, et al. How the cesarean delivery rate decreased at the Department of Obstetrics and Gynecology, University of Debrecen during the COVID-19 pandemic. [Hogyan csökkent a császármetszések aránya a debreceni Szülészeti Klinikán a koronavírus-pandémia alatt?] *Orv Hetil.* 2021; 162: 811–823. [Hungarian]

(Deli Tamás dr.,

Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032
e-mail: tamasdeli@yahoo.com)