



Dermatosis pada Kehamilan

Rebecca Agustine Kristian

Dokter PTT Puskesmas Lendang Nangka, Kabupaten Lombok Timur,
Nusa Tenggara Barat, Indonesia

ABSTRAK

Dermatosis pada kehamilan merupakan sekelompok penyakit peradangan pada kulit yang berhubungan dengan kehamilan dan/atau postpartum, serta jarang atau tidak pernah didapatkan di luar kehamilan. Beberapa dermatosis pada kehamilan dapat sangat mengganggu, bahkan membuat ibu stres karena sangat gatal. Selain itu, dermatosis lain dapat berakibat fatal terhadap janin, seperti distress janin, kelahiran prematur, dan kematian janin. Diagnosis awal dan terapi yang tepat sangat diperlukan untuk memperbaiki prognosis ibu dan janin.

Kata kunci: Dermatitis, diagnosis, kehamilan, tatalaksana.

ABSTRACT

The dermatoses of pregnancy represent a heterogeneous group of pruritic inflammatory skin diseases related to pregnancy and/or the postpartum period, and also rare or never found in out of pregnancy period. Some dermatoses are distressing to the mother because of severe pruritus, and others are associated with fetal risks including fetal distress, prematurity, and stillbirth. Early diagnosis and prompt treatment are essential for improving maternal and fetal prognosis. **Rebecca Agustine Kristian. Dermatoses in Pregnancy**

Keywords: Dermatoses, diagnosis, pregnancy, treatment.

PENDAHULUAN

Pada kehamilan banyak terjadi perubahan mulai dari sistem hormonal, imun, metabolik, dan pembuluh darah.¹ Hal ini menyebabkan antara lain terjadinya perubahan pada kulit dan adneksa ibu hamil baik secara fisiologis (seperti striae gravidarum, melasma, perubahan pada kulit dan rambut karena pengaruh hormonal), maupun kelainan kulit (dermatosis) yang disebabkan karena kehamilan itu sendiri, peningkatan atau eksaserbasi penyakit kulit yang pernah diderita sebelum hamil.^{1,2,3} Dermatitis pada kehamilan merupakan sekelompok penyakit peradangan kulit yang spesifik pada kehamilan dan/atau postpartum, serta jarang atau tidak pernah ditemukan di luar kehamilan.

Klasifikasi dermatosis pada kehamilan yang terkini dan dianggap paling rasional adalah yang diajukan oleh Ambros-Rudolph, *et al*, pada tahun 2006 setelah penelitian mereka terhadap 505 wanita hamil. Klasifikasi tersebut adalah sbb:^{2,4}

1. *Atopic eruption of pregnancy/AEP (eczema in pregnancy/EP, early onset prurigo of pregnancy/PP, prurigo gestationis, pruritic*

folliculitis of pregnancy/PF)

2. *Polymorphic eruption of pregnancy/PEP (toxic erythema of pregnancy, toxemic rash of pregnancy, late onset prurigo of pregnancy)*
 3. *Pemphigoid gestationis/PG (syn. herpes gestationis)*
 4. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy/ICP*
- Dermatitis pada kehamilan ada yang tidak berhubungan dengan faktor risiko terhadap janin, yaitu AEP dan PEP, tetapi ada yang berhubungan dengan faktor risiko terhadap janin, yaitu PG dan ICP.¹

ATOPIC ERUPTION OF PREGNANCY/AEP

Merupakan dermatosis tersering pada kehamilan (49,7%).²

Etiopatogenesis

AEP adalah suatu kelainan pada kehamilan yang sifatnya gatal, berupa eksematosa (*E-type*) dan erupsi papular (*P-type*) pada individu dengan riwayat atopi dan/atau riwayat keluarga menderita atopi dan/atau peningkatan kadar IgE serum. AEP dianggap dipicu oleh perubahan ekspresi profil sitokin pada kehamilan yang mengakibatkan ekspresi

sitokin *T-helper*.¹ Semua kasus dengan AEP memiliki latar belakang atopi yang jelas, tetapi 80% kasus manifestasi kulit dermatitis atopiknya muncul pertama kali pada kehamilan.²

Gejala Klinis

Erupsi eksematosa (*E-type*) yang klasik terutama mengenai daerah lipatan dan wajah pada 2/3 pasien AEP, sedangkan 1/3 sisanya dengan lesi papular (*P-type*). Lesi papular berupa lesi yang diskret, gatal, dan papula ekzoriasi dengan tempat predileksi di daerah ekstensor dan lebih jarang di badan. Erupsi biasanya dimulai pada awal kehamilan, sebelum trimester ketiga.^{1,2}

Pemeriksaan Laboratorium

Peningkatan IgE total serum pada 20-70% pasien AEP.¹

Prognosis

Onset terjadi sebelum kehamilan trimester ketiga. Lesi dapat berespons secara cepat terhadap terapi. Kekambuhan sering terjadi pada kehamilan berikutnya. Prognosis ibu dan janin baik, bahkan pada kasus berat.¹



Diagnosis Banding

Microbial folliculitis dan dermatitis kontak alergi pada wanita hamil.¹

Terapi

Mengurangi rasa gatal dengan pemberian emolien, kortikosteroid potensi sedang, dan antihistamin. *Benzoyl peroxide* dapat digunakan untuk lesi pada badan dan lesi folikular. Fototerapi UVB dapat digunakan untuk kasus berat.¹

POLYMORPHIC ERUPTION OF PREGNANCY/ PEP

Merupakan dermatosis terbanyak kedua pada kehamilan (21,6%). PEP sering terjadi pada primigravida (73%) walaupun juga dapat terjadi pada kehamilan multigravida.² Istilah PUPPP (*Pruritic Urticarial Papules and Plaques of Pregnancy*) dikenalkan oleh Lawley, *et al*, pada tahun 1979, istilah ini sinonim dengan *Bourne's toxemic rash of pregnancy*, *Nurse's late onset PP*, *toxic erythema of pregnancy*, dan *polymorphic eruption of pregnancy/PEP*. Istilah PEP paling sering digunakan karena paling dapat menggambarkan spektrum klinis yang terjadi.^{1,2,5}

Etiopatogenesis

Patogenesisnya masih belum jelas. Tidak ada hubungan antara PEP dengan preeklampsia ataupun atopi. Karena frekuensi PEP tinggi pada kehamilan dengan bayi kembar atau kehamilan multipel serta pada peningkatan berat badan ibu dan bayi, diduga pemicunya adalah peregangan abdomen. Telah dilaporkan adanya hubungan yang masih belum dapat dijelaskan antara kejadian PEP dengan janin berjenis kelamin laki-laki dan kelahiran secara seksio sesaria.¹

Kenaikan berat badan secara cepat selama bulan-bulan terakhir kehamilan menyebabkan distensi dinding abdomen, sehingga menyebabkan perubahan jaringan kolagen dan/atau elastik di area striae dan memicu sistem imun maternal terhadap rangsangan non-antigenik sebelumnya, sehingga menimbulkan respons inflamasi. Selain itu, adanya DNA fetus pada kulit maternal dihubungkan dengan kondisi ini.^{1,2}

Hipotesis lain mengatakan:²

- Adanya pengeluaran substansi oleh plasenta di kehamilan trimester ketiga ke sirkulasi menyebabkan proliferasi

fibroblas.

- Adanya reseptor progesteron imunoreaktif di keratinosit suprabasal di daerah lesi
- Faktor hormonal belum dapat ditingkirkan karena pada penyakit ini serum kortison secara signifikan menurun.

Manifestasi Klinis

PEP sering ditemukan pada primigravida saat usia kehamilan trimester akhir (biasanya pada usia 35 minggu), tapi dapat juga ditemukan pada usia kehamilan lebih awal ataupun segera setelah kelahiran. Lesi pada PEP adalah polimorfik, dapat berupa urtikaria (paling sering), vesikular, purpura, polisiklik, lesi target, dan eksematosa. Lesi tipikal berupa papula urtikaria eritematosa dan plak 1-2 mm yang dikelilingi oleh lingkaran berwarna pucat. Biasanya bermula di abdomen, di sekitar striae gravidarum. Penjalaran cepat ke paha, bokong, payudara, dan lengan, tidak mengenai daerah periumbilikal, rambut, kuku, dan mukosa. Walaupun jarang, dapat mengenai semua bagian tubuh termasuk mata, telapak tangan, dan telapak kaki. Pruritus parah dapat mengganggu tidur, tapi tidak pernah dilaporkan gangguan sistemik. Penyakit ini juga tidak mempengaruhi janin.^{1,2,5}

Pemeriksaan Laboratorium

Meskipun pemeriksaan histopatologi tidak spesifik, secara umum didapatkan parakeratosis, spongiosis, dan kadang-kadang eksositosis eosinofil (eosinofilik spongiosis). Terdapat infiltrat perivaskuler limfohistiositik pada dermis bagian atas dan tengah dengan jumlah eosinofil bervariasi dan terdapat edema dermis. Hasil pemeriksaan DIF (*Direct Immunofluorescence*) tidak spesifik.^{1,5}

Terapi

Pengobatan simptomatis untuk pruritus seperti antipruritus topikal, antihistamin, dan kortikosteroid topikal. Gejala kulit dapat dikontrol dengan pemberian krim steroid topikal potensi sedang dan emolien. Sebesar 25% kasus memerlukan antihistamin oral (klorfeniramin maleat) dan 9% memerlukan kortikosteroid sistemik jangka pendek (20-30 mg/hari). Penggunaan kortikosteroid oral biasanya jarang diperlukan, tetapi efektif mengontrol gejala yang tidak membaik dengan terapi topikal. Erupsi dapat menyembuh secara spontan dan cepat. Dengan menginformasikan pasien bahwa PEP merupakan penyakit yang *self limited* dapat

membantu mengurangi kecemasan pasien.^{1,2}

Prognosis

PEP sering mengenai primigravida pada trimester akhir kehamilan, tapi dapat pula terkena lebih awal. Dari beberapa laporan didapatkan pula kasus yang terjadi segera setelah kelahiran. Gejala rata-rata menghilang dalam 3 minggu (1-6 minggu). Remisi spontan terjadi beberapa hari setelah melahirkan (biasanya 7-10 hari). Kejadian kekambuhan pada kehamilan berikutnya atau akibat pajanan kontrasepsi oral biasanya tidak terjadi. Prognosis ibu dan janin baik.^{1,2}

PEMPHIGOID GESTATIONIS

Pemfigoid (herpes) gestationis merupakan dermatosis terbanyak ketiga (4,2% kasus) pada kehamilan. Kelainan ini terjadi kira-kira pada 1 dari 50.000 kehamilan. Pemfigoid gestationis adalah suatu kelainan kulit yang disebabkan oleh autoimun dan bersifat sangat gatal, berupa erupsi vesikulobulosa pada usia kehamilan pertengahan sampai akhir ataupun segera setelah kelahiran.^{1,2,5}

Etiopatogenesis

Patogenesis pemfigoid gestationis masih belum jelas. Adanya MHC kelas II, antigen HLA DR3 dan DR4 lebih sering ditemukan pada wanita pemfigoid gestationis dibandingkan dengan wanita normal. Jaringan plasenta dan janin mengandung antigen dari jaringan paternal yang merupakan benda asing bagi sistem imun maternal. Pada pemfigoid gestationis, sistem imun maternal bereaksi abnormal terhadap antigen asing tersebut; molekul MHC kelas II yang seharusnya tidak ditemukan pada plasenta, ditemukan pada sel trofoblastik plasenta dan sel stroma amniokorionik. Akibat kerusakan parsial lapisan sel sinsiotrofoblas dari vili plasenta, molekul MHC kelas II masuk dan melakukan kontak dengan sistem imun maternal, menyebabkan reaksi imun (semi) allogenik yang melawan molekul BP180.⁶

BP180 (dikenal juga sebagai BPAG1 atau kolagen XVII) merupakan kunci struktur protein ikatan hemidesmosom pada epidermis dan dermis. BP180 berisi *domain* intraseluler dan ekstraseluler. Selain terdapat di zona membran basal kulit, BP180 juga ditemukan di jaringan plasenta dan membran fetus. Pada pemfigoid gestationis, antibodi menyerang epitop BP180 yang sama seperti pada pemfigoid



bullosa.²⁶ Paling sering menyerang epitop yang terdapat pada NC16A, yaitu *domain* non-kolagen terbesar pada BP180; antibodi yang menyerang *domain* intraseluler dan ekstraseluler BP180 juga pernah ditemukan. Reaksi silang antara antibodi plasenta dan BP180 pada kulit menyebabkan gejala kulit pada pemfigoid gestationis.⁶

Manifestasi Klinis

Manifestasinya bervariasi berupa papul atau vesikel di atas dasar yang eritema dan edema, serta lesi urtikaria atau plak yang gatal di atas kulit normal atau eritematosa pada daerah abdominal (95% kasus) dan periumbilikal (72% kasus). Dapat menyebar ke abdomen atas, punggung, dada, ekstremitas termasuk telapak tangan dan kaki. PG hampir tidak dapat dibedakan dengan PEP baik secara klinis maupun histopatologis. Pemeriksaan imunofluoresensi merupakan baku emas untuk membedakan keduanya.^{1,2,5}

Pemeriksaan Laboratorium

Pada pemeriksaan imunofluoresensi langsung didapatkan deposisi linear komplemen C3 di perbatasan dermal-epidermal.^{1,2,6} Dapat ditemukan IgG linear pada 25-50% kasus, tapi bukan merupakan kriteria diagnosis utama. Pemeriksaan ELISA BP180 dan NC16A cukup sensitif dan spesifik untuk tes skrining dan diagnosis pemfigoid gestationis.⁶

Terapi

Pada kasus ringan diberikan steroid topikal potensi ringan atau sedang yang dapat dikombinasikan dengan antihistamin. Jika memang sangat diperlukan, steroid topikal poten dan sangat poten, seperti *betamethasone dipropionate* dan *clobetasol propionate* dapat diberikan dalam durasi singkat karena efek fetotoksitasnya masih lebih ringan daripada steroid sistemik.^{2,6} Untuk kasus berat dapat diberikan steroid sistemik (prednison 20-40 mg/hari).²

Prognosis

Biasanya terjadi pada kehamilan trimester kedua atau ketiga dan cenderung berulang pada kehamilan berikutnya. Kekambuhan juga dapat dipicu oleh menstruasi dan penggunaan kontrasepsi oral. Tidak ada risiko terjadinya jaringan parut, kecuali jika terjadi ekskoriasi sekunder atau infeksi sekunder. Risiko pada fetus adalah kelahiran prematur. Pada kurang dari 5% kasus terjadi manifestasi

kulit pada bayi berupa lesi urtika atau bulae yang terbatas dan dapat sembuh spontan. Kejang pada neonatus pernah dilaporkan.^{1,2,5}

INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY

Merupakan dermatosis pada kehamilan yang paling jarang (3% kasus). Merupakan bentuk ringan disfungsi sekresi bilier intrahepatik dan kolestasis pada akhir kehamilan yang bersifat reversibel. *Jaundice* terjadi pada sekitar 1 dari 1.500 kehamilan. Di Amerika Serikat, ICP merupakan penyebab *jaundice* pada kehamilan tersering kedua setelah infeksi virus hepatitis. ICP banyak terjadi di Skandinavia dan Amerika Selatan. Angka kejadian ICP tertinggi yang pernah dilaporkan adalah di Chile (14%-16%), kejadian yang lebih rendah ditemukan di Amerika Serikat (kurang dari 0.1%-0.7%), Kanada (0.1%), Australia (0.2%-1.5%), dan Eropa Tengah (0.1%-1.5%).^{1,2}

Etiopatogenesis

Meskipun patogenesisnya belum jelas, tapi peran faktor hormonal, genetik, lingkungan, dan makanan diperkirakan menginduksi kolestasis biokimia pada individu yang rentan. Perubahan hormonal yang jelas didukung oleh beberapa pengamatan adalah:¹

1. ICP adalah penyakit pada akhir kehamilan (saat kadar hormon plasenta mencapai kadar tertinggi)
2. ICP menghilang spontan setelah kelahiran, saat konsentrasi hormon kembali normal
3. Kehamilan kembar atau triplet, dengan peningkatan konsentrasi hormon lebih tinggi dihubungkan dengan terjadinya ICP
4. ICP terjadi lagi pada kehamilan berikutnya pada sekitar 45-70% pasien

Variasi geografi dan *familial clustering* mengindikasikan adanya predisposisi genetik. ICP muncul sebagai kondisi poligenetik. Gen-gen kandidatnya termasuk mutasi gen kolestasis bawaan, seperti ABCB4 (*multidrug resistance gene 3*), ABCB11 (Bsep), dan ATP8B1 (FIC1). Suatu pengamatan di Chile, melaporkan adanya kenaikan insidens saat musim dingin dan adanya penurunan relatif kadar selenium sebagai faktor lingkungan dan makanan ICP.^{1,7}

Manifestasi Klinis

Biasanya terjadi pada kehamilan trimester ketiga ditandai dengan gejala pruritus dengan intensitas sedang sampai berat di telapak tangan, telapak kaki, atau di seluruh tubuh tanpa lesi primer kulit. Pruritus yang sangat

hebat menyebabkan timbulnya ekskoriasi sekunder, sehingga penyakit ini sebenarnya tidak termasuk dermatosis primer pada kehamilan, hanya lesi kulit sekunder akibat garukan pruritus tersebut. Awalnya pasien hanya mengeluhkan pruritus pada malam hari. Gejala konstitusional seperti rasa lelah, mual, muntah, dan anoreksia dapat menyertai gejala pruritus. Perkembangan klinis menjadi *jaundice*, urin berwarna gelap, atau feses yang berwarna terang terjadi pada sekitar 1 dari 5 pasien.^{1,2}

Pemeriksaan Laboratorium

Peningkatan asam empedu serum adalah indikator paling sensitif untuk ICP. Pada kehamilan normal, asam empedu total (TBA) sedikit meningkat dan setara dengan 11,0 μM , dianggap normal pada akhir kehamilan. Pemeriksaan biokimia pasti untuk ICP masih belum ada. Brites, *et al*, mengidentifikasi beberapa kriteria pemeriksaan untuk ICP, antara lain:¹

1. Konsentrasi TBA serum lebih dari 11,0 μM (normal 4,6 μM - 8,7 μM)
2. Rasio *cholic acid* – *chenodeoxycholic acid* lebih dari 1,5 (normal 0,7-1,5) atau proporsi *cholic acid* pada TBA lebih dari 42%
3. Rasio konjugat gliserin - konjugat taurin pada asam empedu kurang dari 1,0 (normal 0,9-2,0) atau konsentrasi *glycocholic acid* lebih dari 2,0 μM (normal 0,6 μM -1,5 μM)

Derajat pruritus dan keparahan penyakit berhubungan dengan konsentrasi asam empedu. Sering ditemukan perubahan ringan pada tes fungsi hati, seperti peningkatan transaminase, alkalin fosfatase, 5' nukleotidase, kolesterol, trigliserida, fosfolipid, lipoprotein X. Yang paling sensitif adalah alanin transaminase, enzim ini tidak meningkat pada kehamilan normal, tapi sering ditemukan pada ICP dan enzim γ *glutamyl transferase* yang biasanya rendah pada akhir kehamilan, pada ICP didapatkan normal atau sedikit meningkat. Bilirubin direk/konjugat sering meningkat pada ICP. Albumin dapat sedikit menurun, α 2-globulin dan β globulin meningkat pesat. Tes paling utama untuk diagnosis ICP adalah kenaikan asam empedu serum; ICP tidak selalu disertai dengan adanya peningkatan fungsi hati.⁸ Meskipun secara umum tidak perlu biopsi, hasil biopsi hati menunjukkan adanya pelebaran, penyumbatan saluran empedu, dan adanya deposit pigmen empedu di hepatosit sentrilobuler.¹



Diagnosis Banding

ICP tidak memiliki lesi primer. Penyebab lain kelainan hati dan *jaundice*, seperti hepatitis viral dan non-viral, obat-obatan, obstruksi hepatobilier, dan penyakit intrahepatik lainnya (seperti *billiary cirrhosis* primer) harus disingkirkan. Selain itu, hipertiroid, reaksi alergi, polisitemia vera, limfoma, pedikulosis, dan skabies dapat bermanifestasi gatal pada wanita hamil.¹

Terapi

Pengobatan bertujuan untuk menurunkan kadar asam empedu serum. Selain itu, juga diperlukan *fetal monitoring* sejak usia kehamilan 34 minggu. Pada kasus berat, beberapa penulis merekomendasikan induksi persalinan lebih awal (biasanya pada usia kehamilan 37-38 minggu) disertai pematangan paru janin. Pada kasus ringan, gejala ibu diatasi dengan emolien dan agen antipruritus topikal. Antihistamin dan fototerapi dengan UVB terkadang juga cukup efektif.

Ursodeoxycholic acid (UDCA) adalah terapi yang paling berguna. UDCA merupakan asam empedu hidrofilik alami. UDCA memiliki efek hepatoprotektif dengan cara meningkatkan ekskresi asam empedu hidrofobik, metabolik progesteron sulfat, dan bahan hepatotoksik lainnya. UDCA menurunkan kadar asam

empedu dalam kolostrum, darah jantung, dan cairan amnion. Hasil beberapa penelitian acak dengan kontrol plasebo menunjukkan bahwa UDCA 450 mg-1200 mg per hari (15 mg/kgBB/hari) dapat ditoleransi dengan baik dan sangat efektif mengontrol gejala klinis dan memperbaiki abnormalitas biokimia. Efikasi lebih tinggi pada kombinasi pemberian UDCA dengan *5-adenosylmethionine*.^{1,2,7}

Prognosis

Gejala dan abnormalitas biokimia membaik dalam 2-4 minggu setelah kelahiran. Kekambuhan pada kehamilan berikutnya terjadi pada sekitar 45%-70% pasien. Beberapa wanita mengalami kekambuhan ICP setelah mendapat kontrasepsi oral atau obat lain, seperti estrogen sintetis dan agen progesteronal.

ICP umumnya tidak berbahaya, meskipun pada kasus berat dapat mengalami perdarahan postpartum karena kekurangan vitamin K. Beberapa wanita dapat mengalami kecenderungan menderita kolelitiasis dan penyakit kandung kemih. Risiko pada fetus antara lain prematuritas (20-60%) atau berat badan lahir rendah, intrapartum fetal distress (20-30%), dan kematian janin (1-2%). Komplikasi-komplikasi ini dihubungkan dengan peningkatan kadar asam empedu, anoksia plasenta akut karena penurunan

eliminasi asam empedu toksik fetus, serta peningkatan insidens "*meconium-stained amniotic fluid*".^{1,7}

RINGKASAN

Dermatitis pada kehamilan merupakan sekelompok penyakit peradangan kulit yang spesifik pada kehamilan dan/atau postpartum, serta jarang atau tidak pernah ditemukan di luar kehamilan. Dermatitis pada kehamilan dapat disebabkan oleh beberapa hal, seperti riwayat atopi, distensi abdomen, hormonal, autoimun, genetik, dan beberapa penyebab lain yang masih belum jelas. Beberapa dermatosis pada kehamilan tidak berakibat serius terhadap ibu dan janin, seperti AEP dan PEP, tapi cukup mendatangkan stres dan kecemasan pada ibu karena rasa gatal, lesi kulit, serta risiko kambuh pada kehamilan berikutnya. PG dan ICP dapat berakibat serius pada ibu dan janin seperti perdarahan postpartum pada ibu, *fetal distress*, berat badan lahir rendah, prematuritas, kematian janin, dll. Diagnosis, terapi, dan pendekatan yang tepat penting guna mengurangi stres dan kecemasan pada ibu serta risiko lain pada ibu dan janin.

DAFTAR PUSTAKA :

1. Karen JK, Pomeranz MK. Skin changes and diseases in pregnancy. In: Wolff K, Leffell DJ, Paller AS, Gilchrist BA, Katz SI, Goldsmith LA, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. New York: Mc-Graw Hill; 2012; 1204-12.
2. Puspongoro EH. Dermatitis pada kehamilan. In: Indriatmi W, Bramono K, Menaldi SL, editors. Ilmu penyakit kulit dan kelamin. 7th ed. Cetakan pertama. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2015;153-5.
3. Meraj Z, Islam M, Rahman H, Nur J. Pattern of dermatoses of pregnancy in Bangladeshi women. Journal of Pakistan Association of Dermatologists 2013;23(3):262-6.
4. Roth MM. Specific pregnancy dermatoses [Internet]. 2009;21(2):70-4,81. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/707663>
5. Neuhaus IM, Elston DM, Berger TG, James WD, editors. Andrew's diseases of the skin clinical dermatology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:460-62
6. Huilaja L, Makikallio K, Tasanen K. Gestational pemphigoid. Orphanet Journal of Rare Disease 2014;9:136.
7. Pusi T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Orphanet Journal of Rare Disease 2007;2:26
8. European Academy of Dermatology and Venereology. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [Internet]. 2013 Juni 15. Available from: <http://www.eadv.org/patient-corner/leaflets/eadv-leaflets/intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy-icp/>