



8. BÖLÜM

GEBELİK DÖNEMİNDE KARACİĞER İLE İLİŞKİLİ TESTLER

Gebelik döneminde karaciğerin anatomik ve histolojik yapısında yalnızca minimal seviyede değişiklikler meydana gelir. Bromsülfoftalein ve indosiyenin yeşili kullanılarak yapılan araştırmalar, gebelik döneminde karaciğerdeki mutlak kan akımının değişmediğini, buna karşılık karaciğerin, kardiak outputtan aldığı payın %34'ten %28'e indiğini göstermiştir^(1,2,3). Inferior vena kava üzerine olan bası ve azigos sistemindeki akım artışı gebelik sırasında gelişebilen özofageal varislerden sorumlu tutulur⁽⁴⁾.

Gebelik sırasında hepatik ve biliyer sistem fizyolojilerindeki değişikliklerden büyük ölçüde kandaki östrojen ve progesteron konsantrasyonlarındaki artışlar sorumlu tutulmaktadır. Östrojen konsantrasyonundaki artışın hepatik konjugasyonu etkilemediği halde, anyonların kanaliküler sekresyonunu inhibe ettiği ve böylece rölatif kolestazise sebep olduğu belirlenmiştir. Östrojen yükseklığının aynı zamanda hepatik kolesterol sentezinde ve ekskresyonunda artışa sebep olduğu bildirilmektedir⁽³⁾. Herhangi bir karaciğer hastalığı bulunmaksızın, gebelerin yaklaşık yarısında görülen anjiomata ve spider nevi gibi bulguların da kan östrojen seviyesindeki yükseklikle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Gebelik döneminde muhtemelen progesteronun sebep olduğu düz kas gevşetici etkiye bağlı olarak safra kesesinin kontraktilesinde azalma meydana gelir. Bu nedenle boşalma gecikmeli ve eksik olarak gerçekleşir. Gebelik öncesi dönemde mukayese edildiğinde, birinci trimesterden sonraki dönemde, safra kesesinin açıklıktaki hacmi ve kontraksiyon sonrası rezidüel volümü artar⁽⁵⁾. Gebelik döneminde hepatik kolesterol sentezinin



artmasına bağılı olarak safra ile atılan safra asitlerinin yoğunluğunda artış meydana gelir. Bu değişiklik gebelik döneminde safra yolu taşına daha sık rastlanmasının sebeplerinden biri olarak kabul edilir⁽⁴⁾.

Gebelik sırasında karaciğerle ilişkili test parametrelerinin durumu

Aminotransferaz enzimleri (AST ve ALT)

Transaminazlar, her ne kadar karaciğer fonksiyon testleri arasında sayılınsalar da, fonksiyon göstergesi olmaktan çok, karaciğer dokusunda zedelenme olup olmadığının belirlenmesine yardım eden, hassas parametreler olarak kullanılırlar. Aspartat'a amino grubu transferini katalizleyen ve daha çok hücrelerin mitokondrilerinde bulunan AST enzimi, hemen hemen bütün dokularda bulunur. Alanine amino grubu transferini katalizleyen ALT enzimi ise sitozolde lokalize bir enzim olup karaciğer dokusuna daha spesifiktir. Karaciğer dokusunu zedeleyen her olay, bu enzimlerin periferik kandaki aktivitesinde yükselmeye sebep olur.

Mevcut yayınların hemen hemen tamamında, gebelik boyunca her iki enzimin de serum aktivitesinin referans aralık sınırları içinde olduğu bildirilmektedir⁽⁶⁻⁸⁾. Bununla birlikte bu enzimlerin serum aktivitesinin son dönemde, başlangıç dönemine göre biraz daha yüksek olduğu, en yüksek değerlere doğum sırasında rastlandığı görülmektedir⁽⁶⁾. Bu nedenle referans aralık sınırlarını aşan bir netice ile karşılaşıldığında, sebebin anlaşılması için ilave araştırma yapılmasında yarar görülür. Böyle bir durumda gebeliğe özgü olmayan akut veya kronik hepatit sebeplerine ek olarak, gebelik dönemine özgü bazı hastalık olasılıkları da akla getirilmelidir. Serum transaminaz aktivitelerinde yükselmeye sebep olan, gebelik dönemine özgü hastalıklar olarak, hiperemesis gravidarum, intrahepatik kolestazis, gebenin akut yağlı karaciğeri (AFLP) ve hemoliz, yüksek karaciğer enzim aktiviteleri, düşük trombosit sayısı ile karakterize bir tablo olan HELLP sendromu sayılabilir. Bu hastalık tablolarının ilk ikisinde, ALT ve AST aktivitelerinde hafif veya orta derecede artış meydana geldiği halde,



AFLP'de genellikle 1000 U/L'yi geçmeyen orta derecede yükselme görülür⁽⁹⁻¹¹⁾. HELLP sendromunda ise çok yüksek ALT ve AST aktivitelerine rastlanır. Bu hastalıkların en belirgin özellikleri, AST aktivitesinde ALT aktivitesine göre daha fazla yükseltmeye sebep olmalarıdır.

Alkalin fosfataz (ALP)

Alkalin fosfatazlar, karaciğer, kemik, gastrointestinal sistem ve plasentada bulunan bir grup enzimdir. Bu enzimlerin vücuttaki doğal substratları ve metabolik fonksiyonları tam olarak bilinmemekle birlikte, klinik uygulamada özellikle karaciğer, safra yolları ve kemiklerle ilişkili hastalıkların teşhisinde büyük bir öneme sahiptirler.

Gebelik döneminde serum alkalin fosfataz aktivitesi referans aralık sınırları içinde bulunan gebelerin oranı yalnızca %15 civarındadır. Gebelerin %50 kadarında serum alkalin fosfataz aktivitesi, referans aralığın üst sınırının 1-2 katı arasında, %29 kadarında 2-3 katı arasında, %6 kadarında ise 3 katından daha yüksek seviyede bulunur⁽¹²⁾. Gebelik öncesi ile mukayese edildiğinde, total alkalin fosfataz aktivitesi, gebeliğin bütün dönemlerinde yüksek bulunduğu halde, en yüksek aktivite düzeylerine gebeliğin üçüncü trimestirinde ulaşılır⁽¹³⁻¹⁵⁾. Gebelik sırasında serum alkalin fosfataz aktivitesi artışının en önemli kaynağı plasentadır. Gebeliğin son trimestirinde plasentanın, total aktivite artışının %40-60 kadarından sorumlu olduğu bildirilmektedir^(14,16,17). Gebelik döneminde kemik kaynaklı alkalin fosfataz aktivitesinde de artış olduğu halde, karaciğer kaynaklı aktivitede anlamlı derecede bir artış meydana gelmez. Genellikle doğumdan sonraki altı hafta içinde total aktivite referans aralık sınırlarına geri döner⁽¹⁷⁾.

Serum alkalin fosfataz aktivitesinde meydana gelen fizyolojik artış, bu parametrenin gebelik dönemindeki tanısal değerini düşürmekle birlikte, özellikle üçüncü trimestrdeki belirgin aktivite artışı durumlarında, gebeliğin sebep olduğu intrahepatik kolestaz ve AFLP (Acute Fatty Liver of Pregnancy-gebeliğe bağlı akut yağlı karaciğer) olasılıkları akla getirilmelidir. Klinik uygulamada



herhangi bir kullanım alanı bulunmamakla birlikte, preeklampsili gebelerde plasenta kaynaklı alkalen fosfataz aktivitesinin normotansif gebelere göre daha düşük olduğu bildirilmektedir⁽¹⁴⁾.

Gamma glutamil transferaz (GGT)

GGT, amino asitlerin hücre membranlarından transportunu sağlayan bir enzimdir. Kas hücreleri dışında bütün hücrelerde bulunmakla birlikte, serum aktivitesinin en önemli kaynağını hepatobiliyer sistem oluşturur. Bu enzimin aynı zamanda plasenta dokusunda da bulunduğu gösterilmiştir⁽²⁴⁾. Klinik uygulamada serum GGT aktivitesi ölçümü çoğunlukla, alkalen fosfataz aktivitesi yüksekliğinin kaynağını lokalize etmek amacıyla kullanılır. Alkalen fosfataz aktivitesinin yüksek olmasına rağmen, GGT aktivitesinin referans aralık sınırları içinde bulunması, kaynağın hepatobiliyer sistemle ilişkili olmadığını düşündürür.

Gebelik boyunca referans aralık sınırları içinde bulunmakla birlikte serum GGT aktivitesinin gebelik öncesi döneme göre daha düşük olduğu bildirilmektedir^(6,8,18). Gebelik döneminde total alkalen fosfataz aktivitesindeki değişen seviyelerde fizyolojik artış meydana geldiğinden, özellikle hepatobiliyer sistemle ilişkili değerlendirmelerde büyük önem taşır. Bununla birlikte beklenenin aksine gebeliğe bağlı intrahepatik kolestazda serum GGT aktivitesi referans aralık sınırları içinde bulunur⁽⁵⁾. Buna karşılık preeklampside aminotransferaz enzimleri ile birlikte yükselme gösterir⁽⁷⁾.

Laktat dehidrogenaz (LD)

Laktatın pirüvata dönüştürülmesi reaksiyonunu katalizleyen, laktat dehidrogenaz enzimi, iskelet kası, kalp kası, kırmızı kan hücreleri, karaciğer, akciğerler ve böbrekler olmak üzere hemen hemen bütün dokularda bulunur. Laktat dehidrogenazın bilinen 5 izoformunun da plasentada sentez edildiği gösterilmiştir⁽¹⁹⁾. Laktat dehidrogenaz enzimin total aktivitesinin ölçümü, karaciğer hastalıklarının araştırılması sırasında organa spesifik bir parametre olarak kullanılmaz. Laktat dehidrogenazın karaciğere en spesifik izoenzimi LD5'tir. Mevcut araştırmaların çoğunda normal



seyreden gebelik süreci boyunca laktat dehidrogenaz aktivitesinin gebe olmayanlar için belirlenmiş olan referans aralık sınırları içinde bulunduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte son trimesterde hafif derecede yükselme tespit edildiğini bildiren araştırma neticeleri de mevcuttur⁽²⁰⁾. Preeklampsi ve HELLP sendromu ise laktat dehidrogenaz aktivitesinde artmaya sebep olan, gebelik dönemine özgü patolojik durumları oluşturur. Bu hastalıklarda serum total aktivite yükselişinden, karaciğer hasarına ek olarak kırmızı kan hücrelerinin hemolizi ve plasenta kaynaklı enzim aktivitesindeki artış sorumlu tutulmaktadır^(19,21).

Bilirubin

Hemoglobinin hem grubunun yıkılım ürünü olarak ortaya çıkan bilirubin serum konsantrasyonu, normal seyreden gebelik süreci boyunca, gebe olmayanlar için belirlenmiş olan referans aralık sınırları içinde bulunmakla birlikte hafif derecede düşme eğilimi gösterir^(6-8,13,22). Düşme eğiliminin, plazma volümündeki artışın sebep olduğu hemodilüsyonla ilişkili olabileceğini düşünenlerin yanında, gebelik döneminde serum östrojen konsantrasyonundaki artışın da etkili olabileceğini düşünen araştırmacılar da mevcuttur⁽⁶⁾. Oral kontraseptif kullanan kadınlarda da serum bilirubin konsantrasyonunun düşme eğilimi göstermesi, ikinci olasılığı destekleyen bir bulgu olarak kabul edilebilir⁽²²⁾.

Preeklampsi, HELLP sendromu, AFLP ve gebelik kolestazi serum bilirubin konsantrasyonunda artışa sebep olabilen, gebelik dönemine özgü hastalıklardır. Gebelik kolestazında serum bilirubin konsantrasyonunda artış meydana gelebilse de, safra asiti konsantrasyonu artışının daha sensitif bir belirteç olduğu bilinmektedir.

Safra asitleri

Safra asitleri, karaciğerde kolesterolden sentezlenen, glisin ve taurin ile konjuge edildikten sonra safra ile atılan maddelerdir. Kolik asit ve kenodeoksikolik asit, bu grupta yer alan en önemli moleküllerdir. Yağ sindiriminde önemli rolü olan konjuge safra



asitlerinin yaklaşık %95'lik kısmı daha sonra jejunum ve ileumdan geri emilerek enterohepatik dolaşıma katılır.

Mevcut araştırmaların çoğunda serum total safra asidi konsantrasyonunun, gebelik boyunca referans aralık sınırları içinde bulunduğu, birinci trimestr ile mukayese edildiğinde, gebeliğin geç dönemindeki konsantrasyonun daha yüksek bulunduğu bildirilmektedir^(6,23-25). Klinik uygulamada serum safra asidi konsantrasyonu ölçümüne en sık ihtiyaç duyulan durum, şiddetli kaşıntı ile karakterize bir tablo sergileyen gebelik kolestazisidir. Böyle bir durumda en fazla artış gösteren safra asidi fraksiyonunun kolik asit olduğu ve normalin 70 katına varan oranlarda artma gösterildiği bildirilmektedir⁽²⁵⁾.

Lipoproteinler

Gebelik döneminin birinci trimestir dışındaki büyük bölümünde, serum lipoproteinlerinin tamamının serum konsantrasyonlarında artış meydana gelir⁽²⁶⁻³¹⁾. Gebeliğin birinci trimestirinde görülen hafif derecedeki düşüşün ardından, ikinci trimestrde başlayan yükselme eğilimi, doğuma kadar olan dönem boyunca devam eder. Beşyüzellibeş gebenin izlenmesine dayanan prospektif bir araştırmada, gebelik sırasında total kolesterol konsantrasyonunda %46'ya, LDL-kolesterol konsantrasyonunda %49'a, HDL-kolesterol konsantrasyonunda %23'e ve VLDL-kolesterol konsantrasyonunda %36'ya varan oranlarda artış olduğu belirlenmiştir⁽²⁶⁾. Doğumdan sonraki 2 hafta içinde total kolesterol konsantrasyonunda düşme eğilimi başlamakla birlikte, tamamen gebelik öncesi seviyeye dönüş için geçmesi gereken süre önemli ölçüde değişiklik gösterebilir. Gebelik sırasında görülen serum lipoprotein profilinin, oral kontraseptif kullanan kadınlarda görülen lipoprotein profili ile belirgin derecede benzerlik göstermesi nedeniyle artışın östrojenlerin hepatik kolesterol sentezini artırıcı etkisiyle ilişkili olduğu düşünölmektedir^(3,26).

Gebelik döneminde serum trigliserit konsantrasyonundaki değişiklikler, lipoprotein profilindeki değişikliklere çok benzer. Başlangıçtaki hafif derecedeki düşüşün ardından, doğuma kadar



geçen dönemde serum trigliserit konsantrasyonunda da progressif bir artış meydana gelir⁽²⁶⁻²⁸⁾. Serum trigliserit konsantrasyonundaki değişikliklerin de aynen lipoprotein profilindeki değişiklikler gibi östrojenin etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Serum lipoprotein ve yağ asidi konsantrasyonundaki artışların, preeklampsinin ortaya çıkmasında rol oynadığı ve tablonun şiddetini belirleyen faktörlerden biri olabileceği bildirilmektedir⁽³²⁻³³⁾.

Serum proteinleri

Albümin

Karaciğer tarafından sentez edilen albümin, tek başına serum proteinlerinin en büyük kısmını oluşturur. Plazmanın onkotik basıncının ayarlanması yanında, yağ asitleri ve steroid yapılı moleküller de dahil olmak üzere, pek çok maddenin transportunda önemli role sahiptir.

Mevcut araştırmaların tamamında, gebelik süresince serum albümin konsantrasyonunun düşük bulunduğu bildirilmektedir. Gebeliğin ilk döneminde başlayan düşme eğilimi, doğuma kadar geçen süre boyunca devam eder⁽³⁴⁻³⁸⁾. Doğumdan çok kısa bir süre sonra, gebelik öncesi seviyeye süratli bir dönüş meydana gelir⁽³⁴⁾. Gebelik süresince albüminin üretiminde veya yıkımında değişme meydana gelmediğinin ve total albümin kitlesinde herhangi bir değişme olmadığının belirlenmiş olması sebebiyle, serum konsantrasyonundaki değişikliklerin plazma hacmindeki artışın sebep olduğu hemodilüsyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir⁽³⁷⁾.

Hormon bağlayan globülinler

Gebelik döneminde seks hormonu bağlayan globülin (SHBG), kortikosteroid bağlayan globülin (CBG) ve tiroid hormonu bağlayan globülin (TBG) konsantrasyonlarında çok belirgin yükselmeler görülür. Hormon bağlayan globülin konsantrasyonlarındaki bu artışların, gebelik döneminde serum östrojen konsant-



rasyonundaki artışa bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir.

Başta testosteron ve östrojen olmak üzere steroid yapılı hormonların transportundan sorumlu SHBG'in karaciğerdeki sentezi, gebeliğin birinci trimestirinden itibaren artmaya başlar. Serum konsantrasyonu, ikinci trimestirin sonuna doğru maksimum seviyeye ulaşır ve bu seviye gebeliğin sonuna kadar muhafaza edilir. Gebeliğin başlangıcı ile mukayese edildiğinde, gebeliğin sonuna kadar geçen dönem içinde SHBG'in serum konsantrasyonunda 4-6 kat civarında artış olduğunu bildiren çeşitli araştırma raporları mevcuttur⁽³⁹⁾. Gebeliğin birinci trimestirinde SHBG konsantrasyonu düşük olan gebelerde preeklampsi gelişme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir⁽⁴⁰⁾.

Serumda özellikle kortizolün ve progesteronun taşınmasında rol oynayan CBG konsantrasyonunda da gebelik öncesine göre 2-3 kat civarında artış meydana gelir⁽⁴¹⁾. CBG konsantrasyonunun artışı, kortizol ve progesteronun özellikle bağlı formlarının artışına katkıda bulursa da, gebelik döneminde bu hormonların serbest formlarının serum konsantrasyonlarında da artış meydana gelir. Buna karşılık tiroid hormonlarını bağlayan globülin konsantrasyonundaki artış total T3 ve total T4 konsantrasyonlarını belirgin derecede artırsa da, bu hormonların serbest formlarında artma değil, tam tersine düşme eğilimi görülür⁽⁴²⁾.

Alfa-1 antitripsin

Serum alfa-1 antitripsin konsantrasyonunda, gebeliğin erken döneminde başlayan artış eğilimi, gebelik boyunca devam eder(48,49,55). Alfa-1 antitripsinin gebelik döneminde en fazla yükselme gösteren plazma proteini olduğu bildirilmiştir⁽³⁷⁾. Aynı derecede olmasa bile oral kontraseptif kullanan kadınlarda da artış meydana gelmesi, serum alfa-1 antitripsin konsantrasyonundaki bu değişikliğin östrojenlerin uyarıcı etkisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir^(38,44).

Transferrin ve Seruloplazmin



Mevcut araştırmalar, karaciğerde sentez edilen ve başlıca görevi serumda demir ve bakırın transferi olan bu proteinlerin serum konsantrasyonlarının gebelik sırasında arttığını göstermektedir(48-50). Oral kontraseptif kullanımı, karaciğer kaynaklı serum proteinlerinin büyük çoğunluğunda olduğu gibi, serum seruloplazmin konsantrasyonunda da artış meydana getirir^(44,46,47). Buna karşılık serum transferrin konsantrasyonu için aynı durum geçerli değildir^(38,45). Bu durum, gebelik sırasında serum transferrin konsantrasyonunda meydana gelen artıştan, östrojenlerin sorumlu tutulmasını zorlaştırmaktadır.

Haptoglobin

Mevcut araştırmaların çoğunda, hemolize uğrayan eritrositlerden serbestlenen hemoglobini bağlayarak serumdan uzaklaştıran bir protein olan haptoglobin konsantrasyonun, gebelik dönemi boyunca, gebe olmayanlar için belirlenmiş referans aralık sınırları içinde bulunduğu belirlenmiştir^(36,44,46,48).

İmmunoglobulinler

Konu ile ilişkili mevcut araştırma raporlarında, gebelik döneminde serum immunoglobulin konsantrasyonlarının genellikle referans aralık sınırları içinde bulunmakla birlikte, hafif derecede düşme eğilimi gösterdiği bildirilmektedir^(35,36,44). Aynı eğilimin oral kontraseptif kullanan kadınlarda da görülmesi, gebelik dönemindeki değişikliklerden östrojenlerin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir⁽⁴⁴⁾.

C-Reaktif protein

Karaciğerde sentez edilen, hassas bir inflamasyon belirleyicisi olan serum CRP konsantrasyonunun yükselme eğilimi göstermekle birlikte genellikle gebe olmayanlar için belirlenmiş referans aralık sınırları içinde bulunduğu bildirilmektedir. Doğum sırasında ise serum CRP konsantrasyonu genellikle referans aralık sınırlarının üzerinde bulunur.

Kompleman sistemi proteinleri



Yaklaşık 30 farklı proteinden oluşan kompleman sisteminin total aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla total hemolitik kompleman (CH₅₀) ölçümü yapılır. C3 ve C4 ise kompleman sisteminin değerlendirilmesi sırasında en çok ölçülen kompleman komponentleridir. Gebelik sırasında ikinci trimestrden üçüncü trimestire kadar olan dönemde, genel olarak kompleman sisteminin aktivitesinde artış eğilimi görülür. C3 ve C4 konsantrasyonları gebeliğin özellikle son döneminde gebe olmayanlar için belirlenmiş olan referans aralık sınırlarının üzerine çıkabilir^(49,50).

GEBELİK DÖNEMİNE ÖZGÜ KARACİĞERLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Gebelik dönemine özgü olarak gelişen, doğrudan veya dolaylı olarak karaciğeri etkileyen bazı hastalık tabloları mevcuttur⁽⁵¹⁾. Bunlar hiperemezis gravidarum, gebelik kolestazı gebelikte gelişen akut yağlı karaciğer, preeklampsi-eklampsi ve HELLP sendromudur. Preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromu, karaciğeri de etkilemekle birlikte, temel olarak hipertansiyon ile karakterize, vasküler kaynaklı hastalık tabloları olduğundan, ayrı bir bölümde incelenmeleri uygun bulunmuştur.

Bu hastalıkların sebep olduğu biyokimyasal değişikliklerin, gebeliğe ait fizyolojik değişikliklerden ayırt edilmesi gerekir. Gebelik döneminde fizyolojik bir değişiklik olarak, albümin konsantrasyonunda düşme ve alkalin fosfataz aktivitesinde yükselme görülür. Total bilirubin, 5' nükleotidaz, GGT, ALT ve AST değerlerinde ise genellikle, gebe olmayanlar için belirlenmiş olan referans aralık sınırları aşan anlamlı bir değişim olmaz. Bu nedenle bu son grupta yer alan analiz parametrelerinin, referans aralık sınırlarını aşması durumunda hepatobiliyer bir hastalık bulunma olasılığı akla getirilmelidir

Hiperemezis gravidarum

Hiperemezis gravidarum, gebeliğin ilk trimestirinde ve ikinci trimestirin başlangıç döneminde görülebilen, şiddetli bulantı ve



kusma ile karakterize bir tablodur. Çoğu zaman kilo kaybı, dehidratasyon, elektrolit dengesizliği ve ketonüriye sebep olur. Dehidratasyona neden olacak derecede ağır seyreden hiperemesis gravidarum tablolarında, hastaların %50 kadarında serum aminotransferaz aktivitelerinde, genellikle 250-300 U/L'yi aşmayan yükselmeler görülebilir. Aynı şekilde orta derecede, genellikle 4 mg/dL'yi aşmayan serum bilirubin yüksekliklerine rastlanabilir^(4,52). Kusması çok şiddetli olan hastalarda nadir olmayarak amilaz aktivitesinde de yükselme meydana gelebileceği bildirilmektedir⁽⁵³⁾. Bununla birlikte önemli derecede bir karaciğer hastalığı gelişmez ve karaciğer biyopsileri normal netice verir.

Hiperemesis gravidarum tablosunun gelişmesinde hCG konsantrasyonunun yüksekliğinin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Özellikle malnutrisyon geliştiği durumlarda düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma sıklığı yüksektir. Sıvı ve elektrolit açığını kapatmaya yönelik destekleyici tedbirler tedavi amacıyla yapılacak tedavinin en önemli kısmını oluşturur.

Gebeliğin intrahepatik kolestazi

Genellikle gebeliğin üçüncü trimestrinde görülen bu tabloya rastlanma sıklığı toplumdan topluma farklılık göstermekle birlikte %0.5-1.0 arasında değişir. Tablonun gelişmesinde genetik faktörlerin de rolü olduğu ve yaşın ilerlemesiyle birlikte daha sık görüldüğü bildirilmektedir^(54,55). Tablonun gelişmesinde rolü olan mekanizmaların tam olarak bilinmemesine rağmen, gebelik sırasında östrojen konsantrasyondaki artışın biliyer sistem üzerine olan etkisinin en önemli rolü oynadığı düşünülmektedir^(3,54,56). Oral kontraseptif kullanan kadınlarda benzeri bir tabloya rastlanabilmesi, bu olasılığı destekleyen bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Aynı şekilde oral kontraseptif kullandıkları sırada kolestaz sorunu yaşayan kadınlarda gebelik kolestazi daha sık görülür. Ayrıca dehidroepiandrosteron sülfat konsantrasyonu düşüklüğünün ve progesteron metabolitleri ile ilişkili bazı anormalliklerin de tablonun gelişmesinde rol oynayabileceği bildirilmektedir^(10,54,57).



Klinik olarak tablonun ilk ve en çok dikkat çeken semptomu kaşıntıdır. Başlangıçta gece ortaya çıkar, öncelikle avuç içi ve ayak tabanında hissedilir⁽⁵⁴⁾. Ancak daha sonra hastayı gün boyu rahatsız eden ve vücudun bütün kısımlarına yayılan bir hal alır. Kaşıntının ortaya çıkmasından sonraki iki hafta içinde orta derecede sarılık gelişebilir. Sarılığa vakaların %20-60 kadarında rastlandığı bildirilmektedir⁽³⁾. Dışkı renginde açılma, idrar renginde koyulaşma gibi kolestazın tipik özellikleri, doğuma kadar devam eder.

Serum bilirubin konsantrasyonunun 6 mg/dL'yi aşması nadir görülen bir durumdur⁽⁵⁴⁾. Kolestazın tipik bulgusu olarak, konjuge bilirubin fraksiyonundaki artış daha belirgin olur⁽¹⁰⁾. Gama glutamil transferaz, 5'nükleotidaz ve alkalin fosfataz aktivitelelerinde belirgin derecede artma meydana gelebilir^(10,54,58). Alkalin fosfataz aktivitesi referans aralık üst sınırının 2-4 katı kadar üzerinde bulunabilir. Aminotransferaz enzim aktiviteleri (ALT ve AST) hafif-orta derecede yüksek bulunabilir ve 250 U/L'yi aşmaması tipik bir özellik olarak kabul edilir^(11,59). K vitamininin emilmesinde aksama olmasına bağlı olarak protrombin zamanında uzama meydana gelebilir. Tablonun en tipik laboratuvar bulgusu, serum safra asit konsantrasyonunun yüksekliğidir. Serum total safra asidi konsantrasyonunda 10-25 kate varan yüksekliklere rastlanabilir⁽²⁴⁾. Safra asidi profilinde kolik asit/kenodeoksikolik asit oranının 1.5'tan büyük, glisin/taurin safra asidi oranının 1.0'den büyük oluşu tipik özellikler olarak kabul edilir⁽⁶⁰⁾.

Gebelik kolestazı iyi huylu seyreden bir klinik tablo olmakla birlikte, prematüre bebek doğurma ve fetüs kaybı riskini artırdığı bildirilmektedir. Amnion sıvısının mekonyum ile boyanması nadir olmayarak görülür^(54,61). Aynı tablonun sonraki gebeliklerde de tekrarlaması beklenen bir durumdur⁽⁶²⁾.

Gebenin akut yağlı karaciğeri

Karaciğer dokusunda mikroveziküler yağ birikimi ile karakterize bir tablo olan "gebinin akut yağlı karaciğeri" tablosu, bazı kaynaklara göre 7000 gebelikte bazı kaynaklara göre ise 13-



16.000 gebelikte bir görülen hastalık tablosunun^(63,9). Kesin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, bu duruma daha çok, *uzun zincirli 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase* (LCHAD) yetersizliği olan bebek doğuran annelerde rastlandığı bildirilmektedir⁽⁶⁴⁾. Bu tablo genellikle üçüncü trimesterde, en sık olarak da 37. hafta civarında görülür. Klinik olarak ani başlangıç gösteren kırıklık, bulantı, kusma ve karın ağrısı şikayetleri görülür. Hastalarda dikkat çekici ölçüde kilo kaybı, hematemez, sarılık, ascites gibi bulgular tespit edilebilir^(4,9).

Karaciğer histolojisinde, akut yağ infiltrasyonu ile birlikte küçük nekroz ve iltihap odakları görülür. Yağ birikimi, mikroveziküler karakterde olup, Reye sendromu'ndakine benzer şekilde hücre içinde pericentral yerleşimlidir⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾.

Laboratuvar bulgularındaki değişikliklerin şiddeti, klinik tablonun şiddeti ile uyum gösterir. Aminotransferaz enzim aktivitelerinin yükselmesi, çoğu zaman dikkat çeken ilk laboratuvar bulgusu olur. Bu enzimlerin serum aktivitesi genellikle 1000 U/L'yi aşmaz^(9,10). AST aktivitesinin ALT aktivitesinden daha yüksek olması tipiktir. Serum bilirubin konsantrasyonundaki artış belirgin derecede olup, çoğu zaman 6 mg/dL'nin üzerinde bulunabilir⁽⁴⁾. Amonyak, kreatinin ve ürik asit seviyeleri hastaların çok büyük kısmında yüksek bulunur⁽⁶⁸⁾. Serum alkalin fosfataz aktivitesi de fizyolojik artış hudutlarının üzerinde bulunur. Yaşamı tehdit edecek düzeyde hipoglisemi gelişebilir⁽⁶⁹⁾. Nispeten sık görülen bir komplikasyon olan dissemine intravasküler koagülasyon tablosunun gelişmesi durumunda, protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı uzun, fibrinojen, antitrombin III konsantrasyonları ve trombosit sayısı düşük bulunur^(9,68).

Tedavi edilmemesi halinde, fulminan karaciğer yetersizliği, dissemine intravasküler koagülasyon, pankreatit, ensefalopati, renal yetmezlik, subkapsüler hematoma oluşumu, karaciğer rüptürü ve yağ embolisi gibi ağır, yaşamı tehdit eden komplikasyonlar gelişebilir.



Tedavi, gebeliğin vakit geçirmeden sonlandırılmasıdır. Be-raberinde ihtiyaca uygun destekleyici tedavi uygulanması gerekir. Böyle bir müdahalenin hemen ardından genellikle iyileşme mey-dana gelir. Gebenin akut yağlı karaciğeri tablosunun gelişmesi durumunda bebek mortalitesinin %23, anne mortalitesinin %18 civarında olduğu bildirilmektedir⁽⁵⁹⁾.

GEBELİK DÖNEMİNDE GÖRÜLEN, GEBELİKLE İLİŞKİLİ OLMAYAN KARACİĞER HASTALIKLARI

Gebeliğin, gebelikle ilişkili olmayan karaciğer hastalıklarının ortaya çıkışını veya seyrini belirgin derecede etkileyen bir özelliği yoktur. Bu nedenle karaciğer ile ilişkili şikayet veya bulguları olan gebelerde, gebelikle ilişkili olduğu bilinen hastalıkların yanı sıra gebelikle ilişkili olmayan karaciğer hastalıklarının da olasılık ola-rak akla getirilmesi gerekir.

Gebelik döneminde viral hepatitler

Gebelik döneminde viral hepatite yakalanma olasılığı aynı yaş grubundaki gebe olmayan kişilerden daha fazla değildir⁽⁷⁰⁾. Akut viral hepatitlerin en dikkat çeken belirtileri, kırıklık, bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısıdır. Sarılık, idrar renginin koyulaş-ması, gaita renginin açılması, karaciğerde hafif derecede büyü-me, hafif derecede ateş ve karaciğer enzimlerinde artış, tabloyu tamamlayan en sık bulgulardır. Bu dönemde, AST ve ALT enzim-lerinin serum aktivitesi, referans aralığın üst sınırını 10-20 kat aşabilir. ALT aktivitesi hemen daima AST aktivitesinden daha yüksek bulunur. Alkalen fosfataz, gamma glutamil transferaz ve laktat dehidrogenaz aktivitelerindeki artışlar daha ölçülü seviyede olur. Total bilirubin seviyesindeki artış, hem direkt, hem de indirekt bilirubinin konsantrasyonlarının beraberce yükselmesin-den kaynaklanır.

Hepatit A



Pikarnovirus ailesinden, bir RNA virüsü olan hepatit A'nın bulaşması, fekal-oral kontaminasyon yoluyla olur. İnkübasyon dönemi 15-50 gün arasında değişir. Genellikle önemli komplikasyonlara sebep olmadan iyileşir. Viremi dönemi kısadır ve kronikleşme özelliği yoktur.

Teşhis, virüse yönelik spesifik antikorların belirlenmesi ile konur. IgM sınıfı spesifik antikorlar (Anti-HAV IgM), hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasıyla birlikte tespit edilebilir. 3-4 hafta içinde maksimum konsantrasyona ulaşan bu antikorlar 3-6 ay boyunca kandaki mevcudiyetini muhafaza eder. IgM antikorlarının ortaya çıkmasından yaklaşık 2-3 hafta kadar sonra ortaya çıkan IgG sınıfı antikorlar (Anti-HAV IgG), yaşam boyu pozitifliğini korur ve bu virüse karşı yaşam boyu bağışıklık sağlar⁽¹²⁾.

Hepatit B

Hepadnovirus ailesinden DNA virüsü olan hepatit B virüsü, başlıca parenteral yolla ve cinsel temasla bulaşır. Akut enfeksiyon döneminin ardından, hastaların %10-15 kadarında kronik taşıyıcılık gelişir. Kronik taşıyıcıların ise %15-30 kadarında kronik replikasyon görülür. Bu kişiler kronik aktif hepatit, siroz ve hepatosellüler kanser gelişimi açısından yüksek risk altındadır⁽⁷¹⁾.

Gebelik döneminde bebeğe transplasental yolla bulaşma olabileceği gibi, bebeğin doğum sırasında virüs içeren anne kanı ile genital sekresyonlarla teması da bulaşmaya sebep olabilir. Hepatit B yüzey antijeni testi sonucu pozitif olan gebelerden fetüse virüs bulaşma oranının %20 civarında olduğu ve bulaşmanın daha çok gebeliğin geç döneminde meydana geldiği bildirilmektedir⁽⁷²⁾. Transplasental bulaşmanın eskiden düşünüldüğü kadar yüksek olmadığı, amnion sıvısında ve kord kanında viral DNA görülmesinin çok nadir bir durum olduğu bildirilmiştir⁽⁷³⁾. Doğumun şeklinin bulaşma oranı üzerine etkili olabileceğini gösteren yeterince kanıt mevcut değildir.

Hepatit B virüsü ile ilgili olarak yapılan serolojik incelemelerde en çok hepatit B virüsünün yüzey antijeni (HBsAg), core anti-



jeni (HBcAg) ve early antijeni (HBeAg) ile ilişkili testler uygulanır. HBsAg, virüs partiküllerinin dış yüzeyinde bulunan spesifik bir proteindir. Enfeksiyonun gerçekleşmesinden sonra 2-6 hafta kadar sonra kanda tespit edilebilir. En yüksek konsantrasyona hepatit belirtilerinin ortaya çıkmasıyla ulaşır. Hepatit B virüsüne karşı bağışıklık geliştiğinin göstergesi olan Anti-HBs antikorları, yüzey antijeninin ortadan kalkmasından yaklaşık 2-6 hafta kadar görülmeye başlar ve uzun yıllar mevcudiyetini muhafaza eder. Enfeksiyonun kronikleşmesi halinde ise HBsAg'nin pozitifliği devam eder ve Anti-HBs antikor oluşmaz. Pratik uygulamada, virüs partiküllerinin iç çekirdeğinde bulunan HBcAg'nin ölçümünden yararlanılmaz. Bu antijene karşı oluşan IgM sınıfı antikorlar (Anti-HBc IgM), HbsAg'nin tespit edilmeye başlanmasından 3-4 hafta kadar sonra pozitifleşir. Bu antikorların enfeksiyonun akut döneminin teşhisi açısından büyük önemi vardır. Pencere dönemi olarak adlandırılan, HbsAg'nin negatifleştiği, ancak Anti-HBs'nin henüz pozitifleşmediği dönemde, enfeksiyonun teşhisine imkan veren tek serolojik marker Anti-HBc IgM'dir. Hem kronikleşme halinde ve hem de iyileşme sonrasında kandaki varlığını sürdüren IgG sınıfı AntiHBc antikorları ise şahsın geçmişte virüs ile temasının olduğunu gösteren en uzun ömürlü antikorlardır. Hepatit B virüs partiküllerinin çekirdek kısmında bulunan HBe antijeni, HBs antijenin görülmeye başlamasından sonraki 3-5 gün içinde pozitif hale gelir. İyileşme sürecinin başlaması halinde, henüz HBs antijeni negatif hale gelmeden kaybolur⁽¹²⁾. Enfeksiyonun kronikleşmesi durumunda ise pozitifliğini uzun süre muhafaza eder. HBe antijeni, enfekte şahsın bulaştırıcılık özelliğinin bir göstergesi olarak kabul edilir. HBe antijeni pozitif olan gebelerde fetüsün enfekte olma olasılığının, negatif olanlara göre 3 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir.

Hepatit B virüs enfeksiyonunun bebekte oluşturduğu tablo çok geniş bir yelpaze oluşturur. En ağır tablo olan fulminan hepatit tablosu çok nadir olarak görülür. Bu tablonun daha çok anti-HBe antikorları pozitif olan annelerin bebeklerinde görülmesi ilgi çekicidir. Enfeksiyona maruz kalan fetüs veya bebeklerin diğer



bölümünde ise değişen şiddetlerde akut hepatit tabloları veya doğrudan kronik hepatit tablosu gelişebilir. Hepatit B virüsünün bebek sağlığı açısından çok önemli neticeler doğuran bir enfeksiyon etkeni olması nedeniyle, bütün gebe kadınların HBsAg taramasına tabi tutulması önerilmektedir⁽⁷⁴⁾. HBsAg neticesi pozitif bulunan gebelerin bebeklerine ise doğdukları anda Hepatit B immunoglobulini verilmesi ve eşzamanlı aşılama uygulaması ile bağışık hale getirilmeleri önerilmektedir.

Hepatit D

Hepatit D virüsü, varlığını sürdürebilmek için, hepatit B virüsünün yüzey antijeninin varlığına ihtiyaç duyan ve bu nedenle yalnızca hepatit B virüsü ile enfekte kişilerde enfeksiyona eklenen bir virüstur⁽⁷⁵⁾. Bulaşması, hepatit B gibi parenteral yolla ve cinsel temasta olur. Vertikal bulaşma yani gebe anneden fetüse bulaşma sık görülen bir durum değildir⁽⁷²⁾. Hepatit D virüs enfeksiyonunun eklenmesi hepatit B hastalık tablosunun ağırlaşmasına sebep olur. Bu durumdaki hastalarda karaciğer yetmezliği gelişmesi ve ölüm olasılığı %25 civarındadır.

Hepatit D enfeksiyonunun teşhisi, doğrudan hepatit D antijeninin, bu antijene karşı oluşturulan antikorların belirlenmesi ile mümkün olabildiği gibi doğrudan doğruya PCR tekniği ile virüs RNA'sının tespiti de mümkündür. Antijen ve antikor tayini için immunoassay teknikleri kullanılır. Enfeksiyona ait semptomların ortaya çıkmasından 10 gün kadar sonra IgM sınıfı antikorlar immunoassay teknikleri ile tespit edilebilecek seviyeye ulaşır ve 10-80 gün kadar varlığını sürdürür. İyileşme yoluna giren hastalarda, kandaki antikorlar yaklaşık 7 ayın sonunda kaybolur⁽¹²⁾. Enfeksiyonun kronikleşmesi durumunda ise antikorlar kaybolmaz. Kronik hastalarda periferik kanda HDV antijeni bulunmadığı halde, karaciğer hücrelerinde tespit edilmesi mümkündür⁽¹²⁾.

Hepatit C

C hepatitinin etkeni olan hepatit C virüsü, flaviviridae ailesinden bir RNA virüsüdür. Aynen hepatit B virüsü gibi parenteral



yolla ve cinsel temasla bulaşır. Hepatit C virüsünün kronikleşme ve siroza yol açma eğilimi, hepatit B virüsüne göre çok daha yüksektir. Enfekte annelerin %7-8 kadarında vertikal yani transplasental bulaşma meydana geldiği bildirilmektedir^(76,77).

Hepatit C enfeksiyonunun teşhisi amacıyla öncelikle virüse yönelik antikor testi (Anti-HCV) uygulanır. Ancak, immunoassay teknikleri ile antikorların tespit edilebilmesi için geçmesi gereken süre nispeten uzun olduğundan, enfeksiyon kuşkusunun güçlü olması durumunda doğrudan doğruya RT-PCR tekniği ile HCV-RNA testinin uygulanması da tercih edilebilir. Anti-HCV test neticesi çoğunlukla klinik semptomların ortaya çıkmasından sonraki 6-16 hafta içinde pozitifleşir. Oysa RT-PCR tekniği kullanılarak yapılan HCV-RNA araştırması enfeksiyonun gerçekleşmesinden sonra 1-2 hafta içinde pozitif netice verebilir. Uygun zamanda yapılan anti-HCV testinin sensitivitesinin %95'e yakın olmasına rağmen, spesifitesi daha düşüktür. Gerek, yeni jenerasyon analiz kitlerinin daha yüksek spesifiteye sahip olması ve gerekse doğrudan doğruya RT-PCR tekniği ile HCV-RNA testinin tercih edilmesi sebebiyle, günümüzde rekombinant immunoblot assay (RIBA) tekniği ile antikorların spesifitesinin kontrolüne çok seyrek olarak ihtiyaç duyulmaktadır. Enfeksiyonun tespit edilmesinden sonraki aşamada, tedaviye alınacak cevabın tahmin edilmesine yardımcı olacağı düşüncesiyle virusun genotipinin araştırılması imkanı da mevcuttur⁽⁷⁸⁾.

Intrauterin dönemde enfeksiyon gerçekleşmese bile, Hepatit C pozitif annelerin bebeklerinin kanında, doğumdan sonraki aylarda pasif olarak geçen antikorlar bulunur. Bu nedenle HCV virüsünü taşıyan bir annenin bebeğine enfeksiyon kontrolü amacıyla yapılacak antikor testinin tanısal değeri yoktur. Böyle bir araştırma ihtiyacının bulunması durumunda doğrudan RT-PCR tekniği ile HCV-RNA tayini yapılması daha uygun olacaktır. Yenidoğana uygulanacak herhangi bir tedavi veya özel bir tedbir bulunmaması nedeniyle gebelere hepatit C enfeksiyonuna yönelik tarama yapılması önerilmemektedir⁽⁷⁹⁾.



Hepatit G, Hepatit C mevcudiyetinde koenfeksiyon meydana getiren bir RNA virüsüdür. Bulaşması yine kan yoluylaadır. Bu koenfeksiyonun teşhisi amacıyla hepatitis G virüsüne yönelik antikor testinden yararlanılır.

Hepatit E

Hepatit E virüsü de bir RNA virüsüdür. Gelişmiş ülkelerde seyrek olarak enfeksiyona sebep olduğu halde, Hindistan'da, Afrika ve Orta Amerika ülkelerinde çok daha sık görülür. Bulaşma yolu ve gebe olmayanlardaki klinik seyri Hepatit A virüsüne benzerlik gösterir. Başlıca enterik yolla bulaşır ve herhangi bir kalıcı hasara sebep olmadan kendiliğinden iyileşir. Kronik taşıyıcılığa sebep olmaz. Gelişmekte olan veya geri kalmış ülkelerde, hepatit E enfeksiyonunun, gebelik döneminde ise çok daha ağır seyrederek %10-18'e varan oranda ölüme sebep olabildiği bildirilmektedir. Enfeksiyonun teşhisi, kanda spesifik antikorların belirlenmesi ile konur^(72,80).

Referanslar

- 1-Robson SC, Mutch E, Boys RJ, Woodhouse KW. Apparent liver blood flow during pregnancy: a serial study using indocyanine green clearance. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:720-724.
- 2-Munnell EW, Taylor He. Liver blood flow in pregnancy: hepatic vein catheterization. *J Clin Invest* 1947;26:952-956.
- 3-Van Thiel OH, Gavalier JS. Pregnancy-associated sex steroids and their effects on the liver. *Semin Liver Dis*1987;7:1-7.
- 4 Burroughs AK. Liver disease and pregnancy. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J, eds. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Vol. 2. Oxford: Oxford University Press, 1999, pp.1901-1912.



5-raverman DZ, Johnson ML, Kern F Jr. Effects of pregnancy and contraceptive steroids on gallbladder function. *N Engl J Med* 1980;302:362-364.

6-Bacq Y, Zarka O, Brechot JF. et al. Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology* 1996;23:1030-1034.

7-Girling JC, Dow E, Smith JH. Liver function tests in pre-eclampsia: importance of comparison with a reference range derived for normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:246-250.

8-Carter J. Liver function in normal pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1990;30:296-302.

9-Riely CA. Acute fatty liver of pregnancy. *Semin Liver Dis* 1987;7:47-54.

10-Riely CA. Liver disease in the pregnant patient. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 1728-1732.

11-McDonald JA. Cholestasis of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:515-518.

12-Ravel R. Clinical laboratory medicine: clinical application of laboratory data. St. Louis: Mosby, 1995, p. 1-688.

13-Wetstone HJ, LaMotta RV, Middlebrook L, Tennant R, White BV. Studies of cholinesterase activity. IV. Liver function in pregnancy: values of certain standard liver function tests in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1958;76:480-490.

14-Adeniyi FA, Olatunbosun DA. Origins and significance of the increased plasma alkaline phosphatase during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:857-862.

15-McNair RD, Jaynes RV. Alterations in liver function during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1960;80:500-505.

16-Valenzuela GJ, Munson LA, Tarboux NM, Farley JR. Time-dependent changes in bone, placental, intestinal, and hepatic alkaline phosphatase activities in serum during human pregnancy. *Clin Chem* 1987;33: 1801-1806.



17-Rodin A, Duncan A, Quartero HW, et al. Serum concentrations of alkaline phosphatase isoenzymes and osteocalcin in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:1123-1127.

18-Walker FBt, Hoblit DL, Cunningham FG, Combes B. Gamma glutamyl transpeptidase in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974;43:745-749.

19- Tsoi SC, Zheng J, Xu F, Kay HH. Differential expression of lactate dehydrogenase isozymes (LDH) in human placenta with high expression of LDH-A(4) isozyme in the endothelial cells of pre-eclampsia villi. *Placenta* 2001;22:317-322.

20-Shukla PK, Sharma D, Mandal RK. Serum lactate dehydrogenase in detecting liver damage associated with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:40-42.

21-Magann EF, Martin IN Jr. The laboratory evaluation of hypertensive gravidas. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50: 138-145.

22-Knopp RH, Bergelin RO, Wahl PW, Walden CE, Chapman MB. Clinical chemistry alterations in pregnancy and oral contraceptive use. *Obstet Gynecol* 1985;66:682-690.

23-Carter J. Serum bile acids in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:540-543.

24-Heikkinen J, Maentausta O, Ylostalo P, Janne O. Changes in serum bile acid concentrations during normal pregnancy, in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and in pregnant women with itching. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:240-245.

25-Lunzer M, Bames P, Byth K, O' Halloran M. Serum bile acid concentrations during pregnancy and their relationship to obstetric cholestasis. *Gastroenterology* 1986;91:825-829.

26-Knopp RH, Bergelin RO, Wahl PW, Walden CE, Chapman M, Irvine S. Population-based lipoprotein lipid reference values for pregnant women compared to nonpregnant women classified by sex hormone usage. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:626-637.

27-Darmady JM, Postle AD. Lipid metabolism in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:211-215.



- 28-Brizzi P, Tonolo G, Esposito F, et al. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:430-434.
- 29-Svanborg A, Vikrot O. Plasma lipid fractions, including individual phospholipids, at various stages of pregnancy. *Acta Med Scand* 1965; 178:615-30.
- 30-Desoye G, Schweditsch MO, Pfeiffer KP, Zechner R, Kostner GM. Correlation of hormones with lipid and lipoprotein levels during normal pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:704-712.
- 31-Knopp RH, Warth MR, Carrol CJ. Lipid metabolism in pregnancy. 1. Changes in lipoprotein triglyceride and cholesterol in normal pregnancy and the effects of diabetes mellitus. *J Reprod Med* 1973; 10:95-101.
- 32-Hubel CA, McLaughlin MK, Evans RW, Hauth BA, Sims CJ, Roberts JM. Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:975-982.
- 33- Endresen MI, Lorentzen B, Henriksen T. Increased lipolytic activity and high ratio of free fatty acids to albumin in sera from women with preeclampsia leads to triglyceride accumulation in cultured endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:440-447.
- 34-Esbjorner E, Iarnerot G, Sandstrom B, Ostling G. Serum albumin reserve for bilirubin binding during pregnancy in healthy women. *Obstet Gynecol* 1989;73:93-96.
- 35-Reboud P, Groulade J, Gros Lambert P, Colomb M. The influence of normal pregnancy and the postpartum state on plasma proteins and lipids. *Am J Obstet Gynecol* 1963;86:820-828.
- 36-Haram K, Augensen K, Elsayed S. Serum protein pattern in normal pregnancy with special reference to acute-phase reactants. *Br J Obstet Gynaecol* 1983 ;90: 139-145.
- 37-Mendenhall HW. Serum protein concentrations in pregnancy. I. Concentrations in maternal serum. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106:388-399.



- 38-Mendenhall HW. Effect of oral contraceptives on serum protein concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106:750-753.
- 39-O'Leary P, Boyne P, Flett P, Beilby J, James I. Longitudinal assessment of changes in reproductive hormones during normal pregnancy. *Clin Chem* 1991;37:667-672.
- 40-Wolf M, Sandler L, Munoz K, Hsu K, Ecker IL, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1563-1568.
- 41-Nolten WE, Lindheimer MD, Rueckert PA, Oparil S, Ehrlich EN. Diurnal patterns and regulation of cortisol secretion in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:466-472.
- 42-Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994;331:1072-1078.
- 43-Gamot PO, Bjerre B. a)-antitrypsin and alfa 2-macroglobulin concentration in serum during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1967;46:126-137.
- 44-Robertson GS. Serum protein and cholinesterase changes in association with contraceptive pills. *Lancet* 1967;1:232-235.
- 45-Musa BU, Doe RP, Seal US. Serum protein alterations produced in women by synthetic estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1967;27: 1463-1469.
- 46-Musa BU, Seal US, Doe RP. Elevation of certain plasma proteins in man following estrogen administration: a dose-response relationship. *J Clin Endocrinol Metab* 1965;25: 1163-1166.
- 47-Doe RP, Mellinger GT, Swaim WR, Seal US. Estrogen dosage effects on serum proteins: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol* 1967 ;27: 1081-1086.
- 48-Kuvibidila S, Warner RP, Yu L, Ode D, Mbele V. Reference levels of acute phase reactant proteins in healthy Zairean women in the reproductive age group. *J Trop Med Hyg* 1994;97:239-243.
- 49-Baines MG, Millar KG, Mills P. Studies of complement levels in normal human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974;43:806-810.



- 50-Gallery ED, Raftos I, Gyory AZ, Wells IV. A prospective study of serum complement (C3 and C4) levels in normal human pregnancy: effect of the development of pregnancy-associated hypertension. *Aust N ZJMed* 1981;11:243-245.
- 51-Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:569-76.
- 52-Wallstedt A, Reily CA, Shaver D. Prevalance and characteristics of liver dysfunction in hyperemesis gravidarum. *Clin Res* 1990;38:970A.
- 53-Herbert WNP, Goodwin TM, Koren G, Phelan ST. Nausea and vomiting of pregnancy. APGO Educational Series on Women's Health Issues. Washington, DC: Association of Professors of Gynecology and Obstetrics (APGO), 2001, pp. 1-28.
- 54-Mullally BA, Hansen WF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:47-52.
- 55-Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC, Kato CS, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an intriguing pregnancy-specific disorder. *J Soc Gynecol Investig* 2002;9: 10-14.
- 56-Schreiber AJ, Simon FR. Estrogen-induced cholestasis: clues to pathogenesis and treatment. *Hepatology* 1983;3:607-613.
- 57-Leslie KK, Reznikov L, Simon FR, Fennessey PV, Reyes H, Ribalta J. Estrogens in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;95:372-376.
- 58-Berg B, Helm G, Petersohn L, Tryding N. Cholestasis of pregnancy: clinical and laboratory studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:107-113.
- 59-Hunt CM, Sharara AI. Liver disease in pregnancy. *Am Fam Physician* 1999;59:829-836.
- 60-Brites D, Rodrigues CM, van-Zeller H, Brito A, Silva R. Relevance of serum bile acid profile in the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a high incidence area: Portugal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;80:31-38.



- 61-Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:957-960.
- 62-Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:905-921.
- 63-Castro MA, Fasset MJ, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM. Reversible peripartum liver failure: anew perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:389-385.
- 64-Treem WR. Mitochondrial fatty acid oxidation and acute fatty liver of pregnancy. *Semin Gastroenterol Dis* 2002;13:55-66.
- 65-Ibdah IA, Bennett MJ, Rinaldo P, et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999;340: 1723-1731.
- 66-Sims HF, Brackett IC, Powell CK, et al. The molecular basis of pediatric long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:841-845.
- 67-Strauss A W, Powell CK, Hale DE, et al. Molecular basis of human mitochondrial very-long-chain acylCoA dehydrogenase deficiency causing cardiomyopathy and sudden death in childhood. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92: 10496-10500.
- 68-Usta IM, Barton JR, Amon EA, Gonzalez A, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy: an experience in the diagnosis and management of fourteen cases. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1342-1347.
- 69-Rolfes DB, Ishak KG. Acute fatty liver of pregnancy: a clinicopathologic study of 35 cases. *Hepatology* 1985;5:1149-58.
- 70-Rustgi VK, Hoofnagle JH. Viral hepatitis during pregnancy. *Semin Liver Dis* 1987;7:40-6.
- 71-Hoofnagle JH. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1990;323:337-339.



- 72-American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Educational Bulletin 248 (1998):viral hepatitis in pregnancy. In: ACOG 2002 Compendium of Selected Publications. Washington, DC:American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002, pp. 240-246.
- 73-Towers CV, Asrat T, Rumney P. The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1514-8.
- 74-American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for hepatitis B virus screening and vaccination during pregnancy. ACOG Committee Opinion No. 111. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1992.
- 75-Hoofnagle JH. Type D (delta) hepatitis. *JAMA* 1989;261:1321-1325.
- 76-Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al for the Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994;330:744-750.
- 77-Silverman NS, Snyder M, Hodinka RL, McGillen P, Knee G. Detection of hepatitis C virus antibodies and specific hepatitis C virus ribonucleic acid sequences in cord bloods from a heterogeneous prenatal population. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173: 1396-1400.
- 78-Satyanarayana R. Lisker-Melman M. Liver diseases. In: Ahya SN. Flood K. Paranjothi S. Schaiff RA, eds.The Washington Manual of Medical Therapeutics. Philadelphia: Lippincott. Williams & Wilkins, 2001.
- 79-Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV related chronic disease. *MMWR* 1998;47:1-118.
- 80-Bradley DW. Maynard JE. Etiology and natural history of post-transfusion and enterically-transmitted non-A, non-B hepatitis. *Semin Liver Dis* 1986;6:56-66.