

Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi

Cem ŞAHAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

Gebelikte karaciğerde önemli fizyolojik değişiklikler olur. Karaciğer son trimesterde büyüyen uterusu bağı olarak yukarıya ve arkaya doğru yer değiştirir. Gebelik sırasında karaciğer normalde palpe edilemez. Karaciğer büyüklüğü ve hepatik kan akımı normal sınırlar içindedir. Gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİHK) yaygın bir hastalıktır. Gebelikte görülen sarılığın viral hepatitten sonra en sık nedenidir (1-2).

İlk kez 1883'te Ahfeld gebeliğin geç döneminde intrahepatik kolestazi olan kaşıntılı ve sarılıklı bir gebe tarif etmiştir (3). Eppinger ve Thorling de bu tabloya benzer vakalar yayınladılar ve 1954'te Svonborg benzer semptomları olan ve semptomların gebelikten sonra hızla gerileyen yedi hasta tanımladı (4).

GİHK'nın Avrupa'daki insidansı bilinmiyor. Ancak belli coğrafi bölgelerde belirgin artış mevcuttur. Şili'de %15.6 oranında bir prevalans bildirilmektedir (5). Bolivya, İskandinav ülkeleri, Akdeniz ülkeleri, Polonya, Portekiz ve Kanada'da insidans yüksektir. Buna karşın Amerika, İsveç ve Fransa'da prevalans düşüktür (Tablo 1) (6).

ETYOLOJİ

Genetik ve hormonal faktörlerin GİHK etyolojisinde ana rolü oynadıkları düşünülmektedir. Bu hastalığın, gebeliğin hormonal aktivitesinin en yüksek olduğu son döneminde başlaması, daha yüksek hormonal seviyelerinin olduğu ikiz gebelerde daha fazla görülmesi, gebelik sonrası hızla kaybolması hormonal faktörleri ön plana çıkarmaktadır.

Tablo 1. GİHK'ı insidansı-her 10.000 gebelikte (Kaynak 59'dan değiştirerek)

Ülke	Hasta Sayısı	Yıllar
Avusturya	80	1964-1966
	150	1968-1970
Bolivya	920	1976
Kanada	10	1963-1976
Şili	1560	1974-1975
	650	1988-1990
Çin	10	1950
	30	1981-1983
Finlandiya	110	1971-1981
Fransa	20	1961-1973
	60	1988-1989
Polonya	120	1964-1966
Portekiz	100	1994-1997
İsveç	150	1971
	100	1980-1982

HORMONAL FAKTÖRLER

Estril gebelikte diğer östrojenlerden çok daha fazla miktarda üretilir. Bu üretim gebelik dışı dönemin yaklaşık 1000 katıdır. Östrojenlerin, GİHK'na hangi fizyopatolojik mekanizma ile katkıda bulunduğu tam olarak belli değildir. Östrojenlerin ve özellikle de estradiol 17 β- dD- glukuronidlerin kolestaza neden olduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Bu bileşik hepatosit bazolateral membranında safra asit alımını azaltır. Tight junction permeabilitelerini artırmaları ve sinusoidal membran akışkanlığını

azaltmaları da buna katkıda bulunur (7-8). Simon ve arkadaşları östrojenlerin hepatosit membranında Na/K-ATPaz'ı inhibe ettiğini göstermişlerdir (9).

GİHK'da monohidroksil safra asitlerinin sülfatasyonu ve transportu bozuktur. Aynı şekilde bozulan sülfatasyonun östrojen bileşiklerini de kolestaz potansiyelli bileşiklere glukuronidleşmelerine neden olur.

Safra, safra asidi, fosfolipid ve kolesterolün hepatositten safra duktuslarına taşınmasını sağlayan bir çok taşıyıcı protein tanımlanmıştır (Tablo 2). Simon ve arkadaşları ratlardaki deneysel kolestaz modellerinde, bazolateral safra asit taşıyıcı proteinleri olan NTCP ve OATP'in üretiminin inhibe olduğunu göstermişlerdir (10). Tranuer ve arkadaşları da estradiol 17-β-D glukoronidin MRP (multidrog rezistans protein) salınımını posttranskriptiyonel seviyede baskıladığını bildirmişlerdir (11).

Tablo 2. Safra ve safra asit taşıyıcı proteinler

Bazolateral transport sistemi
Na/H değiştirici sistem (NHE-1)
NTCP (Na-taurokolat kotransporter)
OARP (Organik anyon transporter protein)
MRP 1 (multidrog rezistans ilişkili protein 1)
MRP 3 (multidrog rezistans ilişkili protein 3)
Kanaliküler sistem
MDR 1 α/b (multidrog rezistans protein 1α/b)
MDR 2 (multidrog rezistans protein 2)
MRP 2 (multidrog rezistans ilişkili protein 2)
BSEP (safra tuzu eksport pompası)

Progesteron, 21 karbon atomu içeren ketosteroid bir hormondur. Gebelikte çift kaynaklıdır. Gebeliğin yedinci ve sekinci haftasına dek corpus luteumdan üretilirken, bu dönemden gebeliğin sonuna kadar plasenta tarafından üretilir. Özellikle progesteron metabolitlerinin GİHK'da çok önemli rol oynadıkları savunulmuştur (12). Progesteron, pregnanolon ve pregnanodiola dönüşür. Bu bileşiklerin dört ayrı izomeri vardır. 3α / 3β ve 5β / 5α olarak adlandırılırlar. Özellikle 3α, 5α izomerlerinin GİHK vakalarında arthığı gösterilmiştir (13-14). Meng ve arkadaşları 3α/3β oranının gebelikte artmasının GİHK için karakteristik olduğunu bildirmişlerdir (15). Bu oran enterohepatik dolaşımdan etkilenmediğinin güvenli parametredir.

GENETİK FAKTÖRLER

GİHK'nın değişik coğrafik ve etnik gruplardaki dağılımının farklı olması genetik faktörleri düşündürmüştür. Yüksek prevalans bölgelerinde GİHK'lı hastaların %50'sinde aile öyküsü mevcuttur (16-18). Genetik predispozisyon hastalığın otozomal dominant geçişli olduğunu desteklemektedir. Bir çalışmada HLA w31 B8 ve HLA Bw16 haplotipi ile ilişkili bulunmuştur (16). Ancak Hirvioja ve arkadaşlarının çalışmasında bu doğrulanmamıştır (18).

Progressif familial intrahepatik kolestaz (PFİHK) vakalarında biliyer transport sistem proteinlerinde gen mutasyonlarının tanımlanması ile birlikte, GİHK'da böyle bir mutasyon olup olmadığı konusu gündeme gelmiştir. PFİHK'lı çocukların annelerinde GİHK insidansının artmış olduğu gösterilmiştir (19-21). PFİHK'da primer defekt, hepatosit safra asit salınımıdır. Bugüne kadar üç formu tanımlanmıştır. Tip I ve tip II düşük γ-GT düzeyleri ile seyrederken, tip III yüksek γ-GT seviyeleri ile seyreder. 1998 yılında 18 kromozomun q21-22 bölgesinde FIC1 (familial intrahepatik kolestaz) geni tip I hastalarda gösterildi (22). Bu gen ileum ve kolangiositlerden salınan p-tipi ATPazı kodlar. Bu protein aminosit translokaz fonksiyonu görür ki bu enzimde safra asitlerinin enterohepatik transportunda majör rol oynar. PFİHK tip II vakalarında ise BSEP geninde (kromozom 2 q24) de mutasyon ve kanaliküler BSEP proteini yokluğu tanımlanmıştır (23-25). Yüksek γ-GT düzeyi ile seyreden PFİHK tip III vakalarında MDR 3 geninde (7q21) mutasyon ve kanaliküler MDR 3 proteini yokluğu tanımlanmıştır (26-27).

Bu genler için heterozigotluk GİHK'ı için predispozisyon yaratabilir mi? Bugünün bilgileriyle cevap bekleyen bir sorudur. Jacquemin ve arkadaşlarının PFİHK tip III'lü hastaların GİHK öyküsü olan 6 kadında MDR3 geninde heterozigot (1712 de IT) mutasyonu saptamaları bu teoriyi destekler gibi görünmektedir (28).

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

İsveç ve Finlandiya'da kış aylarında, Şili'de kış aylarında daha çok görülmesi çevresel faktörlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir. 1987 yılında Kauppila ve arkadaşları, Finlandiya'da GİHK'lı gebelerin serum ve eritrosit değerlerinin normal gebelerden daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (29). Aynı çalışmada bunun selenyum bağımlı enzim glutatyon peroksidaz aktivitesinin düşüklüğü ile ilişkili olduğu gösterildi. Düşük selenyum değerleri Şili'li hastalarda da gösterildi (30). Gerçekten

son zamanlarda GİHK fizyopatolojisinde selenyumun etkisi olabileceği düşünülmektedir. Selenyum karaciğerde oksidatif metabolizmada rol alan enzimlerin kofaktörüdür (31-32). Deneysel modellerde selenyumdan fakir beslenmenin safra akımı ve biliyer lipid kompozisyonunda değişiklikler yaptığı gösterilmiştir (33-34). Ayrıca akut ve kronik karaciğer hastalıklarında anormal selenyum seviyeleri bildirilmiştir (35-40). Selenyum eksikliği teorik olarak taşıyıcı proteinlerin anormal sentezine, karaciğer yakalama değişikliklerine, biliyer safra atım değişikliklerine, safra asitlerinin absorpsiyon ve enterohepatik sirkülasyondaki değişikliklere yol açabilir. Ancak bu etkiler henüz tam olarak araştırılmamıştır.

FETAL FAKTÖRLER

Normal gebelikte safra asit dengesi, trofoblast plazma membranında lokalize spesifik transport sistemleri ile anneden fetusa safra asit geçişi ile sağlanır. Fetal tarafta, fetal kan akımına trofoblastan safra asiti geçişi anyon-safra asiti değiştirici sistem ile düzenlenir. GİHK'lı gebelerde mekonyumla boyalı amniyotik sıvı insidansı artar (41-43). GİHK'lı gebelerde amniyotik sıvıda, kord plazma örneklerinde ve mekonyumda safra asit seviyeleri yüksek bulunmuştur (44-47). Laatikainen ve arkadaşları, yüksek safra tuzu seviyelerinin tekrarlayan fetal stres ile birlikte olduğunu göstermişlerdir (46). Sepulveda ise in vitro modelde, safra asitlerinin insan korion venlerinde vazokonstriksiyon yaptığını bildirmişlerdir (48).

SEMPTOMLAR

Hastalığın yaygın semptomu son trimesterde görülen kaşıntıdır. Kaşıntı %10 vakada ilk trimesterde, %25 vakada ikinci trimesterde başlar. Kaşıntı genellikle gece başlar ve hastayı rahatsız eder. Kaşıntılı hastaların yaklaşık %10'unda sanlık vardır. İlk trimesterde kaşıntı varsa genellikle multipl gebelik söz konusudur. Sanlık gelişen vakalarda sanlık kaşıntıdan 2 ile 4 hafta sonra görülmeye başlar. İlginç olarak %2 hastada kaşıntı olmadan sanlık görülebilir. Sanlık postpartum 1 ve 40. gün arası genellikle kaybolur. Leevy ve arkadaşları GİHK'lı olan 4 kız kardeşte gebelik sonrası uzamış kolestaz sonucu biyopsilerde periportal fibrozise ya da siroz bulgularına rastlamışlardır (49).

GİHK nadir olarak steatoreye neden olabilir. Ciddi steatore intra ve postpartum hemoraji riskini artırabilir.

GİHK'ı kolesterol taşları için predispozan bir hastalıktır. Çünkü bu hastalık sırasında safra kesesi volümü artmış, safra akımı azalmış ve serum safra asitleri profili litojenik safraya değişmiştir (50). Açlık ve postprandiyal safra kesesi volümleri GİHK'lı gebelerde artmıştır (51). Apstein ve arkadaşları ise bu hastalarda safra kesesi hipomotilitesinin arttığını iddia etmişlerdir (52).

LABORATUVAR BULGULARI

Artmış serum safra asit düzeyleri teşhis için önemli parametredir. Sağlıklı gebelerde serum safra asit düzeyleri, gebe olmayan kadınlara göre hafif bir artış gösterir. Ancak bu sınır geniş tutulmaktadır. Geç dönem gebelikte serum safra asitlerinin 11 µmol/L'ye kadar olan düzeyleri normal kabul edilmektedir. Bu hastalıkta glisin ve taurin ile konjuge safra asitleri düzeyleri, özellikle taurokolat düzeyleri 2 ile 5 kat artmıştır (53-54). Heikkinen ve arkadaşları GİHK'lı gebelerde serum kolik asit / kenodeoksikolik asit (KA/KDKA) oranının 4:1'e yükseldiğini ve bu oranın yüksek spesiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (55). Normal gebelerde bu oran 1.5'dan küçüktür. Kolik asit bu hastalarda dominant safra asitidir. Üriner safra asit atılımı da GİHK'lı gebelerde 10 kat artmıştır (15).

Alanin transaminaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST) seviyeleri GİHK'lı hastalarda 2 ile 10 kat artmıştır. Ancak bu artış ile serum safra asit seviyeleri arasında korelasyon yoktur (56-57). %40 hastada serum ALT değerleri normalin 10 katından daha fazla artmıştır. Serum γ-GT değeri yaklaşık %50 hastada yükselmiştir. Normal gebelikte γ-GT düzeyleri düşüktür. Eğer bu hastalıkta γ-GT düzeyleri çok yüksekse MDR3 gen mutasyonundan şüphelenilir. 5 mg/dl'yi aşan hiperbilirubinemi hastaların %10 ile %20'sinde gözlenir. Normal gebelikte alkalin fosfatazın (AP) kemik ve plesantal izoenzim düzeyi yükseldiğinden, yükselmiş serum AP değerleri bu hastalık için non-spesifiktir.

Lipoprotein X (Lp X) kolestazda serumda görülen anormal bir proteindir. Lp X esterifiye olmamış serbest kolesterol içeren 40-100 nm veziküllü bir lipoproteindir.

Bu hastalarda karaciğer biyopsisi genellikle gereksizdir. İnfiltratif bir hastalık şüphesi varsa yapılmalıdır. Histolojide genellikle orta derecede fokal irregüler intrahepatik kolestaz bulunur. Hepatosit nekrozu ve inflamasyonu genellikle yoktur. Adlercreutz ve arkadaşları bu hastaların karaciğer biyopsilerini elektron mikroskopisi ile incelemişler; safra

kanalikul dilatasyonu, mikrovilüs kaybı, mitokondriyal değişiklikler, lameller inklüzyon tanımlamışlardır (58).

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanı özellikle gebeliğe özgü karaciğer hastalıkları, kolestatın diğer nedenleri ve sarılığın diğer sebepleri arasında yapılmalıdır (Tablo 3) (59). Sarılıklı bir gebede en sık neden %42 ile viral hepatit iken, GİHK bu vakaların %21'den sorumludur (59).

HELLP sendromu hemoliz, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ve trombositopeni triadından oluşur. Bu hastalarda en sık görülen semptomlar sağ üst kadranda ağrı, bulantı ve kusmadır. Sağ üst kadranda ağrısının nedeni ise intravasküler fibrin depolanmasına bağlı oluşan hepatik sinüsoidal kan akımı obstrüksiyonudur. GİHK'dan trombosit sayısının az olması ile kolaylıkla ayrılır. Ancak E3 (trombosit sayısının 100000/mm³ üstü) HELLP sendromlu

olgu tarif etmişler (60).

TEDAVİ

GİHK'lı hastalarda kaşıntı önemli bir problemdir. Semptomatik olarak kaşıntı kolestramin, fenobarbital ya da hipnotiklerle tedavi edilebilir (61-62). Annede kaşıntının önlenmesi için kolestramin 20gr/gün dozuna kadar verilebilir. Ancak kolestramin yağda eriyen vitaminleri bağlar. Bu hastalara maternal kanama riskini azaltmak üzere gebelik süresince ve doğumla birlikte vitamin K verilmelidir. Ayrıca GİHK'lı gebelerden doğan çocuklarda fetal hemoraji rapor edilmiştir (61, 63). Bu nedenle bu gebelere doğuma yakın K vitamini desteği verilmelidir. Deneysel çalışmalarda silymarin ve epomediol'in GİHK'lı hastalarda semptomatik düzelme sağladığı gösterilmiştir (64, 65).

UDKA tedavisi GİHK'ın tedavisinde umut vericidir. Başlangıçta, küçük çalışmalarda UDKA'nın kaşıntıyı ve karaciğer fonksiyon testlerini iyileştirdiği ve anne ve bebek üzerinde yan etki yapmadığı gösterilmiştir (14, 66). UDKA tedavisi zararsız gibi gözükmemektedir. 104'ten fazla gebelikte önemli yan etki bildirilmemiştir (66-73). UDKA serum safra asit düzeylerini düşürür. Fakat bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Zapata ve arkadaşları 10 yıllık periyotta 47 GİHK'lı hastayı izlemişler. 33 hasta 15 mg/kg/günlük UDKA ve 14 hasta plasebo alıyordu (70). Başlangıçta her iki grubun klinik ve laboratuvar parametreleri arasında fark yoktu. Serum bilirübin ve ALT değerleri UDKA alan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştı (70).

UDKA'nın GİHK'lı hastaların tedavisi sırasında fetusa etkisi hakkında çok az bilgi mevcuttur. Mozella ve arkadaşları 20 GİHK'lı hastaya 1, 5-2 gr/gün gibi yüksek doz UDKA tedavisi verdiler (73). 20 hastanın 15'inde amniyotik sıvıda ve 22 yenidoğanın 20'sinde umbilikal kord serumunda konjuge safra asiti düzeyini ölçtüler. Bunu 10 tedavisiz hastayla karşılaştırdılar. UDKA tedavisi amniyotik sıvı ve umbilikal kord serumunda konjuge safra asiti düzeylerini düşürmektedir (73).

S-adenosil-L- methionin (SAM) deneysel kolestat modellerinde iyileşme sağlayan bir moleküldür (74, 75). 5 önemli klinik çalışmada GİHK'lı hastalarda denemiştir. Ribalta ve Floreani'nin çalışmalarında faydasız bulunmuştur. Nicostri ve Frezza'nın çalışmalarında ise anne için hafif bir yarar söz konusudur (67, 78). Frezza'nın yaptığı iki İtalyan çalışmasının birincisinde 800 mg/gün intravenöz, ikinci-

Tablo 3. Gebelikte sarılığın ayırıcı tanısı

ETYOLOJİ	PREVELANS (%)
GİHK	21
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	
HELLP sendromu	5
Hiperemesis gravidarum	6
Viral hepatitler	42
Steatohepatit	
Septik pyelonefrit	
Hiperbilirübinemi sendromları	
İlaça bağlı	
Safra yolu obstrüksiyonu	6
Hemolitik	4
Metabolik hastalıklar	

vakalar bazen ayırıcı tanıda zorluk yaratabilir.

Gebeliğin akut yağlı karaciğeri (GAYK) nadir görülen gebeliğe özgü bir hastalıktır. Gebeliğin son trimesterinde hızlı ilerleyen karaciğer yetmezliği ile karakterizedir. Maternal ve fetal mortalitesi yüksek bir hastalıktır. GAYK'lı hastaların yaklaşık yansında preeklampsi bulguları vardır. Karaciğer yetmezliği veya koagülopatinin olmaması ile GİHK'dan ayrılır. Ancak Vanjah ve arkadaşları 1991'de GİHK ile GAYK'nin bir arada olduğu bir

sinde 1600 mg/gün oral olarak verilmiştir (79, 80). Kaşıntı, bilirubin ve ALT değerlerinde azalma gözlemlenmiştir (79-80).

Roncaglia ve arkadaşları 2004 yılında yayınladıkları çalışmalarında GIHK'lı hastalarda UDKA'nın SAM tedavisinden üstün olduğunu belirttiler (81). 22 GIHK'lı hastaya 500mgX2/gün olmak üzere oral SAM ve 24 hastaya 300mgX2/gün olmak üzere UDKA tedavisi verdiler. Serum safra asit ve karaciğer fonksiyonlarındaki iyileşme açısından UDKA'nın SAM tedavisine üstün olduğunu, pruritusi düzeltme açısından her iki ilacından aynı etkinlikte olduğunu

nu rapor ettiler (81).

Deksametazon fetoplantal hormon sentezini inhibe eder. Hirvioje ve arkadaşlarının 10 hastalık küçük kontrolsüz çalışmasında deksametazon kaşıntı, safra asiti ve ALT düzeylerinde iyileşme sağlamıştır (82).

Sonuç olarak gebeliğin intrahepatik kolestazi, fizyopatolojisi intrahepatik kolestazdaki moleküler biyolojik mekanizmalarla aydınlamaya başlamış, tedavisinde UDKA'nın umut verdiği, gebeliğe özgü bir karaciğer hastalığıdır.

KAYNAKLAR

1. Knox IA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *NEJM* 1996; 335(8): 569-576.
2. Riely CA. Liver disease in the pregnant patient. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(7): 1728-1732.
3. Ahlfeld F. Berichte und Arbetien aus der Geburtshilflich-Gynakologischen Klinik zu Gieben. 1881-1882. Leipzig: Grunow 1883.
4. Elizabeth A, Fagen MS. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis.* 1999; 3: 603-631.
5. Reyes H, Gonzales M, Ribolta J, et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978; 88: 487-493.
6. Bacq Y, Sapey T, Brechol MC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. a French prospective study. *Hepatology* 1997; 26: 358-364.
7. Forker EL. The effect of estrogen on bile formation in the rat. *J Clin Invest* 1969; 48: 654-663.
8. Davis RA, Kern F, Showalter R, et al. Alterations of hepatic Na-K ATPase and bile flow by estrogen: effects on liver surface membrane lipid structure and function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 4130-4144.
9. Simon FR. The role of sex hormones and hepatic plasma membranes in the pathogenesis of cholestasis. In: Reyes HB, Leuschner U, Arias IM, eds. *Pregnancy, Sex Hormones and the Liver*. Dordrecht: Kluwer ; 1996. 51-58.
10. Simon FR, Fortune J, Iwahashi M, et al. Ethynil estradiol cholestais involves alterations in expression of liver sinusoidal transporters. *Am J Physiol* 1996; 271: G1043-1052.
11. Trauner M, Arrese M, Soroka CJ, et al. The rat canalicular conjugate export pump (Mrp2) is down-regulated in intrahepatic and obstructive cholestais. *Gastroenterology* 1997; 113: 255-264.
12. Sjövall J, Reyes H. Bile acid and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med* 2000; 32: 94-106.
13. Sjövall J, Sjövall K. Steroid sulphates in plasma from pregnant women with pruritus and elevated plasma bile acid levels. *Ann Clin Res* 1970; 2: 321-337.
14. Meng LJ, Reyes H, Axelson M, et al. progesterone metabolites and bile acids in serum of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology* 1997; 26: 1573-1579.
15. Meng LJ, Reyes H, Palma J, et al. Profiles of bile acids and progesterone metabolites in the urine and serum of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1997; 27: 346-357.
16. Holzbach RT, Sivak DA, Braun WE. Familial recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy: a genetic study providing evidence for transmission of a sex-limited, dominant trait. *Gastroenterology* 1983, 85: 175-179.
17. Reyes H, Ribalta J, Gonzales-Ceón M. Idiopathic cholestasis of pregnancy in a large kindred. *GUT* 1976; 17: 709-713.
18. Hirvioja ML, Kivinen S. Inheritance of intrahepatic cholestasis of pregnancy in one kindred. *Clin Genet* 1993; 43: 315-317.
19. De Pagter AG, van Berge Henegouwen GP, ten Bokkel Huinink JA, et al. Familial benign recurrent intrahepatic cholestasis. Interrelation with intrahepatic cholestasis of pregnancy and from oral contraceptives? *Gastroenterology* 1976; 71: 202-207.
20. Clayton RJ, Iber FL, Ruebner BH, et al. Byler disease. Familial intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. *Am J Dis Child* 1969; 117: 112-124.
21. Whittington PF, Freese DK, Alonso EM, et al. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 134-141.
22. Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nature Genet* 1998; 20:233-238.

23. Bull LN, van Eijk MJ, Pawlikowska L, et al. A gene encoding a p-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. *Nature Genet* 1998; 18: 219-224.
24. Jansen P, Hooiveld G, Jacquemin E, et al. The canalicular bile salt exporting protein BSEP is not expressed in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. *Hepatology* 1998; 28: 498A.
25. Strautnieks SS, Kagalwalla AF, Tanner MS, et al. Identification of a locus for progressive familial intrahepatic cholestasis PFIC2 on chromosome 2q24. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 630-633.
26. Deleuze JF, Jacquemin E, Dubuisson C, et al. defect of multidrug-resistance 3 gene expression in a subtype of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1996; 23: 904-908.
27. De Vree JML, Jacquemin E, Sturm E, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc natl acad Sci USA* 1998, 95: 282-287.
28. Jacquemin E, Crestiel D, Manouvrier S, et al. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999; 353: 210-211.
29. Kauppila A, Korpela H, Makila UM, et al. Low serum selenium concentration and glutathione peroxidase activity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BMJ* 1987; 294: 150-152.
30. Reyes H, Baez ME, Manuel C, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol* 2000; 32: 542-549.
31. Stadman TC. Biological functions of selenium. *Nutr Rev* 1977; 35: 161-166.
32. Tribble DL, Aw TY, Jones DP. The pathophysiological significance of lipid peroxidation in oxidative cell injury. *Hepatology* 1987; 7: 377-387.
33. Krieter PA, Ziegler DM, Hill KE: Studies on the biliary efflux of GSH from rat liver due to the metabolism of aminopyrine. *Biochem Pharmacol* 1985; 34: 955-960.
34. Hernandez L, Reyes H, Ruz M, et al. effect of selenium-deficient diet on bile formation, in the rat. *Gastroenterology* 1996; 110: 1210A.
35. Aaseth J, Alexander J, Thomassen Y, et al. Serum selenium levels in liver diseases. *Clin Biochem* 1983; 15: 281-283.
36. Dutta SK, Miller PA; Greenberg LB, et al. Selenium and acute alcoholism. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 713-718.
37. Dworkin B, Rosenthal WS, Jankowski RH, et al. Low blood selenium levels in alcoholics with and without advanced liver disease. Correlations with clinical and nutritional status. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 838-844.
38. Korpela H, Kumpulainen J, Luoma PV, et al. Decreased serum selenium in alcoholics as related to liver structure and function. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 147-151.
39. Valimaki M, Alfthan G, Pikkrainen J, et al. Blood and liver selenium concentration in patients with liver diseases. *Clin Chim Acta* 1987; 166: 171-176.
40. Thuluvath PJ, Triger DR. Selenium in chronic liver disease. *J Hepatol* 1992; 14: 176-182.
41. Shaw D, Frohlich J, Wittman BA, et al. a prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 621-625.
42. Fisk NM, Bye WB, Storey GN. Maternal features of obstetric cholestasis. 20 years experience at King George V Hospital. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 1988; 28: 172-176.
43. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, et al. Fetal complications of obstetric cholestasis. *BMJ* 1976; 1: 870-872.
44. Brites D, Rodrigues CM, Cardoso M, et al. Unusual case of severe cholestasis of pregnancy with early onset, improved by ursodeoxycholic acid administration. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76: 165-168.
45. Heikkinen J, Meantausta O, Tuimala R, et al. Amniotic fluid bile acids in normal and pathologic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 60-64.
46. Laatikainen TJ. Fetal bile acid levels in pregnancies complicated by maternal intrahepatic cholestasis. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122: 852-856.
47. Rodrigues CM, Marin JJ, Brites D. Bile acid patterns in meconium are influenced by cholestasis of pregnancy and not altered by ursodeoxycholic acid treatment. *GUT* 1999; 45: 446-452.
48. Sepulveda WH, Gonzales CI, Cruz MA, et al. vaso Constructive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42: 211-215.
49. Leevy CB, Konure B, Klein KM, et al. Recurrent familial prolonged intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1997; 113: 966-972.
50. Glasinovic JC, Valdivieso V, Covarrubias C, et al. Pregnancy and gallstones. In: reyes HB, Leuschner U, Arias IM, Eds. *Pregnancy, sex hormones and the liver*. Dordrecht: Kluwer; 1996: 267-281.
51. Ylöstala P, Kirkiene P, Heikkinen J, et al. Gall bladder volume and serum bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1982; 89: 59-61.
52. Apstein MD, Carey MC. Pathogenesis of cholesterol gallstones: a parsimonious hypothesis. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 343-352.
53. Sjövall K, Sjövall J. Serum bile acid levels in pregnancy with pruritis. *Clin Chim Acta* 1966; 13: 207-211.
54. Bacq Y, Myara A, Brechot MC, et al. Serum conjugated bile acid profile during intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1995; 22: 66-70.
55. Heikkinen J. Serum bile acids in the early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 581-587.

56. Laatikainen T, Hesso A. Determination of serum bile acids by glass capillary gas-liquid chromatography. *Clin Chim Acta* 1975; 64: 63-68.
57. Laatikainen T, Ikonen E. Serum bile acids in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977; 50: 313-318.
58. Adlercreutz H, Svanborg A, Anberg A. Recurrent jaundice in pregnancy. A clinical and ultrastructural study. *Am J Med* 1967; 42: 335-340.
59. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33: 1012-1021.
60. Vanjak D, Moureau R, Roche-Sicat J, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and acute fatty liver of pregnancy. An unusual but favorable association ? *Gastroenterology* 1991; 100: 1123-1125.
61. Davidson KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Semin Perinatol* 1998; 22: 104-112.
62. Heikkinen J, Maentauste O, Ylatalo P, et al. Serum bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy during treatment with phenobarbital or cholestyramine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1982; 14: 153-159.
63. Sadler LC, Lane M, Narth R. Severe fetal intracranial hemorrhage treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BJOG* 1995; 102: 169-174.
64. Gonzalez MC; Reyes H, Ribalta J, et al. Effect of sylimarin on pruritis of cholestasis. *Hepatology* 1988; 8: 1356-1360.
65. Gonzales MC, Iglesias J, Tribelli C, et al. Epomediol ameliorates pruritis in patients cholestasis of pregnancy *J Hepatol* 1990; 11: 90-93.
66. Palma J, Reyes H, Ribalta J, et al. UDCA in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy - a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997; 27: 1022-1028.
67. Nicastrì PL, Diaferia A, Tartagni M, et al. A randomized placebo-controlled trial of urodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BJOG* 1998; 105: 1205-1210.
68. Brites D, Rodrigues CMP, Olivera N, et al. Correction of maternal serum bile acid profile during urseodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy *J Hepatol* 1998; 91: 28-34.
69. Serrano MA; Brites D, Larena MG, et al. Beneficial effect of urseodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J Hepatol* 1998; 28: 829-836.
70. Zapata R, Sandavol L, Palma J, et al. Urseodeoxycholic acid in the treatment intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 10 year experience on its efficiency, safety and perinatal outcome. *Gastroenterology* 2000; 118: A1008.
71. Davies MH, da Silva RCMA, Elias E, et al. Fetal mortality associated with cholestasis of pregnancy on the potential benefit of therapy with urseodeoxycholic acid. *Gut* 1995; 37: 580-584.
72. Palma J, Reyes H, Ribalta J, et al. Effects of urseodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 1992; 15: 1043-1047.
73. Mazella G, Nicalò R, Francesco A. Urseodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001; 33: 504-508.
74. Di Padova C, Tritapepe R, Cammereri G, et al. S-adenosylmethionine antagonizes ethynylestradiol-induced bile cholesterol supersaturation in humans without modifying the estrogen metabolism. *Gastroenterology* 1982; 82: 233-240.
75. Stramentinoli G, di Padova C, Gualomo M, et al. Ethynylestradiol-induced impairment of bile secretion in the rat: Protective effects of SAM and its implication in estrogen metabolism. *Gastroenterology* 1981; 80: 154-159.
76. Floreani A, Paternoster D, Melis A, et al. SAM versus urseodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy.: preliminary results of a controlled trial *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 67: 109-113.
77. Ribalta J, Reyes H, Gonzalìz M, et al. SAM in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 1991; 13: 1084-1089.
78. Frezza M, Centini G, Cammareri G, et al. SAM for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Results of a controlled clinical trial. *Heptogastroenterology* 1999; 37: 122-126.
79. Frezza M, Pozzato G, Chiesa L, et al. Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose S-adenosyl-L- methionine administration *Hepatology* 1984; 4: 274-278.
80. Frezza M, Surrenti C, Manzillo G, et al. Oral S-adenosyl-L-methionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis: A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1990; 99: 211-215.
81. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, et al. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L- methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004; 111: 17-21.
82. Hirvioja ML; Tuimala R, Vuori J. The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. *BJOG* 1992; 99: 109-111.