

## МАЙЧИНО-ФЕТАЛНИ ПОСЛЕДИЦИ НА ИНФЕКЦИЯ С ВИРУСА НА ХЕПАТИТ Е ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТ

А. Гоцева

Лаборатория "Вирусология", Военномедицинска академия – София

## MATERNAL-FETAL OUTCOMES OF HEPATITIS E VIRUS INFECTION DURING PREGNANCY

A. Gotseva

Laboratory of Virology, Military Medical Academy – Sofia

**Резюме.** Инфекцията с вируса на хепатит Е (HEV) по време на бременност значително увеличава риска от неблагоприятни последици за майката и плода. Хепатит Е, особено през втория и третия триместър на бременността, може да доведе до фулминантна чернодробна недостатъчност, следродилен кръвоизлив и майчина смъртност. HEV инфекцията е свързана с по-висока честота на спонтанен аборт, мъртво раждане, преждевременно раждане и вертикално предаване. Уникалността на хепатит Е се състои в трансформацията му от относително самоограничаващ се остър вирусен хепатит в тежко заболяване при бременни жени, главно при инфекция с HEV генотип 1 в ендемични райони. В развиващите се страни както разпространението, така и заболяемостта и смъртността са високи. Механизмите на увреждане на черния дроб по време на бременност все още не са напълно изяснени. Репликация на HEV се наблюдава и в екстрахепатални места, като плацентата.

**Ключови думи:** HEV, хепатит Е, бременност, фулминантна чернодробна недостатъчност

**Адрес за кореспонденция:** Доц. д-р Анелия Гоцева, дм, e-mail: anelialg@abv.bg

**Abstract.** Hepatitis E virus (HEV) infection during pregnancy significantly increases the risk of adverse outcomes for maternal and fetal. Hepatitis E particularly in the second and third trimesters can lead to fulminant liver failure, postpartum hemorrhage and maternal mortality. HEV infection is linked to a higher incidence of miscarriage (spontaneous abortion), stillbirth, preterm delivery and vertical transmission. The uniqueness of hepatitis E lies in its transformation from a relatively self-limited acute viral hepatitis in a severe illness in pregnant women, mainly in infection HEV genotype 1 in endemic areas. In developing countries the prevalence, morbidity, and mortality is high. The mechanisms of liver injury during pregnancy are still not fully understood. HEV replication has also been reported to occur in extra-hepatic sites such as the placenta.

**Key words:** HEV, hepatitis E, pregnancy, fulminant liver failure

**Address for correspondence:** Assoc. Prof. Aneliya Gotseva, MD, PhD, e-mail: anelialg@abv.bg

### ВЪВЕДЕНИЕ

Хепатит Е вирусът (Hepatitis E virus, HEV) е един от основните хепатотропни вируси, причиняващи остър хепатит в световен мащаб. Този РНК (ssRNA) съдържащ вирус е открит през 1983 г. от д-р Михаил Балаян. През 1990 г. вирусният геном е секвениран и по същото време е разработен ензимно свързан имуноанализ (ELISA) за детекция на специфични HEV антитела. Клиничните наблюдения и лабораторните тестове (молекулярни и серологични) доведоха до разширяването на познанията за HEV инфекцията и до промяна в парадигмата на нейната епидемиология. В развиващите се страни периодично се регистрират епидемии, докато в индустриализираните страни преобладават спорадичните и автохтонни инфекции. От известните осем генотипа на вируса четири причиняват заболявания при хората. Разпрос-

транението на HEV генотипите варира в различните географски региони. HEV-1 и HEV-2 са често срещани в региони с ограничени ресурси, докато HEV-3 и HEV-4, които се считат за зоонози и са идентифицирани в широк кръг от гостоприемници, преобладават в икономически развитите страни. В България водещ е HEV-3 генотип [1]. В общата популация HEV обикновено причинява остро, самоограничаващо се заболяване със смъртност от 0,2-1% [2]. Същевременно определени популации, като бременни жени, са изложени на особено висок риск от неблагоприятни клинични резултати [3]. В световен мащаб HEV инфекцията е свързана с приблизително 70 000 смъртни случая и 3000 мъртвородени деца всяка година [4]. Хепатит Е има както висока честота, така и тежко протичане при бременни жени в ендемични за HEV региони, като повечето съобщения са от Южна Азия и са свързани с HEV-1. HEV-3 обикновено не предиз-

виква фулминантен хепатит в хода на бременността. Серопревалентността на HEV сред бременни жени в Африка варира между 29 и 84% в Египет и 6,6% в Габон [5]. Разпространението на HEV позитивни IgG антитела сред бременни жени в Испания е оценено на 3,6% [6]. Клиничната картина варира от асимптомна инфекция до аниктерна, иктерна и фулминантна форма на остър вирусен хепатит. Хепатит Е по време на бременност води до висока майчина смъртност и загуба на плода.

### **МАЙЧИНО-ФЕТАЛНИ ПОСЛЕДИЦИ НА ИНФЕКЦИЯ С ВИРУСА НА ХЕПАТИТ Е ПРИ БРЕМЕННОСТИ**

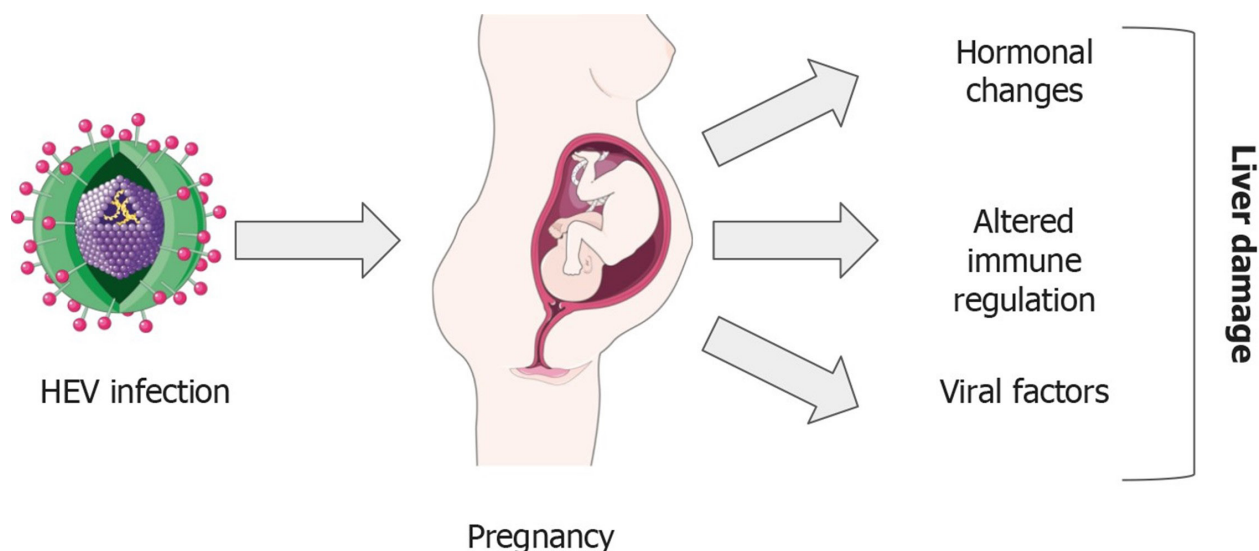
Проучванията сочат, че HEV серопозитивните бременни жени са с по-висок риск от неблагоприятни последици за майката и плода, отколкото HEV серонегативните бременни. Инфекцията с HEV-1 особено през третия триместър на бременността е свързана с по-тежко протичане, развитие на фулминантна чернодробна недостатъчност (ФЧН) и майчина смъртност в 15 до 25% от случаите [7, 8]. По време на огнище на HEV в Нигер през 2017 г. 44,7% от регистрираните смъртни случаи са били при бременни жени [9]. Високи нива на смъртност са докладвани и сред бременни жени в Бангладеш, заразени с HEV-1 [10]. Епидемията от 1986-1988 г. в Китай със 119 000 заболели е довела до 707 смъртни случая, сред които 414 при бременни жени [11]. Болнично проучване по време на епидемия от хепатит Е в Делхи документира ~ 10% майчина смъртност, както и настъпване на спонтанен аборт, мъртво раждане или неонатална смърт при 56% от новородените [12]. Децата, чиито майки са имали остър хепатит по време на раждането, са съставлявали половината (4/8) от смъртните случаи при епидемията от хепатит Е през 1993-1994 г. в Пакистан [13]. По време на епидемия през 2002 г. в Централноафриканската република всички бременни жени със серологично потвърден хепатит Е (n = 7) са родили преждевременно, като три от тези бебета са били мъртвородени, а едно е починало непосредствено след раждането [14]. Неблагоприятни фетални резултати са наблюдавани при 71,1% от бременните жени с остър хепатит Е, включително преждевременно раждане при 23%, мъртво раждане при 23%, аборт при 3,8% и втрематочна смърт на плода при 21,1% от бременните [15]. За сравнение, HEV инфектирани бременни жени във Франция са имали неспецифични клинични симптоми или асимптомно повишаване на АЛАТ и при тях не са наблюдавани нежелани последици, както и при техните новородени [16]. Подобни са наблюденията и от проучвания, проведени в Германия [17].

Трансплацентарната вирусна трансмисия е свързана с висока майчина и фетална смъртност при жени, заразени с HEV-1. Вертикалното предаване на HEV е докладвано за първи път през 1995 г., при 8 жени с остър хепатит, 7 от които са родили в термин и една жена преждевременно [18]. Четири от новородените са развили аниктерна и едно от децата иктерна форма на хепатит, като при две изходът е бил летален. Майчино-неонатална трансмисия с последващо развитие на хепатит при новороденото е най-често наблюдавана при заболяване на бременната в третия триместър. Данните сочат за вертикално предаване на вируса сред HEV RNA позитивни майки със значителна перинатална заболяемост и смъртност [19]. HEV РНК е открита в кръвни проби от пъпна връв при повечето новородени от серопозитивни майки преди раждането [20]. Проучване, проведено при 144 HEV инфектирани бременни, показва, че вирусното натоварване е значим предиктор за вертикално предаване на HEV, което е наблюдавано при 46,09% от HEV IgM позитивните майки. Приблизително 14,63% от бременните, развили остра чернодробна недостатъчност (ОЧН), са починали преди раждането [21]. Освен това данните показват, че инфектираните с HEV-1 бременни в развиващите се страни и страните с ниски и средни доходи имат по-висока честота на спонтанен аборт, преждевременно или мъртво раждане, както и ниски нива на неонатална преживяемост [22]. Инфекцията с HEV-4 е подценена. Приблизително 30% от майчините усложнения и ~ 22% от неонаталния комплекс (ниско тегло при раждане, фетален дистрес) са свързани с HEV-4 инфекция [23]. Понастоящем в Китай циркулира този генотип. Честотата на нежеланите резултати при бременни, инфектирани с HEV-4, които са HEV IgM и HEV IgG позитивни, е 72,22% [24]. В две отделни проучвания от Индия се посочва, че 15 до 50% от живородените бебета на майки с HEV инфекция са починали в рамките на една седмица след раждането [25, 26]. По време на епидемия в Судан (2010-2011), сред 39 бременни жени с HEV инфекция е имало 14 случая на втрематочна смърт на плода и 9 преждевременно раждания [27]. В САЩ при HEV инфектирани бременни жени ~ 25% от ражданията са били преждевременно [28].

Механизмите на тежко чернодробно увреждане при бременни жени с хепатит Е остават непълно изяснени. Приема се, че клиничната тежест на HEV инфекцията в хода на бременността се влияе от комбинираното взаимодействие на хормонални, имунологични и вирусни (специфичен генотип, високо вирусно натоварване) фактори [29] (фиг. 1). Вирулентността на HEV генотипите варира в различните географски региони. Доказано е, че HEV заразява човешката

децидуа и плацента, предизвиквайки възпаление в тези пермисивни тъкани [30]. Външният слой на плацентата е изграден от трофобласти, които формират интерфейса между майчиното и феталното кръвообращение. HEV-1 инфекцията насърчава тъканното увреждане и обуславя драстично разрушаване на трофобластния слой. HEV-1 е свързан с повишена апоптоза и некроза на майчино-феталния интерфейс с промени в архитектурата на плацентарната бариера. HEV свързаните апоптоза и некроза са докладвани преди това в чернодробни биопсии на инфектирани пациенти и животински модели [31]. Матката, най-важният орган за поддържане на бременността, е идентифицирана като място на екстра-хепатална репликация на HEV [32]. Нарушаването на майчино-феталния интерфейс и наличието на HEV репликация в матката могат да допринесат за неблагоприятни фетални/неонатални резултати. Плацентата също експресира ензим, наречен индоламин 2,3-диоксигеназа (IDO), който инактивира и изчерпва триптофана, аминокиселина, необходима за функцията на Т-клетките, и по този начин потиска клетъчно медирания имунитет (КМИ) на границата фетус-плацента [33]. Тежкото увреждане на плацентата, свързано с HEV-1, обуславя висок процент на нежелани резултати. Документирано е, че репликацията на HEV-4 в плацентата води до възпаление, фиброза и калцификация. Нежелани последици за майката са наблюдавани при 38,5% от заразените с HEV-4 бременни жени, а промените в плацентата включват изразена възпалителна реакция. Репликацията на HEV в плацентата корелира с феталната и майчината смъртност при развитите ОЧН [34]. Развитието на ФЧН се свързва с високо вирусно натоварване [35].

Съществуват значителни разлики в имунологичните и хормоналните отговори при бременни жени с HEV индуцирано фулминантно чернодробно увреждане [36]. По време на бременност майчината имунна система е променена, за да толерира антигенно различен плод в майчината среда чрез потискане на Т-клетъчно медирания имунен отговор, което прави бременните жени по-податливи на вирусни инфекции, включително и на HEV. При инфектираните с HEV бременни жени настъпва изместване на Th1-Th2 баланса към Th2 доминиран отговор, но не и при небременни жени с HEV инфекция [37]. Това насочва към първична имунологична причина за тежко протичане на заболяването по време на бременност. Th1 клетките са свързани с клетъчния имунитет, докато Th2 клетките са свързани с хуморалния (антитяло-медиран) имунитет. Успешната бременност изисква преминаване от провъзпалителен Th1 имунен отговор към противовъзпалителен Th2 отговор. По време на нормална бременност имунната система потиска Th1 активността и благоприятства Th2 активността, за да предотврати отхвърлянето на плода от майчино-то тяло. Доминирането на Th1 активността може да доведе до усложнения при бременност. Като CD4<sup>+</sup>, така и CD8<sup>+</sup> Т-клетките от периферна кръв произвеждат по-малко Th1 цитокини (т.е. IFN- $\gamma$  и IL-2) и повече Th2 цитокини (т.е. IL-4) по време на нормална човешка бременност. В ранните етапи на бременността до 20-а гестационна седмица е намалена активността на Т-клетките. Инфектираните с HEV бременни жени, развили ФЧН, имат намалено съотношение CD4/CD8 (по-нисък брой CD4 и по-висок брой CD8). При бременни жени с ОЧН функцията на моноцитно-макрофагеалната система е значително нарушена [38].



Фиг. 1. Патогенеза на HEV инфекция при бременни (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

HEV-1 инфекцията води до промени в цитокиновите нива, които корелират с вирусния товар, допринасят за тъканното увреждане и дават отражение върху тежестта на инфекцията. Цитокините също допринасят за имунологичната толерантност, тъй като както плацентата, така и трофобластите секретират цитокини, включително TGF- $\beta$ , IL-4 и IL-10, които инхибират КМИ. Майчиният организъм развива състояние на имунна толерантност към феталните антигени. В сравнение с небременни жени и здрави хора, нивата на TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$  и TGF- $\beta$ 1 при HEV инфектирани бременни са значително повишени. Цитокините играят важна роля в регулирането на вродените, хуморалните и клетъчните имунни отговори срещу вирусна инфекция. HEV-1 също така води до производството на повече инфекциозни вириони и провъзпалителни цитокини като хемокини и IL-6. Тези промени в цитокиновата микросреда са свързани с висок вирусен товар. Чрез модулиране на експресията на цитокини и хемокини HEV може също да промени хемотаксиса на левкоцитите, което води до неефективен имунен отговор и нарушен вирусен клирънс.

По време на бременност настъпват промени в хормоналните профили с повишени нива на прогестерон, естроген и човешки хорионгонадотропин. Тези хормони играят значителна роля в промяната на имунната регулация и увеличаването на вирусната репликация [39]. Стероидните хормони са имunosупресивни и предразполагат към чернодробна дисфункция, тъй като оказват пряк инхибиращ ефект върху хепатоцитите и индуцират лимфоцитна апоптоза, което стимулира репликацията на HEV [40].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекцията с вируса на хепатит Е по време на бременност представлява сериозен здравен проблем. Хепатит Е има високо разпространение и тежък клиничен ход при бременни жени в някои географски региони, ендемични за HEV. Генотипните разлики са свързани с различните резултати от бременността. Плацентата представлява място на екстрахепатална репликация на вируса. Вирусният тропизъм и ефективна репликация, комбинирани с анормална секреция на провъзпалителни цитокини и хемокини, обуславят степента на тъканно увреждане на майчино-феталния интерфейс. Най-честите свързани с HEV инфекция неблагоприятни последици са развитие на фулминантна чернодробна недостатъчност в хода на бременността и загуба на плода.

### БИБЛИОГРАФИЯ

1. Teoharov P, Kevorkyan A, Raycheva R, et al. Data on the prevalence of hepatitis E virus in Bulgaria. *C. R. Acad. Bulg. Sci.* 2014; 67(10): 1427-1432.
2. Nimgaonkar I, Ding Q, Schwartz RE, Ploss A. Hepatitis E virus: advances and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Feb;15(2):96-110. doi: 10.1038/nrgastro.2017.150.
3. Chauhan A, Webb G, Ferguson J. Clinical presentations of Hepatitis E: A clinical review with representative case histories. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019;43(6):649-657. doi: 10.1016/j.clinre.2019.01.005.
4. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, et al. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology.* 2012 Apr;55(4):988-97.
5. Dagnew M, Belachew A, Tiruneh M, Moges F. Hepatitis E virus infection among pregnant women in Africa: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):519. doi: org/10.1186/s12879-019-4125-x.
6. Lindemann ML, Gabilondo G, Romero B, et al. Low prevalence of hepatitis E infection among pregnant women in Madrid, Spain. *J Med Virol.* 2010 Oct;82(10):1666-8. doi: 10.1002/jmv.21840.
7. Devi SG, Kumar A, Kar P, et al. Association of pregnancy outcome with cytokine gene polymorphisms in HEV infection during pregnancy. *J Med Virol.* 2014; 86 (8):1366-76. doi: 10.1002/jmv.23925.
8. Ranger-Rogez S, Alain S, Denis F. Virus des hépatites: transmission mère-enfant [Hepatitis viruses: mother to child transmission]. *Pathol Biol (Paris).* 2002 Nov; 50(9):568-75. French. doi: 10.1016/s0369-8114(02)00351-6.
9. Lagare A, Ibrahim A, Ousmane S, et al. Outbreak of Hepatitis E Virus Infection in Displaced Persons Camps in Diffa Region, Niger, 2017. *Am J Trop Med Hyg.* 2018 Oct;99(4):1055-1057. doi: 10.4269/ajtmh.17-0950.
10. Labrique AB, Sikder SS, Krain LJ, et al. Hepatitis E, a vaccine-preventable cause of maternal deaths. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(9):1401-1404. doi: 10.3201/eid1809.120241.
11. Teo CG. Fatal outbreaks of jaundice in pregnancy and the epidemic history of hepatitis E. *Epidemiol Infect.* 2012;140(5):767-787. doi: 10.1017/S0950268811002925.
12. Naidu SS, Viswanathan R. Infectious hepatitis in pregnancy during Delhi epidemic. *Indian J Med Res.* 1957;45(Suppl):71-6.
13. Rab MA, Bile MK, Mubarik MM, et al. Water-borne hepatitis E virus epidemic in Islamabad, Pakistan: a common source outbreak traced to the malfunction of a modern water treatment plant. *Am J Trop Med Hyg.* 1997 Aug;57(2):151-7. doi: 10.4269/ajtmh.1997.57.151.
14. Goumba CM, Yandoko-Nakouné ER, Kommas NP. A fatal case of acute hepatitis E among pregnant women, Central African Republic. *BMC Res Notes.* 2010 Apr 15; 3:103. doi: 10.1186/1756-0500-3-103.
15. Kumar N, Das V, Agarwal A, et al. Fetomaternal outcomes in pregnant women with hepatitis E infection; still an important fetomaternal killer with an unresolved mystery of increased virulence in pregnancy. *Turk J Obstet Gynecol.* 2017 Jun;14(2):106-113. doi: 10.4274/tjod.15045.
16. Bouthry E, Benachi A, Vivanti AJ, et al. Autochthonous Hepatitis E during Pregnancy, France. *Emerg Infect Dis.* 2018 Aug;24(8):1586-1587. doi: 10.3201/eid2408.180105.
17. Tabatabai J, Wenzel JJ, Soboletski M, et al. First case report of an acute hepatitis E subgenotype 3c infection during pregnancy in Germany. *J Clin Virol.* 2014 Sep;61(1):170-2. doi: 10.1016/j.jcv.2014.06.008.
18. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet.* 1995 Apr 22; 345 (8956):1025-6. doi: 10.1016/s0140-6736(95)90761-0.



19. Kumar RM, Uduman S, Rana S, et al. Sero-prevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis E virus among pregnant women in the United Arab Emirates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Dec 10; 100(1):9-15. doi: 10.1016/s0301-2115(01)00448-1.
20. Ratho RK, Thakur V, Arya S, et al. Placenta as a Site of HEV Replication and Inflammatory Cytokines Modulating the Immunopathogenesis of HEV in Pregnant Women. *J Med Virol.* 2022; 94:3457-3463.
21. Sharma S, Kumar A, Kar P, et al. Risk Factors for Vertical Transmission of Hepatitis E Virus Infection. *J Viral Hepat.* 2017; 24:1067-1075.
22. Perez-Gracia MT, Suay-Garcia B, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E and pregnancy: current state. *Rev Med Virol.* 2017;27(3): e1929. doi: 10.1002/rmv.1929.
23. Qian Z, Li T, Zhang Y, et al. Prevalence of hepatitis E virus and its association with adverse pregnancy outcomes in pregnant women in China. *J Clin Virol.* 2023 Jan; 158:105353. doi: 10.1016/j.jcv.2022.105353.
24. Li M, Bu Q, Gong W, et al. Hepatitis E virus infection and its associated adverse fetomaternal outcomes among pregnant women in Qinhuaugdao, China. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Nov;33(21):3647-3651. doi: 10.1080/14767058.2019.1582630.
25. Patra S, Kumar A, Trivedi SS, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med.* 2007;147(1):28-33. doi: 10.7326/0003-4819-147-1-200707030-00005.
26. Rasheeda CA, Navaneethan U, Jayanthi V. Liver disease in pregnancy and its influence on maternal and fetal mortality: a prospective study from Chennai, Southern India. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20(4):362-4. doi: 10.1097/MEG.0b013e3282f246d6.
27. Rayis DA, Jumaa AM, Gasim GI, et al. An outbreak of hepatitis E and high maternal mortality at Port Sudan, Eastern Sudan. *Pathog Glob Health.* 2013;107(2):66-8. doi: 10.1179/2047773213Y.0000000076.
28. Wasuwanich P, Ingviya T, Thawillarp S, et al. Hepatitis E-Associated Hospitalizations in the United States: 2010-2015 and 2015-2017. *J Viral Hepat.* 2021 Apr; 28(4):672-681. doi: 10.1111/jvh.13458.
29. Fiore S, Savasi V. Treatment of viral hepatitis in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother.* 2009 Dec;10(17):2801-9. doi: 10.1517/14656560903304071.
30. Gouilly J, Chen Q, Siewiera J, et al. Genotype specific pathogenicity of hepatitis E virus at the human maternal-fetal interface. *Nat Commun.* 2018 Nov 12;9(1):4748. doi: 10.1038/s41467-018-07200-2.
31. Agrawal V, Goel A, Rawat A, et al. Histological and immunohistochemical features in fatal acute fulminant hepatitis E. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012 Jan-Mar; 55(1):22-7. doi: 10.4103/0377-4929.94849.
32. Yang W, Chen S, Mickael HK, et al. Uterine Injury Caused by Genotype 4 Hepatitis E Virus Infection Based on a BALB/c Mice Model. *Viruses.* 2021 Sep 28;13(10):1950. doi: 10.3390/v13101950.
33. Sooryanarain H, Ahmed SA, Meng XJ. Progesterone-Mediated Enhancement of Hepatitis E Virus Replication in Human Liver Cells. *mBio.* 2021;12: e0143421. doi: 10.1128/mBio.01434-21.
34. Bose PD, Das BC, Hazam RK, et al. Evidence of extrahepatic replication of hepatitis E virus in human placenta. *J Gen Virol.* 2014 Jun;95(Pt 6):1266-1271. doi: 10.1099/vir.0.063602-0.
35. El Sayed Zaki M, El Razek MMA, El Razek HMA. Maternal-Fetal Hepatitis E Transmission: Is It Underestimated? *J Clin Transl Hepatol.* 2014;2(2):117-123. doi: 10.14218/JCTH.2014.00006.
36. Krain LJ, Nelson KE, Labrique AB. Host immune status and response to hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):139-165. doi: 10.1128/CMR.00062-13.
37. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm. *Immunol Today.* 1997; 18:263-266. doi: 10.1016/s0167-5699(97)80019-9.
38. Sehgal R, Patra S, David P, et al. Impaired monocyte-macrophage functions and defective Toll-like receptor signaling in hepatitis E virus-infected pregnant women with acute liver failure. *Hepatology.* 2015 Dec;62(6):1683-96. doi: 10.1002/hep.28143.
39. Fatima NU, Anwar R, Baig TA, et al. Association of Hepatitis E Seropositivity and Altered Progesterone Levels in Pregnant Women of Low Socioeconomic Status from Capital Region of Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2020; 70:2119-2123. doi: 10.47391/JPKMA.03-335.
40. Jayanthi V, Udayakumar N. Acute liver failure in pregnancy: an overview. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2008 Mar;54(1):75-84.