

Wilson Hastalığı Olan Gebelerin Obstetrik Sonuçları

Obstetric Outcomes in Pregnant Women with Wilson's Disease

Özet

Amaç: Wilson Hastalığı bulunan annelerin gebeliğine ait obstetrik sonuçları sunmak.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde takip edilmiş olan 4 gebe kadının geçirmiş olduğu toplam 6 gebeliğe ait kayıtlar retrospektif olarak tarandı. Bu gebelerin özellikleri, gebeliklerinin klinik seyirleri, gebeliklerinde uygulanan tedavi yöntemleri ve fetal-maternal sonuçlar literatür eşliğinde değerlendirildi.

Bulgular: Gebelerin medyan yaşı ve doğum anındaki medyan gebelik haftası sırasıyla 33,5 yıl (25-37) ve 19 hafta (10-38) olarak saptandı. Üç gebelik 1. trimesterde, bir gebelik 2. trimesterde ve iki gebelik de 3. trimesterde sonlandırıldı. Sonlandırılma sebepleri ablasyo plasenta, akut fetal distres, missed abortus ve terapötik abortus olarak gözlemlendi.

Tartışma ve Sonuç: Wilson hastalığı biliyer bakır atılım bozukluğuna sonucu özellikle karaciğer, beyin, böbrek ve korneada toksik miktarda bakır birikmesi ile karakterize otozomal resesif genetik bir hastalıktır. Infertilite ve düşüklere neden olmaktadır. Wilson hastalığı gebelikte komplikasyonlarla seyredilebilen bir hastalıktır. Maternal ve fetal komplikasyonları en aza indirmek için hastalar tedavi ve takipleri açısından yakın gözlem altında bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: bakır; D-penisilamin; gebelik; Wilson hastalığı

Abstract

Aim: We aimed to present the obstetric outcomes of pregnancies of women with Wilson's disease.

Materials and Methods: Clinical records related to the six pregnancies experienced by four women with Wilson's disease who were followed at our clinic were reviewed retrospectively. The features of these pregnant women, the clinical course of the pregnancies, the treatment methods applied, and the fetal and maternal outcomes were investigated in the light of relevant literature.

Results: The median age of the pregnant women and the median gestational week at delivery were 33.5 years (25-37) and 19 weeks (10-38), respectively. Three pregnancies were terminated in the first trimester, one pregnancy was terminated in the second trimester and 3 pregnancies were terminated in the third trimester. Ablatio placentae, acute fetal distress, missed abortion, and therapeutic abortion were observed as the cause of termination.

Discussion and Conclusion: Wilson's disease is an autosomal recessive genetic disorder characterized by the accumulation of toxic amounts of copper, particularly in the liver, brain, kidneys and cornea, as a result of defective biliary copper excretion. It causes miscarriages and infertility. Patients should be strictly monitored and receive appropriate treatment to minimize the maternal and fetal complications.

Key Words: copper; D-penicillamine; pregnancy; Wilson's disease

Ayşe Topcu Akduman¹, İlkey Oral²,
Kemal Özerkan²

¹ Düzce Atatürk Devlet Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Düzce

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, Bursa

Geliş Tarihi /Received : 01.12.2015
Kabul Tarihi /Accepted: 10.12.2015

Sorumlu Yazar/Corresponding Author
Ayşe Topcu Akduman
Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Kadın
Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Merkez,
Düzce
E-mail: drayse58@gmail.com

GİRİŞ

Wilson hastalığı (WH) yada hepatolitiküler dejenereasyon, otozomal resesif geçişli, biliyer sistemden bakır atılım bozukluğu sonucu bakırın organ ve dokularda birikimiyle karakterize kronik bir hastalıktır (1). WH prevalansı 1:30.000 olan nadir bir hastalıktır (2). Hastalıktan sorumlu gen 13. kromozoma lokalize ATP7B genidir. Bu genin mutasyonu, bakırın hepatositlerdeki lizozomlardan safra içine atılımında bozukluklara yol açmaktadır (3). Başta karaciğer olmak üzere beyin, böbrek ve korneada biriken bakır, organ fonksiyonunu bozmakta ve serbest radikaller oluştu- rarak toksik etki yapmaktadır.

Wilson hastalığı sıklıkla erken yirmili yaşlarda görülmektedir. Çocuklarda hepatik bulgular, genç erişkinlerde ise nörolojik ve psikiyatrik bulgular ön plandadır (4). Semptomatik olgularda karaciğer disfonksiyonuna bağlı hormonal değişimler sonucu ferti- lite bozulur. Menstrüel düzensizlikler ve amenore sık karşılaşılan komplikasyonlardır. Tedavi almayan ol- gularda gebelik çoğunlukla düşükle sonuçlanmaktadır (5). Menstrüel bozukluklar ve kronik karaciğer has- talığının erken başlangıçlı olmasından dolayı güvenli ve başarılı gebelik nadirdir (6). Ancak, erken tanı ve uygun bir tedavi ile başarılı bir gebelik elde edilebilir.

Bu yazıda WH olan gebelerin obstetrik sonuçları sunularak, bu hastalarda obstetrik yaklaşım ve gebe- likte tedavi seçeneklerinin literatür eşliğinde tartışıl- ması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

2006-2012 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, karaciğer sirozu olan 10 gebe tedavi edil- di. Bu hastaların dördünde Wilson hastalığı saptandı. Üç hastanın 1 gebeliği, bir hastanın 3 gebeliği takip edildi. Bu gebelerin özellikleri, klinik seyirleri, tedavi yöntemleri ve fetal-maternal sonuçlarının verileri ret- rospektif olarak toplandı. Elde edilen sonuçlar literatür eşliğinde değerlendirildi.

Olgu 1

On dokuz yaşında, gravida 1 olgu kliniğimize 35. gebelik haftasında, WH ve kontraksiyon tarifleyerek başvurdu. Obstetrik değerlendirmesinde ablasyo pla- senta saptanan hastaya acil Sezaryen operasyon uygu-

landı. 2.940 gr, APGAR 6-8 erkek bebek doğurtuldu. Anamnezinde, 17 yaşında karaciğer biyopsisi ile WH tanısı aldığı öğrenildi. Tanı konulduktan sonra tedavi sürecinde hastanın 2 yıldır D-penisilamin (Metalcap- tase®) kullandığı, ancak gebeliği sırasında tedaviyi bı- raktığı öğrenildi. Jinekolojik öyküsünde, oligomeno- reik siklusları vardı ve spontan gebeliği mevcuttu. Ge- beliginde düzenli doktor takibinde değildi. Kliniğimize başvurduğunda INR, AST, ALT değerleri normalin hafif üzerinde, trombosit değeri 40.000/µL idi. Sezaryen operasyon esnasında yaklaşık 1.000 cc assit mayii boşaltıldı. Hastaya preoperatif-postoperatif dönemde trombosit ve eritrosit replasmanı yapıldı. Sezaryen sonrasında yara iyileşmesine gecikme oldu. Takibinde hasta gastroenteroloji kliniği tarafından devralındı.

Olgu 2

Yirmi yedi yaşında, gravida 2 olgu kliniğimize 35. gebelik haftasında, WH ve tansiyon yüksekliği nede- niyle başvurdu. Anamnezinde, 17 yaşında iken, aile- nin 2 çocuğuna WH teşhisi konduktan sonra yapılan aile taraması sırasında tanı aldığı öğrenildi. Tanı ko- nulduktan sonra tedavi sürecinde ilaç kullanmadığı ancak bakırdan fakir diyetine (<1 mg/gün bakır) devam ettiği öğrenildi. Hastanın 7 yıl önce sorunsuz bir gebeliği olmuştu ve Sezaryen operasyonla doğmuş sağlıklı bir çocuğu vardı. Gebeliğinde dış merkezde düzenli takipte idi. Rutin gebelik testleri normaldi. Hasta, 32. gebelik haftasından sonra tansiyonu 140/90 mmHg üzerinde seyrettiği için tarafımıza sevk edildi. Hastanın yapılan değerlendirmesinde preeklampsi düşünülmedi. Alfametildopa (Alfamet® 250 mg tb) 2x1 ile tansiyonu regüle seyretti. WH için diyetle te- davisine devam edildi. Gebeliğin 38. haftasında, ön- ceden geçirmiş olduğu Sezaryen operasyon nedeniyle yine Sezaryen uygulandı. 2.690 gr, APGAR 7-9 erkek bebek doğurtuldu. Preoperatif-postoperatif dönemde problemi olmadı.

Olgu 3

Otuz bir yaşında, gravida 1 olgu kliniğimize 15. gebelik haftasında WH ve gebelikte ilaç kullanımı ne- deniyle başvurdu. 3 yıldır WH nedeniyle takipte idi, D-penisilamin (Metalcaptase®) ve çinko kullanıyordu. WH'nin nörolojik oftalmolojik tutulumu vardı. Peri- natoloji konseyinde değerlendirilen hastaya terminas- yon seçeneği sunuldu. 15. gebelik haftasında, gebeliği sonlandırıldı.

Olgu 4

Otuz yaşında, gravida 1 olgu kliniğimize, dış merkezden postpartum birinci günde WH nedeniyle sevk edildi. Gebeliğinde dış merkezde takipli hastaya 22. gebelik haftasında plasenta previa totalis ve preterm eylem nedeniyle hysterotomi uygulanmıştı. Anamnezinde, yedi yıldır WH nedeniyle takipte olduğu ve D-penisilamin (Metalcaptase®) kullandığı öğrenildi. Potpartum dönemde karaciğer fonksiyon testleri ve hematolojik parametreleri bozuk olan hastaya replasman tedavisi yapıldı. Kompanse karaciğer sirozu nedeniyle gastroenteroloji tarafından hasta devralındı. Üç yıl sonra hasta, 13. gebelik haftasında missed abortus nedeniyle başvurdu. Revizyone kürtaj uygulandı. İkinci gebeliğinden sonra hastaya karaciğer transplantasyonu uygulandı. Karaciğer transplantından 1 yıl sonra hasta spontan gebe kaldı, antenatal polikliniğimize başvurdu. Hastanın immünosüpresif tedavisine (siklosporin tedavisi) devam edildi. Rutin antenatal takipleri, rutin gebelik tetkikleri olan olgumuzda herhangi bir gebelik komplikasyonu gelişmedi. 38. haftada, Sezaryen operasyonla 3.300 gr, APGAR 9-10 kız bebek doğurtuldu.

BULGULAR VE SONUÇLAR

2006-2012 yılları arasında kliniğimize, Wilson hastalığı olan 4 anne 6 gebelik ile başvurdu. Hastalardan birinde 3 gebelik takip edildi. Gebelerin medyan yaşı 33,5 (25-37) olarak saptandı. Doğum zamanındaki medyan gebelik haftası 19 hafta (10-38 hafta) olarak saptandı. Üç gebelik birinci trimesterde, bir gebelik 2. trimesterde ve iki gebelik de 3. trimesterde sonlandırıldı. Sonlandırılma sebepleri ablasyo plasenta, akut fetal distres, missed abortus ve terapötik abortus olarak gözlemlendi.

Wilson hastalığı tanısı, bir olguda postpartum dönemde ve diğerlerinde gebelik öncesi olmak üzere perkutan karaciğer biyopsisi ile konuldu. Hastaların hepsinde anormal karaciğer fonksiyon testi sonuçları, düşük serum seruloplazmin düzeyleri ve siroz bulguları vardı. Hastaların sadece birinde nörolojik tutulum mevcuttu.

Takip edilen gebeliklerden bir olgu terme ulaştı, ancak akut fetal distres (AFD) gelişmesi nedeniyle 38. haftada gebelik sonlandırıldı. İki gebelik spontan

abortusla sonuçlandı. Bir gebelik maternal endikasyon nedeniyle terapötik abortusla sonlandırıldı. İki gebelikte doğum, ablasyo plasenta nedeniyle gerçekleştirildi. Gebeliklerin hiçbirinde maternal ölüm olmadı. Çalışmada sunulan birinci olguda postoperatif yara iyileşmesinde gecikme gözlemlendi. Bunun dışında postoperatif herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Gebeliklerin sadece ikisinde sağlıklı bebek doğdu.

Tüm gebeliklerde, gebelik sırasında D-penisilamin (2x500 mg/gün), çinko (2x75 mg/gün) ya da trientin (3x250 mg/gün) tedavisine devam edildi. Hastaların özellikleri ve aldıkları tedaviler Tablo 1'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Wilson hastalığı tanısı konulan hastalarda gebelik yönetimi, tedavinin düzenlenmesi ve hastalığın gebelik üzerine etkilerinin multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesini içerir.

Wilson hastalığı ömür boyu tedavi gerektiren kronik bir karaciğer hastalığıdır. Erken tanı konulan hastalarda tedavi ile normal bir yaşam sağlanmaktadır. Tanı, siroz geliştikten sonra konulsa bile tedaviye yanıt vermektedir. Hastalığın tedavisindeki amaç, dokularda birikmiş olan bakırın atılmasını sağlamak ve diyetle alınan bakırın emilimini önlemektir (4).

Hastalığın kesin tanısı, korneada Kayser-Fleischer halkalarının gözlemlenmesi, serum seruloplazmin konsantrasyonunun azalması ya da perkutan karaciğer biyopsi örneklerinde bakır konsantrasyonunun ölçülmesi ile konur (7, 8). Klinik olarak karaciğer yetmezliği ve nörolojik bulgular görülebilir (9).

Wilson hastalığı olan kadınların üreme profilinde en önemli iki konu infertilite ve tekrarlayan düşüklerdir. Bu duruma karaciğer yetmezliği ve bakır toksisitesi sonucu gelişen hormonal bozukluklar sebep olmaktadır (6). Daha az olasılıkla da uterus içinde bakır birikimi sonucu gelişebilir (10).

Literatürde Wilson hastalarında başarılı gebelik elde edilmiş sınırlı sayıda olgu sunumu mevcuttur. Bu hastalarda, kronik karaciğer hastalığı ve endokrin bozuklukların yaygın olması bu durumu açıklayabilir. Bu gerçeklere rağmen, uygun tedavi alan ve gebelik öncesi ve sırasında yakın takip ile izlenen hastalarda olumlu gebelik sonuçlarına ulaşmak mümkün olabilir gibi görünmektedir (11-14).

Tablo 1: Wilson hastalığı olan 6 gebeliğin özeti

Gebelik numarası	Yaş	Tamı zamanı	Gebelikteki Serum seruloplazmin değeri (g/l)	Gebelik sırasındaki tedavi	Doğum haftası	Gebeliğin Sonlanma şekli	Anne son durum
1	25	Gebelikten 3 yıl önce	0,068	D-penisilamin	35	Ablasyo plasenta, AF, C/S	Kc Tx
2	33	Gebelik sırasında	0,18	Çinko	38	AFD, C/S	Kompanse siroz
3	37	Gebelikten 3 yıl önce	0,12	Çinko	15	Terminasyon	Kc Tx
4*	30	Gebelikten 1 yıl önce	0,07	D-penisilamin	10	Missed abortus	Kc Tx
5*	34	Gebelikten 5 yıl önce	0,08	D-penisilamin+ Çinko	23	Ablasyo plasenta, C/S	Kc Tx
6*	37	Gebelikten 8 yıl önce	0,102	D-penisilamin+ Çinko+ triamteren	13	Missed abortus	Kc Tx

*: 4, 5 ve 6 numaralı gebelikler aynı hastaya aittir. Kc Tx: Karaciğer transplantasyonu
Serum seruloplazmin normal değer aralığı: 0.200-0.550 g/l

Wilson hastalığı olan tüm gebe kadınlara, gebeliğin seyri boyunca medikal tedavi önerilmelidir (15). Gebelikte tedavi kesilmesi akut karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilir (16). Bu çalışmada takip edilen olguların hepsinde gebelik esnasında medikal tedaviye devam edildi.

Günümüzde WH'de dört ilaç kullanılmaktadır: D-penisilamin, çinko, trientin ve tetratiomolibdat (11). Bu ilaçların hepsi aynı etkinliğe sahip olmakla birlikte gebelik sırasında kullanımları teratojenik etkilerinden dolayı tartışma konusudur.

D-penisilamin, WH tedavisinde ilk tercih edilen ajandır. İdrarla bakır atılmasını artırarak ve toksik olmayan bakır-penisilamin bileşikleri oluşturarak etki etmektedir (1, 2). FDA tarafından gebelik risk kategorisi D olarak kabul edilmiştir. Hastalar, yüksek dozda kullanıldığında D-penisilaminin fetüste cutis laxa sendromu, mikrognati, düşük kulak, varislere ve anede bozulmuş yara iyileşmesine neden olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir (17). Bununla birlikte bu ilaç, Wilson hastalarında düşük dozda kullanılmakta ve bakır şelasyonu sonrası hızla vücuttan atılmaktadır. Böylece kandaki seviyesi daha da düşmektedir. Bu nedenle Wilson hastalarında gebelik döneminde güvenli olduğu belirtilmektedir (6). Gebelikte D-penisilamin dozları tedavi edici en düşük dozda tutulmalıdır. Yara iyileşmesini bozmamak için özellikle son trimesterde gebelik öncesi dozların %25-50'si olacak şekilde doz ayarlaması yapılmalıdır (14). Bu çalışmada sunulan olgularda doz azaltılması yapılmamıştır. Bununla beraber, birinci olguda postoperatif yara iyileşmesinde gecikme olmakla birlikte diğer olgularda yara iyileş-

mesinde bozulma gözlenmemiştir.

Gebeliğinde D-penisilamin kullanan 111 Wilson hastasını kapsayan bir derlemede, 164 gebelik ve 153 normal yenidoğan bildirilmiştir. Bu çalışmada 2 teratopatik abortus, 2 spontan abortus, 3 prematüre yenidoğan, 1 kromozom defekti, 1 yarı damak, 1 mannosidoz ve preeklampsi sebebiyle 1 intrauterin ölüm bildirilmiştir. Sonuç olarak gebelikte D-penisilamin tedavisine devam edilmesi gerektiği, tedavinin iyi tolere edildiği ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (18).

D-penisilaminin yan etkileri olarak; hipersensivite reaksiyonu, kemik iliği depresyonu, trombositopeni, aplastik anemi, nefrotik sendrom, Goodpasture sendromu, ilaca bağlı SLE ve geçici neonatal miyelosüpresyon bildirilmiştir (3, 4, 19). Yaptığımız çalışmada, hastaların klinik ve laboratuvar takiplerinde bu tür yan etkilere rastlanmadı.

WH'de ikinci en sık tercih edilen ilaç çinkodur. Hastalara 75 mg/gün olarak önerilmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar yetersiz olmasına rağmen literatürde penisilaminle aynı derecede etkili olduğu ve teratojenik etkilerinin benzer olduğu belirtilmektedir (20). Çinko, bakırla yarışmaya girerek intestinal bakır emilimini önlemekte ve hastalığın uzun süreli idame tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır (4). Gebeliğin son üç aylık döneminde daha iyi yara iyileşmesini sağlamak amacıyla çinkonun da dozu azaltılmalıdır (20,21).

D-penisilamin veya çinko tedavisini tolere edemeyen hastalarda alternatif olarak trientin ve tetratiomolibdat kullanılmaktadır. Bununla birlikte, hamilelik sırasında bu iki ajanın kullanımı ile ilgili literatürde yeterli veri bulunmamaktadır (22).

Ayrıca WH tedavisinde bakır konsantrasyonu yüksek gıdalardan (kabuklu deniz ürünleri, fındık, çikolata, mantar ve organ etleri) kaçınılmalıdır. Bakırdan zayıf diyet, hastalığın etkisini azaltabilir. Fakat diyet yönetimi tek tedavi seçeneği olarak tavsiye edilmez (23).

Gebelik süresince hastaların fizik muayene, serum seruloplazmin, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, pıhtılaşma profili, tam kan sayımı ve tam idrar tetkiki düzenli olarak takip edilmelidir (24). Son zamanlarda, Wilson hastalığı riski taşıyan gebeliklerde fetal genotiplerin tanısında kullanılabilecek noninvaziv bir prenatal test geliştirilmiştir (25). Bizim olgularımızda da her trimesterde serum seruloplazmin, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, pıhtılaşma profili, tam kan sayımı ve tam idrar tetkiki anne için tekrarlanmıştır.

En uygun doğum şekli maternal ve fetal özelliklere göre belirlenir. Sağlıklı ve asemptomatik kadınlarda vajinal doğum ilk seçenek olmalıdır. Sezaryen ise acil veya diğer patolojik durumlarda yapılmalıdır. Bu çalışmada doğum yapan üç hastada fetal nedenlerden dolayı Sezaryen tercih edildi.

Sonuçta, WH gebelikte komplikasyonlarla seyrebilen bir hastalıktır. Maternal ve fetal komplikasyonları en aza indirmek için hastalar tedavi ve takipleri açısından yakın gözlem altında bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Schilsky ML. Wilson disease: new insights into pathogenesis, diagnosis, and future therapy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2005;7:26-31.
- Scheinberg H, Sternlieb I. (eds). *Wilson's Disease: Major Problems in Internal Medicine.* Philadelphia: Saunders; 1984.
- Pfeiffer RF. Wilson's disease. *Semin Neurol.* 2007;27:123-32.
- Kuloğlu Z, Girgin N. Wilson hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Pediatr.* 2004;13:246-53.
- Kaushanky A, Frydman M, Kaufman H, Homburg R. Endocrine studies of the ovulatory disturbances in Wilson's disease. *Fertil Steril.* 1987;47(2):270-73.
- Dupont P, Irion O, Beguin F. Pregnancy in patient with treated Wilson's disease: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:1527-28.
- Fleischer B. Ueber einer der "Pseudosclerose" nahestehende bisher unbekannte Krankheit (gekennzeichnet durch Tremor, psychische Störungen, braeunliche Pigmentierung bestimmter Gewebe, insbesondere Such der Hornhautperipherie, Lebercirrhose). *Deutsch Z Nerven Heilk* 1912;44:179-201.
- Scheinberg IH, Gitlin D. Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Science.* 1952;116(3018):484-85.
- Sternlieb I. Perspectives on Wilson's disease. *Hepatology.* 1990;12(5):1234-39.
- Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Arunodaya GR, Swamy HS. Successful pregnancies and abortions in symptomatic and asymptomatic Wilson's disease. *J Neurol Sci.* 2004;217(1):37-40.
- Furman B, Bashiri A, Wiznitzer A, Erez O, Holcberg G, Mazor M. Wilson's disease in pregnancy: five successful consecutive pregnancies of the same woman. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;96(2):232-34.
- Nunns D, Hawthorne B, Goulding P, Maresh M. Wilson's disease in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;62(1):141-43.
- Berghella V, Steele D, Spector T, Cambi F, Johnson A. Successful pregnancy in a neurologically impaired woman with Wilson's disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(3):712-14.
- Lee HJ, Seong WJ, Hong SY, Bae JY. Successful pregnancy outcome in a Korean patient with symptomatic Wilson's disease. *Obstet Gynecol Sci.* 2015;58(5):409-13.
- Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology.* 2008;47(6):2089-111.
- Shimono N, Ishibashi H, Ikematsu H, et al. Fulminant hepatic failure during perinatal period in a pregnant woman with Wilson's disease. *Gastroenterol Jpn.* 1991;26:69-73.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. (eds). *Drugs in Pregnancy and Lactation.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.
- Sternlieb I. Wilson's disease and pregnancy. *Hepatology.* 2000;31(2):531-32.
- Yalaz M, Aydogdu S, Ozgenc F, et al. Transient fetal myelosuppressive effect of D-penicillamine when used in pregnancy. *Minerva Pediatr.* 2003;55(6):625-28.
- Brewer GJ: Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology.* 2000;31(2):364-70.
- Lao TT, Chin RK, Cockram CS, Leung NW. Pregnancy in a woman with Wilson's disease treated with zinc. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol.* 1988;14(2):167-69.
- Theodoridis TD, Zepiridis L, Athanatos D, et al. Placenta abruption in a woman with Wilson's disease: a case report. *Cases J.* 2009;2:8699.
- Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Dick R, Wang Y, Johnson V. Does a vegetarian diet control Wilson's disease? *J Am Coll Nutr.* 1993;12(5):527-30.
- Üstüner I, Keskin HL, Uzun M, et al. Wilson's disease and pregnancy: a case report. *J Turk Soc Obstet Gynecol.* 2009;6:279-82.
- Lv W, Wei X, Guo R, Liu Q, Zheng Y, Chang J, et al. Noninvasive prenatal testing for Wilson disease by use of circulating single-molecule amplification and resequencing technology (cSMART). *Clin Chem.* 2015;61(1):172-81.