

Karaciğer Sirozu ve Gebelik

Yusuf YAZGAN, Kemal ÖNCÜ

GATA Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Servisi, İstanbul

GİRİŞ ve EPİDEMİYOLOJİ

Karaciğer sirozlu hastalarda gebelik çok nadir olmasına karşın maternal/fetal mortalite ve morbiditesi yüksek bir durum olarak bilinir. Geçmişte yüksek mortalite oranları nedeniyle gebeliğe istekli sirozlu hastaların heveslerini kırarak önerilerde bulunulurken tedavideki yeni gelişmeler ve çok yoğun takip sayesinde sirozlu gebelerde daha iyi sonuçlar elde edilebilmektedir. Buna paralel olarak son yıllarda basında sirozlu annelerden doğan sağlıklı bebek haberleri sıklığında bir artış yaşanmaktadır.

Sirozlu hastalarda gebelik insidansı tam bilinmemektedir. Bunu iki nedeni olabilir. Birincisi, genellikle ileri evre karaciğer hastalığına ulaşıldığı yaşlarda kadınların çoğunun doğurganlık yıllarını tamamlamış olması, ikincisi ise sirozda ortaya çıkan metabolik ve hormonal bozuklukların anovulasyon ve amenoreye neden olmasıdır (1). Ancak son yıllarda sirozlu gebelerin gerçekleştirdikleri doğum sayısında ortalama yıllık %8'e varan artış rapor edilmektedir (2). Önceki yıllarda sadece vaka raporları ve serilere dayandırılan makalelerde bildirilen mortalite oranı %10,5 iken özofagus varislerinin ve karaciğer yetmezliğinin etkin tedavisi ile birlikte bu oranda azalma eğilimi olduğu gözlenmektedir (3). Bu konuda yapılmış en geniş serili vaka kontrol çalışmasında mortalite oranı %2 olarak bildirilmektedir (2).

Gelişmiş ülkelerde gebelerde en sık alkolik siroza rastlanırken gelişmemiş ülkelerde postnekrotik kökenlidir (1). 1993-2005 yılları arasında obstetrik nedenlerle hastaneye yatan sirozlu gebe olgularında siroz nedenleri alkolik (%31), primer biliyer

siroz (%18,3), hepatit C (%15,6), hepatit B (%3,8) ve otoimmün hepatit (%7,1) olarak saptanmıştır. Bu sürenin ilk yarısındaki yıllara göre son yarıda alkolik siroz olguları yarı yarıya azalırken otoimmün hepatit olgularında iki kata varan bir artış saptanmıştır. Bu çalışmada ilginç olarak en yüksek mortalite oranı viral hepatit etiyolojisi olanlarda gözlenmiştir (2). Halbuki önceki yayınlarda gebelik esnasında en kötü prognoza sahip sirozun alkolik kökenli olduğu bildirilmektedir (1).

SİROZ ve PORTAL HİPERTANSİYONUN GEBELİK ve FETUS ÜZERİNE ETKİLERİ

Siroz ve portal hipertansiyonu olan gebelerde maternal komplikasyonların yaklaşık yarısı – bunların önemli kısmını varis kanamaları ve karaciğer yetmezliği oluşturur - karaciğerden kaynaklanır (4). Shaheen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sirozu olmayan gebe kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sirozlu gebelerde maternal komplikasyon oranı %17'ye karşı %49, fetal komplikasyon oranı ise %24'e karşı %51 bulunmuştur (2).

Özofagus Varisleri

Geçmişte sirozlu gebe hastalarda özofagus varis kanaması sıklığı %18-32, portal hipertansiyonu bilinen olgularda %50 olarak bildirilmekteydi (5,6). Varis olduğu bilinen hastalardaki gastrointestinal kanama sıklığı %78, kanayan olgulardaki mortalite oranı ise %18-50 aralığındaydı (1). Obstetrik nedenlerle hastaneye yatırılan 6625 kontrol ve 339 sirozlu gebelerle yakın geçmişte yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında ise

özofagus varis kanaması sıklığı %5 olarak rapor edilmektedir. Bu çalışmada maternal ve fetal mortalite sırasıyla %18 ve %11 olarak bildirilmiştir (2). Sirotik olmayan portal hipertansiyonlu gebelerdeki varis kanamasına bağlı mortalite %2-6 arasındadır (1).

Gebelerde varis kanaması en sık maternal kan hacminin en yüksek seviyeye ulaştığı ve fetusun karın içindeki damarlara basısının en belirgin olduğu ikinci ve üçüncü trimesterde ortaya çıkmaktadır (7). Akut kanama olgularında seçkin tedavi olarak ilk yıllarda skleroterapi ümit veren bir alternatif olmasına karşın yerini endoskopik band ligasyonuna bırakmıştır. Bu konuda prospektif randomize bir çalışma olmamasına karşın, çoğu yazar, kimyasal bir maddenin gebelerdeki potansiyel riski nedeniyle skleroterapi yerine band ligasyonunun tercih edilmesi gerektiğini ileri sürmektedir (8). Üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi gebelerde güvenle yapılabilir, en önemli risk kullanılan sedatiflere ve hastanın pozisyonuna bağlı fetal distrestir.

Özofagus varis kanamalarında kullanılan oktreotid, B kategorisinde olup gebelerde kullanımı ile ilgili prospektif çalışması yoktur. Ancak vazopressinde olduğu gibi yaptığı arterioller vazospazm ile plasenta perfüzyonunun azalmasına ve plasenta dekolmanına neden olabileceği hatırlanmalıdır (7).

Transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS), fetusun radyasyona maruz kalması nedeniyle gebelerdeki varis kanamalarında genelde kontrendikedir, ancak endoskopik tedavilerin fayda vermediği durumlarda son şans olarak düşünülebilir (9). Şimdiye kadar gebelerde TIPS kullanımı ile ilgili literatürde 3 vaka raporu bildirilmiştir. Bu olguların hepsinde anne yaşamış, birinde fetus işleme ile ilgili olmayan nedenlerle kaybedilmiştir (9-11). Fetus malformasyon riski açısından güvenli radyasyon dozu 50 mGy'in altında olduğu bildirilmektedir (12). TIPS yapılan bu üç olguda en fazla 5,49 mGy kullanılmıştır.

Kanıtı dayalı olmamasına karşın çoğu yazar sirozlu hastalarda gebelik öncesi veya ikinci trimester başlarında tarama amaçlı endoskopi yapılmasını önermektedir (7). Profilaktik endoskopik band ligasyonu hakkında yeterli veri yoktur.

Varis kanaması primer profilaksisinde kullanılan beta blokerler (propranolol ve nadolol) gebelikte C kategorisinde sınıflandırılırlar. Kanama açısından yüksek risk taşıyan gebelerde faydası zararından daha ağır basmaktadır. Bu ilaçların en sık rastlanan morbiditesi fetus gelişme geriliği, hipoglisemi ve neonatal bradikardidir (7).

Splenorenal ve portakaval şant gibi cerrahi işlemler tıbbi ve endoskopik olarak gastrointestinal kanamasının durdurulamadığı vakalarda tercih edilir (1).

Portal hipertansiyonu olan gebelerde doğum sırasında yapılan valsava manevrası karın içi basıncı arttırmakta, böylece portal basıncı yükselmekte ve varislerin kanama riski ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle bir çok yazar, kanıt olmamasına karşın, elektif sezaryen seksiyon veya ekstradural anestezi eşliğinde forseps yardımı ile doğumu önermektedir (7). 2000'li yıllarda 1990'lı yıllara göre sirozlu gebelerde sezaryenle doğum tercihinde artış gözlenmektedir (2). Eğer sezaryen seksiyon yapılacaksa pelvik ve karın duvarındaki kollaterallere dikkat edilmelidir.

Hepatik Dekompansasyon

Sirozlu gebelerin %15-24'ünde hepatik dekompanasyon gelişir. Gebeliğin her hangi bir evresinde olmakla birlikte daha çok varis kanamalarından sonra ortaya çıkar (2,4). Dekompansasyon geliştiğinde maternal ve fetal mortalite sırasıyla %6 ve 12 olarak bildirilmektedir (2). Fulminan yetmezlik gelişirse tek seçenek transplantasyondur. Fulminan karaciğer yetmezliğinde hem anne, hem de bebek açısından başarılı transplantasyon sonuçları veren vaka raporları bildirilmekle birlikte siroz zemininde gelişen yetmezlikte ne olacağı konusunda veri yoktur (7).

Asit ve Spontan Bakteriyel Peritonit

Gebelik sırasında karın içi basınç artması nedeniyle asit gelişimi nadir olmakla birlikte son yıllarda yapılan bir çalışmada %11 civarındadır. Bu hastalarda parasentez güvenle yapılabilir (2). Gebe olmayan hastalarda olduğu gibi tuz kısıtlaması ve diüretikler ilk seçenektir. Günümüze kadar spontan bakteriyel peritonit olgusu bildirilmemiştir, ancak diğer nedenli peritonitlerde erken doğum ve plasenta dekolmanı gelişebilmektedir (7).

Hepatik Ensefalopati

Hepatik ensefalopatiyi tetikleyici faktörler ve bunların tedavisi gebe olmayan sirozlularda olduğu gibidir. Hipotansiyon neden olabileceğinden doğum sırasında spinal ve genel anestezi den kaçınılmalıdır (7).

Splenik Arter Anevrizma Rüptürü

Sirozlu gebelerde %2,6 oranında bildirilmektedir. Sirozu olmayan splenik arter anevrizmalı gebelerde %20 olguda, özellikle üçüncü trimesterde rüptür gelişebilmekte ve %70'e va-

ran oranlarda mortal seyredabilmektedir (4). Shaeen ve arkadaşlarının vaka kontrol çalışmasında se splenik arter anevrizma olgusuna rastlanmamıştır (2). Mekanizması tam bilinmemekle birlikte, hem gebelik hem de portal hipertansiyon nedeniyle splenik ven akımının artması ve yüksek estrogen düzeylerinin tunica media tabakasını zayıflatması sorumlu faktörler olabilir. Tedavi seçenekleri acil splenektomi, embolizasyon ve stent/graft yerleştirilmesidir (7).

Postpartum Kanamalar

Sirozlu gebelerin %7-10'unda gelişebilir. Trombositopeni ve koagülopati ile ilişkilidir. Tedavi; sirozu olmayan gebelerde olduğu gibidir (2).

Gestasyonel Hipertansiyon ve Plasenta Dekolmanı

Sirozlu hastalarda sistemik vazodilatasyon halinin hakim olduğu göz önüne alındığında sirozlu gebelerde arteriyel tansiyonun normal veya düşük olması beklenir. Tam tersine bu hastalarda gestasyonel hipertansiyon riski yüksek bulunmuştur (2). Plasenta dekolmanı sirozlu gebelerde normal gebelere göre 4-5 kat daha sıktır. Bunun nedeni gestasyonel hipertansiyon ve koagülasyon bozuklukları olabilir (13).

Gestasyonel diyabet, infeksiyonlar, tromboembolizm gibi diğer obstetrik komplikasyonlar açısından sirozlu gebelerle sağlam gebeler arasında bir fark bulunmamıştır (2).

Fetus İle İlgili Sonuçlar

Sirozlu gebelerde gebeliğin sonlanma nedenleri sıklığa göre maternal ölüm, varis kanaması, ölü doğum, intaruterin gelişme geriliği ve doğum esnasında maternal komplikasyonlar olarak sıralanabilir (14). Spontan abortus sirozlu gebelerde genel popülasyona göre daha sık rastlanır (sırasıyla %30-40'a karşı %15-20) (15). Doğum gerçekleşen sirozlu gebelerde prematürite oranı genel popülasyona göre yaklaşık iki-dört kat daha fazla görülmektedir (2,7). Önceki yıllarda sirozlu gebelerde ortalama perinatal ölüm oranı %18 civarındayken (16), son yıllarda %6 düzeylerine inmiştir. Dekompanse olan sirozlu gebelerde fetal mortalite %12'e yükseldiğinden hastaların yakından monitörizasyonu çok önemlidir (2).

KARACİĞER HASTALIKLARINDA KULLANILAN İLAÇLAR

Sirozu olan gebelerde karaciğer hastalığına yönelik ilaçlarla ilgili bilgiler kısıtlı olmakla birlikte genellikle "C" kategorisindedir. Bu ilaçlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Neomisin, penisila-

min, azotiyopürin "D"; oktretid, sefotaksim, laktuloz, telbivudin, prednizon, ursodekoksikolik asit "B"; ribavirin ise "X" kategorisindedir (7).

GEBELİĞİN KARACİĞER HASTALIKLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Kronik Viral Hepatit B ve C

En önemli risk anneden bebeğe vertikal geçiştir. Kronik viral hepatit B'li gebelerde doğuma yakın dönemde HbsAg pozitif ve HBV DNA yüksekse neonatal infeksiyon oranı %80-90 arasındadır (17). HBV DNA negatif olduğunda bu oran %10-30'a düşer (18). Hepatit C'de ise tam tersine anneden bebeğe geçiş oranı %4-10 arasındadır. HCV RNA'nın yüksek olması, doğumun uzun sürmesi, genotip 1 ve 3, alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinin yüksek olması ve insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) koenfeksiyonu riski arttıran faktörlerdir (19).

Laboratuvar parametreleri gebelik süresince dalgalanma eğilimi gösterir. Plasenta tarafında üretilen alkalen fosfataz (ALP) haricinde tüm karaciğer enzimleri, özellikle ikinci ve üçüncü trimesterde azalma gösterebilir. HBV DNA gebeliğin ileri dönemlerinde ve erken postpartum evresinde tipik olarak yükselebilir. HCV RNA benzer şekilde ikinci ve üçüncü trimesterde artma eğilimindedir (7).

Hepatit C'nin gebelik ve fetus üzerinde genelde ters etkisi olmamakla birlikte intrahepatik kolestaz, nekroinflamatuvar ve fibrotik değişikliklerin ağırlaştığını bildiren yayınlar vardır (20-22).

Hepatit B'nin vertikal geçişini azaltmak amacıyla sezaryen sekiyon önerilmemektedir, ancak hepatit C'de tartışmalıdır. Hepatit C'li gebelerde emzirme güvenli kabul edilirken hepatit B'lilerde, bebeğe hepatit B immünglobulini verilinceye kadar emzirme ertelenmelidir (7).

Hepatit B'li olgularda antiviral tedavi açısından farklı görüşler mevcuttur, fakat hepatit C'lilerde kontrendikedir (7).

Otoimmün Hepatit

Önceki yıllarda otoimmün hepatitli gebelerde prematürite, düşük doğum ağırlığı ve fetal kayıp sık olarak bildirilirken tedavideki yeni gelişmeler sayesinde prognozda önemli değişiklikler ortaya çıkmıştır.

Gebelik sırasında hakim olan hormon ve sitokin profilinin otoimmün hepatit üzerinde olumlu etki yapması beklenir. Gerçekten de gebeliğin seyri esnasında otoimmün hepatitin

Tablo 1. Karaciğer sirozunda kullanılan ilaçlar (7)

İlaç	FDA kategorisi	Fetus üzerine etkisi	Emzirme güvenli mi?
Furosemid	C	Uteroplasental perfüzyon bozukluğu, hipovolemi, elektrolit bozukluğu	Bilinmiyor
Spironolakton	C	Uteroplasental perfüzyon bozukluğu, hipovolemi, erkek sıçanlarda feminizasyon bulgusu	Mümkün, süte geçiş miktarı ihmal edilebilir düzeyde
Propranolol	C	İntrauterin gelişme geriliği, bradikardi, hipoglisemi, doğum sırasında neonatal solunum depresyonu	Mümkün, süte geçiş miktarı ihmal edilebilir düzeyde
Nadolol	C	Bilinmiyor	Muhtemelen güvenli değil. Yüksek dozlarda kullanılırsa belirgin miktarda süte geçiyor.
Oktreotid	B	Hayvan modellerinde teratojenik etkisi yok	Bilinmiyor
Laktüloz	B	Hayvan modellerinde yan etkisi yok	Bilinmiyor
Rifaximin	C	Hayvan modellerinde yüksek dozlarda teratojenik, insan çalışması yok	Bilinmiyor
Neomisin	D	Diğer aminoglukozidlerde olduğu gibi fetal ototoksisiteye neden olabilir	Bilinmiyor
Sefotaksim	B	Hayvan modellerinde teratojenik etkisi yok	Mümkün, süte geçiş miktarı ihmal edilebilir düzeyde
Siprofloksasin	C	Hayvan çalışmalarında teratojenik, bir insan çalışmasında konjenital anomali bildirilmiş	Mümkün, juvenil hayvanlarda artropati, bir çalışmada pseudomembranöz kolit bildirilmiş
Norfloksasin	C	Hayvan çalışmalarında teratojenik, gözlemsel insan çalışmalarında hasar bildirilmemiş	Mümkün
Lamivudin	C	Doğumsal anomalide artış yok, mitokondriyal disfonksiyon bildirilmiş	Güvenli değil, yeni doğanda ciddi yan etkiler ortaya çıkıyor
İnterferon alfa 2a ve 2b	B	İnsan dozunun 90 katı verildiğinde maymunlarda düşük oluşturuyor, ayrıca vaka takdimi düzeyinde trombositopeni, intrauterin gelişme geriliği ve neonatal lupus bildirilmiş	Bilinmiyor, ancak önerilmiyor, sıçanlarda süte geçiyor
Adefovir	C	Bilinmiyor	Bilinmiyor, ancak önerilmiyor
Entekavir	C	İnsan çalışması yok. Sıçanlarda insan dozunun 3000 katı verildiğinde kuyruk ve vertebra anomalisi ve ossifikasyon bozukluğu	Güvenli değil
Telbivudin	B	Hayvanlarda ters etki bildirilmemiş	Muhtemelen güvenli değil. Sıçanlarda süte geçiyor
Ribavirin	X	Tüm hayvan çalışmalarında embriyosidal ve teratojenik, eşi hamile kalacak erkeklerde de kullanılmamalı	Muhtemelen güvenli değil. Süte geçip geçmediğini bilinmiyor
Azotiyopurin	D	%22 malformasyon, %45 birinci trimesterde düşük	Güvenli değil
Prednizon	B	%4 malformasyon, adrenal yetersizlik, prematür membran yırtılması	Güvenli
Penisilamin	D	Muhtemel cilt bozuklukları	Bilinmiyor
Trientin	C	Kromozomal defektler	Bilinmiyor
Ursodeoksikolik asit	B	İlk trimesterdeki etkileri bilinmiyor, üçüncü trimesterde güvenli	Bilinmiyor
Kolestiramin	C	İnsan çalışması yok, muhtemelen vitamin eksiklikleri	Süte geçmez
Hidroksizin	C	Neonatal çekilme sendromu	Bilinmiyor

düzelmediği çeşitli yayınlarda belirtilmektedir (23). Bununla birlikte otoimmün hepatit bir çok hastada kötüleşebilmektedir: intrapartum dönemde %12-21, postpartum dönemde %12-86 oranında alevlenme bildirilmiştir (7).

Otoimmün hepatitli gebeler daha sık sezaryen seksiyon görmektedir (24). Ciddi maternal komplikasyon oranı bir çalışmada %9 bildirilmiştir (23). Fetal kayıp oranı önceki yıllarda %33 iken son zamanlarda bu oran %14-24 arasındadır. 42 gebeliği içeren bir seride spontan abortus oranı %17, erken doğum %17 saptanmış olup ilginç olarak anti-Ro/SSA ve anti-SLA/LP pozitifliğinin gebeliği kötü yönde etkilediği gösterilmiştir (24).

Alevlenme riski nedeniyle gebelik sırasında immünsüpresyon tedavinini devam edilmesi önerilmektedir. Gebeliğin üçüncü ayından sonra ilaçların dozunda orta derecede bir azaltmaya gidilebilir (7).

Primer Biliyer Siroz

Hastalık geç yaşlarda ortaya çıktığından bildirilen olgu sayısı oldukça azdır. Gebelik safra fonksiyonlarını ve transaminaz düzeylerini etkileyebilir ancak anne ve bebek üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Tedavide kullanılan ilaçlar konusunda tartışmalar sürmektedir. Ursodeoksikolik asit üçüncü trimesterde güvenli olup önceki trimester ile ilgili yeterli veri yoktur. Süte geçip geçmediği bilinmediğinden ursodeoksikolik asit kullanan annelerin emzirmesi önerilmez (25). Kolestimin kullanımı konusunda veri yoktur. Kaşıntı için kullanılan hidroksizin ilk üç ayda kontrendikedir (7).

Diğer Karaciğer Hastalıkları

Wilson hastalığında penisilamin kategori D olmasına karşın kesildiğinde ciddi hemolitik kriz ile birlikte karaciğer yetmezliğine gidebileceğinden tedaviye devamı önerilir. Doz %25-50 oranında azaltılır (26). Trientin hakkında bilgiler yetersiz olmasına karşın doz azaltılması uygun olur. Hemakromatozis ile ilgili bilgiler çok azdır çünkü kadın hastalara genellikle ta-

nı postmenopozal dönemde konulmaktadır. Alkolik karaciğer hastalığı olan gebe sayısı oldukça düşüktür. Gebeliği sırasında alkol kullanmaya devam eden annelerin çocuklarında fetal alkol sendrom olasılığının yüksek olduğu akıld tutulmalıdır (7).

KARACİĞER TRANSPLANTASYONU VE GEBELİK

Karaciğer transplantasyonundan sonra gebelik az görülmekle birlikte mümkündür. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında prematürite (%35'e %12) ve düşük doğum ağırlığı riski (%34'e %8) daha yüksek olup fetusda malformasyon açısından bir farklılık saptanmamıştır (27). Mikofenolat kullanımı ile ilk trimesterde düşük ve malformasyon oranları artış göstermektedir (28).

Transplantlı gebelerde maternal komplikasyon oranları sağlıklı popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur (gebeliğe bağlı hipertansiyon, %34'e %10; preeklampsi, %22'ye %8, sezaryen seksiyon %35'e %25). Siklosporin, takrolimus ve kortikosteroid gibi immünsüpresif ilaçların kullanımı gebeliğe bağlı hipertansiyon ile ilişkili olabilir (27).

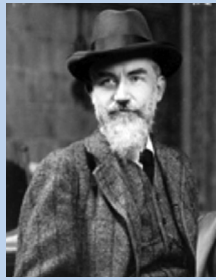
Transplantlı gebelerde akut rejeksiyon kontrol grubuna göre belirgin farklılık göstermez. Gebelik esnasında %7, doğumdan sonraki 2 yıl içinde %8 sıklığında rastlanmaktadır. En yüksek risk transplantasyon sonrası ilk 6 ayda gebe kalırsa ortaya çıkar (27). Bu nedenle transplantasyon sonrası gebeliğin en az 1 yıl ertelenmesi ve bu esnada ilaç dışı doğum kontrol yöntemleri önerilir.

Sonuç olarak sirozlu hastalarda gebelik nadir görülen bir durum olmakla birlikte tedavideki gelişmelerin paralelinde son yıllarda daha sık rastlanır hale gelmektedir. Olguların çoğunda gebelik başarılı fakat hem maternal, hem de fetal komplikasyon riskleri hala yüksek seyretmektedir. Bu nedenle hastaların hepatolojist, kadın doğum uzmanları ve yeni doğan uzmanları tarafından yakın takibi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Russell MA, Craigo SD. Cirrhosis and portal hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998;22:156-65.
2. Shaheen A A, Mayers RP. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. *Liver Int* 2010;30:275-83.
3. Steven MM. Pregnancy and liver disease. *Gut* 1981;22:592-614.
4. Benjaminov FS, Heathcote J. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2479-88.
5. Britton RC. Pregnancy and esophageal varices. *Am J Surg* 1982;143:421-5.
6. Pajor A, Lehoczy D. Pregnancy and extrahepatic portal hypertension. *Gynecol Obstet Invest* 1990;30:193-7.
7. Tan J, Surti B, Saab S. Pregnancy and cirrhosis. *Liver Transpl* 2008;14:1081-91.
8. Starkel P, Horsmans Y, Geubel A. Endoscopic band ligation: a safe technique to control bleeding esophageal varices in pregnancy. *Gastrointest Endosc* 1998;48:212-4.

9. Lodato F, Cappelli A, Montagnani M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a case report of rescue management of unrestrainable variceal bleeding in a pregnant woman. *Dig Liver Dis* 2008;40:387-90.
10. Wildberger JE, Vorwerk D, Winograd R, et al. New TIPS placement in pregnancy in recurrent esophageal varice hemorrhage-assessment of fetal radiation exposure. *Rofo* 1998;169:429-31.
11. Savage C, Patel J, Lepe MR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for recurrent gastrointestinal bleeding during pregnancy. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18:902-4.
12. Parry RA, Glaze SA, Archer BR. The AAPM/RSNA physics tutorial for resident. Typical patient radiation doses in diagnostic radiology. *Radiographics* 1999;19:1289-302.
13. Henry OA, Gregory KD, Hobel JC, Platt LD. Using ICD-9 codes to identify indications for primary and repeat cesarean sections: agreement with clinical records. *Am J Public Health* 1995;85:1143-6.
14. Misra S, Sanyal AJ. Pregnancy in a patient with portal hypertension. *Clin Liver Dis* 1999;3:147-62.
15. Griebel CB, Halvorsen J, Golemon TB, Day AA. Management of spontaneous abortion. *Am Fam Physician* 2005;72:1243-50.
16. Pajor A, Lehoczyk D. Pregnancy in liver cirrhosis. *Gynecol Obstet Invest* 1994;38:45-50.
17. Lee C, Gong Y, Brok J, et al. Effect of hepatitis B immunization in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systemic review and meta-analysis. *BMJ* 2006;332:328-36.
18. Schaffer E, Koeppen H, Wirth S. Low level virus replication in infants with vertically transmitted fulminant hepatitis and their anti-Hbe positive mothers. *Eur J Pediatr* 1993;152:581-4.
19. Sookian S. Effect of pregnancy on pre-existing liver disease: chronic viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2006;5:190-7.
20. Paternoster DM, Fabris F, Palu G, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:99-103.
21. Fontain N, Nalpas B, Gillet A. Worsening of HCV related hepatitis after pregnancy. *Hepatology* 2000;32:278A.
22. Jaffrey T, Tariq N, Ayub R, Yawar A. Frequency of hepatitis C in pregnancy and pregnancy outcome. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005;15:716-9.
23. Buchel E, Van Steenberg W, Nevens F, Fevery J. Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3160-5.
24. Schramm C, Herkel J, Beuers U, et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006;101:556-560.
25. Heathcote JE. Management of primary biliary cirrhosis. AASLD practice guidelines. *Hepatology* 2000;31:1005-13.
26. Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003;37:1475-92.
27. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2005:69-83.
28. Sufontis NM, Coscia LA, Constaninescu S, et al. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006;82:1698-702.



George Bernard Shaw
1856-1950

“Diş ağrısı çekenler dişleri sağlam olanları, yoksulluk çekenler parası bol olanları mutlu sanır.”