



Böbrek Nakli Sonrası Gebelik

Pregnancy Following Kidney Transplantation

● Zeki Aydın, ● Mustafa Güneş*

Darica Farabi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

*Darica Farabi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

Öz

Başarılı bir böbrek naklinden sonra, çoğu kadında renal ve endokrin fonksiyonlar hızla normale dönmekte ve ovulatuvar sikluslar gerçekleşmektedir. Böbrek nakilli hastalarda çoğu zaman başarılı bir gebelik gerçekleşse de maternal ve fetal açıdan birçok risk bulunmaktadır. Bu nedenle böbrek nakli olan hastaların dikkatli bir şekilde takibi yapılmalı, nefroloji ve kadın doğum uzmanları ile multidisipliner bir yaklaşım uygulanmalıdır. Nakil sonrası gebelik ve doğum kontrolü hakkındaki danışmanlığa nakil öncesi dönemde başlanmalıdır. Canlı doğum oranı genel nüfusla benzer görünmektedir. Gebelik zamanlaması, greft fonksiyonunun optimal olup olmadığına bağlıdır, ancak genel öneri, nakil sonrası gebelik için bir yıl beklemektir. Nakilli gebelerde önerilen idame bağışıklık baskılayıcı tedavi, kalsinörin inhibitörleri (tercihen takrolimus), azatiyopürin ve düşük doz prednizondur. Böbrek nakilli gebelerde öncelikle vajinal doğum tercih edilmelidir. Sezeryan ile doğuma ancak mutlak endikasyon olduğu durumlarda başvurulmalıdır. Nakilli hastalar doğum sonrası uygun ilaç kombinasyonları ile çocuklarına anne sütü verebilirler; bu konuda hastalar cesaretlendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Böbrek nakli, gebelik, bağışıklığı baskılama

Abstract

After a successful kidney transplantation, renal and endocrine functions quickly return to normal in many women and ovulation ensues. Woman with a renal transplant can have a successful pregnancy, however, there are many risks for both the mother and the fetus. For this reason, these patients should be carefully monitored with a multidisciplinary approach including a nephrologist and an obstetrician. Counseling about contraception and pregnancy after transplant should be initiated during the pretransplant evaluation process. The live birth rate appears comparable to the general population. Pregnancy timing depends on whether the graft function is optimal, but the general recommendation is to wait a year after transplantation. The recommended maintenance immunosuppressive therapy in pregnant women includes the use of calcineurin inhibitors (preferably tacrolimus), azathioprine, and low dose prednisone. Vaginal delivery should be preferred in kidney transplant patients. Cesarean section may be considered only when there is an absolute indication. Kidney transplant patients can breastfeed their children with appropriate drug combinations after birth; patients should be encouraged in this regard.

Keywords: Kidney transplantation, pregnancy, immunosuppression

Giriş

Son dönem böbrek yetmezliği ve diyaliz hastalarında, hem cinsel hem de üreme fonksiyonlarındaki anormallikler yaygındır. Gelişen hipogonadizm, klinik olarak adet düzensizlikleri, ovülasyon olmaması, cinsel istek azalması ve kısırlık şeklinde kendini gösterir. Gebelik nadiren görülür. Gebelik başarılı olduğunda bile, olumsuz maternal ve fetal sonuçlar gelişebilir. Genel popülasyona göre daha erken menopoz gelişir (1).

Böbrek naklinden sonra ise, hipofizer ve overyal hormonal bozuklukların çoğu birkaç hafta içinde düzelir.

Çoğu hastada hipotalamik-hipofizer-gonadal aks, nakilden altı ay sonra tamamen normale döner. Nakil öncesi gebelik önleme planlanmalıdır. Planlanmamış gebelik oranları yüksektir (%93) (2). Östrojen içeren kontraseptifler, perioperatif dönemde trombotik olay riskini artırdığı için nakilden önce ve nakil sonrası 6 haftaya kadar önerilmez (3).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre son 7 senedir, ortalama yılda 3000 civarında böbrek nakli yapılmaktadır (4). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 15-44 yaş aralığı doğurganlık dönemi olarak tanımlanmaktadır

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Zeki Aydın

Darica Farabi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00 E-posta: zekiaydindr@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3610-6443

Geliş Tarihi/Received: 11 Eylül 2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 04 Kasım 2018

©Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2019 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayinevi.

(1). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre, kadınlara yeni yapılan nakillerin yaklaşık %60'ı doğurganlık döneminde (4).

Böbrek nakli sonrası gebelikte hipertansiyon, preeklampsi, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve enfeksiyon daha sık görülmektedir, ancak günümüzde böbrek fonksiyonları normal olan bir nakil hastasının neredeyse böbrek hastalığı olmayan bir kadın kadar sağlıklı bir bebek doğurma şansı bulunmaktadır. Bununla birlikte böbrek fonksiyonları normal iken oluşmuş bir gebeliğin greft fonksiyonları üzerine de olumsuz bir etkisi de yoktur. Bu derleme çalışmasında klinik pratiğimizde giderek artan sayıda karşılaştığımız, nakil nefroloğu ve deneyimli kadın doğum uzmanı başta olmak üzere, multidisipliner yaklaşım ve takip gerektiren nakil sonrası gebeliklerin yönetiminden bahsedilecektir.

Gebeliği Önleme

Kadınlarda cinsel işlevler birkaç hafta içinde düzeldiği için, doğurganlık çağındaki kadınlara nakil öncesi ve sonrası gebeliği önleme konusunda mutlaka danışmanlık verilmelidir ve nakil öncesi gebelikten korunma yöntemleri başlatılmalıdır. Mikofenolat, serum östrojen konsantrasyonunu azalttığı için kombine oral kontraseptiflerin etkisini azaltmaktadır. Bu nedenle dikkatli olunmalıdır (5).

Böbrek nakilli hastalar için en uygun doğum kontrol yöntemi tartışmalıdır, yan etki profiline göre bireyselleştirilmelidir. Tromboembolik hastalık için risk faktörleri olan kadınlar, böbrek naklinden bağımsız olarak, östrojen içeren gebeliği önleme ilaçlarından kaçınılmalıdır. Progesteronun uzun süreli kullanımı kemik yoğunluğunu azaltmaktadır. Nakil sonrası steroid kullanımı ile birlikte bu etkinin arttığı düşünülmektedir. Akut ve kronik allogreft yetmezliği, rejeksiyon, allogreft vaskülopatisi gibi komplike böbrek nakilli hastalar mevcut rahim içi araçlara devam edebilirler, ancak yenilerinin uygulanması tavsiye edilmez. Bu kadınlar sadece progesteron içeren yöntemlerinden birini kullanabilir. Östrojen içeren kontraseptifler komplike nakilli hastalar için tavsiye edilmez (5). Bariyer yöntemleri etkinliği az olmasına rağmen cinsel yolla geçen hastalıkları da önlediği için en çok tercih edilen yöntemlerdir.

Gebelik Öncesi Değerlendirme

Doğum öncesi danışmanlık: Hastalara doğum öncesi danışmanlık kapsamında deneyimli kadın doğum ve nefroloji uzmanları tarafından gebelikten korunma yöntemleri, çocuk sahibi olunmak isteniyor ise nakil sonrası gebelik zamanlaması, gebeliğin anne ve fetüs üzerine riskleri ve doğum komplikasyonları ile ilgili ayrıntılı bilgilendirmeler yapılmalıdır.

Gebelik zamanlaması: Böbrek nakli sonrası en uygun gebelik zamanı belirsizdir. AST 2005 yıllık konsensüs raporuna (6) göre; ilk bir yıl içinde rejeksiyon ve enfeksiyon riski yüksek olduğundan böbrek naklinden en az bir yıl sonra olmalı, greft fonksiyonu optimal olmalı (serum kreatinin <1,5 mg/dL, normal veya minimal proteinüri), son bir yılda herhangi bir rejeksiyon atağı geçirmemiş olmalı, sitomegalovirüs (CMV) gibi eş zamanlı fetotoksik enfeksiyonlar olmamalı (CMV enfeksiyonundan altı ay, tercihen bir yıl sonrasına kadar gebelik önerilmez), hasta bilinen teratojenik veya fetotoksik ilaçlar almıyor olmalı ve bağışıklık baskılayıcı (BB) ilaç rejimi, idame doz ve seviyede, stabil olmalıdır.

Temel değerlendirme: Önceki yılda herhangi bir önemli klinik olayı (örneğin; rejeksiyon atakları, CMV gibi potansiyel fetotoksik enfeksiyonlar) saptamak için hastanın detaylı tıbbi hikayesi alınmalıdır. Potansiyel teratojenik veya fetotoksik ilaçlar için hastanın ilaç hikayesi, idame BB rejimi, aşı durumu ve kan basıncı (KB) değerlendirilmelidir. Temel tetkikler olarak kan tetkikleri (hemogram, açlık kan şekeri, HbA1c, karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin, bikarbonat ve elektrolitler), CMV ve BK virüsü için plazma polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi, sabah idrar tahlili ve spot idrar protein/kreatinin oranı (ve eğer proteinüri çıkarsa 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı) bakılmalıdır. Görüntüleme olarak ise nakilli böbrek Doppler ultrason ile değerlendirilmelidir.

İmmünoşüpresyon yönetimi: İdame BB tedavi rejiminin düzenlenmesi, gebelik öncesinde sıklıkla gereklidir. Böbrek naklinde kullanılan BB ilaçlar, maternal-fetal bariyeri değişken derecelerde geçerler ve hepsinin kullanımı da gebelikte bazı riskler içerir (7,8).

Gebe böbrek nakillilerde önerilen idame BB rejim, kalsinörin inhibitörleri (CNI) (özellikle takrolimus) + azatiyopürin + düşük doz prednizondur. Bu rejim gebelikte güvenli kabul edilir. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri ve mikofenolat mofetil/sodyum gebelikte kontrendikedir. Bunların yerine azatiyopürin kullanılır. Mikofenolat mofetil/sodyum, gebe kalmadan en az altı hafta, sirolimus 12 hafta, everolimus ise 8 hafta önce kesilmelidir. İmmünoşüpresyonun ayarlandığı tüm hastalarda allogreftin stabilitesini sağlamak için birkaç ay boyunca allogreft fonksiyonu yakından izlenmelidir. Hastalar bağışıklığın baskılanmasındaki değişikliklerden sonra rejeksiyon riskinin artabileceği konusunda bilgilendirilmelidir (7,8). Gebelerde BB ilaçların güvenilirliği Tablo 1'de özetlenmiştir.

Aşılama: Hastalar ideal olarak nakil öncesi influenza, pnömokok, hepatit B, human papilloma virüs ve tetanoza karşı aşılanmalıdır. Aşılar yapılmamışsa, hasta hamilelikten önce bu aşuları yaptırmalıdır. Canlı aşılar nakil sonrası uygulanmamalıdır.

Tablo 1. Gebelerde bağışıklık baskılayıcı ilaçların güvenilirliği (16)						
İlaç	Plasental geçiş	Teratojenisite	Fetal/neonatal etkiler	Hamilelikte güvenli	Emzirmede güvenli	FDA
Prednizon	Sınırlı	Damak yarıklarında olası artış	Nadirdir - yüksek dozlarda katarakt, enfeksiyon ve adrenal yetmezlik yapabilir	Maternal yan etkiler arasında kemik kaybı ve olası osteonekroz, gestasyonel diyabet, hipertansiyon, katarakt, adrenal yetmezlik bulunur	Evet. Ancak günlük doz >60 mg ise, emzirme pek önerilmez	C
Azatiyopürin	Var	Olası sporadik konjenital anormallikler	Neonatal geçici immün değişiklikler	Evet	Evet	D
Takrolimus/siklosporin	Var	Yok	Hiperkalemi ve böbrek yetmezliği	Evet. Gebelik öncesi hedef seviyelere ulaşmak için gerekli olan artmış dozlarda genellikle hiperkalemi, kontrolsüz hipertansiyon ve nefrotoksisite olasıdır	Anne sütü geçer, (ancak maternal ağırlık ayarlı dozun %0,23-%0,5'i)	C
Mikofenolatmofetil	Var	Konjenital anormallikler %22,9: yarık dudak ve damak, işitme kanalı eksikliği, hipertelorizm, mikrotia, beşinci parmağın brakidaktili, ekstremitte anormallikleri ve hipoplastik ayak tırnakları	Yok	Hayır. Konsepsiyon öncesi kes	Hayır	D
Siklofosamid	Var. Hayvan çalışması	Var	Kromozom anomalileri ve sitopeni	Hayır (yalnız hayatı tehdit eden maternal hastalıkta ilk trimesterden sonra verilebilir)	Hayır	D
Sirolimus/evorolimus	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Hayvan çalışmalarında toksisite, ancak teratojenisite değil	Hayır. Hamilelik öncesi kes	Bilinmiyor	C
Alemtuzumab	Bilinmiyor fakat olası	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Üretici firma, maruziyetten en az 6 ay sonraya kadar hamileliği önlemeyi önerir	Bilinmiyor fakat süte geçmesi olası	C
Basiliximab	Bilinmiyor fakat olası	Bilinmiyor	Maymunlarda toksisite veya teratojenite yok	Üretici firma, maruziyetten en az 4 ay sonraya kadar hamileliği önlemeyi önerir	Bilinmiyor fakat süte geçmesi olası	B
ATG	Bilinmiyor fakat olası	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Hamilelikte verme	Bilinmiyor fakat süte geçmesi olası	C
İViG	Var	Yok	Veri yok	Evet	Evet	C

ATG: Antitimosit globülin, İViG: İntravenöz immünooglobulin, FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

Gebelik Süreci ve Yönetimi

Böbrek nakilli hastalarda ilk başarılı gebelik 1958'de gerçekleşmiştir. Tek yumurta ikizleri arasında olan bu nakilde BB ilaç kullanılmamıştır (9).

Böbrek nakli sonrası doğurganlığın geri dönmesine rağmen, gebelik ve başarılı gebelik oranları genel

popülasyona göre çok daha düşüktür. Böbrek nakilli hastalarda gebelik, hem anne hem de fetus için multipl risk faktörleri göz önüne alındığında yüksek riskli gebelik olarak kabul edilir. Gebelik düşünen nakilli hastalar, bir nakil nefroloğu ile birlikte tecrübeli bir kadın doğum uzmanı tarafından takip edilmelidir (10,11).

Anne izlemi: Hastalar hamilelik boyunca her 2-4 haftada bir hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel diyabet, böbrek allogreft disfonksiyonu ve enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir. Her vizitte; KB ölçülmeli, kan tetkikleri (hemogram, açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin, bikarbonat ve elektrolitler) yapılmalı, ilaç düzeyleri (CNI) ölçülmeli, idrar tahlili ve spot idrar protein/kreatinin oranı bakılmalı, her trimesterde CMV PCR testi ve yine her trimesterde 50 gr glikoz ile oral glikoz tolerans testi yapılmalıdır (11).

Fetal değerlendirme: Antenatal testler benzerdir, ancak büyüme gelişme geriliği gibi fetal komplikasyonlar arttığı için, takip sıklığı artırılır. Üç-dört haftada bir fetal büyüme ultrason ile takip edilir. On sekiz-yirminci haftada ayrıntılı fetal ultrason yapılır. Haftalık (veya daha sık) nonstress testlerinden oluşan ek testler; 32-34. haftada veya fetal büyüme geriliği (FBG) ve/veya oligohidroamniyoz tanısı konulduğu zaman başlar.

Gebeliğin Greft Fonksiyonu Üzerine Etkisi

Normal gebelik sırasında glomerüler filtrasyon hızı yaklaşık yüzde 50 artmaktadır ve serum kreatinin düzeylerinde bir azalma görülmektedir. Nakilli gebelerde kreatinin azalması daha sınırlı olabilir. Yüz bir nakilli hastada gerçekleşen toplam 105 gebeliğin değerlendirildiği bir çalışmada, ortalama serum kreatinin 1,33 mg/dL'den birinci ve ikinci trimesterde 1,18 mg/dL'ye düşmüş, üçüncü trimesterde 1,39'a yükselmiştir (12).

İdrarda protein atılımı, hiperfiltrasyon nedeniyle gebelik sırasında artar ve bu artışın nakilli gebelerde, sağlıklı gebe kadınlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada, 24 saatlik idrar protein atılımının üçüncü trimesterde üç kat artarak nakillilerde 500 mg'ye, sağlıklı kadınlarda ise 200 mg'ya çıktığı bulunmuş ve doğumdan sonraki 8-12 haftada gebelik öncesi seviyelere geri döndüğü görülmüştür (13).

Normal fonksiyone allogreftli olan gebelerde böbrek allogreft sonuçları, gebe olmayan nakilliler ile benzerdir. Avustralya ve Yeni Zelanda Diyaliz ve Nakil Kayıt Sistemi'nin (ANZDATA) bir analizinde, 120 gebe olmayan böbrek nakilliler ile 120 gebe olan nakilliler eşleştirilmiş ilk canlı doğumun, 20 yıllık takipte greft veya hasta sağkalımı üzerine etkisi benzer saptanmıştır (14).

1967 ile 2016 yılları arasında gebe kalan 1031 böbrek nakilli olguya ait verilerin analiz edildiği Uluslararası Nakilli Gebelik Kayıt Sistemi (TPR) 2016 raporunda, gebelik sonrası iki yıl içindeki greft kaybı oranı %5,9 olarak saptanmıştır. Rejeksiyon hamilelik sırasında %0,9 sonrasında ise %1,4 saptanmıştır (15). Oranlar, gebe olmayan nakilli hastalar ile benzerdir.

Maternal Komplikasyonlar

Hipertansiyon: Kronik hipertansiyon, genel gebe popülasyonda %1-5 iken, gebe nakilli popülasyonda %20-70 oranında görülür. Nakilli hastalarda gebelik öncesi hipertansiyon varlığı intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı, düşük ve erken doğum ile ilişkili bulunmuştur (11). Bu nedenle yakın KB takibi (ev, ofis) önemlidir.

Önceden hipertansiyonu olmayanlarda, KB sürekli olarak >140/90 mmHg olduğunda antihipertansif tedavi başlanmalıdır. Önceden hipertansiyonu olan nakilli gebede tedavi hedefimiz 120-140/80-90 mmHg'dir (11).

Metildopa, beta blokerler (özellikle labetalol), hidralazin ve dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri (KKB) güvenle kullanılabilir. Nondihidropiridin KKB (diltiazem ve verapamil) CNI seviyelerini artırabilir ve mümkünse kullanılmamalıdır. Anjiyotensin converting-dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri ve direkt renin inhibitörleri, ciddi fetal risk ile ilişkilidir ve gebelik sırasında kontrendikedir. Bu ajanlardan herhangi birini alan kadınlarda, hamileliği düşündükleri anda kesilmeli ve sonrasında en az 6 hafta beklenmelidir (16). Gebelerde antihipertansif ilaçların güvenirliliği Tablo 2'de özetlenmiştir.

Preeklampsi: Genel popülasyonda insidansı %3-4 iken, böbrek nakillilerde %24-38 arasında değişmektedir (12). Hamilelik sırasında proteinürü miktarı fizyolojik olarak artar (3. trimesterde üç katına kadar), bu durum preklampsi, rejeksiyon veya diğer allogreft hasarı proteinürisi ayırıcı tanısında zorluklara yol açabilir. Kontrendikasyon yoksa düşük doz aspirin, preeklampsinin önlenmesine yardımcı olmak için başlatılmalıdır (17). Preeklampsinin tedavisi, normal gebeler ile benzerdir (18).

Greft disfonksiyonu: Rutin testlerde serum kreatinin veya proteinüride artış, allogreft disfonksiyonu açısından derhal değerlendirilmelidir. Allogreft disfonksiyonu nedenleri; rejeksiyon, preeklampsi, volüm eksikliği, CNI toksisitesi ve nadiren tıkanıklık oluşturan patolojilerdir. Gebe nakillilerin böbrek allogreft disfonksiyonunun değerlendirilmesi ve tanısı, gebe olmayan nakillilerinkine benzerdir. Bazen biyopsi de gerekebilir (18,19)

Rejeksiyon: Genel popülasyon ile benzer oranlardadır ve benzer klinik bulgularla ortaya çıkar (18,19). Hamilelik sürecinde fizyolojik değişikliklere bağlı olarak dalgalanmalar olacağı için, CNI seviyelerinin 2-4 haftada bir yakından izlenmesi ve hamilelik öncesindeki seviyelerde tutulması önerilmektedir. Tedavide yüksek doz steroid verilebilir; antitimosit globülin, rituksimab kontrendikedir. İntravenöz immünoglobulin ve plazmaferez ile ilgili kısıtlı veri vardır, zorunlu durumlarda uygulanabilirler (11,14).

Gestasyonel diyabet: Çoğu çalışmada gestasyonel diyabet oranları normal popülasyona göre daha yüksektir.

Tablo 2. Gebelerde antihipertansif ilaçların güvenirliliği (16)						
İlaç	Plasental geçiş	Teratojenisite	Fetal/neonatal etkiler	Hamilelikte güvenli	Emzirmede güvenli	FDA
Metildopa	Var	Yok	Yok	Genellikle ilk sırada kullanılır. Anne yan etkileri kullanımı sınırlayabilir (örneğin; uyusukluk)	Evet	B
Beta blokerler	Var	Yok	Bazı çalışmalarda fetal büyüme geriliği. İlk trimesterde atenolol ile fetal bradikardi	Labetalol sıklıkla ilk sırada kullanılır	Anne sütüne geçer, ancak neonatal yan etkileri rapor edilmemiştir, yaygın olarak kullanılır	C
Kalsiyum-kanal blokerleri (örneğin; nifedipin, amlodipin)	Var	Yok	Yok	Genellikle metildopa veya labetalole ek olarak ikinci sırada kullanılır	Anne sütüne geçer (<5%), ancak neonatal yan etkileri rapor edilmemiştir, yaygın olarak kullanılır	C
Furosemid veya hidroklorotiazid	Var	Yok	Fetüste diüreze yol açar	Teorik olarak, intravasküler hacim azalmasına neden olabilir ve plasenta perfüzyonunu azaltabilir, ancak sıvı yüklenmesi veya kontrol edilmesi zor hipertansiyon için dikkatli bir şekilde kullanılabilir	Emziren kadınlarda aşırı susama; büyük dozlarda laktasyonu baskılayabilirler	C
Hidralazin	Var	Yok	Yok	Refleks taşikardi önlemek için genellikle sempatotitik ajan ile birlikte kullanılır	Anne sütüne geçer, ancak hiçbir yan etki bildirilmemiştir	C
ACEi/ARB	Var	İkinci ve üçüncü trimester teratojenisitesi oligohidramnios, neonatal anüri ve böbrek yetmezliği, ekstremitte kontraktürü, kraniyofasiyal anormallikler, pulmoner hipoplazi ve patent duktus arteriyozusu içerir	Uzun süreli maruz kalma, böbrek yetmezliği ve muhtemelen papiller atrofi ve medüller konsantrasyon gradiyentinin bozuk oluşmasına bağlı olarak idrar konsantrasyon yeteneğinde bozulmaya neden olabilir.	Güvenli değil, gebelikte kes	Enalapril, kaptopril ve kinapril, hiçbir yan etki bildirilmeden küçük miktarlarda geçer	D

ACEi: Anjiyotensin converting-dönüştürücü enzim inhibitörleri, ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri, FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

TPR 2016 yıllık raporuna göre gestasyonel diyabet, genel gebe popülasyonunda yaklaşık %2-5 iken, CNI alan gebe nakillilerde %8 bulunmuştur (15). Böbrek nakilli gebelerde gestasyonel diyabetin gelişimine katkıda bulunan faktörler; CNI kullanımı, glukokortikoidler, obezite ve insülin direnci sayılabilir.

Enfeksiyonlar: İmmünoşüpresyona bağlı olarak üriner sistem enfeksiyonları başta olmak üzere, enfeksiyon riski artmıştır. Nakilli böbreğin idrar yolu anatomisi nedeniyle, hamilelikte mesane enfeksiyonları sıklıkla piyelonefrite

ilerler. Gebe nakilliler 2-4 haftada bir asemptomatik bakteriüri için değerlendirilmeli ve bakteriüri saptanması halinde uygun antibiyotik ile tedavi edilmelidir (20). Cerrahi girişimlerden önce mutlaka profilaktik antibiyotik verilmelidir.

CMV enfeksiyonu gebelikte en komplike enfeksiyonlardandır. Her trimesterde CMV PCR bakılmalıdır. Gebelikte kanıtlanmış CMV enfeksiyonu olan kadınlara, konjenital CMV yönünden ultrason takibi yapılmalıdır. Gebelikte CMV tedavisi ile ilgili veriler sınırlıdır. Konjenital

CMV enfeksiyonunu önlemek veya tedavi etmek için kanıtlanmış hiçbir tedavi yoktur. Valgansiklovir fetotoksik olduğu için kontrendikedir. Hamilelik sırasında gansiklovir ve foskarnetten kaçınılması önerilmektedir. Ayrıca, hiperimmün globulin ile tedavi yararlı görünmemektedir (21).

Anemi: Gebe transplant hastalarında aneminin tanı ve tedavisi, gebe olmayan transplant hastalarındakine benzerdir.

Diğer doğumsal komplikasyonlar: Özellikle hiperemesis gravidarum gelişen hastalarda, BB ilaçların emilimi azalabilir ve yetersiz bağırsıklık baskılanmasına neden olabilir. Bu hastalar semptomatik iken CNI seviyeleri daha sık izlenmelidir. Semptomlar şiddetli ise, intravenöz ilaçlar için yatış ve hidrasyon gerekebilir. Son trimesterde de dağılım hacminin artmasına bağlı olarak CNI düzeyleri düşebilir, çoğu zaman ilaç dozunun artırılması gerekir (15,18).

Doğumsal Sonuçlar

Maternal ve fetal sonuçlar olarak iki ana başlık halinde değerlendirilir.

Nakil sonrası gebelik sonuçları ile ilgili mevcut veriler öncelikle olgu raporlarından, tek merkezli çalışmalardan ve aşağıda belirtilen dört kayıt sisteminden elde edilmektedir;

1. Uluslararası Nakilli Gebelik Kayıt Sistemi (TPR; Transplant Pregnancy Registry International),
2. Birleşik Krallık Nakilli Gebelik Kayıt Sistemi (Transplant Pregnancy Registry of the United Kingdom),
3. Avrupa Böbrek Birliği - Avrupa Diyaliz ve Nakil Birliği Kayıt Sistemi (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Registry),
4. Avustralya ve Yeni Zelanda Diyaliz ve Nakil Kayıt Sistemi (ANZDATA; Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry).

Maternal Sonuçlar

Gebelik oranı: Doğurganlık genellikle böbrek nakli sonrası düzelir. On beş-kırk beş yaşları arasındaki 30.078 kadın böbrek nakilli hastanın kohort çalışmasında; nakil sonrası ilk üç yıl boyunca, gebelik oranı 33/1000 iken, genel popülasyonda 100/1000 saptanmıştır (10).

Canlı doğum oranı: Böbrek nakilli gebelerde, canlı doğum oranı genel popülasyonla benzerdir. Elli çalışmanın (3570 böbrek nakillide 4706 gebelik) metaanalizinde, canlı doğum oranı nakilli gebelerde %73,5 iken, genel popülasyonda %66,7 bulunmuştur (11).

Düşük oranı: Böbrek nakillilerde %14 iken, genel Amerika Birleşik Devletleri (ABD) popülasyonunda %17,1 olarak bulunmuştur (11). Arada belirgin bir fark yoktur.

Sezaryen doğum oranı: Vajinal doğumun önerilmesine rağmen, böbrek nakilli gebelere genel popülasyona göre

daha Yüksek oranda sezaryenle doğum yapılmaktadır (sırasıyla; %72 ve %43) (11,12).

Maternal mortalite: Böbrek nakilli gebelerin uzun süreli sağkalımları gebe olmayan nakilliler ile benzerdir (12,19). Gebelik ve gebelik sonrası ilk 6 haftayı kapsayan anne ölüm oranlarıyla ilgili çok az veri vardır. Birleşik Krallık Doğum Takip Sistemi (UK Obstetric Surveillance System; UKOSS) çalışmasında, 101 nakillinin 105 hamileliğinde, anne ölümü saptanmamıştır (12).

Fetal Sonuçlar

Erken doğum: Genel popülasyona göre artmıştır. Erken doğum (<37 hafta), genel ABD popülasyonunda yaklaşık %12,5 iken, böbrek nakilli gebelerde %46 olarak rapor edilmiştir. Nakilli gebelerde ortalama 3 hafta daha erken doğum olmaktadır (11). Başka bir çalışmada da erken doğum %52 olarak saptanmıştır (genel popülasyonda %8) (12).

Düşük doğum ağırlığı: Genel popülasyona göre oranı artmıştır. Düşük doğum ağırlığının sıklığı (<2500 gr), genel ABD popülasyonunda %8,1 iken, böbrek nakli hastalarında %20-50 arasında bulunmuştur. Yine bu çalışmada doğum ağırlığı genel popülasyonda ortalama 3300 gr iken, nakilli gebelerde 2420 gr saptanmıştır (22). UKOSS çalışmasında ise düşük doğum ağırlığı oranı, genel popülasyondan 12 kat fazla bulunmuş (12).

Fetal büyüme geriliği: Gestasyon yaşına göre 10. persentilin altında fetal ağırlık olarak kabul edilen FBG genel popülasyonda yaklaşık %3-10 iken, böbrek nakilli gebelerde %20-50 oranında görülmektedir. Böbrek nakilli gebelerde FBG gelişimi ile ilişkili risk faktörleri; gebelik öncesi hipertansiyon, proteinüri varlığı ve CNI kullanımındır (23).

Spontan düşük: Yirminci hafta öncesi spontan düşük oranı normal popülasyon ile benzerdir (%14-17). Mikofenolat mofetil/sodyum, spontan düşük insidansının artması ile ilişkili bulunmuştur (11). TPR 2016 raporuna göre, böbrek nakli sonrası spontan düşük oranı %18 olarak bulunmuş; Bu gebeliklerin çoğunun (%83) ilk trimester mikofenolat maruziyetine sahip olduğu rapor edilmiştir (11,12).

Ölü doğum: Genel ABD popülasyonunda ölü doğum oranı yüzde birden az iken, böbrek nakillilerde ölü doğum oranı %1,5-3 olarak yüksek saptanmıştır (10,11).

Emzirme

Prednizon, azatioprin, siklosporin ve takrolimus alan nakilli annelerin emzirmesinde sakınca yoktur. Bu BB ilaçları kullanan annelerin çocuklarının ilaçların plasental geçişinden çok daha az anne sütü ile geçişine maruz kaldıkları, bu nedenle de yan etkilerinin olmadığı rapor edilmiştir. Takrolimusun anne sütünden tahmini emilimi, ağırlık ayarlı maternal dozun %0,23'üne eş değerdir ve bu

da ihmal edilebilir düzeydedir. Emzirmeye devam ederken, bebekte doğumdaki yüksek olan serum takrolimus düzeylerinin giderek azaldığı gösterilmiştir. Siklosporin kullanan annelerin emzirdikleri bebeklerin günde 300 mcg'den az siklosporine maruz kaldığı ve bunun da çok azının emildiği gösterilmiştir. Bu nedenle, anne sütü ile maruziyet ihmal edilebilir düzeydedir. Kortikosteroidlerin anne sütüne geçişi toplam maternal dozun en fazla %0,1'idir ve prednizonun 20 mg/gün'e kadar çıkılması bebeklerde olumsuz etkilere neden olmaz. Benzer şekilde anne sütündeki ve bebek serumundaki azatioprin miktarı ihmal edilebilir düzeydedir. Bu düzeyler emzirmede güvenli kabul edilir. Emzirmeye ilişkin klinik bilgiler mikofenolik asit, sirolimus, everolimus ve belatasept için yetersizdir ve emzirmeden kaçınılmalıdır (24).

Sonuç

Gebelikte böbrek nakli ile ilgili temel hususları özetlemek gerekirse; böbrek nakli sonrası doğurganlık düzelir. Bununla birlikte, gebelik oranları, genel popülasyona göre çok daha düşüktür. Kadınlara yeni yapılan nakillerin yarısından fazlası doğurganlık çağındadır. Bu nedenle doğurganlık çağındaki kadınların doğum kontrol yöntemleri konusunda danışmanlık almaları gerekmektedir. Hemen gebelik önleyici tedaviye başlamaları ve nakil sonrası ilk yılda gebe kalmamaları gerekmektedir. Hastalar nakil sonrası gebeliğin yüksek riskli olduğu, deneyimli bir kadın doğum uzmanı ve nefroloğu içeren multidisipliner bir çaba gerektireceği konusunda bilgilendirilmelidir. CMV hastalığı öyküsü olan hastaların, gebeliği en az altı ay, tercihen bir yıl ertelemeleri gerekmektedir. Bazal böbrek fonksiyonu normale yakın olduğu sürece (kreatinin düzeyi <1,5 mg/dL ve proteinüri <500 mg/gün), gebeliğin transplant hastalarında böbrek fonksiyonu üzerinde çok az etkisi vardır hatta hiç yoktur. BB tedavi rejimlerinin gebelik öncesi ayarlanması gereklidir. Mikofenolat mofetil ve mTOR inhibitörleri gebelikte kontrendikedir. Takrolimus + azatiyopürin + prednizon en uygun rejimdir. Doğum sonrası, akut rejeksiyonun ve kronik allogreft nefropatinin önlenmesi için annede bazal BB tedaviye dönülmelidir. CNI kullanan hastalarda gebelik sırasında böbrek fonksiyonları ve ilaç seviyeleri daha sık izlenmelidir. Gebelik boyunca hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel diyabet, böbrek allogreft disfonksiyonu ve enfeksiyon açısından 2-4 haftada bir takip gereklidir. Ayrıca fetal gelişim açısından izlenmelidir. Hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel diyabet, enfeksiyon (özellikle bakteriyel üriner sistem enfeksiyonları ve CMV enfeksiyonu) gibi maternal komplikasyonlar artmıştır. Erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve FBG oranı artmıştır. Canlı doğum ve malformasyon oranı benzerdir. Özel bir doğumsal endikasyon yoksa vajinal doğum tercih edilmelidir. Özellikle büyüme gelişme geriliği olan çocuklar başta olmak üzere,

anne sütü kullanımı tavsiye edilmelidir. Ulusal ve uluslararası kayıt sistemine transplantlı gebeler bildirilmelidir. Böbrek nakilli hastalardaki gebelik sonuçları son derece yüz güldürücüdür. Çocuk sahibi olmak isteyen böbrek nakilli kadınların bu istekleri önemsenmeli ve gebelik için cesaretlendirilmelidir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.G. Konsept: Z.A. Dizayn: Z.A. Veri Toplama veya İşleme: Z.A. Analiz veya Yorumlama: Z.A., M.G. Literatür Arama: Z.A. Yazan: Z.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Hall M. Pregnancy in Women With CKD: A Success Story. *Am J Kidney Dis* 2016;68:633-9.
- Guazzelli CA, Torloni MR, Sanches TF, Barbieri M, Pestana JO. Contraceptive counseling and use among 197 female kidney transplant recipients. *Transplantation* 2008;86:669-72.
- Saha MT, Saha HH, Niskanen LK, Salmela KT, Pasternack AI. Time course of serum prolactin and sex hormones following successful renal transplantation. *Nephron* 2002;92:735-7.
- Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye'de nefroloji, diyaliz ve transplantasyon. T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu 2017 (Registry 2017).
- Krajewski CM, Geetha D, Gomez-Lobo V. Contraceptive options for women with a history of solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013;95:1183-6.
- McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, et al. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:1592-9.
- Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006;82:1698-702.
- Cabiddu G, Spotti D, Gernone G, et al; Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology. A best-practice position statement on pregnancy after kidney transplantation: focusing on the unsolved questions. The Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol* 2018;31:665-81.
- Murray JE, Reid DE, Harrison JH, Merrill JP. Successful pregnancies after human renal transplantation. *N Engl J Med* 1963;269:341-3.
- Gill JS, Zalunardo N, Rose C, Tonelli M. The pregnancy rate and live birth rate in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:1541-9.
- Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2011;11:2388-404.

12. Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, et al. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:290-8.
13. Davison JM. The effect of pregnancy on kidney function in renal allograft recipients. *Kidney Int* 1985;27:74-9.
14. Levidiotis V, Chang S, McDonald S. Pregnancy and maternal outcomes among kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2433-40.
15. Transplant Pregnancy Registry International (TPR) 2016 Annual Report. Gift of Life Institute, Philadelphia, PA, 2017.
16. Hladunewich MA, Melamad N, Bramham K. Pregnancy across the spectrum of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;89:995-1007.
17. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613-22.
18. Svetitsky S, Baruch R, Schwartz IF, et al. Transplant Proc. Long-term effects of pregnancy on renal graft function in women after kidney transplantation compared with matched controls. *Transplant Proc* 2018;50:1461-5.
19. Majak GB, Reisæter AV, Weedon-Fekjær H, Henriksen T, Michelsen TM. The effect of pregnancy on the long-term risk of graft loss, cardiovascular disease and death in kidney transplanted women in Norway: a retrospective cohort study. *Transplantation* 2018;102(9):e391-e6.
20. Concepcion BP, Schaefer HM. Caring for the pregnant kidney transplant recipient. *Clin Transplant* 2011;25:821-9.
21. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:B5-B11.
22. Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, Johnson RJ, Rudge CJ. Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK Transplant pregnancy registry. *Transplantation* 2007;83:1301-7.
23. Cyganek A, Pietrzak B, Kociszewska-Najman B, et al. Intrauterine growth restriction in pregnant renal and liver transplant recipients: risk factors assessment. *Transplant Proc* 2014;46:2794-7.
24. Shah S, Verma P. Overview of Pregnancy in Renal Transplant Patients. *Int J Nephrol* 2016;2016:1-7.