

Böbrek Transplantasyonu Sonrası Konsepsiyon ve Gebelik

Conception and Pregnancy After Kidney Transplantation: Review

Dr. Gülperi ÇELİK^a
Dr. Özlem SEÇİLMİŞ KERİMOĞLU^b

^aNefroloji BD,

^bKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Selçuk Üniversitesi
Selçuklu Tıp Fakültesi, Konya

Geliş Tarihi/Received: 14.11.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 11.02.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Özlem SEÇİLMİŞ KERİMOĞLU
Selçuk Üniversitesi
Selçuklu Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Konya,
TÜRKİYE/TURKEY
ozlemsecilmis@hotmail.com

ÖZET Kronik böbrek yetmezliği birçok endokrinolojik düzensizliğe yol açarak infertiliteye sebep olmaktadır. Böbrek nakli sonrası renal fonksiyonların geri kazanılması ile birlikte, doğurganlık geri dönebilmekte ve bu hastaların gebe kalma şansı artmaktadır. Cerrahi tekniklerin ve sağlık teknolojilerinin gelişmesi ile birlikte bu hastalarda gerçekleşen gebeliklerde canlı doğum oranı %83'e yükselmiştir. Gebe kalmak isteyen nakil böbrekli hastalara cerrahi sonrası prekonsepsiyonel danışmanlık verilerek, gebelik öncesi sağlanması gereken sağlık durum parametreleri ve gebelikte artan maternal-fetal risklerden bahsedilmelidir. Bu hastaların gebelik süreçleri ise olası maternal-fetal komplikasyonlar ve böbrek fonksiyonlarında görülebilecek geçici değişiklikler nedeni ile nefroloji, perinatoloji ve yenidoğan uzmanı değerlendirmelerinin yapılabileceği bir hastanede sıkı bir şekilde takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik; böbrek transplantasyonu

ABSTRACT Chronic renal failure causes many endocrine disorders causing infertility. The return of the renal function after kidney transplantation, fertility can turn back with increasing chance of becoming pregnant. With the development of surgical techniques and medical technologies live births have been increased up to 83% of pregnancies in these patients. Renal transplant recipients who want to conceive should be given preconception counseling after surgery and these patients should be informed about the health conditions that must be provided before conception and the possible maternal-fetal complications of pregnancy. Because of the increased incidence of potential maternal-fetal complications, these patients' obstetric follow up must be done in a multidisciplinary hospital where nephrology, perinatology and neonatology specialists exist.

Key Words: Pregnancy; kidney transplantation

Türkiye Klinikleri J Nephrol 2011;6(2):55-61

Cerrahi tekniklerin ve sağlık teknolojilerinin gelişmesi ile birlikte böbrek nakli oranı ve başarısının artması, renal fonksiyonların hızla geri dönmelerinin yanında; infertilite gibi böbrek yetmezliğinin diğer endokrinolojik sonuçlarının da düzelmesini sağlamaktadır. Gebelik gerçekleştiği takdirde ise canlı doğum oranı %83'e yükselmektedir. Bu başarılar, riskli bir gebeliğin takibi ve nakil böbreğin korunması için gerekli tedbirlerin alınması mecburiyetini de beraberinde getirmektedir.

BÖBREK NAKLİ YAPILAN HASTALARDA GEBELİK PREVALANSI VE AİLE PLANLAMASI

Kronik böbrek yetmezliği over disfonksiyonu, anovulatuvar vajinal kanamalar veya amonoreye sebep olabilmesi, yüksek prolaktin düzeyleriyle seyretmesi ve libido kaybı gibi kadın hayatının endokrinolojik düzenini bozan birçok faktör nedeni ile infertiliteye yol açabilir. Kadın hemodiyaliz hastalarında konsepsiyon oranı yaklaşık 1/200'dür. Böbrek naklinin bilinen birçok yararından biri hipotalamus-hipofiz-over aksında endokrinolojik fonksiyonun düzelmesi ve fertilitenin geri dönebilmesidir. Nakil sonrası normal ovaryan işlev yaklaşık 1-20 ay içinde ortaya çıkar; iyi çalışan böbrek, endokrin ve seksüel fonksiyonun hızlı düzelmesini sağlar.¹⁻³ Fonksiyon gören nakil bōbreğe sahip olan üreme çağındaki kadınlarda gebe kalma oranı %2'dir. Bununla birlikte bu grupta gebeliklerin yaklaşık %40'ı spontan veya terapotik abortuslara bağılı ilk üç ayda sonlanır. Bu evreyi atlatan gebeliklerin ise %90'ı sağılıklı sonuçlanmaktadır.⁴⁻⁶ Son 50 yıl değerlendirildiğinde bu hastalarda canlı doğum oranlarının %43.2-82 arasında seyrettiği görülmekte iken; son 10 yılda bu oran %83'e yükselmiştir.¹

Böbrek nakli yapılan hastalarda ilk başarılı gebelik ve doğum, 1958' yılında tek yumurta ikizinden greft alan bir hastada bildirilmiştir.⁷ Doğan bu bebek 10 Mart 2010' da 54. yaşı gününü kutlamıştır. Bu ilk deneyimden bugüne, bildirilmeyen olgular dışında, annesi böbrek nakli geçirdikten sonra doğan 14 bin canlı bebek vardır.⁸ Günümüzde organ nakli sonrası bir bebeğe sahip olmak isteyen kadınların sayısı artmaktadır, ancak Ghazizadeh ve ark. bu hastalarda gerçekleşen gebeliklerin %29.1'inin istek dışı olduğunu ve bu istenmeyen gebeliklerin %92'sinin korunma metodu olarak "coitus interruptus" kullanan kadınlarda ortaya çıktığını bildirmiştir.⁷ Böbrek nakilli olgularda, ovulatuvar siklus, grefti iyi çalışan kadınlarda transplantasyon sonrası bir-iki ay içinde başlayabileceği için transplantasyon cerrahisi öncesi kontrasepsiyon önlemleri sağlanmalıdır. Düşük doz progesteron ve oral kontraseptifler kullanılabilir. İmmünsüpresif ajan kullanma zorunluluğu olan bu olgularda enfeksiyon

riskinin artması nedeni ile intrauterin araçlar önerilmemektedir. Gelecekte çocuk istemeyen bir kadın transplantasyon cerrahisi sırasında tüp ligasyonu kararı alabilir.⁷

GEBELİK ÖNCESİ SAĞLANMASI GEREKEN ŞARTLAR

Birçok çalışmada, böbrek nakli yapılan hastalarda allogreft fonksiyonu üzerinde olumsuz etki olmaksızın sonuçlanan gebeliklerle ilgili yüksek prevalans bildirilmekte ve gebeliğin hasta ve allogreft sağkalımını etkilemediği ifade edilmekte; hatta postpartum ilk 2 yılda da böbrek fonksiyonlarında bozulma görülmediğine dikkat çekilmektedir.^{1,5,9,10}

Nakil sonrası ilk yıl içinde gerçekleşen gebeliklerin bile böbrek fonksiyonları üzerinde anlamlı etkisi olmadığı söylenmektedir, ancak literatürde bu grup hastalarda güven aralığı 1-4 yıl olarak bildirilmiştir.¹ Kadınlara, canlı vericili nakilden sonra en az 1 yıl ve kadavra naklinden sonra en az 2 yıl beklemeleri genellikle tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte gebelik için 5 yıl veya daha uzun süre beklemek, bu süreçte kronik rejeksiyon gelişimini ve buna bağılı olarak renal fonksiyonların bozulması riskini beraberinde getirebilir. Gebelik öncesi kötü renal fonksiyon, bozulmuş postpartum renal fonksiyonla sonuçlanabilir.^{7,10,11}

İyi obstetrik sonuçlara ulaşmak ve stabil renal fonksiyonu sürdürmek için, gebe kalmak isteyen böbrek nakli uygulanmış hastalarda gebelik öncesi sağlanması önerilen kriterler Tablo 1'de görülmektedir..

GEBELİĞİN FETAL ETKİLERİ

Gebe kalan böbrek nakilli kadınlarda saptanmış biyokimyasal değişiklikler intrauterin fetus gelişimi için uygunsuz biyokimyasal ortam yaratabilir.^{9,11} Fetal komplikasyonlar; sitomegalovirüs ve hepatit B virüsüne bağılı fetal enfeksiyonlar, ilk trimesterde abortus, hematopoiezisin depresyonu gibi immünsüpresif ilaçların toksik etkileri, intrauterin ölüm, membranların erken rüptürü, erken doğum, fetal asfiksi ve fetal büyüme geriliğini kapsamaktadır.¹¹⁻¹³

Genel popülasyonla kıyaslandığında bu gebeliklerde prematürite ve düşük doğum ağırlığı (DDA) insidansının yüksekliği hakkında fikir birli-

TABLO 1: Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda gebelik öncesi sağlanması önerilen şartlar.^{5,6,12,13}

Transplantasyondan sonra geçen zaman 2 yıldan az olmalı
Genel sağlık durumu iyi olmalı
Proteinüri olmamalı veya hafif proteinüri (<500 mg/gün) olmalı
Hipertansiyon iyi kontrol edilmeli (< 140/90 mm/Hg, en fazla 1 ilaç kullanımı olmalı)
Serum kreatinini 2 mg/dL'nin altı (ideali < 1.5 mg/dL) olmalı
Normal allogreft ultrason sonuçları bulunmalı (Pelvikalisyel dilatasyon olmamalı)
İmmünsüpresif tedaviye yanıt stabil olmalı
<ul style="list-style-type: none"> ■ Prednizon dozu < 15 mg/gün ■ Siklosporin dozu < 4 mg/kg/gün ■ Azatiyoprin dozu < 2 mg/kg/gün olmalı
Mikofenolat mofetil ve sirolimus konsepsiyondan 6 hafta önce bırakılmalı
Akut rejeksiyon epizodu olmamalı
Kronik allogreft rejeksiyonunun histolojik bulguları bulunmamalı

ği mevcuttur. Pour-Reza-Gholi ve ark.nın çalışmasında sağlıklı doğumların %57'si prematüre iken, DDA olguların %61'inde bildirilmiştir.¹⁰ Miranda'nın çalışmasında da canlı doğan bebeklerin %55'i prematüre, %55'i ise DDA ile doğmuştur.¹¹ Miniero'nun çalışmasında ise prematüre doğum oranı %41.2 oranında rapor edilmiş ve bu bebeklerin 13 yıl boyunca 2 ayda bir yapılan izlemlerinde patolojik bulgu saptanmadığı bildirilmiştir.⁴

Intrauterin gelişme geriliği genelde immünsüpresif tedaviye, kimi zaman greft disfonksiyonuna ve/veya annedeki arteriyel hipertansiyona bağlıdır. DDA ve final nefron sayısı arasındaki pozitif ilişki hayvan çalışmalarında gösterilmiştir.¹⁰ Literatürde düşük yapan ve ölü doğuma sahip hastalarda hipertansiyon varlığı bildirilmiştir.¹⁴ DDA, erişkin yaşta hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, insülin direnci ve son evre böbrek yetmezliği ile birlikte.¹

Böbrek nakli sonrası gerçekleşen gebeliklerde konjenital anomali insidansı %2-3 olup; genel popülasyona benzer oranlardadır.^{11,13,14,15} Yeni ilaçlarla ilgili çok az deneyim vardır. Mikofenolat mofetille tedavi edilen kadınların çocuklarında kraniyofasiyal ve santral sinir sistemi (SSS) anomalileri, mikrocefali ve polidaktili gibi anomaliler rapor edilmiştir.^{16,17}

Böbrek nakilli kadınların çoğu tekil gebeliğe sahiptir, ancak literatürde böbrek nakilli gebelerde başarılı ikiz ve çoğul gebelikler de bildirilmektedir.^{9,14,18} Çoğul gebeliklerin spontan abortus oranları %11.5 oranındadır ve devam eden gebeliklerde ağırlıklı doğum şeklinin sezaryen olduğu görülmektedir.⁹

GEBELİĞİN NAKİL BÖBREK ÜZERİNE ETKİLERİ

Normalde glomerüler filtrasyon oranı (GFR) menstrual siklusun luteal fazında artmaktadır. Eğer konsepsiyon ortaya çıkarsa daha fazla artış olmaktadır. Öyle ki GFR ve efektif renal plazma akımı, ilk trimester süresince sırasıyla %40-60 ve %50-85 artmaktadır. Bu artış endotelin reseptörleri aracılığıyla olmaktadır. Endotelin, α reseptörleri yoluyla ise vazodilatasyona neden olmaktadır. Gestasyonel renal adaptasyondan ve GFR artışından sorumlu olan β reseptörleri aracılığıyla gerçekleşen vazodilatasyondur.^{19,20} Sağlıklı gebelerde gebe olmayanlarla kıyaslandığında serum kreatinini %20 azalmakta ve kreatinin klerensi %53 artmaktadır.¹² Renal fonksiyonda gestasyonel artış böbrek nakli yapılan hastalarda da gösterilmiştir. Yani böbrek nakilli hastaların büyük çoğunluğunda normal gebe kadınlarınkine benzer şekilde GFR artmaktadır. Gestasyonel renal adaptasyon yanıtları hem erkek hem de kadın donörlerden alınan greftlerde görülmektedir ve greft sonuçları her iki grupta eşittir. Smith'in çalışmasında donör cinsiyetinin böbrek nakilli gebelerde gestasyonel renal yanıtı değiştirmediği bildirilmektedir.¹⁹ Nakil böbrekte gebelik sürecine yanıtın büyüklüğü, donör yaşından bağımsız olarak gebelik öncesi greft fonksiyonlarına bağlıdır ve ilk trimesterdeki fonksiyonel artış normal gebelikte görünene kıyaslanabilir.^{7,20}

Gebeliğin nakil böbrek üzerindeki olası olumsuz etkileri renal fonksiyonun geçici bozulması, proteinüri ve greft rejeksiyonu şeklinde özetlenebilir.

Bouattar ve ark.nın çalışmasında hastaların gebelik öncesi ve sonrası kreatinin düzeyleri arasında fark saptanmamış ve olgularının hiçbirinde akut rejeksiyon görülmediği rapor edilmiştir.³ Literatürde,

gebelik öncesi renal fonksiyonları normal olan böbrek nakli hastalarında gebelik boyunca kreatinin düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını bildiren yayınların yanında son trimester süresince serum kreatinin düzeylerinde artma, anlamlı proteinüri ve hafif asidozisle sonuçlanan hafif böbrek yetmezliği gelişimini rapor eden yayınlar da mevcuttur.^{3,10}

Gebelik esnasında akut rejeksiyon riski yaklaşık %9'dur, ancak bu durum gebe kalmak için transplantasyon sonrası 2 yıl bekleyen kadınlarda nadirdir. Kronik rejeksiyon, subklinik seyir göstererek ilerleyebilir ve gebe kalan böbrek nakilli kadınların %15'inde problem olabilir. Gebelik boyunca GFR artışının neden olduğu hiperfiltrasyon ve bunun sonucunda oluşan glomerüler sklerozisin kronik greft yetmezliğine nonimmün katkıda bulunabileceğini ifade eden çalışmalar mevcuttur. Bazı araştırmacılar ise gebelikte ortaya çıkan hiperfiltrasyonun beraberinde intraglomerüler basınçta artış olmaması dolayısıyla; hiperfiltrasyonun glomerüloskleroza sebep olamayacağını ifade etmektedirler.^{7,13,14} Chocair ve ark. gebelikte renal fonksiyonlarda ilerleyici kaybı olan hastalarda genellikle gebelik öncesi var olan renal hasarlanma, yani kronik allogreft nefropatisi olduğunu ifade etmişlerdir.¹⁵

Pour-Reza-Gholi ve ark.nın, gebeliğin allogreft üzerine etkilerini ortaya koymak için yaptıkları çalışmada; 1-3-5 ve 10 yıllık greft sağkalımı gebe grupta %100, %96.5, %94.5 ve %77.1 oranında bulunmuştur. Buna karşın gebe olmayan kontrol grubunda sırasıyla %93.2, %85.7, %81 ve %64.7 oralarında saptanmıştır. Olguların %6.7'sinde akut rejeksiyon saptanmış ve bu olguların hiçbirinde başarılı doğum gerçekleşmemiştir. Çalışmalarda %43.4 hasta da en az bir kez akut rejeksiyon atağı tespit edildiği, bunların %39'unun gebelik sonrası dönemde görüldüğü ifade edilmiştir. Gebelerin %40'ında ve kontrol grubunun %28.3'ünde kronik rejeksiyon tespit edilmiştir. Bahsedilen çalışmada greft kaybı ve greft disfonksiyonunun kontrol grubuna göre kıyaslanabilir oranlarda olduğu ve gebeliğin yüksek greft sağkalımıyla beraber olduğu sonucuna varılmıştır.¹⁰ Queipo-Zaragoza ve ark., böbrek nakilli gebelerin %72'sinin böbrek fonksi-

yonlarının gebelik süresince değişmediğini, ancak postpartum dönemde %28 oranında allogreft bozulması gözlediklerini ifade etmişlerdir.¹⁴ Galdo ve ark. da doğumda başlayan bir GFR azalması olduğunu ve bu durumun bir yıldan önce düzelmediğini söylemişlerdir.¹⁵ Literatürde, postpartum iki yılda %90 greft sağkalımı bildirilmekte ve nakil sonrası ilk yılda bile gebeliğin greft fonksiyonunda anlamlı etkiye sahip olmadığı ifade edilmektedir.^{9,10,13} Miranda ve ark. nın çalışmasında, gebeliklerin %49'unda doğumdan sonra 3 ay içinde bu hastalarda yüksek serum kreatinin düzeyinin (>0.3 mg/dL) tespit edildiği ve 4 kadının bu dönemde greftlerini kaybettikleri gözlenmiştir. Bununla birlikte araştırmacılar, bu 49 kadında greft sağkalımını gebe olmayan böbrek nakilli kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında, farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını görmüşlerdir. Bu çalışmada greft kaybıyla ilişkili daha önemli faktörler, gebelik öncesi 2 mg/dL'den daha yüksek kreatinin düzeyleri, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları ve önceki akut rejeksiyon epizodları olarak belirtilmiştir.¹¹

GEBELİĞİN BÖBREK NAKİLLİ ANNE ADAYININ SAĞLIK DURUMUNA ETKİLERİ

Maternal mortalite oranı böbrek nakli ile artmasa da, gebelikle ilgili birtakım komplikasyonlar daha sık, %70'lere varan oranlarda görülebilmektedir.¹⁵ Bu hastalarda gebelik sırasında en sık rastlanan komplikasyonlar; enfeksiyonlar, preeklampsi, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi ve gestasyonel diabetes mellitus (GDM)'tur.^{5,6,10-13,15,16} Bouattar ve ark.nın çalışmasında, üçüncü trimesterde olguların %80'inde anemi saptanmıştır.³ Bu hastaların, önceki cerrahi işlemler ve sürekli ayaktan periton diyalizi nedeni ile yüksek ektopik gebelik riskine sahip oldukları da ifade edilmiştir.^{5,6} Bazı yayınlarda ise bu hastalarda gebelik sırasında komplikasyon gelişme oranının %62.5 oranında olduğu bildirilmiştir.^{11,15}

Miniero ve ark.nın çalışmasında en sık komplikasyon olarak bildirilen HT %16 oranında tespit edilirken, Czajkowski'nin çalışmasında %67 gibi çok daha yüksek bir oranda HT saptandığı dikkati

çekmektedir.^{4,12} Gebe böbrek nakillilerde antihipertansif ilaçların gebeliğe etkisi olması ihtimali ile azalmış kullanımı kötü kan basıncı kontrolüne neden olabilmekte ve kimi zaman kan basıncı kontrolü ancak doğumdan sonra düzelebilmektedir.^{15,16} Normalde hem sistolik hem de diyastolik kan basınçları normal gebelik süresince azalır.¹⁵ Bu nedenle, kan basıncının preeklampsi riskine bağlı yükselmeye başladığı son trimestere kadar antihipertansif ilaçları azaltmak yaygın bir uygulamadır. Bu davranış, hangi sebeple bu hastalarda kan basıncı kontrolünün bozulduğunu açıklayabilir, ancak tedaviyi düzenleyen nefrologların çok sıkı kan basıncı kontrolü yüzünden zayıf uteroplasental kan akımına yol açmak istememeleri de gebeliğe zarar vermeye yönelik bir tedbirdir.

Yapılan çalışmalarda böbrek nakilli gebe kadınlarda preeklampsi gelişme oranı %27-38 olarak verilmiştir. Proteinüri mevcudiyeti ve hipertansiyonu olan hastalar ile siklosporinin neden olduğu hiperürisemisi olan greft disfonksiyonlu hastalarda daha az oranda preeklampsi tanısı konduğu tespit edilmiştir.^{11,13,15}

Böbrek nakilli kadınlar lipid metabolizması bozuklukları sergileyebilirler. Nakil böbrek ile gebe kalan kadınlarda total lipid %72, LDL kolesterol %21, total kolesterol %16, serbest kolesterol %34, trigliserid %53, fosfolipidler %28, serbest kolesterol/total kolesterol oranı %21 ve LDL kolesterol/HDL kolesterol oranında %23 artma bildirilmektedir. HDL kolesterol düzeylerinde ise sağlıklı gebe grubu ile aralarında fark gösterilememiştir.¹² Gebe böbrek nakilli kadınlarda hiperlipidemi başta siklosporin olmak üzere takrolimus, azatiyoprin, ve prednizon gibi immünsüpresif tedavi rejimine bağlıdır. Serum lipid anormalliklerinin, immünsüpresif dozlarıyla anlamlı olarak etkilendiği gösterilmiştir. Ayrıca, hiperlipidemi gebeliğin fizyolojik bir sürecidir. Normal gebelikte total östrojenler, östrodiol, prolaktin ve human plasental laktogen konsantrasyonlarında artma ile lipid parametreleri arasında kuvvetli ilişki vardır. Total kolesterolde %50-60 artış, trigliseridde %100-200 artış komplikasyonsuz gebeliklerde birçok araştırmayla gösterilmiştir.^{12,21,22} Düşük doz siklosporin (2-3.0 mg/dL) alan hastalar yüksek doz alan hasta-

larla kıyaslandığında, yüksek doz siklosporin (3.1-5.0 mg/kg) alanlarda lipid parametrelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Gebeliğin idrar yolu enfeksiyonlarına zemin yaratan bazal risk artışına ek olarak immünsüpresif tedavi mevcudiyeti bu hastalarda idrar yolu enfeksiyonlarının %42'ye varan yüksek oranlarda tespit edilmesini açıklayabilir, ancak yine de piyelonefrit nadiren görülen bir olaydır.^{23,24}

Gebelik komplikasyonlarından bir diğeri ise GDM'dir. Kortikosteroid içeren immünsüpresif tedavi alan gebe nakil böbrek alıcılarında %13.8-21 oranında anormal glikoz tolerans testi sonuçlarının ortaya çıktığı bildirilmiştir. Artmış riskten dolayı bu hastalara her trimesterde 50 gr glikoz yükleme testi ile GDM taraması yapılmalıdır.²³ Bununla birlikte sadece kortikosteroidler değil, özellikle takrolimus başta olmak üzere hemen hemen bütün immünsüpresif ilaçlar da glikoz intoleransıyla birlikte. Gebelik boyunca renal allogreft karşı spesifik immüntolerans geliştiği için GDM tanısı alan gebe nakil böbrek alıcılarında immünsüpresyonun kesilmesi veya azaltılması denenebilir. Bir randomize çalışmada, prednizonun üçlü tedavi şemasından çıkarılmasıyla, rejeksiyon riskinin artmadığı göstermiştir.¹³

■ İMMÜNSÜPRESİF TEDAVİ REJİMİNİN GEBELİĞE ETKİSİ

Gebe böbrek nakilli olgularda immünsüpresif rejim olarak genellikle azatiyoprin, siklosporin, takrolimus ve kortikosteroid kombinasyonları kullanılmaktadır.^{9,10,15,16} Gebelik süresince ortaya çıkan ilaçların dağılım volümündeki değişiklikler, uzun süreli allogreft sağkalımını tehlikeye atan akut rejeksiyon ataklarını kolaylaştırabilir. Eğer gebelik nakilden İki yıl sonraya ertelenebilirse bu riskleri azaltmak mümkündür, çünkü immünsüpresifler bu dönemde idame düzeylerinde verilebilir.^{14,15,18} Siklosporinin iki ana nefrotoksik etkisi vardır. Akut nefrotoksiste, hemodinamik bir süreçtir. Renal vasküler dirençte artma, GFR'de azalmayla, dolayısıyla filtrasyon fraksiyonunda azalmayla birlikte. Bu doz bağımlı bir fenomendir. Kronik form, geri dönüşsüz renal hasarlanmayla karakterizedir. Tübül atrofisi ve interstisyel fibrozis, kimi zaman mikrokalsifikasyon ve mitokondrial genişlemeyle birlikte glomerü-

losklerozsis ve vasküler hiyalonozsisle birlikte ortaya çıkarmaktadır. Siklosporin gebe tavşanların yavrularının nefronlarında %30 azalmaya neden olmaktadır. Sıçanlarda siklosporinin fetal büyümeyi dozdan ve renal toksisiteden bağımsız olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Yenidoğanda nefron sayısında azalmaya neden olabilir, ancak DDA'nın da nefron sayısında azalmayla ilişkisi vardır. Böbrek nakli yapılan ve gebeliklerinde siklosporin kullanan kadınların sonuçlarını yayınlayan çalışmalarda nefron sayısında azalma olduğu, ancak bu duruma glomerüller veya tübüler başka patolojilerin eşlik etmediği gözlenmiştir. Fakat bazı olgu sunumlarında serum kreatininlerinde artma gösterilmiştir. Siklosporin teratojen değildir, ama anne sütüne geçer. Ancak anne sütüne geçen miktarın immünsüpresyon potansiyeli, renal toksisite riski, büyüme üzerine bilinmeyen etkisi ve karsinogenezisle olası birlikteliği nedeni ile süt verme kontrendikedir ve doğum sonrası emzirmeye izin verilmez.^{9,15,16}

Takrolimus kullanımı ise neonatal hiperkalemi ve ılımlı geri dönüşümlü renal yetmezlikten sorumludur.²⁵ Mikofenolat mofetil (MMF) sıçan ve tavşanda teratojenik özelliklere sahiptir. Bazı çalışmalarda, MMF kullanımı sonrası fetal kayıp oranlarında artma bildirilmiştir. Konsepsiyondan önce ve gebeliğin ilk trimesteri boyunca MMF ile tedavi edilen bir olguda, fetusta multipl malformasyonlar, özellikle fasiyal dismorfoloji ve Korpus kallozumun agenezisini içeren orta hat anomalileri tespit edilmiştir.²⁶ MMF, fetal ve neonatal yan etkilerinden dolayı "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından D sınıfı ilaç olarak tanımlanmıştır.²⁷

BÖBREK NAKLİ SONRASI DOĞUM ŞEKLİ

Böbrek nakli yapılan hastalarda doğumların oranının çok yüksek olması dikkat çekicidir.¹² Sezaryen oranları bir çalışmada %57.1 oranında bildirilmişken, Miniero'nun çalışmasında %75 oranındadır.^{4,5} Sezaryen endikasyonlarının %33'ünü açıklayamayan Miniero ve ark bu durumu muhtemelen endikasyonu olmayan elektif girişimler olarak açıklamışlardır.⁴ Pelvik lokalizasyonuna rağmen nakil böbrek doğum için nadiren zorluk yaratır ve normal doğum sırasında hasarlanmaz.¹⁶ Yüksek sezaryen oranı maternal veya fetal komplikasyonlara da bağlı olabilir. Ayrıca nakil sonrası vajinal doğum hem anne hem de kadın-doğum uzmanı tarafından tedirgin edici bulunabilir. Yapılan çalışmalarda gebelik öncesi yüksek serum kreatinin düzeyi (>1.5 mg/dL) ile erken doğum oranları arasında ve nakil sonrası gebeliğe kadar geçen sürenin iki yıldan az olması artmış sezaryen ile doğum oranları arasında anlamlı ilişkiler bildirilmiştir.^{13,15}

SONUÇ

Böbrek nakilli olgularda hamilelik nakil böbrek ve anne sağ kalımını etkilememektedir.^{15,28,29} Hamilelik, kısa süreli nakil böbrek fonksiyonları üzerinde olumsuz etkiye sahip olmamasına rağmen obstetrik ve perinatal komplikasyon oranlarını artırmaktadır. Bebek sahibi olmak isteyen böbrek nakilli kadınlar, abortus, erken doğum, yüksek sezaryen oranları ve DDA'nın artmış insidansı hakkında bilgilendirilmeli, multidisipliner bir merkezde gebelikleri yakından izlenmelidir.

KAYNAKLAR

- Levidiotis V, Chang S, McDonald S. Pregnancy and maternal outcomes among kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(11):2433-40.
- Gill JS, Zalunardo N, Rose C, Tonelli M. The pregnancy rate and live birth rate in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9(7):1541-9.
- Bouattar T, Hakim H, Rhou H, Benamar L, Bayahia R, Ouzeddoun N. Pregnancy in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2009; 41(5):1586-8.
- Miniero R, Tardivo I, Curtoni ES, Bresadola F, Calconi G, Cavallari A, et al. Outcome of pregnancy after organ transplantation: a retrospective survey in Italy. *Transplant Int* 2005; 17(11):724-9.
- Başaran Ö, Emiroğlu R, Seçme S, Moray G, Haberal M. Pregnancy and renal transplantation. *Transplant Proc* 2004;36(1):122-4.
- Di Loreto P, Martino F, Chiaramonte S, Disegna D, Ronco C, Marchesoni D, et al. Pregnancy after kidney transplantation: two transplantation centers-Vicenza-Udine experience. *Transplant Proc* 2010;42(4):1158-61.
- Ghazizadeh S, Lessan-Pezeshki M, Khatami M, Mahdavi M, Razeghi E, Seifi S, et al. Unwanted pregnancy among kidney transplant recipients in Iran. *Transplant Proc* 2005;37(7):3085-6.

8. Khedmat H, Alavian SM, Taheri S. Pregnancy after renal transplantation: prospects and concerns. *Ann Transplant* 2009;14(2):55-60.
9. Al-Khader AA, Al-Ghamdi, Basri N, Shaheen F, Hejailli, Flaiw, et al. Pregnancies in renal transplant recipients-with a focus on the maternal issues. *Ann Transplant* 2004;9(3):62-4.
10. Pour-Reza-Gholi F, Nafar M, Farrokhi F, Entezari A, Taha N, Firoozan A, et al. Pregnancy in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37(7):3090-2.
11. Miranda CT, Melaragno C, Camara NO, Pacheco-Silva A, Pacheco-Silva A, Medina-Pestana PJ. Adverse effects of pregnancy on renal allograft function. *Transplant Proc* 2002;34(2):506-7.
12. Czajkowski K, Wójcicka-Bentyn J, Sienko J, Grymowicz M, Smolarczyk R, Malinowska-Polubiec A, et al. Renal function and lipid metabolism in pregnant renal transplant recipients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;114(2):155-61.
13. Yıldırım Y, Uslu A. Pregnancy in patients with previous successful renal transplantation. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;90(3):198-202.
14. Queipo-Zaragoza JA, Vera-Donoso CD, Soldevilla A, Sanchez-Plumed J, Broseta-Rico E, Jimenez-Cruz JF. Impact of pregnancy on kidney transplant. *Transplant Proc* 2003;35(2):866-7.
15. Galdo T, Gonzales F, Espinoza M, Quintero N, Espinoza O, Herrera S, et al. Impact of pregnancy on the function of transplanted kidneys. *Transplant Proc* 2005;37(3):1577-9.
16. Chocair PR, Lanhez LE, de Paula FJ, Sabaga E, Arap S. Pregnancy in patients with renal transplantation. *AMB Rev Assoc Med Bras* 1989;35(2):49-52.
17. Di Loreto P, Chiamonte S, Dissegna D, Banzato O, Zuccarotto D, Ronco C. Pregnancy after kidney transplantation. Case Load of the Transplantation Center of Vicenza. *G Ital Nefrol* 2005;22(Suppl 31):S153-5.
18. Skahhiri H, Guedri Y, Achour A, Sabra A, Hadj YD, Bouraoui S, et al. Twin pregnancy after renal transplantation: first case reported in Tunisia. *Tuns Med* 2005;83(4):240-2.
19. Smith MC, Ward MK, Sturgiss SN, Milne JE, Davison JM. Sex and pregnant kidney: does renal allograft gender influence gestational renal adaptation in renal transplant recipients? *Transplant Proc* 2004;36(9):2639-42.
20. Lohsiriwat S, Imrittha N. Effect of posture on creatinine clearance in late pregnancy and after pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34(3):337-42.
21. Choi GY, Tosh DN, Garg A, Mansano R, Ross MG, Desai M. Gender-specific programmed hepatic lipid dysregulation in intrauterine growth-restricted offspring. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(5):477.e1-7.
22. Herrera E, Amusquivar E, López-Soldado I, Ortega H. Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. *Horm Res* 2006;65(Suppl 3):59-64.
23. Del Mar Colon M, Hibbard JU. Obstetric considerations in the management of pregnancy in kidney transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007;14(2):168-77.
24. Oliveira LG, Sass N, Sato JL, Ozaki KS, Medina Pestana JO. Pregnancy after renal transplantation--a five-yr single-center experience. *Clin Transplant* 2007;21(3):301-4.
25. Cochat P, Decramer S, Robert-Gnansia E, Dubourg L, Audra P. Renal outcome of children exposed to cyclosporine in utero. *Transplant Proc* 2004;36(2 Suppl):S208-S10.
26. Le Ray C, Coulomb A, Elefant E, Frydman R, Audibert F. Mycophenolate mofetil in pregnancy after renal transplantation: a case of major fetal malformations. *Obstet Gynecol* 2004;103(5 Pt 2):1091-14.
27. Zachariah MS, Tornatore KM, Venuto RC. Kidney transplantation and pregnancy. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14(4):386-91.
28. Gorgulu N, Yelken B, Caliskan Y, Turkmen A, Sever MS. Does pregnancy increase graft loss in female renal allograft recipients. *Clin Exp Nephrol* 2010;14(3):244-7.
29. Çakır Koçak Y, Tuna Oran N. [The pregnancy following kidney transplantation and interdisciplinary approach: review]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(4):1357-64.