



Gebelik ve Organ Transplantasyonu



Prof.Dr.İ.Cüneyt EVRÜKE

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın
Hastalıkları ve Doğum AD

Pregnancy After Solid Organ Transplantation: A Guide for Obstetric Management

Okund
13.07.

Neha A. Deshpande, BA,¹ Lisa A. Coscia, RN, BSN,² Veronica Gomez-Lobo, MD,³ Michael J. Moritz, MD,⁴ Vincent T. Armenti, MD, PhD^{2,5}

¹Harvard Medical School, Boston, MA; ²National Transplantation Pregnancy Registry, Gift of Life Institute, Philadelphia, PA; ³Department of Pediatric & Adolescent Obstetrics and Gynecology, Medstar Washington Hospital Center and Children's National Medical Center, Washington, DC; ⁴Department of Transplant Services, Lehigh Valley Health Network, Allentown, PA, and University of Southern Florida Morsani College of Medicine, Tampa, FL; ⁵Department of Medical Education, University of Central Florida College of Medicine, Orlando, FL

Successful pregnancy outcomes are possible among all solid organ transplant recipients. Patients should be fully counseled regarding the potential adverse fetal outcomes, including prematurity and low birth weight. Transplant recipients are at an increased risk for both maternal and neonatal complications and should be seen by a high-risk obstetrician in conjunction with their transplant teams. Ideally, preconception counseling begins during the pre-transplantation evaluation process. Initiating contraception early after transplantation is ideal, and long-acting reversible methods such as intrauterine devices and subdermal implants may be preferred. **Pregnancy should be avoided for at least 1 year after transplantation to limit the potential risks of early pregnancy that may adversely affect both allograft function and fetal well-being.** Hypertension, diabetes, and infection should be monitored and treated to minimize fetal risks during pregnancy. Maintenance of current immunosuppression is usually recommended, with the exception of mycophenolic acid products, which (when possible) should be discontinued before conception and replaced with an alternative medication. Throughout pregnancy, immunosuppression must be maintained at appropriate dosing to avoid graft rejection. **During labor and delivery, cesarean delivery should be performed for obstetric reasons only.** A multidisciplinary team should manage pregnant transplant recipients before, during, and following pregnancy. Breastfeeding and long-term in utero exposure to immuno-

[Rev Obstet Gynecol. 2013;6(3/4):116-125 doi:10.3909/riog0230]

© 2014 MedReviews®, LLC

Giriş



- ❧ Başarılı gebelikler tüm solid organ transplant alıcılarında mümkündür.
- ❧ Transplantasyondan sonra bir yıl gebelikten kaçınılmalıdır.
- ❧ Çünkü erken gebelik potansiyel kötü sonuçlar doğurabilir.
- ❧ Bu kötü sonuçlar hem allogreft fonksiyonunu hem de fetal iyilik halini etkileyebilir.
- ❧ Hastalar prematür ve düşük doğum ağırlığı gibi potansiyel olumsuz sonuçlardan bilgilendirilmelidir.



- ❧ Mevcut immünsüpresiv ilaçlar mikofenolik asit ürünleri hariç gebelikte tavsiye edilir.
- ❧ Mümkünse bu ilaçlar gebelik öncesinde kesilmelidir veya alternatif ilaçlar ile değiştirilmelidir.
- ❧ Gebelik boyunca bağışıklığı baskılayıp greft reddini önlemek için uygun doz ayarlanmalıdır.
- ❧ Doğum şekli sadece obstetrik nedenlere bağlı kalınmalıdır.



- ❧ Emzirme ve uzun dönem intrauterin immünsüpresivlere maruz kalma konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.
- ❧ Transplantasyon sonrası gebelik sonuçları Ulusal Transplantasyon Gebelik Kaydına bildirilmeli ve teşvik edilmelidir.
- ❧ Birçok kadın için altta yatan hastalık doğurganlığı tehlikeye atabilir ve naklin avantajlarından biride yumurtlama ve doğurganlık üzerindeki onarıcı etkisidir.

GEBELİK VE TRANSPLANTASYON

Organ nakli olan hastalarla ilgili bilgi, çoğunlukla 3 merkezden elde edilmekte:

1-National Transplantation Pregnancy Registry(USA)

2-European Dialysis and Transplant Association Registry

3-United Kingdom Transplant Registry

Transplante edilen organlar

- Kadınlarda yapılan organ nakil tipleri (azalan sıklığa göre) şöyle sıralanır :

1-Böbrek

2-Karaciğer

3-Kalp

4-Akciğer

5-Böbrek/ pankreas

6-Pankreas

7-Bağırsak

8-Kalp/ akciğer

Transplante edilen organlar

☞ Organ nakli yapılan ve devamında gebe kalan hastaların sıralaması ise (azalan sıklığa göre) şöyledir:

1-Böbrek

2-Karaciğer

3-Böbrek/ pankreas

4-Kalp

5-Akciğer

6-Karaciğer/ böbrek

7-Kalp/ akciğer

Gebelik sonuçlarını etkileyen faktörler



- Nakil sonrası iki yıl içerisinde genel sağlık durumunun iyi olması
- Geçen yıl içinde organ rejeksiyonu olmaması
- Düzgün ve stabil greft durumu
- Fetusu etkileyecek akut enfeksiyon yokluğu
- Stabil dozlar ile immunsupresyonunun idamesi
- Tedavi ve takipte hasta uyumu
- Normal kan basıncı veya bir medikasyon ile iyi kontrol edilen kan basıncı
- Normal greft ultrason bulguları

Gebeliđi kötüleřtirebilecek komorbid faktörler



- ❧ Nakil gerektiren hastalık etiolođisi
- ❧ Kronik allograft disfonksiyonu
- ❧ Renal yetmezlik
- ❧ Kardiyopulmoner hastalıklar
- ❧ Hipertansiyon
- ❧ Diyabet
- ❧ Obezite
- ❧ Hepatit B veya C veya CMV ile maternal enfeksiyon

Nakil sonrası gebelik



NTPR den elde edilen bilgiye göre solid organ nakil olan hastalarda gebelikde %70 başarı oranı görülmektedir. Bu başarı oranı cesaret verici olmasına rağmen, bu gebelikler mutlaka yüksek riskli olarak değerlendirilmeli ve anneye ve bebeğe artmış morbidite ve mortalite riski taşıdığı gözönüne alınmalıdır.

Böbrek nakli olan gebeler

- Bu gebelikler yüksek riskli olduğu için içinde nefrolog transplant cerrahın,üroloğun,obstetrisyenin ve pediatristin bulunduğu bir medikal takım ile birlikte yönetilmelidir.
- Bu gebeliklerde anne,fetus ve greft risk altındadır.

Maternal riskler:

- Enfeksiyon
- Ektopik gebelik
- Gestasyonel diyabet
- Hipertansiyon ve preeklampsi
- Artmış sezaryen riski

barındırır.Bu riskler hastaların % 27-38 ini etkilemektedir.

Böbrek nakli olan gebeler

Fetal riskler:

- ❧ Prematürite (%50)
- ❧ IUGR (%20)
- ❧ Düşük doğum ağırlığı
- ❧ İmmünyetmezlik
- ❧ Perinatal enfeksiyonlar(özellikle hepatit B ve CMV)

Böbrek nakli olan gebeler

İyi gebelik sonuçları alacağımızı belirleyen faktörler:

- Serum kreatinin seviyesi 1.5 mg/ dl den az olması
- Akut rejeksiyon oluşmaması
- Kan basıncının normal değerlerde olması
- Proteinürinin 500 mg/ dl den az olması
- İmmunsupresyonun idamesi
- Allograftın normal ultrason bulguları

Karaciğer nakli olan gebeler

Maternal komplikasyonlar:

- Gebeliğin indüklediği hipertansiyon
- İntrauterin enfeksiyonlar
- Anemi
- Preeklampsi
- Kolestaz
- Pyelonefrit olarak tespit edilmiştir.
- Hafif-orta düzey karaciğer enzim yüksekliği nadir değildir ve iyi monitorize edilmelidir. Anormallik sürerse veya artarsa karaciğer ultrasonu ve biyopsi düşünülmelidir.

Karaciğer nakli olan gebeler

Obstetrik ve doğum komplikasyonları:

- ❧ Nakli takip eden 6 ayda oluşan gebeliklerde konjenital CMV riski en yüksektir.
- ❧ Perinatal HBİg ve aşı ile desteklenmez ise Hepatit B perinatal geçiş riski % 80 dir.Hepatit C nin anneden geçiş riski ise % 7 dir.
- ❧ Sezaryen olma riski ise genel populusyona göre yüksektir (%44.5 e % 31.9).
- ❧ Fetal komplikasyonlar ise daha önce belirtilenlerle benzerdir.

Pankreas ve böbrek / pankreas nakil olan gebeler

UNOS verilerine göre,1988 den bu yana 5.578 pankreas nakli;5.296 böbrek/pankreas nakli yapılmış olup; 38 böbrek/pankreas nakli yapılan hasta gebe kalmıştır.

Bunlarda

- prematürite %78,
- düşük doğum ağırlığı % 63,
- hipertansiyon % 75,
- enfeksiyon % 55,
- preeklampsi % 34 sıklıkla görülmüştür.

Akciğer ve kalp/ akciğer nakil olan gebeler

- Yaklaşık 16.000 kalp, akciğer, kalp-akciğer nakli yapılmış olup; torasik organ nakli olan hastalarda gebelik nadirdir.
- 50 nakil olan hastadan (33 kalp, 14 akciğer, 3 kalp-akciğer) 72 gebelik elde edilmiş ve 48 canlı doğum tespit edilmiştir.

Kalp nakli olan gebeler



- Kalp nakli olan hastalarda yapılan çalışmalarda gebeliklerin % 69 unun canlı doğumla sonuçlandığı, bunların % 32 sinin prematür ve düşük doğum ağırlıklı bebek olduğu görülmüştür. % 9 u terapötik abort ile, % 17 si spontan abort ile sonlanmıştır.
- Maternal komplikasyonlarda hipertansiyon (%46), akut graft rejeksiyonu (%21), enfeksiyon (%11), preeklampsi (%10), gestasyonel diyabet (%4) sıklıkta bildirilmiştir.
- Mitokondrial myopati gibi genetik hastalıklara sekonder kalp nakli yapılan hastalarda gebelik öncesi genetik danışma zorunludur, böyle bir durum fetusa kalıtılabilir.

Akciğer nakli olan gebeler

- NTPR ye 14 kadar akciğer nakli sonrası oluşan gebelik bildirilmiş,bunların % 53 ü canlı doğumla sonlanmıştır.
- Doğum sonrası 2 yıl içerisinde greft kaybı % 21 olarak belirtilmiştir.

Barsak nakli olan gebeler

- Yapılmış 1 tane ince barsak nakli olan gebede canlı doğum elde edilmiştir.

Gebelik Öncesi Danışmanlık



- ❧ Danışmanlık, transplantasyon öncesi başlanıp transplantasyon sonrası devam etmelidir.
- ❧ Çiftler birlikte danışmanlık almalıdır.
- ❧ Obstetrisyen gebeliğin ideal zamanlamasını önermeli
- ❧ Annenin altta yatan hastalıkları kontrol altında olmalıdır (DM, HT, gibi...)

Transplantasyon Sonrası Kontrasepsiyon

- ❧ Transplantasyondan sonra greft rejeksiyonu, disfonksiyonu, kaybı ve prematür doğum riski artışına bağlı olarak bir yıl boyunca gebelik önerilmemelidir.
- ❧ Ovülasyon nakilden bir ay sonra başlar bu nedenle etkili kontrasepsiyon önerilmelidir.
- ❧ Belki de en iyi kontrasepsiyon metodu uzun etkili ve dönüşümlü olan RIA'dır.
- ❧ Bir kısım görüşe göre östrojen içerikli metod kullanmak greft yetersizliği, rejeksiyonu ve vaskilopati riski yaratmaktadır.
- ❧ Bu nedenle KOK önerilmez.

American Society of Transplantation (AST) Konsensus Özeti



- ❧ 1) Bir yıl içerisinde greft rejeksiyonu yoksa
- ❧ 2) Greft fonksiyonu yeterli ve stabilsse, $kr < 1.5$ mg/dl
protenüri < 500 mg/24h varsa
- ❧ 3) Akut infeksiyon yoksa
- ❧ 4) Stabil immünsüpresyon dozu alıyorsa, bu hastalara gebelik önerilmektedir.

McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, et al; Women's Health Committee of the *American Society of Transplantation*. *Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation*. *Am J Transplant*. 2005;5:1592-1599.

Gebe transplantasyon hastasının yönetimi



- Hasta günlük olarak tansiyonunu ölçmeli, hipertansiyon bu hasta grubunda sık olduğu için agresif olarak tedavi edilmelidir. ACE inhibitörleri ve ARB ler kontrendikedir. Metil dopa kullanılabilir, second-line tedavide klonidin ve kalsiyum kanal blokerleri tercih edilebilir.
- Graft fonksiyonu takip edilmeli, rejeksiyondan şüphelenildiğinde biyopsi düşünülmelidir.
- Akut rejeksiyon durumunda steroidler tercih edilen ilaçlardır. Steroidlerin güvenilir olduğu düşünülmektedir.

Gebe transplantasyon hastasının yönetimi



- ❧ Organ nakli olan hastalar çoğunlukla hipertansiyon-
diyabet gibi ko-morbid hastalığa sahiptirler.
- ❧ Gebelikte hipertansiyon uygun ilaçlarla
yönetilmelidir.
- ❧ Pregestasyonel diyabet konjenital anomalilerle
ilişkili olup ,pregestasyonel ve gestasyonel diyabet
gelişme geriliği,makrozomi,fetal ölümle
ilişkilidir.Erken gebelikte fetuse potansiyel zararı
minimalize etmek için glisemik kontrol önemlidir.

Gebe transplantasyon hastasının yönetimi



- Erken dönem USG doğru gebelik yaşını saptamak için yapılmalı,24-26. haftada başlayarak fetal büyümeyi takip için her 4 haftada seri USG yapılmalıdır.
- 32.haftadan sonra fetal iyilik testleri yapılmalı,arzu edilirse hasta doğum öncesi dönemde neonatal bakım ekibi ile görüşürülebilir.

Gebe transplantasyon hastasının yönetimi



- Sezaryen için obstetrik endikasyon olmadığı sürece vajinal doğum tercih edilmelidir. Sezaryen durumunda grefte hasar vermemek için greftin yeri mutlaka bilinmelidir. Böbrek nakil hastalarında % 56.9 karaciğer nakli hastalarına %44.6 sezaryen oranı bulunmaktadır.
- Tüm cerrahi girişimlerde antibiyoterapi verilmelidir.
- Kontrendike olan spesifik bir lokal veya genel anestezi madde bildirilmemiştir.
- Kalp veya akciğer/kalp nakli olan hastaların pulmoner ödem için riski daha yüksektir.

Gebe transplantasyon hastasının yönetimi



- İmmunsupresan tedavide primer hedef, uygun ilaç kullanımını, bunların kandaki seviyesini aralıklarla ölçmek ve böylece ne aşırı ilaç kullanmak ne de greft rejeksiyonuna ya da kaybına yol açmaktır.
- Her trimester kendine özgü değerlendirilmelidir; örneğin ilk trimesterde hiperemezis ilaç emilimini etkilemekle birlikte 3. trimesterde ilaçların artmış fetal metabolizması doz ayarlamasının tekrar değerlendirilmesini gerektirebilir.

Gebe transplantasyon hastasının yönetimi



- Kortikosteroidlere uzamış maruziyet nedeni ile oluşan pelvik osteodistrofi sezaryen doğum gerektirebilir.
- Doğum başlangıcında doğum stresini aşmak ve postpartum transplant rejeksiyonunu engellemek için steroid dozu arttırılmalıdır.
- Doğum sonrası dönemde ise yenidoğan kanında ilacın ölçülebilir seviyelere yükselmesi emzirmenin kesilmesini gerektirebilir.

Gebe transplantasyon hastasının yönetimi-beslenme



- Açlık glukozu < 90 mg/dl, tokluk glukozu < 120 mg/dl seviyesinde tutulmalıdır.
- Yağlar total kalori alımının %20-35 inin oluşturmalı ve trans yağ alımı minimize edilmelidir.
- Protein 1 g/kg/gün olarak alınmalı,
- Lif tüketimi ve uygun hidrasyon,
- Folat desteği verilmeli,
- 1000 mg/gün Ca alımı ve 0.25 mg/gün D vitamini alımı sağlanmalıdır.
- Potasyum seviyelerine dikkat edilmelidir, çünkü bazı hastalarda hiperkalemi gelişebilir.

Beslenmede Dikkat Edilecekler



- ❧ Kortikosteroidler, iştah artırır, kilo artışı yaparlar bu nedenle gebelikte metabolik talebi karşılamak için modifiye edilmelidir.
- ❧ Karbonhidrat alımı total kalorinin %65-45'i arasında olmalıdır.
- ❧ Glikoz intoleransı olanlarda g¼nl¼k ölç¼m yapılmalı, imm¼ns¼presivlerde glikoz metebolizması değişmiş olabilir.
- ❧ Yağ alımı total kalorinin %20-35'i arasında olmalıdır.
- ❧ Protein tüketimi gebelikte artar ihtiyacı karşılamak için artırılmalıdır.
- ❧ Transplant hastalarında osteopeni, osteoporoz ve kırık riski artar, g¼nl¼k 1000mg kalsiyum+0,25mg Dvit önerilir.

İmmünsüpresiv Modifikasyonu Ve Yönetimi



- ❧ Gebelik planlanırken, transplant ekibi ile immünsüpresiv rejimi, potansiyel fayda ve zararlarını hem fetus hemde greft için etkisini tartışmak gerekir.
- ❧ En güvenli tedavi dikkate alınmalıdır.
- ❧ Fakat tüm immünsüpresivler süte geçer.
- ❧ Fetus için güvenli olduğu düşünülen azotopürün, kalsinörin inhibitörü, siklosporin ve takrolimusdur.
- ❧ Mikofanolik asit (MPA) hayvan çalışmalarında toksik olup malfarmasyon ve fetal ölüm riskini artırmıştır.



- ❧ Gebelikte ilaç düzeyi belirlenmelidir.
- ❧ İmmünsüpresiv dozunun düşürülmesi greft kaybına yol açabilir.
- ❧ Bu nedenle yönetimi zordur
- ❧ Gebelik her trimesteri farklı kaygılar sunar
- ❧ İmmünsüpresiv ilaçların gebelik katogorileri şu şekildedir:

Table 2 Food and drug administration pregnancy categories of common immunosuppressive therapy

Medicine	Pregnancy category
Corticosteroids	B
Azathioprine	→ D
Cyclosporin	C
Mycophenolate mofetil	→ D
Tacrolimus	C
Sirolimus	C

Gebelik Komplikasyonları



- ❧ Organ nakili ek problemler getirir HT, DM gibi bunlarda gebelikte ek riskler oluşturur.
- ❧ Böbrek naklinde %54,2, KC naklinde %27,2 oranıyla HT bağımsız bir risk faktörüdür.
- ❧ Bu ikisi obstetrik komplikasyonların en fazlasını oluştururlar.
- ❧ HT nakil öncesi tedavi edilmelidir çünkü ACE inh ve ARB'ler gebelikte kontrendikedir.
- ❧ Potansiyel kötü neonatal sonuç prematürite ve düşük doğum ağırlığıdır.

Liver diseases in pregnancy: Liver transplantation in pregnancy

Ghassan M Hammoud, Ashraf A Almashhrawi, Khulood T Ahmed, Rubayat Rahman, Jamal A Ibdah

Yapılan bu çalışmada en yaygın maternal komplikasyonlar:

1. Preeklampsi %15
2. Viral tekrarlamalar %15
3. Akut red epizodu %10
4. İnfeksiyon %10
5. Yüksek kan basıncı %5

Transplante gebeden dođan yenidođanın riskleri



- ❧ Prematürite (vakaların % 50 sine varan oranda),bu da neonatal ölüm,serebral palsy,sağırlık,öğrenme güçlüğü,düşük IQ ile ilişkilidir.
- ❧ IUGR
- ❧ Immunsupresyon (düşük immunglobulin seviyesi ve lenfosit sayısı) 6. aya kadar normale döner.
- ❧ Konjenital enfeksiyon (toksoplazma,HBV,HCV,CMV)için artmış risk
- ❧ Otoimmün hastalıklar için artmış risk

Postpartum Yönetim Ve Emzirme



- ❧ İmmünsüpresiv ilaçların kan düzeyi tespit edilmeli
- ❧ Gebelikte GIS emilimi ve motilitesi değiştiğinden ilaçların kan düzeyi değişir.
- ❧ Postpartum depresyon yapabilir.
- ❧ Anne ve fetusun sağlığı için greft fonksiyonunu takip etmek önemlidir.
- ❧ Emziren kadınların bebeklerinde spesifik bir problem izlenmemiştir.
- ❧ Takrolimus anne sütüne çok az geçer bu nedenle emziren kadında önerilmeli
- ❧ Emzirenlerde siklosporin ve azatopüründen kaçınılmalı
- ❧ Kaynaklar çocukların normal mental ve fiziksel gelişim gösterdiğini, gösterdi.

Eve Gidecek Mesajlar



Transplantasyon Sonrası

1. Tx sonrası bir yıl gebelikten korunmalı
2. Greft fonksiyonu moniterize edilmeli
3. İmmünsüpresiv tedavi devam edilmeli

Gebelik Öncesi Danışmanlık

1. Gebelikte transplante olacak organ fonksiyonu tartışılmalı
2. Maternal komplikasyonlar tartışılmalı
3. Gebelikte HT ve DM iyi kontrol altına alınmalı
4. Neonatal komplikasyonlar tartışılmalı
5. Gebelikte immünsüpresiv tdv modifikasyonu yapılmalı

Eve Gidecek Mesajlar



6. CMV testi ve diđer potansiyel infeksiyon testleri

Erken Gebelikte

1. Gebelik haftası doğru ve erken tanınmalı
2. Greft fonksiyonu ve immünsüpresif ilaç seviyesinin yakından izlemi
3. Bakteri-viral infeksiyonu izlemi (CMV, HSV...)
4. Fetal büyümenin, iyilik ve malformasyonun izlemi
5. Maternal HT, DM, Preeklampsi izlemi
6. Kalp-AC nakilli hastaların deđerlendirilmesi için anestezi konsültasyonu

Eve Gidecek Mesajlar



Doğum

1. Termde doğurtulmalı
2. Sezaryen sadece obstetrik endikasyonla olmalıdır
3. Kalp, kalp-AC nakilli hastalar doğumda devamlı monitörize edilmeli

Postpartum Dönem

1. İmmünsüpresiv ilaç, doz ve rejim değişikliği için kan seviyesi bilinmeli
2. Uygun kontrasepsiyon yapılmalı
3. Emzirmenin faydasını dökümante etmeli.
4. Postpartum depresyon olursa psikiyatri konsültasyonu



Teşekkür ederim