



Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Türkiye

TRANSPLANTASYON VE GEBELİK

Dr Pınar Erkan Uç, Dr Sermet Sağol

Düzenleme Tarihi:12.03.2024

Özet

Transplantasyon son dönem organ yetmezliği olan hastalar için hayat kurtarıcı bir tedavi yöntemi olarak dünya çapında giderek yaygınlaşmaktadır. Nakil sonrası kadının yaşam kalitesindeki hızlı düzelme ve endokrin sistemin iyileşmesi doğurganlığın yeniden kazanılmasına yardımcı olmaktadır. Ancak gebe kalabilme başarısı ve başarılı gebelik oranları genel popülasyona göre oldukça düşüktür. Gebelik sırasında hipertansiyon, preeklampsi, fetal gelişimde kısıtlanma ve erken doğum gibi obstetrik komplikasyonlara özellikle dikkat edilmelidir.

İdeal olarak, gebelik öncesi danışmanlık, nakilden önceki süreçte başlamalıdır. Nakilden hemen sonra kontrasepsiyon başlatmak idealdir ve rahim içi cihazlar ve deri altı implantlar gibi uzun etkili geri dönüşümlü yöntemler tercih edilebilir. Organ transplantasyonu yapılan kadınların gebelik sonuçlarını etkileyen faktörler arasında, transplantasyondan sonraki iki yıl içinde genel sağlık durumunun iyi olması, son bir yılda herhangi bir organ rejeksiyon bulgusunun yaşanmaması, stabil greft koşulları, fetüsü etkileyen akut enfeksiyonların olmaması ve yeterli dozda immünsupresyon ilaçların kullanılması yer almaktadır. Buna rağmen, gebeliği olumsuz yönde etkileyebilecek faktörler arasında, nakil gerektiren hastalığın etiyojisi, kronik allograft disfonksiyonu, böbrek yetmezliği, kardiyopulmoner hastalıklar, hipertansiyon, diyabet, obezite, Hepatit B, Hepatit C ve CMV gibi enfeksiyonlar yer alır.

Gebeliğin nakilden sonra en az 1 yıl ertelenmesi, hamilelik sonuçlarının optimize edilmesi açısından çok önemlidir. Transplantasyon sonrası erken dönemde gebe kalındığı zaman akut rejeksiyon riski, enfeksiyon riski ve greft ile ilgili sorunlar oluşma ihtimali artmaktadır.

Genel olarak, transplantasyon yapılan kadınlar başarıyla gebelik geçirebilir ve canlı doğum oranları ortalama %70'in üzerindedir. Perinatal morbidite ve mortalite oranları yüksek olmakla birlikte, yeni doğanların çoğu sağlıklıdır ve normal gelişim göstermektedir. Gebelik öncesi serum kreatinin seviyeleri ve kan basıncı kontrolü gibi spesifik kriterlerin yanı sıra immünsüpresif tedaviye uyum, transplantlı hastalarda gebelik başarısını önemli ölçüde etkilemektedir. Bu derlemede gebelik sonuçlarının optimize edilmesi genellikle anne ve fetusa yönelik risklerin ele alınmasını, organ reddi gibi olası komplikasyonları tespit etmek için düzenli greft takibini ve hamilelik sırasında güvenlik ve etkinliği sağlamak için nakil ilaçlarının düzenlenmesi konuları ele alındı. Başarılı yönetim, kadın doğum uzmanları, neonatolog, nefrologlar, hepatologlar ve organ nakli cerrahlarının katkılarıyla multidisipliner bir yaklaşıma dayanır.

Organ transplantasyonu, son dönem organ hasarı olan hastalarda hayat kurtarıcı ve başarılı bir tedavi yöntemi olması nedeniyle dünya çapında giderek artış göstermektedir. Solid organ nakli sonrası hayatta kalma oranları; ilk başarılı böbrek naklinin 1954’de yapılmasından günümüze doğru hızla artmaktadır. Böbrek nakli alıcısında ilk başarılı gebelik ise 1958 de, iki yıl önce ikiz kardeşinden böbrek alan 23 yaşındaki Edith Helm’de gerçekleşmiştir ve sezaryan ile 3300 gr ağırlığında sağlıklı bir erkek çocuk dünyaya getirmiştir. (1) Bu zamandan günümüze kadar, böbrek nakli sonrası başarılı gebelikler rapor edilmiş ve edilmeye devam etmektedir. Bu da gebe kalmayı düşünen transplant hastalarına umut vermektedir.

Transplant yapılan olgular arasında, kadın hastalar önemli bir yer tutmaktadır. Kadın alıcılar karaciğer transplantasyonu yapılan olguların 2011 yılında %35’ini, 2021’de ise %38’ini oluşturmaktadır. (2) Kadınlarda yapılan organ nakil tipleri azalan sırasına göre; Böbrek, Karaciğer, Kalp, Akciğer, Böbrek-Pankreas, Pankreas, Bağırsak iken; Organ nakli yapılan ve sonrasında gebe kalan hastaların sıralaması ise; Böbrek, Karaciğer, Böbrek-Pankreas, Kalp, Akciğer dir. (3)

Transplantasyon sonrası endokrin sistemin hızla düzelmesi doğurganlığın geri dönmesini sağlamaktadır. Ancak gebe kalma ve başarılı gebelik sonuçları genel popülasyona göre çok daha düşüktür. Hem anne hem de gelişmekte olan fetüs için birden fazla risk faktörü göz önüne alındığında, nakil alıcısının hamileliği yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Gebe kalmayı düşünen organ nakli alıcıları, gebelik öncesi ve gebelik boyunca nakli gerçekleştiren ekip ile birlikte yüksek riskli bir doğum uzmanı tarafından yönetilmelidir.

Nakil Yapılan Kadınlarda Gebelik Sonuçlarını Etkileyen Faktörler; (4)

Nakil sonrası iki yıl içerisinde genel sağlık durumunun iyi olması.

Son 1 yıl içinde organ rejeksiyonu olmaması.

Stabil greft durumu.

Fetusu etkileyebilecek akut enfeksiyon yokluğu.

Stabil dozlar ile immunsupresyonun idamesi.

Kadının tedavi ve takipte uyumu.

Normal kan basıncı veya tek ilaç ile iyi kontrol edilen kan basıncı.

Normal greft ultrason bulguları.

Gebeliği kötüleştirebilecek ko-morbid faktörler; (4)

Nakil gerektiren hastalık etyolojisi.

Kronik allograft disfonksiyonu.

Renal yetmezlik.

Kardiyopulmoner hastalıklar.

Hipertansiyon.

Diyabet.

Obezite.

Maternal enfeksiyon (Hepatit B, Hepatit C, CMV).

Transplantlı Gebelerde İmmüsupresiflerin Kullanımı

Transplantasyon sonrası gebelik planlayan çiftlerle, gelişebilecek komplikasyonlar ve immüsupresyonun anne ve fetüs üzerindeki etkisi gebelik öncesi danışmanlığın bir parçası olarak aileyle konuşulmalıdır. Gebelik sırasında yeterli greft fonksiyonunu sürdürmek için immüsupresif tedavinin faydaları genellikle fetal etkilenme ile ilişkili olası risklerden daha ağır basar. Gebelikten önce ve gebelik sırasında stabil dozlarda immüsupresif kullanımı, hem annede hem de fetüste sorunların önlenmesinde anahtardır. Bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi rejimi, gebe kalmadan önce fetüs için daha az toksik olan ilaçlarla değiştirilmelidir. Kortikosteroidler, azatiyoprin ve kalsinörin inhibitörleri (takrolimus veya siklosporin) genellikle gebelikte sık kullanılan ilaçlardır. Mikofenolat mofetil gebelik sırasında kontraendikedir.

Kortikosteroidler; Nakil sonrası sık olarak kullanılan prednizolon ve metilprednizolon, plasentadaki 11 β hidroksi dehidrogenaz enzimi tarafından inaktif metabolitlerine çevrildiği için fetüse çok sınırlı geçer. Çalışmalar teratojenite kanıtı göstermemiştir, dolayısıyla hamilelik sırasında kortikosteroidlerin güvenli kullanımı kanıtlanmıştır. (5)

Azatiyoprin; Gebelikte kullanımı için iyi güvenlik verileri vardır. Fetüste doza bağlı miyelosüpresyon ile ilişkilendirilmiştir, ancak annenin beyaz hücre sayısının >7500 mm olmasını sağlamak bu riski en aza indiriyor gibi görünmektedir. Azatiyoprin kullanan annelerin çocuklarında lenfopeni, hipogamaglobulinemi ve timik hipoplazi rapor edilmiştir. Ancak bu değişikliklerin doğumdan sonra uzun vadeli sonuçlar doğurmadan tersine döndüğü rapor edilmiştir. Klinik uygulamada gerekli olduğunda hamilelik boyunca azatiyoprine devam etmek güvenlidir. (6)

Kalsinörin inhibitörleri; Siklosporin ve takrolimus, organ nakli alıcısı hamile kadınlarda immüsupresif ajan seçiminde temel moleküllerdir.

Siklosporin; Plasentayı kolaylıkla geçer. Fetusun kan konsantrasyonları anne konsantrasyonunun %30-60'ı arasında değişir. Mevcut veriler, maruz kalmayan hastalarla karşılaştırıldığında konjenital malformasyon riskinin artmadığını göstermektedir. Ancak orta derecede IUGR riski vardır. Gebelik sırasında hepatik sitokrom P450 enzimlerinin baskılanması, ilaç dağılımında, böbrek fonksiyonlarında ve karaciğer klirensinde değişiklikler olabileceği için, toksisiteyi veya düşük dozu önlemek için hamilelik sırasında siklosporin düzeyleri izlenmelidir. (7)

Takrolimus; En yaygın kullanılan immüsupresiftir. Plasentayı geçer. (Fetal/yenidoğan konsantrasyonu annedeki konsantrasyonunun yaklaşık %50'sidir.) Takrolimus bazlı immüsupresyonun kullanıldığı gebelik sonuçları, siklosporin bazlı tedaviyle karşılaştırıldığında hipertansiyon ve preeklampsi insidansının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Takrolimus bazlı tedaviler

sırasında nefrotoksisite ve glukoz intoleransı olabilir. Yeni doğan bebeklerde geçici, açıklanamayan hiperkalemi kaydedilmiştir, ancak bu durum tedaviye gerek kalmadan geri döndürülebilir. Takrolimus ile gebelerde, fetal malformasyon insidansı genel popülasyonla karşılaştırılabilir olan %4-5 oranları göstermiştir. Genel olarak takrolimusun gebelikte güvenli olduğu kabul edilmektedir, ancak seviyeleri nakil ekibi tarafından yakından izlenmelidir. Hedef seviyeler, rejeksiyon geçmişine ve eşlik eden hastalıklara göre bireyselleştirilmelidir.

Mikofenolat Mofetil (MMF); Gebelik sırasında kontrendikedir. Riskler arasında spontan düşük (%49), ölü doğum (%2) ve yapısal anormallikler (%23) yer alır. Sifontis ve ark. MMF'ye erken gebelik döneminde maruz kalan farklı organ nakli yapılan 33 gebelikte teratojenik etkiler rapor etmişlerdir. (8) Hipoplastik tırnaklar, kısa beşinci parmaklar, mikrotia ve yarı dudak/damak anormallikleri gibi malformasyonların görülme sıklığı yüksektir. Bildirilen diğer malformasyonlar arasında işitsel kanalların yokluğu, Fallot tetralojisi ve total pulmoner venöz dönüş anomalileri yer almaktadır.

Rapamisin İnhibitörleri; Rapamisin (mTOR) inhibitörlerinin (örn. sirolimus veya everolimus) hamilelik sırasındaki etkilerine ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Bu ilaçların antiproliferatif etkisi teorik olarak fetüsün gelişimini engelleyebilir. mTOR inhibitörleriyle başarılı gebeliklere ilişkin çok sayıda rapor bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu ilaçlar hamilelik sırasında kontrendike olmaya devam etmektedir ve kesin aralık açıklanmamış olsa da, gebelik girişiminden önce ilacın kesilmesi önerilmektedir.

Gebelikte takrolimus, sirolimus, siklosporin, azatioprin ve mikofenolat mofetil (MMF) kullanım olasılıkları sırasıyla %60, %27, %20, %16 ve %3 dir. (9)

Anti-timosit globulinler ve poliklonal immünoglobulinler; Bu rejeksiyonu önleyici ajanların hamilelik sırasında kullanımı hiçbir zaman klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Yalnızca birkaç vaka raporu mevcuttur.

Rituksimab; Maternal IgG gibi rituksimab da plasenta bariyerini geçebilir. Hamilelik sırasında kullanıldığında göbek kordonu kanında değişken konsantrasyonlarda (anne konsantrasyonunun %30-120'si) tespit edilmiştir. İnsanlarda, hamile transplant alıcılarında kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

Basiliksımab; Şu anda insanlarda herhangi bir veri mevcut değildir ve hayvanlarda herhangi bir teratojenik etki bildirilmemiştir.

Enfeksiyonlar

Transplant alıcılarında patojen bir organizmayla karşılaşıldığı zaman enfeksiyon gelişip gelişmemesi konağın immun cevabı ve ko-morbiditesine bağlıdır. Örneğin immunsuprese vasküler tutulumlu diyabeti olan hasta, immunsuprese diyabeti olmayan bir hastaya göre bakteriyel cilt enfeksiyonları açısından daha büyük risk altındadır. Her bir transplant hastasında bu risk faktörleri anlaşılırsa kişiye özgü önleyici stratejiler (profilaksi,aşılama) geliştirilebilir. (4,10)

Transplant hastalarında enfeksiyona yönelik risk faktörleri

- Kullanılan immüsupresif ajan, dozu, kullanım süresi
- Transplantasyon sırasında teknik zorluklar, kötü yara iyileşmesi, drenaj kataterlerinin uzun süre kullanılması
- Geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanılması
- Renal veya hepatik fonksiyon bozukluğu
- CMV, EBV, HBV, HCV veya HIV gibi immünomodülatör bir enfeksiyonunun varlığı

Nakil sonrası erken dönemde daha yüksek düzeyde immüsupresyon gerekebilir ve bu da kadının sitomegalovirüs (CMV) ve herpes simpleks virüsü (HSV) gibi enfeksiyonlara duyarlılığını artırır. Nakilden sonraki ilk yıldan sonra fırsatçı enfeksiyonlar daha ender görülür. CMV enfeksiyonu hem annede hem de fetüste ciddi sekellerle sonuçlanabilecek enfeksiyonlardan biridir.

Kontraseptif Yöntem

Nakil sonrası gebelik planlamadan önce kadında uygun şartlar sağlanıncaya kadar etkinliği yüksek kontraseptif yöntemler önerilmelidir.

Bariyer yöntemleri sistemik etkileşimler ve komplikasyonlar açısından en düşük teorik riski sağlasa da, uyumsuzluk ve genel etkinlik sorunları mevcuttur.

Hormonal kontraseptif yöntemlerin kullanımı genellikle tavsiye edilir. Ancak transplantasyon sonrası erken dönemde, kalsinörün inhibitörleri ile potansiyel etkileşim nedeni ile hormonal kontraseptif yöntemler önerilmez. (11) Az sayıda kanıt düzeyi yüksek veri tespit edilmesine rağmen, bağışıklık sistemi baskılanmış transplantlı hastalar arasında kombine oral kontraseptifler (KOK), sadece progestin içeren haplar, medroksiprogesteron asetat (DMPA) ve RİA kullanıcıları arasında güvenliğe ilişkin teorik endişeler mevcuttur. (12)

KOK veya sadece progestin içeren hapları kullanan ve immüsupresif tedavi gören transplant hastaları için, ilaç metabolizmasının bir sonucu olarak kontraseptif yöntemin etkinliğinin azalması endişesi vardır. Hem oral kontraseptifler hem de birçok immüsupresan ilaç sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) enzimi tarafından metabolize edilir ve bu enzimin aktivitesini etkileyebilir; dolayısıyla ilaç etkileşimleri mümkündür.

CYP3A4'ün glukokortikoidler gibi immünosupresanlar tarafından indüklenmesi oral kontraseptiflerin etkinliğinin azalmasına neden olabilir. Ancak, oral glukokortikoid ve KOK verilen sağlıklı kadınlarda yapılan bir çalışmada kontraseptif hormon seviyelerinde herhangi bir değişiklik görülmemiştir (13) Tersine, CYP3A4'ün KOK'ler tarafından inhibisyonu, eş zamanlı immünosupresan ilaçların (siklosporin, takrolimus ve sirolimus gibi) serum seviyelerini artırabilir veya azaltabilir, bu da toksisite veya greft reddi potansiyeline yol açabilir

Tüm RİA'lar endometriyumda lokal bir enflamatuar reaksiyona neden olur ve makrofaj aktivitesinin sperm ve oositin yok edilmesinde büyük bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Transplant hastalarında sıklıkla kullanılan immünosupresif ajanların bu enflamatuar reaksiyona müdahale edebileceğine dair

teorik bir endişe vardır; ancak immünoşüpresif ajanların makrofaj aktivitesi üzerinde minimal etkisi olduğu düşünülmektedir. (14). Ayrıca, bakırlı RİA'daki bakır iyonları ve LNG-RİA'daki levonorgestrel bu cihazların etki mekanizmasında önemli bir rol oynamaktadır ve immünoşüpresif ajanların bakır iyonları veya levonorgestrel üzerinde bilinen bir etkisi yoktur.

Diğer teorik bir endişe veren durum da DMPA kullanımınıdır. Organ nakli sonrası hastalarda yaygın olarak kullanılan sentetik glukokortikoid steroidlerin osteoblastik aktiviteyi inhibe ederek ve kemik rezorpsiyonunu artırarak kemik oluşumunu azalttığı bilinmektedir (15). Glukokortikoid tedavisinden kaynaklanan kırık riski ile birlikte kemik kaybı, sekonder osteoporozun en yaygın şeklidir ve kronik glukokortikoid tedavisi gören hastaların %30-50'sinde kırık meydana gelmektedir. (16) DMPA kullanımı, postmenopozal kadınlarda kırık riski için bir belirteç olan kemik mineral yoğunluğunda küçük ve genellikle geri dönüşümlü değişikliklerle ilişkilidir. Bununla birlikte, DMPA'nın uzun süreli glukokortikoid steroidlerle tedavi edilen veya halihazırda osteoporozu olan organ nakli alıcılarında kemik kaybını şiddetlendirip şiddetlendirmedeği bilinmemektedir.

Organ nakli alıcılarında doğum kontrolüne ilişkin son bir teorik endişe KOK, kombine hormonal bant veya vajinal halka kullanımının kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olabileceği ile ilgilidir. DSÖ'ye göre, KOK'ler mevcut/geçmişinde derin ven trombozu veya pulmoner emboli olan kadınlarda kullanılmamalıdır. Hipertansiyonu olan kadınlarda KOK kullanımının riskleri faydalarından daha ağır basmaktadır. (17)

Organ nakli alıcılarında immünoşüpresan kullanımının bir yan etkisi olarak hipertansiyon gelişebilir. DSÖ'nün Kontraseptif Kullanımı için Tıbbi Uygunluk Kriterleri, iyi kontrol edilen hipertansiyonu olan kadınlar için, teorik veya kanıtlanmış risklerin genellikle KOK kullanımının avantajlarından daha ağır bastığını söylemektedir. (17). Bununla birlikte, Amerikan Transplantasyon Derneği'nin üreme ve transplantasyon konusundaki konsensüs konferansının raporu, hipertansiyon iyi kontrol edildiğinde, KOK'lerin hipertansif transplant hastaları arasında olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğunu gösteren hiçbir bilgi olmadığı sonucuna varmıştır. (4)

Organ nakli alıcılarında kontrasepsiyon amaçlı yalnızca progesteron içeren oral tedavilerin kullanılması, faydalarının teorik risklerinden daha ağır basması nedeniyle önerilmektedir.

Amerikan Transplantasyon Derneği bu popülasyonda ilk basamak kontraseptif tedavi olarak RİA önerilmemesini tavsiye etse de, RİA'ların bazı hastalarda etkili bir yaklaşım olduğu bildirildiği için bu bir tartışma alanı olmaya devam etmektedir. (4)

Mikofenolat mofetil (MMF) tedavisine başlayacak tüm kadınların tedaviye başlamadan önce kontraseptif danışmanlık alması ve gebelik testinin negatif olması gerekir. Hastalar ideal olarak MMF'ye başlamadan en az 4 hafta önce, tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonra 12 hafta boyunca doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

RENAL TRANSPLANTASYON VE GEBELİK

Renal transplantlı gebelikler, nefrolog, transplant cerrahı, ürolog, obstetrisyen ve pediatristin bulunduğu tersiyer merkezlerde yönetilmelidir. Gebelik boyunca anne, fetus ve greft risk altındadır.

Son dönem böbrek hastalığının yaşam kalitesi üzerinde yıkıcı bir etkisi olduğu bilinmektedir. Hastalar hastalıkları ve tedavi süreçleri ile uğraştıkları sırada eğitim, iş ve aile planları sıklıkla kesintiye uğramakta veya tamamen bozulmaktadır. Böbrek nakli sadece mortaliteyi iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda kişisel ve profesyonel hedeflerin peşinden gitme fırsatlarını da arttırabilir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda başarılı gebelikler rapor edilmesine rağmen, çocuk doğurma çağındaki diyalize bağımlı kadınlar genellikle hamile kalamazlar. Çünkü üreminin hipotalamik-hipofiz aksı bozduğu ve sıklıkla düzensiz adet görme, anovulasyon ve infertiliteye neden olduğu bilinmektedir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalar, genel popülasyonla karşılaştırıldığında ortalama menapoz geçiş yaşı 4.5 yıl daha erkendir. (18)

Transplantasyon doğurganlığı geri kazandırır ve kadına çocuk sahibi olma fırsatı verir. Ancak transplantasyon sonrası gebeliklerde olumsuz maternal sonuçların (gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve proteinuri) arttığı gözlemlenmektedir.

Richman K ve Gohh R ark. yaptığı derlemede Kuzey Amerika, Avustralya ve Avrupada ki 1000'den fazla hastada renal transplantasyon sonrası gebelik sonuçlarını değerlendirmiştir. 1991 yılında Thomas Jefferson Üniversitesi'nde kurulan Ulusal Transplantasyon merkezi (NTPR), 1356 gebelikten elde edilen verileri değerlendirmiştir. Genel olarak veriler böbrek transplantlı hastalarda canlı doğumla sonuçlanan gebelik yaşama şansının yüksek olduğunu, ancak komplikasyon riskinin de genel popülasyona göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. (19)

Kalsinörin inhibitörleriyle tedavi edilen hastalardaki gebeliklerin %76-80'inin canlı doğumla sonuçlandığı, gebeliklerin %12-24'ünde spontan düşükler meydana geldiği ve geri kalanlarda ise indüklenmiş düşükler ve ölü doğumlarla sonuçlandığı gösterilmiştir. (19) Erken doğum (<37 hafta) ve düşük doğum ağırlığı (<2500 g) en sık görülen yeni doğan komplikasyonları arasında yer almıştır ve yeni doğanların neredeyse yarısını etkilemiştir. Transplant hastalarında sıklıkla preeklampsi (%28-31) ve hipertansiyon (%52-68) nedeniyle tedaviye gerek duyulmuştur, ancak çok az sayıda hastada gebelik sırasında rejeksiyon (%1-3) veya greft kaybı yaşanmıştır.(19)

Avustralya ve Yeni Zelanda Diyaliz ve Transplant (ANZDATA) kayıtları ve NTPR tarafından bildirilen sonuçlar da benzer şekildedir. ANZDATA, 577 gebelik arasında canlı doğum oranının %76,9 olduğunu bildirmiştir. Bu merkez nakil yılına, nakil süresine ve doğum öncesi kreatinin düzeyine göre 120 doğum yapmış ve 120 doğum yapmamış böbrek transplantlı hastaları karşılaştırmıştır ve 20 yıllık greft sağkalımında fark bulamamıştır. (20)

Birleşik Krallık organ nakli kayıtlarından elde edilen veriler de diğer elde edilen veriler ile tutarlıdır ve canlı doğum oranı %79 olarak bildirilmiştir. Gebeliğin başlangıcında Birleşik Krallık'ta kayıtlı hastaların en az %27'sinde greft disfonksiyonu ve %69'unda hipertansiyon mevcuttu. Gebelik öncesi greft fonksiyonu ve kan basıncı normal olan hastaların başarılı gebelik geçirme (canlı doğum olarak

tanımlanır) olasılığı daha yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca bu hastaların böbrek fonksiyonu bozulmaya başlamış veya hipertansiyon gelişmiş hastalara göre, komplikasyon olasılıkları daha azdır. (21)

NTPR verileriyle karşılaştırıldığında, Birleşik Krallık'ta en sık görülen neonatal komplikasyonlar, vakaların yaklaşık %50'sinde bildirilen erken doğum ve düşük doğum ağırlığıdır. Erken doğum dışında düşük doğum ağırlığı için risk faktörleri; Gebelik öncesi serum kreatinin düzeyinin >150 µmol/L (1,7 mg/dL) olması ve ilaç kullanılması gereken hipertansiyonun varlığı olarak bildirilmiştir. (21)

Gebelik öncesi kreatinin düzeyi >150 µmol/L (1,7 mg/dL) olan hastaların gebelik öncesi böbrek fonksiyonları <150 µmol/L (1,7 mg/dL) olan gebeler ile karşılaştırıldığında bazal kreatinin değerlerinde daha fazla artış görülmüştür. Ancak, gebelik sonrası 2 yıllık greft sağkalımı %94 olarak bulunmuş ve bu, gebe olmayan kontrol grubuyla benzerdir. (21)

Gebelik Zamanlaması

Amerikan Transplantasyon Derneği (AST), böbrek naklinden sonra gebeliğin en az 1 yıl ertelenmesini önermektedir. Komite, gebelik zamanlamasının, akut rejeksiyon riski, enfeksiyon riski, potansiyel olarak teratojenik ilaçlara duyulan ihtiyaç ve greft fonksiyonu gibi faktörlerin dikkate alınarak bireyselleştirilmiş bir karar olması gerektiğini bildirmiştir. 2005'ten önce 2 yıllık bir bekleme süresi tavsiye ediliyordu ancak immün baskılamadaki gelişmeler ve daha düşük erken rejeksiyon oranları, AST'yi daha az kısıtlayıcı hale getirmeye yöneltmiştir. Ancak optimal gebelik zamanlamasına ilişkin veriler yeterli değildir. (4,22,23)

Pezeshki ve ark. transplantasyondan sonraki 2 yıl içinde gebe kalan hastalarda, gebeliği geciktirenlere kıyasla, gebelik sırasında hipertansiyon ve preeklampsi insidansının anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. 2 yıldan önce gebe kalmayı seçen hastalarda erken doğum, düşük doğum ağırlığı, erken membran rüptürü, enfeksiyon veya greft disfonksiyonu riski önemli ölçüde değişmemiştir. (24)

Kuvacic ve ark. transplantasyondan sonra 2 yıldan daha kısa süre içinde gebe kalan hastalarda spontan düşük ve erken doğum oranlarının daha yüksek olduğunu ancak bu farklılıkların anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. (25)

Zamanlamanın; gebelik sonuçları üzerindeki etkisi konusunda çalışmalar yetersizdir. Greft stabilitesini doğrulamak ve teratojenik enfeksiyon riskini en aza indirmek için hastalara gebe kalmadan önce en az bir yıl beklemeleri konusunda danışmanlık yapmak, önerilere rehberlik edecek daha büyük çalışmalar mevcut olana kadar en mantıklı uygulama olabilir.

2005 Amerikan Transplantasyon Derneği (AST) raporuna göre gebelik planlanması için uygun kadınlar; (4)

- Böbrek naklinin üzerinden bir yıldan fazla zaman geçmesi.

- Optimal greft fonksiyonu, serum kreatinin düzeyi $<1,5$ mg/dL (133 mikromol/L) olması ve proteinüri olmaması veya minimal düzeyde olması.
- Geçen bir yıl içinde rejeksiyon atağı yaşanmaması.
- Akut veya yakın zaman (ancak şu anda aktif olmayan) Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonunun olmaması, (yakın zamanda CMV hastalığı geçmişi olan hastalara, hamile kalmaya çalışmadan önce enfeksiyon sonrası **en az altı ay ve tercihen bir yıl** beklemleri önerilmelidir).
- Kadının teratojenik veya fetotoksik ilaçlar kullanmaması.
- Kadının immünsüpresif tedavi uyumu iyi ve ilaç düzeylerinin stabil olması.

Obstetrik Sonuçlar

Çoğu merkez canlı doğum oranlarının ortalama >70 (%43-85) olduğunu bildirmektedir. En sık görülen yeni doğan komplikasyonları erken doğum ve düşük doğum ağırlığıdır. Fetal sonuçlara ilişkin veri sağlayan 19 merkezden yalnızca Pakistan ve Meksika, erken doğum insidansını %20'nin altında bildirmiştir. Yeni doğan ölümleri ve konjenital anomaliler nadirdir. (26,27)

Sgro ve ark. doğum sırasındaki ortalama gebelik yaşını çalışma grubunda 36,5 hafta, kontrol grubunda ise 40,2 hafta olarak bildirmiştir. Transplantasyon yapılan kadınlardan doğan bebekler (ortalama $2,54 \pm 0,67$ kg), kontrol grubundaki kadınlardan doğan bebeklerin (ortalama $3,59 \pm 0,53$ kg) ağırlığından azdır. (28) Diğer tek merkezli çalışmalarda da, gebelik yaşını ortalama 35,2 hafta ve doğum ağırlığını 2,4 kg ile benzer veriler rapor edilmiştir. (29)

Ege üniversitesinde renal transplant sonrası gebe kalan 52 hastayı inceledikleri bir makalede Hortu ve ark. canlı doğum oranını %82.6 olarak bildirmişlerdir. Doğum anındaki ortalama gebelik yaşı 36.35 ± 2.36 idi. Erken doğum oranı %28.8 idi. Ortalama doğum ağırlığını ise 2664.58 ± 613.99 gram olarak bildirmişlerdir. Doğum ağırlığı ile gebelik öncesi serum kreatinin değeri arasında anlamlı ters korelasyon saptamışlardır. (30)

Yüksek prematürite oranı ve düşük doğum ağırlığına rağmen, böbrek nakli yapılan kadınlardan doğan çocukların çoğunluğu normal, sağlıklı bir gelişime sahiptir. (28,31) Uzun vadeli çalışmalar çoğu çocuğun normal boy ve kiloya ulaştığını ve genellikle okulda iyi performans sergilediğini göstermektedir.(28,31) Öğrenme güçlüğü, gelişimsel bozukluk ve işitme kaybı gibi sorunlar rapor edilmiştir ancak yaygın değildir. (28) Böbrek transplantlı hastaların çocukları 18 yaşına kadar takip edilmektedir ancak yetişkinlikleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Sağlık ve refahta bozulmaların daha sonraki yaşlarda ortaya çıkıp çıkmayacağı henüz bilinmiyor. Bir vaka raporu, intrauterin hayatta immunsüpresif ajanlara maruz kalmanın yaşamın ilerleyen dönemlerinde otoimmün bozukluk riskini artırdığını, ancak riski belirlemek için daha fazla veriye ihtiyaç olduğunu öne sürmektedir. (32)

Başarılı gebeliklere sahip organ nakli hastaları arasında gebelik öncesi serum kreatinin düzeyinin $1,5$ mg/dL veya daha yüksek olması, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir. (27)

Ghanem ve ark. proteinüri ve hipertansiyonu olan hastaların intrauterin büyüme geriliği (IUGR) olan fetusa sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu buldu, ancak Willis ve ark. böbrek fonksiyonu ile IUGR riski arasında ilişki bulamadı. (33,34)

Braham ve ark. yaptığı bir çalışmada gebelik öncesi kreatinin düzeyinin ($>1,4$ mg/dl) ve ikinci/üçüncü trimesterde diyastolik kan basıncının yüksek olduğu kadınlarda kötü fetal sonuç (ölü doğum, abortus, neonatal ölüm, <32 hafta doğum ve konjenital anomaliler) olasılığının yaklaşık 6 kat daha fazla olduğunu bildirilmiştir. (19,35)

Bu nedenle gebelik öncesi kreatinin değerinin $\leq 1,4$ mg/dL olması, hipertansiyonun olmaması ve gebelik öncesinde proteinüri <500 mg olması başarılı gebelik sonuçlarıyla ilişkilidir. Ayrıca gebe kalınan yaşı genç olması, nakil yaşının genç olması, başarılı canlı doğum olasılığını arttırmaktadır. Diyaliz süresi veya canlı donörden transplant öyküsü başarılı gebelik sonuçları ile ilgili değildir.

Renal transplant alıcılarında preeklampsi gelişme riskinin normal popülasyondan 6 kat daha fazla olduğu bildirilmiş ve insidansı %24-38 arası olarak bulunmuştur. (35) Düşük doz aspirin kullanımının preeklampsi riskini azaltabileceği bildirilmiş olup, Braham ve ark. yaptığı çalışmada ise düşük doz aspirin kullanan ve kullanmayan gebeler arasında preeklampsi gelişme riski arasında fark bulunmamıştır. (35)

Preeklampsi verilerini bildiren 17 merkezden 10'unda preeklampsi insidansı %25'in üzerinde bulunmuştur. Hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu ve anemi de en sık görülen komplikasyonlar arasındaydı. (36)

Renal transplantlı gebelerde gestasyonel diyabet insidansı, %3-8 olarak bildirilmiş olup genel popülasyona göre artmamıştır. (35)

Renal transplant sonrası gebe kalan hastalarda sezaryen ile doğum riski genel popülasyona göre daha yüksektir, %43-64 olarak bildirilmiştir. (19,35) Doğum şekliyle ilgili raporların çoğunda, nakledilen böbreğin genellikle doğum kanalını tıkamadığı ve çoğu durumda vajinal doğumun gerçekleştirilebileceği belirtilmektedir. Ayrıca sezaryenin obstetrik endikasyonlar ile yapılması gerektiği de vurgulanmaktadır.

Braham ve ark. yaptığı çalışmada Birleşik Krallıktaki verilere göre renal transplantlı gebelerde sezaryen ile doğum riskinin genel popülasyona göre 5 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir ve sezaryenle doğum nedeni olarak en çok fetal distres bildirilmiştir. (35)

Maternal Morbidite ve Greft Sonuçları

Tek merkezli veriler, böbrek nakli sonrası gebelik isteyen kadınların genellikle mükemmel greft sağ kalımına sahip olduğunu, ancak gebelik sırasında ciddi komplikasyonlar geliştirme riskinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Beş merkez, gebelik öyküsü olan transplantasyon hastalarında uzun vadeli sonuçları doğum yapmamış kontrol grubuyla karşılaştırmıştır ve hiçbir araştırmacı greft fonksiyonu veya hayatta kalma açısından anlamlı bir fark bulamamıştır. 15 yıllık sağkalım oranları gebelik öyküsü olan hastalarda %85,

kontrol grubunda ise %79 olarak bulunmuştur. 15 yıllık takipte greft sağkalımı çalışma gruplarında %61-67 ve kontrol gruplarında %58-69 olarak bulunmuştur. (37,38)

Normal gebelik sırasında glomerüler filtrasyon hızı (GFR) yaklaşık yüzde 50 artar ve serum kreatinin düzeylerinde belirgin azalma olur. Gebe transplantlı olgularda kreatinin düzeyindeki azalma daha hafif olabilir. 101 alıcıda, 105 gebelik üzerinde yapılan bir çalışmada, ortalama serum kreatinin düzeyi gebelik öncesinde 1,33 mg/dL'den (118 mikromol/L), birinci ve ikinci trimesterde 1,18 mg/dL'ye (104 mikromol/L) düştüğü, ardından üçüncü trimesterde 1,39 mg/dL'ye yükseldiği bildirilmektedir. (123 mikromol/L). Bununla birlikte, hastaların %49'u ikinci trimesterde serum kreatinin düzeyinde bir azalma yaşamazken, hastaların %38'inde greft fonksiyonunda bir azalma (serum kreatinin düzeyinde gebelikteki en düşük seviyeye göre \geq % 20 artış olarak tanımlanır) meydana gelmiştir. Kreatinin artışının saptandığı olguların % 63'ünde preeklampsi ve % 11'inde ise akut rejeksiyon saptamıştır. (39)

Serum kreatinin düzeyi 4-6. gebelik haftalarında azalmalı, ikinci trimesterde sabit kalmalı ve üçüncü trimesterde gebelik öncesi değerlere yakın değerlere yükselmelidir. İlk trimesterde düşüş olmaması veya serum kreatinin düzeyinde gebelik öncesi baz değer üzerine bir artış endişe verici kabul edilmeli ve ultrason, proteinüri ölçümü, donöre özgü antikorlar ve olası allograft biyopsisi de dahil olmak üzere araştırma planlanmalıdır. (39)

Al Duraihimh ve ark. gebelik öncesi serum kreatinin düzeyi \geq 150 μ mol/L (1,7 mg/dL) olan hastaların, başlangıçtaki kreatinin düzeyleri normal olan hastalara göre gebelikte birlikte böbrek fonksiyonlarında daha sık bir bozulma yaşadıklarını bildirmiştir. (36)

Renal transplantlı gebe kadınlarda, immünsüpresif ilaçların kullanımına bağlı olarak, özellikle bakteriyel idrar yolu enfeksiyonları (İYE) ve akut piyelonefrit olmak üzere enfeksiyon riski daha yüksektir. Reflü, nakil sonrası hafif hidronefroz ve renal toplayıcı kanallar ile üreterlerin gebeliğe bağlı dilatasyonu nedeniyle %40'a varan oranlarda İYE mevcuttur. İYE taraması her kontrolde idrar stribi ve 4 haftada bir idrar kültürüyle yapılmalıdır. Asemptomatik bakteriüri 2 hafta boyunca antibiyotikler ile tedavi edilmeli ve gebeliğin kalan süresi boyunca profilaktik tedavi verilmelidir. Viral enfeksiyonlar için de ayrıca değerlendirme yapılması önerilir. (28)

Renal transplantlı hastalarda doğumdan sonra akut greft rejeksiyonu sık olmamakla birlikte görülebilir. Bu nedenle doğumdan sonra immunsüpresif tedavi hızlı bir şekilde yeniden düzenlenmelidir. Gebe hastalar özellikle de önceden hipertansiyonu olan hastalarda %30 oranında preeklampsi geliştiği için kan basıncı, böbrek fonksiyonu, proteinüri ve kilo 2-4 haftada bir özellikle 3. üç ayda daha dikkatli olmak üzere izlenmelidir. Antihipertansif ajanların değiştirilmesi gerekebilir. (40)

Sonuç olarak;

Renal transplantlı hastaların çoğu yan etkiler yaygın olmasına rağmen başarılı gebelikler geçirebilmektedir. Gebe kalan kadınların yaklaşık dörtte birinde 32 haftanın altında erken doğum, birinci veya ikinci trimesterde gebelik kaybı, ölü doğum, yeni doğan ölümü veya konjenital anomalilerden en az biri ciddi komplikasyon olarak görülmektedir. (35)

Preeklampsi, indüksiyon ve sezaryan ile doğum oranları genel popülasyona göre oldukça yüksektir. Yine erken doğum ve gebelik haftasına göre küçük fetuslar da normal popülasyondan daha sık görülür. Renal transplant hastalarında gestasyonel diyabet riskinin artmadığı çalışmalarda gösterilse de; güncel çalışmalarda kullanılan immunsupresif tedavilerin (takrolimus, prednizolon) diyabete yakınlık yapabileceği savunulmaktadır. (35)

KARACİĞER TRANSPLANTASYONU VE GEBELİK

Karaciğer nakli, akut karaciğer yetmezliği ve son dönem karaciğer hastalığında hayat kurtarıcı başarılı bir tedavidir. Karaciğer nakli özellikle hastanın yaşam beklentisini 1 yılın üzerinde uzatacağı düşünülen son dönem karaciğer hastalarında planlanmaktadır. (41)

Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2002 - 2023 yılları arasında Türkiye'de gerçekleştirilen toplam 74 bin 704 organ naklinin 20 bin 671'ini karaciğer nakli oluşturmaktadır. Türkiye'de karaciğer transplantasyonu sonrası sağkalım oranının, ilk yılda, %90'ın üzerinde, beşinci yılda ise yaklaşık %75'in üzerinde olduğu bildirilmektedir. Türkiye'de 2023 yılında karaciğer nakli bekleyen hasta sayısı 2.600'dür

Son dönem karaciğer hastalığı olan reproduktif çağıdaki kadınların, %30-50'sinde menstrüel düzensizlik, amenore ve infertilite gibi ciddi şikayetler görülür. Başarılı karaciğer nakli, sonrası menstruasyon, ilk ay kadar erken bir zamanda gerçekleşebilir ve alıcıların %70-95'i bir yıl içinde normale döner. Bu muhtemelen seks hormonlarının yeniden dengelenmesi nedeniyle, doğurganlığın nakil sonrası hemen geri döndüğü anlamına gelir. (9)

Karaciğer yetmezliği olan bireylerde yaş, sosyal durum, kullanılan ilaçların yan etkileri ve cinsel istekteki bozukluklar gibi faktörlerin tümü cinsel aktiviteyi azaltabilir. Bu faktörlerin bir kısmı nakilden sonra düzelir, ancak öncesinde sorun yaşayan hastaların bir kısmında sorunlar devam edecektir. Cinsel fonksiyonlarını geri kazanamayan kadın alıcıların işsizlik, devam eden sağlık sorunları, vücut imajındaki değişiklikler ve depresyon nedeniyle öz değerlerinde sorunlar yaşadıkları görülmektedir.

İlk karaciğer transplantasyonu sonrası başarılı gebeliğin raporlandığı 1978 yılından günümüze kadar olgu sunumları, vaka serileri, ABD'den Ulusal Transplantasyon Gebelik Kayıtları ve Birleşik Krallıktan Ulusal Transplantasyon Gebelik Kayıtları yayınlanmıştır. Bu kayıtlar göstermiştir ki, karaciğer transplantasyonu sonrası maternal ve perinatal sonuçlar genellikle iyidir. Ancak, preeklampsi, preterm doğum ve perinatal morbidite ve mortalite için artmış risk söz konusudur. Transplantasyon sonrası kadınlar gebelik boyunca alınan bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçların fetus üzerine ve gebeliğin karaciğer üzerine oluşturabileceği olumsuz etkiler için yakın takip edilmelidirler. (42)

Gebeliğin Zamanlanması

Nakil sonrası gebelik planlamadan önce en az bir yıl, hatta bazı olgularda 2 yıl beklenmesi önerilmektedir. Bunun nedenleri arasında daha öngörülebilir greft fonksiyonu, tam postoperatif iyileşme, daha düşük düzeyde immünsüpresyon ihtiyacı, fırsatçı enfeksiyon riski ve akut hücrel ret

olasılığı yer almaktadır. (19) Ancak Amerikan Transplantasyon Derneğinin karaciğer nakli ile gebe kalma süresi arasında geçmesi gereken süre hakkında net bir önerisi bulunmamaktadır. (4) AST hastalara danışmanlık verirken, önceki yıl rejeksiyon ataklarının olmaması, yeterli ve istikrarlı greft fonksiyonu, akut enfeksiyonların olmaması ve immunsupresyon dozunun stabil olması gibi prognostik faktörlerin dikkate alınmasını önermektedir.

2009 yılında ABD Ulusal Transplantasyon Gebelik Kaydı, nakli alıcılarında gebelik sonuçlarını araştıran ankete, 2 yıldan uzun bir nakil-gebe kalma aralığının, düşük doğum ağırlığı, ret ve greft kaybı oranlarının azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Olumsuz perinatal sonuçlar, nakilden sonraki 6 ay içinde hamile kalan kadınlarda en yüksek seviyede idi. Tek merkezli bir çalışmada, nakilden sonraki 12 ay içinde oluşan 38 gebelikten 7'sinde yalnızca 1 başarılı canlı doğum rapor edilmiştir. Sonuç olarak, yazarlar nakilden sonra gebeliğin en az 2 yıl ertelenmesini önermişlerdir. (4)

71 gebelik üzerinde yapılan başka bir tek merkezli çalışmada, erken grup (ilk yılında gebe kalan) ve geç grup (>1 yıl sonra gebe kalan) arasında canlı doğum oranında herhangi bir fark olmadığı bildirilmiştir. Ancak erken grupta prematürite, düşük doğum ağırlığı ve akut hücrel ret reaksiyonu oranlarında artış gözlemlenildi. Bu bulgulara dayanarak yazarlar nakilden sonra hamileliğin en az bir yıl ertelenmesini önermişlerdir. (43)

Yakın zamanda akut hücrel ret reaksiyonu geçiren, düzensiz greft fonksiyonuna veya greft yetmezliğine sahip olan daha yüksek riskli hastaların, daha kötü gebelik sonuçlarıyla karşılaşma olasılıkları yüksektir. (43) Bu nedenle bu hastalarda gebeliğin ertelenmesi ve gebe kalmadan önce 3-6 ay gibi bir süre gözlem yapılması uygundur. Hamilelik öncesi dikkatli danışmanlık ve bu süre zarfında doğum uzmanıyla multidisipliner görüş alınması tavsiye edilir.

Maternal ve Fetal Sonuçlar

Genel olarak, transplantlı hamile kadınlarda mortalite genel popülasyondan farklı değildir. Gebelikte ve doğum sonrası dönemde ölüm oranları %1'den azdır.

1073 karaciğer nakli alıcısındaki 1496 hamileliğin değerlendirildiği bir meta analiz sonuçlarına göre, canlı doğum oranı %86, abortus, %7-8 ve ölü doğumlar %3-4 olarak bildirilmiştir. Çoğu çalışmada transplantlı gebelerde ölü doğum oranının %0-1,2 olduğu rapor edilmektedir. (9) Ancak bazı çalışmalarda %12'ye varan oranlar da rapor edilmiştir.

Ölü doğum için çok sayıda risk faktörü vardır: etnik köken, parite, önceki ölü doğum, enfeksiyonlar, obezite, sigara içme, diyabet, hipertansif bozukluklar, doğum öncesi kanama, plasental abrupsiyon, IUGR, genetik bozukluklar ve gebelik kolestazı. Gebelikte kolestaz gelişimi genel popülasyona göre 6 kat daha fazladır; ancak olumsuz sonuçlar gösterilmemiştir. Gebelikte intrahepatik kolestaz riskinin, hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir, ancak bu riskin transplanttan sonra devam edip etmediği henüz belirlenmemiştir. Kolestaz şüphesi varsa, gebelik sırasında safra asitleriyle izlem önerilir.

Obstetrik komplikasyonların sıklığı hipertansiyon %18, preeklampsi %13 ve gestasyonel diyabet %7 olarak bildirilmiştir. (9) Bazı hasta serilerinde gebeliğe bağlı hipertansiyon oranları %16 ile %23 arasında değişmektedir. İmmüsupresyonun tipine göre hipertansiyon görülme sıklığı kortikosteroidlerde %22-29, siklosporinlerde %63-73, takrolimusta ise %47-54 arasındadır. Siklosporin, takrolimusla karşılaştırıldığında daha yüksek hipertansiyon oranlarıyla ilişkili olabilir.

Transplantlı gebelerde erken doğum oranları artmaktadır. Bildirilen oranlar %14 ila %53 arasında değişmektedir. Prodromidou ve ark. sistematik bir incelemede 1079 gebelikte erken doğum oranının %32 olduğunu bildirmiştir. Prematüre riskinin artması, transplantlı olgularda preeklampsi gibi obstetrik komplikasyonların görülme sıklığının artmasıyla ilişkili olabilir. (44)

Çalışmalar IUGR oranlarının genel popülasyonla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha sık olduğunu göstermiştir.

Konjenital malformasyonların sıklığının, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında farklı olmadığı belirtilmektedir.

Nakil sonrası ilk 6 ay içinde oluşan gebeliklerde konjenital CMV enfeksiyonu riski yüksektir. Perinatal HbIg ve aşı ile desteklenmez ise Hepatit B'nin prenatal geçişi %80'dir. Hepatit C'nin anneden geçiş riski ise %7'dir.

Anemi, transplantlı gebelerde sık görülen komplikasyonlardan biridir ve muhtemelen hamilelik sırasındaki fizyolojik değişikliklere, immüsupresyonun etkilerine, böbrek yetmezliğine ve demir eksikliğine sekonder olarak ortaya çıkabilir.

Gebelik insülin direncinin fizyolojik bir durumudur. Diyabetojenik immünosupresanlar, diğer risk faktörleriyle birlikte gebelik diyabetine neden olabilir. Gebe karaciğer transplant alıcılarında gestasyonel diyabet oranı %0 ile %11 arasında değişmektedir. Bu nedenlerden dolayı gebelik sırasında tüm kadınlar için diyabet ve hipertansiyonun erken taranması önemlidir.

Farklı yayınlarda karaciğer transplantlı gebelerde sezaryen doğum oranları %20 ile %63 arasında değişmektedir. Vaginal doğum için bir kontraendikasyon tanımlanmamıştır.

Greft Kaybı ve Rejeksiyon

Gebe transplantlı kadınlarda greft reddi oranları %0 ila %20 arasında oldukça değişken olabilir. Doğum sonrası greft reddi oranları %3 ile %12 arasında değişmektedir. Hamilelik sırasında reddedilme muhtemelen bir dizi faktörün birleşimine ikincildir: gebenin fetal yan etkisinden çekinerek ilacı bırakması, immüsupresyonun azaltılması ya da hamilelik sırasında artan plazma hacminin neden olduğu dilüsyona bağlı ilaç konsantrasyonlarındaki azalma etkisi olabilir. Hamilelik sırasında akut rejeksiyon gelişen hastalar genellikle kortikosteroid tedavisine veya immüsupresyonun yeniden başlanmasına veya arttırılmasına yanıt verir.

Klinik izlemde, transplantlı bir gebede yeni başlayan karaciğer enzimi bozukluğunun, özellikle de transaminaz seviyelerindeki yükselmenin nedenini belirlemek zor olabilir. Başlangıçta gebelik öncesi

greft fonksiyonu ve karaciğer enzimlerinin dikkate alınması gerekir. Viral nedenleri dışlamak da önem taşımaktadır. Belirsizlik durumlarında, özellikle de yönetimi önemli ölçüde etkileme olasılığı varsa, karaciğer biyopsisi düşünülebilir.

Akut rejeksiyonun doğrudan bir sonucu olarak hamilelik sırasında greft kaybı nadirdir, ancak tekrarlayan otoimmün hepatit ve kronik ret nedeniyle doğumdan sonra greft kaybı raporları vardır.

Christopher ve ark. gebe karaciğer transplant kohortlarının %11'inde yeni böbrek yetmezliği tanımlamışlardır. (43) Nagy ve ark. kohortlarındaki hastaların %25'inin gebelik sırasında kreatinin düzeyinin >1,3 mg/dL olduğunu bildirdi. Ancak gebelik sırasında böbrek fonksiyonlarında anlamlı bir azalma tespit etmeyen birçok çalışma vardır.

Doğum öncesi kanama oranlarının genel popülasyonla benzer olduğu rapor edilmiştir. Ancak doğum sonu kanamanın, kontrollerle karşılaştırıldığında nakil yapılan olgularda istatistiksel olarak daha sık olduğu rapor edilmiştir (sırasıyla %8'e karşı %3). Bu durum artmış sezaryen doğum oranları, immünosupresyona bağlı trombositopeni ve hipertansif bozuklukların bir sonucu olarak ortaya çıkan pıhtılaşma bozuklukları gibi nedenlere bağlı olarak olabilir.

Transplantlı popülasyonda gebelik ile ilişkili splenik arter anevrizma rüptürleri de tanımlanmıştır. Bu anevrizmalara ideal olarak gebelikten önce müdahale edilmelidir.

Transplantlı gebelerde venöz tromboembolizmin, transplantasyon yapılmamış kişilerle karşılaştırıldığında daha yaygın olduğu görülmektedir.

PANKREAS TRANSPLANTASYONU VE GEBELİK

Yalnızca pankreas nakli yapılan hastalarda gebelik oldukça nadir olmak ile birlikte yönetimi karmaşıktır. Literatürde 10 gebelik, 2 taşıyıcı gebelik ve 8 canlı doğum bildirilmiştir. Herhangi bir doğum defekti bildirilmemiştir. Gebeliklerin 4'ü spontan abortus ile sonuçlanmıştır. İkinci üç aylık dönemden sonra gebeliğini sürdürebilenlerden 2'si preterm doğum ile sonlanmıştır. Sadece 1 hastada postpartum 5. ayda greft rejeksiyonu izlenmiştir. Bu sınırlı sayıdaki vaka raporlarından yorum yapmak için tam olarak yeterli olmasa da yalnızca pankreas transplantasyonu geçiren hastalarda, gebelik sonuçlarının ciddi komplikasyonlar olmadan canlı doğumla sonuçlanabildiği yorumu yapılabilmektedir. Greft rejeksiyonu da nadir olarak görülmektedir. (45)

Pankreas nakli ile ilişkili obstetrik komplikasyonlar preeklampsi, gestasyonel diyabet, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığıdır.

KALP/AKCIĞER TRANSPLANTASYONU VE GEBELİK

Akciğer transplantasyonu, son dönem solunum yetmezliği olan seçilmiş hastalar için geçerli bir tedavidir. Bu alandaki gelişmeler, beklenen yaşam süresini ve yaşam kalitesini iyileştirmeyi mümkün kılmıştır. Akciğer nakli hastalarının %43'ünden fazlasını doğurganlık çağındaki kadınlar oluşturmaktadır. En iyi ihtimalle, komplikasyonların kontrol altına alınması ve stabil bir klinik durumun

sağlanması, solid organ nakli yapılan kadınların çocuk sahibi olmasını mümkün kılmıştır. Bununla birlikte, hala etik sorular vardır. (46)

Akciğer transplantasyonu yapılan kadınlarla ilgili olarak, genellikle tek merkezli ve küçük hasta gruplarını içeren sınırlı sayıda çalışma vardır. Ulusal Transplantasyon Gebelik Kaydı'na (NTPR) göre, daha yüksek komplikasyon riski (ölüm, allogreft reddi ve erken doğum) tespit edilmiştir. Şu anda, akciğer nakli olan kadınlarda gebelik yönetimine ilişkin spesifik uluslararası öneriler bulunmamaktadır; sadece uzman önerileri mevcuttur. (46)

Yaklaşık 16.000 kalp, akciğer, kalp-akciğer nakli yapılmış olup; torasik organ nakli olan hastalarda gebelik nadirdir. 50 nakil olan hastadan 72 gebelik elde edilmiş olup 48'i canlı doğum ile sonuçlanmıştır. 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 greft 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 sonrası greft kaybı %21 olarak bildirilmiştir.

GEBE TRANSPLANTASYON HASTASININ YÖNETİMİ

- Gebelik izlemi birinci ve ikinci üç ayda 2-4 hafta arayla daha sonraki dönemde 1-2 hafta ara ile planlanmalıdır.

- Hasta günlük olarak tansiyonunu ölçmeli, hipertansiyon bu hasta grubunda sık olduğu için agresif olarak tedavi edilmelidir. Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE)) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) kontraendikedir. Metil-dopa kullanılabilir. Kalsiyum kanal blokerleri ve Klonidin de gerekli durumlarda tercih edilebilir.

- Greft fonksiyonu takip edilmeli, rejeksiyondan şüphelenildiğinde biyopsi düşünülmelidir. Akut rejeksiyon durumunda steroidler tercih edilmelidir.

- Pregestasyonel diyabet konjenital anomalilerle ilişkili olup, pregestasyonel ve gestasyonel diyabet gelişme geriliği, makrozomi ve fetal ölümle ilişkilidir. Erken gebelikte fetüse potansiyel zararı minimize etmek için glisemik kontrol önemlidir.

- Obstetrik endikasyonlar yoksa termde doğum planlanmalıdır.

- 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 nakil hastalarında %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.
- İmmüsupresan tedavide primer hedef, uygun ilaç kullanımı, bunların kandaki seviyesini aralıklarla ölçmek ve böylece ne aşırı ilaç kullanmak ne de greft rejeksiyonuna ya da kaybına yol açmaktır. Her üç aya farklı değerlendirilmelidir; örneğin ilk üç ayda hiperemesis ilaç emilimini etkilemekle birlikte 3. Üç ayda ilaçların artmış fetal metabolizması doz ayarlamasının tekrar değerlendirilmesini gerektirebilir.

Transplantlı gebede beslenme önerileri

Kortikosteroidler, takrolimus ve siklosporin gibi birçok immünosupresif ilaç, yaygın metabolik ve beslenme ile ilgili yan etkilere sahiptir. Örneğin kortikosteroidler iştahta artışa neden olarak kilo artışına neden olabilir. Bu nedenle, annenin beslenmesi uygun şekilde izlenmeli ve metabolik talebi karşılamak için gebelik sırasında değiştirilmelidir. Kompleks karbonhidrat alımını en üst düzeye çıkarmak ve basit karbonhidrat alımını sınırlamak amacıyla toplam kalori alımının %45 ila %65'ini karbonhidratlar oluşturmalıdır. (47)

- Açlık glikozu < 90 mg/dl, ikinci saat tokluk glikozu <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 alınmalıdır.

- Lif tüketimi, uygun hidrasyon, Folat desteği verilmeli
- 1000 mg/gün Ca alımı ve 0.25 mg/gün D vitamini alımı sağlanmalıdır.
- Potasyum seviyelerine dikkat edilmelidir, bazı hastalarda hiperkalemi gelişebilir. (47)

Laktasyon

Geçmişte solid organ alıcılarının emzirmemesi gerektiği şiddetle savunuluyordu. Ancak uluslararası fikir birliği, emzirmenin mutlak bir kontrendikasyon olmasının gerekmediği görüşüne dönüştü. Kaliteli ileriye dönük çalışmaların olmamasına rağmen, emzirmenin güvenliğine ilişkin kanıtlar yavaş yavaş artmaktadır. Hastalara ilaca maruz kalmanın potansiyel riskleri ve emzirmenin faydaları hakkında bilgi verilmelidir.

Kortikosteroid tedavisi gören kadınların anne sütünde az miktarda kortikosteroid bulunur. Ancak düşük dozlarda bebek üzerindeki etkileri ihmal edilebilir düzeydedir. Amerikan Pediatri Akademisi, kortikosteroid kullanırken emzirmenin göreceli olarak güvenli olduğunu önermiştir. Günde 20 mg'a kadar olan prednisolon tek dozunun bebek üzerinde olumsuz etkilere neden olması beklenmemektedir.

Anne sütünde düşük dozlarda azatiyoprin bulunabilir. Buna rağmen, ilaca maruz kalmanın immüsupresyon, malignite ve bebekteki gelişim üzerindeki uzun vadeli etkilerine ilişkin endişeler vardır. Ancak azatioprinin yeni doğanlar üzerindeki zararlı etkileri birçok çalışmada

gösterilmemiştir. İngiliz Romatoloji Derneği kılavuzları azatioprinin emzirmele uyumlu olduğunu önermektedir.

Anne sütündeki ilaç seviyeleri, annenin siklosporin dozuna bakılmaksızın oldukça değişken olabilir. Amerikan Pediatri Akademisi, bebekte olası immünsüpresyon endişesi nedeniyle siklosporinle emzirmeyi önermemektedir. Yeni doğanlar üzerinde uzun vadeli zararlı etkilerin olmaması nedeniyle, klinik uygulamada siklosporin alan hastalarda emzirme önerilmemektedir.

Yeni çalışmalar takrolimus, bebek tarafından alınımın/etkilenmesinin çok düşük olduğunu ve bu nedenle emzirmele uyumlu olabileceğini belirtmektedir.

NTPR, çeşitli immünosupresif ajanlar ve rejimler kullanırken 126 çocuğunu emziren 98 solid organ transplantlı anneyi incelemiş ve çocuklarda emzirmele ilgili herhangi bir spesifik sorun bildirilmemiştir. (48)

Emzirmede MMF ve mTOR inhibitörlerinin güvenliğine ilişkin çok az veri bulunmaktadır.

Annenin emzirirken kandaki ilaç seviyeleri takip edilmeli; emzirmenin kesilmesi ya da devam etmesi ilaçların kan seviyesine göre planlanmalıdır.

Son çalışmalar, solid organ transplantlı annelerde emzirmeyi destekleyici olmasına rağmen, daha fazla araştırma gerektiren tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir.

Transplantlı Gebeden Doğan Yenidoğanın Riskleri

• Prematürite (vakaların %50 sine varan oranda) bu da neonatal ölüm, serebral palsy, sağırılık, öğrenme güçlüğü, düşük IQ ile ilişkilidir.

- Fetal gelişim kısıtlılığı
- İmmüsupresyon(düşük Ig seviyesi, düşük lenfosit seviyesi)
- Konjenital enfeksiyon (toksoplazma,HBV,HCV,CMV) için artmış risk
- Otoimmün hastalıklar için artmış risk

POSTPARTUM YÖNETİM

• Gebelikte GİS emilimi ve motilitesinin değişmesi, fetal karaciğer metabolizmasının etkilerinin kaybı, maternal bağışıklık sisteminin yeniden yapılandırılması, postpartum depresyon potansiyeli nedeniyle immünosupresif ilaçların kan seviyeleri takip edilmelidir. (47)

- Greft fonksiyonu takip edilmeli.

Kaynaklar

- 1) Shah S, Verma P. Overview of Pregnancy in Renal Transplant Patients. *Int J Nephrol*. 2016;2016:4539342. doi: 10.1155/2016/4539342. Epub 2016 Nov 30. PMID: 28042483; PMCID: PMC5155089.
- 2) Deshpande NA, Coscia LA, Gomez-Lobo V, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy after solid organ transplantation: a guide for obstetric management. *Rev Obstet Gynecol*. 2013;6(3-4):116-25. PMID: 24826201; PMCID: PMC4002187.
- 3) Puoti F, Ricci A, Nanni-Costa A, Ricciardi W, Malorni W, Ortona E. Organ transplantation and gender differences: a paradigmatic example of intertwining between biological and sociocultural determinants. *Biol Sex Differ*. 2016 Jul 28;7:35. doi: 10.1186/s13293-016-0088-4. PMID: 27471591; PMCID: PMC4964018.
- 4) 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: 1592–1599.
- 5) Blanford AT, Murphy BE. In vitro metabolism of prednisolone, dexamethasone, betamethasone, and cortisol by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol*. 1977 Feb 1;127(3):264-7. doi: 10.1016/0002-9378(77)90466-5. PMID: 835623.
- 6) Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 13;160(5):610-9. doi: 10.1001/archinte.160.5.610. PMID: 10724046.
- 7) Unver Dogan N, Uysal II, Fazliogullari Z, Karabulut AK, Acar H. Investigation of developmental toxicity and teratogenicity of cyclosporine A, tacrolimus and their combinations with prednisolone. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016 Jun;77:213-22. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.03.010. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26993750.
- 8) Coscia LA, Armenti DP, King RW, Sifontis NM, Constantinescu S, Moritz MJ. Update on the Teratogenicity of Maternal Mycophenolate Mofetil. *J Pediatr Genet*. 2015 Jun;4(2):42-55. doi: 10.1055/s-0035-1556743. PMID: 27617117; PMCID: PMC4944211.
- 9) Marson EJ, Kamarajah SK, Dyson JK, White SA. Pregnancy outcomes in women with liver transplants: systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2020 Aug;22(8):1102-1111. doi: 10.1016/j.hpb.2020.05.001. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32636057.
- 10) Avery RK, Michaels M. Update on immunizations in solid organ transplant recipients: what clinicians need to know. *Am J Transplant*. 2008 Jan;8(1):9-14. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02051.x. Epub 2007 Dec 18. PMID: 18093271.
- 11) K Parhar, P Gibson, C Coffin, Pregnancy following liver transplantation: review of outcomes and recommendations for management, 2012, PMID: 22993734
- 12) Paulen ME, Folger SG, Curtis KM, Jamieson DJ. Contraceptive use among solid organ transplant patients: a systematic review. *Contraception*. 2010 Jul;82(1):102-12. doi: 10.1016/j.contraception.2010.02.007. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20682148.
- 13) Seidegård J, Simonsson M, Edsbäcker S. Effect of an oral contraceptive on the plasma levels of budesonide and prednisolone and the influence on plasma cortisol. *Clin Pharmacol Ther*. 2000 Apr;67(4):373-81. doi: 10.1067/mcp.2000.105762. PMID: 10801246.
- 14) Estes CM, Westhoff C. Contraception for the transplant patient. *Semin Perinatol*. 2007 Dec;31(6):372-7. doi: 10.1053/j.semperi.2007.09.007. PMID: 18063121.

- 15) Kossoy LR, Herbert CM 3rd, Wentz AC. Management of heart transplant recipients: guidelines for the obstetrician-gynecologist. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Aug;159(2):490-9. doi: 10.1016/s0002-9378(88)80116-9. PMID: 3044118.
- 16) Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab.* 2006 May-Jun;17(4):144-9. doi: 10.1016/j.tem.2006.03.009. PMID: 16678739.
- 17) Altshuler AL, Gaffield ME, Kiarie JN. The WHO's medical eligibility criteria for contraceptive use: 20 years of global guidance. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015 Dec;27(6):451-9. doi: 10.1097/GCO.0000000000000212. PMID: 26390246; PMCID: PMC5703409.
- 18) Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH, Dumler F, Schiff M. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1997 May;29(5):685-90. doi: 10.1016/s0272-6386(97)90120-7. PMID: 9159301.
- 19) Coscia LA et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2009: 103–122
- 20) Levidiotis V, Chang S, McDonald S. Pregnancy and maternal outcomes among kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2433–2440.
- 21) Sibanda N et al. Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK Transplant pregnancy registry. *Transplantation* 2007; 83: 1301–1307.
- 22) Transplantation EGoR. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 4): 50–55.
- 23) Fishman JA, Costa SF, Alexander BD. Infection in Kidney Transplant Recipients. *Kidney Transplantation - Principles and Practice.* 2019:517–38. doi: 10.1016/B978-0-323-53186-3.00031-0. Epub 2019 Nov 4. PMCID: PMC7152057.
- 24) Mahboob Lessan-Pezeshki, Pregnancy after renal transplantation: points to consider, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 17, Issue 5, May 2002, Pages 703–707
- 25) Kuvacić I, Sprem M, Skrablin S, Kalafatić D, Bubić-Filipi L, Milici D. Pregnancy outcome in renal transplant recipients. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000 Sep;70(3):313-7. doi: 10.1016/s0020-7292(00)00244-7. PMID: 10967164.
- 26) Naqvi R et al. Outcome of pregnancy in renal allograft recipients: SIUT experience. *Transplant Proc* 2006; 38: 2001–2002.
- 27) Cruz Lemini MC, Ibarguengoitia Ochoa I, Villanueva Gonzalez MA. Perinatal outcome following renal transplantation. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 96: 76–79.
- 28) Sgro MD et al. Pregnancy outcome post renal transplantation. *Tera- tology* 2002; 65: 5–9.
- 29) Blanc AK, Wardlaw T. Monitoring low birth weight: an evaluation of international estimates and an updated estimation procedure. *Bull World Health Organ* 2005; 83: 178–185.
- 30) Hortu I, Arı SA, Akdemir A, Koroglu OA, Yılmaz M, Toz H, Sagol S, Ergenoglu AM. Perinatal outcomes of renal transplant pregnancies: a 22-year experience at a single tertiary referral center. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Sep;33(17):3028-3034. doi: 10.1080/14767058.2019.1639664. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31288677.
- 31) Areia A et al. Outcome of pregnancy in renal allograft recipients. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279: 273–277.

- 32) Scott JR, Branch DW, Holman J. Autoimmune and pregnancy complications in the daughter of a kidney transplant patient. *Transplantation* 2002; 73: 815–816.
- 33) Willis FR et al. Children of renal transplant recipient mothers. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 230–235.
- 34) Ghanem ME et al. Pregnancy outcome after renal allograft transplantation: 15 years experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121: 178–181.
- 35) Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, Pierce M, Bush N, Spark P, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ, Knight M. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;8(2):290-8. doi: 10.2215/CJN.06170612. Epub 2012 Oct 18. PMID: 23085724; PMCID: PMC3562860.
- 36) Al Duraihimi H, Ghamdi G, Moussa D, Shaheen F, Mohsen N, Sharma U, Stephan A, Alfie A, Alamin M, Haberal M, Saeed B, Kechrid M, Al-Sayyari A. Outcome of 234 pregnancies in 140 renal transplant recipients from five middle eastern countries. *Transplantation*. 2008 Mar 27;85(6):840-3. doi: 10.1097/TP.0b013e318166ac45. PMID: 18360265.
- 37) Rahamimov R et al. Pregnancy in renal transplant recipients: long-term effect on patient and graft survival. A single-center experience. *Transplantation* 2006; 81: 660–664.
- 38) Kim HW et al. The experience of pregnancy after renal transplantation: pregnancies even within postoperative 1 year may be tolerable. *Transplantation* 2008; 85: 1412–1419.
- 39) Wiles K, Bramham K, Seed PT, Nelson-Piercy C, Lightstone L, Chappell LC. Serum Creatinine in Pregnancy: A Systematic Review. *Kidney Int Rep*. 2018 Oct 29;4(3):408-419. doi: 10.1016/j.ekir.2018.10.015. PMID: 30899868; PMCID: PMC6409397.
- 40) EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 4:50-5. PMID: 12091650.
- 41) European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016 Feb;64(2):433-485. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.006. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26597456.
- 42) Zullo F, Saccone G, Donnarumma L, Marino I, Guida M, Berghella V. Pregnancy after liver transplantation: a case series and review of the literature; 2019, ISSN: 1476–7058 (Print) 1476–4954 (Online).
- 43) Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD, Muiesan P, Rela M, Heaton ND, O'Grady JG, Heneghan MA. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl*. 2006 Jul;12(7):1138-43. doi: 10.1002/lt.20810. PMID: 16799943.
- 44) Prodromidou A, Kostakis ID, Machairas N, Garoufalia Z, Stamopoulos P, Paspala A, Sotiropoulos GC. Pregnancy Outcomes After Liver Transplantation: A Systematic Review. *Transplant Proc*. 2019 Mar;51(2):446-449. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.01.014. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30879563.
- 45) Gruessner AC, Gruessner RWG. The 2022 International Pancreas Transplant Registry Report-A Review. *Transplant Proc*. 2022 Sep;54(7):1918-1943. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.03.059. Epub 2022 Aug 13. PMID: 35970624.
- 46) Bry C, Hubert D, Reynaud-Gaubert M, Dromer C, Mal H, Roux A, Boussaud V, Claustre J, Le Pavec J, Murriss-Espin M, Danner-Boucher I. Pregnancy after lung and heart-lung transplantation: a French multicentre retrospective study of 39 pregnancies. *ERJ Open Res*. 2019 Oct 30;5(4):00254-2018. doi: 10.1183/23120541.00254-2018. PMID: 31687369; PMCID: PMC6819984.

47) Deshpande NA, Coscia LA, Gomez-Lobo V, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy after solid organ transplantation: a guide for obstetric management. *Rev Obstet Gynecol.* 2013;6(3-4):116-25. PMID: 24826201; PMCID: PMC4002187.

48) Thiagarajan KM, Arakali SR, Mealey KJ, Cardonick EH, Gaughan WJ, Davison JM, Moritz MJ, Armenti VT. Safety considerations: breastfeeding after transplant. *Prog Transplant.* 2013 Jun;23(2):137-46. doi: 10.7182/pit2013803. PMID: 23782661.