

Bir olgu dolayısıyla renal transplante hastalarda gebelik

Necdet SÜER (*), Birol DURUKAN (**), Erol ARSLAN (**)

ÖZET

Böbrek transplantasyonunun yaygınlaşması, çocuk ve genç yaşta hastalara da başarılı böbrek transplant uygulamaları sonrasında, fertil yaşta transplante hasta grubunda gebelik istekleri de ön plana çıkmıştır. Bu bildiri 35 yaşında, 6 yıldır donör transplant böbreği taşıyan ve daha önce 2 kez ikinci trimester düşük yapmış, yaşayan çocuğu olmayan bir gebe hasta sunulmaktadır. 37. gebelik haftasında yapılan sectio sonrasında 2500 gram doğan canlı erkek bebekte herhangi bir konjenital anomali saptanmamıştır. Transplante bir hastanın obstetrik açıdan yönetimini ele alarak multidisipliner yaklaşım gerektiren bu konuyu tartışmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Böbrek nakli, transplantasyon sonrası gebelik, obstetrik yönetim

SUMMARY

Pregnancy in renal transplant recipients discussed via a case report

Widespread use of renal transplantation, and successful kidney transplant practices in young patients and children, has highlighted the demands of pregnancy in transplanted patients who are in the fertile age group. In this paper, a 35 years old pregnant women who had two consecutive second trimester abortion previously, without a living children, carrying donor transplant kidney for six years is presented. At the 37th gestational week of the pregnancy, delivery of a live 2500 g male infant was performed via cesarean section. No congenital anomalies were detected. We aimed to discuss this issue which requires a multidisciplinary approach by emphasizing obstetric management of a transplanted patient.

Key words: Renal transplantation, post-transplant pregnancy, obstetric management

21 yaşındaki bir kadının mayıs 1956'da kendi ikiz kız kardeşinden aldığı böbrek sonrası ilk gebeliğini yaşaması renal transplantasyon sonrası gebeliklerin önünü açmıştır (1). Bu güne kadar son 40 yıl içerisinde organ transplantasyonu yapılmış hastalarda 14,000'e yakın gebelik rapor edilmiştir (2). Bu olgu sunumunda kliniğimizde takip edilen bir olgu dolayısıyla transplante gebelerde obstetrik yönetim ve renal fonksiyonların değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

OLGU SUNUMU

35 yaşında, gravida:2 para:0 abort:2 olan kadın hasta, primer kronik glomerülonefrit tanısı ve son dönem böbrek yetmezliği sebebiyle yaklaşık 3.5 yıl hemodiyaliz tedavisi gördükten sonra, 6 yıldır

babasından aldığı donör transplant böbreği taşımaktadır. Hikayesinde 24 yaşındayken renal hastalık öncesi iki kez 2.trimester spontan abortusu olup, transplantasyon sonrası mikofenolat mofetil (750 mg/gün), takrolimus (10 mg/gün), prednizolon (5 mg/gün) kullanılmakta iken gebelik isteği nefroloji tarafından değerlendirilen hastanın kullandığı mikofenolat mofetil kesilerek azatiyopürin (100 mg/gün) başlanmıştır. Üç ay sonra gebe kalan hastaya kötü obstetrik öyküsü sebebiyle bu gebeliğinde 14. haftada McDonald serkraj ameliyatı ve 4 hafta süreyle progesteron tedavisi uygulanmıştır. Antenatal takibinde serum kreatinin değerleri, proteinüri değeri normal sınırlarda olan hastaya yapılan ilk trimester trizomi tarama testi ve nöral tüp defekti tarama testi sonuçları normal bulunmuş, bu süreçte normotansif olan hastanın glukoz tolerans

Geliş tarihi: 07.04.2010

Kabul tarihi: 30.05.2010

İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Kl. Şefi Doç. Dr.*; Asist. Dr.**

tetleri de normal olup gestasyonel diyabet gelişmemiştir, fetal büyüme ve iyilik halinin tespiti için yapılan ultrason bulguları gebelik haftası ile uyumlu, NST'leri reaktif seyretmiştir. Yapılan ultrason incelemelerinde normal allograft görüntüsü olduğu tespit edilmiş, tam kan sayımı, kan biyokimyası normal sınırlarda olup, immün süpresif ilaçların plazma değerleri de terapötik düzeylerin üzerine çıkmamıştır. Hastanın tansiyonları normal sınırlarında seyretmekle beraber ağrılarının artması üzerine 37. haftada başvurduğu son antenatal vizitinde tespit edilen ılımlı arterial hipertansiyon (150/80) sebebiyle alfametil dopa 3x250 mg tablet başlanarak hospitalize edilen hastanın uterus kontraksiyonlarının olması sebebiyle serklajı açılarak, sefalopelvik oransızlık ve kıymetli bebek endikasyonları ile sezaryen kararı verilmiştir. Sectio günü 20 mg ek doz prednisolon verilen hastada diğer immünsüpresiflere de devam edilmiş ve post-op dönemde de kullandığı ilaç dozları değiştirilmemiştir. 2500 gram ağırlığında doğan sağlıklı erkek bebeğin yapılan muayenelerinde konjenital anomali tespit edilmemiş ve yoğun bakım ihtiyacı olmamıştır. Bebeğini emzirmek istemeyen hastaya tek doz kabergolin 1 mg tablet uygulanmış. Hasta postop 5. günde taburcu edilmiştir.

TARTIŞMA

Vajinal doğumda pelvik allograftın doğum kanalını obstrükte etmesi beklenmez. Yine de kadın doğum hekimi allograftın ve üreterin yerini konfirme etmelidir. Bu bilgi cerraha eğer sectio yapılacaksa rehber olmalıdır (3). Nitekim bu olguda operasyon öncesinde ultrason ile ve operasyon esnasında da inspeksiyonla retroperitoneal alanda uterusun sağ komşuluğunda transplante böbrek tespit edilmiştir. Profilaktik antibiyotik uygulanması ve yara yerinin dikkatli kapatılması immünsüpresif tedavi alan hastalarda komplikasyonlardan kaçınmak için gereklidir (3).

Gebelik isteği olan transplant hastalarında fetal anomali açısından riskli görülen ilaçların uygun görülen immunosüpresif ilaçlar ile değiştirilmesi

gerekir. Böbrek transplatasyonu sonrasında kullanılan bu ilaçlardan kısaca bahsetmek gerekirse;

Prednizon, deksametazon ve kortizol kolayca plasentadan geçerler fakat maternal dozun % 90'ı fetusa ulaşmada önce plasenta içerisinde metabolize olur (4). Bu nedenle fetusta yan etkileri beklenenden daha azdır. B kategorisinde olmalarına rağmen steroidler erken doğuma ve intrauterin gelişme geriliğine sebep olabilirler ve nadiren fetal adrenal supresyon gözlenebilir (5).

Siklosporinin emniyeti gebelikte tam tesis edilmemiştir. Bazı otörler bu nedenle günlük dozu 2-4 mg/kg olarak sınırlarlar. Siklosporin 15 çalışmalık bir meta-analiz sonucuna göre majör teratojen olarak görülmez (6). Siklosporin metabolizması gebelik sırasında artar ve plazmadaki terapötik seviyeyi korumak için daha yüksek doz ilaç kullanmak gerekebilir. Bu nedenle siklosporinden daha emniyetli ilaç kullanımına yönelinmektedir (7).

Mikofenolat mofetil kategori D olarak kabul edilir. Bu ilaç ilk trimester kayıplarının artması, yarık dudak, yarık damak, mikrognati, kalp özofagus anomalileri ve kısa 5. parmak anomalilerine sebep olduğu için gebelikte kontrendikedir. Gebelik isteyenlerde mikofenolat mofetil, konsepsiyon denemesinden en az 6 hafta önce kesilmelidir (5,8).

Azathioprin bir ön ilaç olup hızla 6-merkaptopürine metabolize olur. Hem plasentanın 6-merkaptopürin ve aktif metabolitlerine karşı rölatif bariyer oluşturması, hem de bu ilacı metabolize eden inosinat pirofosforilaz enziminin fetusta olmaması sonucunda 6-merkaptopürinin aktif formu olan tiyo-inozinik asit'e transformasyonu gerçekleşmez, böylece fetus ilacın etkilerinden kısmen korunmuş olur (9).

Takrolimus'un gebeliğe etkisi ile ilgili veri oldukça azdır. Bir çalışmada 100 gebeden Takrolimus tedavisi alan 84 tanesinde 68 canlı doğum elde edilmiş, 4 bebekte nonspesifik malformasyonlar tespit edilmiştir (10). Gebelik esnasında takrolimus ilaç sevi-

yesi ve renal fonksiyonlar sık monitörize edilmelidir. Hepatik sitokrom p450 üzerinden metabolize olduğundan bu enzimi inhibe eden durumlarda toksisiteyi önlemek için ilaç dozunu bazen % 60'lara kadar düşürmek gerekebilir (9).

Renal fonksiyonların değerlendirilmesi, hasta takibi ve emzirme konularında dikkat çekmek istediğimiz birkaç nokta ise;

1. Renal disfonksiyonun ayırıcı tanısı ve gebe allograft taşıyıcısının değerlendirilmesi gebe olmayan transplant taşıyıcıları gibidir.
2. Donör tranplante edilen hastalar 1 yıl, kadavradan transplant yapılan hastalar ortalama 2 yıl renal fonksiyonların stabilitesi ve allograft rejeksiyonu riski açısından takip edilse de akut rejeksiyon episodları ve immünsüpresan ilaç değişimi çok da nadir değildir (9,11).
3. Uterus tarafından transplante böbreğe, damarlara ve üretere bası endişesi, gebelikte görülen fizyolojik hidronefroz ve idrar reflüsü ile beraber bu grup hastaların % 40'ında idrar yolu enfeksiyonu görülebileceği akla gelmelidir. Bu da pyelonefrit ve rejeksiyon riskini beraberinde getirmektedir. Özellikle kreatinin yükselmeleri rejeksiyona gidiş açısından anlamlıdır (9,12). Bu nedenle asemptomatik bakteriyüri olan hastaların erken teşhis ve tedavisi gerekir. Bu olguda tespit ettiğimiz çoklu antibiyotik direnci olan asemptomatik E.coli enfeksiyonu nitrofurantoin ile tedavi edilmiştir.
4. Ciddi preeklampsi ve TTP'yi gebe transplante hastalarda ayırt etmek zordur. Çünkü her iki durumda da hemoliz ve trombositopeni görülür. Bu yüzden tansiyon takibi ve 24 saatlik idrarda protein takibi önemlidir.
5. Böbrek hastalığı olan hastalar nefrolog ve obstetrisyenlerde birlikte takip edilmelidir. Üçüncü trimestere kadar iki haftada bir, üçüncü trimesterde haftada bir yakın takip gerekir.
6. Maternal renal fonksiyonların seri monitörizasyonu gereklidir. Pre-eklempsi gelişimi ve maternal hipertansiyonun agresif tedavi edilmesi gerekir. Renal fonksiyonların bozulduğu, ciddi pre-eklempsi ve fetal gelişme geriliği veya güven vermeyen (non-reaktif) NST hallerinde

preterm müdahale gerekebilir.

7. İmmünsüpresif alan annelerin bebeklerini emzirmesi konusunda veriler azdır. Amerika pediatri akademisi, prednizolon alan annelerin emzirmesini desteklerken siklosporin alan anneleri emzirmeme yönünde uyarırlar, azathiopurin ve takrolimus alan annelerin emzirmesi konusunda ise çekimserdirler (13,14). Anne sütünde prednizolon ve azatiyopurin miktarları küçük miktarlarda iken (15) siklosporin ve takrolimus düzeyleri maternal serum konsantrasyonlarına yakın düzeylerde tespit edilmiştir (16,17). MMF ve sirolimus'un anne sütündeki miktarları hakkında hiçbir veri yoktur.

KAYNAKLAR

1. **Murray JE, Reid DE, Harrison JH, Merrill JP.** Successful pregnancies after human renal trasplantation. N Eng J Med 1963;269:341-3. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM196308152690704> PMID:13936776
2. **McKay DB, Josephson MA.** Pregnancy in recipients of solid organ-effects on mother and child. N Eng J Med 2006;354:1281-93. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra050431> PMID:16554530
3. **August P, Vella J.** Pregnancy in women with underlying renal disease. [Uptodate Desktop Application]. Version 17.1. cited 2009 Feb 10. Available from URL:<http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~Z/2ZtunFgdcN2>
4. **Blanford AT, Murphy BE.** In vitro metabolism of prednisone, dexamethasone, and cortisol by the human placenta. Am J Obstet Gynecol 1977;127:264-7. PMID:835623
5. **Mastrobattista JM, Gomez-Lobo V.** Pregnancy after solid organ transplantation. Obstet Gynecol 2008;112:919-32. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e318187d00c> PMID:18827137
6. **Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G.** Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. Transplantation 2001;71:1051-5. <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-200104270-00006> PMID:11374400
7. **Muirhead N, Sabharwal AR, Rieder MJ, Lazarovits AI, Hollomby DJ.** The outcome of pregnancy following renal transplantation - the experience of a single center. Transplantation 1992;54:429-32. <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199209000-00008> PMID:1412722
8. **Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT.** Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. Transplantation 2006; 82:1698-702. <http://dx.doi.org/10.1097/01.tp.0000252683.74584.29> PMID:17198262
9. **Lessan-Pezeshki M.** Pregnancy after renal transplantation:

points to consider. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:703-7.
<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/17.5.703>

10. Kainz A, Harabacz I, Cowrick IS, Gadgil SD, Hagiwara D. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation* 2000;70:1718-21.

<http://dx.doi.org/10.1097/00007890-200012270-00010>
PMid:11152103

11. Armenti VT, Daller JA, Constantinescu S, Silva P, Radomski JS, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry: outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2006: 57-70.

PMid:18368705

12. Davison JM, Milne JEC. Pregnancy and renal transplantation. *Br J Urol* 1997;80(suppl 1):29-32.

PMid:9240221

13. American academy of pediatrics committee on drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994;93:137-50.

PMid:8265310

14. Petri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity* 2003;36:51-6.

<http://dx.doi.org/10.1080/0891693031000067296>
PMid:12765471

15. Flechner SM, Katz AR, Rogers AJ, Van Buren C, Kahan BD. The presence of cyclosporine in body tissues and fluids during pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1985;5:60-3.

PMid:3155592

16. Bourget P, Fernandez H, Delouis C. Accumulation of cyclosporine in the conceptus during the first trimester of pregnancy after liver transplantation. *Transplantation* 1991;51:1306-7.

<http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199106000-00033>
PMid:2048206

17. Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, et al. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation* 2003;75:2144-6.

<http://dx.doi.org/10.1097/01.TP.0000066352.86763.D0>
PMid:12829927