

## KARACİĞER NAKLİ SONRASI GEBELİK

Salih SERİN, Gürkan KIRAN, Hakan KIRAN, Ayhan COŞKUN, Deniz Cemgil ARIKAN

Sütçü İmam Üniveristesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

### ÖZET

*Reproduktif çağdaki bayanlarda solid organ transplantasyonu her geçen gün artmaktadır. Kronik karaciğer yetmezliği nedeni ile takip edilen birçok hastada başarılı organ transplantasyonu sonrasında iyi gebelik sonuçları elde edilmiştir. Karaciğer transplantasyonu sonrasında gebe kalan hastalar riskli gebelik olarak değerlendirilmektedir. Optimal maternal ve fetal sonuçların elde edilebilmesi için bu hastalar multidisipliner bir yaklaşımla izlenmelidir. Bu olgu sunumunda daha önce karaciğer transplantasyonu yapılmış ve transplantasyon sonrasında 2 canlı doğum yapan hastamızın gebelik takibi ve sonuçları tartışılmıştır.*

**Anahtar kelimeler:** alfa 1 antitripsin eksikliği, gebelik, karaciğer nakli

*Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Cilt: 10, Sayı: 3, Sayfa: 201- 5*

### PREGNANCY AFTER LIVER TRANSPLANTATION

#### SUMMARY

*The number of solid organ transplantations in reproductive-age women increases each year. Favourable pregnancy outcomes have been obtained in women underwent liver transplantation following diagnosis of liver insufficiency. Patients who become pregnant after liver transplantation are considered as high risk pregnancy. For achieve optimal maternal and fetal outcomes; these patients should be monitored in a multidisciplinary approach. In this case report; pregnancy follow-up and outcome of a case with a history of liver transplantation and two live births after transplantation are discussed.*

**Key words:** alfa 1 antitripsin deficiency, liver transplantation, pregnancy

*Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Vol: 10, Issue: 3, Pages: 201- 5*

## GİRİŞ

İlerlemiş karaciğer hastalığı olan bayan hastaların yaklaşık olarak yarısında reproduktif sorunlar ve düzensiz menstrüasyon gözlenmektedir. Bu hastalarda başarılı bir karaciğer transplantasyonu sonrasında hastaların %97'sinde bu sorunlar iyileşmektedir<sup>(1-4)</sup>. Hastalarda transplantasyondan ortalama 8 ay sonra normal menstrüel sikluslar başlamaktadır<sup>(2-5)</sup>.

Solid organ transplantasyonu sonrası alıcıda ilk gebelik 1958 yılında; karaciğer transplantasyonu sonrası alıcıda ilk gebelik ise 1978 yılında bildirilmiştir<sup>(6-8)</sup>. Bugüne kadar transplantasyon sonrasında bildirilmiş gebelik sayısı 14000'i aşmıştır<sup>(9)</sup>.

Bu yazıda karaciğer transplantasyonu sonrasında 3 kez gebelik geçiren ve 2 canlı doğum yapan bir olgunun sunumu amaçlanmıştır.

## OLGU

Yirmi yaşındaki hastanın öyküsünde 6 yaşında tanı konulmuş alfa-1 antitripsin eksikliği mevcuttu. Takiplerinde kronik karaciğer yetmezliği gelişen hastaya 16 yaşında iken canlıdan (annesinden) karaciğer nakli yapılmıştı.

Hasta kliniğimize ilk kez 2 yıl önce 8 haftalık gebelik ve vajinal lekelenme şikayeti ile başvurdu. Bu sırada immunsupresif tedavi altında (Takrolimus-Prograf 2x2) olan hasta transplantasyonun yapıldığı merkezle konsülte edildi. Konsültasyon sonucunda hastaya karaciğer transplantasyonu sonrasında ilk yılın gebelik açısından riskli olduğu, bu hastalarda gebeliğin sonraki yıllara bırakılmasının uygun olacağı belirtildi. Hasta bu riskleri kabul ederek gebeliğin devamını arzuladı, ancak takiplerinde gebeliğin 11. haftasında missed abortus tanısı ile dilatasyon/ küretaj yapıldı.

Bir yıl önce 12 hafta 2 günlük gebelik tanısıyla tekrar başvuran hastanın gebelik takipleri Gastroenteroloji ve Obstetrik polikliniklerinde yapıldı. İkili testte invaziv girişimi gerektirecek düzeyde risk saptanmadı. İkinci trimesterde 22+ haftada anatomik ultrason taraması yapıldı, fetal anomali saptanmadı. Fetal ekokardiyografi tetkikinde minimal ventral septal defekt (VSD) saptandı. Otuzikinci gebelik haftasında sancılanma şikayeti ile başvuran ve preterm eylem tanısı ile yatırılan hastaya betametazone (Celestone 2x2 amp

IM) uygulandı ve tokoliz başlandı. Biyokimya tetkiklerinde karaciğer fonksiyon testlerinde minimal bir yükseklik saptandı. Transplantasyonun yapıldığı merkezin önerisiyle, 33. gebelik haftasında ilgili merkeze sevk edilen hastaya burada 34. gebelik haftasında sezaryen ile doğum yaptırıldı. Postpartum takiplerinde anne ve yenidoğanda sorun izlenmedi.

Hasta 3 ay önce 3. gebeliğinde 33 hafta 2 günlük gebelik ve sancılanma şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Yapılan muayenede preterm eylem saptandı ve kliniğe yatırılarak takibe alındı. Takiplerde AST 109 U/L, ALT 193 U/L, total bilirubin 2.1 mg/dL iken, albumin, hemogram ve koagülasyon değerleri normal olarak ölçüldü. Hastaya 37. gebelik haftasında sezaryen ile doğum yaptırıldı. Postpartum 6. haftada yapılan takiplerde karaciğer fonksiyon testlerinin normale döndüğü saptandı.

## TARTIŞMA

Organ transplantasyonu sonrasında gebelik maternal ve fetal sonuçların yanı sıra, transplante edilen organ ve diğer sistemler üzerine etkileri açısından değerlendirilmelidir<sup>(10-12)</sup>.

Solid organ nakli sonrasında gebelik planlayan hastalar multidisipliner yaklaşımla takip edilmelidir. Bu hastalara gebelik sırasında hangi immunsupresif ajanın kullanılacağı, gebelik ile transplantasyon arasındaki süre gibi konularda bilgi verilmeli; servikal sitoloji, enfeksiyon taraması (CMV, idrar kültürleri), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılmalıdır. Transplantasyon sonrası gebelik planlayan hastaları, yakın takibin gerekli olduğu zorlu bir süreç beklemektedir.

Obstetrik komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde karaciğer transplantasyonu sonrası gerçekleşen gebeliklerde, normal gebe populasyonuna göre hipertansiyon, preeklampsi, sezaryen ile doğum, intrauterin gelişme geriliği, diabetes mellitus, anemi, enfeksiyon ve preterm doğum daha sık görülmektedir<sup>(13,14)</sup>.

Scantlebury ve ark.nın<sup>(15)</sup> yapmış olduğu çalışmada karaciğer transplantasyonu sonrasında gebe kalan 20 hastada %55 oranında prematurite saptanmıştır. Ville ve ark.nın<sup>(16)</sup> çalışmasına göre ise 11 canlı doğumun hiç birisinde preterm doğum saptanmazken, sadece bir hastada düşük doğum ağırlığı belirlenmiştir. Bu konuda

National Transplant Pregnancy Registry (NTPR)'nin kayıtlarında<sup>(17)</sup> ise bu hastalarda ortalama gebelik haftası 37; ortalama doğum ağırlığı ise 2705 gr olarak verilmektedir.

Bu hastalarda sezaryen ile doğum oranı normal popülasyona göre daha yüksek olmaktadır. İki küçük çalışmada<sup>(15,16)</sup> bu oran %63 ve %36 olarak verilmektedir.

Neha ve ark. yapmış oldukları meta analizde 306 olguda canlı doğum, abortus ve ölü doğum oranlarını sırasıyla %76.9, %6.2 ve %0.9 olarak vermektedir. İki hastada ektopik gebelik olduğu belirtilen yayında, termde olmayan gebelerde sezaryen ile doğum oranı %44.6; preterm doğum oranı ise %39.4 olarak bildirilmektedir.

Transplantasyon sonrasında oluşan gebeliklerde bir diğer muhtemel sorun ise kullanılan immunsupresif ajanlara sekonder oluşabilecek fetal anomalilerdir. Karaciğer transplantasyonu sonrasında en sık kullanılan immunsupresif ajanlar kortikosteroidler, siklosporin A, takrolimus, mikofenolat mofetil (MMF), azatiopirin olup bunların FDA klavuzundaki kategorisi sırasıyla B, C, C, D ve D'dir. Gebelik sırasında MMF ve azatiopirine genellikle tercih edilmemektedir.

Armenti ve ark.<sup>(18)</sup> 21 yaşın altındaki gebelerde yapmış oldukları çalışmada 2 hastada multipl anomali ve birer hastada pilor stenozu, total pulmoner venöz dönüş anomali ve hipospadias saptamışlardır. Jain ve ark. çalışmalarında<sup>(19)</sup> 1 yenidoğanda trakeo-özofageal fistül ve kalp kapak sorunları, bir başka yenidoğanda ise non-fonksiyonel unilateral böbrek kisti ve aksesuar dalak saptamışlardır.

Nagy ve ark.<sup>(13)</sup> ise takrolimus kullanan 3 annenin ikisinin bebeğinde küçük membranöz VSD; diğerinde ise hidrosel bildirmişlerdir.

Araştırmalar maternal-fetal toksisitenin doz bağımlı olduğunu vurgulamaktadır. Takrolimus alan annelerin bebeklerine kardiomyopati açısından 20-22. gebelik haftasında fetal ekokardiyogram yapılması önerilmektedir<sup>(20,21)</sup>.

Bu gebelerde önemli bir başka konu da operasyon ile gebelik arasındaki ideal süredir. Armenti ve ark.<sup>(18)</sup> transplantasyon sonrası gebelikte; daha iyi maternal ve fetal sonuçların elde edilmesi için bu sürenin iki yılın üzerinde olması gerektiğini vurgulamışlardır. Christopher ve ark.<sup>(22)</sup> ise transplantasyon sonrası ilk bir yıl içerisinde gelişen gebeliklerde prematürite, düşük doğum ağırlığı ve akut rejeksiyon olasılığının

hayli yüksek olduğunu belirtmektedirler. Malatesta ve ark.<sup>(23)</sup> transplantasyon ile gebelik arasındaki sürenin fazla olması halinde gebelik komplikasyonlarının daha düşük oranda olacağını bildirmişlerdir. Genel olarak birçok merkez transplantasyon sonrası gebeliği bir yıl kadar ertelemeyi önermektedir. Bu öneri NTPR tarafından desteklenmekte, böylece canlı doğum sayısının daha fazla; organ rejeksiyonunun daha az olacağı vurgulanmaktadır<sup>(24)</sup>. Burada transplantasyonun erken dönemlerinde gebe kalınması halinde yüksek doz immunsupresif ajan kullanımına bağlı olarak CMV gibi fırsatçı enfeksiyonların daha fazla olacağı, bunların gebelik sonuçlarını kötü etkileyebileceği akılda tutulmalıdır<sup>(25)</sup>.

Transplantasyon sonrası gebeliklerin başarısında anne yaşının önemini vurgulayan iki çalışmadan birinde Little ve ark. karaciğer transplantasyonu sonrasında canlı doğum oranlarının maternal yaş ile ters orantılı olduğunu ortaya koymuşlardır. Diğer çalışmada Armenti ve ark.<sup>(18)</sup> 21 yaşın altında transplantasyonu olan hastalarda başarılı gebelik oranının %75 olduğunu belirtmişlerdir.

Transplantasyon sonrası dönemde kontrasepsiyon için genellikle bariyer yöntemleri, rahim içi araçlar uygunken, oral kontraseptiflerin karaciğer üzerinde olası negatif etkilerinden dolayı kullanılması önerilmemektedir<sup>(8,26)</sup>.

Transplantasyon sonrasında gebeliğin kendisi veya kullanılan ilaçlar nedeniyle maternal sistemik etkilenme söz konusu olabilir. Bu gebeliklerde normal popülasyona oranla hipertansiyon ve preeklampsi daha sık izlenmektedir<sup>(15,27)</sup>. Bu durum siklosporin A ile takrolimusun vazokonstriktif etkilerinden kaynaklanıyor olabilir<sup>(28)</sup>. Nahe ve ark.'nın çalışmasında preeklampsi oranı % 21.9 olarak verilmektedir.

Nagy ve ark.<sup>(13)</sup> siklosporin A ile takrolimus karşılaştırıldığında maternal renal hasarın siklosporin A grubunda daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Christopher ve ark.'na<sup>(22)</sup> göre siklosporin A ile takrolimus arasında obstetrik komplikasyon riski açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır. NTPR datasına<sup>(18)</sup> göre ise takrolimus alan hastalarda siklosporin A alanlara oranla daha fazla hipertansiyon ve preeklampsi gelişmektedir.

NTPR verilerine göre karaciğer transplantasyonu sonrasında rejeksiyon oranı %8 civarındadır<sup>(17)</sup>. Vimala ve ark. yapmış oldukları çalışmada transplantasyon sonrası bir yıldan önceki gebeliklerde rejeksiyon oranını %33; sonrasındaki gebeliklerde %14 olarak saptamış-

lardır. Armenti ve ark. gebelik sırasında ve geçen iki yıl içerisindeki akut rejeksiyon ve doku reddinin kullanılan ajana göre farklı olduğunu belirtmişlerdir. Yirmi bir yaş altında nakil yapılan 57 hastanın %5 inde gebelik süresinde, %11'inde ise iki yıl içerisinde organ kaybı gerçekleşmiştir<sup>(18)</sup>.

## SONUÇ

Karaciğer transplantasyonu yapılmış bir hastada gebelik takibi, onu izleyen hekim için önemli bir sorumluluktur. Ancak günümüzde bu konudaki bilgi ve deneyimin artmasıyla birlikte transplantasyon sonrasında canlı doğum oranları daha iyiye doğru gitmektedir. Bu bilgilerin ışığında hastaların gebe kalma arzusu anlayışla karşılanmalı, yakın takip ile başarılı sonuçların elde edilebildiği onlarla paylaşılmalıdır. Gebe kalmaları halinde yüksek riskli gebelik kategorisinde oldukları unutulmaması gereken bu olgular, olası gebelik komplikasyonlarına karşı yakın izlem altında olmalıdırlar.

## KAYNAKLAR

1. Jabiry-Zieniewicz Z, Cyganek A, Luterek K, Bobrowska K, Kamifski P, Ziolkowski J, Zieniewicz K, Krawczyk M. Pregnancy and delivery after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005 Mar; 37(2): 1197- 200.
2. Heneghan MA. Pregnancy and the liver. In: Howdle PD, ed. *Comprehensive Clinical Hepatology.* 1st ed. London: Mosby, 2000; 3: 1- 3. 1.
3. Cundy TF, O'Grady JG, Williams R. Recovery of menstruation and pregnancy after liver transplantation. *Gut.* 1990 Mar; 31(3): 337- 8.
4. Mass K, Quint EH, Punch MR, Merion RM. Gynecological and reproductive function after liver transplantation. *Transplantation.* 1996 Aug 27; 62(4): 476- 9.
5. Brown KA, Lucey MR. Liver transplantation restores female reproductive endocrine function. *Hepatology.* 1991 Jun; 13(6): 1255- 7.
6. Yildirim Y, Uslu A. Pregnancy in patients with previous successful renal transplantation. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005 Sep; 90(3): 198- 202.
7. Casele HL, Laifer SA. Pregnancy after liver transplantation. *Semin Perinatol.* 1998 Apr; 22(2): 149- 55.
8. Laifer SA, Guido RS. Reproductive function and outcome of pregnancy after liver transplantation in women. *Mayo Clin Proc.* 1995 Apr; 70(4): 388- 94.
9. McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in recipients of solid organs--effects on mother and child. *N Engl J Med.* 2006 Mar 23; 354(12): 1281- 93.
10. Davison JM. Dialysis, transplantation, and pregnancy. *Am J Kidney Dis.* 1991 Feb; 17(2): 127- 32.
11. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, Jarrell BE, Moritz MJ, Burke JF. National transplantation Pregnancy Registry--outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation.* 1994 Feb 27; 57(4): 502- 6.
12. Grow DR, Simon NV, Liss J, Delp WT. Twin pregnancy after orthotopic liver transplantation, with exacerbation of chronic graft rejection. *Am J Perinatol.* 1991 Mar; 8(2): 135- 8.
13. Nagy S, Bush MC, Berkowitz R, Fishbein TM, Gomez-Lobo V. Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol.* 2003 Jul; 102(1): 121- 8.
14. Ville Y, Fernandez H, Samuel D, Bismuth H, Frydman R. Pregnancy in liver transplant recipients: course and outcome in 19 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Mar; 168(3 Pt 1): 896- 902.
15. Scantlebury V, Gordon R, Tzakis A, Koneru B, Bowman J, Mazzaferro V, Stevenson WC, Todo S, Iwatsuki S, Starzl TE. Childbearing after liver transplantation. *Transplantation.* 1990 Feb; 49(2): 317- 21.
16. Ville Y, Fernandez H, Samuel D, Bismuth H, Frydman R. Pregnancy in liver transplant recipients: course and outcome in 19 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Mar; 168(3 Pt 1): 896- 902.
17. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, Hecker WP, Lavelanet A, McGrory CH, Coscia LA. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2004: 103- 14.
18. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Frank A, Ramirez CB, Maley WL, Doria C, McGrory CH, Armenti VT. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2009: 103- 22.
19. Jain AB, Reyes J, Marcos A, Mazariegos G, Egtesad B, Fontes PA, Cacciarelli TV, Marsh JW, de Vera ME, Rafail A, Starzl TE, Fung JJ. Pregnancy after liver transplantation with tacrolimus immunosuppression: a single center's experience update at 13 years. *Transplantation.* 2003 Sep 15; 76(5): 827- 32.
20. Armenti VT, Moritz MJ, Davison JM. Drug safety issues in pregnancy following transplantation and immunosuppression:

- effects and outcomes. *Drug Saf.* 1998 Sep; 19(3): 219- 32.
21. Vyas S, Kumar A, Picuch S, Hidalgo G, Singh A, Anderson V, Markell MS, Baqi N. Outcome of twin pregnancy in a renal transplant recipient treated with tacrolimus. *Transplantation.* 1999 Feb 15; 67(3): 490- 2.
  22. 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.
  23. Dei Malatesta MF, Rossi M, Rocca B, Iappelli M, Giorno MP, Berloco P, Cortesini R. Pregnancy after liver transplantation: report of 8 new cases and review of the literature. *Transpl Immunol.* 2006 Apr; 15(4): 297- 302.
  24. Armenti VT, Herrine SK, Radomski JS, Moritz MJ. Pregnancy after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000 Nov; 6(6): 671- 85.
  25. Heneghan MA, Sylvestre PB. Cholestatic diseases of liver transplantation. *Semin Gastrointest Dis.* 2001 Apr; 12(2): 133- 47.
  26. Shlay JC, Mayhugh B, Foster M, Maravi ME, Barón AE, Douglas JM Jr. Initiating contraception in sexually transmitted disease clinic setting: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Aug; 189(2): 473- 81.
  27. Ville Y, Fernandez H, Samuel D, Bismuth H, Frydman R. Pregnancy after hepatic transplantation. 17 pregnancies. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1992; 21(6): 691- 6.
  28. Textor SC, Taler SJ, Canzanello VJ, Schwartz L, Augustine JE. Posttransplantation hypertension related to calcineurin inhibitors. *Liver Transpl.* 2000 Sep; 6(5): 521- 30.