

Organ Nakli Sonrası Doğum Kontrol Yöntemleri, Gebelik ve Emzirme

Yaprak S. ORDİN*, Özgül KARAYURT**

Öz

Bu literatür incelemesinin amacı, organ nakli sonrası doğum kontrol yöntemi kullanımı, gebelik ve emzirme ile ilgili var olan literatür bilgisini incelemektir. Organ nakli sonrası güvenli ve etkili doğum kontrol yöntemleri konusunda literatürde farklı bilgiler yer almaktadır. Organ nakli sonrası hastaların doğum kontrol yöntemleri konusunda bilgilendirilmeye gereksinimleri vardır. Karaciğer ve böbrek nakli hastalarında gebelik sırasında; en fazla hipertansiyon, gestasyonel diyabet ve preeklamsi olmak üzere sağlıklı popülasyondan daha fazla sorun geliştiği görülmektedir. Bebeklerde, en fazla erken doğum ve düşük doğum ağırlığının görülmesine rağmen malformasyon görülme durumunun sağlıklı popülasyona yakın olduğu belirtilmiştir. Hastalarda daha az sorun görülmesi için multidisipliner bir yaklaşım içerisinde, hemşirenin hastanın bakım gereksinimini belirlemesine ve bu konuda uygun bakımı yürütmesine yönelik kanıtlar oluşturulmasına gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Organ Nakli, Doğum Kontrol Yöntemi, Gebelik, Emzirme.

Abstract

Contraceptive Methods, Pregnancy And Breastfeeding After Organ Transplantation

The purpose is to review the literature on birth control methods, pregnancy and breastfeeding after organ transplantation. Information on safe and effective birth control methods after transplantation in the literature varies. Patients need to be informed about birth control methods after organ transplantation. It has been observed that liver and kidney transplant patients develop health problems including hypertension, gestational diabetes and preeclampsia during pregnancy more than do healthy people. Although the incidence of premature or low-birth weight infants is higher among them, the malformation incidence is stated to be close to that in normal population. In order to have fewer problems in transplant patients, a multidisciplinary approach should be displayed, and nurses should be able to determine the patient's nursing care needs and maintain the appropriate care.

Key Words: Organ transplantation, Contraceptive methods, Pregnancy, Breastfeeding.

Geliş tarihi: 13.05.2015 Kabul tarihi: 10.01.2015

Ülkemizde son üç yılda böbrek nakli nakli gerçekleştirilmiş kadınların %37'si ve karaciğer nakli gerçekleştirilmiş kadınların ise %41'inin doğurganlık yaşında olduğu (15-49 yaş) rapor edilirken (T.C. Sağlık Bakanlığı 2014) bu oran Amerika Birleşik Devletleri'nde %60 civarındadır (NTRP 2011). Böbrek nakli öncesi, son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların %73'ünde amenore, oligomenore gibi menstrual problemler görüldüğü belirtilmektedir (Matuszkiewicz ve ark. 2004). Karaciğer nakli öncesinde ise karaciğer yetmezliği, malnutrisyon, hipogonadizm, östrojen seviyesinin yükselmesi gibi çeşitli faktörler sonucu hipotalamik bezin ovulasyon mekanizmasının baskılanması ile kadın hastaların %50'sinde mestruasyon düzensizliği, amenore ve infertilite görülmektedir (Jabiry-Zieniewicz ve ark., 2005). Başarılı bir organ nakli sonrasında kadın hastaların %97'sinde menstrual döngü ve fertilitenin geri döndüğü bildirilmektedir (Jabiry-Zieniewicz ve ark. 2005). Bu hastalarda, fertiliten istenmeyen gebeliklerin önlenmesinde uygun doğum kontrol yöntemlerinin kullanılması önemlidir (Watnick ve Rueda, 2008). Organ nakli olmuş kadınlarda istenmeyen gebelik oranının %93 oranında olması (Guazzelli, Torloni, Sanches, Barbieri ve Pestana, 2008) hastaların uygun doğum kontrol yöntemleri kullanmadığı ve bu konuda eksik bilgilendirildiğini göstermektedir. Organ nakli sonrası doğum kontrol yöntemleri kullanılması gerektiği bilinmesine rağmen literatürde bu hasta grubu için güvenli ve etkili doğum kontrol yöntemleri konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır (Dünya Sağlık Örgütü [DSÖ], 2009). Son yıllarda, organ nakli sonrası, hasta izlem kalitesinde artma, cerrahi tekniklerde ve immunosupresif ilaçlarda gelişme ile birlikte hasta sonuçlarında iyileşme olduğu görülmektedir. Bu iyileşmenin organ nakli son-

rası gelişen gebeliklerin sonuçlarına yansımaları beklenmektedir. Ancak uluslararası literatürde, özellikle son 50 yılda transplantasyon sonrası gebeliklerde maternal ve fetal komplikasyonlarda artış olduğu belirtilmektedir. Literatürde, organ nakli sonrası doğum kontrol yöntemleri ve gebelik ile ilgili çalışmaların böbrek ve karaciğer nakli hastaları ile yapıldığı görülmektedir (Josephson ve McKay, 2013; Krajewski, Geetha e Gomez-Lobo 2013; Paulen, Folger, Curtis ve Jamieson 2010; Ramhendar ve Byrne, 2013; Guazzelli ve ark., 2008; Ortiz, Croxatto ve Copper, 2007; Pietrzak ve ark. 2007; Mazziotti, Angeli, Bilezikian, Canalis ve Giustina, 2006; Pietrzak, Wielgos, Kaminski, Jabiry-Zieniewicz ve Bobrowska., 2006; McKay ve ark., 2005; Shaker ve Lukert 2005; Lessan-Pezeshki ve ark. 2004; Mattix ve ark., 2003; Seidegard Simonsson ve Edsbacker, 2000). Ülkemizde en fazla böbrek ve karaciğer nakli yapıldığından bu literatür sonuçlarının bizim hastalarımıza da katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu literatür derlemesinin amacı, organ nakli uygulanmış ve doğurganlık çağındaki kadınlarda, doğum kontrol yöntemleri, gebelik ve emzirme konusunda araştırma sonuçlarını incelemektir.

Doğum Kontrol Yöntemleri

Karaciğer nakli hastalarının yaklaşık %30'unda ilk üç ay içinde mestruasyonun başladığı ve 10 ay sonrasında düzene girdiği belirtilmektedir (Guazzelli ve ark. 2008). Böbrek nakli sonrası ise hipotalamik ovaryum fonksiyonunun hızlı bir şekilde etkilenecek fertilitenin daha kısa bir sürede geri geldiği vurgulanmaktadır (Pietrzak ve ark. 2006). Xu ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında, doğurganlık çağındaki olan 98 böbrek nakli alıcısında 133 istenmeyen gebelik geliştiği rapor edilmiştir. Farklı bir çalışmada, 197 böbrek nakli alıcısında, nakil öncesi doğum kontrol yöntemleri hakkında danışmanlık alma oranı %74.5 iken sonrası bu oranın %48.7 olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu hastaların %86.3 nakil öncesi bir doğum kontrol yöntemi kullanırken nakil sonrası bu oranının %72.1'e düştüğü rapor edilmiştir.

*Yrd. Doç. Dr. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, 35340, İnciraltı, İzmir. E-mail: yaprak.sarigol@deu.edu.tr **Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, 35340, İnciraltı, İzmir. E-mail: ozgul.kyurt@deu.edu.tr

Bu durum nakil sonrası doğum kontrol yöntemleri konusunda hastaların bilgilendirilmesinin önemini göstermektedir (Guazzelli ve ark. 2008).

Birçok tanımlayıcı araştırmada, organ nakli hastalarının sıklıkla bariyer yöntemleri ya da koitus interreptus yöntemini kullandığı belirtilmektedir (Guazzelli ve ark. 2008; Lessan-Pezeshki ve ark. 2004; Mattix ve ark. 2003). Organ nakli hastalarının kullandığı diğer doğum kontrol yöntemleri; oral kombine oral kontraseptif ilaçlar, sadece progesteron içeren kontraseptif ilaçlar, transdermal kontraseptif bant, hormonlu veya hormonsuz rahim içi araç (RİA) olarak belirtilmektedir (Josephson ve McKay, 2013; Paulen ve ark. 2010).

Organ nakli hastaları ömür boyu immunosupresif ilaç kullandıkları için güvenli doğum kontrol yönteminin seçilmesi önemlidir. Ancak bu konuda yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu hasta grubunda; kombine oral kontraseptifler, sadece progesteron içerenler kontrestifler, depo progesteron ve RİA kullanım güvenliğini karşılaştıran çalışmalara ulaşılmamıştır. Oral kombine kontraseptif, kombine hormonal bant ya da vajinal halka kullanan organ nakli hastalarında, kardiyovasküler risk olduğuna yönelik teorik görüş bulunmaktadır (Paulen ve ark. 2010). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), kombine oral kontraseptif kullanımının; derin ven trombozu, pulmoner emboli öyküsü olan kadınlarda önermemekte ve hipertansiyonlu kadınlarda kullanım riski olduğunu vurgulamaktadır (DSÖ, 2009). DSÖ "Tıbbi Kontraseptif Kullanım Ölçütleri" raporunda, oral kontraseptif kullanım risklerinin, yararlarından daha fazla olduğu belirtilmektedir (DSÖ, 2009). Ayrıca Amerikan Transplantasyon Birliği raporunda, oral kontraseptif kullanımının hipertansiyon yan etkisi ve bunun kontrolü ile ilgili bir öneri bulunmamaktadır (McKay ve ark. 2006). Pietrzak ve arkadaşlarının (2007) çalışmasında, oral kontraseptif kullanan kadınlarda antihipertansif ilaç dozları ve tipinde değişiklik yapıldığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada, böbrek nakli alıcılarında düşük doz oral kontraseptif tedavi (n=26) kullanan iki hastada ciddi tıbbi komplikasyon (tromboflebit, rejeksiyon) nedeniyle tedavinin kesildiği ancak başka tedavi sonlandırmanın olmadığı ve gebelik gelişmediği belirtilmiştir (Pietrzak ve ark. 2007). Farklı bir çalışmada, karaciğer nakli alıcılarında oral kontraseptif ve transdermal kontraseptif bant kullanımı sonrası biyokimyasal değerler ve greft fonksiyonunda olumsuz bir etkilenme olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca, hiçbir hastada kontrasepsiyonun kesilmediği ve gebeliğin görülmediği rapor edilmiştir (Jabiry-Zieniewicz ve ark. 2007). Oral kontraseptif kullanımı ile ilgili diğer önemli konu immunosupresif ilaçlarla etkileşime girmesidir. Literatürde glukokortikoidlerin oral kontraseptif ilaçların etkisini azalttığı belirtilmektedir (Paulen ve ark. 2010). Ancak bir çalışmada oral glukokortikoid kullanan organ nakli olmayan kadınlarda oral kontraseptif hormon düzeyinin değişmediği belirtilmektedir (Seidegard ve ark. 2000). Ayrıca, siklosporin, takrolimus ve sirolimus gibi ilaçların oral kombine kontraseptif ilaçların etkisini azaltma ya da artırma etkisi bilinmemektedir (Paulen ve ark. 2010).

Depo progesteron ya da sadece progesteron içeren kontraseptifler karaciğerde metabolize olduğu için karaciğer hastalığı ya da yetmezliği olan kadınlarda önerilmemektedir (Krajewski ve ark. 2013). Depo progesteron kullanımının organ nakli hastalarında, immunosupresif kullanımı ile birlikte kemik yoğunluğu kaybı ve kırıklarda artışa neden olduğu belirtilmektedir (Krajewski ve ark. 2013; Mazziotti ve ark. 2006; Shaker ve Lukert 2005.). Or-

gan nakli sonrası yaygın olarak kullanılan glukokortikoidler uzun dönemde osteoblastik aktivitede azalma ve kemik yıkımında (rezorbsiyon) artmaya neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda uzun süreli glukokortikoid kullanan hastalarda ikincil osteoporoz görülme durumunun arttığı ve %30-50 fraktür görüldüğü belirtilmektedir (Mazziotti ve ark. 2006; Shaker ve Lukert 2005). Bu nedenle organ nakli hastalarında, depo progesteron ve glukokortikoidlerin birlikte kullanımı kemik kaybında artışa neden olabileceği düşünülebilir.

Tüm RİA'lar, sperm ve ovumun birleşimini endometriumda lokal inflamatuvar etki oluşturarak engellemektedir (Ortiz ve ark. 2007). Teorik olarak organ nakli hastalarında kullanılan immunosupresif ilaçların inflamatuvar reaksiyonu etkilediği düşünülmektedir. Ancak immunosupresif ilaçlar RİA'da etkili olan makrofaj aktivitesini kapsayan hücrel inflamatuvar aktiviteyi etkileme düzeyi düşüktür. İmmunosupresif ilaçlar, etkisini hormonal inflamatuvar aktiviteyi etkileyerek göstermektedir (Estes ve Westhoff, 2007). Hormonsuz RİA içerisinde yer alan iyonlar ve hormonlu RİA içerisinde yer alan hormonların immunosupresif ilaçlarla etkileşimi bilinmemektedir. RİA kullanan ve gebelik yaşayan organ nakli hastaları ile yapılmış üç vaka analizi dışında bu konu ile ilgili yapılmış bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Hormonlu RİA kullanımını, karaciğer, böbrek ve pankreas nakli hastasında inceleyen (n=11) bir vaka analizinde, kadınların hiçbirinde gebelik gelişmediği ve pelvik enfeksiyonu görülmediği rapor edilmiştir (Ramhendar ve Byrne, 2013). Farklı bir araştırmada örneklem içerisinde yer alan bir böbrek nakli alıcısında RİA (özellik belirtilmemiş) kullanımı sonrası gebelik geliştiği rapor edilmiştir (Lessan, Pezeshki ve ark. 2004). İmmunosupresif kullanan organ nakli hastalarında RİA kullanımı ile ilgili diğer bir konu enfeksiyon riskini arttırdığı görüşüdür. Literatürde, RİA kullanan böbrek nakli hastalarında yapılmış bir vaka analizinde, bakteriyel peritonit geliştiği ancak enfeksiyonun nedeninin bilinmediği rapor edilmiştir (Fedorkow, Corenblum, Shaffer ve ark. 1989). Bu eski tarihli vaka analizi dışında bu konuda literatürde yeterli kanıt bulunmamaktadır. Amerikan Transplantasyon Birliği raporunda, RİA kullanımının enfeksiyon riskini arttırdığı ve kullanım etkinliğini azalttığı (McKay ve ark. 2005) ve yapılan bir sistematik incelemede kontrasepsiyon açısından güvenilir olmadığı belirtilmektedir (Paulen ve ark. 2010).

Gebelik

Böbrek nakli sonrası ilk bebeğin 1958'te sezeryan ile doğduğu bildirilmiştir. Bu annenin, canlı vericisi tek yumurta ikizi olduğu için immunosupresif ilaç kullanmadığı belirtilmiştir. Alıcının toplamda üç normal gebeliği olduğu, 76 yaşında böbrek fonksiyonları normal olarak devam ederken yaşamını kaybettiği rapor edilmiştir (Murray 2011). İlk karaciğer nakli sonrası gebeliğin 1960 ve 1978 yılında olduğu gerçekleştirildiği ve 178 yılında doğan bebeğin sağlık durumunun iyi olduğu bildirilmiştir (Walcott, Derick, Jolley ve 1978). Dünya'da üç gönüllü kayıt merkezi organ nakli sonrası gebelik ile ilgili verileri kayıt etmektedir. Bunlar; Amerika Ulusal Transplantasyon Gebelik Kayıt Merkezi (1991-hala devam ediyor), İngiltere Ulusal Transplantasyon Gebelik Kayıt Merkezi (1994-2001) ve Avrupa Diyaliz ve Transplantasyon Derneği Kayıt Merkezidir (1960-1992). Knight ve arkadaşlarının çalışmasında 2007 ve 2012 yılları arasında İngiltere'de 52 karaciğer nakli hastasında 59 gebelik geliştiği belirtilmiştir. Karaciğer nakli hastalarının kontrasepsiyon kullanım süresinin altı yıl

olduğu, preeklamsi riskinin sağlıklı popülasyondan 4.3 kat ve 37 haftadan önce doğum yapma riskinin 8.6 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, 59 gebelikten 54'ünün canlı doğum, birinin ölü doğum olduğu ve dördünün de gebelik sırasında sonlandırıldığı belirtilmiştir (Knight ve ark. 2013). İngiltere'de böbrek nakli hastalarında yapılan bir araştırmada, 2007-2009 yılları arasında 101 hastada 105 gebelik geliştiği, hastaların %24'ünde preeklamsi, %52'sinde erken doğum olduğu, doğan bebeklerin %24'ünün persentilinin düşük olduğu (< 10. persentil) bildirilmiştir (Bramhan ve ark. 2013). Genellikle organ nakli sonrası gebelik ile ilgili çalışmaların tek merkezli ve geriye dönük olduğu görülmektedir (Sabinda ve ark. 2006). Organ nakli sonrası gebelik ile ilgili önemli konular; uygun gebelik zamanı, gebelikte görülen sorunlar ve immunosupresif ilaç kullanımınıdır.

Gebelik Zamanı

Organ nakli sonrası gebeliğin, genellikle nakil sonrası bir ya da iki yıl sonra olması önerilmektedir. Birçok çalışmada bu süre iki yıl olarak belirtilmiştir (Josephson ve McKay 2013; McKay ve ark. 2006). Amerikan Transplantasyon Derneği, organ naklinden iki yıl sonra gebelik önermektedir ancak bazı organ nakli alıcısı olan kadınlarda nakil sonrası iki yıl beklemenin o kadınlar için üreme çağının sona erme riski taşıdığından bazı kadınlarda iki yıl yerine bir yıl beklenilebileceği belirtilmektedir (McKay ve ark. 2006). Organ nakli sonrası gebeliğin düşünülebilmesi için; greft fonksiyonunun iyi, kullanılan immunosupresif ilaç sayısı ve dozunun en aza indirilmiş, uzun zamandır immunosupresif ilaç tedavisinde bir değişiklik yapılmamış, son bir yıldır rejeksiyon atağı geçirilmemiş olması ve fetüse geçebilecek bir enfeksiyonun (sitomegalovirüs vb.) ya da tedavi protokolünde teratojenik ilaç kullanılmıyor olması (valgansiklovir vb.) gerektiği vurgulanmaktadır (Krajewski ve ark., 2013; McKay ve Josephson 2006; Parhar, Gibson ve Coffin, 2012; Surti ve ark., 2008). Ramhendar ve Bryne'nın (2013), sistematik literatür incelemesinde, böbrek nakli hastalarında nakil sonrası gebelik için; canlı vericiden nakillerde bir yıl, kadavra vericiden nakillerde ise iki yıl bekleme süresi olduğu belirtilmiştir. Transplantasyon sonrası geçen süreye göre hastalarda gelişen sorunları inceleyen bir meta analizde; nakil sonrası ve gebelik zamanı arasındaki süre ortalaması 3.2 yıl olarak belirtilmiştir. Aynı meta analizde, nakil öncesi ilk iki yıl içinde olan gebeliklerde; hipertansiyon, preeklamsi, sezeryanla doğum ve erken doğumun daha fazla olduğu belirtilirken iki yıl sonrası gelişen gebeliklerde bu sorunların %40-50 azaldığı belirtilmiştir (Desphande ve ark., 2011).

Gebelikte Görülen Sorunlar

Literatürde, gebelik ile ilgili sorunlar; maternal sorunlar, obstetrik sorunlar ve fetal sorunlar olmak üzere üç başlık altında sınıflandırılmıştır.

Maternal Sorunlar: İmmunosupresif ilaç kullanımı, abdominal cerrahi riskleri ve ileri yaş, organ nakli sonrası gelişen gebeliklerde komplikasyon gelişme riskini arttırmaktadır (Desphande ve ark. 2011). Literatürde karaciğer nakli ve maternal risk artışı arasında ilişki olduğuna yönelik bir araştırmaya ulaşılamamıştır (Parhar ve ark. 2012). Sadece bir vaka analizi çalışmasında, primipar 40 yaşında olan bir karaciğer nakli hastasında doğum sırasında infrarenal aortik greft pıhtısı geliştiği ve iki gün sonra karaciğer allograft gangren nedeniyle yaşamını kaybettiği rapor edilmiştir (Jain ve ark. 2003). Karaciğer nakli sonrası gebelik sonuçları

nı ile ilgili bir literatür incelemesinde; hemorajinin %9, enfeksiyonun %2-26, hipertansiyonun %2-43, preeklamsinin %2-22, gestasyonel diabetin %0-38 ve rejeksiyonun %0-20 oranında görüldüğü belirtilmiştir (Parhar ve ark. 2012). Hipertansiyon, gebelikte görülen ve farmakolojik olarak tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Gebelikte görülen hipertansiyonun, fetüste büyüme geriliği, erken doğum, düşük ve düşük doğum ağırlığına neden olduğu belirtilmektedir (Josephson ve McKay 2013). Gebelikte görülen hipertansiyon, serum kreatinin seviyesinde artma ve proteinüri gebelik sonuçlarını olumsuz etkileyen faktörlerdir (Desphande ve ark. 2011). Ülkemizde böbrek nakli hastalarında yapılan bir araştırmada serum kreatinin değeri 1.5 mg/dL olması ile erken doğum arasında ilişki olduğu bulunmuştur (Yıldırım ve Uslu, 2005). Farklı bir araştırmada da, serum kreatinin değeri 1.5 mg/dL'den yüksek olan hastalarda postpartum iki yıl içerisinde greft kaybının daha fazla olduğu belirtilmiştir (Keitel, Bruno, Duarte ve ark. 2004). Greft kaybı doğum sonrası böbrek nakli hastalarında yaygın görülen bir sorun değildir. Amerika verilerine göre, böbrek nakli hastalarında greft kaybının doğumdan iki yıl sonra %6-9 oranında görüldüğü belirtilirken (NTRP, 2011) bir meta analizde gebeliğin greft yaşamını tehdit etmediği belirtilmektedir (Desphande ve ark. 2011). Organ nakli sonrası gelişen gebeliklerde rejeksiyon gelişmesi de az görülen bir durumdur. Rejeksiyonun, Brahman ve Bryne (2013) çalışmasında %2, Amerika verilerine göre %1-2 oranında (NTRP, 2011) görüldüğü rapor edilmektedir. Hastalar gebelik sırasında daha yakından takip edildiği için rejeksiyonun az oranda görülmesi beklenen bir durumdur.

Obstetrik Sonuçlar: Amerika'da yapılan böbrek nakli sonrası gebelik ile ilgili sonuçları inceleyen bir meta analizde obstetrik komplikasyon, sezeryanla doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi yüksek doğum riskinin fazla olduğu belirtilmiştir (Desphande ve ark. 2011). Karaciğer nakli hastalarında sezeryanla doğumun (%20-%100) normal popülasyondan daha fazla olduğu belirtilmektedir (Parhar ve ark. 2012). Bunun nedeni gebelik sırasında gelişen preeklamsi ve hipertansiyon ile birlikte doğum eyleminde fetal distress riskinde artışı engellemek olduğu belirtilmektedir. Karaciğer nakli hastalarında, komplikasyonsuz ve müdahalesiz vajinal doğum oranının %0-50 oranında olduğu rapor edilmektedir (Parhar ve ark. 2012). Bu oranlar arasında çok fazla fark olması organ nakli merkezlerinin bu konuya bakış açısı farkından kaynaklanmaktadır. Amerika'da genellikle merkezler organ nakli hastasının fizyolojik durumuna bağlı olarak normal doğumu tercih etmektedir (Desphande ve ark. 2011; Parhar ve ark. 2012). Ülkemizde ise organ nakli hastalarının doğum şekli ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak Avrupa'da olduğu gibi ülkemizde de özellikle karaciğer nakli hastalarında sezeryanla doğum tercih edilmektedir (Sibanda, Briggs, Davidson, Johnson ve Rudger, 2007; Bramham ve ark. 2013).

Fetal Sonuçlar: Böbrek nakli sonrası gebelik ile ilgili sonuçları inceleyen bir meta analizde canlı doğum oranının %73.5 olduğu belirtilmiştir (Desphande ve ark. 2011). Karaciğer nakli hastalarında preterm doğum (<37 hafta) oranının %13-50 olduğu belirtilmektedir (Parhar ve ark. 2012). Amerika'da böbrek nakli hastalarında yapılan bir meta analizde böbrek nakli hastalarında yeni doğan gestasyonel yaş ortalamasının 35.6 hafta olduğu (Amerika normal popülasyon ortalaması 38.7 hafta) ve doğum ağırlığı ortalamasının 2420 g (Amerika normal popülasyon orta-

laması 3298 g olduğu belirtilmiştir (Desphande ve ark. 2011). Bramham ve arkadaşlarının (2013) araştırmasında böbrek nakli hastalarında gestasyonel yaşı 36 hafta olduğu ve kadınların %52'sinin 37 haftadan önce doğum yaptığı belirtilmiştir (Bramhan ve ark. 2013). Amerika Ulusal Gebe Kayıt Merkezi 2011 yılı verilerine göre, gestasyonel yaş ortalaması siklosporin kullanan kadınlarda 35.9 hafta, neoral kullanan kadınlarda 35.8 hafta ve takrolimus kullanan kadınlarda ise 35.3 hafta olduğu belirtilmiştir (National Transplantation Pregnancy Registry-NTRP, 2011).

Karaciğer nakli hastalarında, fetal ölümlerin % 5-19, ölü doğumun %0-2, düşük doğum ağırlığının (<2500 g) % 5-57 ve doğumsal anormalinin % 0-17 oranında görüldüğü belirtilmiştir (Parhar ve ark. 2012). Karaciğer nakli hastalarının bebeklerinin uzun dönem sonuçları ile ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. Wu ve arkadaşlarının (1998) ça-

lışmasında altı çocuk 48 ay izlenmiş ve bu çocuklarda fiziksel ve psikososyal bir anormallik görülmediği belirtilmiştir (Wu, Nashan ve Messner ve ark. 1998). Başka bir çalışmada 11 çocuk üç aydan beş yıla kadar izlenmiş ve bu çocuklarda fizikle ve nörokognitif bir anormallik görülmediği belirtilmiştir (Ville, Fernandez, Samuel, Bismuth ve Frydman 1993).

Gebelikte İmmunosupresif İlaç Kullanımı

Amerika İlaç ve Besin Dairesi (U.S. Food and Drug Administration) raporunda yer alan organ nakli sonrası hastaların kullandıkları immunosupresif ilaçların gebelikte kullanıma ilişkin sınıflandırılması ve yan etkileri Tablo 1'de yer almaktadır.

Tablo 1. İmmunosupresif İlaçların FDA* Sınıflaması ve Yan Etkileri

İlaçlar	FDA sınıfı	Yan etkileri
Glikokortikoidler	Prednisol= B* Prednisol ve metilprednisolon= C+	Gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diabet, fetal adrenal yetersizlik, yarık damak – dudak
Siklosporin ve Takrolimus	C	Maternal diabet, hipertansiyon, preeklamsi, böbrek fonksiyonlarında bozulması, fetal perinatal hiperkalemi
Azathioprine	D&	Fetal anemi, trombositopeni, lökopeni, fetal immunoglobulin seviyesinde düşme, neonatal enfeksiyon ve sepsis, erken doğum, düşük doğum ağırlığı
Mikofenolat mofetil ve Mikofenolik asit	D	İlk trimesterde düşük, fetal malformasyon (yarık damak – dudak), kulak kanalının küçük olması
Sirolimus ve everolimus	C	Bu ilaçların yan etkilerine ilişkin yeterli çalışma bulunmamaktadır.
Beletacept	C	
Basiliximab	B	
Antitimosit globulin	C	

*FDA: United States Food and Drug Administration

*B: fetal risk olduğu ile ilgili hayvan üzerinde laboratuvar deneyi, hayvan ya da insan üzerinde kontrollü çalışma yok,

+C: fetal risk olduğu ile ilgili hayvan deneyi sonuçları var ancak hayvan ya da insan üzerinde kontrollü çalışma yok,

&D: İnsan üzerinde riskli olduğu ile ilgili kanıtlar var. Ancak yara ve zararları düşünülerek kullanılması gerekir.

Glikokortikoidler, organ nakli sonrası genellikle kısa etkili prednisol, prednisolon ve metilprednisolon kullanılmaktadır. Gebelikte kullanımı fetal akciğer yetmezliği, pretermatür doğum riski taşımaktadır. Organ nakli sonrası genelde kısa bir süre sonra kesilmesi tercih edilmektedir. Organ nakli sonrası ideal gebelik zamanı olan iki yıl sonra hastaların glikokortikoid kullanma oranının oldukça düşük olması gerekmektedir. Bu ilaçların plensanta geçişleri bildirilmiştir. Ancak az bir miktarı kordon kanında görülmektedir.

Takrolimus, anne ilaç konstrasyonunun %71'i maternal dolaşım ile bebeğe geçmektedir (Zheng ve ark. 2013). Anne ya da bebekte bir sorun gelişirse (anemi, hipoalbuminemi) en fazla %50 olmak üzere doz azaltılmasına gidilmesi önerilmektedir (Hebert ve ark. 2013). Yenidoğanda nefrotosisite ve hiperkalemiye sebep olabilmektedir (Kainz ve ark. 2000).

Siklosporin, intrauterin hayatta ve sonrası emzirmede yenidoğanın hücrel metabolizmasını etkilediği için Amerikan Pediatri Akademisi tarafından kullanılması önerilmektedir (Amerikan Pediatri Akademisi, 2001).

Mikofenolat mofetil, karaciğer nakli hastalarında %10.8 prematür doğuma ve %4.1 düşük doğum ağırlığına sebep olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, erkek karaciğer nakli hastalarının bebeklerinde pilorik stenoz ve kongenital diyafragmatik herniasyona sebep olduğu rapor edilmiştir (Jones ve ark. 2013).

Emzirme

Organ nakli hastalarında emzirme konusu oldukça tartışmalı bir konudur. Merkezden merkeze farklılık göstermektedir. Aynı zamanda bu konuda yapılmış çok az çalışma bulunmaktadır. Glikokortikoidler anne sütüne geçmektedir ancak Amerikan Pediatri Akademisi anne sütünün yararları ve anne sağlığına etkisi açısından emzirmeyi önermektedir. Takrolimusun anne sütüne %1 oranında geçtiği (Zheng ve ark. 2013, French, Soldin, Soldin ve Karen 2003, Gardien ve Begg, 2006) ve bebeğe yan etkisi olmadığı belirtilmektedir (Gardiner ve Begg, 2006, Gouraud ve ark. 2011). Amerikan Pediatri Akademisi, siklosporinin yenidoğanın hücrel metabolizmasını bozma etkisi olduğunu belirtmiştir (Amerikan Pediatri Akademisi, 2001). Bazı kaynaklarda, organ nakli sonrası emzirme önerilmezken (Zheng ve ark. 2013, French ve ark. 2003) farklı bir çalışmada bebeklerin intrauterin hayatta daha fazla ilaç konsantrasyonu maruz kaldıkları için emzirmenin faydasının yan etkisinden çok daha fazla olduğu için emzirme önerilmektedir (Hebert ve ark. 2013).

Sonuç ve Öneriler

Organ nakli sonrası güvenli ve etkili doğum kontrol yöntemleri konusunda literatürde farklı bilgiler yer almaktadır. Organ nakli sonrası hastaların doğum kontrol yöntemleri konusunda bilgilendirilmeye gereksinimleri vardır. Organ nakli sonrası güvenli ve etkili doğum kontrol yöntemlerinin karşılaştırmalı olarak ve uzun dönem sonuçlarının a-

raştırılmasına gereksinim vardır. Karaciğer ve böbrek nakli hastalarında gebelik sırasında; en fazla hipertansiyon, gestasyonel diabetes ve preeklamsi olmak üzere sağlıklı popülasyondan daha fazla sorun geliştiği görülmektedir. Bebeklerde, en fazla erken doğum ve düşük doğum ağırlığının görülmesine rağmen malformasyon görülme durumunun sağlıklı popülasyona yakın olduğu belirtilmiştir. Hastalarda daha az sorun görülmesi için multidisipliner multidisipliner bir yaklaşım içerisinde, hemşirenin hastanın bakım gereksinimini belirlemesine ve bu konuda uygun bakımı yürütmesine yönelik kanıtlar oluşturulmasına gereksinim vardır. Bu konular ile ilgili daha fazla kanıt oluşturulması için; her merkezin kayıt merkezlerine üye olarak veri sağlmasına, hasta sonuçlarını rapor etmesine gereksinim olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, doğum kontrol yöntemlerinin güvenilirliği, ilaç etkileşimi ve gebelik sonuçları ile ilgili araştırmalar yapılması önerilmektedir. Her merkezin anne sütünün bebeğe yararları ve anne sağlığına etkisi açısından emzirme konusunu değerlendirmesi ve bu konuda yeni kanıtların oluşturabilmesi için hasta sonuçlarının rapor edilmesi önemlidir.

Kaynaklar

- Bramhan, K., Nelson-Piercy, C., Gao, H., Pierce, M., Bush, N., Spark, B., Brocklehurst, P., Kurinczuk, J.J., Knight, M. (2013). Pregnancy in renal transplant recipients: A UK National cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8(2): 290-298.
- Deshpande, N.A., James, N.T., Kucirka, L.M., Boyarsky, B.J., Garonzik-Wang, J.M., Montgomery, R.A., Segev, D.L. (2011). Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*, 11: 2388-2404.
- Dünya Sağlık Örgütü-DSÖ (2009). World Health Organization-A WHO Family planning Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 4th Edition.
- Estes, C.M., Westhoff, C. (2007). Contraception for the transplant patient. *Semin Perinatol*, 31:372-7.
- Fedorkow, D.M., Corenblum, B., Shaffer, E.A. (1989). Cholestasis induced by oestrogen after liver transplantation. *BMJ*, 299: 1080-1
- French, A.E., Soldin, S.J., Soldin, O.P., Karen, G. (2003). Milk transfer and neonatal safety of tacrolimus. *Ann Pharmacother*, 37: 815.
- Gardiner, S.J., Begg, E.J. (2006). Breastfeeding during tacrolimus therapy. *Obstet Gynecol*, 107: 453.
- Gouraud A, Bernard N, Millaret A, Bruel M, Paret N, Vial T. Serum level of tacrolimus in of breastfeed infant and long term follow-up. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2011; 25 Suppl: 103.
- Guazzelli, C.A., Torloni, M.R., Sanches, T.F., Barbieri, M., Pestana, J.O. (2008). Contraceptive counseling and use among 197 female kidney transplant recipients. *Transplantation*, 86:669-72.
- Hebert, M.F., Zheng, S., Hays, K., Shen, D.D., Davis, C.L., Umans, J.G., Miodovnik, M., Thummel, K.E., Easterling, T.R. (2013) Interpreting Tacrolimus Concentrations Du-ring Pregnancy and Postpartum, *Transplantation*, 95(7): 908-915
- Jabiry-Zieniewicz, Z., Bobrowska, K., Kaminski, P., Wielgos, M., Zeinewicz, K., Krawczyk, M. (2007). Low-dose hormonal contraception after liver transplantation. *Transplant Proc*, 39: 1530-2
- Jain, A.B., Reyes, J., Marcos, A., Mazairegos, G., Egthesad, B., Fontes, P.A., Cacciarelli, T.V., Marsh, J.W., de Venca, M.E., Starel, T.E., Ve Fung J.J. (2003). Pregnancy after liver transplantation with tacrolimus immunosuppression: a single center's experience update at 13 years. *Transplantation*, 76: 827-832.
- Jones, A., Clary, M.J., McDermott, E., Coscia, C.A., Constantinescu, S., Moritz, M.J., Armenti, V.T. (2013). Outcomes of pregnancies fathered by solid-organ transplant recipients exposed to mycophenolic acid prodrug, *Progress in Transplantation*, 23(2); 153-157
- Kainz, A., Harabacz, I., Cowlrick, I.S., Godgil, S.D., Hagiuser, D. (2000). Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation*, 70: 1718.
- Knight, M., Workman, M., Fitzpatrick, K., Acosta, C., Peirsegaale, P., Mistry, V., Kurinczuk, J.J. (2013). UK Obstetric Surveillance System Annual Report 2013. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit. Erişim Tarihi: 13.01.2014. <https://www.npeu.ox.ac.uk/downloads/files/ukoss/annual-reports/UKOSS-Annual-Report-2013.pdf>
- Lessan-Pezeshki, M., Ghazizadeh, S., Khatami, M.R., Mahdavi, M., Razaqhi, E., Seifi, S., Ahmadi, F., Maasar, S. (2004). Fertility and contraceptive issues after kidney transplantation in women. *Transplant Proc*, 36:1405-6.
- Mattix Kramer, H.J., Tolkoff-Rubin, N.E., Williams, W.W., Cosimi, A.B., Pascual, M.A. (2003). Reproductive and contraceptive characteristics of premenopausal kidney transplant recipients. *Prog Transplant*, 13:193-6.
- Matuszkiewicz-Rowinska, J., Skorzevska, K., Radowicki, S., Niemczyk, S., Sokalski, A., Przedlocki, J. (2004). Endometrial morphology and pituitary-gonadal axis dysfunction in women of reproductive age undergoing chronic haemodialysis—a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*, 19(8): 2074-2077.
- Mazziotti, G., Angeli, A., Bilezikian, J.P., Canalis, E., Giustina, A. (2006). Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab*, 17:144-9.
- McKay, D.B., Adams, P.L., Bumgardner, G.L., Davis, C.L., Fine, R.N., Krams, S.M., Martinez, O.M., Pavlakis, M., Tolkoff-Rubbin, N., Sherman, M.S., Josephson, M.A. (2006) Reproduction and pregnancy in transplant recipients: current practices. *Prog Transplant*, 16(2):127-132.
- McKay, D. B., Josephson, M. A., (2005). Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant* 2005;5(7): 1592-9.
- McKay, D. B., M. A. Josephson (2006). Pregnancy in recipients of solid organs effects on mother and child. *N Engl J Med*, 354(12): 1281-93.
- Murray, J. E. (2011). Edith Helm (April 29, 1935-April 4, 2011): The world's longest surviving transplant recipient. *Am J Transplant*, 11(7): 1545-1546.
- National Transplantation Pregnancy Registry-NTRP. (2011). Annual Report, Thomas Jefferson University. pp: 1-22. Erişim Tarihi: 13.01.2014. <http://ntrp.giftoflifeinstitute.org>.

- Ortiz, M. E., Croxatto, H. B. (2007). Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action. *Contraception*, 75:S16-S30.
- Parhar, K. S., Gibson, P. S., Coffin, C. S. (2012). Pregnancy following liver transplantation: Review of outcomes and recommendations for management, *Can J Gastroenterol*, 26(9); 621-626
- Paulen, M. E., Folger, S. G., Curtis, K. M., Jamieson, D. (2010). Contraceptive use among solid organ transplant patients: a systematic review, *Contraception*, 82: 102-112
- Pietrzak, B., Bobrowska, K., Jabiry-Zieniewicz, Z., Kaminski, P., Wielgos, M., Pazik, J., Durlik, M. (2007). Oral and transdermal hormonal contraception in women after kidney transplantation. *Transplant Proc*, 39:2759-62.
- Pietrzak, B., Wielgos, M., Kaminski, P., Jabiry-Zieniewicz, Z., Bobrowska, K. (2006). Menstrual cycle and sex hormone profile in kidneytransplanted women. *Neuro Endocrinol Lett*, 27(1-2): 198-202.
- Seidegard, J., Simonsson, M., Edsbacker, S. (2000). Effect of an oral contraceptive on the plasma levels of budesonide and prednisolone and the influence on plasma cortisol. *Clin Pharmacol Ther*, 67: 373-81.
- Shaker, J. L., Lukert, B. P. (2005). Osteoporosis associated with excess glucocorticoids. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 34:341-349.
- Sibanda, N., Briggs, D., Davison, J.M., Johnson, R., Rudger, C. (2007). Pregnancy after organ transplantation (a report from U.K. Transplant pregnancy registry *Transplantation*, 83(10); 1301-1307.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Organ, Doku ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı Bilgi Sistemleri Yönetimi ve Denetimi Birimi, web adresi: bagis@saglik.gov.tr, e-posta: bilgisistemleriyonetimi@gmail.com
- Ville, Y., Fernandez, H., Samuel, D., Bismuth, H., Frydman, R. (1993). Pregnancy in liver transplant recipients: course and outcome in 19 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 168: 896-902.
- American Academy of Pediatrics, Committee in Drugs, The transfer of drugs and other chemicals into human milk (2001). *Pediatrics*, 108: 776-89.
- Watnick, S., Rueda, J. (2008). Reproduction and contraception after kidney transplantation. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 20:308-12.
- Wu, A., Nashan, B., Messner, U., Schmidt, H. H., Guenther, H. H., Niesert, S., Pichmayr, R. (1998). Outcomes of 22 successful pregnancies after liver transplantation. *Clin Transplant*, 12: 454-464.
- Zheng, S., et all. (2013). Tacrolimus placental transfer at delivery and neonatal exposure through breast milk. *Br J Clin Pharmacol*, 76(6):988-96.
- Ramhendar, T., Byrne, P. (2013). Contraception for renal transplant recipients in the Republic of Ireland: a review. *Ir J Med Sci*, 182: 315-317.
- Walcott, W. O., Derick, D. E., Jolley, J. J., Snyder, D. L. (1978). Successful pregnancy in a liver transplant patient. *Am J Obstet Gynecol*, 132: 340-341.
- Dünya Sağlık Örgütü, World Health Organization (2010). *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*, 4th Edition.
- Yıldırım, Y., Uslu, A. (2005). Pregnancy in patients with previous successful renal transplantation. [International Journal of Gynecology & Obstetrics](https://doi.org/10.1007/s00268-005-0000-0). 90(3); 198-202.
- Krajewski, C. M., Geetha, D., Gomez-Lobo, V. (2013). Contraceptive Options for Women With a History of Solid Organ Transplantation. *Transplantation*, 95(10); 1183-1186
- Josephon, M. A., McKay D. B. (2013). Women and transplantation: fertility, sexuality, pregnancy, contraception. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 20(5): 433-440.