



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**SOLİD ORGAN TRANSPLANTASYONU SONRASI
GEBELİKLERDEN DOĞAN BEBEKLERDEKİ
NEONATAL MORBİDİTE VE MORTALİTENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak CERAN

Ankara, 2016



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**SOLİD ORGAN TRANSPLANTASYONU SONRASI
GEBELİKLERDEN DOĞAN BEBEKLERDEKİ
NEONATAL MORBİDİTE VE MORTALİTENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak CERAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ayşe Nur ECEVİT

Ankara,2016

Bu tez çalışması Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.
Proje No: KA15/353

TEŞEKKÜR/ÖNSÖZ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitim hayatım sırasında asistanı olarak çalışmaktan onur ve gurur duyduğum, değerli hocam Dr. Esra Baskın'a,

Tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübesi ile bana her konuda destek olan ve yönlendiren hocam Dr. Ayşe Nur Ecevit'e,

Uzmanlık eğitimimsırasında bana destek olan, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren çok değerli hocalarıma,

Tez çalışmam süresince desteklerini esirgemeyen Dr. Deniz Anuk İnce ve Dr. Özden Turan'a,

Uzmanlık eğitimim sırasında dostluklarını paylaştığım sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Can dostum, kardeşim Dr. Ender Cem Bulut'a,

Her anımı; huzurlu ve mutlu hale getiren, destekleyen, yol gösteren, hayatımı anlamlandıran sevgili eşim Dr. Emine Ünal Ceran'a,

Her zaman yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini hep hissettiğim, her şeyimi borçlu olduğum, çok sevdiğim annem, babam Dr.Hikmet Ceran ve kardeşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Burak CERAN
Haziran 2016
Ankara

ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesinde 1993-2016 yılları arasında organ transplantasyonu yapılan ve sonrasında gebelik nedeniyle izlenen annelerin bebeklerinin prenatal, natal ve postnatal izlem sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 1993-2016 yılları arasında hastanemizde organ transplantasyonu yapılan ve organ transplantasyonu sonrasında takip edilen reproduktif yaştaki (15-49) 440 kadın hastanın dosyası incelenmiştir. Organ transplantasyonu sonrası takip edilen 28 gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Maternal (Transplantasyon etyolojisi, yaşı, transplantasyon yaşı ve gebelik yaşı arasındaki süre, gebelik yaşı, zamanı ve türü, yardımcı üreme tekniği varlığı, gebelik süresince kullanılan ilaçlar ve dozları) ve neonatal (Gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğum salonu verileri, bebek antropometrik değerleri ile gebelik haftasına göre düşük (SGA), gebelik haftasına göre normal (AGA), gebelik haftasına göre fazla doğum ağırlıklı (LGA) bebek özellikleri ve doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım-anne yanı izlem durumu değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) verilmiştir. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzdeler ile ifade edilmiştir. Araştırma için etik kurul izni alınmıştır.

Bulgular: Toplam 28 kadın hastaya ait organ transplantasyonunun %71,4'ü (20/28) Renal, %28,6'sı (8/28) karaciğer transplantıdır. Transplantasyonların %60,7'si (17/28) canlı, %39,3'ü (11/28) kadavradan nakildir. En sık görülen transplant etyolojisi %21,9 ile glomerulonefrit olmuştur. Gebeliklerin %78,6'sı (22/28) canlı doğum, % 21,4'ü (6/28) abortus ile sonuçlanmıştır. Bir kişide akut, iki kişide kronik rejeksiyon gözlenmiştir ve gebelik ve transplantasyon arası geçen süre ortalama $84,8 \pm 52,5$ haftadır. En sık kullanılan tedavi protokolü %42,9 ile siklosporin+ prednizolon+ azatiopurin şeklindedir. Bebeklerin %40,9'u term bebek, %40,9'u SGA'dır. Bebeklerin %63,9'u 1500 gr ve altında, %59'i 36^{6/7}hafta ve altında bulunmuştur. Bebeklerin 4'ünde (%18,1) RDS, 3'ünde (%13,6) prematüre retinopatisi (ROP), 1'inde (%4,5) NEK tespit edilmiştir. Bebeklerin %18,2'sinde resüsitasyon ihtiyacı olmuş, %50,0'si doğum sonrası anne yanına verilmiştir. İki bebek (%9,1) sadece anne sütü, 10 bebek (%45,5) formula mama ve 10 bebek (%45,5) karışık beslenirken %54,5'inde (12/22) yoğun bakım ihtiyacı olmuştur. Toplam 3 bebekte konjenital kalp hastalığı saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmada elde edilen veriler ülkemizdeki böbrek ve karaciğer transplantasyonu olmuş gebeliklerden dünyaya gelen çocukların takibinde ortaya çıkan perinatal ve neonatal morbidite ve mortaliteye ait sonuçları irdelemesi açısından değerlidir.

Anahtar Kelimeler: Transplantasyon, Gebelik, Yenidoğan izlem.



ABSTRACT

Background and Aim: This study conducted to evaluate prenatal, natal and postnatal follow up results of babies whose mothers had undergone organ transplantation and followed up during pregnancy at Başkent University Faculty of Medicine, from 1993 to 2016 in Ankara Hospital.

Materials and Methods: In this study, files of 440 reproductive aged (15-49 years) female patients were examined who had undergone organ transplantation and they were followed up after transplantation. Twenty-eight pregnant women were followed after organ transplantation were included in this study. Maternal (age, etiology of transplantation, time between transplantation and gestational age, gestational age-time and type, presence of assisted reproductive techniques and drugs and doses used during pregnancy) and neonatal (gestational age, birth weight, delivery room data, baby with anthropometric measurements, SGA, AGA, LGA and features, newborn intensive care-mother postpartum follow-up) features were evaluated. Statistical analyzes were performed with SPSS software package. Continuous variables summed as mean \pm SD. Categorical variables are expressed as frequencies and percentages. Ethics committee approval was obtained.

Results : Total 71,4% of organ transplantations (20/28) was renal and 28.6% (8/28) was liver transplant patients. 60.7% (17/28) of transplantations were from alive donors and 39.3% (11/28) of transplantation from cadavers. The most common transplant etiology was glomerulonephritis (21.9%). 78,6% of pregnancies resulted as live births and 90.9% was normal birth. One of the patients had acute and two of them had chronic rejection. Mean duration between transplantation and pregnancy was $84,8 \pm 52,5$ weeks. Common treatment protocol was cyclosporine + prednisolone + azathioprine. 40,9% of babies were term, 40,9% of babies were SGA. The birth weight of %22.7 infants was below 1500 grams, %59 were 36^{6/7} weeks and younger. Of the infants 4 (%18,1) had RDS, 1 (%4,5) had NEC and 3 (%13,6) had ROP. 18.2% of the infants needed resuscitation and 50,0% of infants were given to mother after the birth. Two babies (9.1%) was breastfed only, 10 (45.5%) of them was fed formula only and 10 (45.5%) infants were fed with formula and breastfeeding both. 54.5% (12 infants) needed intensive care. Congenital heart anomalies were detected in 3 of the babies.

Conclusion : The data obtained from this study is valuable for perinatal and neonatal morbidity of the newborns who was born after pregnancies of kidney and liver transplant patients in our hospital.

Key Words: Transplantation Pregnancy, Newborn follow-up.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR/ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Solid Organ Transplantasyonları	3
2.1.1. Tarihçesi	3
2.1.2. Transplantasyon sonrası menstrual fonksiyon.....	9
2.2. Gebelik ve İmmünsupresif Ajanlar	10
2.2.1.Kortikosteroidler.....	11
2.2.2.Siklosiporin.....	14
2.2.3.Azotiyopirin.....	14
2.2.4.Mikofenolat Mofetil	15
2.2.5.Takrolimus.....	15
2.2.6.Sirolimus.....	16
2.2.7.Monoklonal antikor anti-CD3 and poliklonal antikorlar	16
2.2.8.Çoklu İlaç İmmünsupresif Terapisi	16
2.3. Solid Organ Transplantasyonlarından Sonraki Gebelikler ve Bebekler.....	16
2.4. Transplant Sonrası Kontrasepsiyon	18
2.5. Gebelik Öncesi Danışmanlık	18
2.5. 1.İmmünsupresif Dozlarının Ayarlanması ve Yönetimi	19
2.6. Gebelik Komplikasyonları.....	20
2.7. Doğum Sonrası İzlem ve Anne sütü	21
2.8. Bebek Üzerine Etkiler	21
GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
BULGULAR	25
TARTIŞMA.....	40
SONUÇ ve ÖNERİLER.....	49
KAYNAKLAR.....	52

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- MMF : Mikofenolat mofetil
MFA : Mikofenolik asit
6MP : 6-Merkaptopurin
ABD : Amerika Birleşik Devletleri
MÖ : Milattan önce
MS : Milattan sonra
HLA : İnsan lökosit antijenlerini (Human leukocyte antigens)
ONKKD : Organ Nakli Kuruluşları Koordinasyon Derneği
NTPR : Ulusal Transplantasyon Sonrası Gebelik Kayıtları
(National Transplantation Pregnancy Registry)
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
ATS : Amerikan Transplantasyon Derneği (The American Society of Transplantation)
CMV : Sitomegalovirüs
IL-1 : İnterlökin-1
IL-6 : İnterlökin-6
AAP : Amerikan Pediatri Akademisi
OKT3 : anti-CD3
IgG : İmmüoglobulin G
PDA : Patent Duktus Arteriosus
NEK : Nekrotizan Enterokolit
ROP : Prematüre Retinopatisi
BPD : Bronkopulmoner Displazi
SD : Standart Sapma
RDS : Respiratuar distres sendrom
SGA : Gebelik Yaşına Göre Küçük Bebek
AGA : Gebelik Yaşına Göre Uygun Bebek
LGA : Gebelik Yaşına Göre İri Bebek
NICHD : Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (National Institute of Child Health and Human Development)

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa No
Tablo 2.1: Organ Nakli Alıcısı Hamileler için İmmüsupresif Terapiler	12
Tablo 2.2: Transplant Hastalarında Gebeliğe Bağlı ve Maternal Komplikasyonlar	20
Tablo 4.1: Solid Organ Transplantasyonu Sonrası Gebeliklerin Transplantasyonu Tür ve Özelliklerinin Dağılımı.	25
Tablo 4.2: Solid Organ Transplantasyonu Sonrası Gebeliklerin Transplant Etyolojileri.	26
Tablo 4.3: Solid Organ Transplantasyonu Sonrası Gebeliklerin Perinatal ve Natal özellikleri.	27
Tablo 4.4: Solid Organ Transplantasyonu Sonrası Gebeliklerin Transplantasyonu Türüne Göre Abortus ve Gebeliğe Kadar Geçen Süre Dağılımı.	28
Tablo 4.5: Solid Organ Transplantasyonu Sonrası Gebeliklerin Transplantasyonu Türüne Göre Tedavi Protokollerinin Dağılımı.	29
Tablo 4.6: Solid Organ Transplantasyonu Sonrası Gebeliklerden DoğanBebeklerin Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı.	31
Tablo 4.7: Solid Organ Transplantasyonu Sonrası Gebeliklerin Transplant Yıl Gruplarına Göre Bazı Özelliklerinin Dağılımı.	32
Tablo 4.8: Solid Organ Transplantasyonu Sonrası Gebeliklerden Doğan Bebeklerin Transplant Türüne Göre Doğum Sonrası Özelliklerinin Dağılımı.	33
Tablo 4.9: Solid Organ Transplantasyonu Sonrası Gebeliklerden Doğan Bebeklerden Anne Yanına Verilenlerin Nakil Türüne Göre Doğum Sonrası Özelliklerinin Dağılımı.	34
Tablo 4.10: Solid Organ Transplantasyonu Sonrası Gebeliklerden DoğanBebeklerin Yoğun Bakım İhtiyacı olanların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı	35
Tablo 4.11: Solid Organ Transplantasyonu Sonrası Gebeliklerden Doğan Bebeklerden Yoğun Bakıma Girenlerin Nakil Türüne Göre Doğum Sonrası Özelliklerinin Dağılımı.	36
Tablo 4.12: Solid Organ Transplantasyonu Sonrası Gebeliklerde Görülen Gebelik Komplikasyonları Göre Bebeklerin Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı	37

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik	Sayfa No
Grafik 4.1. Solid Organ Transplantasyon Sonrası Gebeliklerin Transplantasyon Türüne Göre Tedavi Protokollerinin Dağılımı.	30
Grafik 4.2. Solid Organ Transplantasyon Sonrası Gebeliklerin Transplant Yıl Gruplarına Göre Gebelik Sonuçları.	32
Grafik 4.3. Solid Organ Transplantasyon Sonrası Gebeliklerde Transplantasyon Türüne Göre Beslenme Durumunun Dağılımı.	39
Grafik 4.4. Solid Organ Transplantasyon Sonrası Gebeliklerde Tedavi Protokollerine Göre Beslenme Durumunun Dağılımı.	39

GİRİŞ

İlk solid organ nakli, yaklaşık 60 yıl (1954) önce yapılmış ve sadece birkaç yıl (1958) sonra ilk kez organ transplantasyonu alıcısında gebelik oluşmuştur (1). Karaciğer transplantasyonu sonrası alıcıda ilk gebelik ise 1978 yılında bildirilmiştir (2,3). İlk transplantasyondan bu yana, organ transplantasyonlu binlerce kadın gebe kalmış ve yaklaşık % 70'lik canlı doğum başarısı gözlenmiştir (1-3).

Solid organ transplantasyonu olan hastalarda transplantasyon sonrası fertilité oranlarında artışlar sağlanmıştır. Gebelik sonuçlarında gelişmeler sağlansa da bu hastalarda transplantasyon olmayanlara göre anne, fetus ve yenidoğan bebek sağlığı açısından yüksek risk gözlenmektedir(4,5).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 2011 yılı içerisinde, solid organ transplantasyonu(böbrek, karaciğer, pankreas, ince bağırsak, kalp ve akciğer) olmuş alıcıların sayısı 25.787'dir (6).

Bu alıcıların 9662'si kadın olup 3505'i (%36,3) ise doğurganlık çağındadır (18-49 yaş). Ayrıca, sonraki hayatında hamile kalabilecek kız alıcıların sayısı ise 765 olarak bulunmuştur. Yıllardır transplant alıcılarının yaklaşık %37 ila %38'ini kadınlar oluşturmakta ve bu oran benzer şekilde devam etmektedir. Bununla birlikte transplant alıcılarının yaklaşık %14'ünün ise doğurgan çağıdaki kızlardan (≤ 17 yaş) oluştuğu bildirilmektedir (6).

Yapılan çalışmalarda canlı doğum oranlarında transplantasyon ile artış saptanırken preeklampsi, gestasyonel diyabet, sezaryen ve preterm doğumlar genel popülasyona göre daha yüksek yüzdelerde saptanmıştır(7).

Transplantasyon sonrasında oluşan gebeliklerde bir diğer olası sorun ise kullanılan immunsupresif ajanlara sekonder oluşabilecek fetal anomalilerdir. Transplantasyon sonrasında en sık kullanılan immunsupresif ajanlar kortikosteroidler, siklosporin A, takrolimus, mikofenolat mofetil (MMF), azotiyopirin olup bunların ilaç kılavuzlarındaki kategorisi sırasıyla B,C, C, D ve D'dir. Siklosporin'in fetal anomali riski (%4,9) ABD'deki genel popülasyonda gözlenen risk (%3-5) ile benzerdir. Takrolimusta'da fetal anomali riski benzer şekilde %4,2 düzeyindedir. Buna karşın MMF'ye maruz kalma durumunda spontan abortus insidansı artmakta, doğum anomalileri %24 civarına yükselmektedir (8).

Transplantasyon sonrası olan gebeliklerde preeklampsi, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal anomaliler ve sezaryen oranlarında artış gibi sorunlar nedeniyle multidisipliner ekip yaklaşımı ile yakın takip yapılmalıdır (4).

Bu çalışmanın amacı; Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesinde 1993-2016 yılları arasında organ transplantasyonu yapılan ve daha sonra gebelik nedeniyle izlenen annelerin bebeklerinin prenatal, natal ve postnatal izlem sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmektir.



GENEL BİLGİLER

2.1. Solid Organ Transplantasyonları

Bir multidisipliner tedavi şekli olan “Transplantasyon”, donörden alınan canlı hücre veya dokuların alıcıya aktarılması ve işlevini sürdürebileceği şekilde alıcı bireyde yaşamasını sağlayan işlemlerin tümüdür. Özellikle son dönem organ yetersizliği nedeniyle takip edilen olgularda tıbbi ve sosyal açıdan bireye önemli katkılar ve yararlar sağlamaktadır. Bu tedavi yönteminin ilerlemesi ve gelişmesi, tıbbın klinik ve temel bilimleri alanındaki yaşanan ilerlemeler ile paralellik göstermektedir (9).

Farklı farklı alanlarda gözlenen bu ilerlemeler, öncesi ve sonrasında farklı ekiplerin birlikte çalışmasını gerektiren transplantasyon tedavisinin başarısını hızla artırmıştır. Buna ek olarak, organ ve dokuların işlevlerinin daha da netleşmesi; vasküler cerrahi tekniklerinde yaşanan gelişmeler, farmakolojik alanda yaşanan ilerlemeler (immünoloji ve özellikle immünosupresif ilaçlar başta olmak üzere) ve transplantasyon uygulaması sonrasındaki dönemde izlem kriterlerinin standard hale getirilmesiyle gün geçtikçe daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir (9).

Ayrıca ortaya konan beyin ölümü kavramı ve kadaverik donörlerin transplantasyonu, donör havuzunun artması için önemli bir basamak olduğu kadar çeşitli dokuların da transplantasyonunun gerçekleştirilmesine olanak sağlamıştır. Her ne kadar transplantasyon gereksinimi olan hasta sayısı gün geçtikçe artsa da, donör sayısı yeterli değildir. Yüzyıllar öncesine dayanan transplantasyon çalışmaları, sayıca ve başarı oranı açısından artmakta ancak hasta sayısının artışına paralellik göstermemektedir (9).

2.1.1. Tarihçesi

Günümüze kadar olan süreç içerisinde 1900 yılından öncesi, 1900-1930 yılları arası, 1930-1960 yılları arasındaki periyot ile 1960’lı yıllardan sonrası transplantasyon tarihi için önemli aralıklardır. Birbirinden farklı branşlarda gerçekleştirilen transplantasyonlar ve ortaya koydukları başarılar ve buna paralel olarak bilimlerin ilerlemesi sonucunda ortaya çıkan önemli gelişmeler kronolojik olarak şöyle özetlenebilir (9).

Transplantasyonun belki ilham kaynağı belki de ilk adımı olarak, “Kimera (Chimera)” isimli mitolojik yaratık kabul görmektedir. Transplantasyon terminolojisinde yer alan bu mitolojik yaratık milattan önce (MÖ) 7. veya 8. yüzyılda yazıldığı iddaa edilen “İlyada Destanı” içerisinde yer almaktadır (10). Batı tarihinin yanı sıra doğu tarihinde

de örnekler yer almaktadır. Bir Çin efsanesine göre Bian Que tarafından MÖ5. yüzyılda savaşçılar arasında ikili organ transplantasyonu yapıldığı öne sürülmektedir (11). Bunun yanında Cosmas ve Damian tarafından milattan sonra (MS) 4. yüzyılın ortalarında, kangrenli bacağına ampute edilmesinin ardından kişiye bacak transplantasyonu denense de başarı elde edilememiştir (12).

Her ne kadar kan grupları Karl Landsteiner tarafından 1900 yılında bulunsa da, 1616 yılından sonra kan dolaşımı ve kan transfüzyonu ile ilgili denemeler ve başarılı sonuçlar elde edilmeye başlanmış ancak ilk başarılı kan transfüzyonunu 1818 yılında James Blundell gerçekleştirmiştir (13).

Deri greftleri ve flepleri 16. yüzyılda Gasparo Tagliacozzi isimli bir anatomist ve cerrah tarafından bildirilmiş olsa da, koyunlar üzerinde gerçekleştirilen ilk deneysel başarılı hayvan otograft deri transplantasyonu olarak raporlanan Baronio'nun çalışması 1804 yılında yayınlanmıştır. Nazal defekt onarımında insan deri otograftlarının başarılı bir şekilde kullanılan Bunker bu işlemi 1822 yılında gerçekleştirmiştir. Bigger ceylanlar üzerinde kornea transplantasyonu yapmaya ilk kez 1835 yılında başlamıştır (10).

Tüm yaşanan bu gelişmelere ek olarak, hem plastik cerrahi hem de transplantasyon için önemli adımlar olan transplante edilen deri greftlerinin sonuçlarını Reverdin 1869'da, Thiersch'in ise 1886'da yayınlamıştır. Kadaverik donörden ilk deri transplantasyonu ise bu tarihler arasında (1881) bildirilmiştir. Otograft, allograft ve ksenograft uygulamalarındaki birbirinden farklı davranışları 1863 yılında Paul Bert tanımlamıştır. Elde edilen bu bilgiyi takip eden dönemde (1872) transplantasyon uygulamalarının aynı türler arasında yapılması sonrasında başarı elde edilmeye başlanmıştır. Yirminci yüzyılda gerçekleştirilecek olan transplantasyonlar için son hazırlık 1890'lı yılların sonlarına doğru organ koruma ve saklama solüsyonlarının keşfedilmiş olmasıdır (10).

Yirminci yüzyılın ilk yıllarından itibaren transplantasyon başarısını etkileyen önemli teknik bariyerler aşılmaya başlanmıştır. Bu bariyerler; damar anastomozları, donör özellikleri, alıcıda oluşan fizyolojik yanıtlar ve immünolojik uyum olarak sıralanabilir. Bütün bir yüzyıl boyunca hem organ, hem doku hem de ksenotransplantasyon alanında başarılar elde edilmiştir (10).

Özellikle hücresel, immünolojik ve farmakolojik gelişmeler başı çekmiştir. Bu noktada ilk önemli bilimsel gelişmenin sahibi 1900'de kan gruplarını bulan Karl Landsteiner'dir. Bu buluşuyla daha sonra Nobel ödülüne sahip olmuştur. Emerich Ulmann tarafından 1902 yılında gerçekleştirilen hayvanlarda ilk deneysel böbrek nakli en uzun dönem işlevsel olan ksenotransplantasyondur (10).

Alexis Carrell cerrahide önemli gelişmelerin başlangıç noktasını hazırlayan damar anastomoz tekniklerini aynı yıl içerisinde yayınlamıştır (14). Bunun yanında 1906 yılında hayvandan insanda ilk böbrek naklini gerçekleştiren Mathieu Jaboulay domuz böbreğini insana transplante etmiştir (15). Her ne kadar Ernst Unger isimli biliminsanı 1909 yılında renal yetersizliği olan bir olguya maymun böbreğini transplante etmeye çalışsa da başarılı olamamıştır (16).

Carrel isimli bir araştırmacı tarafından otograft ile allograft arasındaki fark 1910 yılında ortaya konulmuştur. Buna ek olarak 1923 yılında otograftla allograft arasındaki histolojik farkları ve rejeksiyon histolojisi bulgularını yayınlayan kişi ise Carl Williamson olmuştur(17).

Her ne kadar 1933 yılında Yu Yu Voronoy tarafından insana kadavradan nakledilen ilk böbrek transplantasyonu, kan grubu uyumsuzluğuna bağlı olarak gelişen immünolojik yanıtlar nedeniyle iki gün sonunda ölümle sonuçlansa da 1936 yılında yayınlanmıştır (18,19).

İnsanlarda ve tavşanlarda Medawar ve ark. tarafından yapılan çalışmaların devrim niteliğinde olmasının nedeni, otograft transplantasyonlar ve özellikle immünolojik yanıtların ortaya konmasıdır. Bu çalışmalar sonucunda önemli bir bariyer olan transplantasyonun immünolojik temeline yönelik çalışmalar başlamıştır (20,21). Transplantasyonun başarısı için immünolojik yanıtların anlaşılması ve aşılması yönünde Billingham, Brent ve Medawar'ın tolerans konusunda gerçekleştirdikleri çalışmalar literatürde yerini almıştır (22,23). İmmünoloji ve kadaverik donörden transplantasyon çalışmalarının 1950 den itibaren hız kazanmasıyla, kadaverik donörden böbrek transplantasyonu denemeleri Fransa'nın farklı merkezlerinden bildirilmeye başlanmıştır (24-26).

Tavşanlar üzerinde gerçekleştirilen transplantasyonlarda alıcıya kortizon verilmesi ve tüm vücut ışınlanması denenmiş, deri graflarının ömrünü yalnızca birkaç gün uzattığı gözlenmiştir (27-29). Bunun yanında Michon ve Hamburger isimli araştırmacılar 1953 yılında anneden oğluna gerçekleştirdikleri transplantasyonun üç hafta boyunca işlevsel olduğunu tespit etmişlerdir (30). Buna karşın dokuz hastada immünosupresif tedavi uygulanmadan Hume ve ark. tarafından yapılan böbrek transplantasyonlarının sonuçları başarısız olmuş, olgulardan yalnızca biri beş ay süre hayatını sürdürebilecek kadar idrar akımı sağlamıştır (31).

Tek yumurta ikizinden 1954 yılında gerçekleştirilen ve ilk başarılı böbrek transplantasyonu olarak kabul edilen olgu Joseph E. Murray ve John Merrill ile ark. tarafından yapılmıştır (32).Bu olgu diğer monozigot ikizlerden transplantasyonlar ve

bireyler arasındaki immünolojik farklılıkların araştırılması için başlangıç noktası olarak düşünülmektedir. İmmünolojik parametreler ve immünosupresif tedavi gibi temel bariyerler tam olarak anlaşılmadan gerçekleştirilen bu nakilde, alıcı yaklaşık 25 yıl yaşamış ve sekonder nedenlerle hayatını kaybetmiştir. Transplantasyon antijenlerinin serolojik olarak belirlenmesi, 1952 yılında Dausset isminde bir Fransız araştırmacının transfüzyon reaksiyonlarından sorumlu lökosit antijenlerini keşfetmesiyle başlamış, aynı araştırmacının 1958 yılında insan lökosit antijenlerini (human leukocyte antigens, HLA), Van Rood ve ark.'nın ise anti-HLA antikörlerini bulmalarıyla devam etmiştir (10,33,34).

İlerleyen dönemde immün yanıtlar ve transplantasyon başarısındaki önemi anlaşılacak olan bu gelişmelerin immünoloji bilimine önemli katkılar yaptığı da bilinmektedir. Boston'dan Murray ve Paris'ten Hamburger, 1958 yılında immünosupresyonun sağlanması için total vücut ışınlaması kullanarak çeşitli transplantasyonlar gerçekleştirmişlerdir (10).

İmmünosupresif ilaçlara yönelik gerçekleştirilen denemeler ve bu ilaçların transplante olgularda kullanılması için yapılan çalışmalar 1959'dan sonra yayınlanmaya başlamıştır. İlk olarak tavşanlarda denenen 6-Merkaptopurin (6MP), tolerans gelişimi ile immünosupresif tedavi arasındaki ilişkinin ortaya konmasına yardımcı olmuştur (35-37).

Takip eden dönemde yapılan benzer çalışmalarda ise köpekler kullanılmıştır (38-39). 1959 yılında Murray ve Hamburger tarafından gerçekleştirilen non-identik ikizlerden yapılan böbrek transplantasyonları altı aydan fazla işlevsel olmuşlardır (40,41). İlerleyen yıllarda da yine aynı araştırmacılarca akraba ve akraba olmayan donörlerden başarılı transplantasyonlar yapılmıştır. Bunun yanında 1960'dan sonra Kuss isimli bilim insanı da başarılı sonuçlarını bildirmiştir. Steroid tedavisi ise 1960 yılından itibaren transplantasyon yapılan hastalara uygulanmaya başlanmıştır (42,43).

İmmünosupresif ilaçların klinikte uygulanmaya başlanması transplantasyon tarihindeki en önemli adımlardan biridir. Tüm vücut ışınlaması, steroid ve 6MP uygulamalarından sonra, 1960 yılında metotraksat ve siklofosfamid ile kemik iliği baskılanmasını sağlayarak anneden kızına başarılı böbrek transplantasyonu gerçekleştiren kişi Willard Goodwin olmuştur. Bu başarılı nakil, insanda ilaç tedavisi ile fonksiyonu uzamış ilk böbrek transplantasyonu olarak görülmektedir (44).

Calne ve Murray isimli araştırmacılar aynı yıl içerisinde 6MP ile analogu azotiyopirin kullanarak köpekler ve tavşanlar üzerinde prelinik çalışmalar yapmışlardır. İlerleyen yıllarda (1962) azotiyopirin kullanılarak kadaverik donörden ilk böbrek transplantasyonu başarılı olarak gerçekleştirilmiştir (45). Bu transplantasyon "Modern klinik

transplantasyon” döneminin başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Transplantasyon tarihinde önemli bir yer tutan 1963 yılında birçok ilk gerçekleştirilmiştir. Bu başarılar; akciğer transplantasyonu, ilk kemik iliği transplantasyonu, ilk karaciğer transplantasyonu, primatlardan insana böbrek transplantasyonları, birçok merkezde canlı donörden başarılı böbrek transplantasyonları ve ABO uyumsuz transplantasyondur(10,19,46,47).

Çapraz testlerin (cross-match testleri) ve HLA antikorlarının önemini, Terasaki ve McClland isimli araştırmacılar 1964 yılında yayınladıkları mikrolenfositotoksiste test temelleri ile ortaya koymuşlardır. Ayrıca, ABO uyumlu transplantasyonda karşılaşılan hiperakut rejeksiyon ve varolan antikorlara dayalı immünolojik temeli, Terasaki tarafından bir yıl sonra yayınlanmıştır (19). Klinik uygulamada kullanmaya 1966 yılında başlanan tavşanlardan elde edilen anti-lenfosit globülinin yanı sıra (ALG) aynı sene içerisinde ilk pankreas ve pankreas-böbrek transplantasyonu da gerçekleştirilmiştir (10,19,48). Takip eden dönemde ise ilk başarılı kalp ve ilk başarılı karaciğer transplantasyonu (1967) yapılmıştır. Buna ek olarak 1968 yılında ABD’de organ sağlama sistemi ilk kez uygulanmaya konmuştur (10,19).

Bilimsel keşiflerin devam etmesiyle birlikte 1969 yılında mantarlar keşfedilmiştir. Bu keşiften üç yıl sonra ise *Cylindrocarpon lucidum* ve *Trichoderma polysporum* türlerinin özütlerinden “siklosporin” elde edilmiştir. Biyokimyasal ve farmakolojik özellikleri Borel isimli bir araştırmacı tarafından (1972) tanımlanan siklosporin immunospresif tedavinin en önemli buluşları arasında yer almaktadır. Siklosporinin 1974 yılında hayvan deneylerinde kullanılmaya başlanmasının ardından köpeklerde, tavşanlarda, farelerde ve domuzlardaki transplantasyonlarda rejeksiyon sıklığının düştüğü gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında insanlarda da kullanılmasına yönelik çalışmalara başlanılmıştır (49).

Siklosporinin 1978 yılından itibaren klinik uygulamasını başlatan Calne ve ekibi, gerçekleştirdikleri 34 transplantasyonda immunosupresif tedavi olarak bu ilacı kullanmıştır (50). Ancak bu çalışmalarda siklosporinin yüksek dozda kullanılması nedeniyle gözlenen yan etkileri ileriki araştırmalarda doz azaltılarak optimize edilmiştir (19).

Ticari olarak 1980 yılından sonra siklosporinin kullanılmaya başlanması ile birlikte rejeksiyon sıklıklarında azalma gözlenmekle beraber, multiorgan transplantasyonlarının da başlaması dikkat çekicidir. Bir diğer ayrıntı ise, 1980li yıllarda gerçekleştirilen babundan insana ilk başarılı böbrek nakli (1984), ilk başarılı çift akciğer nakli (1986), ilk başarılı domino akciğer nakli(1987), ilk başarılı barsak ve split karaciğer nakli (1988), canlı donörden ilk başarılı karaciğer nakli(1989) yapılmasıdır. Bu dönemdeki en önemli

gelişmelerden biri de, 1989 yılından sonra immunosupresif tedavide Takrolimus'un kullanıma girmesidir (19).

Tüm bu gelişmelerin sonucunda immunosupresif tedavi yaklaşımlarında yeni kombinasyonlar ve daha düşük rejeksiyon sıklıkları ile daha yüksek başarılar elde edilmeye başlanmıştır. Daha sonraki on yıl ise, transplantasyonların dünyanın birçok merkezinde yapılması ve donör sayılarının artırılması çalışmalarının hız kazanması ile geçmiştir. Kadaverik donörlerin daha fazla kullanılması, kadavra ve canlı donörlerden split transplantasyon çalışmaları, kalp ve akciğer transplantasyonlarının başarılı şekilde sürdürülmesi, immünolojik parametreler kullanılarak organ dağıtım ve paylaşım sistemlerinin yaygınlaşması gerçekleşmiştir. Yirmibirinci yüzyılda ise özellikle immünolojik ve farmakolojik gelişmeler kullanılarak; ovaryum, penis, kısmi yüz, kol, önkol, çift kol, bacak, çift bacak, tam yüz, kök hücre kaynaklı trakea transplantasyonları gibi birçok "ilk" gerçekleştirilmiştir (9).

Necdet Koçak ve ekibi tarafından 1968 yılında canlı donörden gerçekleştirilen ilk böbrek transplantasyonu, ülkemizdeki transplantasyon tarihinin başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Bu ilk olgunun idrar çıkarmasına karşın, ventriküler fibrilasyon nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmiştir (51). Aynı yıl içerisinde Ankara'da ilk, İstanbul'da da ikinci kalp transplantasyonu gerçekleştirilmiştir. Buna karşın ülkemizde ilk başarılı transplantasyonu gerçekleştiren ve daha sonra yapılan birçok ilke imza atanlar Mehmet Haberal ve ekibi olmuştur. Canlı donörden ilk böbrek transplantasyonu (1975), Eurotransplant tarafından kadaverik donörden sağlanan ilk kadaverik böbrek transplantasyonu (1978), yasal düzenlemelerin ardından 1979 yılında ilk kadaverik böbrek transplantasyonu ve 1988 yılında ise ilk karaciğer transplantasyonu yine Haberal ve ekibi tarafından yapılmıştır (52). Takip eden dönemde ilk pankreas transplantasyonunu (1989) Fahrettin Alpaslan gerçekleştirmiştir. Türkiye'de ilk pediatrik karaciğer transplantasyonunu (1990) ve ilk split karaciğer transplantasyonunu (1992) da Haberal ve ekibi gerçekleştirmiştir (53).

Birçok merkez tarafından canlı ve kadaverik donörden transplantasyonlar yapılmaya başlanmıştır. Türkiye Organ Nakli Derneği 1990 yılında, Organ Nakli Kuruluşları Koordinasyon Derneği (ONKKD) ise 1994 yılında kurulmuştur. ONKKD, 1996 yılının sonlarına kadar bilimsel kurullarını oluşturmuş ve 1997 yılından itibaren Türkiye'de organ dağıtım sistemini, Eurotransplant'ı örnek alarak, uygulamaya başlamıştır. Bu organizasyon ile ülkemizde hem kadaverik donörden transplantasyon sayıları artmış, hem de klinik ve immünolojik parametrelere göre solid organ transplantasyonları yapılmaya başlanmıştır.

Sayıca oldukça az olan kadaverik kaynakların en iyi şekilde kullanılmasını sağlamak amacıyla “Ulusal Bekleme Listesi” ve “Acil Bekleme Listesi” oluşturulmuştur. İlk kalp ve akciğer transplantasyonu 1998 yılında yapılmıştır. T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 2001 yılından itibaren devralınan ONKKD'nin başlattığı organizasyon, günümüzde “Ulusal Organ ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi” adıyla başarılarını artırarak sürdürmektedir. Böbrek, karaciğer, kalp, kemik iliği, kornea ve kompozit doku transplantasyonları ile immünoloji alanında T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü çatısı altında “Bilim Kurulları” oluşturulmuştur. Solid organ transplantasyonları için, Bilim Kurulları'na belirlenen kurallara göre oluşturulan “Ulusal Bekleme Listesi” ve “Acil Bekleme Listesi” içerisinde yer alan hastalara, “Ulusal Koordinasyon Merkezi” üzerinden organ dağıtımları bakanlıkça yürütülmektedir. Bunun yanında ilk ince barsak transplantasyonu 2003 yılında, ilk akciğer transplantasyonu ise 2004 yılında gerçekleştirilerek tedavi edilen hasta popülasyonu genişletilmiştir. Bunun yanında 2010 yılında ilk çift önkol nakli, 2011 yılında dünyada ve Türkiye’de ilk uterus nakli, 2012 yılında ise Türkiye’de ilk yüz nakli gerçekleştirilmiştir (54-56).

2.1.2. Transplantasyon sonrası menstrual fonksiyon

Sağlık Bakanlığının açıkladığı organ nakli verilere göre ülkemizde 2011-2014 yılları arasında 2900’lü sayılar ile ilk sıralarda yer alan böbrek nakli sayısı, 2015 yılında 3204’e çıkmıştır. En sık nakil yapılan organlar böbrek ve karaciğerdir ve yarıya yakını kadınlar oluşturmaktadır. Bunun yanında karaciğer nakli yapılan hasta sayısı 2013-2015 yılları arasında 1200’lü sayılara ulaşmıştır (57). Ayrıca 2014 yılından önceki üç yılda gerçekleştirilen böbrek ve karaciğer transplantasyonlarında kadınların sırasıyla %37 ve %41’inin doğrudan çağ olarak tarif edilen 15-49 yaş arasında olduğu bildirilmiştir. ABD de ise bu oran %60 civarındadır(58).

Tranplantasyon öncesi, son dönem böbrek yetmezlikli olgularda gözlenen menstrual problemlerin başında amenore ve oligomenore yer almaktadır (59). Bunun yanında, karaciğer tranplantasyonu öncesinde ise karaciğer yetmezliği, malnutrisyon, hipogonadizm, östrojen seviyesindeki artış gibi çeşitli faktörler sonucunda hipotalamik bezin ovulasyon mekanizması baskılanmaktadır. Bu sebepten dolayı kadın olguların yarısında mestruasyon düzensizliği, amenore ve infertilite görüldüğü bildirilmektedir (60).

Tüm bu olumsuzluklara rağmen, kadın olguların %97’sinde menstrual döngü ve fertilitenin başarılı bir organ nakli sonrasında geri döndüğü tespit edilmiştir (60). Bu nedenle, fertilitate istenmeyen olguların gebe kalmalarının önüne geçilmesinde önemli olan uygun

doğum kontrol yöntemlerinin kullanılmasıdır (61). Özellikle böbrek transplantasyonu sonrası dönemde gebelik sık gözlenen bir durumdur ve üreme çağındaki renal transplantlı olguların %5-12'sinde gözlenmektedir. Gerçekleşen bu gebeliklerin %50'sinin ise istemsiz gebelik olduğu bildirilmiştir (62,63). Söz konusu olguların uygun doğum kontrol yöntemleri kullanmadığı ve/veya eksik bilgilendirildikleri düşünülmektedir (58).

Böbrek transplantasyonu sonrasında reproduktif fonksiyonda gözlenen düzelme nedeniyle, gebe kalmayı düşünen olguların gebelik planlaması rejeksiyon riski, immünsüpresif ajanların daha düşük dozlarda kullanılması ve stabilize renal fonksiyonun sağlanması gibi sebeplerde dolayı transplantasyon sonrası yaklaşık ikinci yıldan itibaren yapılmalıdır (64). Bu noktada işlevsel durumdaki bir graft ile ovulatuvar fonksiyonların 1-12 ay gibi kısa bir dönemde başlayabildiği göz ardı edilmemelidir (65). Otuz yaşından küçük olgularda gebelik sonuçları daha iyiyken, transplantasyonun gerçekleştirildiği tarih ile gebe kalma tarihi arasındaki süreç kısaltıkça obstetrik komplikasyonların arttığı bildirilmiştir (7).

Böbrek nakli sonrası renal fonksiyonları normal olan olguların gebeliklerinin %40'ının spontan veya terapötik abortus nedeniyle ilk trimesteri tamamlayamadan sonlandığı bildirilmiştir. Buna karşın ilk trimesteri tamamlayan olguların gebeliklerinin %90'ının başarıyla sonuçlandığı gözlenmiştir (66).

2.2. Gebelik ve İmmünsüpresif Ajanlar

Transplantasyon sonrası gebe kalan olguların tedavisi için ele alınabilecek birçok immünsüpresif terapiler bulunmaktadır (67). Bu terapiler Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

İmmünsüpresif terapiler içerisinde yer alan ajanlar arasında kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ve takrolimus), antiproliferatif ajanlar (azotiyopirin ve mikofenalat), steroidler (prednizon), sirolimus ve everolimus bulunmaktadır (68). Belirtilen bu immünsüpresif ajanların birçoğunun gebelik kategorisi C olmakla beraber, azotiyopirin D kategorisinde yer almaktadır (69,70).

Azotiyopirinin D kategorisinde yer almasının nedeni hayvanlarda yüksek doz kullanımında teratojenik etkiler görülmesidir. Buna ek olarak böbrek nakli olmuş olguların fetuslarında düşük doğum ağırlığı, prematurite, sarılık, respiratuvar distres sendromu ve aspirasyon gözleendiği bildirilmiştir (71).

Bir diğer D grubu ajan ise, fetal kayıp ve yüksek doğumsal anomali riski nedeniyle kategori C'den D grubuna aktarılan MMF'dir (72). MMF kullanan renal transplantlı olgularda spontan abortuslarla birlikte canlı doğumlarda hipoplastik tırnak, kısa 5. parmak, yarık damak ve dudak ile birlikte mikrotia içeren malformasyonlar gözleendiği bildirilmiştir.

Gebelik isteği olan transplant hastalarında siklosporin ve takrolimus, kortikosteroid ve azotiyoprin ile birlikte veya tek başlarına gebelikte devam edilebileceği belirtilirken, mikofenalat gibi fetal anomali riski olan ajanlar önerilmemektedir (73).

2.2.1.Kortikosteroidler

Kortikosteroidler makrofajlardan interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) üretimini engeller ve T-hücre aktivasyonunun tüm aşamalarını inhibe eder (67). Bu maddeler, indüksiyon, akut rejeksiyon ve immünsupresyonun idamesi için kullanılmaktadır. Bu ilaçların maternal yan etkileri olarak peptik ülser hastalığı, osteoporoz, pankreatit, hipertansiyon, aseptik kemik nekrozu, kilo artışı, sıvı retansiyonu ve hiperglisemi sayılabilir. Hem prednizon hem de prednizolon plasentayı geçebilir, ancak annenin kanı ile kordon kanı arasındaki oran yaklaşık olarak 10/1'dir (74).

Prednizona prenatal dönemde maruz kalma fetal büyümede kısıtlılığa ve düşük doğum ağırlığına sebep olabilir (75). Bu bebeklerde adrenal yetmezlik ve timus hipoplazisi zaman zaman tarif edilmektedir (76).

Uzun süreli steroid tedavisi erken membran rüptürü ile ilişkili olabilir. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) hem prednizon hem de prednizolonu emzirme için uygun olarak sınıflandırmaktadır. (77).

Tablo 2.1: Organ Nakli Alıcısı Hamileler için İmmüsupresif Terapiler

İlaç	Kategori *	Maternal Etki	Fetal Etki	Emzirme
Prednizon	C	İmmüsupresyon, peptik ülser, osteoporoz, pankreatit, hipertansiyon, kemiğin aseptik nekrozu, Kilo artışı, sıvı retansiyonu, glukoz intoleransı	Fetal büyüme yavaşlatabilir ve düşük doğum ağırlığı insidansında artış ile ilişkilidir. Yarık dudak riskini artırabilir.	Güvenli
Siklosporin	C	Nefrotoksisite, hiperkalemi, hipomagnezemi, bulantı, kusma, ishal, hipertrikozis, hirsutizm, gingival hiperplazisi, hiperlipidemi, glukoz intoleransı, enfeksiyon, malignite, hiperürisemi	Büyüme geriliği ve prematür doğum	Kar zarar oranına göre sakınmak gerekebilir
Azotiyopirin	D	Lökopeni, trombositopeni, hepatit, kolestaz, alopesi	Büyüme geriliği, artmış konjenital malformasyon riski, yenidoğan immüsupresyonu, lökopeni, ve / veya pansitopeni	Kar zarar oranına göre sakınmak gerekebilir
Mikofenolat mofetil	D	Trombositopeni ve özellikle gelişmekte olan lenfoma ve diğer kanserlerin riski artmıştır.	Gebe sıçanlar ve tavşanlarda fetal rezorpsiyon ve malformasyonlar neden olmaktadır. Hamilelik sırasında bu maddenin kullanımının güvenli olduğu sonucuna varmak için veriler yetersizdir.	Güvenliği bilinmiyor

Takrolimus	C	Nefrotoksisite, hipertansiyon, diabetes mellitus	Geçici perinatal hiperkalemi, daha yüksek insidansa sahip diyabet	Kar zarar oranına göre sakınmak gerekebilir
Sirolimus	C	Trombositopeni, lökopeni, hiperkalemi, hipomagnezemi, hiperlipidemi, hipertrigliseridemi	İnsandaki bilgileri sınırlıdır	Güvenliği bilinmiyor
OKT3	C	Hırıltılı solunum, nefes almakta zorluk, göğüs ağrısı, ateş, titreme, bulantı, kusma, ishal, tremor baş ağrısı, hızlı kalp atışı, kas sertliği, yüksek veya düşük Kan basıncı	Fetus üzerindeki etkisi bilinmemektedir; plasentayı geçebilir	Kar zarar oranına göre sakınmak gerekebilir

* Kategoriler aşağıdaki gibi tanımlanmıştır;

A = Gebelikte güvenli

B = Genellikle güvenli ama faydaları risklerinden ağır gelmektedir.

C = Gebelik esnasında kullanımı için güvenliği henüz kanıtlanmamıştır

D = Gebelikte güvensiz

X = Gebelikte kontrendike

2.2.2.Siklosporin

Hem “siklosporin” hem de “siklosporin A” olarak isimlendirilebilen bu madde, karaciğer nakli olgularının ömrünün uzatılması için uygulanan güçlü bir immün baskılayıcı ajandır. (78). Bu immunsüresif ajanın yan etkileri arasında nefrotoksisite, trombotik mikroanjiyopati, hiperkalemi, hepatotoksisite, maligniteler, ciddi enfeksiyonlar, polyoma virüs enfeksiyonu, nörotoksisite ve anaflaktik reaksiyonlar yer almaktadır(79).Siklosporin plasenta bariyerini geçebilme özelliğine sahiptir ve annenin plazmasında bulunan düzeyinin %30-64'ü fetal siklosporin seviyelerini oluşturur(80).Gerçekleştirilen çalışmalarda siklosporinin herhangi bir teratojenite ile ilişkisine rastlanmamıştır. Gebelik sürecinde siklosporin kullananlarda gelişme geriliği, prematür doğum ve düşük doğum ağırlığı gözlenmiştir (80,81).

Siklosporin metabolizması gebelik sırasında artış göstermekte ve plazma seviyelerini terapötik aralıkta tutabilmek için daha yüksek dozlar gerekli olabilmektedir (82).Siklosporin ile tedavi edilen gebe kadınların bazılarının preeklampsi ile komplike olmasının artan tromboksan ve endotelin üretimi ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (83).Siklosporinin anne sütüne geçmesi nedeniyle, bu hastalar emzirmeden kaçınmalıdır (84).

2.2.3.Azotiyopirin

DNA ve RNA sentezini inhibe eden bir antimetabolit olan Azotiyopirin, çoğunlukla immünsupresyonun idamesinde kullanılmaktadır(67).Azotiyopirin plasentadan geçebilme özelliğine sahip 6-merkaptopurine metabolize edilir. Bu ilacın maternal yan etkileri arasında lökopeni, trombositopeni, bulantı, kusma, hepatit, kolestaz ve alopesi yer almaktadır. Olgunlaşmamış fetus karaciğeri azotiyopirini aktif metabolitine dönüştürülmesi için gerekli olan inozinat pirofosforilaz enziminden yoksun olmasından dolayı, nispeten toksisiteden korunmaktadır.

Raporlarda azotiyopirin gelişme geriliğine neden olduğu ve muhtemelen, konjenital malformasyonları %4-9 oranı arasında artırdığı yer almaktadır; Ancak, bu malformasyonların özel bir biçimi yoktur(75,85). Azotiyopirin doza bağlı fetal miyelosüpresyon ile ilişkilendirilmiş olmasına rağmen, annenin beyaz kan hücresi sayımının 7500 / uL'den daha yüksek değerlerde idame edilmesi durumunda yenidoğanda lökopeni genellikle bir sorun oluşturmamaktadır. Bu ilaç anne sütüne küçük miktarlarda geçtiği için, azotiyopirin alırken emzirme tavsiye edilmez (85).

2.2.4.Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetil immüno-supresyonun idamesi ve kronik rejeksiyonun tedavisi için uygulanmaktadır(67).Bu ajan diğer hızlı bölünen hücreleri ayırarak, B ve T hücrelerinin çoğalmasını bozmaktadır. Maternal yan etkiler arasında bulantı, kusma, ishal, lökopeni, anemi, trombositopeni ve lenfoma ve diğer malignitelerin riskinde artış bulunmaktadır. Ön veriler bu ajanın gebelik sırasında kötü gelişim etkileri olmaksızın kullanılabileceğini göstermiştir. Bu ilaç tedavisi ile deneyimin yetersiz olmasına rağmen gebelik sırasında kullanımının güvenli olduğu sonucuna varılmıştır(86).Bu nedenle, hamilelik sırasında kaçınmak akıllı bir tercih olacaktır (87).

NTPR (National Transplantation Pregnancy Registry) tarafından bildirilen canlı doğum raporlarına göre, gebelik sırasında mikofenolat mofetile maruz kalan tüm böbrek nakli alıcısı grubun çocukları ile karşılaştırıldığında yapısal malformasyon sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür (88).Ancak, mikofenolat mofetile maruz kalma ile konjenital malformasyon arasındaki ilişkinin riski değerlendirildiğinde suboptimal metodoloji, raporlamaya bağlı taraf tutma, küçük örneklem büyüklüğü ve karıştırıcı faktörler (özellikle, diabetes mellitus) gibi çeşitli sınırlılıklar vardır. Bununla birlikte, pazarlama sonrası sürveyansta olumsuz sonuçlar ve konjenital malformasyon insidansında artış görülmeye devam etmektedir(89).Bu durum, ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından ilacın gebelik kategorisini C'den D'ye değiştirmesine yol açmıştır (70).

Böbrek nakilli gebelikler ile ilgili Avrupa kılavuzlarında, gebe kalmadan önceki 6 hafta (konsepsiyondan önce) mikofenolat mofetil ve / veya sirolimus kullanımının durdurulması önerilmektedir(90).Mikofenolat mofetilin emziren annelerin anne sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden dolayı emzirmeden kaçınılmalıdır (91).

2.2.5.Takrolimus

Takrolimus 1994 yılından beri solid organ transplant alıcılarında immüno-supresyon için kullanılan bir kalsinörin inhibitörüdür. Yaygın görülen maternal yan etkileri nefrotoksisite, hipertansiyon ve diyabettir. Hayvan deneyleri takrolimusun düşüğe neden olabileceğini göstermiştir. Yenidoğan yan etkileri arasında, geçici perinatal hiperkalemi ve diyabet insidansında artış vardır(92).Takrolimus ile tedavi edilen transplant alıcılarından oluşan 100 gebeliğin retrospektif analizinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir (93).

Siklosporin ve takrolimus gibi ilaçları alan hastaların böbrek fonksiyonu ve ilaç düzeylerinin sık izlenmesini gerekmektedir. Bazı araştırmalara göre, hepatik sitokrom P450 enzimlerinin inhibisyonu nedeniyle takrolimusun serum düzeyleri artmıştır (93).Diğer verilerde ise

takrolimus düzeyinin, gebelik sırasındaki hacim genişlemesi nedeniyle azalabileceğini göstermiştir. Bu nedenle, takrolimus düzeyleri iki haftalık veya aylık esasına göre takip edilmelidir (91). Buna ek olarak, takrolimusun anne sütüne geçmesi nedeniyle takrolimus tedavisi sırasında emzirme tavsiye edilmemektedir(93).

2.2.6.Sirolimus

Bu T hücre proliferasyon inhibitörü, 1999 yılında solid organ transplant alıcılarında immunsupresyon sağlamak için kabul edilmiştir(67). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, fetal ağırlığın azaldığı ve iskelet ossifikasyonunun geciktiği gösterilmiştir, ancak belirli bir teratojenite kaydedilmemiştir. Bu ilaç nispeten yeni olduğu için, hamile insanlardaki etkileri hakkında sınırlı veri mevcuttur ve veriler az sayıda hastaya dayalıdır. Gebelik sırasında erken dönemde sirolimusa maruz kalmanın yavruda yapısal kusurlar ile ilişkisi görünmemektedir (92).

2.2.7.Monoklonal antikor anti-CD3 and poliklonal antikorlar

Bir monoklonal antikor olan anti-CD3 (OKT3), nadiren gebe transplant alıcılarında akut rejeksiyon tedavisinde kullanılan bir immünoglobulin G (IgG) 'dir. NTPR, OKT3 kullanan 5 gebeden 4'ünün canlı doğum ile sonuçlandığını bildirmiştir (94). IgG'nin plasentayı geçebileceği belmesine rağmen, fetusun gelişiminde poliklonal antikorların etkisi bilinmemektedir(94).

2.2.8.Çoklu İlaç İmmüsupresif Terapisi

Birden fazla immüsupresif ajana maruz kalan hastalarda toksisitenin özgün nedenini tespit etmek daha zor olabilmektedir. Bununla birlikte, birden fazla ajanın azaltılmış dozlarında her bir ilaca maruz kalma azalacağından dolayı teratojenik potansiyel teorik olarak daha az olacaktır (92). Sağlık sağlayıcıları, yeni immüsupresif ilaçların güvenliği ve fetus ile anne üzerindeki yan etkileri ile ilgili daha güncel bilgi sağlayabilmek için NTPR'ye gebeliğe bağlı tüm vakaları bildirmek için titiz bir çaba göstermelidir.

2.3. Solid Organ Transplantasyonlarından Sonraki Gebelikler ve Bebekler

Tüm solid organ transplantasyonlarından sonra sağlıklı bir gebelik sürdürmek mümkündür. Transplant hastalarının prematürite ve düşük doğum ağırlığı gibi karşılaşılabilecekleri her türlü sorun hakkında bilgilendirilmeleri önemli bir husustur. Transplant hastalarının hem maternal hem de fetal komplikasyonlar açısından artmış risk taşıdığı ve bir ekip olarak takip edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

2011 yılında ABD’de renal, akciğer, pankreas, kalp ve karaciğer olmak üzere toplamda 25787 transplant hastası mevcuttur. Bu toplam sayının 9662’sini kadınlar oluştururken, kadınların da 3505’i doğurganlık çağı olarak belirtilen 18-49 yaş arasındadır. Buna ek olarak 765 kadının ileriki yaşamlarında gebe kaldıkları bildirilmiştir (95). Yıllara göre bu sayı ve yüzdeler değişmekle birlikte transplant hastalarının yaklaşık %37-38’inin kadın olduğu ve tahminen %14’ünün de doğurganlık çağında olduğunu söylemek mümkündür (95).

Obstetrik konular transplant öncesi verilen danışmanlığın önemli basamaklarından biridir. Birçok kadının altta yatan hastalıkları nedeni ile doğurganlıkları da tehlikeye girmektedir ve transplantasyonun yararlarından bir tanesi de hastalıklar nedeni ile sorun yaşanan ovulasyon ve fertilité üzerine olan olumlu etkileridir. Transplantasyon sonrası ilk başarılı gebelik 1958 yılında gerçekleşmiştir ve Murray ve arkadaşları tarafından 1963 yılında rapor edilmiştir (1). Bu olay üzerinden geçen yaklaşık 60 yıl sonrasında, başarılı gebelikler ve doğumlar konusunda çok sayıda ilerleme kaydedildiğini söylemek mümkündür. Transplantasyon sonrası gebelikler giderek yaygınlaşmaktadır bunun nedeni olarak da çocukluk çağında transplantasyonun başarısı sonucunda bireylerin doğurganlık çağına kadar sağlıklı bir şekilde yaşamaları gösterilmektedir. Aradan geçen yıllar içerisinde çok sayıda vaka serileri ve bireysel deneyimler sonucunda transplantasyon sonrası bu yüksek riskli gebeliklerin yönetimi konusunda önemli bilgiler edinilmiştir.

Bu konudaki bilgilerimizin büyük bir kısmının kaynağı Ulusal Transplantasyon Sonrası Gebelik Kayıtları (NTPR) sistemidir (7,96). NTPR 1991 yılında Kuzey Amerika’da transplant hastalarının gebelik sonuçlarını izlemek amacı ile oluşturulmuştur. Sistemde transplant sonrası gebelerin ve eşlerinin de bilgileri mevcuttur. Ayrıca doğum sonrası bebeğin izlemleri ve mevcut ise komplikasyonları da kayıt altına alınmaktadır. Şu anda 1500 kayıtlı transplant hastası ve 2400 gebelik sonuçları ile günümüzde bu konudaki en geniş kohorttur (7,96).

NTPR veri tabanındaki hastaların büyük çoğunluğunu karaciğer ve böbrek transplantlı hastalar oluşturmaktadır. Yakın zamanda karaciğer ve böbrek hastalarının maternal ve neonatal komplikasyonları ve greft sonuçlarını da içeren iki sistematik derleme yayınlanmıştır (7,96). İki derlemenin de ortak sonucu olarak, genel ABD popülasyonu ile karşılaştırıldığında transplant hastalarının canlı doğum hızlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bununla birlikte çok sayıda maternal ve fetal ve neonatal komplikasyon da rapor edilmiştir. Buradan yola çıkılarak transplant hastalarının gebeliklerinde obstetri ve transplant ekibinin birlikte çalışması gerektiği vurgulanmaktadır (7,96).

2.4. Transplant Sonrası Kontrasepsiyon

Transplantasyon sonrası ilk bir yıl içerisinde artmış potansiyel greft disfonksiyonu, ret veya greft kaybı, prematüre riskinde artış gibi komplikasyonlar nedeni ile gebelikten kaçınılması önerilmektedir. Transplantasyonun fertilité üzerine olumlu etkileri nedeni ile kadınlar istenmeyen gebelik riski altındadırlar (97-99). Ovulasyon mekanizması transplant sonrası 1 ay içerisinde normale dönmektedir (84,100).

Bu nedenle transplant sonrası bir jinekolog desteği ile kadınlara gebeliği önleyici yöntemler hakkında bilgilendirilme yapılması faydalı olabilir.

2.5. Gebelik Öncesi Danışmanlık

Kontrasepsiyon gibi, gebelik öncesi danışmanlık da transplantasyon öncesi verilen danışmanlığın bir parçası olmalıdır ve transplantasyon sonrasında da devam etmelidir. Gebelik öncesi danışmanlığı hem transplant hastasına hem de eşine verilmelidir. Transplant hastasının gebelik planlaması mutlaka bir jinekolog danışmanlığında en uygun zaman belirlenerek yapılmalıdır. Altta yatan hastalık, rekürrens ihtimaline karşı bu planlama sürecinde dikkate alınmalıdır çünkü hastalık doğrudan gebelikle ilgili bir komplikasyon sebebi olabilmektedir. Örnek olarak, kötü kontrollü diyabet artmış doğum defektleri ile ilişkilidir ve diyabetik gebeler tromboemboli açısından yüksek riske sahiptir. Gebelik anne, çocuk ve transplantasyon açısından riskli değilse planlanabilir ve kontrasepsiyona ara verilebilir.

Amerikan Transplantasyon Derneği (The American Society of Transplantation (ATS)) aşağıda belirtilen koşullar sağlandığında gebelik planlanabileceğini belirtmiştir;

- 1) Önceki yıllarda rejeksiyon öyküsünün olmaması
- 2) Yeterli ve düzenli greft fonksiyonu (böbrek transplantı hastaları için;kreatinin <1.5 mg/dL, proteinürinin olmaması veya minimal proteinüri < 500 mg/24 h)
- 3) Fetal gelişimi etkileyecek bir akut enfeksiyonun olmaması
- 4) İmmüsupresyonun sabit dozlarda sürdürülmesi (106).

Enfeksiyonlar içerisinde özellikle renal transplant hastalarında tedavi edilmediğinde fetal malformasyonlara yol açabilen sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonuna dikkat edilmelidir (107). Bununla birlikte NTPR ve AST greft stabilizasyonu ve immüsupresif dozlarının azaltılabilmesi açısından transplant sonrası ilk bir yıllık süreden sonra gebelik düşünölebileceğini belirtmektedirler. Deshpande ve arkadaşları tarafından yapılan meta-

analizde gebeliği transplant sonrası bir yıl erteleme materno ve fetal sağlık açısından olumlu etkisi olduğunu, obstetrik komplikasyonları ise azalttđını rapor etmişlerdir (7,96).

2.5. 1. İmmünsüpresif Dozlarının Ayarlanması ve Yönetimi

Gebelik planlanıyor ise, transplant ekibi ile immünsüpresif dozunun ayarlanması, fetal iyilik ve allograftın durumu açısından potansiyel yarar ve zararları tartışılmalıdır. Birçok immünsüpresif göreceli olarak güvenlidir, yani doğum defektlerinde artış ile ilişki gösterilememiştir. Prednison, Azathioprin, Kalsineurin İnhibitörleri, Siklosporin ve Takrolimus bu grup içerisinde sayılabilen immünsüpresiflerdir (108). Azathioprin ve gebelik konusunda; terapötik dozlarda kullanımında bebekte neonatal lökopeninin yanđın olarak görüldüğü fakat doğum defektlerinde artış gösterilmediğine dair çok sayıda yayın bulunmaktadır.

NTPR verilerine göre siklosporin kullanan annelerin canlı doğan bebeklerinde doğumsal defekt insidansının %4.9 olduğu ve bu sıklığın genel ABD popülasyon sıklığı olan %3-5'ten farklı olmadığı rapor edilmiştir. Başka bir NTPR çalışmasında ise takrolimus kullanan annelerin canlı doğan çocuklarında doğumsal defekt sıklığının %4.2 olduğu belirtilmiştir. Diğer taraftan, mikofenolik asit (MFA) ile yapılan hayvan deneylerinde gelişimsel toksisite, malformasyonlar ve fetal ölümlerde artış gözlenmiştir. NTPR ise MFA kullanımının spontan abortus riskinde, doğum defektlerinde (%24'e kadar) ve yapısal fetal anomalilerde artışa neden olduğunu belirtmiştir (109,110). Olası riskler göz önünde bulundurularak MFA kullanan hastaların gebelik planlaması öncesinde başka bir immünsüpresif ajana geçmesi önerilmiştir.

Gebelikte sirolimus kullanımı ile ilgili bilgiler kısıtlıdır (101). Hayvan deneylerinde teratojenik etki gözlenmemesine rağmen, fetal vücut ağırlığında azalma ve kemikleşmede gecikme olduğu rapor edilmiştir. Bu güne kadar doğum defektlerinde artış ile ilgili bir bilgi mevcut değildir.

Transplant hastalarının doktorları tarafından düzenlenen immünsüpresif rejimine uymaları son derece önemlidir. İmmünsüpresif dozunu düşürmek veya kullanmayı bırakmak, greft reddine ve sonuç olarak da greft kaybına yol açacaktır. Gebelik süresince yapılması gereken, gebelik dönemi için uygun olduğuna karar verilen immünsüpresif dozunun belirli aralıklar ile kontrol edilerek hem organın fonksiyonunu sürdürbilmesini, hem de gebeliğin sağlıklı ilerlemesini sağlayabilmektir. Her trimester için farklı riskler ön plana çıkmaktadır, örneğin; ilk trimesterde görülen sabah rahatsızlıkları ve ilaç emilimi,

üçüncü trimesterde fetal metabolizmanın artışına bağlı olarak annede de doz artımına gidilmesini gerektirebilmektedir.

2.6. Gebelik Komplikasyonları

Solid organ transplant hastaları, bunun dışında gebeliği etkileyebilecek hipertansiyon ve diyabet gibi komorbiditeleri de taşıyabilmektedirler. NTPR bu konu ile ilgili olarak yaptığı yayınlarda gebelikte komplikasyona yol açabilecek risklerin belirlenerek sınıflandırılması ve risk grubuna göre izlem yapılmasını önermektedir. Tablo 2.2’de organ tipine göre maternal ve neonatal komplikasyonlar özetlenmiştir.

Tablo 2.2: Transplant Hastalarında Gebeliğe Bağlı ve Maternal Komplikasyonlar (95).

	Böbrek (%)	Karaciğer(%)	Böbrek/Pankreas(%)	Kalp(%)	Akciğer(%)
Maternal Komplikasyonlar					
Hipertansiyon	53-64	17-40	41-95	28-51	52
Preeklampsi	30-32	20-24	22-32	10-25	5
Diabet	5-12	2-13	0-5	0-4	26
Red	1-2	2-11	0-14	3-21	16
2 yıl içinde greft kaybı	6-9	2-8	10-17	0-4	14
Gebelik Sonuçları					
Spontan abortus	12-25	15-20	8-31	19-44	27
Canlı doğum	71-77	72-82	64-79	48-70	58
Prematürite (<37 hafta)	52-53	30-48	65-84	8-54	63
Ortalama gestasyonel hafta	35.3-35.9	36-37.3	33.7-34.8	36.1-37.8	33.9
CS doğum	43-57	29-45	61-69	30-57	32

2.7. Doğum Sonrası İzlem ve Anne sütü

Transplant hastalarını doğum sonrası da izlemek şarttır. Doğum sonrası değişen metabolizma, gastrointestinal absorpsiyon değişimleri, fetal karaciğer metabolizmasının ortadan kalkması sonucu metabolik değişiklikler, maternal immün sistemin yeniden yapılanması, postpartum depresyon riski ve hormonal değişiklikler nedeni ile immüsupresiflerin kan düzeyini kontrol altında tutmak gerekmektedir (107). Ayrıca bu dönemde anne ilgisini kendi sağlığından çok bebeğinin durumuna vereceği için, olası bir organ reddini önlemek amacı ile düzenli takiplerin yapılması esastır. Transplantlı annelerin bebeklerini emzirmeleri tartışmalı bir konu olsa da son çıkan yayınlar emzirmeyi destekler niteliktedir. NTPR'nin 98 hastanın toplamda 126 bebeğini değerlendirdiği serisinde immüsupresif alan anneler izlenmiş ve emzirme ile ilgili bir sorun yaşanmadığını rapor etmişlerdir. Ayrıca, bebek kanında annenin kullandığı immüsupresif düzeyinin takip edilerek, izin verilen sınırı aştığında emzirmenin kesilmesi yöntemi de uygulanabilmektedir (113). Bu konu ile ilgili devam etmekte olan çok sayıda çalışma mevcuttur (112-116). Unutulmaması gereken bir nokta da doğum sonrası uygun bir zamanda tekrar kontrasepsiyona başlanmasıdır.

2.8. Bebek Üzerine Etkiler

Solid organ transplantasyonu sonrası gelişen gebeliklerden doğan term ve preterm bebeklere ait postnatal morbidite ve mortalite sonuçlarıyla ilgili literatür araştırmasında çok fazla bilgi bulunamamıştır.

İntrauterin dönemde immüsupresif ajanlara maruz kalmanın, ileriki yaşamda otoimmün hastalık gelişimi, renal yetmezlik ve nörokognitif bozukluklara yol açtığına dair tartışmalar uzun süredir devam etmektedir (117). Bugüne kadar NTPR raporlarında bu iddiaları doğrulayacak bir bilgiye rastlanmamıştır. 2011 yılında NTPR'nin yaptığı bir çalışmada gebeliği sürecinde modifiye siklosporin veya takrolimus kullanan kadınlar, çocukları 6 yaşına gelene kadar telefon görüşmeleri ile takip edilmiştir (99). Kadınlara standart çocuk gelişimi değerlendirme ölçeği sorularını da içeren sorular yöneltilmiştir. Veriler çocukların normal fiziksel ve nörolojik gelişime sahip olduğunu, normal popülasyona göre bir farklılık gözlenmediğini göstermiştir (99).

Bir diğer çalışmada da Stanley ve arkadaşları gebeliği süresince takrolimus kullanan 133 renal transplant hastasından doğan 175 çocuğu ortalama 4.4 yaşına kadar değerlendirmiş

ve çocukların %16'sının gelişiminde gecikme ve eğitim için ek destek ihtiyacı olduğunu, %1.7'sinin ise majör engeli olduğunu belirtmişlerdir (118).

Amerikan Transplantasyon Cemiyeti tarafından transplantasyon sonrası ilk iki yıl içerisinde, hem erken rejeksiyon hem de yüksek gebelik komplikasyonları nedeniyle gebelik önerilmemektedir (7,106,119,120). Bu komplikasyonlar ölü doğum, düşük, preterm doğum, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, fetal ölüm gibi birçok durum gözlenmektedir (5).

Böbrek transplantasyonu sonrası doğan bebeklerin %50'sinin preterm olduğu ve %20'sinde intrauterin gelişme geriliği olduğu bildirilmiştir (119). Başka bir çalışmada böbrek transplantasyonu sonrası gebeliklerde canlı doğum sıklığının %73,5 olduğu bildirilmiştir (7). Buna ek olarak karaciğer transplantasyonu sonrası gebeliklerde ise preterm doğum sıklığının %13-50 arasında değiştiği rapor edilmiştir (121).



GEREÇ VE YÖNTEM

1993-2016yılları Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesinde solid organ transplantasyonu yapılan ve takip edilen reproduktif yaş (15-49 yaş) aralığındaki 440 kadın hastanın dosyası incelendi. Bu kadınlar arasından transplantasyon sonrası gebe kalanlar ve doğum yapanlar tespit edildi. Transplantasyon geçirmiş gebelerin ve doğan bebeklerinin dosya bilgileri incelendi. Aşağıda yer alan maternal, fetal ve neonatal bilgiler retrospektif olarak araştırıldı.

- Maternal veriler;
 - Transplantasyon etyolojisi,
 - Transplantasyon yaşı, transplantasyon yaşı ve gebelik yaşı arasındaki süre
 - Transplantasyon sonrası gebelik yaşı, zamanı ve türü, yardımcı üreme tekniği varlığı
 - Gebelik süresince kullanılan ilaçlar,
 - Gebelik komplikasyonları(hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel diabetes, sepsis, organ fonksiyon bozuklukları, rejeksiyon durumu),
 - Hepatit B,C veya CMV ile diğer maternal enfeksiyonlar
 - Gebelik sonuçları (abortus(spontan), küretaj, preterm doğum ve canlı doğum).
 - Doğum Şekli (Vajinal, Sezaryen)
- Fetal veriler;
 - Gebelik Haftası, Doğum Ağırlığı
 - Doğum Salonu Verileri (Resusitasyon İhtiyacı, APGAR skoru)
 - Bebeklerin Antropometrik Değerleri(Boy, Doğum ağırlığı, Başçevresi) ile SGA/AGA/LGA
 - Doğum Sonrası yenidoğan yoğun bakım/ anne yanı izlemi, izlemde(yenidoğanın respiratuar distress sendromu, sepsis, konjenital enfeksiyonlar, anemi, apne, intrakranial kanama, hemodinamik, metabolik sorunlar, beslenme özellikleri, patent duktus arteriosus(PDA), nekrotizan enterokolit(NEK), prematüre retinopatisi(ROP), bronkopulmoner displazi(BPD) gibi komplikasyonların gelişimi, postnatal büyüme ve beslenme şekilleri (annesütü, mama, total parantral nutrisyon) postnatal immunizasyon durumu ve doğum sonrası hastanede kalış süreleri) .

Araştırılan bu veriler veri toplama formuna araştırmacı tarafından kaydedildi ve araştırmadan elde veriler SPSS 15 istatistik paket programına aktarıldı.

Çalışmamızın kapsamına dahil edilmesi planlanan 32 olgudan hastane dışında doğum yapan 3 ve kornea nakli yapılan 1 hasta çıkarıldı. Solid organ transplantasyonu yapılan 28 gebe kadın ve bebeklere ait bilgiler değerlendirilmeye alındı.

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 15, Inc, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) ve parantez içinde en düşük ile en yüksek değer olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzdeler ile ifade edildi.

Çalışmaya, Başkent Üniversitesi Tıp Fakóltesi etik kurulundan proje numarası KA15/353 ile 08 Aralık2015 tarihinde etik kurul onayı alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 1993-2016 yılları arasında hastanemizde organ transplantasyonu yapılan ve organ transplantasyonu sonrasında takip edilen reproduktif yaşta (15-49 yaş) 440 kadın hastanın dosyası incelenmiştir. Çalışma için uygun olan, organ transplantasyonu sonrası takip edilen 28 gebe kadın değerlendirmeye dahil edilmiştir.

Tablo 4.1:Solid Organ Transplantasyonu sonrası Gebeliklerin Transplantasyon Tür ve Özelliklerinin Dağılımı (Ankara, 2016).

<i>Özellik</i>		<i>Sayı</i>	<i>Yüzde</i>
<i>Nakil</i>	Renal	20	71,4
	Karaciğer	8	28,6
	Toplam	28	100,0
<i>Nakil türü</i>	Canlı	17	60,7
	Kadavra	11	39,3
	Toplam	28	100,0

Toplam 28 organ transplantasyonununun %71,4'ü (20/28) Renal, %28,6'sı (8/28) karaciğer transplantıdır. Transplantasyonların %60,7'si (17/28) canlı, %39,3'ü (11/28) kadavradan nakildir (Tablo 4.1).

Tablo 4.2:Solid Organ Transplantasyonu sonrası Gebeliklerin Transplant Etyolojileri (Ankara, 2016).

	Nakil		Toplam
	Renal n (%)	Karaciğer n (%)	
Bilinmiyor	3 (17,3)	-	3 (12,5)
Glomerülonefrit	6 (30,4)	-	6 (21,9)
Nefrolitiazis	3 (17,3)	-	3 (12,5)
Nefrotik Sendrom	1 (4,3)	-	1(3,1)
Pyelonefrit	1 (4,3)	-	1(3,1)
VUR	6 (30,4)	-	6 (21,9)
Otoimmün Hepatit	-	1 (12,5)	1(3,1)
Familiyal İntrahepatik Kolestaz	-	1 (12,5)	1(3,1)
Primer Sklerozan Kolanjit	-	1 (12,5)	1(3,1)
Tip 2 Hiper Lipidemi	-	1 (12,5)	1(3,1)
Wilson Hastalığı	-	1 (12,5)	1(3,1)
Fulminan Hepatit	-	2 (25,0)	2 (6,3)
Kriptojenik Siroz	-	1(12,5)	1 (3,1)
Toplam	20 (100,0)	8 (100,0)	28 (100,0)

VUR: Vezikoüretal Reflü

Organ transplantasyonu sonrası gebeliklerin transplant etyolojileri dağılımları Tablo 4.2’de özetlenmiştir (Tablo 4.2).

Hastaların ortanca nakil yaşı 20 yaş olup en küçük hasta 14 yaş, en büyük hasta 33 yaşındadır.

Tablo 4.3:SolidOrgan Transplantasyon sonrası Gebeliklerin Prenatal ve Natal özellikleri (Ankara, 2016).

		Renal	Karaciğer	Toplam
		n (%)	n (%)	n (%)
Anne Yaşı	(ort±s.sapma)	29,1±4,4	27,1±3,8	28,5±5,9
Gebelik oluşumu	Spontan	18 (90,0)	5 (62,5)	23 (82,1)
	Yardımcı Üreme Tekniği	2 (10,0)	3 (37,5)	5 (17,9)
Gravida	1	11 (55,0)	4 (50,0)	15 (53,6)
	2 ve üzeri	9 (45,0)	4 (50,0)	13 (46,4)
Parite	0	4 (20,0)	1 (12,5)	5 (17,9)
	1	13 (65,0)	5 (67,5)	18 (64,3)
	2 ve üzeri	3 (15,0)	2 (25,0)	5 (17,9)
Ek hastalık	Var	13(65,0)	7(87,5)	20 (71,4)
Gebelik	Var	7 (35,0)	4 (50,0)	11 (39,3)
Komplikasyonları				
Preeklampsi	Var	7 (35,0)	-	7 (25,0)
Gestasyonel Diyabet	Var	3 (15,0)	1 (12,5)	4 (14,3)
Gebelikte	Yok	18(90,0)	7(87,5)	25(89,3)
Rejeksiyon	Akut	-	1(12,5)	1(3,6)
	Kronik	2(10,0)	-	2(7,1)
Doğum Sonucu	Canlı doğum	15(75,5)	7(87,5)	22 (78,6)
	Abortus	5 (25,0)	1 (12,5)	6 (21,4)
	Toplam	20	8	28

Anne yaşı 28,5±5,9 yaştır. Tüm transplanlı gebeliklerden %78,6'ı (22/28) canlı doğum,%21,4'ü(6/28) abortus ile sonuçlanmıştır. Renal transplanlı gebeliklerin %75,5'i (15/20 gebelik), karaciğer transplanlı gebeliklerin %87,5'i (7/8) canlı doğumla sonuçlanmıştır. Hastaların %71,4'ünde (20/28) gebelik sürecinde bir hastalık, %25,0'inde (7/28) preeklampsi,

%14,3'ünde (4/28) gestasyonel diyabet gözlenmiştir. Gebeliklerin %82,1'i (23/28) spontan gebelik %53,6'sı (15/28) gravida 1, %64,3'ü (18/28) parite 1, %7,1'inde (2/28) (Tablo 4.3).

Renal transplant hastalarının %90,0'ı (18/20), karaciğer transplant hastalarının %62,5'i (5/8) spontan gebeliktir. Renal nakil olan 2 gebede kronik rejeksiyon, karaciğer nakil olan 1 gebede ise akut rejeksiyon nedeniyle ilgili bölümler tarafından hospitalize edildiği gözlenmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.4: Solid Organ Transplantasyon Sonrası Gebeliklerin Transplantasyon Türüne Göre Abortus ve Gebeliğe Kadar Geçen Süre Dağılımı (Ankara, 2016).

		Renal	Karaciğer	Toplam
Abortus Haftası	(ort±s.sapma)	8,4±3,2	7,00	8,16±2,92
Gebelik	ve (ort±s.sapma)	93,1±59,1	67,0±31,1	84,8±52,5
Transplantasyon				
Arası Geçen süre				
(ay)				

Organ transplantasyonu sonrası abortus ile sonuçlanan gebeliklerde; transplantasyon ile abortus arasındaki süre ortalama olarak renal transplantlı gebelerde 8,4±3,2 hafta iken karaciğer transplantlı gebelerde 7,0 haftadır. Canlı doğum ile sonuçlanan gebeliklerde; transplantasyon ve gebelik arası geçen süre renal transplantlı gebelerde ortalama 93,1±59,1 ay iken karaciğer transplantlı gebelerde 67,0±31,1 ay olarak saptanmıştır.(Tablo 4.4).

Transplante gebelerin ek hastalıklarına bakıldığında ise; tüm olgularda 5 kişide (%17,9) gözlenen hipertansiyon, canlı doğum yapan gebelerin 4'ünde (%18,2) saptanmıştır. Hepatit B tüm olguların 3'ünde (%10,7) bulunmaktayken, canlı doğum yapan gebelerin 2'sinde (%9,1) saptanmıştır. Herhangi bir kalp hastalığı olma durumu tüm gebelerin 4'ünde (%14,2) varken, canlı doğum yapan gebelerin 3'ünde (%13,64) saptanmıştır. Bunun yanında, canlı doğum yapan gebelerin 2'sinde (%9,1) ürolitiazis saptanırken, Hepatit C, vertigo, hiperparatiroidi, hipersplenizm, ülseratif kolit ve anemi 1'er olguda saptanmıştır. Canlı doğum yapamayan gebelerde ise kardiyomyopati, pansitopeni ve migren 1'er olguda saptanmıştır.

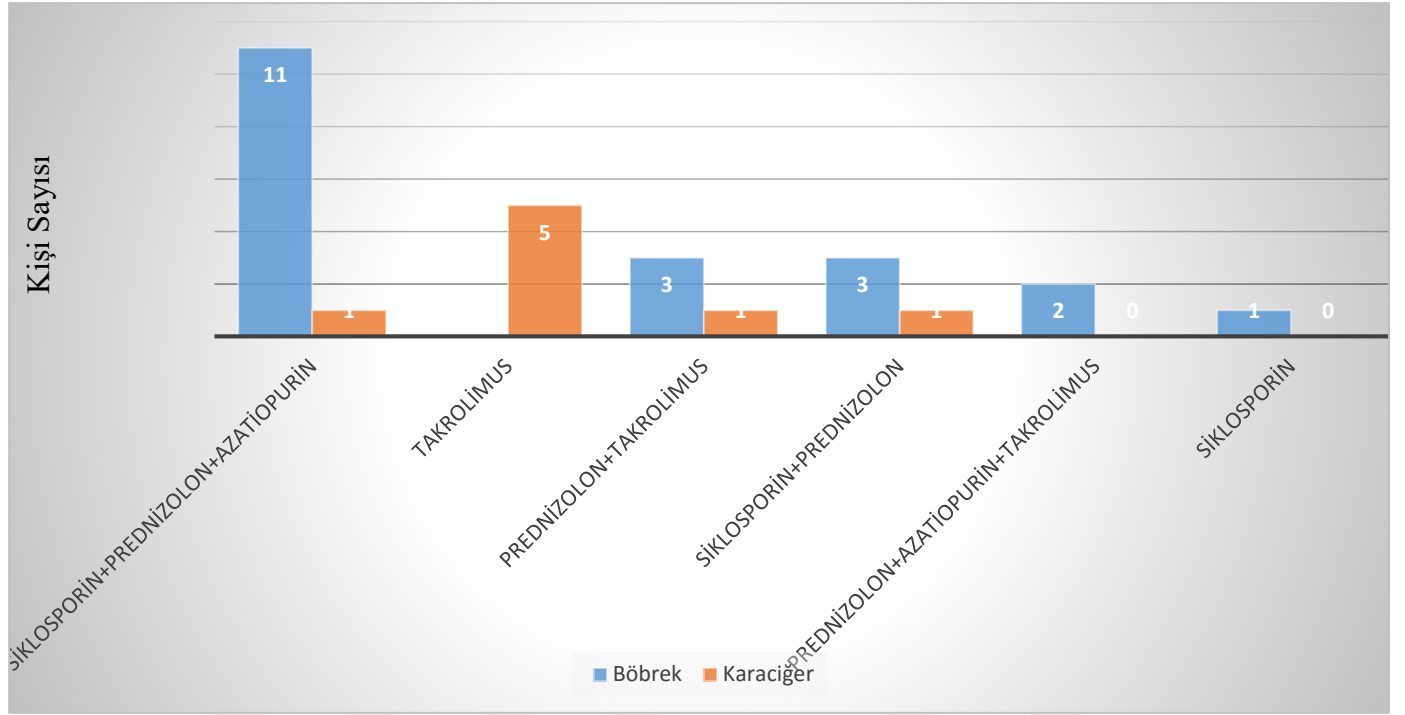
Transplante olguların gebelik sırasında görülen hastalıklarına bakıldığında ise; tüm olguların 4'ünde (%14,2) gözlenen üriner enfeksiyon, canlı doğum yapanların 3'ünde (%13,6) saptanmıştır. Ayrıca canlı doğum yapan 2 olguda ise rejeksiyon (kronik) gözlenmiştir. Buna ek olarak 1'er kişide ise; anemi, hipertroidi, gebelik kolestazı, HPV smear testi pozitifliği, koryoamniyonit, pıhtılaşma bozukluğu (MTHFR Homozigot), polihidramniyoz, vajinal abse rastlanmıştır.

Tablo 4.5:Solid Organ Transplantasyon Sonrası Gebeliklerin Transplantasyon Türüne Göre Tedavi Protokollerinin Dağılımı (Ankara, 2016).

	Renal	Karaciğer	Toplam
	(n=20)	(n=8)	(n=28)
	n(%)	n(%)	n(%)
Siklosporin+ Prednizolon+ Azatiopurin	11(55,0)	1(12,5)	12(42,9)
Takrolimus	-	5(62,5)	5(17,9)
Prednizolon+ Takrolimus	3(15,0)	1(12,5)	4(14,3)
Siklosporin+ Prednizolon	3(15,0)	1(12,5)	4(14,3)
Prednizolon+ Azatiopurin+ Takrolimus	2(10,0)	-	2(7,1)
Siklosporin	1(5,0)	-	1(3,6)

Hastaların transplant türlerine göre kullandıkları tedavi protokolleri Tablo IV.5'te özetlenmiştir (Tablo 4.5) (Grafik 4.1).

Grafik 4.1. Solid Organ Transplantasyon Sonrası Gebeliklerin Transplantasyon Türüne Göre Tedavi Protokollerinin Dağılımı.



Tablo 4.6:Solid Organ Transplantasyon Sonrası Gebeliklerden DoğanBebeklerin Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı (Ankara, 2016).

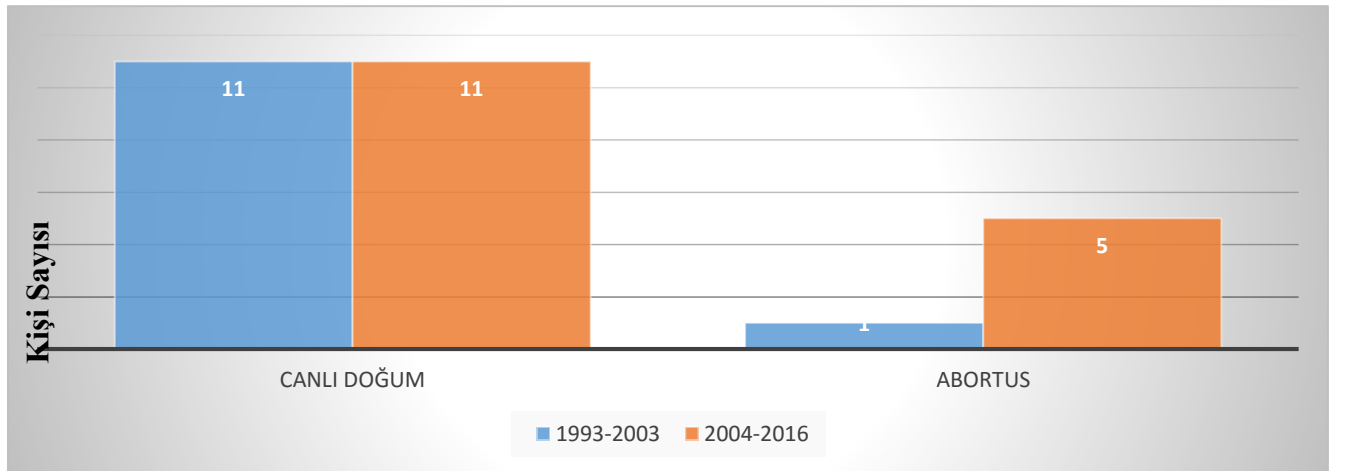
		Renal	Karaciğer	Toplam
		n (%)	n (%)	n (%)
Doğum şekli	Sezaryen Doğum	13(86,7)	7 (100,0)	20 (90,9)
	Normal Doğum	2 (13,3)	-	2 (9,1)
Cinsiyet	Kız	3(20,0)	3(42,9)	6 (27,3)
	Erkek	12(80,0)	4 (57,1)	16 (72,7)
Gestasyonel durum	Term (>37 hft.)	5(33,3)	4 (57,1)	9 (40,9)
	Geç preterm (34 ⁰ -36 ⁶ hft.)	5(33,3)	2(28,6)	7 (31,8)
	Erken Preterm (<34 ⁰ hft.)	5(33,3)	1(14,3)	6 (27,3)
Gebelik haftası	SGA	5(33,3)	4(57,1)	9 (40,9)
Doğum ağırlığı	AGA	8(53,3)	3(42,9)	11 (50,0)
	LGA	2(13,3)	-	2 (9,1)
Doğum haftası (Ort±s.sapma)		34,6±2,99	36,4±1,81	35,1±2,77
DoğumAğırlı(gr) (Ort±s.sapma)		2285,6±830,3	2461,4±605,6	2341,5±755,9
Baş çevresi (cm) (Ort±s.sapma)		31,9±3,5	33,3±1,4	32,3±3,1
Boy(cm) (Ort±s.sapma)		44,7±4,8	47,5±2,2	45,6±4,3

Doğumların %90,9'u (20/22) sezaryen doğum ve bebeklerin %72,7'si erkek bebektir. %40,9'u (9/22) term doğum iken %50,0'si (11/22) AGA'dır. Renal transplant hastalarının %86,7'si (13/15), karaciğer transplant hastalarının tamamı sezaryen doğum yapmıştır. Renal transplant hastalarının %80,0'i (12/15), karaciğer transplant hastalarının %57,1'i (4/7) erkek bebektir. Renal transplant hastalarının ortalama doğum haftası 34,6±2,99 hafta, doğum ağırlığı 2285,6±830,3 gr, baş çevresi 31,9±3,5cm, boyu ise 44,7±4,8 cm iken; karaciğer transplant hastalarının ortalama doğum haftası 36,4±1,81 hafta, doğum ağırlığı 2461,4±605,6 gr, baş çevresi 33,3±1,4 cm, boyu ise 47,5±2,2 cm'dir (Tablo 4.6).

Tablo 4.7:Solid Organ Transplantasyon Sonrası Gebeliklerin Transplant Yıl Gruplarına Göre Bazı Özelliklerinin Dağılımı (Ankara, 2016).

		1993-2003	2004-2016
		n (%)	n (%)
Doğum Sonucu	Canlı doğum	11(91,7)	11(68,8)
	Abortus	1 (8,3)	5(31,3)
Gebelikte rejeksiyon	Yok	9 (75,0)	16 (100,0)
	Akut	1 (8,3)	-
	Kronik	2 (16,7)	-
Preeklampsi	Var	6 (50,0)	1(7,3)
Gestasyonel Diyabet	Var	2 (16,7)	2 (12,5)
Konjenatal anomali	Var	3(27,3)	-
Gebelik oluşumu	Spontan	11 (91,7)	12 (75,0)
	Yardımcı Üreme Tekniği	1 (8,3)	4 (25,0)

Grafik 4.2.Solid Organ Transplantasyon Sonrası Gebeliklerin Transplant Yıl Gruplarına Göre Gebelik Sonuçları.



Tablo 4.8:Solid Organ Transplantasyon Sonrası Gebeliklerden Doğan Bebeklerin Transplant Türüne Göre Doğum Sonrası Özelliklerinin Dağılımı (Ankara, 2016).

		Renal (n=15)	Karaciğer (n=7)	Toplam
		n(%)	n(%)	
1'Apgar	Ort±s.sapma	7,8±1,2	9,1±0,9	8,1±1,1
5'Apgar	Ort±s.sapma	8,7±0,4	9,7±0,4	9,3±0,8
Resüsütasyon		4 (26,7)	-	4(18,2)
Anne yanında izlem		6 (40,0)	5 (71,4)	11(50,0)
Formula mama		4(26,7)	6 (85,7)	10 (45,5)
Anne sütü+Formula		9 (60,0)	1 (14,3)	10 (45,5)
Sadece Anne sütü		2 (13,3)	-	2 (9,1)
Yoğun bakım İhtiyacı		10 (66,7)	2 (28,6)	12 (54,5)
Surfaktan		3 (20,0)	1 (14,3)	4(18,2)
Antenatal steroid		3 (20,0)	-	3(13,6)
Ventilatör ihtiyacı		5 (33,3)	1(14,3)	6(27,3)
Non-invaziv		1(7,1)	-	1(4,8)
İnvaziv		-	-	-
Non-invaziv+İnvaziv		4 (26,7)	1(14,3)	5 (22,7)
Parenteral Nutrisyon		4 (26,7)	-	4 (18,2)
Klinik Sepsis		6 (40,0)	1(14,3)	7 (31,8)
Antibiyotik kullanımı		7 (46,7)	2 (28,6)	9 (40,9)
Konjenital Anomali		3(30,0)	-	3 (13,6)

Bebeklerin 1. ve 5. dakika Apgar skorları Tablo 4.8'de özetlenmiştir. Bebeklerin %18,2'sinde (4/22) resüsütasyon ihtiyacı olmuş, %50,0'si (11/22) doğum sonrası anne yanına verilmiştir. Bebeklerin %9,1'i (2/22) sadece anne sütü, %45,5'i (10/22) formula mama ve %45,5'i (10/22) karışık beslenmiştir. Bebeklerin %54,5'inde (12/22) yoğun bakım ihtiyacı, %18,2'sinde (4/22) surfaktan kullanımı, %13,6'sında (3/22) antenatal steroid kullanımı, %27,3'ünde (6/22) ventilatör ihtiyacı olmuştur. Bebeklerin %18,2'sinde (4/22) total parenteral nutrisyon desteği, %31,8'inde (7/22) klinik sepsis tanısı, %40,9'unda (9/22) antibiyotik

kullanımı ve %13,6'sında (3/22) konjenital anomali(3 olguda ventriküler septal defekt) tespit edilmiştir. (Tablo 4.8).

Renal transplant hastalarının bebeklerinin %26,7'sinde (4/15) resüsitasyon ihtiyacı olurken Karaciğer transplant hastalarının bebeklerinin hiçbirinde resüsitasyon ihtiyacı olmamıştır. Renal transplant bebeklerinin %40,0'ı (6/15) doğum sonrası anne yanına verilmiş, %73,3'ü (11/15) hem anne sütü hem de formula mama ile beslenmiş, %66,7'sinde (10/15) yoğun bakım ihtiyacı, %20'si (3/15) antenatal steroid kullanımı tespit edilmiştir. Karaciğer transplant bebeklerinin %71,4'ü (5/7) doğum sonrası anne yanında takip edilmiş, %14,3'ü (1/7) formula mama ile beslenmiş, %14,3'ünde (1/7) surfaktan kullanımı olmuştur. Renal transplantlı anne bebeklerinden biri doğum sonrası anne yanında izlenirken solunum sıkıntısı üzerine yoğun bakıma alınmış ve yenidoğanın geçici takipnesi tanısıyla takip edilmiştir. (Tablo 4.8).

Tablo 4.9:Solid Organ Transplantasyon Sonrası Gebeliklerden Doğan Bebeklerden Anne Yanına Verilenlerin Nakil Türüne Göre Doğum Sonrası Özelliklerinin Dağılımı (Ankara, 2016).

		Renal (n=6)	Karaciğer (n=5)
		n(%)	n(%)
1'Apgar	Ort±s.sapma	8,5±0,5	9,0
5'Apgar	Ort±s.sapma	9,6±0,5	10,0
Formula mama		3(50,0)	5 (100,0)
Anne sütü+Formula		2 (33,3)	-
Sadece Anne sütü		1 (16,7)	-

Tablo 4.10:Solid Organ Transplantasyon Sonrası Gebeliklerden DoğanBebeklerin Yoğun Bakım İhtiyacı olanların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı (Ankara, 2016).

		Renal	Karaciğer	Toplam
		n (%)	n (%)	n (%)
Doğum şekli	Sezaryen Doğum	8(80,0)	2 (100,0)	10 (83,3)
	Normal Doğum	2(20,0)	-	2 (16,6)
Cinsiyet	Kız	2(20,0)	1(50,0)	3 (25,0)
	Erkek	8(80,0)	1 (50,0)	9 (75,0)
Gestasyonel durum	Term (>37 hft.)	2(20,0)	-	2 (16,6)
	Geç preterm (34 ⁰ -36 ⁶ hft.)	3(30,0)	1(50,0)	4 (33,3)
	Erken Preterm (<34 ⁰ hft.)	5(50,0)	1(50,0)	6 (50,0)
Gebelik haftası	SGA	4(40,0)	1(50,0)	5 (41,6)
	AGA	5(50,0)	1(50,0)	6 (50,0)
	LGA	1(10,0)	-	1 (8,3)
	Toplam	10(100,0)	2(100,0)	12 (100,0)
Doğum Ağırlığı	1001-1250gr	3(30,0)	1(50,0)	4(33,3)
	1250-1500gr	1(10,0)	-	1(8,3)
	1500-2000gr	1(10,0)	-	1(8,3)
	2000-2500gr	5(50,0)	1(50,0)	6(50,0)
Doğum haftası (Ort±s.sapma)		32,3±2,6	34,5±1,5	33,5±2,5
DoğumAğırlığı(gr) (Ort±s.sapma)		1888,5±565,4	1965±775	1901,2±606,1
Baş çevresi (cm) (Ort±s.sapma)		30,75±3,34	34,5±0,5	31,35±3,36

Yoğun bakım ihtiyacı olan doğumların %83,3,'u (10/12) sezaryen doğum ve yenidoğanların %75'i erkek bebektir. Renal transplant hastalarının %80'i (8/10), karaciğer transplant hastalarının tamamı sezaryen doğum yapmıştır. Renal transplant hastalarının ortalama doğum haftası 32,3±2,6hafta, doğum ağırlığı1888,5±565,4gr, baş çevresi 30,75±3,34 iken; karaciğer transplant hastalarının ortalama doğum haftası 34,5±1,5hafta, doğum ağırlığı 1965±775gr, baş çevresi 31,35±3,36cm'dir. (Tablo 4.10)

Tablo 4.11:Solid Organ Transplantasyon Sonrası Gebeliklerden Doğan Bebeklerden Yoğun Bakıma Takip Edilenlerin Nakil Türüne Göre Doğum Sonrası Özelliklerinin Dağılımı (Ankara, 2016).

		Renal (n=10)	Karaciğer (n=2)
		n(%)	n(%)
1'Apgar	Ort±s.sapma	7,4±1,2	8,0
5'Apgar	Ort±s.sapma	8,8±0,9	9,0
Resisütasyon		4 (40,0)	-
Formula mama		2 (20,0)	1 (50,0)
Anne sütü+Formula		7 (70,0)	1 (50,0)
Surfaktan		3 (30,0)	1 (50,0)
Antenatal steroid		3 (30,0)	-
Ventilatör ihtiyacı		5 (50,0)	1 (50,0)
Non-invaziv		1(11,1)	-
Non-invaziv+İnvaziv		4 (44,4)	1(50,0)
Parenteral Nutrisyon		4 (40,0)	-
Klinik Sepsis		6 (60,0)	1 (50,0)
Antibiyotik kullanımı		7 (70,0)	2 (100,0)
Konjenital anomali		3(30,0)	-
NEK		1(11,1)	-
ROP		1(11,1)	2(100,0)
RDS		3 (20,0)	1(50,0)

Yoğun bakıma yatırışı yapılan 12 hastanın yatış süresi ortancası 7,0 gün iken, en az yatış süresi 1,0 gün, en çok yatış süresi ise 65,0 gün olarak hesaplanmıştır. Yoğun bakıma yatırılan hastalardan %25'i (3/12) sadece prematürite nedeniyle izlenmişken, %25'inin (3/12) prematürite ile birlikte ek hastalıklarının olduğu saptanmıştır. Sadece RDS nedeniyle takip edilen %16,6(2/12) olgu varken, RDS ile birlikte ek hastalıkları olan olgu %16,6(2/12) olarak hesaplanmıştır. Ayrıca %8,33'ü(1/12) NEK tanısı, %25'i(3/12) ROP tanısı (2 olgu Evre 2, 1 olgu Evre 3)ile takip edilmiştir. Yenidoğanın geçici takipnesi ve beslenme güçlüğü tanıları ile yoğun bakımda takip edilen 1 olgu karaciğer transplantasyonlu gebelikten, diğer 1 olguda renal transplantasyonlu gebelikten doğmuştur.(Tablo 4.11).

Tablo 4.12:Solid Organ Transplantasyon Sonrası Gebeliklerde Görülen Gebelik Komplikasyonlarına Göre Bebeklerin Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı (Ankara, 2016).

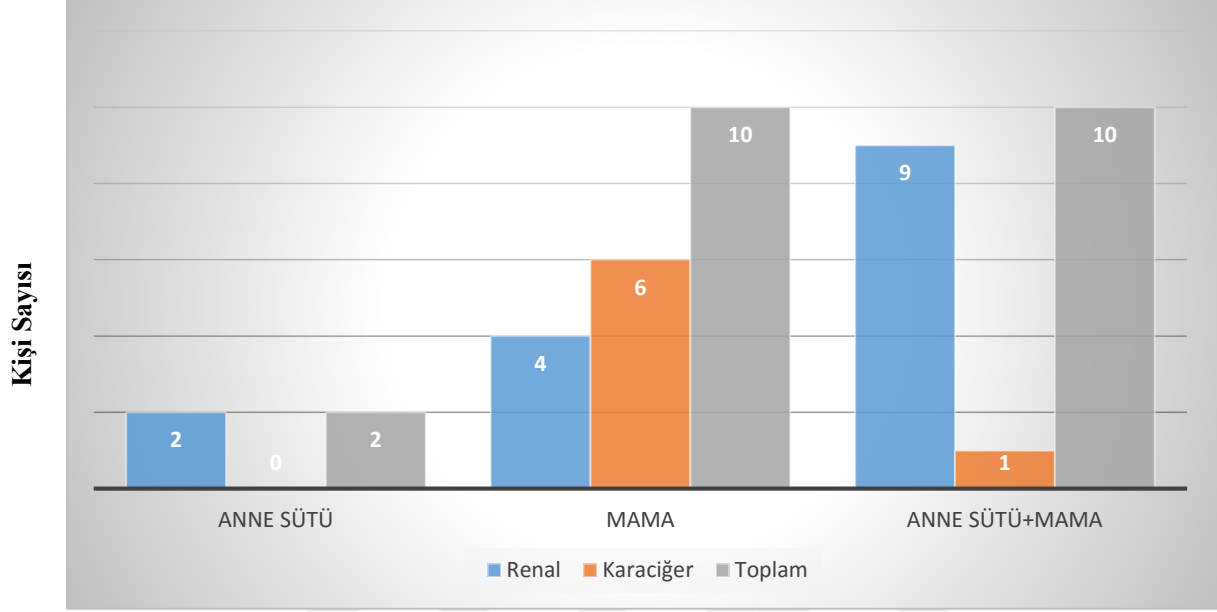
		Preeklampsi	Gestasyonel	Konjenital
		(n=7)	Diyabet (n=4)	Anomali (n=3)
Doğum haftası		33,1±2,3	35,2±3,1	30,6±0,5
(ortalama)				
Doğum Şekli	Sezaryen Doğum	6 (%85,7)	4 (%100,0)	2 (%66,7)
	Normal Doğum	1 (%14,3)	-	1 (%33,3)
Gebelik haftası	SGA	3(%42,9)	1 (%25,0)	1 (%33,3)
Doğum ağırlığı	AGA	3(%42,9)	1 (%25,0)	2 (%66,7)
	LGA	1(%14,3)	2 (%50,0)	-
Nakil Türü	Böbrek	7 (%100,0)	3 (%75,0)	3 (%100,0)
	Karaciğer	-	1 (%25,0)	-
Antenatal steroid		1 (%14,3)	-	2 (%66,7)
Gebelik	Term (>37 hft.)	1 (%14,3)	2 (%50,0)	-
Haftası	Geç preterm (34 ⁰ -36 ⁶ hft.)	2 (%28,6)	1 (%25,0)	-
	Erken Preterm (<34 ⁰ hft.)	4 (%57,1)	1 (%25,0)	3 (%100,0)
Doğum ağırlığı		1895,7±607,7	2817,5±886,2	1153,3±49,3
Baş çevresi		30,3±3,2	33,3±2,2	26,1±0,2
Boy		42,8±4,5	49,0±3,5	37,6±0,5
Resisütasyon		3 (%42,9)	1 (%25,0)	1 (%33,3)
Beslenme	Anne sütü	1 (%14,3)	-	-
	Formüla mama	2 (%28,6)	3 (%75,0)	-
	Anne sütü ve Formüla mama	4 (%57,1)	1 (%25,0)	3 (%100,0)

Tablo 4.12. (Devamı): Organ Transplantasyon Sonrası Gebeliklerde Görülen Gebelik Komplikasyonlarına Göre Bebeklerin Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı (Ankara, 2016).

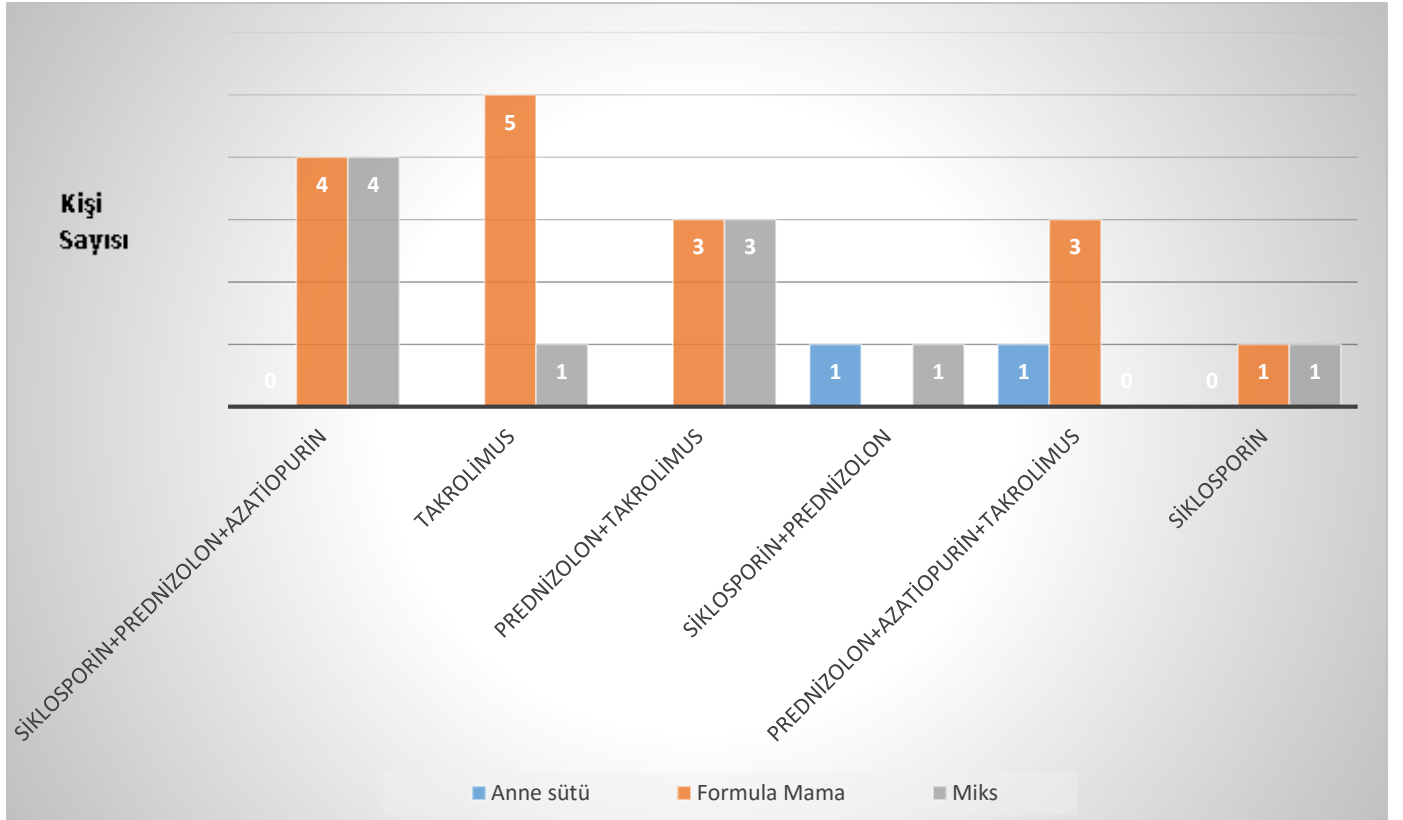
	Preeklampsi (n=7)	Gestasyonel Diyabet (n=4)	Konjenital Anomali (n=3)
Yoğun bakım İhtiyacı	6 (%85,7)	2 (%50,0)	3 (%100,0)
Surfaktan	2 (%28,6)	-	1 (%33,3)
Ventilatör ihtiyacı	3 (%42,9)	-	3 (%100,0)
Non-invaziv+invaziv	2 (%33,3)	-	2 (%66,7)
Non-İnvaziv	1 (%16,7)	-	1 (%33,3)
Total Parenteral Nutrisyon	3 (%42,9)	-	3 (%100,)
Sepsis	4 (%57,1)	1 (%25,0)	3 (%100,)
Antibiyoterapi	4 (%57,1)	1 (%25,0)	3 (%100,)
Siklosporin + Prednizolon + Azatiopurin	2 (33,3)	3 (%75,0)	-
Prednizolon + Takrolimus	3 (50,0)	-	2 (66,7)
Siklosporin + Prednizolon	1 (16,7)	-	-
Siklosporin	-	-	1 (33,3)
Takrolimus	-	1(%25,0)	-

Preeklampsi hastalarının %85,7'si (6/7) sezaryen doğum yapmıştır ve 4'ü erken preterm olarak doğmuştur. Ortalama doğum haftası 33,1±2,3hft, doğum ağırlığı 1895,7±607,7 gr, baş çevresi 30,3±3,2 cm ve boy 42,8±4,5cm'dir. Gestasyonel diyabet hastalarının ortalama doğum haftası 35,2±3,1 , doğum ağırlığı 2817,5±886,2 gr, baş çevresi 33,3±2,2 cm ve boy 49,0±3,5 cm'dir. Konjenital anomali(VSD) tespit edilen hastaların ortalama doğum haftası 30,6±0,5, doğum ağırlığı1153,3±49,3gr, baş çevresi 26,1±0,2 cm ve boy 37,6±0,5 cm'dir (Tablo 4.12).

Grafik 4.3. Solid Organ Transplantasyonu Sonrası Gebeliklerde Transplantasyon Türüne Göre Beslenme Durumunun Dağılımı



Grafik 4.4. Solid Organ Transplantasyonu Sonrası Gebeliklerde Tedavi Protokollerine Göre Beslenme Durumunun Dağılımı



TARTIŞMA

Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesinde 1993-2016 yılları arasında organ transplantasyonu yapılan, transplantasyon sonrası takip edilen ve izleminde gebelik saptanan annelerin bebeklerinin prenatal, natal ve postnatal sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Solid organ transplantasyonu olan 15-49 yaş arasındaki 440 kadın hasta incelenmiş ve 28 hastada gebelik tespit edilmiştir. Hastanemiz dışında doğum yapan üç hasta ve kornea transplantasyonu olan bir hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen toplam 28 organ transplantlı gebelerin yaşları 22-38 arası değişmektedir ve 28 gebeliğin 22'si canlı doğum ile sonuçlanmıştır. Bu hastaların transplantasyonlarının %59,3'ü (19 nakil) canlı kişiden yapılmıştır. Transplantasyon sonrası gebe kalan hastaların, böbrek transplantasyonu yapılanlarında iki (%10) karaciğer transplantasyonu yapılanlarında bir (%12,5) kişide rejeksiyon gözlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen olgularda transplantasyon ile doğum arasında geçen süre 13 ile 210 ay arasında değişmektedir.

Akar ve arkadaşlarının çalışmasında son dönem böbrek yetmezliği etyolojisinde ilk sırayı %44,1 (n=19) ile tanımlanmamış sebepler almaktayken (5), bizim çalışmamızda VUR %30,4 (n=6) ile ilk sıradadır. Westbrook ve arkadaşlarının 1988-2011 yılları arasında izlediği 79 karaciğer transplantasyonlu olguda 117 gebelik meydana gelmiştir. Bu kadınların %19'unun (n=15) etyolojisinde ilk sırada ilaç toksisitesi yer almıştır (122).

Bizim çalışmamızda karaciğer transplantasyonu olmuş olguların %25'i (n=2) fulminan hepatittir.

Desphande ve arkadaşlarının 2000-2010 yılları arasında yayınlanmış böbrek transplantasyonu sonuçlarını içeren çalışmalarında, karaciğer transplantasyonu sonrası geçen süreye göre hastalarda gelişen sorunları inceleyen bir sistematik derleme ve meta-analizde; transplantasyon ile gebelik zamanı arasındaki süre ortalaması 3,2 (3,1-3,3 yıl) yıl olarak belirtilmiştir (7). Akar ve arkadaşlarının 1987-2011 yılları arasında böbrek transplantasyonu olmuş 246 olgunun izleminde gebelik gelişen 43 hasta ile gerçekleştirdiği çalışmaya göre; gebelik ile konsepsiyon arasında geçen süre $35,9 \pm 12,6$ aydır (5). Westbrook ve arkadaşlarının çalışmasında karaciğer transplantasyonu olmuş olgularda gebelik ile konsepsiyon arasında geçen sürenin ortancası 48 (1-240 ay) aydır (122).

Bizim çalışmamızda, tüm transplantasyon ve gebelik zamanı arasındaki süre ortalaması $84,8 \pm 52,5$ ay iken, böbrek transplantasyonu olmuş olgularda ($93,1 \pm 59,1$) karaciğer

transplantasyonu olmuş olgulara (67,0±31,1)göre süre daha uzundur. Bu durum, böbrek transplantasyonu olmuş olguların abortus yüzdelerinin daha yüksek olması ve preeklampsi gözlenen olguların tamamının (n=7) böbrek transplantasyonlu olmasından kaynaklanmış olabilir.

Desphande ve arkadaşlarının meta analizinde, transplantasyon öncesi ilk iki yıl içinde olan gebeliklerde 2-3 yıl ve daha sonrası gelişen gebeliklere göre; hipertansiyon, preeklampsi, sezeryan ve erken doğumun daha fazla olduğu bildirilmiştir(7). Bunun yanında böbrek transplantasyonu olmuş olgularda sağlıklı Amerikan toplumuna göre preeklampsi, sezeryanla ve erken doğumun daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Buna ek olarak, Amerikan toplumunda gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ortalaması sırasıyla 38,7 hafta ve 3298 gr iken, böbrek transplantasyonu olmuş olgularda sırasıyla 35,6 hafta ve 2420 gr dır (7).

Bizim çalışmamızda ise böbrek transplantasyonu olmuş hastalardan dünyaya gelen bebeklerin, doğum haftasının ortalaması 34,6±2,99 hafta, doğum ağırlığı 2285,6±830,3 gr, karaciğer transplantasyonu olmuş hastalardan dünyaya gelen bebeklerin ise doğum haftası ortalaması 36,4±1,81 hafta, doğum ağırlığı 2461,4±605,6 gr'dır.

İngiltere Obstetrik Surveyans Sistemi Yıllık Raporu-2013'de yer alan 2007 ve 2012 yılları arasında gerçekleştirilen bir çalışmaya göre, 52 karaciğer transplantasyonlu hastada 59 gebelik gelişmiş ve bu hastaların preeklampsi riskinin sağlıklı popülasyondan 4,3 kat ve erken doğum yapma riskinin ise 8,6 kat olduğu bildirilmiştir(123). Ayrıca, 59 gebelikten 54'ünün canlı doğum, birinin ölü doğum olduğu ve dördünün de gebelik sırasında sonlandırıldığı belirtilmiştir (123). İngilteredeki 226 hastanenin dahil olduğu 2007-2009 yılları arasında böbrek transplantasyonu gerçekleştirilen hastalar ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir araştırmaya göre, 101 hastada 105 gebelik geliştiği, gestasyonel yaşın 36 hafta olduğu, hastaların %24'ünde preeklampsi, %52'sinde erken doğum olduğu, doğan bebeklerin %24'ü 10 persentilin altında olduğu saptanmıştır (124).

Benzer şekilde bizim çalışmamızda da olguların %25,0'inde (7/28) preeklampsi saptanmıştır. Buna karşın Akar ve arkadaşlarının çalışmasında ise preeklampsi görülme durumu %17,2 (5/29) ile daha düşük bulunmuştur (5).

Böbrek transplantasyonu olmuş olgularda meydana gelen gebeliklerin %20'si terapötik, %14'ü ise spontan düşükle sonlanmakla birlikte, ilk trimesterde sorun gelişmeyen olgularda

başarı gözlenme sıklığı %94 olarak belirtilmektedir. Düşük doğum ağırlıklı doğum oranının %20, preterm doğum oranının ise %50 gibi düzeyde olduğu belirtilmektedir. (119). Parhar ve arkadaşlarının karaciğer transplantasyonu olmuş hastalarda yaptıkları çalışmada, fetal ölüm sıklığının % 5-19, ölü doğum sıklığının %0-2, düşük doğum ağırlığı sıklığının (<2500 g) % 5-57 ve doğumsal anomali sıklığının ise %0-17 olduğu bildirilmiştir (121). Akar ve arkadaşlarının çalışmasında canlı doğum %67,4 (n=29), düşük %23,2 (n=10) iken, canlı doğumlardan %6,9 (n=2)'unda intrauterin gelişme geriliği, %3,4 (n=1)'ünde fetal ölüm gözlenmiştir (5). Westbrook ve arkadaşlarının karaciğer transplantasyonu olmuş 79 olguyu izledikleri çalışmalarında 117 gebelik oluşmuş, bunların ise %73'ünde (n=85) canlı doğum gerçekleşmiştir. Canlı doğumların ise %16'sında (n=19) preeklamsi-eklamsi, %31'inde (n=26) preterm doğum gelişmiştir (122). Bizim çalışmamızda ise tüm gebeliklerin %78,6'sı (22/28) canlı doğum, %21,4'ü (6/28) ise abortus ile sonuçlanmıştır, bebeklerin %13,6'sında (3/22) konjenital anomali(konjenital kalp hastalığı) tespit edilmiş,<2500gr altındaki bebek oranımız %54(12/22) ile literatür ile benzerlik göstermektedir.

Bramhan ve arkadaşlarının İngiltere Obstetrik Surveyans Sistemi üzerinden böbrek transplantasyonu olmuş ve olmamış iki grubu karşılaştırdığı çalışmaya göre; gruplar arasında etnik köken, sosyoekonomik durum, vücut kitle indeksi ve çoklu doğum açısından herhangi bir fark bulunamamıştır(124).Buna karşın böbrek transplantasyonu olmuş olgularda kontrol grubuna göre paritenin daha düşük, yaşın daha yüksek ve sigara içmeme durumunun anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Bu gebelikte preeklamsi olma durumu, indüklenmiş doğum ve sezaryen doğum durumu böbrek transplantasyonu olmuş olgularda kontrol grubuna göre sırasıyla aOR: 6,31; 2,67 ve 4,57 kat daha yüksek saptanmıştır. Buna ek olarak, preterm ve SGA bebek doğum riski böbrek transplantasyonu olmuş olgularda kontrol grubuna göre sırasıyla aOR: 12,7 ve 4,87 kat riskli bulunmuştur(124).Bizim çalışmamızda ise böbrek transplantasyonu olmuş gebelerde karaciğer transplantasyonu olmuş gebelere göre, preeklamsi ve kronik rejeksiyon daha sık gözlenmiştir. Bunun yanında, canlı doğum gerçekleştirmiş böbrek transplantasyonlu gebelerin çocuklarında karaciğer transplantasyonlu gebelerin çocuklarına göre, preterm sıklığı artmış, ortalama doğum haftası, ortalama vücut ağırlığı, ortalama baş çevresi ve ortalama boy uzunluğu daha düşük gözlenmiştir. Buna karşın karaciğer transplantasyonlu gebelerin çocuklarında ise, SGA sıklığı ve sezaryen doğumdan dünyaya gelme sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır.

Desphande ve arkadaşlarının 1343 çalışmadan dahil edilme kriterlerine uyan 25 ülkeden 50 çalışmayı analize dahil ettikleri bir sistematik derleme ve meta analizde, 3570 böbrek transplantasyonu olmuş olguda 4706 hamilelik saptandığı bildirilmiştir. Böbrek transplantasyonu sonrasındaki bu gebeliklerin %73,5'inin başarıyla sonuçlandığı ve Amerikan toplumundan (%66,7) bile yüksek olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde böbrek transplantasyonu sonrası tüm gebeliklerde gözlenen düşük hızının (%14,0) da, Amerikan toplumuna (%17,1) göre daha az olduğu bildirilmiştir. Buna karşın, preeklampsi (%27,0), erken doğum (%45,6), sezeryan doğum (%56,9) ve gestasyonel diyabet (%8,0) sıklığının Amerikan toplumundan (sırasıyla; %3,8, %12,5, %31,9, %3,9) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (7). Ülkemiz 2014 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre tüm doğumlar içinde sezaryen oranı 2002 yılından beri artarak 51,1'e ulaşmıştır (125). Sezaryen ile doğum oranı bizim olgularımızda daha yüksektir. Bizim çalışmamızda böbrek transplantasyonlu gebelerde %86,7 olan sezaryen oranı, karaciğer transplantasyonlu gebelerde %100,0'ü bulmaktayken, tüm gebeler ele alındığında %90,9 düzeyindedir.

Bramhan ve arkadaşlarının çalışmasında gebelik öncesi ve sonrasında kullanılan ilaçlar değerlendirildiğinde 65 (%62) kişinin kullandığı Takrolimus ilk sıradadır. Buna karşın, Takrolimus bu çalışmada böbrek transplantasyonu olmuş olguların %25'inin (n=5) aldığı kombine tedavilerde yer almaktadır. Akar ve arkadaşlarının çalışmasında böbrek transplantasyonu olmuş gebelerin %83,7'si (n=36) Siklosporin+Prednizolon kombinasyonunu kullanmaktayken (5), çalışmamızda %55'i (n=11) Siklosporin+Prednizolon+Azatiopurin kombinasyonunu kullanmaktadır.

Di Loreto ve ark(126) 1997 yılından sonraki böbrek transplantasyonlu olgulardaki gebelikleri izledikleri çalışmalarında, 12 hastada 13 gebelik meydana gelmiştir. Bu gebeliklerin 11'i canlı doğumla sonuçlanırken, hepsi sezaryen doğum ile dünyaya gelmiştir. Tüm hastalara kadavradan nakil yapılmış, gebelik sırasında ve iki yıllık izlemde rejeksiyon gözlenmemiştir. Buna karşın 2 bebekte İntra uterin gelişme geriliği, 2 bebekte RDS ve 1 bebekte Klinefelter sendromu gözlenmiştir. İmmünesupresif ilaçların anne sütüne geçmesi nedeniyle annelerin emzirme cesaretleri kırılmış ve hiçbir bebekte anne sütü ile beslenme gözlenmemiştir (126).Bizim çalışmamızda ise sadece anne sütü alan iki bebek da böbrek transplantasyonu olmuş anneden dünyaya gelmiştir. Buna ek olarak formula mama ve anne sütü alan 10 bebek(%45,5)'tir.

Ortotopik Karaciğer transplantasyonu olmuş gebeliklerde komplikasyon gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmekle beraber, normal toplumda %4-10 arasında gözlenen gebeliğin indüklediği hipertansiyonun bu olgularda %14-44 ile en sık rastlanan komplikasyon olduğu vurgulanmaktadır. Bunun yanında ortotopik karaciğer transplantasyonundan sonraki 24. aydan önce hamile kalanlarda daha sık görülmekle beraber, preeklampsinin %33 düzeyinde olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, bu olgularda sezaryen sıklığı %30-63 arasında değişmektedir (127).

Anne sütü ile beslenmenin yenidoğanın birçok enfeksiyona yakalanma riskinde azalmayı sağladığı bilinmektedir. Constantinescu ve arkadaşlarının bildirdiği NTPR kayıtlarına göre, 90lı yıllarda %1-8 arasında değişen anne sütüyle emzirme sıklığı 2010lu yıllarda %33-36 düzeyine yükselmiştir (128). Bizim çalışmamız uzun bir periyodu değerlendirdiği ve yıllara göre değişimi gösterecek kadar olgu sayımız olmadığı için tam karşılaştırma yapamadık. Ancak tüm olgulara yıla göre dağılımına bakıldığında anne sütü ile beslenme sıklığı %9,1 (n=2) olarak bulunmuştur.

Zachariah ve arkadaşlarının belirttiğine göre böbrek nakilli anneden dünyaya gelen bebeklerin %50'den fazlasının gestasyon haftası 37 haftadan öncedir. Buna ek olarak Kanada vaka serilerinde de gestasyon haftasının ortalama 36,5 hafta olduğu ve bu olgulardan dünyaya gelen bebeklerin %44'ünün 37 haftadan önce doğduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da olguların %59,1'i preterm doğumdur.

Gebelerde kullanılan immunsupresif ajanlardan Siklosporin ve Prednizolon'un maternal etkileri arasında glikoz intoleransı bulunmaktayken, Takrolimus'un diyabetes mellitus yaptığı bildirilmiştir. Bu çalışmadaki gebelerin kullandığı immunsupresifler incelendiğinde, gestasyonel diyabet gelişen 3 böbrek transplantasyonlu olgunun Siklosporin + Prednizolon + Azatiyopurin protokolünü kullandığı, gestasyonel diyabet gelişen 1 karaciğer transplantasyonlu olgunun ise Takrolimus kullandığı saptanmıştır. Buna ek olarak, prematür doğuma yol açan Siklosporin kullanımı incelendiğinde, tüm preterm doğumların %38,46(5/13) siklosporin kullanmıştır.

Westbrook ve arkadaşlarının karaciğer transplantasyonu sonrasındaki gebelikleri değerlendirdikleri 79 vakalık çalışmada canlı doğum oranının %73 olduğu, ortalama gestasyon haftasının 38 hafta ve %31'inin 37 hafta öncesi doğduğu, medyan doğum ağırlığının 2745 gr olduğu, %10'unun çok düşük doğum ağırlığına (<1500 gr) sahip olduğunu

belirtmişlerdir. Doğumların %40'ı sezaryen doğumdur, herhangi bir konjenital anomaliye rastlanmamış, sadece 1 çocukta gelişimde gerilik gözlenmiştir (130).Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tüm transplantlı gebeliklerden %78,6'ı (22/28) canlı doğum,%21,4'ü(6/28) abortus ile sonuçlanmıştır. Renal transplantlı gebeliklerin %75,5'i (15/20), karaciğer transplantlı gebeliklerin %87,5'i (7/8) canlı doğumla sonuçlanmıştır. Renal transplant hastalarının ortalama doğum haftası 34,6 hafta, medyan doğum ağırlığının 2285,6±830,3 gr, karaciğer transplant hastalarının ortalama doğum haftası 36,4±1,81 hafta, medyan doğum ağırlığının 2461,4gr dır. Vaka sayımızın az olmasına rağmen mevcut verilerimizin literatürdeki çalışmalar ile benzerlik göstermesi çalışmamızın güvenilirliğini artırmaktadır. Bunun yanı sıra renal transplantlı hastaların düşük doğum haftasına ve karaciğer nakilli anne bebeklerine göre daha düşük doğum ağırlıklı bebek sahip olmalarının nedenlerinden birinin canlı doğum yapan renal transplant gebelerin %46(7/15) sında görülen preeklampsiye bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Akar ve ark (131)böbrek transplantasyonu sonrası 29 gebeliği inceledikleri tek merkezli çalışmada ortalama gestasyon yaşı 30,1 yaştır ve bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 2407,8 gr olarak hesaplanmıştır. Toplam yedi bebeğin preterm eylem ve intrauterin büyüme geriliği nedeni ile yoğun bakım ihtiyacı olmuş ve 1 bebek prematürte komplikasyonları nedeni ile kaybedilmiştir ve bir yıllık izlem sürecinde herhangi bir komplikasyon ile karşılaşmadıklarını rapor etmişlerdir (131). Bizim çalışmamızda bebeklerin%18,2'sinde (4/22) resüsitasyon ihtiyacı olmuş, %50,0'si (11/22) doğum sonrası anne yanına izlenmiş,%54,5'inde (12/22) yoğun bakım ihtiyacı olmuştur. Renal transplant hastalarının ortalama doğum haftası 34,6 hafta, medyan doğum ağırlığının 2285,6 gr olarak tespit edilmiştir. Bebeklerimizden %59,1'si preterm olarak doğmuştur bu preterm bebeklerin %76,9'u(10/13) yoğun bakımda izlenmiştir. Bu süreçte vakalarımız içerisinde kaybedilen hasta tespit edilmemiştir. Bebeklerin ayaktan takipleri ve uzun süreli izlemleri ile ilgili elimizde kayıt bulunmamaktadır.

Prematüre bebeklerde RDS sık görülen bir morbiditenin önemli nedenlerindendir. Önemli risk faktörleri küçük gestasyonel yaş ve düşük doğum ağırlığı olmakla beraber, geç prematüre doğum (35-36 gestasyon haftası) ve eylemsiz sezaryen doğumlar da risk faktörleri arasında gösterilir. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) verilerine göre 501-1500 gr ağırlığındaki bebeklerde RDS insidansı %44 oranında görüldüğü,

doğum ağırlığına göre ise 501-750 gr arasındaki bebeklerde %71, 1001- 1250 gr arasında %37, 1251-1500 gr arasında %23 oranında görüldüğü bildirilmiştir (134)."Vermont Oxford Network"un (VON)(22) 2008 verilerine göre RDS sıklığı %30, doğum ağırlığı 1001 gr'ın altında %91, 1001-1500 gr arasında %64, 1501-2000 gr arasında %35, doğum ağırlığı 2001-2500 gr arasında %24, doğum ağırlığı 2500 gr üzerinde %16'dır. Bizim çalışmamızda yoğun bakıma yatışı yapılan 12 hastada RDS sıklığı %33,3(4/12), surfaktan uygulama oranı %33,3(4/12) ve ventilatör ile solunum desteği ihtiyacı %27,3(6/22) olarak tespit edilmiştir. <1500gr altındaki bebeklerdeki RDS sıklığımız %80(4/5) olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda RDS oranlarının gelişmiş ülkelerin verileri ile karşılaştırıldığında yüksek olduğu görülmektedir. Respiratuar distress sendromu riskini azaltan faktörlerden biri antenatal steroid kullanımıdır (139). National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) (134) verilerine göre antenatal steroid %47-%90 arasında bulunmuşken bizim çalışmamızda ise %33.3 oranla düşük bulunmuştur. Bu durumun ve gebeliklerin kendilerine özgül sorunların da RDS oranımızı artırdığını düşünmekteyiz.

Gouyon ve ark.'nın preterm bebekleri inceledikleri çalışmasında özellikle 32 ve 36 haftalar arasında morbiditenin arttığı, 34 haftada ciddi solunum sistemi sorununun %19,8 olduğunu, hastaneye yatışın ise farklı çalışmalarda %36,5-%62 arasında değiştiğini rapor etmişlerdir (133). Normal popülasyon temelli bir çalışmada ciddi solunum sistemi sorunlarının geç pretermelerde %8,31 olduğu belirtilmiştir(133). Bizim çalışmamızda yoğun bakıma yatışı yapılan 12 hastadan RDS nedeniyle takip edilen %33,3(4/12) olgu, surfaktan uygulanan %33,3(4/12) ve ventilatör ile solunum desteği ihtiyacı %27,3(6/22) olgu tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki preterm bebeklerde normal popülasyona göre solunum problemleri daha sık görülmektedir.

Yenidoğan bebekler, özellikle preterm bebekler, immun sistemlerinin yeteri kadar gelişmemesi nedeni ile infeksiyonlara ve dolayısı ile sepsise yatkındırlar (130). Wolkowicz ve ark. (132) yaptıkları, kültürde üremeyi baz alan çok merkezli bir çalışmada, erken ve geç başlangıçlı sepsis oranlarını sırasıyla %0,4 ve %0,6 olarak saptamışlardır. Binarbaşı ve ark. (131) yaptıkları çalışmada klinik sepsis oranını ise %8,2 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda bebeklerin %31,8'inde (7/22) klinik sepsis tanısı, %40,9'unda (9/22) antibiyotik kullanımı tespit

edilmiştir. Olgularımızın tümü klinik sepsis olarak değerlendirilmiştir. Tüm olguların CRP değerleri pozitif saptanmıştır. Hiçbir olgumuzda kan kültüründe üreme olmamıştır. Genel popülasyon literatür verilerine göre klinik sepsis oranlarımız oldukça yüksek olarak görünmektedir. Bu durum transplantlı annelerin gebelik boyunca kullandıkları immunsupresif ajanların bebekler üzerine olan yan etki sonucu olabileceği düşünülmüştür. Azatiyopirin doza bağlı fetal miyelosüpresyon ile ilişkilendirilmiş olmasına rağmen, annenin beyaz kan hücresi sayımının 7500 / uL'den daha yüksek değerlerde idame edilmesi durumunda yenidoğanda lökopeni genellikle bir sorun oluşturmamaktadır(85). Canlı doğum yapan transplantlı annelerin %40(9/22)si gebelik süresince azatiyopirin kullanımı olmasına rağmen klinik sepsis tanısı konulan bebeklerden %30(2/7)'nin annesi gebelik süresince azatiyopirin kullanmıştır.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki prematürelere önemli gastrointestinal acil sorunları olmaktadır. En önemlisi nekrotizan enterokolitir, sıklığı halen devam etmektedir. Tayman ve arkadaşlarının (136) yaptığı çalışmada 32 hafta altında 532 prematüre bebekte NEK sıklığı %11.4 olarak bulunmuştur. VON 2005 yılı çok düşük doğum ağırlıklı bebek verilerine göre NEK sıklığı %3-9 arasındadır (135). NICHD en son verilerine göre 501-750 gr arasında %11, 751-1000 gr arasında %9, 1001-1250 gr arasında %5, 1251-1500 gr arasında %3 ve 1500 gram altında tüm bebeklerde oran %7 olarak verilmiştir (134) Bizim çalışmamızda <1500 gr altında doğan bir bebekte(%8,3) NEK tespit edilmiştir.

Prematüre retinopatisi prematüre bebeklerde görme kaybının önde gelen nedenlerdendir. En önemli özelliği uygun ve zamanında gerçekleştirilen tedavi programları ile önlenebilir olmasıdır. Randomize çok merkezli geniş bir çalışma olan Cryotherapy for Retinopathy of prematurity (CRYO-ROP) grubunun çalışmasında 1251 gramdan küçük 4099 yenidoğanın değerlendirilmesinde herhangi bir evredeki ROP sıklığı %65.8 olarak bildirilmiştir. Doğum ağırlığı 750 gr'dan küçük olan bebeklerin %90'ında, 750-999 gr olanların %78'inde ve doğum ağırlığı 1000-1250 gr arasında olanların %47'sinde çeşitli derecelerde ROP saptanmıştır (137). Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) çalışmasında 26 merkezden 1251 gr altı 6998 yenidoğanda ROP sıklığı %68 olarak saptanmıştır (138). Bizim çalışmamızda <1500gr altında olan %60(3/5) bebekte ROP tespit edilmiştir. Gebeliklerin kendilerine has sorunlarının ROP oranımızı artırdığını düşünmekteyiz.

Çalışmanın güçlü yanı, ülkemizdeki sayılı nakil merkezlerinden biri olan hastanemizde hem böbrek nakilli hem de karaciğer nakilli olguların 1993 yılından bu yana merkezimizde gerçekleştirdiği doğumların ve bebeklerin incelenmiş olmasıdır. Bu süre boyunca her ne kadar çok önemli tıbbi inovatif yaklaşımlar ve yeni tedavi rejimleri ortaya çıksada, bir bütün olarak hastalarımızdaki sonuçları değerlendirdik. Çalışmanın kısıtlı yanlarından biri olgu sayısının azlığından dolayı yıllara göre tıbbi ve teknolojik alt yapının gelişmesinden kaynaklanan iyileştirmelerin tam olarak incelenememesidir. Ülkemizde daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Renal veya karaciğer transplant hastalarında başarılı gebelik sonuçları elde edilebilir, ancak bu hastaların gebelik komplikasyonları ve bebeklerin perinatal ve postnatal morbidite ve mortaliteleri açısından yakın takip edilmesi gerekliliği unutulmamalı ve takipte multidisipliner yaklaşım göz ardı edilmemelidir.

Sonuç olarak bu çalışma ülkemizdeki renal veya karaciğer transplantlı gebelerin prenatal, izlemleri ve bu gebeliklerden doğan bebeklerin perinatal ve postnatal komplikasyonlarını irdelemesi açısından önemlidir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesinde 1993-2016 yılları arasında solid organ transplantasyonu yapılan, takip edilen ve sonrasında gebelik nedeniyle izlenen annelerin ve bebeklerinin bazı özellikleri değerlendirilerek neonatal mortalite ve morbidite üzerine etkileri araştırılmıştır. Buna göre;

• Belirtilen tarihler arasında gerçekleşen ve çalışmaya dahil edilen Toplam 28 organ transplantasyonu gebenin %71,4'ü (20/28) Renal, %28,6'sı (8/28) karaciğer transplantıdır. Transplantasyonların %60,7'si (17/28) canlı, %39,3'ü (11/28) kadavradan nakildir

• Transplantasyonların %60,7'si (17/28) canlı, %39,3'ü (11/28) kadavradan kadavradan nakil yapılmıştır.

• Transplantasyon ve gebelik arası geçen süre ortalama $84,8 \pm 52,5$ ay olarak hesaplanmıştır.

• Çalışma kapsamında toplam 28 gebelik değerlendirilmiştir. Gebeliklerin %82,1'i (23/28) spontan gebeliktir, bu gebeliklerin %78,6'sı (22/28) canlı doğum ile sonuçlanmıştır ve doğum şekli olarak gebelerin %90,9'unda (20/22) sezaryen tercih edilmiştir.

• Gebelik sürecinde renal transplantasyon yapılan 2 hastada kronik rejeksiyon, karaciğer transplantı yapılan 1 hastada ise akut rejeksiyon gözlenmiştir.

• Gebelerin %25'inde (7/28) preeklampsi, %14,3'ünde (4/28) gestasyonel diyabet gelişmiştir.

• Hastalarda en yaygın kullanılan tedavi protokolü %42,9 (12/28) ile Siklosporin+ Prednizolon+ Azatiopurin'dir.

• Ortalama doğum haftası $35,1 \pm 2,77$ haftadır. Bebeklerin %40,9'u (9/22) term bebektir ve yarısı (11/22) AGA'dır.

• Bebeklerin yarısı doğum sonrası anne yanına verilmiştir.

• Beslenme durumlarına bakıldığında sadece anne sütü ile beslenen 2 bebek (%9,1) var iken, formula ile beslenen 10 bebek (%45,5) ve anne sütü ile birlikte formula ile beslenen 10 bebek (%45,5) olmuştur.

• Bebeklerin 3'ünde (%13,6) konjenital anomali (ventriküler septal defekt) gözlenmiştir.

• Bebeklerin %59,1'si preterm olarak doğmuştur bu preterm bebeklerin %84,2'si (11/13) yoğun bakımda izlenmiştir.

•Bebeklerin 1. ve 5. dakika Apgar skorları 1' Apgar 8,1±1,1 , 5' Apgar 9,3±0,8 olarak tespit edilmiştir.

•Bebeklerin %18,2'sinde (4/22) resüsitasyon ihtiyacı olmuş, %50,0'si (11/22) doğum sonrası anne yanına verilmiştir. %54,5'inde (12/22) yoğun bakım ihtiyacı olmuştur.

•Renal transplant hastalarının bebeklerinin %26,7'sinde (4/15) resüsitasyon ihtiyacı olurken Karaciğer transplant hastalarının bebeklerinin hiçbirinde resüsitasyon ihtiyacı olmamıştır.

•Bebeklerin %18,2'sinde (4/22) surfaktan kullanımı, %13,6'sında (3/22) antenatal steroid kullanımı, %27,3'ünde (6/22) ventilatör ihtiyacı olmuştur.

•Bebeklerin %18,2'sinde (4/22) Total parenteral nutrisyon desteği verilmiş, %31,8'inde (7/22) klinik sepsis tanısı, %40,9'unda (9/22) antibiyotik kullanımı ve %13,6'sında (3/22) konjenital anomali(3 olguda ventriküler septal defekt) tespit edilmiştir.

•Bebeklerin %63,9'u 1500 gr ve altında, %59'i 36^hhafta ve altında bulunmuştur. Bebeklerin 4'ünde (%18,1) RDS, 3'ünde (%13,6) prematüre retinopatisi (ROP), 1'inde (%4,5) NEK tespit edilmiştir.

Transplantasyon sonrası gebeliklerde prognoz; doğum öncesi, sırası ve sonrası dönemleri de dikkate alarak hastaların hekim ve diğer sağlık personellerinin de içinde bulunduğu disiplinler arası bir anlayış içerisinde izlenmelidir.

Transplantasyon hastalarında doğum şeklinin nasıl olacağı konusu tartışmalıdır. Anne ve bebeğin genel iyilik halinde şüpheli bir durum söz konusu değilse travay başlayıncaya kadar beklenilmesi görüşü hâkimdir. Obstetrik bir endikasyon olmadıkça normal vaginal doğum önerilmektedir.

Transplantasyon sonrası beslenme konusunda farklı görüşler mevcuttur. Kullanılan immünsüpresif ajanların anne sütü ile bebeğe geçmesi konusunda endişeler mevcuttur. Ancak bu ilaçların oluşturduğu yan etkiler konusunda rapor edilmiş herhangi bir bilginin olmaması, emzirmenin anne ve bebek üzerindeki olumlu etkileri düşünüldüğünde annelerin emzirmeleri desteklenmesi önemlidir.

Çalışmamızda, transplantasyonu yapılan kadınların yüksek sıklıkta başarılı bir gebelik geçirdiği gözlenmektedir. Ancak maternal ve fetal riskler her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

Gelişen teknoloji ve farklı tedavi imkanları ile birlikte transplant hastalarının başarılı bir gebelikle çocuk sahibi olabileceği konusunda ilgiyi artırma ve bilgilendirme amacıyla resmi sağlık kurum ve kuruluşları, üniversiteler ve sivil toplum kuruluşları tarafından eğitim ve bilinçlendirme programlarının düzenlenmesi önemlidir.



KAYNAKLAR

- 1- Murray JE, Reid DE, Harrison JH, Merrill JP. Successful pregnancies after human renal transplantation. N Engl J Med 1963; 269:341-3; PMID:13936776; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM196308152690704>
- 2- Laifer SA, Guido RS. Reproductive function and outcome of pregnancy after liver transplantation in women. Mayo Clin Proc. 1995 Apr; 70(4): 388- 94.
- 3- Ma KK, Petroff MG, Coscia LA, Armenti VT, Adams Waldorf KM. Complex chimerism: pregnancy after solid organ transplantation. Chimerism. 2013 Jul-Sep;4(3):71-7. doi: 10.4161/chim.25401. Epub 2013 Jun 25.
- 4- Watnick S, Rueda J. Reproduction and contraception after kidney transplantation. Curr Opin Obstet Gynecol 2008;20(3):308-12.
- 5- Erman Akar M, Ozekinci M, Sanhal C, Kececioglu N, Mendilcioglu I, Senol Y ve ark. A Retrospective Analysis of Pregnancy Outcomes after Kidney Transplantation in a Single Center. Gynecol Obstet Invest. 2015;79(1):13-8. doi: 10.1159/000365815. Epub 2014 Sep 25.
- 6- Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report. Rockville, MD: Department of Health and Human Services; 2011. http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2011/pdf/2011_SRTR_ADR.pdf Erişim Tarihi: 13.11.2015
- 7- Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA, ve ark. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Am J Transplant 2011;11(11):2388-2404.
- 8- Pregnancy After Solid Organ Transplantation: A Guide for Obstetric Management Rev Obstet Gynecol. 2013; 6(3-4): 116
- 9- Eldegez CU, Seyhun Y. Türkiye’de ve Dnyada Transplantasyonun Tarihçesi. Turkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics 2013;6(1):1-6.

- 10- Bollinger RR., Stickel DL. Transplantation. İçinde: David C. Sabiston, H. Kim L, eds. Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p.381-9.
- 11- Woodford P. Transplant Timeline. National Review of Medicine 2004;1:20.
- 12- Kahan BD. Cosmas and Damian revisited. Transplant Proc 1983;15 (4 Suppl 1-2):2211-6.
- 13- Hajdu SI. A Note from History: Blood Transfusion from Antiquity to the Discovery of the Rh Factor. Annals of Clinical & Laboratory Science 2003;33(4):471-3.
- 14- Carrel A. The operative technique for vascular anastomoses and transplantation of viscera. Lyon Med 1902;98:859.
- 15- Jaboulay M. Kidney grafts in the antecubital fossa by arterial and venous anastomosis. Lyon Med 1906;107:575-7.
- 16- Unger E. Kidney transplantation. Wien Klin Wochenschr 1910; 47:573.
- 17- Titiz İ. Renal Transplantasyona Pratik Yaklaşım. 2. Baskı. İstanbul: Eczacıbaşı İlaç Pazarlama; 2004. S: 1-13.
- 18- Voronoy U. Blocking the reticuloendothelial system in man in some forms of mercuric chloride intoxication and the transplantation of the cadaver kidney as a method of treatment for the anuria resulting from the intoxication. Siglo Med 1936; 97:296.
- 19- Starzl TE. History of Clinical Transplantation. World J Surg 2000;24(7):759-82.
- 20- Gibson T, Medawar PB. The fate of skin homografts in man. J Anat 1943;77(Pt 4):299-310.
- 21- Medawar PB. The behavior and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. J Anat 1944;78(Pt 5):176-99.
- 22- Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. Nature 1953;172(4379):603-6.
- 23- Billingham R, Brent L, Medawar P. Quantitative studies on tissue transplantation immunity. III Actively acquired tolerance. Philos Trans R Soc Lond (Biol) 1956; 239:357.
- 24- Kuss R, Teinturier J, Milliez P. Quelques essais de greffe rein chez l'homme. Mem Acad Chir 1951;77(22-23-24):755-64.
- 25- Dubost C, Oeconomos N, Nenna A, Milliez P. Resultats d'une tentative de greffe renale.

- Bull Soc Med Hop Paris 1951;67:1372-82.
- 26- Servelle M, Soulie P, Rougeulle J. Greffe d'une rein de supplicie a une malade avec rein unique congenital, atteinte de nephrite chronique hypertensive azatemique. Bull Soc Med Hop Paris 1951;67:99.
- 27- Billingham RE, Krohn PL, Medawar PB. Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits. BMJ 1951;1(4716):1157-63.
- 28- Morgan JA. The influence of cortisone on the survival of homografts of skin in the rabbit. Surgery 1951;30(3):506-15.
- 29- Dempster WJ, Lennox B, Boag JW. Prolongation of survival of skin homotransplants in the rabbit by irradiation of the host. Br J Exp Pathol 1950;31(5):670-9.
- 30- Michon L, Hamburger J, Oeconomos N, Delinotte P, Richet G, Vaysse J, et al. Une tentative de transplantation renale chez l'homme: aspects medicaux et biologiques. Presse Med 1953;61(70):1419-23.
- 31- Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. J Clin Invest 1955;34(2):327-82.
- 32- Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. JAMA 1956; 160(4):277-82.
- 33- Dausset J. Isoleuco-anticorps. Acta Haematol 1958;20(1-4):156-66.
- 34- Van Rood JJ, Eernisses JG, van Leeuwen A. Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. Nature 1958;181(4625):1735-6.
- 35- Schwartz R, Dameshek W. Drug-induced immunological tolerance. Nature 1959; 183(4676): 1682-3.
- 36- Schwartz R, Dameshek W. The effects of 6- mercaptopurine on homograft reactions. J Clin Invest. 1960;39:952-8.
- 37- Meeker W, Condie R, Weiner D, Varco RL, Good RA. Prolongation of skin homograft survival in rabbits by 6-mercaptopurine. Proc Soc Exp Biol Med 1959;102:459-61.
- 38- Calne RY. The rejection of renal homografts: inhibition in dogs by 6-mercaptopurine. Lancet 1960;1(7121):417-8.
- 39- Zukoski CF, Lee HM, Hume DM. The prolongation of functional survival of canine renal ho- mografts by 6-mercaptopurine. Surg Forum 1960;11:470-2.

- 40- Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Friedman EA, Dealy JB Jr, Dammin GJ. Successful homotransplantation of the kidney between non-identical twins. *N Engl J Med* 1960; 262:1251-60.
- 41- Hamburger J, Vaysse J, Crosnier J, Tubiana M, Lalanne CM, Antoine B, ve ark. Transplantation of a kidney between nonmonozygotic twins after irradiation of the receiver: good function at the fourth month. *Presse Med* 1959;67:1771-5.
- 42- Kuss R, Legrain M, Mathe G, Nedey R, Camey M. Homologous human kidney transplantation: experience with six patients. *Post-grad Med J* 1962; 38:528-31.
- 43- Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, Dealy JB Jr, Alexandre GW, Harrison JH. Kidney transplantation in modified recipients. *Ann Surg* 1962;156:337-55.
- 44- Goodwin WE, Kaufmann JJ, Mims MM, Turner RD, Glassock R, Goldman R, Maxwell MM. Human renal transplantation. I Clinical experience with six cases of renal homotransplantation. *J Urol* 1963;89:13-24.
- 45- Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, Wilson RE, Dammin GJ. Prolonged Survival of Human Kidney Homografts by Immunosuppressive Drug Therapy. *N Engl J Med* 1963;268:1315-23.
- 46- Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology* 1982;2(5): 614-36.
- 47- Mathe G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Cattani A, Schneider M. Haematopoietic chimera in man after allogenic (homologous) bone-marrow transplantation. *BMJ* 1963;2(5373):1633-5.
- 48- Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Iwasaki Y, Cerilli GJ. The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1967;124(2):301-8.
- 49- Borel JF, Feurer C, Magnee C, Stahelin H. Effects of the new anti-lymphocytic peptide cyclosporin A in animals. *Immunology* 1977; 32(6):1017-25.
- 50- Calne RY, Rolles K, White DJG, Thiru S, Evans DB, Mc-Master P, ve ark. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs; 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* 1979; 2(8151):1033-6.
- 51- Koçak N, Pekçelen Y, Barlas G, Vardar A, Özgür M, Kargı A, ve ark. Böbrek Transplantasyonu alanında ilk çalışmalarımız: (iki vak'a mü-nasebetiyle), İstanbul

- Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi I. İç Hastalıkları ve Cerrahi Kliniği. Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası; 1968. p. 648-59.
- 52- Karakayali H, Haberal M. The history and activities of transplantation in Turkey. *Transplant Proc* 2005;37(7):2905-8.
- 53- Haberal M, Buyukpamukcu N, Telatar H, Bilgin N, Arslan G, Simsek H, ve ark. Segmental living liver transplantation in children and adults. *Transplant Proc* 1992;24(6):2687-9.
- 54- Özkan Ö, Demirkan F, Özkan Ö, Dinçkan A, Hadimioglu N, Tuzuner S, ve ark. The first (double) hand transplantation in Turkey. *Transplant Proc* 2011;43(9):3557-60
- 55- Ozkan O, Erman Akar M, Ozkan O, Erdogan O, Hadimioglu N, Yilmaz M, ve ark. Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor. *Fertil Steril* 2012 Oct 18. doi:pii:S0015-0282(12)02254-6. 10.1016/j.fertnstert.2012.09.035.
- 56- Shanmugarajah K, Hettiaratchy S, Butler PE. Facial transplantation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;20(4):291-7.
- 57- Güncel Veriler. [İnternet] T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Organ Doku Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı. <https://organ.saglik.gov.tr/web/Default.aspx> Erişim Tarihi: 01.04.2016.
- 58- Ordin YS, Karayurt Ö. Organ Nakli Sonrası Doğum Kontrol Yöntemleri, Gebelik ve Emzirme. *DEUHFED* 2015,8 (4),252-257.
- 59- Matuszkiewicz-Rowinska J, Skorzewska 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.
- 60- 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.
- 61- Watnick S, Rueda J. (2008). Reproduction and contraception after kidney transplantation. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 20:308–12.
- 62- Sturgiss SN, Davison JM. Effect of pregnancy on long-term function of renal allografts. *Am J Kidney Dis*. 1992 Feb. 19(2):167-72. [Medline].

- 63- Yildirim Y, Uslu A. Pregnancy in patients with previous successful renal transplantation. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005 Sep. 90(3):198-202.
- 64- Karkar A. Pregnancy and contraceptive issues in renal transplant recipients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008;19(2):165-73.
- 65- Pezeshki M, Taherian AA, Gharavy M, Ledger WL. Menstrual characteristics and pregnancy in women after renal transplantation. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004 May. 85(2):119-25.
- 66- Özkınay E, Yıldız PS, Terek MC. Pregnancy After Renal Transplantation. *MN-Klinik Bilimler&Doktor* 2005;11(1):108-113.
- 67- Perales-Puchalt A, Vila Vives JM, Lopez Montes J, Diago Almela VJ, Perales A. Pregnancy outcomes after kidney transplantation-immunosuppressive therapy comparison. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Aug. 25(8):1363-6.
- 68- Ponticelli C. Present and future of immunosuppressive therapy in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2011;43(6):2439-40.
- 69- Watnick S, Rueda J. Reproduction and contraception after kidney transplantation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(3):308-12.
- 70- Zachariah MS, Tornatore KM, Venuto RC. Kidney transplantation and pregnancy. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14(4):386-91.
- 71- Lessan-Pezeshki M. Pregnancy after renal transplantation: points to consider. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(5):703-7.
- 72- 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(12):1698-702.
- 73- Framarino dei Malatesta M, Corona LE, De Luca L, Rocca B, Manzia TM, Orlando G, et al. Successful pregnancy in a living-related kidney transplant recipient who received sirolimus throughout the whole gestation. *Transplantation* 2011;91(9):e69-71.
- 74- Beitins IZ, Bayard F, Ances IG, Kowarski A, Migeon CJ. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J Pediatr.* 1972 Nov. 81(5):936-45.
- 75- Pirson Y, Van Lierde M, Ghysen J, et al. Retardation of fetal growth in patients receiving immunosuppressive therapy. *N Engl J Med.* 1985 Aug 1. 313(5):328.

- 76- Penn I, Makowski EL, Harris P. Parenthood following renal transplantation. *Kidney Int.* 1980 Aug. 18(2):221-33. [Medline].
- 77- Alston PK, Kuller JA, McMahon MJ. Pregnancy in transplant recipients. *Obstet Gynecol Surv.* 2001 May. 56(5):289-95.
- 78- Saso S, Logan K, Abdallah Y, ve ark. Use of cyclosporine in uterine transplantation. *J Transplant.* 2012. 2012:134936.
- 79- Novartis. Sandimmune. [Internet]. Erişim tarihi: 01.04.2016. <https://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/sandimmune.pdf>
- 80- Ostensen M. Treatment with immunosuppressive and disease modifying drugs during pregnancy and lactation. *Am J Reprod Immunol.* 1992 Oct-Dec. 28(3-4):148-52.
- 81- Bar-Oz B, Ma J, Tsao S. The Effects of Cyclosporine Therapy on Pregnancy Outcome in Organ Transplanted Women: A Meta-Analytical Review. *Teratology.* 1999. 59:440.
- 82- Muirhead N, Sabharwal AR, Rieder MJ, Lazarovits AI, Hollombly DJ. The outcome of pregnancy following renal transplantation--the experience of a single center. *Transplantation.* 1992 Sep. 54(3):429-32.
- 83- 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.
- 84- Lindheimer MD, Katz AI. Pregnancy in the renal transplant patient. *Am J Kidney Dis.* 1992 Feb. 19(2):173-6.
- 85- Cararach V, Carmona F, Monleon FJ, Andreu J. Pregnancy after renal transplantation: 25 years experience in Spain. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993 Feb. 100(2):122-5.
- 86- Pergola PE, Kancharla A, Riley DJ. Kidney transplantation during the first trimester of pregnancy: immunosuppression with mycophenolate mofetil, tacrolimus, and prednisone. *Transplantation.* 2001 Apr 15. 71(7):994-7. [Medline].
- 87- Hou S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1999 Feb. 33(2):235-52.
- 88- Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, ve ark. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2008. 89-105.

- 89- Armenti VT, Daller JA, Constantinescu S, ve ark. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry: outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2006. 57-70.
- 90- Ghanem ME, El-Baghdadi LA, Badawy AM, Bakr MA, Sobhe MA, Ghoneim MA. Pregnancy outcome after renal allograft transplantation: 15 years experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Aug 1. 121(2):178-81.
- 91- 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.
- 92- Armenti VT, Moritz MJ, Cardonick EH, Davison JM. Immunosuppression in pregnancy: choices for infant and maternal health. *Drugs.* 2002. 62(16):2361-75.
- 93- Kainz A, Harabacz I, Cowlrick IS, Gadgil SD, Hagiwara D. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation.* 2000 Dec 27. 70(12):1718-21.
- 94- Eisenberg JA, Armenti VT, Mc Grovy CH. National Transplantation pregnancy registry (NTPR): Use of muromonab-CD3 (OKT3) during pregnancy in female transplant recipients. *Am Soc Transplant Phys.* 1997. 20:108.
- 95- Deshpande AN ve ark. Pregnancy After Solid Organ Transplantation: A Guide for Obstetric Management. *Reviews in Obstetrics & Gynecology.* 2013;6(3/4):116-125.
- 96- Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, ve ark. Pregnancy outcomes of liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl.* 2012;18:621-629.
- 97- Kim HW, Seok HJ, Kim TH, ve ark. The experience of pregnancy after renal transplantation: pregnancies even within postoperative 1 year may be tolerable. *Transplantation.* 2008;85:1412-1419.
- 98- Heneghan MA, Selzner M, Yoshida EM, Mullhaupt B. Pregnancy and sexual function in liver transplantation. *J Hepatology.* 2008;49:507-519.
- 99- Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD, ve ark. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl.* 2006;12:1138-1143.
- 100- Farber M. Pregnancy and renal transplantation. *Clin Obstet Gynecol.* 1978;21:931-935.

- 101- Medical eligibility criteria for contraceptive use. World Health Organization Web site. Accessed January 2, 2014. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/index.html.
- 102- Centers for Disease Control and Prevention. US Medical Eligibility Criteria For Contraceptive Use, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010;59(RR-4):1-86.
- 103- Bahamondes MV, Hidalgo MM, Bahamondes L, Monteiro I. Ease of insertion and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in nulligravidas. Contraception. 2011;84:e11-e16.
- 104- Ortiz ME, Croxatto HB. Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action. Contraception. 2007;75(6 suppl):S16-S30.
- 105- Ramhendar T, Byrne P. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in renal transplant recipients: a retrospective case review. Contraception. 2012;86:288-289.
- 106- McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, et al. Women's Health Committee of the American Society of Transplantation. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. Am J Transplant. 2005;5:1592-1599.
- 107- Mastrobattista JM, Gomez-Lobo V; Society for Maternal-Fetal Medicine. Pregnancy after solid organ transplantation. Obstet Gynecol. 2008;112:919-932.
- 108- Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry: outcomes of pregnancy after transplantation. Clin Transpl. 2010;65-85.
- 109- Kim M, Rostas S, Gabardi S. Mycophenolate fetal toxicity and risk evaluation and mitigation strategies. Am J Transplant. 2013;13:1383-1389.
- 110- Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, et al. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. Transplantation. 2006;82:1698-1702.
- 111- Sirolimus [package insert]. Philadelphia, PA: Wyeth Laboratories; 2008.
- 112- McGrory CH, Ondeck-Williams M, Hilburt N, et al. Nutrition, pregnancy, and transplantation. Nutr Clin Pract. 2007;22:512-516.

- 113- Thiagarajan KM, Arakali SR, Mealey KJ, ve ark. Safety considerations: breastfeeding after transplant. *Prog Transplant*. 2013;23:137-146.
- 114- French AE, Soldin SJ, Soldin OP, Koren G. Milk transfer and neonatal safety of tacrolimus. *Ann Pharmacother*. 2003;37:815-818.
- 115- Gardiner SJ, Begg EJ. Breastfeeding during tacrolimus therapy. *Obstet Gynecol*. 2006;107(2 Pt 2):453-455.
- 116- Bramham K, Chusney G, Lee J, ve ark. Breastfeeding and tacrolimus: serial monitoring in breast-fed and bottlefed infants. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:563-567.
- 117- Scott JR, Branch DW, Holman J. Autoimmune and pregnancy complications in the daughter of a kidney transplant patient. *Transplantation*. 2002;73:815-816.
- 118- Stanley CW, Gottlieb R, Zager R, ve ark. Developmental well-being in offspring of women receiving cyclosporine post-renal transplant. *Transplant Proc*. 1999;31:241-242.
- 119- Kato M, Hattori R, Kinukawa T, Kamihira O, Yamada S, Gotoh M: Correlation between treated hypertension in prepregnancy and transplanted kidney function deterioration during pregnancy even if within pregnancy permission criteria. *Transplant Proc* 2012;44: 635–637.
- 120- Kashanizadeh N, Nemati E, Sharifi-Bonab, Mohani-Lankarani M, Ghazizadeh S, Einollahi B, ve ark. Impact of pregnancy on the outcome of kidney transplantation. *Transpl Proc* 2007;39:1136– 1138.
- 121- Parhar KS, Gibson PS, Coffin CS. (2012). Pregnancy following liver transplantation: Review of outcomes and recommendatios for management, *Can J Gastroenterol*, 26(9); 621-626
- 122- Westbrook R H, Yeoman AD, Agarwal K, Aluvihare V, O'Grady J, Heaton N ve ark. Outcomes of pregnancy following liver transplantation: The King's College Hospital experience. *Liver Transplantation* 21.9 (2015): 1153-1159.
- 123- Knight M, Brocklehurst P, Kurinczuk J. Pregnancy in Non-renal Solid Organ Transplant Recipients. İçinde: Knight M, Workman M, Fitzpatrick K, Acosta C, Peirsegaele P, Mistry V, Kurinczuk JJ (2013). *UK Obstetric Surveillance System Annual Report 2013*. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit. Erişim Tarihi: 15.05.2016.
<https://www.npeu.ox.ac.uk/downloads/files/ukoss/annual-reports/UKOSS-Annual-Report-2013.pdf>

- 124- Bramhan K, Nelson-Piercy C, Gao H, Pierce M, Bush N, Spark B, ve ark. (2013).
Pregnancy in renal transplant recipients: A UK National cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 8(2): 290-298.
- 125- T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK İSTATİSTİKLERİ YILLIĞI 2014. Ankara
2015.Sayfa 61. Erişim Tarihi: 30.05.2016.
http://ekutuphane.sagem.gov.tr/kitaplar/saglik_istatistikleri_yilligi_2014.pdf
- 126- Di Loreto P, F. Martino, S. Chiaramonte, D. Dissegna, C. Ronco, D. Marchesoni ve ark.
Pregnancy After Kidney Transplantation: Two Transplantation Centers—Vicenza–Udine
Experience. *Transplantation proceedings.* Vol. 42. No. 4. Elsevier, 2010.
- 127- Ramirez CB, Doria C. Pregnancy after liver transplantation. *Best Practice & Research
Clinical Obstetrics and Gynaecology* 28 (2014) 1137e1145.
- 128- Constantinescu S, Pai A, Coscia LA, Davison JM, Moritz MJ, Armenti VT (2014).
Breast-feeding after transplantation. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics &
Gynaecology*, 28(8), 1163-1173.
- 129- EXPRESS group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active
perinatalcare: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta
Pediatrica*,2010;99:978-992.
- 130- Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. Late-Preterm Infants: A Population at risk.
Pediatrics 2007;120:1390-401. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-2952>
- 131- Binarbaşı P, Akın Y, Narter F, Telatar B, Polatoğlu E, Ağzıkuru T. Geç preterm
yenidoğanlarda hastalık ve ölüm oranları. *Türk Ped Arş* 2013;48:17-22.
- 132- Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamin DK Jr
et al. Early and Late Onset Sepsis in Late Preterm Infants. *Pediatr Infect Dis J*
2009;28:10521056. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3181acf6bd>
- 133- J.-B. Gouyon et al. Neonatal Problems of Late and Moderate Preterm Infants. *Seminars
in Fetal & Neonatal Medicine* 17 (2012) 146-152.

- 134- Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1997 through December 2002. NICHD Neonatal Research Network. Am J Obstet Gynecol 2007;196:147.e1-147.e8
- 135- Horbar JD. Quality improvement in NICU. 22nd International Symposium on Neonatal intensive Care, Milan, Italy, 2006: s.5
- 136- Tayman C, Tonbul A, Uras N, Kahveci H, Köseoğlu B. Preterm bebeklerde nekrotizan enterokolit için risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Güncel Ped. Der. 2011;9:7-13
- 137- Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Philips CL, Schaffer DB, Tung B. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for prematurity Cooperative Group. Ophthalmology 1991;98:1628-40
- 138- Good Wv, Hardy RJ, Dobson V, Palmar EA, Phelps DL, Quintos M, Tung B. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. Pediatrics 2005;116:15-23
- 139- Dağoğlu Türkan, Ovalı Fahri. Neonatoloji 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2007