

بررسی میزان باروری، حاملگی و عوارض آن در زنان با کلیه پیوندی در مرکز پزشکی امام رضا(ع) طی ۱۲ سال اخیر

Evaluation of fertility rate, pregnancy outcomes and complications of pregnancy in female renal transplantation recipients in the past twelve years

SUMMARY

Objective: The purpose of this study is to show the fertility rate, pregnancy outcomes and also the complications of pregnancies in female renal transplantation recipients, in Imam Reza Medical Center in the past twelve years.

Study design: This is a historical prospective study. From the 550 patients who have received renal transplants in our department, 198 were women and 94 in fertility age. From those, 12 women had 18 pregnancies. All of them were followed carefully by nephrologists, urologists and obstetricians; and in their medical files, in addition to the demographic criteria, the stage of renal disease, renal insufficiency, the period between renal transplant and pregnancy etc. have been recorded. Statistical evaluations were done by this data.

Results: In this study the fertility rate was 12.76%. The pregnancy outcomes showed 22.22% abortion, 11% premature preterm labour and 66.67% live births; but 38.4% of neonates had low birth weight. Finally, because of renal insufficiency, we had 11% maternity mortality rate.

Conclusion: After kidney transplant the fertility rate is increased, and most pregnancies are successful; but unfortunately, some serious complications may occur. So, these patients, for pregnancy with adequate prenatal care.

Key Words: Renal transplant, Pregnancy, Complication, Fertility rate.

مقدمه

پیوند اعضاء و حفظ عضو پیوند شده از شاخصهای مهم پیشرفت علم پزشکی در چند دهه اخیر می باشد. همچنین یکی از مهمترین اهداف پیوند اعضاء افزایش کیفیت زندگی می باشد تا شخص پس از پیوند عضو بتواند از مواهب زندگی طبیعی برخوردار شود (۱). یکی از این مواهب در نزد خانمهای پس از پیوند کلیه، باروری و حاملگی و داشتن فرزند است. نارسایی مزمن کلیه و دیالیز طولانی مدت تهمک گذاری را

بررسی میزان باروری، حاملگی و عوارض آن در زنان با کلیه پیوندی در مرکز پزشکی امام رضا(ع) طی ۱۲ سال اخیر

دکتر رضا مهدوی

دانشیار گروه ارتوپلزی و مسئول تیم جراحی پیوند کلیه

دکتر منیره پور جواد

دانشیار گروه زنان و زایمان

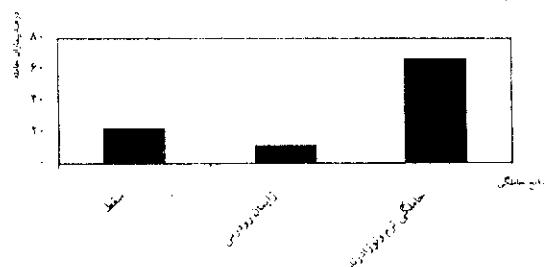
دکتر مسیح تقیی

دانشیار گروه ارتوپلزی و مسئول بخش پیوند کلیه

تا ۵۰ ماه با میانگین ۲۶ ماه پس از پیوند کلیه بوده است. کراتینین سرم به هنگام حاملگی در حد قابل قبول ۹/۰ تا ۱/۵ میلی گرم در ۱۰۰ سی سی سرم و فشار خون در شروع حاملگی در ۹ خانم طبیعی و در سه خانم بالاتر از طبیعی بوده است. داروی سرکوب کننده ایمنی در ۴ بیمار از آزادیوپرین و پردنیزون و در بقیه بیماران به دو داروی فوق سیکلوسپرین هم اضافه شده است.

نتایج

نتایج حاصل از حاملگی پس از پیوند کلیه در بیماران ما عبارتند از ۴۰ مورد سقط جنین (۲۲٪) که در ماههای دوم تا چهارم بارداری اتفاق افتاد و دو نفر از آنها مجدداً حامله شدند و حاملگی را با موفقیت به پایان رساندند. دو نفر از بیماران دچار زایمان زودرس شدند (۱۱/۱۱٪) که نوزاد یکی از آنها روز پس از تولد فوت کرد. ما در این نوزاد به هنگام زایمان کراتینین ۳ میلی گرم در ۱۰۰ سی سی سرم همراه علامت نارسایی کلیه پیوندی را نشان می داد. بقیه حاملگیها (۶۶/۶۷٪) منجر به زایمان فول ترم و نوزاد زنده شدند (نمودار ۱).



نمودار ۱- توزیع فراوانی نتایج حاصل از حاملگی پس از پیوند کلیه در مرکز پزشکی امام رضا (ع) سال ۱۳۶۸-۸۰

شاخصترین عارضه در بیماران ما افزایش فشار خون حاملگی و پس از آن پره‌اکلامپسی می‌باشد، و سپس افزایش کراتینین سرم و نارسایی کلیه پیوندی است. به طوری که از ۱۸ مورد حاملگی، ۴ بیمار (۲۲٪) در ماههای آخر حاملگی افزایش فشار خون داشتند و ۳ بیمار (۱۶٪) دچار عارضه پره‌اکلامپسی شدند که خوشبختانه به درودمنی پاسخ دادند (نمودار ۲).

در مجموع در ۳ خانم در طول دوران بارداری افزایش کراتینین سرم و کاهش کارآیی عارض شد که هر سه مورد ۱ تا ۳ سال پس از زایمان دچار نارسایی کامل کلیه پیوندی شدند که در نهایت ۲ بیمار دو سال پس از همودیالیز فوت کردند. در بقیه بیماران، کارآیی کلیه پیوندی ۳ و ۶ ماه پس از زایمان طبیعی بوده است. در هیچ کدام از بیماران رحم حامله اثر انسدادی روی سیستم

در اکثر موارد متوقف نموده و قدرت باروری را در خانمهای به شدت کاهش می‌دهد ولی با گذشت ۶ تا ۱۲ ماه از پیوند کلیه موفق قدرت باروری در آنها طبیعی می‌گردد (۸).

برای اولین بار در سال ۱۹۶۳ دکتر Marry دو حاملگی موفق را در یک خانم با کلیه پیوندی که گرفت را از خواهر خود دریافت نموده بود، گزارش کرد و در سال ۱۹۷۰ اولین حاملگی موفق در یک خانم که از دهنده جسدی پیوند کلیه شده بود گزارش گردید و از آن پس تاکنون صدها مورد حاملگی با کلیه پیوندی از مراکز مختلف جهان گزارش شده است (۱۲).

گرچه میزان باروری پس از پیوند کلیه افزایش می‌یابد و در اکثر موارد حاملگی با موفقیت به پایان می‌رسد ولی باید توجه داشت که در مواردی هم عوارض جدی برای گرفت، جنین و حتی مادر عارض می‌شود. از این رو در این مقاله علاوه بر بررسی میزان باروری و حاملگی در خانمهایی که در مرکز ما پیوند شده‌اند، عوارض ناشی از حاملگی و توصیه‌های لازم برای کاهش این عوارض مورد توجه غرایگر فته است.

روش مطالعه

از سال ۱۳۶۸ تا اواسط ۱۳۸۰ از تعداد ۵۵۰ پس از پیوند کلیه انجام شده در مرکز پزشکی امام رضا (ع)، ۱۹۸ گیرنده کلیه خانم بوده‌اند که از این تعداد ۹۴ نفر در سنین باروری قرار داشتند که در گروه اخیر ۱۲ خانم برای ۱۸ بار حاملگی داشته‌اند.

در مرکز ما هر خانم با کلیه پیوندی پس از محرزشدن حاملگی تحت نظر نفو‌لوزیست، جراح پیوند کلیه و متخصص زنان و زایمان دارای پرونده پزشکی مشخص می‌باشد که در این پرونده سن بیمار، علت نارسایی کلیه پیوندی در شروع حاملگی، مدت سپری شده از پیوند کلیه تا زمان حاملگی و تغییرات آن در طول دوران بارداری، عوارض حادث شده در زمان حاملگی، نوع زایمان و وجود آنومالی در نوزاد، ثبت شده است که در مجموع پرونده پزشکی ۱۲ خانم که با کلیه پیوندی حامله شده‌اند مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت (نمودار ۱). علت نارسایی کلیه در ۲ بیمار بیفلکس نفو-رباتی و در بقیه بیماران گلومرولوباتیک مختلف بوده است. از ۱۲ بیمار ۶ نفر کلیه پیوندی را از بستگان درجه اول (۲ بیمار از خواهر، ۲ بیمار از برادر و ۲ بیمار از مادران خود) دریافت کرده‌اند و دهنده‌های گرفت در ۶ بیمار دیگر بیگانه بوده‌اند.

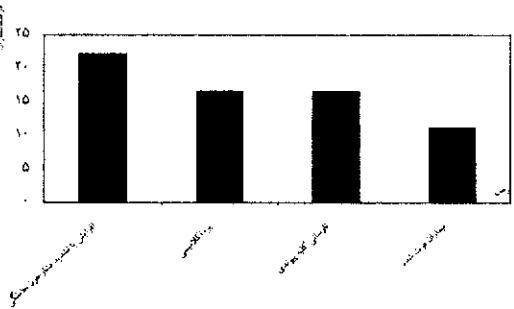
سن خانمهای به هنگام پیوند کلیه از ۲۱ سال تا ۲۵ سال متفاوت بوده است و فاصله زمانی بین پیوند کلیه و حاملگی از ۸/۵

در اکثر مراکز دنیا و همچنین ایران، پس از پیوند کلیه برای سرکوب سیستم ایمنی از سه داروی پردنیزون، آزاتیوپرین و سیکلوسپرین A استفاده می‌نمایند و در بعضی مراکز به جای سیکلوسپرین A داروی تاکرولیموس به کار می‌رود، همچنین اخیراً به جای آزاتیوپرین دارویی با عوارض کمتر به نام Mycophenolate mofetile استفاده می‌شود.^(۴)

از ۱۲ بیمار مورد بحث ما ۸ بیمار از سه داروی ایمونوسپرسيو (پردنیزون - آزاتیوپرین و سیکلوسپرین A) و برای ۴ بیمار دیگر که با دهنده خود HLA سازگار داشتند، فقط از پردنیزون و آزاتیوپرین استفاده شد. پردنیزون در حیوانات سبب تأخیر رشد جنین می‌شود ولی در انسان با دوز پایین تر از ۱۵ میلی‌گرم در روز این عارضه گزارش نشده است. همچنین پردنیزون می‌تواند سبب پاره شدن زودرس پرده آمنیوتیک و در نتیجه زایمان زودرس گردد.^(۱، ۷)

آزاتیوپرین سبب افزایش آنومالی در جنین می‌شود به طوری که در یک گزارش، ۳% نوزادان متولد شده آنومالی مادرزادی و ۲۰ تا ۵۰% آنها وزن کمتر از سن حاملگی^۱ داشتند ولی با کاهش دوز دارو به میزان ۱-۲ mg/kg این عوارض امروز بسیار کمتر شده است (۳ و ۷). گرچه در ۵ کودک متولد شده در بیماران ما وزن کمتر از طبیعی داشتند (۴۶/۳۸%) ولی آنومالی مادرزادی، در هیچ کدام از نوزادان متولد شده وجود نداشته است. سیکلوسپرین A یکی از داروهای پایه سرکوب‌کننده ایمنی در پیوند کلیه می‌باشد. این دارو در اوایل دهه ۸۰، با دوز بالا به کار می‌رفت، از این رو گزارشات متعددی مبنی بر تأخیر رشد جنین ارائه گردید و لی با سه‌حداقل رساندن دوز موردنیاز و اندازه گیری سطح سرمی سیکلوسپرین A، عوارض ناشی از این دارو در یک خانم حامله که فاقد از دیاد فشار خون و دیسپونکسیون کلیه پیوندی باشد ناجائز است (۵ و ۲)، بهر حال سیکلوسپرین می‌تواند سبب سقط، زایمان زودرس و در ۱۵ تا ۲۰% ساعت پره‌اکلامپسی شود. ۳ بیمار ما که دچار پره‌اکلامپسی شدند در گروهی قرار داشتند که از سیکلوسپرین A استفاده می‌نمودند. در یک خانم حامله با کلیه پیوندی موقوفیت حاملگی و سلامت گرافت رابطه تزدیکی با کارآیی طبیعی کلیه پیوندی، فقدان ازیاد فشار خون، و حداقل فاصله زمانی ۲ سال و حداقل ۵ سال پس از سپری شدن پیوند و حاملگی دارد (۳ و ۴). پس از سپری شدن ۲ سال از پیوند کلیه، میزان مصرف داروهای سرکوب‌کننده ایمنی به حداقل می‌رسد و پس از ۵ سال شناس عارض شدن پس زدگی های

دفعی کلیه پیوندی نداشته است. زایمان در ۶ بیمار به طریقه واژینال و ۷ بیمار به روش سزارین انجام شده است. آپگار نوزادان که فول تر و متولد شدند در حد طبیعی بوده است و وزن نوزادان به هنگام تولد از ۱/۸ تا ۱/۲ کیلوگرم متفاوت بوده است ولی در هیچ کدام از کودکان که اکنون در سنین بین ۲ تا ۹ سالگی هستند، اనواعی ظاهری جسمانی یا عقب‌افتادگی ذهنی مشهود نمی‌باشد.



نمودار ۲- توزیع فراوانی عوایض ناشی از حاملگی پس از پیوند کلیه در مرکز پزشکی امام رضا (ع) سال ۱۳۶۸-۸۰

بحث

در خانمهایی که دچار نارسایی مزمن کلیه می‌باشند و مدت‌ها تحت درمان با همودیالیز یا دیالیز صفتی قرار دارند به علت عارض شدن هیپوگونادیسم هیپوگونادوترویک تحملک گذاری در آنها نادر و اغلب دچار آمنوره یا الیگوامنوره می‌باشد (۸، ۶) ولی بعد از پیوند کلیه به طور معمول پس از ۴ تا ۱۲ ماه، تحملک گذاری شروع شده و دوره عادت ماهیانه منظم می‌شود و در نتیجه احتمال باروری و حاملگی در آنان به حد طبیعی برمی‌گردد و این فرایند رابطه تگاتنگ با میزان کارآیی کلیه پیوندی و همچنین شدت و طول مدت دوره‌های رد پیوند دارد (۶، ۱۱).

گرچه حاملگی با کلیه پیوندی در اغلب موارد با موفقیت به سرانجام می‌رسد ولی علی‌رغم این موفقیت زیاد، در مواردی هم می‌تواند با عوارض جدی برای گرافت جنین و یا حتی مادر همراه باشد. یک گزارش نسبتاً جامع در سال ۱۹۹۱ از امریکا نشان می‌دهد که سقط خودبه‌خود ۱۳%， از دیاد فشار خون در ۳۰%， زایمان زودرس ۵۰% و نارسایی دائمی گرافت به میزان ۱۵% در خانمهای با کلیه پیوندی عارض شده است (۴، ۹).

در همین راستا در بررسی خانمهای حامله با کلیه پیوندی، اثرات متقابل حاملگی بر کلیه پیوندی و همچنین اثرات داروهای سرکوب‌کننده ایمنی بر جنین و سلامتی مادر را مورد بحث قرار می‌نماییم.

مهم که ممکن است در این دوره فعال شود سیتو مگالوویروس است که حتی می تواند از طریق جفت جنین را آلوده کند، البته از دهه ۸۰ به بعد که استفاده از سیکلوسپرین رایج شد. و درمان CMV امکان پذیر گردید. این عارضه کمتر گزارش می شود (۶ و ۹) در ۱۲ بیمار ما این عارضه گزارش نشد.

به علت این که کلیه پیوندی در لگن کاذب قرار دارد در صورتی که علل دیگری مانع از زایمان طبیعی نباشد انجام زایمان از مسیر واژینال در این بیماران توصیه می شود (۷ و ۴ و ۶). از ۱۲ بیمار ما فقط ۶ بیمار به طریقه واژینال زایمان نمودند و برای ۷ بیمار روش سزارین انتخاب شده که در بررسی به عمل آمده مشخص گردید علت عدمه انجام سزارین تأکید خود مادران برای انجام آن بوده است زیرا اغلب عقیده داشتند در صورت زایمان از مسیر واژینال ممکن است به کلیه پیوندی آنها در لگن آسیب وارد شود.

نتیجه گیری کلی

پیوند کلیه در یک خانم جوان با نارسایی مزمن که فاقد قدرت باروری می باشد توانایی باروری و فرزنددار شدن را بهار معان می آورد ولی باید توجه داشت که گرچه در اکثر موارد حاملگی با موفقیت به سرانجام می رسد ولی در مواردی هم می تواند با عوارض جدی برای جنین، گرفت و حتی مادر همراه باشد از این رو برای به حداقل رساندن این عوارض توجه به نکات زیر ضروری است:

- الف - کارآبی کلیه پیوندی در حد مطلوب قرار داشته باشد
- ب - حداقل ۲ سال از زمان پیوند کلیه سپری شده باشد
- ج - بیمار فاقد از دیاد فشار خون بوده یا به راحتی فشار خون بیمار قابل کنترل باشد
- د - فاقد پروتئینوری باشد یا میزان آن حداقل باشد
- ه - در بررسی انجام شده کلیه پیوندی فاقد اتساع یا علائم پس زدگی باشد

و - شرایط جسمانی و روانی بیمار خوب و همکاری وی در سطح مطلوب باشد.

مزمن و کاهش کارآبی گرفت بیشتر می گردد (۹). از این رو اکثر محققین زمان مطلوب را برای حاملگی در این افراد فاصله زمانی ۳ تا ۵ سالگی توصیه می نمایند (۷ و ۱۵). ۲ بیمار ما به فاصله ۵/۸ ماه و یک سال پس از پیوند کلیه حامله شدند که بیمار اول در دوران حاملگی دچار نارسایی کلیه پیوندی و زایمان زودرس گردید که نوزاد بلا فاصله پس از تولد فوت نمود.

گرچه تشخیص پس زدگی مزمن در دوران حاملگی مشکل است ولی هرگونه کاهش کارآبی گرفت در این دوره ممکن است یکی از علل آن پس زدگی مزمن باشد. باید توجه داشت که در سه ماهه سوم حاملگی یک کاهش موقت فیلتراسیون گلومرولی وجود دارد و از این رو افزایش کراتینین نسبت به سه ماه اول و دوم دیده می شود که باید این افزایش را با پس زدگی مزمن اشتباه کرد. کاهش کارکلیه پیوندی می تواند ناشی از علل دیگر همانند از دیاد فشار خون دوران حاملگی، نفرو توکسیستی به علت سیکلوسپرین A باشد و بهر علی‌که کارآبی گرفت در این دوره کاهش یابد شناس موفقیت حاملگی و متولدشدن یک نوزاد با شرایط مطلوب کاهش می یابد، به خصوص هنگامی که کلیرانس کراتینین از ۷۰ ۰۰ m/l کمتر شود این عوارض افزایش قابل ملاحظه‌ای نشان می دهد (۱۵). در ۳ بیمار ما که در دوران بارداری نشانه‌های نارسایی گرفت مشاهده شد، دونفر از آنها زایمان زودرس داشتند و متأسفانه در هر سه بیمار ۱ تا ۳ سال پس از زایمان دچار نارسایی کامل گرفت و در ۲ بیمار منجر به فوت آنها گردید.

از دیاد فشار خون قبل از باروری و ادامه آن در طول حاملگی و یا عارض شدن آن قبل از هفته ۲۸ حاملگی، می تواند سبب اشکال در خون رسانی رحم به جفت و در نتیجه سبب نارسایی جفت گردد (۸ و ۱۴).

پروتئینوری به میزان کم، در صورتی که همراه با از دیاد فشار خون نباشد اهمیت چندانی ندارد ولی در صورتی که با از دیاد فشار خون کاهش کار پیوندی همراه باشد، پروتئینوری اهمیت دارد (۸ و ۱۰).

عفونت در دوران بارداری این بیماران، به علت مصرف داروهای سرکوب کننده ایمنی، ممکن است بیشتر باشد. از عفونتهاي

خلاصه

هدف: هدف از این مطالعه، بررسی میزان باروری در خانمهایی که در مرکز پزشکی امام رضا (ع) طی ۱۲ سال اخیر پیوند کلیه شده‌اند، و همچنین بررسی پیامد این حاملگیها و عوارض ناشی از آن و توصیه‌های لازم برای کاهش این عوارض، می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه که یک مطالعه آینده‌نگر می‌باشد از بین ۵۵۰ مورد پیوند کلیه انجام شده در طی ۱۲ سال اخیر در بخش کلیه بیمارستان امام رضا (ع)، ۱۹۸ نفر خاتم بوده‌اند و ۹۴ نفر از آنها در سنین باروری بسر می‌برند. با توجه به افزایش میزان باروری پس از عمل جراحی پیوند کلیه، در ۱۲ نفر از این خانمهای که در آرزوی بچه دار شدن بودند، ۱۸ مورد حاملگی اتفاق افتاد که پس از محرز شدن حاملگی این افراد تحت نظر مستقیم نفوذ‌لوژیست، جراح پیوند کلیه و متخصص زنان و مامایی قرار گرفتند. در پرونده‌های پزشکی این بیماران که در واقع ایزار مطالعه می‌باشد، علاوه بر مشخصات دموگرافیک علت نارسایی کلیه، فاصله زمانی بعد از پیوند تا حاملگی، کارآبی پیوندی، وضعیت زایمان، وزن هنگام تولد نوزاد و ... به طور کامل ثبت شد و سپس داده‌ها مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. روش آماری به کار رفته استفاده از جداول توزیع فراوانی می‌باشد.

یافته‌ها: در این مطالعه میزان باروری ۱۲/۷۶٪ بود. از بین خانمهایی که پس از پیوند کلیه حامله شدند ۲/۲٪ جنین را سقط نمودند. ۱۱٪ زایمان زودرس داشتند و بقیه ۶۶٪ حاملگی را با موفقیت به ترم رساندند و نوزاد زنده متولد شد. وزن هنگام تولد ۴/۳۸٪ از نوزادان کمتر از حد طبیعی بود (LBW). از مهمترین عوارض حاملگی پس از پیوند کلیه کاهش کارآبی کلیه پیوندی در اوخر حاملگی و بالاخره نارسایی کامل آن می‌باشد که در سه نفر از بیماران ماطی یک تا سه سال پس از عمل اتفاق افتاد و متأسفانه منجر به فوت دو نفر از آنها شد (۱۱٪).

نتیجه‌گیری کلی: اگرچه میزان باروری پس از پیوند کلیه افزایش می‌باشد و در اکثر موارد حاملگی با موفقیت به پایان می‌رسد، ولی باید توجه داشت که در مواردی هم عوارض جدی برای گرفت، جنین و حتی مادر ایجاد می‌شود. از این رو برابر باروری و ادامه حاملگی در یک خاتم باکلیه پیوندی، باید شرایط مطلوب فراهم باشد و بیمار در این دوره تحت مراقبت دقیق قرار گیرد.

کلمات کلیدی: پیوند کلیه، حاملگی، عوارض، میزان باروری.

REFERENCES

- Ahlswede KM, Armenti VT, Moritz MJ, et al. Premature birth in female renal transplant recipients. Degree and effect of immunosuppressive regimen. *Surgforum* 43L: 524-525, 1992.
- Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede A, et al. National transplantation pregnancy registry. Gut Comes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 57(4): 502-506, 1994.
- Armenti VT, McGroarty CH, Carter JR, Radomski JS, Moritz MJ: Pregnancy outcomes in female renal transplantation recipients. *Transplant Proc* 30: 173, 1998.
- Barry J.M.: Renal transplantation in: *Campbell's of Urology*. W.B. Saunders Co. 7th ed. Volume P: 505-530, 1998.
- Burrows L, Knight R, Thomas A, Painco M. Cyclosporine levels during pregnancy. *Transplant Proc* 26 (5): 2820-2821, 1994.
- Cunningham F.G, Gant N.F, Leveno K.J, et al. Renal and urinary tract disorders. In: *Williams* www.SID.ir

- Obstetrics. McGraw-Hill. 21th ed. 1265-1270, 2001.
7. Davison JM: Pregnancy in renal allograft recipients: Problems prognosis and practicalites. Baillieres Clin Obstet Gynecol 8: 501, 1994.
 8. Davison JM, Lindheimer MD: Renal disorders Increase R.K, Resnick, R. (eds). Maternal- Fetal Medicine. 4th ed. Philadelphia, Saunders. P: 873, 1999.
 9. Davison JM: Dialysis, transplantation and pregnancy. Am J Kidney Disease. 17: 127, 1991.
 10. Goral S, Helderman J.H. Current and emergency maintenance immunosuppressive therapy in: Dialysis and transplantation by Owen W.F, Sayegh M.H. W.B. Saunders. Chap: 30. P: 501-507, 2000.
 11. Hou S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end- stage renal disease. Am J Kidney Dis. 33: 235, 1999.
 12. Mahdavi R., Sadeghi H., Assessment qualiy of life before and after kidney transplantation. Transplantation proceeding U.S.A. Vol. 27, Oct. 1995.
 13. Murray JE, Rail DE, Harrison JH, et al. Successful pregnancies after human renal transplantation. N Engl Med 269: 346, 1963.
 14. Sturgiss SN, Davison JM: Perinatal outcome in renal allograft recipients: Prognostic of hypertension and renal function before and during pregnancy. Obstet Gynecol 78 (4): 573-577, 1991.
 15. Sturgiss SN, Davison JM: Effect of pregnancy on long term function of renal allografts. Am J Kidney Disease 19 (2): 167-172, 1992.