

BÖBREK HASTALIKLARI VE GEBELİK

Dr. Tevfik ECDER

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Normal bir gebelikte, üriner sistemde bazı fizyolojik değişiklikler ile karşılaşılır. Ayrıca gebelikte bazen üriner sistem ile ilgili patolojik tablolar ortaya çıkabilir. Buna ek olarak, zeminde kronik böbrek hastalığı olan biri gebe kaldığında gerek kendisinde gerekse de çocukta çeşitli sorunlar oluşabilir.

GEBELİKTE ÜRİNER SİSTEMDE ORTAYA ÇIKAN FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Normal bir gebelik sırasında bazı fizyolojik değişiklikler ortaya çıkar; 11-12 kg kadar kilo alınır; vücutta 500 ile 900 mmol sodyum ve 6 ile 8 litre civarında su birikir; buna rağmen periferik vasküler direncin azalmasına bağlı olarak kan basıncı düşer. Gebelik sırasında su retansiyonu, sodyum retansiyonuna göre daha ön planda olduğu için plazma sodyum konsantrasyonu 3 - 5 mmol/L azalır ve plazma ozmolalitesi 10 mOsm/kg düşer. Ayrıca, bu dilüsyona bağlı olarak serum albümin düzeyi de 3-3.5 gr/dL'ye düşer.

Gebelikte böbreğin boyutları 1 cm kadar büyür. Sağ daha fazla olmak üzere, ureterler anlamlı şekilde dilate olur. Böbrek kan akımı ve glomerül filtrasyon hızı (GFR) gebelik ilerledikçe artar; bu artış 12. haftada maksimum olur ve gebelik öncesine göre %30 ile %50 oranında daha yüksek değerler saptanır. Daha sonra GFR gebelik boyunca sabit kalır; doğumdan 1-2 hafta önce iyice büyümüş uterusun oluşturduğu fizyolojik obstrüksiyona bağlı olarak bazal değerlere geri gelir.

Sonuç olarak, sağlıklı gebelerde BUN, serum kreatinin ve ürik asit düzeyleri giderek azalır ve gebe olmayanlar için normal sayılabilecek değerler, gebelerde böbrek fonksiyon bozukluğuna işaret edebilir. Bunun aksine olarak, gebelerde glomerül permeabilitesi kısmen artar ve günde 0.5 grama kadar varan proteinüri saptanır. Gebelik sırasında tubulus fonksiyonları da bozulur ve glukozüri ve/veya aminoasidüri görülebilir; ayrıca, normalde idrarla atılmayan pek çok vitamin gebelik sırasında kaybedilir. Özetle, idrar bulgularını ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirirken gebelikte ortaya çıkan fizyolojik değişikliklerin göz önüne alınmaması yanlış değerlendirmelere yol açabilir.

GESTASYONEL HİPERTANSİYON

Gebeliğin başlangıcında kan basıncı giderek azalır; 16.-22. haftalarda diyastolik kan basıncı değerleri postpartum döneme göre 10 - 15 mm Hg daha düşüktür. Gebeliğin 2. yarısında kan basıncı giderek yükselir ve doğuma yakın dönemde gebelik öncesi değerlere ulaşır. Gebelik öncesi dönemde kan basıncı normal olan bir gebede proteinüri olmaksızın kan basıncının >140/90 mm Hg olması durumuna gestasyonel hipertansiyon adı verilir.

PREEKLAMPSİ

Gebelik sırasında hipertansiyon, ödem ve proteinürinin ortaya çıkmasına preeklampsisi denir. Preeklampside bazen

koagülasyon bozuklukları ve karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler görülebilir. Preeklampsisi tablosuna konvülsiyonlar da eklenirse eklampsisi söz konusu olur.

Preeklampsisi tüm gebeliklerin yaklaşık %5'inde görülür. Daha önceki gebeliklerinde preeklampsisi sorunu yaşayanlarda, ailede preeklampsisi hikâyesi olanlarda, ilk defa gebe kalanlarda, çoğul gebeliklerde, molar gebeliklerde, ileri yaştaki (>35 yaş) gebeliklerde, obezlerde, daha önceden hipertansiyonu olanlarda, kronik böbrek hastalığı olanlarda, trombofilisi (antitrombin III eksikliği, protein C veya S eksikliği, faktör V Leiden mutasyonu, antifosfolipid antikör sendromu) olanlarda preeklampsisi gelişme riski yüksektir.

Preeklampsisi, genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra yeni ortaya çıkan hipertansiyon (kan basıncı >140/90 mm Hg) ve proteinüri (>300 mg/gün) ile kendini gösterir. Bunlara sıklıkla ödem ve hiperürisemi de eşlik eder. Eğer hastada kan basıncında daha belirgin bir artış (>160/110 mm Hg), ciddi derecede proteinüri (>5 gram/gün), merkezi sinir sistem bulguları (baş ağrısı, bulanık görme, konvülsiyonlar ve koma), oligüri, akciğer ödemi, hepatoselüler hasar (serum transaminazlarında normale göre en az iki kat artış), serum laktat dehidrogenaz düzeyinde artış (>600 IU/L) ve trombositopeni bulgularından biri varsa ciddi preeklampsiden söz edilir. Ayrıca, ciddi preeklampsisi karşımıza HELLP sendromu (hemoliz, artmış karaciğer enzim düzeyleri ve trombositopeni) tablosu ile de gelebilir.

Preeklampsinin patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Öne sürülen en önemli fizyopatolojik mekanizma uteroplental iskemidir. Bu iskeminin ortaya çıkmasında vazokonstriktör ve vazodilatör prostaglandinlerin serum düzeylerinde ortaya çıkan dengesizlik veya immunolojik faktörlerin rol oynayabileceği iddia edilmiştir.

Preeklampsisi seyrinde bazen hiç problemsiz normal doğumlar olabileceği gibi, bazen anne ve/veya fetusta aşağıda sayılan pek çok komplikasyon görülebilir: Akut kortikal nekroz, akut tubuler nekroz, serebral kanama, kortikal körlük, retina dekolmanı, HELLP sendromu, karaciğer rüptürü, yaygın damar içi pıhtılaşması, akciğer ödemi, larinks ödemi, abruptio plasenta, intrauterin fetal asfiksi ve ölüm. Eklampitik nöbetlere bağlı olarak fetal ölüm oranı %20'ye, maternal ölüm oranı da %5'e kadar çıkabilir. Preeklampsisi ve eklampsisi doğumdan sonraki yaşamda hipertansiyona ve böbrek yetersizliğine yol açmaz.

Preeklampsisi tablosu doğumdan sonra ortadan kalkar. Preeklampside hastayı öncelikle hastaneye, sessiz bir odaya yatırmak gerekir. Eğer fetus yeterince gelişmiş ise hemen doğum yaptırılır. Hipertansiyonun hangi düzeyinde ilaç tedavisine başlanacağı konusunda fikir birliği yoktur. Çoğu hekim diyastolik kan basıncının 100 mm Hg veya daha fazla olduğu durumda ilaç tedavisine başlar. Gebelikte kronik hipertansiyon tedavisinde kullanılacak en ideal ajan alfa-metildopadır; günlük doz 0.5 ile 3 gram arasında değişir. Bu amaçla hidralazin de (günde 50 - 200 mg dozlarında) güvenle kullanılabilir. Kalsiyum antago-



nistleri de riski az olan ilaçlardır. Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri gibi renin-anjiyotensin sistemini baskılayan ilaçlar kontraindikedir.

Preeklampitik hastalarda kan basıncı kontrol altında değilse, hastanede acil olarak antihipertansif tedaviye başlanır. Hedeflenen diyastolik kan basıncı düzeyi 90-100 mmHg arasında olmalıdır; daha düşük değerlerde uteroplasental iskeminin artması riski vardır. Acil tedavide kullanılacak seçkin ajan hidralazindir. Bu amaçla ilaç intravenöz yoldan önce 5 mg, daha sonra her 20 - 30 dakikada bir 5 - 10 mg verilir. Labetalol ve nifedipine de antihipertansif olarak kullanılabilir. Sodyum nitroprussid fetusta siyanid zehirlenmesine, ganglioplejik ilaçlar da mekonyum ileusuna yol açabilir; bu ilaçlar preeklampside kontrendikedir.

Konvülsiyon tehdidi varsa magnezyum sülfat uygulamasına geçilir. Magnezyum, nöromusküler bileşkede nöronal uyarının geçişini önler, merkezi sinir sistemi üzerine sedatif etkisi vardır, endotelial prostasiklin salınımını artırır, angiotensin dönüştürücü enzim aktivitesini ve katekolamin salınımını inhibe eder ve iyonize kalsiyumun hücre içine göçüne engel olur; böylece vazospazmı ve trombosit agregasyonunu önler. Bu etkileri kalsiyum kanal blokerleri ile sinerjizm gösterir. Uygulamada başlangıçta 20 dakikalık bir sürede, %10'luk solüsyondan 4 ile 6 gr. infüze edilir, daha sonra 1 litrelik %5 dekstroz solüsyonuna 24 gr. magnezyum sülfat konularak saatte 1 gr. hızında infüzyon yapılır. İnfüzyon sırasında amaç serum magnezyum düzeyini 5 ile 9.5 mg/dL arasında tutmaktır. Tedaviye doğumdan sonraki 12, bazen 24 saat boyunca devam etmelidir; çünkü hastaların 1/3'ünde doğumdan sonra da konvülsiyonlar görülebilir. Tedavi sırasında solunum sayısı dakikada 14'ün altına düşerse, refleks kaybı ortaya çıkarsa veya idrar miktarı saatte 25 ml'nin altına inerse infüzyon kesilir. Magnezyumun antidotu kalsiyum glukonatır. Konvülsiyonların tedavisi amacıyla diazepam ve fenitoin de kullanılabilir.

Fetal distres ve/veya hiperrefleksi, görme bozukluğu, şiddetli baş ağrısı gibi eklampsinin ön habercileri olan belirtiler ve retinal kanama veya eksüda varsa; kan basıncı hastaneye yattıktan 24 - 48 saat sonra hiçbir şekilde kontrol edilemiyorsa; BUN, serum kreatinin ve ürik asit düzeyleri hızla artıyorsa; trombositopeni, intravasküler koagülasyon bulguları ortaya çıkmışsa ve HELLP sendromu gelişmekte ise, gebelik hemen ve mutlaka sonlandırılmalıdır.

GEBELİKTE ÜRİNER İNFEKSİYON

Gebelerin idrarı glukoz ve aminoasit gibi besin maddelerinden zengindir; bu nedenle iyi bir kültür ortamıdır. Ayrıca, gebelikte uterusun mekanik basısı ve hormonal etkiler, toplayıcı sistemde dilatasyon ve staza sebep olur; böylece, bakteriler üst üriner sisteme daha kolay çıkarak infeksiyona yol açar.

Gebelerde %7'ye kadar varan oranlarda asemptomatik bakteriyüri saptanır; aslında bu oran gebe olmayan ve cinsel yoldan aktif kadınlarda da benzer şekildedir; ama gebelerdeki bakteriyüride hem %20 ile %40 gibi yüksek bir sıklıkta akut piyelonefrit görülür, hem de erken doğum daha sıktır. Bu nedenle periyodik idrar kültürleri yapılmalı ve asemptomatik bakteriyürileri tedavi etmelidir. Tedaviden sonra kontrol kültürleri yapılarak idrarın steril hale geldiği saptanmalıdır. Üriner infeksiyonun tedavisinde antibiyotiği 10 ile 14 gün süreli vermelidir; infeksiyonun iki kereden daha fazla nüks ettiği durumlarda tedavi süresi 3 ile 5 haftaya kadar uzatılmalıdır.

Gebelik süresince güvenle verilebilecek antibiyotikler çok fazla değildir. Bu amaçla kullanılan en güvenli ajan ampisilindir. Diğer sık kullanılan ilaçlar arasındaki 2. ve 3. kuşak sefalosporinler (örneğin; sefuroksim aksetil, sefalekssin, seftriakson), kesin ispatlanmamış olmasına rağmen, muhtemelen güvenlidir. β -laktamaz inhibitörleri klavulanat ve sulbaktamı içeren kombine preparatlar (örneğin; ampisilin sulbaktam, amoksisilin-klavulanik asit) de, yine muhtemelen, güvenlidir. Sulfonamidler 1. ve 2. trimesterde güvenli oldukları halde son trimesterde kernikterusa yol açabileceğinden dolayı kontraindikedir. Nitrofurantoin de gebeliğin ilk dönemlerinde rahatlıkla kullanılabilen bir antibiyotik olduğu halde terme yakın fetusta hemolitik anemiye yol açabilir. Gebe olmayanların üriner infeksiyonlarında çok sık kullanılan kinolonlar gebelerde kullanılmaz, çünkü fetusta artropatlere sebep olabilir.

GEBELİKTE AKUT BÖBREK YETERSİZLİĞİ

Gebeliğin erken döneminde karşılaşılan akut böbrek yetersizliğinin en sık nedeni hiperemesis gravidaruma bağlı dehidratasyondur. Gebeliğin 20. haftasından itibaren preeklampsi gibi gebeliğe özgü nedenlere bağlı akut böbrek yetersizliği görülebilir.

Gebelikte görülebilecek akut böbrek yetersizliği nedenlerinden biri renal kortikal nekrozdur. Renal kortikal nekroz, septik abortusun yol açtığı yaygın damar içi pıhtılaşması, ağır kanama ve preeklampsi zemininde görülebilir. Yani, gebeliğin hem erken, hem de geç döneminde kortikal nekroz ortaya çıkabilir. Olguların çoğunda abruptio plasenta da söz konusudur. Kortikal nekrozda böbreklerin korteksinde bilateral, simetrik ve iskemik nekroz vardır. Olguların çoğunda korteks diffüz olarak tutulduğu halde, bazı hastalarda yamalı bir nekroz da görülebilir. Diffüz kortikal nekroz bir kez geliştikten sonra tedavi edilemez ve hastalar diyaliz ya da transplantasyon ile hayatta tutulabilir. Yamalı şekilde gelişen kortikal nekrozlarda böbrek fonksiyonları azalarak devam eder, ancak bu hastalar da bir süre sonra diyalize gereksinim duyarlar.

Gebeliğin yağlı karaciğeri nadir rastlanan bir tablodur. Serum bilirubin düzeylerinde ani artış ve diğer karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk yanında yaygın damar içi pıhtılaşması bulgularını da içerir. Hastalarda konstitüsyonel belirtiler ile birlikte hızla hepatik ensefalopati gelişebilir ve tablo ölümlü sonuçlanabilir. Bu hastaların yaklaşık %60'ında akut böbrek yetersizliği tablosu da ortaya çıkar. Patogenezi hipovolemi ve hipotansiyon yanında, yaygın damar içi pıhtılaşması rol alabilir. Tedavide akut böbrek yetersizliğinin genel tedavisi yanında gebeliğin hızla sonlandırılması önem taşır.

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI SEYRİNDE GEBELİK

Değişik nedenlere bağlı kronik böbrek hastalıklarının seyrinde böbrek fonksiyonları tamamen normal ise veya hafif fonksiyon bozukluğu varsa çoğu kez hamilelik gerçekleşebilir. Bu hastalarda gebeliğin erken döneminde GFR'deki fizyolojik artış gözlenir. Geç dönemde ise serum kreatinin düzeyinde çoğu kez geriye dönüşümlü bir yükselme ortaya çıkar ve postpartum dönemde bazal değerlere geri dönüş görülür. Gebelik sırasında GFR artışına bağlı olarak günlük proteinüri miktarı nefrotik düzeye çıkabilir; ancak doğumdan sonra gebelik öncesindeki değerlere dönüş görülür. Bu hastalarda hipertansiyon yoksa gebeliğin altta yatan böbrek hastalığının seyrini değiştirmeyeceği kabul edilir.

Öte yandan, gebelik öncesinde böbrek fonksiyonlarında orta, ileri derecede bozukluk olan hastalarda ise progresyon giderek hızlanır ve son dönem böbrek yetersizliği ortaya çıkabilir. Zaten kronik böbrek hastalıklarının seyrinde BUN 30 mg/dL ve serum kreatinin düzeyi de 3 mg/dL'nin üzerinde ise genellikle hamilelik gerçekleşmez, gerçekleşse de normal ve sağlıklı bir doğum çoğu kez mümkün olmaz.

Sklerodermaya bağlı böbrek hastalığında veya kontrolsüz bir hipertansiyon varlığında böbrek fonksiyonları iyi olsa bile hamileliğe izin verilmemelidir; çünkü bu hastalarda gebelik sırasında böbrek fonksiyonları hızla kötüleşebilir; erken doğum ve fetal ölüm riski de oldukça fazladır. Böbrek hastalığı sistemik lupus eritematosusa bağlı ise puerperiumda hastalığın aktivitesi çok artabilir; onun için lupuslulara da hamilelik önerilmez.

Kronik böbrek hastalığı bulunanlarda preeklampsi ve fetusta gelişme geriliği riski daha fazladır. Bu hastalar gebelik süresince sık olarak kontrole çağırılmalı, periyodik olarak kreatinin klirensleri ölçülmeli ve dehidratasyon, üriner infeksiyon veya obstrüksiyon gibi komplikasyonlar görülürse hızla tedavi edilmelidir.

Genel olarak altta yatan böbrek hastalığının türü ile fetal prognoz arasında bir ilişki yoktur. Önemli olan annede hipertansiyon, nefrotik sendrom ve böbrek yetersizliği gibi risk faktörlerinin varlığıdır.

Hamilelik sırasında böbrek fonksiyonları giderek kötüleşirse, hipertansiyon kontrol altına alınamaz ise ve bu durumlara yol açan tedavi edilebilir bir neden bulunamazsa gebelik sonlandırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Fischer MJ, Lehnerz SD, Hebert JR, Parikh CR: Kidney disease is an independent risk factor for adverse fetal and maternal outcomes in pregnancy. *Am J Kidney Dis* 43: 415-423, 2004.
2. Jones DC, Hayslett JP: Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med* 335: 226-232, 1996.
3. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP: Preeclampsia: A renal prespective. *Kidney Int* 67: 2101-2113, 2005.
4. Lafayette R: The kidney in preeclampsia. *Kidney Int* 67: 1194-1203, 2005.
5. Maynard SE, Karumanchi SA, Thadhani R: Hypertension and kidney disease in pregnancy. *The Kidney*, Barry M. Brenner (ed), Saunders Elsevier, Philadelphia 2008, pp: 1567-1595