

# TRUDNOĆA NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

---

Hanžič, Nina

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:948359>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U RIJECI**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI**

**SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

Nina Hanžič

**TRUDNOĆA NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA**

Diplomski rad

Rijeka, 2018

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Nina Hanžič

TRUDNOĆA NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

Diplomski rad

Rijeka, 2018

Mentor rada: izv.prof.prim.dr.sc. Lidija Orlić dr.med

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

Izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr. med

Doc.dr.sc. Dean Markić, dr. med

Izv.prof.dr.sc Sanjin Rački, dr. med

Rad sadrži \_\_\_32\_\_\_ stranice, \_0\_\_slika, \_\_0\_\_ tablica, \_\_26\_\_ literaturnih navoda.

## ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici izv.prof.dr.sc. Lidija Orlić, prim.dr.med na stručnim savjetima i vodstvu kroz oblikovanje ovog diplomskog rada. Zahvaljujem se i svojoj obitelji na podršci tijekom cijelog studija, koji su mi i financijski omogućili studiranje. Zahvaljujem se i dečku Jerneju koji mi je zadnje tri godine studija pružao neizmjerne podršku i ljubav, te mi dao snage da uspješno završim studij. Zahvaljujem se kolegicama i kolegama za lijepo životno razdoblje tijekom studiranja.

## SADRŽAJ:

<b>UVOD</b> .....	1
<b>1. SVRHA RADA</b> .....	3
<b>2. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU</b> .....	4
<b>2.1 Transplantacija bubrega</b> .....	4
<b>2.2 Epidemiologija</b> .....	6
<b>2.3 Seksualna funkcija i kontracepcija</b> .....	7
<b>2.4 Vrijeme kada započeti s trudnoćom nakon transplantacije bubrega</b> .....	9
<b>2.5 Imunosupresivni lijekovi</b> .....	10
<i>2.5.1 Inhibitori kalcineurina</i> .....	11
<i>2.5.1.1 Ciklosporin</i> .....	12
<i>2.5.1.2 Takrolimus</i> .....	12
<i>2.5.2 Azatioprin</i> .....	12
<i>2.5.3 Kortikosteroidi</i> .....	13
<i>2.5.4 Mikofenolat</i> .....	13
<i>2.5.5 mTOR inhibitori</i> .....	14
<b>2.6 Transplantirani bubreg u trudnoći</b> .....	15
<b>2.7 Trudnoća nakon transplantacije bubrega</b> .....	16
<b>2.8 Prediktori ishoda trudnoće</b> .....	16
<b>2.9 Komplikacije u trudnoći vezane uz trudnice</b> .....	17

2.9.1. Hipertenzija i proteinurija.....	18
2.9.2 Preeklampsija .....	18
2.9.3 Infekcije u trudnoći .....	19
<b>2.10 Komplikacije vezane uz fetus .....</b>	<b>20</b>
<b>2.11 Porod .....</b>	<b>21</b>
<b>2.12 Dojenje .....</b>	<b>21</b>
<b>2.13 Transplantirani bubreg nakon trudnoće.....</b>	<b>22</b>
<b>3. RASPRAVA.....</b>	<b>23</b>
<b>4. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>26</b>
<b>5. SAŽETAK .....</b>	<b>27</b>
<b>6. SUMMARY.....</b>	<b>28</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>29</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>33</b>

## **POPIS KRATICA**

NTPR - National Transplant Pregnancy Registry

HLA - humani leukocitni antigen

KDIGO - Kidney Disease Improving Global Outcomes

IL - interleukin

TNF - tumor nekrotizirajući faktor

FDA- Food and Drug Administration

TOR- Target of Rapamycin



## UVOD

Transplantacija bubrega je metoda izbora nadomjesnog liječenje u završnoj fazi kronične bubrežne bolesti. Među bolesnicima s transplantiranim bubregom ima veliki broj žena u reproduktivnoj dobi (1). Nakon transplantacije bubrega dolazi do brzog oporavka funkcije gonada, hormonalnog statusa, te se plodnost povećava (2).

S primjenom suvremene imunosupresivne terapije rizik od odbacivanja bubrežnog transplantata značajno se smanjio. To je rezultiralo sve većim brojem žena reproduktivne dobi s dobro funkcionirajućim transplantatom. Prema podacima iz literature oko 2% žena s transplantiranim bubregom koje su u reproduktivnoj dobi postane trudno tijekom praćenja (3,4). One su visoko rizična skupina za nastanak komplikacija, kako vezanih uz njih same tako i povezane uz fetus i transplantirani bubreg (4, 5). Trudnice s transplantiranim bubregom ne prolaze samo normalne fiziološke i strukturne promjene koje se dešavaju u bubregu tijekom trudnoće, nego i specifične promjene povezane s transplantacijom. Primjerice, kao što je primjena imunosupresije, koja može biti štetna za sam fetus (6). Te žene mogu imati ozbiljne komorbiditete kao prisustvo hipertenzije, proteinurije i povišene razine kreatinina (7,1). One imaju i veći rizik od razvoja preeklampsije, intrauterinog zastoja fetusa u rastu, prijevremenog poroda i fetalne odnosno neonatalne smrti (8). Zbog svega toga moraju biti pod nadzorom multidisciplinarnog tima, kojeg čine transplantacijski nefrolog, opstetričar i neonatolog (9). Podatci u literaturi do danas pokazuju da trudnoća ne utječe negativno na funkciju ili preživljenje transplantata u žena u kojih je funkcija transplantata prije trudnoće bila dobra i stabilna (10).

Iako je u medicinskoj literaturi zabilježeno više od 4700 trudnoća nakon transplantacije bubrega, trenutno poznavanje ishoda trudnoće u ženama s transplantiranim bubregom ograničeno je na prikazima slučajeva i nekoliko retrospektivnih studija, te podacima iz pojedinih registara (11,9). Najveća četiri svjetska registra o bolesnicima s kroničnom bubrežnom bolesti uključujući i transplantirane bolesnike su registar Sjedinjenih Američkih Država, Velike Britanije, registar Europskih zemalja (European Dialysis and Transplant Association Registry) i registar Australije i Novog Zelanda (Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (9).

## **1. SVRHA RADA**

Svrha ovog rada je na temelju znanstvene literature koja je dostupna dati pregled o trudnoći nakon transplantacije bubrega. Cilj je prikazati optimalno vrijeme za začeće nakon transplantacije bubrega, promjenu terapije koja je nužna zbog teratogenih svojstava lijekova, te komplikacije koje se mogu javiti i vezane su uz trudnicu, fetus i transplantirani bubreg.

## 2. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

### 2.1 Transplantacija bubrega

Transplantacija bubrega predstavlja metodu izbora liječenja bolesnika u terminalnom stadijum kronične bubrežne bolesti. Transplantirani bubreg zamjenjuje u potpunosti izgubljenu funkciju vlastitih bubrega kako egzokrinu tako i endokrinu funkciju. Transplantacija bubrega nije izlječenje, jer zahtjeva doživotno uzimanje lijekova s kojima se sprječava odbacivanje transplantata. Također su potrebne redovite kontrole i praćenje transplantiranih bolesnika (12).

Prva uspješna transplantacija bubrega učinjena je u Bostonu 1954.godine, između dva brata koja su bila jednojajčani blizanci i kao takvima nije bila potrebna imunosupresivna terapija. Na početku je zračenje bila jedina imunosupresija, a kasnije su uvedeni imunosupresivni lijekovi iz različitih skupina. Početkom šezdesetih godina prošlog stoljeća započeo se u imunosupresiji primjenjivati azatioprin, koji je kasnije u kombinaciji s kortikosteroidima postigao dobra preživljavanja bubrežnog transplantata u odnosu na ranije razdoblje. Jednogodišnje preživljavanje bubrežnog transplantata bilo je oko 40-50%. Lijek koji je značajno poboljšao preživljavanje transplantiranog bubrega bio je ciklosporin. Uveden je u kliničku upotrebu u prvoj polovici osamdesetih godina prošlog stoljeća i sa njegovom upotrebom jednogodišnje preživljavanje transplantata je poraslo na više od 80%. Kasnije u imunosupresivne protokole bili su uvedeni mikofenolat mofetil i takrolimus, te su dodatno pridonijeli poboljšanju preživljavanja bubrežnog transplantata. Suvremeni današnji imunosupresivni protokoli nemaju samo za cilj dobro preživljavanje bubrežnog transplantata već imaju za cilj smanjiti negativne efekte imunosupresije, prvenstveno negativni utjecaj na kardiovaskularni sustav te na pojavu malignih bolesti i infekcija.

Antigeni glavnog sustava tkivne podudarnosti, koji se u ljudi naziva HLA sustav (eng. Human Leucocyte Antigen) bili su otkriveni u šezdesetim godinama prošlog stoljeća, te je nakon toga započela HLA tipizacija bolesnika. Antigeni HLA sustava bitni su kod imunološkog odbacivanja presatka. Preživljavanje transplantata povezano je s podudarnosti HLA sustava. Također je tada bila uvedena i križna proba između primatelja i darovatelja organa u prijetransplantacijsku obradu. (13)

Prve transplantacije bubrega u povijesti rađene su tako da se bubreg od različitih životinja pokušao presaditi ljudima. Naravno da takve transplantacije nisu mogle biti uspješne zbog burnih imunoloških reakcija koje su uslijedile odmah po transplantaciji. Danas se najčešće radi alogena transplantacija, koja podrazumjeva transplantaciju organa između genetički različitih jedinki. Bubrege može donirati živa srodna ili nesrodna osoba ili može biti od kadavera. Odbacivanje transplantata javlja se zbog imunološke reakcije domaćina na strane antigene od darivatelja presatka. Kod bolesnika s transplantiranim bubregom koriste se imunosupresivni lijekovi, kojima se potiskuje imunološki odgovor koji je inače normalan na imunogeni stimulus. (13).

Bubreg se transplantira u zdjelicu, desnu ili lijevu ilijačnu jamu. U pravilu se lijevi bubreg transplantira u desnu, a desni u lijevu ilijačnu jamu. Tako je pijelon bliže prednjoj trbušnoj stijenci, te udaljen od vaskularnih anastomoza i dostupan je za moguće posttransplantacijske zahvate. Premda ima transplantacijskih centara koji transplantiraju lijevi bubreg lijevo, a desni bubreg desno.

Nakon transplantacije bubrega mogu se pojaviti komplikacije koje se mogu podijeliti na: imunološke komplikacije, infekcije, kirurške komplikacije i češću pojavu malignih bolesti. Imunološke komplikacije su odbacivanje, koje može biti hiperakutno, akutno i kronično. U

bolesnika s transplantiranim bubregom rizik od infekcije je daleko veći nego što je u općoj populaciji. Kirurške komplikacije mogu se podijeliti u rane i kasne. Rane kirurške komplikacije su: tromboza renalne arterije i vene, urinarne fistule, hematomi, apscesi, dehiscijencija rane, krvarenja. U kasne kirurške komplikacije ubrajaju se: stenoza uretera, limfokela, bubrežni kamenci, stenoza renalne arterije, vezikoureteralni refluks, pijelonefritis, arterijsko-venska fistula nakon biopsije.

Maligne bolesti nakon transplantacije javljaju se u višem postotku u odnosu na opću populaciju iste dobi i spola. Učestalost karcinoma se kreće od 3-26% što je 4-5 puta češće nego u općoj populaciji. Pojava malignih bolesti se povećava što je vrijeme od transplantacije duže. Prema podacima Australskog registra bolesnici koji su 30 i više godina transplantirani u više od 40% njih se razvije neki tumor.

Danas su ishodi u bolesnika s transplantiranim bubregom znatno bolji nego ranije zahvaljujući boljem razumijevanju reakcija odbacivanja, dostupnim imunosupresivnim lijekovima koji se primjenjuju racionalno tako da odgovaraju bolesniku što omogućava bolju i individualnu prilagodbu imunosupresije, te zahvaljujući prevenciji i boljoj mogućnosti liječenja infekcija (13).

## **2.2 Epidemiologija**

U svijetu su zabilježene mnoge trudnoće kod žena s transplantiranim bubregom. Prva uspješna trudnoća bila je 1958. godine kad je postala trudna Edith Helm, 23 godišnja žena kojoj je bio transplantirani bubreg od njezine sestre jednojajčane blizanke. Ona je rodila zdravog dečka, koji je imao 3300 grama i bio rođen u terminu carskim rezom. Također kasnije je uspješno rodila još jedno dijete. Njezina je sestra blizanka nakon donacije bubrega rodila još četiri puta

i sve trudnoće bile su uspješne (9). Prema različitim podacima do početka 2000. godine zabilježeno je oko 14000 trudnoća u žena s transplantiranim bubregom. Sigurno da je broj trudnoća veći jer svaka trudnoća u žena s bubrežnim transplantatom se ne registrira.

### **2.3 Seksualna funkcija i kontracepcija**

Žene s kroničnom bubrežnom bolešću imaju poremećenu hipotalamus-hipofiza-ovarij os, što dovodi do iregularnog menstrualnog ciklusa, anovulacije, smanjenog libida i smanjene plodnosti (9). Također se mogu javiti suhoća vagine, poremećaji orgazma i valovi vrućine (11). Postoji ranija pojava menopauze, u prosjeku za 4,5 godina ranije nego u općoj populaciji. Među ženama u fertilnoj dobi koje su na hemodijalizi 73% ih ima menstrualne poremećaje, a amenoreju ih ima više od polovice. Perzistentno su povišeni gonadotropini uslijed gubitka negativne povratne sprege hipotalamičkih i hipofiznih centara i odsutnosti luteinizirajućeg hormona što dovodi do anovulacije. Stoga je trudnoća rijetka u ženama koje su na dijalizi, s vrlo niskom incidencijom začeca u rasponu od 0.9-7%. Čak i nakon uspješnog začeca incidencija uspješnog fetalnog ishoda ostaje niska, otprilike 20-40% (9). Međutim prve promjene ka normalizaciji spolnih hormona se javljaju već nakon 2-3 tjedna nakon uspješne transplantacije bubrega. Kroz period od 6 mjeseci dolazi do normalizacije razine spolnih hormona, te se plodnost znatno poboljšava (2). Kod žena koje imaju mogućnost začeca, zbog brze obnove hipotalamično-hipofizno-gonadalne osi, treba započeti s kontracepcijom odmah nakon transplantacije (9). Bitno je spriječiti začecé sve dok trudnoća nije željena i sigurna. Prvenstveno funkcija bubrežnog transplantat treba biti stabilna, te je potrebno proći odgovarajući vremenski period od transplantacije. To omogućava bolju prilagodbu doze

imunosupresije i tako se izbjegava najrizičnije razdoblje za fetotoksične infekcije, kao što je primjerice moguća infekcija citomegalovirusom (11).

Neplanirana trudnoća nakon transplantacije može izložiti majku i fetus riziku od nepoželjnih ishoda i stavlja ih u povećani rizik za inducirani pobačaj. Stoga se preporučuje da se žene koje su u reproduktivnoj dobi, kao dio njihove rutinske skrbi, savjetuje o kontraceptivnim sredstvima. Savjetovanje bi trebalo započeti već prije transplantacije, a nakon transplantacije bi se trebalo odmah započeti s učinkovitom kontracepcijom. Barijerna metoda kontracepcije nije optimalan oblik kontracepcije zbog mogućeg neuspjeha. Intrauterina kontracepcija (intrauterini uložak/spirala) može povećati mogućnosti za infekciju i dodatno dovodi do kontracepcijskog neuspjeha zbog smanjenih protuupalnih svojstava i smanjene učinkovitosti u kombinaciji s imunosupresivnim lijekovima. American Society of Transplantation Consensus Conference predložilo je upotrebu niske doze estrogen/progesterona ili progestina kao oralnog kontraceptiva u žena s transplantiranim bubregom, uz uvjet da je hipertenzije dobro kontrolirana (14). Center for Disease Control preporučuje uporabu bilo hormonskih metoda ili intrauterine kontracepcije u primateljicama transplantiranog solidnog organa koje su stabilne. Međutim kod kompliciranih bolesnica s transplantiranim solidnim organom kao s akutnim ili kroničnim odbacivanjem transplantata, kombinirane metode estrogen/progesteron predstavljaju neprihvatljive rizike za zdravlje tih bolesnica. Postoje i kirurške metode kontracepcije, kao što je podvezivanje jajovoda, a to se može savjetovati i ženama koje su završile s planiranjem obitelji (9).



## **2.4 Vrijeme kada započeti s trudnoćom nakon transplantacije bubrega**

Optimalno vrijeme za začeće nakon transplantacije bubrega ostaje i dalje nedefinirano u potpunosti. Unatoč tome što postoje mnoge smjernice kada se savjetuje trudnoća (15). Preporuke za bolesnike s bubrežnim transplantatom savjetuju da interval od transplantacije do trudnoće bude najmanje godinu dana (2). American Society of Transplantation izdalo je 2005. godine konsenzus da se trudnoća može smatrati sigurnom jednu godinu nakon transplantacije, pod uvjetom da nije bilo epizoda odbacivanja, da postoji stabilna i adekvatna funkcija bubrežnog transplantata. Serumski kreatinin mora biti manji od 1.5mg/dL (133 µmol/L), te bez prisustva proteinurije. Doze imunosupresivnih lijekova trebaju biti stabilne, dakle na razini održavanja, a žene ne smije imati nikakvu infekciju koja je potencijalno fetoskična (10). KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) smjernice iz 2009. godine dopuštaju trudnoću nakon jedne godine od transplantacije bubrega, ali uz uvjete da je bubrežna funkcija stabilna (klirens kreatinina >40ml/min), proteinurija ispod 1g/dan, te da se prestane s uzimanjem teratogenih lijekova (16). Uz promjenu imunosupresivne terapije koja se može uzimati tijekom trudnoće treba voditi računa i o drugim lijekovima koje bolesnice uzimaju a koji mogu biti teratogeni kao pojedini antihipertenzivi, te je potrebna promjena takve terapije. Začeće se ne preporučuje, ako nije prošlo više od godine dana nakon transplantacije, zbog visokih doza imunosupresivnih lijekova koji se primjenjuju tijekom prve godine. U tom periodu veći je rizik od odbacivanja transplantata, a s druge strane visoke doze imunosupresivna terapija može loše utjecati na fetus (17). Europske smjernice (European best practice guidelines) preporučuju odgađanje trudnoće za razdoblje od dvije godine nakon transplantacije (18). Međutim, sigurno je i začeće čak i nakon šest mjeseci nakon transplantacije bubrega pod uvjetom da je funkcija transplantata stabilna i da žena ne uzima

teratogene lijekove. Postoji veća vjerojatnost pozitivnog ishoda trudnoće, novorođenčeta koje je sposobno za život kada je začelo unutar dvije godine od primanja transplantata (9).

Optimalno vrijeme za začelo treba biti individualizirano na osnovi funkcije transplantata, dobi pacijentice, infekcija i komorbiditeta. Ako je pacijentica pred menopauzom možda nije najpametnije da se čeka da prođu preporučene dvije godine nakon transplantacije, zbog dobi bolesnice. Tada bi bilo dovoljno da prođe i jedna godina nakon samog zahvata, naravno pod uvjetom da je funkcija transplantata stabilna (11).

## **2.5 Imunosupresivni lijekovi**

Optimiziranje imunosupresivnog liječenja bitan je sastavni dio planiranja trudnoće, kako bi se smanjili rizici u fetusa, uz istodobno održavanje adekvatne razine imunosupresije (2). Smjernice preporučuju češće kontrole koncentracije imunosupresivnih lijekova tijekom trudnoće (18). Kombinacije imunosupresivnih lijekova se održavaju, s preferiranjem protokola temeljenog na takrolimusu u zadnjih 15 godina (2).

Imunosupresivni lijekovi koji su preporučeni u trudnoći jesu inhibitori kalcineurina (takrolimus, ciklosporin), azatioprin i niske doze kortikosteroida (prednizona), te se oni smatraju sigurnima. Pravilna upotreba imunosupresivnih lijekova u trudnoći kod žena s transplantiranim bubregom važna je zbog njihovog rizika od teratogenog djelovanja i potencijalnih štetnih učinaka. Svi imunosupresivni lijekovi prelaze placentarnu barijeru i otkriveni su u različitim koncentracijama u fetalnoj krvi. Food and Drug Administration (FDA) klasificira lijekove za sigurne u trudnoći u kategorije: A, B, C, D, X (22). Većina lijekova spada u kategoriju C, pri čemu se rizik i koristi treba odvagati (9). Kategorija C znači, da su studije na životinjama pokazale teratogeni učinak i nema kontroliranih studija u žena, ili studije u životinja i žena

nisu na raspolaganju te se preporučuje lijek dati pod uvjetom, ako potencijalna korist može opravdati mogući rizik za fetus (9,19) .

### *2.5.1 Inhibitori kalcineurina*

U skupinu inhibitora kalcineurina spadaju takrolimus i ciklosporin. Oni danas predstavljaju temelj suvremene imunosupresivne terapije kako bolesnica s bubrežnim transplantatom tako i bolesnika s transplantiranim i drugim solidnim organima. Njihov način djelovanja je blokada kalcineurina. Uloga kalcineurina je da u T limfocitima djeluje kao fosfataza. Fosfataza defosforilira neke od jezgrinih regulatornih proteina, te tako omogućava lakši prolazak regulatornih proteina kroz membranu jezgre. Kad se inhibira kalcineurin smanjuje se ekspresija citokinskih gena (IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ , interferon gama). Oni su važni za aktivaciju T limfocita, te je rezultat inhibicije kalcineurina smanjenje citokina i proliferacije limfocita (13). Takrolimus i ciklosporin naširoko se primjenjuju tijekom trudnoće, te se ne povezuju s povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija (11, 17). Smatra se da se relativno dobro podnose tijekom trudnoće. Međutim serumske razine ovih lijekova mogu varirati zbog nekoliko razloga kao što su povećanje enzimске aktivnosti, promjene u volumenu raspodjele i promjene u komponentama koje vežu lijek u krvi (11). Stoga je potrebno povećanje doze od 20-25% inhibitora kalcineurina u odnosu na prije trudnoće tijekom trudnoće zbog povećanja volumena distribucije i metaboličke aktivnosti citokrom P450 3A puta. Ovi lijekovi prolaze placentu i ulaze u fetalni krvotok. U krvi fetusa detektirane su razine koje su oko pola manje nego kod majke. Prevalencija velikih kongenitalnih strukturnih malformacija u žena koje su koristile inhibitore kalcineurina je približno 4-5% i usporediva je s prijavljenom incidencijom u općoj populaciji od 3-4% (9).

#### *2.5.1.1 Ciklosporin*

Ciklosporin je imunosupresivni lijek koji je u kliničku praksu uveden osamdesetih godina prošlog stoljeća i koji je značajno povećao preživljavanje bubrežnog transplantata (20). Pokazalo se da ciklosporin povećava proizvodnju tromboksana i endotelina, što je uključeno u patogenezu preeklampsije. Povećava i rizik od niske porođajne težine novorođenčeta te intrauterinog zastoja u rastu. Kod novorođenčadi mogu se pojaviti nezrele T-stanice i smanjen broj B stanica što može dovesti do razvoja autoimunosti (9).

#### *2.5.1.2 Takrolimus*

Takrolimus je imunosupresivni lijek također iz grupe kalcineurinskih inhibitora i koji je u odnosu na ciklosporin ušao kasnije u kliničku praksu. Najprije je bio registriran za bolesnike s transplantiranom jetrom, a kasnije za transplantaciju bubrega. Danas je on imunosupresiv koji je sastavni dio većine imunosupresivnih protokola u bolesnika s transplantiranim bubregom, a i u bolesnika s transplantiranim drugim solidnim organima. U odnosu na ciklosporin smatra se potentnijim imunosupresivom (21). Podaci koji su trenutno dostupni ne upućuju na povećani rizik od većih kongenitalnih malformacija nakon izloženosti takrolimusu. Zabilježen je povišeni rizik od niske porođajne težine i prijevremenog poroda, međutim to je vjerojatno povezano s stanjem majke, a ne uzrokovano lijekom (22).

#### *2.5.2 Azatioprin*

Azatioprin imidazolski je derivat 6-merkaptopurina i siguran je za upotrebu kao imunosupresivni lijek u trudnoći (17,9). 6-merkaptopurin ulazi u fetalnu cirkulaciju, ali fetalna

jetra nema enzim inozinat pirofosforilaze potrebne za pretvorbu u aktivni metabolit tioinozinske kiseline i zato je fetus zaštićen od njegovog štetnog učinka (11, 9). Koristi se više od 50 godina u imunosupresiji. Može poslužiti kao alternativa mikofenolatima (17). Glavna neželjena pojava je citopenija krvnih stanica, osobito leukopenija i trombocitopenija.

### *2.5.3 Kortikosteroidi*

Kortikosteroidi jesu imunosupresivni lijekovi koji imaju specifično djelovanje na T stanice i makrofage, te nespecifično djelovanje koje se odnosi na relativnu limfopeniju zbog redistribucije limfocita u limfatička tkiva iz vaskularnog odjeljka. Inhibiraju ekspresiju interleukina (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6), TNF- $\alpha$  i interferona gama, što ima za posljedicu izostanak aktivacije T limfocita. Poznato je i antiinflamatorno djelovanje kortikosteroida, s djelomičnim imunosupresijskim učinkom (13). Najčešće korišteni steroidi u primatelja transplantata bubrega jesu prednizon i metilprednizolon. Placentalni metabolizam kortikosteroida djelotvoran je tako da se metabolizira 90% majčine doze u placenti prije nego što dođe do fetusa. Prijavljeni su bili sporadični slučajevi adrenalne imunosupresije, hipoplazije timusa i rascjepa nepca kod fetusa, a obično u dozama kortikosteroida višim od 20 mg/dan. Osim toga, steroidi povećavaju rizik od prijevremenog pucanja membrana i maternalne hipertenzije tijekom trudnoće. Liječenje odbacivanja transplantata s steroidima nije kontraindicirano tijekom trudnoće, ako je opravdano (9).

### *2.5.4 Mikofenolat*

Djelovanje mikofenolata je da reverzibilno inhibira inozin monofosfat dehidrogenazu. To je enzim koji ima ulogu u sintezi (de novo) purina, katalizira stvaranje gvanozina iz inozina.

Mikofenolat blokira proliferaciju T i B limfocita, te je smanjeno stvaranje protutijela, a nema učinka na citokine (13). Postoje dva oblika mikofenolata, mikofenolat mofetil i mikofenolat natrij. U trudnoći su kontraindicirana oba oblika, te treba liječenje prekinuti 6-8 tjedana prije trudnoće (10, 17). Mikofenolat se često zamjenjuje s azatioprinom prije planiranja trudnoće (11). Povezan je s povećanim rizikom od spontanog pobačaja, kongenitalne dijafragmalne hernije, defekata srca, defekata udova i lica. (11,9). Kongenitalni defekti udova i lica najčešće se pojavljuju te uključuju hipoplastične nokte, skraćenje petog prsta, mikrotiju, rascjep nepca i usne. Sve žene u reproduktivnoj dobi s nedavno pokrenutim liječenjem mikofenolatom trebaju napraviti test na trudnoću, odmah prije početka terapije i ponoviti test 8-10 dana kasnije. Trebaju biti informirane o važnosti upotrebe učinkovite kontracepcije, te o rizicima neplanirane trudnoće dok se liječe mikofenolatom. Međutim ostaje nejasno što učiniti u slučaju neplanirane trudnoće, te bi se odluka trebala donjeti na temelju individualne procjene nakon pružanja odgovarajućeg savjetovanja (9).

#### *2.5.5 mTOR inhibitori*

To je grupa lijekova koja se počela otprilike prije dva desetljeća primjenjivati u transplantaciji bubrega. Njihovom primjenom se pokušava smanjiti nefrotoksičnost i kardiotoksičnost pri primjeni kalcineurinskih inhibitora. Nisu pogodni u ranom postoperativnom razdoblju zbog mogućeg utjecaja na cijeljenje rane. mTOR (target of rapamycin) regulacijska je kinaza koja sudjeluje u procesu staničnog dijeljenja. Sirolimus (rapamicin) i everolimus inhibitori su te kinaze. Oni se vežu na TOR i tako dolazi do smanjenja stanične proliferacije, prvenstveno hematopoetskih stanica ali i nehematopoetskih. Upotreba tih lijekova povezana je s visokim rizikom od malformacija, te se preporučuje prekid uporabe tih lijekova prije začeća (23).

Preporučljivo je prekidati terapiju sirolimusom ako je moguće, šest tjedana prije planiranog začeća (13).

## **2.6 Transplantirani bubreg u trudnoći**

Bubreg podliježe nizu promjena tijekom trudnoće, to su strukturne i funkcionalne prilagodbe (6,23). Bubreg postaje je duži za 1 cm tijekom trudnoće, a poslije poroda vrati se na normalnu veličinu (6). Mnogi se testovi bubrežne funkcije mijenjaju tijekom trudnoće zbog nastanka prilagodbi tijekom trudnoće, a i vrijednosti laboratorijskih parametara se također mijenjaju (23). Normalne vrijednosti kreatinina i uree tijekom trudnoće su niže, a brzina glomerularne filtracije je povećana za oko 50% (6,23).

Funkcionalne i strukturne primjene bubrega posljedica su učinka hormona progesterona. Javlja se povećanje volumena maternice i utjecaj na držanja tijela trudnice, te njezine tjelesne aktivnosti, ali i prilagodbe kardiocirkulacijskog sustava na trudnoću. Povećava se minutni volumen, povećan je volumen krvi i plazme, promjeni se koloidno osmotski tlak krvi, a promjenjeni su i kapaciteti venskog sustava (23). Tijekom trudnoće događaju se fiziološke promjene u mokraćnom sustavu koje uzrokuju dilataciju bubrežnih čašica i mokraćovoda (5). Uzrok tim promjenama je primarno progesteronsko djelovanje, sam mehanički pritisak, te hipomotilitet (23). Dilatacija mokraćovoda, koja morfološki izgleda kao hidronefroza, može učiniti trudnicu osjetljiviju na infekciju (6). Dolazi i do povećanja rasta bakterija uslijed promijenjenog sastava urina (5).

Transplantirani bubreg može se prilagoditi fiziološkim promjenama tijekom trudnoće s brzinom glomerularne filtracije koja se povećava, kao u trudnica u općoj populaciji, ali je amplituda ovisna o razini osnovne renalne funkcije (9,16). Dolazi do povećanja klirensa

kreatinina od približno 30% u prvom tromjesečju, koji se odražava blagim padom u drugom tromjesečju i vraća na razinu koja je bila prije trudnoće tijekom trećeg trimestra. Žene s transplantiranim bubregom također imaju veću 24 satno izlučivanje proteina u usporedbi sa zdravim trudnicama. U trećem tromjesečju postaje tri puta veće izlučivanje proteina u 24 sata, te redovito prelazi 500mg (u usporedbi s 200 mg u zdravih trudnica). Tri mjeseca nakon poroda proteinurija bi se trebala vratiti na razinu koja je bila prije trudnoće. Proteinurija u trudnoći nikada nebi smjela biti pripisana normalnim promjenama povezanim s trudnoćom, te se trebaju isključiti komorbiditeti poput infekcije mokraćnog sustava i preeklampsija (9).

## **2.7 Trudnoća nakon transplantacije bubrega**

Moguća trudnoća je jedna od očekivanih prednosti nakon uspješne transplantacije bubrega u žena fertine dobi (1). Međutim trudnoća kod žena s transplantiranim bubregom visoko je rizična za majku, dijete i transplantirani bubreg (24,16) .

Te žene uz sam transplantat i uzimanje imunosupresije mogu imati češće ozbiljne komorbiditete koje značajno utječu na sam ishod trudnoće. To su prvenstveno: hipertenzija, proteinurija i povišene vrijednosti kreatinina (1).

Trudnoća treba biti pod nadzorom multidisciplinarnog tima (9). Dokazi do danas pokazuju da trudnoća ne utječe negativno na funkciju transplantata ili preživljenje žena kod kojih je funkcija transplantata dobra (10).

## **2.8 Prediktori ishoda trudnoće**

Čimbenici rizika opisani u vezi s lošim ishodima trudnoće jesu hipertenzija, povišeni kreatinin  $\geq 1,4$  mg/dL (124  $\mu$ mol/L) prije trudnoće, proteinurija i ranije transplantacije bubrega (9).



Bramham i suradnici opisuju da postoji oko šest puta veća vjerojatnost lošeg fetalnog ishoda (pobačaj, neonatalna smrt, rođenje prije 32. tjedna i kongenitalnih anomalija) kod žena koje imaju visok kreatinin prije trudnoće i viši dijastolički tlak tijekom drugog i trećeg tromjesečja (25).

Prisutnost proteinurije kod trudnica povećava rizik od spontanog pobačaja, intrauterinog zastoja u rastu i nedonošenog novorođenčeta. Stoga su kreatinin prije trudnoće  $\leq 1,4$  mg/dL, minimalna proteinurija  $< 500$  mg i odsutnost hipertenzije prije trudnoće povezani su s uspješnim ishodom trudnoće. Osim toga, trudnoće u mlađih primateljica bubrežnog transplantata povezane su s većom vjerojatnosti uspješnog ishoda. Trajanje dijalize prije transplantacije ili karakteristike živog donora transplantiranog organa nisu se pokazali kao mogući prediktori za uspješnu trudnoću (9). Ishodi trudnoće nakon transplantacije su značajno bolji u odnosu na one žene koje su na dijalizi (8).

## **2.9 Komplikacije u trudnoći vezane uz trudnice**

Žene koje postanu trudne nakon transplantacije bubrega imaju veći rizik od razvoja hipertenzije (60-80%), pojave preeklampsije (20-30%), intrauterinog zastoja rasta fetusa, prijevremenog rođenja, fetalne ili neonatalne smrti u odnosu na žene koje imaju normalnu funkciju bubrega. (8, 16). Incidencija gestacijskog dijabetesa melitusa nije značajno povećana kod trudnica s presađenim bubregom i kreće se između 3%-8% (9). U općoj populaciji pojava gestacijskog dijabetesa je 3,9% (7).

Potrebna je adekvatna prehrana žena tijekom trudnoće. Dnevni unos proteina mora biti najmanje 1g/kg tjelesne težine, a unos vlakana trebao bi biti najmanje 28 g/dan. Dodavanje

folata neophodno je kako bi se sprječili defekti neuralne cijevi. Zbog sklonosti intoleranciji glukoze uzrokovanoj lijekovima treba povesti oralni test opterećena glukozom (11).

### *2.9.1. Hipertenzija i proteinurija*

Hipertenzija prevladava među pacijentima s kroničnom bubrežnom bolešću, a i dalje postoji nakon transplantacije bubrega u vrlo visokom broju. Jedan od rizika za češću hipertenziju nakon transplantacije se smatra terapija inhibitorima kalcineurina. Proteinurija može biti prisutna nakon transplantacije zbog glomerulopatija koje mogu biti rekurentne ili novonastale (5). Iznenadno pogoršanje hipertenzije i povećanje proteinurije javlja se i u akutnom odbacivanju, što predstavlja dodatni problem u postavljanju dijagnoze preeklampsije. Hipertenzija tijekom trudnoće povećava rizik od prijevremenog poroda, intrauterinog zastoja u rastu i rizika od gubitka transplantata. Antihipertenzivni lijekovi trebaju biti ordinirani, ako je krvni tlak konstantno veći od 140/90 mmHg. Alfametildopa i hidralazin tradicionalni su lijekovi koji su sigurni za korištenje kontrole krvnog tlaka tijekom trudnoće. Drugi antihipertenzivni lijekovi koji se mogu sigurno koristiti u trudnoći jesu blokatori kalcijevih kanala, prvenstveno nifedipin, dok je upotreba beta blokatora dvojbeno zbog njihovog utjecaja na plod. Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzin sustav (ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora, direktni inhibitori renina) su kontraindicirani tijekom trudnoće zbog njihove povezanosti s hipoplazijom pluća i oligohidramnionom kod fetusa (9).

### *2.9.2 Preeklampsija*

Preeklampsija često komplicira trudnoću nakon transplantacije bubrega (8). Incidencija preeklampsije u trudnica s transplantiranim bubregom je povećana i kreće se između 24%-

38% s šest puta većim rizikom u usporedbi s incidencijom od 4-5% u općoj populaciji (9,7). Ako je prisutna preeklampsija stanje transplantata će se brže pogoršati (8). Preeklampsija utječe na morbiditet i majke i fetusa tijekom trudnoće. Aspirin se zagovara kao profilaksa preeklampsije i pokazuje značajnu povezanost s smanjenjem rizika od preeklampsije kod žena s hipertenzijom i kroničnom bolesti bubrega. Početak uzimanja aspirina u prvom tromjesečju trebalo bi poticati u trudnica s transplantiranim bubregom s obzirom na veliku prevalenciju preeklampsije (2). Teško je razlikovati preeklampsiju od hipertenzije u primatelja bubrežnog transplantata zbog učestalijeg povećanja krvnog tlaka nakon 20. tjedna u prethodno normotenzivnih žena i s hiperfiltracijom povezanih pogoršanja prethodno postojeće proteinurije. Hiperuricemija postaje manje pouzdani marker za dijagnosticiranje preeklampsije, budući da primatelji bubrežnih transplantata obično primaju inhibitore kalcineurina koji također povećavaju razinu urične kiseline (9).

### *2.9.3 Infekcije u trudnoći*

Infekcije mokraćnog sustava najčešća su komplikacija nakon transplantacije bubrega (5). Prisutne su i u do 40% žena zbog refluksa, blage hidronefroze nakon transplantacije i s trudnoćom povezane dilatacije bubrežnih čašica i uretera (9).

U trudnica koje imaju transplantirani bubreg, dilatacija uretera i izloženost imunosupresivnim lijekovima povećavaju rizik od infekcija mokraćnog sustava. Trebao bi se provesti probir s test trakom za infekcije mokraćnog sustava kod svakog pregleda, budući da infekcije mokraćnog sustava mogu povećati rizik od gubitka transplantata. Urinokultura trebala bi biti napravljena kod prve posjete i ako je negativna trebala bi se ponoviti svaki mjesec. Aspitomatska bakteriurija treba se odmah liječiti jer povećava rizik od nastanka pijelonefritisa,

prijevnemog poroda, niske porođajne težine novorođenčeta i perinatalne smrtnosti. Vrijeme liječenja bi trebalo biti kroz dva tjedna. Antibiotici koji se koriste za liječenje infekcija mokraćnih puteva jesu nitrofurantoin i cefaleksin (9).

Zabrinjavajuća je aktivna infekcija citomegalovirusom zbog velikog rizika od fetalnih anomalija (11).

## **2.10 Komplikacije vezane uz fetus**

Komplikacije koje se mogu javiti jesu kod fetusa i novorođečeta uključuju intrauterini zastoj u rastu, prijevremeni porod, nisku porođajnu težina, mrtvorodenost (11,21). Može se javiti i hiperkalijemija u novorođenčeta, a rijetko neonatalna smrt (21). Neonatalne komplikacije uglavnom se manifestiraju kao niska porođajna težina (u 20-30% trudnoća) i prijevremeni porod (u 45-60% trudnoća). Incidencija malformacija je bila od 3-5% i u istraživanjima bila je usporediva s općom populacijom (16). Prijevremeni porod glavni je problem koji se javlja u 4%-60% među primateljima transplantata bubrega, što je dva do tri puta češće u odnosu na opću populaciju, gdje incidencija prijevnemog poroda varira od 5-15% (5). Visoki kreatinin  $\geq 1,7$  mg/dl ( $150 \mu\text{mol/l}$ ) i prisutnost hipertenzije kod trudnice predisponirajući su čimbenici za prijevremeni porod. Prosječna gestacijska dob novorođečeta iznosi 35,6 tjedana s prosječnom težinom od 2420 grama. Stopa živorođene djece kod žena s bubrežnim transplantatom usporediva je s općom populacijom i varira od 71%-79%. Stopa pobačaja kreće se između 11%-26%, a u općoj populaciji iznosi 8%-9%, ali ne postoji veći rizik od perinatalne smrtnosti u odsutnosti čimbenika rizika kao što su hipertenzija, proteinurija i disfunkcije transplantiranog bubrega (9).

## **2.11 Porod**

Bubrežni transplantat koji je lociran u zdjelici ne radi opstrukciju kod poroda (9). U trenutnim smjericama u nekomplikiranim trudnoćama preporučuje se vaginalni porod za žene s transplantatom bubrega, koji ima dobre ishode (5, 16). Spontani porod može biti dozvoljen od 38.-40. tjedna, ako nema nikakvih opstetričkih komplikacija. Preferira se u odnosu na carski rez, koji je indiciran samo kod opstetričkih komplikacija (9).

## **2.12 Dojenje**

Dojenje nakon poroda nije indicirano u žena s transplantiranim bubregom koje uzimaju mikofenolat, sirolimus, everolimus i belatacept, jer se imunosupresivni lijekovi nalaze u majčinom mlijeku u promjenljivim količinama. Nisu dobre poznate njihove posljedice na novorođenče (16,9). Žene koje uzimaju prednizon, azatioprin, ciklosporin i takrolimus ne smiju se obeshrabriti za dojenje. Utvrđeno je da dojenčad koja je dojena od majki koje uzimaju prednizon, azatioprin i ciklosporin/takrolimus imaju manju izloženost putem majčinog mlijeka nego u trudnoći (in utero) i nemaju štetnih učinaka na novorođenče (9). Dojena dojenčad je minimalno izložena prednizonu u majčinom mlijeku (11). Takrolimus se izlučuje u majčinom mlijeku, ali samo 1% ukupne doze majke prisutno je u mlijeku, a još manje dolazi do dojenčeta. Ciklosporin se lako izlučuje u majčino mlijeko, no razina u djeteta se često ne može detektirati. Samo je jedan rad naveo da su izmjerene terapijske koncentracije ciklosporina u krvi dojenčeta (16).

### **2.13 Transplantirani bubreg nakon trudnoće**

Trudnoća je stanje imunološke tolerancije povezane s imunodepresivnom aktivnošću limfocita koji stvaraju toleranciju na fetus i mogu imati korist za transplantirani bubreg. Međutim postoji mogućnost da antigenska stimulacija od strane fetusa može izazvati odbacivanje transplantata. Akutno odbacivanje može biti veće u postpartalnom periodu zbog povratka imunološkog sustava u normalno stanje (9). Čimbenici rizika koji povećavaju rizik od odbacivanja uključuju vrijednosti kreatinina  $<1,4$  mg/dL ( $124$   $\mu$ mol/l), proteinuriju, povijest liječe hipertenzije, odbacivanje prije trudnoće i neadekvatna promjena doza imunosupresivnih lijekova, ali ne različiti imunosupresivni protokoli (9,16). Trudnoća u odsutnosti rizičnih čimbenika ne povećava stopu gubitka transplantata. Sama dijagnoza odbacivanja transplantiranog bubrega je teška, jer je odbacivanje često povezano s malim porastima vrijednosti kreatinina (9). National Transplant Pregnancy Registry (NTPR) preporuča biopsiju transplantiranog bubrega u slučajevima disfunkcije transplantata da se otkrije uzrok (11). Ultrazvukom vođena biopsija bubrežnog transplantata u trudnoći i ranom periodu nakon trudnoće relativno se dobro tolerira i sigurna je za dijagnosticiranje odbacivanja, te ukazuje kada postoji klinička sumnja na odbacivanje (11, 9.) Neuspjeh biopsije može dovesti do pogrešne dijagnoze te posljedičnog kašnjenja odgovarajućeg liječenja (11). Pulsne doze steroida uspješna su terapija u liječenju odbacivanja transplantata tijekom trudnoće i ostaju prva linija liječenja odbacivanja (9).

### 3. RASPRAVA

Trudnoća je jedna od očekivanih prednosti nakon uspješne transplantacije bubrega, jer se plodnost znatno poboljša (1,2). Unatoč savjetovanju žena prije trudnoće dogodi se 63,2% neočekivanih trudnoća uz uporabu kontracepcije, a spontani pobačaj bio je primjećen u 14-20% slučajeva (2, 16). Zato bi se savjetovanje o kontracepciji i poticanje visoko učinkovitih i kombiniranih metoda kontracepcije trebalo provoditi što ranije, tijekom rutinske edukacije prije transplantacije i nakon nje (2).

Optimalno vrijeme za trudnoću nakon transplantacije bubrega i dalje je nepoznato, unatoč više tisuća uspješnih trudnoća u žena s transplantiranim bubregom. U trenutnim američkim smjernicama začeće se može razmotriti već godinu nakon transplantacije. Europske smjernice predlažu da se trudnoća odgodi nakon transplantacije za period od dvije godine (18). Podaci ukazuju da je razdoblje od jedne godine nakon transplantacije dovoljno da se minimizira rizik od nuspojava uzrokovanih trudnoćom, kao mogućim rizikom akutnog odbacivanja i gubitka transplantata, te prijevremenim porodom (7).

Trudnoća može uzrokovati promjene u plazmatskoj koncentraciji nekih lijekova, jer mijenja farmakokinetiku (21). Ciklosporin i takrolimus metaboliziraju se u jetri putem citokroma P450 3A, i aktivnost toga enzima povećana je za 25-100% tijekom trudnoće, te se zbog toga preporučuje povećanje doze tih lijekova (6). Doze takrolimusa trebaju se povećati u trudnoći za 20-25% (2). Preporučuje se i često praćenje razine inhibitora kalcineurina u krvi tijekom trudnoće s dvotjednim razmacima u prvom i drugom trimestru, te tjedno u trećem trimestru i ponavljanje unutar tjedan dana postpartalno. Koncentracije ciklosporina smanjuju se tijekom trudnoće u prosjeku za 23% u prvom trimestru, 39% u drugom trimestru i 29% u trećem

trimestru trudnoće, te ih je isto potrebno prilagoditi. NTPR je izvijestio kako je incidencija kongenitalnih anomalija 23%, a stopa pobačaja 49% u novorođenčeta žena koje su uzimale mikofenolat mofetil tijekom trudnoće (9).

Povećanje brzine glomerulane filtracije mjereno 24-satnim klirensom kreatinina u bubrežnom transplantatu u 10. tjednu trudnoće usporedivo je normalnim bubregom (34% prema 38%). Najveće povećanje klirensa kreatinina imaju bolesnici s dobrom funkcijom transplantata prije trudnoće (11).

Za žene koje žele postati trudne nakon transplantacije bubrega, kliničke smjernice naglašavaju važnost stabilne funkcije transplantata. To uključuje stabilnu dozu immunosupresivnih lijekova, odsutnost značajne proteinurije te dobru kontrolu krvnog tlaka (18). Sama trudnoća nakon transplantacije bubrega predstavlja izazov zbog nuspojava immunosupresivnih lijekova, rizika od komplikacija od strane majki (hipertenzija, preeklampsija, infekcije) i rizika kod fetusa (prijevremeni porod, intrauterini zastoje u rastu, niska porođajna težina), te mogućeg pogoršanja funkcije transplantata. Čimbenici koji su povezani s lošim ishodom trudnoće uključuju prisutnost hipertenzije, proteinurije, te serumskog kreatinina većeg od 1,4 mg/dL (124 µmol/L) (22). Preporučuje se češće kontrole od strane transplantacijskog nefrologa svakih dva tjedna tijekom prenatalne skrbi (9).

Hipertenzija i preeklampsija češći su u trudnoćama kod primatelja transplantata, te češći u trudnoći koje se javljaju unutar prve dvije godine nakon transplantacije (18). Hipertenzija je česta u primateljima transplantiranog bubrega s prijavljenom incidencijom od 52% do 73% (24,9). Preeklampsija se razvija u 30% trudnica s transplantiranim bubregom, a dodatni rizici za njezin razvoj jesu hipertenzija i loša funkcija transplantata. Preeklampsija utječe na poboljšanje i fetusa tijekom trudnoće (2,7). Dijagnoza preeklampsije je otežana u žena s bubrežnim



transplantatom koje od ranije imaju hipertenziju i proteinuriju (26). Hipertenzija i preeklampsija dva su glavna razloga za visoku stopu prijevremeno rođene novorođenčadi u ženama s transplantiranim bubregom (24). Zbog upotrebe imunosupresivnih lijekova imaju veći rizik od infekcija, posebno bakterijskih infekcija urinarnog trakta, koje se pojavljuju u 40% trudnica, te akutnog pijelonefritisa (16, 9). U trudnica s transplantiranim bubregom povećan je rizik od carskog reza u odnosu na opću populaciju, s prijavljenom incidencijom 43-64% (9).

Stopa odbacivanja transplantata nije povećana tijekom trudnoće ili tijekom prva tri mjeseca nakon poroda, te varira između 1-14,5% što je usporedivo s primateljicama transplantiranog bubrega koje nisu trudne (16,9). U literaturi, stopa gubitka transplantata nakon jedne godine trudnoće kreće se između 0-8,6% (3). Coscia i suradnici utvrdili su da je odbacivanje tijekom i nakon 3. mjeseca trudnoće, kao i razina kreatinina nezavisni prediktivni čimbenik gubitka transplantata unutar pet godina (3). U studijama koje su pratile žene 10 godina također se nije razlikovala stopa oštećenja transplantata kod trudnica u usporedbi s primateljicama transplantata koje nisu bile trudne (19% naspram 21%) (16,9).

## 4. ZAKLJUČCI

1. Transplantacija bubrega povećava plodnost kod žena i bitno je da se žene savjetuje o važnosti kontracepcije i planiranog začeća.
2. Optimalno vrijeme za začeće nakon transplantacije bubrega treba biti individualizirano, te treba uzeti u obzir funkciju transplantata, zdravstveno stanje i dob žene.
3. Prije planiranog začeća treba se prekinuti 6 tjedana ranije terapija mikofenolat mofetilom.
4. Imunosupresivni lijekovi koji su sigurni tijekom trudnoće jesu inhibitori kalcineurina (ciklosporin, takrolimus), azatioprin te steroidi (prednizon).
5. Trudnoća nakon transplantacije visoko je rizična i zahtjeva multidisciplinarni tim za praćenje. Ali unatoč svim mogućim komplikacijama koje se mogu javiti može biti uspješna.
6. Prediktivni čimbenici koji su u vezi s lošim ishodima trudnoće jesu: hipertenzija, povišeni kreatinin  $\geq 1,4$  mg/dL prije trudnoće, proteinurija.
7. Hipertenzija i preeklampsija češće se javljaju u trudnica s transplantiranim bubregom. Također su češće i infekcije urinarnog trakta zbog uporabe imunosupresivnih lijekova.
8. Najčešće komplikacije koje se javljaju vezane uz fetus jesu prijevremeni porod, intrauterini zastoj u rastu i niska porođajna težina.
9. Carski rez se češće primjenjuje u žena s transplantiranim bubregom. Dojenje nije kontraindicirano ako se upotrebljavaju imunosupresivni lijekovi kao što su inhibitori kalcineurina, azatioprin i niske doze prednizona.
10. Odbacivanje transplantiranog bubrega nije češće tijekom trudnoće i nakon nje u usporedbi s odbacivanje transplantiranog bubrega kod žena koje nisu bile nikad trudne.

## 5. SAŽETAK

Transplantacija bubrega pruža najbolju nadu za žene koje su u završenom stadiju bubrežne bolesti i žele postati trudne. Njih treba savjetovati prije i nakon transplantacije o kontracepciji, vremenu kada započeti s trudnoćom, teratogenim učincima lijekova, te njihovoj zamjeni s onima koji su sigurni tijekom trudnoće. Trudnoća bi se trebala odgoditi barem godinu dana nakon transplantacije da se smanje rizici za pojavu komplikacija kod trudnice i fetusa. Imunosupresivni lijekovi koji se smatraju sigurnima tijekom trudnoće jesu inhibitori kalcineurina (ciklosporin, takrolimus), azatioprin i niske doze prednizona. Liječenje mikofenolatom i sirolimusom treba biti prekinuto šest tjedana prije začeća. Čimbenici koji su povezani s lošim ishodima trudnoće jesu hipertenzija, kreatinin >1,4 mg/dL (124 μmol/L), te proteinurija. Komplikacije koje se najčešće javljaju i vezane su uz trudnice jesu hipertenzija, preeklampsija te infekcije. Glavne komplikacije kod fetusa jesu intrauterini zastoj u rastu, niska porođajna težina i prijevremeni porod. Po trenutnim smjernicama preporuča se vaginalni porod, a carski rez samo ako postoje indikacije za njega. U praćenje trudnice trebaju biti uključeni transplantacijski nefrolog, opstetričar neonatolog, jer su te trudnoće visokorizične. Dojenje nije kontraindicirano ako se uzimaju lijekovi koji su se uzimali tijekom trudnoće. Trudnoća ne povećava veću rizik od odbacivanja presatka ako je trudnoća bez rizičnih čimbenika.

**Ključne riječi:** hipertenzija, infekcije, intrauterini zastoj u rastu, niska porođajna težina, odbacivanje transplantata, preeklampsija, prijevremeni porod, transplantacija bubrega, trudnoća,

## 6. SUMMARY

Kidney transplantation offers best hope to women with end stage renal disease and want to be pregnant. It is recommended that women in childbearing age should receive before and after kidney transplantation contraception counseling, and counseling about teratogenic immunosuppressive drugs which must be replaced with immunosuppressives which are considered safe during pregnancy. Pregnancy should be avoided in the first year after transplantation, to reduce the risk of maternal and fetal complications. Immunosuppressive drugs, such as calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus), azathioprine and low dose prednisone are considered safe during pregnancy. Mycophenolate mofetil and sirolimus should be stopped 6 weeks before conception. The factors associated with poor pregnancy outcomes include hypertension, serum creatinine  $>1,4$  mg/dL and proteinuria. Maternal complications that occur more commonly than the general population include hypertension, preeclampsia and infections. Fetal complications that occur more commonly than the general population include intrauterine growth retardation, low birth weight, premature birth. In the current guidelines vaginal delivery is recommended for most transplant recipient, cesarean section should be done for obstetric indications. Pregnant women should be followed up by a transplant nephrologist, obstetrician and neonatologist, because these pregnancies are high risk. Breast-feeding is not contraindicated if they are the same as they been during pregnancy. Pregnancy without risk factors not increased the risk of transplant rejection.

**Key words:** hypertension, infections , intrauterine growth retardation, low birth weight, kidney transplantation, preterm delivery, preeclampsia, rejection

## 7. LITERATURA

1. Majak G.B, Sandven I, Lorentzen B, Vangen S, Reisaeter A.V, Henriksen T et al. Pregnancy outcomes following maternal kidney transplantation: a national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95(10):1153-61.
2. Mohammadi F. A, Borg M, Gulyani A, McDonald S. P, Jesudason S. Pregnancy outcomes and impact of pregnancy on graft function in women after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2017;31(10).
3. Hebral A.L, Cointault O, Connan L, Congy-Jolivet N, Esposito L, Cardeau-Desangles I et al. Pregnancy after kidney transplantation: outcome anti-human leucocyte antigen alloimmunization risk. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(9):1786-93.
4. Stoumpos S, McNeill S.H, Gorrie M, Mark P.B, Brennand JE, Geddes C.C et al. Obstetric and long-term kidney outcomes in renal transplant recipients: a 40-yr single-center study. *Clin Transplant* 2016 Jun;30(6):673-81.
5. Candido C, Pontello-Cristelli M, Raquel-Fernandez A, Caires-Alvino de Lima A, Almeida-Viana L., L-Sato J et al. Pregnancy after kidney transplantation: high rates of maternal complications. *J Bras Nefrol* 2016;38(4):421-426.
6. Kim H, Jeong J.C, Yang J, Yang W.S, Ahn C, Han D.J. The optimal therapy of calcineurin inhibitors for pregnancy in kidney transplantation. *Clin Transplant* 2015;29(2):142-8.
7. Yousif M.E, Bridson J.M, Halawa A. Contraception after kidney transplantation, from myth to reality: a comprehensive review of the current evidence. *Exp Clin Transplant* 2016;14(3):252-8.

8. Vannevel V, Claes K, Baud D, Vial Y, Golshayan D, Yoon E.W. Preeclampsia and long-term renal function in women who underwent kidney transplantation. *Obstet Gynecol* 2018;131(1):57-62.
9. Shah S, Verma P. Overview of pregnancy in renal transplant patients. *International Journal of Nephrology* 2016; Article ID 4539342; 7 pages.
10. Wyld M.L, Clayton P.A, Jesudason S, Chadban S.J, Alexander S.I. Pregnancy outcomes for kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2013;13(12):3173-82.
11. Vijayan M, Pavlakis M. Pregnancy and the kidney transplant recipient. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017;26(6):494-500.
12. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008; 1097-1098.
13. Fučkar Ž, Španjol J et al. *Urologija II. (specijalni dio)*. Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta, 2013; 431-465.
14. McKay D.B., Josephson M.A, Armenti V.T, August P, Coscia LA, Davis CL. Reproduction and transplantation: report on the AST consensus conference on reproductive issues and transplantation. *Am J Transplant* 2005;5(7):1592-9.
15. You J.Y, Kim M.K, Choi S.J, Oh S.Y, Kim S.J, Kim J.H et al. Predictive factors for adverse pregnancy outcomes after renal transplantation. *Clin Transplant* 2014;28(6):699-706.
16. El-Houssni S, Sabri S, Benamar L, Ouzeddoun N, Bayahia R, Rhou H. Pregnancy after renal transplantation: effects on mother, child and renal graft function. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016;27(2):227-232.

17. Dębska-Ślizień A, Gałgowska J, Chamienia A, Bułto-Piontecka B, Król E, Lichodziejewska-Niemierko M et al. Pregnancy after kidney transplantation: a single-center experience and review of the literature. *Transplant Proc* 2014;46(8):2668-72.
18. Rose C, Gill J, Zalunardo N, Johnston O, Mehrotra A, Gill J.S. Timing of pregnancy after kidney transplantation and risk of allograft failure. *Am J Transplant* 2016;16(8):2360-7.
19. Margoles HR, Gomez-Lobo V, Veis J.H, Sherman M.J, Moore J.Jr. Successful maternal and fetal outcome in a kidney transplant patient with everolimus exposure throughout pregnancy: a case report. *Transplant Proc* 2014;46(1):281-3.
20. Paziana K, Del-Monaco M, Cardonick E, Moritz M, Keller M, Smith B et al. Cyclosporin use during pregnancy. *Drug Saf* 2013;36(5):279-94.
21. Aktürk S, Çelebi Z.K, Erdoğan Ş, Kanmaz A.G, Yüce T, Şengül Ş et al. Pregnancy after kidney transplantation: outcomes, tacrolimus doses, and trough levels. *Transplant Proc* 2015;47(5):1442-4.
22. Nevers W, Pupco A, Koren G, Bozzo P. Safety of tacrolimus in pregnancy. *Can Fam Physician*. 2014; 60(10): 905–906.
23. Đelmiš J, Orešković S et al. *Fetalna medicina i opstetricija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2015;122.
24. Chittka D, Hutchinson J.A. Pregnancy after renal transplantation. *Transplantation* 2017;101(4):675-678.
25. Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, Pierce M, Bush N, Spark P et al. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(2):290-8.

26. Erman-Akar M, Ozekinci M, Sanhal C, Kececioglu N, Mendilcioglu I, Senol Y et al. A retrospective analysis of pregnancy outcomes after kidney transplantation in a single center. *Gynecol Obstet Invest* 2015;79(1):13-8.



## 8. ŽIVOTOPIS

Nina Hanžič rođena je 10.8.1992. godine u Murski Soboti, u Sloveniji. Živi sa obitelji u Lipovcih. Pohađala je osnovnu školu u Beltincih, a nakon toga Gimnaziju Franca Miklošiča u Ljutomeru. Trenutno završava školovanje kao studentica 6.godine medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tokom školovanja išla je na nekoliko radionica projekta Bolnica za medvjediće, bila je demonstrator na Katedri za opću patologiju i patološku anatomiju tijekom četvrte godine studija. Član je studentske organizacije CroMSIC u sklopu koje je volontirala na različitim studentskim i javnozdravstvenim projektima, te bila na kraju pete godine na jednomjesečnoj razmjeni u Estoniji.