

P R A C E K A Z U I S T Y C Z N E
położnictwo

Ciąża u chorej z przewlekłą niewydolnością nerek – opis przebiegu dwóch ciąż zakończonych powodzeniem i przegląd piśmiennictwa

Pregnancy in a woman with chronic renal failure – the case of two successfully completed pregnancies and the review of the literature

Pifczyk Grzegorz¹, Wikarek Tomasz², Maruniak-Chudek Iwona³, Chudek Jerzy²

¹ Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Stacji Dializ Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego Nr 3 w Rybniku, Polska

² Katedra Patofizjologii, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Polska

³ Klinika Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka Górnośląskiego Centrum Zdrowia Dziecka, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Polska

Streszczenie

Wydłużający się czas i poprawiająca się jakość życia młodych kobiet z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) sprawia, że jednym z ważnych problemów staje się prokreacja. Ciąże u kobiet leczonych nerkozastępczo wiążą się z większym ryzykiem powikłań zarówno dla matki, jak i dla rozwijającego się płodu. Opieka nad ciążą z PNN stwarza nowe wyzwania i wymaga zacieśnienia współpracy nefrologów, transplantologów, ginekologów, neonatologów. Złożoność problematyki związanej z ciążą u tych kobiet, skłoniła nas do opisanie przebiegu dwóch ciąż zakończonych powodzeniem u pacjentki z PNN oraz przedstawienia aktualnego stanu wiedzy.

Pierwsza ciąża, 5 lat po transplantacji nerki, zakończyła się urodzeniem żywego, donoszonego dziecka obciążonego tetralogią Fallota. Także druga ciąża, w trakcie hemodializoterapii, została zakończona porodem zdrowego, donoszonego dziecka.

Opisany przypadek wskazuje na konieczność przygotowania się ginekologów i położników do wyzwań jakie niesie ze sobą ciąża u kobiety leczonej nerkozastępczo.

Słowa kluczowe: **ciąża / przewlekła niewydolność nerek / transplantacja nerki /**

Abstract

Together with the prolongation and improving the quality of life of young women with chronic renal failure (CRF), procreation becomes an important issue. Pregnancies in women on renal replacement therapy are associated with an increased risk of health complications, both for mothers and for fetuses. Medical management of pregnant women with CRF is a great challenge and requires a close co-operation of nephrologists, transplantologists, gynecologists and neonatologists.

The complexity of problems in these particular pregnancies has urged us to describe the case of a woman with CRF who successfully delivered two babies. We also review the current state of knowledge on the topic.

Adres do korespondencji:

Jerzy Chudek
Katedra Patofizjologii
ul. Medyków 18, 40-752 Katowice, Polska
tel./fax.: +32 789 47 31, e-mail: chj@poczta.fm

Otrzymano: **24.01.2011**
Zaakceptowano do druku: **20.07.2011**

The first pregnancy, five years after renal transplantation, was completed with the delivery of term newborn with Tetralogy of Fallot. Also the second pregnancy, on hemodialysis therapy, was finished by the birth of a healthy neonate at term.

The described case indicates that the gynecologists should be prepared for the challenge of the care for pregnancies in women suffering from chronic renal failure on renal replacement therapy.

Key words: pregnancy / chronic renal failure / renal transplantation /

Wstęp

Wydłużający się czas życia młodych osób z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN – 5 stadium przewlekłej choroby nerek, czyli filtracją kłębuszkową $<15\text{ml/min./1,73m}^2$), leczonych nerkozastępczo powoduje, że jednym z ważnych problemów w tej grupie chorych staje się prokreacja. Przewlekła choroba nerek (PChN), a w szczególności jej ostatnie, 5 stadium, powoduje szereg zaburzeń hormonalnych i metabolicznych, które są przyczyną obniżenia libido i zaburzeń miesiączkowania: od nieregularnych cykli, poprzez cykle bezowulacyjne, aż po wtórny brak miesiączki [1]. Dodatkowo współwystępujące choroby przewlekłe oraz problemy społeczno-psychologiczne przyczyniają się do znacznego utrudnienia zapłodnienia i donoszenia ciąży w PNN.

Ciąże u kobiet przewlekłe dializowanych są rzadkie, jednak na tyle częste, że w tej grupie chorych konieczne jest poradnictwo antykoncepcyjne. W literaturze w latach 1995-2010 opisano jedynie 220 przypadków ciąży u kobiet dializowanych. Prawie 80% z tych ciąży zakończyło się urodzeniem żywego dziecka (najczęściej przedwcześnie, a 15% z nich zmarło w okresie noworodkowym); 10% zostało rozwiązanych poprzez aborcję, 5-7% spontanicznym poronieniem, a 5% dzieci zostało martwo urodzonych. Większość ciąży (70%) zostało rozwiązanych przed 37 Hbd (średnio 32-33). Średnia masa urodzeniowa noworodka wynosiła około 1800g i najczęściej była adekwatna do czasu trwania ciąży [1].

W ostatnich latach znacznie zwiększyła się szansa na donoszenie ciąży przez chore dializowane. W latach 70. i 80. ubiegłego wieku odsetek ciąży zakończonych porodem żywego noworodka u tych kobiet nie przekraczał 40%. Poprawa rokowania wynika z postępu technologii związanych bezpośrednio z techniką dializoterapii (ultraczysta woda w płynie dializacyjnym, jednorazowe wysokowydajne dializatory), powszechnego stosowania preparatów stymulujących erytropoetę w leczeniu niedokrwistości oraz dobrej opieki ginekologiczno-położniczej i neonatologicznej. Jednak nadal ciąży u tych pacjentek są stanem bardzo wysokiego ryzyka dla matki oraz płodu, i wymagają szczególnej interdyscyplinarnej opieki [1].

Oddzielnym zagadnieniem jest ciąża u kobiety z czynnym przeszczepem nerkowym, która jest również ciążą wysokiego ryzyka, między innymi z powodu teratogennego działania niektórych leków immunosupresyjnych (mykofenolan mofetilu, kwas mykofenolowy) [2, 3]. Należy podkreślić, że po przeszczepie nerki już w pierwszych trzech miesiącach dochodzi do poprawy czynności osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej, powrotu regularnych owulacyjnych cykli miesiączkowych [4, 5].

Najstarsze opisy przypadków kobiet ciężarnych po przeszczepie nerki pochodzą z lat pięćdziesiątych ubiegłego wieku. Dziecko urodzone przez pierwszą matkę po przeszczepie rodzinnym nerki od siostry bliźniaczki ukończyło już 54 lata.

Od tego czasu opisano w literaturze ponad 14000 porodów u kobiet po przeszczepie nerki [6]. Podkreślana jest istotna rola stabilnej czynności nerki przeszczepionej (brak cech odrzucania, co najmniej rok po transplantacji), dobry stan ogólny pacjentki, w tym właściwa kontrola chorób towarzyszących, ciśnienia tętniczego i glikemii [7]. Istnieją liczone dowody wskazujące, że transplantacja jest najlepszą metodą leczenia nerkozastępczego u kobiet planujących zajście w ciążę.

Poniżej opisano przypadek kobiety z przewlekłą niewydolnością nerek, która urodziła dwójkę dzieci, jedno po transplantacji, a drugie w trakcie leczenia hemodializami po utracie przeszczepu.

Opis przypadku

U 28-letniej kobiety rasy kaukaskiej hospitalizowanej w Oddziale Chorób Wewnętrznych w marcu 1998r. z powodu postępującego osłabienia, miernego stopnia niedokrwistości oraz nadciśnienia tętniczego, bez obciążeń rodzinnych i zawodowych w wywiadzie, rozpoznano zaawansowane stadium PChN.

Etiologia PChN nie została ustalona. Z powodu małych rozmiarów nerek w badaniu ultrasonograficznym odstąpiono od wykonania biopsji. W kwietniu 1998r. rozpoczęto leczenie hemodializami 3 razy w tygodniu, początkowo korzystając z cewnika w żyłę centralnej, a następnie z zespolenia tętniczo-żylnego na lewym przedramieniu, jako dostępu naczyniowego. Chorą zakwalifikowano do zabiegu przeszczepienia nerki. Zabieg przeprowadzono 27 listopada 1998 w Klinice Chirurgii i Transplantologii w Katowicach. Dawcą narządu była matka. Okres okołoperacyjny był niepowikłany. W okolicy nerki przeszczepionej stwierdzano jedynie niewielki zbiornik płynu (limfocela), który uległ samoistnej resorpcji. Chora nie wymagała dalszych zabiegów hemodializ. Została wypisana z Kliniki Nefrologii i Transplantologii w Katowicach w 20 dobie po zabiegu z kreatyniną $80\ \mu\text{mol/l}$.

Chora otrzymała potrójną immunosupresję bez indukcji wg schematu: cyklosporyna (Sandimun Neoral® dawka zależna od stężenia C_0), mykofenolan mofetilu (Cell-Cept® 2g/d.), prednizon (Encorton®). Stosowano również leki przeciwnadciśnieniowe: felodipinę (Plendil® 5mg/d.) oraz acebutolol (Sectral® 2x200mg/d.), później bisoprolol (Bisocard® 5mg/d.).

W okresie kolejnych 5 lat funkcja nerki przeszczepionej była stabilna, nie odnotowano istotnych zdarzeń niepożądanych poza jednym epizodem zakażenia układu moczowego, który był leczony amoksycyliną z klawulanianem. Obserwowano również mierne nasilone działanie niepożądane związane ze stosowaniem cyklosporyny A w postaci przerostu dziąseł, który nie spowodował zmiany schematu leczenia immunosupresyjnego. Na początku maja 2003 r. z powodu ograniczonej dostępności mykofenolanu mofetilu zastąpiono go azatiopryną (Imuran® 50mg/d.).

Cięża u chorej z przewlekłą niewydolnością nerek...

Pierwsza ciąża

Chora w 8 tygodniu pierwszej ciąży, 5 lat po przeszczepie, w sierpniu 2003 roku zgłosiła się do Poradni Transplantacyjnej. Zmodyfikowano terapię nadciśnienia odstawiając β -bloker i bloker kanału wapniowego, włączając metyldopę (Dopegyt®). Zalecono stosowanie kwasu foliowego i doustnego preparatu żelaza (Hemoferr®). Z uwagi na wysokie wartości ciśnienia tętniczego w drugim trymestrze ciąży (160/100mmHg) dołączono labetalol (Pressocard®) uzyskując zadowalającą kontrolę.

W okresie ciąży obserwowano u pacjentki jedynie mierne nasilenie obrzęków kończyn dolnych. Poprzez cały okres ciąży nie występowały zakażenia, nie stwierdzano białkomoczu, a czynność nerki przeszczepionej była stabilna (kreatyninemia $<100\mu\text{mol/l}$). W trakcie ciąży nie zwiększono dawki prednisonu (Encorton® 5mg/d.) i cyklosporyny A (Sandimun Neoral® 2x75mg) pomimo obniżenia się stężenia C_0 do wartości około 30-40ng/ml. Utrzymano również podawanie azatiopryny (Imuran® 50mg).

Pacjentka była pod kontrolą ginekologiczno-położniczą od 12 tygodnia ciąży. W 21 tygodniu na podstawie USG wysunięto podejrzenie wady serca u płodu. W czasie ciąży nie obserwowano zaburzeń glikemii na czczo i w teście doustnego obciążenia 50g glukozy. W ostatnich 2 miesiącach ciąży chorą hospitalizowano w Klinice Ginekologiczno-Położniczej SUM, celem zintensyfikowania nadzoru nad ciążą wysokiego ryzyka.

W 38 tygodniu ciąży (13 lutego 2004) z uwagi na duże ryzyko powikłań położniczych ciążę rozwiązano przez planowe cięcie cesarskie. Noworodek płci męskiej o masie ciała 3990g i długości 54cm, został oceniony w skali Apgar na 7pkt (sinica, obniżone napięcie mięśniowe). U noworodka rozpoznano tetralogię Fallota, której korekcję kardiochirurgiczną wykonano w 7 miesiącu życia. Obecnie dziecko rozwija się prawidłowo.

Pogorszenie funkcji nerki przeszczepionej i powrót do hemodializ

Po rozwiązaniu ciąży azatioprynę zastąpiono mykofenolanem mofetilu (2x500 mg/d.). W grudniu 2004r. stwierdzono wzrost kreatyninemii $>160\mu\text{mol/l}$, bez towarzyszącej albuminurii i cech zakażenia układu moczowego. W kolejnych miesiącach obserwowano dalszy wzrost kreatyninemii przy stężeniach cyklosporyny A nie przekraczających 120ng/ml (C_0).

W marcu 2006 roku chora była hospitalizowana w Klinice Nefrologii Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii z powodu zakażenia układu moczowego (ZUM) wywołanego przez *Escherichia coli*. Zakażenie wyleczono stosując fluorochinolon zgodnie z antybiogramem. Stężenie kreatyniny w surowicy po przebyciu zakażenia wzrosło do około $250\mu\text{mol/l}$ (eGFR 30-35ml/min./1,73m²).

Wobec pogarszającej się czynności przeszczepionej nerki oraz z uwagi na dokuczliwy przerost dziąseł, zmodyfikowano schemat leczenia immunosupresyjnego bez wykonania biopsji, zastępując cyklosporynę A takrolimusem (Prograf® 2x3mg/d.), utrzymując leczenie mykofenolanem mofetilu (Cell-Sept® 2x500mg/d.) i prednisonem (Encorton® 10mg/d.). Zmodyfikowano również leczenie nadciśnienia tętniczego, zastosowano amlodypinę (Amlozek® 10mg/d.), karwedilol (Vivacor® 2x6,25mg/d.), dołączając w kolejnych miesiącach cilazapryl (Inhibace® 2,5mg/d.) oraz diuretyk pętłowy (Furosemid® 40 mg/d.).

W ciągu 2 kolejnych lat wystąpiły 3 epizody ZUM, ale do

pogorszenia czynności nerki przeszczepionej ze wzrostem stężenia kreatyniny do 300-350 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR 20-25ml/min./1,73m²) doszło dopiero w trakcie trzeciego epizodu. W lipcu 2008 pacjentkę hospitalizowano z powodu sepsy *E. coli* w przebiegu ZUM. Stwierdzono dalsze pogorszenie czynności nerki przeszczepionej (stężenie kreatyniny w surowicy $>800\mu\text{mol/l}$, eGFR-MDRD 5ml/min./1,73m²), nasilenie niedokrwistości (Hb 7,5g/dl) oraz kwasicy metaboliczną (HCO_3^- 11,7mmol/l) i rozpoczęto hemodializoterapię. W badaniu USG struktura korowo-rdzeniowa nerki przeszczepionej była zachowana, nie stwierdzono zastojów moczu, a wymiar długi wynosił 12,5cm. Po zastosowaniu antybiotyku uzyskano poprawę stanu klinicznego pacjentki, jednak bez zadowalającego powrotu czynności nerki przeszczepionej. Niewydolnego narządu nie usunięto utrzymując leczenie prednisonem (Encorton® 10mg/d.).

Jesienią 2009r. po przeprowadzeniu zabiegu tonsillektomii i wymaganych badań, ponownie wpisano chorą na listę oczekujących na zabieg transplantacji.

Druga ciąża

Na podstawie badania ultrasonograficznego w styczniu 2010 rozpoznano ciążę, której wiek został określony na 13 Hbd. Czas trwania ciąży obliczony na podstawie pomiarów w USG pokrywał się z długością trwania ciąży ustaloną na podstawie daty ostatniej miesiączki.

Przebieg ciąży był niepowikłany, oprócz miernych obrzęków podudzi w ostatnim trymestrze. Przybór masy ciała w czasie ciąży, od 16 Hbd wyniósł 12,0 kg. Chora nie przeżyła kolejnych ZUM i nie wymagała hospitalizacji z innych przyczyn, aż do okresu okołoporodowego. W czasie całej ciąży wartości ciśnienia tętniczego były prawidłowe bez stosowania leków przeciwnadciśnieniowych.

Zabiegi hemodializ przeprowadzono 3 razy w tygodniu po 5h (Kt/V 1,5-1,8). Chora nie wyraziła zgody na częstsze zabiegi tłumacząc się przyczynami rodzinnymi. Ultrafiltracja w trakcie zabiegów wynosiła: 300-800ml (diureza resztkowa 1500-2000ml/24h). Przed zabiegami HD stężenia kreatyniny w surowicy wynosiły około 350 $\mu\text{mol/l}$, a mocznika 10-15mmol/l. Stężenia wapnia, fosforanów i PTH (około 300pg/ml) były zgodne z rekomendowanymi wartościami. Po 20 Hbd u chorej nasiliła się niedokrwistość powodująca konieczność zwiększenia dawki erytropoetyny (Eprex®) z 1000 do 18000IU/tydzień, przy ciągłym stosowaniu preparatów żelaza. Najniższe stężenie hemoglobiny wynosiło około 9g/dl (24-30 Hbd) i po intensyfikacji leczenia wzrosło przed porodem do 11,5g/dl. Glikemia na czczo i w teście doustnego obciążenia 50g glukozy w 24 tygodniu ciąży były prawidłowe.

Ciążę rozwiązano w 38 tygodniu ciąży (22 lipca 2010) wykonując planowe cięcie cesarskie. Noworodek płci męskiej o masie urodzeniowej 3440g i długości 58cm, otrzymał 10pkt. w ocenie wg skali Apgar w 5 minucie. Nie stwierdzono u niego występowania wad wrodzonych. Niemowlę było karmione piersią przez pierwsze trzy miesiące. Rozwija się prawidłowo.

Obydwoje dzieci pacjentki mają tego samego ojca.

Obecnie chora jest hemodializowana jedynie (życzenie pacjentki) 2 razy w tygodniu po 4h (średnie Kt/V 1,5, diureza resztkowa około 1500ml, średnie stężenie mocznika przed HD 18mmol/l), nie wymaga stosowania leków przeciwnadciśnieniowych.

Dawka erytropoetyny (Absamed®) 2000IU/tydzień pozwala na utrzymanie stężenia hemoglobiny zgodnego z zaleceniami.

Chora ponownie znajduje się na aktywnej liście Poltransplantu oczekujących na przeszczepienie nerki.

Dyskusja

Przedstawiony przypadek jest przykładem zakończenia dwóch ciąży porodami żywych noworodków u chorej z przewlekłą niewydolnością nerek. Uwieńczenie sukcesem tego niewątpliwego medycznego wyzwania można w znacznej mierze przypisać dobrej wielodyscyplinarnej współpracy nefrologów, transplantologów, ginekologów i neonatologów.

Jak już wspomniano, ciąża u chorych po przeszczepie nerki nie należy obecnie do rzadkości. Opisany przypadek potwierdza, że dobra, stabilna czynność przeszczepionej nerki przez co najmniej rok pozwala na donoszenie ciąży i urodzenie żywego noworodka. Zatem sam przeszczep nerki nie stanowi zagrożenia dla rozwoju płodu, natomiast jest nim leczenie immunosupresyjne. Nawet stosowanie schematów immunosupresji nie obejmujących leków o szczególnym działaniu teratogennym, takich jak mykofenolan mofetilu i kwas mykofenolowy może zwiększać ryzyko wad wrodzonych. W przedstawionym przypadku mykofenolan mofetilu został odstawiony jeszcze przed zajściem w ciążę z przyczyn pozamedycznych. Pomimo stosowania leków uważanych za stosunkowo bezpieczne takich jak cyklosporyna A i azatiopryna w niskich dawkach, dziecko urodziło się ze złożoną wadą serca. Cyganek i wsp. nie opisali żadnej wady u 17 noworodków urodzonych przez pacjentki po przeszczepie nerki otrzymujące azatioprynę i cyklosporynę [8]. Ciąża u opisaną chorej, podobnie jak wszystkie ciąży opisane przez Cyganek i wsp. [8], została rozwiązana przez planowe cięcie cesarskie. Należy jednak podkreślić, że u kobiet z prawidłowo funkcjonującą przeszczepioną nerką, przy dobrej kontroli ciśnienia tętniczego, poród siłami natury nie jest przeciwwskazany, ponieważ lokalizacja przeszczepionej nerki zwykle nie stanowi przeszkody porodowej.

Wpływ ciąży na funkcję przeszczepionej nerki w początkowym okresie jest niewielki, natomiast rokowanie, co do donoszenia ciąży jest uwarunkowane tymi samymi czynnikami co u kobiet z PChN. Do czynników tych zaliczamy nadciśnienie tętnicze i wyjściowe stężenie kreatyniny przekraczające 1,5mg/dl [5, 9, 10]. U kobiety z prawidłowo funkcjonującą nerką przeszczepioną w czasie ciąży dochodzi do podobnych zmian adaptacyjnych w tym narządzie (wzrost ukrwienia nerki i filtracji kłębuszkowej), jak u zdrowych ciężarnych. W badaniach retrospektywnych wykazano, że ciąża nie wywiera negatywnego wpływu na funkcję przeszczepionej nerki nawet w obserwacji 10-letniej oraz częstość ostrego i przewlekłego odrzucania [11].

Wydaje się, że u opisaną chorej przyczyną pogorszenia się funkcji nerki przeszczepionej nie była ciąża, ale nawracające zakażenia układu moczowego. Jednak mimo konieczności ponownego rozpoczęcia hemodializoterapii chora ponownie zaszła w ciążę i urodziła w planowanym terminie zdrowego noworodka. Należy ponownie podkreślić, że ciąża w okresie dializoterapii wiąże się z dużym ryzykiem poronienia i urodzenia martwego noworodka. Hemodializoterapia nie jest w stanie w pełni zastąpić fizjologicznej czynności nerki, o czym świadczą trudności z kontrolą ciśnienia tętniczego, znaczne wahania wolemii, podwyższone stężenia toksyn mocznicowych (szczególnie o średniej masie cząsteczkowej), zaburzenia metaboliczne, hormonalne

oraz niedokrwistość. Wydłużenie częstości i czasu trwania zabiegów hemodializy oraz stosowanie bardziej wydajnych metod oczyszczania (hemodiafiltracja) jedynie częściowo zmniejsza niedoskonałości tej metody leczenia nerkozastępczego. Obecnie u kobiet w ciąży zaleca się zwiększenie częstotliwości dializ do 4-6 tygodniowo lub przejście na długotrwałe całonocne dializy [12]. Pozwala to na uzyskanie lepszej kontroli bilansu płynów, gospodarki wodno-elektrolitowej i utrzymanie niższych stężeń toksyn mocznicowych.

W opisanym przypadku chora nie wyraziła zgody na intensyfikację hemodializoterapii, ale pomimo tego rozwój ciąży był prawidłowy, o czym świadczy masa urodzeniowa noworodka wynosząca 3440g. Prawdopodobnie było to możliwe dzięki zachowanej resztkowej czynności nerki przeszczepionej, nieusuniętej w trakcie kwalifikacji do kolejnej transplantacji. Fakt ten odegrał istotną rolę w zmniejszeniu nasilenia toksemii mocznicowej, wahań wolemii i utrzymaniu dobrej kontroli ciśnienia tętniczego nie wymagającej farmakoterapii. Dlatego też hemodializoterapia w wymiarze 15h tygodniowo, okazała się wystarczająca do zapewnienia warunków dla prawidłowego rozwoju płodu. Należy podkreślić, że unikanie gwałtownych zmian wolemii podczas dializ nie zaburza krążenia maciczno-płodowego, co z kolei umożliwia prawidłowy rozwój płodu i zapobiega przedwczesnym skurczom macicy i inicjacji akcji porodowej [11].

Bardzo istotny dla prawidłowego wewnątrzmacicznego rozwoju płodu był również brak nawracających ZUM u matki w drugiej ciąży, wobec ich częstego wcześniejszego występowania.

Podsumowując, mniejsza liczba powikłań podczas ciąży i większy odsetek zdrowych donoszonych noworodków u kobiet po przeszczepieniu nerki w stosunku do kobiet leczonych hemodializami wskazuje, że przeszczepienie nerki jest metodą z wyboru u młodych kobiet planujących ciążę.

Piśmiennictwo

1. Yang L, Thia E, Tan L. Obstetric outcomes in women with end-stage renal disease on chronic dialysis: a review. *Obstet Med.* 2010, 3, 48-53.
2. Dei Malatesta M, Rocca B, Gentile T, [et al.]. A case of coloboma in a newborn to a woman taking mycophenolate mofetil in pregnancy after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2009, 41, 1407-1409.
3. Zachariah M, Tornatore K, Venuto R. Kidney transplantation and pregnancy. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009, 14, 386-391.
4. Lindheimer M, Katz A. Pregnancy in the renal transplant patient. *Am J Kidney Dis.* 1992, 19, 173-176.
5. Bar Oz B, Hackman R, Einaron T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation.* 2001, 71, 1051-1055.
6. Khedmat H, Alavian S, Taheri S. Pregnancy after renal transplantation: prospects and concerns. *Ann Transplant.* 2009, 14, 55-60.
7. Armenti V, Radoski J, Moritz M, [et al.]. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2005, 69-83.
8. Cyganek A, Wiczyńska-Zajac A, Jabiry-Zieniewicz Z, Marianowski L. Ocena przebiegu ciąży i porodu oraz stanu noworodka u pacjentek po transplantacji nerki. *Ginekol Pol.* 2001, 72, 1287-1290.
9. Gorgulu N, Yelken B, Caliskan Y, [et al.]. Does pregnancy increase graft loss in female renal allograft recipients? *Clin Exp Nephrol.* 2010, 14, 244-247.
10. Thomson T, Fitzpatrick K, Johnson J. Intrinsic and extrinsic mechanisms of oocyte loss. *Mol Hum Reprod.* 2010, 16, 916-927.
11. Hull A. More dialysis appears beneficial for pregnant ESRD patients (at least in Belgium). *Am J Kidney Dis.* 1998, 31, 863-864.
12. McKay D, Josephson M. Pregnancy in recipients of solid organs-effects on mother and child. *N Engl J Med.* 2006, 354, 1281-1293.