

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence

Anna Truksová

TĚHOTENSTVÍ U ŽEN PO TRANSPLANTACI LEDVINY

Bakalářská práce

Vedoucí práce: doc. PhDr. Yveta Vrublová, PhD.

Olomouc 2020

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 15. června 2020

podpis

Děkuji vedoucí mé bakalářské práce, doc. PhDr. Yvettě Vrublové, PhD., za odborné vedení, cenné rady, podněty a připomínky. Dále bych ráda poděkovala své rodině a všem svým blízkým za podporu během studia.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: bakalářská

Téma práce: Těhotenství u žen po transplantaci ledviny

Název práce: Těhotenství u žen po transplantaci ledviny

Název práce v AJ: Pregnancy after kidney transplantation

Datum zadání: 2018-01-29

Datum odevzdání: 2020-06-15

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci
Fakulta zdravotnických věd
Ústav porodní asistence

Autor práce: Truksová Anna

Vedoucí práce: doc. PhDr. Yveta Vrublová, PhD.

Oponent práce:

Abstrakt v ČJ: Přehledová bakalářská práce se zabývá problematikou těhotenství po transplantaci ledviny. Práce předkládá publikované poznatky o vlivu onemocnění ledvin na menstruační cyklus a plodnost. Sumarizuje informace o významu imunitního systému při transplantaci ledvin a potřebné imunosupresivní terapii a antikoncepci. Dále se zaměřuje na délku těhotenství, komplikace v průběhu těhotenství, funkci štěpu a způsob porodu u žen po transplantaci ledviny. Periodika, která byla v práci použita, byla vyhledána v databázích PubMed, EBSCO a ProQuest.

Abstrakt v AJ: The overview bachelor thesis deals with the issue of pregnancy after kidney transplantation. The work presents published findings on the effect of kidney disease on the menstrual cycle and fertility. Summarizes information on the importance of the immune system in kidney transplantation and the necessary immunosuppressive therapy and contraception. It also focuses on the length of pregnancy, complications during pregnancy, graft function and method of delivery in women after kidney transplantation. The periodicals used in this work were searched in the PubMed, EBSCO and ProQuest databases.

Klíčová slova v ČJ: těhotenství, onemocnění ledvin, transplantace, transplantace ledviny, komplikace, antikoncepce, imunosupresivní terapie, porod, funkce štěpu

Klíčová slova v AJ: pregnancy, kidney diseases, renal diseases, transplantation, kidney transplantation, renal transplantation, complication, contraception, immunosuppressive therapy, childbirth, delivery, graft function

Rozsah: 40 stran / 0 příloh

OBSAH

ÚVOD	7
1 POPIS REŠERŠNÍ STRATEGIE	9
2 ONEMOCNĚNÍ LEDVIN	10
3 TRANSPLANTACE	12
3.1 Imunosupresivní terapie	14
4 PLÁNOVANÉ RODIČOVSTVÍ	19
4.1 Antikoncepce	20
5 TĚHOTENSTVÍ U ŽEN PO TRANSPLANTACI LEDVINY	24
5.1 Komplikace matky	24
5.2 Funkce štěpu	26
5.3 Délka těhotenství, způsob porodu a výsledky plodu	29
ZÁVĚR	31
REFERENČNÍ SEZNAM	32
SEZNAM ZKRATEK	40

ÚVOD

Chronické onemocnění ledvin negativně ovlivňuje plodnost z důvodu hypotalamo – hypofýzo - ovariální suprese, což vede k poruše menstruačního cyklu a poklesu plodnosti (Al-Otaibi, 2019, s. 99-104). Dysfunkce hypotalamo – hypofýzo – ovariální osy, vede ke ztrátě pozitivní zpětné vazby od estradiolu, což způsobuje nepřítomnost typického preovulačního zvýšení luteinizačního hormonu. Po transplantaci ledviny dochází k úpravě hladin hormonů a k úpravě menstruačního cyklu. Transplantace ledviny poskytuje ženám s chronickým onemocněním ledvin zlepšení kvality života, zvýšenou míru plodnosti a možnost úspěšného těhotenství, které je však vysoce rizikové vzhledem k větší míře komplikací matky, plodu a aloštěpu a vyžaduje multidisciplinární lékařský dohled pro úspěšné ukončení těhotenství a porod živého plodu (Kovács, 2015, s. 161-165).

V letech 1958 došlo k prvnímu úspěšnému těhotenství po transplantaci ledviny u 23 leté Edith Helm, která v roce 1956 obdržela ledvinu od její sestry, dvojčete Wandy Foster. Těhotenství bylo ukončeno císařským řezem a byl porozen zdravý chlapec o hmotnosti 3 300 gramů. Od této doby bylo hlášeno mnoho úspěšných těhotenství po transplantaci ledviny (Shah, 2016, s. 1-7).

V souvislosti s tímto je možno si položit otázku: " Jaké jsou nejnovější poznatky o těhotenství u žen po transplantaci ledviny?". Cílem bakalářské práce je sumarizovat a předložit nejnovější poznatky týkající se problematiky těhotenství u žen po transplantaci ledviny.

Stanovené dílčí cíle jsou:

Cíl 1 : Předložit aktuální poznatky o vlivu onemocnění ledvin na plodnost ženy.

Cíl 2: Předložit aktuální poznatky o možnostech imunosupresivní terapie a o metodách antikoncepce u žen po transplantaci ledviny.

Cíl 3: Předložit aktuální poznatky o komplikacích matky, plodu a štěpu u žen po transplantaci ledviny.

Vstupní literatura:

HÁJEK, Zdeněk, Evžen ČECH a Karel MARŠÁL. *Porodnictví*. 3., zcela přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-4529-9.

PROCHÁZKA, Martin a Radovan PILKA. *Porodnictví: pro studenty všeobecného lékařství a porodní asistence*. 2. přepracované vydání. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2018. ISBN 978-80-244-5322-4.

ROZTOČIL, Aleš a Pavel BARTOŠ. *Moderní gynekologie*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-2832-2.

ROZTOČIL, Aleš. *Moderní porodnictví*. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2017. ISBN 978-80-247-5753-7.

TESAŘ, Vladimír a Otto SCHÜCK. *Klinická nefrologie*. Praha: Grada, 2006. ISBN 80-247-0503-6.

TEPLAN, Vladimír. *Akutní poškození a selhání ledvin v klinické medicíně*. Praha: Grada, 2010. ISBN 978-80-247-1121-8.

TEPLAN, Vladimír. *Praktická nefrologie*. 2., zcela přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2006. ISBN 80-247-1122-2.

VIKlický, Ondřej, Libor JANOUŠEK a Peter BALÁŽ. *Transplantace ledviny v klinické praxi*. Praha: Grada, 2008. ISBN 978-80-247-2455-3.

1 POPIS REŠERŠNÍ STRATEGIE

Vyhledávací kritéria:

klíčová slova v ČJ: těhotenství, onemocnění ledvin, transplantace, transplantace ledviny, komplikace, antikoncepce, imunosupresivní terapie, porod, funkce štěpu

klíčová slova v AJ: pregnancy, kidney diseases, renal diseases, transplantation, kidney transplantation, renal transplantation, complication, contraception, immunosuppressive therapy, childbirth, delivery, graft function

jazyk: čeština, angličtina

období: 2005 – 2020

Databáze: PubMed, EBSCO, ProQuest

Celkem bylo nalezeno 131 dokumentů.

Vyřazovací kritéria:

duplicitní dokumenty

dokumenty nesplňující kritéria

dokumenty netýkající se cílů

kvalifikační práce

Sumarizace využitých databází a dohledaných dokumentů:

PubMed - 35 dokumentů

EBSCO - 1 dokument

ProQuest – 1 dokument

Pro tvorbu teoretických východisek bylo použito 37 dohledaných dokumentů.

2 ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

Onemocnění ledvin představuje heterogenní skupinu poruch, které jsou charakterizované změnou struktury a funkce ledvin. Projevy onemocnění závisí na základní příčině a závažnosti, většinou zahrnují sníženou funkci, hypertenzi a proteinurii. Mezi nejčastější onemocnění ledvin u mladých žen patří glomerulární onemocnění (nefropatie imunoglobulinu A, fokální segmentální glomerulonefritida), vaskulární onemocnění (trombotická mikroangiopatie), tubulointersticiální onemocnění (nefrolitiáza, refluxní nefropatie) a cystická onemocnění (polycystické onemocnění ledvin). Ledviny jsou také postiženy při systémových onemocněních, jako jsou diabetes, vaskulitidy a systémový lupus erythematosus (Hui, 2019, s. 1182-1194).

Ženy s chronickým onemocněním ledvin, kromě mnoha dysfunkcí, čelí nepravidelnostem menstruačního cyklu, anovulací, sníženému libidu, snížené plodnosti a rizikovému těhotenství v důsledku urémie a abnormální osy hypotalamus-hypofýza-ovaria (Shah, 2016, s. 1-7). Dochází ke snížení nebo ztrátě pulzního uvolňování gonadotropinů z hypotalamu, což má za následek zhoršení cyklicity luteinizačního a folikulstimulačního hormonu (Dumanski, 2019, s. 39-50).

Plodnost klesá s klesající rychlostí glomerulární filtrace, přičemž u mnoha žen se vyvíjejí nepravidelnosti menstruačního cyklu, jakmile je rychlost glomerulární filtrace pod 15 ml/min. Po dosažení konečného stadia nemoci je většina žen anovulačních, i když je přítomna pravidelná menstruace, protože urémie vzniklá v důsledku onemocnění ledvin vede k dysregulaci hypotalamo-hypofýzo-gonadální osy. Hladiny folikul stimulačního hormonu jsou podobné zdravým ženám, ale hladiny luteinizačního hormonu jsou zvýšené. Navíc nedostatek cyklického uvolňování luteinizačního hormonu vede k absenci jeho nárůstu nezbytného pro ovulaci. Estradiol a progesteron jsou u uremických žen sníženy, což může vést k atrofii dělohy. Snížená clearance prolaktinu ledvinami také vede k hyperprolaktinémii, což dále inhibuje ovulaci (Tangren, 2018, s. 194-200). Menstruační poruchy se zdají být u chronického onemocnění ledvin běžné. První studie k posouzení poruchy menstruace byla dokončena v roce 1980 a hodnotilo se 17 žen. Z těchto žen bylo 10 naprosto amenoreálních a pouze u jedné ženy byla menstruace pravidelná. Od této doby i další studie potvrdily, že poruchy menstruace jsou při onemocnění ledvin běžné (Dumanski, 2019, s. 39-50). K nízkému libidu přispívají depresivní symptomy, léky a anémie. Transplantace ledvin rychle odvrací neurohormonální abnormality a zlepšuje libido,

což vede ke zlepšení plodnosti (Tangren, 2018, s. 194-200). Mnoho žen s chronickým onemocněním ledvin zažívá předčasnou menopauzu, v průměru o 4,5 roku dříve než v běžné populaci. Proto by měl být při optimálním načasování těhotenství po transplantaci zohledněn chronologický věk a riziko časně menopauzy (McKay, 2008, s. 117-125)

Do kohortové studie bylo zařazeno 33 žen se selháním ledvin. Etiologie renálního selhání byla u 10 žen neznámá, u 10 žen byla příčinou glomerulární nefritida, u 5 žen vezikouretrální reflux a u dalších žen byl příčinou renálního selhání Alportův syndrom nebo nefrolitiáza. Dvacet pět žen již potřebovalo dialýzu. Pouze 17 žen mělo před transplantací ledviny pravidelné menstruační cykly. U jedné ženy byly před transplantací diagnostikovány ovariální cysty. Průměrný věk při transplantaci byl 31,7 let. Zdrojem aloštěpu byl u 27 žen živý dárce. Po transplantaci došlo k úpravě menstruačního cyklu u 24 žen (72,7 %). Dvanáct žen po transplantaci ledviny spontánně otěhotnělo, u 21 žen nedošlo k těhotenství po roce pravidelného nechráněného styku a jedna žena otěhotněla metodou asistované reprodukce (Yaparak, 2019, s. 1108-1111).

Do retrospektivní studie bylo zařazeno 47 žen se selháním ledvin. Nejčastější příčinou selhání byla glomerulární nefritida (35x), pyelonefritida (5x), systémový lupus erythematodes (2x), polycystické onemocnění ledvin (2x), toxické poškození (2x) a intersticiální nefritida (1x) (Madej, 2018, s. 2150-2153).

V další studii bylo sledováno 65 žen s chronickým onemocněním ledvin. U 36 žen (55,4 %) byla příčinou selhání ledvin chronická glomerulonefritida, diabetická nefropatie se vyskytla u 2 žen. Dalšími příčinami selhání ledvin byly hypoplastické ledviny, polycystické onemocnění ledvin a systémový lupus erythematodes. U 22 žen (33,8 %) byla příčina selhání ledvin neznámá. Hemodialýzu před samotnou transplantací potřebovalo 50 žen. 61 ženám byla poskytnuta ledvina od žijícího dárce (Yoshikawa, 2019, s. 1415-1419).

Do další studie bylo zahrnuto 28 žen s chronickým onemocněním ledvin. Mezi příčiny onemocnění ledvin patří chronická glomerulonefritida u 9 žen, chronická pyelonefritida u 5 žen, polycystické onemocnění ledvin u 2 žen, nefronoftýza u jedné ženy, lupusová nefropatie u jedné ženy a u 10 žen byla etiologie neznámá. 27 ženám byla poskytnuta ledvina od žijícího dárce (Areia, 2009, s. 273-277).

3 TRANSPLANTACE

Zlepšení chirurgických technik a dostupnost imunosupresivní terapie vedly k současným úspěchům v oblasti transplantace orgánů. V historii byla transplantace omezena akutním odmítnutím, což vedlo ke ztrátě štěpu a špatnému přežití pacienta. Tyto výsledky se v posledních letech výrazně zlepšily, přičemž přežívání pacientů a aloštěpu se u mnoha příjemců transplantovaných ledvin blíží nebo překračuje 90 %. To umožnilo, aby se transplantace ledvin stala léčbou volby pro mnoho pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin, kteří by jinak skončili nebo vyžadovali celoživotní dialýzu. Avšak chronické odmítnutí zůstává v transplantační medicíně nevyřešenou a špatně pochopenou komplikací. Je to hlavní příčina pozdní ztráty aloštěpu po transplantaci ledvin (Holt 2017, s. 365-380).

Imunitní systém je hlavní překážkou dlouhodobého přežití štěpu u příjemců transplantovaných ledvin. Dárcovské ledviny jsou imunitním systémem příjemce detekovány, jako cizí materiál a mohou být imunitním systémem napadeny a odmítnuty. Cílem transplantace je přijetí štěpu příjemcem, známé pod pojmem tolerance, ideálně bez použití dlouhodobé imunosupresivní terapie. Na chromozomu 6 lidského genomu je uložen hlavní histokompatibilní systém, označovaný také jako HLA komplex. Obsahuje kódující sekvence několika různých genů, které kódují HLA molekuly. Úkolem HLA molekul je zobrazit peptidy na povrchu buněk imunitního systému, takže je lze identifikovat jako tělu vlastní nebo cizí buňky. Při odmítnutí transplantátu jsou tyto peptidy obvykle složkami molekul HLA dárce, které byly zachyceny pro zobrazení na vlastní HLA molekule příjemce. Další složkou jsou antigen prezentující buňky (APC), které vykazují HLA molekuly s jejich příslušnými peptidy. Při odmítnutí transplantátu mohou být APC původem od dárce nebo příjemce. APC buňky, které jsou původem od dárce, mohou být transplantované přímo s orgánem nebo představují vlastní buněčnou linii orgánu. K interakci dochází, když dárcovské buňky migrují do sekundárních lymfoidních tkání nebo když buňky příjemce narazí na vaskulaturu štěpu. K aktivaci imunologického systému dochází, když APC buňky předloží cizí peptidy cílové buňce imunitního systému. V buněčné imunologické reakci je touto cílovou buňkou T lymfocyt. Každá T buňka má tisíce jednotlivých T- buněčných receptorů a každý může vázat tisíce HLA - peptidových komplexů. Receptor T- buněk je ve spojení s molekulou diference (CD), konkrétně s molekulou CD3 a tvoří komplex zodpovědný za aktivaci T-buněk. T-buňky mají dva mechanismy pro destrukci

cílových buněk. Jeden mechanismus používá cytotoxické CD8 buňky, druhý mechanismus je zprostředkován pomocí buněk CD4. Oba mechanismy vedou k aktivaci cest, které následně vedou ke zničení a buněčné smrti cizích buněk. Kromě T buněk se na odmítnutí štěpu podílí i další složky imunitního systému, jako jsou B buňky. Setkání mezi B buňkami a HLA molekulami dárce vede k zobrazení dárcovských HLA odvozených peptidů na receptorech B buněk. Další interakce s T buňkami vedou k produkci imunitního globulinu proti HLA dárce. Tyto protilátky se vážou na HLA molekuly dárce a spouštějí destrukci cizích buněk prostřednictvím komplementové kaskády a NK buněk. NK buňky jsou takzvaní přirození zabíječi.

Příjemci transplantátu se mohou setkat s imunostimulačními látkami ještě před transplantací ledviny a to během předchozího těhotenství, podanou krevní transfuzí, implantovaným zařízením nebo předchozí transplantací. Vývoj reaktivity může vyplynout z odpovědi na buňky kolující v krevní transfuzi, od protilátek k otcovským HLA molekulám v těhotenství nebo k implantovaným zařízením. Tyto předtransplantační expozice mohou senzibilizovat příjemce a přispět k odmítnutí nebo sníženému přežití štěpu. Přítomnost těchto protilátek je obecně stanoveno testem histokompatibility provedeným před transplantací. Sérum příjemce je testováno proti souboru lymfocytů od dárců se známými HLA markery. Množství reaktivity mezi příjemcem a směsí lymfocytů je klasifikováno v procentech. Výsledné procento se nazývá panelová reaktivní protilátka. Ke snížení množství reaktivních protilátek v panelu byla použita různá řada opatření včetně plazmaferézy, intravenózního imunoglobulinu a předtransplantační imunosuprese (Holt, 2017, s. 365-380). Technologie screeningu protilátek byla pokročilá od testu cytotoxicity závislé na komplementu, enzymově vázané imunoabsorpci k multiplexové průtokové cytometrii na bázi částic – Luminex. Luminex test může charakterizovat předem vytvořené HLA protilátky u senzibilizovaných pacientů čekajících na transplantaci. Opakující se protilátky nebo vysoce exprimované protilátky jsou považovány za klinicky významné. Odpovídající antigeny jsou pro daného pacienta považovány za nepřijatelné a ve Spojených státech jsou uvedeny v databázi United Network of Sharing Database. Pacientovi nebude nabídnuta ledvina od zesnulého dárce, který exprimuje nepřijatelný HLA antigen (pozitivní virtuální křížová kontrola). Na seznamu se objeví pouze pacienti, jejichž HLA protilátky nejsou zaměřeny proti dárci (negativní virtuální křížová kontrola). Tato virtuální křížová kontrola zvyšuje účinnost přidělování orgánů. Když je identifikován potencionální dárce, provede se finální křížová kontrola s čerstvým

sérem od příjemce a lymfocyty od dárce, aby se vyloučila přítomnost již existujících donor-specifických protilátek (DSA) před transplantací (Zhang, 2018, s. 182-192).

Jednou z hlavních překážek dlouhodobého přežití štěpu je chronické odmítnutí. Jedná se o progresivní ztrátu funkce orgánu v důsledku fibrózy nebo sklerózy. Přesná příčina chronického odmítnutí není známa, avšak za rizikový faktor je často považované akutní odmítnutí štěpu. Epizoda akutního odmítnutí může přispět k počátečnímu poškození štěpu, které může spustit progresivní mechanismy, které vedou k funkčnímu zhoršení štěpu. Dobrá imunosupresivní terapie v časně posttransplantační fázi může blokovat spuštění mechanismů, které vedou k chronickému odmítnutí štěpu (Holt, 2017, s. 365-380).

3.1 Imunosupresivní terapie

Správné nastavení imunosupresivní léčby u žen, které po transplantaci ledvin chtějí otěhotnět je velmi důležité vzhledem k možnému teratogennímu vlivu a nepříznivým účinkům. Všechna imunosupresiva procházejí cirkulací matky a plodu a byly detekovány v různé míře ve fetálním oběhu. Food and Drug Administration (FDA) kategorizuje léky užívané v těhotenství takto:

- A – léky, které nemají žádné riziko pro člověka
- B – léky, které mají riziko u zvířat, ale nejsou důkazy o lidském riziku
- C – léky, u kterých lidské riziko není vyloučeno
- D – léky, u kterých bylo prokázáno riziko pro člověka
- X – léky, které jsou absolutně kontraindikované

Většina léků spadá do kategorie C, kde je třeba zvážit rizika a přínosy (Shah, 2016, s. 1-7). Dále vzhledem k fyziologickým změnám vylučovacího systému může těhotenství ovlivnit metabolismus a vylučování imunosupresiv, protože vzrostla enzymatická aktivita, je změněn distribuční objem a dochází ke změnám složek vázajících se na léčivo v krvi (Kim, 2015, s. 142-148).

Počáteční imunosupresivní indukční terapie poskytuje intenzivní, krátkodobou imunosupresi během perioperačního a bezprostředně pooperačního období. Indukční terapie obecně působí depleci T buněk, což má za následek snížení míry akutního odmítnutí štěpu a zvýšení doby přežití, patří sem například alemtuzumab, antithymocytární globulin a další.

Udržovací imunosuprese je sestavena z několika léků, které jsou zaměřeny na různé oblasti imunitního odpovědi v pooperačním období. Tato terapie je méně intenzivní než indukční a jejím cílem je profylaxe akutní rejekce. Historicky udržovací režim zahrnoval azathioprin a kortikosteroidy. Tento lékový režim však nebyl v prevenci odmítnutí dostatečný. Zavedení cyklosporinu začátkem 80. let vedlo ke zvýšenému přežití pacienta a aloštěpu a snížené míry odmítnutí. V současné době většina transplantačních center používá trojkombinaci léků zahrnující takrolimus – inhibitor kalcineurinu druhé generace, kyselinu mykofenolovou – antiproliferativní látka a kortikosteroid. Dávky imunosupresivních látek jsou individuálně titrovány tak, aby se zabránilo odmítnutí štěpu a zároveň nežádoucím účinkům. Obecně se vyšší dávky udržovacích imunosupresivních látek používají v počáteční fázi po transplantaci. Dávky se během prvního roku postupně snižují, aby se minimalizovala toxicita. Udržovací imunosuprese je celoživotní, režim s trojkombinací léků může být redukován na režim s dvojkombinací léků, anebo jedno léčivo v závislosti na klinickém průběhu pacienta. Nedávné studie naznačují výhodu převodu z režimu založeného na kalcineurinu na léčbu založenou na rapamycinu pro zachování dlouhodobé funkce ledvin (Holt, 2017, s. 365-380).

Azathioprin je proléčivo, které je rychle metabolizováno na 6 - merkaptopurin a je bezpečné jej užívat jako imunosupresivní léčivo během těhotenství, přestože byl FDA uveden jako léčivo třídy D. 6 – merkaptopurin přechází do fetální cirkulace, ale fetální játra postrádají enzym inositát pyrofosforylázu potřebný pro přeměnu na aktivní metabolit, kterým je kyselina thioinosinová, a proto je plod chráněn před nežádoucími účinky (Shah, 2016, s. 1-7). Ve studiích na zvířatech se ukázalo, že azathioprin je teratogenní při dávkách vyšších než 6 mg/kg, ale dávka 2 mg/kg byla prohlášena za bezpečnou (Yuksel, 2019, s. 2361-2366).

Inhibitory kalcineurinu cyklosporin a takrolimus jsou považovány za bezpečná imunosupresiva během těhotenství (Shah, 2016, s. 1-7). Tyto dvě látky mají stejný mechanismus účinku, podobné nežádoucí účinky, ale odlišnou farmakokinetiku a terapeutické dávkování. Cyklosporin A (CyA) je cyklický peptid, váže se na cytoplazmatické proteiny a vytváří kalcineurin inhibitorový komplex, který zastavuje proliferaci T- lymfocytů a transkripci několika lymfokinů. CyA byl první schválené léčivo pro použití v posttransplantační imunosupresivní terapii a jeho použití v těhotenství je časté. Mezi hlavní vedlejší účinky patří akutní a chronická nefrotoxicita, hypertenze, neurotoxicita a zvýšené riziko infekcí a malignit (Cola, 2018, s. 361-383). Bylo

prokázáno, že cyklosporin zvyšuje produkci tromboxanu a endotelinu a zvyšuje vaskulární rezistenci, která se podílí na patogenezi preeklampsie. Také zvyšuje riziko nízké porodní hmotnosti, IUGR a snižuje gestační věk plodu. U novorozence může cyklosporin způsobit nezralost T lymfocytů a nízký počet B lymfocytů, což může vést k rozvoji autoimunitních onemocnění (Shah, 2016, s. 1-7). Dále je známo, že je cyklosporin vylučován i do mateřského mléka, American Academy of Pediatrics proto nedoporučuje kojení během užívání léku (Paziana, 2013, s. 279-294). Během těhotenství je třeba zvýšit denní dávku cyklosporinu o 20-25 %, kvůli zvýšenému distribučnímu objemu a zvýšené metabolické aktivitě cytochromu P450 (Cola, 2018, s. 361-383). Minimální hladiny cyklosporinu se v prvním trimestru snižují průměrně o 23 %, ve druhém trimestru o 39 % a ve třetím trimestru o 29 %. Během těhotenství je doporučováno častější sledování minimálních hladin cyklosporinu, a to dvakrát týdně v prvním a druhém trimestru, jednou týdně ve třetím trimestru a opakovaně v prvním týdnu po porodu (Shah, 2016, s. 1-7). Takrolimus (Tac) je makrolid a má stejný mechanismus účinku jako cyklosporin. Ve srovnání s cyklosporinem se zdá, že takrolimus má větší diabetogenní účinek a menší vliv na vznik arteriální hypertenze. Dosud nebyly zjištěny žádné údaje o zvýšeném výskytu malformace plodu. V retrospektivní analýze 100 žen bylo těhotenství ukončeno porodem v termínu a mezi nejčastější komplikace u novorozence byly přechodná hypoxie, hyperkalémie a poškození ledvin. Většina studií o hladinách takrolimu během těhotenství uvádí nižší koncentraci plné krve a z toho vyplývající potřeba pro titraci dávky až do 25 % (Cola, 2018, s. 361-383). Studie probíhající ve Španělsku hodnotila celkem 19 těhotenství u 16 žen, které užívaly v rámci imunosupresivní terapie takrolimus. Doba od transplantace ledviny do otěhotnění byla v průměru 3,7 let a průměrný věk při transplantaci byl 30,6 let. Funkce ledvin byla u všech pacientů normální. U sedmi žen se objevila mírná hypertenze, dalších dvanáct žen mělo normální krevní tlak. U deseti těhotenství bylo dosaženo fyziologického porodu s odpovídající porodní hmotností a bez vrozených malformací. U pěti těhotenství došlo k přerušení z důvodu hemolyticko – uremického syndromu, těžké preeklampsie, vysokého rizika srdeční malformace a dvou žen z důvodu radiačního ozáření. U čtyř žen došlo ke spontánnímu potratu během prvního trimestru. U třech žen se vyvinul gestační diabetes, který vymizel během 3. měsíce po porodu. U žádného těhotenství a ani během šestinedělí nebyla zaznamenána akutní rejeckce štěpu. Nebyla pozorována hematologická ani neurologická toxicita a všechny plody se narodily bez anomálií a bez potřeby dýchací

podpory (Garcia- Donaire, 2005, s. 3754 -3755). Další velká studie byla zaměřena na užívání cyklosporinu během těhotenství po transplantaci ledviny. National Transplantation Pregnancy Registry v roce 2009 uvedl celkem 713 těhotenství a 737 narozených plodů včetně dvojčat, trojčat a čtyřčat. V průběhu těhotenství se vyskytlo mnoho komorbidit, a to hypertenze 62 %, gestační diabetes 12 %, preeklampsie 29 %, infekce 23 %, předčasný porod 52 %, nízká porodní váha 46 % a výskyt vrozených vad 4,9 %. Není jasné, zda jsou tyto komorbidity sekundární k základnímu onemocnění nebo je to v důsledku užívání cyklosporinu (Paziana, 2013, s. 279-294). Další studie byla zaměřena na 26 žen, které po transplantaci ledvin otěhotněly v průběhu užívání takrolimu. Průměrný věk v době transplantace byl 26,3 let a věk v době porodu byl 30,6 let. U dvanácti pacientek došlo k selhání ledviny bez známé etiologie. Během těhotenství byla pozorována hypertenze u šesti žen, zvýšení kreatininu na konci těhotenství u čtyř žen, preeklampsie u třech žen, abortus immines u jedné ženy, preeklampsie a předčasné prasknutí plodové vody u jedné ženy, preeklampsie a poloha plodu koncem pánevním u jedné ženy, předčasné prasknutí plodové vody a abrupce placenty u jedné ženy. Akutní rejekce se vyvinula u třech žen po porodu, ale ledvinné funkce se po léčbě vrátily do normálu. Vrozené anomálie nebyly zaznamenány (Yuksel, 2019, s. 2361-2366).

Imunosupresivní léčba glukokortikoidy byla základním kamenem terapie po několik desetiletí. Mají několik imunosupresivních účinků, mezi které patří inhibice syntézy interleukinu (IL) v makrofázích a monocytech, inhibice exprese mnoha cytogenových genů a dále indukují programovanou buněčnou smrt v nezralých thymocytech. Tyto nespecifické imunosupresivní účinky jsou využívány v mnoha oblastech transplantace. Při imunosupresivní terapii se nejčastěji používá prednisolon, prednison a methylprednisolon. V těle jsou všechny látky přeměněny na aktivní prednisolon. Eliminační poločas přetrvává asi 24 hodin, takže podávání jednou denně je dostatečné. Kortikosteroidy jsou metabolizovány v játrech pomocí mikrozomálních enzymů. Léky, které indukují nebo inhibují tyto enzymy, mohou ovlivnit hladiny prednisolonu v plazmě. Pokud pacient užívá interagující léčiva, může být indikována úprava dávky steroidů. Dávky se liší podle protokolů stanovených v každém transplantačním centru. Standardní počáteční dávka methylprednisolonu se pohybuje v rozmezí od 250 mg do 1000 mg a následně dochází k úpravě dávky. Kortikosteroidy jsou také léky první volby při podezření na odmítnutí štěpu. Glukokortikoidy mají prokazatelně velmi dobrý účinek v terapii, ale mají mnoho nežádoucích účinků, které

jsou spojeny s dlouhodobým užíváním. Rozsah akutních a chronických vedlejších účinků je spojen s přítomností steroidních receptorů téměř na každé buňce v těle. Dlouhodobé užívání může způsobit nesnášenlivost glukózy, přírůstek hmotnosti, osteoporózu, hypertenzi, hyperlipidémii, inhibici růstu a další systémové komplikace, které mají negativní dopad na funkci štěpu. Kromě toho může být kvalita života pacienta nepříznivě ovlivněna tvorbou akné, hirsutismem a Cushingovým syndromem (Holt, 2017, s. 365-380). Dále užívání glukokortikoidů zvyšuje riziko předčasného prasknutí plodové vody (Shah, 2016, s. 1-7).

Mechanismus účinku kyseliny mykofenolové (MPA), což je metabolický produkt mykofenolát mofetilu je založen na inhibici syntézy purinů. V buňkách jsou guaninové a adeninové nukleotidy syntetizovány díky enzymu inosin monofosfát dehydrogenázy (IMPDH). Tento enzym je kyselinou mykofenolovou inhibován, což vede k vyčerpání guanosinových nukleotidů a nukleosidů. To má za následek selektivní inhibici T - lymfocytů a proliferaci B – lymfocytů. Po gastrointestinální absorpci je mykofenolát mofetil (MMF) v játrech rychle hydrolyzován na jeho biologicky aktivní formu kyselinu mykofenolovou, která dále v játrech a ledvinách prochází glukuronidací za vzniku inaktivního metabolitu glukuronidu. Glukuronid kyseliny mykofenolové se vylučuje močí a žlučí. Eliminační poločas je přibližně 17 hodin. Obvyklá počáteční dávka je 1 g dvakrát denně. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u příjemců ledvinového aloštetu byly gastrointestinální, hematologické a infekční. Nefrotoxicita, neurotoxicita a hepatotoxicita nejsou časté (Holt, 2017, s. 365-380). Dále je užívání spojeno se zvýšeným rizikem spontánního potratu a vrozených malformací. Anomálie končetin a obličeje jsou nejčastějšími vrozenými malformacemi a zahrnují mikroicii, hypoplastické nehty, zkrácený pátý prst, rozštěp rtu a patra, vrozenou diafragmatickou kýlu a vrozené srdeční vady. Mykofenolát mofetil je kontraindikován v těhotenství a měl by být vysazen minimálně 6 týdnů před početím. Není jasné, jak postupovat v případě neplánovaného těhotenství, rozhodnutí by však mělo být založeno na individuálním rozhodnutí pacienta po konzultaci s lékařem. Riziko výskytu vrozených anomálií je 23 % a míra potratu je 49 %. Je vhodné, aby žena po dobu užívání mykofenolátu užívala antikoncepci (Shah, 2016, s. 1-7).

4 PLÁNOVANÉ RODIČOVSTVÍ

Po úspěšné transplantaci ledvin se normální endokrinní a menstruační funkce obnoví během 1 až 20 měsíců. Transplantace ledvin je nejlepší nadějí pro ženy s terminálním onemocněním ledvin, které si přejí otěhotnět. U žen v reprodukčním věku s funkční transplantací ledvin se odhaduje, že mají přibližně 2% šanci na otěhotnění (Kim, 2008, s. 1412-1419).

Optimální doba k početí po transplantaci ledvin zůstává i nadále spornou oblastí. Ideální doba početí u žen s transplantací ledvin je 1 až 2 roky podle pokynů American Society of Transplantation. Evropské pokyny pro osvědčené postupy doporučují odložit těhotenství o 2 roky po transplantaci. Je však možné otěhotnět i po 6 měsících po transplantaci ledviny za předpokladu, že funkce štěpu je stabilní a ženy nejsou léčeny teratogenními léky (Shah, 2016, s. 1-7). Optimální funkce štěpu je definována jako sérový kreatinin <1,5 mg/dl a žádná nebo minimální proteinurie (méně než 500 mg/24 h) (McKay, 2008, s. 117-125).

V roce 2010 uvedl National Transplantation Pregnancy Registry, založený v roce 1991 ve Spojených státech, průměrný čas od transplantace po početí 52,4 měsíce. Meta analýza 50 studií však ukázala kratší dobu, a to 38,4 měsíců. Důkazy naznačují, že období 1 roku po transplantaci se zdá být dostatečné k minimalizaci rizika nežádoucích účinků způsobených těhotenstvím. Po této době bude menší riziko akutního odmítnutí nebo ztráty štěpu a předčasného porodu. Vzhledem k možným rizikům spojeným s těhotenstvím a skutečnosti, že plodnost lze účinně obnovit během půl roku po transplantaci ledvin je nezbytné, aby byly antikoncepční metody konzultovány před transplantací a zahájeny brzy po transplantační operaci. Tím by se předešlo předčasným, neplánovaným a neočekávaným těhotenstvím. Tato opatření by snížila případné komplikace a nežádoucí účinky, které mohou nastat v průběhu těhotenství po transplantaci ledvin (Yousif, 2016, s. 252 – 258).

Nedávná retrospektivní kohortová studie žen v Norsku (n=650) neuvádí žádné zvýšené riziko úmrtí, kardiovaskulárních příhod nebo ztráty štěpu. Naproti tomu velká americká kohortová studie (n=21814) zjistila, že s těhotenstvím během prvního roku po transplantaci je spojeno vysoké riziko ztráty štěpu. Těhotenství ve druhém roce po transplantaci bylo také spojováno se zvýšeným rizikem ztráty štěpu, zatím co těhotenství déle než dva roky po transplantaci ledvin nebylo spojováno s rizikem ztráty štěpu (Eide, 2019, s. 470-474).

Ve studii 21 žen, která byla provedena na transplantační klinice UC San Diego Health System bylo zjištěno, že podané informace o vhodné době otěhotnění se liší. Jedné třetině žen bylo doporučeno počkat jeden rok po transplantaci, další třetině dva roky. Jedna třetina žen si nebyla optimální dobou jistá. Dvěma třetinám (67 %) byla nabídnuta konzultace ohledně bezpečné doby otěhotnění a antikoncepce, u jedenácti žen (52 %) byla tato konzultace vedená přímo transplantačním lékařem. Dalším ženám poradila transplantační sestra nebo lékárník. Žádná konzultace nebyla vedená porodníkem nebo gynekologem. Konzultace probíhala na klinice před transplantací, v nemocnici po transplantaci nebo na klinice po transplantaci. Téměř třetina uvedla, že tato konzultace jim nebyla nabídnuta. Účastníci uvedli, že během konzultace byly probány různé antikoncepční metody. Nejvíce byli informováni ohledně kondomů, perorálních antikoncepčních pilulek nebo intrauterinních tělísek. Někteří pacienti byli rovněž informováni o sterilizaci, injekci nebo spermicidu (Rafie, 2014, s. 344-348).

Více než 90 % těhotenství po transplantaci bylo neplánovaných, jak bylo uvedeno v British transplantation clinic. U žen, které podstoupily transplantaci, bylo pouze 48,7 % doporučeno používat antikoncepci a 72,1 % skutečně antikoncepční metodu používalo. Proto se doporučuje, aby ženy v plodném věku měly antikoncepční poradenství v rámci své běžné péče, která by měla začít před transplantací a účinná antikoncepční metoda by měla být zahájena ihned po transplantaci. Ženy, které nebyly imunizovány proti zarděnkám, by měly být před transplantací očkovány, protože živé virové vakcíny jsou po transplantaci kontraindikovány. Údaje o ideální antikoncepční metodě u příjemců transplantací ledvin zůstávají omezené (Shah, 2016, s. 1-7).

4.1 Antikoncepce

Současné informace a údaje o antikoncepci u žen po transplantaci ledvin zůstávají omezené a jsou převážně omezeny na jednu populaci (Szpotanska-Sikorska, 2014, s. 435 - 439).

Peritransplantační období není optimální čas pro těhotenství, protože je to doba nejvyššího využití potenciálně fetotoxických nebo teratogenních léků a je to čas optimalizace imunosuprese. Za nejlepší antikoncepci byla historicky považována bariérové metoda. Avšak z důvodu možného selhání této metody antikoncepce American Society of Transplantation Consensus Conference doporučila, aby příjemci

transplantace byli upozorněni, že bariérové metody nejsou optimálními formami antikoncepce (McKay, 2008, s. 117-125). Optimální antikoncepční metoda je taková, která poskytuje největší účinnost a zároveň nejmenší riziko. Existují dvě základní metody trvalé antikoncepce a několik dočasných metod. Trvalé metody zahrnují ligaci ovariální tuby a mužskou vazektomii. Výhodou vazektomie je menší riziko mimoděložního těhotenství než ligace tuby, jedná se však o nevratný a invazivní postup. Dočasné metody zahrnují použití kombinované hormonální orální antikoncepce, nitroděložních tělísek, vaginálních kroužků, subkutánních implantátů a náplastí (Yousif, 2016, s. 252 – 258).

Kombinovaná orální antikoncepce obsahující estrogen a progestin se běžně používá v každodenní praxi, protože je vysoce účinná a má minimální míru selhání (Pearlův index, 0,1). Rizika spojená s touto antikoncepcí jsou přičítána estrogenové složce těchto přípravků, včetně exacerbace migrénových bolestí hlavy, rizika tromboembolie a zhoršení hypertenze. Ve studii 26 žen, které po transplantaci ledvin používaly kombinované perorální antikoncepční přípravky s nízkou dávkou po dobu nejméně 18 měsíců, nebyla hlášena žádná těhotenství. Kombinovaná hormonální antikoncepce byla předepisována jako hlavní antikoncepční metoda u 58% žen ve studované populaci. U 42 % žen byly kombinované hormonální antikoncepční přípravky dále použity ke snížení vývoje ovariálních cyst a menorágie. Bylo zjištěno, že tyto léky regulují menstruační krvácení a mohou chránit před ovariálními cystami. Hormonální antikoncepční terapie byla zastavena pouze u 2 pacientů (0,52 %) z důvodu žilní trombózy a zhoršení jaterních funkcí. Kombinované hormonální antikoncepční přípravky jsou primárně metabolizovány systémem cytochromu P450 3A4, proto je u příjemců transplantace ledviny důležitá pečlivá pozornost ohledně interakcí léků s inhibitory kalcineurinu. Pacientkám s anamnézou infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, hluboké žilní trombózy, migrény a nekontrolované hypertenze a pacientkám s aktivním onemocněním jater nebo jaterním adenomem se doporučuje nepoužívat kombinovanou hormonální antikoncepci, protože tyto stavy může zhoršovat (Yousif, 2016, s. 252 – 258).

Antikoncepce depotního medroxyprogesteronacetátu (Depo Provera) je syntetický progesteron, který se aplikuje intramuskulárně každé 3 měsíce. Účinnost této metody závisí hlavně na ženě, která musí v pravidelných intervalech docházet na aplikaci injekce. Mezi hlavní nepříznivé účinky patří amenorea, ale některé ženy si stěžují i na velmi nepravidelné krvácení, přibývání na váze a špatný návrat ovulace

během jednoho roku. Tato porucha plodnosti v případě, že načasování těhotenství je u žen po transplantaci důležité, může mít dopad na ochotu ženy tuto metodu používat (Ramhendar, 2013, s. 315-317). Tato metoda je vysoce účinná a bezpečná. Míra selhání je pouze 2% v případě nedodržení pravidelnosti aplikace injekce. Hlavním problémem této antikoncepční metody je riziko tromboembólie. Výhodou této metody antikoncepce je to, že nedochází k lékovým interakcím s imunosupresivními léky u pacientů po transplantaci ledviny a je dobrou volbou pokud je pacientka schopná dodržovat plán injekcí. Přípravek je metabolizován v játrech, proto se nedoporučuje u osob s onemocněním jater (Yousif, 2016, s. 252 – 258).

Implantát etonogestrelu je jednoduché tělísko, které se zavádí subkutánně do ramene. Je účinný po dobu 3 let. Není známo, že by způsoboval lékové interakce nebo ovlivňoval hustotu minerálů v kostech. Může však způsobovat nepravidelné menstruační krvácení (Ramhendar, 2013, s. 315-317). Po jeho odstranění hladina etonogestrelu rychle klesá a většina žen ovuluje již po 3 týdnech (Yousif, 2016, s. 252 – 258). Depotní medroxyprogesteronacetát a subkutánní progestinové implantáty jsou pro příjemce transplantátů ledvin rozumnými možnostmi, ale depotní medroxyprogesteronacetát zvyšuje riziko osteoporózy (Josephson, 2011, s. 100-110).

Transdermální náplasti obsahují estrogen a progesteron. Hladina estrogenu je podstatně vyšší než u kombinované orální antikoncepce. Rizika u této metody jsou podobná jako u kombinované orální antikoncepce. Některé studie však prokázaly více než dvojnásobné zvýšení rizika žilní tromboembólie.

Další metodou jsou antikoncepční pilulky obsahující pouze progesteron. Výhodou této metody je vyhýbání se rizikům spojeným s estrogenem. Hlavním problémem je významný výskyt amenorey a 5% míra selhání během prvního roku. Metabolismus podléhá first-pass efektu a je možný výskyt interakce s léky metabolizovanými v játrech, proto je třeba se této metodě antikoncepce vyhnout u pacientů s onemocněním jater. Po transplantaci je nutné řádné sledování interakce s inhibitory kalcineurinu. Mezi nepříznivé účinky patří příbytek na váze a stejně jako inhibitory kalcineurinu mění u transplantovaných pacientů metabolismus lipidů. Příjemkyně ledvin, které kouří nebo jsou ohroženy krádiovaskulárním rizikem mohou užívat pouze tablety s progesteronem, protože kombinovaná hormonální antikoncepce je pro ně kontraindikována (Yousif, 2016, s. 252 – 258).

Mezi další metody patří zavedení intrauterinního tělíska obsahující levonorgestrel. Jedná se o vysoce efektivní užitelsky nezávislou metodu

antikoncepce s nízkou mírou selhání (0,2 %), která je dokonce menší, jak u ženské sterilizace (0,3 %). U použití intrauterinního tělíška obsahující měď došlo k těhotenství o dvou žen po transplantaci ledvin. Selhání bylo pravděpodobně způsobeno sníženou funkcí makrofágů kvůli imunosupresivní terapii. Tělíška obsahující levonorgestrel však nemají imunologický základ pro aktivaci mechanismu a u toho typu tělíška se spoléhá na inhibici endometria a zvýšení viskozity děložního hlenu. Problémem u tělíšek obsahující levonorgestrel je teoreticky zvýšené riziko infekce, které ale nebylo na základě výzkumu prokázáno (Ramhendar, 2013, s. 315-317). Výhodou intrauterinního tělíška je, že účinek po jeho odstranění je reverzibilní a ukázalo se, že interakce s imunosupresivními léky u žen po transplantaci není problémem. Kromě toho tato metoda antikoncepce není spojena s vyšším rizikem tromboembólie. Prospektivní studie (n = 649) neprokázala žádné zvýšení celkových komplikací u žen bez ohledu na stav imunity. Randomizační studie s 599 účastníky neprokázala žádné rozdíly v infekční morbiditě. Dále se ukázalo, že intrauterinní systém uvolňující levonorgestrel snižuje menstruační krevní ztráty. Kontraindikací pro zavedení intrauterinního tělíška je předchozí mimoděložní těhotenství a anamnéza pánevního zánětu. Měděné a levonorgestrel uvolňující intrauterinní tělíška jsou účinná a bezpečná metoda antikoncepce pro ženy po transplantaci ledviny. Měděné tělíško je účinné po dobu 10 let a tělíško uvolňující levonorgestrel 5 let, což je dlouhodobá metoda antikoncepce pro ženy po transplantaci. Teoreticky mohou imunosupresivní léky snižovat účinnost této metody antikoncepce, z důvodu ovlivnění imunologické odpovědi leukocytů. Neexistují však žádné důkazy, které by naznačovaly, že by byla u ženy po transplantaci ovlivněna bezpečnost a účinnost intrauterinního tělíška (Yousif, 2016, s. 252 – 258).

Vaginální kroužek je silastický kroužek, který je impregnován etinogestrem a ethinylestradiolem. Výhodou této metody antikoncepce je nízká koncentrace ethinylestradiolu ve srovnání s kombinovanou hormonální antikoncepcí a tím i nízké riziko nežádoucích účinků. V randomizované studii skupina žen, která používá vaginální kroužek ukázala, že expozice etinylestradiolu byla významně 3,4 krát nižší než ve skupině která měla transdermální náplast a 2,1 krát nižší než ve skupině s kombinovanou hormonální antikoncepcí. Hladiny etinylestradiolu v séru pacientů vykazovaly mnohem menší variace s vaginálním kroužkem než s transdermální náplastí nebo kombinovanou hormonální antikoncepcí (Yousif, 2016, s. 252 – 258).

5 TĚHOTENSTVÍ U ŽEN PO TRANSPLANTACI LEDVINY

5.1 Komplikace matky

Před a během těhotenství je u žen po transplantaci ledviny běžná arteriální hypertenze, která se vyskytuje s incidencí 52 až 73 %. Preeklampsie se vyskytuje přibližně u jedné třetiny žen po transplantaci ledviny (Chittka, 2017, s. 675-678). Odlišit preeklampsii od hypertenze je u žen po transplantaci ledvin obtížné kvůli častému zvýšení krevního tlaku po dvaceti týdnech těhotenství u dříve normotenzních žen a zhoršení dříve existující proteinurie, která souvisí s hyperfiltrací. Hyperurikémie je pro diagnostiku preeklampsie málo spolehlivým markrem, protože příjemci transplantované ledviny jsou většinou na inhibitech kalcineurinu, které zvyšují hladinu kyseliny močové v krvi. Zhoršení hypertenze a výrazné zvýšení proteinurie je také pozorováno při akutním odmítnutí štěpu, což dále komplikuje diagnostiku preeklampsie. Hypertenze během těhotenství zvyšuje riziko ztráty štěpu, retardaci intrauterinního růstu a předčasného porodu.

Mezi další komplikace patří infekce. V důsledku užívání imunosupresivní terapie mají těhotné ženy po transplantaci ledviny vyšší riziko infekcí, jedná se zejména o bakteriální infekce močových cest (UTI) a akutní pyelonefritidy. V důsledku refluxu, hydronefrózy po transplantaci a dilataci distální kanálků a ureterů souvisejícím s těhotenstvím je infekce močových cest přítomna až u 40 % žen. Na infekci močových cest by měl být prováděn screening při každé návštěvě a ve čtyřtýdenních intervalech. K léčbě se používají antibiotika nitrofurantion a cefalexin. Primární infekce cytomegalovirem vede k 40 – 50% přenosu na plod, z nichž 5 – 18 % je při narození symptomatických a je spojena se ztrátou sluchu, mikrocefálií, mentální retardací, problémy s učením a s perinatálním úmrtím. Sekundární infekce má nižší riziko ovlivnění plodu. Diagnostika fetální cytomegalovirové infekce se provádí kultivací plodové vody. Léčba matky ganciklovirem k prevenci fetální cytomegalovirové infekce nebyla prokázána. Mezi další virové infekce matky patří infekce herpes simplex, která je spojena se zvýšeným rizikem potratů a může se přenášet z matky na plod během porodu. Léčba je prováděna acyklovirem a je indikován císařský řez, aby se zabránilo přenosu infekce z matky na plod. Pokud matka nese antigen hepatitidy B, tak by novorozencům měl být podán imunoglobulin hepatitidy B a vakcína proti hepatitidě B, aby se zabránilo infekci (Shah, 2016, s. 1-7).

V retrospektivní kohortové studii 52 žen po transplantaci ledviny byla již před otěhotněním detekována chronická hypertenze u 27 % žen. Průměrná glomerulární filtrace na začátku těhotenství byla 52,45 ml/min/1,73m². U sedmnácti žen byla odhadovaná glomerulární filtrace na začátku těhotenství větší než 60 ml/min/1,73m² a u pěti žen byla menší než 30 ml/min/1,73m². U dvaceti žen (38 %) se vyvinula preeklampsie a u 33 žen (63 %) byl pozorován nový nástup nebo zhoršení hypertenze. Průměrný gestační věk při porodu byl 34,8 týdnů a průměrná porodní váha byla 2 286 g. Předčasný porod se vyskytl u třiceti dvou žen (62 %). Průměrná glomerulární filtrace při porodu byla 47,6 ml/min/ 1,73m², což bylo výrazně nižší než na začátku těhotenství (Vannevel, 2018, s. 57-62).

V další studii bylo sledováno celkem 105 těhotenství u 101 žen po transplantaci ledviny. U čtrnácti žen byla detekována proteinurie již na začátku těhotenství a u 32 žen se proteinurie vyvinula v průběhu těhotenství, u žádné z těchto žen nebyla diagnostikována preeklampsie. Preeklampsie byla diagnostikována u 23 žen a u 3 žen se vyskytl gestační diabetes (Bramham, 2013, s. 290-298).

V další retrospektivní kohortové studii, která probíhala v Norsku, bylo sledováno 119 žen po transplantaci ledviny a celkem 175 těhotenství. U 65 těhotenství (37,1 %) byla diagnostikována preeklampsie a z toho u 29 těhotenství byla preeklampsie diagnostikována před 34. gestačním týdnem. Ženy, kterým byla diagnostikována preeklampsie, měly vyšší míru chronické hypertenze než ženy bez preeklampsie. Průměrná porodní hmotnost a průměrný gestační věk byl nižší u žen s preeklampsí než u žen bez preeklampsie. Ženy s diagnostikovanou preeklampsí měly vyšší hladiny sérového kreatininu než ženy bez preeklampsie, a to při hodnocení během prvního trimestru, při porodu a po porodu. Během těhotenství nebyly zaznamenány žádné epizody akutního odmítnutí štěpu. Do dvou let od porodu došlo ke ztrátě štěpu u šesti žen, z nichž čtyři měly preeklampsii. U těhotenství s preeklampsí bylo 9,2 krát vyšší riziko předčasného porodu. Celkem došlo k osmi úmrtím plodu, a to ke dvěma intrauterinním úmrtím a šesti časných perinatálních úmrtím. Riziko úmrtí plodu bylo 3 krát vyšší u žen s preeklampsí. U všech těhotenství po transplantaci ledviny byla vysoká míra porodu císařským řezem, avšak u žen s preeklampsí byla tato míra významně vyšší (Majak, 2017).

Další retrospektivní studie, která probíhala ve Vojenské nemocnici v Tunisu, bylo sledováno 17 těhotenství u 12 žen po transplantaci ledviny. U všech žen byly před počatím renální funkce stabilní. Šest žen mělo před těhotenstvím diagnostikovanou

chronickou hypertenzi, která byla léčena betablokátry. U dvou žen se vyvinula preeklampsie a u dalších dvou žen se vyvinula významná proteinurie ve 24. a 29. týdnu těhotenství. Funkce ledvin během těhotenství byla stabilní u 75 % žen. U třech žen došlo k renální dysfunkci, která byla ve dvou případech spojena s toxémií a u jedné ženy se renální dysfunkce vyvinula ve třetím trimestru, což vedlo k vyvolání porodu, který proběhl císařským řezem (Hassine, 2017).

V další studii bylo sledováno 35 žen po transplantaci ledviny a celkem 56 těhotenství. U čtrnácti žen (25 %) byla detekována chronická hypertenze, u deseti žen došlo ke zhoršení chronické hypertenze. Gestační hypertenze se objevil u deseti žen (21,7 %) a preeklampsie u sedmnácti žen (30,4 %). Proteinurie byla pozorována u osmi žen (14,3 %), z toho čtyři souvisely s preeklampsií. Dále byla také pozorována anémie u třiceti jedna žen (55,3 %). U čtvrtiny těhotenství se vyskytla nekomplikovaná infekce močových cest s jedním případem pyelonefritidy, která se vyskytla v průběhu prvního trimestru. U 17 těhotenství došlo k hospitalizaci z důvodu zhoršující se funkce štěpu, hypertenze, předčasné ruptury plodové vody a krvácení (Mohammadi, 2017).

V další retrospektivní studii bylo sledováno 12 žen po transplantaci ledvin a celkem 21 těhotenství. Hypertenze bez proteinurie byla diagnostikována u 7 žen ještě před těhotenstvím. Nově vzniklá hypertenze se objevila u dvou žen v průběhu těhotenství. Proteinurie se vyskytla u jednoho těhotenství v průběhu druhého trimestru, u dvou těhotenství v průběhu třetího trimestru a u jedné ženy v období po porodu. Infekce se vyskytla u dvou žen po porodu, u jedné ženy se vytvořil absces v místě provedené epiziotomie a druhá žena měla infekci močových cest (El Houssni, 2016, s. 227-232).

Retrospektivní observační studie sledovala 35 žen po transplantaci ledvin a 56 těhotenství. Hlavní komplikací matky byla infekce močových cest, která se vyskytla ve 23 % případů. Objevil se jeden případ gestačního diabetu. Nově diagnostikovaná hypertenze v průběhu těhotenství byla u 7 žen, proteinurie u 20 žen a preeklampsie u 5 žen (Candido, 2016, s. 421-426).

5.2 Funkce štěpu

Pokud nejsou přítomny rizikové faktory, tak těhotenství nezvyšuje míru ztráty štěpu. Mezi rizikové faktory, které souvisí se ztrátou štěpu, patří hypertenze, kreatinin $\geq 1,4$ mg/dl již před těhotenstvím a proteinurie. National Transplantation

Pregnancy Registry uvedl, že ze 133 žen po transplantaci ledviny mělo 20 žen, které ztratily štěp během 5 let, vyšší sérový kreatinin před i po těhotenství a vyšší výskyt rejekce během těhotenství nebo do 3 měsíců po těhotenství. Zvýšené riziko spontánního potratu, retardace intrauterinního růstu a předčasného porodu zvyšuje přítomnost nefrotického rozmezí proteinurie, a proto se doporučuje, aby proteinurie u příjemců transplantace ledviny byla před těhotenstvím ≤ 500 mg (Shah, 2016, s. 1-7).

V průřezové prospektivní studii bylo zahrnuto 43 žen, které po transplantaci ledviny otěhotněly. Většina žen (53,5 %) obdržela ledvinu od zemřelého dárce. Během těhotenství došlo k postupnému zvyšování sérové hladiny kreatininu, proteinurie, poměru protein/kreatinin a poměru albumin/kreatinin. Poměr albumin/kreatinin zůstal zvýšený i po porodu, což naznačuje, že dysfunkce štěpu přetrvávala i po těhotenství. Citlivost a specificita v poměru protein/kreatinin byla v diagnostice preeklampsie vysoká (96 %). Ve třetím trimestru byly zvýšené hladiny kreatininu v séru, poměr albumin/kreatinin a hladiny proteinů vázajících retinol spojeny s předčasným porodem. Na konci těhotenství byla hlavní příčinou poklesu renálních funkcí preeklampsie (Tebet, 2019, s. 108-113).

V retrospektivní studii bylo sledováno 26 žen po transplantaci ledvin a celkem 32 těhotenství. 23 žen podstoupilo první transplantaci ledviny, 2 ženy druhou a u jedné ženy byla provedena již třetí transplantace ledviny. Nejčastější příčinou transplantace byla chronická glomerulonefritida. Následující hodnoty jsou uváděny v mediánu. Hladina kreatininu před těhotenstvím byla 1,2 mg/dl (rozmezí 0,6 – 3,1) a glomerulární filtrace byla 57 ml/min/1,73 m² (rozmezí 52 -75). Při porodu byla glomerulární filtrace výrazně nižší 49 ml/min/1,73m² (rozmezí 37 – 59). Jeden rok po porodu a při posledním sledování zůstal medián glomerulární filtrace nižší 50 ml/min/1,73 m² ve srovnání s hladinami před těhotenstvím. 24 měsíců po porodu byla glomerulární filtrace nižší než předchozí hodnoty 47 ml/min/1,73 m². Proteinurie byla v mediánu 335 mg/g kreatininu. Během jednoho roku po porodu došlo ke dvěma ztrátám štěpu. Jedna žena měla špatnou funkci ledvin již před těhotenstvím, kdy glomerulární filtrace byla 17ml/min/1,73 m² a ke ztrátě štěpu došlo jeden měsíc po porodu. Biopsie ledviny ukázala intersticiální fibrózu, tubulární atrofii a těžké cévní poškození. U druhé ženy došlo ke ztrátě štěpu po roce po porodu v důsledku chronické nefropatie a trombotické mikroangiopatie (Bachmann, 2019).

V další studii probíhající v Singapuru bylo sledováno 9 žen po transplantaci ledviny a celkem 10 těhotenství. Medián sérového kreatininu před těhotenstvím byl

118,5 $\mu\text{mol/l}$ (rozmezí 103,8 – 144,8) a střední glomerulární filtrace byla 47,9 ml/min/1,73m² (rozmezí 38,4 – 56,8). Medián sérového kreatininu v prvním a druhém trimestru klesl na 102,5 $\mu\text{mol/l}$ (rozmezí 93,0 – 130,3) a na 107,0 $\mu\text{mol/l}$ (rozmezí 79,5 – 126,3). Ve třetím trimestru došlo ke zvýšení mediánu sérového kreatininu na 120,5 $\mu\text{mol/l}$ (rozmezí 101,8 – 149,8). Po porodu a po třech měsících od porodu byly hladiny sérového kreatininu a střední glomerulární filtrace podobné hladinám před těhotenstvím. Jeden rok po porodu byl medián sérového kreatininu 129,5 $\mu\text{mol/l}$ (rozmezí 110,0 – 159,3) a střední glomerulární filtrace byla 42,8 ml/min/1,73 m² (rozmezí 34,0 – 52,6). U jedné ženy došlo k odmítnutí štěpu a následné ztráty štěpu 37 měsíců po porodu (71 měsíců po transplantaci) z důvodu nedodržení imunosupresivní terapie (Kwek, 2015, s. 1337-1344).

V další studii bylo sledováno 40 těhotenství u žen po transplantaci ledviny. Těhotenství byla rozdělena do dvou skupin. Skupina, která měla na začátku těhotenství glomerulární filtraci menší jak 50 ml/min/1,73 m², měla vyšší výskyt předčasného porodu, nízké porodní hmotnosti a potřebu hemodialýzy, ve srovnání se skupinou žen, které měly na začátku těhotenství glomerulární filtraci vyšší. U dvou žen byla potřeba dialýza po celou dobu těhotenství kvůli toxické hyperazotémii plodu a těžké renální insuficienci. V jednom případě to bylo spojené s pyelonefritidou a u druhého s placentárním přerušením. Před těhotenstvím měly obě ženy glomerulární filtraci 30 a 40 ml/min/1,73 m². Ve dvou případech došlo k akutnímu odmítnutí štěpu, které se podařilo zvládnout léčbou. Funkce štěpu byla u všech žen v poporodním období stabilní a průměrná střední glomerulární filtrace byla 63 ml/min/1,73 m² (Orihuela, 2016, s. 643-645).

V další studii bylo sledováno celkem 105 těhotenství u 101 žen po transplantaci ledviny. Průměrný sérový kreatinin byl na začátku těhotenství 118 $\mu\text{mol/l}$ a v průběhu prvního a druhého trimestru klesl na 104 $\mu\text{mol/l}$. Ve třetím trimestru se hladina sérového kreatininu zvýšila na 123 $\mu\text{mol/l}$. Ke snížení renální funkce, která je definovaná jako zvýšení sérového kreatininu o 20 % z nejnižší hladiny zaznamenané v průběhu těhotenství došlo u 40 těhotenství. Nejčastější příčinou, která způsobila pokles renálních funkcí, byla především preeklampsie a u dvou žen došlo k akutnímu odmítnutí štěpu (Bramham, 2013, s. 290-298).

5.3 Délka těhotenství, způsob porodu a výsledky plodu

Průměrná délka těhotenství u žen po transplantaci ledvin je 35,6 týdnů a průměrná porodní hmotnost je 2 420 g. Ženy po transplantaci ledvin mají 13x vyšší riziko předčasného porodu, 12x vyšší riziko nízké porodní hmotnosti plodu a 5x vyšší riziko intrauterinní růstové restrikce. Incidence předčasného porodu byla zaznamenána až v 60 % případů v porovnání s 5 až 15% v běžné populaci. Příčina předčasného porodu byla nejčastěji z důvodu přítomnosti hypertenze a vysokému sérovému kreatininu. U žen po transplantaci ledviny je míra živě narozených plodů srovnatelná s běžnou populací a pohybuje se od 71 do 79 %. Pokud nejsou přítomny rizikové faktory, jako jsou hypertenze, proteinurie a snížená funkce štěpu, tak není vyšší riziko perinatálního úmrtí (Shah, 2016, s. 1-7).

Vaginální porod je u žen po transplantaci ledviny bezpečnější. Transplantovaná ledvina je uložena v jámě kyčelní a nemá žádný vliv na porodní cesty. Během vaginálního porodu je však nutná zvýšená péče a to především v tom, aby se zabránilo jakékoliv kompresi na dělohu z břišní stěny a předešlo se tupému poranění transplantované ledviny. Nicméně, je většina těhotenství u žen po transplantaci ledviny ukončena císařským řezem na základě komplikací v průběhu těhotenství. U žen po transplantaci ledvin se cévní pleteně a ureter nachází v místě, kde dochází k císařskému řezu a může dojít k jejich poškození. Během císařského řezu může dojít i k tupému poranění transplantované ledviny při trakci břišních svalů, což je běžný manévr uplatňovaný při vstupu do peritoneálního prostoru. Císařský řez u žen po transplantaci ledvin vyžaduje značné zkušenosti chirurga.

Do retrospektivní studie bylo zařazeno 47 žen po transplantaci ledviny a celkem 51 těhotenství. Císařským řezem bylo ukončeno 41 těhotenství. Nejčastější indikací k císařskému řezu byla preeklampsie, hypertenze a ohrožující nitroděložní asfyxie plodu (Madej, 2018, s. 2150-2153).

V retrospektivní studii bylo sledováno 32 těhotenství u 26 žen po transplantaci ledviny. Délka těhotenství v mediánu byla 34,7 gestačních týdnů. K předčasnému porodu došlo u 25 těhotenství, z toho 4 porody byly před 28. týdnem těhotenství kvůli infekci matky nebo časným kontrakcím. Císařský řez byl proveden u 24 těhotenství. Nejčastěji byl císařský řez proveden z důvodu komplikací matky, mezi které patří preeklampsie, která se objevila u 5 žen a disekce aorty v důsledku zhoršené hypertenze u jedné ženy. Další důvody k provedení císařského řezu byly placentární

abruptce u jednoho těhotenství a placentární nedostatečnost u dvou těhotenství. Růstová restrikce plodu a fetální tíseň v průběhu porodu byla indikací k císařskému řezu v 5 případech. V průběhu porodu nedošlo k poranění štěpu. Došlo k jednomu novorozeneckému úmrtí ihned po porodu z důvodu extrémní předčasnosti 23 týdnů. Průměrná porodní hmotnost byla u všech porozených plodů menší jak 2 500 g. APGAR skóre po 5. minutě bylo u sedmi novorozenců menší jak 7 (Bachmann, 2019).

V další studii bylo sledováno 40 těhotenství. Ze 40 těhotenství bylo 29 (72 %) živě narozených plodů a u jednoho těhotenství došlo k zániku plodu, a to ve 32. týdnu těhotenství. Bylo zaznamenáno deset potratů a jedno novorozenecké úmrtí. U 18 z 29 těhotenství došlo k předčasnému porodu. 28 těhotenství bylo ukončeno císařským řezem. Průměrná porodní váha byla 2 263 g (Orihuela, 2016, s. 643-645).

V další studii bylo sledováno 10 těhotenství u žen po transplantaci ledviny. Všechna těhotenství skončila živě porozeným plodem. Nebyl zaznamenán žádný spontánní potrat, mrtvě narozený plod, perinatální úmrtí ani novorozenecké úmrtí. U 7 těhotenství došlo k předčasnému porodu. Císařským řezem bylo porozeno 6 plodů. Průměrná porodní hmotnost byla 2 353 g (Kwek, 2015, s. 1337-1344).

V další studii bylo sledováno celkem 105 těhotenství u žen po transplantaci ledviny. Délka těhotenství v mediánu byla 36 gestačních týdnů (rozsah 27- 43 týdnů). Deset těhotenství bylo v průběhu prvního a druhého trimestru ukončeno kvůli zhoršující se funkci ledvin. U 51 těhotenství došlo k porodu před 37. týdnem. Více jak polovina (61) těhotenství byla ukončena císařským řezem a u 42 těhotenství došlo k indukci porodu. Mezi nejčastější indikací k vyvolání porodu a ukončení těhotenství císařským řezem byla zhoršující se funkce ledvin, preeklampsie nebo zhoršení hypertenze. Průměrná porodní váha byla menší jak 2 500 g. U 16 novorozenců se vyskytla významná morbidita, z toho 10 novorozenců mělo komplikace související s předčasným porodem, u dvou novorozenců došlo k intraventrikulárním krvácení a u dalších čtyř se objevila žloutenka (Bramham, 2013, s. 290-298).

ZÁVĚR

Prvním dílčím cílem bakalářské práce bylo předložit aktuální poznatky o vlivu onemocnění ledvin na plodnost ženy. Je zřejmé, že ledviny mají důležitou roli v reprodukčním systému ženy. Z dostupných poznatků vyplývá, že onemocnění ledvin negativně ovlivňuje menstruační cyklus a plodnost v důsledku urémie a narušené osy hypotalamus-hypofýza-ovaria. Plodnost klesá s klesající rychlostí glomerulární filtrace a mnoho žen v terminální stádiu onemocnění ledvin je anovulačních.

Druhým dílčím cílem bakalářské práce bylo předložit aktuální poznatky o možnostech imunosupresivní terapie a o metodách antikoncepce u žen po transplantaci ledviny. Podle aktuálních poznatků je jasné, že správné nastavení imunosupresivní léčby u žen, které si přejí po transplantaci ledviny otěhotnět, je velmi důležité vzhledem k možnému teratogennímu riziku. V dnešní době se nejčastěji užívá trojkombinace léků, která zahrnuje inhibitory kalcineurinu, kyselinu mykofenolovou a kortikoidy. Inhibitory kalcineurinu jsou dle studií považovány za bezpečná imunosupresiva a lze je užívat během těhotenství. Kyselina mykofenolová je pro své časté nežádoucí účinky kontraindikovaná v těhotenství a měla by být vysazena před plánovaným početím. Glukokortikoidy mají v imunosupresivní terapii nezastupitelnou roli a i přes možné nežádoucí účinky jsou stále používány. Dostupné poznatky o vhodné antikoncepční metodě u žen po transplantaci ledviny jsou velmi omezené. Je však zřejmé, že optimální antikoncepční metoda je taková, která poskytne nejlepší účinnost a bude mít minimální nežádoucí účinky. Z dostupných studií vyplývá, že nejčastější předepisovaná antikoncepční metoda byla kombinovaná orální antikoncepce. Za nejbezpečnější metodu antikoncepce je považováno použití depotního medroxyprogesteronacetátu a zavedení intrauterinního tělíska, protože nevykazují interakce s imunosupresivními léky.

Třetím dílčím cílem bakalářské práce bylo předložit aktuální poznatky o komplikacích matky, plodu a štěpu u žen po transplantaci ledviny. Všechny dostupné studie ukázaly, že nejčastější komplikace matky byla preeklampsie, která byla indikací k císařskému řezu. Dále bylo prokázáno, že ženy po transplantaci ledviny mají vyšší riziko předčasného porodu a vyšší riziko nízké porodní hmotnosti plodu. Funkce štěpu byla bez přítomnosti rizikových faktorů stabilní.

REFERENČNÍ SEZNAM

1. AL-OTAIBI, Torki, Osama A. GHEITH, Ayman M. NAGIB, et al. Pregnancy After Renal Transplant: Single Center Experience From the Middle East in Patients Using Different Calcineurin Inhibitors. *Experimental and Clinical Transplantation* [online]. 2019, **17**(Suppl 1), 99-104 [cit. 2020-05-24]. DOI: 10.6002/ect.MESOT2018.O42. ISSN 13040855. Dostupné z: http://www.ectrx.org/forms/ectrxcontentshow.php?doi_id=10.6002/ect.MESOT2018.O42
2. AREIA, A., A. GALVÃO, M. S. J. PAIS, L. FREITAS a P. MOURA. Outcome of pregnancy in renal allograft recipients. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [online]. 2009, **279**(3), 273-277 [cit. 2020-05-25]. DOI: 10.1007/s00404-008-0711-7. ISSN 0932-0067. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-008-0711-7>
3. BACHMANN, Friederike, Klemens BUDDE, Marie GERLAND, Cornelia WIECHERS, Nils HEYNE, Silvio NADALIN, Sara BRUCKER a Cornelia BACHMANN. Pregnancy following kidney transplantation - impact on mother and graft function and focus on childrens' longitudinal development. *BMC Pregnancy and Childbirth* [online]. 2019, **19**(1) [cit. 2020-05-20]. DOI: 10.1186/s12884-019-2496-z. ISSN 1471-2393. Dostupné z: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-019-2496-z>
4. BRAMHAM, Kate, Cathy NELSON-PIERCY, Haiyan GAO, et al. Pregnancy in Renal Transplant Recipients: A UK National Cohort Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [online]. 2013, **8**(2), 290-298 [cit. 2020-05-19]. DOI: 10.2215/CJN.06170612. ISSN 1555-9041. Dostupné z: <http://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.06170612>

5. CANDIDO, Cristina, Marina Pontello CRISTELLI, Ana Raquel FERNANDES, et al. Pregnancy after kidney transplantation: high rates of maternal complications. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* [online]. 2016, **38**(4), 421-426 [cit. 2020-05-24]. DOI: 10.5935/0101-2800.20160067. ISSN 0101-2800. Dostupné z: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002016000400421
6. COLLA, Loredana, Davide DIENA, Maura ROSSETTI, Ana Maria MANZIONE, Luca MAROZIO, Chiara BENEDETTO a Luigi BIANCONE. Immunosuppression in pregnant women with renal disease: review of the latest evidence in the biologics era. *Journal of Nephrology* [online]. 2018, **31**(3), 361-383 [cit. 2020-05-03]. DOI: 10.1007/s40620-018-0477-3. ISSN 1121-8428. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s40620-018-0477-3>
7. DUMANSKI, Sandra Marie a Sofia Bano AHMED. Fertility and reproductive care in chronic kidney disease. *Journal of Nephrology* [online]. 2019, **32**(1), 39-50 [cit. 2020-03-21]. DOI: 10.1007/s40620-018-00569-9. ISSN 1121-8428. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s40620-018-00569-9>
8. EIDE, I.A., F. RASHIDI, K. LØNNING, N.B. OLDEREID, A.V. REISÆTER, A. ÅSBERG a K. MIDTVEDT. Contraceptive Choices and Counseling in Norwegian Female Renal Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings* [online]. 2019, **51**(2), 470-474 [cit. 2020-03-22]. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.01.068. ISSN 00411345. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134519301861>
9. EL HOUSSNI, Siham, Siham SABRI, Loubna BENAMAR, Naima OUZEDDOUN, Rabia BAYAHIA a Hakima RHOU. Pregnancy after renal transplantation: Effects on mother, child, and renal graft function. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* [online]. 2016, **27**(2), 227-232 [cit. 2020-05-24]. DOI: 10.4103/1319-2442.178204. ISSN 1319-2442. Dostupné z: <http://www.sjkdt.org/text.asp?2016/27/2/227/178204>

10. GARCIA-DONAIRE, J.A., M. ACEVEDO, M.J. GUTIÉRREZ, M.J. MANZANERA, E. OLIVA, E. GUTIÉRREZ, A. ANDRÉS a J.M. MORALES. Tacrolimus as Basic Immunosuppression in Pregnancy After Renal Transplantation. A Single-Center Experience. *Transplantation Proceedings* [online]. 2005, **37**(9), 3754-3755 [cit. 2020-05-10]. DOI: doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.09.124. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134505010754?via%3Dihub>
11. JOSEPHSON, Michelle A. a Dianne B. MCKAY. Pregnancy and Kidney Transplantation. *Seminars in Nephrology* [online]. 2011, **31**(1), 100-110 [cit. 2020-03-22]. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.009. ISSN 02709295. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0270929510001798>
12. HASSINE, Ben Haj, Siala HAYTHEM, Harzallah KAIS a Rachdi RADHOUANE. Pregnancy after renal transplantation: a retrospective study at the military hospital of Tunis from 1992 to 2011. *Pan African Medical Journal* [online]. 2017, **28** [cit. 2020-05-20]. DOI: 10.11604/pamj.2017.28.137.6287. ISSN 1937-8688. Dostupné z: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/28/137/full/>
13. HUI, Dini a Michelle A. HLADUNEWICH. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* [online]. 2019, **133**(6), 1182-1194 [cit. 2020-03-21]. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003256. ISSN 0029-7844. Dostupné z: <http://journals.lww.com/00006250-201906000-00016>
14. HOLT, Curtis D. Overview of Immunosuppressive Therapy in Solid Organ Transplantation. *Anesthesiology Clinics* [online]. 2017, **35**(3), 365-380 [cit. 2020-05-02]. DOI: 10.1016/j.anclin.2017.04.001. ISSN 19322275. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1932227517300423>

15. CHITTKA, Dominik a James A. HUTCHINSON. Pregnancy After Renal Transplantation. *Transplantation* [online]. 2017, **101**(4), 675-678 [cit. 2020-05-19]. DOI: 10.1097/TP.0000000000001649. ISSN 0041-1337. Dostupné z: <http://journals.lww.com/00007890-201704000-00003>
16. KIM, Hyun Woo, Hyun Jung SEOK, Tae Hee KIM, Duck-Jong HAN, Won Seok YANG a Su-Kil PARK. The Experience of Pregnancy After Renal Transplantation: Pregnancies Even Within Postoperative 1 Year May Be Tolerable. *Transplantation* [online]. 2008, **85**(10), 1412-1419 [cit. 2020-03-21]. DOI: 10.1097/TP.0b013e318170f8ed. ISSN 0041-1337. Dostupné z: <http://journals.lww.com/00007890-200805270-00010>
17. KIM, Hyosang, Jong Cheol JEONG, Jaeseok YANG, Won Seok YANG, Curie AHN, Duck Jong HAN, Jung Sik PARK a Su-Kil PARK. The optimal therapy of calcineurin inhibitors for pregnancy in kidney transplantation. *Clinical Transplantation* [online]. 2015, **29**(2), 142-148 [cit. 2020-05-02]. DOI: 10.1111/ctr.12494. ISSN 09020063. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ctr.12494>
18. KOVÁCS, Dávid Ágoston, László SZABÓ, Katalin JENEI, et al. Pregnancy management of women with kidney transplantation. *Interventional Medicine and Applied Science* [online]. 2015, **7**(4), 161-165 [cit. 2020-05-24]. DOI: 10.1556/1646.7.2015.4.5. ISSN 2061-1617. Dostupné z: <https://akjournals.com/doi/10.1556/1646.7.2015.4.5>
19. KWEK, Jia Liang, Vanessa TEY, Liying YANG, Devendra KANAGALINGAM a Terence KEE. Renal and obstetric outcomes in pregnancy after kidney transplantation: Twelve-year experience in a Singapore transplant center. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* [online]. 2015, **41**(9), 1337-1344 [cit. 2020-05-21]. DOI: 10.1111/jog.12736. ISSN 13418076. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/jog.12736>

20. MADEJ, A., N. MAZANOWSKA, M. SZPOTAŃSKA-SIKORSKA, et al. Delivery Method in Patients After Liver or Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings* [online]. 2018, **50**(7), 2150-2153 [cit. 2020-05-23]. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.05.003. ISSN 00411345. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134518306729>
21. MAJAK, Guri Baardstu, Anna Varberg REISÆTER, Manuela ZUCKNICK, Bjørg LORENTZEN, Siri VANGEN, Tore HENRIKSEN, Trond Melbye MICHELSEN a Jaap A. JOLES. Preeclampsia in kidney transplanted women; Outcomes and a simple prognostic risk score system. *PLOS ONE* [online]. 2017, **12**(3) [cit. 2020-05-20]. DOI: 10.1371/journal.pone.0173420. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0173420>
22. MCKAY, Dianne B. a Michelle A. JOSEPHSON. Pregnancy after Kidney Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [online]. 2008, **3**(Supplement 2), S117-S125 [cit. 2020-03-19]. DOI: 10.2215/CJN.02980707. ISSN 1555-9041. Dostupné z: <http://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.02980707>
23. MOHAMMADI, F.A., M. BORG, A. GULYANI, S.P. MCDONALD a S. JESUDASON. Pregnancy outcomes and impact of pregnancy on graft function in women after kidney transplantation. *Clinical Transplantation* [online]. 2017, **31**(10) [cit. 2020-05-20]. DOI: 10.1111/ctr.13089. ISSN 09020063. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/ctr.13089>
24. ORIHUELA, S., M. NIN, S. SAN ROMÁN, O. NOBOA, L. CURI, R. SILVARIÑO a F. GONZÁLEZ-MARTÍNEZ. Successful Pregnancies in Kidney Transplant Recipients: Experience of the National Kidney Transplant Program From Uruguay. *Transplantation Proceedings* [online]. 2016, **48**(2), 643-645 [cit. 2020-05-21]. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.03.020. ISSN 00411345. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134516003997>

25. PAZIANA, Karolina, Magaly DEL MONACO, Elyce CARDONICK, Michael MORITZ, Matthew KELLER, Bruce SMITH, Lisa COSCIA a Vincent ARMENTI. Cyclosporin Use During Pregnancy. *Drug Safety* [online]. 2013, **36**(5), 279-294 [cit. 2020-05-03]. DOI: 10.1007/s40264-013-0034-x. ISSN 0114-5916. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s40264-013-0034-x>
26. RAFIE, Sally, Sophia LAI, Juanita E. GARCIA a Sheila K. MODY. Contraceptive Use in Female Recipients of a Solid-Organ Transplant. *Progress in Transplantation* [online]. 2014, **24**(4), 344-348 [cit. 2020-03-22]. DOI: 10.7182/pit2014426. ISSN 1526-9248. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.7182/pit2014426>
27. RAMHENDAR, T. a P. BYRNE. Contraception for renal transplant recipients in the Republic of Ireland: a review. *Irish Journal of Medical Science* [online]. 2013, **182**(3), 315-317 [cit. 2020-03-22]. DOI: 10.1007/s11845-012-0889-3. ISSN 0021-1265. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11845-012-0889-3>
28. SHAH, Silvi a Prasoon VERMA. Overview of Pregnancy in Renal Transplant Patients. *International Journal of Nephrology* [online]. 2016, **2016**, 1-7 [cit. 2020-03-19]. DOI: 10.1155/2016/4539342. ISSN 2090-214X. Dostupné z: <https://www.hindawi.com/journals/ijn/2016/4539342/>
29. SZPOTANSKA-SIKORSKA, Monika, Bronislawa PIETRZAK a Miroslaw WIELGOS. Contraceptive awareness and birth control selection in female kidney and liver transplant recipients. *Contraception* [online]. 2014, **90**(4), 435-439 [cit. 2020-03-25]. DOI: 10.1016/j.contraception.2014.04.014. ISSN 00107824. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010782414002066>
30. TANGREN, Jessica, Molly NADEL a Michelle A. HLADUNEWICH. Pregnancy and End-Stage Renal Disease. *Blood Purification* [online]. 2018, **45**(1-3), 194-200 [cit. 2020-03-20]. DOI: 10.1159/000485157. ISSN 0253-5068. Dostupné z: <https://www.karger.com/Article/FullText/485157>

31. TEBET, Jussara Leiko Sato, Gianna Mastroianni KIRSZTAJN, Thais Alquezar FACCA, Sonia K. NISHIDA, Amelia Rodrigues PEREIRA, Silvia Regina MOREIRA, José Osmar Pestana MEDINA a Nelson SASS. Pregnancy in renal transplant patients: Renal function markers and maternal–fetal outcomes. *Pregnancy Hypertension* [online]. 2019, **15**, 108-113 [cit. 2020-05-20]. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.12.008. ISSN 22107789. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210778918301466>
32. VANNEVEL, Valerie, Kathleen CLAES, David BAUD, et al. Preeclampsia and Long-term Renal Function in Women Who Underwent Kidney Transplantation. *Obstetrics & Gynecology* [online]. 2018, **131**(1), 57-62 [cit. 2020-05-19]. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002404. ISSN 0029-7844. Dostupné z: <http://journals.lww.com/10.1097/AOG.0000000000002404>
33. YAPRAK, M., V. DOĞRU, C.Y. SANHAL, A. AVANAZ a M. ERMAN. Fertility Outcome After Renal Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplantation Proceedings* [online]. 2019, **51**(4), 1108-1111 [cit. 2020-05-22]. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.01.111. ISSN 00411345. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134518318025>
34. YOSHIKAWA, Yuki, Junji UCHIDA, Akihiro KOSOKU, Chiharu AKAZAWA a Nobuhiko SUGANUMA. Childbirth and Care Difficulties of Female Kidney Transplantation Recipients. *Transplantation Proceedings* [online]. 2019, **51**(5), 1415-1419 [cit. 2020-05-24]. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.03.013. ISSN 00411345. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134518316580>
35. YOUSIF, Mohamed Elamin Awad, Julie M. BRIDSON a Ahmed HALAWA. *Contraception After Kidney Transplantation, From Myth to Reality: A Comprehensive Review of the Current Evidence* [online]. 2016, **14**(3), 252 - 258 [cit. 2020-03-21]. ISSN 13040855. Dostupné z: http://ectrx.org/forms/ectrxcontentshow.php?doi_id=10.6002/ect.2015.0278

36. YUKSEL, Yucel, Deniz YUKSEL, Levent YUCETIN, et al. Use of Tacrolimus During Pregnancy After Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings* [online]. 2019, **51**(7), 2361-2366 [cit. 2020-05-03]. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.01.150. ISSN 00411345. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134519301332>
37. ZHANG, Rubin. Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [online]. 2018, **13**(1), 182-192 [cit. 2020-05-03]. DOI: 10.2215/CJN.00700117. ISSN 1555-9041. Dostupné z: <http://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.00700117>

SEZNAM ZKRATEK

APC	antigen prezentující buňka
APGAR	označení pro mezinárodně užívaný bodovací systém používaný k orientačnímu posouzení zdravotního stavu novorozence bezprostředně po narození
CD	molekula diferenciacce
CyA	cyklosporin A
DSA	donor specifická protilátka
FDA	Food and Drug Administration
HLA	hlavní histokompatibilní komplex (Human Leukocyte Antigen)
IL	interleukin
IMPDH	inosin monofosfát dehydrogenáza
IUGR	intrauterinní růstová restrikce plodu
MMF	mykofenolát mofetil
MPA	kyselina mykofenolová
Tac	takrolimus
UTI	infekce močových cest