

Rasedus pärast elundisiirdamist

Kristi Anderson¹, Pille Vaas^{2,3}

Eesti Arst 2016;
95(2):98–104

Saabunud toimetusse:
01.04.2015
Avaldamiseks vastu võetud:
11.05.2015
Avaldatud internetis:
26.02.2016

¹ TÜ meditsiiniteaduste
valdkond,
² TÜ kliinilise meditsiini
instituut,
³ TÜ Kliinikumi naistekliinik

Kirjavahetajaautor:
Kristi Anderson
ander.krist@gmail.com

Võtmesõnad:
elundisiirdamine, raseduse
kulg, immunosupressiivne
ravi

1956. aastast, mil rasestus esimene siiratud elundiga naine, on peatselt möödas 60 aastat. Elundisiirdamine suurendab viljatute naiste rasestumise tõenäosust ning täiustunud meditsiinilised teadmised võimaldavad ka siirikutega naistel raseduse edukat kulgu. Kõige rohkem on kirjeldatud rasedusi neerusiirikuga naistel, kuid see on võimalik ka pärast maksa, südame, kopsude, peensoole või isegi mitme elundi samaaegset siirdamist. Eestis on elundisiirdamisjärgseid rasedusi olnud väga vähe, kuid siirdamiste hulga suurenemine on muutnud teema aktuaalseks ka siinse arstkonna jaoks.

Artikli eesmärk on selgitada, milline on seos elundisiirdamise ja viljakuse vahel, kas ja kuidas mõjutavad rasedusaegsed immunoloogilised muutused siiratud elundit, millised on sagedasemad tüsistused siirikutega rasedatel ning mida on teada immunosupressiivse ravi mõjust loote arengule.

Maailmas on registreeritud üle 14 000 siiratud elundiga naise raseduse ning nende hulk kasvab proportsionaalselt elundisiirdamiste arvu kasvuga (1). Kirjanduse andmetel on siiratud elundiga naised kandnud edukalt ühe ja mitme loote rasedusi ning võimalik on ka korduv rasestumine (2).

Infot siiratud elundiga naiste raseduste kohta koguvad mitmed registrid: *US National Transplantation Registry*, *The United Kingdom Registry*, *European Dialysis and Transplant Association Registry* ja Põhja-Ameerika *National Transplantation Pregnancy Registry*. Kuigi registrid ei sisalda teavet kõigi raseduste kohta, on nende registrite andmed olnud oluliseks aluseks transplantaadiga naiste rasedusriskide selgitamisel.

Maailma esimene elundisiirikuga naise rasedus oli aastal 1956. Selle, neeru siirdamise järgse raseduse riske vähendas asjaolu, et doonoriks oli naise identne kaksikõde, mistõttu immunosupressiivne ravi ei olnud vajalik. Raseduse ajal komplikatsioone ei esinenud ja neli aastat hiljem sai naine teisegi lapse (2). Esimene kirjeldatud rasedus, kus siirik saadi mitteidentselt doonorilt ning rase vajas immunosupressiivset ravi, on aastast 1967 (2).

1960. aastal tehti esimene edukas maksa-siirdamine ning 18 aastat hiljem kirjeldati edukat rasedust siirikuga naisel. Ka kopsu ja südame siirdamise kogemust on praeguseks juba üle 25 aasta. Esimene südamesiirdamise järgne rasedus oli aastal 1986 ning praegu peetakse elussünni tõenäosust südame-

siirikuga naistel heaks (3). Äratõukereaktsioonide sagedus raseduse ajal on umbes 21%, mis ei ole oluliselt suurem mitterasedatest südamesiirikuga patsientidest. Elundi kaotust rasedusele järgneva kahe aasta jooksul pole kirjeldatud (3). Kopsusiirdamisjärgseid rasedusi on oluliselt vähem ning suurimad kirjeldatud patsiendirühmad on väiksemad kui 20 isikut, elussünde on vähe ning ülekaalus on ema tervise tõttu katkestatud rasedused (3).

Viimase kümmekonna aasta jooksul on mitmed uuringurühmad teinud ettevalmistusi emaka siirdamiseks. See on esimene transplantatsiooniliik, millel ei ole elupäästvat rolli, vaid mille ainus eesmärk on saavutada viljakus. Elund siiratakse lühikeseks perioodiks ning eemaldatakse pärast 1–2 edukat rasedust. 2015. aasta alguses oli maailmas tehtud 11 emakasiirdamist, neist esimene toimus 2000. aastal (4). 2014. aastal avaldati esimene elussünni kirjeldus siiratud emakaga naisel. Uue emaka sai 35aastane kaasasündinud emakaaplaasiaga (Rokitansky sündroom) naine ja doonoriks 61 aasta vanune kahe lapse ema. Aasta hiljem siirati emakasse üks embrüo. Raseduse 31. nädala 5. päeval sündis keisrilõike teel normaalselt arenenud poeg (4).

UUS ELUND ANNAB VÕIMALUSE RASESTUDA

Elundipuudlikkus võib puberteedieas põhjustada aeglustunud sekundaarsete sugutunnuste arengut ning sellistel täiskasvanud naistel on menstruaaltsükli ja

seksuaalsuse häirete risk kasvanud. Siirdamise järel taastub üldjuhul naise viljakus ning enne puberteeti või varases puberteedis tehtud siirdamise korral saavutatakse normaalne seksuaalne küpsemine (5, 6).

Menstruaaltsükli häired ja seksuaalelu probleemid on erinevate elundite puudulikkuse lõppstaadiumis üsna sarnased: tekib hüpotalamuse-hüpofüüsi-munasarjade telje (HPO-telje) funktsiooni häirumine ja hüpogonadotroopne hüpogonadism, puudub preovulatoorne luteiniseeriva hormooni (LH) sisalduse suurenemine ning esineb hüperprolaktineemia. Vaid 25%-l neist naistest on menstruaaltsükli regulaarsed (1, 2), amenorröad esineb 48–60%-l (7, 8).

Kroonilise neerupuudulikkusega ureemilistel patsientidel on viljatuse põhjuseks peamiselt anovulatoorsed tsüklid: puudulik on nii preovulatoorse LH sisaldus kui ka östradioli tippsisaldus. Biopsiatega on näidatud progesteroniefekti puudumist endomeetriumi. Lisaks on kroonilise neerupuudulikkusega naistel sageli prolaktiini suurem sisaldus, mis HPO-telge mõjutades põhjustab seksuaalset düsfunktsiooni ja galaktorröad (9). Kuigi hemodialüüs parandab patsientide üldist enesetunnet ja eluiga, ei avalda see viljakusele positiivset mõju. Pärast dialüüsi alustamist võib HPO-telje talitlus veelgi halveneda (10). Lisaks kurdavad dialüüsi saavad patsiendid libiido langust ning võimetust saada orgasmi (11).

Maksapuudulikkus võib muuta hormoonide taset eri suunas. Maksapuudulikkuse ja amenorröaga patsientide seerumi testosterooni, östradioli, prolaktiini ja LH sisaldus varieerub oluliselt rohkem kui tervetel normaalse menstruaaltsükliga naistel. Esineb LH ja steroidhormoonide liiga väikseid, aga ka normaalseid ning suurenenud väärtusi (12). 20–40aastaste maksapuudulikkusega naiste munasarjades toimuvad iseloomulikud muutused: folliikulite arvu vähenemine, kollaskeha puudulikkus, östrogeeni ja progesterooni produktsiooni vähenemine. Need võivad olla põhjuseks, miks kroonilise maksapuudulikkusega naistel tekib menopaus varem kui üldpopulatsioonis (5).

Kopsupuudulikkuse korral, kui see on põhjustatud tsüstilisest fibroosist, suureneb sekreetide viskoossus ning viljakust pärsib lisaks eelnevalt mainitud probleemidele veel emakakaela lima viskoossuse suurenemine ja alatoitumus (5).

VILJAKUS PÄRAST ELUNDISIIRDAMIST

Pärast neerusiirdamist on täheldatud amenorröa esinemissageduse vähenemist kuni 15%-ni ja menstruaaltsükli reguleerumist. Oluliselt langeb seerumi prolaktiinitase ning 2–3 nädalat pärast siirdamist hakkab normaliseeruma HPO-telje funktsioon (13). Menstruaaltsükkel taastub keskmiselt 5 kuu jooksul ning tsükli regulaarsus 7. operatsioonijärgseks kuuks (5). Võrreldes siirdamiseelse perioodiga paraneb patsientide hinnangul oluliselt ka libiido (14).

Maksasiirdamise järel on täheldatud kõigil varateismelistel seksuaalse arengu normaliseerumist ning menarhe teket (5). 74%-l reproduktiivses eas patsientidest taastub menstruaaltsükkel järgneva aasta jooksul, sageli juba esimesel siirdamisjärgsel kuul (15). Siirdamise järel suureneb ka üldine rahulolu seksuaalsusega (16). Vastukaaluks eelnevale on kirjeldatud *de novo* seksuaalset düsfunktsiooni maksasiirdamise järel: patsiendid täheldasid libiido langust, düsparenuuriat ja vähenenud orgasme ning seostasid seda ravimite tarvitamisega (17).

RASEDUSE PLANEERIMINE JA RASEDUSAEGSED MUUTUSED ORGANISMIS

Siirdamisele järgneva raseduse korral võib olla ohustatud nii siiratud elundi funktsioon kui ka arenev loode. Kuna raseduse edukus sõltub elundi funktsioonist enne rasedust, ei ole soovitatav rasestuda kohe siirdamise järel. Oluline on, et enne rasestumist oleks välja kujunenud doonorelundi stabiilne funktsioon. Rasestumist planeerivatel naistel soovitatakse oodata viljastumisega vähemalt 1–2 aastat, sest see suurendab elussünni tõenäosust (1, 16, 18). Näiteks on siiratud neeruga naistel, kelle rasestumine toimub kuni aasta pärast siirdamist, elussünni tõenäosus 46%, samas kaks ja rohkem aastat hiljem on see 82%. Rasedatel, kellel on siirdamisest möödunud rohkem kui 5 aastat, on pikem raseduse kestus ja lastel suurem sünnikaal kui 1,5–2,5 aastat pärast transplantatsiooni rasestunudel (2).

Elundisiirdamise järel hoitakse immuunmehhanisme supresseerituna, et kaitsta siirikut retsiipiendi immuunsüsteemi kahjustava mõju eest. Samal ajal tuleb hoiduda liigsest immuunsuse allasurumisest, mille korral organism ei suudaks adekvaatselt

vastata välistele mõjutustele ning ka kõige kergemad infektsioonid võiksid viia raskete kahjustusteni. Rasedatel võib selle tasakaalu saavutamine olla keerulisem organismis toimuvate füsioloogiliste ja immunoloogiliste ümberkorralduste tõttu.

HLA-SPETSIIFILISTE ANTIKEHADE ROLL ÄRATÕUKEREAKTSIOONIS JA IMMUUNTALUVUSE KUJUNEMISEL

Elundi äratõuge on tingitud immuunmehhanismidest siiriku alloantigeenide vastu, mis on sama liigi erinevate indiviidide vahel varieeruvad valgud. Immuunsüsteem on võimeline ära tundma ja eristama organismi enda ning võõraid peptiide HLA (*human leukocyte antigen*, inimese leukotsüüdi antigeen) vahendusel raku pinnal esitletavate antigeenide tuvastamise teel (19). HLA sensibilisatsioon võib toimuda nii raseduse ajal kui ka sellele järgneva perioodi jooksul. Esimene kirjeldus sellest, kuidas 6 aastat pärast südamesiirdamist tekkisid naise organismis HLA II klassi spetsiifilised antikehad, mis viisid iseenesliku abordini ning antikehade vahendatud elundi äratõukereaktsioonini, avaldati 2009. aastal. Kuigi sel patsiendil oli siirdamisele järgnenud aastatel esinenud mitmeid ägedaid rakulise äratõuke episoodi, oli ta jäänud elundivastaste antikehade vabaks. HLA-spetsiifilised antikehad olid esmakordselt määratavad rasestumise järel, neid leiti nii vanema kui ka doonori HLA vastu. Sellise sensibilisatsioonimustri (*cross-sensibilisation*) põhjused pole selged (20).

Vastupidi eelnevalt kirjeldatud HLA antikehade vahendatud äratõukereaktsioonile on näidatud, et HLA-G antikehad soodustavad immuuntaluvuse kujunemist. Kuigi loote antigeenid on kodeeritud polümorfsete geenide poolt, millest pool pärineb isalt, ei aktiveeru ema immuunsüsteem võõrvalgu vastu ning vastupidi koe transplantatsiooni printsiipidele ei toimu loote äratõukereaktsiooni. Üks põhiline tegur sellise taluvuse tekkes on HLA-G molekulid, mis on primaarselt ekspresseeritud platsentas. Need molekulid tagavad taluvuse loote valkude vastu koostöös immuunrakkudega (21). HLA-G võib suurendada ka taluvust siiratud elundi suhtes. On näidatud maksa ja neeru siirdamise järgset vähenenud äratõuget patsientidel, kellel on seerumi HLA-G tase tõusnud (22).

LOOTE RAKUDE JA PLATSENTA SEKRETSIOONI MÕJU

Mikrokimerism tähistab olukorda, kus ühes organismis on väike hulk DNAd, mis kuulub teisele isikule. See võib tekkida raseduse ajal: emalt pärit rakud satuvad loote organismi ja vastupidi (23). Sellised ema organismis tsirkuleerivad rakud võivad peatuda lümfisõlmedes, põrnas või tüümuses, paljuneda seal ning immuunsüsteemi moduleerides saavutatakse taluvus lapse ja ema immuunsüsteemide vahel. Mikrokimerismil on roll ka siirikuvastaste immuunreaktsioonide vähendamises: on näidatud, et maksatransplantaadi talumine korreleerub retsiipiendi organismist leitud doonori mikrokimeersete rakkude hulga (24, 25, 26).

Platsenta sekretsioonil on raseduse kulule oluline positiivne mõju, kuid see võib ohustada doonorelundit. Platsenta toodab interleukiin 10-t (IL-10) ja östrogeneeni, millel on mõlemal immunomoduleeriv toime, et tagada ema ja loote vaheline taluvus. Samal ajal suurendavad need B-rakkude ellujäämist ja antikehade produktsiooni (27, 28). Elundi äratõukereaktsioonis kinnituvad doonorispetsiifilised antikehad kapillaaride endoteelile ning see viib endoteeli rakkude hüpertroofia ja fibriini deponeerumiseni. On näidatud, et patsientidel, kellel on seerumi IL-10 tase kõrgem, on rohkem doonorispetsiifilisi antikehi. IL-10 blokaad *in vivo* vähendab doonorispetsiifiliste antikehade arvu ja kroonilist äratõukereaktsiooni (29).

RASEDUSEAEGSETE FÜSIOLOOGILISTE MUUTUSTE MÕJU SIIRIKULE

Siiriku kahjustus raseduse ajal võib olla tingitud muutustest veremahus – suurenenud verehulk ja kasvanud südame-löögi-maht põhjustavad siiratud elundi hemodünaamilist stressi ning soodustavad oksüdatiivsete molekulide kahjustavat toimet. Suurenenud surve veresoonte seinale kahjustab endoteeli, stimuleerib endoteeli rakkude proliferatsiooni ja suurendab oksüdatiivset stressi (30, 31). Elundi äratõuge võib olla tingitud ka immunosupressiivsete ravimite kontsentratsiooni muutusest raseduse ajal (30). Ravimite kontsentratsioon väheneb, sest suureneb vere maht ning ravim jaotub suuremas ruumalas. Samuti võib muutuda ravimite metabolism, suureneb neerude filtratsioon ning ravimid elimineeritakse plasmast kiiremini (1).

SAGEDASEMAD RASEDUSTÜSISTUSED

Sagedasemateks rasedustüsistusteks siiratud elundiga naistel on rasedusaegne hüpertensioon, preeklampsia ja rasedusdiabeet (vt tabel 1). Raseduse ajal suureneb kardiovaskulaarne koormus ja seetõttu ka hüpertensiooni (HT) esinemissagedus. Siirikuga rasedatel on riskid veelgi suuremad ning HT on sagedasim tüsistus, seejuures on enim ohustatud kopsu- või neerusiirikuga rasedad (2, 3, 18, 32).

Üldpopulatsiooniga võrreldes on siirikuga rasedatel oluliselt suurem ka preeklampsia (PE) tekke risk ning esineb sagedamini rasedusdiabeet (GDM) (1, 2, 3, 18, 33, 34).

Lisaks eespool toodud tüsistustele suureneb immunosupressiivse ravi foonil vastuvõtlikkus infektsioonidele, mis võivad ohustada nii ema kui ka loodet (nt tsütomegaloviirus ja *Herpes simplex* viirus, toksoplasmoos) (35).

Hinnanguliselt suurima riskiga ema tervisele on kopsu siirdamise järgne rasedus – 40% naisi sureb 26 sünnitusjärgse nädala jooksul (36). Teiste elundite siirdamise korral pole olulist suuremuse suurenemist raseduse ajal või pärast sünnitust näidatud (2, 18, 33).

LASTE TERVISEPROBLEEMID

Sagedaseks komplikatsiooniks siirikuga rasedatel on enneaegne sünnitus ja vast-sündinu väike sünnikaal (16, 34, 37). Enneaegsed on hinnanguliselt 40% siirikuga naiste sünnitustest. Keskmise raseduskestus on 34 nädalat, ligikaudu pooled vastsündinud on väikse sünnikaaluga (alla 2500 g) ning umbes 25% kaalub alla 1500 g (1, 37). Tihti kaasneb enneaegsusega üsasisene kasvupeetus. 2014. aastal avaldatud retrospektiivses analüüsis leiti, et üsasisest kasvupeetust esineb siirikuga rasedatel oluliselt rohkem kui üldpopulatsioonis:

neerusiirikuga 31,3%-l (vs. 10%) ja maksa-siirikuga 19,3%-l (vs. 10%) (34).

Väärarendite esinemine siirikuga rasedate lastel ei ole oluliselt suurem võrreldes üldpopulatsiooniga. Erinevate uuringute alusel on neid kuni 16,7% (34, 37). Ühendkuningriigi registri (*U.K. Transplant Pregnancy Registry*) ülevaates ei peeta loote väärarendite esinemist siiratud elundiga rasedatel suuremaks üldpopulatsioonist, samas aga rõhutatakse vastavate uuringute vähesust (38). 2003. aastal hinnati New Yorgi Mount Sinai kliinikus väärarendite sageduseks transplantaadiga emade lastel 27% (üldpopulatsioonis samal perioodil 2–3%), kuid enamik väärarendeid olid tagasihoidlikud ja/või korrigeeritavad (39).

LAPSE HILISEM ARENG

Praeguseks pole tehtud piisavalt uuringuid, et väita kindlalt, kuidas mõjutab lapse arengut selline komplitseeritud rasedus. Saksamaal avaldatud uurimus 22 maksa-transplantaadiga ema 23 lapse (vanuses 1–99 kuud) arengu kohta näitas, et lastel ei leitud kõrvalekaldeid normist kehalises arengus ega psühholoogilistes näitajates (40). USA registri andmete analüüsil leiti, et siirikuga emadelt sündinud 175 lapsest (hindamise hetkel vanuses 4 kuud kuni 12 aastat, keskmine 4,4 a) 16%-l täheldati mahajäämust arengus või nad vajasisid lisaõpet, 1,7%-l lastest oli sügav puue. Mahajäämust esines rohkem sügavalt enneaegsena sündinud lastel (kogu uurimiserühma keskmine gestatsioonivanus oli 36 nädalat, probleemidega lastel 34 nädalat) (41).

IMMUNOSUPRESSIIVSE RAVI MÕJU LOOTELE

Elundisiirdamise järel on näidustatud eluaegne immunosupressiivne ravi kõigile, kes pole siirikut saanud oma identselt kaksikult. Raseduse ajal tarvitatavad ravimid avaldavad suuremal või väiksemal määral mõju ka lootele.

Tabel 1. Rasedustüsistuste sagedus südame, maksa, neerude ning kopsude siirdamise järel võrreldes tavapopulatsiooniga (sulgudes on toodud allikaviide)

| Tüsistus | Südamesiirik | Maksasiirik | Neerusiirik | Kopsusiirik | Üldpopulatsioon |
|----------|--------------|-----------------|----------------------|--------------|-----------------|
| HT | 50% (3) | 30% (18, 35) | > 50% (2, 18, 35) | > 50% (3) | 18% (35) |
| PE | 10% (3) | 22% (18) | 30% (18) | 13% (3) | 3,8% (18) |
| GDM | 4% (3) | 5% (36) | 7% (33) | 7% (3) | 3–4% (33) |

HT – hüpertensioon, PE – preeklampsia, GDM – rasedusdiabeet

GLÜKOKORTIKOSTEROIDID (GKS)

GKSide mõju lootele on väga hästi dokumenteeritud, sest neid on kasutatud rasedatel laialdaselt erinevatel ema või loote tervisest tulenevatel näidustustel (16, 42).

Erinevalt beetametasoonist ja dekсамetasoonist, mida kasutatakse loote kopsude ettevalmistamiseks ähvardava enneaegse sünnituse korral ning mis jõuavad suures koguses läbi platsenta looteni, jõuab immunosupressiooniks kasutatav prednisoloon looteni minimaalselt, kuna see inaktiveeritakse efektiivselt platsentaarse ensüümi 11-beeta-hüdroksüsteroid-dehüdrogenaas-2 poolt (43).

Erinevates uuringutes on leitud, et GKSide tarvitamine raseduse ajal võib suurendada loote üsasise kasvupeetuse, väikse sünnikaalu, lootevee enneaegse puhkemise ja huule-suulaelõhe esinemise riski (16). GKSid ongi lootele potentsiaalselt kõige ohtlikumad I trimestril, mil nad võivad soodustada suulaelõhe teket (16, 44). Seos üsasise kasvupeetuse ja GKSide tarvitamise vahel on vaieldav ning on leitud, et see võib seostuda pigem ema haigusega, mille raviks GKSi kasutatakse, kui tarvitatud ravimitega (16, 45). Küll aga soodustavad GKSid rasedushüpertensiooni ja rasedusdiabeedi tekkimise tõenäosust ning seeläbi suurendavad rasedusriske (45).

Ennekõike loomkatsetes täheldatud negatiivsete toimete tõttu on FDA (*Food and Drug Administration*) klassifitseerinud enamiku GKSidest kategooriasse C (*fetal risk can not be ruled out*). Kuna GKSe manustatakse suuremates doosides vahetult siirdamise järel ja aja jooksul vähendatakse doosi oluliselt, siis rasestumisel 1–2 aastat pärast siirdamist on GKSi annus selline, mis avaldab rasedusele ja lootele vaid tagasihoidlikku mõju (16, 34). GKSi tarvitamist imetamise ajal peetakse ohutuks (16).

KALTSINEURIINI INHIBIITORID TSÜKLOSPORIIN A JA TAKROLIIMUS

Nii USAs kui ka Euroopas on GKSi kõrval just tsüklosporiin A ja takroliimus kõige sagedasemad elundisiirdamise järel kasutatavad immunosupressandid (16). Tsüklosporiin A-st jõuab läbi platsenta loote vereringesse vähem kui 5% ema plasmas olevast ravimist (32). Takroliimuse kontsentratsioon loote vereringes ulatub aga kuni 50%-ni ema plasma kontsentratsioonist (32).

Tsüklosporiin A kõrvaltoimeteks peetakse enneaegset sünnitust, väikest sünnikaalu, neonataalset hüperkaleemiat ja seerumi kõrgemat kreatiniinitaset (16, 34). USA registri andmetel on tsüklosporiin A seotud PE ja HT esinemise suurema sagedusega kui takroliimus (18). Rasedatel on ka GDMi tekke tõenäosus suurem ning vastsündinud on sagedamini väikse sünnikaaluga, kuid väärendite esinemissagedus lastel on sarnane üldpopulatsiooniga (4,1%) (16). Takroliimuse kasutajate vastsündinutel on täheldatud hüperkaleemiat ja neerutalitluse häireid. Samas ei ole selle ravimi kontsentratsioon vastsündinu plasmas 3–7 päeva pärast sündi enam tuvastatav. Takroliimuse mõju loote hüpotoofia tekkele peetakse mitteoluliseks (32). Teratogeenset toimet ei ole tsüklosporiin A-l ega takroliimusel uuringutes näidatud (2). Praeguseks tehtud uuringute alusel on FDA klassifitseerinud kaltsineuriini inhibiitorid C-kategooriasse (*fetal risk can not be ruled out*) (16, 34).

Kuna tsüklosporiin A eritub rinnapiima, ei soovita *American Academy of Pediatrics* selle kasutamise ajal imetada, kuigi ravimi hinnanguline kogus rinnapiimas on oluliselt väiksem kui kogus, millele loode oli eksponeeritud prenataalselt. Takroliimuse suhtes konkreetsed soovitusel puuduvad (2).

ASATIOPRIIN

Selle ravimi kasutamine raseduse ajal on hästi uuritud, kuna lisaks siiratud elundiga naistele tarvitatakse seda reumatoloogiliste haiguste ja põletikuliste soolehaiguste raviks (34).

Asatiopriin metaboliseerub organismis 6-merkaptopuriiniks, mis on võimeline platsentat läbima. Kuna aga ensüüm inosinaat-pürofosforülaasi tootmine, mis on vajalik 6-merkaptopuriini muutmiseks aktiivseks komponendiks, on loote maksas puudulik, on ka ravimist tulenev risk lootele suhteliselt väike (34).

Astiopriini on seostatud vereloome supressiooniga ning sellest tulenevate komplikatsioonidega. Seoseid on leitud raseduseaegse aneemia, trombotsütopeenia ning leukopeeniaga. Vähenenud on ka immunoglobuliinide tase ning see soodustab vastsündinutel infektsioonide ja sepsise teket (46). Asatiopriin võib suurendada enneaegse sünnituse ja alakaalulise lapse sünni riski – selliseid seoseid on näidatud

mitmetes uuringutes, kuid on võimatu kindlalt väita, kas need on tingitud ravimi mõjust või ema tervises seisundist, mille tõttu ravimit kasutati (34).

Kuigi praeguste teadmiste kohaselt ei ole asatiopriinil teratogeenset mõju, selle kasutamist peetakse piisavalt ohutuks ning koos GKSiga on see kõige kauem rasedatel kasutatud immunosuprimeeriv ravim, kuulub see FDA järgi D-kategooriasse (*positive evidence of fetal risk*), seda peamiselt loomkatsetes näidatud teratogeensete mõjude tõttu (1, 16, 30, 34). Vaatamata sellele soovitatakse rasedatel asatiopriini võtmist jätkata, viidates pikaajalisele kasutuskogemusele ning puudulikule tõenduspõhisele infole selle kahjulikkuse kohta (1, 26). Imetamise ja asatiopriini kasutamise kohta puuduvad kindlad seisukohad (2).

MÜKOFENOLAATMOFETIIL (MMF) JA SIROLIIMUS

MMFi ja siroliimust kasutatakse lisaravimina siirdamisjärgses immunosupressiooni skeemis ning alternatiivina asatiopriinile või GKSile. MMFi ja siroliimuse kasutamisel on täheldatud väärarendite sagedasemat esinemist ning neid soovitatakse vältida nii 6–12 nädalat enne rasestumist kui ka raseduse ajal (*European Best Practice Guidelines*). Ravimite kasutamisel on täheldatud sagedasemaid spontaanaborte ning loodetel erinevaid struktuuraalseid anomaaliaid, näiteks küünte ja sõrmede puudulik areng ning deformatsioonid näo piirkonnas (kõrvade arengu häired ja kurtus, huule-suulaelõhed, mikrotsefaalia) (1, 2).

FDA klassifikatsiooni järgi kuulub MMF D-kategooriasse ning on raseduse ajal vastu näidustatud (16, 34). Siroliimus kuulub C-kategooriasse, kuna selle ravimi mõju kohta rasedusele on vähem andmeid (16).

KOKKUVÕTE

Elundisiirdamine tagab siirikuga noore naise eakohase seksuaalse küpsemise ning annab võimaluse rasestumiseks. Need rasedused on suure riskiga, kuid ka võimalus, et rasedus kulgeb edukalt, on suur. Edu saavutamisel on oluliseks siiriku funktsioon ja ema organismi üldseisund enne rasedust, siiratud elundi tüüp ja erinevate erialade arstide koostöö. Andmebaasidesse aastakümnete jooksul kogutud andmete analüüsimine on võimaldanud riskid kind-

laks teha ning nende hea tundmine on aidanud välja töötada juhiseid raseduse edukaks jälgimiseks.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli autoritel puudub huvikonflikt seoses artikliga.

SUMMARY

Pregnancy after organ transplantation

Kristi Anderson¹, Pille Vaas^{2,3}

Almost 60 years have passed since the description of the first pregnancy after organ transplantation. Currently more than 14,000 organ recipient pregnancies have been registered in the world and their number is growing proportionately with the increasing number of performed transplantations. Pregnancy after kidney transplantation is the most common. Successful pregnancies after transplantation of liver, heart, lung, small intestine and other organ have been reported. Transplantation increases the fertility of women with organ failure and a better knowledge of immunology and pharmacology renders these pregnancies safer for the child as well as for the involved organ. The objectives of this article were to clarify the relationships between transplantation and increased fertility, as well as to find out how immunological modulations during pregnancy influence the donor organ; to describe the most frequent pregnancy complications and the side effects of immunosuppressive treatment.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Bouattar T, Hakim H, Rhou H, Benamar L, Bayahia R, Oueddoun N. Pregnancy in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2009;41:1586–8.
2. McKay DB, Josephson MA. Pregnancy after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 Suppl 2:S117–25.
3. Wu DW, Wilt J, Restaino S. Pregnancy after thoracic organ transplantation. *Semin Perinatol* 2007;31:354–62.
4. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet* 2015;385:607–16.
5. Douglas NC, Shah M, Sauer MV. Fertility and reproductive disorders in female solid organ transplant recipients. *Semin Perinatol* 2007;31:332–8.
6. de Broux E, Huot CH, Chartrand S, Vobecky S, Chartrand C. Growth and pubertal development following pediatric heart transplantation: a 15-year experience at Ste-Justine Hospital. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:825–33.
7. Cundy TF, O'Grady JG, Williams R. Recovery of menstruation and pregnancy after liver transplantation. *Gut* 1990;31:337–8.
8. Gomez-Lobo V, Burgansky A, Kim-Schluger L, Berkowitz R. Gynecologic symptoms and sexual function before and after liver transplantation. *J Reprod Med* 2006;51:457–62.
9. Palmer BF. Sexual dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1381–8.

¹ Faculty of Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia,

² Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia,

³ Women's Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Kristi Anderson ander.krist@gmail.com

Keywords: organ transplantation, course of pregnancy, immunosuppressive therapy

- Lessan-Pezeshki M. Pregnancy after renal transplantation: points to consider. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:703-7.
- Steele TE, Wuerth D, Finkelstein S, et al. Sexual experience of the chronic peritoneal dialysis patient. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1165-8.
- Bell H, Raknerud N, Falch JA, Haug E. Inappropriately low levels of gonadotrophins in amenorrhoeic women with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *Eur J Endocrinol* 1995;132:444-9.
- Saha MT, Saha HH, Niskanen LK, Salmela KT, Pasternack AI. Time course of serum prolactin and sex hormones following successful renal transplantation. *Nephron* 2002;92:735-7.
- Schover LR, Novick AC, Steinmuller DR, Goormastic M. Sexuality, fertility, and renal transplantation: a survey of survivors. *J Sex Marital Ther* 1990;16:3-13.
- Jabiry-Zieniewicz Z, Kaminski P, Bobrowska K, Pietrzak B, Wielgos M, Smoter P, Zieniewicz K, Krawczyk M. Menstrual function in female liver transplant recipients of reproductive age. *Transplant Proc* 2009;41:1735-9.
- Heneghan MA, Selzner M, Yoshida EM, Mulla B. Pregnancy and sexual function in liver transplantation. *J Hepatol* 2008;49:507-19.
- Ho JK, Ko HH, Schaeffer DF, et al. Sexual health after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1478-84.
- Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, et al. Pregnancy outcomes of liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2012;18:621-9.
- Murphy K, Travers P, Walport M. *Janeway's Immunobiology*. 7th ed. New York: Garland Science, Taylor & Francis Group; 2008.
- O'Boyle PJ, Smith JD, Danskin AJ, Lyster HS, Burke MM, Banner NR. De Novo HLA sensitization and antibody mediated rejection following pregnancy in a heart transplant recipient. *Am J Transplant* 2010;10:180-3.
- Dahl M, Djuricic S, Hviid TV. The many faces of human leukocyte antigen-G: relevance to the fate of pregnancy. *J Immunol Res* 2014;2014:591489.
- Pabón MA, Navarro CE, Osorio JC. Impact of human leukocyte antigen molecules E, F, and G on the outcome of transplantation. *Transplant Proc* 2014;46:2957-65.
- Nelson JL. The otherness of self: microchimerism in health and disease. *Trends Immunol* 2012;33:421-7.
- Bonney EA, Matzinger P. The Maternal immune system's interaction with circulating fetal cells. *J Immunol* 1997;158:40-7.
- Starzl TE, Demetris AJ, Murase N, Ildstad S, Ricordi C, Trucco M. Cell migration, chimerism, and graft acceptance. *Lancet* 1992;339:1579-82.
- Ma KK, Petroff MG, Coscia LA, Armenti VT, Adams Waldorf KM. Complex chimerism Pregnancy after solid organ transplantation. *Chimerism* 2013;4:71-7.
- Fettke F, Schumacher A, Costa SD, Zenclussen AC. B cells: the old new players in reproductive immunology. *Front Immunol* 2014;5:285.
- Tai P, Wang J, Jin H, et al. Induction of regulatory T cells by physiological level estrogen. *J Cell Physiol* 2008;214:456-64.
- Wan R, Tang L, Shan R, Zeng L, Chen H, Gao L. Humoral immunity-mediated chronic rejection in liver transplantation is associated with predominant IL-10 expression. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012;4:2121-30.
- Thomas AG, Burrows L, Knight R, Panico M, Lapinski R, Lockwood CJ. The effect of pregnancy on cyclosporine levels in renal allograft patients. *Obstet Gynecol* 1997;90:916-9.
- Li R, Jen N, Yu F, Hsiai TK. Assessing mitochondrial redox status by flow cytometric methods: vascular response to fluid shear stress. *Curr Protoc Cytom* 2011;Chapter 9:Unit 9.37.
- Cyganek A, Pietrzak B, Kociszewska-Najman B, et al. Intrauterine growth restriction in pregnant renal and liver transplant recipients: risk factors assessment. *Transplant Proc* 2014;46:2794-7.
- Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, et al. Pregnancy outcomes of liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2012;18:621-9.
- Parhar KS, Gibson PS, Coffin CS. Pregnancy following liver transplantation: Review of outcomes and recommendations for management. *Can J Gastroenterol* 2012;26:621-6.
- Adams Waldorf KM, McAdams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction* 2013;146:R151-62.
- Gyi KM, Hodson ME, Yacoub MY. Pregnancy in cystic fibrosis lung transplant recipients: case series and review. *J Cyst Fibros* 2006;5:171-5.
- Jabiry-Zieniewicz Z, Dabrowski FA, Pietrzak B, Wielgos M. Pregnancy complications after liver transplantation. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;128:27-9.
- Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, Johnson RJ, Rudge CJ. Pregnancy after organ transplantation: a report from the U.K. Transplant Pregnancy Registry. *Transplantation* 2007;83:1301-7.
- Nagy S, Bush MC, Berkowitz R, Fishbein TM, Gomez-Lobo V. Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol* 2003;102:121-8.
- Wu A, Nashan B, Messner U. Outcome of 22 successful pregnancies after liver transplantation. *Clin Transplant* 1998;12:454-64.
- Stanley CW, Gottlieb R, Zager R. Developmental well-being in offspring of women receiving cyclosporine post-renal transplant. *Transplant Proc* 1999;31:241-2.
- Marciniak B, Patro-Małysza J, Poniedziałek-Czajkowska E, et al. Glucocorticoids in pregnancy. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12:750-7.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999;86:242-4.
- Fitzsimons R, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:349.
- Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med* 2000;160:610-9.

Kui rasedustevahelisel ajal suureneb ema kehakaal, siis kasvab lapse surnultsünni ja imikueas suremise risk

Rootsi ja USA uurijate ühistöös püüti Rootsi sünregistri põhjal selgitada lapse surnultsünni ja imikueas suremise seost ema kehakaalu muutustega esimese ja teise raseduse vahelisel ajal. Analüüsi 456 711 naise andmeid, kes sünnitasid oma teise lapse aastatel 1992–2012, ning sündinud laste andmeid. Rasedustevahelisel ajal püsis kehakaal stabiilsena

49,9%-l naistest, 41%-l oli KMI suurenenud vähemalt ühe ühiku võrra ja 13%-l oli kehakaal vähenenud. Võrreldes naistega, kel oli kahe raseduse vahel KMI stabiilselt 25 kg/m², kõikides vaid 1 ühiku võrra, oli neil naistel, kelle KMI suurenes nelja või enama ühiku võrra, lapse surnultsünni suhteline risk 1,55 ja imikueas suremise suhteline risk 1,29. Ilmnes lineaarne seos ema KMI suurenemise ja lapse imikueas suremise riski vahel. Lapse surnultsünniga ei olnud seos oluline. Naistel, kelle KMI oli üle 25, vähendas keha-

kaalu langetamine oluliselt lapse suremise riski.

Autorite hinnangul kinnitavad uuringu tulemused kehakaalu kontrolli vajadust naistel, kes soovivad rasestuda. Samas on saadud andmete alusel õige soovitada fertiilses eas naistel liigset kehakaalu langetada.

REFEREERITUD

Crattingius S, Villamor E. Weight change between successive pregnancies and risks of stillbirth and infant mortality: a nationwide cohort study. *Lancet* 2016;387:558-65.

LÜHIDALT