

حاملگی پس از پیوند کلیه در مرکز پیوند کلیه دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

دکتر سیدابواحسن سیدزاده^۱، دکتر داریوش رئیسی^۲، دکتر نگین رضواند^۳

۱- استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه (مؤلف مسئول) aseyedzadeh2001@yahoo.com

۲- استادیار گروه بیماریهای داخلی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۳- استادیار گروه بیماریهای زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

چکیده

زمینه و هدف: زنان دچار نارسائی مزمن کلیه، پس از پیوند کلیه می‌توانند قدرت باروری خود را باز یابند. در چنین حاملگی‌هایی، خطرات بالقوه داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی را بر روی حاملگی و جنین در حال تکامل، باید مد نظر داشت، گزارشاتی از بروز مالفورماسیونهای جنینی، زایمان زودرس، سقط و عقب ماندگی رشد داخل رحمی وجود دارد. این مطالعه به منظور بررسی وضعیت حاملگی در زنان دارای کلیه پیوندی در مرکز پیوند کلیه بیمارستان چهارمین شهید محراب کرمانشاه طراحی گردید.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی- تحلیلی پرونده کلیه زنانی (۲۲۵ مورد) که طی سالهای ۶۸-۷۸ تا ۱۳ پس از عمل پیوند کلیه حامله شده بودند، مورد بررسی قرار گرفت و اطلاعات شامل سطح کراتی نین سرم و فشار خون در طی حاملگی، سن مادر در هنگام حاملگی و فاصله پیوند کلیه تا تولد کودک و بروز رد حاد کلیه پیوندی، استخراج گردید. همچنین کودکان این مادران در دو نوبت به فاصله شش ماه مورد معاینه قرار گرفته و از نظر رشد و تکامل و وجود مالفورماسیونهای آشکار بررسی شدند.

یافته‌ها: جمعاً ۱۱ مورد حاملگی در ۹ زن دارای کلیه پیوندی، اتفاق افتاده بود. از این حاملگی‌ها، یک مورد (۹٪) منجر به سقط گردید. رژیم دارویی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی در ۳ مورد (۳۰٪) سیکلوسپورین A و استروئید و در ۷ مورد (۷۰٪) سیکلوسپورین A و آزاتیوپرین و استروئید بود. متوسط فاصله زمانی بین پیوند کلیه تا تولد کودک ۶۷/۶±۲۴/۱۵ ماه و متوسط سن مادران در هنگام حاملگی ۲۷/۲۲±۵/۷۴ سال بود. متوسط فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و سطح کراتی نین سرم درحین حاملگی با قبل از حاملگی تفاوت معنی‌داری نداشت. موردی از رد حاد پیوند کلیه یا حوادث مهم حاملگی مشاهده نگردید. از ۴ کودکی که جهت معاینه مراجعه نمودند ۳ مورد (۷۵٪) پسر و ۱ مورد (۲۵٪) دختر بودند. حاملگی در ۳ مورد (۷۵٪) ناخواسته و در ۱ مورد (۲۵٪) خواسته بود. متوسط وزن هنگام تولد کودکان ۲/۶۲±۰/۴۷ کیلوگرم بود و در ۱ مورد نوزاد وزن کم هنگام تولد داشت (۲۵٪). هر ۴ کودک از نظر رشد فیزیکی و روند تکامل طبیعی بودند و هیچگونه مالفورماسیون آشکار در آنها مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: هر چند داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی می‌توانند از جفت عبور کرده و خطرات بالقوه‌ای را متوجه مادر و جنین در حال تکامل نمایند، این بررسی درکنار بررسیهای مشابه، نشان می‌دهد که چنانچه قبل از وقوع حاملگی، شرایط لازم در نظر گرفته شود و حاملگی توسط تیمی مجرب از پزشکان با تخصص‌های گوناگون تحت کنترل باشد، اینگونه

حاملگی‌های پر خطر، می‌توانند منجر به تولد نوزاد سالم گردند و بر روی عملکرد کلیه پیوندی نیز تأثیر سوء نداشته باشند.

کلید واژه‌ها: پیوند کلیه، حاملگی، کودکان

وصول مقاله: ۸۳/۴/۱۴ اصلاح نهایی: ۸۴/۷/۴ پذیرش مقاله: ۸۴/۱۱/۱۲

مقدمه

زنان مبتلا به نارسایی مزمن کلیه (CRF)، از کاهش libido، خونریزی واژینال بدون تخمک‌گذاری یا آمنوره و سطح بالای پرولاکتین رنج می‌برند. پس از پیوند کلیه، معمولاً قدرت باروری دوباره ظاهر می‌گردد (۱). در سالهای اخیر، پیشرفت‌های حاصله در روش‌های جراحی و سرکوب سیستم ایمنی (immunosuppression) نه تنها بقاء، بلکه کیفیت زندگی بیماران را که تحت پیوند اعضا قرار گرفته‌اند، ارتقاء بخشیده است. بنابراین، تعداد زنانی که در سنین بارداری قرار دارند و تصمیم به داشتن فرزند می‌گیرند و در واقع به زندگی طبیعی باز می‌گردند، افزایش یافته است (۲). تقریباً یک نفر از هر ۵۰ نفر زنی که در سنین بارداری قرار دارند و دارای یک یا چند عضو پیوند شده می‌باشند، باردار خواهد شد (۳). معمولاً به این زنان توصیه می‌شود که حداقل یک سال پس از پیوند از دهنده زنده و دو سال پس از پیوند از جسد، از حاملگی اجتناب کنند. حاملگی پس از ۵ سال یا بیشتر بعد از پیوند کلیه، به علت اختلال عملکرد گرافت پس از زایمان، که ممکن است قابل برگشت نبوده و در اثر رد مزمن (chronic rejection) بوجود آمده باشد، توصیه نمی‌گردد (۴). در اکثر مطالعاتی که در مورد

حاملگی متعاقب پیوند کلیه انجام شده است، سؤال اساسی در مورد استفاده از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی (immunosuppressive) و اثرات احتمالی آنها بر روی جنین، سیر حاملگی و تولد کودک بوده است، تولد قبل از موعد (preterm) و عقب ماندگی رشد داخل رحمی (IUGR) شایع می‌باشد. بر اساس بعضی مطالعات، میزان سقط بیش از جمعیت عمومی است. چندین مطالعه، مالفورماسیون‌های جنینی شامل

لابیوپالاتوسیزیس (Labiopalatoschisis) و حتی نقایص قلبی را گزارش کرده‌اند (۵). وزن کم موقع تولد (LBW)^۲، نارسی، ایکتر، سندرم دیستری تنفسی و آسپیراسیون در نوزادانی که مادرانشان به علت پیوند کلیه تحت درمان با آزاتیوپرین بوده‌اند، دیده شده است (۶). علاوه بر این، اثرات داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی خصوصاً سیکلوسپورین، بر روی سیستم ایمنی جنین در حال تکامل، هنوز کاملاً روشن نیست (۸ و ۷). مطالعه حاضر به منظور بررسی وضعیت حاملگی در زنان دارای پیوند کلیه و تحت درمان با داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، تحت نظر در بخش پیوند کلیه بیمارستان چهارمین شهید

1. Intrauterin growth retardation

2. Low birth weight

محراب وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه طراحی گردید.

روش بررسی

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، کلیه موارد حاملگی در زنانی که از مهر ماه ۱۳۶۸ لغایت مهر ماه ۱۳۷۸ در مرکز پیوند کلیه بیمارستان چهارمین شهید محراب، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه تحت عمل پیوند کلیه قرار گرفته بودند، بررسی شدند ۲۲۵ زن در سنین باروری. مادران و کودکان توسط دو فرم جداگانه، یکی جهت بررسی وضعیت مادران و دیگری جهت بررسی وضعیت کودکان متولد شده از مادران دارای پیوند کلیه، مورد بررسی قرار گرفتند. فرم مربوط به مادران با مراجعه به پرونده مربوطه در بخش پیوند کلیه تکمیل شد. سپس در طی ویزیت‌های معمول بخش پیوند کلیه، از مادران فوق‌الذکر خواسته شد که جهت معاینات پزشکی کودکان خود که حاملگی آنها پس از عمل پیوند کلیه اتفاق افتاده بود، به کلینیک تخصصی کودکان، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، مراجعه نمایند. در هنگام مراجعه، فرم مخصوص کودک، تکمیل گردید و کودکان در دو نوبت به فاصله ۶ ماه تحت معاینه پزشکی قرار گرفته و از جهت رشد جسمانی و شاخص‌های تکاملی (Developmental milestones) بررسی شده و نتایج در فرم مخصوص، یادداشت شد. همچنین وجود ناهنجاری‌های مادرزادی (congenital malformations) مورد بررسی قرار گرفت، تنها در صورت وجود علائم (signs) یا

نشانه‌های (Symptoms) خاصی که نشان‌دهنده لزوم انجام بررسی‌های اختصاصی مانند اولتراسونوگرافی بود، اینگونه بررسی‌ها در مورد کودک انجام می‌گردید.

سطح کراتی نین سرم مادران به عنوان شاخص عملکرد کلیه انتخاب گردید. متوسط سطح سرمی کراتی‌نین در طول دوره حاملگی با متوسط سطح سرمی کراتی‌نین در فاصله زمانی مشابه قبل از حاملگی، همچنین متوسط فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در فاصله زمانی مشابه با متوسط آن در طول دوره حاملگی، بوسیله آزمونه‌های آماری t زوجی و رتبه علامت دار ویلکاکسون (Wilcoxon Signed Ranks Test) مورد مقایسه قرار گرفتند. نرم افزار مورد استفاده SPSS win بود.

یافته‌ها

از کل زنان مورد مطالعه که ۲۲۵ نفر بودند تعداد ۱۱ مورد حاملگی در ۹ زن اتفاق افتاده بود. کلیه زنان در طی دوران بارداری تحت درمان با داروهای سرکوبکننده سیستم ایمنی بودند. از ۱۱ مورد حاملگی تنها ۱ مورد سقط (۹٪) اتفاق افتاد. در مورد یکی از زنان اطلاعات مورد نیاز (به استثناء رژیم داروهای سرکوبکننده سیستم ایمنی) در پرونده موجود نبود، لذا بغیر از رژیم دارویی، بقیه اطلاعات در مورد ۸ زن مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. متوسط فاصله زمانی بین پیوند کلیه تا تولد کودک $۶۷/۱۵ \pm ۶۱/۶۱$ ماه (۲۴ تا ۶۱ ماه) بود.

با توجه به آنکه تعدادی از مادران به علت اقامت در شهرهای دیگر، به پیگیری در مرکز پیوند کلیه بیمارستان چهارمین شهید محراب کرمانشاه ادامه نداده بودند، از ۱۰ کودک متولد شده از این مادران، ۴ کودک توسط والدین، به کلینیک کودکان مراجعه و تحت بررسی قرار گرفتند.

در هر ۴ مورد زایمان ترم به صورت سزارین و تنها به علت توصیه پزشک معالج یا تمایل مادر بوده است. ۳ مورد از ۴ مورد پسر و یک مورد دختر بود. حاملگی در ۳ مورد ناخواسته و در یک مورد خواسته بود. متوسط سن کودک در هنگام اولین معاینه $38/82 \pm 44/61$ ماه (بین $1/3$ تا 102 ماه) بود. متوسط وزن هنگام تولد کودکان $2/62 \pm 0/47$ (بین $2-3$ کیلوگرم) بود و از ۴ کودک تنها یک کودک وزن پایین هنگام تولد داشت (Low Birth weight). از نظر تاریخچه پزشکی، یک کودک سابقه آلرژی، آدنوئید و تنگی مجرای ادرار و یک کودک تنها سابقه آلرژی داشت. دو کودک دیگر نکته قابل توجهی در تاریخچه پزشکی نداشتند. در هیچ مورد حوادث و مشکلات پزشکی هنگام تولد وجود نداشت. وزن، قد و دور سر هر ۴ کودک در محدوده طبیعی و بالاتر از صدک پنجم نسبت به سن کودک قرار داشت. هر ۴ کودک روند تکاملی طبیعی داشتند. در معاینات بالینی، در یک کودک قیافه آدنوئید و در یک کودک هیدروسل مشاهده شد، اما هیچگونه شواهدی از مالفورماسیونهای آشکار مشاهده نگردید. در یک مورد به علت شکم درد طول کشیده، سونوگرافی

در تمام موارد پیوند کلیه از دهنده بیگانه (Living Unrelated Donor) انجام شده بود. سن متوسط مادران در هنگام پیوند کلیه $26 \pm 5/27$ سال (از $19/8$ تا 33 سال) و سن متوسط مادران در هنگام حاملگی $27/22 \pm 5/74$ سال (از 21 تا 37 سال) بود. بجز یک مورد افزایش مقدار سیکلوسپورین، در دیگر موارد، مقدار داروها تغییری نکرد. موردی از رد حاد پیوند کلیه (Acute rejection) در طول حاملگی مشاهده نشد. متوسط فشار خون سیستولیک مادران قبل از حاملگی $(114/18 \pm 16/41)$ در مقایسه با متوسط فشار خون سیستولیک بعد از حاملگی $(122/87 \pm 16/61)$ و همچنین متوسط فشار خون دیاستولیک مادران قبل از حاملگی $(77/90 \pm 13/29)$ با متوسط فشار خون دیاستولیک مادران بعد از حاملگی $(82/73 \pm 11/69)$ تفاوت معنی‌داری را از نظر آماری نشان نداد (مقدار p به ترتیب $0/161$ و $0/34$). سطح کراتینین قبل از حاملگی $(1/19 \pm 0/12)$ با سطح کراتینین سرم بعد از حاملگی $(1/32 \pm 0/34)$ نیز تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ($p=0/767$). بجز از یک مورد عفونت ادراری، هیچگونه حادثه مهمی از جمله پره اکلامپسی، در سیر حاملگی، در پرونده مادران مشاهده نشد. پروتئینوری، قبل یا حین حاملگی، در هیچیک از موارد، مشاهده نشد. در ۳ مورد از ۱۰ مورد حاملگی (۳۰٪) مادر در دوران حاملگی دچار آنمی ($Hb < 11$ g/dl) بوده است.

کامل شکم انجام شد که یافته غیر طبیعی را نشان نداد.

بحث

مطالعه حاضر هر چند تا حدودی با محدودیت در تعداد موارد روبروست، نشان می‌دهد که حاملگی متعاقب پیوند کلیه در صورتیکه تحت مراقبت‌های لازم اتفاق افتد، می‌تواند با میزان پائین خطر برای مادر، کلیه پیوندی و کودک همراه باشد. لازم بذکر است که محدودیت تعداد حاملگی‌ها در این سری، قسمتی به این علت است که در زمان مطالعه با توجه به کمبود مطالعاتی که بی‌خطری حاملگی را در زنان دارای کلیه پیوندی نشان دهد، این زنان عموماً توسط پزشکان از حاملگی منع می‌شدند.

مهمترین مسائلی که در رابطه با حاملگی پس از پیوند کلیه مطرح است عبارتند از: سیر حاملگی، عملکرد و بقاء کلیه پیوندی و اثرات عوامل سرکوب کننده سیستم ایمنی بر روی جنین در حال تکامل. افزایش میزان سقط در حاملگی‌های متعاقب پیوند، یکی از خطراتی است که همواره در مورد این حاملگی‌ها مورد بحث بوده است. Cuevas در سری خود میزان سقط ۱۲/۵٪ (۹)، Sagro ۲۷/۳٪ (۱۰)، Tardivo ۳۳/۳٪ (۱۱) و Kuvacic ۳۴/۸٪ (۱۲) را گزارش کرده‌اند، میزان سقط در مطالعه ما (۹٪) کمتر از دیگر گزارشات ذکر شده می‌باشد. این یافته ممکن است قسمتی به علت عدم گزارش و ثبت موارد سقط شده در بررسی ما باشد. عدم پیگیری حاملگی‌ها، توسط تیم‌های پزشکی شامل پزشکان با تخصص‌های مختلف و بطور هماهنگ در

بیماران ما که از ضروریات چنین حاملگی‌های پر خطری می‌باشد (۱۳)، از چنین احتمالی، حمایت می‌کند.

همچنین شیوع وزن تولد پایین (LBW) در سری ما ۲۵٪ و وزن متوسط هنگام تولد $2/62 \pm 0/47$ کیلوگرم بوده است که از نظر وزن تولد نسبت به گزارش Kuvacic کمتر (۱۲) و با گزارش Sagro (۱۰) همخوانی دارد. در سری Miniero (۴) نیز شیوع LBW، ۲۵٪ گزارش گردید. زنانی که دارای کلیه پیوندی می‌باشند، برای حامله شدن، باید در شرایطی باشند که گرافت دارای عملکرد ثابتی باشد و همچنین داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی با دوز نگهدارنده ادامه یابند، تا احتمال خطر به حداقل برسد. بروز رد حاد (Acute Rejection) در حین یا تا سه ماه پس از حاملگی، بین ۵/۹٪ تا ۱۴/۵٪ گزارش شده است (۴). در مطالعه ما هیچ موردی از رد پیوند در حین حاملگی مشاهده نگردید. این یافته‌ها با بعضی گزارشات قبلی که نشان می‌دهند، بروز رد حاد پیوند قابل تشخیص، بصورت بالینی، بوسیله حاملگی متأثر نمی‌گردد (۱۴ و ۱۳)، تطابق دارد. میزان زایمان با عمل سزارین در زنانی که پس از پیوند کلیه حامله شده‌اند در تمام گزارشات بیشتر از جمعیت عمومی بوده است (۹ و ۴). در مجموع، میزان سزارین تا حدودی بستگی به نظرات مراکز مختلف زنان و زایمان دارد. در سری ما، کلیه سزارین‌ها به صورت انتخابی و به علت توصیه نفرولوژیست یا تمایل مادر بوده است و در هیچ

اینگونه داروها هستند (۷-۵). علی‌رغم این نگرانیها بعضی مطالعات اخیر نیز همانند مطالعه ما، هیچگونه مالفورماسیون جنینی را گزارش نکرده‌اند (۱۱و۴). هر چند که عوامل سرکوب‌کننده سیستم ایمنی می‌توانند از سد جفت گذشته و به گردش خون جنین وارد شوند و همچنین اطلاعات تجربی (Experimental data) مؤید اثرات مضر این عوامل بر جنین می‌باشند، اطلاعات انسانی (Human data) نشان‌دهنده افزایش سقط و وزن کم زمان تولد بوده ولی افزایش قابل ملاحظه‌ای در میزان مالفورماسیونها را نشان نمی‌دهد (۱۶). در مجموع، حاملگی در زنانی که به علت پیوند کلیه تحت درمان با داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی هستند، روند روبه افزایش دارد. علی‌رغم خطرات بالقوه‌ای که آلوگرافت، سیر حاملگی و جنین را تهدید می‌کند، مطالعات انجام شده اخیر، نشان‌دهنده موفقیت و کم‌خطر بودن چنین حاملگی‌هایی است. البته برای موفقیت، شرایط الزامی اولیه قبل از حاملگی و کنترل دقیق حاملگی توسط تیمی از متخصصین مختلف ضروری است. گزارشاتی از عوارض مادری و جنینی و بروز مشکلات زایمانی در کشورهای جهان سوم (۱۷) و یا در حاملگی‌های ناخواسته‌ای که شرایط مطلوب را دارا نبوده‌اند (۱۵) بر این نکته تأکید دارند.

مورد سزارین به علت اندیکاسیونهای پزشکی صورت نگرفته است. متوسط فاصله زمانی پیوند کلیه تا تولد کودک در مطالعه ما $24/61 \pm 15/67$ ماه بوده است. این فاصله زمانی در مطالعه Kuvacic (۱۲) ۳/۱ سال، در مطالعه Miniero (۴) ۶۲ ماه و در گزارش Wijeyaratne (۱۵) در حاملگی‌های ناخواسته ۱۲ ماه و در حاملگی‌های خواسته ۲/۳ سال بوده است. با توجه به توصیه به فاصله زمانی حداقل یک سال از پیوند کلیه تا حاملگی در پیوند از دهنده زنده (۱) فاصله زمانی پیوند کلیه تا حاملگی در سری ما، فاصله زمانی قابل قبولی می‌باشد. البته با در نظر داشتن این نکته که اغلب حاملگی‌ها ناخواسته بوده و در مرکز ما در زمان مطالعه، زنان از حاملگی پس از پیوند کلیه منع می‌شدند، این فاصله کاملاً تصادفی به نظر می‌رسد. در بررسی ما هیچ موردی از مالفورماسیونهای آشکار در کودکان مشاهده نشد و کودکان مورد مطالعه از نظر سیر تکاملی و رشد فیزیکی، طبیعی بودند. اثرات مضر داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی بر روی تکامل جنین و بروز مالفورماسیونهای جنینی و اختلالات ایمونولوژیک در جنین، قبلاً گزارش شده است و یکی از مهمترین نگرانیها در مورد حاملگی در زنانی است که متعاقب پیوند، تحت درمان با

References

1. Lessan- Pezeshki M. Pregnancy after renal transplantation: points in consider. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 703-704.

2. Redomski JS, Ahlswede BA and Jarrell BE. Outcomes of 500 pregnancies in 335 female kidney, liver, and heart transplant recipients. *Transplant Proc* 1995; 27: 1089-90.
3. Van winter JT, Ogburn PL, Ramin KD, Evans MP and Velosa JA. Pregnancy after pancreatic renal transplantation because of diabetes. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 1044-1047.
4. Miniero R, Tardivo I, Curtoni ES, Segoloni GP, Larocca E, Niro A, Todeschini P, Tregnaghi C and et al. Pregnancy after renal transplantation in Italian patients: Focus on fetal outcome. *J Nephrol* 2002; 15: 626-632.
5. Chabria S. Aicardios Syndrome: are corticosteroids teratogens. *Arch Neurol* 1981; 38: 70-76.
6. Davidson JM, dellagrammatika SH, Parkin JM. Maternal azathioprine therapy and depressed hemopoiesis in the babies of renal allograft patients. *BJOG* 1985; 92: 233-239.
7. Di Paolo S, Schena A, Morrone LF, Manfredi G, Stallone G, Derosa C and et al. Immunologic evaluation during the first year of life of infants born to cyclosporine treated female kidney transplant recipients: analysis of lymphocyte subpopulations and immunoglobulin serum levels. *Transplantation* 2000; 69: 2049-54.
8. Davidson JM: Dialysis, transplantation and pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1991; 27: 127-32.
9. Cuevas T, Puente I, Lopez A, Solis J and Giles F. Maternal and perinatal morbidity-mortality in pregnant women with renal transplantation *Gynecol Obstet Mex* 1999; 67: 516-21.
10. Sagro M, Barozzino T, Mirghoni H, Sermer M, Moscato L, A Koury H and et al. Pregnancy outcome post renal transplantation. *Teratology* 2002; 65: 5-9.
11. Tardivo I, Curtoni ES, Segoloni GP, Dall' Omo Am and Miniero R. Pregnancy after kidney transplantation. Review of the international literature and presentation of personal case reports. *Minerva Urol Nefrol* 2002; 54: 119-26.
12. Kuvacic I, Sprem M, Skrablin S, Kalafatic D, Bubic-Filipi L and Milici D. Pregnancy outcome in renal transplant recipients. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 70: 313-4.
13. Cararach V, Monleon FJ. Pregnancy after renal transplantation: 25 years experience in Spain. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 122-125.
14. Sturgiss SN, Davidson JM. Effect of pregnancy on long-term function of renal allograft. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 173-176.
15. Wijeyaratne CN, Sheriff R, Seneviratne HR, Sheriffdeen AH. Pregnancy following renal transplantation in Sri Lanka. *Ceylon Med J* 2000; 45: 167-70.
16. Tendron A, Gouyon JB and Decramer S. In utero exposure to immunosuppressive drugs: experimental and clinical studies. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 121-130.
17. Ahmad M. Outcome of pregnancies in renal allograft recipients. *J Assoc Physicians India* 2003; 51: 208-10.