

Gebelik ve Ülseratif Kolit

Emsal Pınar TOPDAĞI YILMAZ¹, Ömer TOPDAĞI² Ömer YILMAZ³

¹Nene Hatun Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Erzurum

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ³Gastroenteroloji Bilim Dalı, Erzurum

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) kadınlar için fertil çağ olarak kabul edilen 2.-4. dekatlar arasında pik yapmaktadır. İBH ve gebelik arasındaki ilişki kompleks olup, İBH insidansının yüksek olduğu yaş aralığı ile doğurganlık dönemi örtüşmektedir (1).

Kronik seyir gösteren ülseratif kolitin (ÜK) gebelik esnasındaki seyri hem hasta, hem de fetüs açısından önem arz etmektedir. Bunlar özellikle gebeliğin hastalık üzerine etkileri, hastalığın gebelik üzerine etkileri, tedavide kullanılan ilaçların fetüs ve yeni doğana etkileri bakımından kaygılara neden olabilmektedir.

ÜLSERATİF KOLİTİN GEBELİK ÜZERİNE ETKİSİ

Normal şartlar altında ÜK gebelik için risk faktörü olarak kabul edilmese de, hastalık remisyonunda ise gebeliğin sorunsuz olması beklenir. Fakat aktif hastalıklı dönemde hamile kalınmış ise prematür doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir (2). ÜK'de hastalığın aktivitesine paralel olarak spontan abortus ve ölü doğum ihtimalinin % 18-40'lara kadar çıkabildiği belirtilmiştir (3). Bu risk hastalığı aktif olanlarda hastalığın yayılımı ile ilişkili değildir (4). Bu nedenle gebelik öncesi ve gebelik sürecinde hastalığın kontrol altında tutulması hayati önem taşımaktadır (5).

Son yapılan Toronto Konsensüs toplantısında ÜK'in gebelik üzerindeki etkisini minimize etmek için konsepsiyondan önceki en az 3 aylık dönemde kortikosteroidsiz remisyonun sağlanmış olması gerektiği belirtilmiştir (6).

GEBELİĞİN ÜLSERATİF KOLİT ÜZERİNE ETKİSİ

Gebeliğin etkisini değerlendiren çalışmalarda ÜK'li hastalar gebe kaldığı sırada eğer hastalık remisyonunda ise alevlenme ihtimali gebe olmayanlarla aynıdır. Remisyonundaki hastalar gebelik süresince çoğunlukla remisyonunda kalırlar. Hastaların 1/3'ünde gebelik sırasında relaps görülebilir. Fakat gebe kalındığı esnada hastalığı aktif olanların yaklaşık %70'inde hastalığın aktif olarak devam edebileceği ya da daha da kötüleşebileceği belirtilmiştir (7, 8). Bu nedenle gebe olmayan bir ÜK hastasına remisyonunda iken gebe kalması önerilmelidir. Gebelik esnasında alevlenme olursa oluşabilecek komplikasyonların gebe olmayanlarınkine benzer olduğu belirtilmiştir. Cerrahi işlemin prematür doğum ya da spontan doğuma neden olabileceği belirtilmiştir (9).

MEDİKAL TEDAVİ

Gebe kalmayı düşünen ÜK'li hastalarda temel hedef gebelik öncesi aktif hastalığı remisyonuna sokmak ve gebelik sırasında

da remisyonun sürdürülmesini sağlamaktır (10). Bu nedenle gebelik sürecinde medikal tedavi ile hastalığın kontrol altında tutulması hayati önem taşımaktadır (5). Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) gebelik ve laktasyonda kullanılabilecek ilaçları sınıflandırmıştır (11).

Aminosalisilatlar

Etkilerinin sadece barsağın luminal yüzeyinde yani topikal olduğu düşünülmektedir. Formülasyonun amacı ilacın hastalıklı alana yoğunlaşmasını sağlamaktır. Reaktif oksijen metabolitlerinin temizlenmesine katkıda bulunur ve lökosit kemotaksisini inhibe eder, prostoglandin ve lökotrien üretimini azaltır (12). ÜK tedavisinde ilk kullanılan ilaçlar olan sulfasalazin kategori B olup, intestinal bakteriler tarafından 5-ASA ve sulfapiridine metabolize olur. Sulfasalazin alan gebe kadınların günde 2 mg folat ilavesi gerekliliği belirtilmiştir. Sülsalazin kullanımına bağlı folat eksikliğinden dolayı nöral tüp defekti, kardiyovasküler ve üriner sistem anomalileri, yarık damak görülebileceği belirtilmiştir (13). Sulfasalazin kullanımını olan 1.155 ülseratif kolitli gebe hastanın dahil edildiği çalışmada gebelik seyri esnasında ve doğum sonrası dönemde konjenital anomali prevalansında artış tespit edilmemiştir (14).

İnflamatuvar barsak hastalığı tedavisinde 1. basamakta kullanılan yeni jenerasyon ilaçlar olan 5 aminosalisilik asit bileşiklerinden mesalamine ve balsalazide FDA sınıflamasına göre gebelik kategorisi B'dir. Sadece fare ve rat çalışmalarında teratojenik etkisi görülen olsalazin grup C olarak kabul edilmektedir (15). Rahimi ve ark. tarafından yapılan, 5-ASA kullanan 642 gebe hastanın 1.158 kontrol ile karşılaştırıldığı toplam 7 çalışmanın metaanalizinde konjenital anomali, ölü doğum, preterm eylem veya düşük doğum ağırlığı riskinde anlamlı artış tespit edilmemiştir (16).

Bazı 5-ASA formülasyonlarında ilacın salınımını lokalize etmek için kullanılan phthalatesler kullanılmaktadır. Bunun türevi olan dibutyl phthalate (DBP) içeren formunun hayvan deneylerinde inutero reproduktif gelişimi inhibe edebileceği ve nöral gelişimi negatif yönde etkileyebileceği belirtilmiştir. Fakat kullanılan dozun insanlarda kullanılan dozun çok üzerinde olduğu belirtilmiştir (17). Bu nedenle son yayınlanan konsensüs bildirgesinde teorik olarak potansiyel teratojenik etkisi olabilen bu form ilaçların, konsepsiyon öncesi non-

DBP içeren 5-ASA formülasyonlarına değiştirilmesi gerektiği belirtilmiştir (6)

Laktasyon döneminde 5-ASA kullanımı genellikle güvenilirdir fakat literatürde 5-ASA kullanan anne bebeklerinde kanlı diyare geliştiğine dair yayınlar olduğu için Amerikan Pediatri derneği bu ilacı kullanan annelerin emzirmemesi gerektiğini belirtmiştir (18). Fakat normalde anne sütünde ve yeni doğanların serumlarında 5-ASA çok düşük düzeyde tespit edildiği için bebeklerinde diyare şikayeti olmayan annelerin güvenle kullanabileceğine dair yayınlar da vardır (19).

Tiopurinler

Azatiopurin (AZA) prodrug'tur. AZA 2-3 mg/kg/gün, 6-(merkaptopurin) MP 1-1,5 mg/kg/gün dozda oral verilir. Terapötik etki ortalama 17 haftada görülür. Sitotoksik etkilerini, biriktiği dokularda T ve B lenfosit proliferasyonunu inhibe ederek ve sitotoksik T hücrelerinin apoptozuna yol açarak gösterirler (20). Azatiopurin ve onun ön ilacı 6-MP FDA D kategorisi ilaçlardır (15).

Literatürde maternal tiopurin maruziyetinin etkilerine yönelik farklı görüş bildiren çalışmalar vardır. Rajapakse tarafından yapılan konsepsiyondan 3 ay önce 6-MP kesilmeyen 50 hamile hastada spontan abortus ve konjenital anomali gelişme riskinin ilacın 3 ay öncesinde kesildiği ve 90 hastanın dahil edildiği gruba göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (21).

Bunun aksine Teruel C. tarafından yapılan ve konsepsiyon esnasında AZA veya 6-MP maruziyeti olan 46 hamile ile 84 kişilik kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada iki grup arasında spontan abortus, erken doğum, düşük doğum ağırlığı veya konjenital malformasyon gelişimi açısından risk artışı tespit edilmemiştir (22). Casanova tarafından yapılan ve tiopurin kullanan gebe kadınlar ile kullanmayan İBH'lı hastaların karşılaştırıldığı çalışmalarında tiopurin kullanan hasta grubunda gebelik seyrinin daha iyi olduğu rapor edilmiştir (23). Francella tarafından yapılan ve 6-MP kullanan 485 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada kontroller ile karşılaştırıldığında doğumsal defekte bağlı abortus veya majör konjenital malformasyon riskinde artış tespit edilmemiştir (24). Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease And Neonatal Outcomes (PIANO) çalışmasında AZA ya da 6-MP monoterapi kullanan subgrup analizinde tiopurin kullanımı ile spontan abortus, konjenital anomali, erken doğum, intra uterin gelişme geriliği, sezaryen oranı arasında ilişki gösterilememiştir (25).

Laktasyon döneminde infant serumunda ve anne sütünde çok düşük düzeylerde tespit edilebilmelerine karşın bu dönemde kullanımlarına ilişkin yan etki bildirilmemiştir. Ancak annelerin ilaç kullanımından yaklaşık 4 saat sonrasına kadar emzirmemeleri konusunda uyarılmaları gerektiği belirtilmiştir (26).

Son Toronto Konsensüs Toplantısı'nda gebelik esnasında istenmeyen düşük yan etki profili olmasına rağmen idame tedavisi almakta olan hastalarda tedavinin gebelik boyunca devamının uygun olduğu belirtilmiştir (6).

Kortikosteroidler

Ülseratif kolit tedavisinde remisyon indüksiyonunda kullanılmakta olan steroidler FDA sınıflamasına göre C grubu ilaçlardır (14). Kortikosteroidlerin kullanımının yarı damak, neonatal adrenal yetersizlik ve düşük doğum ağırlığı gibi 3 potansiyel riski olduğu bilinmektedir (27). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gebelik esnasında kullanılan kortikosteroidlerin genel olarak bakıldığında konjenital malformasyon riskinde artışa neden olmadığı fakat yarı damak ve dudak risk artışı konusunda farklı görüşler olduğu bilinmektedir (28).

Literatürde 531 steroid kullanan gebe hastayı kapsayan çalışmada prematürite, spontan abortus ya da gelişme defekti tespit edilmediği belirtilmiştir (29). Çok merkezli yapılan PIANO çalışmasında hamileliğin herhangi döneminde steroid kullanımına maruz kalan 969 kadından olan infantın doğum sonrası 4. yıla kadar takipleri yapılmış. Maternal steroid kullanımı ile konjenital anomali ya da gelişme geriliği tespit edilmiştir (30).

Park-Wylie ve arkadaşları tarafından yapılan ve 10 tane kohort çalışmasının dahil edildiği metaanalizde konjenital malformasyon riskinde artış görülmezken yarı damak ve dudak riskinde anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir (31). Gur ve arkadaşları tarafından yapılan ve 311 kortikosteroid maruziyetli gebelik ile 790 kontrol gebeliğin karşılaştırıldığı prospektif çalışmada kortikosteroid alımı konjenital malformasyon riskinde artış veya yarı damak ve dudak gelişimi tespit edilmiştir (32).

Literatür taramalarında deksametazon ve betametazon gibi sistemik steroid kullanımında vücut ölçülerinde azalma olduğu rapor edildiği için ülseratif koliti olan gebe hastalarda pla-

sentel 11 B hidroksi steroid dehidrogenaz tarafından inaktive edilen prednizon ve prednizolon kullanımının uygun olduğu belirtilmiştir (31).

Anne sütünde kortikosteroidlerin düşük düzeyde tespit edilebileceği ve genellikle anne sütü ile beslenmenin devamının uygun olduğu belirtilmiştir. Laktasyon döneminde anne sütüne geçişi en az olan steroidler olan prednizon ve prednizolon tercih edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Ancak ilaç alımından sonraki 4 saatten sonra beslenmenin uygun olduğu belirtilmiştir (33).

Siklosporin

T lenfosit aktivasyonunu inhibe eden bir kalsinörin inhibitörüdür (34). Refrakter ülseratif kolitte kurtarma tedavisi olarak ve immünmodülatuar ilaçların etkisi ortaya çıkıncaya kadar köprü tedavisi olarak kullanılır (35). Plasentayı geçmesine rağmen fetüs tarafından hızlıca itrah edilir. FDA tarafından C kategorisinde sınıflandırılmaktadır (36).

Otoimmün hastalık nedeniyle veya post transplant dönemde siklosporin kullanan 410 hastanın dahil edildiği toplam 15 çalışmanın metaanalizinde konjenital malformasyon insidansının genel popülasyon ile aynı olduğu belirtilmiştir. Sadece prematürite insidansının arttığı fakat istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı belirtilmiştir (37).

Anne sütüne yüksek oranda geçebilen siklosporin potansiyel nefrotoksik etkisinden dolayı emziren annelerde kullanımının uygun olmadığı belirtilmiştir (38).

Biyolojik Ajanlar

Anti TNF ilaçlar monoklonal antikorlardır. Bu moleküller büyüktür ve spesifik reseptör aracılı mekanizma vasıtasıyla plasentadan aktif transport gerektirir. Antikorlar 2. trimester sonunda ve 3. trimester esnasında plasenta boyunca geçebildiği için, özellikle fetüs için bu ilaçların güvenlik profilini bilmek önemlidir (39).

İnfliksımab (IFX) kimerik yapıda immünglobulin G 1 olup, tümör nekrozis faktör (TNF)- α antagonistidir ve FDA kategorisi B'dir. Adalimumab insan monoklonal antikor olup, gebelik kategorisi B'dir (40). Anti TNF tedavisi hakkındaki sınırlı bilgilere göre konsepsiyondan gestasyonun ilk trimesterine kadar olan dönemde ilacı kullanan hamile kadınlarda herhangi bir önemli yan etki gözlenmemiştir. Bununla birlikte mevcut veriler, anti TNF'lerin yeni doğanın immün sistemini

etkileyebileceği için, 3. trimester esnasında kesilmesi gerektiğini belirten yayınlar vardır. İmmünglobulin antikorları olarak IFX plasentayı geçebildiği için, hamilelik esnasında tedavi alan anne bebeklerinde doğumdan sonraki dönemde 6 aylık oluncaya kadar tespit edilebilir. Bu sebeple FDA 2015 yılı yayınladığı öneri ile bu yeni doğanların infeksiyon için artmış riske sahip olabilecekleri ve aşılanmaları gerektiğini belirtmiştir (39).

Gebelikleri boyunca anti TNF- α kullanan 161 hastanın dahil edildiği çok merkezli PIANO çalışmasında spontan abortus, konjenital anomali, erken doğum, intrauterin gelişme geriliği ve sezaryen oranlarında artış olmadığı tespit edilmiştir (26). Günümüzde literatürde yayınlanmış gebelik esnasında anti TNF kullanımı olan toplam 472 gebelik olduğu bilinmektedir. Bu çalışmaların hepsinin ortak görüşü gebelik esnasında anti TNF kullanımı konjenital malformasyon riskini arttırmamaktır (15).

IFX anne sütünde küçük miktarlarda tespit edilmiştir. Vaka raporları toksisiteye neden olmayacağını söylemesine rağmen uzun dönem etkileri gözlem altındadır (41). Laktasyon döneminde anti TNF tedavisi alan hastaların emzirmeyi kesmeleri önerilmektedir (42). Fakat hem IFX hem de adalimumabın anne sütüne serumdaki düzeyin ancak %1 kadar düşük düzeylerde geçtiği belirtilmiştir. Bu nedenle özellikle adalimumabın laktasyon döneminde kullanımının güvenli olabileceğini belirten yayınlar da vardır (43).

Son Toronto Konsensüs bildirisinde devam eden anti TNF tedavisiyle remisyon idamesinin kısa dönem faydalarının, fetusa olabilecek muhtemel risklerinden daha önemli olduğunu belirtmişlerdir. Eğer hasta tiopurine ve anti TNF tedavisini birlikte kullanmaktaysa ve monoterapiye geçilecekse remisyon idamesi için anti TNF tedaviye devam edilip immünmodulator tedaviyi kesmenin daha uygun olduğu belirtilmiştir (6).

Antibiyotikler

Metronidazol ve siprofloksasin ÜK tedavisinde en sık kullanılan antibiyotiklerdendir. Hayvan çalışmalarında teratojenite ve artmış fetal kayıp gösterilememiştir. Metronidazol, gebelikte kullanımı düşük riskli olup, FDA B kategorisindedir. Burtin ve arkadaşları tarafından yapılan ve 7 farklı çalışmanın dahil edildiği metaanalizde metronidazol kullanımına bağlı teratojenite riskinde artış olmadığı belirtilmiştir (44). Czeizel ve ark. tarafından yapılan ve popülasyon bazlı vaka kontrol

çalışmasında 665 metronidazol kullanan gebenin sadece 9 tanesinde yarık dudak anomalisi tespit edilmiş. Bu hastaların hepsinde kullanım gebeliğin 2.-3. ayında olduğu ve risk artışının anlamlı düzeyde olmadığı belirtilmiştir (45). Metronidazol, günümüzde Center for Disease Control (CDC) tarafından gebeliğin herhangi evresinde baktariyel vajinozis tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir (15).

Anne sütünde yüksek konsantrasyonda bulunduğu için laktasyon döneminde kullanımı önerilmemektedir (46).

Kinolonlar, FDA C kategorisinde ilaçlar olup, hayvan çalışmalarında kondrotoksik etkilerinin olduğu bilinmektedir (36). İnsan çalışmalarında spontan abortus ya da konjenital malformasyon tespit edilmemiş ise de gebeliğin ilk trimesterinde kinolon kullanımından kaçınılması önerilmektedir (47).

DOĞUM ŞEKLİ

Operasyon öyküsü olmayan gebe ÜK'li hastalarda doğum şekli tamamen obstetrik karardır ve ÜK doğum şeklini etkilemez. Sezaryen endikasyonunun normal gebelerden farklı olmadığı belirtilmiştir (48). İleal poş anal anastomoz (İPAA) yapılmış kadınlarda ise doğum şeklinin sezaryen mi yoksa normal doğum mu olması gerektiği tartışmalıdır. İPAA olan olgularda vajinal doğum nedeniyle uzun vadede poş disfonksiyonu ve anal inkontinans gelişebilir. İPAA'sı olan ÜK'li olgularda doğum şekli hasta ve hekimin ortak kararı ile alınmalıdır (49).

Bazı çalışmalarda İPAA sonrası hamileliklerde poş fonksiyonu bakımından vajinal doğumun sezaryen kadar güvenli olduğu belirtilmesine rağmen, fizyolojik çalışmalar ve görüntüleme yöntemleri vajinal doğumun sfinkter hasarı bakımından daha yüksek riske sahip olduğunu göstermektedir (50).

Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu (ECCO) bildirisinde ileoanal poş ya da ileorektal anastomoz varlığının sezaryen için nispi endikasyon olduğu fakat kararın vaka bazlı olarak bireyselleştirilmesi gerektiği belirtilmiştir (51).

Son Toronto Konsensüs bildirisinde ise sfinkter kalitesinde bozulma ve uzun dönem takip çalışmalarının yetersizliği nedeniyle İPAA'lu hastalarda zayıf endikasyon olarak sezaryenin önerilebileceği belirtilmiştir. Ancak sezaryen tercih edilecekse acil şartlarda müdahaleden ziyade planlı operasyonun daha uygun olduğu belirtilmiştir (6).

GEBELİK VE VENÖZ TROMBOEMBOLİZM

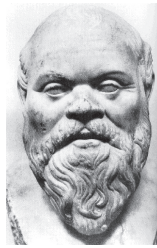
Özellikle alevlenme dönemindeki ÜK hastaları arasında venöz tromboembolizm (VTE) riskinin arttığı belirtilmiştir (52). Gebe kadınlar için düşük molekül ağırlıklı heparinin

unfraksiyone heparine göre daha üstün olduğunu belirtmişlerdir (53). Daha önceden sadece sezaryen sonrası VTE profilaksisi tavsiye edilmesine rağmen son guidelanlar da hastalık alevlenmesi nedeniyle hospitalize edilen tüm İBH'lı hastalara tavsiye edilmiştir (6).

KAYNAKLAR

1. van den Berg SA, de Boer M, van der Meulen-de Jong AE, et al. Safety of tioguanine during pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016 Feb;10(2):159-65. Epub 2015 Oct 26.
2. Schade RR, Van Thiel DH, Gavalier JS. Chronic idiopathic ulcerative colitis. Pregnancy and fetal outcome. *Dig Dis Sci* 1984;29:614-9.
3. Dominitz JA, Young JC, Boyko EJ. Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:641-8.
4. Ananthakrishnan AN, Zadornova Y, Naik AS, et al. Impact of pregnancy on health-related quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *J Dig Dis* 2012;13:472-7.
5. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:735-42.
6. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al; IBD in Pregnancy Consensus Group. The Toronto Consensus Statements for the Management of IBD in Pregnancy. *Gastroenterology* 2015 Dec 11. pii: S0016-5085(15)01773-4.
7. Boulton R, Hamilton M, Lewis A, et al. Fulminant ulcerative colitis in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1994;89:931-3.
8. Schade RR, Van Thiel DH, Gavalier JS. Chronic idiopathic ulcerative colitis. Pregnancy and fetal outcome. *Dig Dis Sci* 1984;29:614-9.
9. Anderson JB, Turner GB, Williamson RC. Fulminant ulcerative colitis in late pregnancy and the puerperium. *J R Soc Med* 1987;80:492-4.
10. Nogard B, Fonager K, Sorensen H, et al. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3165-70.
11. Kalkan İH, Dağlı Ü. Safety of drugs used in cases with ulcerative colitis during pregnancy and lactation. *Türk J Gastroenterol* 2012;23(Suppl 2):48-56.
12. Su C and Lichtenstein GR. Ulcerative colitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 8 th Edn. 2008;2499-88.
13. Czeizel AE. First 25 years of the Hungarian congenital abnormality registry. *Teratology* 1997;55:299-305.
14. Habal FM, Huang VW. Review article: a decision-making algorithm for the management of pregnancy in the inflammatory bowel disease patient. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:501-15.
15. Damas OM, Deshpande AR, Avalos DJ, et al. Treating inflammatory bowel disease in pregnancy: the issues we face today. *J Crohns Colitis* 2015;9:928-36.
16. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2008;25:271-5.
17. Kelley KE, Hernandez-Diaz S, Chaplin EL, et al. Identification of phthalates in medications and dietary supplement formulations in the United States and Canada. *Environ Health Perspect* 2012;120:379-84.
18. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Paediatrics* 2001;108:776-89.
19. Selinger CP, Leong WLR, Lal S. Pregnancy related issues in inflammatory bowel disease: evidence base and patients perspective. *World J Gastroenterol* 2012;18:2600-8.
20. Cuffari C, Hunt S, Bayless TM. Enhanced bioavailability of azathiopurine compared to 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease: correlation with treatment efficacy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1009-14.
21. Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanic J, et al. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:684-88.
22. Truel C, Lopez-San Roman A, Bermejo F, et al. Outcomes of pregnancies fathered by inflammatory bowel disease patients exposed to thiopurines. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2003-8.
23. Casanova MJ, Chaparro M, Domenech E, et al. Safety of thiopurines and anti TNF- α drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:433-40.
24. Francella A, Dyan A, Bodian C, et al. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterol* 2003;124:9-17.
25. Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, et al. PIANO: A 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology* 2012;142:149.
26. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, et al. Azathiopurine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1209-13.
27. Mogadam M, Korelitz BI, Ahmed SW, et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum. *Am J Gastroenterol* 1981;75:265-9.
28. Mogadam M, Dobbins WO 3rd, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Obstetrical Gynecological Survey* 1981;36:385-86.
29. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, et al. National Transplantation Pregnancy Registry: outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine treated kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994;57:502-6.
30. Lin K, Martin CF, Dassopoulos T, et al. Pregnancy outcomes amongst mothers with inflammatory bowel disease exposed to systemic corticosteroids: Results of the PIANO Registry. *Gastroenterology* 2014;146(Suppl 1):S-1.
31. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;65:385-92.
32. Gur C, Diav-Citrin O, Shectman S, et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004;18:93-101.

33. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence – based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohns Colitis* 2010;4:63-101.
34. Lichtiger S. Treatment of choice for acute sever steroid-refractory ulcerative colitis is cyclosporin. *Inflam Bowel Dis* 2009;15:141-2.
35. Ostensen M. Teratment with immunosuppressive and disease modifying drugs during pregnancy and lactation. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:148-52.
36. Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnanc. *J Crohns Colitis* 2012;6:811-23.
37. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantati-on* 2002;71:1051-5.
38. Brache J, Cortot A, Bourreille A, et al. Cyclosporine treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy. *Inflam Bowel Dis* 2009;15:1044-8.
39. Androulakis I, Zavos C, Christopoulos P, et al. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015;21:13205-11.
40. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease-seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:451-63.
41. Chaparro M, Gisbert JP. Letter: Measurement of anti TNF α levels and antibodies against the drug. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:163-4.
42. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1426-38.
43. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, et al. The London Position Statement of The World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohns and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol* 2011;106:214-23.
44. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:525-29.
45. Czeizel AE, Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:322-7.
46. Mahadevan U, Kane S. American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 2006;131:283-311.
47. Van der Woude CJ, Kolacek S, Dotam I, et al. European Crohn's Colitis Organisation (ECCO). European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:493-510.
48. Kelly M, Hunt TM, Wicks AC, Mayne CJ. Fulminant ulcerative colitis and parturition: a need to alter current management? *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:166-7.
49. Juhazs ES, Fozart B, Dozois RR, et al. Ileal pouch-anal anastomosis function following childbirth. An extended evaluation. *Dis Colon Rectum* 1995;38:159-65.
50. Selingman NS, Sbar W, Berghella V. Pouch function and gastrointestinal complications during pregnancy after ileal pouch anal anastomosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:525-30.
51. Winter R, Nogard BM, Friedman S. Treatment of the pregnant with inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2015 Dec 9. [Epub ahead of print]
52. Brooms G, Granath F, Linder M, et al. Birth outcomes in women inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure. *Inflam Bowel Dis* 2014;20:1091-98.
53. Bates SM, Greer IA, Middeldrop S, et al. VTE, thromphilia, antithrombotic therapy and pregnancy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e691S-e736S.



**SOKRATES
(MÖ 469-MÖ 399)**

Kimseye hiçbir şey öğretemem, sadece onların düşünmelerini sağlayabilirim.