

Fertilite, Gebelik ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

Fertility, Pregnancy and Inflammatory Bowel Diseases

Özgür SİRKECİ, Altuğ ŞENOL

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Isparta

Özet • İnflamatuvar bağırsak hastalıkları sıklıkla doğurganlık çağındaki hastaları etkiler, hastaların %50'si 35 yaşından önce tanı alır. Bu nedenle inflamatuvar bağırsak hastalıklarının fertilite ve gebelik ilişkisi büyük önem taşır. Gebeliğin anne tam bir remisyonda iken olması ve remisyonun gebelik boyunca idamesi inflamatuvar bağırsak hastalıkları ilişkili olası maternal ve fetal yan etkilerin minimize edilmesini sağlayacaktır. Aktif hastalığı olanların gebelik süresince hastalığının aktif seyretme riski yüksektir. Aktif hastalık anlamlı düzeyde artmış preterm eylem riski ile ilişkilidir. Gebelik süresince ülseratif kolitli hastaların Crohn hastalığına göre aktif seyretme riski yüksektir. Anne ve fetus sağlığı açısından en doğru zaman gebelik tarihinden en az 3-6 ay önce klinik remisyonun sağlanmış olmasıdır. Hastalık ilişkili aktif inflamasyonun gebelik ve fetus üzerine olumsuz etkileri daha fazla olduğu için hastaları remisyonunda tutan tedavinin gebelik ile ilişkili bir kontrendikasyon yok ise devam ettirilmesi önemlidir. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları tedavisinde kullanılan birçok ilacın güvenle gebelikte de kullanılabiliyor olması önemli bir avantajdır.

Anahtar kelimeler: Crohn hastalığı, ülseratif kolit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, gebelik, fertilite

Abstract • Inflammatory bowel diseases often affect patients of childbearing age, 50% of patients are diagnosed before the age of 35. Therefore, the relationship of inflammatory bowel diseases with fertility and pregnancy is of great importance. Being pregnant while the mother is in a complete remission and maintaining the remission throughout pregnancy will minimize the possible maternal and fetal side effects associated with inflammatory bowel diseases. Those with active disease have a high risk of being active during pregnancy. Active disease is associated with a significantly increased risk of preterm labour. During pregnancy, patients with ulcerative colitis have a higher risk of being active compared to Crohn's disease. The best time for maternal and fetal health is when clinical remission is achieved at least 3-6 months before the pregnancy date. Active disease has more adverse effects on pregnancy and the fetus, consequently it is important to continue the treatment that keeps patients in remission. The fact that many drugs used in the treatment of inflammatory bowel diseases can be used safely during pregnancy is an important advantage.

Key words: Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel diseases, pregnancy, fertility

GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) sıklıkla doğurganlık çağındaki hastaları etkiler ve pik insidansını da bu yaşlarda yapar (15-40 yaş), hastaların %50'si 35 yaşından önce tanı alır (1). Bu nedenle İBH'nın fertilite ve gebelik ilişkisi büyük önem taşır. Gebeliğin anne tam bir remisyonda iken olması ve remisyonun gebelik boyunca idamesi İBH ilişkili olası

maternal ve fetal yan etkilerin minimize edilmesini sağlayacaktır. Bu nedenle gebelik öncesi, gebelik ve doğum sonrası bebeğin laktasyonu süresince İBH ilişkili veya tedavide kullanılan ajanlarla ilgili olası olumsuz sonuçlar aile ile ayrıntılı bir şekilde paylaşılmalı tedavi ve takip planı net bir şekilde oluşturulmalıdır.

İletişim: Özgür SİRKECİ • Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Çünür, Isparta • ozgursirkeci@hotmail.com • Sirkeci Ö, Şenol A. • Fertility, Pregnancy and Inflammatory Bowel Diseases • The Turkish Journal of Current Gastroenterology 2023;25:108-116.

FERTİLİTE ve İBH

Remisyonadaki İBH'lı hastaların fertilitite oranları genel popülasyonla benzerdir fakat daha düşük doğum oranları hastaların hastalık ve tedavide kullanılan ilaçlar nedeniyle oluşan endişelerine bağlı gebelik istememeleri ile ilişkilidir (2).

Bazı durumlarda ise fertilitite etkilenebilir; aktif Crohn hastalığı (CH) olan hastalarda over ve fallopiyan tüpler etkilenebilir. Perianal Crohn hastalığında disparoni görülebilir (3). Bazı ilaçlar erkeklerde fertilititeyi etkileyebilir. Örneğin metotreksat ve sülfasalazin reversibl oligospermiye yol açabilir. Ayrıca sülfasalazin azalmış sperm motilitesi ve anormal sperm morfolojisi ile ilişkilidir (4,5). Anti-tümör nekrozis faktör (TNF) tedavisi ile yapılan çalışmalarda ise sperm kalitesinin etkilenmediği gözlenmiştir (6). İBH nedeniyle uygulanan cerrahi prosedürlere bağlı fertilitide etkilenme olabilir. Proktokolektomi erkeklerde empotans ve ejakülasyonda problemlere yol açabilir. Restoratif proktokolektomi ve ileoanal anastomoz adneksiyel yapışıklıklara dolayısıyla infertilititeye neden olabilir (7,8). Danimarka'da yapılan bir kohort çalışmasına göre yardımcı üreme teknikleri tedavisi alan hastalarda ülseratif kolit (ÜK) olanlar ve CH nedeni ile cerrahi uygulanmış hastalarda gebelik oranları daha düşük saptanmıştır (9).

Gebelik öncesi hastaların bilgilendirilmesi; gebelik kararının verilebilmesi, gebelik süresince hastalığın takibi ve yönetimi açısından oldukça önemlidir. Özellikle tedavilerin devamlılığı gereksiz yere ilaçların bırakılması ve olası İBH alevlenmelerinin önüne geçilmesi hastaların yeterince bilgilendirilmesi ile sağlanabilir.

Çocuklarda İBH riskine bakacak olursak; İBH mendelyan olmayan bir kalıtım modeli izler. İBH'lı hastaların 1. derece akrabalarında genel popülasyona göre 3-20 kat İBH gelişme riski vardır (10). Hastalığın klinik özellikleri de kalıtım riskini etkilemektedir. Örneğin ileal tutulum, fibrostenotik ve fistülizan tip CH olan hastaların çocuklarında risk daha fazladır ve daha erken yaşta ve daha ciddi hastalık gelişme riski taşırlar (11).

Kadın hastalar gebelik planlamalarını remisyonunda iken yapmalıdırlar. Aktif hastalığı olanların gebelik süresince hastalığının aktif seyretme riski yüksektir (12). Aktif hastalık anlamlı düzeyde artmış preterm eylem riski ile ilişkilidir. Gebelik süresince ÜK'lı hastaların Crohn hastalığına göre aktif seyretme riski yüksektir. Gebelik süresince Th₁ ilişkili hastalıklarda iyi-

leşme görülürken Th₂ ilişkili hastalıkların seyrinde kötüleşme görülebilir. Bilindiği üzere Crohn hastalığı Th₁/Th₁₇ ile ilişkili iken ÜK Th₂/Th₁₇ ile ilişkili bir hastalıktır, bu da iki benzer hastalığın gebelik süresinde neden farklı bir seyir gösterme eğiliminde olduğunu açıklar (13).

Gebelik planlayan hastalarda fertilititeyi etkileyen ve gebelikte olası teratojen etkileri olan ilaçlar kesilmeli ya da değiştirilmelidir.

Sülfasalazin oligospermiye neden olabilir fakat 5-aminosalisilik asitin (5-ASA) böyle bir yan etkisi yoktur. Bu nedenle sülfasalazin kesilerek 5-ASA'ya geçilebilir (14). Metotreksat teratojen etkileri nedeni ile gebelikten 4 ay önce kesilmelidir (15). İmmünomodülatör ve biyolojik ajanların gebelik öncesi paternal kullanımı konjenital anomali, preterm eylem, düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmemiştir (16). Fakat başka bir nedenle açıklanamayan paternal fertilitite durumunda tiyopürinlere ara verilmesi düşünülebilir.

GEBELİK ve İBH

Aktif hastalık varlığı gebelik boyunca anne ve fetüs sağlığı açısından en önemli tehditlerdir. İdeal olarak gebelikten 3-6 ay önce klinik ve endoskopik remisyonla ulaşılmış olması anne ve fetüs sağlığı açısından daha uygun bir durumdur.

Laboratuvar Değerlendirme

Gebelik süresince fizyolojik olarak sedimentasyon hızında artış, hemoglobin, demir ve albümin seviyelerinde düşüş gözlenir, bu tablo aktif hastalıkta da görülebilecek bir durumdur. Bu nedenle gebelik süresince güvenilir belirteçler değildirdir. Fekal kalprotektin gebelik süresince hastalık aktivitesinin takibinde kullanılacak basit ve güvenilir bir testtir. Anti-TNF tedavisi almakta olan orta-ciddi İBH'lı gebe kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada 200 ug/ml üzerindeki fekal kalprotektin düzeyleri hastalık aktivitesini %67-74 predikte edebilmiştir (17). İBH tanılı gebe hastaların gebelik öncesi, gebelik süresince her trimesterde ve postpartum dönemde hastalık aktivitesi açısından fekal kalprotektin ile takip edilmesi önerilmektedir.

Endoskopi

Gebelik süresince fleksible sigmoidoskopi veya kolonoskopi güçlü bir endikasyon varlığında güvenli bir şekilde yapılabilir

(18). Sedasyonun kullanılmadığı fleksibl sigmoidoskopi tercih edilmelidir. Bağırsak hazırlığı polietilen glikol solüsyonu ile güvenle yapılabilir. Sodyum fosfat solüsyonları olası elektrolit anormalliği riski nedeni ile gebelik süresince kullanılmamalıdır. Anestezik maddelere intrauterin maruziyet güvenli kabul edilmektedir. İşlem süresince tüm trimesterlerde eksternal bası ve özellikle 2. ve 3. trimesterlerde, aorta ve vena kava inferiora bası riski nedeni ile supin pozisyonundan kaçınılmalıdır (19).

Radyolojik Görüntüleme

Gebelik süresince radyolojik görüntüleme ihtiyacı olursa öncelikle ultrason ve magnetik rezonans görüntüleme tercih edilmelidir. Fakat özellikle de 1. trimesterde kontrast madde olarak gadolinyum kullanımından kaçınılmalıdır. Bilgisayarlı tomografi kullanımı gerekirse de aslında alınan radyasyon düzeyi fetal hasar oluşturacak düzeyde olmamakla birlikte sadece çok gerekli hallerde kullanılmalıdır. İyotlu kontrast maddeler plasentayı geçebilmektedir fakat yapılan sınırlı hayvan ve insan çalışmalarında klinik hasar gözlenmemiştir (20).

GEBELİK VE İBH İLAÇLARI

Gebelik süresince İBH'lı hastaların en büyük endişesi kullanılan ilaçlar olmuştur. Birçok hasta yanlış ve yetersiz bilgilendirme nedeni ile ilaçlarını bırakmakta ve kontrolsüz aktif hastalığa maruziyet nedeni ile istenmeyen maternal ve fetal sonuçlarla karşılaşmaktadır.

Antibiyotikler

Metronidazol ve siprofloksasin İBH tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Metronidazolün uzun dönem kullanımı rodentlerde karsinogenik, bakterilerde de mutajenik özellikler göstermiştir. Gebelik süresince metronidazol kullanımı olan 922 hasta ile yapılan bir çalışmada metronidazolün konjenital anomali, preterm eylem, düşük doğum ağırlığı ile ilişkisi saptanmamıştır (21). Fakat yine de uzun dönem kullanımından kaçınılmalı, kullanımı kısa periyotlarla sınırlanmalıdır.

Siprofloksasin büyüme kıkırdağını etkileyip artropatiye yol açabileceği için gebelerde ve 18 yaşın altındaki hastalara önerilmemektedir. Özellikle gebeliğin ilk 3 ayında kullanımından kaçınılmalıdır. Siprofloksasin süte çok düşük miktarlarda geçtiği için laktasyon döneminde kullanılabilir (22).

Amoksisilin-klavulanik asit gebelik ve laktasyon döneminde güvenle kullanılabilir (23). Rifaksimim kullanımı ile ilgili gebelik ve laktasyon döneminde yapılmış bir çalışma yoktur, fakat hayvan çalışmalarında gözlenen teratojenik etkileri nedeni ile gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı önerilmemektedir (24).

Sülfasalazin ve 5-Aminosalisilik Asit

Hastalık ilişkili aktif inflamasyonun gebelik ve fetüs üzerine olumsuz etkileri daha fazla olduğu için sülfasalazin veya 5-ASA ile remisyonunda olan hastaların gebelik ve laktasyon süresince idame tedaviye devam etmesi önerilir. Gebelik boyunca sülfasalazin kullanan hastalar genel popülasyonla karşılaştırıldığında düşük doğum ağırlığı, erken doğum, ölü doğum, konjenital anomali, spontan abortus indidansı arasında fark saptanmamıştır. Fakat sülfasalazin folik asit metabolizmasını etkilediğinden 2 mg/gün folik asit replasmanı yapılmalıdır. 5-ASA'lar gebelik boyunca güvenle kullanılabilir, fakat dibütül fitalat (DBT) ile kaplı formülasyonlar hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda teratojen etkiler gösterdiğinden kullanılmamalıdır. Zaten günümüzde DBT kaplı formülasyonlar kullanılmamaktadır (26). Fakat olası fetal böbrek hasarı açısından 5-ASA dozunun 3 gr/gün ile sınırlandırılması önerilir. Sülfasalazin ve 5-ASA süte düşük konsantrasyonlarda geçebilmektedir bu nedenle bebekler anne sütü ilişkili ishal açısından takip edilmelidirler (27).

Glukokortikoidler

Glukokortikoidlerin gebelik boyunca kullanımı düşük riskli olarak kabul edilmektedir. Oral, topikal ve intravenöz formları, gebe olmayan İBH'lı hastalarda olduğu gibi akut alevlenme durumunda kullanılabilir. Eski çalışmalarda gebelikte glukokortikoid kullanımının yarık damak riskini 3 kat arttırdığı bildirilmiş olsa da yakın zamanda yapılan birçok çalışmada bu risk tespit edilmemiştir. Gebeliğinin ilk trimesterinde kortikosteroid kullanan 51973 hastanın incelendiği geniş bir seride orafasiyal malformasyon riskinde artış saptanmamıştır (28,29). Ayrıca palatal kapanma gebeliğin 12. haftasında tamamlanır ve bu risk sadece 12. haftaya kadar olan kullanımlarda var olabilir. Gebelikte glukokortikoid kullanımı fetal adrenal yetmezlik ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir. Aslında glukokortikoidler anne tarafından hızla metabolize edilir ve plasental 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz tarafından inaktif metabolitlerine çevrilir ve fetüste çok düşük konsantrasyonlarda saptanır (30). Fakat uzun dönem yüksek doz

steroid (>20 mg/gün) özellikle de 3. trimesterde maruziyet halinde fetal adrenal yetersizlik gelişebilir ve yakın takip gerektirir (31). Gebelik süresince glukokortikoid kullanımı gebelik ilişkili hipertansiyon, gestasyonel diyabet, erken membran rüptürüne bağlı preterm eylem riskini artırabilir. Bu nedenle risk altındaki hastalar yakın takip edilmelidirler (32).

Azotiyoprin ve 6 Merkaptopürin

Tiyopürinlerin gebelikte kullanımı düşük riskli olarak kabul edilmektedir. İBH'lı 3045 hastanın metanalizinde tiyopürin kullanımı erken doğum ile ilişkilendirilmiş fakat konjenital anomali ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmemiştir (33). Ayrıca tiyopürinlerin bırakılması gebelik boyunca yüksek relaps ve aktif hastalık ile ilişkilidir ve hastalığın aktif olarak seyretmesi düşük doğum ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur (34). Fakat yakın zamanda yapılan bir ulusal Fransız çalışmasında tiyopürin monoterapisi, tedavi almayan ve anti-TNF kullananlar ile karşılaştırıldığında ölü doğum, preterm eylem ve gestasyonel yaşa göre büyük fetal gelişim ile ilişkilendirilmiştir. Anti-TNF ve tiyopürin kombinasyonu yine erken doğum ve yaşa göre büyük fetal gelişim ile ilişkilendirilmiştir (35). Bu fetal yan etkiler PIANO (Pregnancy in IBD and Neonatal Outcomes) çalışmasında ise tespit edilmemiştir (36). Hasta gebelik öncesi derin remisyonda ise tiyopürin tedavisinden biyolojik ajan monoterapisine geçilebilir. Monoterapiye geçen hastalarda 2 yıllık takipte endoskopik ve klinik relaps sıklığında artış saptanmamıştır, fakat eğer hastayı remisyonda tutmak için kombinasyon tedavisi gerekli ise tedaviye bu şekilde devam edilmelidir. Gebelik sırasında geç başlayan etkisi ve idiosinkrazik yan etkileri nedeni ile yeni tiyopürin tedavisine başlamak önerilmez. Özellikle 2. trimesterden sonra tiyopürin metabolitlerinde artış ve nadir de olsa bu nedenle gebeliğin intrahepatik kolestazi ile ayırt edilemeyen hepatotoksisite gelişebilir. Bu nedenle tiyopürin metabolit düzeylerinin ölçümü ve karaciğer fonksiyon testlerinin her trimesterde kontrolü düşünülmelidir. Tiyopürinler anne sütünde düşük konsantrasyonlarda tespit edilebilir fakat bebeklerde metabolitleri tespit edilemeyecek seviyededir, bu nedenle her ne kadar bu konuda bilgi sınırlı olsa da hasta ile fayda zarar oranı da görüşülerek tedaviye devam edilebilir (22).

Anti-Tümör Nekrozis Faktör Ajanları

İBH tedavisinde kullanılan bütün biyolojik ajanlar (Certolizumab-pegol hariç) özellikle 27. gestasyonel haftadan sonra

yüksek konsantrasyonda plasentadan geçmeye başlar. Bu hafta aynı zamanda maternal immünglobülinlerin de plasentadan geçmeye başladığı dönemdir ve organogenezin tamamlandığı 10. haftadan çok daha sonradır. Son trimesterde kord kanında maternal kandan daha yüksek anti-TNF düzeyleri saptanmıştır. Kord kanındaki infliksimab düzeyi maternal düzeyden 2.6 kat fazla iken adalimumab düzeyleri kord kanında 1.5 kat daha fazla tespit edilmiştir (37). İnanın hem in utero hem de yaşamın ilk aylarında anti-TNF'lere maruz kalacak olması bu dönemde zaten hassas olan immün sistem üzerine istenmeyen etkilere neden olabilir. Anti-TNF ajanların 3. trimester öncesi kesilmesi fetüste biyolojik ajan maruziyetinin önüne geçecektir. Bununla birlikte biyolojik ajanların erken kesilmesi relaps riskinin artmasına ayrıca uzun süre ilaç tatili de özellikle postpartum periyotta sekonder yanıt kaybına yol açacaktır.

Bir prospektif kohort çalışmasında en az 8 aydır remisyonda olan 51 hasta gebeliğinin 25. haftasında anti-TNF tedaviyi kesmiş ve gebeliğin sonuna kadar %9.8, postpartum 3. aya kadar %15.7 hastada relaps gelişmiştir. Gebeliğin 3 trimesterinde ve sonrasında tedaviye devam eden 32 hastada ise relaps oranı %15.6 olmuştur (38). PIANO çalışmasında da 3. trimester başında anti-TNF tedavisi kesilen hastalar ile tedaviye kesintisiz devam eden hastalar karşılaştırıldığında postpartum 4., 9. ve 12. aylarda relaps riskinde artış saptanmamıştır (36). Fransız ulusal sağlık sistem verilerine göre ise 1457 anti-TNF kullanan gebe değerlendirilmiş ve 24. haftada anti-TNF tedavisini kesen ve 24. haftadan sonra devam eden hastalar karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tedavinin erken kesilmesi relaps riskini anlamlı düzeyde arttırmıştır (39). Bir başka çalışmada ise 3. trimesterde de tedaviye devam eden hastaların bebeklerinin doğum ağırlığı 300 gr daha düşük tespit edilmiştir (40). Anti-TNF tedaviyi gebeliğin henüz başında kesen hastalar ile tedaviye 3. trimesterde de devam eden hastalar karşılaştırıldığında gebelik süresince istenmeyen olaylar ve spontan abortus riskinde belirgin artış saptanmıştır; yaklaşık her üç hastadan birinde nüks görülmektedir (41). İBH tanılı 5293 anti-TNF tedavisi (24. haftaya kadar) almakta olan gebe hasta ile yapılan çalışmada daha az hastalık aktivasyon riski tespit edilirken, gebelik komplikasyonları ile ilgili bir artış tespit edilmemiştir (42). Gebelikte anti-TNF kullanan 841 annenin çocuklarının 4 yıllık takiplerinde ise ciddi enfeksiyon riskinde artış görülmemiştir (38). PIANO çalışmasında da

1490 gebe hasta incelenmiş ve kombinasyon (biyolojik ajan + tiyopürin) ve biyolojik ajan monoterapisi alan hastalarda gebelik komplikasyonlarında (konjenital anomali, preterm eylem, düşük doğum ağırlığı) artış tespit edilmemiştir (36). Biyolojik ajanların tiyopürinlerle kombinasyonuna in utero maruziyeti olan infantların 5 yıllık uzun dönem takiplerinde majör enfeksiyon, malignite, nöropsikiyatrik hastalık ve otizm riskinde artış saptanmamıştır (43). Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde maternal, fetal ve infant ilişkili riskleri en aza indirmek için en akılcı yol Toronto Uzlaşma Raporu önerisi olan 22-24. haftalardan sonra anti-TNF kullanımının mümkün ise kesilmesi, eğer relaps riski yüksek ise tedaviye devam edilmesidir.

İnfliksımab

İnfliksımab gebelik öncesi erkek ve kadın hastalar tarafından ve gebelik süresince kullanılabilir. Gebelik boyunca infliksımab kullanan hastalar ile genel popülasyon karşılaştırıldığında canlı doğum, düşük ve tedavinin sonlandırılması oranları arasında fark saptanmamıştır (44). Hastalar gebelik öncesi dozları ile devam etmelidirler. Tedavinin bırakılması hastalık aktivitesinde artışa ve maternal-fetal komplikasyonlara neden olur. Eğer hasta 8 haftada bir tedavi alıyor ise son tedavi dozu 30-34. haftalarda, 4 haftada bir tedavi alıyor ise 37-39. haftalarda yapılmalıdır. İnfliksımab 2. trimesterin ortalarından itibaren plasentaya geçmeye başlar ve son trimesterin sonlarına doğru maksimum seviyeye çıkar. Kord kanında yapılan analizlerde yüksek düzeylerde infliksımab saptanmıştır. Bu da yenidoğanda enfeksiyon riskinde artış ve aşuların etkinliğinde azalmaya sebep olabileceği düşüncesini ortaya koymuştur, fakat 179 İBH tanılı gebe hasta ve bebeklerinde yapılan çalışmada Hemophilus influenza B, tetanoz toksin aşularına alınan serolojik yanıt düzeylerinde normal popülasyonla karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır. Infantlarda yapılan analizlerde ise 9. aya kadar serumda infliksımab düzeyleri saptanabilmiştir, bu nedenle infantlara ilk 9 ay canlı aşı yapılmamalıdır, diğer aşılara ise aşı takviminde olduğu gibi devam edilmelidir (45). Ülkemiz zorunlu aşı takvimine göre 2. aydaki BCG aşısı ve zorunlu aşı takviminde olmayan fakat önerilen 2., 4. ve 6. aylardaki rotavirüs aşısı yapılmamalıdır.

Adalimumab

Adalimumab gebelik öncesi ve gebelik süresince 3. trimester dahil kullanılabilir. Adalimumabın gebelik boyunca kullanımı

konjenital malformasyon, erken doğum, spontan abortus, ölü doğum sıklığında artışa yol açmamıştır. Süte düşük konsantrasyonlarda geçebilir fakat infantlarda herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır (45).

Certolizumab pegol

Certolizumab humanize anti-TNF-alfa monoklonal Fab antikorudur. Diğer anti-TNF'ler 3. trimesterde plasentadan geçerken certolizumab Fc komponenti olmadığından, plasental FcRn'ye bağlanamaz ve bu nedenle plasentadan fetüse geçmez. Gebelik süresince kullanılabilir ve infant aşı programında değişiklik yapılmasına gerek yoktur (36).

DiĞER BİYOLOJİK AJANLAR

Vedolizumab

İBH alevlenmelerinin önüne geçmek için gebelikte vedolizumab tedavisine devam edilmelidir. Vedolizumab'ın gebelikte kullanımı ile ilgili bilgi halen yetersizdir, düşük sayıda vaka kontrol çalışmalarında elde edilen bilgiye göre gebelik ve fetal komplikasyonlarda artış gözlenmemiştir. Yetmiş üç İBH tanılı hasta ile yapılan bir vaka kontrol çalışmasında vedolizumab, anti-TNF kullanan ve sağlıklı kontrol grubu değerlendirilmiş, anti-TNF ve vedolizumab kullanan hastalarda düşük, ölü doğum ve konjenital anomali riskinde artış saptanmamıştır (46). Bir meta analizde de vedolizumab kullanan gebelerde anti-TNF kullanan hastalara göre daha sık erken gebelik kaybı ve preterm eylem bildirilmiştir. Fakat vedolizumab kullanan hastaların daha önce anti-TNF kullanmış olan ve yetersiz yanıt nedeni ile vedolizumaba geçilmiş hastalar olmaları bu durumla ilişkili olabilir. Halen vedolizumabın gebelikte güvenle kullanılabilirliği konusunda yeterli veri yoktur. Bu nedenle alternatif tedavinin olmadığı hastalarda kullanılması gerektiği bildirilmektedir. Vedolizumabın uzun yarı ömrü (25.5 gün) nedeni ile fetal maruziyeti azaltmak için son dozun tahmini gebelik tarihinden ortalama 8.5 hafta önce yapılması önerilmektedir. Anne sütündeki vedolizumab konsantrasyonları oldukça düşük düzeydedir ve yenidoğanda gastrointestinal ve sistemik immünesupresyona yol açmayacağı düşünülmektedir (47).

Ustekinumab

İBH tanılı hastalar ile ustekinumabın gebelikte kullanımı ile ilgili deneyim sınırlıdır fakat psöriazis tanılı hastalardan elde edilen verilere göre fetal malformasyon oranları genel popü-

lasyona benzer düzeydedir. Bir çalışmada ustekinumab kullanan 29 gebede 26 (%90) canlı doğum, 2 (%7) spontan abortus, 1 (%3) elektif terminasyon bildirilmiştir ve bu oranlar anti-TNF kullanan hastalara benzer düzeydedir. Halen eldeki veriler yetersizdir, ayrıca İBH tedavisinde kullanılan ustekinumab dozları psöriaziste kullanılan dozlardan yüksektir, bu nedenle kullanımı sadece alternatif tedavi seçeneği olmayan hastalarla sınırlanmalıdır. Tedavinin son dozunun tahmini gebelik tarihinden 8-12 hafta önce yapılması önerilmektedir. Anne sütünde saptanabilir fakat protein yapısından dolayı infantın midesinde denatüre olacağı düşünülmektedir ve deneyimlere göre infantta yan etkilere yol açmamaktadır (47).

Tofasitinib

Hayvan çalışmalarında fetal anomaliler bildirilmiştir. Aslında bu çalışmalarda kullanılan doz insanlarda önerilen dozun çok üstündedir. Fakat halen kısıtlı veri nedeni ile tofasitinib kullanımı gebelikte kontrendike olarak değerlendirilmektedir (47).

GEBELİKTE İBH ATAK YÖNETİMİ

Gebelikte antibiyotiklerin, 5 ASA'ların, kortikosteroidlerin, anti-TNF ajanların kullanılabilir olması olası İBH atağı varlığında gebe olmayan hastalarla aynı tedaviyi yapabilmeye olanak sağlamıştır. Tedavi seçimi hastalığın şiddeti ve gestasyonel haftaya göre planlanmalıdır. Otuz yedinci gestasyonel haftasına yakın bir gebede İBH atağı varlığında 37. hafta ve hemen sonrasında doğum planlanabilir. Böylelikle steroidlere ve anti-TNF ajanlara bağlı olası preeklampsi, hipertansiyon ve enfeksiyon gibi komplikasyon risklerinin önüne geçilebilir. Azotiyoprin geç başlayan etkisi ve idiyosinkrazik yan etkileri nedeni ile tercih edilmemelidir. Vedolizumab etkinliğin hızlı başlaması için kortikosteroid ile kombine olarak başlanabilir. Ustekinumab ile deneyim ise sınırlıdır (48).

DOĞUM ŞEKLİ

Doğuma yakın dönemde aktif perineal hastalık yok ise vajinal doğum tercih edilebilir. Fakat aktif perineal hastalık, kompleks rekto vajinal fistül hikayesi varlığında sezaryen, doğum şekli olarak tercih edilmelidir. Vajinal doğum sırasında ise perineal travmalar konusunda dikkatli olunmalı ve epizyotomidenden kaçınılmalıdır (49).

POSPARTUM TAKİP

Postpartum dönemde hastalık aktivitesinin kontrolü için tedavilerin bu dönemde kesintisiz devam ettirilmesi gereklidir. Doğumdan 24-48 saat önce alınan anti-TNF tedavilerde sezaryen ya da vajinal doğum ilişkili yara iyileşmesinde gecikme olmamaktadır. Postpartum dönemde non steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ağrı kontrolü için kısa süreli kullanılabilir. Postpartum dönemde hastanede yatış süresince profilaktik antikoagülan kullanılmalıdır (50).

SONUÇ

Gebelikte İBH yönetiminin en önemli noktası doğru zamanda gebeliğin planlanmasıdır. Bu nedenle gebelik planlayan ailenin, İBH ve tedavide kullanılan ajanların fertilitate, gebelik ve fetüs sağlığı üzerine olan etkileri hakkında bilgilendirilmesi sağlanmalıdır. Gebelik boyunca remisyon idamesinin sağlanması için mevcut bilgiler ışığında en doğru tedavi planının aile ile birlikte oluşturulması gereklidir. Anne ve fetüs sağlığı açısından en doğru zaman gebelik tarihinden en az 3-6 ay önce klinik remisyonun sağlanmış olmasıdır. İBH tedavisinde kullanılan birçok ilacın güvenle gebelikte de kullanılabilmesi önemli bir avantajdır (Tablo 1) (48,51).

Tablo 1. Gebelikte İBH tedavisinde kullanılan ilaçların güvenlik profili

İlaç	Gebelikte Kullanılabilirliği	Laktasyonda Kullanılabilirliği	İnfanlar için Öneriler	Uyarılar
Kortikosteroidler	Sadece gerekli olduğu alevlenmelerde	Kullanılabilir		Yüksek dozları geçici olarak anne sütünün kesilmesine yol açabilir.
Antibiyotikler				
Siprofloksasin	Önerilmez (özellikle ilk trimesterde kullanılmamalı)	Kısa periyotlarla kullanılabilir		
Metronidazol	Kullanımı kısa periyotlarla sınırlandırılmalı	Önerilmez		
Amoksisilin/klavulanat	Kullanılabilir			
Aminosalisilatlar				
Sülfasalazin	Kullanılabilir	Genellikle kullanılabilir	İshal ve hemoliz açısından dikkatli olunmalı	Gebelik boyunca 2 mg/gün folik asit önerilir.
Meselazin	Kullanılabilir	Kullanılabilir		Dibutil fitalat içermeyen tüm formülasyonlar kullanılabilir
İmmünmodülatörler				
Metotreksat	Konsepsiyondan en az 3 ay önce kesilmeli ve folat replasmanına devam edilmelidir.			
Azotiyoprin	Kullanılabilir	Kullanılabilir		
Siklosporin	Genellikle kullanılabilir	Kullanılabilir		
Takrolimus	Genellikle kullanılabilir	Kullanılabilir		
Biyolojik Ajanlar				
Adalimumab	Kullanılabilir	Kullanılabilir	İlk 6 ay canlı aşılar yapılmamalı	İlaç uygulaması doğumdan 1-2 gün sonra olacak şekilde planlanmalı
İnfiksimab	Kullanılabilir	Kullanılabilir	İlk 6 ay canlı aşılar yapılmamalı	İlaç uygulaması doğumdan 1-2 gün sonra olacak şekilde planlanmalı
Golimumab	Kullanılabilir	Kullanılabilir	İlk 6 ay canlı aşılar yapılmamalı	İlaç uygulaması doğumdan 1-2 gün sonra olacak şekilde planlanmalı
Certolizumab	Kullanılabilir	Kullanılabilir	Transplasental geçiş olmadığı için canlı aşılar yapılabilir	Gebelik ve postpartum dönem için plana gerek yoktur.
Anti-İntegrinler				
Vedolizumab	Kullanılabilir	Kullanılabilir	İlk 6 ay canlı aşılar yapılmamalı	İlaç uygulaması doğumdan 1-2 gün sonra olacak şekilde planlanmalı
Natalizumab	Genellikle kullanılabilir	Genellikle kullanılabilir		İlaç uygulaması doğumdan 1-2 gün sonra olacak şekilde planlanmalı
Anti-IL 12/23				
Ustekinumab	Kullanılabilir	Kullanılabilir	İlk 6 ay canlı aşılar yapılmamalı	İlaç uygulaması doğumdan 1-2 gün sonra olacak şekilde planlanmalı
Küçük moleküller				
Tofacitinib	Önerilmez	Önerilmez		Konsepsiyondan 4 hafta önce kesilebilir.
Ozanimod	Önerilmez	Önerilmez		Konsepsiyondan 3 ay önce kesilebilir.

İL: İnterlökin

KAYNAKLAR

1. Heetun ZS, Byrnes C, Neary P, O'Morain C. Review article: Reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:513-33.
2. Mañosa M, Navarro-Llavat M, Marín L, et al. Fecundity, pregnancy outcomes, and breastfeeding in patients with inflammatory bowel disease: a large cohort survey. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:427-32.
3. 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.
4. Ley D, Jones J, Parrish J, et al. Methotrexate Reduces DNA Integrity in Sperm From Men With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2018;154:2064-77.
5. Toovey S, Hudson E, Hendry WF, Levi AJ. Sulphasalazine and male infertility: reversibility and possible mechanism. *Gut* 1981;22:445-51.
6. Grosen A, Bungum M, Christensen LA, et al. Semen Quality and Sperm DNA Integrity in Patients With Severe Active Inflammatory Bowel Disease and Effects of Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibitors. *J Crohns Colitis* 2019;13:564-71.
7. Narendranathan M, Sandler RS, Suchindran CM, Savitz DA. Male infertility in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:403-6.
8. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1575-80.
9. Nørgård BM, Larsen PV, Fedder J, et al. Live birth and adverse birth outcomes in women with ulcerative colitis and Crohn's disease receiving assisted reproduction: a 20-year nationwide cohort study. *Gut* 2016;65:767-76.
10. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology* 2001;120:816-9.
11. Henckaerts L, Van Steen K, Verstreken I, et al. Genetic risk profiling and prediction of disease course in Crohn's disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:972-80.
12. Abhyankar A, Ham M, Moss AC. Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:460-6.
13. Castiglione F, Pignata S, Morace F, et al. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. *Ital J Gastroenterol* 1996;28:199-204.
14. Wu FC, Aitken RJ, Ferguson A. Inflammatory bowel disease and male infertility: effects of sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid on sperm-fertilizing capacity and reactive oxygen species generation. *Fertil Steril* 1989;52:842-5.
15. Friedman S, Larsen MD, Magnussen B, et al. Paternal use of azathioprine/6-mercaptopurine or methotrexate within 3 months before conception and long-term health outcomes in the offspring-A nationwide cohort study. *Reprod Toxicol* 2017;73:196-200.
16. Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:15-22.
17. Kammerlander H, Nielsen J, Kjeldsen J, et al. Fecal calprotectin during pregnancy in women with moderate-severe inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:839-48.
18. De Lima A, Zelinkova Z, Van Der Woude CJ. A prospective study of the safety of lower gastrointestinal endoscopy during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015;9:519-24.
19. ACOG Committee Opinion No. 775: Nonobstetric surgery during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019;133:e285-6.
20. Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation | ACOG. Committee Opinion Number 723 October 2017 (<https://www.acog.org>) Accessed February 11, 2022
21. Koss CA, Baras DC, Lane SD, et al. Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4800-5.
22. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89.
23. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. Augmentin treatment during pregnancy and the prevalence of congenital abnormalities: a population-based case-control teratologic study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:188-92.
24. Jodlowski TZ, Oehler R, Kam LW, Melnychuk I. Emerging therapies in the treatment of Clostridium difficile-associated disease. *Ann Pharmacother* 2006;40:2164-9.
25. Mogadam M, Dobbins WO 3rd, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981;80:72-6.
26. US Food and Drug Administration. Asacol (mesalamine) delayed release tablets -- Detailed View: Safety Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER), May 2010. Available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm215476.htm> (Accessed on December 14, 2011).
27. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016;111:176-94.
28. 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;62:385-92.
29. Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ* 2011;183:796-804.
30. Yang K. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: barrier to maternal glucocorticoids. *Rev Reprod* 1997;2:129-32.
31. No authors listed. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA* 1995;273:413-8.
32. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1318-23.
33. Akbari M, Shah S, Velayos FS, et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:15-22.
34. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, et al; CESAME Pregnancy Study Group (France). Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2011;60:198-203.

35. Meyer A, Drouin J, Weill A, Carbonnel F, Dray-Spira R. Comparative study of pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease treated with thiopurines and/or anti-TNF: A French nationwide study 2010–2018. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:302-11.
36. Mahadevan U, Long MD, Kane SV, et al; Crohn's Colitis Foundation Clinical Research Alliance. Pregnancy and neonatal outcomes after fetal exposure to biologics and thiopurines among women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2021;160:1131-9.
37. Kanis SL, De Lima-Karagiannis A, Van Der Ent C, et al. Anti-TNF levels in cord blood at birth are associated with anti-TNF type. *J Crohns Colitis* 2018;12:839-947.
38. de Lima A, Zelinkova Z, van der Ent C, Steegers EA, van der Woude CJ. Tailored anti-TNF therapy during pregnancy in patients with IBD: maternal and fetal safety. *Gut* 2016;65:1261-8.
39. Luu M, Benzenine E, Doret M, et al. Continuous anti-TNFalpha use throughout pregnancy: possible complications for the motherbut not for the fetus. A retrospective cohort on the French National Health Insurance Database [EVASION]. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1669-77.
40. Julsgaard M, Hvas CL, Geary RB, et al. Anti-TNF therapy in pregnant women with inflammatory bowel disease: effects of therapeutic strategies on disease behavior and birth outcomes. *Inflamm Bowel Dis* 2020;26:93-102.
41. Casanova MJ, Chaparro M, Domenech E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF-alpha drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:433-40.
42. Meyer A, Neumann A, Drouin J, et al. Benefits and Risks Associated With Continuation of Anti-Tumor Necrosis Factor After 24 Weeks of Pregnancy in Women With Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Emulation Trial. *Ann Intern Med* 2022;175:1374-82.
43. Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, et al. Long-Term Safety of In Utero Exposure to Anti-TNF Drugs for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Results from the Multicenter European TEDDY Study. *Am J Gastroenterol* 2018;113:396-403.
44. O'Byrne LJ, Alqatari SG, Maher GM, et al. Fetal and maternal outcomes after maternal biologic use during conception and pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2022;129:1236-46.
45. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Martin C, et al. Use of Biologic Therapy by Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease Does Not Affect Infant Response to Vaccines. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:99-105.
46. Moens A, van der Woude CJ, Julsgaard M, et al. Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti-TNF or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:129-138.
47. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of New Bio-logics (Vedolizumab and Ustekinumab) and Small Molecules (Tofacitinib) During Pregnancy: A Review. *Drugs* 2020;80:1085-100.
48. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *J Crohns Colitis* 2023;17:1-27.
49. Foulon A, Dupas JL, Sabbagh C, et al. Defining the Most Appropriate Delivery Mode in Women with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:712-20.
50. Aboubakr A, Gottlieb ZS, Riggs AR, et al. Peripartum exposure to biologic therapy does not impact postpartum wound healing in women with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2022;28:843-9.
51. Shmidt E, Dubinsky MC. Inflammatory Bowel Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2022;117:60-8.