

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Zorlu Hasta Grupları; *Gebelik, Laktasyon, Fertilitite*

Dr. Öğr. Üyesi Aysun Yakut

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Zorlu Hasta Grupları; Gebelik, Laktasyon, Fertilite



Dr. Öğr. Üyesi Aysun Yakut

Published by

Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.

Certificate Number: 45503

📍 15 Temmuz Mah. 148136. Sk. No: 9 Şehitkamil/Gaziantep

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🌐 www.ozgurayinlari.com

✉ info@ozgurayinlari.com

İnflamatuvar Bağışsak Hastalığında Zorlu Hasta Grupları; Gebelik, Laktasyon, Fertilitite

Dr. Öğr. Üyesi Aysun Yakut

Language: Turkish

Publication Date: 2024

Cover paint by Mehmet Çakır

Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0

Print and digital versions typeset by Çizgi Medya Co. Ltd.

ISBN (PDF): 978-975-447-918-8

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub478>



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>
This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

Suggested citation:

Yakut, A. (2024). *İnflamatuvar Bağışsak Hastalığında Zorlu Hasta Grupları; Gebelik, Laktasyon, Fertilitite*.

Özgür Publications. DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub478>. License: CC-BY-NC 4.0

The full text of this book has been peer-reviewed to ensure high academic standards. For full review policies, see <https://www.ozgurayinlari.com/>



Önsöz

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ile ilgili birçok bilgimiz olsa da bazı hasta gruplarında klinisyenin yapabileceği multidisipliner yaklaşım oldukça büyük öneme sahiptir. İBH sıklıkla 15 ila 30 yaşları arasında başlar. Bu yaşlar pubertal gelişim, doğurganlık, gebelik, laktasyon açısından oldukça büyük öneme sahiptir. Her hastalıkta olduğu gibi İBH hastalarında da doğurganlık, gebelik ve emzirme dönemi önemlidir. İBH tedavisi için alınan bazı ilaçların teratojenik etkisi, laktasyon dönemindeki kadında ilacın süte ve bebeğe geçmesi, hastalık aktivitesinin ilaçlara olan yanıtızlığı, hastanın ilacı almasındaki çekinceleri, İBH hastasının tedavisini alamamasına veya tedaviden fayda görememesine neden olarak atak geçirmesine neden olur. Hem hastalığa bağlı etkenler, hem ilaçların oluşturabileceği istenmeyen etkileri, hem de İBH hastalığının vermiş olduğu psikososyal bozukluklar İBH hastasının doğurganlığı üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Bu olumsuz etkileri ya da hastaların nezdinde olumsuz gibi görünen etkileri açık bir şekilde bu kitapta topladık.

Kurulduğu tarihten bu yana hocaların hocalarını yetiştiren İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi tüm hocalarına, asistanlarına, hemşirelerine, yardımcı sağlık çalışanlarına, sekreterlerine kısaca aileme çok teşekkür ederim.

Gastroenteroloji’de hastaya, insanlığa, bilime, ahlaka, etik değerlere yaklaşımımı bana özümseten değerli hocalarım Prof. Dr. Sabahattin Kaymakoglu, Prof. Dr. Fatih Beşşik, Prof. Dr. Filiz Akyüz, Prof. Dr. Kadir Demir, Prof. Dr. Aslı Çifçibaşı Örmeci ve Doç. Dr. Bilger Çavuş’a çok teşekkür ederim.

Türk Gastroenteroloji Derneği’ne mensup tüm hocalarıma ve meslektaşlarıma teşekkür ederim. Dernek başkanlığı süresince tanıdığım ve desteklerini unutamayacağım değerli hocalarım Prof. Dr. Serhat Bor, Prof. Dr. Dilek Oğuz ve Prof. Dr. Mehmet Cindoruk’a teşekkür ederim. Yine dernek sekreterlerimiz değerli Sinem Çamalan ve Yeşim Demirel’e çok teşekkür ederim.

Sürekli desteği üzerimde olan, gülyüzlü, hastalarına merhametle yaklaşan, pozitif düşünen değerli hocam Prof. Dr. Murat Aladağ’a çok teşekkür ederim.

Bu kitabın yazılmasına ilham olan, her türlü emeği ve sabrı olan başta annem Tülay Durak’a, ananem Hava Durak’a ve kardeşlerim Vahap ve İlkay Yakut’a çok teşekkürlerimi sunuyorum. Hayat enerjim diyebileceğim yeğenlerim Ömer Faruk, Muhammet Yusuf ve Hatice Kübra’ya çok teşekkür ediyorum.

Dr. Öğr. Üyesi Aysun Yakut

İstanbul Medipol Üniversitesi Sefaköy Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul-Türkiye

İçindekiler

Önsöz	iii
1 İnflamatuvar barsak hastalığı, epidemiyolojisi ve risk faktörleri	5
Ülseratif kolit	6
Crohn hastalığı	9
İBH'da Genetik faktörler	12
İBH'nın Epidemiyolojisi	12
İBH'da Klinik risk faktörleri	13
2 İnflamatuvar bağırsak hastalığında büyüme geriliği ve pubertal gecikme	21
Büyüme geriliği	21
Ergenlik gecikmesi	22
İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda büyüme ve puberte gecikmesini etkileyen faktörler	22
İnflamatuvar bağırsak hastalığında büyüme geriliği ve pubertal gecikmenin klinik belirtileri	24
İnflamatuvar bağırsak hastalığında büyüme geriliği ve pubertal gecikmenin değerlendirilmesi	25
Büyüme geriliği ve ergenlik gecikmesi yönetimi	27

3	İBH'da Cinsellik, Doğum Kontrolü, Danışmanlık ve Doğurganlık	33
	İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda cinsel işlev bozukluğu	34
	İBH'da doğum kontrolü	35
	Paternal veya maternal İBH'nın yavruda İBH riski üzerindeki etkisi	37
	Gebe kalmak isteyen İBH hastalarında gebelik öncesi danışmanlık	38
	İBH'da gönüllü çocuksuzluk	39
	İBH'da doğurganlık	40
4	Gebelikte İBH'nın Yönetimi	47
	Gebeliğin İBH seyri üzerindeki etkisi	48
	Gebelikte İBH'nın izlenmesi	50
	Gebelikte tromboembolik komplikasyonların izlenmesi ve yönetimi	53
	Hamilelikte İBH alevlenmelerinin yönetimi	55
	İBH'lı gebe kadınlarda cerrahi	57
	Gebelikte ilaç kesilmesi	59
5	İBH, İBH İlaçlarının Gebelik ve Yenidoğan Sonuçları Üzerindeki Etkisi	69
	İBH'nin gebelik sonuçlarına etkisi	69
	Gebelikte İBH ilaçlarının riskleri	72
	İBH'lı kadınlarda doğum şekli	80
	İBH ilaçlarına rahim içinde maruz kalmanın yavruların sağlığı ve gelişimi üzerindeki etkisi	83

6	Doğum Sonrası ve Emzirme Döneminde İBH'nın Yönetimi	89
	Doğum sonrası alevlenme riski	89
	Doğum sonrası dönemde biyolojik ilaçların yeniden başlatılması	90
	Yaşamın ilk yılında İBH ilaçlarına rahim içinde maruz kalmanın aşılama takvimi, etkinliği ve güvenliği üzerindeki etkisi	92
	İBH'lı Emzirme	95
	Sonuçlar	99
	Kaynaklar	101

GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), yeterli takip edilmediğinde doğurganlık çağındaki hastaları etkileyebilir. Bu nedenle doğurganlık, gebelik ve emzirme dönemindeki hastalar hastanın katılımı ile birlikte multidisipliner yaklaşılmalıdır. Sessiz İBH'lı hastalarda genel popülasyona kıyasla doğurganlık azalmaz. Ancak, İBH'lı hastalarda doğurganlık aktif inflamasyon, ilaçlar ve önceki cerrahiden etkilenebilir. Gebelik sırasında ülseratif kolitli hastalarda Crohn hastalığı olan hastalara göre daha fazla hastalık aktivitesi vardır. İBH'lı gebe hastalar, hastalık remisyonda olsa bile, genel popülasyona kıyasla daha kötü obstetrik ve gebelikle ilgili sonuçlar açısından daha fazla risk altındadır.

Gebelik sırasında İBH'nın seyri kısmen hastalığın gebe kalma anındaki aktivitesine göre belirlenir. Gebelik sırasında remisyonda olan hastaların gebelik sırasında remisyonda kalma olasılığı yüksektir. Buna karşılık, gebe kalma sırasında aktif hastalığı olan hastaların %70'i kadarının gebelik sırasında semptomlarının devam etmesi veya kötüleşmesi olasılığı yüksektir.

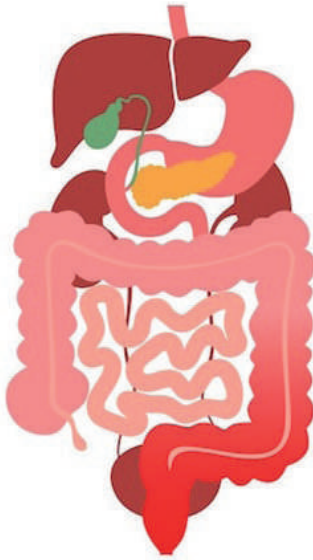
Endoskopi gebelikte yalnızca güçlü bir endikasyon varsa veya bilgi tedavi kararları almak için kritikse yapılmalıdır. Sedasyonsuz esnek sigmoidoskopi düşük riskli kabul edilir. Manyetik rezonans enterografi, İBH için ultrasonla ilgili kurumsal uzmanlığın olmadığı gebe hastalarda tercih edilen tanı yöntemidir.

Gebelik ve emzirme döneminde anti-inflamatuvar ve immünosüpresif ilaçların seçimi, bunların göreceli güvenliği ve endikasyonlarına ve ayrıca ilaçların kesilmesi durumunda İBH'nın tekrarlama riskine dayanmalıdır. İBH'lı hastanın doğum şekli; perineal hastalığı veya Crohn hastalığı olan rektal tutulumu olan hastalar da sezaryen ile doğum yapmalıdır. İBH'lı diğer tüm hastalarda doğum şekli obstetrik gereklilik tarafından belirlenmelidir.

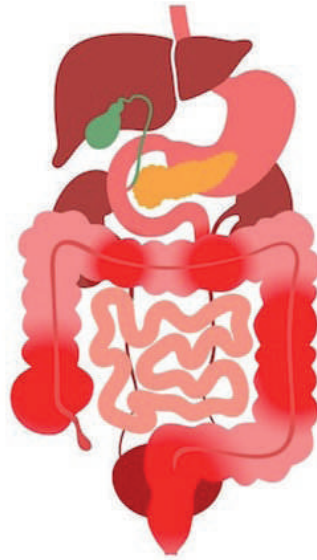
Gebe bir hastada cerrahiyi gerektiren İBH ile ilişkili komplikasyonlar arasında akut refrakter kolit, perforasyon, apseler, şiddetli kanama ve tıkanıklık bulunur. Veriler sınırlı olsa da cerrahi, muhtemelen yanlışlıkla yapılan rahim manipülasyonu ile ilişkili olan erken doğum veya kendiliğinden düşükle ilişkili olabilir.

İBH'da puberte gelişimi, doğurganlık, gebelik öncesi, gebelik ve gebelik sonrası yönetim güncel veriler doğrultusunda bu kitapta sunulmuştur.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı



Ülseratif Kolit



Crohn Hastalığı

İnflamatuvar barsak hastalığı, epidemiolojisi ve risk faktörleri

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), ülseratif kolit (ÜK) ve crohn hastalığı (CH) olmak üzere iki ana bozukluktan meydana gelir. ÜK sıklıkla rektumdan başlayarak kolonun her segmentini diffüz tutuluma neden olurken, CH ağızdan perianal bölgeye kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir bileşenini segmenter olarak tekli ya da çoklu olarak tutabilir. Bu iki hastalığın patolojik ve klinik özellikleri farklılık gösterse de önemli ölçüde birbiri ile örtüşürler ve patogenezleri hala yeterince aydınlatılamamıştır. İmmün yanıt hem ÜK hem de CH dahil olmak üzere İBH patogenezinde rol oynamaktadır. Geniş bir literatür, İBH patogenezinde hem konak hem de mikrobiyal faktörlerin rollerini tanımlamıştır ve sonuçta bağırsak lümeninde bulunan mikroorganizmalara karşı uygunsuz immün yanıtlara yol açmaktadır (1).

İBH'nin hem başlatılması hem de sürdürülmesinde doğal - adaptif bağışıklık sistemi, barsak mikrobiyotası ve genetik faktörler rol almaktadır. İBH patogenezinin, luminal bakterilere ve / veya ürünlerine karşı düzensiz

bağışıklık tepkilerinden kaynaklandığını göstermektedir (2, 3, 4). Ayrıca İBH'lı hastaların bağırsak mikrobiyotasının hem bileşiminde hem de işlevinde değışiklikler olduğunu göstermektedir (4, 5, 7). Diğer taraftan İBH'nın patogeneğinde, bağırsak iltihabını düzenlemede önemli olan yollar hakkında bilgi sağlayan çok sayıda genetik varyasyon rol oynamaktadır (8, 9, 10, 11). Bu genetik varyasyonlara yönelik immün disregölasyonu, bağırsak mikrobiyotasındaki değışiklikleri ve genetik çalışmalarla belirlenen yolları hedef alan tedaviler aktif olarak geliştirilmektedir.

1.1.Ülseratif kolit

ÜK, kolon mukozasına sınırlı, kronik, remisyon ve tekrarlayan iltihaplanma atakları ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Kolon distalinden başlayarak diffüz mukozal tutulum gösterir. ÜK'li hastaların endoskopik olarak bağırsak tutulumu derecelendirilmiştir (12,13) (**Tablo 1**). Ülseratif kolitin klinik, laboratuvar, endoskopik ve patolojik şiddeti genellikle hafif, orta veya şiddetli hastalık olarak sınıflandırılır. Bununla birlikte, hastalık aktivitesinin tanımları, kullanılan spesifik indekse veya skora bağlı olarak değışebilir (12, 14-16). Klinik parametrelere ek olarak, uygulama kılavuzları, uzun süreli sekel riskini tahmin etmek için inflamatuvar durumu değerlendirerek hastaları düşük veya yüksek riskli bir kategoriye ayırır (örneğin, kolektomi). Hastalık aktivitesinin, şiddetinin ve riskinin değerlendirilmesi ayrı ayrı daha ayrıntılı olarak tartışılmaktadır. ÜK'in klinik çalışmaları, hastalık aktivitesini tanımlamak için genellikle resmi derecelendirme sistemlerini kullanır. ÜK'in şiddeti genellikle hafif, orta veya şiddetli hastalık olarak sınıflandırılır. Hastalık aktivitesini değerlendirirken Truelove ve Witts şiddet indeksi (17), Mayo Clinic skoru (18) ve/veya Montreal sınıflandırması (19) kullanılır. Klinik uygulamada, aşağdaki tanımlar daha yararlı olabilir.

1.1.1. Hafif Aktiviteli

Hafif klinik hastalığı olan hastalarda, dışkıda az miktarda kan olsun ya da olmasın, günde ≤ 4 dışkı vardır. Hastada sistemik toksisite belirtisi yoktur (örneğin, taşikardi yok) ve normal bir C-reaktif protein (CRP) ve / veya eritrosit sedimentasyon hızı (ESH). Hafif kramplı karın ağrısı, tenesmus ve kabızlık dönemleri de yaygındır.


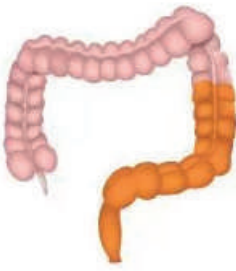


1.1.2. Orta Aktiviteli


Orta derecede klinik hastalığı olan hastalarda, günde 4-6 arasında gevşek, kanlı dışkı öyküsü vardır. Kan nakli gerektirmeyen hafif anemi (hemoglobün >10 g / dL) ve şiddetli olmayan karın ağrısı olabilir. Hastalarda sistemik toksisite belirtisi yoktur veya çok azdır. Yeterli beslenme ile kilo genellikle korunur. Kilo kaybı orta derecede klinik hastalık ile ilişkili değildir.

1.1.3. Şiddetli Aktiviteli

Ciddi bir klinik hastalığı olan hastalarda, tipik olarak günde ≥ 6 sıklıkta, gevşek, kanlı ve mukuslu dışkılama öyküsü vardır. Şiddetli kramplar ve ateş (sıcaklık $\geq 37,8$ °C), taşikardi (kalp atış hızı dakikada ≥ 90 atış), anemi (hemoglobün $10 <g / dL$), yüksek CRP veya ESH ile karakterizedir. Hastalarda kilo kaybı olabilir.

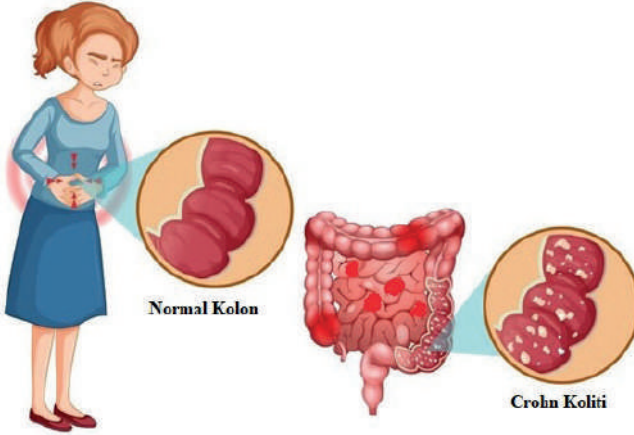
Tablo 1. Ülseratif kolit hastalarının endoskopik tutulumuna göre sınıflandırılması

	<p>Proktit</p> <p>Rektumla sınırlı hastalıktır.</p> <p>Rektosigmoid bileşkenin distalinde</p>
	<p>Proktosigmoidit</p> <p>Rektum ve sigmoid kolon ile sınırlı diffüz mukozal tutulum</p> <p>İnen kolon tutulmamıştır.</p>
	<p>Distal Kolit</p> <p>Sol taraflı kolit,</p> <p>Rektumdan ve splenik fleksuraya kadar diffüz mukozal tutulum</p>
	<p>Ekstansif Kolit</p> <p>Yaygın kolit, splenik fleksuranın proksimaline uzanan hastalığı ifade eder.</p>

	Pankolit
	Tüm kolonun tutulmasıdır.

1.2. Crohn hastalığı

Crohn hastalığı (CH), ağızdan makata kadar gastrointestinal sistemin tüm organlarını tutabilir. Barsak tutulumu transmural, segmenter ve kronik inflamatuvar bir hastalıktır (**Şekil 1**). ÜK'in aksine CH'da transmural inflamatuvar tutulum göstermesi hastalarda tipik olarak fibrozis, striktürler ve obstrüktif klinik tabloların görülmesine neden olabilir. Transmural inflamasyon ayrıca mikro-perforasyonlara ve fistül oluşumuna neden olabilir.



Şekil 1. Crohn hastalığı atlamalı olarak gastrointestinal sistemi tutar.

Crohn hastalığı en sık ileum ve proksimal kolonu tutulur. Bununla birlikte, gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmı etkilenebilir. CH'nın kardinal semptomları arasında karın ağrısı, ishal, yorgunluk ve kilo kaybıdır. CH'nın transmural barsak iltihabı, fistüllere ve inflamatuvar kitle / apse oluşumuna yol açabilen sinüs yolları ile ilişkilidir (**Şekil 2**). Crohn hastalığında, hastalık aktivitesini tanımlamak için genellikle Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAİ) ve Harvey-Bradshaw İndeksi (HBI) kullanır. CDAİ'deki 100 puanlık bir düşüş, HBI'de 3 puanlık bir düşüşe karşılık gelir. Bu hastalık aktivite skorlama sistemleri subjektif semptomlara dayanır (20). Klinik uygulamada;

1.2.1. Klinik remisyon (CDAİ <150)

Bu hastalar asemptomatiktir ve semptomatik inflamatuvar sekelleri yoktur. Bu durum ya kendiliğinden ya da tıbbi veya cerrahi müdahale sonrasında elde edilir.

1.2.2. Hafif Crohn hastalığı (CDAİ 150-220)

Bu hastalar tipik olarak ayaktadır ve oral bir diyeti tolere eder. Yüzde <10 kilo kaybı vardır. Ateş, taşikardi, karın hassasiyeti gibi sistemik hastalık belirtileri yoktur. Obstruksiyon belirtisi veya semptomu yoktur.

1.2.3. Orta ila şiddetli Crohn hastalığı (CDAİ 220-450)

Hafif - orta şiddetli hastalardır, tedavi görmeyen hastaları tanımlar. Ateş, kilo kaybı, anemi, karın ağrısı, aralıklı bulantı veya kusma gibi belirgin semptomları olan hastaları kapsar.

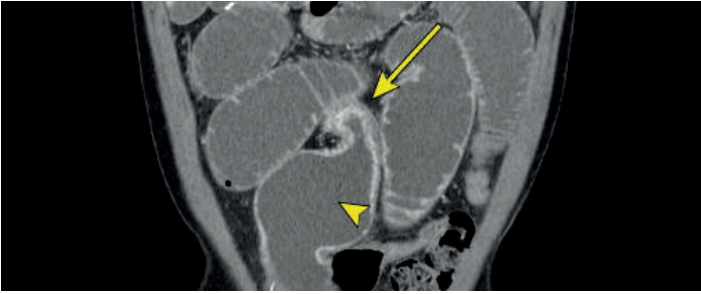
1.2.4. Şiddetli fulminan hastalık (CDAİ >450)

Ayakta tedavi gören hastalar olarak glukokortikoidlere veya biyolojik ajanlara (infliksimab, adalimumab,

certolizumab pegol, natalizumab, vedolizumab veya ustekinumab) rağmen kalıcı semptomları olan hastalardır. Bu hastalarda yüksek ateş, kalıcı kusma, bağırsak tıkanıklığı bulguları, periton irritasyon belirtileri, ciddi kilo kaybı (kaşeksi) veya batın içi apse görülebilir.

Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA), düşük ve orta / yüksek riskli hastaları klinik parametrelere ek olarak; endoskopik değerlendirme (mukoza ülserasyonlar, darlık ve hastalığın tutulum alanı), biyokimyasal değerlendirme (C-reaktif protein, fekal kalprotektin) ve üst gastrointestinal sistem tutulumuna göre değerlendirir (21).

Hafif Crohn hastalığı olan düşük riskli hastalar; semptom yok veya hafif, akut faz yanıtında minimal artış veya normal olması, hastalık tanı yaşının >30 yaş olması, bağırsak iltihabının sınırlı olması, kolonoskopide derin ülserlerin olmaması, perianal tutulumun olmaması, sigara kullanımının olmaması, daha önce bağırsak rezeksiyonunun olmaması ve penetran\obstruktif hastalığın olmamasıdır.



Şekil 2. Crohn hastalığı olan hasta acil servise sürekli kusma ve karın ağrısı şikayeti ile başvurdu. Tüm abdomen tomografisinde intestinal darlık alanı. UptoDate®2024

1.3. İBH’da Genetik faktörler

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ile ilgili bilgilerimiz kısıtlı olmasına rağmen hastalık etyopatogenezi multifaktöriyeldir. Genetik yatkınlık, epigenetik faktörler, çevresel faktörler, bağırsak mikrobiyotası ve bağırsak-bağışıklık sistemi arasındaki karmaşık bir etkileşim olduğu görülmektedir. İBH’nın poligenik olduğu anlaşılmıştır. 2001 yılında CH için ilk duyarlılık geni NOD2 keşfedilmesinin ardından, İBH riskini artıran 200’den fazla genetik lokus tanımlanmıştır (22, 23). Belirli duyarlılık lokuslarının keşfi, interlökin (IL) 23 dahil olmak üzere daha iyi anlaşılması tedavi hedefinin değişmesine neden olmuştur (24). İBH gelişimi için bildiğimiz ve kanıtlanmış en büyük riskin birinci derece akrabada Crohn hastalığı veya ülseratif kolit tanısının olmasıdır (25). İBH’lı kişilerin birinci derece akrabalarına bu durumun teşhisi konma olasılığı 20 kat daha fazladır. Bununla birlikte, İBH’lı hastaların sadece yüzde 15’inin hastalıkla birlikte birinci derece akrabası vardır. Crohn hastalığı için genetik yatkınlık ülseratif kolitten daha fazladır (25).

1.4. İBH’nın Epidemiyolojisi

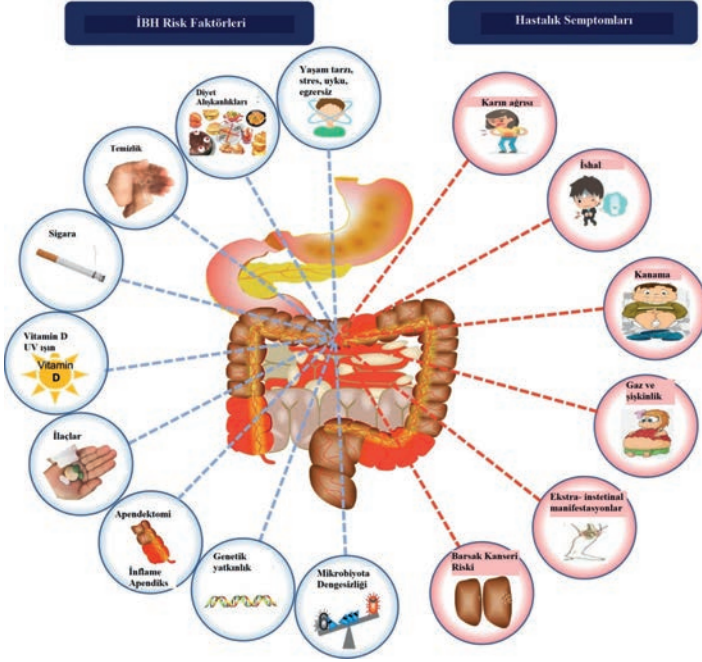
İBH, coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermekle birlikte prevalansı küresel olarak artmaktadır (26-28). Bölgesel düzeyde, İBH’nın yaşa standardize edilmiş en yüksek yaygınlık oranları Kuzey Amerika’da (100.000 nüfus başına 422.0 vaka) gözlenirken, yaşa göre standardize edilmiş en düşük yaygınlık oranları Karayipler’de (100.000 nüfus başına 6.7 vaka) gözlenmiştir. Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin insidansı ve prevalansı Asya ve Orta Doğu’da daha düşük görünmektedir. Sanayileşmenin artması ile birlikte Afrika, Asya ve Güney Amerika’da İBH insidansı artmaktadır (29, 30). Kuzey bölgelerinde hem CH hem de ÜK insidans oranlarının daha yüksek olduğu kuzeyden

güneye bir gradyan var gibi görünmektedir (31). Bu eğilim, İBH için risk faktörleri olarak daha az güneş ışığı ve D vitamini maruziyeti ile ilişkili olabilir (32, 33).

ÜK ve CH için başlangıç yaşı 15 ila 30 yıl arasındadır. Ancak İBH her yaşta ortaya çıkabilir, ikinci pik ise her iki hastalık için 50 ila 80 yaş arasındadır (34). Pediatrik başlangıçlı İBH'nın genel insidansı zamanla artmaktadır (35). Cinsiyete göre İBH insidansında küçük farklılıklar bildirilmiştir. Erişkin başlangıçlı CH'da hafif kadın baskınlığı vardır, bu da hormonal faktörlerin etkini düşündürmüştür. ÜK ise hafif bir erkek baskınlığı olabilir (26). Hem ÜK hem de CH, Yahudilerde daha yaygındır (36, 37). İBH insidansı, beyaz ırkta Hispanik ve siyah popülasyonlara göre daha yüksektir (38). Bununla birlikte, etnik ve ırksal farklılıklar, çevresel ve yaşam tarzı faktörleriyle ilişkili olabileceği gibi, alta yatan genetik farklılıklardan da kaynaklanabilir (39).

1.5. İBH'da Klinik risk faktörleri

İBH mutlifaktöriyel bir hastalıktır ve hastada ciddi semptomlara neden olabilir (**Şekil 3**).



Kumar M, Garand M, Al Khodor S. Integrating omics for a better understanding of Inflammatory Bowel Disease: a step towards personalized medicine. *J Transl Med.* 2019; 17(1): 419. doi: 10.1186/s12967-019-02174-1.

Şekil 3. İnflamatuvar bağırsak hastalığında klinik bulgular ve risk faktörleri

1.5.1. Yaşam tarzı faktörleri

1.5.1.1. Sigara

Sigara içmek Crohn hastalığı için bir risk faktörüdür, ancak ülseratif kolit için değildir (40). Bu karmaşıklığı temeli net anlaşılmamış olsa da, sigara mukozal bağışıklık tepkilerini, düz kas tonusunu, bağırsak geçirgenliğini ve mikrovaskülaiteyi doğrudan etkileyebilir. Sigara içmek, CH

riskinin artmasıyla ilişkilidir. Sigara içmek ayrıca CH'dan kaynaklanan risk komplikasyonlarını (darlıklar ve fistül) ve ameliyat ihtiyacını artırır. ÜK için sigara içmenin risk faktörü olmadığını ve ülseratif kolit gelişme riskini azaltabileceğini göstermektedir (41). Sigarayı bıraktıktan sonra ÜK reaktivasyonu riski artmaktadır. Sigaranın koruyucu etkisinin kaybolmasıyla açıklanabilir.

1.5.1.2. Fiziksel aktivite

CH riskinde azalma ile ilişkilendirilirken ÜK ile ilişkilendirilmemiştir.

1.5.1.3. Diyet faktörleri

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre diyet İBH gelişiminde risk oluşturmaktadır. Özellikle meyve ve turpgillerden elde edilen yüksek diyet lifi CH riskinde azalma ile ilişkilendirilirken ÜK ile ilişkilendirilmemiştir. Hayvansal yağ ve çoklu doymamış yağ asitlerinin diyetle alınımının artması, İBH insidansının artmasına neden olur. ÜK'li hastalarda nüks ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek omega-3 yağ asitleri alımı ve düşük omega-6 yağ asitleri alımı, CH gelişme riskinin daha düşük olduğu bulunmuştur. D vitamini alınımının CH riski ile ters orantılı olduğu ve İBH'lı hastalar arasında D vitamini eksikliğinin yaygın olduğu gösterilmiştir. Günümüzde sanayileşme, hazır gıdaların tüketimi artması, uzun süre raf ömrü uzatılan gıdalar İBH gelişimi açısından bir risktir. Diyet emülgatörleri ve katkı maddeleri, mikrobiyomdaki değişikliklere ve İBH riskinde rol oynamaktadır.

1.5.1.4. Uyku süresi

Az uyuma ve uyku düzensizliği İBH'lı hastalarda ÜK ve hastalık alevlenmesi riskinin artmasıyla ilişkilendirilirken CH riskini değiştirmedeği gösterilmiştir.

1.5.2. Enfeksiyon ve immün yanıt

Enfeksiyon ve immün yanıt, İBH'nın patogeneğinde rol oynamaktadır. Çalışmalar, İBH'nin patogeneğinde hem konakçı hem de mikrobiyal faktörlerin rollerini belirlemiştir ve sonuçta bağırsak mikroplarına karşı uygunsuz immün yanıtlara yol açmaktadır. Akut gastroenterit ile İBH gelişimi arasında bir ilişki olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir. İBH patogeneğinde çeşitli enfeksiyöz ajanların (mikobakteriler, virüsler, mantarlar, parazitler) olası rolü değerlendirmiş, nedensel bir faktör olarak spesifik bir patojen tanımlanamamıştır.

1.5.3. İlaçlar

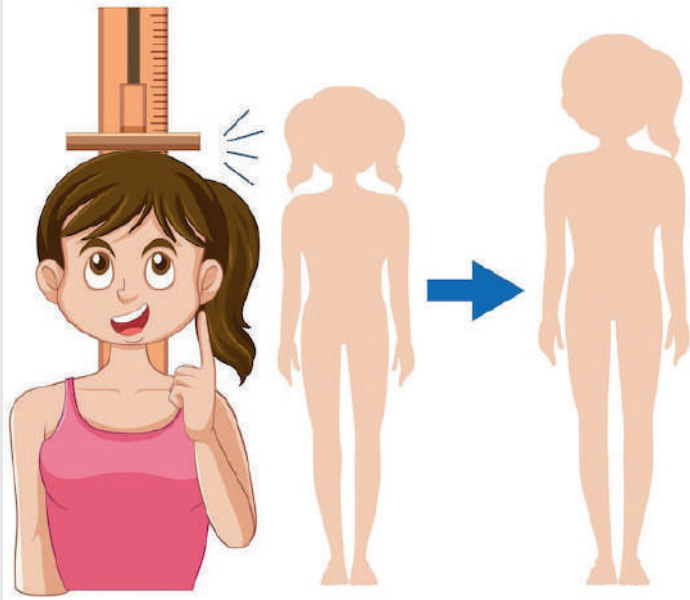
Antibiyotik kullanımı İBH ile ilişkilendirilmiş olsa da, bunun nedensel bir ilişki olup olmadığı belirsizdir. Non- Steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİD'ler) İBH geliştirme riskini artırabilir, ancak riskin büyüklüğü küçük olarak değerlendirilmiştir. NSAİD'ler bağırsak mukozal hasarı ile ilişkili olsa da, İBH'lı bazı hastalarda artrit bulgusu varsa özellikle düşük dozlarda verildiğinde NSAİD'leri tolere edebilir. İBH'lı hastalarda siklooksijenaz-2 (COX-2) seçici inhibitörleri ile ilgili deneyim sınırlıdır. Küçük vaka serileri İBH'nın alevlenme riskinin arttığını öne sürse de, randomize kontrollü çalışmalar, kısa süreli COX-2 seçici inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda hastalık aktivitesinde veya nüksetmede önemli bir artış göstermemiştir. NSAİD'lerin İBH ile ilişkisi çeşitli mekanizmalara bağlı olabilir. NSAİD kullanımıyla ilişkili bağırsak epitel bariyerinin siklooksijenaz aracılı bozulması, bağırsak mikrobiyomu ile bağırsak yüzeyindeki bağırsıklık hücreleri arasındaki etkileşimi etkileyebilir. Oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisi İBH gelişme riskini artırabilir. Bu risk NSAİD kullanımında olduğu gibi risk küçük görünmektedir. 75.815 premenopozal kadını içeren 14 çalışmanın meta-

analizinde, oral kontraseptif kullanmayan hastalara göre oral kontraseptif kullanan hastalarda daha yüksek ÜK riski (RR 1.3%; 95 CI 1.1-1.5) ve Crohn hastalığı (RR 1.5%; 95 CI 1.3-1.7) riski vardır (42). 108.844 post-menopozal kadından oluşan prospektif bir kohort çalışmasında, hormon replasman tedavisi ülseratif kolit riskinin artmasıyla ilişkilendirildi, ancak Crohn hastalığı ile ilişkili değildi (43). Ülseratif kolit riski, hiç postmenopozal hormon tedavisi kullanmamış kadınlara kıyasla hem geçmişte kullananlarda hem de post-menopozal kullananlarda artmış olarak bulundu (HR mevcut kullanıcılar 1.7%; 95 CI, 1.1-2.7; HR geçmiş kullanıcılar 1.7%; 95 CI, 1.0-2.7). ÜK riski, hormon kullanımının uzaması ile artarken, kesilmesi sonrası risk zamanla azalmış. Oral kontraseptiflerin veya hormon replasman tedavisinin İBH riskini artırdığı mekanizmalar belirsizdir. Ancak bu ilaçların mikrovasküler sistem üzerinde trombotik etkileri ve östrojenin enflamatuvar yanıtı arttırmadaki etkisi etyopatogeneizde rol alabileceğini düşündürmüştür.

1.5.4. Diğer faktörler

Bazı çalışmalarda apendektomi sonrası CH riskinin arttığı göstermiştir. Diğer taraftan bir meta-analizde bu belirgin artmış riskin, yeni başlayan CH'nın yanlış teşhisine bağlı olabileceği bulunmuştur. Apendektominin ÜK gelişme riskini azaltabileceğini göstermişlerdir, ancak bu koruyucu etkinin mekanizması bilinmemektedir. Psikolojik faktörler ile İBH gelişimi riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar tutarsız sonuçlar vermiştir. Stres, İBH'lı hastalarda semptomların alevlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bu etkinin enterik sinir sisteminin aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimi aracılığıyla olduğu düşünülmüştür. Obezitenin İBH geliştirme riskinin artmasıyla ilişkili olup olmadığı belirsizdir. Bununla birlikte, karın içi yağ birikimi

mukozal inflamasyona katkıda bulunabilir ve böylece yerleşik İBH'lı hastalarda klinik seyri etkileyebileceği düşünülmüştür.



İnflamatuvar bağırsak hastalığında büyüme geriliği ve pubertal gecikme

Çocuklarda özellikle CH olan İBH hastalarında büyüme geriliği yaygın bir bağırsak dışı belirtisidir (44). Büyüme geriliğinin nedenleri karmaşık olmasına rağmen inflamatuvar sürecin kendisi, yetersiz beslenme, hastalık aktivitesinin oluşturduğu emilim bozukluğuna bağlı malabsorbsiyon, ergenlik gecikmesi ve kullanılan glukokortikosteroid ilaçlara bağlı olarak büyüme geriliği olabilir. Ergenlik gecikmesi ayrıca yetersiz beslenme ve iltihaplanma ile ilişkilidir ve büyüme üzerinde ikincil etkilere sahiptir.

2.1. Büyüme geriliği

İBH'lı çocuklarda büyümeyi izlemek için çeşitli antropometrik ölçümler kullanılır. Akut büyüme geriliğinin klinik olarak pratik tanımı, boy hızının <4 cm/yıl (veya standart boy hızı çizelgelerinde yaşa göre <10 persentil) olmasıdır. Kronik büyüme geriliği, zaman içinde boy persentillerinin azalması ve/veya genetik potansiyelden önemli ölçüde daha düşük öngörülen boy ile yansıtılır.

Büyüme geriliğini tanımlamak için özel parametreler, pediatrik İBH için Paris Sınıflandırmasına göre değerlendirilir. Gözlenen boy Z skoru ile hastalık öncesi boy Z skoru arasındaki farkın $>1,0$ olmasıdır (45).

2.2. Ergenlik gecikmesi

Gecikmiş ergenlik, ergenliğin ilgili popülasyonda başlaması gereken yaştan 2 ile 3 yıl daha geç başlamasıdır. Durmuş ergenlik, ergenlik başlangıcından sonra anormal derecede yavaş ergenlik ilerlemesini ifade eder. İBH'li çocuk hastalarda intestinal değerlendirilmenin yanında ergenliğin yönetimine de dikkat edilmesi gerekebilir.

2.3. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda büyüme ve puberte gecikmesini etkileyen faktörler

İnflamasyon, İBH'lı çocuklarda büyüme geriliğinin önemli bir nedenidir. İBH'lı çocuklarda tedaviden sonra hastalığın remisyona girmesi ile gözlemlenen doğrusal büyümedeki iyileşme ile farkedilmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin varlığı doğrusal büyüme engeller. Tümör nekroz faktörü alfa ($TNF-\alpha$), büyüme öncelikle iştahı baskılamaktadır. İnterlökin (IL)-6, büyüme hormonunun fizyolojik etkilerini azaltır. Bu etkiyi insülin benzeri büyüme faktörü I'i (IGF-1) inhibe ederek ve lipolizi uyararak büyüme üzerinde doğrudan etkiler göstererek oluşur. Ayrıca yetersiz beslenme de büyüme hormonu-IGF-1 ekseninin baskılanmasına katkıda bulunur. Yetersiz beslenme ve sistemik inflamasyon, İBH'da büyüme yetersizliğinin başlıca aracısı olan dolaşımdaki IGF-1'i azaltır. İBH'lı çocuklar genellikle sağlıklı çocuklara kıyasla daha az besin enerjisi tüketirler. Besin alımı, İBH'nın akut alevlenmeleri sırasında özellikle düşük olabilir. Bir raporda, aktif Crohn hastalığı olan çocukların remisyondaki çocuklara göre daha az enerji tükettiği öne sürmüştür (46). İBH'lı yetişkin

hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, tarama anketine göre, %17'sinin kaçınmacı kısıtlayıcı beslenme bozukluğu (ARFID) riski altında olduğu bulunmuştur. Risk faktörleri arasında aktif semptomlar ve iltihap yer alsada %74'ü remisyonunda olsalar bile yiyeceklerden kaçınmıştır (47). Yine beslenmeyi kısıtlayan diğer etken metranidazol gibi tat değişikliği yapan ilaçlar yiyecek alımının azalmasına neden olur. Yetersiz protein alımı veya dışkı protein kayıpları büyüyen çocuklarda kas kütlelerini etkileyebilir.

Sindirim bozukluğu nadirdir ancak komplike İBH'lı bazı hastalarda görülür. Özellikle, lümeninde fonksiyonel safra asitleri azaldığında yağ sindirim bozukluğu ve sonucunda malabsorpsiyon meydana gelebilir. Bu, bakteriyel aşırı çoğalma, terminal ileumun etkilenmesi (ileit, rezeksiyon veya kolestiramin kullanımı) nedeniyle oluşabilir. Sindirim bozukluğu, yaygın mukozal hastalığı, kronik karaciğer disfonksiyonu (primer sklerozan kolanjit), geniş ince bağırsak rezeksiyonları veya enteroenterik fistülleri olan CH olan hastalarda görülebilir. Geniş rezeksiyonları veya enteroenterik fistülleri olan hastalarda, alınan besinler sindirim salgılarına ve enzimlerine yetersiz maruz kalabilir ve bu da sindirim bozukluğuna yol açabilir.

İBH'lı çocuklarda laktoz intoleransının daha sık görülüp görülmediği netlik kazanmamıştır. CH olan bireylerde laktoz malabsorpsiyonunun yaygınlığının, ince bağırsak iltihabı, enterosit hasarı veya bakteriyel aşırı çoğalma nedeniyle genel popülasyona göre biraz daha yüksek olabileceğini öne sürülmüştür. CH olan hastaların yaklaşık %30'unda yağ malabsorpsiyonu görülmüştür. İltihaplı olan bağırsakta damarlardan sızıntı şeklinde protein kaybı olabilir. Bu, aktif CH ve daha az oranda ÜK'te sıklıkla görülen serum albümin konsantrasyonlarının azalmasının ana nedenidir. Dışkı alfa-1 antitripsini bağırsak protein kaybının bir ölçüsü

olarak hizmet eder ve İBH'da hastalık aktivitesini yansıttığı gösterilmiştir.

Hipogonadizm ve ergenlik gecikmesi, aktif İBH'lı çocuklarda yaygındır. Aynı yaştaki sağlıklı çocuklara kıyasla doğrusal büyümelerinin azalmasına ve yağsız vücut kütlelerinin etkisinin katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ergenlik gecikmesi olan çocukların genellikle gecikmiş kemik yaşları olduğundan, özellikle yeterli beslenmeleri ve iyi kontrol edilen hastalıkları varsa, ergenliğin başlangıcından sonra bir miktar büyümeyi telafi edebilirler. Buna karşılık, ergenlik döneminde uzun süreli inflamatuvar hastalık, yetersiz beslenme veya kortikosteroid tedavisi gören hastalar, epifizler kapanmadan önce tam büyümeyi telafi edemeyebilir, bu da yetişkin boyunun tehlikeye girmesine neden olabilir. Hipogonadizm muhtemelen hem inflamatuvar süreçlerden hem de yetersiz beslenmeden kaynaklanır (48). Proinflamatuvar sitokinler doğrudan gonadal seks steroid üretimini, periferik dokularda androjen ve östrojen reseptör ifadesini azaltır. Ayrıca, sağlıklı vücut ağırlığı ergenliğin başlaması için önemli bir ön koşuldur. Vücut yağına orantılı olan leptin seviyeleri, gonadotropin salgılatıcı hormon ekseninin olgunlaşması için yeterli olmalıdır.

2.4. İnflamatuvar bağırsak hastalığında büyüme geriliği ve pubertal gecikmenin klinik belirtileri

İBH'lı hastaların genellikle hastalık aktivitesi ile ilişkili kilo kaybı vardır. Hastalık aktif CH olan çocuklarda daha belirgin olarak düşük yağsız vücut kütlelerini görülebilir. Yağsız vücut kütlesi kaybı artan morbidite ile ilişkilidir. Çocuklar bu etkilere karşı özellikle hassastır. Bu etkinin primer nedenleri iltihaplanma protein yıkımını hızlandıran aşırı katabolizma, azalmış fiziksel aktivite, kortikosteroid tedavisi ve yetersiz protein alımıdır. İBH'lı hastaların kliniğinde büyüme geriliği, boy uzunluğu hızında azalmaya

bağlı kısa boy görülebilir. Bu durum hem iflamasyon ile ilişkili hem de kullanılan ilaçlara (glukokortikosteroidler gibi) bağlı olarak pediatrik İBH'lı hastanın yetişkin yaşta da kısa boy olmasına neden olur.

2.4.1. Ergenlik gecikmesi

İBH'nın başlangıç yaşına bağlı olarak ergenlik gecikmesi görülebilir. CH olan çocuklarda ergenlik gecikmesi ÜK olan hastalara göre daha yaygındır. Ergenlik gecikmesi büyüme geriliğine, psikososyal strese ve kemik mineral yoğunluğunun azalmasına katkıda bulunabilir. Altta yatan hastalık aktivitesini tedavi etmek, beslenmeyi iyileştirmek için yapılan müdahaleler birinci basamak tedavilerdir, genellikle başarılıdır.

2.4.2. Kemik hastalığı

Özellikle CH olan İBH'lı çocuklar ve ergenlerde kemik mineral yoğunluğunda azalma eğilimi vardır. Osteoporoz ve osteomalazi gibi kemik hastalıkları, İBH'lı yetişkinlerde yaygın bir sorundur. Kortikosteroid kullanımı, hastalık aktivitesi, ergenlikte gecikme, kalsiyum, D vitamini ve K vitaminlerinin eksikliği kemik hastalığı için risk faktörleridir.

2.5. İnflamatuvar bağırsak hastalığında büyüme geriliği ve pubertal gecikmenin değerlendirilmesi

Büyüme ve ergenliğin rutin olarak izlenmesi gerekir. Bozulmuş büyümenin tanınması, beslenmeyi optimize etmek ve inflamasyonu azaltmak, sağlıklı büyüme ve ergenlik gelişimini geri kazandırmak için müdahaleye olanak tanır.

İBH'lı tüm çocukların vücut ağırlığı, boyu ve ergenlik durumu düzenli olarak ölçülmelidir (49). Boy hızı ölçümleri, çocuklarda İBH sırasında büyüme anormalliklerinin tespiti

için en hassas parametredir (49). Boy hızı, ideal olarak üç ila altı ay arayla alınan ve cm/yıl olarak ifade edilen iki veya daha fazla seri boy ölçümünden hesaplanabilir. Vücut kitle indeksi yaşa özgü persentillerine göre hesaplanarak değerlendirilir. Vücut kitle indeksi 10 persentilin altında olan çocuklar için beslenme ve İBH yönetimi konusunda daha ileri değerlendirmeler yapılmaktadır.

Her ziyaretinde İBH'lı hastanın cinsel olgunluk derecesini Tanner evrelemesine göre değerlendirilmelidir. Kadınlarda, ergenlik gelişiminin en erken belirtileri meme tomurcuklarının ortaya çıkmasıdır. Erkeklerde, en erken belirti 4 mL (bu da yaklaşık 2,0 ila 3,1 cm testis uzunluğu) veya daha fazla testis hacmidir. Diğer önemli dönüm noktaları ergenlik büyüme atılımıdır (normalde kızlarda yaklaşık 10 - 13 yaşlarında ve erkeklerde 12 - 15 yaşlarında) ve kızlarda menarşın gelişmesidir. Ergenlik ilerlemesini, seri ölçümler veya raporlanan öykü kullanılarak ergenliğin gecikip gecikmediği veya duraklayıp duraklamadığı belirlenir. Gecikmiş ergenlik, ilgili popülasyon için ergenlik başlangıç yaşının ortalama 2 - 3 yıl standart sapma ile ergenlik başlangıcının geç başlamasıdır. Duraklamış ergenlik, ergenliğin başlangıcından sonra ergenliğin anormal derecede yavaş ilerlemesi anlamına gelir. Ergenlik gecikmesi olan çocuklar, yukarıdaki eşiklere ulaşılmadan önce bile ek tedbirlerle müdahaleler edilmelidir. Beslenme ve İBH yönetimini optimize etmek, glukokortikoid tedavisinden kaçınmak ve ergenliğin yakından izlenmesi oldukça önemlidir.

Büyüme geriliği olan çocuklarda, kemik yaşının radyografik tayini, büyüme eksikliğinin şiddetini ve kalan büyüme potansiyelini belirlemede değerlidir. Sonuçlar, İBH'lı çocukların %40'ında, büyüme geriliği olduğu gösterilmiştir. İBH hastalarının beslenme değerlendirmesi büyüme geriliği ve ergenlik gelişimi açısından

önemlidir. Beslenme yetersizliği yetersiz kalori alımıyla mı yoksa malabsorpsiyonla mı ilgili olduğunu belirlenmelidir. İBH' da zayıf kilo alımı genellikle iştah kaybı olabilir, bu durumda diyet değişikliğine kolayca yanıt vermez.

Mikronutrient eksiklikleri için laboratuvar değerlendirmesi, İBH' nın ilk tanısından itibaren yapılması büyüme geriliğinin erken tanısı ve müdahalesi için önemlidir.

İBH' lı çocuk ve ergenlerde kemik sağlığının izlenmesi için yaygın olarak kabul görmüş standartlar yoktur. Ancak, büyüme geriliği, sekonder veya primer amenore, ergenlik gecikmesi, dirençli İBH, uzun süreli glukokortikoid kullanımı veya klinik olarak önemli kırık öyküsü olanlar dahil olmak üzere kemik hastalığı için risk faktörleri olan hastalarda bazal dansitometri (çift enerjili x-ışını absorpsiyometrisi [DXA]) elde edilmesini önerilmektedir. Vücut kitle indeksinin değerlendirilmesi tek başına genellikle klinik karar alma için vücut kompozisyonunun yeterli bir endeksidir. Vücut kitle indeksi vücut kompozisyonunu doğrudan ölçmese de hem yağlanma hem de yağsız vücut kütlesiyle ilişkilidir. Ancak, ek olaral triceps deri kıvrımı kalınlığı ölçümleri (vücut yağını yansıtır) ve orta kol kesit alanı (yağsız vücut kütlesini yansıtır) ölçümleri dahil edilmelidir.

2.6. Büyüme geriliği ve ergenlik gecikmesi yönetimi

İBH'lı tüm bireylere, büyüme optimize etmek için yeterli kaloriye sahip dengeli bir diyeti teşvik etmek ve diyet tavsiyesi verilmelidir. Aktif hastalığı veya malabsorpsiyonu olan hastalar için enerji alım hedefleri genellikle genel nüfusa göre daha yüksek olacak şekilde desteklemek gerekir.

Enerji alımını optimize etmek için çoğu hastada diyet kısıtlamalarından kaçınıyoruz. Diyet kısıtlamalarının, İBH için dikkatlice denetlenen beslenme tedavisinin bir parçası veya belirli sorunları ele almak için gerektiğinde (laktoz

intoleransı olan hastalarda süt ürünlerini sınırlamak, bağırsak darlığı olan hastalarda lifi sınırlamak gibi) dışında yararlı olduğuna dair yeterli bir kanıt yoktur. Dikkat çekici bir istisna, yakın klinik rehberlikle ve bazen kısmi enteral beslenmeyle birlikte kullanıldığında bir miktar umut vadeden belirli spesifik karbonhidrat diyetleridir.

Tüm hastalar için, büyüme ve kemik sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle glukokortikoid kullanımını en aza indirilmelidir. Glukokortikoidlerin bu olumsuz etkileri, potansiyel terapötik değerlerine göre dengelenmelidir.

Tedavinin hedefleri arasında yetersiz beslenmenin düzeltilmesi ve doğrusal büyüme ve ergenlik gelişiminin normalleştirilmesi yer alır. Bu, hem beslenmenin optimize edilmesini hem de alta yatan inflamatuvar hastalık sürecinin etkili bir şekilde tedavi edilmesini gerektirir. Müdahalenin yoğunluğu, büyüme yetersizliğinin şiddetine göre ayarlanabilir. Özellikle ergenliğin sonuna yakın (menarşta) belirgin büyüme yetersizliği olan bir çocukta hızlı ve kapsamlı müdahale önemlidir. Çünkü bu tür çocukların epifiz kapanmadan önce büyümek için sınırlı zamanları kalır.

İlk adımlar büyüme geriliğinin şiddetine ve hastalık aktivitesine bağlıdır. Hafif büyüme geriliği (örneğin, boy hızında azalma) ve/veya ergenlik gecikmesi olan hastalar için ilk müdahale, enerji alımını artırmak için odaklanmış diyet tavsiyesi sağlamaktır. Büyüme geriliği olan çocuklarda, İBH' ları aktif olmasa bile, büyümeyi yakalamak için artan enerji gereksinimleri de vardır. Büyümeyi yakalamak için genellikle önerilen günlük enerji miktarının %125 - %150'si ve günde 2,4 ila 3 g/kg protein gerekir. İştah kaybı olan İBH hastalarında siproheptadin iştah açıcı olarak kullanımı düşünülebilir. Bu, İBH' lı çocukta özel olarak incelenmemiş olsa da, kistik fibroz, büyüme hormonu

eksikliği ve kanserli çocuklarda etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bildirilen ana yan etkisi ise sedasyondur.

Belirgin büyüme geriliği veya ergenlik gecikmesi olan hastalarda ise daha dikkatli olunması gerekmektedir. Büyümeyi geri kazandırmak için yeterli ve dengeli beslenmenin yanında, inflamatuvar sürecin etkili tedavisi kritik öneme sahiptir. Sonuç olarak, belirgin büyüme geriliği olan çocuklar İBH aktivitesinin kapsamlı bir değerlendirmesinden geçmelidir. Buna laboratuvar testleri ve endoskopik değerlendirme dahil edilebilir. Crohn hastalığı için birincil tedavi için önemli bir seçenek özel enteral beslenmedir ve özellikle öncelikli olarak ince bağırsak hastalığı ve büyüme geriliği olan çocuklarda değerlidir. Küçük randomize çalışmalar, özel enteral beslenmenin iltihabı baskıladığını, mukozal iyileşmeyi desteklediğini ve İBH' li çocuklarda büyüme geriliğini tersine çevirdiğini göstermektedir. Belirgin büyüme geriliği orta veya şiddetli Crohn hastalığının bir belirtisi olarak kabul edilir. Bu nedenle infliksimab ve adalimumab gibi biyolojik tedavi ajanlarının başlanması gerekmektedir. Bu tedaviler, ergenliğin daha erken aşamalarında (Tanner evresi 1 ila 3) başlatıldığında büyüme üzerinde en büyük faydayı sağlar. Bu ve diğer biyolojik tedavilerin büyüme üzerindeki faydası muhtemelen kortikosteroid kullanımındaki azalmalardan ziyade anti-inflamatuvar etkilerinden kaynaklanmaktadır. Lokalize tedaviye dirençli Crohn hastalığı veya refrakter kolon İBH'sı olan çocuklarda, iltihaplı bağırsak segmentinin cerrahi rezeksiyonu büyümeyi geri kazandırmada etkili olabilir. Tiyopürinler (azatioprin ve 6-merkaptopürin) büyüme üzerinde çok az veya hiç etkiye sahip değildir. 6-merkaptopürin ile erken tedavinin randomize bir denemesi, glukokortikoidlerle yapılan geleneksel tedaviye kıyasla büyüme üzerinde yararlı etkiler göstermedi. Ancak çalışmada örneklem boyutu küçüktü ve deneklerde

randomizasyon sırasında minimal büyüme geriliği olması büyüme üzerindeki etkisinin belirlemede kısıtlayıcıydı. Gözlemsel bir çalışmada, tiyopürinlerle tedavinin çeşitli antropometrik ölçümlerle negatif ilişkili olduğunu bildirdi. Benzer şekilde, büyüme geriliği veya ergenlik gecikmesi ile komplike olan ülseratif kolitli çocukların da yeniden değerlendirilmesi ve hastalık yönetiminin optimize edilmesi gerekir. Belirgin büyüme geriliği ve/veya ergenlik gecikmesi olan ve remisyonda İBH'lı hastalar diğer nedenler açısından değerlendirilmelidir. Belirli bir neden belirlenmezse ve çocuk enerji alımını gönüllü olarak artıramıyorsa, gece enteral beslenmenin denenmesi önerilmektedir.

Zamanla kilo alımına göre kaloriler ayarlanır. Hacim/oran sınırlayıcı bir faktörse, daha yüksek kalorik yoğunluğa sahip formüller kullanılabilir. Çocukta ciddi beslenme yetersizliği varsa, tedaviye hastanede başlanması ve yeniden beslenme sendromunun izlenmesi ihtiyatlı olabilir. Vitamin ve mineral eksiklikleri değerlendirilmeli ve takviye ile giderilmelidir. Retrospektif bir çalışmada, İBH remisyonu sırasında ek nazogastrik besin kullanımının doğrusal büyümeyi iyileştirdiğini ve remisyonu uzattığını ileri sürmüştür (50). Ek besinler genellikle enerji, kalsiyum ve D vitamini alımını artırarak kemik hastalığını önlemeye ve tedavi etmeye yardımcı olur. Kısmi enteral beslenme, CH'da mukozal iyileşmeyi başlatmak için birincil tedavi olarak tasarlanmış oldukça yapılandırılmış bir yaklaşımdır.



İBH'da Cinsellik, Doğum Kontrolü, Danışmanlık ve Doğurganlık

Birçok kişi, gebelikteki değişikliklerin İBH'larını nasıl etkileyeceği ve İBH tedavilerinin bebeklerine zarar verip vermeyeceği konusunda endişelere vardır. Uygun tedaviyle çoğu kişi normal bir gebelik ve sağlıklı bir bebek geçirebilir.

Hamilelik sırasında İBH tedavisi, düzenli tıbbi bakım alındığında ve tedavi planı yapıldığında yakın takip ile başarılı olur. Hamile kalmaya çalışmadan önce, gastroenterologla bakım planları hakkında konuşulması en iyisidir. Hasta hamile olduğunu öğrenirse, bir sağlık hizmeti sağlayıcısıyla görüşene kadar İBH ilaçlarını (metotreksat hariç) almaya devam etmeli. Mümkünse hamile kalmadan önce ilaç planının olması en iyisidir. Kadın doğum uzmanı ve gastroenterolog kullanılması gereken ilaçlarla aynı fikirdeyse, hasta da neden bunları kullandığını anlıyor ve bunları almaktan rahat hissediyorsa, daha az stresli bir hamilelik geçirecektir. Hem kadın doğum hem de gastroenteroloji alanındaki uzman tıbbi topluluklar, hamilelik sırasında İBH'lı kişilerin bakımıyla ilgili rehberler yayınlamıştır.

3.1. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda cinsel işlev bozukluğu

Cinsel işlev bozukluğu, cinsellikle ilgili fiziksel, duygusal, zihinsel ve sosyal iyilik hali olarak tanımlanan cinsel sağlığı fiziksel veya psikolojik bozukluğunu ifade eder (51). İBH'lı hastalarda cinsel işlev bozukluğunun yaygınlığı artmıştır. Hastalığın alevlenmeleri, psikososyal faktörler, pelvik taban bozuklukları ve ilaçların yan etkileri dahil olmak üzere birden fazla faktör sorumlu olabilir (52). Meta-analiz içeren sistematik bir derleme, İBH ile cinsel işlev bozukluğu arasındaki ilişkiyi ele aldı. Sekiz gözlemsel çalışmayı bir araya getirerek, hem erkeklerde (yedi çalışma, bağıl risk [RR]: 1,41, %95 güven aralığı [95% GA]: 1,09-1,81; $p = 0,008$) hem de İBH'lı kadınlarda [beş çalışma, RR: 1,76, %95 GA: 1,28-2,42; $p < 0,001$] cinsel işlev bozukluğu riskinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirildi. 50 yaşından küçük erkeklerin ve 40 yaşından küçük kadınların cinsel işlev bozukluğu açısından özellikle risk altında olduğu bulundu. İki başka sistematik derlemede, İBH'nın cinsel sağlık üzerindeki etkisinin kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu da belirtildi. İBH'nın hastaların yaşamları üzerindeki etkisini anlamak amacıyla Avrupa genelinde yürütülen geniş bir anket olan IMPACT çalışmasında, hastaların %40'ı hastalık aktivitesinin yakın ilişkileri olumsuz etkilediğini bildirmiştir. Ayrıca, İBH'lı hastalarda genel cinsel yaşam kalitesinin önemli ölçüde daha düşük olduğu gösterildi; daha da önemlisi, depresyon daha düşük cinsel yaşam kalitesinin bağımsız bir öngörücüsüdür.

İBH ilaçları, cerrahi ve cinsel işlev bozukluğu arasındaki olası ilişki tam olarak açıklanmamıştır. Steroidler, kilo alımı, akne ve hipertrikozis gibi yan etkiler nedeniyle cinsel işlev bozukluğunu artırabilir. Bazı vaka raporları, erektil disfonksiyon ile metotreksat ve sülfasalazin kullanımı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. İmmüno-supresanlar ve

biyolojikler bu bağlamda destekleyici veriye sahip değildir. Cerrahi ile cinsel işlev arasındaki ilişki hakkında çelişkili veriler mevcuttur. Bazı çalışmalar ÜK J-poş'lu anastomozlu proktokolektomi sonrası cinsel sağlıkta hiçbir fark göstermemiş olsa da cerrahiden sonra cinsel işlevde iyileşme olduğunu iddia eden raporlar vardır. Diğer çalışmalar, erkeklerde erektil disfonksiyona neden olan otonom sinirlere verilen hasar gibi ilişkili maddelerin çoğunda bozulma olduğunu ortaya koymuştur. İBH'lı hastalarda, özellikle kadınlarda ve aktif hastalığı veya perianal hastalığı olanlarda cinsel işlev bozukluğu riski artar.

3.2. İBH'da doğum kontrolü

Oral kontraseptiflerin (OKS) emilimi çoğunlukla ince bağırsakta gerçekleşir. Ancak, İBH'nın kontrasepsiyonun etkinliğini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

Diğer taraftan hormonal kontrasepsiyon kullanmayan hastalarla karşılaştırıldığında, mevcut veya eski OKS kullanıcılarında artmış bir nüks riski bulunmamıştır. Bu analizin gücü, küçük örneklem büyüklüğü ve OKS formülasyonları hakkında ayrıntıların olmaması nedeniyle düşüktür. İsveç ulusal kayıtlarından ÜK'li 6104 kadın üzerinde yapılan başka bir çalışmada, OKS kullanımı, cerrahi risk ve steroid veya anti-tümör nekroz faktör (TNF) tedavisine duyulan ihtiyaç açısından ÜK ilerlemesiyle ilişkili bulunmadı. Bu bulguların aksine, CH'lı 4036 İsveçli kadından oluşan büyük bir kohortta yapılan prospektif bir çalışma, özellikle daha uzun süreli kullanımda (>3 yıl) ve daha yüksek dozlarda, kombinasyon OKS kullanımı ile cerrahi risk arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Sadece progestin içeren kontraseptifler için anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Venöz tromboemboli yatkınlığı açısından OKS'nin güvenliği İBH'lı hastalarda yetersiz bir şekilde ele alınmıştır. Retrospektif bir çalışmada, östrojen bazlı kontraseptifler, kontrollerle karşılaştırıldığında remisyondaki İBH'lı kadınlarda tromboembolizm için ek bir risk ile ilişkilendirilmemiştir. İBH, özellikle hastalık aktif olduğunda trombofilik bir durum olarak kabul edildiğinden, OKS reçete edilmeden önce trombotik riskin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi önerilir. Mevcut tüm kanıtları özetlemek gerekirse, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri 2016 yılında güncellenmiş *Kontraseptif Kullanım için Tıbbi Uygunluk Kriterleri*'ni yayınladı. Bu belge, kombine hormonal tedavinin İBH'da kullanımını 'gri bir alana' yerleştirdi. Çünkü bunlar genellikle venöz tromboembolizm riski artmış kadınlar dışında güvenli kabul ediliyor ve bu kadınlarda riskler faydalardan daha ağır basabilir. Öte yandan, depo medroksiprogesteron asetat (DMPA) enjeksiyonu dahil olmak üzere yalnızca progestin içeren kontraseptiflerde faydalar risklerden daha ağır basıyor gibi görünüyor. İkinci durumda, osteopeni veya osteoporozu olan hastalarda reçeteden kaçınılmalıdır. Çünkü DMPA kemik mineral yoğunluğunda hafif değişikliklerle ilişkilidir. İBH'lı kadınlar için acil kontrasepsiyon veya rahim içi araç kullanımı için herhangi bir kısıtlama bildirilmemiştir. Oral kontraseptiflerin etkinliği İBH'lı kadınlarda azalmış gibi görünmemektedir. Oral kontraseptifler İBH alevlenmelerinin artmış olasılığıyla ilişkili görünmemektedir. Oral kontraseptifler İBH'lı kadınlarda genellikle düşük risklidir, yine de reçete edilmeden önce trombotik riskin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi önerilmektedir.

3.3. Paternal veya maternal İBH'nın yavruda İBH riski üzerindeki etkisi

Çalışmalar, etkilenen İBH vakalarının birinci derece akrabalarında ÜK ve CH riskinin arttığını tutarlı bir şekilde tanımlamıştır. İBH'II hastaların yaklaşık %12-20'sinde ailede hastalık öyküsü bildirilmiştir. Özellikle birinci derece akrabalarda, İBH için pozitif bir aile öyküsü, İBH geliştirme için en güçlü risk faktörü olarak kabul edilir. Bu nedenle, İBH'lı hastaların hastalığı çocuklarına bulaştırma korkusu duyması, bu nedenle özel tavsiye ve tartışmayı garantilemesi şaşırtıcı değildir. Risk tahminleri arka plan popülasyonuna, etnik kökene ve akrabalık türüne bağlıdır. Genel olarak, risk Beyaz popülasyonlarda Beyaz olmayan popülasyonlara göre, Aşkenazi Yahudi popülasyonlarında, CH'da ÜK'e göre, bebeklerde ve genç yetişkinlerde, İBH'li çiftlerin çocuklarında ve birden fazla üyesi etkilenen ailelerde daha yüksektir. Beyaz popülasyonlarda yapılan popülasyon temelli çalışmalar, CH vakalarının birinci derece akrabalarında CH riskinin neredeyse 8 kat arttığını, ÜK vakalarının birinci derece akrabalarında ise ÜK riskinin ise 4 kat arttığını göstermiştir. Her ne kadar evrensel olarak doğrulanmamış olsa da, bazı çalışmalar annenin babaya kıyasla etkilendiği durumlarda yavruda İBH riskinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir (53).

Genel olarak, çalışmalar ebeveyndeki hastalık özellikleri ile yavrudaki hastalık seyri veya şiddeti arasında bir ilişki göstermemiştir. Ailevi İBH'nın daha agresif bir klinik seyir gösterebileceğini öne süren güçlü bir kanıt yoktur. Paternal veya maternal İBH, yavruda İBH gelişme riskini artırır. CH için risk daha yüksektir ve her iki ebeveyn de etkilendiğinde çok daha yüksektir.

3.4. Gebe kalmak isteyen İBH hastalarında gebelik öncesi danışmanlık

İdeal olarak, gebelik planlayan tüm İBH hastaları, genel ve İBH'ya özgü peri-gebelik bilgileri de dahil olmak üzere gebe kalma öncesi danışmanlık almalıdır. Ancak, tüm gebelikler planlı değildir. Bu nedenle doktorlar, İBH'lı tüm doğurganlık çağındaki kadınlarla gebe kalma ve gebelik hakkında görüşmelidir. Bu, ebeveyn endişelerini (hastalığın kalıtımı dahil) görüşmek, hastalığın remisyonu için çabalamak, anemi veya diğer eksiklikleri değerlendirmek, yeterli beslenme durumunu sağlamak ve potansiyel olarak teratojenik herhangi bir ilacı kesmek için bir fırsat sağlayacaktır.

Kadınlar gebe kalmadan önce, serviks kanseri taraması ve aşıları dahil olmak üzere sağlık bakımının güncel olması gerekir. Sigarayı bırakma ve alkol, opiat ve eğlence amaçlı uyuşturucu kullanımı ele alınmalıdır. Gebelik planlayan hastalara ek folik asit almaları önerilmelidir. Sülfasalazin alan kadınlara daha yüksek dozlarda folik asit takviyesi reçete edilmelidir [2 mg/gün]. Gebelikte aktif hastalık, erken doğum, düşük doğum ağırlığı (DDA) ve gebelik yaşına göre küçük (SGA) gibi olumsuz doğum sonuçları riskini artırır. Tersine, gebelikte sessiz İBH, İBH olmayan popülasyona benzer gebelik sonuçlarıyla ilişkilidir. Bu nedenle, gebelikten önce hastalık remisyonu elde etmek için tüm çabalar gösterilmelidir. Mümkünse, gebelikten önce hastalık remisyonu klinik, biyobelirteçler ve endoskopik veya kesitsel yöntemlerle değerlendirilmelidir. Gebelikten önce ilaç seviyelerinin değerlendirilmesi, gebelikten önce ilaç optimizasyonu için bir fırsat sağlar ve mümkünse ve endike ise takip edilmelidir. Hastaların İBH ve gebelik konusunda eğitilmesi, hastanın bilgisini artırır ve gebelik sırasında İBH ilaçlarına uyumu destekler (54). Eğitimsel bir müdahale, İBH'lı hamile kadınlarda ve gebe kalmak isteyen

İBH'lı kadınlarda gebelikle ilgili bilgiyi ve duygusal sağlığı iyileştirmiştir. Birçok anne gebelikle ilgili kaygı yaşar ve bu korkular uygun danışmanlıkla ele alınabilir. Erkek hastalar da İBH'da ilaç güvenliği ve babalık konusunda benzer kaygılar yaşayabilir. İBH hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, aktif gebelik isteği olan ve özel bir İBH gebelik öncesi kliniğine yönlendirilen 155 hastanın sonuçları, yalnızca gebe kaldıktan sonra kliniğe gelen 162 hastayla karşılaştırılmıştır. Danışmanlık, ilaç uyumunu ve sigarayı bırakmayı iyileştirmiş, gebelik sırasında alevlenmeleri azaltmış ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskini düşürmüştür (56). İBH'da gebelik öncesi danışmanlık, gebelik sonuçlarının iyileştirilmesiyle ilişkilidir. Gebelik planlayan İBH'lı bireyler, ebeveyn endişelerini gidermek, hastalığın remisyonu için çabalamak ve gebelik sırasında ilaç kullanımını görüşmek için gebelik öncesi danışmanlığa katılmalıdır.

3.5. İBH'da gönüllü çocuksuzluk

Gönüllü çocuksuzluk, ebeveyn olmama kararına işaret eder. İBH'lı hastalarda gönüllü çocuksuzluk oranları kontrollerden daha yüksektir ve %17-38'lik bir yaygınlık vardır. Sistematik bir inceleme, CH'da ÜK'e göre ve artan yaşla birlikte daha yüksek gönüllü çocuksuzluk oranları tanımlamıştır (56). Gönüllü çocuksuzluğu olan hastaların gebeliğe özgü İBH bilgisi, gönüllü çocuksuzluğu olmayan hastalara göre önemli ölçüde daha düşüktür. Gebeliğe özgü İBH bilgisine sahip olmak ve özel bir İBH-gebelik kliniğine gitmek, gönüllü çocuksuzluğun önemli negatif öngörücüleridir. Bu nedenle, doğurganlık çağındaki tüm İBH hastalarına yönelik gebe kalma öncesi danışmanlık, bu hastaların aile planlaması ve ebeveynlik konusunda bilinçli kararlar almalarını sağlar. İBH'lı hastalar, özellikle CH'lı hastalar, sağlıklı kontrollerden daha fazla gönüllü

çocuksuzluğu tercih etme eğilimindedir. Gebelikle ilgili İBH bilgisi eksikliği, gönüllü çocuksuzluğu etkileyebilir. Bu nedenle, doğurganlık çağındaki tüm İBH hastaları için gebelik ve aile planlaması konusunda uygun eğitim önerilir.

3.6. İBH'da doğurganlık

Çoğu durumda, iyi kontrol altında olan İBH, bir kişinin hamile kalma yeteneğini etkilemez. Ancak, aktif hastalık gebe kalmayı daha zor hale getirebilir.

Kapsamlı karın veya pelvik cerrahi (kolektomi gibi) erkeklerde iktidarsızlık (erektile disfonksiyon) riskini artırabilir. Kadınlarda, kapsamlı cerrahi genellikle gelişim skar dokusunun bir sonucu olarak kısırlık riskini artırabilir. Bu durumlarda, *in vitro* fertilizasyondan (IVF) genel nüfusa göre daha düşük oranlarda da olsa hamile kalmaya yardımcı olabilir. Erkek doğurganlığı, ÜK tedavisinde kullanılan ilaçlardan biri olan sülfasalazin tarafından da etkilenebilir. Bu ilaç, erkeklerin yaklaşık %80'inde sperm anormalliklerine neden olur. Bu anormallikler, ilaç kesildiğinde düzelir. İBH'lı erkek ve kadınların genleri aracılığıyla bebeklerine İBH'ya yatkınlık geçirme riski vardır. İBH'lı kişilerin birinci derece akrabaları (çocuklar, kardeşler), İBH geçmişi olmayan kişilerin akrabalarına kıyasla hastalığa yakalanma olasılığı 3 ila 20 kat daha fazladır. İBH'nın çocuğa geçme riski %4 ila %8 arasındadır. Eşte İBH varsa, bu oran %30'a kadar çıkabilir.

3.6.1. Hastalık aktivitesinin etkisi

İBH'lı kadınların biyolojik çocuk sahibi olma olasılıkları daha düşüktür, bunun bir nedeni de gönüllü çocuk sahibi olamama, hastalıkla ilişkili psikososyal nedenler ve karın\pelvik cerrahi öyküsü nedeniyle azalan doğurganlık ve fekundite oranlarıdır (57). Hastalar aktif hastalıkla başvurduğunda, sistemik inflamasyon başarılı gebe kalma için

olumsuz koşullara yol açabilir ve semptomlar daha az sıklıkta cinsel aktiviteye yol açabilir. İngiltere’de İBH’lı 9639 kadın üzerinde yapılan nüfusa dayalı bir çalışmada, alevlenmeden sonraki 9 aylık dönemde genel doğurganlık oranı önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Doğum kontrol yöntemi kullanımına göre ayarlama yapıldıktan sonra, bu ilişki gönüllü çocuk sahibi olamama olarak yorumlandı. Birçok sistematik inceleme, aktif hastalık sırasında kadın doğurganlığının azaldığını bildirmektedir (58,59). Ancak bu bulguları destekleyen orijinal çalışmalardan elde edilen kanıtların yetersiz olduğunu kabul edilmektedir. Aktif hastalık, İBH’lı kadınlarda doğurganlığın azalmasıyla ilişkilidir. Klinik remisyona ulaşmak, başarılı gebe kalma olasılığını artırabilir. Aktif hastalık ayrıca İBH’lı erkeklerde doğurganlığın azalmasıyla ilişkilidir.

3.6.2. İBH ilaçlarının doğurganlık üzerindeki etkisi

İBH için kullanılan ilaçlar nedeniyle spermatogenezin bozulmasını değerlendirildiğinde, mesalazın bileşikleri için, ürogenital sistem malformasyonları riskinin yanı sıra sperm kalitesi üzerinde de bir etki ortaya koyan yakın tarihli bir çalışmaya dayanarak fitalat içeren tabletlerden kaçınılmalıdır (60). Sperm anormallığı için en güçlü kanıt (daha düşük spermatozoa sayısı, daha düşük sperm motilitesi [astenozoospermi] ve daha yüksek oligospermi riski), 2-4 g/gün sülfasalazini mesalazınla karşılaştıran dört çalışmaya dayanan bir meta-analize göre ortaya çıkmıştır (61). Bu nedenle sülfasalazini kullanan erkek hastalar mesalazine geçirilebilir. Tiyopürinler üzerine yapılan çalışmalar meta-analiz yapmak için çok heterojendi (62). Ancak sistematik bir incelemede bildirilen 14 gözlemsel çalışmada herhangi bir endişe dile getirilmedi. Metotreksat (MTX) hayvan çalışmalarında oksidatif stres yoluyla sperm DNA’sında sapsmalara neden olabilir, ancak çok yakın tarihli bir çalışma

düşük doz MTX ile herhangi bir DNA sapması ortaya koymamıştır (63). MTX'in erkek doğurganlığı üzerindeki etkisine ilişkin sistematik bir inceleme, sperm bütünlüğü veya doğurganlık veya gebe kalmayla ilişkili riskler üzerinde doğrudan bir etki ortaya koymamıştır. Sistematik bir inceleme, anti-TNF ajanlarının kullanımının sperm hareketliliğini veya canlılığını etkilediğine dair bir kanıt bulamamıştır (64). Anti-TNF ajanları semende ihmal edilebilir miktarlarda atılır. Anti-TNF ajanlarına başlayan hastalarda, tedavi başlangıcından sonra sperm DNA parçalanma indeksinde istatistiksel olarak anlamlı, ancak klinik olarak önemsiz bir azalma görüldü [12,8% - 10,0%; $p = 0,02$]. Diğer tüm semen parametreleri tedaviden etkilenmedi. Bilgilerimize göre, sınırlı veriler steroidler, tiyopürinler, anti-integrinler, kalsinörin inhibitörleri veya anti-IL12/23 inhibitörleri gibi İBH'yı tedavi etmek için kullanılan diğer ilaç sınıfları için herhangi bir sinyal ortaya koymamıştır. Sıçan çalışmalarında, supratherapötik seviyelerde tofasitinib, implantasyon sonrası kaybın artması nedeniyle dişi doğurganlığını azaltmıştır. Günde iki kez 5 mg'lık önerilen doza eşit ve günde iki kez 10 mg'lık dozun yaklaşık 0,5 katına eşit tofasitinib maruziyet seviyelerinde dişi sıçan doğurganlığında bozulma olmamıştır. Supratherapötik seviyelerde tofasitinib maruziyetinin erkek doğurganlığı, sperm hareketliliği veya sperm konsantrasyonu üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır (65). Filgotinib ile tedavi edilen sıçanlarda yapılan çalışmalar erkek doğurganlığında azalma, spermatogenezde bozulma ve erkek üreme organları üzerinde histopatolojik etkiler ortaya koymuştur. Dişi doğurganlığı üzerinde hiçbir etki olmamıştır (66). Ozanimod'un erkek veya kadın doğurganlığı üzerinde hiçbir etkisi yoktur (67). Yaygın olarak kullanılan İBH ilaçlarının çoğunun doğurganlık, özellikle sperm kalitesi üzerinde kanıtlanmış bir etkisi yoktur. Sülfasalazin, geri dönüşümlü oligospermi ve astenozoospermi ile ilişkilidir.

3.6.3. Ameliyatın doğurganlık üzerindeki etkisi

Açık poş cerrahisi sonrası İBH'lı kadın hastalarda doğurganlık ve fertilité oranlarının azalabileceğine dair kanıtlar vardır. İleal poş-anal anastomoz (IPAA) dışındaki cerrahi müdahalelerin doğurganlık üzerindeki etkisi bilinmemektedir. İBH ile ilişkili cerrahi ile düşük oranları, sezaryen doğum ve yardımcı üreme teknolojilerinin kullanımı arasında bir ilişki vardır. Birçok meta-analiz ve çalışma, IPAA'nın kısırlık oranında 2 ila 5 kat artışa neden olduğunu göstermiştir. Bu risk ameliyattan sonraki ilk yılda daha da yüksektir (68). Artan yaş da doğurganlığın azalmasıyla ilişkili bir risk faktörüdür. Laparoskopik IPAA'nın açık cerrahiye kıyasla daha düşük kısırlık oranlarıyla ilişkili olduğu görülmektedir. Bunun nedeni muhtemelen pelvik yapışıklıkların azalmasıdır. Laparoskopik apendektomi ve laparoskopik IPAA geçiren hastalar arasında doğurganlık oranlarında bir fark bulunamamıştır. Uygun hastalarda laparoskopik kolektomi ve ileorektal anastomoz tartışılabilir. Çünkü bu alternatif prosedür pelvik diseksiyon ve rekonstrüksiyonu önleyerek açık poş cerrahisinde görülen pelvik yapışıklıkları önler. IPAA prosedüründen sonra, doğurganlıktaki azalma kadın hastalarda erkek hastalara göre daha belirgindir. İBH ile ilgili pelvik cerrahiler kadınlarda doğurganlık ve doğurganlık oranlarının azalmasına yol açar. Laparoskopik cerrahi yaklaşımlar kısırlık riskini azaltabilir.

3.6.4. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda tüp bebek tedavisi

ÜK ve CH'lı hastalarda *in vitro* fertilizasyondan (IVF) sonra gebelik ve canlı doğum insidansının kontrollerle karşılaştırılabilir olduğu bildirilmiştir (69). Ancak ülke çapında yapılan bir çalışma, IVF tedavisini takiben canlı doğum şansının ÜK'li kadınlarda daha düşük olduğunu [OR: 0,73, %95 GA: 0,58-0,92] ancak CH'lı kadınlarda

daha düşük olmadığını [OR: 0,77, %95 GA: 0,52-1,14] göstermiştir. Ancak bu çalışmada, CH'lı kadınlarda daha önce cerrahi geçirilmiş olması her embriyo transferi için canlı doğum olasılığını düşürmüştür [OR: 0,51, %95 GA: 0,29-0,91]. CH ve ÜK'li kadınlarda yardımcı üreme teknolojilerinden önce kortikosteroid kullanımı canlı doğum olasılığını artırmamıştır. ÜK için restoratif proktokolektomi uygulanan kadınlarda, restoratif proktokolektomi uygulanmayan kadın İBH hastalarına kıyasla *in vitro* fertilizasyon (IVF) kullanımı 3 kat daha fazladır. Bununla birlikte, IVF'den sonra canlı doğum yapma olasılığı, genel IVF popülasyonu ve IPAA'sı olmayan ÜK'li hastalarla karşılaştırılabilir düzeydedir (70). Genel kısırlık popülasyonu tutarlı olarak, daha genç yaş ve daha düşük vücut kitle indeksi ($22,5 \text{ kg/m}^2$ - $24,0 \text{ kg/m}^2$ $p = 0,06$) İBH'lı hastalarda IVF'den sonra canlı doğum yapma olasılığıyla ilişkilidir. Hastalığın aktivitesi IVF'den sonra canlı doğum yapma olasılığının azalmasıyla ilişkili olmasa da, çoğu çalışmada hastalar çoğunlukla remisyondaydı. ÜK için IPAA ile restoratif proktokolektomi geçiren kadınlarda IVF prosedürleri restoratif proktokolektomi geçirmeyen kadınlara göre üç kat daha olasıdır. Ancak her iki grubun da IVF'den sonra canlı doğum yapma olasılığı benzerdir.



Gebelikte İBH'nın Yönetimi

Gebelik, özellikle kronik bir hastalık tanısı konmuş olanlar için oldukça duygusal ve hassas bir dönemdir. Hastalar için istikrarlı bir ortam sağlamak amacıyla, İBH bilgisine sahip uzmanlardan oluşan özel bir multidisipliner ekip yönetime dahil olmalı ve olası ebeveynlerle yakın bir ilişki sürdürmelidir. İdeal olarak, özellikle zayıf hastalık seyriyle ilişkili özellikler gösteren gebe hastalar, trimester ve hastanın kişisel durumuna bağlı olarak gastroenterolog, obstetrik, çocuk doktoru, psikolog, diyetisyen ve cerrahtan oluşan multidisipliner bir ekipte düzenli olarak görüşülmelidir. Sigarayı bırakma, aşılama, sağlıklı beslenme ve yaşam tarzı gibi gebelik sonucunu etkileyebilecek önemli hususların çoğu tercihen gebe kalma öncesi dönemde görüşülse de, hastanın İBH yönetim planına uymasını sağlamak için sürekli eğitim ve güvence en büyük öneme sahiptir. Gebelik sırasında İBH yönetiminin bir diğer önemli yönü, zamanında müdahalelere ve gerektiğinde İBH tedavisinde ayarlamalara izin vermek için hastalık aktivitesinin sıkı bir şekilde izlenmesidir. İBH'lı gebe kadınlara beslenme gereksinimleri konusunda özel ilgi gösterilmelidir. Hamilelikte kilo almak kritik

öneme sahiptir, çünkü yetersiz kilo alımı yavrular için kötü sonuçlarla ilişkilidir (71). Çoğu İBH gebeliği mükemmel sonuçlar verse de, İBH ile hamile kalmak fazladan bir korku ve endişe katabilir. İBH'lı kadınların ruhsal ve psikolojik sağlıklarına dikkat edilmelidir, çünkü bu popülasyonda doğum sonrası dönemde yeni başlangıçlı psikiyatrik tanı riskinin arttığı tanımlanmıştır (72). Hamilelik sırasında özel durumlar arasında ostomi taşımak ve perianal fistülizasyon hastalığı bulunur. Ostomisi olan hamile İBH hastası, erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek riski daha yüksek olabileceğinden özel bakım gerektirir. Stoma prolapsusu, parastomal herniler ve ince bağırsak tıkanıklığı gibi majör stoma komplikasyonları hamileliği zorlaştırabilir. Bu durumlarda düzenli izleme ve özel danışmanlık gereklidir. Perianal fistülizan hastalığı olan hastanın, doğum şekli hakkında zamanında konsültasyona ihtiyacı vardır. Hastanın tercihleri ve sfinkter yaralanması riski ile sezaryen riski arasındaki denge tartışılmalıdır.

4.1. Gebeliğin İBH seyri üzerindeki etkisi

Gebelik hormonal, immünolojik, mikrobiyal ve immünolojik değişikliklerle örtüşür ve bunların hepsi İBH'nın patofizyolojisi ile etkileşime girebilir. İBH'lı 209 hamile hasta üzerinde yapılan bir ECCO-EpiCom gözlemsel çalışması, 209 hamile olmayan İBH hastasıyla karşılaştırıldığında, CH'lı hamile kadınların hem gebelik sırasında hem de doğumdan sonra CH'lı hamile olmayan kadınlarla benzer bir hastalık seyri gösterdiğini göstermiştir. Buna karşılık, ÜK'li hamile kadınlar, ÜK'li hamile olmayan kadınlara göre gebelik sırasında ve doğum sonrası dönemde daha yüksek bir nüks riski altındaydı. Toplam 597 gebeliği olan 310 hasta üzerinde yapılan uzun süreli bir gözlemsel çalışmada, hastalığın seyri hamile olmayan hastalarda İBH'lı hamile hastalardan daha kötüydü. Bu ilişki yalnızca ÜK'li

hastalarda istatistiksel olarak anlamlıydı. Gebelik sayısı ÜK'li veya CH'lı hastalarda uzun süreli hastalık seyrini etkilememiştir (73).

CH'lı hastalar üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, gebelik bağımsız olarak daha yüksek cerrahi hastalık oranlarıyla ilişkilendirilmiştir [OR: 2,9; %95; GA: 2,3-3,7; $p < 0,001$], bu çalışmada peritonit, gastrointestinal hemoraji, intraabdominal apse, toksik kolit, anorektal süpürasyon, entero-enterik fistüller, intestinal-genitoüriner fistüller, obstrüksiyon veya darlık (veya her ikisi), perforasyon, anorektal süpürasyon ve intestinal-genitoüriner fistüller olarak tanımlanmıştır (74). Buna karşılık, IPAA'ya sahip olmak gebelik sonuçlarını etkilemez (75).

14 çalışmanın meta-analizi, hastalıkları aktifken gebe kalan İBH hastalarının (CH'lı hastalarda klinisyenin değerlendirmesine veya Harvey-Bradshaw İndeksine ve ÜK'li hastalarda klinisyenin değerlendirmesine, Truelove kriterlerine veya Basit Kolit Klinik Aktivite İndeksine dayanarak), remisyonda gebe kalanlara göre gebelik sırasında aktif hastalığa sahip olma olasılıklarının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Ancak, bu çalışmalarda veri kalitesini sınırlayan yüksek bir önyargı riski mevcuttu (76). Bununla birlikte, bu bulgular iki gözlemsel çalışma tarafından doğrulandı. Prospektif bir kohortta gebe kalma sırasında aktif hastalık, gebelik sırasında hastalığın nüksetmesiyle güçlü bir şekilde ilişkiliydi [OR: 7,66, %95 GA: 3,77-15,54]. ÜK'li hastalar, CH'lı hastalara göre gebelik sırasında daha sık relaps yaşadılar [OR: 3.71, %95 GA: 1.86-7.40]. Anne yaşı, sigara kullanımı, gebe kalma dönemi hastalık aktivitesi, önceki İBH cerrahisi, immünoşüpresif veya anti-TNF ajanların kullanımı gibi faktörlerden bağımsız olarak (77). Başka bir raporda, gebe kalma sırasında aktif hastalık ve önceki gebelik sırasında hastalık alevlenmesi öyküsünün, mevcut gebelikte hastalık

relapsının tek bağımsız öngörücüleri olduğu ortaya konmuştur. Hastalığın relaps riski ÜK'li hastalarda CH'lı hastalara göre daha yüksekti [48.1%-31.8%; $p = 0.005$]. Gebelikte özellikle hastalık gebe kalma sırasında aktifse, ÜK'li hastalarda hastalığın tekrarlama veya kötüleşme riskini ve CH'lı hastalarda komplikasyon riskini artırabilir. Gebelikten önce İBH remisyonu önerilir.

4.2. Gebelikte İBH'nın izlenmesi

Gebelikle ilişkili fizyolojik adaptasyonların hemoglobinin, albümin ve CRP dahil olmak üzere serum biyobelirteçlerini değiştirebileceğini belirtmek önemlidir. Normal gebelikte hemoglobin ve albümin konsantrasyonları azalırken CRP artabilir (78). Sistematik bir inceleme, hemoglobinin, albümin ve CRP'nin gebelikte klinik hastalık aktivitesiyle korelasyon göstermediği sonucuna varmıştır (79). CRP, aktif İBH'sı olan gebe hastalarda inaktif hastalığı olanlara göre daha yüksek olabilsede CRP klinik hastalık aktivite endeksleri veya hekim genel değerlendirmesiyle tutarlı bir korelasyon göstermemektedir (79,80). Bununla birlikte, bu biyobelirteçlerdeki eğilimleri izlemek yararlı olabilir.

Dışkı kalprotektin gebelikten etkilenmiyor gibi görünüyor. İBH'sı olmayan sağlıklı hamile kadınları içeren iki çalışmada, gebelik sırasında dışkı kalprotektin konsantrasyonlarında hiçbir değişiklik gözlenmedi (80,81). İBH'lı kadınlarda gebelik sırasında dışkı kalprotektin konsantrasyonlarını değerlendiren yedi çalışmayı içeren sistematik bir inceleme, dışkı kalprotektinin gebelik boyunca aktif hastalıkla ilişkili görüldüğü sonucuna vardı (79). İBH'lı kadınlarda 157 gebeliği içeren sonraki bir prospektif çalışma, dışkı kalprotektinin tüm trimesterlerde hekim genel değerlendirmesi ve klinik hastalık skorlarıyla ölçülen hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğunu ortaya koydu (82). Dışkı kalprotektin, gebelik sırasında hastalık

aktivitesini güvenilir bir şekilde izleyebilir. Hemogloblin ve CRP gibi bazı kan parametreleri gebelikten etkilenir ve güvenilir olmayabilir, ancak eğilimler yardımcı olabilir.

İBH'lı gebe kadınlarda endoskopi ve kesitsel görüntüleme kullanımına ilişkin raporlar çok sınırlıdır. Kayıt tabanlı bir çalışmada, 1992 ve 2011 yılları arasında endoskopi geçiren 3052 gebe kadındaki doğum sonuçları, gebelik sırasında endoskopi yapılmayan 1 589 173 gebelikle karşılaştırılmıştır (83). Gebelik sırasında endoskopi, erken doğum, SGA ve düşük doğum ağırlığı riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Konjenital malformasyonlar veya ölü doğum ile ilgili olarak artmış bir risk bulunmamıştır. Endoskopi geçiren İBH'lı kadınların yalnızca bir alt kümesi incelendiğinde, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı riski artmış, ancak SGA, yenidoğan ölümü veya malformasyonlar için artmış bir risk gözlenmemiştir (83). Bu bulgular dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır. Çünkü hastalık aktivitesinin bu sonuçlar üzerindeki etkisi bir karıştırıcı etken olabilir.

42 İBH'lı gebe kadında yapılan prospektif bir kohort çalışmada, endoskopi yapılmış ve endoskopi yapılmayan İBH'lı gebe hastalarla 1:1 oranında eşleştirilmiş doğumda gebelik yaşı, konjenital anormallikler veya APGAR skorları açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (84). Bu sonuçlar 48 gebe hastada yapılan kontrollü olmayan bir çalışma ile doğrulanmıştır (85). Sigmoidoskopi ile zamansal olarak ilişkili herhangi bir hastaneye yatış veya istenmeyen obstetrik olay bulunmamıştır. Vakaların %78'inde, prosedürün uygulanması terapötik ayarlamaya yol açmıştır. Diğer üç çok merkezli retrospektif çalışmada sigmoidoskopi veya kolonoskopi yapılan hastalarda ölü doğum, konjenital anormallikler veya indüklenmiş doğum riskinde artış bulunmamıştır. Hastaların %63'ünde bulgular terapötik ayarlamaya yol açmıştır (86). Bu çalışmalarda ölü doğumlar bildirilmiştir ancak genel popülasyonda

beklenen aralıktadır. Güvenli kabul edilse bile, gebelik sırasında endoskopi klinik kararları etkileyebilecek güçlü bir endikasyonun olduğu durumlar için saklanmalıdır. İşlem süresi en aza indirilmeli, sedatif ilaçların en düşük etkili dozu önerilmeli ve hasta vena kava veya aort kompresyonunu önlemek için sol pelvik eğimde veya sol lateral pozisyonda tutulmalıdır. Fetal kalp hızını izlemek için kullanılan karar ve yöntemler fetüsün gebelik yaşına ve mevcut kaynaklara bağlıdır (87).

İBH'lı hamile kadınlarda kapsül endoskopisinin sonuçları hakkında yayınlanmış veri bulunmamaktadır. İBH'sı olmayan hamile hastalarda bildirilen iki vaka sorunsuzdu (88). Ancak, kapsül üreticileri tarafından, kapsül kayıt cihazının elektromanyetik alanının bilinmeyen riskleri göz önüne alındığında, gebelik göreceli bir kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir.

Radyasyon maruziyetinden kaçınmak için, gebelik sırasında bilgisayarlı tomografi (BT) yerine manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edilir. Ancak, gadolinyumun *rahimdeki* çocuk üzerindeki bilinmeyen etkileri nedeniyle kullanılması önerilmez (89). Yine de klinik durum gerektiriyorsa ve alternatifler sınırlıysa gebelik sırasında düşük radyasyon dozu [<50 mGy] ile BT taramasının kullanılması düşünülebilir (89).

Bağırsak ultrasonu [RİA], İBH'lı gebe hastalarda hastalık aktivitesini objektif ve etkili bir şekilde değerlendirebilir (90). Gebe İBH hastalarında 127 RİA incelemesini içeren bir çalışma, RİA'nın fekal kalprotektine kıyasla gebelik ortamında hastalık aktivitesini değerlendirmede doğru olduğunu ve yüksek bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu ortaya koymuştur (sırasıyla %74 ve %83) (90). Bu çalışmada, hekim genel değerlendirmesi ile RİA'daki aktif hastalık arasında da anlamlı bir ilişki

vardı. Kolon görünümüleri neredeyse tüm vakalarda erken üçüncü trimestere kadar uygulanabilirdi ve terminal ileum görünümüleri neredeyse tüm hastalarda gebelik haftası (GW) 20'ye kadar uygulanabilirdi. İleal görünümler GW 20'den sonra da mümkündür. Ancak gebe uterus nedeniyle terminal ileumun RİA ile değerlendirilmesi daha zor hale gelir (90).

İzleme stratejisinin bir parçası olarak, gebe olmayan hastada olduğu gibi gebelikte terapötik ilaç izleme, tedaviyi ayarlamak veya alevlenmeleri yorumlamak için gerekebilir. Üç çalışma, gebelik sırasında anti-TNF çukur seviyeleri hakkında rapor vermiştir. Adalimumab seviyeleri gebelik boyunca stabil kalırken, infliximab klirensi ikinci ve üçüncü trimesterde azalır ve çukur seviyelerinin artmasına neden olur (91,92). Gebelik sırasında, klinik karar almaya rehberlik etmek amacıyla gerektiğinde endoskopi yapılabilir. Gebelikte kapsül endoskopisi kontrendikasyon olarak kabul edilir. Gadolinyum kullanılmadan yapılan ultrasonografi ve MRI radyasyon içermez ve BT taraması yerine önerilir.

4.3. Gebelikte tromboembolik komplikasyonların izlenmesi ve yönetimi

İBH'lı hastalarda tromboembolik komplikasyonlar için daha yüksek risk vardır. Gebelik, özellikle hastalık aktifse, tromboembolik komplikasyonlar için daha yüksek riskle de ilişkili olduğundan, gebe kalmadan önce herhangi bir ek risk faktörü için tarama yapılması önerilir. Bir hastanın tromboembolik komplikasyonlar için yüksek risk altında olduğu düşünülüyorsa tromboprofilaksi başlatılmalıdır.

Meta-analiz içeren sistematik bir derleme, gebelik ve doğum sonrası dönemde İBH'lı hastalarda venöz tromboembolik (VTE) riskini sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak değerlendirdi (93). Bu çalışmalardan dördü ÜK ve CH riskini ayrı ayrı değerlendirdi, üçü derin venöz

trombozlar (DVT) ile pulmoner emboli (PE) arasında ayırım yaptı ve ikisi de VTE olaylarını hastalık alevlenmeleri bağlamında ele aldı. Genel olarak, İBH'lı 17.636 gebe kadın ve İBH'sız 11.251.778 gebe kadın çalışmaya dahil edildi. Gebelik sırasında VTE riski İBH'lı hastalarda daha yüksekti [RR: 2,13, %95 CI: 1,78-2,66], DVT riski ise daha yüksekti [RR: 2,73, %95 CI: 1,78-2,66] ancak PE'de önemli bir artış yoktu. Hem ÜK'li [RR: 2.24, %95 GA: 1.61-3.11] hem de CH'lı [RR: 1.87, %95 GA: 1.09-3.19] hastalarda VTE riski artmıştır. Dahası, hastalık alevlenmeleri sırasında gebelikle ilişkili VTE riskinin daha yüksek olma eğilimi vardı [RR: 7.81, %95 GA: 0.90-67.78]. Meta-analizde anlamlı farklılıklar gözlenmemiş olsa da, önceki çalışmalar gebelik sırasında İBH alevlenmesinin VTE riskini artırdığını bulmuştur [RR: 2.64, %95 GA: 1.69-4.14] (94). VTE riski, sigara içme, BMI >30 kg/m² ve anne yaşı ayarlandıktan sonra İBH'lı gebe kadınlarda devam etmiştir (94). Doğum sonrası dönemde, VTE riski İBH'lı hastalarda da daha yüksekti [RR: 2,61, %95 CI: 1,84-3,69], özellikle ÜK'de [RR: 2,85, %95 CI: 1,79-4,52] CH'ya kıyasla [RR: 1,69, %95 CI: 0,85-3,38] daha yüksekti (93).

İBH'sı olan ve olmayan hastalarda obstetrik sonuçları karşılaştıran bir çalışma da gebelik sırasında VTE riskinin daha yüksek olduğunu buldu [ÜK, OR: 8,44, %95 CI: 3,71-19,20; CH, OR: 6,12, %95 CI: 2,91-12,9]. Dahası, sezaryenler [OR: 1,68, %95 CI: 1,51-1,87] ve hastane yatışı VTE riskinin artmasıyla ilişkilendirildi [CH, %1,5'e karşı %0,2; ÜK, %2,1'e karşı %0,2; $p < 0,001$] (95).

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin [LMWH] kullanımı gebelik sırasında güvenli görünmektedir (96). Komplikasyonsuz gebelikle ilişkili VTE'de K vitamini antagonistleri, doğrudan oral trombin veya faktör Xa inhibitörleri, fondaparinux veya danaparoidin rutin kullanımına dair bir destek yoktur. Emziren kadınlarda,

LMWH'den varfarine geçiş mümkündür. Genel olarak, antikoagülasyon 3 ay boyunca ve endike olduğunda doğumdan sonra en az 6 haftaya kadar sürdürülmelidir (97). Gebelik ve İBH, VTE olaylarının riskini artırır. VTE risk değerlendirmesi, özellikle aktif hastalığı olan hastalarda gebe kalmadan önce ve gebelik sırasında yapılmalıdır. LMWH, sezaryen sonrası, hastalık alevlenmeleri için hastaneye yatış sırasında veya VTE'nin diğer risk faktörleri mevcut olduğunda önerilir.

4.4. Hamilelikte İBH alevlenmelerinin yönetimi

Antibiyotikler, 5-aminosalisilatlar (5-ASA), kortikosteroidler ve anti-TNF ajanlarla ilişkili olumsuz gebelik sonuçları riskinin düşük olması göz önüne alındığında, alevlenme yaşayan gebe kadınlar genel olarak gebe olmayan hastalar için geçerli olan güncel kılavuzlara göre yönetilebilir (98). Terapi seçimi kişiye özel olmalı ve hastalığın şiddeti ve gebelik yaşı dikkate alınmalıdır. Hastanın tercihi de göz önünde bulundurularak multidisipliner bir tartışma sonrasında, en azından 37GW olanlarda tedaviye başlamadan önce doğum indüksiyonu tercih edilebilir (99). Kortikosteroidlerle ilişkili olası olumsuz olaylar (enfeksiyonlar, hipertansiyon, diyabet ve preeklampsi) göz önüne alındığında, uzun süreli kortikosteroid kullanımına göre anti-TNF ajanlar tercih edilir. Hafif hastalığı olan hastalarda budesonid, sistemik kortikosteroidlere maruziyetten kaçınmak için bir alternatif olabilir. Gebelikte budesonid kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmasına rağmen, budesonidin düşük riskli olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde, siklosporin ile ilgili eski veriler ÜK'li gebe hastaların tedavisinde bir fayda olduğunu gösterse de, anti-TNF ajanları bakım tedavisi seçeneği sunar. İdiyosenkratik yan etki riski ve yavaş etki başlangıcı nedeniyle tiyopürin tedavisine başlanması genellikle

önerilmez. Vedolizumab, gebelik sırasında bir alevlenmeyi tedavi etmek için düşünülebilir ancak kortikosteroidler gibi daha hızlı etkili bir ajanla birleştirilebilir. Ustekinumab için sınırlı veri mevcuttur ve enteral beslenme için çok sınırlıdır. Şu anda, gebelik sırasında JAK inhibitörleri ve SIP reseptör modülatörlerinin kullanımından kaçınılmalıdır. MTX gebelik sırasında kontrendikedir.

İBH alevlenmeleri hamile kadınlarda hamile olmayan kadınlardaki kadar yaygın olsa da optimum yönetimle ilgili sağlam veriler vaka serileriyle sınırlıdır. Bir Amerikan vaka kontrol çalışmasında, şiddetli ÜK alevlenmesi için intravenöz steroidlerle tedavi edilen 18 hamile hastanın 15'i (siklosporinle kurtarma tedavisi gören beş hasta dahil) klinik yanıt elde etti. Kalan üç hasta kolektomi gerektirdi (100). Benzer etkinlik, şiddetli ÜK için intravenöz steroidleri ve ardından siklosporini gerektiren sekiz hamile hastanın yer aldığı retrospektif GETAID çalışmasında gösterildi (101). Sekiz hastanın hepsi klinik yanıt elde etti, ancak bir hasta infliximab ile kurtarma tedavisi gerektirdi. Bir Çek retrospektif çalışmasında, dokuz hamile hastanın altısı alevlenme için anti-TNF tedavisine başladıktan sonra klinik remisyona ulaştı (102). Retrospektif CONCEIVE çalışmasında, biri mesalazinle, ikisi ise steroidlerle kombinasyon halinde iken, üç hamile hasta alevlenme için vedolizumab tedavisine başladı. Hastaların tamamında klinik remisyona ulaşıldı (103).

Genel olarak, İBH'lı hamile bir hastada alevlenme gelişirse, sonuçları optimize etmek için gastroenterolog, obstetrisyen, çocuk doktoru ve deneyimli bir cerrahın oluşan multidisipliner bir ekip tarafından takip edilmelidir. Aktif hastalığın riskleri, gebelik boyunca cerrahi risklerine karşı tartımalı ve klinik olarak endike ise, gebelik yaşına bakılmaksızın acil cerrahi yapılmalıdır. Deneyimli bir gastroenterolog, doğum uzmanı ve cerrahın oluşan

multidisipliner bir ekip, hastalık alevlenmesi olan hamile kadınlarda sonuçların iyileştirilmesine yardımcı olmakta değerli olabilir. Hamilelik sırasında alevlenme için tedavi seçimi, hastalık aktivitesinin şiddetini ve gebelik yaşını dikkate almalıdır. Alevlenme yaşayan hamile kadınlar, hamile olmayan hastalar için geçerli olan güncel kılavuzlara göre 5-ASA, steroidler, siklosporin, anti-TNF ajanları, ustekinumab veya vedolizumab ile tedavi edilmelidir. Genellikle tiyopürin ile monoterapiye başlanması, yavaş etki başlangıcı ve potansiyel yan etki riski nedeniyle önerilmez. Şu anda, JAK inhibitörleri ve SIP reseptör modülatörleri gebelik sırasında kaçınılmalıdır. Gebelik haftası 37'den sonra alevlenme olması durumunda, tıbbi tedaviye başlanmadan önce erken doğum düşünülebilir.

4.5. İBH'lı gebe kadınlarda cerrahi

Literatürde gebelik sırasında İBH ile ilişkili cerrahi hakkında çok az bilgi bulunmaktadır ve mevcut olanların çoğu biyolojik tedavi veya minimal invaziv cerrahinin kullanılabilirliğinden öncesine dayanmaktadır. Sistematik bir incelemede, gebelik ve lohusalık döneminde komplike ve tıbbi tedaviye dirençli İBH için optimal cerrahi yönetim stratejileri belirlenmiştir. 60 yıllık bir dönemde (1950-2015) 86 vaka bildiren toplam 32 makale dahil edilmiştir. Gebelik sırasında İBH ile ilişkili cerrahi için en yaygın endikasyonlar, CH'li hastalarda refrakter ÜK ve delinmiş ince bağırsaktır. Eski literatürde, gebeliğin üçüncü trimesterindeki cerrahi müdahaleler evrensel olarak sezaryen gerektirmiş veya doğum eyleminin başlaması nedeniyle erken doğumla sonuçlanmıştı. Bu bulgular bazı yazarları tercihen 28 haftadan sonra senkron sezaryen ve kolektomi önermeye yöneltmiştir.

Daha yakın zamanda yayınlanan bir raporda, 1992 ile 2015 yılları arasında ameliyat edilen CH'lı 15 hasta

tanımlanmıştır (104). On bir hastanın ameliyatlarının çoğu penetran veya darlık oluşturan hastalık nedeniyle yapılmış ve cerrahi yaklaşım esas olarak laparotomi yoluyla gerçekleştirilmiştir. Yedi ameliyat ilk trimesterde, yedisi ikinci trimesterde ve biri üçüncü trimesterde gerçekleştirilmiştir. Vakaların yarısında doğum vajinal olarak gerçekleşmiştir. Dört sezaryen, CH ameliyatı ile eş zamanlı olarak gerçekleştirilmiştir (104). ECCO CONFER çok merkezli bir vaka serisinde, gebelik sırasında ameliyat olan 44 İBH hastası bildirilmiştir, %55'i ikinci trimesterdedir. Dördünde ise hiçbir hasta ölmemiş, %27'sinde ameliyat sonrası komplikasyonlar olmuş ve düşükler/ölü doğumlar meydana gelmiştir. İki ameliyat sırasında ve iki ameliyattan sonra gerçekleşmiştir. 40 yenidoğan arasında %42'sinin hastaneye yatırılması gerekmiş ve bunların %25'i yoğun bakıma ihtiyaç duymuştur (105).

Danimarka Ulusal Hasta Kaydı ve Danimarka Tıbbi Doğum Kaydı'nda belirlenen kadınları içeren, yakın zamanda yayımlanmış ülke çapında kayıt tabanlı bir kohort çalışması, gebelik sırasında obstetrik olmayan karın cerrahisi ile doğum sonuçları (SGA, erken doğum ve düşük) arasındaki ilişkiyi inceledi (106). 1.200.000'den fazla gebelik analiz edildi (4.490'ı ameliyat geçirmişti). Düşük riskinin en yüksek olduğu zaman ameliyattan sonraki hafta gözlemlendi. Düşüklerin %80'inden fazlası gebeliğin ilk üç ayında obstetrik olmayan karın cerrahisi sonrası gerçekleşti. Çalışma kohortunda İBH'lı 8.556 hasta vardı (137'si ameliyat geçirmişti). Gebelik sırasında ameliyat edilen hastalarda SGA (sadece ameliyattan en az 14 gün sonra gerçekleşen doğumlarda), erken doğum ve düşük riskinde artış olmasına rağmen, İBH'lı hastalara odaklanan özel bir alt analiz yoktu. Ameliyatın bu istenmeyen sonuçları, altta yatan hastalık, hastanın durumu ve inflamatuvar medyatörlerle ilişkili olabileceğinden dikkatli yorumlanmalıdır. İBH'lı

hamile kadınlarda cerrahi endikasyonlar, hamile olmayan hastalarla aynıdır. Gebelik sırasında İBH ile ilişkili cerrahi endikasyon, İBH şiddeti ve genel maternal koşullara göre derhal belirlenmelidir. Gebelik yaşına bakılmaksızın klinik olarak endike ise acil cerrahi yapılmalıdır. Cerrahi yönetim, gerektiğinde gastroenterologlar, kolorektal cerrahlar, doğum uzmanları ve yenidoğan uzmanlarını içeren multidisipliner bir ekipte tartışılmalıdır.

4.6. Gebelikte ilaç kesilmesi

4.6.1. Tiyopürinler

Küçük bir kayıt tabanlı vaka-kontrol çalışmasında, gebeliğin ilk üç ayında veya 90 gün önce tiyopürin tedavisini bırakan İBH'lı kadınlarda erken doğum olasılığı ($n = 14$, OR: 6,56; %95 GA: 1,44–29,82), gebelik boyunca tiyopürin tedavisine devam eden İBH'lı kadınlara göre önemli ölçüde daha yüksekti ($n = 2$, OR: 2,15; %95; GA: 1,25–3,72) (107). Ancak araştırmacılar tiyopürinin kesilmesi sırasında hastalık aktivitesini dikkate almadılar.

Tiyopürin monoterapisi veya biyolojik bir ilaçla kombinasyon tedavisi gören remisyonadaki kadınlarda gebelik sırasında kısa bir tiyopürin kesilme döneminin relaps riskini, olumsuz gebelik sonuçlarını veya her ikisini birden artırıp artırmadığı bilinmemektedir. Gebelikte veri bulunmaması durumunda, gebe olmayan hastalara ait veriler yol gösterici olabilir. Tiyopürin monoterapisinin kesilmesi daha yüksek relaps riskiyle ilişkilidir. Buna karşın tiyopürinin biyolojik ilaçlarla kombinasyon tedavisinden kesilmesi 2 yıla kadar takipte klinik veya endoskopik relaps oranlarını artırmamaktadır. Ancak tiyopürinlerin kesilmesinin daha düşük anti-TNF dip seviyelerine yol açabileceği unutulmamalıdır. Remisyonu sürdürmek için yeterli seviyelerin sağlandığından emin olmak amacıyla tiyopürin

kesilmeden önce dip seviyelerinin değerlendirilmesi düşünülebilir.

İBH'lı gebe hastalarda tiyopürin metabolitlerini değerlendiren iki prospektif kohort çalışmasında, gebelikle ilişkili metabolit şantlaşması, ikinci trimesterde 6-tioguanin (6-TGN) azalması ve 6-merkaptopürin (6-MMP) düzeylerinde artış bildirilmiştir (108). Nadiren, bu durum gebeliğin intrahepatik kolestazından ayırt edilmesi zor olabilen maternal tiyopürin hepatotoksisitesine yol açabilir. Bu nedenle, tiyopürin tedavisi gören gebe kadınlarda tiyopürin metabolit düzeylerinin ölçülmesi (en azından karaciğer fonksiyon testleri farklı trimesterlerde ölçülmelidir) düşünülmelidir. Tiyopürin monoterapisi gören hastalar gebelik boyunca tedaviye devam edebilirler. Tiyopürinler biyolojiklerle kombinasyon tedavisi olarak kullanıldığında, hasta uzun süreli remisyondaysa tiyopürinin bireysel olarak kesilmesi düşünülebilir. Bu ortamda yeterli serum anti-TNF düzeylerinin gösterilmesi yardımcı olabilir.

4.6.2. Biyolojikler

İBH tedavisi için biyolojikler, immünoglobulin G1 (IgG1) tam monoklonal antikorlardır. Erken gebelikte, önemsiz miktarda IgG pasif difüzyonla taşınır. Ancak, 13-17. haftadan başlayarak ve bundan sonra önemli ölçüde artarak, plasental Fc neonatal reseptörleri aracılığıyla IgG1'in maternal transferi meydana gelir, bu da bebeklerde kordon kanı seviyelerinin maternal serumdan 4 kat daha yüksek olmasına neden olabilir (109, 110).

Göbek kordonu kanındaki düzeyler anti-TNF ajanının türüne (infliximab için adalimumab'dan daha yüksektir, sırasıyla yaklaşık 2,6 ve 1,5 fetal/maternal oran) ve gebelik sırasında maruz kalma süresine (30.GW'den önce anti-TNF'yi kesenlerde önemli ölçüde daha düşük) bağlıdır

(111). Tespit edilebilir anti-TNF ajanları bebeğin kanında 12 aya kadar kalabilir. Bir istisna, polietilen glikol (PEG) kısmı içeren ve bu nedenle plasenta üzerinden taşınmayan sertolizumab pegol'dür (109). Bebeklerde vedolizumab düzeyleri doğumda anne düzeylerinden daha düşüktür ve bu da anti-TNF ajanlarıyla karşılaştırıldığında daha hızlı temizlendiğini göstermektedir (112). Gebelik sırasında vedolizumab'a maruz kalan hastalar üzerinde yakın zamanda yayınlanan prospektif bir çalışma, doğumda medyan bebek/anne vedolizumab oranının 0,44 olduğunu, ortalama klirens süresinin 3,8 ay olduğunu ve 6 aylık bebeklerde tespit edilebilir bir seviye olmadığını göstermiştir (112). Anti-TNF ajanlarına benzer şekilde, ustekinumab'ın kordon kanındaki konsantrasyonu ölçülen anne serum ilacı seviyesinden daha yüksektir (113).

Biyolojiklerin aktif transferini ve bebeklerin rahimde ve erken yaşamda potansiyel maruziyetini (bağışıklık sistemi programlaması ve gelişimi için hassas bir dönem) kabul ederek, biyolojiklere maruziyetin çocuğun bağışıklığını bozabileceği yönünde teorik bir endişe vardır. Bu nedenle, üçüncü trimesterden (T3) önce biyolojik bir ilacı kesmek, fetüsün ilaç maruziyetini sınırlayacaktır (111). Ancak, remisyonu indükleyen bir biyolojik ilacı kesmek, anne ve fetüs için olumsuz sonuçlarla birlikte nüksetme şansını artırabilir. Aynı şekilde, uzun bir ilaç bırakılması sonucu doğum sonrası dönemde ikincil yanıt kaybı şansını artırabileceği de olasıdır.

Birkaç çalışma, gebelik sırasında anti-TNF tedavisinin kesilmesinden sonraki nüks oranlarını araştırmış ve gebeliğin üç trimesterinde ilaca maruz kalanlar ile ilacın T3'ten önce kesildiği durumlarda anne ve çocuk sonuçlarını karşılaştırmıştır (114). Prospektif bir kohort çalışmasında, 8 aydan uzun süre remisyonda olan 51 hasta, gebeliğin 25. haftasından önce anti-TNF tedavisini kesmiştir. Gebeliğin sonunda %9,8 ve doğumdan sonraki 3 ayda %15,7 nüks

oranı vardı. Bu aktif hastalık nedeniyle tedaviye devam eden 32 kadındaki %15,6'ya benzerdi ($p = 0,14$) (115). İBH'lı 169 hamile kadını kapsayan prospektif bir araştırmada, 54'ü (35%) 30.GW'den önce anti-TNF'yi bıraktı ve 99 hasta 30. GW'den sonra da tedaviye devam etti. T1 ve T2 sırasında remisyonunda olan kadınlar için yapılan alt grup analizi, tedaviyi bırakanlar veya tedaviye devam edenler arasında kendi bildirdikleri nüks oranlarında (tedavi yoğunlaştırması olarak tanımlanır) bir fark göstermedi [RR: 0,20, %95 GA: 0,02–1,56; $p = 0,08$] (112). Bu sonuçlar, infliximab ve adalimumab arasında nüks oranlarında bir fark olmadığı diğer çalışmalarda da doğrulandı (111). Birkaç çalışma, T3'ten önce anti-TNF'yi bırakan kadınlarda, tedaviye devam edenlerle karşılaştırıldığında gebelik sonrası nüks oranını bildirmiştir. İBH'da Gebelik ve Yenidoğan Sonuçları [PIANO] çalışmasında, T3'te bir biyolojik ilacın kesilmesinin doğumdan sonraki 4, 9 veya 12. aylarda daha sonraki alevlenme riskinin artmasıyla ilişkili olmadığı görülmüştür (110). Ancak yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde, gebelik sırasında tedavinin kesilmesinin doğum sonrası hastalık aktivitesi için risk faktörlerinden biri olduğu belirlenmiştir.

Son zamanlarda geniş kohort çalışmaları yayınlanmıştır. Geniş Truven Health Analytics MarketScan veritabanından alınan veriler kullanılarak, 30-32. GW'lerden önce tedaviyi bırakan kadınlardaki 68 doğum, doğumdan 90 gün veya daha az bir süre önce en az T3'e kadar infliximab tedavisine devam eden 318 doğumla karşılaştırılmıştır (116). Alevlenme riskiyle ilişkili tek faktör (yeni steroid reçetesi ihtiyacı, hastanın hastaneye yatırılması veya acil servis ziyaretleri olarak tanımlanmıştır), infliximab tedavisinin erken kesilmesiydi [OR: 5,98, %95 GA: 1,83-19,5] (116). Bugüne kadar bildirilen en büyük çalışmada, Fransız ulusal sağlık sistemi veritabanından alınan veri, anti-

TNF ajanlarına maruz kalan 1457 gebeliği bildirmiştir. 24.GW ‘den önce anti-TNF’yi bırakan kadınlarda [60/131, %45,8], 24.GW ‘den sonra anti-TNF’ye devam edenlere kıyasla [63/206, %30,6; $p = 0,005$] hastalığın şiddeti, yaş, İBH türü ve süresi ve eş zamanlı tiyopürin kullanımı ayarlandıktan sonra bile steroid kullanmayan kadınlarda steroid başlatılması olarak tanımlanan nüks riskinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu görüldü [OR: 1,98, %95 GA: 1,25–3,15] (117).

Daha erken anti-TNF kesilmesiyle karşılaştırıldığında, çoğu çalışma anti-TNF ajanlarının gebeliğin üç trimesteri boyunca kullanımının gebelik sonuçları (sezaryenler, rahim içi büyüme geriliği (IUGR), konjenital malformasyonlar) veya doğum sonuçları (düşük doğum ağırlığı, erken doğum, SGA, ölü doğum) üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını göstermektedir (116). Bir çalışmada, T3 sırasında anti-TNF ajanlarına devam eden remisyonadaki kadınlarda, 30.GW ‘den önce bırakanlara kıyasla doğum ağırlığında 300 g azalma bildirilmiştir (LBW kriterlerini karşılama da) (112). Buna karşılık, başka bir çalışmada, gebeliğin daha erken döneminde infliximab’ı bırakan kadınlarda daha yüksek oranda erken doğum bildirilmiştir (117). T1 sırasında anti-TNF ajanlarının kesilmesi, olumsuz genel gebelik sonuçlarının daha yüksek insidansını göstermiştir (69% - %25; $p < 0,05$) ve T3 boyunca anti-TNF tedavisinin devam ettirilmesiyle karşılaştırıldığında kendiliğinden düşüklere daha yüksek sıklığı (46% - 0%; $p = 0,001$) (114). T3 sırasında anti-TNF tedavisine devam edilmesi, daha erken kesilmesine kıyasla, gebelik sırasında maternal komplikasyonlar veya maternal enfeksiyonlar açısından artmış bir risk ile ilişkili görünmemektedir.

Rahim içinde anti-TNF ajanlarına maruz kalan çocukların takibi, hastaneye yatış gerektiren enfeksiyonların genel oranında, önemli gelişmelerde, otoimmünitede veya diğer

olumsuz sonuçlarda yalnızca gebeliğin erken üç ayında maruz kalma ile üç aylık dönemin tamamında maruz kalma arasında hiçbir fark ortaya koymamıştır.

Anti-TNF ajanlarının kesilmesi veya devam ettirilmesine ilişkin kararlar bireysel olarak alınmalı ve her zaman hasta ile görüşülmelidir. Fetal maruziyeti azaltmak için, T3'te bir anti-TNF ajanının son dozunun zamanlaması, varsayılan doğum tarihine göre uygulanabilir. İlaç gebelik sırasında kesilirse, nüksetme riskini en aza indirmek ve uzun süreli bir ilaç tatilinden kaçınmak için doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır (118).

Gebelik sırasında vedolizumab veya ustekinumab'ın kesilmesi veya devam ettirilmesinin etkilerine ilişkin veriler yetersizdir. Çalışmalarda küçük örneklem boyutu ve kısa takip süresi nedeniyle sınırlıdır. Gebelik sırasında vedolizumab veya ustekinumab'ın erken kesilmesinden sonraki nüks oranları hakkında retrospektif, gözlemsel bir çalışma bildirilmiştir. T1 sırasında vedolizumab'ı kesen kadınların %50'sinde nüks görülürken, ilaca devam edenlerde bu oran %8'dir. Buna karşılık, vedolizumab'a maruz kalan 50 hamile kadın üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, T3'ten önce tedaviyi kesenler ($n = 13$), T3'te tedaviye devam eden kadınlara kıyasla doğum sonrası dönemde 6 ay içinde nüks riskinin artmadığı görülmüştür ($n = 30$, RR: 0,85, %95 GA: 0,23–3,14) (112). Ustekinumab'ı bırakan hastaların %31'inde ve ustekinumab'a devam edilen hastaların %33'ünde nüks bildirilmiştir (119). Gebelik sırasında vedolizumab ve ustekinumab'ı kesmenin nüks riskini artırabileceği veya hastalık aktivitesinin kötüleşmesine yol açabileceği olasıdır. Çünkü bu ajanlar şu anda çoğunlukla anti-TNF başarısızlığı durumunda kullanılmaktadır. Bu nedenle, tedaviyi kesmeden önce dikkatli bir yargı gereklidir. Dikkate alınması gereken faktörler arasında nüks riski, önceki hastalık öyküsü, hasta tercihleri, çocuğun sonuçlarına

ilişkin sınırlı kanıt, takip, bu ajanların yarı ömrü ve anti-TNF ajanlarıyla karşılaştırıldığında daha düşük immünojeniteleri yer almaktadır. Bu da bir ilaç tatilinde ikincil yanıt kaybını daha az olası hale getirir. Gebelikten hemen önce, gebelik sırasında aktif hastalığı olan, kontrol edilmesi zor hastalığı olan kadınlar için, gebelik boyunca anti-TNF veya TNF olmayan biyolojiklerin devam ettirilmesi önerilir. Üçüncü trimesterdeki son anti-TNF dozu, fetal maruziyeti azaltmak için varsayılan doğum tarihine göre zamanlanmalıdır. Remisyondaki kadınlar için, üçüncü trimesterden önce anti-TNF'yi kesmek önerilmez. Çünkü bu nüks riskini artırabilir ve olumsuz gebelik sonuçlarına yol açabilir. Ancak, uzun süreli remisyondaki hamile bir hasta üçüncü trimesterden önce anti-TNF'yi kesmek isterse, doğumdan kısa bir süre sonra anti-TNF'ye yeniden başlanması önerilir. TNF olmayan biyolojik ajanlarla (ustekinumab, vedolizumab) tedavi edilen remisyondaki kadınlar için, nüksetme riski ve fetal maruziyetin sonuçlarına ilişkin sınırlı veriler göz önünde bulundurularak, tedavinin kesilmesine ilişkin kişiselleştirilmiş bir karar verilmelidir.



İBH, İBH İlaçlarının Gebelik ve Yenidoğan Sonuçları Üzerindeki Etkisi

5.1. İBH'nin gebelik sonuçlarına etkisi

İki meta-analiz, İBH'li hastalarda gebelik sırasında istenmeyen sonuç riskini değerlendirdi (120). Bir rapor 23 kohort çalışmasını içeriyordu. Genel olarak, İBH'li kadınlarda 15.007 gebelik ve İBH'sız kadınlarda 4.614.271 gebelik değerlendirildi. İBH'li kadınların erken doğum yapma [OR: 1,85; %95; GA: 1,67-2,05], ölü doğum yapma [OR: 1,57, %95 GA 1,03-2,38], SGA veya düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlara sahip olma olasılığı sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti [OR: 1,36, %95 GA: 1,16-1,60] (120). Bu meta-analiz SGA'yı düşük doğum ağırlıklıdan ayrı olarak değerlendirdi ve SGA'da anlamlı sonuçlar bulamadı. Bununla birlikte, daha yüksek kaliteli çalışmalarla yapılan bir duyarlılık analizinde, İBH'li hastalarda SGA riskinin daha yüksek olduğu gözlemlendi [OR: 1,96, %95 GA: 1,01-3,81] (121). Düşük doğum ağırlık ve SGA riskinin daha yüksek olduğu sonucuna varmıştır (122,123).

7917 İBH gebeliği ve 3253 sağlıklı gebeliği içeren yakın tarihli bir meta-analiz, olumsuz gebelik sonuçları riskini değerlendirdi (124). Gebelik diyabeti, kortikosteroid kullanımından bağımsız olarak İBH'lı hastalarda daha sık görüldü [OR 2,96, %95 GA: 1,47–5,98]. Preterm doğum öncesi membran rüptürü [PPROM] riski, İBH'lı hastalarda artmıştı [OR: 12,10, %95 GA: 2,15–67,98] (124). İBH'lı gebe kadınların sezaryen olma olasılığı sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti [OR: 1,79, %95 GA: 1,16–2,77]. Bu, ÜK'li hastalar için önemliydi [OR: 1.80, %95 CI: 1.21-2.90] ancak CH için önemli değildi [OR: 1.48, %95 CI: 0.94-2.34]. ÜK'li hastalarda sezaryen öngörücüleri arasında sigara içme, pankolit ve IPAA vardı. CH'lı hastalarda öngörücüler daha önce geçirilmiş intestinal/perianal cerrahi ve aktif perianal hastalığı (124).

İBH'lı hastalarda tıbbi nedenlerden dolayı istemli düşük veya kürtaj, ektopik gebelik, erken gebelik kaybı, plasenta previa, plasenta dekolmanı, preeklampsi veya koryoamniyonit gibi nedenlerle düşük oranlarında artış görülmemektedir (124). Bununla birlikte, 6731 CH gebeliği ve 1 832 732 kontrol gebeliğini içeren yakın tarihli bir popülasyona dayalı kohort çalışması, CH'nın önceki cerrahilerden bağımsız olarak küçük ancak artmış bir ektopik gebelik riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [OR: 1,23; %95; GA: 1,01–1,49]. 666'sı İBH tanısı almış 86.792 kadından oluşan tek bir kohort çalışmasında, İBH'lı hastalarda şiddetli preeklampsi riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (tehlike oranı [HR]: 2,24, %95 GA: 1,05-4,80), ancak genel preeklampsi riskinde artış gözlenmemiştir [HR: 1,21, %95 GA: 0,76-1,95] (125).

Sadece iki çalışmada İBH'lı hamile kadınlarda 5 dakikalık APGAR skorunun <7 olma riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (125, 126). Ancak bu çalışmalar arasında uyumlu değildir. Beş çalışmada yenidoğan yoğun bakım

ünitesine yatış riski değerlendirilmiştir. İki çalışmada İBH'lı annelerden doğan yenidoğanlar için yatış riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (127, 128). Ancak daha yüksek bir yenidoğan ölüm oranı gözlenmemiştir (122). 2637 ÜK ve 868.942 kontrol hamile kadınla yapılan popülasyona dayalı bir çalışmada, ÜK'li kadınlardan doğan yenidoğanlar için ölüm riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir [OR: 1,93; %95; CI: 1,04–3,60]. Risk faktörleri arasında önceki cerrahi müdahale ve <5 yıllık hastalık yer almıştır. Önemli olarak, olay sayısı düşüktü ($n = 11$) ve sonuçlar dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır (129). 7250 ÜK gebeliği, 6559 CH gebeliği ve 1.691.857 İBH olmayan gebeliği içeren ülke çapındaki bir kohort çalışmasında gönüllü kürtajda hiçbir fark bulunmamıştır (130).

Gebelik sırasında hastalık alevlenmesi yaşamak PPRM riskini [ÜK, OR: 2,82; %95; CI: 1,87–4,26; CH, OR: 2,82; %95; CI: 1,87–4,26], erken doğum riskini [ÜK, OR: 2,72, %95 CI: 2,12–3,48; CH, OR: 2,72, %95 CI: 2,12–3,48] ve düşük doğum ağırlığını [ÜK, OR: 1,92, %95 CI: 1,37–2,70; CH, OR: 2,10, %95 CI: 1,51–2,90] artırdı. Ayrıca, aktif CH'lı hastalarda ölü doğum [OR: 4,48, %95 GA: 1,67-11,9], SGA [OR: 2,75, %95 GA: 1,72-4,38] ve 5 dakikalık APGAR skoru <7 [OR: 2,21, %95 GA: 1,24-3,93] için de artmış risk vardı. Diğer gözlemsel çalışmalar, daha düşük canlı doğum oranı, düşük, sezeryan, fetal büyüme kısıtlaması ve düşük doğum ağırlığı riskinde artışla aktif hastalıkta benzer sonuçlar ortaya koydu (131,132).

Meta-analizde konjenital anomaliler açısından önemli ölçüde daha yüksek bir risk gözlemlenmiş olsa da [OR: 1,2; %95; GA: 1,05-1,58], yayın yanlılığı vardı ve güvenilir sonuçlara varılamadı (120). Dahası, 159 İBH'lı anne ve 175 sağlıklı kontrolün yer aldığı çok merkezli prospektif bir çalışmada, daha yüksek bir konjenital anomali oranı gözlemlendi, ancak sonuçlar az sayıda olayla sınırlıydı ve

kesin sonuçlara varılamadı (128). İBH'lı gebe kadınlarda gebelik diyabeti, ölü doğum, erken doğum eylemi öncesi zarların yırtılması, erken doğum, gebelik yaşına göre küçük bebek ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğan riskinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Gebelik sırasında hastalık aktivitesi, İBH gebe kadınlarda erken doğum öncesi membran rüptürü, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu için bir risk faktörüdür. Gebelik sırasında hastalık aktivitesi ayrıca CH'da ölü doğum ve düşük APGAR skoru riskini de artırır.

5.2. Gebelikte İBH ilaçlarının riskleri

Çoğu İBH ilacı hamilelik sırasında düşük riskli kabul edilir ve kullanılabilir, ancak istisnalar mevcuttur. Bu inceleme sırasında, birçok yeni biyolojik ve küçük molekül faz 3 randomize kontrollü çalışmalarda test ediliyor ve sonuçlar elde ediliyor. Bu kılavuzlarda, yalnızca literatür incelememiz ve fikir birliği toplantımız sırasında lisanslı olan ilaçlar dahil edildi (Tablo 2). İBH tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu gebelikte düşük riskli kabul edilir.

Tablo 2. Güncel verilere göre gebelik ve emzirme döneminde İBH ilaçları

İlaç	Hamilelik sırasında	Emzirme döneminde
Mesalazin	Düşük risk	Düşük risk
Sülfasalazin	Düşük risk	Düşük risk
Kortikosteroidler	Düşük risk	Düşük risk
Metronidazol	Düşük risk *	Kaçınmak
Siprofloksasin	T1'de kaçının *	Düşük riskli (alternatif düşünülmeli)
Tiyopürinler	Düşük risk	Düşük risk
Tiopurinler + allopurinol	Sınırlı veri	Sınırlı veri
Siklosporin Takrolimus	Düşük risk, sınırlı veri	Sınırlı veri
Anti-Tümör nekroz faktörü	Düşük risk	Düşük risk
Vedolizumab	Düşük risk, sınırlı veri	Düşük risk, sınırlı veri
Ustekinumab	Düşük risk, sınırlı veri	Düşük risk, sınırlı veri
Metotreksat	Kontrendike	Kontrendike
Talidomid	Kontrendike	Kontrendike
Tofasitinib	Kontrendike	Veri yok; kaçın
Filgotinib	Kontrendike	Veri yok; kaçın
Ozanmod	Kontrendike	Veri yok; kaçın

5.2.1. 5-aminosalisilatlar, sülfasalazin

Gebelik sırasında 5-ASA ve sülfasalazin tedavisi, istenmeyen gebelik sonuçları veya malformasyonlar için artan bir risk ile ilişkili değildir (133, 134). Bazı çalışmalarda daha yüksek oranda erken doğum, ölü doğum ve düşük doğum ağırlığı gözlemlenmiş olsa da, bu sonuçların aktif hastalığın karıştırıcı faktöründen kaynaklanması makul görünmektedir (135). Teratojenik etkiler gösterilmemiştir (134). Sülfasalazin tedavisinin toksisitesini önleyerek folat emilimini engellemek için günde 2 mg folat takviyesi önerilir. Dibutil kaplamalı bir aminosalisilat kullanılıyorsa, yavruda ürogenital malformasyon olasılığı nedeniyle hamile İBH hastası için farklı bir 5-ASA formülasyonuna geçiş düşünülmelidir. ASA gebelikte düşük riskli olarak kabul edilir.

5.2.2. Kortikosteroidler

Kısa süreli kortikosteroid kullanımı genellikle olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkilendirilmez. Bazı küçük çalışmalar T1'de steroid alan annelerin çocuklarında orofasiyal malformasyonlar için olası bir risk olduğunu öne sürse de, büyük bir çalışma orofasiyal malformasyonlar için herhangi bir artmış risk ortaya koymamıştır (136). Rahimde kortikosteroid kullanımına bağlı olarak gebeliğin sonlarında neonatal adrenal baskılanma, kullanılan kortikosteroid türüne bağlı olabilecek bir bebekte tanımlanmıştır (137). Öteyandan, budesonid ve budesonid MMX iki vaka serisinde olumsuz gebelik sonuçları riskinde artışla ilişkilendirilmemiştir (138). Hipertansiyon, diyabet ve preeklampsi gibi gebelik sırasında maternal komplikasyonların riskinin kortikosteroid kullanımı nedeniyle artabileceği ve böylece olumsuz gebelik sonucu riskini artırabileceği unutulmamalıdır (139). Prospektif PIANO kayıtlarından yakın zamanda yapılan bir analiz, gebelik sırasında steroidlere maruz kalan

432 anneyi raporladı. Diğer değişkenler ayarlandıktan sonra, kortikosteroid kullanımı erken doğum, düşük doğum ağırlığı, IUGR ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış riskinin artmasıyla ilişkilendirildi. T2 veya T3 sırasında kortikosteroidlere maruz kalma, 9 ve 12 aylık bebeklerde ciddi enfeksiyonlarla ilişkilendirildi. Bu kohort çalışmasının bir sınırlaması, hastalık aktivitesinin kendi kendine bildirilen anketler kullanılarak izlenmesi ve inflamasyonun nesnel belirteçleri kullanılmaması ve böylece hastalık aktivitesinin kendisinin steroid maruziyetinden ayrılmasını zorlaştırmasıdır (140). Bununla birlikte, bu veriler gebelik sırasında yeterli hastalık kontrolünün ve steroid tasarrufu stratejilerinin önemini vurgulamaktadır. Budesonid dahil olmak üzere kısa süreli kortikosteroidler, alevlenmeleri yönetmek için gebelikte genel olarak düşük riskli olarak kabul edilebilse de maternal-fetal komplikasyon riski dikkate alınmalıdır.

5.2.3. Antibiyotikler

İBH tedavisinde antibiyotik tedavisinin rolü çok sınırlıdır. Metronidazol ve siprofloksasin, CH'lı hastalarda poşit, perianal veya abdominal sepsis gibi seçilmiş klinik durumların tedavisinde en sık kullanılan antibiyotiklerdir (141).

Hamile İBH hastalarında antibiyotik kullanımının etkinliği ve güvenliği hakkında çok az veri bulunmaktadır. Aslında, bu özel durumda, bu kullanım büyük ölçüde hamile İBH hastalarını içermeyen serilerden elde edilen verilere dayanmaktadır.

Her ne kadar bir vaka-kontrol çalışması metronidazol maruziyetiyle ilişkili yarı defektleri bildirmiş olsa da iki tarihsel meta-analiz ve bir retrospektif kohort çalışması farklı trimesterlerde metronidazol tedavisinin preterm doğum,

düşük doğum ağırlığı veya konjenital anomaliler geliştirmesi arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir (142-145). Kohort çalışmaları, vaka-kontrol çalışmaları ve meta-analizler dahil olmak üzere bir kanıt incelemesi, gebelik sırasında metronidazol maruziyeti ile preterm doğum ve doğum defektleri riski arasında bir ilişki olmadığını doğrulamıştır (146).

Hayvan çalışmalarında kinolonlar ve kas-iskelet sistemi anormallikleri arasında bir ilişki gösterilmiştir. Ayrıca, kemik ve kırıldak için yüksek afinitesi nedeniyle florokinolonlar çocuklarda artropatiye neden olabilir. Bu nedenle, bu antibiyotik sınıfından gebeliğin ilk 3 ayında kaçınılmalıdır. Ancak, üç meta-analizde bildirildiği üzere, kinolon, florokinolon veya siprofloksasine maruz kalma, T1 sırasında majör konjenital malformasyonlarda ve olumsuz gebelik sonuçlarında önemli bir artışla ilişkilendirilmemiştir (147-149). Ayrıca, İBH'lı gebe hastalardan oluşan küçük bir vaka serisinde, hem metronidazol hem de siprofloksasin kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkilendirilmemiştir (149). Bu nedenle, sınırlı mevcut veriler göz önünde bulundurulduğunda, T1 sırasında gerekirse kısa süreli siprofloksasin kullanımı düşünülebilir. Perianal, abdominal sepsis veya poşit durumunda, metronidazol ve siprofloksasin gebelik sırasında İBH'lı hastalara uygulanabilir. Ancak, çocuklarda artropati riski göz önüne alındığında, mümkünse gebeliğin ilk üç ayında siprofloksasin kullanımından kaçınılmalıdır.

5.2.4. Tiyopürinler

Kontrollü çalışmalar ve meta-analizler, gebelik sırasında tiyopürinlerle tedavi edilen İBH'lı hastalarda, tiyopürinlerle tedavi edilmeyen İBH'lı hastaların gebelik sonuçlarıyla karşılaştırıldığında istenmeyen gebelik sonuçları açısından artmış bir risk bildirmemiştir (114, 150). PIANO çalışması ayrıca gebelik sırasında tiyopürin tedavisinin

veya biyolojiklerle kombinasyon tedavisinin doğumda istenmeyen maternal veya fetal sonuçlarda artışla ilişkili olmadığını ortaya koymuştur (140). Sadece bir meta-analizde erken doğum (ancak konjenital malformasyonlarla değil) ve düşük doğum ağırlığı ile ilişki gösterilmiştir (151). Spontan düşük, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı oranlarında artış gibi bildirilen istenmeyen gebelik sonuçları, tiyopürin kullanımından ziyade altta yatan hastalıktan kaynaklanıyor olabilir (152, 153). Muhtemelen immünoşüpresyondan kaynaklanan, yenidoğanlarda ve bebeklerde az sayıda immünolojik ve hematolojik anormallik vakası tanımlanmıştır (154). Rahimde tiyopürinlere maruz kalan 30 çocuğu izleyen prospektif bir çalışmada, bebeklerin %60'ında doğumda anemi görülmesine rağmen, herhangi bir gelişimsel veya immünolojik anormallik gözlenmemiştir (155).

Gebelikte tiyopürin ve allopürinolün kombine kullanımıyla ilgili olarak vaka serilerinden veya vaka raporlarından yalnızca asgari düzeyde veri mevcuttur. Bu veriler malformasyon riskiyle ilgili herhangi bir önemli güvenlik sinyalinin göstermemektedir (156). Ancak, mevcut veriler kesin bir sonuca varmak için yetersizdir.

5.2.5. Kalsinörin inhibitörleri

Gebelik sonuçlarına ilişkin siklosporin ve takrolimus verileri çoğunlukla transplantasyon hastalarından elde edilmiştir. Siklosporin konjenital malformasyonların oranında artışla ilişkili değildir (157). Takrolimus için benzer ancak daha sınırlı veriler mevcuttur. Gebe İBH hastalarında siklosporin kullanımına ilişkin kanıtlar, gebelik sırasında şiddetli nöksler yaşayan küçük bir kadın serisiyle sınırlıdır (158). Takrolimus ile tedavi edilen ÜK'li bir hastanın tek bir vaka raporu yayınlanmıştır (159). Konjenital malformasyon tanımlanmamıştır. Sonuçlar prematüre doğum ve düşük

doğum ağırlığı nedeniyle karmaşıktır. Ancak şiddetli hastalığın etkisini ilacın kendi etkisinden ayırt etmek zordur. Bilinen yan etki profili nedeniyle, siklosporinin gebelik sırasında kullanımı yalnızca dikkatli bir risk ve fayda değerlendirmesinden sonra düşünülebilir.

5.2.6. Metotreksat ve talidomid

Hem MTX hem de talidomid teratojeniktir ve gebelikte kontrendikedir. Bu nedenle, MTX tedavisi sırasında gebeliği önlemek için bariyer yöntemleri önerilir. Özellikle T1 sırasında, MTX kullanımı düşük, IUGR, fetal kayıp, konjenital malformasyonlar (kraniyofasiyal anomaliler dahil), uzun defektleri ve merkezi sinir sistemi anormalliklerine neden olabilir (160). Eğer gebe kalma yanlışlıkla gerçekleşirse, gebeliğin sonlandırılması tartışılmalıdır. Ancak mutlaka yapılmamalıdır. Talidomid kullanımı, uzuvları, kulakları, gözleri ve nöral tüp defektlerini içeren majör fetal malformasyonlarla ilişkilidir. Talidomid kullanımıyla ilişkili yenidoğan ölüm oranı %40'tır. Bu nedenle, talidomid kullanımı gebelik sırasında kesinlikle kontrendikedir.

Tiyopürinler, İBH'lı gebe hastalarda önemli neonatal olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmemiştir. Metotreksat, talidomid, JAK inhibitörleri ve ozanimod gebelik sırasında kontrendikedir. Gebelik sırasında İBH'lı hastalarda siklosporin ve takrolimus için veriler sınırlıdır.

5.2.7. Biyolojikler

Mevcut veriler anti-TNF ajanlarının gebelikte kullanımının düşük riskli olduğunu ve olumsuz gebelik sonuçları, konjenital anormallikler, erken doğum, düşük doğum ağırlığı veya teratojenite ile ilişkili olmadığını göstermektedir (161,162). PIANO çalışması anti-TNF ajanlarının monoterapi olarak veya tiyopürinlerle kombinasyon halinde kullanılmasının İBH'lı hastalarda

olumsuz gebelik sonuçları üzerinde bir etkisi olmadığını göstermiştir. Bu prospektif kayıt çalışmasında, ilaç maruziyeti konjenital malformasyon, kendiliğinden düşük, erken doğum, düşük doğum ağırlığı veya yaşamın ilk yılında bebek enfeksiyonu oranını artırmamıştır. Ancak çalışma ayrıca daha yüksek hastalık aktivitesinin kendiliğinden düşük riski ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır (110). Veriler esas olarak infliximab için mevcut olsa da adalimumab, sertolizumab pegol ve golimumab'ın da gebelik sırasında farklı bir güvenlik profiline sahip görünmemektedir (110,163). Bazı çalışmalarda düşük doğum ağırlığı gibi olumsuz olaylar bildirilmiş olsa da, bu durum anti-TNF ajanından ziyade altta yatan hastalığın aktivitesinden kaynaklanıyor olabilir.

Hayvan çalışmaları, vedolizumab ve ustekinumab uygulamasından sonra doğum öncesi veya sonrası gelişim üzerinde olumsuz etkilere dair bir kanıt göstermemektedir (164,165). Gebelik sırasında vedolizumab veya ustekinumab ile tedavi edilen hastaları içeren birkaç çalışma yayınlanmıştır, gebelikler çoğu durumda sorunsuz geçmiştir. Vedolizumab veya ustekinumab alan hastalarda 73 gebeliği içeren retrospektif bir kohort çalışması, maternal veya neonatal sonuçlarda olumsuz bir sinyal ortaya koymamıştır (119). Bu veriler, 50 vedolizumab'a maruz kalan gebelik arasında yapılan prospektif NOVA çalışmasında ve retrospektif CONCEIVE çalışmasında ve vedolizumab için doğrulanmıştır ($n = 79$) (103, 112). Bununla birlikte, sınırlı veriler nedeniyle vedolizumab veya ustekinumab ile tedavi edilen gebe hastaların dikkatli bir şekilde takip edilmesi önerilmektedir. Anti-TNF antikörleri gebelik sırasında düşük riskli olarak kabul edilir. Vedolizumab ve ustekinumab için veriler sınırlıdır, ancak olumsuz gebelik sonuçlarında artmış bir risk tespit edilmemiştir.

5.2.8. Küçük moleküller

Tofacitinib sıçanlarda ve tavşanlarda teratojeniktir. Dış yumuşak doku malformasyonlarına, iskelet malformasyonlarına veya varyasyonlarına neden olmuştur. Ancak uygulanan dozlar, günde iki kez 10 mg olan insan dozundan sırasıyla 73 kat ve 6,3 kat daha fazlaydı. Bu da bu bulguların insan verileriyle ilişkisini belirlemeyi zorlaştırmaktadır (166). Tofacitinib randomiza kontrollü çalışmalarından, onay sonrası, müdahalesiz çalışmalardan ve kendiliğinden oluşan olumsuz olay bildirimlerinden belirlenen gebelik vakalarının bildirilen sonuçları, genel popülasyonda gözlemlenenlere benzer görünmektedir (167). Genel olarak kesin sonuçlar çıkarılamaz, çünkü çok az sayıda kadın T1'in erken döneminde tofacitinibe maruz kalmıştır ve çok az doğum sonucu bildirilmiştir (166). Bu nedenle, İBH'lı gebe hastalarda mevcut olan çok sınırlı veri nedeniyle, gebelik sırasında tofacitinib kullanımı bu aşamada kontrendikedir. Hayvanlardaki bulgulara dayanarak, filgotinib fetüse zarar verebilir ve bu nedenle gebelik sırasında kontrendikedir. Bu öneri muhtemelen diğer JAK inhibitörleri için de geçerlidir.

Multiple skleroz ve ÜK çalışmalarında ozanimod ile tedavi edilen hastalarda gebelik hakkında çok sınırlı veri bulunmaktadır. Bu nedenle, insan verilerinin yetersizliği nedeniyle ozanimod gebelik sırasında da kontrendikedir.

5.3. İBH'lı kadınlarda doğum şekli

Doğum şeklinin, İBH'lı hastaların inaktif perianal hastalık ve anal sfinkter hasarı gelişimi veya kötüleşmesi açısından sonuçlarını etkilemediği görülmektedir.

İBH'lı hastalarda doğumun sonucu, esas olarak restoratif proktokolektomi sonrası hastalarda poş başarısızlığına ve önceden var olan perianal CH'nin kötüleşmesine veya

yeni perianal hastalığın gelişmesine odaklanan iki sistematik incelemeye tabi tutulmuştur (168,169). Bu iki sistematik incelemede, restoratif proktokolektomi sonrası ÜK hastalarına ilişkin 25 çalışma dahil edildi. Vajinal ve sezaryen doğum sonuçları esas olarak fekal inkontinans anketleriyle değerlendirildi. Sadece ÜK'li 97 hastayı içeren ve anal manometri ve endo-anal ultrason gibi objektif anal sfinkter ölçümlerinin kullanıldığı bir çalışmada, 236 vajinal doğum sonrası hastalarda anal sfinkter hasarı riskinin daha yüksek olduğu bildirildi. Ancak her iki sistematik inceleme de genel olarak restoratif proktokolektomi sonrası ÜK hastalarında doğum şekline göre anal sfinkter hasarı riskinde bir fark bulamadı.

Perianal hastalığı olan CH hastaları üzerinde yapılan yedi çalışmayı analiz etti ve inaktif hastalığı olanlarda perianal hastalığın tekrarlama riskinde veya vajinal doğumdan sonra yeni perianal hastalıkta artış olmadığını buldu (169). Ayrıca kendi kendine bildirilen fekal inkontinans sonuçlarını kullanan, sırasıyla CH ve perianal hastalığı olan hastaları içeren iki başka çalışmada vajinal doğumla ilişkili fekal inkontinans riskinde artış olmadığını buldu (95). Bu nedenle, genel kanıtlar, restoratif proktokolektomi veya yeni perianal hastalık gelişimi durumunda anal sfinkter hasarı açısından İBH'lı hastalarda vajinal doğum yerine sezaryen tercihini desteklememektedir. Bu hastalarda doğum şekli seçimi gastroenterolog, obstetrisyen ve perianal hastalığı olan hastalarda bir İBH cerrahını içeren multidisipliner bir ekiple değerlendirilmesi gerekmektedir. Doğumun son şekli obstetrisyenle görüşülmeli ve hasta ile paylaşılarak karar verilmelidir. Restoratif proktokolektomi sonrası CH, aktif perianal hastalığı veya rektovajinal fistül öyküsü olan hastalarda veya ÜK hastalarında vajinal doğumun neden olduğu küçük bir perineal travmanın bile yaşam kalitesi üzerindeki etkisi gözönüne alındığında, bu ortamlarda

tercih edilen doğum şekli olarak sezaryen, obstetrisyenle görüşülmelidir (**Şekil 4**). Kronik olarak aktif hastalığı olan ve kolektominin muhtemel olduğu ÜK hastalarında restoratif proktokolektominin gelecekteki artmış riski göz önüne alındığında, bu hastalar için tercih edilen doğum şekli olarak sezaryen da görüşülmelidir.

İBH'lı hastaların 3000'den fazla doğumunu içeren ülke çapındaki bir kayıt temel alınarak yapılan bir retrospektif çalışma, İBH hastalarında doğum sonrası genel olarak VTE riskinin arttığını buldu. Demografik yardımcı değişkenler ve sezaryen doğum için ayarlama yapıldıktan sonra, CH'lı kadınlar için VTE geliştirme (OR: 6,12; 95% CI: 2,91–12,9) ve ÜK'li kadınlar için (OR: 8,44; 95% CI: 3,71–19,20) idi. Sezaryen doğumun kendisi VTE riskinin artması için bağımsız bir risk faktörüydü (OR: 1,68; %95; CI: 1,51–1,87) (95).

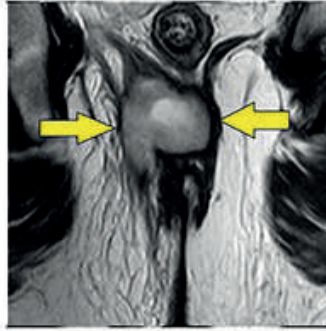
Doğum şekli obstetrik değerlendirmeler tarafından yönlendirilmelidir. Aktif perianal hastalığı olan, daha önce rektovajinal fistül geçirmiş ve restoratif proktokolektomi geçirmiş hastalarda, gastroenterologlar, obstetrisyenler ve İBH cerrahını içeren multidisipliner tartışmanın ardından sezaryen önerilir.



Aksiyel



Koronal - T2



Garg P, Sodhi SS, Garg N. Management of Complex Cryptoglandular Anal Fistula: Challenges and Solutions. Clin Exp Gastroenterol. 2020 Nov 11;13:555-567. doi: 10.2147/CEG.S198796.

Şekil 4. *Perianal fistülü olan hastanın inspeksiyon görüntüsü ve pelvik MR'da perianal abse ve trakt görüntüsü*

5.4. İBH ilaçlarına rahim içinde maruz kalmanın yavruların sağlığı ve gelişimi üzerindeki etkisi

Rahimde tüm trimesterda anti-TNF ajanlarına ve tiyopürinlere maruz kalan bebekler üzerine yapılan birkaç kohort çalışma yayınlanmıştır. Bazen çelişkili sonuçlar elde

edilmiştir. Bu çocukların yaşamlarının ilk yılında hastaneye yatış veya antibiyotik tedavisi gerektiren ciddi enfeksiyon riski çoğunda artmış görünmemektedir (170-175). Ancak bazı çalışmalarda, hastalık şiddeti ve sağlık hizmeti arama davranışına göre karıştırıcı faktörlerin göz ardı edilememesi durumunda bile, özellikle kombinasyon tedavisine maruz kalan çocuklarda pediatrik enfeksiyon riskinin arttığı bildirilmiştir (111, 174).

Geniş çaplı, çok merkezli, retrospektif bir çalışmada, İBH'lı annelerden doğan 5 yaşına kadar olan çocukların sonuçları karşılaştırılmıştır. Toplamda, 60'ı eş zamanlı tiyopürin ile 196 çocuk (20%) intrauterin olarak anti-TNF ajanlarına maruz kalmıştır, 240 çocuk (24%) tiyopürin monoterapisine maruz kalmıştır ve 564 çocuk (56%) anti-TNF ajanlarına veya tiyopürinlere maruz kalmamıştır, kontrol grubu olarak görev yapmıştır. Genel olarak, anti-TNF ajanlarına, tiyopürinlere veya her ikisine rahim içinde maruz kalma ile antibiyotikle tedavi edilen enfeksiyonlar, hastaneye yatış gerektiren ciddi enfeksiyonlar, aşılara karşı istenmeyen reaksiyonlar, büyüme geriliği, otoimmün hastalıklar veya maligniteler arasında hiçbir ilişki gözlenmemiştir (176, 177). Benzer şekilde, Fransa'da yapılan geniş çaplı bir çalışmada, rahim içinde tiyopürinlere ve anti-TNF monoterapilerine maruz kaldıktan sonra yaşamın ilk 5 yılında ciddi enfeksiyon riskinde artış olmadığı bulunmuştur. Ancak kombinasyon tedavisine maruz kalan çocuklarda daha yüksek bir risk bulunmuştur (174).

Bu raporlarla tutarlı olarak, çoğu çalışma doğumda anti-TNF kordon kanı düzeyleri ile doğumdan sonra antibiyotik tedavisi gerektiren enfeksiyon sayısı, hastaneye yatış, alerji gelişimi veya yaşamın ilk yılında aşılara karşı olumsuz reaksiyonlar arasında bir ilişki ortaya koyamamıştır. Ancak, özellikle plasentadan transfer edilen ilaçların gelişmekte olan bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri dışlanamaz. Bacillus

Calmette-Guérin (BCG) aşısından sonra bir bebek öldü, Anti-TNF maruziyeti sonrasında cilt enfeksiyonlarıyla birlikte bazı nötropeni vakaları bildirildi. Küçük çalışmalar, T ve B hücre alt gruplarında hafif değişiklikler, mikobakteriyel mücadeleden sonra yanıtın azaldığını ve aşı yanıt oranlarının tarihsel olarak bildirilenden daha düşük olduğunu gösterdi. Dahası, enfeksiyon oranlarına ilişkin güven verici veriler çoğunlukla hastaneye yatmayı gerektiren ciddi enfeksiyonlarla ilgilidir ve yüksek aşılama kapsamına sahip bir popülasyonda üretilmiştir.

Tiyopürin maruziyeti yenidoğanlarda anemi ile ilişkili olabilir, ancak bu yakın tarihli Avustralyalı PICCOLO çalışmasında gözlenmemiştir (178). Başka bir küçük çalışmada ise 1 yaşında maruz kalan çocuklarda anemi görülmemiştir. Anti-TNF ajanlarla birlikte tiyopürinler yenidoğan enfeksiyonları riskini artırabilir. Ancak bu tutarlı bir şekilde gösterilmemiştir. Tiyopürinlerle birlikte biyolojik maddelere intrauterin maruziyetten sonra 5 yıla kadar takip içeren uzun vadeli güvenlik verileri artmaktadır. Genel olarak, majör bebek enfeksiyonları riskinde artış, malignite riskinde artış ve psikiyatrik tanı veya otizm gözlenmemiştir. Büyüme ve nörogelişimle ilgili veriler de sınırlıdır, ancak yaşamın ilk yılında çocuklarda psikomotor gelişimin ve 5 yaşına kadar olan çocuklarda yaşam kalitesi değerlendirmeleri şimdiye kadar endişe yaratmamıştır.

Vedolizumab, ustekinumab ve tofacitinib'e maruz kalan çocuklara ilişkin güvenlik verileri sınırlıdır. Vedolizumab'a maruz kalan çocuklardan elde edilen 1 yıla kadar olan yaşam verileri enfeksiyon riskinde artış göstermemiştir. Yaşamın ilk 5 yılında hastaneye yatmayı gerektiren ciddi enfeksiyon riski, gebelik sırasında anti-TNF ajanlarına veya tiyopürinlere maruz kalan çocuklarda artmış görünmemektedir. Ancak, İBH ilaçlarına rahim içinde maruz kalmanın gelişmekte olan bağışıklık sistemi ve nörogelişim üzerindeki etkisine ilişkin

5 yıllık takipten öte veri bulunmamaktadır. Vedolizumab, ustekinumab ve tofacitinib'e maruz kalan çocuklarla ilgili güvenlik verileri sınırlıdır.



Doğum Sonrası ve Emzirme Döneminde İBH'nın Yönetimi

6.1. Doğum sonrası alevlenme riski

İBH'lı hastalarda doğum sonrası nüks riski üzerine yapılan çalışmalar azdır ve metodoloji ve sonuçlar bakımından farklılık gösterir. Gebelik öncesi ve doğum sonrası 3 yıla kadar klinik aktivite değerlendirmesi yapılan 37 İBH hastasını içeren çalışmada, doğum sonrası dönemde hem CH hem de ÜK nükslerinin önemli ölçüde daha düşük oranda olduğunu bulmuştur (179). Öte yandan, yaş, hastalık yeri ve aktivite açısından İBH'lı gebe olmayan hastalarla eşleştirilmiş 209 gebe İBH hastasını içeren prospektif, çok merkezli bir çalışma, doğum sonrası CH nüksü riskinde artış bulmamış ancak hem gebelik hem de doğum sonrası dönemde ÜK alevlenmesi riskinde artış bulmuştur (73). Gebelik öncesi, her trimesterde, doğum sonrası 6 ayda fekal kalprotektin ve klinik aktiviteyi değerlendiren 46 gebe İBH hastasını içeren başka bir prospektif çalışma, bu beş zaman noktasında hastalık aktivitesinde bir fark bulamamıştır (80).

Genel olarak, doğum sonrası nüks oranı çalışmalarda %25 ile %50 arasında önemli ölçüde değişiklik gösterdi. Doğum sonrası nüks öngörücüleri arasında T3 sırasındaki hastalık aktivitesi, gebelik sırasında ve sonrasında tedavinin azaltılması ve özellikle CH'da hastalığın daha uzun sürmesi yer alır. Doğum sonrası hastalık aktivitesi için risk değerlendirme sonuçları bir araya getiren yakın tarihli bir meta-analizde, CH'da darlık veya penetran fenotip, gebe kalma sırasında, gebelik sırasında aktif hastalık ve T3'te biyolojik kesilmeyi doğum sonrası hastalık aktivitesi için risk faktörleri olarak bildirmiştir. CH'lı hastalarda, gebe olmayan CH'lı hastalara kıyasla doğum sonrası nüks riski artmamıştır. ÜK'de, doğum sonrası nüks riski artabilir.

6.2. Doğum sonrası dönemde biyolojik ilaçların yeniden başlatılması

Doğum sonrası alevlenme riski göz önüne alındığında, biyolojik ilaçlara gebelik boyunca ve doğum sonrası fazda, doğum sonrası biyolojik tedaviye kontrendikasyon oluşturan enfeksiyon gibi komplikasyon olmadığı sürece birçok vakada devam edilmelidir. Biyolojik ilaçların anne sütüne geçme riski düşüktür. Doğum sonrası dönemde anne sütüyle geçen düşük biyolojik ilaç düzeyleri bebeklerde olumsuz sonuçlara yol açmıyor gibi görünmektedir ve emzirmenin genel faydaları bu düşük riski telafi etmektedir.

Biyolojikler gebeliğin erken dönemlerinde, örneğin hastanın tercihi veya iyi kontrol edilen hastalık nedeniyle T2 veya T3'te durdurulduysa, doğum sonrası dönemde anne için klinik fayda sağlayacak şekilde yeniden başlatılabilirler. İdeal olarak, biyolojik doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede yeniden başlatılmalıdır.

Gebelik bağlamı dışında anti-TNF ajanlarının kesilmesinden sonra alevlenme riski hakkında veriler

olmasına rağmen, gebelik sırasında kesilmesi durumunda olduğu gibi kısa bir ilaç tatilinin riski hakkında çok az veri vardır. Aynı anti-TNF ajanının kısa bir kesilme süresinden sonra tekrar verilmesi çoğu hastada etkili görünmektedir. İlaç tatilinden sonra ilaca yeniden başlamak için en iyi yaklaşımı yönlendirecek veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, yeniden indüksiyon veya aynı idame rejimine devam edilmesi vaka bazında bir karardır. İlaç tatilinin süresi, hastalık aktivitesi, eş zamanlı immünomodülatörler ve biyolojik türü dikkate alınmalıdır. Gebelik boyunca biyolojik ilaçlara devam eden hastalarda, kullanımına kontrendikasyon olmadığı sürece doğum sonrası dönemde de tedaviye kesintisiz devam edilmelidir. Gebelik sırasında tedaviye ara veren hastalar için, tedavi doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede yeniden başlatılmalıdır. Önceki bakım tedavisinin yeniden başlatılması veya devam ettirilmesi klinik koşullara bağlıdır.

6.3. Yaşamın ilk yılında İBH ilaçlarına rahim içinde maruz kalmanın aşılama takvimi, etkinliği ve güvenliği üzerindeki etkisi



Bebeklerde anti-TNF ajanlarına ve azatioprine maruz kalmanın ardından aşılardan etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için birkaç küçük çalışma yürütülmüştür. Çoğu çalışmada aşı yanıtı farklı yaşlarda kesitsel olarak ölçülmüştür ve bu da sonuçların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Bir çalışmada, biyolojik ilaçlara maruz kalan 42 çocuk ve diğer immünoşüpresif ilaçlara maruz kalan veya hiçbir immünoşüpresif ilaç kullanmayan çocuklar arasında *Haemophilus influenzae* tip B ve tetanosa karşı aşı yanıtı karşılaştırılmıştır. Anlamlı bir fark bulunamamıştır ancak genel yanıt oranları tarihsel olarak bildirilenden daha düşüktür (180). İBH'lı annelerden doğan çocuklarda hepatit B aşısının etkililiği üzerine yapılan bir çalışmada, anti-TNF ajanlarına maruz kalan 15 çocukla anti-TNF ajanlarına maruz kalmayan 12 çocuk arasında hepatit B aşısına verilen yanıt arasında bir fark ortaya konulmamıştır (181). Son zamanlarda yapılan bir retrospektif kohort çalışmada, gebelik sırasında anti-TNF ajanlarına maruz kalan 27 çocukta rutin olarak uygulanan *Haemophilus influenzae* tip B, pnömokok ve boğmaca aşılarda verilen yanıt ölçülmüştür. Genel aşı yanıtı, 12 aylıkken güçlendirici aşılardan sonra anti-TNF ajanlarına maruz kalan çocuklar ve sağlıklı bebekler için benzer görünmektedir. Ancak, 6 aylıkken yapılan birincil aşılama serisinden sonra bazı bebeklerde yetersiz yanıt gözlenmiştir ve bu anti-TNF maruziyetiyle ilişkili olabilir (181).

Kohort çalışmalarda ve büyük çok merkezli çalışmalarda tiyopürinlere ve biyolojik tedaviye maruz kalan çocuklarda aşı güvenliği ile ilgili herhangi bir olumsuz olay gösterilmemiştir (115, 182, 183). Ancak, 2022 Avrupa İlaç Ajansı tavsiyesinde, 'infliksımab'a maruz kalan bebeklerde yaşamın ilk yılında canlı zayıflatılmış aşı uygulanmamalıdır, fakat açık bir fayda varsa ve bebek infliksımab düzeyi tespit edilemiyorsa canlı zayıflatılmış aşılama düşünülebilir' denilmektedir (184).

Bu tavsiye , canlı BCG aşılamasından sonra ölümcül yaygın BCG enfeksiyonuna ilişkin bazı vaka raporlarını ve rahim içinde maruziyetten sonra 1 yıla kadar tespit edilebilir infliksimab düzeylerinin varlığını takip etmektedir. Birkaç çalışma, rahim içinde biyolojik maddelere maruziyetten sonra yaşamın ilk yılında canlı zayıflatılmış aşılamanın güvenliğini araştırmıştır. Sonuç olarak, inaktif aşılama için herhangi bir olumsuz olay bildirilmemiştir. Ancak, mevcut kanıtlara dayanarak, rahim içinde immünomodülatörlere veya biyolojiklere maruz kalan İBH'lı kadınlardan doğan çocuklarda aşılamanın etkinliği hakkında kesin bir ifadeye bulunmak mümkün değildir. BCG aşısından sonra ölümcül sonuçlara ilişkin birkaç vaka raporu göz önüne alındığında, canlı aşılamanın yaşamın ilk 6-12 ayında veya biyolojikler artık bebeğin kanında tespit edilemez hale gelene kadar yapılmaması yönündeki mevcut öneriyi değiştirmek için yeterli kanıt yoktur. Son zamanlarda yapılan iki çalışma, vedolizumab'ın yenidoğanlarda çok hızlı temizlendiğini göstererek, vedolizumab'a maruz kalan çocuklarda 6 aylık yaştan itibaren canlı aşılamanın güvenli kabul edilebileceğini düşündürmektedir. Küçük bir çalışma, ustekinumab'ın bebek kanından temizlenmesi için medyan sürenin ($n = 9$) 9 hafta olduğunu göstermiştir (113).

Ulusal yönergeler göre etkisizleştirilmiş aşılama önerilir. Biyolojiklere rahimde maruz kalan çocuklarda, canlı zayıflatılmış aşılama yaşamın ilk yılında veya biyolojik artık bebeğin kanında tespit edilemeye kadar kesilmelidir.

6.4. İBH'lı Emzirme



6.4.1. Emzirme döneminde İBH ilaçlarının güvenliği

Emzirme, çocuk sağlığı ve gelişimi için önemlidir ve tercih edilen beslenme yöntemidir. Aminosalisilatlar emzirme döneminde düşük riskli kabul edilir, ancak bebeklerde bazı ishal vakaları bildirilmiştir. Sülfasalazin emzirme döneminde düşük riskli kabul edilir. Sülfapiridin kısmı minimal miktarlarda emilmesine ve anne sütüne geçmesine rağmen süt/serum oranı kabul edilebilirdir. Kortikosteroidler anne sütünde çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. Yüksek maternal dozlarda, dozdan sonra 4 saat boyunca emzirmekten kaçınmak bebeğin aldığı dozu önemli ölçüde azaltmalıdır. Ancak, bu öneri yalnızca uzun süreli, yüksek dozlu tedavi durumunda gereklidir.

Anne sütünde minimal miktarda azatioprin veya merkaptopurin metabolitleri tespit edilebilir. İBH'lı kadınlar ve emzirilen bebekleri üzerinde yapılan çok merkezli, prospektif, gözlemsel bir çalışmada, anneleri

immünomodülatörler veya kombinasyon tedavisi (immünomodülatörler ve biyolojik ilaçlar) alan bebeklerde, maruz kalmayan bebeklere kıyasla enfeksiyon oranları ve gelişimsel dönüm noktalarının farklılık göstermediği bildirilmiştir (185). Bu çalışma, gebelik ve emzirme döneminde azatioprine maruz kalan annelerin bebeklerinde enfeksiyon riskinde veya genel tıbbi ve psikososyal sağlık durumunda artış olmadığını gösteren daha küçük çalışmaları desteklemektedir. Veriler, biyolojik ilaçların ve immünomodülatörlerin emzirmeyle uyumlu olduğunu göstermektedir.

Anne sütünde, immünoglobulinler ağırlıklı olarak salgısal IgA sınıfındadır. IgG immünoglobulinlerinin transferi minimal miktarlarda gerçekleşir. İBH'yi tedavi etmek için kullanılan biyolojik ilaçların (infiximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, ustekinumab, vedolizumab) IgG1 monoklonal antikorları olduğu göz önüne alındığında, anne sütünde salgılanma ve transfer minimal olmalıdır. Gerçekte de bu biyolojik ilaçları alan annelerin anne sütünde yalnızca çok düşük seviyelerde infiximab, adalimumab, certolizumab pegol, ustekinumab, ve vedolizumab tespit edilmiştir. Tepe biyolojik süt konsantrasyonu, maternal serumdaki konsantrasyonun %1'inden azdır. Bu, ilaçların anne sütüne geçmesi için önerilen %10'luk keyfi kesme değerlerinin oldukça altındadır. Bu sonuçlarla tutarlı olarak, biyolojik ilaçlarla tedavi edilen annelerin emzirdiği bebeklerde herhangi bir olumsuz sonuç bildirilmemiştir. İBH'li kadınlar ve bebekleri üzerinde yapılan çok merkezli, prospektif, gözlemsel bir çalışmada, bebek enfeksiyonları riski ve 12 ayda dönüm noktalarına ulaşılması, biyolojik ilaçlara maruz kalan emzirilen bebekler, biyolojik ilaçlara maruz kalmamış bebekler ve emzirmeyen bebekler arasında benzerdi (185). Dahası, anti-TNF ajanlarının ve vedolizumab'ın rahim

içinde maruziyetten sonra yenidoğanlarda klerensi, emzirilen ve emzirmeyen bebekler arasında benzerdi.

MTX, anne sütünde tespit edilebilen aktif metabolit 7-hidroksimetotreksata kısmen metabolize olduğundan emzirme döneminde kontrendikedir (186). İBH'lı kadınlarda emzirme döneminde tofasitinib kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır, ancak üretici tofasitinib tedavisi sırasında son dozdan sonra en az 18 saat boyunca emzirmenin kesilmesini önermektedir (187). Benzer şekilde, filgotinib tedavisi sırasında emzirme önerilmemektedir (66). Üreticinin etiketine göre, ozanimod kullanımıyla emzirmeye karşı bir öneri bulunmamaktadır. Ancak, ozanimod ve emzirmeyle ilgili bir deneyim bildirilmemiştir (188). Özetle hamilelik sırasında düşük riskli kabul edilen ilaçlar emzirme döneminde de düşük riskli kabul edilir ve bu nedenle devam edilebilir.

6.4.2. Emzirme ve hastalık aktivitesi

Emzirme, TNF üretimini artıran ve teoride emziren kadınlarda hastalık aktivitesinin artmasına yol açabilen bir hormon olan prolaktin düzeylerinin artmasına neden olur. İBH'lı kadınların hastalık aktivitesi üzerinde emzirmenin etkisine ilişkin veriler sınırlıdır. İBH'lı 105 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışma, tıbbi veri tabanlarından ve kendi bildirilen hastalık aktivitesinden elde edilen verilere dayanarak, emzirmenin lohusalık döneminde hastalık aktivitesi üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu bulmuştur (189). Buna karşılık, başka bir retrospektif çalışmada CH'lı emziren hastalarda artmış bir nüks oranı bulmuştur (190). Ancak, bu ilişki ilaç kesilmesine göre düzeltildiğinde anlamlı değildi. İBH'lı 258 ve 132 hastayı içeren diğer iki retrospektif çalışma, emzirme ile kendi bildirilen hastalık aktivitesi arasında bir ilişki bulamamıştır (191, 192). Bu çalışmalar, İBH'lı hastalarda emzirme oranı

ve hastalık aktivitesi değerlendirme metodolojisi açısından farklılık göstermektedir. Çalışmalara göre emzirmenin İBH'lı hastaların hastalık aktivitesini etkilemediği görülmektedir.

6.4.3. Emzirme ve İBH riski

Bazı çalışmalar emzirmenin İBH gelişimine karşı koruma sağlayabileceğini ileri sürmüştür. Hiçbir çalışma İBH'lı hastaların yavrularının yüksek riskli popülasyonuna özel olarak odaklanmamıştır. İki vaka kontrol çalışması, emzirmenin İBH gelişimi üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu bulmuştur (193,194). Koruyucu etki yalnızca 3, 6 veya 12 aydan uzun emzirme süresi için anlamlıydı. Emzirmenin CH için bir risk faktörü olduğu sonucuna gösteren çalışma da var (195). Diğer taraftan hiç emzirilmemiş olmak veya hiç emzirilmemiş olmak ile sonraki İBH arasında bir ilişki bulunmamış çalışmalar da var. 2019 tarihli meta-analizde, hiç emzirilmemiş olmak ile hiç emzirilmemiş olmak arasındaki farkı inceleyen kanıtların kesin olmadığı sonucuna varmış ve emzirilen bebekler arasında daha kısa veya daha uzun emzirme sürelerinin daha yüksek İBH riski ile ilişkili olduğunu gösteren sınırlı kanıt bulmuştur. Bu meta-analiz, çoğu vaka-kontrol çalışmasında yalnızca emzirmenin süresi hakkında mevcut veri eksikliğine işaret etti. Dahası, hiçbir makale karma beslenen bebekler için insan sütü miktarının etkisini incelememi (196). İki eski meta-analizin incelenmesi, emzirmenin İBH gelişimi üzerinde koruyucu bir etkisi olduğunu ortaya koydu. Ancak, iki meta-analizin sonuçlarına ilişkin genel güven sırasıyla düşük ve kritik derecede düşük olarak derecelendirildi (197). Sonuç olarak, emzirme ile İBH gelişimi arasındaki ilişki hakkında şu anda mevcut olan veriler, İBH hastaları için özel bir öneri geliştirmek için yeterli değildir.

Sonuçlar

Gebe kalma ve gebelik hastalar için önemli yaşam olaylarıdır. Gebeliğin yanında İBH'nın eş zamanlı tanısı ek bir endişe ve kaygı nedenidir. Özellikle gebelik ve emzirme döneminde hastalık izleme ve tedavisiyle ilgili olarak, bu yaşam döneminde İBH yönetiminin en yaygın yönlerini ele almaya çalıştık. Hastalığın remisyonunu sağlamak ve sürdürmek, başarılı ve sorunsuz bir gebelik için anahtardır. Ancak burada kesinlikle hastanın da içerisinde bulunduğu multidisipliner yaklaşım oldukça büyük önem arz etmektedir. Bazı durumlar için kanıtlar asgari düzeyde ve karar sürecinde zorlayıcı olabilir. Bu nedenle hasta ile birlikte multidisipliner İBH yönetimi yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:458.
2. Camus M, Esses S, Pariente B, et al. Oligoclonal expansions of mucosal T cells in Crohn's disease predominate in NKG2D-expressing CD4 T cells. *Mucosal Immunol* 2014; 7:325.
3. Uo M, Hisamatsu T, Miyoshi J, et al. Mucosal CXCR4+ IgG plasma cells contribute to the pathogenesis of human ulcerative colitis through FcγR-mediated CD14 macrophage activation. *Gut* 2013; 62:1734.
4. Brazil JC, Louis NA, Parkos CA. The role of polymorphonuclear leukocyte trafficking in the perpetuation of inflammation during inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:1556.
5. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489:220.
6. Ursell LK, Haiser HJ, Van Treuren W, et al. The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. *Gastroenterology* 2014; 146:1470.
7. Franzosa EA, Hsu T, Sirota-Madi A, et al. Sequencing and beyond: integrating molecular 'omics' for microbial community profiling. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13:360.

8. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491:119.
9. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* 2008; 40:955.
10. Morgan XC, Kabakchiev B, Waldron L, et al. Associations between host gene expression, the mucosal microbiome, and clinical outcome in the pelvic pouch of patients with inflammatory bowel disease. *Genome Biol* 2015; 16:67.
11. de Lange KM, Moutsianas L, Lee JC, et al. Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2017; 49:256.
12. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A:5A.
13. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55:749.
14. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317:1625.
15. de Jong MJ, Huibregtse R, Masclee AAM, et al. Patient-Reported Outcome Measures for Use in Clinical Trials and Clinical Practice in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16:648.
16. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol* 2019; 114:384.

17. TRUELOVE SC, WITTS LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2:1041.
18. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317:1625.
19. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A:5A.
20. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:481.
21. Sandborn WJ. Crohn's disease evaluation and treatment: clinical decision tool. *Gastroenterology* 2014; 147:702.
22. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411:599.
23. Momozawa Y, Dmitrieva J, Théâtre E, et al. IBD risk loci are enriched in multigenic regulatory modules encompassing putative causative genes. *Nat Commun* 2018; 9:2427.
24. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380:1590.
25. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140:1704.
26. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV Jr. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15:857.
27. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a

- systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:17.
28. Agrawal M, Christensen HS, Bøgsted M, et al. The Rising Burden of Inflammatory Bowel Disease in Denmark Over Two Decades: A Nationwide Cohort Study. *Gastroenterology* 2022; 163:1547.
 29. Ng SC, Tang W, Ching JY, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013; 145:158.
 30. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017; 390:2769.
 31. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut* 2012; 61:1686.
 32. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012; 142:482.
 33. Nerich V, Jantchou P, Boutron-Ruault MC, et al. Low exposure to sunlight is a risk factor for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:940.
 34. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1559.
 35. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology* 2022; 162:1147.
 36. Mayberry JF, Judd D, Smart H, et al. Crohn's disease in Jewish people--an epidemiological study in south-east Wales. *Digestion* 1986; 35:237.

37. Karlinger K, Györke T, Makö E, et al. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol* 2000; 35:154.
38. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991; 100:143.
39. Agrawal M, Corn G, Shrestha S, et al. Inflammatory bowel diseases among first-generation and second-generation immigrants in Denmark: a population-based cohort study. *Gut* 2021; 70:1037.
40. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1399.
41. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1462.
42. Cornish JA, Tan E, Simillis C, et al. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2394.
43. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012; 143:1199.
44. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, et al. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14:839.
45. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:1314.
46. Chouliaras G, Mantzou A, Margoni D, et al. Body height in paediatric inflammatory bowel diseases: A structural equation model analysis. *Eur J Clin Invest* 2018; 48:e12969.
47. Yelencich E, Truong E, Widaman AM, et al. Avoidant Restrictive Food Intake Disorder Prevalent Among Patients

- With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20:1282.
48. Azooz OG, Farthing MJ, Savage MO, Ballinger AB. Delayed puberty and response to testosterone in a rat model of colitis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281:R1483.
 49. Kleinman RE, Baldassano RN, Caplan A, et al. Nutrition support for pediatric patients with inflammatory bowel disease: a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39:15.
 50. Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, et al. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut* 1996; 38:543.
 51. World Health Organization. Sexual Health, Human Rights and the Law. 2015. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564984>.
 52. Ghazi LJ, Patil SA, Cross RK. Sexual dysfunction in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:939–47. doi:10.1097/MIB.0000000000000260.
 53. Costa-Santos MP, Frias-Gomes C, Oliveira A, et al. Conjugal inflammatory bowel disease: a systematic review and European survey. *Ann Gastroenterol* 2021;34:361–9. doi:10.20524/aog.2021.0598.
 54. Flanagan E, Wright EK, Sparrow MP, et al. A single educational intervention improves pregnancy-related knowledge and emotional health among women with IBD who are pregnant or wish to conceive. *Inflamm Bowel Dis* 2021. doi:10.1093/ibd/izab021.
 55. de Lima A, Zelinkova Z, Mulders AG, et al. Preconception care reduces relapse of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1285–92.e1. doi:10.1016/j.cgh.2016.03.018.

56. Walldorf J, Brunne S, Gittinger FS, et al. Family planning in inflammatory bowel disease: childlessness and disease-related concerns among female patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:310-5. doi:10.1097/meg.0000000000001037.
57. Walldorf J, Brunne S, Gittinger FS, et al. Family planning in inflammatory bowel disease: childlessness and disease-related concerns among female patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:310-5. doi:10.1097/meg.0000000000001037.
58. Lamah M, Scott HJ. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Int J Colorectal Dis* 2002;17:216-22. doi:10.1007/s00384-001-0365-4.
59. Palomba S, Sereni G, Falbo A, et al. Inflammatory bowel diseases and human reproduction: a comprehensive evidence-based review. *World J Gastroenterol* 2014;20:7123-36. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7123.
60. Nassan FL, Coull BA, Skakkebaek NE, et al. A crossover crossback prospective study of dibutyl-phthalate exposure from mesalamine medications and semen quality in men with inflammatory bowel disease.
61. Banerjee A, Scarpa M, Pathak S, et al. Inflammatory bowel disease therapies adversely affect fertility in men: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2019;19:959-74. doi:10.2174/1871530319666190313112110.
62. Simsek M, Lambalk CB, Wilschut JA, et al. The associations of thiopurines with male fertility and paternally exposed offspring: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2018;24:192-206. doi:10.1093/humupd/dmx034.
63. Grosen A, Bellaguarda E, Nersting J, et al. Low-dose methotrexate therapy does not affect semen parameters and sperm DNA. *Inflamm Bowel Dis* 2021. doi:10.1093/ibd/izab205.

64. Puchner R, Danninger K, Puchner A, et al. Impact of TNF-blocking agents on male sperm characteristics and pregnancy outcomes in fathers exposed to TNF-blocking agents at time of conception. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:765–7.
65. Xeljanz Nonclinical toxicology. <https://www.pfizermedicalinformation.com/en-us/xeljanz/nonclinical-toxicology>. Accessed September 15, 2022.
66. Assessment report Jyseleca. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jyseleca-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed September 15, 2022.
67. Assessment report Zeposia. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zeposia-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed September 15, 2022.
68. Lee S, Crowe M, Seow CH, et al. The impact of surgical therapies for inflammatory bowel disease on female fertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7:CD012711. doi:10.1002/14651858.CD012711.pub2.
69. Hernandez-Nieto C, Sekhon L, Lee J, et al. Infertile patients with inflammatory bowel disease have comparable in vitro fertilization clinical outcomes to the general infertile population. *Gynecol Endocrinol* 2020;36:554–7. doi:10.1080/09513590.2019.1684465.
70. Pachler FR, Toft G, Bisgaard T, et al. Use and success of in vitro fertilisation following restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. A nationwide 17-year cohort study. *J Crohns Colitis* 2019;13:1283–6. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz055.
71. Bengtson MB, Aamodt G, Mahadevan U, et al. Inadequate gestational weight gain, the hidden link between maternal IBD and adverse pregnancy outcomes: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study.

- Inflamm Bowel Dis 2017;23:1225–33. doi:10.1097/mib.0000000000001123.
72. Vigod SN, Kurdyak P, Brown HK, et al. Inflammatory bowel disease and new-onset psychiatric disorders in pregnancy and post partum: a population-based cohort study. *Gut* 2019;68:1597–605. doi:10.1136/gutjnl-2018-317610.
 73. Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:501–12. doi:10.1111/apt.12412.
 74. Hatch Q, Champagne BJ, Maykel JA, et al. The impact of pregnancy on surgical Crohn disease: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *J Surg Res* 2014;190:41–6. doi:10.1016/j.jss.2014.03.028.
 75. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, et al. Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long-term consequences and outcomes. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1127–35. doi:10.1007/s10350-004-0569-0.
 76. 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. doi:10.1111/apt.12417.
 77. de Lima-Karagiannis A, Zelinkova-Detkova Z, van der Woude CJ. The effects of active IBD during pregnancy in the era of novel IBD therapies. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1305–12. doi:10.1038/ajg.2016.254.
 78. Klajnbard A, Szecsi PB, Colov NP, et al. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:237–48. doi:10.1515/CCLM.2010.033.

79. Tandon P, Leung K, Yusuf A, et al. Noninvasive methods for assessing inflammatory bowel disease activity in pregnancy: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2019;53:574–81. doi:10.1097/MCG.0000000000001244.
80. Julsgaard M, Hvas CL, Gearry RB, et al. Fecal calprotectin is not affected by pregnancy: clinical implications for the management of pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1240–6. doi:10.1097/mib.0000000000001136.
81. Balint A, Berenyi A, Farkas K, et al. Pregnancy does not affect fecal calprotectin concentration in healthy women. *Turk J Gastroenterol* 2017;28:171–5. doi:10.5152/tjg.2017.16711.
82. Rottenstreich A, Mishael T, Granovsky SG, et al. Clinical utility of fecal calprotectin in monitoring disease activity and predicting relapse in pregnant patients with inflammatory bowel diseases. *Eur J Intern Med* 2020;77:105–10. doi:10.1016/j.ejim.2020.03.015.
83. Ludvigsson JF, Lebwohl B, Ekbom A, et al. Outcomes of pregnancies for women undergoing endoscopy while they were pregnant: a nationwide cohort study. *Gastroenterology* 2017;152:554–63 e559. doi:10.1053/j.gastro.2016.10.016.
84. Ko MS, Rudrapatna VA, Avila P, et al. Safety of flexible sigmoidoscopy in pregnant patients with known or suspected inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2020;65:2979–85. doi:10.1007/s10620-020-06122-8.
85. 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. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv079.
86. Cappell MS, Fox SR, Gorrepati N. Safety and efficacy of colonoscopy during pregnancy: an analysis of

- pregnancy outcome in 20 patients. *J Reprod Med* 2010;55:115–23.
87. Shergill AK, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, et al. Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointest Endosc* 2012;76:18–24. doi:10.1016/j.gie.2012.02.029.
 88. Bandorski D, Kurniawan N, Baltés P, et al. Contraindications for video capsule endoscopy. *World J Gastroenterol* 2016;22:9898–908. doi:10.3748/wjg.v22.i45.9898.
 89. Woussen S, Lopez-Rendon X, Vanbeckevoort D, et al. Clinical indications and radiation doses to the conceptus associated with CT imaging in pregnancy: a retrospective study. *Eur Radiol* 2016;26:979–85. doi:10.1007/s00330-015-3924-8.
 90. Flanagan E, Wright EK, Begun J, et al. Monitoring inflammatory bowel disease in pregnancy using gastrointestinal ultrasonography. *J Crohns Colitis* 2020;14:1405–12. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa082.
 91. Griscic AM, Dorn-Rasmussen M, Ungar B, et al. Infliximab clearance decreases in the second and third trimesters of pregnancy in inflammatory bowel disease. *United Eur Gastroenterol J* 2021;9:91–101. doi:10.1177/2050640620964619.
 92. Flanagan E, Gibson PR, Wright EK, et al. Infliximab, adalimumab and vedolizumab concentrations across pregnancy and vedolizumab concentrations in infants following intrauterine exposure. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:1551–62. doi:10.1111/apt.16102.
 93. Kim YH, Pfaller B, Marson A, et al. The risk of venous thromboembolism in women with inflammatory bowel disease during pregnancy and the postpartum period: A systematic review and meta-analysis. *Medicine [Baltimore]* 2019;98:e17309. doi:10.1097/MD.00000000000017309.

94. Hansen AT, Erichsen R, Horváth-Puhó E, et al. Inflammatory bowel disease and venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period. *J Thromb Haemost* 2017;15:702–8. doi:10.1111/jth.13638.
95. Nguyen GC, Boudreau H, Harris ML, et al. Outcomes of obstetric hospitalizations among women with inflammatory bowel disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:329–34. doi:10.1016/j.cgh.2008.10.022.
96. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv* 2018;2:3317–59. doi:10.1182/bloodadvances.2018024802.
97. Beyer-Westendorf J, Tittl L, Bistervels I, et al. Safety of direct oral anticoagulant exposure during pregnancy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2020;7:e884–91. doi:10.1016/s2352-3026[20]30327-6.
98. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2021;jjab178. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab178.
99. Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis* 2012;6:811–23. doi:10.1016/j.crohns.2012.04.009.
100. Reddy D, Murphy SJ, Kane SV, et al. Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1203–9. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01756.x.
101. Branche J, Cortot A, Bourraille A, et al. Cyclosporine treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1044–8. doi:10.1002/ibd.20858.

102. Bortlik M, Machkova N, Duricova D, et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF- α therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:951–8. doi:10.3109/00365521.2013.812141.
103. 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;51:129–38. doi:10.1111/apt.15539.
104. Germain A, Chateau T, Beyer-Berjot L, et al. Surgery for Crohn's disease during pregnancy: A nationwide survey. *United Eur Gastroenterol J* 2020;8:736–40. doi:10.1177/2050640620921060.
105. Chaparro M, Kunovský L, Aguas M, et al. Surgery due to inflammatory bowel disease during pregnancy: mothers and offspring outcomes from an ECCO CONFER Multicentre Case Series [Scar Study]. *J Crohns Colitis* 2022;16:1428–35. doi:10.1093/ecco-jcc/ jjac050.
106. Rasmussen AS, Christiansen CF, Ulrichsen SP, et al. Non-obstetric abdominal surgery during pregnancy and birth outcomes: a Danish registry-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99:469–76. doi:10.1111/aogs.13775.
107. Bröms G, Granath F, Stephansson O, et al. Preterm birth in women with inflammatory bowel disease: the association with disease activity and drug treatment. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:1462–9. doi:10.1080/00365521.2016.1208269.
108. Flanagan E, Wright EK, Hardikar W, et al. Maternal thiopurine metabolism during pregnancy in inflammatory bowel disease and clearance of thiopurine metabolites and outcomes in exposed neonates. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53:810–20. doi:10.1111/apt.16294

109. Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:228–33. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212196.
110. Mahadevan U, Long MD, Kane SV, et al. Pregnancy and neonatal outcomes after fetal exposure to biologics and thiopurines among women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2021;160:1131–9. doi:10.1053/j.gastro.2020.11.038.
111. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology* 2016;151:110–9. doi:10.1053/j.gastro.2016.04.002.
112. Julsgaard M, Baumgart DC, Baunwall SMD, et al. Vedolizumab clearance in neonates, susceptibility to infections and developmental milestones: a prospective multicentre populationbased cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:1320–9. doi:10.1111/apt.16593.
113. Flanagan E, Prentice R, Wright EK, et al. Ustekinumab levels in pregnant women with inflammatory bowel disease and infants exposed in utero. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;55:700–4. doi:10.1111/apt.16739.
114. 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. doi:10.1038/ajg.2012.430.
115. de Lima A, Zelinkova Z, van der Ent C, et al. Tailored anti-TNF therapy during pregnancy in patients with IBD: maternal and fetal safety. *Gut* 2016;65:1261–8. doi:10.1136/gutjnl-2015-309321.
116. Truta B, Leeds IL, Canner JK, et al. Early discontinuation of infliximab in pregnant women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2020;26:1110–7. doi:10.1093/ibd/izz250.

117. Luu M, Benzenine E, Doret M, et al. Continuous anti-TNFalpha use throughout pregnancy: possible complications for the mother but not for the fetus. A retrospective cohort on the French National Health Insurance Database [EVASION]. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1669–77. doi:10.1038/s41395-018-0176-7
118. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology* 2016;150:734–57.e731. doi:10.1053/j.gastro.2015.12.003.
119. Wils P, Seksik P, Stefanescu C, et al. Safety of ustekinumab or vedolizumab in pregnant inflammatory bowel disease patients: a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53:460–70. doi:10.1111/apt.16192.
120. O'Toole A, Nwanne O, Tomlinson T. Inflammatory bowel disease increases risk of adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2015;60:2750–61. doi:10.1007/s10620-015-3677-x.
121. Cornish J, Tan E, Teare J, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007;56:830–7. doi:10.1136/gut.2006.108324.
122. Shand AW, Chen JS, Selby W, et al. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a population-based study of prevalence and pregnancy outcomes. *BJOG* 2016;123:1862–70. doi:10.1111/1471-0528.13946.
123. Bandoli G, Singh N, Strouse J, et al. Mediation of adverse pregnancy outcomes in autoimmune conditions by pregnancy complications: a mediation analysis of autoimmune conditions and adverse pregnancy outcomes. *Arthritis Care Res [Hoboken]* 2020;72:256–64. doi:10.1002/acr.24037.
124. Tandon P, Govardhanam V, Leung K, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of adverse pregnan-

- cy-related outcomes in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:320–33. doi:10.1111/apt.15587.
125. Boyd HA, Basit S, Harpsøe MC, et al. Inflammatory bowel disease and risk of adverse pregnancy outcomes. *PLoS One* 2015;10:e0129567. doi:10.1371/journal.pone.0129567.
 126. Oron G, Yogev Y, Shcolnick S, et al. Inflammatory bowel disease: risk factors for adverse pregnancy outcome and the impact of maternal weight gain. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:2256–60. doi:10.3109/14767058.2012.684176
 127. Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, et al. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large communitybased study from Northern California. *Gastroenterology* 2007;133:1106–12. doi:10.1053/j.gastro.2007.07.019.
 128. Dotan I, Alper A, Rachmilewitz D, et al. Maternal inflammatory bowel disease has short- and long-term effects on the health of their offspring: a multicentre study in Israel. *J Crohns Colitis* 2013;7:542–50. doi:10.1016/j.crohns.2012.08.012.
 129. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, et al. Crohn's disease is a risk factor for preterm birth. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:509–15. doi:10.1016/j.cgh.2010.02.014.
 130. Norgard B, Pedersen L, Christensen LA, et al. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1406–13. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01216.x.
 131. Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:724–34. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04794.x.

132. Lee HH, Bae JM, Lee BI, et al. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a 10-year nationwide populationbased cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:861–9. doi:10.1111/apt.15654.
133. Norgard B, Czeizel AE, Rockenbauer M, et al. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:483–6. doi:10.1046/j.1365-2036.2001.00962.x.
134. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, et al. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2008;25:271–5. doi:10.1016/j.reprotox.2007.11.010
135. Norgard B, Fonager K, Pedersen L, et al. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut* 2003;52:243–7. doi:10.1136/gut.52.2.243.
136. 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. doi:10.1002/1096-9926[200012]62:63.0.CO;2-Z.
137. Homar V, Grosek S, Battelino T. High-dose methylprednisolone in a pregnant woman with Crohn's disease and adrenal suppression in her newborn. *Neonatology* 2008;94:306–9. doi:10.1159/000151652.
138. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Issa M, et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:25–8. doi:10.1002/ibd.20640.
139. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *BMJ* 2005;330:230. doi:10.1136/bmj.38313.624352.8F

140. Odufalu F-D, Long M, Lin K, et al. Exposure to corticosteroids in pregnancy is associated with adverse perinatal outcomes among infants of mothers with inflammatory bowel disease: results from the PIANO registry. *Gut* 2021;gutjnl-2021-325317. doi:10.1136/gutjnl-2021-325317
141. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. Third European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016. Part 2: surgical management and special situations. *J Crohns Colitis* 2017;11:135–49. doi:10.1093/eccojcc/jjw169.
142. Czeizel AE, Rockenbauer M. A population based casecontrol teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:322–7. doi:10.1111/j.1471-0528.1998.tb10094.x.
143. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:525–9. doi:10.1016/0002-9378[95]90567-7.
144. Caro-Patón T, Carvajal A, Martín de Diego I, et al. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:179–82. doi:10.1046/j.1365-2125.1997.00660.x.
145. 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. doi:10.1128/aac.06477-11.
146. Sheehy O, Santos F, Ferreira E, et al. The use of metronidazole during pregnancy: a review of evidence. *Curr Drug Saf* 2015;10:170–9. doi:10.2174/157488631002150515124548.
147. Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, et al. The safety of quinolones: a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143:75–8. doi:10.1016/j.ejogrb.2008.12.007.

148. Yefet E, Schwartz N, Chazan B, et al. The safety of quinolones and fluoroquinolones in pregnancy: a meta-analysis. *BJOG* 2018;125:1069–76. doi:10.1111/1471-0528.15119.
149. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol* 2004;99:656–61. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.04140.x
150. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CE-SAME Study. *Gut* 2011;60:198– 203. doi:10.1136/gut.2010.222893.
151. Akbari M, Shah S, Velayos FS, et al. Systematic review and metaanalysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:15– 22. doi:10.1002/ibd.22948.
152. Cleary BJ, Kallen B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85:647–54. doi:10.1002/bdra.20583.
153. Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, et al. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: a Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:73–81. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03162.x.
154. Norgard B, Hundborg HH, Jacobsen BA, et al. Disease activity in pregnant women with Crohn's disease and birth outcomes: a regional Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1947– 54. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01355.x.
155. de Meij TG, Jharap B, Kneepkens CM, et al. Long-term follow-up of children exposed intrauterine to maternal thiopurine therapy during pregnancy in females with

- inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:38–43. doi:10.1111/apt.12334.
156. Sheikh M, Nelson-Piercy C, Duley J, et al. Successful pregnancies with thiopurine-allopurinol co-therapy for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015;9:680–4. doi:10.1093/ecco-jcc/ jyv072.
 157. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, et al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001;71:1051–5. doi:10.1097/00007890-200104270-00 006.
 158. Korelitz BI. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:213–24. doi:10.1016/ s0889-8553[05]70354-x
 159. Baumgart DC, Sturm A, Wiedenmann B, et al. Uneventful pregnancy and neonatal outcome with tacrolimus in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2005;54:1822–3. doi:10.1136/gut.2005.078972.
 160. Kozłowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, et al. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med* 1990;88:589–92. doi:10.1016/0002-9343[90]90522-f.
 161. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1846–54. doi:10.1002/ibd.21583.
 162. Broms G, Granath F, Ekbom A, et al. Low risk of birth defects for infants whose mothers are treated with anti-tumor necrosis factor agents during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:234–41 e231-5. doi:10.1016/j.cgh.2015.08.039.
 163. Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, et al. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:318–21. doi:10.1016/j.cgh.2012.10.024.

164. Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, et al. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:941–50. doi:10.1111/apt.13960.
165. Martin PL, Sachs C, Imai N, et al. Development in the cynomolgus macaque following administration of ustekinumab, a human anti-IL-12/23p40 monoclonal antibody, during pregnancy and lactation. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2010;89:351–63. doi:10.1002/dbdrb.20250.
166. Mahadevan U, Dubinsky MC, Su C, et al. Outcomes of pregnancies with maternal/paternal exposure in the Tofacitinib safety databases for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:2494–500. doi:10.1093/ibd/izy160.
167. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of new biologics [Vedolizumab and Ustekinumab] and small molecules [Tofacitinib] during pregnancy: a review. *Drugs* 2020;80:1085–100. doi:10.1007/s40265-020-01346-4.
168. Cornish JA, Tan E, Teare J, et al. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1128–38. doi:10.1007/s10350-007-0240-7.
169. 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. doi:10.1097/mib.0000000000001112.
170. Nielsen OH, Loftus EV, Jess T. Safety of TNF-alpha inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Med* 2013;11:174. doi:10.1186/1741-7015-11-174.
171. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, et al. Impact of anti tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel di-

- sease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:495–501. doi:10.1097/01.MIB.0000440984.86659.4f.
172. 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;12:939–47. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy058.
 173. Tsao NW, Lynd LD, Sayre EC, et al. Use of biologics during pregnancy and risk of serious infections in the mother and baby: a Canadian population-based cohort study. *BMJ Open* 2019;9:e023714. doi:10.1136/bmjopen-2018-023714.
 174. Meyer A, Taine M, Drouin J, et al. Serious infections in children born to mothers with inflammatory bowel disease with in utero exposure to thiopurines and anti-tumor necrosis factor. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021. doi:10.1016/j.cgh.2021.07.028.
 175. Sheibani S, Cohen R, Kane S, et al. The effect of maternal peripartum Anti-TNFalpha use on infant immune response. *Dig Dis Sci* 2016;61:1622–7. doi:10.1007/s10620-015-3992-2.
 176. Seirafi M, De Vroey B, Amiot A, et al. Factors associated with pregnancy outcome in anti-TNF treated women with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:363–73. doi:10.1111/apt.12833.
 177. Long MD, Siegel CA, Abraham BP, et al. Day care attendance and infectious complications in children born to mothers with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:706 8.e701. doi:10.1016/j.cgh.2021.02.003.
 178. Flanagan E, Wright EK, Hardikar W, et al. Maternal thiopurine metabolism during pregnancy in inflammatory bowel disease and clearance of thiopurine metabolites and outcomes in exposed neonates. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53:810–20. doi:10.1111/apt.16294.

179. 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.
180. 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. doi:10.1016/j.cgh.2017.08.041.
181. Wieringa JW, van Beek RHT, Rövekamp LW, et al. Response to vaccination in infants exposed to antitumor necrosis factor alpha In Utero. *Pediatr Infect Dis J* 2021;40:912–6. doi:10.1097/inf.0000000000003271
182. Kanis SL, Modderman S, Escher JC, et al. Health outcomes of 1000 children born to mothers with inflammatory bowel disease in their first 5 years of life. *Gut* 2021;70:1266–74. doi:10.1136/gutjnl-2019-319129.
183. Kanis SL, de Lima-Karagiannis A, de Boer NKH, et al. Use of thiopurines during conception and pregnancy is not associated with adverse pregnancy outcomes or health of infants at one year in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1232–41 e1231. doi:10.1016/j.cgh.2017.02.041.
184. https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-the-althcare-professional-communication-dhpc-infliximabremicade-flixabi-inflixtra-remsima_en.pdf.
185. Matro R, Martin CF, Wolf D, et al. Exposure concentrations of infants breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development. *Gastroenterology* 2018;155:696–704. doi:10.1053/j.gastro.2018.05.040.
186. Johns DG, Rutherford LD, Leighton PC, et al. Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:978–80. doi:10.1016/0002-9378[72]90824-1.

187. Drugs and Lactation Database, National Library of Medicine.. Tofacitinib. 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500664/>.
188. Drugs and Lactation Database, National Library of Medicine [US]. Ozanimod. 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562678/>.
189. Julsgaard M, Nørgaard M, Hvas CL, et al. Self-reported adherence to medical treatment, breastfeeding behaviour, and disease activity during the postpartum period in women with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:958–66. doi:10.3109/00365521.2014.920913
190. Kane S, Lemieux N. The role of breastfeeding in postpartum disease activity in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:102–5. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.40785.x.
191. 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. doi:10.3109/00365521.2013.772229.
192. Moffatt DC, Ilnyckyj A, Bernstein CN. A population-based study of breastfeeding in inflammatory bowel disease: initiation, duration, and effect on disease in the postpartum period. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2517–23.
193. Corrao G, Tragnone A, Caprilli R, et al. Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum [GISC]. *Int J Epidemiol* 1998;27:397–404. doi:10.1093/ije/27.3.397.
194. Rigas A, Rigas B, Glassman M, et al. Breast-feeding and maternal smoking in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in childhood. *Ann Epidemiol* 1993;3:387–92. doi:10.1016/1047-2797[93]90066-d.

195. Strisciuglio C, Giugliano E, Martinelli M, et al. Impact of environmental and familial factors in a cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:569–74. doi:10.1097/mpg.0000000000001297.
196. Güngör D, Nadaud P, Dreibelbis C, et al. Infant milk-feeding practices and diagnosed celiac disease and inflammatory bowel disease in offspring: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2019;109:838s–51s. doi:10.1093/ajcn/nqy371.
197. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of meta-analyses. *Gastroenterology* 2019;157:647–59.e644. doi:10.1053/j.gastro.2019.04.016.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Zorlu Hasta Grupları; *Gebelik, Laktasyon, Fertilitite*

Dr. Öğr. Üyesi Aysun Yakut