Zaključak

U djece se postupkom leukafereze mogu uspješno skupljati KMS istim separatorima koji se rabe za odrasle bolesnike. Nuspojave su uglavnom vezane uz venski pristup, metaboličke i hemodinamske promjene. Učestalost tih nuspojava može se smanjiti primjenom tehničkih modifikacija postupka. Rezultati ovog istraživanja, s obzirom na učinkovitost skupljanja i malen broj nuspojava, pokazuju da je leukafereza siguran postupak koji može uspješno nadomjestiti skupljanje KMS-a vađenjem koštane srži.

LITERATURA

1. *Diaz MA, Kanold J, Vincent MG, Halle P, Madero L, Demeocq F*. Using peripheral blood progenitor cells for transplantation in pediatric patients: a state-of-the-art review. Bone Marrow Transplant 2000;26: 1291–8.
2. *Sutherland DR, Anderson L, Keeney M, Nayar R, Chin-Yee I*. The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry. International Society of Hematotherapy and Graft Engineering. J Hematother 1996;5(3):213–26.
3. *Stanović S, Boranić M, Petrovečki M i sur*. Thiorphan stimulates clonal growth of GM-CFU in short-term cultures of bone marrow from a healthy donor and from patients with non-Hodgkin lymphoma. Biomed Pharmacother 1998;52(9):397–402.
4. *Lasky LC, Bostrom B, Smith J i sur*. Clinical collection and use of peripheral blood stem cells in pediatric patients. Transplantation 1989;47: 613–6.
5. *Takaue Y, Watanabe T, Kawano Y i sur*. Isolation and storage of peripheral blood hematopoietic stem cells for autotransplantation into children with cancer. Blood 1989;74:1245–51.
6. *Demeocq F, Kanold J, Chassagne J i sur*. Successful blood stem cell collection and transplant in children weighing less than 25 kg. Bone Marrow Transplant 1994;13:43–50.
7. *Takaue Y, Kawano Y, Abe T i sur*. Collection and transplantation of peripheral blood stem cells in very small children weighting 20 kg or less. Blood 1995;86:372–80.
8. *Delgado J, Fernandez-Jimenez MC, Martinez A i sur*. Analysis of factors affecting PBPC collection in low-weight children with malignant disorders. Cytotherapy 2004;6:43–9.
9. *Sevilla J, Diaz MA, Fernandez-Plaza S i sur*. Risk and methods for peripheral blood progenitor cell collection in small children. Transf Sci 2004;31:221–31.
10. *Diaz MA, Vincent MG, Garcia-Sanchez F, Vicario JL, Madero L*. Long-term hematopoietic engraftment after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in pediatric patients: effects of the CD34+ cell dose. Vox Sang 2000;79:145–50.
11. *Kawano Y, Takaue Y, Watanabe T i sur*. Efficacy of the mobilization of peripheral blood stem cells by granulocyte colony-stimulating factor in pediatric donors. Cancer Res 1999;59:3321–4.
12. *Gonzalez M, Benito A, Diaz MA, Madero L*. Peripheral blood progenitor cell collection by large-volume leukapheresis from pediatric donors. Bone Marrow Transplant 1999;23:631–3.
13. *De la Rubia J, Diaz MA, Verdeguer A i sur*. Donor age-related differences in PBSC mobilization with rHuG-CSF. Transfusion 2001;41: 201–5.
14. *Murata M, Harada M, Kato S i sur*. Peripheral blood stem cell mobilization and apheresis: analysis of adverse events in 94 normal donors. Bone Marrow Transplant 1999;24:1065–71.
15. *Marson P, Petris MG, De Silvestro G*. Collection of peripheral blood stem cells in pediatric patients: a concise review on technical aspects. Bone Marrow Transplant 1998;22(Suppl. 5):S7–S11.
16. *Sevilla J, Gonzalez-Vincent M, Madero L, Garcia-Sanchez F, Diaz MA*. Large volume leukapheresis in small children: safety profile and variables affecting peripheral blood progenitor cell collection. Bone Marrow Transplant 2003;31:263–7.
17. *Galacki DM*. An overview of therapeutic apheresis in pediatrics. J Clin Apheresis 1997;12:1–3.
18. *Gorlin JB, Humphereys D, Kent P i sur*. Pediatric large volume peripheral blood progenitor cell collections from patients under 25 kg: a primer. J Clin Apheresis 1996;11:195–203.
19. *Gorlin JB*. Therapeutic plasma exchange and cytapheresis in pediatric patients. Transf Sci 1999;21:21–36.
20. *Golubić Ćepulić B, Bojanić I, Plenković F i sur*. Adverse events in collection of peripheral blood hematopoietic progenitor cells during five year period. Bone Marrow Transplant 2000;25(Supp l):877.
21. *Dzik WH, Kirkley SA*. Citrate toxicity during massive blood transfusion. Transfus Med Rev 1988;2:76–94.
22. *Rogers RL, Cooling LLW*. Therapeutic apheresis in pediatric patients. U: McLeod BC, Price TH, Weinstein R, ur. Apheresis: Principles and practice. Bethesda: AABB Press; 2003, str. 477–92.
23. *Sevilla J, Gonzalez-Vincet M, Fernandez-Plaza S i sur*. Heparin based anticoagulation during peripheral blood stem cell collection may increase the CD34+ cell yield. Haematologica 2004;89:249–51.
24. *Bolan CD, Yau YY, Cullis HC i sur*. Pediatric large-volume leukapheresis: a single institution experience with heparin versus citrate-based anticoagulant regimens. Transfusion 2004;44:229–38.

UPALNE BOLESTI CRIJEVA I TRUDNOĆA

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND PREGNANCY

MARKO DUVNJAK, IVAN LEROTIĆ, VEDRAN TOMAŠIĆ, TAJANA PAVIĆ, LUCIJA VIROVIĆ*

Deskriptori: Upalne bolesti crijeva – farmakoterapija; Trudnoća, komplikacije – farmakoterapija; Ishod trudnoće

Sažetak. Upalne bolesti crijeva (engl. inflammatory bowel disease – IBD) često se javljaju kod žena u reproduktivnoj dobi. Zbog toga se javlja niz nedoumica vezanih uz nasljednost IBD-a, mogućnost začeća, utjecaj trudnoće na IBD, utjecaj IBD-a na trudnoću te sigurnost različitih lijekova. Treba posebno naglasiti da ishod trudnoće u najvećoj mjeri ovisi o aktivnosti bolesti u trenutku začeća i da bolest koja je u remisiji ne povećava rizik od nepovoljnih ishoda trudnoće. Zbog toga bi trudnoću trebalo planirati u vrijeme remisije bolesti, a aktivnu bolest u trudnoći energično liječiti. Uz nekoliko iznimaka većina lije-

* **Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«** (prof. dr. sc. Marko Duvnjak, dr. med.; Ivan Lerotić, dr. med.; Vedran Tomašić, dr. med.; Tajana Pavić, dr. med.; Lucija Virović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Duvnjak, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«, Vinogradska 29, 10 000 Zagreb

Primljeno 13. prosinca 2004., prihvaćeno 30. kolovoza 2005.

kova koji se rabe u liječenju IBD-a sigurna je u trudnoći i tijekom laktacije. Ovaj članak obuhvaća najnovije spoznaje o međuodnosu IBD-a i trudnoće.

Descriptors: Inflammatory bowel diseases – drug therapy; Pregnancy complications – drug therapy; Pregnancy outcome

Summary. Inflammatory bowel diseases (IBD) can affect women of childbearing potential. There are many issues to consider in female patients with IBD who are contemplating pregnancy, such as influence of the disease on fertility or pregnancy outcome, effect of the gestation on the course of the disease, safety of the drugs and inheritance of the disease in the offspring. It is important to remember that the outcome of the pregnancy is dependent mostly on the activity of the disease at the time of conception and there is no increase of the adverse events in patients with quiescent bowel disease. With few exceptions, majority of medications used in the treatment of IBD are safely used during pregnancy and breastfeeding. This article reviews the most recent knowledge regarding the effects of IBD and their treatment on fertility and pregnancy, therapeutic options and outcomes in patients who are planning pregnancy or who are pregnant or lactating.

Liječ Vjesn 2006;128:48–55

Upalne bolesti crijeva (engl. inflammatory bowel diseases – IBD), kao što su Crohnova bolest (CB) ili ulcerozni kolitis (UK), najčešće se javljaju kod ljudi u reproduktivnoj dobi. Zbog toga su liječnici tijekom liječenja i savjetovanja bolesnika s IBD-om nerijetko suočeni s pitanjima vezanim uz trudnoću. Analizirajući međuodnos IBD-a i trudnoće, u obzir treba uzeti nekoliko bitnih elemenata: nasljeđivanje IBD-a, utjecaj IBD-a na fertilitet bolesnika, utjecaj IBD-a na trudnoću, optimalni način poroda, utjecaj trudnoće na tijek IBD-a, utjecaj dijagnostičkih postupaka i kirurškog liječenja na trudnoću te raspoloživu medikamentnu terapiju.

Nasljednost IBD-a

Neki bolesnici s IBD-om ne odlučuju se za potomstvo zbog bojazni da će potomci naslijediti bolest. Provedeno je nekoliko studija na blizancima kojima se pokušao definirati način nasljeđivanja IBD-a te utvrditi utjecaj genske predispozicije na razvoj bolesti.[1,2] Uzimajući u obzir CB, u 44–50% slučajeva obolijevaju oba monozigotna blizanca, dok je stopa podudaranja kod dizigotnih blizanaca 0–3%. Kod UK uočen je sličan, ali manje izražen trend nasljeđivanja; oba monozigotna blizanca obolijevaju u 6–14% slučajeva, dok oba dizigotna blizanca obolijevaju u 0–5% slučajeva. Druge su studije pokazale da je, ako jedan roditelj boluje od CB-a, rizik od oboljenja potomka 5%.[3] Ako jedan roditelj boluje od UK, taj je rizik je 1,6%.[3] Rizik od pojave bolesti u potomstvu raste na 37% ako oba roditelja boluju od IBD-a.[4] Navedeni podaci jasno pokazuju da genski čimbenici igraju važniju ulogu u razvoju CB-a nego UK.[5] Način nasljeđivanja IBD-a je multifaktorski i ne može se protumačiti jednostavnim Mendelovim principima nasljeđivanja. Iako postoji genska predispozicija za razvoj bolesti, smatra se da su i drugi, nedovoljno definirani, okolišni čimbenici nužni za fenotipsko očitovanje bolesti.[1,2,6,7]

Utjecaj IBD-a na fertilitet bolesnika

Bolesnici s IBD-om često nisu sigurni je li njihova fertilnost (plodnost) smanjena i je li trudnoća uopće moguća. Općenito govoreći, u mirnoj fazi bolesti učestalost neplodnosti je 8–10%, što odgovara stopi neplodnosti u zdravoj populaciji.[8,9] Unatoč normalnoj fertilnosti, takvi bolesnici često svjesno ne žele imati potomstvo.[10] Najčešće navođeni razlozi za takvu odluku su strah od štetnog utjecaja lijekova na plod te bojazan da će bolest poremetiti normalni tijek trudnoće. Ostali razlozi su strah od prijenosa bolesti na potomstvo, smanjen libido (zbog izmijenjenog doživljaja vlastitog tijela, ekstraintestinalnih manifestacija bolesti, fistula i dispareunije) ili neadekvatni savjeti liječnika.

Fertilnost žena oboljelih od UK (i u remisiji i u aktivnoj fazi bolesti) načelno je jednaka onoj u općoj populaciji.[11] Međutim, postoji određeno smanjenje fertilnosti nakon učinjene proktokolektomije s ilealnim zdjeličnim rezervoarom (engl. pouch) i ileoanalnom anastomozom (engl. ileal pouch-anal anastomosis, IPAA).[12–15] Uzrok tomu najčešće je opstrukcija jajovoda postoperativnim priraslicama, a fertilnost se može značajno poboljšati primjenom metoda potpomognute oplodnje.[14,16,17] Treba još napomenuti da se nakon IPPA kod 22–38% bolesnica javlja dispareunija, a 2–4% bolesnika postaje impotentno.[8,12,18–20] Zanimljivo je da je nakon IPPA povećan spolni nagon, vjerojatno zbog poboljšanja općega zdravstvenog stanja bolesnika.

CB u vrijeme remisije ne utječe na fertilnost, dok ju aktivna bolest smanjuje putem nekoliko mehanizama: poremećaja ovulacije, ožiljnih promjena jajovoda, dispareunije vezane za perianalnu bolest, smanjenog libida zbog proljeva, abdominalne boli, malnutricije ili iscrpljenosti. Stupanj smanjenja fertilnosti razmjeran je stupnju aktivnosti bolesti.[11]

Fertilnost muškaraca s IBD-om nije značajnije smanjena iako aktivna bolest i loš nutricijski status mogu imati donekle nepovoljan utjecaj.[21]

Većina lijekova koji se rabe u liječenju IBD-a nema gotovo nikakav dokazani utjecaj na fertilnost bolesnika. Iznimka je dobro poznati učinak sulfasalazina na fertilnost muškaraca. Naime, sulfasalazin u do 60% muškaraca uzrokuje reverzibilno smanjenje broja i motiliteta ovisno o dozi spermija.[21] Štetan učinak na spermije prestaje oko 2 mjeseca nakon prekida uzimanja ili zamjene sulfasalazina nekim drugim, novijim 5-aminosalicilatnim preparatom.[22,23]

Utjecaj IBD-a na tijek trudnoće

Najveću opasnost za majku i plod predstavlja aktivna bolest u vrijeme začeća. Zbog toga se preporučuje planirati trudnoću u mirnoj fazi bolesti, i to nakon remisije koja traje oko tri mjeseca, iako ne postoje studije koje jasno definiraju to razdoblje. Pri planiranju trudnoće učestale su dvojbe vezane za upotrebu različitih metoda kontracepcije. Bolesnice s IBD-om načelno se mogu koristiti istim metodama kontracepcije kao i zdrave žene, ali je potrebno obratiti pozornost na neke posebnosti. Barijerne metode (kondomi, dijafragma, cervikalna kapa) nisu prikladne kod bolesnica koje uzimaju potencijalno teratogenu terapiju te u vrijeme aktivne bolesti zbog slabije kontraceptivne učinkovitosti u odnosu na druge metode. Oralna hormonska kontracepcija izrazito je pouzdana kod žena s UK-om, dok joj učinkovitost teoretski može biti smanjena kod bolesnica s CB-om koji zahvaća

tanko crijevo i uzrokuje malapsorpcijski sindrom. Ženama koje provode oralnu kontracepciju, a povraćaju ili imaju teške proljeve koji traju dulje od 24 sata treba savjetovati da se pridržavaju uputa koje vrijede u situacijama kada zaboravе ili ne mogu uzeti tabletu. Podaci vezani uz sigurnost oralnih kontraceptiva u bolesnica s IBD-om su kontradiktorni pa trenutačno ne postoje smjernice za njihovu upotrebu. Zbog povećanog rizika od razvoja tromboembolijskih komplikacija tim se bolesnicama preporučuju pripravci s najmanjom mogućom koncentracijom estrogena. Depo-progesteronski preparati za intramuskularnu primjenu (depo-medroksiprogesteron acetat – DMPA), progesteronski supkutani implantati i intrauterini ulošci s dodatkom progesterona odnosno bakra sigurne su metode kontracepcije čiji učinak nije smanjen kod malapsorpcijskog sindroma. Velik je oprez potreban kod bolesnica koje rabe intrauterine uloške. Kod njih se češće javlja zdjelična upalna bolest i postoji opasnost od pogrešnog pripisivanja abdominalne boli zdjeličnoj upalnoj bolesti, a ne akutizaciji crijevne bolesti. Poseban su problem bolesnice kod kojih uz IBD koegzistira i primarni sklerozirajući kolangitis. Kod njih je kontraindicirana upotreba preparata koji sadržavaju spolne hormone, ali na raspolaganju ostaju različite barijerne metode i intrauterini ulošci s dodatkom bakra.[24]

Kod trudnica kod kojih je koncepcija nastupila u mirnoj fazi bolesti možemo očekivati normalni tijek trudnoće, kao i u zdravoj populaciji. Ipak, bolesnicama treba savjetovati učestalije kontrole kod opstetričara. Kod njih nije povećana incidencija kongenitalnih anomalija, spontanih pobačaja i mrtvorođene djece, ali, neovisno o aktivnosti bolesti, postoji nešto povećan rizik od prijevremenog poroda i niske porodne težine novorođenčeta, poglavito ako govorimo o CB-u.[25–27] Kod trudnica u kojih je učinjena IPAA ne očekuje se povećan broj komplikacija trudnoće.

Nasuprot tomu, kod većine trudnica kod kojih je koncepcija nastupila u vrijeme akutizacije bolesti, aktivna bolest perzistira tijekom trudnoće, što povećava učestalost fetalne smrti, razvojnih poremećaja ploda, prijevremenih poroda i niske porodne težine.[28] Učestalost i težina navedenih komplikacija razmjerna je stupnju aktivnosti bolesti.[29] Tako je, primjerice, kod trudnica s aktivnim nefulminantnim UK-om rizik od pojave fetalne smrti 18–40%.[30] Taj rizik raste na oko 60% ako se radi o teškom ili fulminantnom UK-u koji zahtijeva kirurško liječenje.[31] Za sada nema uvjerljivih dokaza da IBD utječe na bolesti vezane uz trudnoću kao što su hipertenzija i proteinurija.[32]

Posebno se treba osvrnuti na važnost nutricijskog statusa trudnica s IBD-om. Poznato je da nutricijski status prije i tijekom trudnoće uvelike utječe na ishod trudnoće te da malnutricija može uzrokovati poremećaj rasta i razvoja ploda. Malnutricija se često javlja kod bolesnika s IBD-om, poglavito ako je riječ o fistulirajućem tipu CB-a.[33] Očituje se, ovisno o aktivnosti upale i zahvaćenom dijelu gastrointestinalnog sustava, mršavljenjem, hipoalbuminemijom, anemijom koja je kod CB-a većinom uzrokovana malapsorpcijom, dok je kod UK češće uzrokovana krvarenjima iz kolona, poremećajem elektrolita zbog proljeva te deficitom različitih minerala i vitamina (folati, B12, D). Zbog toga treba pažljivo kontrolirati nutricijski status bolesnica s IBD-om i na vrijeme prepoznati i liječiti deficitarna stanja kao što su sideropenija, deficit vitamina B12 (osobito nakon bolesti ili resekcije terminalnog ileuma), folata i sl. Poznato je da je deficit folata povezan s učestalijom pojavom defekata zatvaranja neuralne cijevi. Naime, sve zdrave trudnice trebaju uzimati 0,4 mg folata na dan, najmanje dva mjeseca prije začeća i minimalno tijekom prvog trimestra trudnoće, dok se onima koje su već rodile jedno dijete s rascjepom neuralne cijevi preporučuje deset puta viša doza. Kod bolesnica s IBD-om može se očekivati značajan deficit folata uzrokovan malapsorpcijom, uzimanjem sulfasalazina koji se upleće u metabolizam folata i antibiotika širokog spektra što uništavaju crijevne bakterije koje su važan endogeni izvor folne kiseline. Imajući sve ovo na umu, bolesnicama s IBD-om u reproduktivnoj dobi trebalo bi savjetovati trajno uzimanje viših doza folata, 2–15 mg na dan.

Nezaobilazno je i pitanje optimalnog načina dovršenja trudnoće kod bolesnica s IBD-om. Kod njih se nešto češće izvodi carski rez, vjerojatno zbog percepcije da bi vaginalni porod i epiziotomija u bolesnica s CB-om i aktivnom perianalnom bolesti mogli dovesti do egzacerbacije bolesti i razvoja rektovaginalnih fistula.[34] Brandt i suradnici objavili su rezultate istraživanja u kojima se nakon vaginalnog poroda i epiziotomije perianalna bolest javila u 18% žena koje prethodno nisu imale perianalnu bolest.[35] Retrospektivna studija koju su objavili Rogers i suradnici, međutim, nije pokazala povećan rizik od razvoja perianalne bolesti nakon vaginalnog poroda niti je carski rez spriječio pojavu rekurentne perianalne bolesti kod žena s CB-om.[35] Iako ne postoji konsenzus o najboljem načinu vođenja poroda u žena s IBD-om, većina autora smatra da bi kod trudnica s perianalnim CB-om ili prethodno učinjenim IPAA-om trebalo učiniti carski rez kako bi se spriječilo moguće oštećenje analnog sfinktera tijekom vaginalnog poroda.[37] Međutim, dosadašnje studije pokazuju da su i porod vaginalnim putem i carski rez sigurni postupci kod trudnica s IPAA-om.[21]

Utjecaj trudnoće na tijek IBD-a

Ako je koncepcija nastupila u vrijeme inaktivne bolesti, ponašanje IBD-a tijekom trudnoće slično je kao kod negravidnih žena. Relaps bolesti u vrijeme trudnoće ili puerperija može se očekivati kod trećine bolesnica, a najčešće se pojavljuje tijekom prvog trimestra trudnoće.[9,30,38] Ako je koncepcija nastupila u vrijeme aktivne bolesti, samo će trećina bolesnica, čak i uz optimalnu terapiju, ući u remisiju tijekom trudnoće. Kod preostale dvije trećine trudnica bolest ostaje aktivna ili se pogoršava.[21] Osobito agresivan tijek bolesti vidi se kod bolesnica koje u trudnoći dožive prvu ataku UK. Opisana je i pojava funkcionalnih poremećaja »poucha« koji se očituju povećanjem frekvencije stolica i inkontinencijom, a javlja se gotovo isključivo u zadnjem trimestru trudnoće. Navedeni poremećaj u većine bolesnica nestaje u postpartalnom razdoblju.[39]

Dvije su studije pokazale da prethodne trudnoće utječu na tijek IBD-a. U prvoj su Nwokolo i suradnici proučavali utjecaj trudnoće na CB te su pokazali da žene s većim brojem prethodnih trudnoća rjeđe zahtijevaju kirurško liječenje.[38] U drugoj studiji su Castiglione i suradnici pokazali da je stopa relapsa CB-a i UK niža nakon trudnoće u usporedbi s razdobljem prije trudnoće.[40] Imunosne promjene tijekom trudnoće mogle bi biti odgovorne za gore navedena zapažanja.[41]

Novija su istraživanja pokazala da na ponašanje bolesti tijekom trudnoće, uz stupanj aktivnosti bolesti u vrijeme koncepcije, utječe i različitost u sustavu HLA-DR i HLA-DQ alela između majke i ploda. Aktivnost bolesti se smanjuje ako majka i plod imaju različite alele na oba navedena genska lokusa, dok različiti aleli na samo jednom lokusu ne mijenjaju aktivnost bolesti.[42,43]

Dijagnostički postupci i kirurški zahvati tijekom trudnoće

Kod trudnica s prethodno postavljenom dijagnozom IBD-a rijetko je potrebna radiološka ili endoskopska potvrda aktivne bolesti. U slučaju pojave znakova aktivne bolesti kod tih je trudnica dovoljno uzeti stolicu za mikrobiološku analizu i provesti empirijsku terapiju. Stvarni dijagnostički problem predstavljaju do tada zdrave trudnice kod kojih se simptomi IBD-a javljaju prvi put tijekom trudnoće.[44]

Prvi trimestar trudnoće je razdoblje najveće osjetljivosti fetusa na okolišne faktore pa tako i na ionizirajuće zračenje. Smatra se da doza zračenja niža od 5 rada ne djeluje štetno na fetalni rast i razvoj.[45,46] Prema American College of Radiology, ni jedan pojedinačni radiološki dijagnostički postupak ne proizvodi toliku količinu ionizirajućeg zračenja.[45] Ipak, trebalo bi izbjegavati radiološke pretrage koje uključuju ionizirajuće zračenje kad god je to moguće, poglavito tijekom prvog trimestra trudnoće. Ako je pretraga strogo indicirana, preporučuje se njezino izvođenje uz konzultaciju s roditeljima. Ultrazvuk je sigurna metoda tijekom trudnoće, dok bi upotrebu magnetske rezonancije također trebalo izbjegavati u prvom trimestru.[47]

Preporučuje se tijekom trudnoće izbjegavati endoskopske zahvate te ih treba izvoditi samo ako su jasno indicirani, odnosno ako se očekuje informacija koja će utjecati na daljnje liječenje. Ezofagogastroduodenoskopija i sigmoidoskopija s uzimanjem bioptičkih uzoraka sigurni su postupci u trudnoći, a najsigurnije razdoblje je drugi trimestar.[48,49] Za sada nema dovoljno podataka koji bi evaluirali sigurnost kolonoskopije u trudnoći te se ona općenito ne preporučuje.

Indikacije za kirurški zahvat su jednake kao i kod bolesnica s IBD-om koje nisu trudne, a izvode se u hitnim stanjima.[50,51] Drugi trimestar trudnoće je najsigurnije razdoblje za izvođenje kirurškog zahvata jer je manji rizik od prijevremenog poroda, a gravidni uterus još uvijek bitnije ne smeta u operacijskom polju. Kod trudnica s fulminantnim UK-om, kojima je potrebno učiniti hitnu kolektomiju, treba zbog visokog fetalnog mortaliteta (50–60%) razmotriti mogućnost prethodnog izvođenja carskog reza uzimajući u obzir gestacijsku dob.[31]

Liječenje upalnih bolesti crijeva u trudnoći

Aktivni IBD najveća je prijetnja normalnom začeću i uredno trudnoći. Veći broj studija pokazao je da lijekovi koji se koriste u dugotrajnoj terapiji ne utječu, kao neovisna varijabla, na tijek i prognozu trudnoće te da se patološki ishodi najčešće javljaju u aktivnoj fazi bolesti.[27,52,53] Ciljevi kojima moraju težiti bolesnice s IBD-om koje planiraju trudnoću, a posebice njihovi liječnici jesu postizanje remisije prije začeća te održavanje remisije tijekom trudnoće. Općenito govoreći, ishod trudnoće kod žena s IBD-om je povoljan. Problem su bolesnice koje zatrudne u aktivnoj fazi bolesti, kao i bolesnice koje prekinu terapiju prije planirane trudnoće zbog straha od utjecaja lijekova na trudnoću i plod. Uloga liječnika je educiranje bolesnica i njihovih partnera o važnosti kontrole bolesti te njihovo upoznavanje sa sigurnošću i rizicima pojedinih lijekova tijekom trudnoće (tablica 1).

Tablica 1. *Sigurnost lijekova koji se rabe za liječenje IBD-a tijekom trudnoće*[21,32,119]

Table 1. *Safety of IBD medications during pregnancy*[21,32,119]

Lijekovi B* kategorije B* category drugs	Lijekovi C* ili D* kategorije C* or D* category drugs	Kontraindicirani X* Contraindicated X*
Oralni, topički mesalamin Oral, topic mesalamine	Kortikosteroidi Corticosteroids	Metotreksat Methotrexate
Sulfasalazin, olsalazin, balsalazid Sulfasalazine, olsalazine, balsalazide	Azatioprin Azathioprine	Talidomid Thalidomide
Infliksimab Infliximibab	6-merkaptopurin 6-Mercaptopurine	
Ciprofloksacin, metronidazol (nakon prvog trimestra!) Ciprofloxacin, metronidazole (after first trimester!)	Ciklosporin Cyclosporine	
Loperamid Loperamide	Difenoksilat+atropin Diphenoxylate+atropine	

* Kategorije lijekova koje se rabe u trudnoći po američkoj Food and Drug Administration/Drug categories used in pregnancy according to American Food and Drug Administration.

Interpretacija kategorija/Interpretation of categories:

A Kontrolirane studije nisu pokazale rizik
Controlled studies showed no risk

B Bez dokazanog rizika kod ljudi/Without proven risk in humans
Studije na životinjama pokazale su rizik, ali na ljudima nisu
Animal studies showed risk, but not in humans
ILI/OR
Studije na životinjama nisu pokazale rizik, no nema odgovarajućih studija na ljudima/Animal studies showed no risk, but studies on humans have not been conducted

C Rizik se ne može isključiti/Risk cannot be ruled out
Studije na životinjama pokazale su rizik ili nisu provedene, ili nema odgovarajućih studija na ljudima/Animal studies showed no risk, but studies on humans have not been conducted

D Dokazan rizik/Proven risk
Ipak se mogu rabe ako korist liječenja prevladava potencijalne rizike
They can be used if benefit of treatment outweighs potential risks

X Kontraindicirani za vrijeme trudnoće
Contraindicated during pregnancy

Sulfasalazin i 5-aminosalicilati (5-ASA)

Sulfasalazin je lijek koji se najdulje upotrebljava u liječenju bolesnika s IBD-om. Velik broj provedenih studija pokazao je sigurnost dugotrajne terapije sulfasalazinom tijekom trudnoće. Primjena nije povezana s povećanom učestalošću spontanih pobačaja, prijevremenih poroda i niskom tjelesnom težinom novorođenčeta.[27,53,54] Nije povećan ni broj kongenitalnih malformacija u djece muških bolesnika liječenih sulfasalazinom.[55] Sulfasalazin ometa normalan metabolizam folata kompetitivnom inhibicijom folat konjugaze. Stoga se ženama oboljelim od IBD-a preporučuje uzimanje 2 miligrama folne kiseline na dan, prije i za vrijeme trudnoće. Sulfasalazin prolazi kroz placentarnu barijeru te se također izlučuje u majčino mlijeko, ali se slabo apsorbira iz crijeva novorođenčeta. U cirkulaciji novorođenčeta sulfapiridinski dio sulfasalazina kompetitivno se veže na serumske albumine, istiskujući pritom nekonjugirani bilirubin s njegova nosača. Međutim, sulfasalazin ima nizak afinitet vezanja za proteine plazme te se mogući razvoj neonatalnog ikterusa iznimno rijetko viđa u praksi.[56] Bez obzira na navedeno, majke koje doje djecu s hemolitičkom anemijom ne bi trebale uzimati sulfasalazin.

5-ASA nemaju sulfapiridinski dio koji je odgovoran za najveći broj nuspojava sulfasalazina.[57] Mesalamin je siguran lijek tijekom trudnoće, no treba biti oprezan pri upotrebi visokih doza.[58–61] Opisane su rijetke reverzibilne komplikacije u obliku osipa, intersticijskog nefritisa i trombocitopenije.[62]

Topički pripravci 5-ASA su također sigurni za upotrebu tijekom trudnoće.[63] Za vrijeme trećeg trimestra trudnoće,

zbog lakše primjene i manjeg stupnja neugodnosti, preporučuju se supozitoriji umjesto klizmi.[44]

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su siguran i efikasan lijek izbora za liječenje srednje teškog i teškog IBD-a u trudnoći. Prolaze placentarnu barijeru i izlučuju se u majčinu mlijeku, no fetalna ili neonatalna adrenalna insuficijencija do danas nije opisana.[64–66] Placentarna 11-hidroksigenaza brzo metabolizira kortikosteroide u manje aktivne oblike zbog čega koncentracija u fetalnoj plazmi iznosi 10–20% koncentracije u majčinoj plazmi.[67] Ako su kortikosteroidi u trudnoći indicirani, zbog učinkovitije metabolizacije u placenti, preferira se upotreba prednisona u odnosu na deksametazon ili betametazon. Ne postoje dokazi o povezanosti uzimanja kortikosteroida kod trudnica s IBD-om i razvoja fetalnih oštećenja.[68] U studiji koja je pratila 531 trudnicu s IBD-om, u njih 168 koje su uzimale kortikosteroide nije opisana povećana incidencija razvoja kongenitalnih anomalija, spontanih pobačaja, mrtvorođene djece odnosno preranih poroda.[69] Ne postoje studije koje su evaluirale upotrebu peroralnoga topičkoga glukokortikoida budesonida za vrijeme trudoće. Teoretski bi, u odnosu na sistemske kortikosteroide, trebao biti puno sigurniji zbog visokog stupnja razgradnje (80–90%) pri prvom prolasku kroz jetru. Rektalni topički pripravci mogu se rabiti do trećeg trimestra, osim ako postoji bojazan od pobačaja odnosno preuranjenog poroda.[70]

Antibiotici

Antibiotici, kao što su metronidazol i ciprofloksacin, efikasna su sredstva u liječenju perirektalnih apscesa i fistula u CB-u. Kratkotrajno liječenje metronidazolom u prvom trimestru trudnoće ne dovodi do češćeg razvoja spontanih pobačaja odnosno kongenitalnih malformacija.[71] Ne postoje studije koje bi pokazale sigurnost dugotrajne upotrebe metronidazola tijekom trudnoće. Većina liječnika smatra ga sigurnim lijekom, posebice u drugom i trećem trimestru.[28] Ciprofloksacin je vjerojatno siguran lijek za upotrebu tijekom trudnoće. Dosadašnje studije nisu pokazale povezanost upotrebe ciprofloksacina s povećanim rizikom od razvoja muskuloskeletalnih deformiteta, spontanih pobačaja, prijevremenih poroda ili niske porodne težine novorođenčadi.[72,73] Iako rezultati za oba lijeka daju ohrabrujuće rezulatate, istraživana populacija u tim studijama nije bolovala od IBD-a te je liječena u kratkotrajnim vremenskim intervalima. Smatra se da je dugotrajna antibiotska terapija kod trudnica s IBD-om vjerojatno sigurna, no za sada se preporučuje kratkotrajna primjena antibiotika uz poseban oprez tijekom prvog trimestra.[32,44] Penicilini, cefalosporini i eritromicin također se smatraju sigurnim lijekovima za liječenje CB-a u trudnoći.[8] Tetracikline treba izbjegavati tijekom trudnoće zbog mogućeg razvoja deformiteta skeleta fetusa i poremećaja obojenosti zubi. Sulfonamidi interferiraju s metabolizmom folata, teratogeni su za životinje te uzrokuju učestaliji gubitak ploda, pa se također preporučuje izbjegavati ih tijekom trudnoće.[21]

Imunosupresivi

Većina spoznaja o upotrebi imunosupresiva u trudnoći dolazi iz studija provedenih na bolesnicima s reumatskim bolestima, odnosno na onim bolesnicima kod kojih je izvršena transplantacija bubrega. Azatioprin je relativno siguran lijek u trudnoći bez utjecaja na fertilitet, incidenciju prijevremenih poroda ili razvoja kongenitalnih defekata. Primijećena je smanjena tjelesna težina novorođenčadi majki koje su liječene azatioprinom nakon bubrežne transplantacije, no autori smatraju da je ta pojava vjerojatnije povezana sa sekundarnom bubrežnom insuficijencijom, a ne s upotrebom lijeka.[74–79] Azatioprin prolazi kroz placentu, ali fetalna jetra nemaju enzim inozinat pirofosforilazu koja ga pretvara u aktivne metabolite. Doze azatioprina, koje se rabe u bolesnika s IBD-om, znatno su niže nego one za sprječavanje odbacivanja transplantiranih organa, dovodeći pritom vjerojatno do manjeg broja nuspojava liječenja.[80] Postojeća literatura vezana uz upotrebu imunosupresiva u trudnica s IBD-om, iako malog opsega i retrospektivnog karaktera, potvrđuje sigurnost tih lijekova u trudnoći.[81–83] U retrospektivnoj studiji, provedenoj na 16 žena liječenih azatioprinom prije i/ili za vrijeme trudnoće u periodu od 16 godina, nije zapažena pojava kongenitalnih anomalija odnosno poremećaja u normalnom razvoju djece nakon rođenja.[81] Iako nije dokazan utjecaj azatioprina na kvalitetu sperme i mušku fertilnost, terapija azatioprinom u muškaraca može dovesti do nepovoljnih ishoda trudnoće.[84] Dosadašnja istraživanja su pokazala da je merkaptopurin (6-MP) siguran u liječenju trudnica s IBD-om, uz potrebu daljnjih prospektivnih istraživanja. Učestalost spontanih pobačaja, prijevremenih poroda i kongenitalnih anomalija ploda ne razlikuje se u provedenim studijama između trudnica koje su tijekom trudnoće uzimale 6-MP od onih koje su ga prestale uzimati prije začeća, odnosno ga nisu nikad uzimale.[82,83] Fokus istraživanja u zadnje se vrijeme okrenuo prema sigurnosti upotrebe imunosupresiva u očeva. Retrospektivna studija provedena na ukupno 140 trudnoća pokazala je u 13 trudnoća kod kojih je otac uzimao 6-MP unutar 3 mjeseca prije začeća, povećanu incidenciju spontanih pobačaja i kongenitalnih anomalija.[85] Statistički značajna razlika nađena je između ove grupe i grupe očeva koji nikad nisu uzimali 6-MP ($P<0,002$), odnosno grupe očeva koji su prestali uzimati 6-MP najmanje 3 mjeseca prije začeća ($P<0,013$). Premda su rezultati ove studije i više nego zanimljivi, ograničava ih retrospektivni karakter studije, malen uzorak, nedostatak prave kontrolne skupine te nepostojanje podataka o aktivnosti bolesti u očeva i zdravstvenom stanju majke. Francella i suradnici proveli su retrospektivnu studiju na 325 trudnoća u 155 bolesnika (obaju spolova) te ustanovili da upotreba 6-MP nije povezana s povećanim brojem prijevremenih poroda, spontanih pobačaja, kongenitalnih anomalija ploda, novorođenačkih ili dječjih infekcija.[86] Nedavno provedena studija pokazala je čak da prestanak upotrebe 6-MP prije začeća može povećati vjerojatnost gubitka ploda.[87] Kada zatrudni, bolesnica može izabrati prekid terapije ako je bolest dobro kontrolirana u duljem periodu, odnosno nastaviti terapiju ako boluje od kronično aktivne, teško kontrolirane bolesti.[44] Upotreba ciklosporina u trudnica sa steroid-refrakternom bolesti smanjuje potrebu za kirurškim zahvatima kod kojih je izrazito visok rizik od fetalne smrti.[88] U literaturi, vezanoj uz reumatologiju ili transplantacijsku medicinu, upotreba ciklosporina u trudnoći nije povezana s teratogenim učinkom. Zabilježen je povećan broj prijevremenih poroda i manja porodna težina djeteta, ali uz visok stupanj preživljenja.[74,89–92] Marion i suradnici opisali su uspješan ishod u 4 od 5 trudnoća kod kojih je majka uzimala ciklosporin.[93] Opisane su uredne trudnoće kod žena koje su u terapiji primale metotreksat. No, zbog visokog stupnja mutagenosti i teratogenosti te sposobnosti izazivanja spontanog pobačaja (zbog čega se rabi i u terapiji ektopičnih trudnoća!) metotreksat je kontraindiciran najmanje tri mjeseca prije planirane trudnoće kod očeva odnosno mjesec dana kod majki i

tijekom čitave trudnoće.[8,94] Žena koja planira trudnoću obavezno bi trebala nakon prestanka terapije metotreksatom uzimati folnu kiselinu.[95] Podaci vezani uz sigurnost upotrebe takrolimusa i mikofenolata za vrijeme trudnoće su nedostatni te se ovi lijekovi trenutačno ne preporučuju u trudnoći.

Biološki lijekovi

Malen broj objavljenih radova odnosi se na sigurnost liječenja trudnica sa srednje teškim odnosno teškim refrakternim i/ili fistulizirajućim CB-om infliksimabom (anti TNF-α protutijelo). Iz dostupnih podataka može se zaključiti da je ishod trudnoća u žena liječenih infliksimabom sličan onomu koji se očekuje u zdravih žena.[96–98] Iako ovi podaci ohrabruju, daljnja istraživanja su nužna prije nego se donesu konačne preporuke. Za sada se preporučuje interval od najmanje 3 mjeseca između prestanka uzimanja lijeka i početka trudnoće.[44]

Talidomid

Talidomid je efikasan u liječenju refrakternog i/ili fistulizirajućeg CB-a djelujući vjerojatno blokadom TNF-α.[99,100] No, zbog svoje teratogenosti talidomid je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi te ga smiju rabiti samo onda kada su sve druge terapijske mogućnosti neuspješne. Nužna je edukacija bolesnika o potencijalnoj opasnosti terapije uz obaveznu uporabu kontracepcijskih sredstava.[21]

Simptomatska terapija

Bolesnici s IBD-om često uz standarnu terapiju zahtijevaju dodatne lijekove za smirivanje simptoma kao što su mučnina, bol i grčevi u abdomenu te proljevi.

Metoklopramid, meklizin, derivati fenotijazina, vitamin B6, antagonisti H2-receptora, inhibitori protonske pumpe i sukralfat sigurni su lijekovi za liječenje mučnine tijekom trudnoće.[101–110] U liječenju reumatskih boli uporaba acetaminofena i salicilata smatra se sigurnom uz preporuku prestanka uzimanja acetilsalicilne kiseline 7 dana prije planiranog termina poroda.[28,111,112] Kodein u niskim dozama efikasno smanjuje abdominalne grčeve i boli, nije povezan s fetalnim malformacijama te se smatra sigurnim lijekom.[28] U liječenju proljeva preporučuje se upotreba neapsorbirajućih sredstava kao što je kolestiramin. Budući da kolestiramin nespecifično anionski veže tvari, ne preporučuje se njegova istodobna upotreba s nekim drugim peroralnim lijekovima. Također se preporučuje kontrola faktora koagulacije zbog ometanja apsorpcije vitamina topljivih u masti kao što je vitamin K.[113] Od sistemskih antidijaroika, loperamid se smatra sigurnim tijekom trudnoće, pa čak i u prvom trimestru, ali uz oprez i samo ako korist jasno nadvladava potencijalne rizike.[114] Opisana je intravenska primjena željeza kod trudnica s IBD-om i teškom anemijom uzrokovanom deficitom željeza, no ne postoje prospektivne studije koje su evaluirale uporabu pripravaka željeza u trudnica s IBD-om.[115] Totalna parenteralna i enteralna prehrana, koje se rabe radi sprječavanja odnosno liječenja malnutricije, sigurne su kod trudnica s IBD-om. Elementarne dijete mogu se također sa sigurnošću provoditi i kao primarna terapija CB-a i kao nutricijska nadoknada.[116–118]

Liječenje upalnih bolesti crijeva i dojenje

Većina lijekova koji se rabe u liječenju IBD-a izlučuje se u majčino mlijeko. Zbog poznatih prednosti dojenja za dojenče, a i za majku, preporučuje se da majke doje svoju djecu i ako se liječe sulfasalazinom, mesalaminom te kortikosteroidima. Neki autori preporučuju da majka pričeka 4 sata nakon uzimanja kortikosteroida ako je dnevna doza viša od 20 mg. Zbog dokazanih štetnih djelovanja, odnosno nedostatka podataka o sigurnosti za sada su u vrijeme dojenja kontraindicirani sljedeći lijekovi: azatioprin, 6-MP, ciklosporin, metronidazol, ciprofloksacin, metotreksat, talidomid, infliksimab i loperamid[21,32,44,119] (tablica 2).

Tablica 2. *Sigurnost lijekova koji se rabe za liječenje IBD-a tijekom dojenja*[21,32,119]

Table 2. *Safety of IBD medications during breastfeeding*[21,32,119]

Sigurni za upotrebu ako su indicirani Safe for use if indicated	Ograničeni/ Nema podataka Limited/No data	Kontraindicirani Contraindicated
Oralni, topički mesalamin Oral, topic mesalamine	Infliksimab Infliximab	Metotreksat Methotrexate
Sulfasalazin, olsalazin, balsalazid Sulfasalazine, olsalazine, balsalazide	Azatioprin Azathioprine	Talidomid Thalidomide
Niske doze kortikosteroida (<20 mg) Low dose of corticosteroids (20 mg)	6-merkaptopurin 6-Mercaptopurine	Ciklosporin Cyclosporine

Zaključak

IBD se najčešće javlja u reproduktivnoj dobi te se često postavljaju pitanja vezana za trudnoću. Genska predispozicija igra važniju ulogu kod CB-a nego kod UK. Fertilnost je smanjena kod žena s UK-om nakon kirurških zahvata te kod aktivnog CB-a. Ishod trudnoće ovisi o aktivnosti bolesti. Ako je bolest u remisiji, može se očekivati tijek i ishod trudnoće kao i u zdravoj populaciji, dok aktivna bolest povećava učestalost nepovoljnih ishoda trudnoće. Ako se začeće ploda dogodilo u vrijeme aktivne bolesti, veća je vjerojatnost da će bolest u trudnoći ostati aktivna ili se pogoršati. Radiološke pretrage, osim ultrazvuka, endoskopske zahvate i kirurško liječenje trebalo bi izbjegavati tijekom trudnoće te ih provoditi samo ako su prijeko potrebni. Bolesnicama bi trebalo savjetovati planiranje trudnoće u vrijeme remisije bolesti, a ako se koncepcija dogodi u vrijeme aktivne bolesti, bolesnice treba liječiti intenzivno medikamentima kako bi se postigla remisija. Kod trudnica bez perianalne bolesti preferira se vaginalni porod, dok bi carski rez trebalo učiniti kod trudnica s perianalnom bolesti. Većina lijekova za liječenje IBD-a je sigurna u trudnoći. Tijekom dojenja sigurna je primjena kortikosteroida i aminosalicilata, dok se drugi lijekovi još ne preporučuju te su potrebna daljnja istraživanja koja će dokazati njihovu neškodljivost. Za sada je nedovoljno istražen utjecaj novijih lijekova koji se rabe u liječenju IBD-a, poglavito imunosupresiva i bioloških agensa, te su nužne prospektivne studije koje bi potvrdile njihovu učinkovitost i sigurnost.

LITERATURA

1. *Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO*. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins: results of a nationwide study. Scand J Gastroenterol 2000;35:1075–81.
2. *Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B*. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins: a study of heritability and the influence of smoking. Gut 1988;29:990–6.

3. *Orholm M, Fonager K, Sorensen HT*. Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease among offspring of patients with chronic inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1999;94:3236–8.
4. *Bennett RA, Rubin PH, Present DH*. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1991;100:1638–43.
5. *Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G*. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long term follow-up of concordance and clinical characteristics. Gastroenterology 2003;124:1767–73.
6. *Satsangi J, Jewell DP, Rosenberg WM, Bell JI*. Genetics of inflammatory bowel disease. Gut 1994;35:696–700.
7. *Pavli P, Cavanaugh J, Grimm M*. Inflammatory bowel disease: germs or genes? Lancet 1996;347:1198.
8. *Kane S*. Managing pregnancy in IBD. Inflamm Bowel Dis Monitor 2002;4:2–11.
9. *Alstead EM*. Inflammatory bowel disease in pregnancy. Postgrad Med J 2002;78:23–6.
10. *Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS*. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1990;99:987–96.
11. *Korelitz BI*. Inflammatory bowel disease and pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 1998;27:213–24.
12. *Tiainen J, Matikainen M, Hiltunen KM*. Ileal J-pouch-anal anastomosis, sexual dysfunction, and fertility. Scand J Gastroenterol 1999;34:185–8.
13. *Ravid A, Richard CS, Spencer LM i sur*. Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Dis Colon Rectum 2002;45:1283–8.
14. *Ording Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S*. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. Gastroenterology 2002; 122:15–9.
15. *Counihan TC, Roberts PL, Schoetz DJ Jr, Coller JA, Murray JJ, Veidenheimer MC*. Fertility and sexual and gynecologic function after ileal pouch-anal anastomosis. Dis Colon Rectum 1994;37:1126–9.
16. *Olsen KO, Juul S, Bulow S i sur*. Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. Br J Surg 2003;90:227–31.
17. *Ravid A, Richard C, O'Connor BI i sur*. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. Gastroenterology 2001; 120(Suppl 1):2417.
18. *Juhasz ES, Fozard B, Dozois RR, Ilstrup DM, Nelson H*. Ileal pouch-anal anastomosis function following childbirth: an extended evaluation. Dis Colon Rectum 1995;38:159–65.
19. *Damgaard B, Wettergren A, Kirkegaard P*. Social and sexual function following ileal pouch-anal anastomosis. Dis Colon Rectum 1995;38: 286–9.
20. *Burakoff R*. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. U: Kirsner JB, ur. Inflammatory bowel disease. Philadelphia: WB Saunders; 2000, str. 372–8.
21. *Steinlauf AF, Present DH*. Medical management of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 2004; 33(2):361–85.
22. *Riley SA, Lecarpentier J, Mani V, Goodman MJ, Mandal BK, Turnberg LA*. Sulphasalazine induced seminal abnormalities in ulcerative colitis: results of mesalazine substitution. Gut 1987;28:1008–12.
23. *Kjaergaard N, Christensen LA, Lauritsen JG, Rasmussen SN, Hansen SH*. Effects of mesalazine substitution on salicylazosulfapyridine-induced seminal abnormalities in men with ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1989;24:891–6.
24. *Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care*. Contraceptive choices for women with inflammatory bowel disease. J Fam Plann Reprod Health Care 2003; 29(3):127–135.
25. *Moser MA, Okun NB, Mayes DC i sur*. Crohn's disease, pregnancy, and birth weight. Am J Gastroenterol 2000;95:1021–6.
26. *Fonager K, Sorensen HT, Olsen J i sur*. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: A follow-up study based on linkage between national registries. Am J Gastroenterol 1998;93:2426–30.
27. *Kornfeld D, Cnattingius S, Ekbom A*. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. Am J Obstet Gynecol 1997;177:942–6.
28. *Present DH*. Pregnancy and inflammatory bowel disease. U: Bayless TM, Hanauer SB, ur. Advanced therapy of inflammatory bowel disease. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2001, str. 613–8.
29. *Larzilliere I, Beau P*. Chronic inflammatory bowel disease and pregnancy: case control study. Gastroenterol Clin Biol 1998;22:1056–60.
30. *Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S*. Pregnancy in ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1983;18:735–42.
31. *Anderson JB, Turner GM, Williamson RC*. Fulminant ulcerative colitis in late pregnancy and the puerperium. J R Soc Med 1987;80:492–4.
32. *Kane S*. Inflammatory bowel disease in pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 2003;32(1):323–40.
33. *Kelly DG, Fleming CR*. Nutritional considerations in inflammatory bowel diseases. Gastroenterol Clin N Am 1995; 24:597–611.
34. *Ilnyckyj A, Blanchard JF, Rawsthorne P i sur*. Perianal Crohn's disease and pregnancy: Role of mode of delivery. Am J Gastroenterol 1999; 94:3274–8.
35. *Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF*. Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1995;90:1918–22.
36. *Rogers RG, Katz VL*. Course of Crohn's disease during pregnancy and its effect on pregnancy outcome: a retrospective review. Am J Perinatol 1995;12:262–4.
37. *Carter MJ, Lobo AJ and Travis SPL. On behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology*. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2004;53:1–16.
38. *Nwokolo CU, Tan WC, Andrews HA, Allan RN*. Surgical resections in parous patients with distal ileal and colonic Crohn's disease. Gut 1994; 35:220–3.
39. *Ravid A i sur*. Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis.
40. *Castiglione F, Pignata S, Morace F i sur*. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. Ital J Gastroenterol 1996;28:199–204.
41. *Buyon JP*. The effects of pregnancy on autoimmune diseases. J Leukoc Biol 1998;63:281–7.
42. *Kane S*. HLS disparity determines disease activity through pregnancy in women with IBD. Gastroenterology 1998;114:1006.
43. *Kane S, Kisiel J, Shih L, Hanauer S*. HLA disparity determines disease activity through pregnancy in women with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2004;99:1523–6.
44. *Friedman S, Regueiro MD*. Pregnancy and nursing in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 2002;31(1):265–73.
45. *Hall EJ*. Scientific view of low-level radiation risks. Radiographics 1991;11:509–18.
46. *Toppenberg KS, Hill DA, Miller DP*. Safety of radiographic imaging during pregnancy. Am Fam Physician 1999;59:1813–8.
47. *Garden AS, Weindling AM, Griffiths RD, Martin PA*. Fast-scan magnetic resonance imaging of fetal anomalies. Br J Obstet Gynaecol 1991;98:1217–22.
48. *Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA*. A study of eight medical centers of the safety and clinical efficacy of esophagogastroduodenoscopy in 83 pregnant females with follow-up of fetal outcome with comparison control groups. Am J Gastroenterol 1996;91:348–54.
49. *Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA*. A study at 10 medical centers of the safety and efficacy of 48 flexible sigmoidoscopies and 8 colonoscopies during pregnancy with follow-up of fetal outcome and with comparison to control groups. Dig Dis Sci 1996;41:2353–61.
50. *Firstenberg MS, Malangoni MA*. Gastrointestinal surgery during pregnancy and gastrointestinal disorders. Gastroenterol Clin North Am 1998;27:73–88.
51. *Hill J, Clark A, Scott NA*. Surgical treatment of acute manifestations of Crohn's disease during pregnancy. J R Soc Med 1997;90:64–6.
52. *Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML i sur*. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. Am J Gastroenterol 2004; 99:656–61.
53. *Norgard B, Fonager K, Sorensen HT i sur*. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. Am J Gastroenterol 2000;95:3165–70.
54. *Woolfson K, Cohen Z, McLeod RS*. Crohn's disease and pregnancy. Dis Colon Rectum 1990;33:869–73.
55. *Moody GA, Probert C, Jayanthi V i sur*. The effects of chronic ill health and treatment with sulphasalazine on fertility amongst men and women with inflammatory bowel disease in Leicestershire. Int J Colorectal Dis 1997;12:220–4.
56. *Esbjorner E, Jarnerot G, Wranne L*. Sulphasalazine and sulphapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation. Acta Paediatr Scand 1987;76:137–42.
57. *Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL i sur*. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Pentasa Crohn's Disease Study Group. Gastroenterology 1993;104: 1293–301.
58. *Trallori G, d'Albasio G, Bardazzi G i sur*. 5-aminosalicylic acid in pregnancy: clinical report. Ital J Gastroenterol 1994;26:75–8.
59. *Habal FM, Hui G, Greenberg GR*. Oral 5-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy: safety and clinical course. Gastroenterology 1993;105:1057–60.
60. *Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G i sur*. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. Gastroenterology 1998;114:23–8.
61. *Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lemann M, Cosnes J*. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. Aliment Pharmacol Ther 1998;12:1101–8.
62. *Lamah M, Scott HJ*. Inflammatory bowel disease and pregnancy. Int J Colorectal Dis 2002;17:216–22.

63. *Bell CM, Habal FM*. Safety of topical 5-aminosalicylic acid in pregnancy. Am J Gastroenterol 1997;92:2201–2.
64. *Ost L, Wettrell G, Bjorkhem I i sur*. Prednisolone excretion in human milk. J Pediatr 1985;106:1008–11.
65. *Tozman EC, Urowitz MB, Gladman DD*. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. J Rheumatol 1980;7:624–32.
66. *Warrell DW, Taylor R*. Outcome for the foetus of mothers receiving prednisolone during pregnancy. Lancet 1968;1:117–8.
67. *Beitens I, Bayard F, Ances IG i sur*. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. J Pediatr 1972;81: 936–45.
68. *Bongiovanni AM, McPadden AJ*. Steroids during pregnancy and possible fetal consequences. Fertil Steril 1960:11;181–6.
69. *Mogadam M, Dobbins WO III, Korelitz BI, Ahmed SW*. Pregnancy in IBD; effect of sulfasalazine and corticosteroids in fatal outcome. Gastroenterology 1981;80:72–6.
70. *Ferrero S, Ragni N*. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2003; *in press*.
71. *Rosa EW, Baum C, Shaw M*. Pregnancy outcomes after first-trimester vaginitis drug therapy. Obstet Gynecol 1987;69:751–5.
72. *Loebstein R, Addis A, Ho E i sur*. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:1336–9.
73. *Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T i sur*. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure: evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996;69:83–9.
74. *Bermas BL, Hill JA*. Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. Arthritis Rheum 1995;38:1722–32.
75. *Scantlebury V, Gordon R, Tzakis A i sur*. Childbearing after liver transplantation. Transplantation 1990;49:317–21.
76. *Rayburn WF*. Connective tissue disorders and pregnancy: recommendations for prescribing. J Reprod Med 1998;43:341–9.
77. *Hou S*. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 1999;33:235–52.
78. *Willis FR, Findlay CA, Gorrie MJ, Watson MA, Wilkinson AG, Beattie TJ*. Children of renal transplant recipient mothers. J Paediatr Child Health 2000;36:230–5.
79. *Ghandour FZ, Knauss TC, Hricik DE*. Immunosuppressive drugs in pregnancy. Adv Ren Replace Ther 1998;5:31–7.
80. *Annenti VT*. The National Transplantation Program Registry: an analysis of 504 pregnancies. 18th annual meeting of the American Society of Transplant Surgeons 1992.
81. *Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE i sur*. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1990; 99:443–6.
82. *Francella A, Dayan A, Rubin P i sur*. 6-mercaptopurine (6-MP) is safe therapy for child bearing patients with inflammatory bowel disease (IBD): a case controlled study. Gastroenterology 1996; 110:A909.
83. *Present D, Meltzer S, Krumholz M i sur*. 6-mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. Ann Intern Med 1989;111:641–9.
84. *Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W i sur*. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2001; 121:1048–53.
85. *Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanic J, Baiocco PJ, Gleim GW*. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2000;95:684–8.
86. *Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH*. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. Gastroenterology 2003;124:9–17.
87. *Zlatanic J, Korelitz BI, Rajapakse R i sur*. Complications of pregnancy and child development after cessation of treatment with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 2003;36: 303–9.
88. *Bertschinger P, Himmelmann A, Risti B, Follath F*. Cyclosporine treatment of severe ulcerative colitis during pregnancy. Am J Gastroenterol 1995;90:330.
89. *Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, Jarrell BE, Moritz MJ, Burke JF*. National transplantation Pregnancy Registry: outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. Transplantation 1994;57:502–6.
90. *Armenti VT, Jarrell BE, Radomski JS, McGrory CH, Gaughan WJ, Moritz MJ*. National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): cyclosporine dosing and pregnancy outcome in female renal transplant recipients. Transplant Proc 1996;28:2111–2.
91. *Radomski JS, Ahlswede BA, Jarrell BE i sur*. Outcomes of 500 pregnancies in 335 female kidney, liver, and heart transplant recipients. Transplant Proc 1995;27:1089–90.
92. *Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G*. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. Transplantation 2001;71:1051–5.
93. *Marion JF, Rubin PH, Lichtiger S, Chapman ML, Hanauer S, Present DH*. Cyclosporine is safe for severe colitis complicating pregnancy. [abstract] Am J Gastroenterol 1996;91:1975.
94. *Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, Clough JD, Wilke WS, Segal AM*. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. Am J Med 1990;88: 589–92.
95. *Alstead EM, Nelson-Piercy C*. Inflammatory bowel disease in pregnancy. Gut 2003;52:159–61.
96. *Katz JA, Lichtenstein GR, Keenan GF, Healy DE, Jacobs SJ*. Outcome of pregnancy in women receiving REMICADE (infliximab) for the treatment of Crohn's disease or rheumatoid arthritis. Gastroenterology 2001;120:A69.
97. *Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ i sur*. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2005;21(6): 733–738.
98. *Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR*. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Am J Gastroenterol 2004; 99(12):2385–92.
99. *Vasiliauskas EA, Kam LY, Abreu-Martin MT i sur*. An open-label pilot study of low-dose thalidomide in chronically active, steroid-dependent Crohn's disease. Gastroenterology 1999;117:1278–87.
100. *Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB, Cohen RD, Hanauer SB*. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. Gastroenterology 1999;117:1271–7.
101. *Albibi R, McCallum RW*. Metoclopramide: pharmacology and clinical application. Ann Intern Med 1983;98:86–95.
102. *Harrington RA, Hamilton CW, Brogden RN, Linkewich JA, Romankiewicz JA, Heel RC*. Metoclopramide: an updated review of its pharmacological properties and clinical use. Drugs 1983;25:451–94.
103. *Buttino L Jr, Coleman SK, Bergauer NK, Gambon C, Stanziano GJ*. Home subcutaneous metoclopramide therapy for hyperemesis gravidarum. J Perinatol 2000;20:359–62.
104. *Baron TH, Ramirez B, Richter JE*. Gastrointestinal motility disorders during pregnancy. Ann Intern Med 1993;118:366–75.
105. *Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J*. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind placebo-controlled study. Obstet Gynecol 1991;78:33–6.
106. *Siu SS, Yip SK, Cheung CW, Lau TK*. Treatment of intractable hyperemesis gravidarum by ondansetron. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;105:73–4.
107. *Tincello DG, Johnstone MJ*. Treatment of hyperemesis gravidarum with the 5-HT3 antagonist ondansetron (Zofran). Postgrad Med J 1996;72:688–9.
108. *Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC*. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1565–8.
109. *Larson JD, Patatanian E, Miner PB Jr, Rayburn WF, Robinson MG*. Double-blind, placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy. Obstet Gynecol 1997;90: 83–7.
110. *Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME, Magee LA, Koren G*. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis. Dig Dis Sci 2002;47:1526–9.
111. *Roubenoff R, Hoyt J, Petri M, Hochberg MC, Hellmann DB*. Effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility. Semin Arthritis Rheum 1988;18:88–110.
112. *Gladman D, Urowitz M*. Rheumatic disease in pregnancy. U: Duffy BA, ur. Medical complications during pregnancy. Philadelphia: WB Saunders; 1999, str. 415–38.
113. *Mela M, Mancuso A, Burroughs AK*. Review article: pruritus in cholestatic and other liver diseases. Aliment Pharmacol Ther 2003;17: 857–70.
114. *Bonapace E, Fisher RS*. Constipation and diarrhea in pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 1998;27:197–211.
115. *Flourie B; Abitbol V, Lavergne-Slove A, Tennenbaum R, Tiret E*. Intravenous iron sucrose in two pregnant women with inflammatory bowel disease and severe iron deficiency anemia. Acta Obstet Gynecol Scand 2000;79(8):720–2
116. *Jacobson L, Clapp DH*. Total parenteral nutrition in pregnancy complicated by Crohn's disease. J Parenter Enter Nutr 1987;11: 93–6.
117. *Subhani JM, Hamiliton MI*. Review article: the management of inflammatory bowel disease during pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 1998;12:1039–53.
118. *Ilnyckyj A, Blanchard JF, Rawsthorne P i sur*. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. Am J Gastroenterol 1999;94:3274–8.
119. *Calderwood AH, Sunanda SV*. IBD and pregnancy. Medscape General Medicine 6(4), 2004. Available from URL: http://www.medscape.com/viewarticle/487082