

## بیماری التهابی روده در بارداری

دکتر محبوبه شیرازی\*

چکیده :

**زمینه و هدف:** بیماری التهابی روده (IBD) در سنین باروری بیش تر رخ می دهد در نتیجه همزمانی آن با بارداری بیش تر است لذا پیامدهای ناشی از آن در این مقاله مورد بررسی قرار خواهد گرفت. اگر بیماری سابقه جراحی لگن نداشته باشد، باروری او با سایر افراد تفاوتی ندارد اما پیامدهای ناگوار بارداری حتی اگر بیماری در حالت خاموش باشد بیش تر است. اکثر داروهای مورد استفاده در بارداری و شیردهی بی خطرند به جز متوتروکسات که منع مطلق مصرف دارد. حتی الامکان از رادیاسیون در حاملگی برای تشخیص بایستی اجتناب شود ولی می توان از MRI به عنوان یک روش جایگزین استفاده نمود و هنگامی که بیمار تصمیم به بارداری می گیرد باید بیماری در حالت خاموش باشد.

واژه های کلیدی: بیماری التهابی روده، بارداری.

زمینه و هدف

اگر خانم های مبتلا به بیماری های التهابی روده (IBD) سابقه جراحی لگنی نداشته باشند، باروری یکسانی در مقایسه با جمعیت عمومی دارند. صرف نظر از مرحله بیماری، بیماران مبتلا به IBD در معرض عوارض نامطلوب بیش تر بارداری هستند. این بیماران بایستی به عنوان بیماران پرخطر در نظر گرفته شوند. ایده آل آن است که برای یک خانم، قبل از باردار شدن، عوارض بیماری بر بارداری و پیامدهای داروها و تمهیدات قبل از بارداری به طور کامل شرح داده شود و بایستی تیمی متشکل از متخصصین اطفال، مامایی، گوارش مراقبت بیمار و نوزاد به عهده گیرند.

توارث IBD چگونه است؟

افزایش ریسک ابتلای فرزندان بیماران مبتلا به بیماری کرون (CD) و کولیت اولسرو (UC) وجود دارد که حدود ۱۳-۲ برابر افزایش ابتلای آن ها به IBD در تمام طول عمر وجود دارد.<sup>۱</sup> در صورتی که یکی از والدین مبتلا به کرون باشد احتمال ابتلای جنین ۵٪ است و اگر یکی از والدین به کولیت اولسرو مبتلا باشد ۱/۶٪ احتمال ابتلا وجود دارد اگر والدین هر دو مبتلا به IBD باشند، ۳۵٪ احتمال ابتلای فرزند آن ها به IBD وجود دارد.<sup>۲</sup>

البته تواریخ آن مولتی فاکتوریال است و محرک های محیطی نیز نقش مهمی دارند.

باروری بیماران مبتلا به IBD چگونه است؟ نقش جراحی و اختلالات عملکرد جنسی در آن ها چگونه است؟

باروری در بیماران مبتلا به IBD مانند سایر افراد هم سن خودشان است مگر این که در مرحله عود حاد بیماری باشند یا سابقه جراحی لگن برای بیماری داشته باشند که باروری آن ها تحت تأثیر قرار گیرد.<sup>۳و۴</sup> اگرچه چسبندگی ها یکی از علل کاهش باروری است، سایر علل شامل ترس از تراتوژنسیته دارو،

سوالات و اضطراب های خانم های مبتلا به IBD چیست؟

IBD در سنین باروری اتفاق می افتد و پیک شیوع آن ۳۰-۱۵ سالگی است.<sup>۱</sup> بنابراین بیمار می خواهد بداند که تواریخ بیماری برای فرزندش چگونه است فعالیت و اثر بیماری بر حاملگی و اثر حاملگی بر بیماری چگونه است و نهایتا داروهای استفاده شده در بیماری برای بارداری و شیردهی چه اثراتی دارد؟ این مقاله پاسخ آن ها را خواهد داد.

نداشته‌اند عود بیش‌تری داشته‌اند ولی بایستی این تفسیر با احتیاط انجام شود چرا که ممکن است در این بیماران عود بیماری مانعی برای شیردهی بوده و احتمالاً گروهی که شیردهی داشته‌اند بیماری آن‌ها در حالت فعال نبوده است. در حالی که یک متاآنالیز اثر محافظتی شیردهی بر پیشرفت IBD مشاهده شده است<sup>۱۶</sup> هنوز اثر واقعی انتقال بیماری از طریق شیردهی به نوزاد مشخص نیست. صرف‌نظر از مصرف دارو محافظت ایمونولوژیک نوزادی که از شیر مادر مبتلا به IBD تغذیه می‌کند از جمعیت عادی کم‌تر است که علت آن تغییرات ایمونولوژیک مادر می‌باشد.

### حاملگی و جراحی

بیمار به ندرت در حاملگی، احتیاج به جراحی پیدا می‌کند. در حاملگی نیز در ابتدا درمان‌های حمایتی و نگه‌دارنده ارجح است و اندیکاسیون‌های جراحی اورژانس شامل: بیماری مقاوم به درمان طبی و شرایط تهدید کننده حیات مثل مگاکولون توکسیک، انسداد روده و یا خون‌ریزی گوارشی شدید می‌باشد.

### روش زایمان ارجح در بیمار IBD چیست؟

آمار سزارین در این بیماران بیش‌تر از جمعیت عادی و حدود ۴۴٪ گزارش شده است. که دلیل آن هم تمایل بیش‌تر بیمار است تا اندیکاسیون واقعی مامایی.<sup>۱۷</sup> در متاآنالیزی تفاوت میزان سزارین و زایمان طبیعی در بیماران مبتلا به کرون معنی‌دار بود اما در کولیت اولسرو با جمعیت عادی تفاوتی نداشت.<sup>۱۸</sup>

اکنون جهت بیماری‌های فعال پری‌آنال در زمان زایمان یا پاچ ایلئوآنال سزارین توصیه می‌شود. در سایر موارد اندیکاسیون مامایی تعیین‌کننده روش زایمان است.

### دارو درمانی در حاملگی و شیردهی چه اثری بر جنین و نوزاد دارد؟

اغلب اوقات ادامه دارو درمانی در بارداری سبب نگرانی بیمار و در نتیجه سبب عدم تداوم استفاده دارو می‌شود. ارتباط خوب بین بیمار، متخصص مامایی، گوارش و اطفال برای سلامتی مادر و جنین مفید است. اغلب داروهای استفاده شده در درمان IBD بی‌خطر هستند به جز متوتروکسات که کنترااندیکاسیون مطلق در بارداری دارد.

### آمینوسالیسیلات‌ها

استفاده از سولفاسالازین در حاملگی کم‌خطر است و در گروه B طبقه‌بندی می‌شود. سایر داروهای این گروه جز گروه B است به جز olsalazine که در گروه C طبقه‌بندی می‌شود. به

موروثی بودن آن، اثرات کورتون درمانی، مشکلات جنسی، کاهش لیبیدو، عفونت‌ها، دیسپارونیا به دلیل تغییرات آناتومیک و عدم تعادل سایتوکین‌ها که سبب افزایش دفع محصولات حاملگی می‌شود نیز می‌باشد.

### بیماری IBD چه اثری بر عواقب بارداری دارد؟

افزایش ریسک پره‌ترم، وزن کم جنین برای بارداری، (LBW, SGA)، در بیماران مبتلا به IBD وجود دارد. شواهد واضحی برای افزایش ریسک آنومالی‌های مادرزادی وجود ندارد. فقط در یک مطالعه افزایش ریسک آنومالی‌های کاهش اندام، آنومالی مادرزادی انسدادی مجاری ادراری و ناهنجاری‌های متعدد مادرزادی مشاهده شده است.<sup>۶</sup> افزایش سقط خودبه‌خود، مرگ داخل رحمی جنین و تأخیر رشد وزنی و قدی دوران کودکی هم‌گزارش شده است<sup>۷،۸</sup> که نیاز به تحقیقات بیش‌تری دارد.

اگرچه هنوز نیاز به تحقیقات بیش‌تری است اما در مطالعات فراوانی که انجام شده پیامدهای نامطلوب بارداری حتی در افرادی که بیماری فعال و شعله‌ور نداشته‌اند افزایش یافته بود که شامل، دفع جنین، زایمان زودرس، وزن کم هنگام تولد می‌باشد.<sup>۹-۱۱</sup>

### آیا بارداری اثری بر بیماری التهابی روده دارد؟

مطالعات نشان داده است که ۳-۱۰ سال پس از حاملگی کاهش عود بیماری و انسداد روده مشاهده شده است که علت آن ممکن است مشابه بیماری آرتریت روماتوئید اثر محافظتی کاهش‌گیرنده‌ای ایمنی باشد.<sup>۱۲،۱۳</sup>

### سیر بیماری‌های التهابی روده پس از زایمان چگونه است؟

استفاده مجدد از سیگار تغییرات فیزیکی و بالانس هورمونی پس از زایمان ممکن است علتی برای عود بیماری در روده پس از زایمان باشد. یکی از علل مهم دیگر عود بیماری در این دوره عدم استفاده دارو به دلیل ترس از تأثیر دارو در شیردهی می‌باشد. اگر بیماری کنترل شده باشد و بیمار داروهایش را مرتب استفاده کند عود بیماری از جمعیت عمومی بیش‌تر نمی‌باشد.

### آیا شیردهی اثری روی عود بیماری دارد؟

عود بیماری‌های اتوایمیون در دوران شیردهی ممکن است به دلیل افزایش پرولاکتین و اثر آن بر TNF باشد.<sup>۱۴،۱۵</sup> ولی در مطالعه‌ای که در کانادا صورت گرفته است مشاهده شده که شیردهی اثر محافظتی بر عود داشته و بیمارانی که شیردهی

حاملگی نیز می‌باشد.

### متوتروکسات

در گروه x طبقه‌بندی می‌شود. در بارداری منع مصرف دارد. آنومالی‌های متعدد جنینی در صورتی که در مرحله ارگانوژنز استفاده شود به دنبال دارد (۸-۶ هفته) که از عقب‌ماندگی ذهنی تا ناهنجاری‌های متعددی از قبیل میکروگنیشیا، IUGR و در سه ماهه دوم و سوم باعث مورتالیتی و توکسیسیتی جنینی می‌شود. به دلیل تجمع آن در بافت‌ها تا شش ماه پس از قطع آن نباید فرد حامله شود. در شیردهی نیز به دلیل ترشح از شیر و تجمع در بافت نوزاد منع مصرف دارد.

### آزاتیوپورین - مرکاپتوپورین

جزء گروه D هستند. در مورد این داروها بیش‌ترین اختلاف نظر در حاملگی در بیماران آرتريت روماتوئید، IBD و پیوند عضو است. چرا که در جنین‌های نمونه‌های حیوانی آنومالی‌های متعددی ایجاد نموده ولی در انسان‌ها آنومالی واضحی مشاهده نشده است. در برخی مطالعات افزایش ریسک زایمان زودرس، نقص سپتوم بین دهلیزی یا بطنی جنینی، سقط، گزارش شده است. استفاده از این داروها در شیردهی منعی ندارد بهترین زمان تغذیه نوزاد از پستان مادر چهار ساعت پس از خوردن دارو است. اگرچه این داروها از شیر ترشح می‌شود، تجمع قابل توجهی در نوزاد ندارد.

### سیکلوسپورین

سیکلوسپورین جزء گروه C می‌باشد و در حاملگی کم‌خطر است. در مطالعات متعدد اثر تراژوژنی بالایی نداشته است.<sup>۲۵</sup> اما سیکلوسپورین در شیردهی به دلیل ترشح زیاد آن در شیر و ریسک سرکوب سیستم ایمنی و نوتروپنی منع مصرف دارد.

### تاکرولیموس

در گروه C است. اطلاعات محدودی در مورد بی‌خطری آن در بارداری وجود دارد اما در شیردهی منع مصرف دارد.

### مکمل‌های روغن ماهی

امگا ۳: مطالعات استفاده از روغن ماهی را در بیماران مبتلا به IBD که در معرض خطر سقط و زایمان زودرس هستند، جهت پیشگیری از این عوارض مفید دانسته‌اند. ممکن است روغن ماهی در پیشگیری از سقط بیماران مبتلا به سندروم‌های

دلیل اثرات آنتی‌فولات این گروه، حداقل ۲mgr اسیدفولیک در طول حاملگی توصیه می‌شود. به جز اسهال گهگاهی خفیف در بعضی از نوزادان اثر مضر دیگری مشاهده نشده است.

### آنتی‌بیوتیک‌ها

مترونیدازول در گروه B طبقه‌بندی می‌شود. در مطالعات محدودی افزایش مختصر شکاف لب گزارش شده است.<sup>۱۹</sup> ولی خطر کلی تراژوژنیک کمی دارد و در متا آنالیزهای متعددی ارتباطی با نقایص موقع تولد نداشته است.<sup>۲۰،۲۱</sup> آکادمی اطفال امریکا به دلیل ترشح مترونیدازول از شیر در صورت استفاده، تک دوز دارو در شیردهی، قطع شیردهی را به مدت ۲۴-۱۲ ساعت توصیه کرده است و بایستی استفاده طولانی از آن به دلیل پتانسیل خطرانی که در شیردهی دارد اجتناب شود.

### کینولون‌ها

شامل سیپروفلوکسازین، افلوکساسین و نورفلوکسازین در گروه C طبقه‌بندی شده است به دلیل تمایل شدید دارو به استخوان و مفاصل از تجویز آن به کودکان و خانم‌های باردار بهتر است اجتناب شود اما مطالعات متعدد نتوانسته است آنومالی خاصی را نشان دهد<sup>۲۲،۲۳</sup> و باید منافع مصرف آن در مقابل مضرات آن سنجیده شود. اگر به درمان طولانی احتیاج داشتیم باید از داروهای بی‌ضرتر استفاده شود و به طور کلی از مصرف آن در حاملگی اجتناب شود اما دوره‌های کوتاه درمان برای عفونت پاچ روده (Pouchitis) را می‌توان استفاده نمود. در شیردهی اطلاعات محدودی وجود دارد اما از کینولون‌ها در صورت ضرورت می‌شود استفاده شود.

### آموکسی‌سیلین / اسید کلارولانیک

در دوره شیردهی و بارداری کاملاً بی‌خطر است و جزء گروه B است. آلترناتیو مناسبی برای درمان التهاب پاچ می‌باشد.

### کورتیکواستروئید

جزء گروه C است.

در سه ماهه اول بایستی از کورتیکواستروئیدها با احتیاط استفاده نمود زیرا ممکن است ریسک شکاف‌های دهانی را مختصری افزایش دهد. ولی ریسک ناهنجاری‌های ماژور بسیار کم است. پارگی زودرس کیسه آب و بی‌کفایتی آدرنال نوزاد در موارد پیوند عضو و استفاده از کورتون در طی حاملگی مشاهده شده است.<sup>۲۴</sup> علاوه بر آن احتمال افزایش ریسک دیابت

انسداد روده. حداکثر خطر رادیاسیون در ۳۰-۲۰ هفته‌گی جنینی است که آستانه آن ۰/۱۵ گری می‌باشد. از گادولینیوم در سه ماهه اول بایستی اجتناب شود و در حیوانات نیز تراژون است. MRI جایگزینی مناسبی در حاملگی است ماده حاجب ید دار نیز به دلیل احتمال هیپوتیرویدی جنینی باید اجتناب شود البته در حیوانات تراژون نبوده است.

### جایگاه آندوسکوپی در بیماران IBD در حاملگی چیست؟

معمولاً در ارزیابی بیماران فعال اندیکاسیونی ندارد. اما در تشخیص موارد جدید، عود بیماری دیستال روده یا خون‌ریزی رکتال شدید ممکن است ضرورت پیدا کند. پروسیجری که کم‌ترین خطر را دارد سیگموییدوسکوپی قابل انعطاف بدون ماده خواب‌آور مخدر می‌باشد. در صورت نیاز به مخدر میریدین گروه B می‌باشد و به فنتانیل که گروه C است ارجحیت دارد. میدازولام جزء گروه D است و باید از مصرف آن اجتناب شود. کوتر بای پولار از منوپولار خطر کم‌تری دارد. وضعیت بیمار نیز در طول عمل باید خوابیده به پهلو چپ باشد.

آنتی‌فسفولیپید مفید باشد.<sup>۲۶</sup> در یک مطالعه روغن ماهی تأثیری روی روش زایمان یا رشد جنین نداشته است ولی سبب افزایش طول مدت بارداری شده است.<sup>۲۷</sup>

تست‌های تشخیصی در بارداری چه تغییراتی دارند؟ بیماران باید تست‌های قبل از بارداری را در بارداری نیز ادامه دهند که برخی از آن‌ها شامل تست مدفوع جهت تشخیص عفونت و تست‌هایی جهت ارزیابی التهاب است افزایش حجم خون، سلول‌های قرمز و سفید و پلاکت خون نیز به طور متغیر اتفاق می‌افتد ولی پلاکت در محدوده نرمال باقی می‌ماند. تست‌های کبدی به خصوص آلکالن فسفاتاز افزایش می‌یابد. CRP نیز در چهار هفته اول بارداری افزایش پیدا می‌کند.

### آیا می‌شود تصویربرداری برای بیماران مبتلا به IBD در حاملگی انجام داد؟

بهتر است در حاملگی از مطالعات رادیولوژیک جهت به حداقل رساندن اشعه به جنین اجتناب شود مگر در موارد تهدید کننده حیات مثل مگاکولون توکسیک، آپاندیسیت،

**Abstract:**

## **Inflammatory bowel disease in pregnancy**

**Shirazi M. MD\***

**Introduction & Objective:** Inflammatory bowel disease has some side effects in pregnancy. Pregnant women with inflammatory bowel disease have complications like more adverse pregnancy outcome even if their disease is in remission but their fertility is similar to general population unless they have had pelvic surgery. The majority of medications for IBD are low risk in breast feeding and pregnancy with the exception of methotrexate which is absolutely contraindicated. Radio contrast imaging should be avoided in pregnancy. Before pregnancy patient should be in remission.

***Key Words: Inflammatory bowel disease, pregnancy.***

\*  
*Assistant professor of Perinatology, Tehran University of Medical Science.*

## References:

1. Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 28(2), 255–281, vii (1999).
2. 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.* 94(11), 3236–3238 (1999).
3. Bennett RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 100(6), 1638-1643 (1991).
4. Hudson M, Flett G, Sinclair TS et al. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 58(2), 229-237. (1997).
5. Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut* 25(1), 52–56 (1984).
6. Norgard B, Puho E, Pedersen L, Czeizel AE, Sorensen HT. Risk of congenital abnormalities in children born to women with ulcerative colitis: a population-based, case-control study. *Am. J. Gastroenterol.* 98(9), 2006-2010 (2003).
7. Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK et al. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 133(4), 1106-1112 (2007).
8. Dotan I, Alper A, Rachmilewitz D et al. The effect of inflammatory bowel disease during pregnancy on long-term health and illness in children of IBD patients- a multicenter Israeli study. *Gastroenterology* 136(5, Suppl. 1), A-15 (2009).
9. Morales M, Berney T, Jenny A, Morel P, Extermann P. Crohn's disease as a risk factor for the outcome of pregnancy. *Hepatogastroenterology* 47(36), 1595–1598 (2000).
10. Bush MC, Patel S, Lapinski RH, Stone JL. Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 15(4), 237–241 (2004).
11. Fedorkow DM, Persaud D, Nimrod CA. Inflammatory bowel disease: a controlled study of late pregnancy outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 160(4), 998-1001 (1989).
12. 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.* 28(4), 199–204 (1996).
13. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG et al. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 329(7), 466–471 (1993).
14. Draca S, Levic Z. The possible role of prolactin in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Med. Hypotheses* 47(2), 89–92 (1996).
15. Berczi I. The role of the growth and lactogenic hormone family in immune function. *Neuroimmunomodulation* 1(4), 201–216 (1994).
16. Klement E, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 82(2), 486 (2005).
17. Mahadevan U, Martin C, Sandler R et al. A multi-center national prospective study of pregnancy and neonatal outcomes in women with inflammatory bowel disease exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology* 136(5, Suppl. 1), A-88 (2009).
18. Cornish J, Tan E, Teare J et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 56(6), 830–837 (2007).
19. Czeizel AE, Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 105(3), 322–327 (1998).
20. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 172(2 Pt 1), 525–529 (1995).
21. Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego I et al. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 44(2), 179–182 (1997).
22. Larsen H, Nielsen GL, Schonheyder HC, Olesen C, Sorensen HT. Birth outcome following maternal use of fluoroquinolones. *Int. J. Antimicrob. Agents* 18(3), 259–262 (2001).
23. Loebstein R, Addis A, Ho E et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42(6), 1336–1339 (1998).
24. Armenti VT, Moritz MJ, Cardonick EH, Davison JM. Immunosuppression in pregnancy: choices for infant and maternal health. *Drugs* 62(16), 2361–2375 (2002).
25. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 71(8), 1051–1055 (2001).
26. Rossi E, Costa M. Fish oil derivatives as a prophylaxis of recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies (APL): a pilot study. *Lupus* 2(5), 319–323 (1993).
27. Olsen SF, Sorensen JD, Secher NJ et al. Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet* 339(8800), 1003–1007 (1992).