

Bir Olgu Nedeniyle Crohn Hastalığı ve Gebelik

CROHN'S DISEASE AND PREGNANCY: A CASE REPORT

Dr. Gülseren YÜCESOY,^a Dr. Emek DOĞER,^a Dr. Ahmet ALPONAT,^b
Dr. Cem AYGÜN,^c Dr. Sebiha ÖZKAN,^a Dr. Yeşim GÜRBÜZ^d

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,

^bGenel Cerrahi AD, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,

^cGastroenteroloji AD, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,

^dPatoloji AD, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, KOCAELİ

Özet

Karın ağrısı, bulantı ve kusma yakınması ile başvuran, 21 yaşında, 22 haftalık bir gebeye Crohn hastalığı tanısı konuldu. Mesalazin ve bir hafta sonra ek olarak metilprednizolon tedavisi başlandı. Hastalığın aktif döneminde olduğu saptanan gebenin takipleri sırasında sepsis, masif rektal kanama ve ileus komplikasyonları gelişti. Barsak rezeksiyonu yapıp kolostomi açıldı. Postoperatif üçüncü günde intrauterin fetal eksitus olduğu tespit edildi. Operasyon sonrası sekizinci ayda kolostomisi kapatılan hasta, halen sağ ve sağlıklı komplikasyonsuz yaşamaktadır. Gebeliğin varlığı Crohn hastalığının seyrini değiştirmez. Hastalığın gebelik üzerine olumsuz etki yapması aktivitesi ile ilişkilidir. Bu nedenle, hastalığın inaktif olduğu dönemde gebeliğin planlanması abortus, düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve ölü doğum gibi komplikasyonları azaltabilir. Tedavide pek çok güvenilir seçenek mevcuttur, cerrahi girişim gerektiğinde operasyon mümkün olduğunca fetus matür olana kadar ertelenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Crohn hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, gebelik

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2005, 15:164-168

Abstract

A 21-year-old woman with a gestation of 22 weeks was admitted to our clinic with the complaints of abdominal pain, nausea and vomiting and subsequently had the diagnosis of Crohn's disease. Initially mesalazine therapy was instituted which was combined with methylprednisolone after a week. She was found to be in the active period of the disease and clinical follow-up of the case was unfortunately complicated with sepsis, massive rectal bleeding and ileus. Colostomy following intestinal resection was performed. Intrauterine fetal demise was noted on the postoperative third day. Colostomy was closed after eight months of the operation. She is still alive and healthy, without complication. Pregnancy does not alter the clinical course of Crohn's disease. Adverse impacts of the disease on pregnancy outcome appears to be associated with disease activity. Planned conception during the remission phase may lead to decrease in obstetric complications such as miscarriage, low birth weight, preterm labour and intrauterine fetal demise. A number of safe therapeutic approaches are present. If possible, surgical intervention should be delayed until the fetal lung maturation is achieved.

Key Words: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, pregnancy

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemin sık rastlanan hastalıklarından olup esas olarak iki kronik formu kapsar: Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı. Ülseratif kolit insidansı uzun süredir sabit görünse de Crohn hastalığı insidansında son yıllarda belirgin bir artış gözlenmektedir. İnflamatuvar barsak hastalıkları ile daha çok 15-25 yaşları arasında karşılaşılmakla birlikte, daha sonra 50-80 yaşları

arasında ikinci ancak daha küçük çapta bir artış göze çarpar. Bu nedenle gebelik ile İBH birlikteliği sık görülen bir durumdur. Dolayısı ile de hastalığın gebelik sırasındaki seyri hakkında bilgilendirilmek arzusunda olan hastalarla hiç de nadir olmayan bir şekilde karşı karşıya kalmaktayız.¹

Crohn hastalığının nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Genetik olarak belirlenmiş immünesupresyondaki bir defekt sonucu çeşitli faktörlere ve en önemlisi barsak lümeninde var olan bakteri ve ürünlerine karşı inflamatuvar bir yanıt artışının etiopatogenezde rol oynadığı düşünülmektedir.² İkizler üzerinde yürütülen araştırmalar ve moleküler genetik incelemeler, Crohn hastalığının gelişiminde tek önemli genetik faktörün pozitif aile öyküsü olduğunu göstermiştir.

Geliş Tarihi/Received: 10.01.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 19.04.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Gülseren YÜCESOY
Mazhar Osman Sok, 10/8
Feneryolu, İSTANBUL
gulserene@superonline.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Eğer bir ebeveynde hastalık varsa %5-10, her iki ebeveyn de hastalık taşıyorsa %30-35 olasılıkla çocuklarında da Crohn hastalığı görülecektir.^{3,4}

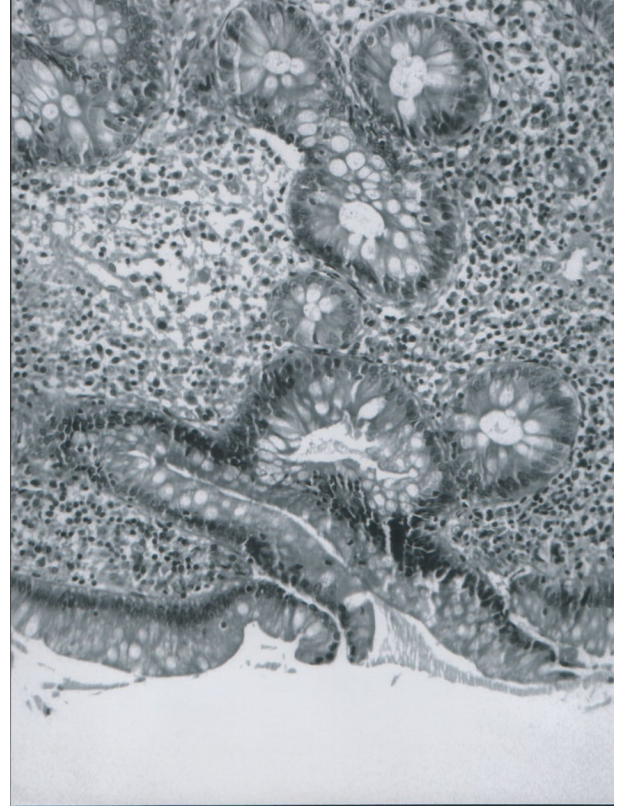
Hastalığın cinsellik, fertilité ve gebelik üzerine çeşitli derecede etkileri mevcuttur.^{1,3} Fertilitéde hafif azalma görülebilir. Overler veya fallop tüplerindeki lokal inflamatuvar değişiklikler, hastalık nedeniyle yetersiz beslenme, perianal hastalık veya rektovaginal fistül nedeni ile libidoda azalma buna neden olabilir. Bununla birlikte kadınların %25 kadarı hastalığın teşhisinden sonra gebe kalmaktadır. İnflamatuvar barsak hastalığının inaktif durumda olduğu kadınlarda fertilitenin azalmadığı, gebelik ve doğum seyrinin etkilenmediği kaydedilmektedir.³ Ancak konsepsiyon aktif dönemde gerçekleşirse hastalık aktif seyretmekte ve bu durum gebeliği komplike hale getirebilmektedir. Abortus, ölü doğum, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve sezaryen oranları bu olgularda artmaktadır.⁵

Burada 22 haftalık gebelik esnasında, Crohn hastalığının alevlenmesine bağlı sepsis, masif rektal kanama ve ileus gelişen bir olgu sunulmuş ve bu konudaki literatür incelenmiştir.

Olgu Sunumu

21 yaşında, gravida 1, para 0 ve son adet tarihine göre 22 haftalık gebeliği olan bir hasta; karın ağrısı, bulantı-kusma yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Anamnezinde başka bir hastalığı ve geçirilmiş operasyonu olmayan hasta yakınmalarının son bir yıldır mevcut olduğunu ancak iki haftadır daha da arttığını ifade etmekteydi. Zaman zaman diyare ve konstipasyon atakları olduğunu ifade eden hasta son 20 günde 7 kilo kaybetmişti. Fizik muayenede batında distansiyon mevcuttu. Hepatomegali ve oskültasyonla barsak seslerinde artış saptandı.

Laboratuvar incelemesinde hemoglobin 10,4 mg/dl, hematokrit %30,6, eritrosit sedimentasyon hızı 46 mm/saat ve C-reaktif protein 8,33 mg/dl idi. Diğer biyokimyasal parametreler normal olarak bulundu. Obstetrik ultrasonografide 20 haftalık gebelik ile uyumlu biyometrik ölçümler gösteren tek canlı fetus mevcuttu. Amniotik sıvı hacmi normaldi. Yapılan abdominal ultrasonografide hepatomegali ve gaz ile dolu intestinal segmentler



Şekil 1. Terminal ileumda, lamina propria tabakasında, yoğun yangısal infiltrasyon, kriplerde küntleşme ve distorsiyon görülmektedir (H&E 200 x).

saptandı. Tüm batın magnetik rezonans incelemesinde barsak anslarında distansiyonla uyumlu görünüm tespit edildi ancak kitle, lezyon, barsak duvarında kalınlaşma izlenmedi.

Kolonoskopide terminal ileumda ileit ile uyumlu hiperemi ve ödem hali izlendi ve alınan biyopsilerde histiositlerden zengin granülasyon dokusu, lamina propria tabakasında, yoğun yangısal infiltrasyon, kriplerde küntleşme ve distorsiyon tespit edildi (Şekil 1). Klinik ve patolojik bulguların Crohn hastalığı ile uyumlu olması üzerine hastaya mesalazin 3 gr/gün (Salofalk draje, Ali Raif İlaç Sanayi AŞ. İstanbul) başlandı. Oral beslenmesi kısıtlı olan ve hipoproteinemi gelişen hastaya parenteral nutrisyon ile destek tedavisi verildi. Mesalazin verilmesini takiben bir hafta içinde, yakınmalarının devam etmesi ve klinik olarak düzelme gözlenmemesi üzerine tedaviye metilprednizolon 1mg/kg/gün (Prednol tablet, Mustafa Nev-

zat İlaç Sanayi AŞ, İstanbul) da eklendi. Takibinin üçüncü haftasında batında distansiyon belirgin olarak arttı ve subileus hali gelişti. Bilinci kapanan ve Glaskow koma skalası 6'ya kadar düşen hasta entübe edilerek, sepsis ön tanısı ile yoğun bakıma alındı. Meropenem 3 gr/gün (Meronem IV Enjektabl, AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti. İstanbul) ve Teikoplanin 400 mg/gün (Targocid Flakon, Aventis Pharma San. ve Tic. Ltd. Şti. İstanbul) antibiyoterapisi başlandı. Masif hematokezyası başlayan hastaya yoğun bakımda kaldığı süre içerisinde toplam 12 ünite tam kan transfüzyonu yapıldı. Obstetrik takiplerinde fetusta intrauterin gelişme kısıtlılığı ve oligohidroamnios geliştiği tespit edildi. Hastanın yoğun bakıma yatışının 10. gününde, genel durumunun düzelmemesi ve sepsis tablosunun devamı üzerine diagnostik laparotomi yapıldı. Aşırı genişlemiş barsak ansları nedeni ile yeterli görüş sağlanamaması üzerine laparotomiye geçildi. Terminal ileumda yaklaşık 10 cm.lik alanda tama yakın obstrüksiyonun olduğu izlendi ve çekum ile terminal ileumun rezeksiyonu gerçekleştirilerek çifte namlusu şeklinde kolostomi açıldı. Kortikosteroid tedavisi dozu azaltılarak kesildi. Postoperatif 3. günde fetusun intrauterin eksitus olması üzerine intravaginal yoldan uygulanan toplam 1200 µg misoprostol (Cytotec, Searle Pharmaceuticals, Ontario, Canada) ile doğum indüksiyonu yapılarak 500 gr 0 Apgar, kız bebek doğurtuldu. Bebekte anomali gözlenmedi. Sepsis tablosu gerileyen ve postoperatif takipleri sorunsuz geçen hasta, remisyona girdiği dönemde kolostomi kapatılması planlanarak taburcu edildi. Takiplerine düzenli olarak gelen hastanın postoperatif 8. ayda kolostomisi kapatıldı. Halen mesalazin tedavisine devam etmektedir.

Tartışma

Gebe kalmak isteyen bir Crohn hastasının başvurusunda obstetrisyen ve gastroenterologlar için en önemli sorun, gebeliğin optimal zamanının belirlenmesidir. Gebelik ve doğum sonrası dönemde rekürrens potansiyelinin olması ve bu durumda uygulanacak medikal veya cerrahi tedavilerin fetus açısından güvenilirliğinin tespit edilmesi önemlidir.⁵

Anne ve fetus için iyi prognoza işaret eden konsepsiyon öncesi optimal remisyon süresi ile ilgili veri yoktur, ayrıca önceki gebeliğin seyri ile ilişki de saptanmamıştır.³

Crohn hastalığının gebelik sırasındaki seyri, konsepsiyon esnasındaki hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Gebelik öncesinde hastalık inaktif ise hastaların üçte ikisinde gebelik veya puerperium döneminin sakin geçmesi beklenir. Bu hastalarda spontan abortus riski genel popülasyon ile benzer şekildedir.³ Komplikasyonsuz bir gebelik seyri beklenir, genellikle ilaca gereksinim göstermezler.

Konsepsiyonda aktif hastalığı olanlarda ise, hastalık %60-70 oranında değişmeden aktif kalır ya da kötüleşir. Bu hastalarda hastalığın aktivitesi ile ilişkili olarak spontan abortus ve fetal ölüm riski artar, erken doğum olasılığı 2-3 kat fazlalaşır. Hastaların çoğunun bebeği düşük doğum ağırlıklıdır.¹ Bunun sebebi tam bilinmemekle birlikte altta yatan hastalığın kendisi, hastalığın aktivitesi veya ilaç kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.^{6,7} Olgumuzda, gebelik hastalığın aktif olduğu dönemde başlamış ve gebeliğin 26. haftasına gelindiğinde intrauterin gelişme kısıtlılığı ve oligohidroamnios gelişmiştir.

Gebeliğin başlaması hastalığın prognozunu kötüleştirmez. Hastalığın alevlenmeleri en çok ilk trimester ve erken postpartum dönemde görülürken, aktif hastalığın remisyona girmesi ise ancak %33 oranında beklenebilecek bir durumdur ve eğer olursa sıklıkla ilk trimesterde gerçekleşmektedir.^{3,4}

Sessiz hastalıkta idame tedavisine konsepsiyondan önce veya kısa süre sonra son verilebilir. Aktif hastalığın kontrolünün zor olduğu durumlarda birden çok ilaç ile tedavi gerekli olabilir ve bu da gebelik açısından potansiyel riskler taşır. Sulfosalazin ve mesalamine tedavide en sık kullanılan ilaçlardır ve gebelikte güvenle kullanılmaktadır.⁸ Yanıt alınamayan olgularda, orta ve ağır hastalığın tedavisinde kortikosteroidler kullanılır. Kortikosteroidler, normal terapötik dozlarda adrenokortikal supresyon yapmazlar, fetal malformasyon riskinde artış yaptıklarına dair kanıt yoktur. Budesonid, yeni kullanıma girmiş sentetik bir kortikosteroid olup terminal ileumu ve çıkan kolo-

nu tutan Crohn hastalığında endikedir ve teorik olarak diğer kortikosteroidlerden daha güvenilirdir.^{4,9}

Aşırı immun yanıtı hasta grubunda immüno-supresif ilaçlar gerekebilmektedir. Teratojenik olması nedeniyle konsepsiyondan önceki 3 ay ve gebelik süresince metotreksat kullanımından kaçınılmalıdır.^{3,10} Gebelikte azathioprin (AZA) ve 6-merkaptopurin (6-MP) kullanımı ise tartışmalıdır.^{10,11} İnsanlarda teratojenitesi gösterilmemiştir, ancak konjenital malformasyon, erken doğum, perinatal mortalite riskinde artış olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur.^{4,11} Aktif hastalığı olan gebelerde, eğer kullanıyorlarsa ilaca devam edilmesi önerilmektedir.^{7,8,11,12} Son yayınlarda, gebelik sırasında AZA kullanımında terminasyon gerekmediği, ilacın kesilmesinin hastalığı alevlendirdiği kaydedilmektedir.^{1,3} İnfliximab da, Crohn hastalığında kullanılan ve yaşam kalitesini arttıran yeni bir immünomodülatör ajandır. Konsepsiyon öncesi ve gebelik döneminde kullanımının güvenli olduğu ve bu nedenle gebelik terminasyonunun gerekmediği bazı yayınlarda bildirilmekte ise de bu konu henüz netlik kazanmamıştır.^{4,12}

Antibiyotikler (metronidazol, siprofloksasin) herhangi bir enfeksiyon komplikasyonu olmaksızın primer tedavide yer alabilirler. Etki mekanizması tam bilinmese de Metronidazol'un hücrel immüniteyi baskıladığı sanılmaktadır. Ancak bunların uzun süreli kullanımda güvenilirliği kanıtlanmamıştır.^{3,10}

Gebelik esnasında relapsların tedavisi gebe olmayan hastalardaki gibidir. Ancak cerrahi gereksinimi, yaygın hastalık hariç tutulduğunda nadiren gerekir. Cerrahi tedavi endikasyonları gebe olmayan hastalar ile aynıdır. İnflamatuar barsak hastalarında gebelik esnasında cerrahi uygulanırsa %50'lere varan sıklıkta abortus veya fetal ölüm ile karşılaşılabılır.^{13,14} Bundan dolayı gebelik sırasında cerrahi girişim, başarı ile uygulanabilmesine rağmen, fetus üzerindeki yüksek riskten dolayı ataklar sırasında yoğun medikal tedavi ile yaklaşım daha mantıklı görünmektedir. Siklosporin, kortikosteroide yanıt alınmayan fulminan kolit olgularında cerrahiye fetal akciğer maturasyonu tamamlanana

kadar ertelemek için kısa süreli kullanılabilir. ⁴

Fetal ölüm riski, appendektomi sonrası %1.5, kolesistektomi sonrası %5 ve peritonitis gelişirse %40 olarak bildirilmektedir.¹⁰ Daha önceden geçirilmiş barsak rezeksiyonu spontan abortus riskini artırır.⁷ Olgumuzda barsak rezeksiyonu sonrası fetal ölüm meydana gelmiş olması literatür bilgileri ile uyumludur. Crohn hastalığında gastrointestinal kanama insidansı %2-3 oranındadır. İnce barsakda obstrüksiyon insidansı ise %35-54 oranında bildirilmektedir.¹⁵

İnflamatuar barsak hastalığının ayırıcı tanısında hemoroidler, kolon neoplazmları, infeksiyöz kolitler, divertikülitler, appendisit, psödomembranoz kolit ve irritabl kolon sendromu göz önünde bulundurulmalıdır.¹⁶

Crohn hastalığında olgumuzda da görüldüğü gibi diyare ve karın ağrısı semptomları ön plandadır.¹⁷ Dışkıının direkt yayması, parazit ve yumurtalarının araştırılması, kültürü yapılarak infeksiyöz hastalığın ekarte edilmesi gereklidir. Rektosigmoidoskopi, kolonoskopi, endoskopik biyopsiler tanı için gerekli yöntemlerdir. Ancak, gebelikte kolonoskopi teknik zorluk ve riskleri nedeniyle güvenli olmayabilir. Ultrasonografi, kompute tomografi, magnetik rezonans görüntüleme de barsak duvarında kalınlaşma ile kitle, abse, fistül gibi komplikasyonların tanınmasında yardımcı olur.⁴

Crohn hastalığı olan gebelerde doğum şekli perine tutulumuna göre değişmektedir. Anorektal abse ve fistülü olan hastalarda, epizyotominin oluşturacağı skar ve fistül gelişme riskini azaltmak amacı ile sezaryenle doğum tercih edilmelidir.^{4,18} Özellikle aktif veya inaktif perirektal, rektovaginal, perianal fistüllerde ve aktif Crohn kolitinde sezaryen endikasyonu vardır. Doğum zamanında hastalık inaktif ise vaginal doğum yapılabilir.^{18,19}

Crohn hastalığının prognozu ülseratif kolitten kötüdür. Olguların yarısında cerrahi tedavi endikasyonu doğmaktadır. Cerrahi sonrası nüks sık görülmektedir. Birçok hasta birden fazla sayıda opere olmak zorunda kalmaktadır ve hastalar ömür boyu medikal tedaviye gereksinim duymaktadırlar.²

Sonuç olarak Crohn hastalığında konsepsiyon, hastalığın aktif olmadığı dönemde planlanmalıdır. Tedavi edilmeyen aktif hastalıkta anne ve fetus için riskler artmaktadır. Son çalışmalar immüno-supresif ajanların gebelikte gerektiğinde kullanılabilirliği yönündedir. Gebelik nedeniyle tedavilerine devam etmek istemeyen hastalar, ilaçların hastalık ve gebeliğin seyri üzerine etkileri konusunda bilgilendirilmeli, ilaca devamı sağlanmalıdır. Gebelikte ağırlaşan hastalık medikal olarak tedavi edilmeli ve cerrahi mümkün ise fetus matür olana kadar ertelenmelidir.

KAYNAKLAR

- Katz JA. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:328-34.
- Özlem N, Gültekin S, Aydın R. Crohn Hastalığında Beslenme ve Tedavi. *Travma Derg* 1998;3:51-62.
- Moum B. Chronic inflammatory bowel disease and pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 2000;7:673-8.
- Ferrero F, Ragni N. Inflammatory bowel disease: Management issues during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004;270:79-85.
- Kornfeld D, Cnattingius S, Ekblom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease – A population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:942-8.
- Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NAG. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynecol Obstet* 1997;58:229-37.
- Norgard B, Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:483-6.
- Subhani JM, Hamilton MI. The management of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1039-53.
- Steinlauf AF, Present DH. Medical management of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2004;33:361-85.
- Connell W, Miller A. Treating inflammatory bowel disease during pregnancy. *Drug Safety* 1999;21:311-23.
- Norgard B, Pedersen L, Fonager K, Rasmussen SN, Sorensen HT. Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:827-34.
- Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, Marion JF, Rubin PH, Scherl E, Present DH. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2004;99:656-661.
- Anderson JB, Turner GM, Williamson RC. Fulminant ulcerative colitis in late pregnancy and the puerperium. *J R Soc Med* 1987;80:492-4.
- Bohe MG, Ekelund GR, Genell SN, Gennser GM, Jiborn HA, Leandroer LJ, Lindstrom CG, Svanberg LK. Surgery for fulminating colitis during pregnancy. *Dis Colon Rectum* 1983;26:119-22.
- Berg FD, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg* 2002;184:45-51.
- Castro M. Diagnosis and management of diverticulitis in women. *Infectious diseases update* 2003;10:220-3.
- Ersan Y, Özçelik F, İpek T, Yüceyar S. Crohn Hastalığının Cerrahi Tedavisi. *Çağdaş Cerrahi Derg* 1995;9:43-8.
- Ilynyckij A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Bernstein CN. Perianal Crohn's disease and pregnancy: Role of the mode of delivery. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3274-8.
- Moser MAJ, Okun NB, Mayes DC, Bailey RJ. Crohn's disease, pregnancy and birth weight. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1021-6.