Upalne bolesti crijeva i trudnoća

Moćan, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:053920

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Dora Moćan

Upalne bolesti crijeva i trudnoća

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru "Sestre milosrdnice" Medicinskog fakulteta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Marka Duvnjaka i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2013/2014.

KRATICE KORIŠTENE U TEKSTU

anti-TNF – protutijela tumorskog čimbenika nekroze

CARD 15 – caspase recruitment domain-containing protein 15

CD – Crohn's disease – Crohnova bolest

CT – kompjuterizirana tomografija

DBT – dibutyl phtalate (dibutil ftalat)

FDA – Food and Drug Administration

HLA – human leukocyte antigenes (glavni kompleks gena tkivne podudarnosti)

H2-receptori – histaminski-2 stanični receptori

IBD – inflammatory bowel disease – upalne bolesti crijeva

IL – interleukini

IFN – interferon

IPAA – ileal pouch-anal anastomosis

MDR1 – multidrug resistance gene

MR – magnetska rezonancija

NOD2 – nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2

RTG – rentgen

Th – pomagački limfociti T

TNF alfa – tumorski faktor nekroze alfa

UC – ulcerative colitis – ulcerozni kolitis

UZV - ultrazvuk

5-ASA – 5-aminosalicylic acid (5-aminosalicilna kiselina)

6-MP – 6-merkaptopurin

SAŽETAK

UPALNE BOLESTI CRIJEVA I TRUDNOĆA

Dora Moćan

Upalne bolesti crijeva su skupina bolesti koja obuhvaća Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis. Ukupna prevalencija tih bolesti procjenjuje se na 369/100.000 osoba te su jedne od najčešćih kroničnih upalnih bolesti. Incidencija je najviša između 15. i 30. godine života, upravo među mladim ljudima fertilne dobi. Ove bolesti odlikuje nepredvidljiv tijek i potreba za doživotnom terapijom. Etiologija bolesti nije u potpunosti poznata, ali zna se da osim nasljeđa veliku ulogu imaju i još nedovoljno istraženi vanjski čimbenici. Žene koje boluju od upalnih bolesti crijeva često se ne odlučuju na trudnoću zbog straha od neplodnosti, mogućeg štetnog učinka terapije na plod te nasljednosti bolesti. Plodnost ovih pacijentica se u pravilu ne razlikuje od opće populacije, osobito u mirnoj fazi bolesti. Tijek bolesti u trudnoći uvelike ovisi o aktivnosti bolesti u vrijeme začeća, tako da će aktivna bolest češće perzistirati ili se pogoršati u tijeku trudnoće. Važno je planirati trudnoću. Upalne bolesti crijeva najčešće nisu kontraindikacija za vaginalni porod. Dugoročno, trudnoća može imati protektivan učinak na tijek bolesti. Uočena je niža incidencija relapsa i kirurških zahvata u bolesnica koje su rodile. U nekim slučajevima potrebno je koristiti endoskopske i radiološke pretrage kod trudnih bolesnica, a u najtežim slučajevima i kirurški zahvat. Sve pretrage moraju biti strogo indicirane, a po mogućnosti se biraju one s manjim rizikom. Od lijekova koji se koriste za liječenje upalnih bolesti crijeva, mnogi su sigurni za korištenje tijekom trudnoće i dojenja te je omogućena trajna kontrola bolesti s minimalnim rizikom za dijete.

Ključne riječi: upalne bolesti crijeva, Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, trudnoća, dojenje

SUMMARY

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND PREGNANCY

Dora Moćan

Inflammatory bowel disease is a group of diseases which includes Crohn's disease and ulcerative colitis. Total prevalence of the disease is estimated to be 369/100.000 people and is one of the most common chronic inflammatory diseases. Its incidence peaks between the age of 15 and 30, among young fertile people. The course of the disease is unpredictable and it requires a lifelong therapy. Etiology is not yet well known, but aside from the heritage, many still unknown environmental factors play an important role. Women suffering from this disease often decide not to have children because of the fear of infertility, possible negative effect of drugs on the child and the heritage. The fertility of these patients does not differ significantly from the general population, especially in the quiet phase of the disease. The course of the disease during pregnancy depends on the activity of the disease during the conception, so active disease will persist or get worse. Planning pregnancy is important. Inflammatory bowel disease, in most cases, does not represent a contraindication for vaginal birth. On the long term, pregnancy can have beneficial influence on its course. There is a lower incidence of relapses and surgical procedures in women whit inflammatory bowel disease who have given birth. In some cases, endoscopic, radiologic or surgical procedures are required during pregnancy. If it is possible, the ones with lower risk are preferred. Many of the drugs used to treat inflammatory bowel disease are proven to be safe during pregnancy and lactation, so the permanent control of the disease is possible with minimal risks to the child.

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

SADRŽAJ

I. UVOD 1

II. ETIOLOGIJA I NASLJEDNOST UPALNIH BOLESTI CRIJEVA 3

III. UTJECAJ UPALNIH BOLESTI CRIJEVA NA PLODNOST 5

IV. UTJECAJ UPALNIH BOLESTI CRIJEVA NA TIJEK TRUDNOĆE I POROD..... 7

V. UTJECAJ TRUDNOĆE NA UPALNE BOLESTI CRIJEVA..... 10

VI. DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI I KIRURŠKI ZAHVATI TIJEKOM TRUDNOĆE... 12

VII. LIJEČENJE UPALNIH BOLESTI CRIJEVA U TRUDNOĆI 14

VIII. LIJEČENJE UPALNIH BOLESTI CRIJEVA TIJEKOM DOJENJA..... 22

IX. ZAKLJUČAK 24

X. ZAHVALE 26

XI. LITERATURA..... 27

XII. ŽIVOTOPIS 41

I. UVOD

Upalne bolesti crijeva (IBD) su skupina bolesti koja obuhvaća Crohnovu bolest (CD) i ulcerozni kolitis (UC). Unatoč različitim kliničkopatološkim obilježjima, u nekim je slučajevima razlikovanje između ta dva entiteta nemoguće. To su idiopatske, kronične upalne bolesti karakterizirane nepredvidljivim tijekom s remisijama i egzacerbacijama.

Najčešći simptomi CD su proljev, bol u trbuhu i gubitak na težini. Karakteristična transmuralna upala može zahvatiti stijenku bilo kojeg dijela probavne cijevi od usne šupljine do anusa uz česte komplikacije u smislu fibrostenotičkih ili upalnih striktura, fistula i intraabdominalnih apscesa.

UC se očituje upalom sluznice i djelomično seroze, kriptalnim apscesima sa stvaranjem pseudopolipa i konačno atrofijom sluznice uz skraćivanje crijeva. Između ulkusa nalaze se mali otoci nezahvaćene sluznice. Započinje u rektumu i širi se proksimalno, zahvaćajući debelo crijevo u različitom opsegu. Glavni simptomi su pojava krvavih stolica uz tenezme, a najopasnija komplikacija je toksični megakolon koji nastaje zbog širenja upale u mišićni dio stijenke što dovodi do dilatacije kolona koji je ispunjen krvlju i purulentnim eksudatom uz veliki rizik za perforaciju.

Uz promjene na crijevima u obje bolesti mogu se pojaviti i manifestacije na drugim organima kao što su koža, jetra, oči i zglobovi te hematološke i urološke komplikacije, uz povećan rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma (1).

Incidencija CD u svijetu varira između 0,1-16/100 000, a za UC taj se broj kreće između 0,1-24,5/100 000 uz procjenu ukupne prevalencije IBD do 396/100 000 osoba (2). CD je nešto češća u žena, dok je UC češći u muškaraca. Iako se mogu pojaviti u bilo kojoj dobi, IBD se najčešće pojavljuje od 15. do 30. godine, iz čega

proizlazi da se IBD najčešće susreće među mladim ljudima reproduktivne dobi (3).

IBD je nakon reumatoidnog artrtitisa jedna od najčešćih kroničnih upalnih bolesti s milijunima oboljelih diljem svijeta. Smatra se neizlječivom te je potrebna doživotna terapija (4).

Stoga, sama bolest, kao i terapija lijekovima, kirurška terapija te dijagnostički postupci imaju utjecaj na plodnost i žena i muškaraca, na tijek trudnoće i poroda te dojenja, a postavlja se i pitanje nasljednosti. Upravo je strah od nasljeđivanja bolesti, kao i strah od štetnog utjecaja terapije na fetus, često razlog zašto se žene oboljele od IBD ne odlučuju na trudnoću.

II. ETIOLOGIJA I NASLJEDNOST UPALNIH BOLESTI CRIJEVA

Etiologija IBD još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, no smatra se da je riječ o multifaktorski uzrokovanim bolestima sa značajnom genetskom podlogom. Istraživani su mnogi potencijalni čimbenici koji bi utjecali na pojavu bolesti kao što su infektivni uzročnici, sastojci hrane, psihosomatski čimbenici te poremećaji imunosti u smislu prirođene imunodeficijencije (5).

U IBD dolazi do disreguliranog odgovora mukoznog imunološkog sustava prema intraluminalnim antigenima u genetski predisponiranih osoba (6). U serumu oboljelih od IBD često se nalaze antitijela protiv crijevnih bakterija.

CD se obično opisuje kao bolest poremećaja Th-1 obrasca imunosti s glavnim upalnim medijatorima interleukinom 12 (IL-12), interferonom gama (IFN-gama) i tumorskim čimbenikom nekroze alfa (TNF-alfa), dok se UC povezuje s poremećajem Th-2 obrasca i povećanom ekspresijom upalnih medijatora IL-1, IL-4, IL-5, IL-6 i IL-10 (7). No, u zadnje vrijeme sve više istraživanja pokazuje da ta dva puta nisu međusobno isključiva (8). Tradicionalno, poremećaj imunosti povezivao se sa stečenom imunošću dok noviji dokazi idu u prilog prirođene imunosti kao glavnog pokretača bolesti. Nađena je povezanost između CD i mutacije s gubitkom funkcije NOD2/CARD15, intracelularnog proteina receptora za komponente bakterijske stijenke koji ima važnu ulogu u aktivaciji stanica prirođene imunosti (9). Ta mutacija postoji u trećine oboljelih od CD. Nositelji jednog mutiranog alela imaju 2 do 4 puta veći rizik za oboljevanje od CD, dok je za nositelje oba mutirana alela taj rizik 15 do 40 puta veći (10). Druge najviše istraživane mutacije su na IBD5 lokusu čija mutacija je povezana s ranijim nastupom bolesti i perianalnom bolešću te IBD3 lokusu koji sadržava HLA gene (gene glavnog kompleksa tkivne podudarnosti) (11-12). MDR1

gen se povezuje s UC (13). Važan dio imunosti je i sam crijevni epitel koji čini fizičku barijeru prolasku antigena, ima funkciju predočnih stanica i u stalnoj je interakciji sa stanicama imunološkog sustava, pa disfunkcija u smislu povećane propusnosti tog epitela ili pogrešnih signala može dovesti do aktivacije upalne reakcije (14).

Uloga okolišnih čimbenika na razvoj bolesti bez dvojbe je značajna. Tako na primjer, pušenje povećava rizik za CD dok ga smanjuje za UC, apendektomija smanjuje rizik za UC, a područja s višim socioekonomskim standardom i sjeverniji predjeli imaju općenito veću prevalenciju IBD (15).

Pozitivna obiteljska anamneza nalazi se u 5-10% pacijenata (10). Ta veza je značajnija za CD nego za UC, no obje bolesti pokazuju kompleksna poligenska obilježja s najmanje sedam identificiranih genetskih lokusa te se ne mogu objasniti Mendelovim načinom nasljeđivanja (16). Izglednost za oboljevanje od IBD kod prvih rođaka bolesnika je 3-20 puta veća u usporedbi s općom populacijom (17). Studije provedene na blizancima pokazuju stopu podudaranja kod monozigotnih blizanaca za CD 44-50%, a kod dizigotnih 0-3%. Za UC kod monozigotnih blizanaca stopa podudaranja je 6-14%, a kod dizigotnih 0-5% (18). Ako jedan od roditelja boluje od IBD rizik da njihov potomak oboli je 3 do 10%, a ako oba roditelja imaju IBD rizik je 30-50% (19). Kod židovskih obitelji taj je rizik nešto veći, za CD iznosi 7,8% , a za UC 4,5% (20). Osim vjerojatnosti oboljevanja, lokalizacija bolesti te tip kliničke slike također su povezani s nasljeđem. Kod ponavljanja bolesti kroz više generacija uočava se fenomen anticipacije s ranijim nastankom te težom kliničkom slikom u potomaka oboljelih od IBD (19). Pri genetičkom savjetovanju, još uvijek nije moguće ponuditi testiranje koje bi moglo predvidjeti budući nastanak bolesti (21). Prema navedenim podacima čini se da samo nasljeđe nije dovoljno za nastanak bolesti već su potrebni i mnogobrojni istraženi, ali i neistraženi okolišni čimbenici.

III. UTJECAJ UPALNIH BOLESTI CRIJEVA NA PLODNOST

Upalne bolesti crijeva mogu utjecati na plodnost na više načina. Bolesnice oboljele od IBD često imaju strah od neplodnosti koji je izraženiji u slučaju CD i kod pacijentica koje su podvrgnute kirurškom zahvatu. Jedan od razloga zašto oboljeli od ovih bolesti imaju generalno manje djece jest svjesna odluka zbog straha od kongenitalnih abnormalnosti, teratogenosti terapije, nasljeđivanja bolesti te neadekvatnog medicinskog savjeta. Nažalost, medicinski savjet koji ne potiče oboljele od IBD na potomstvo bio je u čak 35% razlog zašto se pacijentice nisu odlučile imati djecu u istraživanju provedenom 2009. godine u Australiji (22).

Fertilitet žena oboljelih od UC u pravilu je jednak onom u općoj populaciji, kako u remisiji tako i u aktivnoj fazi bolesti (23). Određeno smanjenje fertiliteta može se uočiti kod žena kod kojih je učinjena proktokolektomija s ilealnim zdjeličnim rezervoarom i ileoanalnom anastomozom (IPAA). Uzrok tomu je vjerojatno opstrukcija jajovoda postoperativnim priraslicama te dispareunija koja se javlja u 22-38% slučajeva (24). Rješenje mogu biti tehnike in vitro fertilizacije i medikamentna terapija koje fertilitet kod ovih žena izjednačavaju s općom populacijom (25). Ukupno, otprilike 90% žena oboljelih od UC uspije zanijeti (26).

U vrijeme mirne faze bolesti, fertilitet u žena oboljelih od CD je jednak kao u općoj populaciji. Za vrijeme aktivne bolesti postoji nekoliko mehanizama koji smanjuju fertilitet: poremećaj ovulacije, ožiljne promjene jajovoda, dispareunija vezana uz perianalnu bolest, smanjeni libido zbog proljeva, boli, malnutricije ili iscrpljenosti. Postoji korelacija između stupnja aktivnosti bolesti i stupnja smanjenja fertiliteta (27).

Većina lijekova koji se koriste u liječenju IBD nema gotovo nikakav dokazani utjecaj na fertilitet u žena. U muškaraca, poznato je smanjenje broja i motiliteta spermija pod

utjecajem sulfasalazina u 60% slučajeva. Taj učinak je reverzibilan i prestaje 2 mjeseca nakon prekida uzimanja tog lijeka ili njegove zamjene drugim, novijim 5-aminosalicilatnim preparatom (28). Općenito, fertilitet muških bolesnika s IBD nije značajnije smanjen. Nepovoljan utjecaj mogu imati aktivnost bolesti i malnutricija te nakon IPAA impotencija koja se javlja u 2-4% slučajeva (29).

IV. UTJECAJ UPALNIH BOLESTI CRIJEVA NA TIJEK TRUDNOĆE I POROD

Postoje brojne studije koje su ispitivale utjecaj IBD na tijek trudnoće i zdravlje novorođenčadi. Tijek trudnoće u žena oboljelih od IBD najčešće je kao u zdrave populacije, no djelomično je određen i stupnjem aktivnosti bolesti u vrijeme začeća. Pacijentice koje su bile u remisiji u vrijeme začeća češće će ostati u remisiji tijekom cijele trudnoće, dok će dvije trećine onih koje su začele za vrijeme aktivne bolesti imati aktivnu bolest tijekom cijele trudnoće, a dvije trećine od njih imat će pogoršanje simptoma (30). Stoga se preporučuje trajanje remisije oko tri mjeseca prije planirane trudnoće.

Savjet nutricionista o balansiranoj prehrani važan je osobito kod žena sa zahvaćenim ileumom te onih koje uzimaju lijekove koji interferiraju s metabolizmom folata. Osim obaveznog nadomjestka folata, budući da ove pacijentice mogu imati i manjak željeza i vitamina B12, njihove bi se vrijednosti trebale provjeriti u prvom tromjesečju te po potrebi nadoknaditi (31).

Inaktivna IBD nije povezana s većim rizikom od spontanog pobačaja, mrtvorođenja i kongenitalnih anomalija. Neka istraživanja pokazuju da rizik od kongenitalnih anomalija općenito nije povećan (23,32,33). No, neovisno o aktivnosti bolesti, rizik za nisku porođajnu težinu ostaje povećan, osobito u slučaju CD (34). Prema drugim istraživanjima, čini se da su kod CD ipak općenito nešto povećani i rizici od spontanog pobačaja, mrtvorođenja, preranog porođaja, niske porođajne težine i poremećaja razvoja novorođenčeta (35).

Aktivna bolest u vrijeme začeća, aktivnost bolesti ili teško održavana remisija tijekom trudnoće povezani su s lošijim ishodima trudnoće (32,33). Postoji veći rizik od antepartalnog krvarenja, niske porođajne težine i preranog porođaja (23,36,37).

Aktivna CD u vrijeme začeća i tijekom trudnoće povećava incidenciju fetalne smrti, prijevremenih poroda i niske porođajne težine (38). U najtežim slučajevima, kad je kirurški zahvat neophodan povećava se i maternalni mortalitet. Aktivni, fulminantni UC dovodi do 18-40% većeg rizika za fetalnu smrt, a teški ili fulminantni UC koji zahtijeva kirurško liječenje povećava taj rizik na 60% (39).

Nije nađena povezanost između IBD i bolesti vezanih uz trudnoću kao što su hipertenzija i proteinurija (40).

Način poroda kod žena s IBD planira se primarno prema opstertičkim indikacijama, no u donošenju odluke trebali bi sudjelovati i specijalisti gastroenterologije i kolorektalne kirurgije. IBD nije apsolutna indikacija za carski rez, ali se preporučuje ženama s perianalnom bolesti ili zahvaćenim rektumom kod CD, kad porođajna trauma može dovesti do pogoršanja bolesti (41). Preporučuje se izbjegavati epiziotomiju zbog rizika od kasnijeg razvoja perianalne bolesti, no potencijalna nekontrolirana laceracija može biti još opasnija (42). Jedna studija pokazala je da je u 18% žena s CD bez prethodne perianalne bolesti, ona nastala nakon ekstenzivne epiziotomije (41). No, druga studija nije pokazala povećan rizik od razvoja perianalne bolesti nakon vaginalnog poroda, niti smanjenu učestalost pojave perianalne bolesti nakon carskog reza kod žena s CD. Ipak, većina autora smatra da bi žene bez perianalne bolesti trebale roditi vaginalnim putem, a one s perianalnom bolesti carskim rezom (30).

Kolostoma, ileostoma ili kontinentna ileostoma nisu prepreka vaginalnom porodu i nisu povezani s rizikom od komplikacija (43). IPAA može iznimno biti indikacija za za carski rez (25,44,45,46). Razlog tomu jest činjenica da pacijentice s IPAA već imaju oslabljenu kontinenciju, što su pokazala istraživanja kod žena s UC. Općenito, inkontinencija nakon vaginalnog poroda je češća među ženama s IBD nego u žena iz

opće populacije. No, većina autora ipak smatra da su i vaginalni porod i carski rez sigurni postupci kod žena s učinjenom IPAA (47).

V. UTJECAJ TRUDNOĆE NA UPALNE BOLESTI CRIJEVA

Tijek bolesti za žene koje su bile u remisiji u vrijeme začeća jednak je onome u oboljelih žena koje nisu trudne. Otprilike trećina žena njih doživi relaps bolesti tijekom trudnoće, a taj omjer sličan je očekivanome za žene oboljele od CD koje nisu trudne u periodu od 9 mjeseci (48). Relapsi su češći u prvom tromjesečju, a ako se nakon toga postigne remisija, ona najvjerojatnije perzistira do kraja trudnoće (49). U novije vrijeme, kada se terapija ne prekida za vrijeme trudnoće, relapsi su općenito rjeđi.

Suprotno tomu, u 70% žena s aktivnim UC u vrijeme začeća, bolest će biti aktivna tijekom cijele trudnoće ili će doći do pogoršanje simptoma (50,51). Osobito agresivan tijek bolesti pojavljuje se kod žena koje dožive prvi napadaj UC u trudnoći. Komplikacije su u slučaju UC u načelu slične onima u žena koje nisu trudne (52). Povećan broj komplikacija očekuje se u trećem tromjesečju kod trudnica kod kojih je učinjen IPAA, u smislu funkcionalnih poremećaja koji se očituju povećanjem frekvencije stolica i inkontinencije. Kod većine žene ti poremećaji nestaju u postpartalnom razdoblju (23).

U žena oboljelih od CD koje su začele u vrijeme aktivne bolesti, u jedne trećine perzistira aktivna bolest, a u jedne trećine dolazi do pogoršanja (51).

Osim aktivnosti bolesti u vrijeme začeća, Kane i sur. su utvrdili da različiti HLA-DR i HLA-DQ aleli između majke i fetusa također imaju utjecaj na tijek bolesti u trudnoći. Ako majka i fetus imaju različite alele na oba navedena genetska lokusa, aktivnost bolesti se smanjuje, a ako je razlika u jednom lokusu aktivnost bolesti se ne mijenja. Razlog tomu je imunosupresija majke koja sprječava odbacivanje fetusa, a posljedica toga je i kliničko poboljšanje bolesti (53). Neka istraživanja pokazuju da CD ima blaži tijek u trudnoći (54). Osim promjena u imunološkom sustavu trudnice, taj učinak je

moguć i zbog prestanka pušenja u trudnoći koji nije još dovoljno istražen kao čimbenik zabune (49,55).

Tijek idućih trudnoća u iste žene ne mora biti jednak. No, trudnoća dugoročno može imati protektivan učinak s manjim rizikom za relaps unutar 10 godina u usporedbi s rizikom prije trudnoće (55). S većim brojem trudnoća, smanjuje se i rizik potrebe za kirurškim liječenjem IBD. Žene oboljele od CD koje su rodile imaju manje kirurških resekcija i dulji interval između operacija u odnosu na nulipare s CD (56). Jedna od teorija koja bi to objasnila je inhibicija funkcije makrofaga posredstvom relaksina koji je specifičan za trudnoću te dovodi do smanjene fibroze i striktura (57).

VI. DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI I KIRURŠKI ZAHVATI TIJEKOM TRUDNOĆE

Tijekom trudnoće može biti indicirana endoskopija ili neka slikovna dijagnostička pretraga zbog dijagnoze moguće IBD ili procjene težine bolesti ili komplikacija kod već dijagnosticirane IBD. Kod prethodno dijagnosticirane bolesti to će biti rjeđe jer često će biti dovoljan uzorak stolice i provedba empirijske terapije. Prave poteškoće čini prva pojava IBD u trudnoći (58). Pri tome treba imati na umu rizike, dobrobit i optimalno vrijeme kada će se neka pretraga učiniti kod trudnica ili žena koje doje.

Radiološke pretrage koje uključuju ionizirajuće zračenje, RTG (rentgen) i CT (kompjuterizirana tomografija), mogu imati štetno djelovanje na plod. Najosjetljivije razdoblje je prvo tromjesečje. Smatra se da količina zračenja manja od 5 rada nema štetnog djelovanja na fetus, a prema podacima American College of Radiology, pojedinačni dijagnostički postupak proizvodi manje od toga (59). Unatoč tomu, trebalo bi izbjegavati bilo kakvo ionizirajuće zračenje u trudnoći. Ove pretrage iznimno se rade u slučaju kad nije dostupna druga pretraga uz čvrstu indikaciju za potrebe liječenja majke i obaveznu konzultaciju s roditeljima. Slikovne pretrage koje ne uključuju ionizirajuće zračenje su ultrazvuk (UZV) i magnetska rezonancija (MR). MR, iako daje više podataka od UZV, ne bi se trebao koristiti u prvom tromjesečju zbog još neistraženog mogućeg djelovanja na organogenezu fetusa, dok je UZV siguran (60).

Sigurnost i efikasnost endoskopskih zahvata tijekom trudnoće nisu još temeljito istraženi. Trebalo bi ih izvoditi samo kod čvrste indikacije, kod hitnih slučajeva kao što je značajno krvarenje, ili kad je neophodna informacija o bolesti u svrhu daljnjeg liječenja majke. Ako je moguće, endoskopiju bi trebalo odgoditi za drugo tromjesečje

(61). Fleksibilna sigmoidoskopija i ezofagogastroduodenoskopija s uzimanjem bioptičkih materijala sigurni su postupci tijekom trudnoće i nisu povezani s preranim porođajem (62,63). Postoji nekoliko opisanih slučajeva gdje kolonoskopija u trudnoći nije bila praćena komplikacijama, no više je istražena sigurnost sigmoidoskopije, te se kolonoskopija izbjegava (63). Tijekom zahvata, opstetričar bi trebao biti uključen u praćenje majke i fetusa.

Kirurški zahvat apsolutno i hitno je indiciran kod nekih komplikacija IBD koje se mogu javiti i kod trudnica, a to su opstrukcija, perforacija, krvarenje i apsces. Nema mnogo podataka koji utvrđuju rizik od kirurškog zahvata u trudnica s IBD. Kirurški zahvati su povezani s preranim porođajem i spontanim pobačajem, vjerojatno zbog manipulacije uterusom (64). Najsigurnije razdoblje je drugo tromjesečje kad je manji rizik od prijevremenog poroda, a uterus još značajnije ne smeta u operacijskom polju. Preporuka je da se medikamentna terapija intenzivira prije operativnog zahvata ako je moguće (65). Teški tijek IBD u trudnoći je veći rizik za fetus od samog kirurškog zahvata (66). Opisani slučajevi uključuju proktokolektomiju, hemikolektomiju, segmentalnu resekciju i formiranje ileostome. Privremena ileostoma se preferira jer smanjuje rizik od postoperativnih komplikacija nakon primarne anastomoze (40). Osim funkcionalnih promjena u pražnjenju crijeva, tijekom trudnoće nema komplikacija povezanih sa stomom osim mogućeg prolapsa zbog abdominalnog pritiska, ali bez rizika za trudnoću (67). Najteži slučaj je fulminantni UC kada je potrebno učiniti hitnu kolektomiju, a zbog visokog fetalnog mortaliteta (50-60%) razmatra se mogućnost prethodnog carskog reza (39,68).

VII. LIJEČENJE UPALNIH BOLESTI CRIJEVA U TRUDNOĆI

Aktivna IBD u trudnoći povezana je s rizicima i za majku i za fetus, stoga je korištenje lijekova neophodno. Istraživanja pokazuju da su patološki ishodi trudnoće povezani s aktivnom bolesti, dok dugotrajna terapija lijekovima uz održavanje remisije predstavlja manji ili nikakav rizik (32,69). Ako je moguće, remisiju bi trebalo postići prije začeća kod planirane trudnoće. Problem se javlja kod začeća u aktivnoj fazi bolesti, te u onih bolesnica koje samoinicijativno prekinu terapiju zbog straha od štetnih utjecaja na fetus. Rješenje za to je pravovremena edukacija bolesnica. Odabir protuupalnih i imunosupresivnih lijekova u trudnoći temelji se na njihovoj relativnoj sigurnosti, indikacijama, kao i riziku od relapsa IBD u slučaju prekida terapije. Omjeri štetnosti i korisnosti mijenjaju se ovisno o tome radi li se o kontroli bolesti u neaktivnoj fazi ili o liječenju aktivne egzacerbacije, te o stadiju trudnoće. Informacije o potencijalnom toksičnom i teratogenom učinku su ograničene zbog neetičnosti provođenja istraživanja na trudnicama, a podaci se prikupljaju na temelju sporadičnih slučajeva i istraživanjima na životinjama.

Antibiotici, metronidazol i fluorokinolon ciprofloksacin, često se koriste kod oboljelih od IBD, osobito za liječenje perirektalnih apscesa i fistula u CD. Metronidazol u više istraživanja nije bio povezan s povećanim rizikom za fetus ako se koristio u kraćem vremenskom razdoblju (70,71). Dugotrajno korištenje nije dovoljno istraženo, te se ne preporučuje zbog karcinogenog učinka u istraživanjima na glodavcima i mutagenog učinka na bakterije (72). Ciprofloksacin se ne preporučuje u trudnoći i mlađima od 18 godina jer utječe na hrskavicu u rastu i može uzrokovati artropatiju. Ipak, neka istraživanja nisu pokazala rizičnost korištenja fluorokinolona u trudnoći, no ta istraživanja nisu provedena na oboljelima od IBD, te je antibiotik korišten kratko

vrijeme (73). Preporučuje se poseban oprez u prvom tromjesečju (40,58). Penicilini, cefalosporini i makrolidi (azitromicin, eritromicin) također se smatraju sigurnima u trudnoći (74). Ne preporučuju se tetraciklini jer mogu uzrokovati deformaciju skeleta i obojenost zubi ploda. Sulfonamidi interferiraju s metabolizmom folata i teratogeni su (75).

Aminosalicilna kiselina (5-ASA) i njen derivat sulfasalazin mogu se koristiti u trudnoći. Sve anomalije fetusa i patološki ishodi trudnoće kod korištenja ovih lijekova jednake su učestalosti kao u općoj populaciji (76). Sulfasalazin je lijek koji se najdulje koristi za liječenje IBD. Taj lijek, kao i njegov metabolit sulfapiridin mogu se naći u krvi pupkovine u sličnoj koncentraciji kao u majčinoj te mogu utjecati na odvajanje nekonjugiranog bilirubina od albumina kod fetusa. Ipak, te koncentracije nemaju značajan utjecaj i vrlo rijetko dovode do neonatalnog ikterusa (77). Kod trudnica liječenih sulfasalazinom preporučuje se nadomjestak folata od 2 mg dnevno zbog učinka sulfasalazina na metabolizam folne kiseline kompetitivnom inhibicijom folat konjugaze (64). Nije nađena povezanost sa spontanim pobačajima, prijevremenim porodima i niskom porođajnom težinom (27,32,78). Nije povećan ni broj kongenitalnih anomalija u djece muških bolesnika liječenih sulfasalazinom (79). Za pripravke 5-ASA kao što su mesalamin i mesalazin, nema toliko podataka, ali smatraju se sigurnima za primjenu u trudnoći (80). Ne sadrže sulfapiridinski dio koji je odgovoran za većinu nuspojava sulfasalazina. Rijetko dolazi do osipa, intersticijskog nefritisa i trombocitopenije (81). Topički pripravci također su sigurni (82). U trećem tromjesečju preferira se supozitorij umjesto klizme zbog jednostavnosti (58). Istraživanja na životinjama pokazala su rizik za malformacije skeleta i oštećenja muškog reproduktivnog sustava kod mesalamina s dibutil ftalatnom (DBT) ovojnicom, te se takvi pripravci ne preporučuju (83).

Kortikosteroidi su lijekovi niskog rizika u trudnoći i koriste se kao i kod pacijentica koje nisu trudne. U trudnoći se preferira prednizon. Primjenjuje se najniža moguća doza sistemski, uz izbjegavanje u prvom tromjesečju zbog povezanosti s rascjepima nepca uz niski apsolutni rizik od 0,2 do 0,4%. Nepce se zatvara do 12. tjedna (84). Kortikosteroidi potencijalno mogu uzrokovati fetalnu adrenalnu insuficijenciju kod dugotrajne primjene visokih doza (većih od 20 mg), a povezani su i s niskom porođajnom težinom. No, adrenalna insuficijencija je iznimno rijetka zbog brzog metabolizma prednizolona, njegovog vezanja za serumske proteine i pretvorbe u inaktivne metabolite pomoću placentarne 11 beta-hidroksisteroid dehidrogenaze, što dovodi do niskih koncentracija u fetusu (10-20% nižih nego u majke) (85). Nema povezanosti s ostalim anomalijama fetusa i patološkim ishodima trudnoće. Primjena peroralnog topičkog budezonida nije još dovoljno istražena, no smatra se da bi takva primjena trebala biti sigurnija zbog viskog stupnja razgradnje kortikosteroida prolaskom kroz jetru. Rektalni topički pripravci koriste se do trećeg tromjesečja ako nisu uočeni znakovi rizika za pobačaj ili prerani porođaj (86). Kod majke postoji rizik za pojavu gestacijske hipertenzije, dijabetesa i prijevremene rupture fetalnih ovojnica, te je potrebno kontinuirano praćenje (84).

Od imunosupresiva, za liječenje IBD koriste se tiopurini, ciklosporin i metotreksat. Većina podataka o ovim lijekovima dolazi iz studija o reumatološkim bolesnicima i onih s transplantiranim bubregom. Doze koje se koriste za trudnice s IBD niže su od onih nakon transplantacije, stoga su i nuspojave ipak rjeđe.

Tiopurini (azatioprin i merkaptopurin (6-MP)) mogu se primjenjivati kontinuirano u trudnoći u slučaju da se bolest ne može kontrolirati drugim lijekovima (87). Novije istraživanje iz 2012. godine pronašlo je povezanost tiopurina s preranim porođajem, ali ne i s kongenitalnim anomalijama i smanjenom porođajnom težinom (88). Prekid

terapije tiopurinima dovodi do visoke stope relapsa IBD što povećava rizik za nisku porođajnu težinu (32,87,89). Azatioprin prolazi kroz placentu, ali u fetusu se ne pretvara u aktivne metabolite zbog nedostataka inozinat pirofosforilaze u fetalnoj jetri. Terapija azatioprinom u muškaraca može dovesti do nepovoljnih ishoda u trudnoći, no nije dokazano na koji način (90). Istraživanja o 6-MP također nisu našla povezanost s fetalnim anomalijama i patološkim ishodima trudnoće (87). Kao i kod azatioprina, veća incidencija spontanih pobačaja i kongenitalnih anomalija nađena je u slučajevima kad je otac uzimao 6-MP unutar 3 mjeseca prije začeća (91). No, ti rezultati nisu dovoljno razjašnjeni zbog manjka podataka o aktivnosti bolesti u očeva, te malom uzorku. Terapija imunosupresivima može se provoditi kroz dulji period trudnoće, a u slučaju dobro kontrolirane bolesti trudnica može izabrati prekid terapije (58).

Ciklosporin je efikasan lijek za održavanje remisije kod trudnica s UC kod kojih nema odgovora na terapiju kortikosteroidima (92). Korisnost je dodatno povećana zbog rizika u slučaju moguće indikacije za operativni zahvat (93). Koristi se minimalna doza. U meta analizi, ciklosporin nije bio povezan s rizikom od kongenitalnih anomalija, ali jest s preranim porođajem. Pronađena je i veća učestalost djece niske porođajne težine. Nije sigurno je li to posljedica primjene ciklosporina ili same IBD. Stopa preživljenja djece je i u slučaju ovih komplikacija visoka (94).

Metotreksat je kontraindiciran najmanje tri mjeseca prije planirane trudnoće kod očeva, a mjesec dana kod majki, te kroz cijelo vrijeme trajanja trudnoće. Može dovesti do pobačaja, zbog čega se i koristi u indukciji pobačaja u slučaju ektopične trudnoće, i do multiplih skeletnih i drugih anomalija fetusa (74). Kongenitalne malformacije prisutne su u 9-17%. Žene koje planiraju trudnoću trebale bi prestati uzimati metotreksat i koristiti kontracepciju najmanje tri mjeseca prije začeća uz

obavezan nadomjestak folne kiseline (51,95,96). Najrizičnije razdoblje je 8.-10. tjedan gestacije uz doze jednake ili veće od 10 mg tjedno.

Primjena takrolimusa i mikofenolat mofetila nije još dovoljno istražena u trudnoći te se oni ne preporučuju. Ako je neophodno, takrolimus se može koristiti u minimalnim dozama kao alternativa još agresivnijim lijekovima uz obavezno praćenje krvnog tlaka i renalne funkcije trudnice. Mikofenolat mofetil povezan je s pobačajima i raznim malformacijama (97).

Kao biološka terapija, u primjeni je nekoliko lijekova koji su protutijela tumorskog faktora nekroze (anti-TNF). Često su nužni kod teške refraktorne ili fistulizirajuće CD. Iskustvo njihove primjene u trudnoći je ograničeno (97,98). Koriste se infliximab, adalimumab, certolizumab i natalizumab.

Infliximab je siguran za korištenje u vrijeme začeća kod muškaraca i žena i tijekom trudnoće, najmanje tijekom prva dva tromjesečja (99). Stope pobačaja ne razlikuju se značajno od onih u općoj populaciji (100,101). Smatra se da majčina protutijela počinju aktivno prelaziti posteljicu početkom ili do sredine drugog tromjesečja s najvišom koncentracijom u trećem tromjesečju pred termin. Visoke koncentracije infliximaba nađene su u pupčanoj krvi novorođenčadi (101,102). Klinički značaj toga nije sasvim jasan, ali povezuje se s povećanim rizikom za infekcije i slabijim odgovorom na cijepljenje u novorođenčadi i opisanim slučajevima diseminirane tuberkuloze (103). Prekid terapije krajem drugog ili početkom trećeg tromjesečja trebao bi smanjiti transport preko posteljice, a to je moguće kod trudnica čija je IBD u remisiji (102). Ako dođe do aktivacije bolesti, a termin je blizu, može se pokušati s kortikosteroidima (98).

Adalimumab se može koristiti tijekom začeća i prva dva tromjesečja bez značajnog rizika od kongenitalnih anomalija i patoloških ishoda trudnoće (104). Taj lijek prelazi

placentu, pa se 8 do 10 tjedana prije termina terapija prekida ako je bolest u remisiji (98,104).

Certolizumab je pegilirani Fab fragment humaniziranog anti-TNF-alfa monoklonalnog protutijela i on se minimalno transportira preko posteljice (104). Zbog toga se može koristiti tijekom začeća i kroz cijelu trudnoću sve do poroda.

Za natalizumab nema dovoljno podataka o sigurnosti tijekom trudnoće, no za sada nije nađena povezanost s kongenitalnim anomalijama (105).

Talidomid je lijek koji se pedesetih godina prošlog stoljeća koristio kao sedativ kod trudnica te je doveo do teratogenih učinaka u smislu fokomelije i neuropatije. No, kasnije se pokazalo da je efikasan u liječenju refraktorne ili fistulizirajuće CD, vjerojatno preko blokade TNF-alfa, a koristi se i za liječenje multiplog mijeloma (106). Sve bolesnice na terapiji talidomidom, koji se kod žena fertilne dobi koristi samo u slučaju neefikasnosti drugih lijekova, obvezno bi trebale koristiti kontracepciju (75).

Što se tiče sigurnosti oralnih kontraceptiva u žena oboljelih od IBD, nema još dovoljno podataka o njihovoj sigurnosti, no preporučuju se oni s najmanjom koncentracijom estrogena zbog povećanog rizika za tromboembolijske komplikacije koji je povećan kod žena oboljelih od IBD (40).

Oboljeli od IBD, pa tako i trudnice, često trebaju i simptomatsku terapiju za mučninu, abdominalne bolove i grčeve te proljeve. Za liječenje mučnine postoji nekoliko sigurnih lijekova za primjenu u trudnoći. To su metoklopramid, ondansetron, meklizin, derivati fenotijazina, vitamin B6, antagonisti H2-receptora, inhibitori protonske pumpe i sukralfat (107-110). Za reumatske bolove mogu se koristiti paracetamol i salicilati uz prekid uzimanja acetilsalicilne kiseline tjedan dana prije planiranog poroda zbog rizika od obilnijeg krvarenja kod poroda (111). Za liječenje abdominalnih bolova i grčeva može se koristiti kodein u niskim dozama (26). Antidijaroici bi se trebali

izbjegavati, osobito u ranoj trudnoći. Indicirani su kod jakih proljeva koji se ne mogu kontrolirati dijetom i preparatima kao što su kaolin, pectin, metamucil i psyllium. Difenoksilat s atropinom i loperamidom nije se pokazao teratogen u istraživanjima provedenima na životinjama, a istraživanja na ljudima još nema dovoljno. Opisani su neki slučajevi fetalnih malformacija kod ekspozicije difenoksilatom s atropinom, ali uzrok nije jasno utvrđen (112). Preporuča se upotreba neapsorbirajućih sredstava kao što je kolestiramin. Zbog njegovog nespecifičnog anionskog vezanja za tvari može doći do smanjene apsorpcije vitamina K, te se preporučuje kontrola faktora koagulacije. Isto tako, može doći i do ometanja apsorpcije drugih lijekova (113). U slučaju teške sideropenične anemije moguće je intravenski primjeniti željezo, no ne postoji dovoljno podataka o sigurnosti i efikasnosti tog postupka (114). Totalna parenteralna i enteralna prehrana u slučaju malnutricije sigurni su kod trudnica s IBD, kao i elementarne dijete (115).

Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) klasificirala je lijekove prema sigurnosti njihovog korištenja u trudnoći u pet kategorija. U kategoriju A pripadaju lijekovi koji u adekvatnim i kontroliranim istraživanjima na ljudima nisu pokazali rizik za fetus u prvom tromjesečju, bez dokaza za rizik u kasnijoj trudnoći. U kategoriji B nalaze se lijekovi koji nisu pokazali rizik u istraživanjima na životinjama, ali bez odgovarajućih studija na ljudima ili oni koji su pokazali rizik u istraživanjima na životinjama, ali ne i kod ljudi. Kategorija C predstavlja one lijekove kod kojih se rizik ne može isključiti. U kategoriji D su lijekovi s dokazanim rizikom, ali mogu se koristiti ako korist od liječenje prevladava potencijalni rizik, dok su lijekovi u kategoriji X kontraindicirani za vrijeme trudnoće. Mnogi lijekovi koji se koriste u liječenju IBD klasificirani su po ovim kategorijama (116) (Tablica 1).

Tablica 1: Lijekovi koji se koriste za liječenje IBD klasificirani po FDA

	B-kategorija	C ili D-kategorija	X-kategorija
Antibiotici	Metronidazol, Penicilini, Cefalosporini, Makrolidi	Ciprofloksacin, Tetraciklini, Sulfonamidi	
Aminosalicilati	5-ASA, Sulfasalazin		
Kortikosteroidi	Prednizon		
Imunosupresivi		Ciklosporin, Tiopurini, Takrolimus, Mikofenolat mofetil	Metotreksat, Talidomid
Biološki lijekovi	Infliximab		
Simptomatska terapija	Metoklopramid, Ondansetron, Antagonisti H2-receptora, Paracetamol, Loperamid	Difenoksilat + Atropin	

VIII. LIJEČENJE UPALNIH BOLESTI CRIJEVA TIJEKOM DOJENJA

Većina lijekova koji se koriste u liječenju IBD izlučuje se u majčino mlijeko. Kontrola IBD kod majke je važna, a postoje lijekovi koji su sigurni za primjenu tijekom dojenja te se zbog dobrobiti djeteta preporučuje dojenje kod ovih bolesnica.

Od antibiotika, metronidazol se izlučuje u mlijeko, a njegov učinak na dijete je nepoznat te se stoga ne preporučuje.

Ciprofloksacin se u majčinu mlijeku nalazi u niskim koncentracijama stoga se smatra sigurnim za primjenu kroz kraće vremensko razdoblje (117).

Sulfasalazin i 5-ASA sigurni su za primjenu u trudnoći. Izlučuju se u niskim koncentracijama, a sulfasalazin se uz to i slabo apsorbira iz crijeva djeteta. Njegov sulfapirdinski dio kompetitivnim vezanjem za serumske albumine može istisnuti nekonjugirani bilirubin s veznog mjesta, no zbog niskog afiniteta neonatalni ikterus razvija se iznimno rijetko. Ipak, majke koje doje djecu s hemolitičkom anemijom ne bi trebale uzimati sulfasalazin. Potrebno je praćenje djece zbog mogućeg razvoja proljeva (117,118).

Razine prednizona i njegovog metabolita prednizolona u majčinu mlijeku nisu klinički značajne (119).

Tiopurini, azatioprin i 6-MP, unatoč ograničenim saznanjima, smatraju se sigurnima za primjenu kod dojenja zbog niskih koncentracija u mlijeku, a metaboliti u dojenčetu nisu dokazani (120).

Ciklosporin je kontraindiciran kod žena koje doje. Izlučuje se u mlijeko, a koncentracije u dojenčeta dostižu terapeutske (121).

Dojenje je također kontraindicirano kod žena koje uzimaju metotreksat, koji se izlučuje u mlijeko, te se može akumulirati u tkivu dojenčeta.

Infliximab se može koristiti kod dojenja. U mlijeko se izlučuje u tragovima i slabo se apsorbira peroralno, čime je značajno smanjen sistemski štetni učinak (64). Postoje podaci koji pokazuju da bi na lokalnoj razini, u crijevima dojenčeta moglo doći do imunosupresije gastrointestinalnog trakta i time povećanog rizika za infekciju. Kod odluke o prestanku terapije uzima se u obzir i kontrola i aktivnost bolesti u majke (122,123). Slični su podaci i za adalimumab i pegilirani certolizumab (99,124).
Loperamid se može koristiti tijekom dojenja. Za difenoksilat i atropin nema dovoljno podataka, stoga se preporučuju iznimno u kratkim vremenskim razdobljima u niskim dozama i kod starijeg dojenčeta (117) (Tablica 2).

Tablica 2: Podjela lijekova koji se koriste za liječenje IBD prema dokazanoj sigurnosti tijekom dojenja

	Sigurni	**Ograničeni podaci**	**Kontraindicirani**
Antibiotici	Ciprofloksacin		Metronidazol
Aminosalicilati	5-ASA, Sulfasalazin		
Kortikosteroidi	Prednizon		
Imunosupresivi		Tiopurini	Metotreksat, Ciklosporin, Talidomid
Biološki lijekovi		Infliximab	
Simptomatska terapija	Loperamid	Difenoksilat + Atropin	

IX. ZAKLJUČAK

Utjecaj IBD na trudnoću i obrnuto može biti značajan, a njegova važnost proizlazi iz činjenice da se te bolesti javljaju najčešće u reproduktivnoj dobi. Cilj je jednak kod pacijentica koje nisu trudne i kod trudnica, a to je postići remisiju kod aktivne bolesti i održavati remisiju. Smanjenje fertiliteta opaža se nakon operativnih zahvata u slučaju UC i kod aktivne CD, no načelno bolesnice s IBD mogu začeti. Neki od lijekova mogu reverzibilno utjecati i na reproduktivnu sposobnost muškaraca oboljelih od IBD. Iako etiologija nije u potpunosti jasna, opažena je nasljedna sklonost ovim bolestima, a značajnija je za CD nego za UC. No, za aktivaciju bolesti osim genetske predispozicije, potrebni su i mnogi još nedovoljno poznati okolišni čimbenici. Trudnoća može proći normalno, te se normalan tijek i očekuje kod većine trudnica s IBD, ali u nekim slučajevima moguće su i teške komplikacije koje mogu dovesti do gubitka ploda ili ugroziti život trudnice. Ishod ovisi prije svega o aktivnosti bolesti. Ako je bolest pri začeću bila u remisiji, može se očekivati održanje remisije i normalan ishod trudnoće. Aktivna bolest povećava mogućnost komplikacija s nepovoljnim ishodom te perzistenciju ili čak pogoršanje bolesti. Važno je savjetovati pacijentice, ohrabriti ih na odluku o trudnoći, ali svakako i preporučiti planiranje trudnoće u vrijeme remisije. U slučaju aktivne bolesti, agresivnom medikamentnom terapijom trebalo bi što prije postići remisiju. Najveći problem je prva pojava IBD u trudnoći. Tijekom trudnoće trebalo bi izbjegavati sve radiološke pretrage osim ultrazvuka, te endoskopske zahvate i kirurško liječenje, što ponekad nije moguće. Ti zahvati koriste se samo kad su neophodni, kod najtežih slučajeva. Način poroda planira se individualno, u suradnji s opstetričarom. IBD u pravilu nisu kontraindikacija za vaginalni porod. Jedino u slučaju perianalne bolesti preferira se carski rez. Utjecaj

svih lijekova, osobito novije generacije, na plod nije još dovoljno istražen. Ipak, za većinu lijekova koji se inače koriste za liječenje IBD postoji dovoljno iskustva da bi se proglasili sigurnima u trudnoći. S vremenom, uz novija istraživanja, sve više lijekova bit će svrstano u jednu od skupina po FDA klasifikaciji. Također je moguće određenu terapiju nastaviti i tijekom dojenja te se, zbog dobrobiti dojenja za dijete, bolesnicama savjetuje dojenje. Uz sva današnja saznanja, moguće je tijekom trudnoće i dojenja uspješno kontrolirati upalne bolesti crijeva kod žena uz minimalan rizik za dijete, te u najvećem broju slučajeva, takva trudnica rodi zdravo dijete.

X. ZAHVALE

Zahvaljujem se prije svega svom mentoru, prof.dr.sc. Marku Duvnjaku na podršci pri izradi ovog diplomskog rada. Također se zahvaljujem i cijelom odjelu Gastroenterologije I KBC-a Sestre Milosrdnice, na kojem sam provela dvije godine kao demonstrator iz kliničke propedeutike i kroz to vrijeme razvila sve veće zanimanje za gastroenterologiju te općenito za internu medicinu. Posebno se zahvaljujem dr.sc. Luciji Virović Jukić na pomoći i savjetima pri izradi ovog diplomskog rada.

XI. LITERATURA

1. B. Vrhovac i sur. (2008) Upalne bolesti crijeva. Adela Pavičić (Ur.) Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak

2. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? World J Gastroenterol2006;12(38):6102-08.

3. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. Gastro May 2004;126(6):1504-17.

4. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2011;140:1785-1794.

5. Joshua R. Korzenik. Past and Current Theories of Etiology of IBD Toothpaste, Worms, and Refrigerators. J Clin Gastroenterol 2005;39:S59-S65.

6. Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. Nat Rev Immunol. 2003;3:521-33.

7. Lodes MJ, Cong Y, Elson CO, Mohamath R, Landers CJ, Targan SR, et al. Bacterial flagelin is a dominant antigen in Crohn disease. J Clin Invest 2004;113:1296-306.

8. Gor DO, Rose NR, Greenspan NS. TH1-TH2: a procrustean paradigm. Nat Immunol. 2003;4:503-5.

9. Abreu MT, Arditi M. Innate immuniti and toll-like receptors: clinical implications of basic science research. J Pediatr 2004;144:421-9.

10. Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2003; 124:521-36.

11. Vermiere S, Pierik M, Hlavaty T, et al. Association of organic cation transporter risk haplotype with perianal penetrating Crohn's disease but not with susceptibility to IBD. Gastroenterology 2005;129:1845-53.

12. Yap LM, Ahmad T, Jewell DP. The contribution of HLA genes to IBD susceptibility and phenotype. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004;18:577-96.

13. Ho GT, Nimmo ER, Tenesa A, et al. Allelic variations of the multidrug resistance gene determine susceptibility and disease behavior in ulcerative colitis. Gastroenterology 2005;128:288-96.

14. Yu Y, Sitaraman S, Gerwitz AT. Intestinal epithelial cell regulation of mucosal inflammation. Immunol Res. 2004;29:55-68.

15. Danese S, Sans M, Fiocchi. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. Autoimmun Rev. 2004;3:394-400.

16. Ahmad T, Satsangi J, McGovern D, Bunce M, Jewell DP. Review acticle: the genetics of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther, 2001;15:731-48.

17. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. Gastroenterology 2001; 120:816.

18. 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.

19. Henckaerts L, Van Steen K, Verstreken I, et al. Genetic risk profiling and prediction of disease course in Crohn's disease patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:972.

20. Yang H, McElree C, Roth MP, et al. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. Gut 1993;34:517-24.

21. Shelly A. Cummings and David T. Rubin. The Complexity and Challenges of Genetic Counselling and Testing for Inflammatory Bowel Disease. Journal of Genetic Counseling, 2006.

22. Mountfield R, Bampton P, Prosser R, et al. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: A mismatch of perception and reality affects family planning decisions. Inflamm Bowel Dis 2009;15:720-5.

23. Cornish J, Tan E, Teare J, *et al*. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. Gut 2007;56:830–7.

24. 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.

25. Ravid A, Richard C, O'Connor BI, et al. Fertility after ileal poUKh-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. Gastroenterology 2001;120(Suppl 1):2417.

26. Present DH. Pregnancy and inflammatory bowel disease. In: Bayless TM, Hanauer SB, editors. Advanced therapy of inflammatory bowel disease. 2nd edition. Ontario: B.C. Decker, Inc.; 2001:613-8.

27. Woolfson K, Cohen Z, McLeod RS. Crohn's disease and pregnancy. Dis Colon Rectum 1990;33:869–73.

28. Kjaergaard N, Christensen LA, Lauritsen JG, Rasmussen SN, Hansen SH. Effects of mesalazine substitution on salicylazosulfapyridine-indUKed seminal abnormalities in men with ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1989;24:891-6.

29. Damgaard B, Wettergren A, Kirkegaard P. Social and sexual function following ileal poUKh-anal anastomosis. Dis Colon Rectum 1995;38:286-9.

30. 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.

31. Mulin GE. Micronutrients and inflammatory bowel disease. Nutr Clin Prect 2012;27:136.

32. Norgard B, Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. Am J Gastroenterol 2000;95:3165.

33 Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, et al. Crohn's disease is a risk factor for preterm birth. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:509.

34. Moser MA, Okun NB, Mayes DC, et al. Crohn's disease, pregnancy, and birth weight. Am J Gastroenterol 2000;95:1021-6.

33. Sawczenko A, Lynn R, Sandhu BK. Variations in initial assessment and management of inflammatory bowel disease across Great Britain and Ireland. Arch Dis Child 2003;88(11):990–4 Nov.

36. Broms G, Granath F, Linder M, et al. Complications from inflammatory bowel disease during pregnancy and delivery. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:1246.

37. Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:724.

38. Fonager K, Sorensen HT, Olsen J, Dahlerup JF, Rasmussen SN. 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.

39. Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1990;99:987–94.

40. Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 2003;32(1):323-40.

41. Ilnyckyji 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.

42. Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF. Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perieal involvement in woman with Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1995;90:1918-22.271.

43. Van Horn C, Barrett P. Pregnancy, delivery, and postpartum experiences of fifty-four women with ostomies. J Wound Ostomy Continence Nurs 1997;24:151.

44. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG. Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long term consequences and outcomes. Dis Colon Rectum 2004;47:1127-35.

45. Ramalingam T, Box B, Mortensen NM. Pregnancy delivery and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Dis Colon Rectum 2003;46(9):1267–92.

46. Remzi FH, Gorgun E, Bast J, et al. Vaginal delivery after ileal pouch-anal anastomosis: a word of caution. Dis Colon Rectum 2005;48:1691–9.

47. Polle SW, Vlug MS, Slors JF. Effect of vaginal delivery on long term pouch function. Br J Surg 2006;93:1394–401.

48. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S. Pregnancy in ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1983;18:735.

49. Buyon JP. The effects of pregnancy on autoimmine disease. J Leukoc Biol 1998;63:281.

50. Rogers RG, Katz VL. Course of Crohn's disease during pregnancy and its effects on pregnancy outcome: a retrospective review. Am J Perinatol 1995;12:262.

51. Alstead EM. Inflammatory bowel disease in pregnancy. Postgrad Med J 2002;78:23–6.

52. Smink M, Lotgering FK, Albers L, de Jong DJ. Effects of childbirth on the course of Crohn's disease; results from a retrospective cohort study in the Netherlands. BMC Gastroenterol 2011;11:6.

53. 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.

54. Agret F, Cosnes J, Hassani Z, et al. Impact of pregnancy on the clinical activity of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:509.

55. Riis L, Vind I, Politi P, et al. Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2006;101:1539-45.

56. Castiglione F, Pignata S, Morace F, et al. Effects of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. Ital J Gastroenterol 1996;28:199.

57. Nwokolo C, Tan WC, Andrews HA, et al. Surgical resections in parous patients with distal ileal and colonic Crohn’s disease. Gut 1994;35:220-223.

58. Friedman S, Regueiro MD. Pregnancy and nursing in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 2002;31(1):265-73.

59. Toppenberg KS, Hill DA, Miller DP. Safety of radiographic imaging during pregnancy. Am Fam Physician 1999;59:1813-8.

60. Garden AS, Weindling AM, Griffiths RD, Martin PA. Fast-scan magnetic resonance imaging of fetal anomalies. Br J Obstet Gynaecol 1991;98:1217-22.

61. ASGE Standard of Practice Committe, Shergill AK, Ben-Menachem T, et al. Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. Gastrointest Endosc 2012;76:18.

62. 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.

63. 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.

64. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. J Crohn Colitis 2010;4:63.

65. Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD patient. Inflamm Bowel Dis 2008;14:1736.

66. Subhani JM, Hamilton MI. Review article: the management of inflammatory bowel disease during pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 1998;12:1039-53.

67. Juhasz ES, Fozard B, Dozois RR, et al. Ileal pouch-anal anastomosis function following childbirth. An extended evaluation. Dis Colon Rectum 1995;38:159-65.

68. Boulton R, Hamilton M, Lewis A, et al. Fulminant ulcerative colitis in pregnancy. Am J Gastroenterol 1994;89:931.

69. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, Marion JF, Rubin PH, Scherl E, Present DH. The effect on the fetus of maedications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. Am J Gastroenterol. 2004;99:656-61.

70. Czeizel AE, Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:322.

71. Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego I, et al. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 1997;44:179.

72. Falagas ME, Walker AM, Jick H, et al. Late incidence of cancer after metronidazole use: a matched metronidazole user/nonuser study. Clin Infect Dis 1998;26:384.

73. Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective conterolled study. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:1336.

74. Kane S. Managing pregnancy in IBD. Inflammatory Bowel Disease Monitor 2002;4:2-11.

75. Steinlauf AF, Present DH. Medical management of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 2004 Jun;33(2):361-85.

76. Mogadam M, Dobbins WO 3rd, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. Gastroenterology 1981;80:72.

77. Esbjorner E, Jarnerot G, Wranne L. Sulphasalazine and sulpahapyridine serum levels in children to mothers treated with sulphasalazine during pregnancy and lactation. Acta Pediatr Scand 1987; 76:137-42.

78. 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.

79. Moody GA, Probert C, Jayanthi V, et al. 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.

80. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. Gastroenterology 1998;114:23.

81. Lamah M, Scott HJ. Inflammatory bowel disease and pregnancy. Int J Colorectal Dis 2001;17:216-22.

82. Bell CM. Habal FM. Safety of topical 5-aminosalicylic acid in pregnancy. Am J Gastroenterol 1997;92:2101-2.

83. US Food and Drug Administration. Asacol (mesalamine) delayed release tablets – Detailed View: Safety Labeling Cahanges Approved By FDA Center for Drug Evaluation and research (CDER) May 2010. http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm215476.htm Accessed 3 February 2014

84. Park_Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analyisis of epidemiological studies. Teratology 2000;62:385.

85. Yang K, Placental 11 beta-hidroksisteroid dehydrogenase: barrier to maternal glucocorticoids. Rev Reprod 1997;2:129.

86. Ferrero S, Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2004 Sep;270(2):79-85.

87. Francella A, Dylan A, Bodian C, et al. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. Gastroenterology 2003;124:9.

88. Akbari M, Shah S, Velayos FS, et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcome from female and male patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2013;19:15.

89. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bpwel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. Gut 2011;60:198.

90. DejacoC, Mittermaier C, Reinisch W, et al. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2001;121:1048-53.

91. 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.

92. Reddy D, Murphy SJ, Kane SV, et al. Relapses of inflammatory bowel disease during pregnancy: in-hospital management and birth outcomes. Am J Gastroenterol 2008;103:1203.

93. Bertschinger P; Himmelman A, Risti B, Follath F. Cyclosporine treatment of severe ulcerative colitis during pregnancy. Am J Gastroenterol 1995;90:330.

94. Bar OZ B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. Transplantation 2001;71:1051.

95. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosupresive drugd and reproduction. Arthritis Res Ther 2006;8:209.

96. Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. J Rheumatol 2003;30:241.

97. O'Donnell S, O'Morain C. Review article: use of antitumour necrosis factor therapy in inflammatory disease during pregnancy and conception. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:885.

98. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy fir IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: pregnancy and pediatrics. Am J Gastroenterol 2011;106:214.

99. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving inliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Am J Gastroenterol 2004;99:2385.

100. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. Inflamm Bowel Dis 2011;17:1846.

101. Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, et al. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1255.

102. Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, et al. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:318.

103. Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. J Crohns Colitis 2010;4:603.

104. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:286.

105. Nazareth M, Christiano L, Kooijmans M. Natalizumab use during pregnancy. Am J Gastroenterol 2008;104.

106. 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.

107. Buttino Jr. L, Coleman SK, Bergauer NK, Gambon C, Stanziano GJ. Home subcutaneous metoclopramide therapy for hyperemesis gravidarum. J Perinatol 2000;20:359-62.

108. Baron TH, Ramirez B, Richter JE. Gastrointestinal motility disorders during pregnancy. Ann Intern Med 1993;118:366-75.

109. 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.

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. Gladman D, Urowitz M. Rheumatic disease in pregnancy. In: DuffyBA, editors. Medical complications during pregnancy Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 415-38.

112. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation, 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 2008.

113. Mela M, Mancuso A, Burroughs AK. Review article: pruritus in cholestatic and other liver diseases. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:857-70.

114. 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 Aug;79(8):720-2.

115. Subhani JM, Hamiliton MI. Review article: the management of inflammatory bowel disease during pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 1998;12:1039-53.

116. US Food and Drug Administration. Development & Approval Process (Drugs). Pregnancy and Lactation Labeling. May 2008. http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/labeling/ucm093307.htm Acessed 27 February 2014

117. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human mmilk. Pediatrics 2001;108:776.

118. Nelis GF. Diarrhoea due to 5-aminosalicylic acid in breast milk. Lancet 1989;1:383.

119. Greenberger PA, Odeh YK, Fredriksen MC, Atkinson AJ Jr. Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk. Clin Pharmacol Ther 1993;53:324.

120. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, et al. Azathioprine treatment during lactation. Aliment Pharmacol Ther 2008;28:1209.

121. Petri M. Immunosupressive drug use in pregnancy. Autoimmunity 2003;36:51.

122. Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U, et al. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2011;5:555.

123. Miehsler W, Novacek G, Wenzl H, et al. A decade of infliximab: The Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis 2010;4:221.

124. Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, et al. Adalimumab level in breast milk of a nursing mother. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:475.

XII. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 7.4.1988. u Zagrebu. Završila sam OŠ Pantovčak i V. Gimnaziju u Zagrebu nakon čega sam godinu dana studirala na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu. 2008. godine upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu, koji redovno završavam s vrlo dobrim uspjehom. Tijekom studija radila sam kao demonstrator na Katedri za Medicinsku kemiju i biokemiju te kao demonstrator iz kliničke propedeutike na Katedri za Internu medicinu. Od 2011. posjedujem Cambridge ESOL certifikat razine B2 za engleski jezik. Njemački jezik učila sam 8 godina, a završila sam i početni tečaj španjolskog jezika. Amaterski se bavim konjičkim sportom, od 2005. godine kao licencirani natjecatelj pri Hrvatskom konjičkom savezu. Posjedujem vozačku dozvolu kategorija A i B.