

Gebelik ve Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı

Prof. Dr. Ömer ŞENTÜRK

Mide içeriğinin kardiyaadan özofagusa doğru yer değiştirmesine gastroözofajiyal reflü adı verilir (GÖR). GÖR kişide semptom yaratır ve/veya özofagus mukozasında zedelenmeye yol açarsa buna da gastroözofajiyal reflü hastalığı (GÖRH) denir. GÖRH gebelik sırasında sık karşılaşılan bir sorundur. Genellikle ikinci trimesterde başlar ve gebelik ilerledikçe şiddeti artar. Gebeliğın sona ermesini takiben kısa süre sonra ortadan kalkar veya azalır.

Epidemioloji

Retrosternal yanma, gebeliklerin %30-50'sinde görülmekle birlikte bazı toplumlarda bu oran %80'lere kadar çıkabilir. Yanmanın sıklığı ve şiddeti gebeliğın ilerlemesi ile artar. İlk trimesterde %22'lerden ikinci trimesterde %39'a, üçüncü trimesterde ise %72'lere çıkar. Retrosternal yanma gebelik yaşı, gebelikten önce reflü varlığı ve çocuk sayısıyla doğru, anne yaşı ile ters orantılıdır. Gebelikten önceki vücut kitle indeksi, gebelik esnasında alınan kilo veya etnik köken ile GÖRH arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (1, 2).

Patogenez

Gebelikte GÖRH'e zemin hazırlayan mekanizmalar arasında en önemlisi azalmış alt özofagus sfinkter (AÖS) basıncıdır. Bununla birlikte mekanik faktörler de önemli rol oynayabilir.

Alt özofagus sfinkter basıncı

Gebelik ilerledikçe sfinkter basıncı giderek azalır ve 36. haftada en düşük düzeye iner. Gebeliğın sonlanmasından bir süre sonra normale döner. Gebelik intragastrik basıncı artırmasına karşın AÖS basıncını artırmamakta, buna AÖS tonüsündeki azalma da eklenince GÖRH oluşması kolaylaşmaktadır. İlerleyen gebelik süresi ile östrojen, östrodiol ve progesteron gibi hormonların düzeylerinde progressif artış ile AÖS basıncındaki azalma ve reflü şiddetinde artış paralellik gösterir (3).

Mekanik faktörler

Büyüyen uterusun neden olduğu karın içi basınç artışı reflü için önemli bir mekanizmadır. Gebelik esnasında intragastrik basınç normalin iki katı kadar artar. Doğum eylemi esnasında maksimum seviyeye ulaşır ve doğum sonrası hızla düşer. Gastrik volüm ile basınç arasında ilişki yoktur (4).

Diğer Faktörler

AÖS basıncındaki azalmaya neden olan diğer bir faktör de gastrointestinal pasajdaki değişikliklerdir. Özofagus motilitesindeki yetersizlik GÖRH'de en sık karşılaşılan anormalliktir. Gebelerde özofagus peristaltizminde yavaşlama ve amplitüdünde azalma görülür. Peristaltizmdeki bu değişiklikler asit klerensini azaltarak hastadaki reflü problemini daha da şiddetlendirir. Gebeliğın mide asidi, safra reflüsü ve özofagus mukozasındaki hücresel koruyucu faktörler üzerindeki etkisi bilinmemektedir (5).

Klinik bulgular

Gebelik sırasında görülen GÖRH'ün klinik özellikleri gebe olmayanlara göre farklı değildir. Retrosternal yanma esas semptom olup gebelik ilerledikçe şiddetlenir. GÖRH'ün özofagus dışı

bulguları olarak ses kalınlaşması, kronik öksürük, kronik larenjit ve astım, komplikasyonları olarak da özofajit, kanama ve striktür sayılabilir.

Tanı

Gebelik sırasında görülen GÖRH'nin tanısı temel olarak semptomlara dayanır. Klasik retrosternal yanma hissi GÖRH tanısı için %90 duyarlılık ve özgünlük taşımaktadır (6). Normal yetişkinlerde kullanılan baryumlu grafi gibi radyolojik yöntemlerden kaçınılmalıdır. Özofagus manometresi ve pH metre gebelerde güvenle kullanılabilir, ancak nadiren gereklidir. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi, reflü semptomlarını veya komplikasyonlarını değerlendirmede tercih edilecek yöntem olup, dikkatli yapıldığında anne veya fetus için herhangi bir risk oluşturmaz.

Tedavi

Gebelik ve reflü hastalığında esas zorluk, tedavide kullanılacak ilaçların potansiyel teratojenik etkisi nedeniyle gebelik esnasında kullanılmamasıdır. Semptomlar hafif ise diyet ve günlük alışkanlıklarda birtakım değişiklikler yeterli olabilir. Bunlar; gece geç vakitlerde veya yatmadan önce yemek yememek, yatağın baş kısmını 10-15 cm kadar yükseltmek, retrosternal yanmaya neden olduğu bilinen gıda ve ilaçlardan kaçınmak gibi önlemlerdir. Zaten fetusa zararlı olan alkol ve sigara gibi alışkanlıkların da terk edilmesi reflü semptomlarında azalma sağlayabilir.

Reflü tedavisinde kullanılacak ilaçlar; antasitler, sukralfat, H₂-reseptör antagonistleri, prokinetikler ve proton-pompa inhibitörleri (PPI) dir. Bu ilaçlar ABD'de "Food and Drug Administration" (FDA) tarafından gebelikte taşıdıkları risk açısından risksiz olandan en fazla riskli olana kadar A, B, C, D ve X olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Gebelikte kullanılacak ilaçların FDA sınıflandırması

Kategori A: Kontrollü insan çalışmalarında fetal riskin olmadığı gösterilmiş olan ilaçlar.
Kategori B: Hayvan çalışmalarında risk yok veya riskler insan çalışmaları ile doğrulanmamış olanlar.
Kategori C: Hayvan çalışmalarında risk gösterilmiş ancak insan çalışmaları yetersiz veya yok.
Kategori D: İnsan çalışmalarında kesin olarak fetal anomaliler gösterilmiş, ancak risklerinden daha fazla potansiyel yararlar olabilir.
Kategori X: İnsan veya hayvan çalışmalarında fetal anomaliler nedeniyle kullanımı kontrendike olan ilaçlar.

Bir gebelikte teratojenik periyod tipik olarak son menstrüel siklustan itibaren 31-71. günler arasındadır. Aslında organogenez periyodunun en kritik dönemi gestasyonun ilk 10 haftasıdır. Otuzbirinci günden önce teratojenik etkilere maruz kalmada ya hep, ya hiç kuralı geçerli olup, fetus ya ölür, ya da anomali oluşmaksızın yaşamaya devam eder (7). Gebelik esnasında GÖRH için kullanılacak ilaçlar FDA sınıflandırmasına göre Tablo 2'de özetlenmiştir.

Antasitler

Gebelerin %30-50'si gebelikleri süresince retrosternal yanma ve asit reflüsünün oluşturduğu diğer semptomlar nedeniyle antasit kullanır. Magnezyum, alüminyum veya kalsiyum içeren

antacidler hayvan çalışmalarında teratojen değildirler (8). Ancak midede hidroklorik asit ile reaksiyonu sonucu magnezyumun % 15-30'u ve alüminyumun da daha küçük bir kısmı absorbe edilir. Kalsiyum içeren antacidlerin hipertansiyon ve preeklampsi açısından da potansiyel yararları olduğu için tercih edilebilir (9). Kalsiyum karbonat gebelikte konstipasyon sıklığını artırmamaktadır (10). Aljinik asit ile kombine kullanılan ve magnezyum trisilikat içeren antacidler uzun süre ve yüksek doz kullanılırsa fetal nefrolityazis, hipotoni, respiratuar distres ve kardiyovasküler yetmezliğe neden olabilir (11). Magnezyum sülfat herhangi bir yan etki oluşturmaksızın eklampsi riskini plaseboya göre %50 düşürdüğü, maternal mortaliteyi azalttığı gözlenmiştir (12). Ancak doğuma yakın kullanılan magnezyum sülfat doğumu yavaşlatabileceği ve konvülsiyonlara neden olabileceği için gebeliğin son haftalarında tercih edilmemelidir. Sodyum bikarbonat içeren antacidler anne ve fetusta metabolik alkaloz ve su tutulmasına neden olacağı için gebelik süresince kullanılmamalıdır. Ayrıca mide asiditesi demir emilimi için gerekli olduğundan demir preparatı kullanan gebenin farklı zamanda antacid kullanması gerekir. Antacid ve ranitidin kombinasyonu tek başına antacidlerden daha etkilidir (13, 14).

Tablo 2. Gebelikte GÖRH tedavisinde kullanılacak ilaçların FDA klasifikasyonu

İlaçlar	FDA klas.	Öneriler
<i>Antacidler</i>		
Alüminyum, kalsiyum veya magnezyum içeren antacidler	Yok	Gebelikte kullanımı güvenli
Magnezyum trisilikat	Yok	Uzun süre yüksek doz kullanılmamalı
Sodyum bikarbonat	Yok	Metabolik alkaloz ve sıvı yüklenme riski nedeniyle güvenli değil
<i>Mukozal protektanlar</i>		
Sukralfat	B	Hayvanlarda teratojenik değil. Minimal emiliminden dolayı kullanılabilir
<i>H₂RA</i>		
Simetidin	B	Kontrollü bir insan çalışmasında kabul edilebilir güvenli bulunmuştur.
Ranitidin	B	Gebelikte etkinliği tespit edilmiş tek H ₂ RA
Famotidin	B	İnsanlarda güvenilirliğine dair bilgiler yetersiz.
Nizatidin	B	Gebelikte kullanımı önerilmez. Hayvanlarda spontan abortus ve malformasyonlara neden olduğu bildirilmiş.
<i>Prokinetikler</i>		
Sisaprid	C	Hayvanlarda embriyotoksik ve fetotoksiktir. İnsanlarda gebelikte kabullenilebilir güvenli bulunmuş, ancak fatal kardiyak aritmi yan etkisi nedeniyle FDA tarafından geri çekilmiştir.
Metoklopramid	B	İnsan ve hayvan çalışmalarında teratojenik etki gözlenmemiştir.
<i>Proton pompa inhibitörleri</i>		
Omeprazol	C	Hayvanlarda embriyotoksik ve fetotoksiktir. Doğumda aspirasyon profilaksisi için kullanılabilir.
Lansoprazol	B	Fetal teratojenite veya zarar bilinmiyor.
Rabeprazol	B	Gebelikte aspirasyon profilaksisi için kullanılabilir.
Pantoprazol	B	
Esomeprazol	B	

Sukralfat

Sukralfat pepsin aktivitesini inhibe ederek mukozayı ülser oluşumuna karşı korur. Bu etkisi sistemik değil, lokaldır. Sukralfatın her gramı 207 mg alüminyum içerir ve fetal toksisiteden de bu sorumludur. Ancak böbrek fonksiyonları normal olan bir gebede emilen küçük miktar risk oluşturmaz.

Histamin₂ reseptör antagonistleri (H₂ RA)

GÖRH'ün tedavisinde H₂ RA'leri gebe olmayanlarda yerlerini PPI'lerine bırakmalarına karşın diyet ve antasit gibi önlemlere rağmen retrosternal yanması devam eden gebelerde halen en sık kullanılan en güvenilir ilaçlardır. Bunlar FDA'nın B kategorisindeki ilaçlardır.

Simetidin

FDA'nın ilk onay verdiği H₂ RA olmasının ve birçok çalışmada referans teşkil etmesinin ötesinde ülkemizde artık kullanımı yoktur. Simetidin zayıf antiandrojen etkisi vardır. Hayvan ve insanlarda simetidin kullanımına bağlı olarak fetusta herhangi bir konjenital anomali artışı saptanmamıştır. Bununla beraber feminizan yan etkileri nedeniyle gebelikte kullanılması tavsiye edilmemektedir (15).

Ranitidin

Gebelikte etkinliği kanıtlanmış tek H₂ RA'dir. Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada diyet ve antasit tedavisine yanıt vermeyen GÖRH'ü olan gebelerde günde bir veya iki kez 150 mg kullanılan ranitidin önemli ölçüde etkili bulunmuştur (15). Ranitidin ile yapılan rat ve tavşan çalışmalarında insanlarda kullanılan dozun 160 katı kadar yüksek dozların fertilite ve fetal toksisiteye neden olmadığı gözlenmiştir. Sonuç olarak hayvan ve insan çalışmalarında teratojenik, toksik ve simetidinden farklı olarak antiandrojenik etkisi de olmaması nedeniyle gebeliğin ilk trimesterinden itibaren güvenle kullanılabilir (16).

Famotidin

Gebelikte kullanımına dair çok az bilgi vardır. Yapılan rat çalışmalarında fertilite bozukluğu, fetal toksisite, teratojenite gözlenmemiştir. Simetidine gözlenen antiandrojenik yan etki de yoktur (17).

Nizatidin

Hayvan çalışmalarında teratojenik ve antiandrojenik etkisi olmamasına karşın fetal düşük, ölü doğum, düşük doğum ağırlığı gibi olumsuz sonuçlara yol açması nedeniyle gebelikte diğer H₂ RA'nin kullanılması daha emniyetli görünmektedir (18, 19).

Prokinetik ilaçlar

Bu grup ilaçlardan metoklopramid ve sisaprid GÖRH'de H₂ RA'leri kadar semptomatik rahatlama sağlamalarına karşın özofajitin iyileşmesinde daha az etkilidirler.

Metoklopramid

Antidopaminerjik etkilidir. Alt özofagus basıncını artırır, asit klirensini ve gastrik boşalmayı hızlandırarak etki gösterir. Gebelikte esas olarak bulantı ve kusma tedavisi için kullanılır. Deneysel çalışmalarda fetal toksisite gözlenmediği gibi, insanlarda da konjenital malformasyonlar ve neonatal toksisite tespit edilmemiştir (20).

Sisaprid

Myenterik pleksustan asetilkolin salınımına neden olarak AÖS basıncını yükseltir, asit klirensini ve gastrik boşalmayı hızlandırır. Rat ve tavşan çalışmalarında yüksek dozlarda düşük doğum ağırlıklı fetus ve fetal ölüm bildirilmiştir. Ancak sınırlı sayıda insan çalışmalarında herhangi bir konjenital anomali bildirilmemiştir. Özellikle sitokrom P-450 enzim sistemini kullanan diğer ilaçlarla beraber ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, torsade de point ve QT uzaması gibi fatal kardiyak aritmilere neden oluğu için kullanımdan kaldırılmıştır (21).

Proton-pompası inhibitörleri

PPİ'leri GÖRH semptomlarını kontrol altına almada ve özofajiti iyileştirmede en etkili ilaçlardır. Hastaların %70-80'inde semptomatik rahatlama sağlarken, özofajitte 4-8 haftalık tedavi ile en az %80 iyileşme sağlamaktadır (22). PPİ'leri gebelikte H₂ RA'leri gibi yaygın olarak kullanılmadıkları için güvenilirlikleri konusunda bilgiler sınırlıdır. Ancak H₂ RA'lerine cevapsız GÖRH'ü olan gebelerde kullanılması uygundur.

Omeprazol

Omeprazolün hayvan çalışmalarında fetal toksisiteye neden olduğunun gösterilmesi ve bazı insan çalışmalarında da kardiyak malformasyon riskini artırdığı şüphesi nedeniyle kategori C'de yer alır ve gebelikte kullanım emniyeti görecelidir. İlk trimesterde teratojenik etkisi gözlenmemiştir (23). Omeprazol kullanan gebe kadınlarda anensefali ve hidrosefali gibi doğumsal anomaliler bildirilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda ve Zollinger-Ellison sendromlu, omeprazol kullanımı zorunlu olan iki vakada normal doğum bildirilmiştir (24, 25). Omeprazol ve H₂RA'lerin kullanıldığı gebelerle, tedavisiz takip edilen gebelerde yapılan karşılaştırılmalı bir çalışmada canlı doğum ve doğum ağırlığı bakımından fark bulunmamıştır (26).

Lansoprazol

Rat ve tavşanlarda insanlarda tavsiye edilen dozların sırasıyla 40 ve 160 katları kullanılmış ancak herhangi bir fertilitte bozukluğu veya fetal toksisite bulgusu tespit edilmemiştir. Lansoprazolün gebelerde güvenilirliğine dair bilgiler sınırlıdır. Bir çalışmada ilk trimesterde lansoprazol kullanan 6 gebeden birinin prematür doğum, birinin de ikiz doğum yaptığı bildirilmiştir. Bir başka bildirimde asit baskılayıcı tedavi olarak annelerinde lansoprazol kullanılan 13 infanttın birinde inmemiş testis, diğerinde de atrial septal defekt tespit edilmiştir (27). Sonuç olarak lansoprazolün hayvan çalışmalarında teratojenitesinin olmamasına rağmen insanlarda gebelik sırasında kullanımına dair yeterli bilgi yoktur. Bu nedenle ilk trimesterde kullanılmaması benimsenen en güvenli yaklaşımdır.

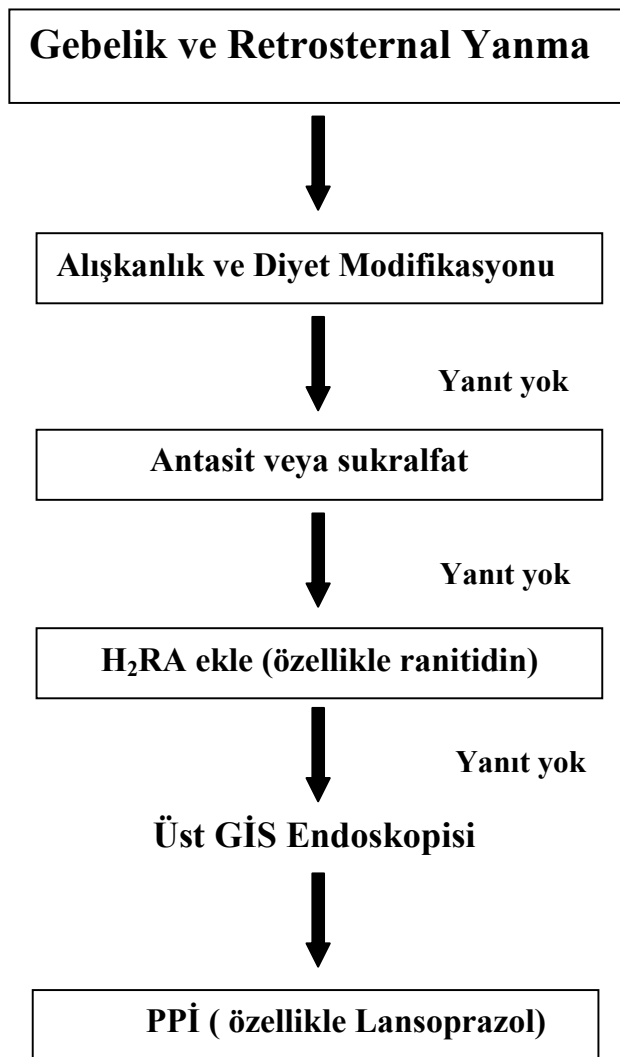
Yeni proton-pompası inhibitörleri; rabeprazol, pantoprazol ve esomeprazol

Yeni PPİ'lerinin hayvan çalışmalarında emniyetli olduklarına dair veriler üretici firmaların ürün bilgisi temeline dayanmaktadır. İnsanlarda gebelik döneminde kullanımına dair herhangi bir veri olmadığından gebelerde kullanılmaktan kaçınılmalıdır.

Gebelerde GÖRH Tedavisine Yaklaşım (algoritma)(Tablo 3)

Günümüzde gebe olmayan GÖRH'ün tedavisinde tam doz PPİ ile başlayıp daha sonra gerek görüldükçe PPİ'leri, H₂RA'leri, prokinetikler veya antasitler kullanılırken (step-down yaklaşım), gebelerde fetusu korumak amacıyla step-up yaklaşım zorunludur. Diğer bir deyişle tedaviye en az riskli olandan başlanmalıdır. Hafif vakalarda ilaç kullanmaksızın yatmadan 2-3 saat önce yemek yememek, akşam öğünlerinde yağlı- baharatlı gıdalardan kaçınmak ve yatağın baş kısmını

yükseltmek gibi basit önlemler yeterli olabilir. İlaç tedavisine yemeklerden sonra ve yatarken alınan antasit veya günde üç kez 1 g sukralfat ile başlanmalıdır. İlk trimesterde sistemik etkili ilaç kullanmaktan kaçınılmalıdır. Ancak tedavi açısından riskler ve yararlar göz önüne alınmalı ve hasta yeterince bilgilendirilmelidir. Sistemik tedaviye günde bir kez, özellikle semptomların yoğun olduğu akşam yemeğinden sonra olmak üzere başlanır, gerekirse günde iki kez verilebilir. H₂RA'lerinden gebelikteki etkinliği ve güvenlik profili nedeniyle ranitidin ilk seçenektir. PPI'leri tedaviye dirençli olgularda son seçenek olarak düşünülebilir. Ancak PPI kullanmadan önce endoskopi yapılması uygun olacaktır. Lansoprazol diğer PPI'lerine göre güvenlik profili daha iyi olduğu için tercih edilebilir (kahvaltıdan önce 30 mg). Hastalık kendini sınırlayacağı ve doğum sonrası gerileyeceği için antireflü cerrahisinden kaçınılmalıdır.



Tablo 3. Gebelerde gastroözofajiyal reflü hastalığının tedavi algoritması

Laktasyon Döneminde Gastroözofajiyal Reflü Hastalığı

GÖRH semptomları genellikle doğumdan kısa bir süre sonra gerilemesine karşın bazen tedavi gerektirecek ölçüde devam eder. Antireflü tedavisinde kullanılacak birçok ilaç süte geçerek bebeğe zarar verebilir. Bebeğini emzirmek isteyen anneye tedavi seçenekleri anlatılmalıdır.

Laktasyon döneminde kullanılacak ilaçların güvenlik profilleri hakkında bildiklerimiz hayvan çalışmalarına ve olgu sunumlarına dayanmaktadır (Tablo 4). Alüminyum ve magnezyum içeren antasitler anne sütünde yoğunlaşmadığı için laktasyon dönemi boyunca güvenle kullanılabilirler. Sukralfat ve aljinik asit ile ilgili çalışmalar olmamasına karşın, bu preparatlar çok az miktarda absorbe oldukları için laktasyon döneminde kullanılmaları güvenli görünmektedir.

Tüm H₂RA'leri anne sütüne geçmekte ve anne serumundaki konsantrasyonunun 4-7 katına kadar ulaşabilmektedir (28,29). Diğer taraftan alınımından 6 saat sonra süt/plazma konsantrasyonu ortalama 1.78 olur (30). Nizatidinin %1 gibi çok küçük bir kısmı süte geçer. Yapılan hayvan çalışmasında süte geçen kısmının büyüme geriliğine neden olduğu tespit edilmiştir (31). Diğer H₂RA'leri hakkında hayvan çalışmasına dair bilgi yoktur. H₂RA'lerinin anne sütü ile beslenen infantlara etkisi bilinmemektedir. Teorik olarak infanta geçen bu ilaçlar yan etki olarak infanta gastrik asiditeyi, herhangi bir nedenle kullanılacak olan diğer ilaçların metabolizmasını inhibe ve santral sinir sistemini sitimüle edebilir. Ancak pratikte bu etkiler bildirilmemiştir. 1994 yılında Amerikan Pediatri Akademisi simetidini anne sütü alan bebeklerde kullanılabilir ilaçlar kategorisine almıştır (32). Ancak famotidin ve ranitidinin de laktasyon döneminde güvenle kullanılabilceği ifade edilmiştir (2).

Tablo 4. Laktasyon döneminde GÖRH tedavisinde kullanılan ilaçların güvenlik profilleri

İlaçlar	Güvenli	Öneriler
<i>Antasitler</i>	Evet	Anne sütünde konsantre olmaz
<i>Sukralfat</i>	Evet	Anne sütüne geçişi minimal
<i>H₂RA</i>		
Simetidin	Evet	Amerikan Pediatri Akademisi emziren annelerde kullanılabilir kategorisine almıştır.
Ranitidin	Evet	Simetidine benzer şekilde anne sütünde konsantre olur
Famotidin	Evet	Tüm H ₂ RA'ların içinde süte en az geçendir.
Nizatidin	Hayır	Laktasyon döneminde nizatidin verilen rat yavrularında büyüme geriliği izlenmiştir
<i>Proton-pompa inhibitörleri</i>	Hayır	Süte geçişleri hakkında yeterli bilgi yoktur. Laktasyon döneminde omprazol ve rabeprazol verilen ratların yavrularında büyüme geriliği izlenmiştir

PPI'lerinin anne sütüne geçişi ve anne sütü ile beslenen infanta etkisi hakkındaki bilgiler yeterli değildir. PPI'leri düşük molekül ağırlıklı olduklarından muhtemelen anne sütüne geçmektedirler (33). Refrakter GÖRH nedeniyle gebeliği boyunca günde 20 mg omeprazol kullanan ve buna laktasyon döneminde de devam eden bir hastanın bebeğinde serum ilaç düzeyi maternal serum düzeyinden daha düşük bulunmuş ve bebekte herhangi bir sorun gözlenmemiştir. Yapılan rat

çalışmalarında gebeliğin geç dönemi ve laktasyon döneminde insanlarda kullanan dozun 35-350 katı omeprazol, 195 katı kadar da rabeprazol kullanılan ratların yavrularında düşük doğum ağırlığı tespit edilmiştir. Bu sınırlı miktardaki veriler nedeniyle PPI'lerinin laktasyon döneminde kullanılmaları tavsiye edilmemektedir. Şiddetli reflü semptomları nedeniyle PPI kullanan hastalar ya emzirmeyi bırakmalı ya da tedaviye başka bir grup ilaçla devam etmelidirler.

Kaynaklar

1. Marrero JM, Goggin PM, de Caestecker JS. et al. Determinants of pregnancy heartburn. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:731-4.
2. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:234-61
3. Fillipone M, Malmud L, Kryston L. et al. Esophageal and LES pressure in male transsexuals treated with female sex hormones. *Clinical Research* 1983;31:282A.
4. Hartsilver EL, Vanner RG, Bewley J, Clayton T. Gastric pressure during emergency caesarean section under general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999 ;82 (5): 752-4.
5. Leite LP, Johnston BT, Garrett J. et al. Nonspecific esophageal motility disorder is primarily ineffective esophageal motility: is it associated with abnormal recumbent acid exposure? *Dig Dis Sci* 1997;42:1859-65.
6. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Lancet* 1990;335:265-8.
7. Niebyl JR. Teratology and drug use during pregnancy and lactation. In: Scott JR, Isaia PD, Hammond C. et al, editors. *Dansforth's obstetrics and gynecology*. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 225-244.
8. Ching C, Lam S. Antacids: indications and limitations. *Drugs* 1994;47:305-17.
9. Villar J, Belizan JM. Same nutrient, different hypotheses. Disparities in trials of calcium supplementation during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl.5): 1375S-9S.
10. Tytgat GN, Heading RC, Müller- Lissner S. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:291-301.
11. Lewis JH, Weingold AB. The committee on FDA-related matters for the American College of Gastroenterology. The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation. *Am J Gastroenterol* 1985;80(11):912-23.
12. MAGPIE trial collaboration group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877-90.
13. Rayburn W, Liles E, Christensen H, Robinson M. Antacids vs. antacids plus non-prescription ranitidine for heartburn during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;66(1):35-7.
14. Larson JD, Patatanian ED, Miner PB, Rayburn WF, Robinson MG. Double-blind, placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;89:1]5.
15. Larson JD, Patatanian E, Miner PB. et al. Double-blind, placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90:83-7.
16. Parker S, Schade RR, Pohl CR. et al. Prenatal and neonatal exposure of male pups to cimetidine but not ranitidine adversely affects subsequent adult sexual function. *Gastroenterology* 1984;86:675-80.
17. Burek JD, Majka JA, Bokelman DL. Famotidine: summary of preclinical safety assessment. *Digestion* 1985;32(Suppl 1):7-14.
18. Neubauer BL, Goode RL, Best KL. et al. Endocrine effects of a new histamine H2 receptor antagonist, nizatidine in the male rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990;102:219-32.
19. Morton DM. Pharmacology and toxicity of nizatidine. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22(Suppl 136):1-8.
20. Berkovitch M, Elbirt D, Addis A. et al. Fetal effects of metoclopramide therapy for nausea and vomiting of pregnancy. *N Engl J Med* 2000;343:445-6.
21. Wysowski DK, Corken A, Gallo-Torres A. et al. Post-marketing reports of QT prolongation and ventricular arrhythmias in association with cisapride and FDA regulatory actions. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1698-703.
22. Chiba N, DeGara CJ, Wilkinson JM. et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112: 1798-1810.
23. 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(7):1526-9.
24. Brunner G, Meyer H, Athmann C. Omeprazole for peptic ulcer disease in pregnancy. *Digestion* 1998;59:651-4.
25. Harper MA, McVeigh JE, Thompson W. et al. Successful pregnancy in association with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:863-4.
26. Lalkin A, Loebstein R, Addis A. et al. The safety of omeprazole during pregnancy: a multicenter prospective controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:727-30.
27. Wilton LV, Pearce GL, Martin RM. et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105: 882-889.
28. Rustgi VK, Cooper JN, Colcher H. Endoscopy in the pregnant patient. In: Rustgi VK, Cooper JN, editors. *Gastrointestinal and hepatic complications of pregnancy*. New York: Churchill Livingstone; 1986. p. 104-123.
29. Somogyi A, Gugler R. Cimetidine excretion into breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1979;7:627-9.
30. Courtney TP, Shaw RW, Cedar E. et al. Excretion of famotidine in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:639.
31. Obermeyer BD, Bergstrom PF, Callagher JT. et al. Secretion of nizatidine into human breast milk after single and multiple doses. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:724-30.
32. Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994;93:137-50.
33. Marshall JK, Thomason ABR, Armstrong D. Omeprazole for refractory gastroesophageal reflux disease during pregnancy and lactation. *Can J Gastroenterol* 1998;12:225-7.