

## **Hyperemesis gravidarum ve gebelikte gastroözofajial reflü**

**Prof.Dr.Ahmet Dobrucalı**

### **Gebelikte bulantı / kusma ve Hiperemesis gravidarum**

#### **Tanımlama ve klinik bulgular**

Bulantı ve kusma normal gebelikte özellikle gebeliğin ilk aylarında oldukça sık görülen (%50-90) bir bulgudur. Bu durum gebelik bulantı-kusması (GBK) (Emesis gravidarum) olarak adlandırılır ve gebenin kendini kötü hissetmesine ve yaşam kalitesini bozmaya başlamadıkça patolojik bir anlamı yoktur. Tipik olarak semptomlar son menapozal peryoddan sonraki 4-5.haftalarda başlar, 8-12. haftalarda en yoğun döneme ulaştıktan sonra giderek şiddetini kaybeder ve 14.haftadan sonra hemen tamamen kaybolur. Normal gebelik seyrinde oluşan hafif bulantı ve kusmalar günün herhangi bir saatinde olabildiğinden özellikle sabah kusmalarını belirtmek için kullanılan 'morning sickness' deyiimi aslında yanlış bir adlandırmadır. Hastaların %90 ı birinci trimestrdedir. Nadiren bazı vakalarda hafif bulantı ve kusmalar doğuma kadar sürebilir. GBK, primipar, genç, sigara kullanmayan, eğitim seviyesi düşük (<12 yıl), aşırı kilolu ve evi dışında başka bir işte çalışmayan gebelerde daha sık görülür. Takibeden gebeliklerde de görülebilir ancak genellikle daha hafif ve kısa süreli olma eğilimindedir. Gebe kadınların çok küçük bir bölümünde bulantı ve kusma gebenin genel durumunu bozacak şiddette olabilir. Bu durum hiperemesis gravidarum (HG) olarak adlandırılır. HG kilo kaybı, dehidratasyon, asit-baz dengesizliği, elektrolit imbalansı ve ketonüri oluşturacak şiddette inatçı kusmaların varlığı ile karakterizedir ve maternal beslenmeyi olumsuz yönde etkileyebilir. Bazı vakalarda hayatı tehdit edici şiddette olabilir. HG un klasik tanımlaması günde 3 den fazla kusma atağı, ketonüri, 3kg üzerinde veya vücut ağırlığının %5 inden fazla kilo kaybı olması şeklindedir. Gebelerin yaklaşık %1 de (%0,5-2) görülür. HG da fizyolojik GBK gibi genellikle sonraki gebeliklerde tekrarlama eğilimindedir. Bazı yayınlarda HG şiddetine göre iki evreye ayrılarak sınıflandırılır; 1. evrede metabolik bozukluk olmadan sadece bulantı ve kusma görülür, 2.evrede bulantı ve kusmaya metabolik bozukluk, genel durum bozukluğu ve kendini belirgin ölçüde hasta hissetme hali eşlik eder.

Gebelik bulantı ve kusmasında bulantı ve kusmaya halsizlik ve yorgunluk dışında eşlik eden başka bir bulgu genellikle yoktur. Klinik bulgular çoğunlukla nonspesifik olup teşhiste, bulantı ve kusma yapabilecek diğer nedenlerin uzaklaştırılması önemlidir. Semptomların gebeliğin 10.haftasından sonra ortaya çıkması GBK olasılığını uzaklaştıran bir bulgudur ve diğer nedenler araştırılmalıdır. HG benzeri semptomlar 1. trimestrden sonra başladığında ve karın ağrısı ile birlikte olduğunda peptik ülser, hepatobilyer sistemle ilgili patolojiler, pankreatit, intestinal obstrüksiyon, tiroid hastalıkları ve adrenal yetersizlik gibi diğer patolojiler düşünülmelidir (Tablo-1). Hafif ateşle birlikte olabilen metabolik ketoasidoz, ketonemi, ketonüri ve sarılık bulunabilir. Bazı vakalarda zihinsel faaliyetlerde yavaşlama ve delirium görülebilir, şiddetli ve uzamış HG olgularında nörolojik belirtiler oluşabilir (Wernicke ensefalopatisi ve santral pontin myelinolizis).

Hastaların yarısından fazlasında (%60) hipertiroidiyi andıran bir tablo gelişebilir. Bu hastalarda serum T3 ve T4 düzeyleri sıklıkla normal olduğu halde TSH seviyesi düşüktür. Hiperemesis gravidarumda görülen geçici hipertirodi olarak bilinen bu durum genellikle bir tedavi gerektirmez ve HG un düzelmesiyle kaybolur (Transient Hyperthyroidism of Hyperemesis Gravidarum, THHG). THHG gebeliğin 18.haftasına kadar sürebilir. HCG ve TRH benzer yapıya sahip hormonlar olduğundan HCG nin aşırı tiroid stimülasyonuna yol açarak hipertirodi oluşturduğu düşünülmektedir. Tiroid hormon seviyeleri yüksek bulunan vakalarda THHG ve primer tiroid hastalığı ayırımının yapılması gerekir. Tablonun HG sırasında ortaya çıkması, gebelik öncesinde hipertiroidi öyküsünün bulunmaması ve tiroid antikorlarının yokluğu THHG tanısını destekleyen bulgulardır. Bazı hastalarda serum paratiroid hormon düzeyleri artabilir. Hastaların %25-40 ında serum transaminaz ve bilirubin seviyelerinde artış görülür. Transaminaz düzeyindeki artış normalin 20 katını bulabilir. Vakaların %15 kadarında karaciğer biyopsisinde santral bölgede vakuolizasyon saptanır. HG lu hastalarda laboratuvar tetkikleri tam kan sayımı, elektrolitler, tranaminazlar, bilirubin, üre, kan şekeri, tiroid fonksiyonları ve idrar analizini içermelidir. Çoğul gebelik, trofoblastik hastalıklar, neoplaziler ve hepatobilyer sistem ve pankreas patolojilerini uzaklaştırmak amacıyla her hastaya batın ultrasonografisi yapılmalıdır.

Gastrointestinal	Metabolik	Nörolojik	Gebelikle ilgili	Ürogenital	Diğer nedenler
Apandisit Hepatobiliyer hastalıklar Mide/duodenum ülseri Gastroenterit Hepatit İleus ve subileus Pankreatit Diafram hernisi Mide kanseri	Hipertiroidi Tirotoksikoz Addison hast. Diabetik ketoasidoz Porfiri	Migren Vestibüler hastalıklar Korsakof psikozu Wernicke ensefalopatisi	Emesis gravidarum Hiperemesis gravidarum Çoğul gebelik Preeklamsi Prematür kasılmalar Akut yağlı karaciğer	Nefrolithiasis Pyelonefrit Üremi	İlaç intoksikasyonu Gıda zehirlenmeleri Oral demir tedavisi

Tablo-1: Gebelik sırasında bulantı ve kusma oluşturabilecek nedenler

### Etyopatogenez

Gebelikte bulantı ve kusmanın etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte biyolojik, fizyolojik, psikolojik ve sosyokültürel faktörler suçlanmıştır. Multiparite, nulliparite, obezite, metabolik bozukluklar, önceki gebelikte GBK veya HG varlığı, trofoblastik hastalıklar, anoreksiya veya bulimia gibi psikolojik bozukluklar HG de bilinen risk faktörleridir. HG un plasental hormon seviyelerindeki değişiklikler nedeniyle başladığı ve genetik ve çevresel faktörlerden etkilendiği yönünde kuvvetli deliller mevcuttur. Bulantı ve kusmanın ortaya çıkışını tetikleyen faktörler arasında özellikle insan korionik gonadotropin ( $\beta$ -HCG) ve östrojen seviyelerindeki değişiklikler üzerinde durulmaktadır. Bulantı ve kusmanın en şiddetli olduğu dönemin HCG in gebelikte en fazla üretildiği dönem olan 9.hafta civarına rastlaması etyolojide HCG in sorumlu tutulmasına yol açmıştır, ancak bazı gebelerde yüksek HCG seviyesine rağmen bulantı ve kusma görülmemesi bu görüşü zayıflatmaktadır. Örneğin, yüksek HCG seviyesi ile giden koryokarsinomlu hastalarda genellikle bulantı ve kusma görülmez. Bu çelişkili durumun HCG in değişik izoformlarının farklı aktivitelerine veya bireysel duyarlılık farklılıklarına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Hormon-reseptör etkileşimi HCG etkisini modifiye ederek bazı vakalarda HG oluşumuna yol açarken bazılarında bir etki oluşturmuyor olabilir.

Artmış östrojen ve östradiol seviyelerinin gebelikte bulantı ve kusma yapabileceği bilinmektedir. Yüksek östrojen seviyeleri ile birlikte olan teca lütein kisti gibi durumlarda ve östrojen tedavisi sırasında görülen bulantı bunu destekleyen bir bulgudur. Kız bebek taşıyan annelerde gebelik bulantı ve kusmasının daha sık görülmesi genellikle hiperöstrojenemiyle açıklanmıştır. Östrojen içeren oral kontraseptifleri tolere edemeyen kadınlarda GBK nın daha sık ve şiddetli olduğu saptanmıştır. HG lu gebelerin östrojen etkisine asemptomatik gebelerden daha duyarlı olabileceği ileri sürülmüştür. Sigara kullanan kadınlarda genellikle östrojen ve HCG seviyeleri daha düşüktür ve HG daha nadir görülür.

HG lu gebelerde serum progesteron düzeyi artmış olabilir. Ancak birçok çalışmada serum progesteron konsantrasyonu ile hiperemesis arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Progesteron gebelik sırasında gastrointestinal motilitenin azalmasına ve gastrik disritmiye yol açarak bulantı ve kusmaya neden olabilir.

Kronik helicobacter pylori (HP) enfeksiyonunu HG a neden olabileceği ileri sürülmüştür. 20 si HG olan 30 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada mide mukozası histopatolojik olarak incelenmiş, HG lu gebelerin %95 inde HP saptanırken kontrol gurubunda bu oran %50 bulunmuştur ( $p<0.009$ ). 14 çalışmayı içeren bir metaanalizin sonuçları da HG ve HP arasında anlamlı bir birlikteliğin olabileceğini düşündürmektedir (Odss oranı 0,55-109,3, CI %95). HG lu gebelerde antibiyotik tedavisi ile semptomatik düzelme sağlandığını bildiren yayınlar mevcuttur.

Çevresel faktörler gastrointestinal trakt ve nörovestibüler sistem yoluyla gebelikte bulantı ve kusmayı tetikleyebilir. GBK da vestibüler sistem aracılığı ile olan uyarının eşiği düşmektedir ve bu durum hastaların bir bölümünde bulantı ve kusmanın sebeplerinden biri olabilir. GBK sı olan kadınlarda ovulasyon periyotlarında ve gebelikte koku alma aktivitesi ve hassasiyetinde bir artış ve belirli tat ve kokulara karşı belirgin hassasiyet bulunabilir. GBK olan kadınlarda yapılan elektrogastrografik çalışmalarda, özellikle 1.trimestrede daha belirgin olan gastrik disritmi (taşigastri, bradigastri ve yüksek amplitüdümlü bradigastri) ve gastrik pace potansiyelinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir.

GBK ve HG da genetik faktörlerin de önemli rol oynayabileceği yönünde veriler bulunmaktadır. Örneğin monozigot ikizinde, kızkardeşinde veya annesinde GBK olan gebelerde GBK ve HG daha sık görülür. Herediter glikoprotein hormon reseptör eksikliği olan kadınlarda (reseptör–ligand etkileşimlerinin düzenlenmesinde rol oynayan glikoprotein hormon reseptörlerinin genetik eksikliği) GBK na daha sık rastlanır.

11000 gebenin araştırıldığı bir çalışmada gebelik öncesinde depresyon, anksiyete veya ilaç alışkanlığı gibi psikiyatrik bozuklukların varlığı ile HG arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Günümüzde psikolojik

bulguların hastalığın nedeni olmaktan çok şiddetli kusmaların sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Bununla birlikte psikolojik faktörlerin semptomları alevlendirebileceği de unutulmamalıdır. Bazı hastalarda oluşan psikolojik bulgular postpartum dönemde de devam edebilir.

## Tedavi

Geçmişte GBK'nın patofizyolojisi hakkındaki bilgiler yetersiz olduğundan genelde ampirik tedaviler uygulanmış ancak etyolojinin daha iyi anlaşılmasıyla tedavide yeni yaklaşımlar denenmeye başlamıştır.

Hastaların bir kısmında diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri belirgin semptomatik düzelme sağlayabilir. Karbonhidrattan ve proteinden zengin, yağlı ve asitli gıdalardan fakir, küçük miktarda ve sık aralıklarla beslenme önerilir. Kuru yemiş ve tuzlu kraker tarzında atıştırmalıklar, peynir vb süt ürünlerinin tüketilmesi tavsiye edilebilir. Daha az koku oluşturdıklarından dolayı soğuk gıdalar tercih edilebilir. Kalori alımını artırmak amacıyla oral beslenme solüsyonları kullanılabilir. Elektrolit içeren oral solüsyonlar kullanılabilirse de hastaların çoğunda bulantı hissini artırabileceğinden önerilmez. Elektrolit imbalansı olan hastalarda tedavide parenteral yol tercih edilmelidir.

Pyridoxine 3x10-25mg başlandığında semptomların şiddetini azaltabildiğinden klinik pratikte sık olarak kullanılır. Tolere edebilen hastalarda doz günde 200mg a kadar yükseltilebilir. Zencefil, vestibülostatik etkisi nedeniyle gebelik bulantı ve kusmasının hafifletilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Zencefilin teratojenik etkisi görülmemiştir ve günde 1g a kadar güvenle kullanılabilir.

Diyet önerileri yeterli olmadığında spesifik ilaç tedavileri faydalı olabilir. Metoklopramid, domperidon, promethazine ve prochlorperazine gibi prokinetik ve antiemetik etkisi olan ajanlar semptomları hafifletebilir. Bu ilaçların bradigastrik hastalarda daha etkili oldukları gösterilmiştir. Metoklopramid ve prochlorperazine teratojenik değildir ve gebede istenmeyen bir yan etki görülmediği takdirde gebelik boyunca kullanılabilirler.

Antihistaminikler ve antikolinergikler (meclizine, dimenhydrinate ve diphenhydramine) gebelik bulantı ve kusmasında güvenle kullanılabilir diğer bir ilaç gurubudur. Baş ağrısı, dizines, kabızlık, ağız kuruluğu, dikkat bozukluğu, aritmi, halüsinasyon ve tremor yapabilirler. Benzodiazepinler (Diazepam) muhtemelen sedatif etkileri nedeniyle HG da faydalı etki göstermektedir. Antimetik ilaçlar ve diazepam birlikte kullanıldığında hastanede yatma gereksinimini azalttıkları gösterilmiştir. Diazepam kullanımının alışkanlık yapabileceği ve yüksek dozlarda fetusa zararlı olabileceği unutulmamalıdır. Diazepam yerine amitriptilin de kullanılabilir (50mg/gün). Amitriptilin muhtemelen taşıgastric epizotlarını azaltarak etki göstermekte ve bulantı hissini azaltmaktadır. Dirençli vakalarda odansetron (Zofran) denenebilir, ancak ilacın pahalı olması ve gebelikte kullanımı hakkında yeterli veri olmaması nedeniyle sadece dirençli vakalarda tercih edilmelidir.

Tedaviye refrakter şiddetli bulantı ve kusmalarda kortikosteroidler kullanılabilir. Prednisolon ve methylprednisolon placentada 11-β-hydroxysteroid dehydrogenase enzimi tarafından inaktif forma metabolize edildiklerinden fetus için bir tehlike oluşturmaz. Kortikosteroidler oral veya parenteral yolla verilebilir. ACTH, iv metilprednisolon ve oral prednisolon ile tedavi edilen HG lu gebelerde bu ajanların bulantı ve kusmayı azalttıkları ve hastaların iştahını düzelterek kilo almalarını ve kendilerini daha iyi hissetmelerini sağladıkları halde hastanede yatış süresinde ve hastaneye yeniden başvurma sıklığında anlamlı bir azalma oluşturmadıkları görülmüştür.

Dehidratasyonu ve ketonürisi olan HG lu hastalar hastaneye yatırılarak izlenmelidir. Bazı vakalarda psikolojik etkisi nedeniyle sadece hastaneye yatırma ile semptomlarda yeterli düzelme elde edilebilir (holding function). İleri derecede dehidrate ve genel durumu bozulmuş olan vakalarda tedaviye vakit geçirilmeden başlanmalıdır. Bu hastalarda dehidratasyon, yetersiz beslenmeye bağlı asidoz veya HCL kaybına bağlı alkaloz ve hipoalbuminemi başlıca klinik bulgulardır. Şiddetli bulantı ve kusması olan hastalarda oral alım kesilerek sıvı ve elektrolit ihtiyacını karşılamak amacıyla parenteral sıvı ve elektrolit tedavisine başlanır. Volüm ve elektrolit replasmanı için günde 3L üzerinde sıvı perfüzyonu gerekebilir. Kilo kaybı belirgin olan hastalarda bir süre periferik venden hipokalorik beslenme yapılabilir. Kalori ihtiyacının karşılanması için parenteral yolla genellikle glikoz ve aminoasit içeren solüsyonlar tercih edilir (2000-2500 kcal/gün). Gebelerde periferik yolla takılan santral kateterler enfeksiyon, trombüs, endokardit ve tromboemboli gibi ciddi komplikasyonlara neden olabileceğinden parenteral infüzyonlar için periferik venler tercih edilmeli ve çok gerekli olmadıkça santral venler kullanılmamalıdır.

İnatçı bulantı ve kusması olan vakalarda parenteral beslemeye alternatif olarak kullanılabilir diğer bir yöntem nazogastric tüple yapılacak enteral beslenmedir. Enteral beslenme enfeksiyon riskinin olmaması yanında maliyet düşüklüğü gibi bir avantaja da sahiptir. Şiddetli kusmaların oluşturacağı özofajitin önlenmesi amacıyla tedaviye bir proton pompası inhibitörü eklenebilir. Dirençli ve uzun süre kontrol altına alınamayan vakalarda gerek görüldüğünde periferik veya santral venler yoluyla total parenteral beslenme yapılabilir. Ancak, daha önce de vurgulandığı gibi, venöz tromboz, enfeksiyon ve metabolik bozukluklar oluşturabileceğinden gebelerde total parenteral beslenme dikkatle kullanılmalıdır.

HG lu gebelerde vakaların çoğunda bulantı ve kusma 20.hafta civarında kendiliğinden düzelir. Maternal ve fetal prognoz iyidir. HG da düşük, erken doğum, intrauterin gelişme geriliği ve konjenital anomali sıklığı artmamıştır. Aksine gebelik bulantı kusması belirgin olan gebelerde düşük ve erken doğum sıklığının daha az olduğu bilinmektedir. Hamileliğin ilk aylarında işe gidememe ve yaşam kalitesindeki bozulma nedeniyle bazı hastalarda psikolojik sorunlar oluşabilir. Bu vakalarda gerekli görüldüğünde psikiatri desteği alınmalıdır. Şiddetli kusmalar sonrasında Mallory-Weiss sendromu, özofagus rüptürü, Wernicke ensefalopatisi, periferel nöropati ve koagülopati gibi nadir ancak ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

## Gebelikte gastroözofajial reflü

### Tanımlama

Gebelik gastroözofajial reflünün en sık görüldüğü predispozan sebeplerden biridir. Gebelerin 2/3 sinde değişik şiddette olabilen tipik veya atipik gastroözofajial reflü semptomları bulunurken 1/4 i hergün en az bir kez heartburn hissettiklerini belirtirler. Gebelerin %50 sinde birinci, %40 ında da ikinci trimesterde reflü semptomları görülmeye başlar ve semptomların sıklığı ve şiddeti gestasyonel periyodla artar. Gebelerin büyük bir çoğunluğunda (%98) doğumu takiben günler içinde semptomlar kaybolur. Gebelikte reflü tanımlayan hastaların ancak %20-25 inin gebelik öncesinde reflü şikayeti bulunur. Genç, gebelik öncesinde reflü yakınması olan ve multipar gebelerde reflü daha sık görülür. Yüksek vücut kitle indeksi ve gebelik sırasında fazla kilo alma bir risk oluşturmaz. Yaşlı gebelerde reflüye daha nadir rastlanır.

### Etyopatogenez

Gebelik sırasında artan progesteronun alt özofagus sfinkteri (AÖS) basıncını azaltması, genişleyen uterus nedeniyle karın ve mide içi basıncının artması gebelik sırasında gastroözofajial reflüyü kolaylaştırıcı faktörlerdir. AÖS basıncı 2.trimestriden itibaren giderek artan oranda azalır ve doğum öncesi dönemde bu azalma en üst düzeye ulaşır. Basınç doğumdan sonra 7-10 gün içinde normale döner. AÖS basıncının azalması yanında özofagusun peristaltik aktivitesinde zayıflama ve mide boşalımında yavaşlama gebelik reflüsünün oluşmasına yardımcı olan diğer faktörlerdir.

### Klinik bulgular ve teşhis

Gebelik reflüsündeki semptomlar genel popülasyonda görülen gastroözofajial reflü hastalığından farklı değildir. En sık görülen semptom retrosternal yanma hissidir (heartburn).

Heartburn kadar olmasada sık görülen diğer bir bulgu regürjitasyondur. Semptomlar genellikle postprandial periyotta ve sırtüstü yatma veya öne eğilmekle artar. Bazı gebeler bu yüzden oturarak uyumak zorunda kaldıklarını veya yemek yemekten korkar hale geldiklerini ifade edebilirler. Semptomların şiddetli olmasına rağmen eroziv özofajit ve peptik striktür nadirdir. Klasik reflü semptomları yanında, özellikle 3.trimesterde olmak üzere, solunum sistemine ait öksürük, astım, boğaz ağrısı ve ses kısıklığı gibi atipik semptomlar görülebilir.

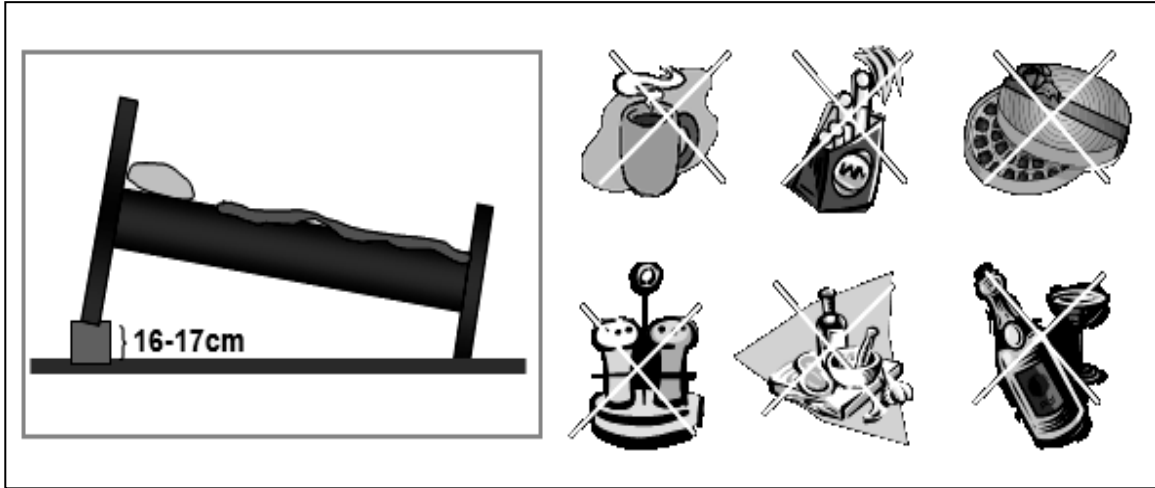
Gebelik reflüsünde teşhis genellikle anamnezle koyulur. Anamnezle tanı koyulamayan vakalarda 24 saatlik ambulatuvar pH monitorizasyonu ve/veya özofajial manometri yapılması sakınca yoktur. Endoskopiye nadiren gereksinim duyulur. Tedaviye rağmen inatçı reflü semptomları süren veya reflüye bağlı olası komplikasyonların geliştiğinden şüphelenilen hastalarda endoskopi yapılabilir. Endoskopi sırasında sistemik premedikasyonda kullanılan opioidler fetusa zararlı olabileceğinden mümkünse lokal anestezi ile yetinilmelidir. Midazolam ve diazepam FDA sınıflamasında D gurubunda, meperidin ve propofol ise C gurubunda yer alan ilaçlardır. Bu ilaçların gebelikte kullanılması FDA tarafından onaylanmamış olmasına rağmen klinik deneyimler endoskopi sırasında anne ve bebeğin monitorizasyonu eşliğinde bu ilaçların güvenli bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir. Gebelikte reflü teşhisi amacıyla radyolojik ve radyonüklid yöntemlerin kullanılması kontrendikedir.

### Tedavi

Gebelikte reflü tedavisinde tedaviye yaşam tarzındaki değişiklikler ve hafif ilaçlarla başlanıp cevap alınamayan vakalarda daha güçlü ilaçlara geçilmesi şeklinde bir yaklaşım uygulanmalıdır (step-up tedavi). Yaşam tarzındaki değişiklikler semptomları hafif olan hastalarda düzelmeye sağlayabilir (%25-40). Bu amaçla, yatak başının yükseltilmesi, yatmadan en az 4 saat önce bir şey yenmemesi, semptomları artıran gıdalardan sakınılması, sigara ve kahve tüketimine son verilmesi, sık ve küçük miktarlarda beslenme vb. tavsiyelerde bulunulur. Sakız çiğnemek bikarbonattan ve EGF den zengin tükürük salgısını artırarak semptomları hafifletebilir (Şekil-1).

Tedavide ilk tercih edilecek farmakolojik ajan sodyum alginattır (Gaviscon®). Alginatlar distal özofagus pH sını anlamlı ölçüde değiştirmemekle birlikte hafif ve orta şiddette semptomları olan vakalarda belirgin semptomatik düzelmeye sağlayabilmektedir. Sodyum alginat tükrükteki bikarbonatla reaksiyona girdikten sonra mide içeriği üzerinde köpüksü bir tabaka oluşturarak etki gösterir ve 10 dk içinde semptomatik düzelmeye sağlar. Son yıllarda özellikle gebelik reflüsünde kullanmak amacıyla sodyum içeriği düşük formları imal edilmiştir. Gaviscon preparatının içerdiği magnezyum trislicatın ilacın yüksek dozda ve uzun süreli kullanılması halinde fetal nefrolithiasis, hipotoni, respiratuar distres ve kardiovasküler hasarlanma yapabileceği bildirilmiştir.

Alginatların yeterli olmadığı vakalarda tedaviye antasitler eklenebilir. Günümüzde kullanılan ve magnezyum, alüminyum veya kalsiyum içeren antasitler alüminyum hidroksit, sodyum bikarbonat, magnezyum trislikat ve kalsiyum karbonat olup yapılan çalışmalarda teratojenik olmadıkları gösterilmiştir. Antasitlerle alınan magnezyumun %15-30 u ve alüminyumun daha küçük bir miktarı hidroklorik asitle reaksiyona girdikten sonra absorbe edilebilir. Kalsiyum içeren antasitler anne ve bebeğin kalsiyum ihtiyacını karşılanmasına yardımcı olurken aynı zamanda hipertansiyon, preeklamsi ve eklamsi riskini de azaltırlar. Magnezyum sulfat içeren antasitler de eklamsi gelişme riskini %50 ye varan oranda azaltabilirler. Gebeliğin son döneminde kullanılacak magnezyumlu antasitler doğumu yavaşlatıcı etki gösterebilir. Sodyum içeren antasitler aşırı sıvı yüklenmesine, alüminyumlu antasitler de yüksek dozlarda kullanıldıklarında fetal toksisiteye yol açabilirler. Birlikte oral demir preparatı kullanan gebelere bu ilaçları antasitlerden farklı zamanlarda almaları tavsiye edilmelidir. Sucralfate, sukroz oktasulfatın (sulphated disaccharide) alüminyum tuzudur. Peptik aktiviteyi inhibe ederek ve mukoza üzerinde koruyucu bir tabaka oluşturarak etki gösterir. Gastrointestinal sistemden emilmeyen bir ilaç olduğundan gebelik reflüsünde sık olarak kullanılmaktadır. Sucralfate'ın her bir gramında 207mg alüminyum bulunduğu için yüksek dozlarda kullanıldığında fetal toksisite oluşturabilir. Günde 3 kez 1g dozunda kullanıldığında maternal ve fetal toksisiteye neden olmaz. FDA sınıflamasında sucralfate B gurubunda yer almaktadır.



Şekil-1: Gebelik reflüsünün tedavisinde yaşam tarzında yapılabilecek değişiklikler

Yaşam tarzında yapılacak değişiklikler, aljinik asit, antasit ve sucralfate kombinasyonu ile hastaların %50-80 ninde iyi sonuç alınır. Bu tedaviye rağmen yakınmaları devam eden hastalarda tedaviye bir antisekretuar ajan eklenmelidir. Hayvan ve insanlar üzerinde yapılan araştırmalar H<sub>2</sub> reseptör blokerlerinin gebelik sırasında kullanımının güvenli olduğunu göstermiştir. H<sub>2</sub> reseptör blokerleri FDA sınıflamasında B gurubunda yer almaktadır. Gebelikte kullanımı konusunda en fazla deneyime sahip olduklarından H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri içinde ranitidin ve famotidin'in kullanılması konusunda görüş birliği oluşmuştur. Önerilen doz ranitidin için günde bir veya iki kez 150mg, famotidin için günde bir kez 40mg'dır. Cimetidin antiandrojen etkisi nedeniyle testis, prostat ve vesicula seminaliste gelişme geriliği oluşturabilir ve diğer ilaçların metabolizmasını etkileyebilir. Nizatidin'in hayvan deneylerinde fetusa toksik etkisi olduğu gösterildiğinden gebelikte kullanılması önerilmez.

Antasitler, sodyum alginat ve H<sub>2</sub> reseptör blokerleriyle tedaviye rağmen refrakter semptomların varlığında proton pompası inhibitörleri (PPI) kullanılabilir. Gebeliğin değişik dönemlerinde PPI ile tedavi edilen gebelerin değerlendirildiği çalışmalarda fetal anomali, erken doğum, düşük, sezeryan ve düşük doğum ağırlığı görülme sıklığının kontrol gurubundan farklı olmadığı görüldüğünden diğer tedavilerin yetersiz kaldığı vakalarda bu ilaçların kullanılmasında bir sakınca yoktur. Bu konuda yapılan çalışmalarda omeprazol en sık kullanılan PPI

olmakla beraber pantoprazol ve lansoprazolle de benzer sonuçlar alınmıştır. Esomeprazolle yeterli çalışma yoktur. Önerilen doz omeprazol için 20mg/gün, lansoprazol için 15-30mg/gün ve pantoprazol için 20-40mg/gün dür. PPI leri FDA sınıflamasında daha önceleri C gurubunda yer almaktayken günümüzde B gurubunda yer almaktadır.

Prokinetik ilaçlar gebelik reflüsünde ilk tercih edilecek ilaçlar değildir. Prokinetikler tek başlarına kullanıldıklarında etkin bir semptomatik düzelme sağlayamadıklarından genellikle başka ilaçlarla kombine edilmeleri gerekir. Antiemetik etkileri nedeniyle reflü semptomları yanında bulantı ve kusma yakınması belirgin olan gebelerde tedaviye eklenebilirler. Prokinetik ajanlardan metoclopramide AÖS basıncını artırarak ve mide boşalmasını hızlandırarak etki gösterir. Hayvan ve insanlar üzerinde yapılan çok sayıda çalışma metoclopramidin fetal toksisite oluşturmadığını göstermiştir. FDA sınıflamasında metoclopramide B gurubundadır. Güçlü bir prokinetik ajan olan Cisapridin hayvan çalışmalarında fetal toksisite oluşturabildiğinin bildirilmesine rağmen insanlarda majör veya minör fetal anomali riskini artırmadığı görülmüştür. Hayvanlarda toksike etkisi olması nedeniyle cisapride FDA sınıflamasında C gurubunda yer almaktadır. Ölümcül olabilen ciddi aritmilere yol açabilmesi nedeniyle ilaç 2000 yılında kullanımdan kaldırılmıştır.

Sentetik prostoglandinler (Misoprostol) gebeliğin erken döneminde uterus kontraksiyonlarına yol açarak düşük riskini artırabildikleri ve fetal anomali oluşturabildikleri için gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Bu ilaçlar FDA sınıflamasında X gurubunda bulunmaktadır.

### **Postpartum dönemde reflü tedavisi**

Gebelik reflüsü tipik olarak doğumdan sonra birkaç gün içinde kaybolursa da nadiren bazı hastalarda semptomlar doğum sonrasında da aylarca sürebilir ve bu hastalarda tedavinin sürdürülmesi gerekebilir. Postpartum dönemde reflü tedavisi gören kadınlarda kullanılan ilaçların süte geçme miktarları önem kazanır. Aleminyum ve magnezyum hidroksit içeren antasitler süte geçmediklerinden emzirme döneminde güvenle kullanılabilirler. Sucralfate ve gavisconun emzirme döneminde kullanımı konusunda yeterli çalışma olmamasına rağmen, her iki ilacın maternal emilimi sınırlı olduğundan emzirme döneminde kullanımlarının güvenli olduğu düşünülür. H<sub>2</sub> reseptör blokerlerinden cimetidine ve ranitidin'in oral alımdan 6 saat sonra anne sütünde serum seviyesinden 4-7 kez daha fazla konsantrasyona olduğu gösterilmiştir. Aksine famotidin'de ilacın alımından 6 saat sonra süt/serum konsantrasyon oranı 1,78 gibi düşük bir değerdedir. H<sub>2</sub> reseptör blokerleriyle tedavi edilmesi planlanan emzirme dönemindeki kadınlarda famotidin tercih edilmelidir.

Omeprazolün oral alımından 3 saat sonra anne sütündeki ilaç miktarının plazmadaki ilaç konsantrasyonunun %7 si kadar olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada sabah 08:00 de bebeğini emzirdikten sonra omeprazol alan bir kadında öğleye kadar 4 saat boyunca her yarım saat ara ile sütteki ilaç konsantrasyon ölçüldüğünde, sütteki omeprazol miktarının saat 09:30 dan itibaren yükselmeye başlayarak saat 11:00 da en yüksek seviye olan 58mM e ulaştığı ( bu sırada maternal serumundaki ilaç konsantrasyonu 950mM dir ) ve daha sonra azalmaya başladığı görülmüştür. 40mg pantoprazolün oral alımından 2 saat sonra sütteki ve serumdaki ilaç konsantrasyon oranı 0,022 bulunmuştur. Bu bulgu PPI lerinin süte çok düşük miktarlarda geçebildiğini ve emzirme döneminde de kullanılabileceğini göstermektedir. Bu konuda pantoprazol daha güvenli gibi görünmektedir.

Bulantı ve kusma	B	Metoclopramide, Ondansetron
	C	Cisapride, prochlorperazine, chlorpromazine, promethazine, trimethobenzamide
Endoskopi	B	Meperidine, propofol Glucagon Naloxone
	C	Simethicone Fentanyl Flumazenil
	D	Midazolam, diazepam
GÖRH ve H pylori	B	H <sub>2</sub> reseptör blokerleri (Ranitidine, nizatidine, famotidine) PPI (Omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole) Antibiyotikler (Amoxicilin) Sucralfate
	C	Chlarythmoycin.
	D	Bismuth subsalicylate (BSS), metronidazole, tetracyclin.
	X	Metronidazole, misoprostol (Cytotec)
Antidepresanlar	B	Bupropion
	C	Desimipramine, doxepine, SSRI, trazodone
	D	Amitriptyline, imipramine, nortriptyline

Tablo-2: Gebelikte kullanılacak ilaçların fetus toksisitesi bakımından FDA (Food and Drug Administration) kriterlerine göre sınıflandırılması; **A-** Gebelerde yapılan kontrollü çalışmalarda fetusa zararlı bir etki saptanmamış, **B-** Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde risk saptanmamış, insanlar üzerinde yapılan kontrollü çalışma yok veya hayvan deneylerinde yan etki saptandığı halde gebeler üzerinde yapılan kontrollü çalışmalarda fetusa zararlı bir etki görülmemiş, **C-** Hayvan deneylerinde fetusa zararlı etki gösterilmiş, insanlar üzerinde yapılan kontrollü çalışma yok veya hayvan ve insanlar üzerinde yapılmış olan bir çalışma bulunmuyor, **D-** İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda fetusa zararlı etkisi olduğu gösterilmiş olmakla birlikte ilacın gebede kullanılmasıyla elde edilecek yararın kabul edilebilir seviyede olması (ciddi hastalıklar ve hayatı tehdit eden durumların varlığı gibi), **X-** Fetus üzerindeki zararlı etkisinin ilacın herhangi bir yararlı etkisinden faydalanılmasını engelleyecek şekilde belirgin olması (Kesin kontrendikasyon).

Intrauterin yaşamda teratojenik periyod son menstrel periyoddan sonraki 31-71 günler arasındadır. Bu dönem organogenez için kritik dönemdir. 31 günden önce bir teratojene maruz kalma hep veya hiç etkisi gösterir, fötüs ölür veya herhangi bir anomali olmadan yaşamını sürdürür. Bu evrede fötal hücreler totipotential yapıda olduklarından bir miktar hücrenin ölümü halinde kalan hücreler kaybedilenlerin fonksiyonlarını replase ederler. Gebelik öncesinde kullanılmakta olan ilaçların hayati ve kesin gereklilik olmadığı takdirde organogenez için kritik bir dönem olan teratojenik periyod öncesinde kesilmesi tavsiye edilir.

**KAYNAKLAR**

- 1- Cappell MS. The safety and efficacy of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:37-42.
- 2- Diav CO, Amon J, Shecthman S, Schaefer C, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:269-75.
- 3- Hod M, Orvieto R, Kaplan B, Friedman S, Ovadia J. Hyperemesis gravidarum. *The J Reprod Med* 1994;39:605-12.
- 4- Jueckstock JK, Kaestner R, Mykonas I. Managing hyperemesis gravidarum: *BMC Medicine*. 2010;8:46.
- 5- Kim DD, Ryan JC. Gastrointestinal manifestations of systemic disease. In: *Gastrointestinal and liver disease* Eds: Sleisenger M, Friedman LS. Saunders Inc. New York, 2002, pp:507-37.
- 6- Koch KL, Frissora CL. Nausea and vomiting during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:201-6.
- 7- Kuscü NK, Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: current concept and management. *Postgrad Med J* 2002;78:76-80.
- 8- Plante R, Ferron GM, Unruh M, Mayer PR. Excretion of pantoprazol in human breast milk. *J Reprod Med* 2004;49:825-7.
- 9- Richter JE. Review article: the management of heartburn in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:749-57.
- 10- Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:235-61.
- 11- Wells RG, Wolf JL. Gastrointestinal disease in pregnancy. In: *Clinical practice of Gastroenterology*. Ed: Brandt LJ. Current Medicine Inc. Philadelphia, Vol:2, 1999, pp:1586-97.
- 12- Yoshida CM. Pregnancy and the GI tract. In: *AGA postgraduate course book*. Orlando, May 17-18, 2003:553-61.

