

Gebelerde Reflü ve Tedavisinde Dikkat Edilecek Hususlar

Esin KORKUT

Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Düzce



Reflü hastalığı, asit başta olmak üzere mide içeriğinin yemek borusuna kaçması sonucu göğüs kemiği arkasında yukarı yükselen yanma ve/veya ağızda acı-ekşi su, yemeklerin gelmesi olarak tanımlanır. Gebelik dışında reflü sorunu olmayanlarda sadece bu dönemde ortaya çıkan sorunlar "gebelik reflüsü" olarak kabul edilir.

Kadınların büyük bir bölümü gebelik sürecinde gastroözofageal reflü (GÖR) hastalığı belirtilerini gösterir. Birçok kadın için ekşime yakınması 3. trimesterin rahatsız edici şikayetini olup genellikle doğum ile birlikte kaybolur. Toplumda genel inanış "çocuğun saçları çıkyor" veya 'çocuk saçlanıyor' cümleleri olmakla birlikte alta yatan mekanizması açık değildir ve bilimsel olarak kabul edilen azalmış basal alt özofagus sfinkter (AÖS) basıncı ve artmış karın içi basıncın katkısı olarak kabul edilmektedir.

GÖRÜLME SIKLIĞI

Gastroözofageal reflü gebelerin %30-50'sinde gelişir. Bazı hasta gruplarında bu sıklık %80'lere ulaşmaktadır (1). Birçok çalışma belirtilerdeki sıklığın birinci trimesterden üçüncü trimestere doğru arttığını ve postpartum düzliğini göstermektedir (2). GÖR takip eden gebeliklerde tekrarlama eğilimindedir ve multipar- nullipar kadınları benzer olarak etkiler (3).

Gebelikte GÖR risk faktörleri multiparite ve gebelik öncesi reflü belirtilerinin olması ile ilişkili olup, ilerleyen yaş ile birlikte sıklık azalabilir (4).

PATOGENEZ

Gebelik esnasındaki GÖR alt özofagus sfinkter tonusunu olumsuz etkileyen hem mekanik hem de intrinsik faktörleri içerir. Manometre çalışmaları bazal AÖS basıncının gebelik döneminde progressif olarak azaldığını göstermiştir (5, 6). Bir çalışma erken gebelik dönemi ve gebelik terminasyonundan 6 hafta sonra hem pentagastrin, edrofonyum ve metakolin enjeksiyonuna hem de proteinli yiyeceklerle karşı AÖS uygunsuz yanıtını göstermektedir (7). Gebelik hem azalmış AÖS basıncı hem de sfinkter adaptif cevapların inhibisyonu ile ilişkilidir.

İnvivo modeller östradiol ve progesteronun alt özofagus tonusu üzerindeki anlamlı azalma etkisini göstermektedir (8). Tonus azalmasının östrojen, progesteron ya da her ikisine birden bağlı olarak geliştiği açık değildir. Bazı çalışmalar progesteronun AÖS kas relaksasyonunda aracı olduğuna işaret etmektedir; bununla birlikte östrojen bu etkinin oluşmasında primer olarak gerekiyor olabilir (9).

Genişleyen uterus nedeni ile artmış karın içi basınç GÖR'ü provoke etmede tek başına yeterli görülmemektedir. Karın içi basıncını arttıran assit gibi diğer durumlarda kompensatuvar AÖS basıncı artışı gözlenmektedir (10). Gebelikte bu kompensatuvar mekanizma devreye girememektedir (11).

Özofagus peristaltizm amplitüd ve yayılma hızının azaldığı, küçük bir grup gebe kadında gösterilebilmiş ancak normal

menstrual siklуста izlenen progesteron fluktuasyonlarda bu etki gösterilememiştir (12, 13).

GÖR mekanizmalarından bir tanesi de gecikmiş mide boşalması olup gebelik ilk yarısında solid gıdalara karşı mide boşalma hızı normaldir (14).

KLİNİK

Gebelikteki GÖR kliniği normal popülasyondakinden farklı değildir. Dispepsi ve regurjitasyon predominant belirtiler olup, gebelik oluşumu ile kötüleşirler. Gebelik süresince özofajit, striktür gibi komplikasyonlar sık değildir ve reflü belirtileri sıklıkla uzamış yan etki olmaksızın sınırlanır (15).

Gebelik dışı reflüde sık görülen ses sorunları, farenjit, öksürük gibi yandaş bulgulara gebelerde fazla rastlanmaz. Yakınmalar hemen kaybolur. Ancak gebelik reflüsü bulunanların yaşamlarının ileri yıllarda reflü hastası olma eğiliminde bir artış olabilir.

Tanısal Araştırma

Tipik GÖR belirtileri olan gebelerde daha ileri bir araştırmaya gerek yoktur. Baryum çalışmalarından radyasyonun potansiyel riski nedeni ile kaçınılmalıdır. Üst endoskopi güvenilir görünümeyle birlikte belirtiler medikal tedavi, yaşam tarzi değişikliklerine rağmen süreklilik gösteriyor veya hematemez – disfaji gibi ilave semptomlar mevcut ise endikedir (3, 16, 17). Manometre ve pH metre güvenilir olarak uygulanabilir, nadiren endikedir.

TEDAVİ

Gebelerde GÖR yaşam kalitesini, uyku düzenini bozuyor ve ya beslenmesini engelliyor ise tedavi gerektirir.

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Hafif reflü belirtileri yaşam tarzı değişiklikleri ile düzeltilebilir. Yaşam tarzı değişikliği ile özofagus asit klirensinin artırılması, reflü sıklığının azaltılması amaçlanır. Gebeler yatak başı yükseltilmesi, az ve sık beslenmesi ve yatmadan önce en az üç saat önce yemek yemekten kaçınması, reflü belirtilerine yol açan gıdalardan kaçınması konusunda bilgilendirilirler (Tablo 1).

Antiasidler

Antiasidler gebelik reflü belirtilerini gidermede hızlı ve etkinler. Aljinatlı ya da aljinatsız antiasidler gebe kadınların yaklaşık %50'sinde kullanılır ve genel olarak gebelikte güvenilirdirler. Yaşam tarzı değişikliklerine yanıt vermeyen gebelerde

Tablo 1. Gebelik reflüsünde yaşam tarzı önerileri

- Yatak başının yükseltilmesi
- Aşırı kilo almama
- Yemekten sonra 2-3 saat yatmama
- Alkol ve sigarayı ASLA kullanmama
- Özellikle geceleri çikolata, aşırı yağlı, baharatlı, kafeinli gıdalar- dan kaçınma
- Karnını sıkça saran giysilerden sakınma
- Aşırı sıcak besinlerden ve özellikle kahveden kaçınma
- Az ve sık öğünler tercih etme
- Günlük 8-10 bardak su (ama yemek aralarında)

nonsistemik bir ilaç olan antiasidler başlanmalı ve tedavide birinci tercih olarak kullanılmalıdır. Hafif belirtileri olan birçok kadında uygun rahatlamayı sağlamaktadırlar.

Hayvan çalışmaları gebelik döneminde alınan antiasidlerin teratojen olmadığını göstermektedir (18).

Kalsiyum içeren antiasidler reflü belirtilerini gidermenin yanı sıra hipertansiyonu önleyip, preeklampsiden koruyor olabilir. Sodyum bikarbonat içeren antiasitlerin alımlarında hem bebek hem de annede metabolik alkolozis ve sıvı yüklenmesi gözlemlenir (19). Magnezyum trisilikat fötal nefrolitiazis, hipotonii, respiratuvar distres ve kardiovasküler zayıflama ile ilişkilendirilmiş, ayrıca magnezyum içeren antiasidler gebelik geç döneminde doğum'u geciktirebileceklerinden sakınılmalıdır (20).

Sukralfat

Pepsin aktivitesini inhibe ederek etki gösteren bir aluminyum tuzu olan sukralfat, gastrointestinal sistemden emilmediğinden olasılıkla daha güvenilir görülmektedir (21). Sukralfatı (günde üç kere 1 gram oral) yaşam tarzı değişiklikleri ile karşılaşan bir çalışmada sukralfat grubunda 15 ve 30 gün sonrası heartburn ve regurjitasyon belirtilerinde belirgin düzelleme sağlandığı gözlemlenmiştir (22). Maternal ya da fetal herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.

H₂ Reseptör Antagonistleri

H₂ reseptör antagonistleri – ranitidin, famotidin ve simetidin – gebelik reflüsünde yaygın olarak kullanılmış ve güvenilir olarak kabul edilmiş ajanlardır.

Ranitidin (günde iki defa 150 mg PO) etkinliği konservatif yöntemlere refrakter reflü belirtileri olan 20 gebe kadında plasebo kontrollü çift kör çalışma ile demonstré edilmiş; heartburn şiddetini plasebo grubuna göre %44 azalmıştır (23).

Tablo 2. Gebelik reflüsünde kullanılan ilaçların FDA sınıfı

ILAÇLAR	FDA Sınıflaması
Antiasidler	
Alüminyum, kalsiyum, magnesyum içeren antiasidler	Hiçbiri
Magnezyum trisilikat	Hiçbiri
Sodyum bikarbonat	Hiçbiri
Mukozal koruyucular	
Sukralfat	B
H₂ reseptör antagonistleri	
Simetidin	B
Ranitidin	B
Famotidin	B
Nizatidin	B
Promotilité ajanlar	
Sisaprid	C
Metoklopramid	B
Proton pompa inhibitörleri	
Omeprazol	C
Lansoprazol	B
Rabeprazol	B
Pantoprazol	B
Esomeprazol	B

H₂ reseptör antagonistleri süt ile atılır, ancak bu bulgunun önemi açık değildir. Tek bir hayvan çalışmásında nizatidin ve rilen sığanların anne sütü ile beslenen yavrularında büyümeye geriliği saptanmıştır.

KAYNAKLAR

- Bassey OO. Pregnancy heartburn in Nigerians and Caucasians with theories about aetiology based on manometric recordings from the oesophagus and stomach. Br J Obstet Gynaecol 1977; 84: 439-43.
- Rey E, Rodriguez-Artalejo F, Herraiz MA, et al. Gastroesophageal reflux symptoms during and after pregnancy: a longitudinal study. Am J Gastroenterol 2007; 102: 2395-400.
- Castro Ide P. Reflux esophagitis as the cause of heartburn in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1967; 98: 1-10.
- Marrero JM, Goggin PM, de Caestecker JS, et al. Determinants of pregnancy heartburn. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 731-4.
- Nagler R, Spiro HM. Heartburn in late pregnancy. Manometric studies of esophageal motor function. J Clin Invest 1961; 40: 954-70.
- Van Thiel DH, Gavaler JS, Joshi SN, et al. Heartburn of pregnancy. Gastroenterology 1977; 72: 666-8.
- Fisher RS, Roberts GS, Grabowski CJ, Cohen S. Altered lower esophageal sphincter function during early pregnancy. Gastroenterology 1978; 74: 1233-7.
- Schulze K, Christensen J. Lower sphincter of the opossum esophagus in pseudopregnancy. Gastroenterology 1977; 73: 1082-5.
- Van Thiel DH, Gavaler JS, Stremple J. Lower esophageal sphincter pressure in women using sequential oral contraceptives. Gastroenterology 1976; 71: 232-4.
- Van Thiel DH, Wald A. Evidence refuting a role for increased abdominal pressure in the pathogenesis of the heartburn associated with pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1981; 140: 420-2.
- Lind JF, Smith AM, McIver DK, et al. Heartburn in pregnancy - a manometric study. Can Med Assoc J 1968; 98: 571-4.
- Ulmsten U, Sundstrom G. Esophageal manometry in pregnant and nonpregnant women. Am J Obstet Gynecol 1978; 132: 260-4.
- Mohiuddin MA, Pursnani KG, Katzka DA, et al. Effect of cyclic hormonal changes during normal menstrual cycle on esophageal motility. Dig Dis Sci 1999; 44: 1368-75.
- Maes BD, Spitz B, Ghoos YF, et al. Gastric emptying in hyperemesis gravidarum and non-dyspeptic pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 237-43.

Prokinetik Ajanlar

Prokinetik ajanlar hafif reflü belirtilerinin giderilmesinde H₂ reseptör antagonistlerine benzer etkidedirler. Gebelik döneminde etkinlik ve güvenirlilikleri konusunda veriler yetersizdir.

Proton Pompa İnhİbitörleri

Genel popülasyonda reflü semptomlarının giderilmesinde, özofajitin iyileştirilmesinde en etkin medikal tedavi seçenekçi proton pompa inhibitörleridir. Gebelikte proton pompa inhibitörü kullanımı konusunda çok az tecrübe mevcuttur, ancak olasılıkla güvenilirdir (24). Yedi çalışmanın meta analizinde (1530 maruz kalmış, 133.410 maruz kalmamış gebe kadında) major konjenital doğum defektleri, spontan abortus veya preterm doğum riskinde önemli bir fark bulunmamıştır (24).

SONUÇ

Gebelik reflüsü gebelik dönemindeki kadınların yaklaşık üçte ikisini etkiler. En önemli nedeni başta progesteron olmak üzere artmış kadın seks hormanlarının AÖS üzerine olan olumsuz etkisidir. Özofajit gibi ciddi komplikasyonlar sık olmayıp üst endoskopgi gibi tanısal girişimler sıkılıkla gereklidir. Semptomatik reflü yaşam tarzı değişiklikleri ve anti-asidlerle düzeltilmeye çalışılmalıdır. Belirtilerin devamlılığında diğer tedavi seçenekleri tercih edilmelidir. Omeprazol hariç proton pompa inhibitörleri FDA kategorisine göre B sınıfında olup dirençli semptomları olan veya komplike reflüsü olan gebe kadınlarda kullanılmalıdır.

15. Lewis JH, Weingold AB. The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 912-23.
16. Cappell MS, Sidhom O. A multicenter, multiyear study of the safety and clinical utility of esophagogastroduodenoscopy in 20 consecutive pregnant females with follow-up of fetal outcome. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1900-5.
17. 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.
18. Hodgkinson R, Glassenberg R, Joyce TH 3rd, et al. Comparison of cimetidine (Tagamet) with antacid for safety and effectiveness in reducing gastric acidity before elective cesarean section. *Anesthesiology* 1983; 59: 86-90.
19. Witter FR, King TM, Blake DA. The effects of chronic gastrointestinal medication on the fetus and neonate. *Obstet Gynecol* 1981; 58 (5 Suppl): 79S-84S.
20. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 235-61.
21. Physician's Desk Reference. 46th edition. Medical Economics Company Inc, Oradell, New Jersey 1992.
22. Ranchet G, Gangemi O, Petrone M. Sucralfate in the treatment of gravid pyrosis. *Giornia Italiano de Ostericia Ginecologia* 1990; 12: 1.
23. Larson JD, Patatanian E, Miner PB Jr, et al. Double-blind placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 83-7.
24. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1541-5.



GALEN

18. yüzyılın sonlarında bütün şehrin kullanımı için halkın yeterli miktarda theriac hazırlaması gösterilmiştir. Resim 1818 yılında Giuseppe Guidicini tarafından yapılmıştır. Biblioteca Communale dell'Archiginnasio, Bolonya