

Gebelikte Gastroözofageal Reflü Hastalığı ve Tedavisi

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN PREGNANCY AND TREATMENT: REVIEW

Dr. Murat BOZKURT,^a Dr. A. Ender YUMRU,^a Dr. Y. Tahsin AYANOĞLU,^a Dr. Fatih DOĞRU^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

Özet

Gastroözofageal reflü ve onun yaygın semptomu olan epigastrik yanma, gebeliklerin üçte ikisinde görülmektedir. Gebelikte yükselen progesteron ve östrojen gibi hormonların alt özofageal sfinkter basıncını azaltması temel faktördür. Hormonal faktörlerin yanı sıra mekanik faktörler de reflü oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Epigastrik yanmayı kötüleştirecek gıdalardan sakınma, yatak başının yükseltilmesi gibi yaşam biçimi modifikasyonları tedavinin başlangıcını oluşturur. Gebelikte sistemik ilaç toksisitesini önlemek için antasid gibi sistemik etkisi olmayan ilaçlar düşünülmeli ve bu tedaviye dirençli veya ciddi olgularda H2 reseptör blokerleri kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Gastroözofageal reflü hastalığı, gebelik, tedavi

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2006, 16:12-16

Abstract

Gastroesophageal reflux (GER) and its major symptom heartburn, occur in two third of all pregnancies. The basic factor is decreased pressure of lower esophageal sphincter due to elevated levels of progesterone and estrogen in pregnancy. Mechanical factor also plays a role beside hormonal factors. The initial treatment involves modifications of lifestyle such as avoiding certain foods that may aggravate heartburn and elevating on lying. To protect from systemic drug toxicity in pregnancy antacids which have no systemic effects should be administered and there is refractory or serious cases, H2 receptor blockers can be used.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease, pregnancy, medications

Normalde özafagus içinde toplamı günde 60 dk.yı bulan, çoğu kere kısa süreli asit reflüleri bulunabilir ve buna fizyolojik reflü ismi verilir. Asit-peptik mide sıvısı, safra pankreas sıvılarının özofagus içine kaçışı sonucu ortaya çıkan semptomlar bütününe gastroözofageal reflü (GER) hastalığı denilir. Reflü özafajit ise GER olgularının az bir kısmında ortaya çıkan, histopatolojik değişikliklerin eşlik ettiği klinik tablodur. Yani hastalık fizyolojik reflüden ciddi komplikasyonlara kadar uzanan geniş bir spektrumu içerir.¹ GER sonucu olan epigastrik yanma gebeliklerin büyük bir kısmında gözlenir. Tüm gebeliklerin %30 ile %50'sinde hatta bazı topluluklarda %80'inde görülür.²⁻⁴

Semptomatik GER gebelik ile birlikte başlar son trimestere kadar şiddeti artar ve doğumdan kısa bir süre sonra ise kaybolur.⁵ Semptomların kaçınıcı gebelik haftasında ilk olarak başladığı net değildir. Castro ve ark. 60 gebeyi çalışmaya dahil etmişler ve GER semptomları ve sıklığını içeren bir anket ile GER'in ne zaman başladığını araştırmışlardır. Gebelerin %52'si 1. trimester, %24'ü 2. trimester ve %8.8'i ise 3. trimesterde GER'in başladığını söylemişlerdir.⁶

Klinik Bulgular

Gebelikte GER'in klinik özellikleri gebe olmayandan farklı değildir. Gebeliğin ilerlemesi ile şiddetlenen epigastrik yanma en sık semptomdur. Regürjitasyon epigastrik yanmaya yakın bir sıklıkta gözlenir. Regürjitasyon, hastalar tarafından ağza acı-ekşi su ve yemeklerin gelmesi şeklinde tarif edilir. Besin intoleransı ve bazı hastalarda yoğun postprandial yanmadan dolayı beslenme bozukluğu gelişebilir. Bulantı ve kusma görülebi-

Geliş Tarihi/Received: 10.08.2005

Kabul Tarihi/Accepted: 03.01.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. A. Ender YUMRU
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İSTANBUL
hygnos@tnn.net

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

lir.^{1,7} Bunlar GER'in klasik bulgularıdır. GER dış erozyonları, larenjit ve astım ve akciğer sorunları olarak bulgu verebilir.⁸ Pozisyon, semptomları hafifletmede etkili olabilir. Rekümbent pozisyonun hastaların %82'sinde epigastrik yanmayı arttırdığı belirtilmiştir. Bazı şiddetli olgular sandalyede dik oturarak uyumayı tercih etmek durumunda kalmışlardır.⁹ Gebelikteki GER komplikasyonları nadirdir. Kanamalı ya da kanamasız özafagit ve striktür oluşumu olabilecek durumlardır. Castro ve ark. 3. trimester gebeliklerde 2 adet histolojik özafajit rapor etmişlerdir. Makroskopik olarak ödemle beraber ya da ödemsiz hiperemi görmüşler ve 1 olguda mukozal erozyon tespit etmişlerdir. Sonuç olarak, histolojik özafajit semptomatik hastalarda yaygın olabilmesine rağmen ciddi eroziv ya da eksudatif özafajit nadirdir.⁶

GER Nedenleri ve Patogenez

GER nedenleri multifaktöryeldir. GER'i arttıran gerçek mekanizmalar alt özofageal sfinkter basıncını azaltan intrinsek ve mekanik faktörlerdir.¹⁰ İlk çalışmalar, Nagler ve Spiro tarafından yapılmıştır. Epigastrik yanma şikayeti olan 20 gebe ile semptomu olmayan 19 gebe kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Semptomatik gebelerin %55'inde ve asemptomatik gebelerin %20'sinde kontrol grubuna göre düşük alt sfinkter basıncı (AÖS) gözlenmiştir.¹¹ Lin ve ark. gebelikte AÖS basıncının karakteristiğini belirlemişlerdir. Çalışmaya kontrol grubu olarak 10 gebe olmayan kadın, 9 semptomatik, 11 asemptomatik gebe dahil edilmiştir. İntragastrik basınç yani AÖS basıncı gebelerde gebe olmayanlara göre yüksek bulunmuştur. Abdominal kompresyona bağlı olarak yeterli AÖS basıncı artışı gösteren hastalar asemptomatik kalırken, adaptasyon olarak yeterli AÖS basınç artışı gösteremeyen hastalarda GER oluşmuştur.

Postpartum AÖS basınçları kontrol grubuyla aynı bulunmuştur. Kısaca, gebelik intragastrik basıncı artırır ve semptomatik hastalardaki AÖS basıncı bununla beraber bir artış göstermemektedir ve bu olgularda GER oluşmaktadır.¹² İntraabdominal özofageal kısmın kısılması ve büyüyen uterusun intragastrik basıncı artırması GER olu-

şumunda rol oynayabilir.¹³ Gebelikte azalmış AÖS basıncı dolaşımında artan özellikle progesteron ve östrojen konsantrasyonlarına bağlanmıştır. Van Thiel ve ark. başlangıçta asemptomatik olan gebelerde 12, 24, 36 ve postpartum 1-4. haftalarda AÖS basıncını ölçerek değerlendirmişlerdir. AÖS basıncı 36. haftaya kadar östrojen ve progesteronun artışına sekonder azalmış ve 4 olguda semptomatik reflü gelişmiştir.

Yapılan basınç ölçümlerinde AÖS basıncının normal motiliteye sahip kadınların alt sınırındaki basınçtan daha düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, yalnız progesteron ya da östrojenle beraber olarak progesteron, AÖS basıncının azalmasının nedeni olduğu ileri sürülmüştür. Progesteronun primer düz kas relaksasyonundan sorumlu olduğu östrojenin ise kofaktör olduğu bildirilmiştir.¹⁴ Filippone ve ark. 5 transeksüel hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarda, belirli bir periyod boyunca östrojen vererek, progesteron vererek, östrojen ve progesteron vererek kombine çalışmalar yapmışlar ve hangi hormonun AÖS basıncının düşmesinden sorumlu olduğunu araştırmışlardır. Sadece östrojen veya sadece progesteron verilmesi ile AÖS basıncında herhangi bir azalma görmemişlerdir. Buna karşın östrojen ve progesteron birlikte verildiğinde AÖS basıncı anlamlı derecede azaldığı görülmüştür.¹⁵ Wald ve ark. gebelerde gastrointestinal transit zamanını postpartum döneme göre artış olduğunu göstermişler ve bunun etiyolojide rol oynayabileceğine dikkat çekmişlerdir.¹⁶ Bazı otörler gebelikte ortaya çıkan hipergastrinemiye de bir risk faktörü olarak tanımlamışlardır.¹⁷ Hey ve ark. ise geç gebelik dönemindeki kadınlarla normal gebe olmayan kontrol grubu arasındaki hızlı plazma gastrin artışı bakımından önemli bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Sonuç olarak gastrinin gebelikteki GER üzerindeki rolü netlik kazanmamıştır.¹⁸

Tanı

Tanı için en önemli unsur, özenle alınan detaylı bir anamnezdır. Baryum X-ray çalışmaları gerekli değildir ve tanıdan ziyade komplikasyon varlığını gösterebilir. Fetus için radyasyon riski taşıdığından bu işlemde gebelerde kaçınılmalıdır.

Hasta göğüs ağrısı, öksürük, hırıltılı solunum, boğaz ağrısı gibi semptomlar ile başvurursa daha ileri tetkikler yapılabilir. Castro gebeliğin farklı evrelerinde 43 gebeye endoskopi ve biyopsi uygulanmış ve komplikasyon görülmemiştir.⁶

Tedavi

GER tedavisinin 4 ana amacı, semptomların giderilmesi, özafajitin iyileştirilmesi, komplikasyonların tedavi edilmesi ve önlenmesi ve remisyonun sürdürülmesidir. Gebelik reflülerinin çoğu postpartum dönemde gerilediğinden burada daha çok semptomların ve komplikasyonların oluşmaması üzerinde durulacaktır. Gebelerin yaşam biçimlerini değiştirmeleri öncelikle gereklidir. Yatak başının yükseltilmesi, öğle yemeğinin ana yemek olması, sık ve az yenilmesi, çikolata, kuruyemiş, aşırı yağlı, baharatlı ve kafeinli yiyeceklerden sakınma, abdomeni sıkıcı saran giysilerden sakınma gibi önlemler alınmalıdır.^{19,20} Sigaranın reflüyü arttırıcı etkisi uzun yıllardır bilinmektedir.²¹ Medikal tedavide ilk aşamada seçilecek ilaçlar antiasitler veya alginik asittir.²² Antiasitler gastrik asidi nötralize ederek ve PH yükselmesi sonrasında pepsini inaktive ederek semptomları rahatlatırlar. Bazı safra asitlerinin mukozal hasar oluşumunu azaltabilirler. Ucuz olması, kolayca bulunur olması ve teratojeniteye yol açmaması onları ilk seçenek haline getirmiştir. Sürekli kullanım yerine semptomlar ortaya çıktığında kullanılması önerilmektedir.²³ Aliminyum hidroksitin insanlarda kullanılan dozun 64 kadı ile yapılan hayvan çalışmalarında anlamlı maternal toksisite gelişmemiştir. Fetal anomali tespit edilmemiştir. Fetüslerde mortalite ve morbitide oranlarında yükselme tespit edilmemiştir.^{24,25} Rudnicki ve ark. 27 gebe kadında 3. trimesterde magnezyum hidroksit kullanmışlardır ve fetal anomali tespit etmemişlerdir.²⁶ Sodyum bikarbonat, anne ve fetüsün her ikisinde de metabolik alkaloz ve sıvı retansiyonuna yol açtığından kullanımından kaçınılır.

Shackelford ve ark. ratlara çiftleşme ve organogenez döneminden önce diyetin %1.25 içeren oranda kalsiyum karbonat vermişlerdir. Ürünlerde teratojenite riskinde artış tespit etmemişlerdir.²⁷ Kleinman tarafından hiperkalsemi gibi yaşa-

mı tehdit edici bir durum gelişen bir olgu bildirilmiştir. Anne tedavi edilmiştir fakat fetüs bilinmeyen bir nedenle 1 ay sonra exitus olmuştur. Toksik düzeylerdeki bu hiperkalsemi durumunda bile fetal anomali tespit edilmemiştir.²⁸ Antiasitler demir ile şelasyon yaparak demirin gastrointestinal absorpsiyonunu azaltabilir. Gebelerde anemi tedavisi yapılırken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Altmışaltı hastayı kapsayan prospektif randomize çalışmada Ranchet ve ark. gebeliğe bağlı epigastrik yanma tedavisinde sukralfat kullanımını değerlendirmişlerdir. Kırkiki kadına sukralfat verilmiş, 24 kişiyi içeren kontrol grubunda yaşam biçimi modifikasyonu sağlanmıştır. Sukralfat alanların %90'nda, kontrol grubunun %43'nde epigastrik yanmada total remisyon gözlenmiştir. Yine asit regürjitasyonunda sukralfat grubunda %83 kontrol grubunda ise %27 oranında iyileşme tespit edilmiştir. Yan etki olarak sadece 1 hastada diyare gözlenmiştir. Sonuç olarak, sukralfatın sistemik etkisi olmadığından dolayı ideal bir ilaç olduğu kanısına varılmıştır.²⁹ Simetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin gastrik parietal hücreler üzerindeki H-2 reseptörlerini kompetisyonla bloke ederek etkilerini gösterirler. Dirençli ve şiddetli olgularda tercih edilmelidir.³⁰ Çoğu olgu yaşam biçimi modifikasyonları veya antiasitlere çok iyi cevap verdiği için çok az olgunun bu ilaçlara ihtiyacı olacaktır. 1. trimester de simetidine maruz kalmış 460 yenidoğanla yapılan retrospektif çalışmada majör defektlerde artış tespit edilmemiştir. Buna karşın kardiyak anomalilerde çok az artış tespit edilmiştir. Diğer çalışmalar kardiyak defektlerdeki bu artışı doğrulamamışlardır. Otörler kardiyak defektteki artışın simetidine bağlamanın doğru olmayacağı kanısındadırlar.³¹ Glade ve ark. simetidine maruz kalan yenidoğanda geçici karaciğer toksisitesi bildirmişlerdir, fakat bu diğer çalışmalarda gösterilememiştir.³² Otörlerin yaygın görüşü simetidin güvenli kullanılabileceği yönündedir. Nizatidin, famotidin ve ranitidin gebelerde kullanılabilir. Bu ilaçların kullanımı ile simetidin kullanımında görülen androjen antagonist etki izlenmez.

Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol gibi ilaçlar asit sekresyonunu,

uyarılmış gastrik asit sekresyonunun son ortak yolu olan H₂K-ATP az enzimini spesifik olarak inhibe ederler. 24 saatlik intragastrik asiditede belirgin azalma yaptıkları gibi hem bazal hem de uyarılmış gastrik asit sekresyonunu uzun süreli inhibe ederler. Oldukça etkin ilaçlardır.³³ H-2 reseptör blokerlerine cevap vermeyen olgularda tercih edilir. Lansoprazol ile yapılan hayvan çalışmalarında insan dozunun 16 ile 80 katı arası ratlara ve tavşanlara verilerek teratojenite ve fertilitite kaybı araştırılmıştır. Çalışmada teratojenite ve fertilitite kaybında artış tespit edilmemiştir.

Gebelikte lansoprazol kullanımı ile ilgili yayınlar yetersiz olduğundan risk belirsizdir.³⁴ Olgu sunumları olarak bildirilen çalışmalar güvenli olduğunu belirtmektedirler.³⁵ İnsan dozunun 345 katı omeprazol verilerek yapılan çalışmalarda teratojenik etki görülmemiştir. Buna karşın abortus ve fetal mortalitede hafif artış tespit edilmiştir.³⁶ FDA gebeliğin 2 trimesterinde omeprazolün kullanımını içeren 11 çalışma sonucunda 4 olguda ananefali ve 1 olguda hidrosefali rapor etmişlerdir.³⁷ Harper ardı ardına 3 gebeliğinde biri 1.trimesterde olmak üzere omeprazol kullanan bir olgunun 3 sağlıklı çocuk doğurduğunu bildirmiştir.³⁸ Yine Lalkin ve ark. tarafından yapılan prospektif kohort bir çalışmada gebeliğinde omeprazol kullanan 113 kadın incelenmiştir. Doğum ağırlığı, doğum haftası, preterm doğum ve neonatal komplikasyonlar da fark saptanmamıştır.³⁹ Sonuç olarak görülen komplikasyonları ve anomalileri omeprazole bağlamak oldukça zor görünmektedir. Sisaprid ve metoklopramid gibi prokinetik ajanlar mide boşalmasını hızlandırıp asit salınımını azaltarak GER'i önlerler. Bazı ajanlar ayrıca AÖS basıncını artırırlar. Sisaprid ile yapılmış hayvan ve insan çalışmalarının her ikisinde de majör ve minör anomali insidansı, fetal distress, spontan abortus, gestasyonel hafta oranlarında fark saptanmamıştır.⁴⁰ Metoklopramid ile yapılan hayvan çalışmalarında fetal hasar saptanmamıştır. 1. trimester de metoklopramide maruz kalmış 192 yenidoğanda 10 majör doğumsal defekt görmüşlerdir. Gebeliğin erken döneminde metoklopramid kullanan 5 olgu da teratojenik etki oluş-

mamıştır.³¹ Yine de prokinetik ajanların kullanımından kaçınmak veya bu ilaçların ekstrem olgularda kullanımı önerilmektedir.⁴¹

Sonuç

GER, gebelerde oldukça sık rastlanan bir hastalıktır. Tanı için genellikle detaylı bir anamnez yeterlidir. Yaşam biçimi değişiklikleri hastaların büyük bir kısmında semptomları azaltacaktır. Medikal tedavi gerektiğinde; gebelikte sistemik ilaç toksisitesini önlemek için antasid gibi sistemik etkisi olmayan ilaçlar düşünülmeli ve bu tedaviye dirençli veya ciddi olgularda H₂ reseptör blokerleri kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. BOR S. Gastroözofageal Reflü Hastalığı. Güncel Gastroenteroloji Dergisi 1997;2:171-83.
2. Bassey O. Pregnancy and 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.
3. Ho KY, Kang JY, Viegas OA. Symptomatic gastro-oesophageal reflux in pregnancy: A prospective study among Singaporean women. J Gastroenterol Hepatol 1998;13:1020-6
4. Marshall JK, Thompson AB, Armstrong D. Omeprazole for refractory gastroesophageal reflux disease during pregnancy and lactation. Can J Gastroenterol 1998;12:225-7.
5. Okholm M, Jensen SM. Gastroesophageal reflux in pregnant woman. Ugeskr Laeger 1995;157:1835-8.
6. Castro L de P. Reflux esophagitis as the cause of heartburn in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1967;98:1-10.
7. Merger M, Scholmerich J. Gastrointestinal diseases in pregnancy. Ther Umsch 1999;56:597-601.
8. Theodoropoulos DS, Lockey RF, Boyce HW Jr, Bukantz SC. Gastroesophageal reflux and asthma: A review of pathogenesis, diagnosis, and therapy. Allergy 1999;54:651-61.
9. Todd H, Baron MD, Joel E, Richter MD. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. Gastroenterology Clinics of North America 1992;4:783-85.
10. Arie Lalkin, Laura Magee, Antonio Addis, Ronen Loebstein, Gideon Koren. Acid-suppressing drugs during pregnancy. Journal of Fats Int 1997;1-3.
11. Nagler R, Spiro HM. Manometric studies of esophageal motor function. J Clin Invest 1961;40:954-70.
12. Lind JF, Smith AM, McIver DK, Coopland AT, Crispin JS. Heartburn in pregnancy a manometry study. Can Med Assoc J 1968;98:571-4.
13. Hytten FE. The alimentary system. In: Hytten F, Chamberlain G, eds. Clinical Physiology in Obstetrics, 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1991. p.137-49.

14. 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.
15. Fillipone M, Malmud L, Kryston L, et al. Esophageal and LES pressures (LSEP) in male transsexuals treated with female sex hormones. *Clin Res* 1983;31:282 A.
16. Wald A, Van Thiel DH, Hoechstetter BS, et al. Effect of pregnancy on gastrointestinal transit. *Dig Dis Sci* 1982;27:1015-8.
17. Attia RR, Ebeid AM, Fischer JE, Goudsouzian NG. Maternal, fetal, and placental gastrin concentrations. *Anaesthesia* 1982;37:18-21.
18. Hey VMF, Corley DJ, Ganguli MB, et al. Gastroesophageal reflux in late pregnancy. *Anaesthesia* 1977;32:372-7.
19. Katz LC, Just R, Castell DO. Body position affects recumbent postprandial reflux. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:280-3.
20. Thomas FB, Steinbaugh JT, Fromkes JJ, Mekhjian Hs, Caldwell JH. Inhibitory effect of coffee on lower esophageal sphincter pressure. *Gastroenterology* 1980;79:1262-6.
21. Kahrilas PJ, Gupta RR. Mechanism of acid reflux associated with cigarette smoking. *Gut* 1990;31:4-10.
22. Amarnath Ramakrishnan, Philip O. Katz. Pharmacologic Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Current Treatment Options in Gastroenterology* 2002;5:301-10.
23. Hatlebakk JG. Treatment of gastroesophageal reflux in pregnant women. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2004;124:797-8.
24. Domingo JL, Gomez M, Bosque MA, Corbella J. Lack of teratogenicity of aluminum hydroxide in mice. *Life Sci* 1989;45:243-7.
25. Colomina MT, Gomez M, Domingo JL, Corbella J. Lack of maternal and developmental toxicity in mice given high doses of aluminium hydroxide and ascorbic acid during gestation. *Pharmacology Toxicol* 1994;74:236-9.
26. Rudnicki M, Frolich A, Rasmussen WF, McNair P. The effect of magnesium on maternal blood pressure in pregnancy-induced hypertension. A randomized double-blind placebo controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991;70:445-50.
27. Shackelford ME, Collins TF, Welsh JJ, et al. Foetal development in rats fed AIN-76A diets supplemented with excess calcium. *Food and Chemical Toxicol* 1993;31:953-61.
28. Kleinman GE, Rodriquez H, Good MC, Caudle MR. Hypercalcemic crisis in pregnancy associated with excessive ingestion of calcium carbonate antacid (milk-alkali syndrome): Successful treatment with hemodialysis. *Obstet Gynecol* 1991;78:496-9.
29. Ranchet G, Gangemi O, Petrone M. Sucralfate in the treatment of gravidic pyrosis. *Giornale Italiano di Obstetricia e Ginecologia* 1990;22:1-16.
30. Larson JD, Patatanian E, Miner PB Jr, Rayburn WF, Robinson MG. Double-blind, placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;90:83-7.
31. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risks.* 5th ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998. p.401-11.
32. Glade G, Saccar CL, Pereira GR. Cimetidine in pregnancy: Apparent transient liver impairment the newborn. *Am J Dis Child* 1980;34:87-8.
33. Halloway RH, Dent J. Medical treatment of gastroesophageal reflux disease-beyond the proton pump inhibitors. *Dig Dis* 2000;18:7-13.
34. Schardein JT, et al. Yakuri To Chiryō. 1990;18(S10):119-29.
35. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:235-61.
36. Briggs GG. Medication use during the perinatal period. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 1998;38:717-26;quiz 726-7.
37. Deborah Lilienthal, BS, Kelly Ormond, MS, Eugene Pergament, MD, PhD. *Gastroesophageal Reflux Medications in Pregnancy.* Volume 1999;7:3-5.
38. Harper MA, Mc Veigh JE, Thompson W, Ardill JE, Buchanan KD. Successful pregnancy in association with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(3 Pt 1):863-4.
39. 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.
40. Bailey B, Addis A, Lee A, et al. Cisapride use during human pregnancy: A prospective controlled multicenter study. *Dig Dis Sci* 1997;42:1848-52.
41. Charan M, Katz PO. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2001;4:73-81.