

Gebelik ve gastrointestinal sistem hastalıkları

Pregnancy and gastrointestinal diseases

Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI, Dr. Bülent SİVRİ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Ünitesi, Ankara

ÖZET: Gebelik sırasında büyüyen uterusun oluşturduğu mekanik etkiye ve seks hormonlarının serum düzeylerinde oluşan değişikliklere bağlı olarak gastrointestinal sistem fonksiyonlarında çeşitli etkileşimler görülmektedir. Bu değişiklikler, bazen gebeliğin seyrini etkileyen problemlere ve şikayetlere yol açabilmektedir. Diğer taraftan gebelikte oluşan metabolik ve hormonal değişiklikler altta yatan kronik gastrointestinal hastalıkların alevlenmesine neden olabilirler. Ayrıca, gastrointestinal hastalıklar da hem direk olarak hemde tedaviye bağlı çıkabilecek yan etkilerle gebeliğin gidişini etkileyebilirler. Gebelikte görülen gastrointestinal sistem hastalıklarına yaklaşım, tanı ve tedavi gastroenteroloji ve kadın doğum uzmanları arasında yakın bir işbirliğini gerektirmektedir. Bu yazıda gebelik sırasında oluşan fonksiyonel gastrointestinal sistem değişiklikleri, sık görülen gastrointestinal sistem semptomları ve hastalıklar tartışılmakta ve tedavileri üzerinde durulmaktadır.

Anahtar kelimeler: **Gebelik, gastrointestinal hastalıklar**

GEBELİK sırasında gastrointestinal sistem fonksiyonlarında çeşitli değişiklikler görülmektedir. Gastrointestinal sistemdeki organlara göre bu değişiklikler gözden geçirilecek olursa:

Özefagus

Özefagus yutulan gıdaların mideye geçişini sağlarken aynı zamanda mide içeriğinde geriye doğru kaçmasını önleyen bir organdır. Özefagusun transport ve bariyer fonksiyonları büyük oranda bu organın motilitesi ile sağlanır. Gebelerde özefagus motilitesi ile ilgili sınırlı sayıda çalışmada da özefagusun peristaltik hareketlerinin, hamile olan ve olmayan kadınlarda ve hamilelik sürecinde önemli bir değişiklik göstermediği bildirilmiştir (1). Bununla birlikte, gebelikte alt özefagus sfinkter (AÖS) basıncı azalmaktadır. Hiçbir şikayeti olmayan 12 hamile kadın (12-20. haftalar arası) üzerinde yapılmış bir çalışmada, hamile kadınlarda kontrol grubuna göre AÖS basıncının

SUMMARY: Gastrointestinal functions may be altered during pregnancy because of the anatomic displacement of the gravid uterus and the effects of increased levels of circulating sex hormones. These changes may cause a variety of problems and complaints in pregnant women and may affect the course of the pregnancy. Moreover, the course of preexisting gastrointestinal disease may also be affected during pregnancy. Therefore, it is possible that gastrointestinal diseases either itself or through their management, specifically pharmacological agents, may affect the outcome of pregnancy. Clinical approach, diagnostic modalities and therapeutic intervention of these problems need collaboration between gastroenterologist and obstetrician. In this manuscript, we discussed functional alterations and common symptoms and diseases of the gastrointestinal system which occurs during pregnancy.

Key words: **Pregnancy, gastrointestinal diseases**

belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (sırasıyla 16.9 ± 0.8 ve 21.5 ± 1.9 mmHg, $p < 0.001$) (2). Diğer bir çalışmada da benzer vaka grubunda hamileliğin her üç trimesterinde ve doğumdan sonra AÖS basıncı ölçülmüş ve gebelik süresince AÖS basıncının giderek azaldığı, doğum sonrasında ise normale döndüğü bildirilmiştir (3). Bu ve benzeri çalışmaların ışığı altında, hamilelik sırasında AÖS basıncının azaldığı ve bu değişikliğin hamilelerde gastroözofagiyal asit reflüsüne eğilimi artırarak, semptomlara yol açtığı söylenebilir. Hamilelikte AÖS basıncında meydana gelen azalmanın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber, dolaşımda artmış progesteronun uterus düz kaslarında olduğu gibi gastrointestinal sistem (GIS) düz kaslarında da tonusu azaltıcı, inhibitör bir etkisinin olabileceği öne sürülmektedir (4-5).

Mide

Midenin primer fonksiyonları, sekresyon ve peristaltik motor aktivitedir. Gebelik sırasında bu fonksiyonlarda da bazı değişiklikler saptanmıştır. Klinik olarak, ülser hastalarının, hamilelik sırasında semptomlarının hafiflediği gözlenmiştir ve

asit sekresyonunda azalma olduğu düşünülmüştür. Ancak bu konuda yapılmış çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Bazal ve uyarılmış asit sekresyonunun hamilelik sırasında azaldığını gösteren çalışmalar olduğu gibi, etkilenmediğini ve hatta son trimesterde arttığını öne süren çalışmalar da vardır (6,7).

Hamilelikte bulantı, kusmanın sık görülmesi ve doğum sırasında genel anestezi alanlarda aspirasyon riskinin artması hamilelerde mide motor aktivitesinin bozulmuş olabileceğini akla getirmektedir. Bununla beraber; çeşitli çalışmalarda, hamileliğin her üç trimesterinde de mide peristaltizmi ve boşalma zamanında kontrol grubuna göre kayda değer bir farklılık saptanmamıştır (7-9). Sonuç olarak hamileliğin mide sekresyonu ve motor fonksiyonları üzerinde önemli bir etkisi olmadığı söylenebilir.

İnce barsaklar

Nutrisyonel ihtiyaçların arttığı hamilelik döneminde, asıl görevi sindirim ve absorpsiyon olan ince barsakların fonksiyonları da önem arz etmektedir. Hem hayvan, hem insan çalışmalarında gebelik sırasında ince barsakların transit zamanının uzadığı gösterilmiştir (5-10). Bu uzama hamilelik süresince artmakta ve doğum sonrası dönemde normale dönmektedir (11). İntestinal transit zamanı motilitenin bir göstergesidir. Besinlerin mukoza ile temas süresinin artması absorpsiyonu uyarır ve kimüsün sindirim enzimleri ve safra tuzlarıyla karışması da sindirim ve absorpsiyona yardımcı olur. Diğer taraftan transit zamanının uzaması, şişkinlik ve distansiyon gibi istenmeyen semptomların ortaya çıkmasına neden olur ve bakteriyel aşırı çoğalmaya yol açarak absorpsiyonu olumsuz yönde etkileyebilir. Hayvan deneylerinde hamilelik sırasında vitamin B12 absorpsiyonunun arttığı, folik asit absorpsiyonunun ise azaldığı gösterilmiştir (12). İntestinal absorpsiyon kapasitesinin ölçülmesi zordur ve bu konuyu açıklığa kavuşturmak üzere, insanlar üzerinde yapılmış bir çalışma da yoktur. Hamilelerde ince barsak transit zamanının artışından progesteron sorumlu tutulmaktadır (11).

Kalın barsak

Hamilelerde kalın barsak fonksiyonları ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Ancak genel olarak GİS'in diğer bölgelerinde olduğu gibi kolonik motiliteninde azaldığı bildirilmektedir (7). Farmakolojik deneylerde progesteronun kolon düz kaslarında inhibi-

tör bir etki oluşturduğu bildirilmiştir (13). Bu bilgiler ışığında hamilelik döneminde konstipasyonun sık görülmesi şaşırtıcı bir bulgu değildir. Diğer taraftan hamilelik sırasında barsak alışkanlıkları ile ilgili yapılan çalışmaların sonucu da çelişkilidir ve alınan diet, fizik aktivite ve gebenin psikososyal stresine göre farklılıklar göstermektedir.

BULANTI ve KUSMA

Bulantı ve kusma, spesifik bir hastalık olmadığı halde gebelikte çok sık karşılaşılan bir problemdir. Yapılan çalışmalarda değişik rakamlar bildirilmekle beraber, genelde gebeliğin ilk trimesterinde, bulantı ve kusma görülme oranı %50-90 arasındadır. Bulantı ve kusma; diabetik gastroparezis, gastrik motilite bozukluğu, vagotomi, peptik ülser hastalığı gibi altta yatan bir mide patolojisinden kaynaklanabilir. Ancak hamilelerde yapılan araştırmalar, bulantı ve kusmanın genellikle organik nedenlere bağlı olmadığını göstermektedir. Daha öncede belirtildiği gibi hamilelikte GİS motilitesi azalmaktadır. Bununla birlikte mide peristaltizmi ve boşalma zamanı ile ilgili belirgin bir bozukluk gösterilememiştir. Her ne kadar bulantı ve kusma midenin primer bir hastalığından kaynaklanabilirse de, beyindeki kusma merkezi olan kemoreseptör trigger zonun santral kontrol mekanizmaları ile etkilenmesinin de aynı klinik tabloya yol açacağı aşıkardır (14). Hamilelik sırasında da çeşitli faktörlerin santral etkileri sonucunda gastrointestinal sistem motilitesi etkilenmekte ve sonuç olarak bulantı ve kusma şikayetleri ortaya çıkmaktadır. Yapılan yeni bir çalışmada hamileliğin ilerlemesiyle birlikte plazma motilin konsantrasyonunun azaldığı ve hamileliğin plazma motilin düzeyini inhibe ederek gastrointestinal hipomotiliteye yol açtığı ileri sürülmüştür (15). Human korionik gonadotropin (HCG), tiroksin, kortizol, östrojen ve progesteron gibi hormonal faktörlerin de muhtemelen bu mekanizma ile bulantı ve kusmaya neden oldukları düşünülmektedir (7). Bununla beraber, bu hormonların dolaşımında kalma süreleri, ve düzeylerindeki azalma ve artmalar ile bulantı-kusma arasında kesin bir ilişki gösterilememiştir (16). Diğer taraftan, farklı bireylerin kemoreseptör trigger zonlarının hormonlar veya metabolitlerine karşı duyarlılıkları da farklıdır (17). Sonuç olarak, hamilelikte görülen bulantı ve kusmaya yol açan faktör veya faktörler tam bilinmemekle birlikte, bu sorunun periferik nedenlerden çok santral mekanizmalara bağlı olduğu düşünülmektedir.

Gebeliğin ilerlemesiyle birlikte bulantı ve kusma çoğu zaman hafifleyerek kaybolmakta ve tedaviye gerek kalmamaktadır. Ancak, bulantının biliyer, pankreatik veya peptik ülser gibi bazı hastalıkların da bir bulgusu olabileceği akla getirilmeli ve bu hastalıklara ait diğer semptomların varlığı araştırılmalıdır. Şikayetlerin fazla olduğu vakalarda tedavi semptomatiktir ve esas olarak hidrasyon sağlanmalıdır. Ağır ve yağlı yemeklerden kaçınılması ve mideyi irrite etmeyecek hafif gıdaların alınması önerilmelidir. Genel olarak bulantı ve kusma hamileliğin gidişini olumsuz yönde etkilememekte ve şiddetli vakalarda farmakolojik ajanların kullanımı gündeme gelmektedir (18). Farmakolojik ajan olarak metoklopramid ve meklizine kullanılabilir. Hamilelerde, bilinen yan etkileri yoktur. Ayrıca fenotiazinlerinde (prometazin, prokloperazin ve diğerleri) kullanılabileceği bildirilmektedir (18). Ancak bu konuda çalışmalar kısıtlıdır.

HİPEREMEZİS GRAVIDARUM

Hiperemesis gravidarum (HG), hamilelik sırasında hospitalizasyonu gerektirecek kadar şiddetli olan bulantı ve kusma olarak tanımlanabilir. Gerçek insidansı dökümente edilmemiştir. Ancak her 1000 gebelikte 3-10 vakada görüldüğü tahmin edilmektedir (19). Obezite, nulliparite ve ikiz gebeliğin HG riskini arttırdığı bildirilmiştir (20). HG genellikle hamileliğin 4-10. haftalarında başlamakta ve 20. haftasında sona ermektedir. Nadiren semptomlar gebeliğin ikinci yarısına kadar devam eder. Klinik olarak, şiddetli bulantı ve kusmalar dışında dehidratasyona ait bulgular vardır. Hipersalivasyon eşlik edebilir. Hastaların çoğunda vücut ağırlığı %5'den fazla azalmıştır. Ketozis ve elektrolit imbalansı sıklıkla görülür. Dehidratasyona bağlı olarak idrar dansitesinde artma, BUN ve hematokritte yükselme görülür. Ayırıcı tanıda, diabete bağlı gastroparezis, peptik ülser, akut hepatitis, şiddetli böbrek yetmezliği gibi tekrarlayan bulantı ve kusmaya yol açabilecek diğer nedenler ekarte edilmelidir.

HG'da karaciğer fonksiyon testlerinin bozulabileceği bazı eski çalışmalarda bildirilmiş, ancak daha sonraki yayınlar bunu desteklememiştir (21). Bununla beraber HG olan 12 hamile üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların yarısında transaminaz değerlerinin 800 IU'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir. Ancak HG ile karaciğer fonksiyonlarında bozulma arasında net bir ilişki gösterilememiştir (22).

Çeşitli vaka raporlarında, HG ile birlikte hipertroidizm görüldüğü bildirilmiştir. Daha sonraki kontrollü çalışmalarda bu hastalarda %40-58 oranında, serbest T4 indeksi (FTI) yüksek bulunmuştur (23-24). Diğer taraftan, bazı serilerde hiç hipertroidi rapor edilmemiştir (22).

HG'ye yol açan faktörlerle ilgili olarak pek çok görüş öne sürülmüştür. Bunlar arasında psikolojik faktörler, tirotoksikoz, gestasyonal hormonlar, karaciğer fonksiyon bozukluğu, elektrogastrografik aktivitede değişme, otonom sinir sistemi disfonksiyonu, lipid metabolizma bozuklukları ve nutrisyonel eksiklikler yer almaktadır. Yine de bu teorilerin hepsi patolojiyi açıklamakta yetersizdir ve bugün için HG'un etyolojisi tam olarak bilinmemektedir.

HG tedavisinde esas öncelikle sıvı ve elektrolit dengesinin yerine konulması ve dehidratasyonun düzeltilmesidir. Bunun için hastanın oral alımı durdurularak GIS istirahata alınmalı ve parenteral sıvı tedavisi başlamalıdır. Hastaların çoğunda, HG bulguları bu tedaviyle düzelir. Daha sonra yağdan kısıtlı hafif bir diyetle yavaş yavaş oral beslenmeye başlanır ve hamileliğin normal nutrisyonel ve kalori ihtiyacını karşılayacak, uygun bir diete kademeli olarak geçilir. Önemli oranda sıvı ve elektrolit dengesizliği olan ve oral alımı tolere edemeyen hastalara bir süre total parenteral nutrisyon (TPN) gerekebilir. Şiddetli HG'u olan bazı hastalarda TPN'a ilk trimester boyunca devam edilmesi etkili ve güvenilir bir tedavidir (25). HG tedavisinde en çok kullanılan farmakolojik ajan 'doxylamine succinate'dır. Ancak konjenital anormalliklere yol açtığı ileri sürüldüğünden USA'da kullanımı yasaklanmıştır (26). Hafif ve orta şiddette bulantı ve kusması olan gebelerin çoğunda etkilidir. Psikoterapi gibi bazı psikolojik destek tedavi yöntemleri de HG'lu hastalara uygulanmış ve etkili olduğu bildirilmiştir (27).

GASTROÖZOFAGİAL REFLÜ

Gastroözefagial reflü (GÖR) gebelik sırasında sık karşılaşılan bir problemdir. Gebeliklerin genel olarak %30-50'sinde görüldüğü bildirilmektedir. Vakaların çoğunda semptomatik reflü gebeliğin erken dönemlerinde başlamakta, son trimesterde belirginleşmekte ve doğumdan hemen sonra kaybolmaktadır. Gebelik sayısı, reflü sıklığı arasında bir ilişki belirlenmemiştir (28).

GÖR'e yol açan esas mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber AÖS basıncındaki

azalmanın, bu olaydaki en önemli faktör olduğu düşünülmektedir.

Hamilelikte intraabdominal basınç artışı, sanıldığı gibi aksine AÖS basıncını azaltmamakta tersine kompensatuvar artışa yol açmaktadır (29). Ancak intraabdominal basınç artışı, muhtemelen abdo-minotorasik basınç farkını yükseltmekte ve diyafram krusunun reflüyü önlemedeki mekanik katkısını bozarak GÖR'ün oluşmasına yardımcı olmaktadır.

Gebelik sırasındaki GÖR'ün klinik özellikleri, genel popülasyonda görüldenden farklı değildir. Retrosternal yanma en önemli semptomdur ve hamileliğin ilerlemesiyle birlikte artmaktadır. Rejürjitasyonda, retrosternal yanma kadar sık görülür. Hastaların semptomları genellikle yatar pozisyonda artar. Tanı, genellikle iyi bir hikaye ile konulmaktadır. Baryumlu grafi gerekmez ve fetüsü korumak için de kaçınılmalıdır. Göğüs ağrısı, öksürük, wheezing ve boğaz ağrısı gibi atipik semptomlarla gelen vakalarda ileri araştırmalar gerekebilir ve bu gibi vakalarda endoskopinin gebelik için herhangi bir riski yoktur. Diğer taraftan 24 saatlik ambulatuvar pH izlemi hem tanı hemde tedavinin takibi için yararlı bir yöntemdir. GÖR'ü olan gebe hastalarda özefagusun endoskopik görünümü genellikle mukozal hiperemi olarak tanımlanmaktadır. GÖR'ü olan gebelerin çoğunda mukozal zedelenme ve inflamasyonla karakterize, özefajitin histopatolojik değişiklikleri yoktur ve genellikle özefagus mukozası normaldir. Özefajite bağlı kanama ve striktür gelişimi özellikle semptomların uzun süreli olduğu, şiddetli vakalarda görülebilir.

Gebelikte GÖR tedavisinde ilk alınacak önlemler, yaşam biçimi değişiklikleridir. Bunun için GÖR düşünülen tüm hastalarda yatak başının yükseltilmesi, karın içi basıncını arttıracak öne doğru eğilme gibi hareketlerden kaçınılması, az ve sık yenmesi, diyetteki yağın azaltılması, yatmadan 3 saat öncesine kadar su dışında yiyecek ve içecek alınmaması ve sigaranın bırakılması gibi standart önerilerde bulunulmalıdır. Hafif semptomları olan vakalarda çoğu kez bu önlemlerle hastanın şikayetleri kaybolmaktadır. Farmakolojik tedavide öncelikle non-sistemik ilaçlar tercih edilmelidir. Antiasitler ve aljinik asit (Gaviscon) pek çok klinikte ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Hayvan çalışmalarında teratojenik etki saptanmamıştır (30). Antiasitlerin aşırı kullanımına bağlı diare ve hiperkalsemi, hipermagnezemi, hipperfotemi gibi elektrolit bozuklukları görülebi-

Tablo 1. Gebelikte reflü tedavisi

Semptomlar	Tedavi
Hafif	Genel önlemler
Orta	Genel önlemler + antiasit (veya aljinik asit veya sukralfat)
Şiddetli	Yukardaki tedaviye ek olarak ranitidin

lir. Sodyum bikarbonat, hem fetus hem de annede metabolik alkaloz ve volüm artışına yol açabileceğinden kullanılmamalıdır (31). Antiasitler ile aljinik asit süspansiyonun karşılaştırıldığı çalışmalarda klinik etkinlikleri yaklaşık aynı bulunmuştur (32). Genellikle önerilen doz yemeklerden sonra ve yatarken 10-15 ml'dir. Yeterli cevap alınmayan vakalarda doz 4x30 ml'ye kadar arttırılabilir. Sukralfat antiasitler kadar güvenilir bir ilaçtır ve absorpsiyonu yok denecek kadar azdır. Bazı çalışmalarda 4x1 gr dozunda klinik etkinliği oldukça iyi bulunmuş ve hamilelerde reflü tedavisinde ideal bir ilaç olabileceği öne sürülmüştür (33). Doğum sırasında görülebilen aspirasyon pnomonisinde mide içeriğinin asiditesi önemli rol oynamaktadır ve antiasitlerin doğum öncesi profilaktik kullanımının bu komplikasyonu azalttığı bildirilmektedir (34).

Gebelikte H2 reseptör antagonistlerinin kullanımı ve yan etkileri ile ilgili çalışmalar henüz yeterli düzeyde değildir. Bu gruptan en fazla simetidin ve ranitidin ile çalışmalar yapılmıştır ve hamilelikte görülen reflü özefajiti ve peptik ülser tedavisinde oldukça etkili bulunmuşlardır. Her iki ilaçta plazental bariyeri aşabilmekte ve süte geçmektedir. Yapılan hayvan deneylerinde teratojenik etki saptanmamıştır. Çok nadir olarak H2 reseptör antagonisti alan bazı hastalarda spontan abortus ve fetal anamoliler gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Ancak bu sonuçlar halen tartışmalıdır (35-36). Genel olarak hamilelikte GÖR tedavisinde H2 reseptör antagonistlerinden kaçınılması önerilmektedir. Diğer ilaçlara cevap vermeyen, seçilmiş vakalarda ise ranitidin tercih edilmelidir (Tablo 1).

Omeprazol güçlü bir asit pompa inhibitörüdür ve şiddetli reflü özefajit tedavisinde kullanılmaktadır. Omeprazolün hayvan deneylerinde yüksek dozda (insan dozunun 20-160 katı) uygulanmasının, fetal toksisiteye yol açtığı gösterilmiştir. Hamilelikte kullanımı ile ilgili yeterli çalışmalar yoktur (35).

GEBELİKTE PEPTİK ÜLSER

Peptik ülser, toplumda sık görülen bir hastalık olarak bilinmesine karşılık, hamilelerde tanı metodlarının kısıtlı olması ve dispeptik yakınmaların çoğu zaman ampirik olarak tedavi edilmesi nedeniyle düşük oranlarda rapor edilmektedir. Diğer taraftan, hamileliğin gerçekte peptik ülser seyrinde bir düzelmeye neden olduğu ve semptomlarda azalmaya yol açtığı ileri sürülmüştür (37). Gebelikte mide asit sekresyonunda bir değişiklik olmamaktadır. Ancak östrojenin bilinmeyen bir mekanizmayla gastroduodenal mukozada koruyucu bir etki oluşturduğu (38), progesteronun ise mukus sekresyonunu artırdığı rapor edilmiştir (37). Bunlara ilaveten, plazenta tarafından salgılanan histaminaz enziminin parietal hücre düzeyinde etki göstererek, histaminin etkisini bloke etmesi de bir diğer muhtemel mekanizmadır. Gebelikte peptik ülser gelişimine yol açan risk faktörlerinin en önemlileri sigara ve alkolüdür. Nonsteroidal anti inflamatuvar (NSAI) ilaçlar hamilelikte çok kullanılmamaktadır. Helicobacter pylori'nin hamilelikte ülser gelişimi üzerinde bir etkisi olup olmadığı bilinmemektedir.

Hamilelik sırasında peptik ülser semptomlarının, gebeliğe bağlı bulantı, kusma ve GÖR semptomlarından ayırılması oldukça zor ve çoğu zaman imkansızdır. Klasik olarak duodenal ülserde açlıkta, mide ülserinde ise yemeklerden sonra semptomların arttığı söylenir. Ancak bu her zaman doğru değildir. Diğer taraftan peptik ülserli bazı hastalar asemptomatik olabilir veya hekime ilk kez perforasyon ve kanama gibi komplikasyonlarla da gelebilirler. Hamilelikte peptik ülserle ilgili üst GİS kanaması oldukça nadirdir ve eğer görülürse gebe olmayan hastalarda olduğu gibi takip ve tedavi edilmelidir.

Hamilelikte, komplike olmamış peptik ülser hastalığının tanısı, klinik bulgularla konulmalı ve ampirik tedavi başlanmalıdır (39). Epigastrik yanma, açlıkta ağrı şiddetinin artması, gece ağrıyla uyanma ve birşeyler atıştırınca ya da antiasit alınca ağrının azalması gibi bulgular peptik ülseri düşündürmelidir. Bilinen peptik ülser öyküsü olmayan ve ilk defa hamilelikte bu semptomları ortaya çıkmış hastalara öncelikle genel önlemler anlatılmalı (düzenli ve az yeme, semptomları arttıran yiyeceklerden uzak durma, sigara, alkol, NSAI ilaçlar, kafein içeren içecekleri almama gibi), daha sonra antiasitler ilk basamak ilaç olarak tercih edilmelidir. Kalsiyum, magnez-

yum ve alüminyum içeren antiasitler standart dozlarda verilebilir. Sodyum bikarbonat tercih edilmemelidir. Emziren annelerde alüminyum ve magnezyum içeren antiasitler güvenle kullanılabilir. Sukralfat absorbe olmadığı için hamilelerde antiasitlere alternatif olarak tedavide kullanılabilir.

Antiasitlerle tedaviye cevap vermeyen ve daha önceden bilinen peptik ülser hastalığı öyküsü olanlarda H₂ reseptör antagonistleri verilebilir. Ranitidin bu hastalarda yeteri kadar çalışılmış olması ve yan etkilerinin simetidine göre daha az oluşu nedeniyle tercih edilecek ajandır. Tek doz 300 mg veya 2x150 mg dozunda 8 hafta uygulanması genellikle yeterlidir. H₂ reseptör antagonistlerine cevap vermeyen hamile hastalarda üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmalıdır. Gerektiği takdirde endoskopi hamileliğin tüm dönemlerinde güvenle uygulanabilecek bir tanı metodudur (40). Yüksek doz famotidinin hayvan deneylerinde fetus üzerinde herhangi bir yan etkisi saptanmamıştır. Ancak insanlarda henüz yeteri kadar kontrollü çalışma yapılmamıştır. Tüm H₂ reseptör antagonistlerinin süte düşük miktarda geçtiği düşünülmektedir. Emziren kadınlara semptomlarını kontrol edebilmek için mümkünse diğer alternatif ilaçlar önerilmelidir. Hayvan deneylerinde famotidin ve nizatidin alan ratların emzirdiği genç farelerde geçici büyüme depresyonu bildirilmiştir. Buna karşılık insan çalışmalarında H₂ reseptör blokerinin infant üzerinde olumsuz bir etkisi gösterilememiştir (41).

Omeprazol halen kullanılan en güçlü asit sekresyonunu süprese edici ajandır. Parietal hücrelerdeki H⁺-K⁺ proton pompasını inhibe eder. Peptik ülserde H₂ reseptör blokerlerinden çok daha hızlı bir iyileşme sağlar. Omeprazol düşük miktarda plazentadan geçmektedir. Ancak bugüne kadar teratojenik etkisi ve maternal-fetal toksisitesi ile ilgili bir veri yoktur (42). Günümüzde güvenlik profili tam olarak belirlenmediği ve etkili alternatif ilaçlar bulunduğu için omeprazolun hamilelerde kullanımı önerilmemektedir.

Misoprostol gastroduodenal mukozada normalde sentezlenen ve gastrik sekresyonu inhibe edebilen bir prostaglandin türevidir. Gastrik mukozal direnci arttırdığından özellikle NSAI ilaçlara bağlı gastrik ülser profilaksisinde ve tedavisinde oldukça etkilidir. Ancak misoprostol preparatları ile yapılan çalışmalar; bu ilacın yüksek oranda parsiyel veya komplet abortusa yol açabileceğini göstermiştir (43). Bu nedenle misoprostolun ha-

Tablo 2. Gebelik ve emziren annelerde antiülser ilaçların kullanımı (FDA sınıflandırmasına göre) (41).

Anti-ülser ilaç	FDA sınıflaması	1. trimester	2-3. trimester	Emzirme dönemi
Antiasitler	B	RO	R1	II
Simetidin	B	RO	R1	IV
Ranitidin	B	RO	R1	IV
Sukralfat	B	R1	R1	III
Famotidin	B	RO	R1	IV
Nizatidin	C	RO	-	IV
Omeprazol	C	RO	-	IV
Gaviskon	C1	R1	R1	III
Misoprostol	X	R2	-	IV
Simetikon	C1	RO	RO	III

B: İnsan çalışmalarında bilinen risk yok, C: Hayvan deneylerinde risk var, insanlarda yeterli çalışma yok, C₁: Yeterli hayvan ve insan çalışması yok, X: Kontrendike. R₀: Potansiyel olarak risk vardır, sistemik ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır. R₁: Risk ihmal edilebilir, R₂: Risk ihmal edilemez, kullanımı önerilmez. II: İlaç süte geçebilir fakat terapatik dozlarda zararı yoktur, III: Süte geçtiği bilinmemektedir, neonatal yan etki beklenmez, IV: İlaç süte geçer, infanta potansiyel riski nedeniyle önerilmez.

mile kalma ihtimali olan genç hanımlarda ve hamilelerde kullanımı kesinlikle kontrendikedir (Tablo 2) (41).

GEBELİKTE İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARI

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) nedeni tam olarak bilinmeyen ve genetik geçişli olduğu düşünülen, ancak histopatolojik bulguları ve klinikleri birbirinden farklı olan ülseratif kolit ve Crohn hastalığından oluşmaktadır. Ülseratif kolitli hastaların %29'unda, Crohn hastalarının ise %35'inde aile öyküsü pozitif bulunmuştur (44). Hastalığın genetik geçişi kesin olarak gösterilememiştir. Bununla beraber çocuk sahibi olmak isteyen inflamatuvar barsak hastalıklı anne ve babalara yukarıda bahsedilen oranda bir risk olduğu bildirilmeli ve karar onlara bırakılmalıdır. Hastalık hem anne hem de babada olduğu takdirde bu risk daha da artmaktadır (44). Ülseratif kolit ve Crohn özellikle doğurganlık çağlarında görülen hastalıklardır. Bu nedenle de inflamatuvar barsak hastalıkları ve hamileliğin birbirleri üzerine olan etkileri gözden geçirilecektir.

Geçmişte ülseratif kolitli hastalarda fertilitenin, genel popülasyonla karşılaştırıldığında, daha düşük olduğu düşünülmüştü (45). Ancak daha sonra yapılmış çalışmalar fertilitenin ülseratif kolitde önemli bir azalma göstermediğini ortaya koymuştur (46). Crohn hastalığında ise ülseratif kolitten farklı olarak fertilitate azalmıştır (47), tutulumu bağlı olarak nadiren sağ taraf over ve fal-

lop tüplerinin inflamasyonuna yol açabilir. Perianal, perineal, rektovajinal fistül ve abse gelişimine sekonder olarak perineal hijyen bozulur, libido azalabilir. Ek olarak karın ağrısı, ishal, yetersiz beslenme gibi aktif dönemlerde görülen semptomlar nedeniyle de fertilitate azalabilir. Tedavi alan ve remisyona giren hastalarda fertilitate artmaktadır. Crohn'u olan genç hastaların gebe kalmaktan korkmaları da muhtemelen azalmış fertiliteden sorumludur.

Ülseratif kolitli hamilelerde prematür doğum riskinin arttığı bazı çalışmalarda ileri sürülmüştür. Buna karşın büyük serileri içeren yayınlarda, ülseratif kolitli hastalarda spontan abortus, konjenital anomali, düşük doğum ağırlığı ve prematür doğum riskinin normal popülasyondan farklılık göstermediği bildirilmiştir (48-49). Ülseratif kolit preeklampsi ve eklampsi görülme sıklığını ve doğum şeklini etkilememektedir. Remisyonda Crohn hastalarında yapılan çalışmalar ülseratif kolitte olduğu gibi konjenital anomali, spontan abortus sıklığı ve doğum ağırlığının etkilenmediğini göstermiştir (48). Bununla beraber aktif dönemdeki hastalarda fetal gelişme bozukluğu, spontan abortus ve düşük doğum ağırlığı sıklığı artmaktadır. Bu etki kullanılan ilaçlar nedeniyle değil ancak hastalığın aktivitesine bağlıdır (49). Sonuç olarak aktif Crohn hastalığı fetüs gelişimini etkilemektedir ve bu hastalarda gebelikten önce remisyon sağlanmalı, ondan sonraki dönem için gebelik planlanmalıdır.

Remisyonadaki ülseratif kolit ve Crohn hastaları-

nın hamile kalması hastalığın seyrini etkilemez. Hamileliğin başlangıcında hastalık aktif ise bu aktivite devam etmekte ve nadiren daha da kötüleşebilmektedir. Bu hastalar remisyona girdikten sonra hamile kaldıkları takdirde prognoz iyidir (48). Gebelik sırasında hastalığın alevlenmesi veya kötüleşmesi ülseratif kolitte genellikle ilk trimester, Crohn hastalığında ise son trimesterde görülmektedir (50). Hamilelik sırasında ülseratif kolit ve Crohn hastalığının ilk defa saptanması sık rastlanılan bir durum değildir. Ülseratif kolitin tanısı rektosigmoidoskopik olarak kolayca konabilir. Buna karşılık Crohn hastalığı özellikle terminal ileuma lokalize ise tanıda zorluk gösterilir.

İnflamatuvar barsak hastalığının farmakolojik tedavisi önceleri çok tartışılmış fakat daha sonraki tecrübeler hamile olmayan hastalarda kullanılan ilaçların hamile hastalarda da aynı oranda yararlı ve daha önemlisi güvenilir olduğunu göstermiştir (50).

Sülfanamidler gebeliğin her döneminde ve laktasyon sırasında güvenilir oldukları bilinen ilaçlardır. Sulfasalazin, sulfapyridin ile 5-aminosalisilikasid'in (5-ASA) birleşiminden oluşmuştur. Sulfapyridin plazentaya geçebilir ve sütte az miktarda bulunur. Bu nedenle yeni doğanda, albumini unkonjuge bilirubinden ayırıp kernikterus oluşturma potansiyeline sahiptir. Ancak yapılan çalışmalarda sulfasalazin alan kadınların çocuklarında kernikterus gözlenmemiştir (49). Sulfasalazin gebeliğin her döneminde tereddütsüz kullanılabilir bir ilaçtır. Folik asit metabolizma ve absorpsiyonunu inhibe edebileceğinden, folik asit desteği de unutulmamalıdır. Son zamanlarda sulfapyridin içermeyen yeni 5-ASA formülleri geliştirilmiş ve sulfasalazin tedavisinin yan etkilerinin azaltılması hedeflenmiştir. Mesalazin (salofalk) ve olsalazin bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır. Henüz hamilelerde güvenli kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Ancak sulfasalazin yan etkileri nedeniyle kullanılamaz ise bu ilaçlar tercih edilebilir.

İBH tedavisinde önemli yer tutan kortikosteroidlerin hamilelik üzerinde olumsuz bir etkisi gözlenmemiştir. Prednizon, İBH ve çeşitli hastalıklarda hamilelik sırasında başarıyla kullanılmış ve kontrollü çalışmalarda fetus üzerinde herhangi zararlı bir etkisi gözlenmemiştir (51). Tedaviye cevapsız İBH vakalarında kullanılan, azatioprin ve 6-merkaptopurin ile immünosüpresif tedavinin de hamilelerde güvenilir olduğu bildirilmiştir. Ancak bu konudaki çalışmalar henüz sınırlıdır

(52). İBH tedavisinde yeni kullanılmaya başlanan metotreksat ve siklosporin'in hamilelerdeki güvenirliliği henüz gösterilmemiştir ve alternatif tedaviler bulunduğu sürece kullanılmamalıdır (53).

Amebiasis nedeniyle ilk trimesterde metranidazol kullanılan bir annede, iki yeni doğanda kraniofasial anomali belirlenmiş, ancak metranidazol ile ilişkisi gösterilememiştir (54). Metranidazol kullanılan 800 hamile üzerinde yapılan geniş bir çalışmada (ilk trimesterde 300 hasta) fetal bir komplikasyon gözlenmemiştir (50). Total paranteral nutrisyon, inflamatuvar barsak hastalığında primer bir tedavi değildir, fakat beslenme bozukluğu olan hamile Crohn hastalarında başarıyla kullanılmaktadır.

GEBELİKTE KABIZLIK ve DİARE

Kabızlık normal popülasyonda olduğu gibi gebelikte de sık karşılaşılan bir problemdir. Gastrointestinal sistem motilite çalışmaları, gebelikte intestinal transit zamanında reversible bir uzama olduğunu göstermiştir (13). Bu uzama serum progesteron düzeylerinin arttığı dönemlerde daha belirgindir. Diğer taraftan stimule edici bir hormon olan motilin'in hamilelik sırasındaki düşük kan düzeyleri de bundan sorumlu olabilir (15). Gebelik sırasında büyüyen uterus ve fetus başının rektuma olan basısı ve hemoroid gibi ağırlı anorektal lezyonların varlığı da konstipasyonu arttırıcı diğer faktörlerdir. Sistemik semptomları belirgin olmayan vakalarda diagnostik çalışmalar nadiren gereklidir ve çoğu vaka ampirik olarak tedavi edilir. Bununla beraber, hastanın hikayesi dikkatlice alınmalı ve kabızlıkla ne kastedildiği sorulmalıdır. Özellikle alüminyum içeren bir antiasit kullanıp kullanmadığı araştırılmalıdır. Anorektal bir lezyondan şüphelenilir ise anoskopi yapılmalı, hipotroidiyi ekarte etmek için gerekirse tiroid fonksiyon testleri çalışılmalıdır. Farmakolojik tedaviden önce dietteki lif miktarı arttırılmalıdır. Bu çoğu zaman barsak hareketlerini arttırır ve yumuşak gayta çıkarılmasını sağlar. Kitle yapıcı ajanlar ve psyilium preparatları öncelikle tercih edilecek güvenilir ilaçlardır. Magnezyum hidroksit gibi ozmotik laksatiflerde gerektiğinde kullanılabilir. Hint yağı prematür uterus kontraksiyonlarına neden olabilir ve hamilelikte kontrendikedir. Fekal impaksiyon olan vakalarda dijital fragmantasyon veya düşük basınçlı bir lavman dikkatli olarak uygulanabilir (55).

İntestinal obstrüksiyon gebelikte nadir rastlanılan bir komplikasyondur. Bulantı, fekaloid

kusma, distansiyon, gaz ve gayta çıkaramama majör semptomlardır ve komplet obstrüksiyon düşünülen vakalarda tedavi cerrahidir. Organik bir neden yokken kolonda masif gaz distansiyonu ile karakterize psödoobstrüksiyon oluşabilir ve karın ağrısı, bulantı, konstipasyon ve aşırı gaz şikayetleri ortaya çıkar. Bu vakalarda tedavi konservatiftir. Parenteral sıvı replasmanı, nazogastrik dekompresyon ve rektal tüp uygulanarak hastalar izlenmelidir.

Gebelikte diarenin en sık rastlanılan nedeni genel popülasyonda olduğu gibi enfeksiyöz ajanlardır. Virütik, bakteriyel veya protozoanlara bağlı olarak diare görülebildiği gibi, antibiyotik tedavisi ve besin intoksikasyonlarına bağlı diare de oluşabilmektedir. Diğer taraftan plazentadan

salınan relaksin isimli bir hormon düz kasların hareketlerini artırır ve diareye yol açabilir. Bu nedenle gebelikte karşılaşılan diarenin preterm bir eylemin habercisi olabileceği hatırlanmalıdır. Spesifik bir ajan tespit edilebilen vakalarda, tedavi sorumlu etkene yönelik olarak planlanmalıdır. Sıvı replasmanı tedavinin esasıdır. Orta ve şiddetli diare vakalarında kaolin ve pektin gibi hafif antidiareik ajanlar kullanılabilir. Opiadlar bakteriyel aşırı çoğalma ve süperenfeksiyona yol açabileceklerinden kullanılmamalıdır. Konservatif tedaviye cevap vermemiş ve uzamış diare vakalarında, hamile olmayan hastalar gibi ileri araştırmalar gereklidir. Hamileliğin tüm dönemlerinde fleksibil sigmoidoskopinin güvenilir olduğu ve rahatça kullanılabilmesi bildirilmektedir (56).

KAYNAKLAR

1. Ulmsten U, Sundstrom G. Esophageal manometry in pregnant and non-pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132:260-264.
2. Bainbridge ET, Nicholas SD, Newton JR, et al. Gastroesophageal reflux in pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19:85-89.
3. Van Thiel DH, Gavalier J, Joshi SN, et al. Heartburn of pregnancy. *Gastroenterology* 1977; 72:666-668.
4. Bruce LA, Behsudi FM. Differential inhibition of regional gastrointestinal tissue to progesterone in the rat. *Life Sci* 1980; 27:427-434.
5. Ryan JP, Pellecchia D. Effect of ovarian hormone pretreatment on gallbladder motility in vitro. *Life Sci* 1982; 31:1445-49.
6. Waldum HL, Straume BK, Lundgren R. Serum group I pepsinogens during pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15:61-63.
7. Baron TH, Ramirez B, Richter JE. Gastrointestinal motility disorders during pregnancy. *Ann Intern Med* 1993; 118:366-375.
8. O'Sullivan GM, Sutton AJ, Thompson SA, et al. Noninvasive measurement of gastric emptying in obstetric patients. *Anesth Analg* 1987; 66:505-511.
9. Radberg G, Asztely M, Cantor P, et al. Gastric and gallbladder emptying in relation to the secretion of cholecystokinin after a meal in late pregnancy. *Digestion* 1989; 42:174-180.
10. Braverman DZ, Herbet D, Goldstein R, et al. Postpartum restoration of pregnancy-induced cholecystoparesis and prolonged intestinal transit time. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10:642-646.
11. Lawson M, Kern F, Jr, Everson GT. Gastrointestinal transit time in human pregnancy, prolongation in the second and third trimesters followed by postpartum normalization. *Gastroenterology* 1985; 89:996-999.
12. Brown J, Robertson J, Gallagher N. Humoral regulation of vitamin B12 absorption by pregnant mouse small intestine. *Gastroenterology* 1977; 72:881-885.
13. Gill RC, Bowes KL, Kingma YJ. Effect of progesterone on canine colonic smooth muscle. *Gastroenterology* 1985; 88:1941-47.
14. Ouyang A. Approach to the patient with nausea and vomiting. In: Yamada T (ed): *Textbook of Gastroenterology*. Philadelphia, J.B. Lippincott Co., 1991; 647-659.
15. Qiu YH, Yang MG, Peng SS, et al. Changes of plasma motilin concentration in pregnancy and early postpartum period. *Sheng Li Hsueh Pao* 1994; 46:100-104.
16. Jarnfelt-Samsioe A. Nausea and vomiting in pregnancy: A review. *Obstet Gynecol Surg* 1987; 42:422-428.
17. Jarnfelt-Samsioe A, Eriksson B, Waldenstrom J. Some new aspects on emesis gravidarum. Relations to clinical data, serum electrolytes, and creatinine. *Gynecol Obstet Invest* 1985; 19:174-186.
18. Klebanoff MA, Mills JL. Is vomiting during pregnancy teratogenic? *Br Med J* 1986; 292:724-726.
19. Kallen B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: A registry study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 26:291-302.
20. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, et al. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66:612-616.
21. Adams RH, Gordon J, Combes B. Hyperemesis gravidarum. I. Evidence of hepatic dysfunction. *Obstet Gynecol* 1968; 31:659-664.
22. Wallstedt A, Riely CA, Shaver D, et al. Prevalence and characteristics of liver dysfunction in hyperemesis gravidarum. *Clin Res* 1990; 38:970-973.
23. Bouillon R, Naesens M, VanAssche FA, et al. Thyroid function in patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:922-926.
24. Valbo A, Jerve F. A study of thyroid hormones in women suffering from vomiting in pregnancy. *Acta Eur Fertil* 1987; 18:381-383.
25. Levine MG, Esser D. Total parenteral nutrition for the treatment of severe hyperemesis gravidarum. Maternal nutritional effects and fetal outcome. *Obstet Gynecol* 1988; 72:102-107.

26. Zierler S, Rothmant KJ. Congenital heart disease in relation to maternal use of Bendectin and other drugs in early pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 313:347-352.
27. Long MA, Simone SS, Tucher JJ. Outpatient treatment of hyperemesis gravidarum with stimulus control and imagery procedures. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1986; 17:105-109.
28. Bainbridge ET, Temple JG, Nicholas SP, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux in pregnancy: A comparative study of white Europeans and Asians in Birmingham. *Br J Clin Pract* 1983; 37:53-57.
29. 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; 140:420-422.
30. Hill LM, Kleinberg F. Effects of drugs and chemicals on the fetus and newborn. *Mayo Clin Proc* 1984; 59:707-716.
31. Lewis JH, Weingold AB. The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation. *Am J Gastroenterol* 1985; 80:912-923.
32. Lang GD, Dugall A. Comparative study of algicon suspension and magnesium trisilicate mixture in the treatment of reflux dyspepsia of pregnancy. *Br J Clin Pract* 1989; 66:48-51.
33. Baron TH, Richter JE. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21:777-791.
34. Ching CK, Lam SK. Antacids. Indications and limitations. *Drugs* 1994; 47:305-317.
35. Colin-Jones DG, Langman MJ, Lawson DH, et al. Post-marketing surveillance of the safety of cimetidine: 12-month morbidity report. *Quart J Med* 1985; 54:253-268.
36. Koren G, Zemlickis DM. Outcome of pregnancy after first-trimester exposure to H2 receptor antagonists. *Am J Perinatol* 1991; 8:37-38.
37. Atlay RD, Weekes ARL. The treatment of gastrointestinal disease in pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol* 1986; 13:335-346.
38. Doll L, Hill ID, Hutton CF. The treatment of gastric ulcer with carbenoxalone sodium and estrogens. *Gut* 1965; 6: 10-14.
39. Kahn K, Greenfield S. Endoscopy in the evaluation of dyspepsia. *Ann Intern Med* 1985; 102: 266-269.
40. Cappel 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; 88:1900-05.
41. Michaelitz-Onody PA. Peptic ulcer disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21:817-826.
42. Ching MS, Morgan DJ, Mihaly GW, et al. Placental transfer of omeprazole in maternal and fetal sheep. *Dev Pharmacol Ther* 1986; 9:323-331.
43. el-Rafaey H, Templeton A. Early abortion induction by a combination of mifepristone and oral misoprostol. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:792-796.
44. Farmer RG, Michener WM, Mortimer EA. Studies of family history among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol* 1980; 9:271-278.
45. DeDombal FT, Watts JM, Watkinson G, et al. Ulcerative colitis and pregnancy. *Lancet* 1965; 2:599-602.
46. Willoughby CP, Truelove SC. Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut* 1980; 21:469-474.
47. Mayberry JF, Weterman IT. European survey of fertility in women with Crohn's disease: A case controlled study by European collaborative group. *Gut* 1986; 27:821-825.
48. Hanan IM, Kirsner JB. Inflammatory bowel disease in the pregnant woman. *Clin Perinatol* 1985; 12:682-699.
49. Baiocco PH, Korelitz BI. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6:211-216.
50. Korelitz BI. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21:817-826.
51. Bongiovanni AM, McPadden AJ. Steroids during pregnancy and possible fetal consequences. *Fertil Steril* 1960; 11: 181-186.
52. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, et al. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 99:443-446.
53. Peppercorn MA. Advances in drug therapy for inflammatory bowel diseases. *Ann Intern Med* 1990; 112:50-60.
54. Cantu JM, Garcia-Cruz D. Midline facial defects as a teratogenic effect of metronidazole. *Birth Defects* 1982; 18: 85-88.
55. Gattuso SM, Kamm MA. Review article: the management of constipation in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 487-500.
56. Cappel MS, Sidhom O. A multicenter, multiyear study of safety and efficacy of flexible sigmoidoscopy during pregnancy in 24 females with follow-up of fetal outcome. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 472-479.