

DERLEME

## Hiperemesis gravidarumda tedavi modaliteleri Current approaches in hyperemesis gravidarum treatment

Esra Nur Tola<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.

### Hiperemesis gravidarum tedavisinde güncel yaklaşımlar

#### Özet

Gebeliklerin %80'den fazlasında bulantı kusma görülmesine rağmen hiperemesis gravidarum gebeliklerin %0,3-2'ni komplike eder. Hiperemesis gravidarum, diğer adıyla gebeliğin inatçı bulantı kusması, kilo kaybı, elektrolit düzensizliği ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile seyredabilen fetusa ciddi etkileri olabilen bir gebelik komplikasyonudur. Hiperemesis gravidarumun hem maternal hem fetal olumsuz etkileri olabilir. Tedavisinde yaşam şekli değişikliği, diyet, non farmakolojik ajanlar, psikoterapi ve anti-emetikler, gibi pek çok modalite uygulanmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Hiperemesis gravidarum, terapötik ajanlar, güncel yaklaşımlar.

#### KISALTMALAR

HG	► Hiperemesis gravidarum
HCG	► Human koryonik gonadotropin
DDT	► Düşük doğum tartılı
GET	► Gebeliğin elektif terminasyonu
5-HT3	► 5-hidroksitriptamin
İv	► intravenöz
FDA	► Food drug administration

#### Giriş

Gebeliklerin %75-80'de bulantı kusma görülür. Bulantı kusma genellikle ilk trimester ile sınırlı iken sadece %20'de gebelik boyunca devam eder (1). Hiperemesis gravidarum (HG), ciddi dehidratasyon, kas kaybı, elektrolit imbalansı ve ketonüri ile seyreden, bazen hastanede yatarak tedavi gerektirecek kadar besin eksikliğine neden olabilen şiddetli bulantı kusmayı tarifler (1, 2). Başka bir tanımlamada HG, 16. haftadan önce başlayan, gebelik öncesi kilonun % 5'inin kaybı ile sonuçlanan gebeliğin inatçı bulantı kusması olarak tanımlanır. HG ile komplike olan gebeliklerin oranı %0,3-2,3 arasında değişir (3). Hiperemesis gravidarum'a bağlı semptomlar 9. gebelik haftasında pik yaparken, 20. gebelik haftasına doğru giderek azalır (4). Nadiren semptomlar doğuma kadar devam eder (5). HG'lerin yaklaşık %1-5'i hastanede yatarak tedavi gerektirir

### Current approaches in hyperemesis gravidarum

#### Abstract

More than 80% of pregnant women suffer from nausea and vomiting, however, hyperemesis gravidarum presents in only about 1% to 3%. Hyperemesis gravidarum, or pernicious vomiting of pregnancy, which can cause weight loss, electrolyte imbalance, kidney function disorders, is a complication of pregnancy that may have serious effects to the fetus. It may have both maternal and fetal adverse effects. There are many treatment modalities such as, changing lifestyle, diet, non-pharmacologic agents, psychotherapy and antiemetics.

**Key words:** Hyperemesis gravidarum, therapeutic agents, current approaches.

(6). HG'li olgular takip eden gebeliklerinde tekrarlama yönünden risk altındadırlar (4, 7, 8).

#### Patogenez

Hiperemesis Gravidarum patogenezini net olarak aydınlatılamamıştır. Psikosomatik faktörler (7, 9), östrojen, progesteron, human koryonik gonadotropin ( $\beta$ -HCG) düzeylerinde artma gibi hormonal değişiklikler (10), anormal gastrik motilite, beslenme eksikliği, lipid düzeylerindeki değişiklik, genetik faktörler, tirotoksikozis, karaciğer anormallikleri, otonomik sinir disfonksiyonu, astım (11), alerji (12), helikobakter pilori enfeksiyonu (13) ve serotonin, patogenezde suçlanan faktörler arasındadır. Patogenezde popüler bir teori HG'nin trofoblastik aktivite ve gonadotropin üretimi ile ilişkili olduğudur. HG oluşumunun hcG seviyelerindeki yükselmeye sekonder olduğu öne sürülür. hcG seviyelerinin yüksek olduğu çoğul gebelikler ve molar gebeliklerde HG'nin daha sık rastlanması bu bulguyu destekler (14).

#### Hiperemesis gravidarumun etkileri

Hiperemesis gravidarumda olan şiddetli bulantı kusma kilo kaybı, elektrolit imbalansı, böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Şiddetli kusması olan olgularda özefagusta Mallory-Weiss yırtığı, özefageal rüptür (4, 15) görülebilir. Eğer tedavi edilmezse Wernicke ensefalopatisi, santral pontin myelinolizis gibi nörolojik anormallikler görülebilir, maternal

ölüme kadar giden tablolara rastlanır. Bazen aşırı bulantı kusma, gebeliğin elektif terminasyonuna (GET) kadar giden maternal komplikasyona neden olur. Yapılan bir çalışmada HG'ye bağlı gebeliklerin %15'inin GET'ye gittiği bildirilmiştir (16). HG'nin ciddi maternal psikolojik etkileri de mevcuttur.

HG, sadece anneyi değil bebeği de olumsuz etkileyen bir durumdur. HG ile beraber gebelikte 7 kilodan daha az kilo alımının prematürite ve düşük doğum tartısını (DDT) arttırdığı bildirilmiştir (17, 18). HG'li olgularda prematür doğum (19), gebelik haftasına göre küçük bebek (SGA), DDT'li bebek (20), düşük APGAR skoru (19) olan yenidoğanlar izlenebilir. İnmemiş testis, Down sendromu (19), santral sinir sistemi anomalileri gibi fetal anomalilere HG'li annelerin bebeklerinde daha sık rastlanır. Kusmalar teratojenik değildir fakat tedavi edilmeyen elektrolit imbalansı, malnutrisyon, maternal kilo kaybı teratojeniktir (21).

### Tedavi modaliteleri

Hiperemesis gravidarumda durumun ciddiyeti skorlamalar ile değerlendirilmelidir. Bunun için iki skorlama sistemi geliştirilmiştir: Bulantı kusmanın gebelikte ölçülmesi (pregnancy unique quantification of emesis and nausea-PUQE) ve hiperemesis semptomlarının etkileri (hiperemesis impact of symptoms-HIS) skorlama sistemi (22-24).

Hiperemesis gravidarum tedavisi semptomların ciddiyeti ve anne üzerindeki etkilerine yöneliktir. HG'de tedavi seçenekleri diet, yaşam tarzı değişikliği, vitamin desteği, antiemetikler, hipnoz, akupunktur, hospitalizasyondur. Başlangıç tedavisi olarak diyet ve yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir. Bulantı, kusma ilk önce nonfarmakolojik yöntemlerle engellenmeye çalışılır. Eğer semptomlar gerilemezse ilaç tedavisi eklenir. Hospitalizasyon tedavisi elektrolit dengesizliği ve dehidrasyon için iv rehidrasyon ve bulantı için antiemetikleri içerir (25). Yapılan çalışmalarda tedaviye cevap vermeyen hiperemesis olgularında yapılan endoskopi sonucunda gastrik malignite tespit edilmiştir (26,27).

### Diyet ve yaşam tarzı değişikliği

Karbonhidrattan zengin, yağ ve asitten fakir diyet HG tedavisinde etkilidir (4). Yağlı yiyecekler mide boşalmasını geciktirdiği, portakal ve limonlu meyve suları asit oluşumunu arttırdığı için bu besinlerin tüketiminden mümkün olduğunca uzak durulmalıdır. Proteinden zengin diyetler de HG şiddetini azaltabilir (28). Elektrolit imbalansını önlemek için elektrolit içeren içecekler tavsiye edilir. Belli gıdalar bulantıya neden oluyorsa bu gıdalardan uzak durulmalıdır. Hastalara sık ve az yemeleri tavsiye edilmelidir. Bu şekilde beslenme orta şiddetteki bulantı kusmayı önemli ölçüde azaltır. Hafif mezelere, fındık, mandra ürünleri, kuru baklagiller, kuru ve tuzlu bisküviler sıklıkla önerilen yiyeceklerdir. Sıcak içeceklerin kokusu bulantı kusmayı artırıyor ise içecekler soğuk hazırlanmalıdır. Hastaya stresden uzak durması önerilmeli, gerekli ise psikolojik destek verilmelidir (4).

### İntravenöz sıvı

Kaybolan intravasküler volumu kazanmak için intravenöz (iv) sıvı verilir. Rehidrasyon önemlidir. Ortalama günde 3 litre

intravenöz sıvı desteği verilmelidir. Normal salin (%0.9 NaCl), Hartman solusyonu ve KCl verilirken santral pontin myelinolizisi önlemek için hızlı infuzyondan kaçınılmalıdır (29).

### Vitamin desteği

Pridoksin (B6) ve tiamin (B1) vitamini HG tedavisinde kullanılan başlıca vitaminlerdir. Pridoksinin günde 3 kere 10-25 mg dozlarda semptomları azalttığı ve HG'den korumada plasebodan üstün olduğu bildirilmiştir (30). Günlük doz 200 mg 'a kadar yan etki görülmeden artırılabilir (31). HG'li hastalarda 1,5 mg/d tiamin rutin destek olmalıdır. Oral alınmazsa 100 ml normal salin içine konulmalıdır ve haftada bir defa 30 dakika ile bir saat içinde verilmelidir.

### Antiemetikler

Antiemetik tedavinin erken gebelikte bulantıyı azalttığı ve plaseboya üstün olduğu bildirilmiştir. HG tedavisinde pek çok antiemetik ilaç kullanılmaktadır. Antiemetik tedavinin fetusa olabilecek zararlı etkilerinden korunmak için 12-14. haftadan önce ilaç tedavisinden kaçınılmalıdır (29). Klorpromazin, proklorperazin, prometazin, trimetobenzamid, ondansetron, droperidol antiemetik tedavide kullanılan başlıca ilaçlardır. Ondansetronun gebelik kategorisi B, diğer ilaçların ise gebelik kategorisi C olarak değerlendirilmiştir. Bulantı kusmanın temelinde kemoreseptör trigger zondaki 5-hidroksitriptamin (5-HT3) reseptörlerinin stimülasyonu rol oynar (32). Ondansetron 5-HT3 reseptör antagonistidir. Gastrik boşalmayı artırır. Ondansetron yaygın olarak kullanılan etkili bir ilaçtır (33, 34). Yapılan çalışmalarda ondansetronun etkinliği prometazine benzer bulunmuştur (35). Ondansetron kullanımının güvenliği ve etkinliği ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (36). Tedavinin organogenez döneminden sonra başladığı ve gebelik boyunca ondansetron kullanılan 3 tane vaka sunumunda herhangi zararlı fetal etki görülmemiştir (37). Tan ve ark. ondansetronun ikinci basamak tedavi olmasının daha uygun olacağını ifade etmişlerdir (38). Ferreira ve ark. da (39) yaptıkları çalışmada ondansetronun doğurabileceği bazı etkilerinden dolayı (intrauterin gelişme geriliği, prematür doğum, konjenital anomali) ikinci basamak tedavide kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir. Einarson ve ark. ilk trimesterde ondansetronun güvenliğini araştırdıkları çalışmalarında gruplar arasında doğum defekti, spontan abortus, terminasyon, prematürite açısından fark bulamamışlar (40). Asker ve ark. da yaptıkları çalışmada ondansetron verilen olguların çok az bir kısmında doğum defekti ve erken doğum izlenmiştir (41). Başka bir çalışmada ondansetronun etkinliği prometazine benzer bulunmuştur (35).

### Antihistaminik ve antikolinergik ilaçlar

Antihistaminik ve antikolinergiklerin (meclizem, dimenhidrinat, difenhidramin) de bulantı kusmayı tedavi etmede plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir (42). Bu ilaçlar FDA (food drug administration) tarafından grup A olarak kabul edilir.

### Motilite ilaçları (metoklopramid)

Tan ve ark. yaptıkları çalışmada günde 3 kere alınan 25 mg prometazin ve 10 mg metoklopramidin HG tedavisinde benzer etkinliği olduğunu ancak metoklopramidin uyuşukluk, sersemlik, distoni gibi yan etkilerinin daha çok olduğunu göstermiştir (3).

Nagetto ve ark.'nın çalışmasında droperidol ve difenhidramini kombine kullanan hastalarda HG için hospitalizasyon süresi tek tek kullananlara kıyasla daha kısa bulunmuştur (43). Lacasse ve ark. metoklopramid ve difenhidramin kombinasyonun tek başına metoklopramid kullanımından daha faydalı olduğunu bulmuşlardır (38, 44). Motilite ilaçlarının gebelik kategorisi grup B'dir.

### **Diğer medikasyonlar**

Diazepam'ın HG üzerine pozitif etkileri mevcuttur (45). Antiemetik tedavi ve diazepamın kombine tedavisinin hospitalizasyon süresini kısalttığı izlenmiştir (46). Diazepamın fetal olumsuz etkileri olabilir (47). FDA grubu D olarak kabul edilmiştir. Kortikosteroid ve diazepam kullanımının fetusta yarık dudak görülme oranında artışa neden olduğu gösterilmiştir (48, 49). Mirtazapin gibi antidepresanlar HG semptomlarını azaltmada etkilidir (50). Antidepresanların gebelik kategorisi C'dir.

### **Steroid**

Dirençli HG olgularında steroid tedavisi alternatif olabilir. IV uygulama dirençli olgularda daha etkilidir (20). Kortikosteroidlerin bulantı kusmayı azaltmadaki etkisi beyindeki kusma merkezine direkt etki ile olur. Bir çalışmada iv hidrokortizol uygulamasından sonra 3 saat içinde kusmanın kesildiği bildirilmiştir. Teratojenite konusunda herhangi bir kanıt yoktur (11). 15 - 45 mg arası dozlar yemeye başlamanın geri gelmesini, kas gücünü tekrar kazanmayı sağlamış ve kilo kaybını engellemiştir. Kortikosteroidlerin kusmanın diğer nedenleri dışlandıktan sonra verilmesi önerilir. Özellikle 4 haftadan uzun süren kusmalarda ve dehidratasyonla beraber olan kusmalarda kortikosteroidler etkilidir. Steroid ve prometasinin karşılaştırıldığı çalışmalarda steroidler daha etkili olarak bulunmuşlardır (51). FDA grubu C olarak kabul edilen steroidlerin düşük dozları önerilmektedir.

### **Zencefil**

Gebelik bulantı kusmalarında alternatif bir tedavi ajanıdır. Zencefilin gastrointestinal sistem motilitesini artırarak ve kemoreseptör trigger zonda stimülasyonu azaltarak etki ettiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda 1 gr (4x250 mg) ginger 4 gün boyunca hiperemesis gravidarumlu hastalara verilmiş ve plaseboya göre üstün bulunmuştur (12, 52). Zencefilin teratojenitesi gösterilememiştir (12).

### **Nazogastrik sonda ile beslenme**

Nazogastrik (NG) sonda ile beslenme gıda tüketiminden sonra bulantı kusması olan hastalar için faydalıdır (53). NG sonda ile beslenme total parenteral nutrisyonla (TPN) kıyaslandığında daha az maliyetlidir. Hsu ve ark. yaptıkları çalışmada (KAYNAK ???) NG ile beslenmenin pnömotoraks, aspirasyon, infeksiyon, venöz tromboz, intrahepatik kolestaz, plasentanın yağlı infiltrasyonu gibi potansiyel komplikasyonlarına değinmişlerdir. Aspirasyon olasılığını azaltmak için NG tüp piloru geçtikten sonra yerleştirilmelidir.

### **Total parenteral nutrisyon (TPN)**

Açık yazalım, non protein kalori kaynağıdır. Glikoz, lipid solusyonları, nitrojen, eser element, elektrolit, su, yağda eriyen vitamin içerir. Bu kalori yağ asit metabolizmasından gelişen

ve fetusa ciddi yan etkisi olan ketozisi önler. TPN komplikasyonları pnömotoraks, hava embolisi ve infeksiyondur. Yüksek doz verildiğinde meydana gelen hiperglisemi fetal komplikasyonlara ve anomalilere neden olabilir (54). Yağlı solüsyonlar yüksek infüzyon oranında uterin kas kontraksiyonlarını indükler (55). Bu solüsyonların verilmesi ile plasental infarkt, plasental yağ depoları ve sonuçta plasental yetmezlik oluşur. Yağ emulsiyonları 3g/kg/dl'i geçmemelidir. Total kaloringinin %60'dan fazlasını aşmamalıdır. Hasta enteral beslenmeyi tolere etmeye başladığı anda kesilmelidir.

### **Akupunktur**

Çin tıbbında el bileğinin iç yüzünün 4-5 cm (3 parmak) üzerindeki perikardium-6 (PC-6) Neiguan noktasına akupunktur uygulanarak mide rahatsızlıkları, bulantı ve kusma tedavi edilebilmektedir. Buradan yola çıkarak PC-6 noktasına akupunktur HG tedavisinde önerilir. Yapılan bir çalışmada akupunktur, günde 3 kere 30 dakika uygulanmış, akupunktur grubunda bulantı-kusma anlamlı olarak azalmış ancak iki grup arasında besin almada herhangi bir fark görülmemiştir (9). Akupunktur otonomik refleksleri inhibe ederek HG tedavisinde etkili olur. HG'nin muhtemel bir sebebi olan gastrik boşalmanın uzamasıdır. Akupunktur, somatovisceral refleksi aktive ederek gastrointestinal sistemi aktive eder ve HG tedavisinde etkili olur (9). Rosen ve ark. gebelik bulantı kusması şikayetleri olan 187 hastada yaptıkları çalışmada akupunktur uygulanan grubun bulantı-kusma indeksindeki azalma oranının kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuşlardır (56). Koch ve ark. P-6 noktası uyarısının gastrik myoelektrik aktiviteyi değiştirip midenin normal sıklık aktivitesine dönmesinin sağladığını göstermişlerdir (57).

### **Hipnoz**

Hipnoz ile psikolojik değişiklikler kontrol altına alınır. Hipnozlu hastalar sempatik tonusları, vazokonstriksiyon, vazodilatasyon, kalp hızını, kas tonusunu kontrol edebilirler. Simon ve Schwartz'ın çalışmasında (6) hipnozun HG'de 2 şekilde etkili olduğu bulunmuştur. Birincisi sempatik sinir sistemini baskılayan derin bir relaksasyon yapar, ikincisi semptomları azaltan hipnotik telkinde bulunur.

### **Sonuç**

Bulantı kusma gebelerde yaygın olarak görülmesine rağmen gebelerin az bir kısmı hiperemesis gravidarum ile komplike olur. HG'nin etyopatogenezi multifaktöriyeldir. Tedavi yaşam şeklini ve yeme alışkanlığını değiştirmekten psikoanalitik tedaviye kadar geniş bir spektrumda değişkenlik gösterir. Nadiren gebelik süresince iv serum desteğine ihtiyaç duyulabilir. Tedaviye dirençli inatçı bulantı kusmalarda gastrik malignitelerin atlanmaması için endoskopi göz önünde bulundurulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Broussard CN, Richter JE. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 1998;27(1):123-151.
2. Abell TL, Riely CA. Hyperemesis gravidarum. *Gastroenterol Clin North Am.* 1992;21(4):835-849.
3. Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010;115(5):975-981.
4. Jueckstock JK, Kaestner R, Mylonas I. Managing hyperemesis gravidarum: a multimodal challenge. *BMC Med.* 2010;8:46.
5. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Clin Obstet Gynecol.* 1998;41(3):597-605.
6. Simon EP, Schwartz J. Medical hypnosis for hyperemesis gravidarum. *Birth.* 1999;26(4):248-254.
7. Sonkusare S. Hyperemesis gravidarum: a review. *Med J Malaysia.* 2008;63(3):272-6; quiz 7.
8. Tan PC, Jacob R, Quek KF, Omar SZ. Pregnancy outcome in hyperemesis gravidarum and the effect of laboratory clinical indicators of hyperemesis severity. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007;33(4):457-464.
9. Carlsson CP, Axemo P, Bodin A, Carstensen H, Ehrenroth B, Madegard-Lind I, Navander C. Manual acupuncture reduces hyperemesis gravidarum: a placebo-controlled, randomized, single-blind, crossover study. *J Pain Symptom Manage.* 2000;20(4):273-279.
10. Borgeat A, Fathi M, Valiton A. Hyperemesis gravidarum: is serotonin implicated? *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(2):476-477.
11. Taylor R. Successful management of hyperemesis gravidarum using steroid therapy. *QJM.* 1996 Feb;89(2):103-107.
12. Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991;38(1):19-24.
13. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. Hyperemesis gravidarum: a current review. *Am J Perinatol.* 2000; 17(4):207-218.
14. Chong W, Johnston C. Unsuspected thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum in Asian women. *Postgrad Med J.* 1997;73(858):234-236.
15. Kuscu NK, Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. *Postgrad Med J.* 2002;78(916):76-79.
16. Poursharif B, Korst LM, Macgibbon KW, Fejzo MS, Romero R, Goodwin TM. Elective pregnancy termination in a large cohort of women with hyperemesis gravidarum. *Contraception.* 2007;76(6):451-455.
17. Bailit JL. Hyperemesis gravidarum: Epidemiologic findings from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 1):811-814.
18. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol.* 2006;107:285-292.
19. Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, van der Post JA, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2011;118(11):1302-1313.
20. Nelson-Piercy C, Fayers P, de Swiet M. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. *BJOG.* 2001;108(1):9-15.
21. Tsang IS, Katz VL, Wells SD. Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996;55(3):231-235.
22. Ebrahimi N, Maltepe C, Bournissen FG, Koren G. Nausea and vomiting of pregnancy: using the 24-hour Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE-24) scale. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31(9):803-807.
23. Power Z, Campbell M, Kilcoyne P, Kitchener H, Waterman H. The Hyperemesis Impact of Symptoms Questionnaire: development and validation of a clinical tool. *Int J Nurs Stud.* 2010;47(1):67-77.
24. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Berard A. Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):71-77.
25. Ismail SK, Kenny L. Review on hyperemesis gravidarum. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(5):755-769.
26. Ozerkan K, Küçükkömürçü Ş, Özdil M, Arslan E, Saraydaroglu Ö. Hiperemesis Gravidarum ve Mide Kanseri. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst.* 2007;17(3):224-227.
27. Aslan E, Şimşek E, Kılıçdağ E, Bolat F, Nursal TZ, Haydardedeoğlu B. Hiperemesis gravidarum ayırıcı tanısında mide kanseri: Olgu sunumu. *J Turk Soc Obstet Gynecol.* 2008;5(1):36-39.
28. Jednak MA, Shadigian EM, Kim MS, Woods ML, Hooper FG, Owyang C, asler WL. Protein meals reduce nausea and gastric slow wave dysrhythmic activity in first trimester pregnancy. *Am J Physiol.* 1999;277:855-861.
29. Nelson-Piercy C. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy. When should it be treated and what can be safely taken? *Drug Saf.* 1998;19(2):155-164.
30. Shrim A, Boskovic R, Maltepe C, Navios Y, Garcia-Bournissen F, Koren G. Pregnancy outcome following use of large doses of vitamin B6 in the first trimester. *J Obstet Gynaecol.* 2006;26(8):749-751.
31. Einarson A, Maltepe C, Boskovic R, Koren G. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy: an updated algorithm. *Can Fam Physician.* 2007;53(12):2109-2111.
32. Hornby PJ. Central neurocircuitry associated with emesis. *Am J Med.* 2001;111 Suppl 8A:106S-12S.

33. Sheean PM, Braunschweig CA. Exploring the clinical characteristics of parenteral nutrition recipients admitted for initial hematopoietic stem cell transplantation. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(8):1398-1403.
34. World MJ. Ondansetron and hyperemesis gravidarum. *Lancet.* 1993 16;341(8838):185.
35. Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(5):1565-1568.
36. Festin M. Nausea and vomiting in early pregnancy. *Clin Evid (Online).* 2009;2009.
37. Mazzotta P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs.* 2000;59(4):781-800.
38. Tan PC, Omar SZ. Contemporary approaches to hyperemesis during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011;23(2):87-93.
39. Ferreira E, Gillet M, Lelievre J, Bussieres JF. Ondansetron use during pregnancy: a case series. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2012;19(1):1-10.
40. Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG.* 2004;111(9):940-943.
41. Asker C, Norstedt Wikner B, Kallen B. Use of antiemetic drugs during pregnancy in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61(12):899-906.
42. Tan PC, Yow CM, Omar SZ. A placebo-controlled trial of oral pyridoxine in hyperemesis gravidarum. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;67(3):151-157.
43. Nageotte MP, Briggs GG, Towers CV, Asrat T. Droperidol and diphenhydramine in the management of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(6):1801-5; discussion 5-6.
44. Lacasse A, Lagoutte A, Ferreira E, Berard A. Metoclopramide and diphenhydramine in the treatment of hyperemesis gravidarum: effectiveness and predictors of rehospitalisation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;143(1):43-49.
45. Ditto A, Morgante G, la Marca A, De Leo V. Evaluation of treatment of hyperemesis gravidarum using parenteral fluid with or without diazepam. A randomized study. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;48(4):232-236.
46. Reichmann JP, Kirkbride MS. Nausea and vomiting of pregnancy: cost effective pharmacologic treatments. *Manag Care.* 2008;17(12):41-45.
47. Tasci Y, Demir B, Dilbaz S, Haberal A. Use of diazepam for hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 ;22(4):353-356.
48. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, Friesen MH, Jacobson S, Kasapinovic S, Chang D, Diav-Citrin O, Chitayat D, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology.* 2000;62(6):385-392.
49. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ.* 1998;317(7162):839-843.
50. Schwarzer V, Heep A, Gembruch U, Rohde A. Treatment resistant hyperemesis gravidarum in a patient with type 1 diabetes mellitus: neonatal withdrawal symptoms after successful antiemetic therapy with mirtazapine. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;277(1):67-9.
51. Safari HR, Fassett MJ, Souter IC, Alsulyman OM, Goodwin TM. The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(4):921-924.
52. Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri R. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2001;97(4):577-582.
53. Hsu JJ, Clark-Glena R, Nelson DK, Kim CH. Nasogastric enteral feeding in the management of hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol.* 1996;88(3):343-346.
54. Levine MG, Esser D. Total parenteral nutrition for the treatment of severe hyperemesis gravidarum: maternal nutritional effects and fetal outcome. *Obstet Gynecol.* 1988;72(1):102-7.
55. Rayburn W, Wolk R, Mercer N, Roberts J. Parenteral nutrition in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv.* 1986;41(4):200-214.
56. Rosen T, de Veciana M, Miller HS, Stewart L, Rebarber A, Slotnick RN. A randomized controlled trial of nerve stimulation for relief of nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003 ;102(1):129-135.
57. Koch KL, Stern RM, Vasey M, Botti JJ, Creasy GW, Dwyer A. Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. *Dig Dis Sci.* 1990;35(8):961-968.