

# Gebelikte Bulantı-Kusma Yakınması Olan Hastanın Değerlendirilmesi ve Tedavi Seçenekleri

## Evaluation and Treatment of the Patients with Nausea and Vomiting in Pregnancy: Review

Dr. Selim BÜYÜKKURT,<sup>a</sup>  
Dr. Süleyman Cansun DEMİR,<sup>a</sup>  
Dr. Fatma Tuncay ÖZGÜNEN,<sup>a</sup>  
Dr. İsmail Cüneyt EVRÜKE,<sup>a</sup>  
Dr. Oktay KADAYIFCI,<sup>a</sup>  
Dr. Ahmet Barış GÜZEL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
ADANA

Geliş Tarihi/Received: 16.09.2007  
Kabul Tarihi/Accepted: 19.11.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Selim BÜYÜKKURT  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
ADANA  
selimbuyukkurt@hotmail.com

**ÖZET** Gebelikte bulantı-kusma ilk haftalarda %50–70 sıklıkta görülür. Hiperemesis gravidarum hastalığının ağır formudur ve %1–2 sıklıkta görülür. Hastalığın etiolojisini açıklamak için gebelikteki hormonal değişiklikler, vestibüler sistem, gastrointestinal sistem, koku duyusu, psikolojik nedenler ve genetik nedenlerle ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Hatta bazı yazarlar gebelikteki bulantı-kusmanın gebeyi ve fetusu gıdalar yoluyla alınacak toksinlerden korumaya yönelik bir savunma yolu olduğunu bile öne sürmektedirler. Etiyolojisiyle ilgili durum bu kadar karmaşık olduğundan tedavi de semptomatik olarak yapılmaktadır. Geçmişte gebelikte bulantı-kusma tedavisi için kullanılan bir ilaç anomali yaptığı iddiasıyla mahkemede suçlanınca gebelikte ilaç kullanımıyla ilgili kaygılar da pekişmiştir. Bu nedenle bulantı-kusma yakınmasını kontrol altına almak için hipnoz, davranış tedavisi, beslenme ve yaşam alışkanlıklarının düzenlenmesi, akupunktur ve bitkisel tedaviler gibi ilaç dışı yollara eğilim artmıştır. Bu tür basit yöntemlerle kontrol altına alınamayan hastalar için ise ilaç seçenekleri gündeme gelmektedir. En eski ve en sık kullanılan ilaç klasik H1 antihistaminiklerle birlikte vitamin B6'dır. Dopamin antagonistleri, 5-HT3 blokerleri ve kortikosteroidler tedavide kullanılan diğer ilaçlardır. Bu ilaçların da nasıl etkili olduğu tam olarak bilinmemektedir. Gebelikte bulantı-kusmanın etiyolojisi hakkındaki veriler kısıtlı olduğundan daha fazla bilgi edinene kadar yukarıda anılan semptomatik tedaviler kullanılacaktır. Eldeki veriler kısıtlı olsa da, şu ana kadar bu ilaçların kullanılmasının fetal anomali riskini artırdığı gösterilememiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Bulantı; kusma; gebelik; hiperemesis gravidarum

**ABSTRACT** Nausea and vomiting of pregnancy are seen in the 50–70% of the pregnant women in early gestation. The severe form of the disease is hyperemesis gravidarum and is seen in frequent 1–2%. It has been tried to linking the etiology of the disease with hormonal changes of the pregnancy, vestibular system, gastrointestinal system, sense of smell, psychological and genetic factors. Even some authors stated that nausea and vomiting of pregnancy is a defense mechanism for protecting the fetus and pregnant from the toxins taken with foods. While there are so many conflicts on the etiology of the disease, the treatment is made symptomatically. Historically a drug, used for the nausea and vomiting of pregnancy, was accused in a lawsuit for promoting fetal abnormality and this process was reinforced the anxiety on the drug use during pregnancy. Non pharmacological treatment options like hypnosis, behavioral therapy, nutritional and life style arrangements, acupuncture, herbal extracts have been popularized for this reason. Patients unresponsive to these conservative methods needed the pharmacological treatment. The oldest and most widely used drug is classical H1 antihistaminic with vitamin B6. Other drugs are dopamine antagonists, 5-HT3 blockers and corticosteroids. The mechanism of action is not clearly understood for all drugs. As the knowledge is restricted about the etiology of the nausea and vomiting of pregnancy, the symptomatic treatments, stated above, will be used until new data will be defined. Although we have not enough data, until now it is not demonstrated that these drugs increase the risk of the fetal abnormality.

**Key Words:** Nausea, vomiting, pregnancy, hyperemesis gravidarum

Gebelikte bulantı-kusma, sabah hastalığı, emesis gravidarum, gebelik hastalığı adlarıyla anılan bu durum, şiddeti değişmekle beraber gebelerde %50–70 sıklıkta görülen bir yakındır.<sup>1</sup> Bazı kadınlar için bulantı-kusma gebeliğin adet gecikmesinden sonraki ilk bulgusu bile olabilir. Gebelikte bulantı-kusma yakınması çoğu kez son adet tarihinden itibaren 5. haftada başlar ve 8.-12. haftalarda zirveye ulaşır. Daha sonra kendiliğinden azalarak 16. haftaya varmadan ortadan kalkar. Gebelerin çok küçük bir bölümünde bulantı-kusma yakınması tüm gebelik boyunca sürer. Hastaların %1–2'sinde de çok daha ağır bir klinik tablo olan *hiperemesis gravidarum* karşımıza çıkar. Her ne kadar hiperemesis gravidarum için kesin tanı kriterleri tanımlanmamış olsa da, hastalarda asit-baz bozukluğu, elektrolit dengesizliği (özellikle de hipotasemi), dehidratasyon, ketonüri ve %5'ten fazla kilo kaybı görülür.<sup>2,3</sup>

Bazı yazarlara göre bu kadar sık görülen bir duruma hastalık demek doğru değildir. Bu bakış açısına göre gebelikteki bulantı-kusma, hiperemesis gravidarum hariç, anne ve fetusu korumaya yönelik bir savunma mekanizmasıdır. Gebelikteki bulantı-kusma gıdalarla dışarıdan alınacak toksinlerin fetus üzerine olası teratojenik ve embriyotoksik etkilerinden korunmaya yarar. Bu fikri savunular gebelikte bulantı-kusması olanlarda daha az abortus ve fetal ölüm olduğunu ileri sürmektedirler.<sup>4</sup> Ancak gebelikte bulantı-kusma kadında ciddi olarak yaşam kalitesi bozukluğuna neden olan bir durumdur. Bulantı-kusma uzun süre devam ederse subakut tiamin (vitamin B1) eksikliğine bağlı Wernicke ensefalopatisi (nistagmus, ataksi ve demans) gelişebilir.<sup>5</sup> Hatta şiddetli öğürme nedeniyle göz subluksasyonu gibi çok nadir bir komplikasyon bile tanımlanmıştır.<sup>6</sup> Gebeliğin ilk haftalarında görülen bu durum iş gücü kaybına, hastanede yatarak tedavi ihtiyacına ve sağlık ekonomisinde yüksek maliyetlere neden olmaktadır. Bu tür bilançolar için Amerika Birleşik Devletleri'ne ait rakamlarla örnekler verebileceğiz: Hastaların iş gücü kaybı ve tedavi masrafları dikkate alındığında kişi başına ortalama maliyet 2947 Amerikan Doları'dır. Bu hesaplamada ilaç bedelleri dahil edilmemiştir. İş gücü kaybıysa ortalama 8.4 gün olarak bulunmuştur.<sup>2</sup> Maliyet hesabının yanı

sıra hastaların yaşam kalitesini hesaplayan skorlama testlerinde ve sosyal etkinliklerinde de belirgin bozulma saptanmıştır.

Gebelikte ilaç kullanımıyla ilgili en önemli davalardan biri olan Mekdeci davası, gebelikteki bulantı-kusma için en çok kullanılan ve en eski ilaç olan Bendectin (doksilamin + vitamin B<sub>6</sub>) aleyhine açılmıştır. Betty Mekdeci'nin 1976'da dünyaya getirdiği oğlu David Mekdeci'de Poland sendromu vardı. 50'liler ve 60'lardaki talidomid faciasından sonra gebelikte ilaç kullanımı hakkında toplumda yaygın şekilde bilinçlenme meydana gelmişti. Bayan Mekdeci de gebeliğinde sadece doktorunun verdiği ilaçları kullanmıştı. Kullandığı ilaçların oğlundaki anomaliyi oluşturduğunu düşünerek bu yönde araştırma yapmaya başladı. Bu çalışmada Bendectin'in Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) sadece 28 günlük bir test süreci sonrasında onay aldığını ve üstelik ilacın fetus üzerine etkisini araştıran hiçbir çalışma yapılmamış olduğunu öğrendi. Araştırmasını derinleştirdiğinde Bendectin'le ilgili bildirilmiş 86 anomalinin yarısının aynı kendi oğlunda olduğu gibi, ekstremitelerde gelişim kusuru olduğunu fark etti. Bu delillerin ardından ilacı üreten firma hakkında dava açıldı. Davayı Bayan Mekdeci kazanamasa da ilaç aleyhine birçok dava açılmaya başlandı. Bu davaların da hiçbiri ilaç aleyhine sonuçlanmadı ama artan davalar üretici firmasının taşımakta zorlanacağı sigorta maliyetlerine yol açınca ilaç piyasadan çekildi.<sup>7</sup>

İlacın piyasadan çekilmesini takiben ABD'de gebelerde şiddetli bulantı-kusmaya bağlı hastaneye yatışlarda belirgin artış görülmüştür. Üstelik gebeler arasında % 30-35'leri bulan kullanım oranının ortadan kalkmasına rağmen ekstremitelerde ve kalp anomali sıklığı takip eden yıllarda azalma göstermemiştir. Bunun üzerine Kanada'da ilaç yeniden piyasaya sürülmüştür. ABD'de ise ilacın bileşenleri, doksilamin ve vitamin B<sub>6</sub> reçetesiz olarak tezgah üstü pazarından temin edilebilmektedir. 1999'da FDA ilacın piyasadan çekilmesinin güvenlik ya da etkinsizlik nedeniyle olmadığını ve Bendectin'in teratojenik olduğunu gösterir hiçbir verinin elde bulunmadığını belirtmiştir.<sup>8</sup> Bendectin'le ilgili bugüne kadar yapılmış 12 çalışma 13 000'den fazla olgu içermektedir ve saptanan ano-

mali riski bulunmamaktadır. Hayvan deneyleri ve in vitro çalışmalar da bu sonucu desteklemektedir.<sup>9</sup> Ancak bu hukuki deneyim ilaç firmalarının yeni ilaç geliştirmesinin ve araştırmacıların mevcut ilaçlarla doz, etkinlik, yan etki deneyleri yapmasının önünü tıkamıştır.

Bu derlemenin amacı gebelikte en sık görülen yakınmalardan biri olan bulantı-kusmanın etiyolojik nedenleri ve hastalığın tedavisi için önerilen seçeneklerin gündeme getirilip, tartışılmasıdır.

## GEBELİKTE BULANTI-KUSMANIN ETİYOLOJİSİ

Bulantı-kusma cerrahiye, kemoterapiye, gastrointestinal sistem hastalıklarına, vestibüler sistem hastalıklarına, koku duyusunun olumsuz uyarılmasına, psikolojik nedenlere bağlı oluşabilir. Gebelikteki bulantı-kusma da, bu kadar sık görülen bir hastalık olmasına rağmen etiyojisi tam olarak ortaya konamamıştır. Etiyolojide suçlanan nedenlerin çokluğu da bu karmaşayı göstermektedir.

## HORMONAL DEĞİŞİKLİKLER

Gebeliğin başındaki bulantı-kusma yakınması bu dönemde meydana gelen bir takım hormonal değişikliklerle ilişkili bulunmuştur.  $\beta$ -hCG gebeliğin ilk haftalarında korpus luteumdan progesteron salgılanmasının sürdürülmesi için giderek artan miktarlarda üretilip, salgılanır. Gebeliğin 2. üçayından itibaren progesteron üretimi tamamen plasenta tarafından karşılandığından, artık  $\beta$ -hCG'ye ihtiyaç kalmaz ve doğuma kadar serumda çok düşük miktarlarda bulunur.  $\beta$ -hCG derişimindeki bu artma ve azalma döngüsü gebeliğin bulantı-kusmasının seyrine paralellik göstermektedir. Çoğul gebelik, mol hidatiform gibi  $\beta$ -hCG'nin alışıldan çok daha fazla miktarlarda dolaşımında olduğu hallerde, bulantı-kusma yakınmalarının da daha uzun süreli ve şiddetli olması bu savı desteklemektedir.<sup>10</sup> Ayrıca Kallen  $\beta$ -hCG düzeyinin yüksek olduğu trizomi 21'li gebeliklerde de bulantı-kusmanın fazla olduğunu belirtmiştir.<sup>11</sup> Sigara içmek gebelikte tavsiye edilmeyen bir alışkanlık olsa da  $\beta$ -hCG düzeylerini azalttığından bu hastalarda bulantı-kusmanın daha az görüldüğü de öne sürülmüştür.<sup>12</sup>

Gebelikte dolaşımdaki östrojen hormon düzeylerinde de artış olmaktadır. Kombine oral kont-

rasetiflerin östrojen içeriği arttıkça bulantı-kusma yan etkisi de daha sık görülmektedir. Kombine oral kontrasetif kullanımı sırasında bulantı-kusmadan yakınanlarda gebelikte de bulantı-kusma yakınmasının daha fazla olduğu belirtilmiştir.<sup>13</sup>

Gebelikte bulantı-kusmayla birlikte adı en sık geçen hormonal bozukluk geçici hipertiroididir. Hipertiroidin bulantı-kusmayla olan ilişkisi doğrudan tiroid bezinin fazla çalışmasından ziyade,  $\beta$ -hCG'nin moleküler olarak TSH'a olan benzerliği nedeniyle ikincil olarak ortaya çıkan bir durumdur. Her ne kadar serum serbest T3 ve T4 düzeylerinde artış, TSH düzeyinde de azalma olsa da klinik olarak bulgular zayıftır veya hiç yoktur. Hastaların gebelik öncesinde klinik ya da biyokimyasal olarak ortaya konmuş hipertiroidisi de bulunmamaktadır. Ayrıca fizik muayenede guatr dahil, hipertiroidi bulgularına da rastlanması beklenmez. Yine de hipertiroidi bulgularının ancak gebelik sonlandırıldıktan sonra gerilediği ya da parenteral beslenme gerektirecek kadar şiddetli bulantı-kusmaya yol açtığı olgular bildirilmiştir.<sup>14</sup>

Gebelikte bulantı-kusmanın olası hormonal nedenleri arasında adrenal korteks eksikliği de bulunmamaktadır. Bu iddiayı savunanların dayandığı iki temel veri bulunmamaktadır. Bunlardan ilki hastaların kortikosteroid tedavisinden yarar görmesi, ikincisi de adrenal kortekslerindeki anatomik değişikliklerin Addison hastalığı oluşturulmuş deney hayvanlarındakilere benzerlikler gösteriyor olmasıdır. Ancak yakın bir zamanda yayınlanmış bir meta-analiz, kortikosteroid veya ACTH verilmesinin yakınmaları gidermede etkili olmadığını ortaya koymuştur.<sup>15</sup>

## GENETİK

Gebelikte bulantı-kusma yakınmasının genetik yatkınlıkla ilişkili olduğunu düşündüren deliller de bulunmamaktadır. Monozigotik ikiz kızlarda gebelikte bulantı-kusma yakınmasının, ikiz olmayan kız kardeşlere oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir.<sup>16</sup> Ayrıca gebelikleri sırasında bulantı-kusmadan yakınan kadınların kızlarında da gebelikte bulantı-kusma yakınması daha fazla görülmektedir.<sup>17</sup> Bazı etnik gruplarda da bu yakınmanın daha fazla olması hastalığın genetik temelleri hakkında ipuçları vermektedir.<sup>18</sup>

## VESTİBÜLER SİSTEM

Gebeliğin bulantı-kusmasını açıklayan fizyopatolojik bilgilerin çoğu, birçok ortak yönleri bulunan hareket hastalığı (araç tutması) üzerine yapılmış çalışmalardan elde edilmiştir. Vestibüler sistemdeki labirentte x, y ve z düzlemlerindeki hareketleri algılayan reseptörler bulunur. Labirentten elde edilen bilgi gözden gelenle birleşip merkezi sinir sisteminde yorumlanarak bedenin dengede durmasını sağlayacak motor iletileri oluşturur, göz küresini hareket ettirir. Vestibüler sistemin serebellumla olan bu bağlantılarının yanı sıra otonom sinir sistemiyle de bağlantıları vardır. Vestibüler sistemden kaynaklanan bulantı-kusma ya normal bir vestibüler sistemin yeterli bir süre boyunca anormal olarak uyarılmasına bağlı olarak ya da anormal çalışan vestibüler sistemin oluşturduğu uyarılarla tetiklenir. Normal çalışan vestibüler sistemden kaynaklanan bulantı-kusmanın oluş mekanizması için en çok kabul gören teori “karışıklık teorisi”dir. Buna göre göz, eklemler, vestibüler sistem gibi birbirlerinden bağımsız denge ve konum bildirici reseptörlerin uyarıları arasında uyumsuzluk varsa bulantı-kusma oluşmaktadır.<sup>1</sup> Gebelikte meydana gelen hormonal değişiklikler bu karışık, diğer bir deyişle farklı algılamayı kolaylaştırabilir. Normalde vestibüler labirentte bulunan endolenf ve perilenf sıvıları, aynı kan-beyin bariyerinde olduğu gibi, plazma ozmotik basıncındaki değişikliklerden etkilenmemektedirler. Bazı yazarlar gebelikte meydana gelen vazopresin direnci ve  $\beta$ -hCG etkisiyle plazma ozmolaritesindeki değişikliklerin kolayca labirente yansıdığını ileri sürmüşler ve bulantı-kusmanın bu nedenle gebelikte daha sık olduğunu belirtmişlerdir.<sup>19,20</sup>

## GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

Bulantı-kusma birçok sistemdeki sorunlara bağlı olarak görülebilen bir yakınma olsa da, sonuç organı gastrointestinal sistemdedir. Yiyeceklerin mide içinde karıştırılıp, duodenuma doğru boşaltılması ve mide düz kaslarının işlevlerinin kontrol edilmesi karmaşık bir ileti sisteminin görevidir. Fundus ile korpus arasında, büyük kurvaturdaki uyarı başlatıcıdan gelen elektriksel uyarılar midenin ritmik olarak kasılmasını kontrol ederler.

Araç tutması, diabetik gastroparezi gibi hastalıklarda yapılan elektrogastrogram çalışmaları gebelikteki bulantı-kusmanın nedenlerini aydınlatmada yararlı ipuçları vermiştir. Araç tutması ve diabetik gastroparezi olgularına yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda midede ileti ve ritim bozukluğu saptanmıştır. Nedeni tam olarak ortaya konamamış olsa da gebelikte bulantı-kusması olanlarda da benzer şekilde mide disritmisi saptanmıştır.<sup>21</sup> Gebeliğin başındaki hormonal değişiklikler gastrointestinal sistemin çalışmasını düzensizleştiren nedenler olabilir. Gebelikte meydana gelen hipervolemi vazopresinin dolaşımdaki düzeyini de artırır. Araç tutması olan hastalarda da benzer şekilde vazopresin düzeylerinde artış saptanmıştır.<sup>22</sup> Walsh ve ark. gebe olmayan hastalara östrojen ve progesteron vererek midede disritmi ve bu takiben de bulantı-kusma oluşturulabileceğini göstermiştir.<sup>23</sup>

Gebelikte bulantı-kusmanın etiolojisinde son zamanlarda en sık suçlanan mikrobiyolojik ajan *Helicobacter pylori*’dir. *H. pylori* gram negatif, mikroaerofilik, hareketli bir bakteridir ve akut gastrit, kronik gastrit, foliküler gastrit, gastrik ve duodenal ülserler, gastrik adenokarsinoma ve gastrik lenfoma gibi pek çok mide hastalığının oluşumuna neden olur. Bağış ve ark’ları hiperemesis gravidarumlu 20 gebeye ve bulantı-kusma yakınması olmayan 10 gönüllü gebeye endoskopi yaparak biyopsi örnekleri almışlardır. Bakteri hiperemesis gravidarumu olan hastaların %95’inde izole edilirken, kontrol grubunda bu oran %50 olarak bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Ayrıca çalışma grubunda pangastritis ve enterogastrik reflü de daha fazla görülmüştür.<sup>24</sup>

## KOKU DUYUSU

Gebelerdeki bulantı-kusmanın en önemli tetikleyicilerinden biri de kokulardır. Yemek kokusu (özellikle de et kokusu), kahve kokusu, parfüm kokusu, sigara kokusu, uçucu maddelerin kokusu (petrol ürünleri) gebelerdeki bulantı-kusmayı tetikleyen başlıca kokulardır. Gelişen yardımcı üreme teknikleri sayesinde gebelik elde etmiş 9 Kallman sendromlu (konjenital anosmi) hastadan sadece birinde gebeliğin bulantı-kusması görülmüştür. Her ne kadar örnek grubu küçük de olsa, bu sonuç koku duyusunun gebelikteki bulantı-

kusmayı tetikleyen önemli bir uyaran olduğunu düşündürmektedir.<sup>25</sup>

### PSİKOLOJİK ETMENLER

Gebelikteki bulantı-kusmanın etiyojisiyle ilgili açıklamaların en eskisi psikanalistler tarafından yapılmış ve bu durumu konversiyon ya da somatizasyon olarak yorumlamışlardır.<sup>26</sup>

Psikanalistler gebeliği başta konversiyon bozukluğu olmak üzere birçok psikiyatrik bozukluğun ortaya çıkmasını kolaylaştıran bir durum olarak görmektedirler. Psikanalitik düşünceye göre gebenin geçmişte yaşadığı travmalar, kendisi ve ailesine ait gelecek kaygıları, kendi annesiyle olan geçmişteki ve şimdiki ilişkileri bu tür yakınmaların ortaya çıkmasında belirleyici olmaktadır. Bu düşünceye göre gebelik kadının hayatında bireyselleştiği, cinsiyetinin ayırımına vardığı, annesinden ayrılıp bağımsızlaştığı bir dönemdir. Fetusa da annesine olan bakışını yansıtacaktır ve onu ya kabul edecektir ya da reddedecektir. Yine psikanalitik düşüncede kusma, tanımlanamayan hoşnutsuzluklara karşı oluşturulan bir savunma ve kendini ifade etme yoludur.<sup>27</sup>

Gebelikte bulantı-kusması olan hastalarda yapılan başka çalışmalarda bu kişilerde cinsel isteksizliğin, orgazm yaşayamamanın, histerinin ve dismenorenin daha sık olduğu da gösterilmiştir. Fairweather'in gebelikte bulantı-kusması olan ve olmayanlardan olan iki grup üzerinde yaptığı çalışmada psikiyatrik test skorları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak yazar bulantı-kusması olan grubu "çocuksu ya da olgunlaşmamış kişiliğe bağlı olarak histerik" diye tanımlamıştır.<sup>28</sup> Kusma strese görülen en sık fiziksel reaksiyonlardan biridir. Iatrakis ve ark. gebelikte stres altında olanlarda, kusmanın da aralarında bulunduğu somatik yanıtların daha sık görüldüğünü belirtmiştir.<sup>29</sup> Diğer yandan yapılan birçok çalışmada gebeliğin planlı olması, evlilik durumu, gebelikte ilgili olumlu beklentilerin varlığının gebeliğin bulantı-kusmasının gelişmesi üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.<sup>30</sup>

### TANI

Gebelik sırasında görülen bulantı-kusmanın nedeni her zaman gebelik olmayabilir. Bu nedenle bu-

lantı-kusma yakınmasıyla başvuran bir gebede diğer nedenler de dikkate alınmalıdır. Gastroenterit, appendisit, intestinal obstrüksiyon, akut kolesistit, pankreatit, pnömoni, üst solunum yolu infeksiyonu, menenjit, akut piyelonefrit gibi hastalıklarda da bulantı-kusma sık görülen şikayetler arasındadır.

Gebelikteki bulantı-kusmanın özgün bir muayene bulgusu yoktur. Gebelikteki bulantı-kusmanın daha şiddetli formu olan hiperemesis gravidarumda ise asit-baz bozukluğu, elektrolit dengesizliği (özellikle de hipopotasemi), dehidrasyon, ketonüri ve %5'den fazla kilo kaybı görülür.<sup>2,3</sup> Yukarıda adı geçen durumlardan sistemik fizik muayenenin normal olmasıyla ayrılır. Fizik muayenede batın muayenesinin normal olması, organomegali görülmemesi, ateş olmaması, ense sertliğinin olmaması, alt ve üst solunum yollarına ait bir infeksiyon bulgusunun olmaması, idrar yolu infeksiyonuna dair bir yakınma olmaması ve laboratuvar sonuçlarının normal olması bulantı-kusmanın gebeliğe bağlı olduğunu düşündürür.

Yapılacak detaylı bir fizik muayene ve basit birkaç kan ve idrar tahliliyle gebelikteki bulantı-kusmanın tanısını koymak mümkün olsa da hem hastalığın şiddetini belirlemek, hem de tedaviye yanıtı değerlendirmek için bir takım skorlama testleri önerilmiştir. Kemoterapiye bağlı bulantı-kusması olanlar için oluşturulmuş olan Rhodes testi klinik pratikte kullanılmayacak kadar kapsamlı ve uzun olduğundan, basitleştirilmiş şekli gebelikteki bulantı-kusma yakınmasını değerlendirmek üzere modifiye edilmiştir.<sup>31</sup> Basitleştirilmiş testlerden ilki bulantı ataklarının süresini, kusma sayısı, kusmuk hacmi ve öğürme sayısını; ikincisi bulantı ataklarının süresini ve kusma sayısını; üçüncüsü de bulantı ataklarının süresini, kusma sayısını ve öğürme sayısını sorgulamaktadır. Bu testlerden üçüncüsü (PUQE: pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) ile Rhodes testinden elde edilen sonuçlar arasında sıkı bir uyum görülmüştür.<sup>32</sup> PUQE testinin değerlendirilmesi Tablo 1'de gösterilmiştir.

Her ne kadar gebelikteki bulantı-kusma olgularının değerlendirilmesi ve tanısının konması için PUQE gibi testlere çoğu zaman ihtiyaç olmasa da,

**TABLO 1: PUQE\* skorlama sistemi.**

1. Son 12 saat içinde kaç kez bulantı ya da mide rahatsızlığı hissettiniz ?				
Hiç: 1	≤ 1 kez: 2	2-3 kez: 3	4-6 kez: 4	≥ 6: 5
2. Son 12 saat içinde hiç kustunuz mu ?				
Hiç: 1	1-2 kez: 2	3-4 kez: 3	5-6 kez: 4	≥ 7: 5
3. Son 12 saat içinde kaç kez öğürdünüz veya bir şey çıkarmadan kuru bulantınız oldu ?				
Hiç: 1	1-2 kez: 2	3-4 kez: 3	5-6 kez: 4	≥ 7: 5

\*: Toplam puan < 6 puandan az (hafif), 7-12 puan (orta), ≥ 13 puan (ağır).

PUQE kolay ve hızlı uygulanabilen bir test olduğundan hastanın takibi için kullanılabilir bir araçtır.

## TEDAVİ

Gebelikte bulantı-kusmanın etiyoloji tam olarak anlaşılamadığından birçok tedavi yöntemi önerilmiştir ve bunların çoğu semptomatiktir. Tedavi seçeneklerini farmakolojik olanlar ve olmayanlar olarak sınıflamak mümkündür.

### FARMAKOLOJİK OLMAYAN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Bu başlık altında hipnoz, besinsel değişiklikler, bitkisel tedaviler ve akupunktur tartışılacaktır. Gebeliğin bulantı-kusması için önerilen ilaçlardan vitamin B<sub>6</sub> hariç tümü, FDA sınıflamasına göre B ya da C sınıfıdır. Geçmişteki Mekdeci davası ve sonrasında ABD'de vitamin B<sub>6</sub>+doksilamin içeren preparatın piyasadan çekilmesiyle sonuçlanan süreçte gebelikte ilaç kullanımıyla ilgili korkuları alevlendirdiğinden, farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri hastalar ve hekimler için daha cazip gelmektedir. Bu bölümde ilaç dışı tedavilerden bahsedilecek olsa da, aşağıda da belirtileceği gibi, gebelikte bulantı-kusmayı kontrol altına almak için ilaç kullanımı, korkulanın aksine, tehlikelerle dolu bir yol değildir.

Hipnoz davranışsal tedaviler içinde en sık kullanılanlardan biridir. Gebeler üzerinde yapılmış kontrollü çalışmaların eksikliğine rağmen, ilaç tedavisinden yanıt alamamış bir hasta grubunda 1-3 hipnoz seansı sonrası %88 başarı elde edilmiştir.<sup>33</sup>

Davranış ve beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi de gebelikteki bulantı-kusmanın kontrolünde çok önemli bir unsurdur. Özellikle yağlı ve

baharatlı yiyeceklerden ve bunların kokusundan uzak durmak, az ve sık beslenmek, akşam yatmaya 1-2 saat kala artık bir şey yiyip, içmemek ve bulantı-kusma yakınmasından kurtulana kadar demir preparatları kullanmamak şikayetleri hafifletecektir. Diabetik gastroparezi gibi inatçı bulantı-kusma yakınması olan hastalar için hazırlanmış üç basamaklı diyet, gebelikte bulantı-kusması olan kadınlara da uygulanabilir. Bu tedavinin esas amacı hastayı sıvı eksikliği ve elektrolit dengesizliğinden korumaktır. Bulantı-kusmanın kontrol altına alınmasında yüksek protein içeriği, yüksek karbonhidrat ve yağ içeriğine göre kıyaslandığında daha etkilidir. Birinci basamakta hastaya elektrolitlerden zengin sporcu içecekleri ve et suyu alması önerilir. Bu içeceklerden günde 1.5-2 litre alınması başta su, glukoz, potasyum ve diğer tuzların eksikliğini önler. Hastanın bunları kusmadan alabilir hale gelmesiyle birlikte, ikinci basamaktaki et suyunda erişte ya da pirinçle hazırlanmış çorbalar önerilir. Kremalı çorbalar yağ içeriği nedeniyle, taze sebzeler de lifli içerikleri nedeniyle mide boşalmasını yavaşlattığı için tavsiye edilmez. Üçüncü basamaktaysa hastanın artık yağsız tost, galeta, makarna, haşlanmış patates, pirinç, balık, tavuğun göğüs kısmı gibi taneli gıdaları tüketmesine izin verilir. Diabetik gastroparezide olduğu gibi mide disritmisi olan gebeliğin bulantı-kusmasında bu diyetle yakınmalar kontrol altına alınabilir.<sup>34</sup>

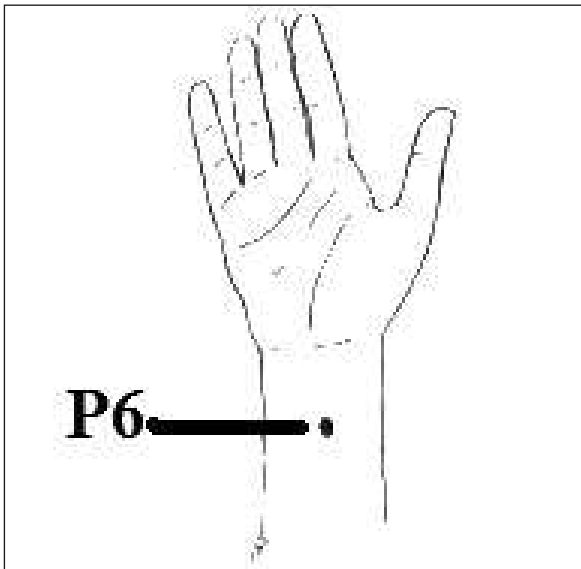
Çeşitli bitkilerin bulantı-kusmanın kontrolünde etkili olduğu öne sürülmüştür. Bunların içinde en çok adı geçen ve en etkili bulunan zencefildir. Yapılmış olan iki kontrollü çalışmada da 250 mg öğütülmüş zencefil kapsülü, günde 4 kez, kullanıl-

mıştır. Her iki çalışmada da zencefil alan hastalarda bulantı-kusma yakınmasının görülme sıklığında azalma izlenmiştir. Eldeki veriler sınırlı olsa da zencefil bitkisel tedaviler içinde en etkili olandır.<sup>35</sup>

Akupunktur yüzyıllardır Çin tıbbında uygulanan ve günümüzde de Batı toplumlarında giderek daha sık kullanılan bir tedavi yoludur. El bileğinin iç yüzünde saat kayışının bağlanma seviyesindeki hayali bir kuşağın orta noktasının iğne ya da basınçla uyarılmasının bulantı-kusmayı önleyici etkisi olduğu öne sürülmektedir. Neiguan ya da P6 noktası olarak adlandırılan bu bölge Şekil 1'de gösterilmektedir. Etki şekli Batı tıbbının fizyolojik analiz temelleriyle açıklanamamaktadır. Ayrıca bulantı-kusma üzerine etkisini kanıtlayacak yeterli büyüklükte kontrol gruplarıyla yapılmış çalışmalar bulunmamaktadır. Ancak hastanın kendi kendine uygulayabileceği bir yol olması, ucuz olması, bilinen bir yan etkisinin olmaması ve invaziv olmaması nedeniyle hafif derecede bulantı-kusma yakınması olan gebelere önerilmesinde bir sakınca görülmemektedir.<sup>36</sup>

#### FARMAKOLOJİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Gebeliğin bulantı-kusmasının etiyojisinde birçok nedenin suçlanmasından da anlaşıldığı gibi aslında etiyoloji tam olarak ortaya konamamıştır. Bu nedenle kullanılan tedavi seçenekleri nedeni orta-



ŞEKİL 1: P6 (Neiguan) noktası.

dan kaldırmaya değil, yakınmayı ortadan kaldırmaya yöneliktir. Bulantı-kusmanın fizyolojisine bakıldığında gastrointestinal sistem, vestibüler sistem, koku duyusu, merkezi sinir sistemi gibi birçok farklı uyarı merkezinin bulantı-kusmayı başlatabildiği görülmektedir. Kullanılan ilaçlar çok çeşitlidir ve bu ilaçların gebelikteki bulantı-kusmayı önlemedeki etki yolu kanıta dayalı olarak ortaya konamamıştır. Birçok yazar gebelikteki bulantı-kusmanın kontrolünde ilaç kullanımını ancak hasta yeterli sıvı alamıyorsa ve beslenemiyorsa önermektedir. Tedavi öncelikle ayaktan ve oral yolla alınacak ilaçlarla sağlanmaya çalışılmaktadır. Bu yolla başarı elde edilemezse hastanede yatarak, parenteral sıvı ve ilaç tedavisi gündeme gelmelidir.

En çok kullanılan ilaçlar klasik H<sub>1</sub> blokleri antihistaminikler ve vitamin B<sub>6</sub>'dır. Birçok antihistaminik ilaç olmasına rağmen sadece bukizin, siklizin, dimenhidrinat, difenhidramin, doksilamin, hidrosizin ve meklizin antiemetik özelliğe sahiptir. Doksilamin ve meklizin, vitamin B<sub>6</sub> eklensin veya eklenmesin, en sık kullanılan ilaçtır. Doksilamin dahil antihistaminiklerin gebeliğin ilk üç ayında kullanımının güvenliği 24 kontrollü çalışmadaki 200.000'den fazla hastayı kapsayan bir derlemede incelenmiştir. Bu derlemede gebeliğin ilk üç ayında antihistaminik kullanımının majör ve minör malformasyon sıklığında hafifçe bir azalmaya yol açtığı ortaya konmuştur.<sup>37</sup> Antihistaminiklerin gebelikteki bulantı-kusma üzerindeki etkinliğini değerlendiren yedi çalışmanın derlemesinde de antihistaminikler etkili bulunmuşlardır.<sup>38</sup>

Antikolinergik ilaçlardan bulantı-kusma tedavisinde kullanılan disiklomin ve skopolamindir. Doksilamin+vitamin B<sub>6</sub> bileşimi piyasaya ilk sürüldüğünde içinde disiklomin de bulunmaktaydı. McKeigne ve ark. yaptıkları derlemede doksilamin+vitamin B<sub>6</sub> bileşimine disiklomin eklenmesinin fetal anomali riskini artırmadığını göstermişlerdir. Benzer sonuç bir prospektif kohort çalışmada da ortaya konmuştur. Aynı zamanda disiklominin tek başına ya da sinerjistik olarak gebelikteki bulantı-kusmanın kontrolünde katkısı da gösterilememiştir.<sup>39</sup> Bu nedenle ilaç bileşimden çıkarılmıştır. Bulantı-kusmada kullanılan diğer anti-

kolinerjik olan skopolaminin fetal anomali riskiyle ilgisini değerlendiren toplam 309 hastayı ilgilendiren iki çalışmada da artmış anomali riski gösterilememiştir. Skopolaminin gebelikteki bulantı-kusmayı kontrol etmedeki etkinliğiyle ilgili hiçbir veri bulunmamaktadır. Etkinlikleri ortaya konamadığından antikolinerjikler gebeliğin bulantı-kusmasında kullanılmamaktadır.<sup>38</sup>

Gebeliğin bulantı-kusmasını tedavi etmede fenotiazinler, domperidon, droperidol, metoklopramid ve trimetobenzamid gibi birçok dopamin antagonisti kullanılmaktadır. Prospektif ve retrospektif kohort çalışmaları, olgu kontrol çalışmaları ve kayıt kontrol çalışmalarında toplam 2948 hastaya ait verinin derlemesinde fenotiazinlerin gebelikte kullanımının fetal anomali riskinde bir artışa yol açmadığı gösterilmiştir. Fenotiazinlerin etkinliğini değerlendiren 3 çalışmada da gebelikteki bulantı-kusmanın kontrolünde belirgin başarı elde edilmiştir. Bu ilaçların etkinliklerinin değişkenliği, fenotiazin türlerinin farklı reseptörler üzerinden etkili olmasına bağlıdır. Diğer dopamin antagonistlerinden domperidon insanda kullanılanın 100 katı dozda hayvanda teratojenite göstermemiştir. Ancak yine de insanlarda kullanımının güvenliğini gösteren veri bulunmamaktadır.<sup>38</sup> Droperidolün gebelerde bulantı-kusmanın kontrolündeki güvenilirliği ve etkinliğini inceleyen sadece bir çalışma vardır. Bu çalışmada bulantı-kusma yakınması olan hastalarda droperidol+difenhidramin ile diğer antiemetiklerin etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Her ne kadar daha az hastanede kalma süresi ve daha az nüks saptanmış olsa da çalışmanın istatistiksel gücü sınırlı olduğundan elde edilen veri değerlendirme için yeterli değildir.<sup>40</sup> Metoklopramidin gebeliğin bulantı-kusmasında kullanımıyla ilgili yeterince çalışma olmasa da birçok ülkede en çok kullanılan ilaçlardan biridir. Metoklopramidin teratojenite yaratıcı etkisi hakkındaki bilgi sınırlı olmakla birlikte, eldeki bilgiler anomali sıklığını artırmayacağı yönünde yeterince güven vericidir. Metoklopramidin etkinliğini gösteren yayınlanmış çalışma bulunmamaktadır.<sup>38</sup> En sık görülen yan etkisi, hafif şiddette de olsa, ekstra piramidal bulgularıdır.<sup>41</sup> Hakkında en az deneyime sahip olduğumuz fenotiazin grubu ilaç ise trimetobenza-

middir. İki kohort, bir olgu-kontrol çalışmasında ilk üçayda kullanımının güvenilirliği gösterilmiştir. Trimetobenzamidin vitamin B6 ile bileşkesinin plaseboyla karşılaştırıldığı bir çalışmada da plaseboya göre etkili bulunmuştur.<sup>38</sup>

5-HT<sub>3</sub> antagonistleri kemoterapiye bağlı bulantı-kusmanın tedavisi için geliştirilmiş ilaçlardır. Bu sınıftaki ilaçlardan en fazla kullanılanı ondansetrondur. İnsanda kullanılanın 70 katı dozla yapılan hayvan deneyinde ve bir kontrollü insan çalışmasında anomali yaratıcı etkisi görülmemiştir.<sup>42</sup> Şiddetli bulantı-kusma yakınması olan gebelerde intravenöz ondansetron ve prometazin bulantı şiddeti, günlük tartı alımı, hastanede kalış süresi, tedavi başarısızlığı ve ilaç uyumu konularında karşılaştırıldığında ondansetron daha başarılı bulunmamıştır. Diğer 5-HT<sub>3</sub> antagonistleri olan granisetron ve tropisetronun gebelikteki güvenilirliği ve etkinliğini gösteren kontrollü çalışma bulunmamaktadır.<sup>43</sup>

1950'lerden beri etiyojisi hakkında yeterince bilgi sahibi olunmayan hastalıklarda kortikosteroid tedavisine bel bağlanmıştır. Gebelikteki bulantı-kusmanın ACTH eksikliğine bağlı olduğu hipotezi ve kortikosteroidlerin kemoterapiye bağlı bulantı-kusmalarda kullanılmasından hareketle kortikosteroidler, gebeliğin bulantı-kusmasında da denenmiştir. Fakat hem etkinliğinin gösterilememiş olması, hem de az da olsa dudak yarığı riskinde artışa yol açmasından dolayı kullanımında hastanın elde edeceği yararın iyice değerlendirilmesi gerekir.<sup>44</sup>

Şekil 2'de gebelikte bulantı-kusma yakınması olan hastaların farmakolojik tedavisi için önerilen bir algoritma bulunmaktadır. Tablo 2'de ise bu ilaçların gebelikte kullanım güvenliği açısından FDA sınıflamasındaki konumları belirtilmektedir.

## SONUÇ

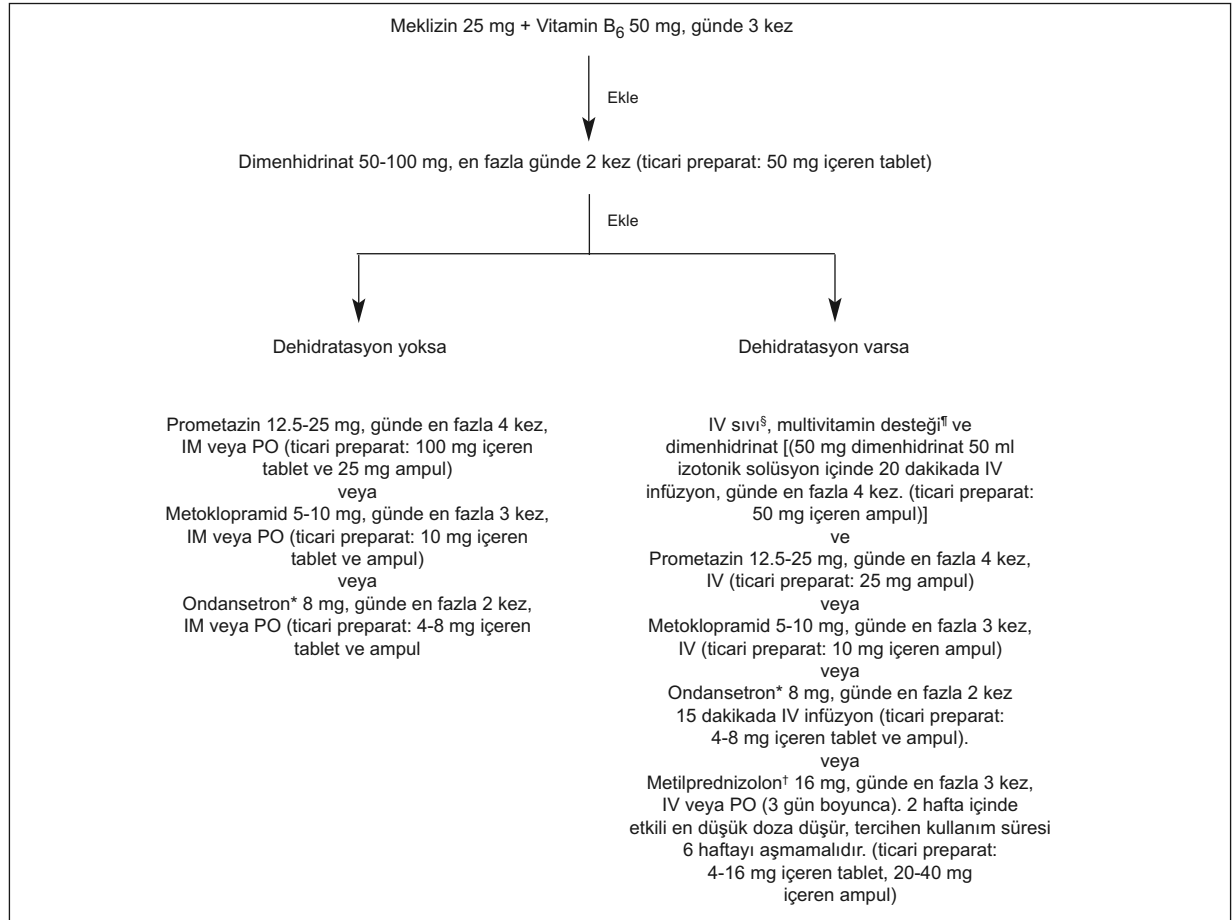
Gebelikte bulantı-kusma oldukça sık rastlanan bir sağlık sorunudur. Hastalığın hafif şekli sadece yaşam konforunu bozarken, hiperemesis gravidarum ciddi bir sağlık problemidir. Tedavi için birbirinden farklı birçok yolun önerilmesinden, bu yolların tümünün semptomatik yaklaşımlar olmasından ve



hiçbir tedavi seçeneğinin etkinliğinin kanıta dayalı tıp perspektifinden gösterilememiş olmasından da anlaşılacağı gibi etiyoloji hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Yakınmaların giderilmesinde öncelikle davranış ve beslenme değişiklikleriyle çözüm aranmalıdır. İlaç seçeneklerinden hiçbirine ait kanıta dayalı olarak etkinlik ve güvenlik çalışması olmasa da, konservatif yollarla başarı sağlanamadığında, hastalığı kontrol etmek için ilaç seçenekleri basamak basamak denenmelidir.

**TABLO 2:** Gebelikte bulantı-kusma tedavisinde kullanılan ilaçların FDA sınıflamasına göre kategorileri.<sup>46</sup>

İlaç adı	FDA sınıflamasına göre kategorisi
Meklizin	B
Vitamin B6	A
Dimenhidrinat	B
Prometazin	C
Metoklopramid	B
Ondansetron	B
Metilprednizolon	C



**ŞEKİL 2:** Gebelikte bulantı-kusmanın farmakolojik tedavisinde tedavi algoritması.<sup>45</sup>

\*: Özellikle ilk üç aydaki kullanımının güvenliliği hakkında kesin veri bulunmamaktadır. Bulantı üzerine de çok etkili değildir.

§: Değişik sıvı tedavilerini karşılaştıran bir veri bulunmamaktadır.

¶: 3 haftadan fazla bulantı-kusması olan ve IV sıvı tedavisine ihtiyaç duyan her kadına 2-3 gün boyunca, günde 100 mg IV vitamin B1 verilip, ardından IV multivitamin verilmesi önerilir (her ampulde 25 mg vitamin B1 içeren multivitamin kompleksi).

†: İlk 10 haftada kullanımı dudak yarığı riskini artırabilir.

## KAYNAKLAR

1. Black FO. Maternal susceptibility to nausea and vomiting of pregnancy: Is the vestibular system involved? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:204-9.
2. Attard CL, Kohli MA, Coleman S, Bradley C, Hux M, Atanackovic G, et al. The burden of illness of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186 (5 Suppl):220-7.
3. Miller F. Nausea and vomiting in pregnancy: The problem of perception - Is it really a disease? *Am J Obstet Gynecol* 2002;186 (5 Suppl):182-3.
4. Sherman PW, Flaxman SM. Nausea and vomiting of pregnancy in an evolutionary perspective. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186 (5 Suppl):190-7.
5. Eboue C, Carlier-Guerin C, de La Sayette V, Grall JY, Herlicoviez M. A rare complication of vomiting in pregnancy: Wernicke's encephalopathy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006; 35 (8 Pt 1): 822-5.
6. Zeller J, Murray SB, Fisher J. Spontaneous globe subluxation in a patient with hyperemesis gravidarum: a case report and review of the literature. *J Emerg Med* 2007; 32:285-7.
7. Brent R. Medical, social, and legal implications of treating nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186 (5 Suppl): 262-6.
8. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Determination that Bendectin was not withdrawn from sale for reasons of safety or effectiveness [docket Nos. 92F and 97]-G437. *Federal Register* 1999;64:43190-1.
9. Brent RL. Bendectin: review of the medical literature of a comprehensively studied human nonteratogen and the most prevalent tortogen-litigen. *Reprod Toxicol* 1995;9:337-49.
10. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;86:775-9.
11. Kallen B. Hyperemesis gravidarum during pregnancy and delivery outcome: a registry study. In: Koren G, Bishai R, eds. *Nausea and Vomiting of Pregnancy: State of the Art*. Toronto: Motherisk, Hospital for Sick Children; 2000. p.36-40.
12. Cuckle HS, Wald NJ, Densem JW, Royston P, Knight GJ, Haddow JE, et al. The effect of smoking in pregnancy on maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated oestriol, human chorionic gonadotrophin, progesterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97:272-4.
13. Jarnfelt-Samsioe A, Eriksson B, Leissner KH, Samsioe G. Gallbladder disease related to use of oral contraceptives and nausea in pregnancy. *South Med J* 1985;78:1040-3.
14. Kirshon B, Lee W, Cotton DB. Prompt resolution of hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum after delivery. *Obstet Gynecol* 1988;71 (6 Pt 2):1032-4.
15. Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 2005;11: 527-39.
16. Corey LA, Berg K, Solaas MH, Nance WE. The epidemiology of pregnancy complications and outcome in a Norwegian twin population. *Obstet Gynecol* 1992;80:989-94.
17. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. Pregnancy nausea related to women's obstetric and personal histories. *Gynecol Obstet Invest* 1997;43:108-11.
18. Jordan V, MacDonald J, Crichton S, Stone P, Ford H. The incidence of hyperemesis gravidarum is increased among Pacific Islanders living in Wellington. *N Z Med J* 1995;108:342-4.
19. Davison JM, Gilmore EA, Durr J, Robertson GL, Lindheimer MD. Altered osmotic thresholds for vasopressin secretion and thirst in human pregnancy. *Am J Physiol* 1984;246 (1 Pt 2):105-9.
20. Koch KL, Stern RM, Vasey M, Botti JJ, Creasy GW, Dwyer A. Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. *Dig Dis Sci* 1990;35:961-8.
21. Koch KL. A noxious trio: nausea, gastric dysrhythmias and vasopressin. *Neurogastroenterol Motil* 1997;9:141-2.
22. Koch KL, Stern RM, Vasey MJ, Seaton JF, Demers LM, Harrison TS. Neuroendocrine and gastric myoelectrical responses to illusory self-motion in humans. *Am J Physiol* 1990;258 (2 Pt 1):304-10.
23. Walsh JW, Hasler WL, Nugent CE, Owyang C. Progesterone and estrogen are potential mediators of gastric slow wave dysrhythmias in nausea of pregnancy. *Am J Physiol* 1996; 270 (3 Pt 1):506-14.
24. Bağış T, Gümürdülü Y, Kayaselçuk F, Yılmaz ES, Kilicadağ E, Tarım E. Endoscopy in hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;79:105-9.
25. Heinrichs L. Linking olfaction with nausea and vomiting of pregnancy, recurrent abortion, hyperemesis gravidarum, and migraine headache. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186 (5 Suppl): 215-9.
26. Iancu I, Kotler M, Spivak B, Radwan M, Weizman A. Psychiatric aspects of hyperemesis gravidarum. *Psychother Psychosom* 1994;61: 143-9.
27. Pines D. Pregnancy, miscarriage, and abortion: a psychoanalytic perspective. *Int J Psychoanalysis* 1990;71 (Pt 2):301-7.
28. Fairweather D. Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968;102:135-75.
29. Iatrakis GM, Sakellaropoulos GG, Kourkoubas AH, Kabounia SE. Vomiting and nausea in the first 12 weeks of pregnancy. *Psychother Psychosom* 1998;49:22-4.
30. Buckwalter JG, Simpson SW. Psychological factors in the etiology and treatment of severe nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186 (5 Suppl):210-4.
31. Rhodes V, Watson PM, Johnson MH. Development of reliable and valid measures of nausea and vomiting. *Cancer Nurs* 1984;7: 33-41.
32. Koren G, Boskovic R, Hard M, Maltepe C, Navioz Y, Einarson A. Motherisk PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (5 Suppl):228-31.
33. Fuchs K, Paldi E, Abramovici H, Peretz BA. Treatment of hyperemesis gravidarum by hypnosis. *Int J Clin Exp Hypn* 1980;28:313-23.
34. Koch KL. Gastrointestinal factors in nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186 (5 Suppl):198-203.
35. Niebyl JR, Goodwin M. Overview of nausea and vomiting of pregnancy with an emphasis on vitamins and ginger. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186 (5 Suppl):253-5.
36. Roscoe JA, Matteson SE. Acupressure and acustimulation bands for control of nausea: A brief review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186 (5 Suppl): 244-7.
37. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to anti-histamines: meta-analysis. *Am J Perinatol* 1997;14:119-24.
38. Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol* 2002;186 (5 Suppl):256-61.

39. McKeighe PM, Lamm SH, Linn S, Kutcher JS. Bendectin and birth defects. A meta-analysis of the epidemiologic studies. *Teratology* 1994; 50:27-37.
40. Nageotte MP, Briggs GG, Towers CV, Asrat T. Droperidol and diphenhydramine in the management of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1801-5.
41. Poortinga E, Rosenthal D, Bagri S. Metoclopramide-induced akathisia during the second trimester of a 37-year-old woman's first pregnancy. *Psychosomatics* 2001;42: 153-6.
42. Tucker ML, Jaakson MR, Scales MD, Spurling NW, Twest DJ, Capel-Edwards K. Ondansetron: pre-clinical safety evaluation. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25 (Suppl 1):79-93.
43. Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC. A pilot study of intravenous ondansetron for hiperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174: 1565-8.
44. Einarson A, Koren G, Bergman U. Nausea and vomiting in pregnancy: a comparative European study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;76:1-3.
45. Koren G, Levichek Z. The teratogenicity of drugs for nausea and vomiting of pregnancy: Perceived versus true risk. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186 (5 Suppl):248-52.
46. Quinlan JD, Hill DA. Nausea and vomiting of pregnancy. *Am Fam Physician* 2003; 68:121-8.