



Hiperemesis Gravidarum Hyperemesis Gravidarum

Mehmet Bülbül¹, Mustafa Kaplanoğlu¹, Emel Arslan Yıldırım², Berna Dilbaz¹

¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Adıyaman, Turkey

²Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa, Turkey

ABSTRACT

Hyperemesis gravidarum is most commonly seen in the first trimester. Weight loss usually accompanies vomiting and it is less common that the pregnancy-related nausea (0.3-3.6%). Environmental factors and genetic predisposition may play a role in the etiology. Furthermore it is thought that the increased placental load and elevated β -hCG levels also play a role in development of hyperemesis gravidarum. The psychological state of the patient might also aggravate the disease. Hyperemesis gravidarum is diagnosed clinically. This situation will threaten the woman's life besides having potential negative effects on the newborn health if it is not treated properly. The first step of treatment is diet and life style change. Intravenous hydration, electrolyte supplementation and antiemetics can be used safely and efficiently.

Key words: Hyperemesis gravidarum, etiology, treatment

ÖZ

Hiperemesis gravidarum sıklıkla ilk trimesterde görülür. Kilo kaybı kusma ile birlikte seyreder ve gebeliğe bağlı bulantı-kusmaya göre daha nadirdir (%0.3-3.6). Çevresel faktörlerle genetik yatkınlığın etiyolojide rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca plasental yük ve yüksek β -hCG düzeyleri de hiperemesis gravidarum gelişiminde rol oynar. Kişinin psikolojik yapısı da hastalığın seyrini değiştirebilir. Etiyolojide bunların dışında birçok faktör suçlansa da kanıtlanmış kesin bilgi yoktur. Hiperemesis gravidarum tanısı klinik olarak konulur. Uygun şekilde tedavi edilmediğinde anne ve bebeğin hayatını olumsuz etkileyebilir. Tedavide ilk basamak diyet ve yaşam tarzı değişikliğidir. İntravenöz hidrasyon, elektrolit desteği ile antiemetikler güvenli ve etkili olarak tedavide kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Hiperemesis gravidarum, etiyoloji, tedavi.



Giriş

Hiperemesis gravidarum etyolojisi tam olarak bilinmeyen, tanısında ve tedavisinde standardizasyon olmayan bir klinik tablodur. Çoğunlukla gebeliğe bağlı bulantı-kusma yerine de kullanılan bu tanı multifaktöriyel etyoloji nedeniyle sendrom olarak değerlendirilmelidir.

Gebeliğe bağlı bulantı ve kusma (GBK) gebeliğin ilk yarısında ortaya çıkan, bulantıya ara sıra kusmanın eşlik ettiği ataklardır. Hiperemesis gravidarum (HG) ise evrensel kabul edilen tanımı olmasa da genel olarak 20. gebelik haftasından önce, gebelikten önceki kilonun %5'inin kaybına neden olan ve hastaneye yatmayı gerektirecek şiddette kusma ile seyreden bir tablo olarak tanımlanabilir. Genellikle erken gebelikte (4-8. haftada) başlar ve ikinci trimester başlangıcına kadar sürer. Nadiren geç gebelik dönemlerinde de görülebilir¹⁻⁴. GBK tüm gebeliklerin %35-91'inde gözlenirken, hiperemesis gravidarum çok daha nadirdir⁵. HG gebeliklerin yaklaşık %0,3-2'sinde görülür ve gebeliğin ilk yarısında en sık hastaneye başvuru nedenlerdendir⁶⁻⁸. HG insidansı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. İsveç'te %0,3, Norveç'te %0,8 oranında görülürken ABD'de bu oran %1,2'dir⁹⁻¹¹. Japonya %3,6 oranla en yüksek insidansa sahip ülkelerden biridir¹². Bu çalışmadaki amaç güncel literatür ışığında hastalığın etyolojisi ve tedavisindeki yenilikleri belirlemektir.

Tablo 1. Hiperemesis gravidarum için risk faktörleri^{1,20,21}.

Faktör	Relatif Risk
HG öyküsü	29
Hipertiroidizm	4,5
Psikiyatrik hastalık	4,1
Molar gebelik öyküsü	3,3
Çoğul gebelik	
Erkek+Kız	3,7
Erkek+Erkek	2,4
Kız+Kız	1,7
Diabetes mellitus	2,6
Gastrointestinal hastalık	2,5
Astım	1,5
<20 yaş	1,5
Annesinde HG öyküsü	3

Epidemiyoloji

HG nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Risk faktörleri ile ilgili çalışmalarda vaka sayısının az olması ve sonuçların kesin olmaması nedeniyle net suçlanacak bir faktör olmasa da çeşitli faktörler HG için daha riskli bulunmuştur (Tablo 1). Gelişmiş ülkelerde ve kentsel bölgelerde yaşayanlarda daha sık görülmektedir. Yine genç gebeler ve primigravid kadınlarda yaşlı multipar hastalardan daha sık izlenmektedir^{13,14}. Östrojen bazlı tedavi alanlar, hareket bozukluğu olanlar, migreni olanlarda gebeliğe bağlı bulantı-kusma daha sık izlenmektedir. Tat duyusu gelişmiş olanlarda daha sık görülürken anosmik kadınlarda daha nadirdir¹⁵.

İkiz gebeliklerden monozigotik ikizler dizigotik ikizlerden daha fazla risk taşıırken benzer şekilde farklı fetal cinsiyete sahip ikiz gebeliklerde risk daha fazladır¹⁶. Ayrıca mol hidatiform HG için bir diğer risk faktörlerindendir¹⁷. Gebelik öncesi 6 haftalık dönem ya da perikonsepsiyonel periyotta multivitamin almayan gebelerde ve mide yanması/reflüsü olan kadınlarda da HG daha sık görülür^{18,19}. Schiff ve arkadaşlarının; 2110 hiperemesisli gebe ile kontrol grubunu oluşturan 9783 gebeyi karşılaştırdıkları çalışmalarında kız fetüsa sahip gebelerde bulantı-kusmanın daha sık olduğu saptamışlardır²⁰.

Çevresel faktörler ve fetal genotip de HG gelişiminde rol alabilir²¹. Gebeliğe bağlı bulantı ve kusma, aynı annenin sonraki gebeliklerde de benzer insidans gösterdiği için genetik bileşeni olabilir^{22,23}. Bunun aksine bazı çalışmalarda da aynı annenin, önceki ve sonraki gebelikler arasında benzerlik saptanmaması²⁴ genetik faktörlerden çok çevresel faktörlerin daha etkili olduğunu düşündürmektedir.

Etiyopatogenez

HG etiyolojisi, literatürde çok sayıda faktör araştırılsa da halen belirsizliğini korumaktadır. Araştırmaların sonucunda etiyolojik faktörler beş grupta sınıflandırılabilir²⁵⁻³⁰.

- Kişinin psikolojik durumu,
- Plasental fonksiyon ve hCG
- Maternal endokrin durum (Estrojen, Tiroid hormon, Serotonin, leptin vb.),
- Önceden var olan gastrointestinal hastalıklar (örn: Helicobacter pylori enfeksiyonu vb.),
- Diğer faktörler

Etiyolojideki bu farklılık ve belirsizlik nedeniyle heterojen bir hastalık olarak karşımıza çıkan HG'un tedavisi de heterojendir³¹. Semptomatik tedavi dışında halen etkili bir tedavisi yoktur³².

a. Psikolojik Faktörler

Kadınların psikolojik yapısı inatçı bulantı-kusma yakınmasını şiddetlendirebilir^{33,34}. Emosyonel immatürite, anneye bağımlılık ve gebelik anksiyetesi olan gebelerde, gebeliğe bağlı bulantı-kusma daha sık görülmektedir. Ayrıca birçok çalışmada HG ile anksiyete bozuklukları ve majör depresif bozukluk arasında ilişki gösterilmiştir. Annargür ve ark yaptığı bir çalışmada HG tanılı kadınlarda gebeliğin ilk trimester döneminde anksiyete bozukluğu prevalansı %25,5, duyu durum bozukluğu prevalansı % 14,9 olarak saptandı. Bu gebelerin 2/3'ünde hastalık gebeliğin ileriki dönemlerinde de devam etti³⁵. Bununla birlikte psikolojik belirtilerin HG'e bağlı artmış fiziksel yükten kaynaklandığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Magtira ve ark yaptığı bir çalışmada HG ile ilişkili psikolojik sekellerin, uzun süreli şiddetli bulantı-kusma, tedavi ve hastanede yatışın sonucunda ortaya çıktığı ve büyük olasılıkla hastalık etiyojisinde rol oynamadığı savunmuştur³⁶.

b. Plasental Fonksiyon ve hCG:

Genel olarak Serum hCG düzeyleri yüksek olanlarda, HG daha sık görülür³⁷⁻³⁸. hCG muhtemelen üst GIS sekresyonunu arttırarak bulantı/kusmaya neden olur. Ayrıca yüksek hCG, TSH benzeri etki ile reseptör duyarlılığını arttırarak HG gelişimi rol oynayabilir³⁹⁻⁴¹. Yine benzer şekilde plasental ağırlık /fetal ağırlık oranı 90 persentilin üzerinde olan dişi fetuslara sahip gebelerde HG riski arttığı ve eğer bu oran 10 persentilin altında ise HG riski azaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte erkek fetuslara sahip gebeler için benzer ilişki gösterilememiştir⁴². B-hCG MoMs ve Nukkal Translimunansi (ense kalınlığı) MoMs değerleri Placenta previa grubunda daha yüksek saptanan bir çalışmada bu gebelerde HG'un daha yüksek oranda görüldüğü ve bu nedenle HG tanısı alan hastalarda gebelik takibinde placenta previa gelişimine dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır⁴³. HG ve GBK ile hCG ilişkisini değerlendiren bir metaanalizde değerlendirmeye alınan 35 çalışmadan 18'inde HG tanılı hastalarda hCG anlamlı olarak yüksek saptanırken, 3 çalışmada hCG değerleri kontrol grubuna göre düşük saptanmış ve 13 çalışmada hCG değerleri kontrol grupla benzer bulunmuştur. Bununla birlikte çalışılan hCG nin heterojen olması ve bu sonuçlar değerlendirildiğinde hCG ile HG/GBK arasında tutarsız ilişki olduğu söylenilebilir⁴⁴.

c. Maternal Endokrin Fonksiyon

Tiroid Hormonlar

Erken gebelikte östrojen etkisi ile tiroid bağlayıcı globülin artmasıyla³⁸ birlikte serum serbest T4 seviyesinde geçici bir azalma olur. Artmış renal iyot klirensi ile birlikte tiroid bezinin fizyolojik uyarımı³⁷ sonucunda tiroid stimülasyonu artar. Bu tablo da geçici tirotoksikozu neden olabilir. Bu tablo genellikle ilerleyen gebelik haftalarında spontan olarak düzelirken gebelik sonuçlarını etkilemez⁴⁵. Son yapılan metaanalizde değerlendirmeye alınan 34 çalışmada septomatik hastalarda bazı çalışmalarda tirotropin düzeyinin azaldığı, bazılarında ise serbest T4 seviyesinin arttığı saptanmıştır. Ayrıca bazı çalışmalarda total T3, total T4 ve serbest T4'n her iki grupta benzer olduğu gösterilmiştir. Tüm bu çalışmalar göz önünde bulunduurulduğunda sonuç olarak tiroid hormonlarla HG/GBK arasında ilişkinin tutarsız olduğu deęerlendirilmiştir⁴⁴.

Seks Steroidleri

Gebelikteki artmış serum östrojen ve progesteron düzeyleri düz kasları gevşetir, buna bağlı olarak GIS transit zamanını ve gastrik boşalma gecikir⁴⁶. 262 gebe kadın ile yapılan prospektif bir çalışmada PRL seviyesi ile HG arasında ters ilişki saptanırken, E2 düzeyleri ile GBK arasında pozitif ilişki saptandı. Hiperemesis gravidarumun yüksek androstanediol glucuronide (ADG) ve düşük androstenedion konsantrasyonları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada HG kadınlarda ADG, stradiol ve ferritin yüksek saptanırken, androstenedion ve insülin konsantrasyonları düşük bulundu⁴⁷. Son yapılan bir metaanalizde değerlendirmeye alınan 8 çalışmanın nde serum E2 düzeyi HG grubunda artmış olarak saptanırken, 5 çalışmada da serum E2 düzeyi ile HG arasında ilişki saptanmamış. HG ile serum progesteron ilişkisini değerlendiren 5 çalışmadan ikisinde HG grubunda serum progesteron seviyesi azalmış, ikisinde artmış ve birinde de iki grup arasında fark saptanmamıştır. Sonuç olarak HG ile serum E2 ve progesteron düzeyleri arasında tutarsız ilişki olduğu sylenbilir⁴⁴.

Serotonin

Serotonin inhibitörlerinin HG tedavisinde etkin olarak kullanılması sonucunda artan serotonin düzeylerinin, HG başlangıcında bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Cengiz ve ark yaptığı bir çalışmada serum serotonin düzeyleri HG grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek ve serum serotonin düzeyi ile PUQE puanı arasında pozitif korelasyon saptandı⁴⁸.

Serum serotonin ve HG arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur⁴⁹.

Leptin

Gebeliğe bağlı bulantı kusmada leptin düzeyini değerlendiren literatürdeki 5 çalışma incelendiğinde; şiddetli GBK grubunda, hafif GBK grubuna göre leptin düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır⁵⁰. Başka bir çalışmada asemptomatik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HG'lu hastalarda serum leptin seviyesi yüksek bulunmuştur⁵¹. Bununla birlikte serum leptin seviyesi ve HG gelişimi arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır⁵²⁻⁵⁴. Sonuç olarak leptin düzeyi ile HG arasında tutarsız bir ilişki olduğu söylenebilir⁴⁴.

d. Önceden Varolan Gastrointestinal Hastalıklar

Helicobacter pylori

Literatürde helicobacter pylori ile HG ilişkisini değerlendiren çok sayıda çalışma olsa da çalışmalar heterojen olduğundan değerlendirme de güçlükler olmaktadır. Çoğu çalışmada aktif ve geçirilmiş enfeksiyon ayırımı net yapılmamıştır. Mansour ve ark. yaptıkları bir çalışmada HG olan kadınlarda, yaklaşık %90 oranında H. pylori enfeksiyonu saptanmıştır⁵⁵. Yapılan iki meta analizde de HG ile H. pylori enfeksiyonu arasında ilişkili saptanmış ve H. pylori enfeksiyonu olan kadınlarda gebeliğe bağlı bulantı-kusma daha sık bulunmuştur^{28,56}. H. Pylori, HG'un nedeni mi veya sonucu mu bilinmese de antibiyotik tedavisi alan hastalarda bulantı ve kusma belirtileri rahatlatıldığı gösterilmiştir^{55,57,58}. Bunun aksini gösteren çalışmalarda mevcuttur. Karadeniz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise helicobakter seropozitifliği ile HG arasında bir ilişki kurulamamıştır⁵⁹.

Son yapılan meta analizde H. Pylori ile HG veya GBK arasında anlamlı ilişki olduğu ve kontrol grubuna kıyasla, HG grubunda H. pylori enfeksiyonu görülme sıklığı 3,2 kat yüksek olduğu saptandı⁴⁴.

Gastrointestinal Motilite Bozukluğu

Gebelikte alt özofageal sfinkterin gevşemesi, gastrik boşalmanın gecikmesi ve GİS transit zamanının artması, gastro-özofageal reflü, mide yanması ve bulantıya neden olabilir. Bu durum GBK etiolojisinde rol oynayabileceği ileri sürülse de net bir sebep sonuç ilişkisi ortaya konulamamıştır⁶⁰.

Tablo 2. Modifiye PUQE skorlaması

Modifiye PUQE skorlama sistemi.				
Bir günde ortalama ne kadar bulantı ve mide rahatsızlığı hissediyorsunuz?				
Hiç	≤ 1h	2-3 h	4-6 h	>6 h
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Bir günde ortalama kaç kez öğürme ve kusmanız oluyor?				
≤7 kez	5-6 kez	3-4 kez	1-2 kez	Kusma yok
(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
Bir günde ortalama kaç kez öğürme veya bir şey çıkarmadan kuru kusma var?				
Yok	1-2 kez	3-4 kez	5-6 kez	≥7 kez
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Üç sorunun toplam puanı: ≤6 ise hafif GBK, 7-12 ise orta GBK, ≥13 ise ağır GBK olarak değerlendirilir GBK: gebeliğe bağlı bulantı ve kusma.				

e. Diğer Sebepler**Genetik Faktörler**

Vikanes ve ark. yaptığı bir çalışmada HG'lu annelerin kızlarında, gebeliği süresince HG sıklığının yaklaşık 3 kat arttığını gösterdi²¹. Annesi ya da kız kardeşinde HG olanlarda risk anlamlı şekilde artar⁶¹. HG tekrarlama riski yaklaşık %15,2'dir. Bu risk baba değiştiğinde azalırken, iki doğum arası süre artarsa risk artar⁶². Bununla beraber şu ana kadar gösterilmiş herhangi bir genetik faktör yoktur.

Lipid Düzeylerindeki Değişiklikler

GBK yağ asidi oksidasyon bozukluğu olanlarda daha sık görülmektedir⁶³. Özellikle L-3-hidroksiacyl-CoA dehidrogenaz ve Hepatik karnitin palmitoiltransferaz (CPT I) eksikliği olanlarda gebeliğe bağlı bulantı-kusma daha sık görülmektedir⁶⁴. Engin-Üstün ve ark'nın yaptıkları çalışmada HG'li gebelerde inflamasyon belirteci olan CRP ve lipid metabolizma bozukluğu belirteci olan vaspinin arttığı saptanmıştır⁶⁵.

Diğer Faktörler

İnflamasyon belirteçlerinin de ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda lökosit sayısı ile HG arasında net ilişki saptanmazken lenfosit sayısının HG hastalarda daha yüksek olduğu izlendi⁴⁴. Benzer

şekilde oksidan/antioksidan dengesiyle ilişkinin araştırıldığı çalışmada antioksidanların azalmasından çok oksidan artışı etiyojide önemli olabileceği saptanmıştır⁶⁶.

Tablo 3. Hiperemesis gravidarum ayırıcı tanılar

Obstetrik ve Jinekolojik Nedenler	Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	Endokrin Nedenler	Santral Nedenler	Diğer Nedenler
Preeklampsi	Gastroesofajial reflü	Hipertiroidizm	Santral sinir sistem tümörü	Böbrek taşı
HELLP sendromu	Kolesistit	Addison hastalığı	Meniere hastalığı	Piyelonefrit
Molar gebelik	Gastroenterit	Diyabetik ketoasidoz	Pseudotumor cerebri	İlaç toksisitesi
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	Safra yolları hastalıkları	Hiperkalsemi	Vestibular lezyon	İlaç intoleransı
Leiomyom dejenerasyonu	Hepatit			Porfiri
Övarian torsion	Pankreatit			Üremi
	Peptik ülser			
	Apendisit			
	İntestinal obstruksiyon			

Kurt ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada HsCRP ve NLR (neutrophil lymphocyte ratio) HG grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanırken, ağır HG'da bu oran daha yüksek bulunmuş ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Bundan dolayı NLR, HG şiddeti için marker olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir⁶⁷. Biberöglü ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada HG'da, serum CCK (cholecystokinin), sodyum, potasyum ve TSH seviyeleri kontrol grubuna göre düşük saptanırken, serum BUN, fT3 düzeyleri yüksek saptandı. Bununla birlikte serum CCK ve diğer parametreler arasında korelasyon saptanmadı⁶⁸.

Klinik

HG kliniği farklılık gösterse de genel olarak gebeliğin 5-6. Haftasında başlayan, 9. hafta civarında pik yapan ve 16-20. Haftaya kadar kaybolan bulantı kusma ile seyrederek. Hastaların %15'inde 3. trimester'e kadar devam edebilirken, %5 hastada doğuma kadar devam edebilir⁶⁹. HG tanısı öncelikle klinik olarak konulur. Ciddi bulantı kusma sonucunda, hastalarda dehidratasyon, ketonüri, hemokonsantrasyon, elektrolit ve metabolik bozukluk, anemi, hızlı kilo kaybı ve malnutrisyon gelişir. Serum sodyum ve klor azalması sonrası

hipokloremik metabolik alkaloz gelişir. Hastaların %50'sinde karaciğer fonksiyon testlerinde hafif yükselme görülür. Bu durum mitokondriyal yağ asidi oksidasyon bozukluğu ile ilişkili olabilir⁶³. Tedavi edilmediği ya da yetersiz tedavi durumunda bu tablo annenin hayatını tehdit edebileceği gibi yeni doğana da potansiyel yan etkileri olabilir⁷⁰.

Hiperemesis Gravidarumda Skorum Sistemi

Klinikte hastalığın şiddetini belirleme ve belli bir standardizasyon oluşturmak için özellikle araştırmalarda kullanılmak üzere 2002 yılında bir skorlama sistemi geliştirilmiştir⁷¹. PUQE score index (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea = bulantı ve kusmanın gebeliğe özgü ölçümü)'e göre Bulantı-kusma olduğu saatler, Bulantı-kusma sayısı ve İstem dışı öğürme sayısı değerlendirilerek hastaya puanlar verilir. Bu daha sonra 2008 yılında modifiye edilmiştir (Tablo 2). Buna göre hastanın aldığı toplam puan ≤ 6 ise Hafif HG; 7-12 arasında ise orta HG; ve ≥ 13 ise ağır HG olarak değerlendirilir. Yüksek puanlar dehidratasyon ve elektrolitler açısından ileri değerlendirmeyi gerektirir⁷².

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda bulantı ve kusmaya neden olan bütün hastalıklar düşünülmelidir. Tablo 3'deki gibi en sık görülen hastalıklardan başlayıp daha nadir görülene kadar bütün hastalıklar ekarte edilmelidir⁷³.

Prognoz ve Komplikasyonlar

Maternal Mortalite

Günümüzde destek tedavisi ile maternal mortalite artık görülme de Birleşik Krallık 'ta 1931-1940 arası 159 milyon gebe başına 159 ölüm olurken, 1951-1960 arası milyon gebe başına 3 anne ölümü gerçekleşmiştir. 1991-1993 arası HG'e bağlı üç anne ölümü (ikisi Wernicke ensefalopatisine bağlı, biri de kusmuk aspirasyonuna bağlı) raporlandı^{32,74}. Bununla birlikte, direkt anne ölümü günümüzde görülme de venöz tromboemboli, pulmoner emboli ve preeklampsi için risk faktörü olması nedeniyle indirekt olarak anne ölümü ile alakalı olabilir.

Maternal Morbidite

Hiperemesis gravidarum olan hastaların %60'ından fazlasında Tiamin, riboflavin, vitamin B6, vitamin A, retinol bağlayıcı proteinin eksikliği saptanmaktadır. Hastalarda Cyanocobalamin

(B12), pyridoxine (B6) eksikliğine bağlı olarak anemi ve periferik noropati izlenebilir. Bununla birlikte bazı hastalarda persiste eden beslenme ve elektrolit bozukluğuna bağlı enteral (NG) ya da parenteral beslenmeye gereksinim duyulabilir⁷⁵. Yapılan bir çalışmada 819 HG tanılı annenin %26'sında aşırı kilo kaybı (>% 15) saptanmış ve bu gebelerde de karaciğer ve safra kesesi disfonksiyonu ile retinal hemoraji tespit edilmiştir².

Ağır HG'lu gebelerde nadir durumlarda, tiamin eksikliğine bağlı olarak Wernicke ensefalopatisi gelişebilir⁷⁶. Özellikle karbonhidrattan zengin diyet ve dextroz infüzyonu alan hastalarda bu risk daha fazladır. HG'a bağlı Wernicke ensefalopatisi yaklaşık olarak yedinci gebelik haftasından sonra başlayan bulantı ve kusma sonucu, 14. Gebelik haftası civarında görülür⁷⁷. Wernicke ensefalopatisinin klasik triadı olan konfüzyon, görme bozukluğu ve ataksi hastaların sadece %46,9 görülürken; çoğunda sadece bu belirtilerin biri görülür. Bundan dolayı HG öyküsü olan ve nörolojik bulguları olan hastalarda bu tanı unutulmamalıdır¹. Wernicke ensefalopatisi tanısı klinik olarak konulur. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve tiamin bağımlı enzim olan alyuvar transketolaz düzeyinde azalma da görülebilir. Tanıda altın standart olan manyetik rezonans görüntüleme, aqueduct ve dördüncü ventrikül çevresinde simetrik lezyonların varlığıdır⁷⁸. Bu belirtilerin düzelmesi aylar sürebilirken, kalıcı bozukluklar da yaygındır. Tedavide özellikle uzamış kusması olan gebelerde tedavide tiamin desteği unutulmamalıdır.

Ayrıca GBK'da hiponatremi ve hiponatreminin hızlı tedavisinin sonucunda gelişen santral pontin miyelinolizisde görülebilir^{79,80}. Hiponatremi serum Na düzeyinin <120 mmol/L olması olarak tanımlanır. Hafif hiponatremide sıklıkla HG'da da izlenen anoreksi, baş ağrısı, bulantı, kusma gibi benzer semptomlar vardır. Hiponatremi derinleştikçe kişilik değişikliği, kas krampları ve güçsüzlük, konfüzyon, ataksi, uyuşukluk, azalmış refleksler ve konvülsiyon gibi semptomlar oluşabilir. Hiponatreminin derinleşmesi kadar hızlı tedavisi de tehlikelidir. Osmotik demiyelinizasyon sendromu (central pontine myelinolysis) olarak bilinen ve pontin nöronlarda ve ekstrapontin bölgelerde (internal kapsül, bazal ganglionlar, beyincik ve beyin) miyelin kaybı ile karakterize bu durum hiponatreminin hızlı tedavisi sonrasında gelişir⁸¹. Hastalarda spastik kuadriparezi ve pseudobulbar paralizi görülür. Tıbbi acil bir durum olan semptomatik hiponatremi kadar, tedavisi de potansiyel olarak tehlikeli olabilir.

Uzun süreli kusma tedavi edilmediğinde özofagus travma sonrası Mallory-Weiss yırtığına neden olabilir. Bu durum kendini sınırlayabileceği gibi kanama massif olarak gebe hayatı için

tehlikeli olabilir. Gebelikle beraber dehidratasyon ve immobilizasyon nedeniyle HG'nin artmış venöz tromboemboli ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Hiperemезisin uzun sürmesi, uzun süreli ilaç kullanımı, tekrarlayan hastaneye yatışlar, aile içi problemlerle birleşince, gebe ve aile için kişisel ve ekonomik açıdan yıpratıcı olur. Bu durum gebelerde davranışsal ve bilişsel işlev bozukluğuna, duygusal sıkıntıya ve travma sonrası stres bozukluğuna yol açabilir. Yapılan bir çalışmada erken gebelikte bulantı ve kusması olan gebelerin %50,5'sinde potansiyel olarak psikiyatrik sorun olduğu tesbit edilmiřtir⁸². Şiddetli bulantı ve kusma somatik belirtiler, sosyal işlev bozukluğu, anksiyete, uykusuzluk ve ağır depresyon ile ilişkilidir.

Sonuçları henüz desteklenmese de HG'un meme kanseri ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur^{83,84}. Hiperemезis ayrıca gebenin uzun vadeli sağlığını etkileyebilecek immünolojik mekanizmaları tetikleyebilir⁸⁵. HG birçok yönden açlık durumunu taklit edebilir. Bazı besinlerin karsinogenezde olası etkileri göz önünde bulundurulduğunda bu durum açlığın etkilerini inceleme fırsatını oluşturmaktadır. Nitekim Norveç, İsveç ve Danimarka'da yapılan böyle bir çalışmada (168,501 kanser vakası ve 1721.626 kontrol) HG birçok önemli organ kanser riski ile ters ilişkili olduğu saptandı (aRR: 0.93 (95% CI: 0.88-0.99). Akciğer (aRR: 0.60, 95% CI: 0.44-0.81), serviks (aRR: 0.66, 95% CI: 0.49-0.91) ve rektum (aRR: 0.48, 95% CI: 0.29-0.78) kanserleri açısından HG yks olan kadınlar daha az riskli olduğu saptanmışken, aynı çalışmada gebeliğinde HG'a maruz kalan kadınlarda artmış tiroid kanseri riski saptanmıştır (aRR 1.45, 95% CI: 1.06-1.99). Bu risk birden fazla HG maruziyetinde daha da armaktadır (aRR 1.80, 95% CI: 1.23-2.63). Bu etkiye hormonal faktörlerin (zellikle hCG'nin tirootropik etkisi) aracılık ettiği dřnlmektedir¹⁰.

Fetal Morbidite

Hiperemезis gravidarumun fetüs üzerine etkisi konusunda iki görüş bulunmaktadırdır. Bunlardan ilki fetüs üzerine zararlı etkisi olmadığı gibi, gebelerdeki teratojenik etkinin en çok izlendiği ilk trimestirdaki bulantı ve kusma, anne ve fetüsü gıdalardaki zararlı maddelerden koruyabildiğini savunmaktadır^{86,87}. Ayrıca bulantı ve kusma bazı hormonların sekresyonunda değişikliğe neden olarak plasental gelişimi desteklediğini ileri süren çalışmalarda mevcuttur⁸⁸. Bunun gibi literatürde gebelikteki bulantı ve kusmanın fetal sonuçlara olumlu katkı sağladığını gösteren başka çalışmalar da vardır. Örneğin HG, düşük oranını, konjenital anomalileri ve preterm doğum insidansını azalttığını gösteren çalışmalar vardır⁸⁹⁻⁹¹. Vikanes ve

arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada HG'un olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili olmadığı gösterilmiş, bununla birlikte HG ile komplike olan gebelerde biraz daha kısa gebelik süresi olsa da doğum ağırlığı açısından fark bulunamamıştır. Ayrıca HG, birinci dakikadaki APGAR skoru <7 olma oranını %40 oranında azalttığını saptanmıştır⁹². Vandraas ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada HG ile çok erken doğum (VPTB) ve gebelik haftasına göre büyük (LGA) bebek arasında ters ilişki gözlemlendi. Ancak diğer istenmeyen gebelik sonuçları arasında ilişki gözlenmedi⁹³. 2011 de yapılan bir metaanalizde konjenital anomaliler üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır⁹⁴. Ayrıca başka bir çalışmada nonsendromik yarı damak için koruyucu olduğu söylenmektedir⁹⁵. Bir diğer çalışmada HG'lu annelerden doğan çocuklarda daha yüksek sözel olmayan zeka (nonverbal intelligence) puanları gösterildi⁸⁹.

Hiperemesis gravidarumun fetüs üzerine etkisi konusunda ikinci görüş ise olumsuz fetal ve perinatal sonuçlarda neden olabileceği görüşüdür. Buna göre HG'un artmış SGA ve preterm doğumla ilişkili olabileceği gibi^{5,94}, doğum ağırlığı azalma ve doğum sonrası hastanede kalış süresinde artmaya neden olduğunu savunan çalışmalar da vardır^{75,96}. 520.000 doğumu içeren büyük bir çalışmada HG'un fetal ve neonatal ölüm hızında artışa sebep olduğu saptandı⁵. Daha ciddi fetal ve perinatal sonuçlar için sınırlı ve tutarsız veri bulunmasına rağmen İsveç'te yapılan büyük bir nüfus çalışmasında erken preeklampsi, Plasenta dekolmanı ve SGA doğum arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir⁹⁷. İsmail ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da maternal kilo alımının yetersiz (<7 kg) olduğu gebelerde düşük beşinci dakika apgar skoru, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, gestasyonel diyabet ve sezaryen doğum oranlarının arttığı izlenmiştir¹. Ülkemizden yapılan başka bir çalışmada ise HG'lu gebelerde, artmış erken doğum sıklığı saptanmışken, IUGR, düşük doğum ağırlığı ve abort riski açısından fark bulunamamıştır⁹⁸. Diyetle azalmış folik asit alımının annede folik asit seviyesini azalttığı, orta ve ağır HG da azalmış folat alımına bağlı olarak NTD ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır⁹⁹. Böylece HG'un anne ve embriyoyu korumadığı savunulmuştur.

Hiperemesisin perinatal sonuçlarının yanısıra yaşamın ileriki yıllarındaki etkilerini araştıran çalışmalarda mevcuttur. İntrauterin dönemde HG maruziyeti olan kişilerde yetişkinlik döneminde depresyon, bipolar bozukluk ve anksiyete riskinin daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur¹⁰⁰. Yine bu hastaların artmış insülin direnci ve tip 2 diyabet için risk taşıdığı bilinmektedir^{101,102}. Groten ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada gebeliğinde şiddetli kilo kaybı olan annelerden doğan bebekler, 5-6 yaşında değerlendirildiğinde doğum Ağırlığı, BMI, Lipid ve glukoz düzeylerinin benzer olduğu fakat kan basıncının kilo kaybı olan

grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu HG'a bağlı erken gebelikteki aşırı kilo kaybının, bebek sağlığı için uzun dönemde olumsuz sonuçlar doğurabileceğini düşündürmektedir¹⁰³.

Başka bir çalışmada 16. gebelik haftasından sonra da devam eden ağır HG'lu annelerden doğan çocuklar prepubertal değerlendirildiğinde, insülin duyarlılığının %20 daha düşük, açlık insülin seviyesinin daha yüksek olduğu saptandı. Yine bu çocuklarda daha düşük IGF ve %22 daha yüksek bazal kortizol konsantrasyonları vardı⁴. Ayyavoo ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da benzer şekilde HG'de insülin duyarlılığındaki bu azalmanın metabolik hastalıklar için risk oluşturduğu ve uzun vadeli etkileri için bu kişilerin çocukluk, ergenlik ve erişkin dönemde değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır¹⁰⁴.

Tedavi

ABD'de yapılan bir çalışmada hiperemesis gravidarumun annenin hastanede kalış süresini uzatması, fetal tedavi gereksinimi ile ilintili olması nedeniyle mali bir yük taşıdığı rapor edilmiştir⁵. Hasta için maddi ve manevi açıdan son derece yıpratıcı olabilir. HG yetersiz yönetildiği takdirde ciddi maternal morbiditeye neden olabilir. ABD'de 2012 yılında HG'un ekonomiye yükünün 1,778,473,782 dolar ve hasta başına ortalama maliyetin 1827 dolar olduğu hesaplanmıştır. Ekonomiye ciddi yük oluşturan bu durumun etkin tedavisinin çok önemli olduğu aşikardır¹⁰⁵. Aynı çalışmada ilaçlar günlük maliyet açısından karşılaştırıldığında dimenhidrinat, doksilamin, pridoksin, difenhidremin ve meklizinin günlük maliyeti bir dolar civarındayken, ikinci basamak tedavide kullanılması gereken IV metoklopramidin maliyeti 154,6 dolar/gün ve üçüncü basamak tedavide kullanılması gereken IV ondansetronun maliyeti 405 dolar/gün olarak hesaplanmıştır. Bu da etkin tedavinin maliyet açısından ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Tedavide öncelikle elektrolit bozukluğunun ve dehidratasyonun düzeltilmesi sağlandıktan sonra komplikasyon profilaksisi ve semptomatik tedaviye geçilmelidir. HG tedavisi aşağıda belirtildiği gibi beş aşamalı olarak düşünülebilir.

- a. Genel yaklaşım (diyet, yaşam değişikliği)
- b. IV hidrasyon
- c. Antiemetik
- d. Vitamin

- e. Diğer (Enteral veya parenteral nutrisyon, Psikiyatrik destek, Akupunktur – Akupressör, Hipnoz, Gebelik terminasyonu)

a. Diyet ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Gebeliğinde bulantı kusması olan kadınlarda diyet ve yeme alışkanlıkları kendiliğinden istemsiz olarak değişir. Bununla birlikte oral gıda başlanan hastalarda protein ve karbonhidrattan oluşan, beraberinde az miktarda elektrolitli sıvı içeren beslenme rejimi, küçük porsiyonlarla ve sık aralıkla hastalara verilebilir. Hafif tuzlu tavuk suyu ve biraz rahatlayınca şehriyeli çorba ve beraberinde tuzlu krakerler alınabilir. Bu önerileri destekleyecek çok az kanıt olsa da genel olarak soğuk gıdalar sıcaklardan daha iyi tolere edilir. Bunun aksine baharatlı, kızarmış ve yağlı yiyecekler mide boşalmasını geciktirir ve toleransı daha zor olan besinlerdir. Sebzeler ve lifli gıdaların da sindirimi daha uzun zaman aldığı için bu dönemde tüketilmesi önerilmez. Portakal ve limonlu meyve suları asit oluşumuna neden olduğu ve demir preparatları tahriş edici etkisi nedeniyle bu dönemde kullanılmamalıdır. Kişinin duyarlı olduğu kokulardan uzaklaşması, ani hareketlerden kaçınması, yemeklerden sonra dişleri fırçalaması ve tükürüğünü yutmaması önerilir.

Tablo 4. HG tedavisinde kullanılan antiemetikler ve günlük önerilen dozlar.

Antihistaminikler (H1 reseptör blokerleri)	Diğer
Doksilamin (3x12,5-25 mg / gün)	Metoklopramid (3x10 mg/gün IV)
Difenhidramin (4x25 mg/gün)	Droperidol (1,25-2,5 mg IM/IV)
Meklizin (4x25 mg/gün)	Levomeprazine
Dimenhidrinat (4x25-50 mg PO)	Haloperidol
Prometazin (12,5-25 mg/gün)	Domperidone
Cyclizine (3x50 mg IV)	Kortikosteroid
	Nonfarmakolojik (ginger)
5HT3 antagonistleri (serotonin inhibitörleri)	Fenotiazin grubu
Ondansetron (3x 4-8 mg)	Proklorperazin IV
Granisetron	Klorpromazin (5-10 mg/gün)
	Pherphenazine

b. Hidrasyon ve Elektrolit Replasmanı

HG tedavisinde hidrasyon çok önemlidir. Bunun için genellikle %0,9 ya da %1,8 lik NaCl içeren solüsyonlar kullanılır. Serum Na düzeyinde çok hızlı düzeltme santral pontin miyelinozise neden olabileceğinden genellikle %0,9 NaCl yeterli olur. Hidrasyon sırasında dikkat edilmesi gereken bir diğer konuda Wernicke ensefalopatisinden korunmak için karbonhidrattan zengin

gıda ve intravenöz dekstroza ihtiva eden sıvılardan kaçınılmalıdır. Tedavi rejimi genel olarak ilk 24 saatte aşağıdaki gibi planlanmalıdır.

1000 cc %0,9 NaCl + 20 mmol(3g) KCl -- 2 saatte verilmelidir.

1000 cc %0,9 NaCl + 20 mmol KCl -- 4 saatte verilmelidir.

1000 cc %0,9 NaCl -- 6 saatte verilmelidir.

Sonraki dönemde 3x1000 %0,9 NaCl ± KCl (serum potasyum düzeyine göre gerekli ise verilir) şeklinde IV hidrasyona devam edilmelidir.

c. Antiemetikler

HG tedavisinde IV hidrasyondan sonra bir diğer önemli basamak antiemetik tedavidir. Teratojenik etkisinden çekinilse de yapılan birçok çalışmada bu ilaçların güvenli bir şekilde HG tedavisinde kullanılabileceği kanıtlanmıştır. GBK tedavisi için kullanılan ilaçların listesi Tablo 4'de verilmiştir. Genel olarak antiemetikler erken gebelikteki bulantı ve kusmayı azaltmakta plasebodan daha etkili oldukları gösterilmiştir³². B6 vitamini + doksilamin (Unisom SleepTabs) kombinasyon tedavisinin %70 oranında bulantı ve kusma azalttığı bilinmektedir¹⁰⁶. Bununla birlikte teratojenik etki açısından değerlendirildiğinde doksilamin ile piridoksin kombinasyonu, antihistaminikler (H1 reseptör antagonisti) ve fenotiyazin grubu ilaçların kullanımının güvenli ve etkin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir¹⁰⁷⁻¹¹⁰. İsveçte toplum kökenli yapılan bir çalışmada antiemetiklerin (antihistaminikler, dopamine modulatorleri ve ondansetron) prematurite, SGA ve konjenital malformasyon riskini azalttığı gösterilmiştir¹¹¹. Antiemetik kullanan kadınlarda gebelik sonuçlarının diğer kadınlara göre daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bunun nedeni HG'daki daha az beslenme sonucunda daha az teratojenle maruziyet ve hormonal değişikliklere bağlı daha sağlıklı plasentasyon olabilir. Ayrıca ilaçların teratojen etkisinin olmaması da bu olumlu sonuçlara katkı sağlayabilir^{71,111,112}.

Antiemetikler genel olarak uyku hali, extrapiramidal etki, oküler kriz, distonik reaksiyon ve kas spazmı gibi yan etkilere neden olabilir. Yan etki açısından siklizin sedatif etkisi prometazinden daha az olduğu bilinmektedir. Yine ikinci kuşak antihistaminiklerin (loratidin-cetirizin) yan etkilerinin daha az olduğu bilirse de, teratojenik etkileri ile ilgili bilgi eksik olduğundan kullanımında çekinceler vardır.

GBK tedavisinde antiemetiklerin karşılaştırıldığı bir çalışmada ondansetron tedavisinin

piridoksin + doksilamin kombinasyonundan üstün olduğu, fakat yan etki açısından (kabızlık ve sedasyon) fark olmadığı tesbit edilmiştir¹¹³. Yine HG tedavisinde ondansetron ve metoklopramidin karşılaştırıldığı bir çalışmada ikisinde benzer antiemetik etki gösterdiği, fakat ondansetronunun yan etki bakımından daha iyi olduğu, fiyat açısından da metoklopramidin daha ucuz olduğu vurgulanmıştır¹¹⁴. Başka bir çalışmada ise ağır HG tedavisinde transdermal klonidinin kullanılmasının, hastalığın septomları ve diğer destekleyici müdahale ve tedavi gereksinimlerini önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir¹¹⁵.

Kortikosteroid

Kortikosteroidin onkoloji hastalarında etkili antiemetik olarak kullanılması nedeniyle HG'lu gebelerde de antiemetik olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Bununla ilgili yapılan çalışmalarda HG'da kortikosteroid kullanımı, hastaların iyileşme sürecini hızlandırdığı ve tekrar hastaneye yatırılma sayısını azalttığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarda oral metilprednizolon veya oral prometazin benzer etkinlik gösterdiği, prednisolonun ise daha az etkili olduğu vurgulanmıştır^{116,117}. Bunun aksine kortikosteroidin HG tedavisinde etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. 126 hasta ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, ilaçların gebelik ve fetus üzerine yan etkisi saptanmazken, gebelerin hiperemesis seyrinde düzelmeye izlenmedi ve HG nedeniyle tekrarlayan hastaneye yatış oranında fark görülmedi¹¹⁸.

Ginger (Zencefil)

Asya'da, uzun süredir gebelikte bulantı ve kusmanın tedavisi için kullanılmaktadır. Günümüze kadar halen teratojenik etkisi gözlenmemiştir. Yapılan birçok çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında zencefilin, gebelik üzerine herhangi bir olumsuz etkisi olmadan gebeliğe bağlı bulantı ve kusmada semptomatik iyileşmeye neden olduğu bildirilmiştir¹¹⁹⁻¹²¹. Ayrıca zencefil yan etki yapmadan bulantı ve kusmayı iyileştirilmede Vitamin B6 ile terapötik eşdeğer etkiye sahiptir¹²²⁻¹²⁴. Bu terapötik etkisinden sorumlu olan etken madde henüz bilinmemektedir. Günlük kullanım dozu 1 gr / gündür (genel olarak 3-4x250 mg/gün kullanılır).

Gabapentin

FDA tarafından postherpetik nevralsi ve huzursuz bacak sendromunun tedavisinde onay alan gabapentinin antiemetik etkisi ilk olarak 2003 yılında kemoterapi alan hastalarda

raporlandı¹²⁵. Daha sonra cerrahi ve kemoterapi sonrası bulantı kusma ile GBK'da gabapentinin antiemetik etkisi ile ilgili birçok çalışma yapıldı. Son yapılan çalışmalarda bu durumun yeni çalışmalarla desteklenmesi gerektiği söylene de HG tedavisinde gabapentin kullanımı grade C öneri olarak sunulmaktadır¹²⁶. Gebeliğe bağlı bulantı kusmada gabapentin kullanımının teratojenik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, genel nüfusa oranla benzer konjenital malformasyonla ilişkili olduğu ve prematür doğum, maternal hipertansiyon/eklampsi açısından fark olmadığı saptanmıştır¹²⁷. Bütün bu çalışmalar yeni çalışmalarla desteklendiğinde gabapentinin de HG tedavisinde güvenli bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir.

d. Vitamin

Piridoksin (vitamin B6)

Günlük kullanım dozu 25 mg 3x1 (maksimum doz 200 mg/gün) olan pridoksin gebelikte bulantıyı azaltırken kusma üzerine etkisi kesin değildir. Bununla birlikte GBK'da birinci basamak tedavi (A) olarak verilmelidir^{128,129}. Doksilamin + piridoksin kombinasyonu (Bendectin / Debendox) gebelikte bulantı ve kusma için özel olarak tasarlanmış etkili olduğu kanıtlanmış tartışmasız en güvenli ve bulantı / kusma için en etkili ilaçtır¹⁰⁶. FDA tarafından da 2013 yılında onay alan bu ilaç maalesef günümüzde dünyanın birçok yerinde mevcut değildir.

Thiamin (vitamin B1)

HG tanılı gebelerin çoğunda thiamin eksiktir. Gebelikte günlük gereksinimi 1,5 mg / gündür. Uzun süreli kusma olan hastalarda Wernicke ensefalopati önlemek için mutlaka tiamin takviyesi almalıdır. Hastalar tolere ederse oral tablet kullanabilirler. Oral alımı olmayan hastalara haftalık IV multivitamin infüzyonu (örneğin, Pabrinex, Solvito) şeklinde verilebilir.

Vitamin B12 (siyanokobalamin), Folik asit ve Diğer Vitaminler

Hastaların birçoğunda riboflavin, vitamin B6 ve vitamin A eksikliği saptanmaktadır. Anemi ve NTD profilaksisinde bu vitaminlerin takviyesi önemlidir.

e. Diğer

Enteral Beslenme

Diğer tedavilere rağmen anne yetersiz besleniyorsa enteral beslenme alternatif olarak kullanılabilir. Nasojejunal enteral beslenme, ciddi HG'de etkili bir seçenek olarak kullanılabilir.

Bir çalışmada tedaviye dirençli 11 HG tanısı alan gebede enteral beslenme ile, ilk 48 saatte kusmada belirgin azalma olduğu saptandı. Bu hastalarda kusma ortalama 5,4 gün sonra tamamen durdu¹³⁰. Başka bir çalışmada ağır HG'lu 107 gebede diğer sıvı ve beslenme rejimi ile karşılaştırıldığında, enteral tüple beslenen gebelerde yeterli maternal kilo alımı ve olumlu gebelik sonuçları saptandı. Bu gebelerde benzer anne kilo alımı, benzer preterm eylem ve SGA bebek oranları izlendi. Bununla birlikte 7 kg'dan az ağırlık artışı olan kadınlarda düşük doğum ağırlığı (<2500 g) ve SGA bebek riskinin artmış olduğu gözlemlendi¹³¹.



Şekil 1. P6 akupressör noktası

Total Parenteral Nutrisyon (TPN)

TPN, oral alım ciddi kısıtlandığı bir dönemde annede yeterli beslenme ve fetal büyümeyi sürdürmenin güvenli ve hızlı bir yoludur. Diğer bütün tedavilere yanıtız olduğunda, son çare olarak düşünülmelidir. Bununla birlikte tromboz, metabolik bozukluk, enfeksiyon ve Wernicke's ensefalopatisi gibi komplikasyonlara dikkat edilmelidir.

Psikiyatrik Destek

Hiperemesis gravidarum tanılı hastaların yaklaşık %50'sinde psikolojik problemlerin olduğu düşünülürse tüm hastalara psikoterapi ve psikiyatrik destek gereklidir. Altta yatan nedenler psikolojik olmasa da hastalığın getirdiği psikolojik yük sebebiyle tüm hastalar güvence, cesaret ve duygusal desteğe ihtiyaç duyarlar.

Akupunktur / akupressur

HG tedavisinde P6 akupressör noktasına baskı ya da masajın, bazı çalışmalarda bulantıyı rahatlatığı gösterilmiştir. Bu nokta elin palmar yönünde bilek kıvrımından üç parmak

yukarıda, palmaris longus ve fleksör carpi radialis tendonu arasında ve median sinirin hemen üzerindedir (Şekil 1). Bununla birlikte P6 acupressure, auricular acupressure, P6 acupuncture, sham acupuncture, traditional akupunkturun GBK tedavisinde etkisiz olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur¹³²⁻¹³⁵. Son yapılan bir metaanalizde de akupunktur ve akupressör uygulamasının HG tedavisinde etkisiz olduğu gösterilmiştir¹³⁶.

Hipnoz

Hipnoz bazı çalışmalarda kullanılsa da günümüzde bu tedavi güncel değildir^{137,138}.

Gebelik Terminasyonu

Her türlü tedavinin başarısız olduğu veya annede hayatı tehdit eden bir durum olduğunda nadiren gebeliğin sonlandırılması gerekebilir. Bu seçenek günümüzdeki tedavi imkanları ile çok gerekmeseyse de anne hayatını tehdit eden durumlarda annenin onamı ile yapılabilir.

Sonuç

Hiperemesis gravidarum patofizyolojisi henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. Biyolojik, psikolojik ve sosyo-kültürel unsurları kapsadığı için 'sendrom' olarak düşünülmelidir. Birçok faktör etiyolojide suçlansa da günümüzde kanıtlanmış en önemli faktör H. Pylori enfeksiyonu varlığıdır. Diğer faktörlerin etyolojideki rolünü belirleyebilmek için daha homojen ve iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastalığın seyrinde diyet ve tetikleyicilerden kaçınmak önemlidir. Ayrıca hastalar öncesinde var olan ve/veya sonrasında gelişen artmış sıklıktaki psikolojik rahatsızlıklar nedeniyle psikiyatrik destek açısından değerlendirilmelidir. Ayırıcı tanıda bulantı ve kusmaya neden olan tüm hastalıklar görülme sıklığına göre düşünülmeli ve ekarte edilmelidir.

Maternal etkiler açısından düşünüldüğünde kronik tedavi ve tekrarlayan hastaneye yatışlar nedeniyle gebeye ve aileye psikolojik destek verilmelidir. Ayrıca görülmesi muhtemel komplikasyonlar açısından profilaksi yapılmalıdır. HG fetüs üzerine olumsuz etkilerinin olması muhtemeldir. Düşük doğum ağırlığı, kötü Apgar skoru ve erken doğum, yetersiz maternal kilo alımı ile ilişkili olabilir. Ayrıca intrauterin dönemde HG maruziyeti olan çocuklarda ileriki yaşlarda tip 2 DM ve metabolik hastalık açısından risk altında olabileceği için aileler bu konuda uyarılmalıdır.

Tedavide diyet ve tetikleyicilerden kaçınmanın yanında folik asitli multivitamin desteğinin

bulantı-kusmayı azalttığı bilinmektedir (Grade 2c¹³⁹, zayıf öneri). Psikolojik destek ile beraber asit-baz açığı veya elektrolit dengesizliği olan gebelerde İV hidrasyon + elektrolit ve tiamin desteği ile hasta komplikasyonlardan korunmuş olur. Tedavide ilk önce Piridoksin+doksilamin süksinat verilmelidir (Grade 2c). Kusma devam ederse difenhidramin 25-50 mg oral veya meklizin 25 mg 3x1 (Grade 2c). İnatçı vakalarda metolopramid ya da proklorperazin tedaviye eklenebilir (Grade 2c). Eğer hastalarda ciddi dehidrasyon varsa ondansetron tedaviye eklenebilir. HG tedavisi için kullanılan antiemetikler gebelerde güvenle tercih edilebilir. Glukokortikoid tedavisi yalnızca dirençli vakalarda tercih edilmelidir. Tüm tedavilere rağmen kilo kaybı ve kusma devam ediyorsa enteral ya da parenteral beslenme gündeme gelebilir. Tüm tedavilerin etkisiz kaldığı ve hastanın tercihi doğrultusunda gebelik terminasyonu son seçenek olarak düşünülebilir. Zencefil antiemetik etkisinden yararlanılabilecek güvenli antiemetiktir. Akupunktur ve akupressörün HG tedavisinde anlamlı bir etkisi yoktur.

KAYNAKLAR

1. Ismail SK, Kenny L. Review on hyperemesis gravidarum. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21:755-69.
2. Fejzo MS, Poursharif B, Korst LM, Munch S, MacGibbon KW, Romero R et al. Symptoms and pregnancy outcomes associated with extreme weight loss among women with hyperemesis gravidarum. *J Womens Health*. 2009;18:1981-7.
3. Lee NM, Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011;40:309-34.
4. Ayyavoo A, Derraik JG, Hofman PL, Biggs J, Bloomfield FH, Cormack BE et al. Severe hyperemesis gravidarum is associated with reduced insulin sensitivity in the offspring in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3263-8.
5. Bailit JL. Hyperemesis gravidarium: epidemiologic findings from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:811-4.
6. Adams MM, Harlass FE, Sarno AP, Read JA, Rawlings JS. Antenatal hospitalization among enlisted servicewomen, 1987-1990. *Obstet Gynecol*. 1994;84:35-9.
7. Gazmararian JA, Petersen R, Jamieson DJ, Schild L, Adams MM, Deshpande AD et al. Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. *Obstet Gynecol*. 2002;100:94-100.
8. Einarson TR, Piwko C, Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013;20:171-83.

9. Källén B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1987;26:291-302.
10. Vandraas KF, Grijbovski AM, Støer NC, Troisi R, Stephansson O, Ording AG et al. Hyperemesis gravidarum and maternal cancer risk, a Scandinavian nested case-control study. *Int J Cancer.* 2015 1;137:1209-16.
11. Einarson TR, Piwko C, Koren G. Prevalence of nausea and vomiting of pregnancy in the USA: a meta analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2013;20:163-70.
12. Matsuo K, Ushioda N, Nagamatsu M, Kimura T. Hyperemesis gravidarum in Eastern Asian population. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;64:213-6.
13. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Epidemiology of nausea and vomiting of pregnancy: prevalence, severity, determinants, and the importance of race/ethnicity. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;2;9:26.
14. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1985;66:612-6.
15. Heinrichs L. Linking olfaction with nausea and vomiting of pregnancy, recurrent abortion, hyperemesis gravidarum, and migraine headache. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:215-9.
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. Hou JL1, Wan XR, Xiang Y, Qi QW, Yang XY. Changes of clinical features in hydatidiform mole: analysis of 113 cases. *J Reprod Med.* 2008;53:629-33.
18. Emelianova S, Mazzotta P, Einarson A, Koren G. Prevalence and severity of nausea and vomiting of pregnancy and effect of vitamin supplementation. *Clin Invest Med.* 1999;22:106-10.
19. Gill SK, Maltepe C, Koren G. The effect of heartburn and acid reflux on the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Can J Gastroenterol.* 2009;23:270-2.
20. Schiff MA, Reed SD, Daling JR. The sex ratio of pregnancies complicated by hospitalisation for hyperemesis gravidarum. *BJOG.* 2004;111:27-30.
21. Vikanes A, Skjaerven R, Grijbovski AM, Gunnes N, Vangen S, Magnus P. Recurrence of hyperemesis gravidarum across generations: population based cohort study. *BMJ.* 2010;340:2050.
22. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract.* 1993;43:245-8.
23. Rhodes VA, McDaniel RW. The Index of Nausea, Vomiting, and Retching: a new format of the Index of Nausea and Vomiting. *Oncol Nurs Forum.* 1999;26:889-94.
24. Furneaux EC, Langley-Evans AJ, Langley-Evans SC. Nausea and vomiting of pregnancy: endocrine basis and contribution to pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Surv.* 2001;56:775-82.

25. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update*. 2005;11:527-39.
26. Tamay AG, Kuşçu NK. Hyperemesis gravidarum: current aspect. *J Obstet Gynaecol*. 2011;31:708-12.
27. Lee NM, Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011;40:309-34.
28. Sandven I, Abdelnoor M, Nesheim BI, Melby KK. Helicobacter pylori infection and hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88:1190-200
29. Katon WJ, Ries RK, Bokan JA, Kleinman A. Hyperemesis gravidarum: a biopsychosocial perspective. *Int J Psychiatry Med*. 1980;10:151-62.
30. Leeners B, Sauer I, Rath W. Nausea and vomiting in early pregnancy/hyperemesis gravidarum. Current status of psychosomatic factors. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2000;204:128-34.
31. Goodwin TM. Nausea and vomiting of pregnancy: an obstetric syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:184-9.
32. Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;4:CD000145.
33. Buckwalter JG, Simpson SW. Psychological factors in the etiology and treatment of severe nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:210-4.
34. Matteson S, Roscoe J, Hickok J, Morrow GR. The role of behavioral conditioning in the development of nausea. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:239-43.
35. Annagür BB, Tazegül A, Gündüz S. Do psychiatric disorders continue during pregnancy in women with hyperemesis gravidarum: a prospective study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35:492-6.
36. Magtira A, Schoenberg FP, MacGibbon K, Tabsh K, Fejzo MS. Psychiatric factors do not affect recurrence risk of hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41:512-6.
37. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:1333-7.
38. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update*. 2005;11:527-39.
39. Goodwin TM, Hershman JM, Cole L. Increased concentration of the free beta-subunit of human chorionic gonadotropin in hyperemesis gravidarum. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1994;73:770-2.
40. Wilson R, McKillop JH, MacLean M, Walker JJ, Fraser WD, Gray C et al. Thyroid function tests are rarely abnormal in patients with severe hyperemesis gravidarum. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37:331-4.

41. Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid*. 1995;5:425-34.
42. Vandraas KF, Vikanes ÅV, Støer NC, Vangen S, Magnus P, Grijibovski AM. Is hyperemesis gravidarum associated with placental weight and the placental weight-to-birth weight ratio? A population-based Norwegian cohort study. *Placenta*. 2013;34:990-4.
43. Tülek F, Kahraman A, Taşkın S, Özkavukçu E, Söylemez F. Changes in first trimester screening test parameters in pregnancies complicated by placenta previa and association with hyperemesis gravidarum. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2014;15:212-6.
44. Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, Bais JM, van der Post JA, Mol BW et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211:150.1-15.
45. Sun S, Qiu X, Zhou J. Clinical analysis of 65 cases of hyperemesis gravidarum with gestational transient thyrotoxicosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40:1567-72.
46. Lagiou P, Tamimi R, Mucci LA, Trichopoulos D, Adami HO, Hsieh CC. Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone: a prospective study. *Obstet Gynecol*. 2003;101:639-44.
47. Helseth R, Ravlo M, Carlsen SM, Vanky EE. Androgens and hyperemesis gravidarum: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;175:167-71.
48. Cengiz H, Dagdeviren H, Caypinar SS, Kanawati A, Yildiz S, Ekin M. Plasma serotonin levels are elevated in pregnant women with hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291:1271-6.
49. Borgeat A, Fathi M, Valiton A. Hyperemesis gravidarum: is serotonin implicated? *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:476-7.
50. Chou FH, Chan TF, Chin CC, Chen YL, Shen CJ, Kuo SH. Biomarkers and perceived emotional stress in early-stage pregnant taiwanese women with nausea and vomiting. *Biol Res Nurs*. 2011;13:351-6.
51. Aka N, Atalay S, Sayharman S, Kiliç D, Köse G, Küçüközkan T. Leptin and leptin receptor levels in pregnant women with hyperemesis gravidarum. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2006;46:274-7.
52. Arslan EO, Cengiz L, Arslan M. Thyroid function in hyperemesis gravidarum and correlation with serum leptin levels. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;83:187-8.
53. Unsel N, Benian A, Erel CT. Leptin levels in women with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;84:162-3.
54. Demir B, Erel CT, Haberal A, Oztürk N, Güler D, Koçak M. Adjusted leptin level (ALL) is a predictor for hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;124:193-6.
55. Mansour GM, Nashaat EH. Role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284:843-7.

56. Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2007;110:695-703.
57. El Younis CM, Abulafia O, Sherer DM. Rapid marked response of severe hyperemesis gravidarum to oral erythromycin. *Am J Perinatol.* 1998;15:533-4.
58. Jacoby EB, Porter KB. *Helicobacter pylori* infection and persistent hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol.* 1999;16:85-8.
59. Karadeniz RS, Ozdegirmenci O, Altay MM, Solaroglu A, Dilbaz S, Hizek N et al. *Helicobacter pylori* seropositivity and stool antigen in patients with hyperemesis gravidarum. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2006;2006:73073.
60. Brzana RJ, Koch KL. Gastroesophageal reflux disease presenting with intractable nausea. *Ann Intern Med.* 1997;126:704-7.
61. Fejzo MS, Ingles SA, Wilson M, Wang W, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM. High prevalence of severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum among relatives of affected individuals. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;141:13-7.
62. Trostad LI, Stoltenberg C, Magnus P, Skjaerven R, Irgens LM. Recurrence risk in hyperemesis gravidarum. *BJOG.* 2005;112:1641-5.
63. Outlaw WM, Ibdah JA. Impaired fatty acid oxidation as a cause of liver disease associated with hyperemesis gravidarum. *Med Hypotheses.* 2005;65:1150-3.
64. Innes AM, Seargeant LE, Balachandra K, Roe CR, Wanders RJ, Ruiters JP et al. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency presenting as maternal illness in pregnancy. *Pediatr Res.* 2000;47:43-5.
65. Engin-Ustun Y, Tonguç E, Var T, Deveer R, Yilmaz N, Danisman N et al. Vaspin and C-reactive protein levels in hyperemesis gravidarum. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:138-40.
66. Yilmaz S, Ozgu-Erdinc AS, Demirtas C, Ozturk G, Erkaya S, Uygur D. The oxidative stress index increases among patients with hyperemesis gravidarum but not in normal pregnancies. *Redox Rep.* 2015;20:97-102.
67. Kurt RK, Güler A, Silfeler DB, Özçil MD, Karateke A, Hakverdi AU. Relation of inflammatory markers with both presence and severity of hyperemesis gravidarum. *Ginekol Pol.* 2014;85:589-93.
68. Biberoglu E, Kirbas A, Iskender C, Dirican A, Daglar H, Demirtas C et al. Disturbed release of cholecystokinin in pregnant women with hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41:505-11.
69. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008;35:401-17.
70. Hyperemesis Education Research. <http://www.helper.org/>. Accessed Dec. 10, 2013.
71. 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;186:228-31

72. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Be´rard 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;198:71.1–7.
73. Herrell HE. Nausea and vomiting of pregnancy. *Am Fam Physician*. 2014;89:965–70.
74. Reid DE, Teel HM. The treatment of the vomiting of early pregnancy. *N Engl J Med*. 1938;218:109-13
75. Paauw JD, Bierling S, Cook CR, Davis AT. Hyperemesis gravidarum and fetal outcome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29:93-6.
76. Di Gangi S, Gizzo S, Patrelli TS, Saccardi C, D'Antona D, Nardelli GB. Wernicke's encephalopathy complicating hyperemesis gravidarum: from the background to the present. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25:1499-504.
77. Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, Basso G, Facchinetti F. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*. 2006;61:255–68.
78. Zuccoli G, Gallucci M, Capellades J, Regnicolo L, Tumiatì B, Giadàs TC et al. Wernicke encephalopathy: MR findings at clinical presentation in twenty-six alcoholic and nonalcoholic patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28:1328-31.
79. Bergin PS, Harvey P. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis associated with hyperemesis gravidarum. *Br Med J*. 1992;305:517–8.
80. Peeters A, Van de Wyngaert F, Van Lierde M, Sindic CJ, Laterre EC. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis induced by hyperemesis gravidarum. *Acta Neurol Belg*. 1993;93:276–82.
81. Burneo J, Vizcarra D, Miranda H. Central pontine myelinolysis and pregnancy: a case report and review of literature. *Rev Neurol*. 2000;30:1036–40.
82. Swallow BL, Lindow SW, Masson EA, Hay DM. Psychological health in early pregnancy: relationship with nausea and vomiting. *J Obstet Gynaecol*. 2004;24:28-32.
83. Brasky TM, Li Y, Jaworowicz DJ Jr., Potischman N, Ambrosone CB, Hutson AD et al. Pregnancy-related characteristics and breast cancer risk. *Cancer Causes Control*. 2013;24:1675–85.
84. Enger SM, Ross RK, Henderson B, Bernstein L. Breastfeeding history, pregnancy experience and risk of breast cancer. *Br J Cancer*. 1997;76:118–23.
85. Jorgensen KT, Nielsen NM, Pedersen BV, Jacobsen S, Frisch M. Hyperemesis, gestational hypertensive disorders, pregnancy losses and risk of autoimmune diseases in a Danish population-based cohort. *J Autoimmun*. 2012;38:J120–8.
86. Sherman PW, Flaxman SM. Nausea and vomiting of pregnancy in an evolutionary perspective. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:190-7.

87. Flaxman SM, Sherman PW. Morning sickness: a mechanism for protecting mother and embryo. *Q Rev Biol.* 2000;75:113-48.
88. Huxley RR. Nausea and vomiting in early pregnancy: its role in placental development. *Obstet Gynecol.* 2000;95:779-82.
89. Nulman I, Rovet J, Barrera M, Knittel-Keren D, Feldman BM, Koren G. Long-term neurodevelopment of children exposed to maternal nausea and vomiting of pregnancy and diclectin. *J Pediatr.* 2009;155:50.1-2.
90. Czeizel AE, Puhó E. Association between severe nausea and vomiting in pregnancy and lower rate of preterm births. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2004;18:253-9.
91. Weigel RM, Weigel M. Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome: a meta-analytical review. *BJOG.* 1989;96:1312-8
92. Vikanes ÅV, Støer NC, Magnus P, Grijbovski AM. Hyperemesis gravidarum and pregnancy outcomes in the Norwegian Mother and Child Cohort - a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:169.
93. Vandraas KF, Vikanes AV, Vangen S, Magnus P, Støer NC, Grijbovski AM. Hyperemesis gravidarum and birth outcomes-a population-based cohort study of 2.2 million births in the Norwegian Birth Registry. *BJOG.* 2013;120:1654-60.
94. 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;118:1302-13.
95. Czeizel AE, Sárközi A, Wyszynski DF. Protective effect of hyperemesis gravidarum for nonsyndromic oral clefts. *Obstet Gynecol.* 2003;101:737-44.
96. Roseboom TJ, Ravelli AC, van der Post JA, Painter RC. Maternal characteristics largely explain poor pregnancy outcome after hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;156:56-9.
97. Bolin M, Åkerud H, Cnattingius S, Stephansson O, Wikström AK. Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. *BJOG.* 2013;120:541-7.
98. Buyukkayaci Duman N, Ozcan O, Bostanci MÖ. Hyperemesis gravidarum affects maternal sanity, thyroid hormones and fetal health: a prospective case control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292:307-12.
99. Lu QB, Wang ZP, Gao LJ, Gong R, Sun XH, Wang M, Zhao ZT. Nausea and vomiting in early pregnancy and the risk of neural tube defects: a case-control study. *Sci Rep.* 2015;5:7674.
100. Mullin P, Bray A, Schoenberg F, MacGibbon KW, Romero R, Goodwin TM et al. Prenatal exposure to hyperemesis gravidarum linked to increased risk of psychological and behavioral disorders in adulthood. *J Dev Orig Health Dis.* 2011;2:200-4.

101. Zhu MJ, Ford SP, Means WJ, Hess BW, Nathanielsz PW, Du M. Maternal nutrient restriction affects properties of skeletal muscle in offspring. *J Physiol*. 2006;575:241-50.
102. Guo Z, Zhou L. Evidence for increased and insulin-resistant lipolysis in skeletal muscle of high-fat-fed rats. *Metabolism*. 2004;53:794-8.
103. Grooten I, Painter R, Pontesilli M, van der Post J, Mol B, van Eijsden M et al. Weight loss in pregnancy and cardiometabolic profile in childhood: findings from a longitudinal birth cohort. *BJOG*. 2015;122:1664-73.
104. Ayyavoo A, Derraik JG, Hofman PL, Cutfield WS. Hyperemesis gravidarum and long-term health of the offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210:521-5.
105. Piwko C, Koren G, Babashov V, Vicente C, Einarson TR. Economic burden of nausea and vomiting of pregnancy in the USA. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013;20:149-60.
106. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004;103:803-14.
107. Mazzotta P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs*. 2000;59:781-800.
108. 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;186:256-61.
109. Källén B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002;11:146-52.
110. McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, Kutcher JS. Bendectin and birth defects: I. A meta-analysis of the epidemiologic studies. *Teratology*. 1994;50:27-37.
111. Asker C, Norstedt Wikner B, Källén B. Use of antiemetic drugs during pregnancy in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61:899-906.
112. Goodwin TM, Poursharif B, Korst LM, MacGibbon KW, Romero R, Fejzo MS. Secular trends in the treatment of hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol*. 2008;25:141-7.
113. Oliveira LG, Capp SM, You WB, Riffenburgh RH, Carstairs SD. Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014;124:735-42.
114. Abas MN, Tan PC, Azmi N, Omar SZ. Ondansetron compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014;123:1272-9.
115. Maina A, Arrotta M, Cicogna L, Donvito V, Mischinelli M, Todros T et al. Transdermal clonidine in the treatment of severe hyperemesis. A pilot randomised control trial: CLONEMESI. *BJOG*. 2014;121:1556-62.

116. 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;179:921-4.
117. Safari HR, Alsulyman OM, Gherman RB, Goodwin TM. Experience with oral methylprednisolone in the treatment of refractory hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:1054-8.
118. Yost NP, McIntire DD, Wians FH Jr, Ramin SM, Balko JA, Leveno KJ. A randomized, placebo-controlled trial of corticosteroids for hyperemesis due to pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;102:1250-4.
119. Willetts KE, Eakangaki A, Eden JA. Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003;43:139-44.
120. Borrelli F, Capasso R, Aviello G, Pittler MH, Izzo AA. Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstet Gynecol.* 2005;105:849-56.
121. Ozgoli G, Goli M, Simbar M. Effects of ginger capsules on pregnancy, nausea, and vomiting. *J Altern Complement Med.* 2009;15:243-6.
122. Smith C, Crowther C, Willson K, Hotham N, McMillian V. A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;103:639-45.
123. Chittumma P, Kaewkiattikun K, Wiriyasiriwach B. Comparison of the effectiveness of ginger and vitamin B6 for treatment of nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized double-blind controlled trial. *J Med Assoc Thai.* 2007;90:15-20.
124. Ensiyeh J, Sakineh MA. Comparing ginger and vitamin B6 for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy: a randomised controlled trial. *Midwifery.* 2009;25:649-53.
125. Guttuso T Jr, Roscoe J, Griggs J. Effect of gabapentin on nausea induced by chemotherapy in patients with breast cancer. *Lancet.* 2003;361:1703-5.
126. Guttuso T Jr. Gabapentin's anti-nausea and anti-emetic effects: a review. *Exp Brain Res.* 2014;232:2535-9.
127. Guttuso T Jr, Shaman M, Thornburg LL. Potential maternal symptomatic benefit of gabapentin and review of its safety in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;181:280-3.
128. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Obstet Gynecol.* 1991;78:33-6.
129. Vutyavanich T, Wongtra-ngan S, Ruangsri R. Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:881-4.
130. Vaisman N, Kaidar R, Levin I, Lessing JB. Nasojejunal feeding in hyperemesis gravidarum--a preliminary study. *Clin Nutr.* 2004;23:53-7.

131. Stokke G, Gjelsvik BL, Flaatten KT, Birkeland E, Flaatten H, Trovik J. Hyperemesis gravidarum, nutritional treatment by nasogastric tube feeding: a 10-year retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94:359-67.
132. Puangsricharern A, Mahasukhon S. Effectiveness of auricular acupressure in the treatment of nausea and vomiting in early pregnancy. *J Med Assoc Thai.* 2008;91:1633-8.
133. Matthews A, Dowswell T, Haas DM, Doyle M, O'Mathúna DP. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;Sep 8;(9):CD007575.
134. Smith C, Crowther C, Beilby J. Acupuncture to treat nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized controlled trial. *Birth.* 2002;29:1-9.
135. Knight B, Mudge C, Openshaw S, White A, Hart A. Effect of acupuncture on nausea of pregnancy: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2001;97:184-8.
136. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T, Doyle M. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 21;3:CD007575.
137. Henker FO 3rd. Psychotherapy as adjunct in treatment of vomiting during pregnancy. *South Med J.* 1976;69:1585-7.
138. Zechnich R, Hammer T. Brief psychotherapy for hyperemesis gravidarum. *Am Fam Physician.* 1982;26:179-81.
139. <http://www.uptodate.com/home/grading-guide>.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Mehmet Bülül
Altınşehir Mah, 30160 Sok, Gözde Apt, no:3/7
Merkez, Adıyaman
e-mail: mehmetbulbulmd@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 05.11.2016**Kabul tarihi/Accepted:** 09.01.2017