

BÖLÜM 15

HİPEREMEZİS GRAVİDARUM

İrem YENGEL¹

Hiperemesis gravidarum, gebeliğin ilk 3 ayında hastaneye yatışı gerektiren durumlar içinde ilk 2 nedenden biridir. Gebeliklerin yaklaşık %0,3-10' unda hiperemesis gravidarum gelişir ve bu oran farklı tanı kriterleri ve popülasyonlarındaki etnik farklılıklar nedeniyle değişebilir. Mortalite vakaları oldukça az görülmekle beraber, hiperemesis gravidarum hem maternal hem de fetal morbidite ile ilişkili bulunmuştur. Son literatür verileri, bulaşıcı, psikiyatrik ve hormonal etkiler gibi daha önce çalışılan faktörlere ek olarak genetik bir yatkınlığa işaret etmektedir. Maternal morbidite oldukça yaygındır ve psikolojik etkileri, maddi yükü, beslenme eksikliğinden kaynaklanan klinik komplikasyonları, gastrointestinal travmayı ve nadir durumlarda nörolojik hasarı içerir. Hiperemesis gravidarum'un gebelik sağlığı üzerindeki etkisi, üzerindeki etkisi, doğum ağırlığı ve prematürelite sonuçlarıyla ilgisi çelişkili sonuçlarla literatürde hala tartışılmaktadır.

TARİHÇE

Hiperemesis gravidarum Napolyon Bonaparte ve ikinci eşi Marie Louise' in doktoru Antoine Dubois tarafından ilk kez 1852' de tanımlandı. Dubois' in durumdan ilk defa Fransız Tıp Akademisi' ndeki konuşmasında “gebeliğin zararlı kusması” olarak bahsetmiş olduğu düşünüyor.

Hamilelikte bulantı ve kusma (NVP), hamile kadınların yaklaşık neredeyse %70' ini etkileyen bir durum olup, genellikle gebeliğin 4. ve 9. haftaları arasında meydana gelmesine ve gebeliğin ortasına kadar geçmesine rağmen kadınların %15 ila %20' si üçüncü trimestere kadar ve %5' i doğuma kadar semptomlar yaşamaya devam etmektedir. (1)

Hiperemesis gravidarum prevalansı, farklı tanı kriterleri ve çalışma popülasyonlarındaki etnik farklılıklar nedeniyle değişiklik gösterir. Bununla bir-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Özel Muayenehane, iremyengel@hotmail.com

likte, çoğu çalışma, hiperemesis gravidarumun beyaz ırktan olmayan ve sigara içmeyen genç, primipar anneler arasında daha yaygın olduğu konusunda hemfikirdir. (2,3)

HG' yi tanımlayan kriterler dehidrasyon, ketonüri ve %5' ten fazla kilo kaybını içerir.

HG, gebeliğin ilk 20 haftasında hastaneye başvurunun en yaygın endikasyonudur. (4)

NVP "sabah bulantısı" olarak tanımlanabilir fakat gerçekte kadınların yalnızca %1,8' i bulantıyı yalnızca sabah yaşarken, %80' i gün boyunca mide bulantısını bildirir. Araştırmacılar ayrıca, kadınların %95,2' sinin öğleden önce ve sonra semptomlar gösterdiği epizodik bir NVP paterni tanımladı. (5,6) Bazı araştırmacılar, 20 yaşın altındaki kadınlarda, ilk kez anne olanlarda, <12 yıl eğitim almış kadınlarda, sigara içmeyenlerde ve obez kadınlarda NVP insidansının %40 daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Aile geliri, parite ve hamilelikten önce oral kontraseptif kullanımı gibi bazı tutarsız nedenler de hamile kadınlarda NVP derecesi ile ilişkili olabilir. (5,6,7) Ek olarak, çoğul gebeliklerin ilk trimesterinde tek gebeliği olan kadınlara göre daha yüksek NVP insidansı olduğu bildirilmiştir. (5) Çoğu çalışma, NVP' nin iyi fetal sonuçlarla ilişkili olduğunu bulmuştur. Meta-analizlerin gözden geçirilmesinde araştırmacılar, NVP' nin düşük düşük riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu buldular. (8) Bununla birlikte, NVP' nin, şiddetli NVP' si olan kadınlarda artan intrauterin büyüme geriliği riski gibi bazı olumsuz sonuçları vardır. (9) Benzer şekilde, şiddetli NVP' si olan kadınlar, muhtemelen bulantı ve kusmanın anne beslenmesi üzerindeki zararlı etkileri nedeniyle düşük doğum ağırlığı riski altındadır. (10)

HG dehidratasyon veya metabolik bozukluklar (kilo kaybı, elektrolit eksikliği veya yetersiz beslenme) gibi komplikasyonlarla birlikte NVP' nin en şiddetli hali olarak kabul edilir. (11) HG için yeni bir uluslararası konsensus tanımı 16. gebelik haftasından önce şiddetli olan bulantı ve kusma; normal yemek yiyememe ve/veya içememe; günlük yaşam aktivitelerini kuvvetle sınırlandırılması olarak belirlendi. (12) Robinson ve arkadaşları HG nedeniyle maternal malnütrisyonun pıhtılaşmayı indükleyebilen K vitamini eksikliğine yol açabileceğini bildirdi. (13) Ayrıca HG, Wernicke ensefalopatisi (B1 vitamini eksikliğinin neden olduğu beyin hasarı), akut karaciğer ve böbrek yetmezliği, özofagus rüptürü, pnömotoraks, preeklampsi, plasental abruption ve fetüsün

nörogelişimsel gecikmesi gibi birçok komplikasyonla ilişkili olabilir. Diğer olumsuz sonuçlar arasında erken doğum, intrauterin gelişme geriliği, kardiyak ritim bozukluğu, nöromusküler ve renal komplikasyonlar, tirotoksikoz ve nadiren anne ölümüne yol açabilen elektrolit bozukluklarına yer alır. (14-17)

PATOGENEZ

Genetik Yapı

HG ve NVP için risk faktörleridir ve ailesel kümeleri ve ikizleri içeren son çalışmalar bu rolü göstermiştir. Vikanes, HG' nin tekrarının nesiller arası olabileceğini bildirdi; bir annede HG varsa, kızının HG riski 3 kat artacağını göstermiştir. HG' li bir kız kardeşe sahip olmak, riski 17 kat artırır. HG' li kadınların, HG' li anne ve babaannelerin oranıyla aynı oranda olduğu bildirilmektedir, bu da HG' nin anne ve/veya babadan geçme olasılığını düşündürmektedir. (18,19,20)

GDF15 - GFRal Aksı

Son yıllarda yapılan çalışmalarla genetik açıdan patogenez daha ayrıntılı araştırıldı. Fejzo ve arkadaşları HG' nin moleküler ve gen etiyojisini incelemek için Avrupa kökenli 53.731 kadını içeren bir genom çapında ilişkilendirme çalışması (GWAS) yürütmüştür. Genom açısından anlamlı bulunan iki lokus (chr19p13.11 ve chr4q12) bildirdiler. Bu lokuslar sırasıyla GDF15 (büyüme/farklılaşma faktörü 15' i) ve IGFBP7 (insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 7) genlerini kodlayan bölgelerdi. (21) Özellikle GDF15, araştırmacıların en çok dikkatini çekendi.

GDF15, çoğunlukla plasenta, prostat ve çok çeşitli stres faktörlerine maruz kalan bazı abdominal iç organ hücreleri tarafından salgılanan transformig growth factor- β (TGF- β) süper ailesinin bir üyesidir. (22-23) Şubat 2021' de Zhang ve arkadaşları mide bulantısı ile ilişkili davranışlarla ilişki olan beynin postrema alanındaki hücre tiplerini tanımladı. GDF15' in reseptörü olan Glial kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) ailesi reseptörü alfa benzeri (GFRAL)' dir. (24) Dolaşımdaki yüksek GDF15 seviyeleri, farelerde ve kanserli hastalarda, bulantı, kilo kaybı ve kas kaybı gibi HG' ye benzer semptomlara neden olan kaşeksi ile ilişkilendirildi. (25-26) 791 hamile kadından alınan kan örneklerinin incelenmesi yoluyla Petry ve arkadaşları İkinci trimesterde kusma bildiren kadınlarda dolaşımdaki GDF15 konsantrasyonlarının gebelik bulantısı veya

kusması olmayan kadınlara göre daha yüksek olduğunu buldu. Ayrıca veriler, artan serum GDF15 düzeylerinin hem ikinci trimester kusması hem de gebelik sırasında antiemetik kullanımı ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstererek GDF15' in gebelikle ilişkili kusmada patojenik bir rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir. (27) Benzer şekilde, Fejzo ve arkadaşları HG ile hastaneye yatırılan kadınlarda GDF15 serum düzeylerinin önemli ölçüde arttığını göstermiş ve GDF15' in HG patogenezindeki rolünü daha da desteklemektedir. (28) GDF15, NVP ve HG için çok umut verici bir müdahale hedefidir ve gelecekte GDF15-GFRAL ekseninin translasyonel uygulamasını daha fazla teşvik etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

GDF15-GFRAL ekseni şu anda çoğu araştırmacı tarafından NVP ve HG' nin en olası patojenik mekanizması olarak kabul edilmektedir. Ancak, bu daha yeni rapor edildiğinden, ilgili çalışmaların sayısı hala azdır. Araştırmacıların ve doktorların NVP ve HG' nin patogenezinin daha iyi anlamalarına ve maternal ve fetal sonuçları büyük ölçüde iyileştirecek daha spesifik ve etkili ilaçlar geliştirmelerine olanak sağlamak için bu alanda daha geniş ölçekli ve daha iyi tasarlanmış çalışmalar yapılmalıdır.

İnsan Korionik Gonadotropini

Mevcut çalışmalar, serum hCG seviyeleri ile hiperemezis arasında doğrudan bir ilişki göstermemektedir; bununla birlikte, hiperemezis ile çoğul gebelikler ve molar gebelikler gibi artmış hCG koşulları arasında bir ilişki olduğunu gösterirler. 1966 ve 2005 yılları arasında artan serum hCG seviyeleri ile hiperemezis gravidarum arasındaki ilişkiyi araştıran yayınlanmış çalışmaların bir meta-analizi, yayınlanmış 18 çalışmadan 11' inin pozitif bir ilişki gösterdiğini kaydetti. Bununla birlikte, bu çalışmalar korelasyon göstermektedir, ancak bu çalışmaların hiçbirisi olası bir mekanizmayı veya nedensel ilişkiyi doğrulamamıştır. (29)

Tiroid Hormonu

HCG' nin beta-alt birimi ile TSH arasında, hCG' nin tiroid uyarıcı aktiviteye sahip olmasına neden olan bir homoloji vardır. (30) İlk çalışmalar, HG' li kadınların %40 ve %73' ünde artmış bir serbest tiroksin bulmuştur. (31,32) Ancak bu bulgular başka bir araştırmada doğrulanmadı. (33)

Şimdiye kadar 12 çalışma, artan tiroid hormonu üretiminin HG veya NVP' nin bir nedeni olabileceğini düşündürmektedir. (34,35-37) Ancak üç çalışma,

hipertiroidizmin bu tür semptomların nedeni olmadığını öne sürdü. (38)

Daha yakın tarihli bir çalışma, tiroid hormonlarının, serebral kusma merkezinde eksprese edilen ve kusma ile ilişkilendirilen tek ryanodin reseptörü olan tekrarlayan kusma sendromu ile ilişkili stres kaynaklı bir kalsiyum kanalı olan Ryanodin reseptörü 2' yi kodlayan RyR2' nin aşırı ekspresyonunu indüklediğini ileri sürmektedir. (1) Fejzo ve arkadaşları nedensel ilişki belirlenmediği için takip çalışmalarına ihtiyaç duyulmasına rağmen, ryanodin reseptör sinyali yolundaki genlerdeki mutasyonların HG riskini artırabileceğini öne sürdü. (39)

Diğer Hormonlar

Bazı araştırmacılar, TNF- α ' yı NVP ve HG' nin patogenezinde bir faktör olarak görmektedir. HG' li hamile kadınların serumunda fetal hücrelerde artan serbest DNA konsantrasyonları bulundu, bu da annede aşırı aktif bir bağışıklık tepkisine ve trofoblast hasarına yol açtı. Aşırı aktifleştirilmiş bir maternal bağışıklık sisteminin HG' ye neden olduğu tahmin edilmektedir. (40) Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) HG ile ilişkilidir. Bununla birlikte, bazı araştırmacılar TNF- α ve HG arasındaki ilişki konusunda zıt görüşler ortaya koymaktadır.

90 kadını içeren prospektif bir çalışmada, araştırmacılar, HG hastalarında serum TNF- α düzeylerinin sağlıklı ve hamile olmayan kadınlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. (41) Yoneyama' nın çalışmasında, HG grubunda TNF- α düzeyleri de gebe olmayan ve normal gebelik gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (42)

Buna karşılık, bazı araştırmacılar TNF- α ' yı NVP ve HG' nin bir inhibitörü olarak kabul eder. TNF- α ' nın trofoblast hücreleri üzerindeki doğrudan etkisini araştırmak için Ohashi ve arkadaşları nükleer koryonik kanser hücre dizilerini kullanarak plasental hücre modelleri yarattı. Sonuçlar, TNF- α ' nın hCG salgılanmasını inhibe ettiğini gösterdi. (43)

Bugüne kadar, HG hastalarındaki yüksek TNF- α düzeylerinin HG' nin bir nedeni mi yoksa HG' den mi kaynaklandığı açık değildir. Bununla birlikte, HG kendi kendini sınırlayan bir hastalık olduğundan, görünüşte rastgele olan bu bağışıklık faktörlerinin yükselmesi, ilerlemesini sınırlayan telafi edici bir yanıtın parçası olabilir. (44)

Estradiol' ün NVP' nin patogenezinde katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, 17 çalışmayı içeren bir inceleme, sadece beşinin NVP ve öst-

rojen arasında pozitif bir korelasyon gösterdiğini buldu. (45) Ayrıca östrojen ve HG' nin zirve zamanları uyum içinde değildir; NVP ve HG ilk trimesterde östrojen seviyeleri ise üçüncü trimesterde zirve yapar. (46)

Bazı araştırmacılar ayrıca progesteronu NVP ve HG' ye katkıda bulunan bir hormon olarak gördüler. Verberg ve arkadaşları bazı iyatrojenik süreçlerin progesteron düzeylerini artırdığından ancak yüksek bir HG insidansı oluşturmadığından bahsetmiştir; örneğin, luteal faz desteği için progesteronun verildiği gebelikler veya kontrollü yumurtalık stimülasyonunun neden olduğu çoklu korpus lutealı gebelikler, yüksek progesteron düzeylerinin (endojen veya ekzojen) tek başına HG' ye neden olmayabileceğini gösterir. (44) Bununla birlikte, progesteron reseptör geni, progesteron sinyal yolunun anormal progesteron seviyeleri olmaksızın HG ile ilişkili olabileceğine dair kanıt sağlayan genom çapında bir çalışmada HG ile ilişkilendirilmiştir. (21)

Helicobakter Pylori

H. pylori, uzun süredir hiperemesis gravidarumun patogeneğinde bir etken olarak düşünülmüş olup; ancak, yalnızca ilişkilendirme çalışmaları mevcuttur. Birkaç sistematik inceleme ve meta-analiz, Helicobacter pylori enfeksiyonu ile gebeliğin N/V' si arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir. (47-50) Örneğin, Hollanda' da yakın zamanda yapılan bir çalışmada, H. pylori ile gebelikteki bulantı/kusmanın şiddeti arasında bir korelasyon gösterilmiştir. 1.932' si ara sıra kusma bildiren ve 601' i her gün kusma bildiren 5.549 kadın üzerinde yapılan bu çalışma, H. pylori pozitif olan kadınların kusma şikayeti olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ek olarak, her gün kusma yaşayan ve H. pylori teşhisi konan kadınlar enfeksiyon, gebelik kilo alımında ortalamasında azalması vardı ve bebeklerinin gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) doğum riski arttı. Sonuç olarak, yazarlar, H. pylori' nin gebelikte kusma için bağımsız bir risk faktörü olduğuna inandıklarını ve hamile kadınlarda H. pylori eradikasyonu ile ilgili gelecekteki çalışmaların faydalı olabileceğini öne sürdüler. (51)

H. pylori tedavisinin, enfekte olmuş kadınlarda N/V' yi iyileştirdiği gösterilmiştir; (52-53) ancak HG ile başvuran kadınlarda H. pylori taraması için genel duyarlılık ve özgüllük sırasıyla sadece %73 ve %55 idi. (54)

Plasental Faktörler

Hücreli fetal DNA (cff-DNA), yeni ve gelecek vaat eden bir biyobelirteçdir. Son çalışmalar, cff-DNA' nın ana kaynağının, sinsityum bağlantılarından salındık-

ları sinsityal trofoblasttan gelen hücreler olduğunu göstermiştir. (55) Klinik bir çalışmada Sekizawa ve arkadaşları normal gebeliği olan 23 kadına kıyasla HG' li 16 kadında anlamlı derecede daha yüksek cff-DNA konsantrasyonları bulmuştur. (56)

Psikiyatrik Arka Plan

Bugüne kadarki bu çalışmaların en büyüğü olan, 2017' de yayınlanan bir Norveç çalışması, depresyon ve hiperemesis gravidarum arasındaki ilişkiyi değerlendirdi ve yaşam boyu depresyon öyküsünün, hiperemesis gravidarum geliştirmek için daha yüksek OR' lerle ilişkili olduğunu kaydetti (OR 1.49, %95 CI 1.23-1.79). (57) Bununla birlikte, bu çalışma aynı zamanda hiperemesis gravidarumlu kadınların üçte ikisinin ne depresyon öyküsü ne de doğum sonrası depresyon belirtilerine sahip olmadığını ve depresyon öyküsü olan kadınların sadece %1,2' sinde hiperemesis gravidarum geliştirdiğini kaydetti. Depresyon öyküsü olan kadınların sadece %1,2' sinde hiperemesis gravidarum geliştiği ve hiperemesis gravidarumlu kadınların çoğunda depresyon belirtisi olmadığı göz önüne alındığında, çalışmanın yazarları depresyonun hiperemesis gravidarumun olası bir etiolojisi olmadığı sonucuna varmıştır. (57) Bu konuyla ilgili güncel çalışmalar, depresyon, anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu ve diğer psikiyatrik bozuklukların gelişimini hiperemesis gravidarumun bir nedenden çok bir sonucu olarak değerlendirme yönündedir. (58)

KLİNİK TANI

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)' nin gebelikte Bulantı ve Kusma hakkındaki en son kılavuzlarına göre (2015), hala hiperemesis gravidarum için kabul edilmiş tek bir tanım yoktur. Hiperemesis gravidarum tanısı için en yaygın olarak belirtilen kriterler, diğer nedenlere bağlı olmayan kalıcı kusma, ketonüri, elektrolit anormallikleri ve asit-baz bozuklukları ve ayrıca kilo kaybını içerir. Kilo kaybı genellikle gebelik öncesi kilonun en az %5 kaybı olarak belirtilir. (59) Serum elektrolit ve asit-baz anormallikleri hipokloremik alkaloz, hipokalemi ve hiponatremi eşlik edebilir. (60) Amilaz, lipaz ve karaciğer fonksiyon enzimlerinde hafif yükselme gibi diğer anormallikleri, de hiperemesis gravidarum ile ilişkilidir. (61) ”Hiperemesis gravidarum ayrıca ortostatik hipotansiyon, taşikardi, cilt kuruluğu, duygudurum değişiklikleri ve uyuşukluk gibi şiddetli dehidratasyon ile ilişkili belirti ve semptomlarla kendini gösterebilir.

Son zamanlarda, hiperemesis gravidarumu kategorize etmek için PUQE (hamileliğe özgü kusma ve mide bulantısı ölçümü) skorlama indeksi adı verilen bir sınıflandırma sistemi oluşturuldu. Bu indeks, günlük kusma epizodlarının sayısını, mide bulantısının süresi ve günlük öğürme ataklarının sayısını açıklar. (62) Klinik araştırma ve tıbbi uygulama henüz evrensel bir hiperemesis gravidarum sınıflandırma sistemi benimsememiştir, diğer olası kusma nedenlerini dışlanması önemlidir. (59)

Tablo 1. Gebelikte bulantı ve kusma için ayırıcı tanı

Sindirim sistemi hastalıkları	Genitoüriner sistem hastalıkları
Gastroenterit	Piyelonefrit
Safra yolları hastalıkları	Üremi
Pankreatit	Yumurtalık torsiyonu
Apandisit	Böbrek taşı
Peptik ülser	Dejenere uterin leiomyomu
Hepatit	
Metabolik Nedenler	Nörolojik nedenler
Hipertiroidi	Psödötümör serebri
Hiperparatiroidi	Vestibüler lezyonlar
Hiperkalsemi	Migren
Diyabetik ketoasidoz	MSS tümörleri
Psikolojik nedenler	
Madde kullanımı	
Alkol intoksikasyonu ve yoksunluğu	
Opioid yoksunluğu	
Sedatif/Hipnotik/anksiyolitik yoksunluğu	
Uyarıcı intoksikasyonu	

HG' NİN MATERNAL VE FETAL SONUÇLARI

Maternal Sonuçlar

HG' li kadınlar, aşırı kusmadan ve baş dönmesi ve senkop dahil dehidratasyondan kaynaklanan komplikasyonlar açısından risk altındadır. (63)

Daha ciddi komplikasyonlar arasında Wernicke ensefalopatisi, santral pontin miyelinozisi ve vitamin B6 veya B12 eksikliğine bağlı periferik nöropati yer alır. (64-65-66)

HG' li kadınlar, tipik olarak N/V remisyonu ile düzelen ikincil depresyon ve anksiyete geliştirme riski altındadır. (67) Hamileliğin üçüncü trimesterine kadar gebelerin HG ile ilgili deneyimlerine ilişkin bir ankette, kadınların %15,2' si kendi isteğiyle en az bir gebeliği bu yüzden sonlandırmıştır. (68)

Fetal Sonuçlar

Maternal hiperemesis gravidarum' a in-utero maruz kaldıktan sonra fetal sonuçlar üzerine yapılan araştırmalar, çelişkili sonuçlar sunar.

1.200' ünde hiperemesis gravidarumlu 150.000' den fazla hasta üzerinde yapılan bir Norveç çalışmasında, olumsuz yenidoğan sonuçları ile hiperemesis gravidarum arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Hiperemesis olmayan kadınlardan doğan bebeklerle karşılaştırıldığında, düşük doğum ağırlığı ve erken doğum oranları, hiperemesis ve düşük gebelik kilo alımı olan kadınlardan doğan bebeklerin oranlarından %8 daha yüksekti. (69) 2003 ve 2011 yılları arasında hiperemesis gravidarum ile komplike olan gebeliklerle ilgili bir Türk araştırması, hastalık ile 5 dakikalık Apgar skoru <7, düşük doğum ağırlığı, SGA, erken doğum, fetal cinsiyet ve ölü doğum gibi neonatal sonuçlar arasında bir ilişki olmadığını gösterdi. (70)

Tedavi Seçenekleri

NVP veya HG yönetilmezse, tedavisi gecikerek hastalar gereksiz yere acı çekebilir, hastaneye yatış veya birden fazla acil servis ziyaretine neden olabilir. Sürecin farmakolojik tedavi seçeneklerini kullanılarak doğru yönetimi, etkili, güvenli ve uygun maliyetli olduğu bilinen yaşam kalitesini iyileştirebilir ve gereksiz hastane yatışlarını azaltabilir.

N/V yaşayan kadınların çoğuna semptomları şiddetlendiren yiyeceklerden, kokulardan veya faaliyetlerden kaçınmaları konusunda danışmanlık verilir. Sık sık küçük öğünler yemek ve tuzlu kraker gibi karbonhidrat açısından zengin yiyeceklerden oluşan atıştırma alışkanlıkları mide bulantısını azaltabilir. (71,72)

Alternatif Tedavi Seçenekleri

N/V tedavisine yönelik alternatif yaklaşımlar arasında zencefil ve papatya gibi otlar, akupunktur ve masaj yer alır. Zencefil kapsüllerinin, plasebo tabletlere

kıyasla 1 hafta içinde N/V ataklarını azalttığı gösterildi. (73) Sistematik bir inceleme ve meta-analiz, zencefilin bulantıyı azalttığını ancak plaseboya kıyasla kusmayı azaltmadığını bulmuştur. (74)

Plasebo ile karşılaştırıldığında, piridoksin veya B6 vitamin takviyesi bulantıyı azalttı ancak kusmayı azaltmadı. (75) B6 vitamini takviyesi zencefil ve akupunktur ile karşılaştırıldığında bulantı ve kusmada benzer azalmalar sağlamıştır. (76) Terapötik etkinin mekanizması belirsizdir ve B6 vitamini düzeyi ile bulantı şiddeti arasında bir ilişki gözlenmemiştir. (77) B6 Vitamini minimal yan etkilere sahiptir ve fetal malformasyonlarla ilişkili değildir

Ek olarak, yedi çalışmanın gözden geçirilmesi, PC-6 akupunktur noktalarının (el bileğinin enine kıvrımının 2 cm yukarısında, palpal longus tendonu ile fleksör karpı radialis tendonu arasında yer alan geleneksel bir Çin tıbbı noktasıdır) mide bulantısına yardımcı olabileceğini de gösterdi. PC-6 akupunktur noktasına etki ederek hamile kadınlarda bulantı ve kusmayı tedavi etme yöntemleri arasında akupunktur ve akupunktur noktası presleme bulunur. (78,79,80)

Destekleyici Tedaviler

Destekleyici önlemlerin temel dayanağı, yeterli rehidrasyon ve elektrolit takviyesi sağlamaktır. Mevcut ilk yönetim önerileri, bolus normal salin veya laktat ringer solüsyonu ile anında sıvı resüsitasyonu sağlamayı içerir. Daha sonra %5 dekstroz içeren bir solüsyonla sürekli hidrasyon sağlanmalıdır. Çalışmalar dekstroz içeren sıvılarla bulantı semptomlarının daha hızlı düzeldiğini göstermiştir. (81) Ayrıca serum elektrolitleri özellikle magnezyum, fosfat, potasyum doldurulmalı ve sodyum seviyeleri izlenmelidir. Wernicke ensefalopatisini önlemek için rehidrasyonun başlangıcında 100 mg timin verilmelidir. (82) Semptomlarda düzelme olmayan uzun süreli hastanede yatış durumlarında parenteral beslenme endike olabilir.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Doksilamin Ve Piridoksin (Diclegis®) Kombinasyonu

Diclegis, bulantı ve kusma için ilk olarak 1956' da Merrell Dow tarafından piyasaya sürülen ve daha sonra dava masrafları nedeniyle 1980' lerde piyasadan kaldırılan Bendectin olarak pazarlanan ilaç, 2013 yılında (FDA) tarafından Diclegis olarak yeniden onaylandı. Şu anda, Diclegis HG tedavisinide

FDA onaylı tek ilaçtır. Hamilelik kategorisi A olarak derecelendirilmiştir. Bu ilaç, 10 mg doksilamin süksinat ve 10 mg piridoksin HCl' den oluşan gecikmeli salımlı formülasyondan oluşur. (83) Doksilamin süksinat, ilacın sedatif ve antiemetik etkilerinden sorumlu bir antihistamindir (H1 bloker) ve 10 mg piridoksin HCl, B6 vitamini formülasyonudur. B6 vitamininin vücut tarafından amino asitler, nükleik asitler, doymamış yağ asitleri, karbonhidratlar, glikojen, nörotransmitterler ve porfirinin metabolik süreçleri dahil 160' ın üzerinde enzim aktivitesinde kullanıldığı bilinmektedir ve bu nedenle, tükenmiş beslenme durumunda kullanılmaktadır. Toplam 200.000' e yakın hastayı kapsayan 12 kohort ve 5 vaka kontrol çalışmasından elde edilen verilerin sistematik bir analizi, ilaca atfedilebilecek herhangi bir risk artışı olmadığını gösterdi. Patentli formülasyonun maliyeti nedeniyle, hastalar ve doktorlar, reçetesiz satılan 12,5 mg doksilamin (25 mg' lık 0,5 tablet) artı 10-25 mg piridoksinin kullanımı dahil olmak üzere birden fazla marka dışı alternatifi denediler; bununla birlikte, bu alternatiflerin gecikmesiz formülasyonu nedeniyle, tedavinin etkinliği azalmış görünmektedir.

Metoklopramid

Metoklopramidin tam etki mekanizması açıklanmamıştır; bununla birlikte, bir anti-HT3 ilacı olduğu ve antidopaminerjik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Özellikle medüller kemoreseptör tetikleme bölgesi alanında gastrointestinal sistem peristaltizmini etkilediği bilinmektedir. Metoklopramid sedasyon, ağız kuruluğu ve distoni ile ilişkili olmasına rağmen, her iki ilaç da N/V' de benzer iyileşme ile sonuçlanmıştır. (84) Enjeksiyonlar, şurup ve tablet formunda dahil olmak üzere çoklu formülasyonlarda mevcuttur. Metoklopramid, olası ekstrapiramidal etkileri olan başka ilaçlar alan hastalarda kontrendikedir. Diğer birçok yan etkinin yanı sıra önceden var olan psikiyatrik durumların kötüleşmesine ve QT uzamasına da neden olabilir. Metoklopramid 12 haftadan fazla kullanılmamalıdır. Şu anda gebelik kategorisi B ajanı olarak derecelendirilmiştir. (85) 28.000' den fazla hastayı kapsayan geniş bir kohort çalışması, gebelik sırasında metoklopramide maruz kalma ile doğum kusurları, spontan düşük veya ölü doğum riskinde artış arasında gözlemlenen bir ilişki göstermedi. (86)

Ondansetron

Zofran' ın kullanımı, bu amaç için diğer antiemetiklerden daha üstün olduğu gösterildiğinden, öncelikle kemoterapinin neden olduğu bulantı/kusma için

bir ajan olarak başlamıştır. Metoklopramidten farklı olarak, Zofran gastrointestinal motiliteyi desteklemez ve bu nedenle kusma ve ishal semptomları vakalarında tercih edilen bir ajandır. Metoklopramid ondansetron ile karşılaştırıldığında, bulantıyı azaltmada karşılaştırılabilir düzeydeydi, ancak ondansetron kusmayı azaltmada daha büyük bir etkiye sahipti. Zofran oral veya enjekte edilebilir formları mevcuttur, alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Bu ilaç ayrıca QT uzaması ile ilişkilendirilmiştir. Gastrointestinal motiliteyi artırmadığından, gastroparezi veya ileusun şüpheli bulantı durumlarında Zofran önerilmez. (87) Zofran 1990' lardan beri hiperemesis gravidarum tedavisinde kullanılmaktadır; bununla birlikte, Birleşik Devletler' deki kullanımı, bir İsveç çalışması tarafından fetal kardiyak malformasyonlarla olan ilişkilerine ilişkin raporlar yayınlandığında kısa bir süreliğine kullanımı azalmıştır. 7.000' den fazla hastadan oluşan geniş bir kohortu içeren ileri analizler, Zofran kullanımı ile fetal malformasyonlar arasında anlamlı bir ilişki göstermedi. (88,89) Son yıllarda, Zofran yine hiperemesis gravidarumlu hastaların birincil tedavisi için en çok reçete edilen ilaç haline gelmektedir. (90) Yakın tarihli bir RCT, hiperemesis gravidarumlu 160 hastaya tedavi rastgele atandığında metoklopramid veya Zofran arasında etkinlik açısından herhangi bir farklılık göstermedi. (91)

Ek olarak, Fejzo ve arkadaşları ondansetrona maruz kalan ve maruz kalmayan 1.841 HG gebelikte sonuçları karşılaştırmış ve ondansetron alan kadınların, gebeliğin ilk 12 haftasında HG nedeniyle gebeliklerini sonlandırma oranının belirgin şekilde daha düşük ve spontan düşük oranının daha düşük olduğunu bulmuşlardır. (92) Sonuç olarak, ondansetron alan kadınların canlı doğum bildirme olasılığı daha yüksekti

Mirtazapin

Dirençli hiperemesis gravidarumlu hastaların tedavisi için literatürde mirtazapin kullanımı önerilmiştir. Mirtazapinin, depresyon gibi bir psikiyatrik tanı ile birleşen hiperemesis gravidarum vakalarında özellikle faydalı olduğu bulunmuştur. (93) Noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresan ve adrenerjik alfa 2 reseptörlerini antagonize ederek ve serotonin 5-HT2 ve 5-HT3 reseptörlerini bloke ederek etki eder. Ayrıca histaminerjik ve muskarinik etkileri vardır. İlacın anti 5-HT3 etkisinin, aynı zamanda 5-HT3 reseptörünü antagonize ederek işlev gören Zofran' inkine benzer anti-emetik özellikler sağladığına inanılmaktadır. 5-HT2 ve 5-HT3 reseptörlerinin antagonizması da anksiyolitik, yatıştırıcı ve iştah uyarıcı etkilere katkıda bulunur. (90) İlacın 15

mg'lık standart günlük dozda uygulanmasının yaklaşık 4 gün içinde kararlı duruma ulaştığı gösterilmiştir. (94) Diğer tedavi biçimlerinde başarısız olan hiperemezis gravidarumlu 15 hastadan oluşan bir vaka serisi incelemesinde, 8 hastanın bir hafta içinde mirtazapin tedavisine yanıt verdiği belgelenmiştir. (90) Bazı raporlara göre, tedavinin etkisi o kadar önemliydi ki, hastaların aksi takdirde gebelik sonlandırmayı düşündükleri halde hamileliğe devam etmelerine izin verdi. Mirtazapin, şu anda Majör Depresif Bozukluğun tedavisi için FDA onaylıdır ve travma sonrası stres bozukluğu, panik bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk, uykusuzluk, somatoform bozukluk ve şizofreni dahil olmak üzere diğer psikiyatrik durumlarda etiket dışı kullanıma sahiptir.

Bir dizi çalışma mirtazapin ve gebelikteki güvenliğini değerlendirmiştir. Bir meta-analiz, mirtazapin ve SSRI grupları arasında majör doğum kusurları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi; ancak mirtazapin, SSRI ve maruz kalmayan grup arasında majör doğum kusurlarının yüzdelerinde küçük bir genel artış kaydedildi (sırasıyla %4,1, 4,2 ve %1,3, $p=0,07$). Maruziyet, yalnızca ilk trimesterde maruz kalanlara alt analiz yapıldığında, mirtazapin, SSRI veya müdahale yapılmayan grup arasında anlamlı bir risk artışı kaydedilmedi. Mirtazapine maruz kalan 390 yenidoğan vakasının bir başka meta-analizi, majör defektlerde ilişkili bir artış oranı bulamadı. (95) Mirtazapin ve emzirme ile ilgili sınırlı veri mevcuttur; bununla birlikte, aynı meta-analiz, nispeten düşük bebek dozu nedeniyle emzirme sırasında mirtazapin kullanımının güvenli olduğunu öne sürmektedir. (96)

Prometazin

Bir tür antidopaminerjik tedavi olan prometazin, hiperemezis gravidarumlu hastalarda kullanılmıştır. Prometazin, dopamin ve serotonin reseptörlerinin zayıf merkezi sinir sistemi blokajı, muskarinin bloke edici etkileri ve ayrıca güçlü, uzun süreli antihistaminik etkisi dahil olmak üzere birçok mekanizmaya sahiptir. Prometazin, enjekte edilebilir solüsyon, fitiller, tabletler ve şurup (6,25 mg/5 mL) dahil olmak üzere birçok formülasyonda mevcuttur. Tercih edilen uygulama yolu oral iken, hiperemezis gravidarum durumunda, rektal fitiller ve kas içi uygulama kabul edilebilir alternatiflerdir. (97) Prometazin, esas olarak, ilk tedaviye dirençli hastalarda ikinci aşama bir ajan olarak kullanılır. Hiperemezis gravidarum nedeniyle hastaneye yatırılan 75 hastayı kapsayan bir randomize kontrol çalışması, 24 saat boyunca her 8 saatte bir 25 mg

prometazin veya 10 mg metoklopramid ile intravenöz tedavi arasında etkinlik açısından bir fark göstermedi. (98) Promethazin plasenta bariyerini geçtiği ve anne sütüne geçtiği gösterilmiştir. Fetus üzerindeki potansiyel nörolojik etkileri nedeniyle C kategorisi bir ilaç olarak kabul edilir.

Klonidin

Merkezi olarak etkili bir alfa-agonist olan klonidin, yaygın olarak bir antihipertansif ajan olarak kullanılır; bununla birlikte, refrakter hiperemesis gravidarumu olan hastaların tedavisinde de denenmiştir. (99) Klonidin, tablet formunda olduğu kadar solüsyon ve transdermal formda da mevcuttur. 5 gün boyunca 5 mg transdermal klonidin yaması ile tedavi edilen şiddetli refrakter hiperemesis gravidarumu olan 12 kadın üzerinde yakın zamanda yapılan bir pilot çalışma, tedavi grubunda semptomlarda önemli bir iyileşme göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçları, PUQE puanlarında önemli bir iyileşmenin yanı sıra elektrolit dengesizlikleri ve ketonüri gibi laboratuvar anormalliklerinde bir azalma olduğunu gösterdi. (100) Gelecekte, hiperemesis gravidarumda klonidinin etkinliğini ve güvenliğini analiz etmek için daha güçlü bir çalışmalar gerekecektir.

Kortikosteroidler

Hiperemesis gravidarumun kortikosteroid tedavisinin yararına dair kanıtlar tartışmalıdır. Mevcut en büyük çalışmalardan biri olan 2003 tarihli bir RCT, rutin metoklopramid ve prometazin tedavi rejimine 56 hastada kortikosteroid takviyesini değerlendirdi. Çalışmanın sonucu, kortikosteroid alan kadınların %34'ünde hiperemesis nedeniyle yeniden hastaneye yatış olurken plasebo alan kadınlarda bu oran %35 idi (101). Başka bir çalışmada, hiperemesis gravidarum nedeniyle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar, günde 3 kez intravenöz hidrokortizon 300 veya 10 mg intravenöz metoklopramid dozu ile tedavi edildi. Çalışmanın sonuç analizi, hidrokortizon grubunda tedavinin ikinci gününden itibaren kusma ataklarının sayısında önemli bir azalma olduğunu göstermiştir. (102) Başta prednizon olmak üzere kortikosteroidlerin güvenliği tartışmalıdır. Prednizon şu anda kategori C ilacı olarak derecelendirilmiştir. Gebeliğin ilk trimesterinde prednizon maruziyetinin meta-analizi, fetal oral yarı defektleri ile prednizon kullanımı arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koydu. (103)

Refrakter HG Tedavileri

Birçok kadın, mevcut tedavilerle semptomlarının düzelmesini yaşamaz. Örneğin ondansetron' un etkinliğini gösteren çalışmalar, çoğu kadının tedaviye başladıktan sonra bile günde en az bir kusma nöbeti geçirmeye devam ettiğini göstermektedir. (84) HG nedeniyle anket yapılan kadınların üçte biri, HG deneyimleri nedeniyle tekrar hamile kalmamayı seçmiştir. (104) Bu tedavilere yanıt vermeyen hastalarda, başka seçenekler de incelenmiştir.

Gelecekteki Tedavi Seçenekleri

Yakın tarihli bir Cochrane incelemesinde HG tedavisinde bir müdahalenin diğerine üstünlüğünü destekleyen çok az kanıt olduğu sonucuna varıldı. (105) Mirtazapin son derece umut vericidir ancak etkinlik ve yan etki verileri çoklu vaka çalışmaları ile sınırlıdır. Mirtazapin, özellikle depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik semptomlar yaşayan kadınlarda HG tedavisine yönelik seçenekleri genişletebilir. Bu tür çalışmalar, bakımı kişiselleştirmek için her bir tedavi seçeneğinden en fazla yararlanacak kadınların özelliklerini belirlemelidir.

TARTIŞMA

NVP ve HG gebelerde sık görülen problemler olmasına rağmen patogeneze odaklanan çalışmalar yetersizdir. Bunun nedeni, NVP' nin genellikle normal ve kendi kendini sınırlayan olarak kabul edilmesi olabilir, ancak NVP ve şiddetli HG' nin hastalık yükü büyük ölçüde hafife alınır. Son araştırmalara göre, NVP ve HG ile ilgili daha fazla klinik çalışma ve diğer çalışmalar, bu zorluğun üstesinden gelmek için hamile kadınlara farkındalık ve desteği artırıyor. 2018' de, NVP ve HG' nin ilk genom çapında ilişkilendirme çalışmasının (GWAS) keşfi, plasenta ve iştah hormonu geni GDF15' in genetik bir risk faktörü olduğunu göstererek etiyolojileri hakkında yeni bilgiler sağladı. (106) Bu, anormal gen ekspresyon seviyelerinin NVP ve HG etiyolojisine katkıda bulunabileceğini ve böylece moleküler düzeyde patogenezi anlamak için yeni ve umut verici bir yaklaşım sağladığını düşündürmektedir. Ek olarak, GDF15 tarafından kodlanan proteinlerin NVP ve HG' nin teşhisi, tahmini ve tedavisi için kullanılıp kullanılmayacağına odaklanmamız gerekiyor. Ek olarak, GDF15 -GF-RAL aksını hedefleyen ilaçlar, yüksek GDF15 seviyeleri ile ilişkili olan kanserle ilişkili kaşeksiyi tedavi etmek için de geliştirilecektir. (107) Ayrıca, GDF15' in hedeflenmesi, fare modellerinde vücut ağırlığını iyileştirebilir ve çoklu metabolik hastalıkları iyileştirebilir. (108) Başka bir çalışma, GDF15' in inhibis-

yonunun, hayvan modellerinde kanserle ilişkili kaşeksiyi tersine çevirmek için kasları ve iştahı düzelttiğini ortaya koydu. (109) Bu nedenle, gebelikte güvenli olduğu kanıtlanmışsa, GDF15 - GFRAL yolunu hedefleyen ilaçlar geliştirmek, NVP veya HG' li kadınların tedavisinde yardımcı olabilir.

Şu anda, NVP ve HG tedavisi için yalnızca birkaç antiemetik onaylanmıştır, ancak Ondansetron' un ABD'deki başarısı giderek artan bir ilgi görmektedir. (110) ABD' deki hamile kadınların %20' si ondansetron almaktadır. (111,112) Bu da NVP' nin yükünün büyük olduğunu ve NVP' yi tedavi edebilecek antiemetikler için oldukça büyük bir pazar olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, HG' de gecikmiş klinik tanı ve tıbbi yardımın ertelenmesi, prognozu baltalayan önemli faktörler olmaya devam etmektedir. (113) NVP ve HG tedavisi konusunda uluslararası bir fikir birliğine ihtiyaç vardır. (114)

KAYNAKLAR

1. Goodwin TM (2008) Hiperemesis Gravidarum. *Obstet Gynecol Clin N Am* 35 (3):401.
2. Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Koleji: Uygulama Bülteni No. 153: gebelikte bulantı ve kusma. *Obstet Gynecol* 2015; 126: e12-e24.
3. Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V: Hiperemesis gravidarum tedavisi için müdahaleler. *Cochrane Veritabanı Syst Rev* 2016; 5:1-147.
4. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhodes GG (1985) Erken gebelikte kusma epidemiyolojisi. *Obstet Gynecol* 66:612 – 616.
5. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Hamilelik sırasında bulantı ve kusma: sıklığı, yoğunluğu ve değişim kalıplarına dair ileriye dönük bir çalışma. *J Obstet Gynecol'üm.* (2000) 182 :931–7. 10.1016/S0002-9378(00)70349-8.
6. Gadsby R, Barrie-Adshhead AM, Jagger C. Hamilelik sırasında bulantı ve kusma ile ilgili ileriye dönük bir çalışma. *Br J Gen Uygulaması.* (1993) 43 :245-8.
7. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG. Erken gebelikte kusma epidemiyolojisi. *Obstet Jinekolojisi.* (1985) 66 :612–6.
8. Weigel RM, Weigel MM. Erken gebelikte bulantı ve kusma ve gebelik sonucu. Bir meta-analitik inceleme. *Br J Obstet Gynaecol.* (1989) 96 :1312–8. 10.1111/j.1471-0528.1989.tb03229.x.
9. Deuchar N. Hamilelikte mide bulantısı ve kusma: özellikle psikolojik ve sosyal yönleriyle sorunun gözden geçirilmesi. *Br J Obstet Gynaecol.* (1995) 102 :6–8. 10.1111/j.1471-0528.1995.tb09017.x.
10. Zhou Q, O'Brien B, Relyea J. Hamilelik sırasında bulantı ve kusmanın şiddeti: Ne öngörüyor? *Doğum.* (1999) 26 :108–14. 10.1046/j.1523-536x.1999.00108.x
11. Fejo MS, Trovik J, Grooten IJ, Sridharan K, Roseboom TJ, Vikanes A, et al. Hamilelikte bulantı ve kusma ve hiperemesis gravidarum. *Nat Rev Dis Primerler.* (2019) 5:62. 10.1038/s41572-019-0110-3.
12. Jansen LAW, Koot MH, Van't Hooft J, Dean CR, Bossuyt PMM, Ganzevoort W ve diğerleri. Hiperemesis gravidarum için windsor tanımı: çok paydaşlı bir uluslararası fikir birliği tanımı. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* (2021) 266 :15–22. 10.1016/j.ejogrb.2021.09.004.
13. Robinson JN, Banerjee R, Thiet MP. Hiperemesis gravidarumda K vitamini eksikliğine

Güncel Kadın Hastalıkları ve Doğum Çalışmaları IV

- bağlı koagülopati. *Obstet Gynecol.* (1998) 92 (Pt. 2):673-5. 10.1016/S0029-7844(98)00150.
14. Tian R, MacGibbon K, Martin B, Mullin P, Fejzo M. Hiperemesis gravidarumlu kadınlarda gebelik öncesi ve sonrası sorunların analizi. *Auton Neurosci.* (2017) 202 :73-8. 10.1016/j.autneu.2016.07.005.
 15. Ramskold LA, Asaria RH. Hiperemesis gravidarum'a bağlı valsalva retinopatisi. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* (2012) 162 :118-9. 10.1016/j.ejogrb.2012.02.003.
 16. Bolin M, Akerud H, Cnattingius S, Stephansson O, Wikstrom AK. Hiperemesis gravidarum ve plasental disfonksiyon bozukluklarının riskleri: popülasyona dayalı bir kohort çalışması. *BJOG.* (2013) 120 :541-7. 10.1111/1471-0528.12132.
 17. Fejzo MS, Magtira A, Schoenberg FP, Macgibbon K, Mullin PM. Uteroda hiperemesis gravidarum'a maruz kalan çocuklarda nörogelişimsel gecikme. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* (2015) 189 :79-84. 10.1016/j.ejogrb.2015.03.028.
 18. Vikanes A, Skjaerven R, Grijbovski AM, Gunnes N, Vangen S, Magnus P. Nesiller boyunca hiperemesis gravidarum nüksü: popülasyona dayalı kohort çalışması. *BMJ.* (2010) 340: c2050. 10.1097/OGX.0b013e3182021d24.
 19. Painter JN, et al. Hamilelik sırasında bulantı ve kusma oldukça kalıtsaldır. *Davran Genet.* (2016) 46 :481-91. 10.1007/s10519-016-9781-7.
 20. Zhang Y, Cantor RM, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM, Mullin PM, ve diğerleri. Hiperemesis gravidarumun ailesel toplanması. *J Obstet Gynecol'üm.* (2011) 204 :230 e1-7. 10.1016/j.ajog.2010.09.018.
 21. Fejzo MS, Sazonova OV, Sathirapongsasuti JF, Hallgrimsdottir IB, Vacic V, MacGibbon KW, ve diğerleri. Plasenta ve iştah genleri GDF15 ve IGFBP7, hiperemesis gravidarum ile ilişkilidir. *Nat Komün.* (2018) 9:1178. 10.1038/s41467-018-03258-0.
 22. Lockhart SM, Saudek V, O'Rahilly S. GDF15: beyne somatik sıkıntı ileten bir hormon. *Endocr Rev.* (2020) 41: bnaa007. 10.1210/endo/bnaa007.
 23. Uhlen M, Fagerberg L, Hallstrom BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Proteomiks. İnsan proteomunun doku tabanlı haritası. *Bilim.* (2015) 347:1260419. 10.1126/science.1260419.
 24. Zhang C, Kaye JA, Cai Z, Wang Y, Prescott SL, Liberles SD. Bulantı ile ilişkili davranışlara aracılık eden alan postrema hücre tipleri. *Nöron.* (2021) 109:461-72 e5. 10.1016/j.neuron.2020.11.010.
 25. Lerner L, Tao J, Liu Q, Nicoletti R, Feng B, Krieger B, ve diğerleri. MAP3K11/GDF15 ek-seni, kanser kaşeksisinin kritik bir sürücüsüdür. *J Kaşeksi Sarkopeni Kası.* (2016) 7 :467-82. 10.1002/jcsm.12077.
 26. Sadeghi M, Keshavarz-Fathi M, Baracos V, Arends J, Mahmoudi M, Rezaei N. Kanser kaşeksisi: tanı, değerlendirme ve tedavi. *Kritik Rev Oncol Hematol.* (2018) 127 :91-104. 10.1016/j.critrevonc.2018.05.006.
 27. Petry CJ, Ong KK, Burling KA, Barker P, Goodburn SF, Perry JRB, ve diğerleri. İkinci trimesterin başlarında dolaşımdaki GDF15 seviyeleri ile gebelikte kusma ve antiemetik kullanım ilişkileri: iç içe vaka kontrol çalışması. (2018) 3:123. 10.12688/wellcomeopenres.14818.1.
 28. Fejzo MS, Fasching PA, Schneider MO, Schwitulla J, Beckmann MW, Schwenke E, ve diğerleri. Hiperemesis gravidarum desteği nedenselliğinde GDF15 ve IGFBP7'nin analizi. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* (2019) 79 :382-8. 10.1055/a-0830-1346.
 29. Verberg ME, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG: Hyperemesis gravidarum, bir literatür taraması. *Hum Reprod Güncellemesi* 2005; 11:527-539.
 30. Ballabio M, Poshychachina M, Ekins RP (1991) Tiroid fonksiyonunda gebeliğe bağlı değişiklikler: maternal tiroidin düzenleyicisi olarak insan koryonik gonadotropinin rolü. *J Clin Endokrinol Metab* 73 (4): 824.

31. Boullion R, Naesens M, van Assche FA (1982) Hiperemesis gravidarumlu hastalarda tiroid fonksiyonu. *Am J Obstet Gynecol* 143: 922–926.
32. Bober SA, McGill AC, Tunbridge WM (1986) Hiperemesis gravidarumda tiroid fonksiyonu. *Acta Endocrinol* 111 :404–410.
33. Wilson R, McKillop JH, MacLean M (1992) Şiddetli hiperemesis gravidarumu olan hastalarda tiroid fonksiyon testi nadiren anormaldir. *Clin Endocrinol* 37 :331–334.
34. Tareen AK, Baseer A, Jaffry HF, Shafiq M. Hiperemesis gravidarumda tiroid hormonu. *J Obstet Gynaecol.* (1995) 21 :497-501. 10.1111/j.1447-0756.1995.tb01043.x.
35. Bober SA, McGill AC, Tunbridge WM. Hiperemesis gravidarumda tiroid fonksiyonu. *Açta Endokrinol.* (1986) 111 :404–10. 10.1530/acta.0.1110404.
36. Arslan EO, Cengiz L, Arslan M. Hiperemesis gravidarumda tiroid fonksiyonu ve serum leptin düzeyleri ile korelasyonu. *Int J Jinekolo Obstet.* (2003) 83 :187–8. 10.1016/S0020-7292(03)00130-9.
37. Wilson R, McKillop JH, MacLean M, Walker JJ, Fraser WD, Gray C, et al. Şiddetli hiperemesis gravidarumu olan hastalarda tiroid fonksiyon testleri nadiren anormaldir. *Klinik Endokrinol.* (1992) 37 :331-4. 10.1111/j.1365-2265.1992.tb02333.x.
38. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Geçici hipertiroidizm ve hiperemesis gravidarum: klinik yönler. *J Obstet Gynecol'üm.* (1992) 167 :648-52. 10.1016/S0002-9378(11)91565-8.
39. Fejzo MS, Myhre R, Colodro-Conde L, MacGibbon KW, Sinsheimer JS, Reddy M, ve diğerleri. Hiperemesis gravidarumun genetik analizi, hücre içi kalsiyum salma kanalı (RyR2) ile ilişkiyi ortaya koymaktadır. *Mol Hücre Endokrinol.* (2017) 439 :308–16. 10.1016/j.mce.2016.09.017.
40. Sugito Y, Sekizawa A, Farina A, Yukimoto Y, Saito H, Iwasaki M, et al.. Hiperemesis gravidarum şiddeti ile anne plazmasındaki fetal DNA konsantrasyonu arasındaki ilişki. *Klinik Kimya.* (2003) 49 :1667–9. 10.1373/49.10.1667.
41. Kaplan PB, Gücer F, Sayın NC, Yüksel M, Yüce MA, Yardım T. Gebeliğin ilk üç ayında hiperemesis gravidarumlu kadınlarda maternal serum sitokin düzeyleri. *Fertil Steril.* (2003) 79 :498-502. 10.1016/S0015-0282(02)04699-X.
42. Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R, Araki T. Hiperemesis gravidarumlu kadınlarda plazma adenosin konsantrasyonları artar. *Clin Chim Acta.* (2004) 342 :99–103. 10.1016/j.cccn.2003.12.004.
43. Ohashi K, Saji F, Kato M, Wakimoto A, Tanizawa O. Tümör nekroz faktörü-alfa, insan koryonik gonadotropin salgısını inhibe eder. *J Clin Endokrinol Metab.* (1992) 74 :130–4. 10.1210/jcem.74.1.1727811.
44. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hiperemesis gravidarum, bir literatür taraması. *Hum Reprod Güncellemesi.* (2005) 11 :527–39. 10.1093/humupd/dmi021.
45. Goodwin TM. Gebeliğin bulantı ve kusması: bir obstetrik sendrom. *J Obstet Gynecol'üm.* (2002) 186: S184–9. 10.1067/mob.2002.122592.
46. Bustos M, Venkataraman R, Caritis S. Hamilelikte bulantı ve kusma; yeni ne var? *Auton Neurosci Temel Kliniği.* (2017) 202 :62–72. 10.1016/j.autneu.2016.05.002.
47. Golberg D, Szilagyı A, Graves L (2007) Hiperemesis gravidarum ve helicobacter pylori enfeksiyonu: sistematik bir derleme. *Obstet Gynecol* 110 (3):695.
48. Li L, Li L, Zhou X, Xiao S, Gu H, Zhang G, 2015. Enfeksiyon, hiperemesis gravidarum riskinin artmasıyla ilişkilidir: bir meta-analiz 2015.
49. Niemeijer M, Grooten I, Vos N, Bais J, van Der Post J, Mol B, Roseboom T, Leeflang M, Painter RC (2014) Hiperemesis gravidarum için teşhis belirteçleri: sistematik bir derleme ve metaanaliz. *Am J Obstet Gynecol* 211.
50. Sandven I, Abdelnoor M, Nesheim BI, Melby KK (2009) Helicobacter pylori enfeksiyonu ve hiperemesis gravidarum: vaka kontrol çalışmalarının sistematik bir incelemesi ve meta-a-

- nalizi. *Açta Obstet Gynecol Scand* 88 (11):1190.
51. Grooten IJ, Den Hollander WJ, Roseboom TJ, Kuipers EJ, Jaddoe VW, Gaillard R, Painter RC: *Helicobacter pylori* enfeksiyonu: gebelikte kusma şiddetinin ve olumsuz doğum sonucunun bir göstergesi. *Ben J Obstet Gynecol* 2017;216:512.e1-e9.
 52. El Younis CM, Abulafia O, Sherer DM (1998) Şiddetli hiperemezis gravidarumun oral eritromisine hızlı belirgin tepkisi. *J Perinatol* 15 (9): 533.
 53. Jacoby EB, Porter KB (1999) *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve kalıcı hiperemezis gravidarum. *J Perinatol* 16 (2):85.
 54. Niemeijer M, Grooten I, Vos N, Bais J, van Der Post J, Mol B, Roseboom T, Leeflang M, Painter RC (2014) Hiperemezis gravidarum için teşhis belirteçleri: sistematik bir derleme ve metaanaliz. *Am J Obstet Gynecol* 211 (2).
 55. Sifakis S, Koukou Z, Spandidos DA. Hücresiz fetal DNA ve gebelikte ilgili komplikasyonlar (inceleme). *Mol Med Tem.* (2015) 11 :2367–72. 10.3892/mmr.2014.3118.
 56. Sekizawa A, Sugito Y, Iwasaki M, Watanabe A, Jimbo M, Hoshi S, et al. Hiperemezis gravidarumlu kadınların plazmasında hücresiz fetal DNA artar. *Klinik Kimya.* (2001) 47 :2164–5. 10.1093/clinchem/47.12.2164.
 57. Kjeldgaard HK, Eberhard-Gran M, Benth JŠ, Nordeng H, Vikanes ÅV: Depresyon tarihi ve hiperemezis gravidarum riski: popülasyona dayalı bir kohort çalışması. *Arch Kadın Ruh Sağlığı* 2017;20:397-404.
 58. Christodoulou-Smith J, Gold JI, Romero R, Goodwin TM, Macgibbon KW, Mullin PM, Fejzo MS: Hiperemezis gravidarum ile komplike olan hamileliği takiben travma sonrası stres belirtileri. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:1307-1311.
 59. Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Koleji: Uygulama Bülteni No. 153: gebelikte bulantı ve kusma. *Obstet Gynecol* 2015;126:e12-e24.
 60. Patterson AM: Hiperemezis Gravidarum. *Ferri'nin Klinik Danışmanı* 2017;6:629-629i.
 61. Lee NM, Saha S: Hamilelikte bulantı ve kusma. *Gastroenterol Kliniği Kuzey Am* 2011;40:309-334.
 62. Ebrahimi N, Maltepe C, Bournissen FG, Koren G: Gebeliğin bulantı ve kusması: 24 saatlik gebeliğe özgü kusma ölçümü (PUQE-24) ölçeği kullanılarak. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:803-807.
 63. Mullin PM, Ching C, Schoenberg F, Macgibbon K, Romero R, Goodwin TM, Fejzo MS (2012) Uzun süreli hiperemezis gravidarum ile ilişkili risk faktörleri, tedaviler ve sonuçlar. *Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The European Association Of The European Association Of Perinatal Medicine, Federation Of Asia And Oceania Perinatal Societies, The International Society Of Perinatal Obstetricians* 25 (6):632.
 64. Gardian G, Voros E, Jardanhazy T, Ungurean A, Vecsei L (1999) Wernicke'nin hiperemezis gravidarum tarafından indüklenen ensefalopatisi. *Acta Neurol Scand* 99 :196–198.
 65. Peeters A, van de Wyngaert F, Van Lierde M, Sindic CJ, Laterre EC (1993) Wernicke ensefalopatisi ve hiperemezis gravidarum tarafından indüklenen santral pontin miyelinoliz. *Acta Neurol Belg* 93 :276–282.
 66. Goodwin TM (1998) Hiperemezis gravidarum. *Clin Obstet Gynecol* 41: 597-605.
 67. McCarthy FP, Khashan AS, North RA, Moss-Morris R, Baker PN, Dekker G, Poston L, Kenny LC, Wang H (2011) Hiperemezis gravidarum ile bilişsel, davranışsal ve duygusal iyi oluş arasındaki ilişkileri araştıran ileriye dönük bir kohort çalışması hamilelik PLoS One 6 (11).
 68. Poursharif B, Korst LM, Fejzo MS, Macgibbon KW, Romero R, Goodwin TM (2007) Hiperemezis gravidarumun psikososyal yükü. *J Perinatol* 28 (3):176–181.
 69. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B: Hiperemezis gravidarum ile komplike olan gebeliklerin sonuçları. *Obstet Gynecol* 2006;107:285-292.

70. Kuru O, Sen S, Akbayır O, Göksedef BP, Özürmeli M, Attar E, Saygılı H: Sonuçları hipere-mezis gravidarum ile komplike olan gebelikler. Arch Gynecol Obstet 2012;285:1517-1521.
71. Bischoff SC, Renzer C (2006) Bulantı ve beslenme. Otonom Sinirbilim: Temel ve Kli-nik 129 (1):22.
72. Jednak MA, Shadigian EM, Kim MS, Woods ML, Hooper FG, Owyang C, Hasler WL (1999) Protein yemekleri, ilk trimester gebelikte mide bulantısını ve mide yavaş dalga arit-mik aktivitesini azaltır. Am J Physiol 277 (4 Pt 1): G855.
73. Keating A, Chez RA (2002) Erken gebelikte bir antiemetik olarak zencefil şurubu. Alterna-tif Ther Health Med 8 (5):89.
74. Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A, 2014. Gebeliğe bağlı bulantı ve kusma tedavisin-de zencefilin etkisinin ve güvenliğinin sistematik bir incelemesi ve meta-analizi. Beslenme Dergisi 13.
75. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J (1991) Vitamin B6, gebelikte bulantı ve kusma için etkili bir tedavidir: randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma. Obstet Gynecol 78 (1):33.
76. Chittumma P, Kaewkiattikun K, Wiriyasiriwach B (2007) Erken gebelikte bulantı ve kusma tedavisi için zencefil ve B6 vitamininin etkinliğinin karşılaştırılması: randomize, çift kör kontrollü bir çalışma. Tayland Tabipler Birliği Dergisi = Chotmaihet Thangphaet 90 (1):15.
77. Schuster K, Bailey LB, Dimperio D, Mahan CS (1985) Sabah bulantısı ve hamile kadınların vitamin B 6 durumu. İnsan Beslenmesi: Klinik Beslenme 39 (1):75.
78. Habek D, Barbir A, Habek JC, Janculiak D, Bobic-Vuković M. Hiperemezis gravidarum tedavisinde Pc 6 akupunktur noktasının akupunktur ve akupresür başarısı. Forsch Komp-lementarmed Klass Naturheilkd. (2004) 11 :20-3. 10.1159/000077192.
79. Vickers AJ. Akupunkturun sağlık üzerinde belirli etkileri olabilir mi? Akupunktur antiemezis denemelerinin sistematik bir derlemesi. JR Soc Med. (1996) 89 :303-11. 10.1177/014107689608900602.
80. Carlsson CP, Axemo P, Bodin A, Carstensen H, Ehrenroth B, Madegard-Lind I, et al. Ma-nuel akupunktur hiperemezis gravidarumu azaltır: plasebo kontrollü, randomize, tek kör, çapraz çalışma. J Ağrı Belirtisi Yönet. (2000) 20 :273-9. 10.1016/S0885-3924(00)00185-8.
81. Tan P, Norazilah MJ, Omar SZ: Hiperemezis gravidarumun normal salin rehidrasyonu ile karşılaştırıldığında dekstroz salin: randomize kontrollü bir çalışma. Obstet Gynecol 2013;121(2 pt 1):291-298.
82. Spruill SC, Kuller JA: Wernicke ensefalopatisi ile komplike olan hiperemezis gravida-rum. Obstet Gynecol 2002;99(5 pt 2):875-877.
83. Longo L: Gecikmeli Salımlı Doksilamin-Piridoksin İlaç Monografisi. VA Eczane Faydaları Yönetimi, 2015.
84. Abas MN, Tan PC, Azmi N, Omar SZ (2014) Ondansetron ile hiperemezis gravidarum için metoklopramid karşılaştırması: randomize kontrollü bir çalışma. Obstet Gyne-col 123 (6):1272.
85. Amerikan Sağlık Derneği - Sistem Eczacıları, Metoklopramid Hidroklorür İlaç Monografi-si. AHFS DI Essentials, 2017.
86. Pasternak B, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, Melbye M, Hviid A: Gebelikte metoklop-ramid ve majör konjenital malformasyonlar ve fetal ölüm riski. JAMA 2013;310:1601-1611.
87. Amerikan Sağlık Derneği - Sistem Eczacıları, Zofran İlaç Monografi. AHFS DI Essentials, 2017.
88. Pasternak B, Svanstrom H, Hviid A: Ondansetron gebelikte ve olumsuz fetal sonuç riski. N Engl J Med 2013;368:814-823.
89. Einarson A, Maltepe G, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G: Ondansetron'un gebelikte bu-lantı ve kusma için güvenliği: prospektif karşılaştırmalı bir çalışma. BJOG 2004;111:940-943.

Güncel Kadın Hastalıkları ve Doğum Çalışmaları IV

90. Abramowitz A, Miller ES, Wisner KL: Hiperemesis gravidarum için tedavi seçenekleri. Arch Kadın Ruh Sağlığı 2017;20:363-372.
91. Abas MN, Tan PC, Azmi N, Omar SZ: Ondansetron ile hiperemesis gravidarum için metoklopramid karşılaştırması: randomize kontrollü bir çalışma. Obstet Gynecol 2014;123:1272-1279.
92. Fejzo MS, MacGibbon KW, Mullin PM. Amerika Birleşik Devletleri'nde gebelikte ondansetron ve olumsuz fetal sonuç riski. Reprod Toksikol. (2016) 62 :87-91. 10.1016/j.reprotox.2016.04.027.
93. Omay O, Einarson A: Mirtazapin gebelikte bulantı ve kusma için etkili bir tedavi midir? Bir vaka serisi. J Clin Psychopharmacol 2017;37:260-261.
94. Anttila S, Leinonen EV: Mirtazapinin farmakolojik ve klinik profilinin gözden geçirilmesi. CNS İlaç Rev 2001;7:249-264.
95. Winterfeld U, Klinger G, Panchaud A, Stephens S, Arnon J, Malm H, Te Winkel B, Clementi M, Pistelli A, Maňáková E, Eleftheriou G, Merlob P, Kaplan YC, Buclin T, Rothuizen LE: Anneden sonraki gebelik sonucu mirtazapine maruz kalma: çok merkezli, ileriye dönük bir çalışma. J Clin Psychopharmacol 2015;35:250-259.
96. Smit M, Dolman KM, Honig A: Hamilelik ve emzirme döneminde Mirtazapin - sistematik bir inceleme. Eur Neuropsychopharmacol 2016;26:126-135.
97. Smith HS, Cox LR, Smith BR: Dopamin reseptör antagonistleri. Ann Palliat Med 2012;1:137-142.
98. Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ: Hiperemesis gravidarum için metoklopramid ile karşılaştırıldığında Promethazine: randomize kontrollü bir çalışma. Obstet Gynecol 2010;115:975-981.
99. Simpson SW, Goodwin TM, Robins SB, Rizzo AA, Howes RA, Buckwalter DK, Buckwalter JG: Psikolojik faktörler ve hiperemesis gravidarum. J Wones Sağlık Toplumsal Cinsiyete Dayalı Med 2001;10:471-477.
100. Maina A, Arrotta M, Cicogna L, Donvito V, Mischinelli M, Todros T, Rivolo S: Şiddetli hiperemesis tedavisinde transdermal klonidin. Bir pilot randomize kontrol denemesi: CLONEMESI. BJOG 2014;121:1556-1562.
101. Yost NP, McIntire DD, Wians FH Jr, Ramin SM, Balko JA, Leveno KJ: Gebeliğe bağlı hiperemesis için kortikosteroidlerin randomize, plasebo kontrollü bir denemesi. Obstet Gynecol 2003;102:1250-1254.
102. Bondok RS, El Sharnouby NM, Eid HE, Abd Elmaksoud AM: Darbeli steroid tedavisi, inatçı hiperemesis gravidarum için etkili bir tedavidir. Crit Care Med 2006;34:2781-2783.
103. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, Friesen MH, Jacobson S, Kasapinovic S, Chang D, Diav-Citrin O, Chitayat D, Nulman I, Einarson TR, Koren G: Doğum annenin kortikosteroidlere maruz kalmasından sonraki kusurlar: prospektif kohort çalışması ve epidemiyolojik çalışmaların meta-analizi. Teratoloji 2000;62:385-392.
104. Fejzo MS, Ingles SA, Wilson M, Wang W, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM (2008) Etkilenen bireylerin akrabaları arasında gebelikte şiddetli bulantı ve kusma ve hiperemesis gravidarumun yüksek prevalansı. European Journal of Obstetrics And Gynecology 141 (1):13.
105. Boelig Rupsa C., Barton Samantha J., Saccone Gabriele, Kelly Anthony J., Edwards Steve J. ve Berghella Vincenzo (2016) Hiperemesis gravidarum tedavisi için müdahaleler. Cochrane Sistematik İnceleme İncelemeleri Veritabanı.
106. Fejzo MS, Sazonova OV, Sathirapongsasuti JF, Hallgrimsdottir IB, Vacic V, MacGibbon KW, ve diğerleri. Placenta ve iştah genleri GDF15 ve IGFBP7, hiperemesis gravidarum ile ilişkilidir. Nat Komün. (2018) 9:1178. 10.1038/s41467-018-03258-0.

Güncel Kadın Hastalıkları ve Doğum Çalışmaları IV

107. Lerner L, Hayes TG, Tao N, Krieger B, Feng B, Wu Z, ve diğerleri. Plazma büyüme farklılaşma faktörü 15, kanser hastalarında kilo kaybı ve ölüm oranı ile ilişkilidir. *J Kaşeksi Sarkopeni Kası*. (2015) 6 :317–24. 10.1002/jcsm.12033.
108. Xiong Y, Walker K, Min X, Hale C, Tran T, Komorowski R, ve diğerleri. Obeziteyi tedavi etmek için uzun etkili MIC-1/GDF15 molekülleri: farelerden maymunlara kanıt. *Sci Transl Med*. (2017) 9: eaan8732. 10.1126/scitranslmed.aan 8732.
109. Lerner L, Tao J, Liu Q, Nicoletti R, Feng B, Krieger B, ve diğerleri. MAP3K11/GDF15 ek-seni, kanser kaşeksisinin kritik bir sürücüsüdür. *J Kaşeksi Sarkopeni Kası*. (2016) 7 :467–82. 10.1002/jcsm.12077.
110. Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Bateman BT. Yenidoğan-ondansetron vakası için hamilelikte ilaçların potansiyel risklerini bağlamsallaştırma. *JAMA Pediatr*. (2020) 174 :747–8. 10.1001/jamapediatrics. 2020.1325.
111. Metz TD. Hamilelikte esrar kullanımındaki yenilikler nelerdir? Geçen yılın en iyi makaleleri *Obstetr Jinekolo*. (2018) 131:5945.10.1097/ AOG.0000000000002514.
112. Zambelli-Weiner A, Via C, Yuen M, Weiner DJ, Kirby RS. İlk trimester ondansetron maruziyeti ve yapısal doğum kusurları riski. *Reprod Toksikolo*. (2019) 83 :14–20. 10.1016/j.repro-tox.2018.10.010.
113. Stokke G, Gjelsvik BL, Flaatten KT, Birkeland E, Flaatten H, Trovik J. Hyperemesis gravidarum, nazogastrik tüple beslenme ile beslenme tedavisi: 10 yıllık geriye dönük bir kohort çalışması. *Acta Obstetr Gynecol Scand*. (2015) 94 :359–67. 10.1111/aogs.12578.
114. Jansen LAW, Koot MH, Van't Hooft J, Dean CR, Bossuyt PMM, Ganzevoort W, ve diğerleri. Hiperemesis gravidarum için windsor tanımı: çok paydaşlı bir uluslararası fikir birliği tanımı. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. (2021) 266 :15–22. 10.1016/j.ejogrb.2021.09.004.