



Konu Yazarı

Y. Doç. Dr. A.Serhan CEVRİOĞLU

Doç. Dr. İdris KOCAK

Yazışma adresi

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Kadın Hastalıkları ve

Doğum Anabilim Dalı

AFYON

**HİPERREMESİS GRAVİDARUM:
TANI VE TEDAVİDE GÜNCEL
YAKLAŞIMLAR**

Gebelik bulantı kusması (morning sickness) gebeliğin birinci trimesterinde gebelerin yaklaşık % 50 ile 80'ninde görülmekte ve kadınların sosyal, profesyonel ve ailevi yaşantıları üzerinde olumsuz etkilere yol açmaktadır⁽¹⁾. Daha ağır bulantı-kusma tablosuyla seyreden Hiperemesis Gravidarum (H.Gravidarum) ise kilo kaybına (vücut ağırlığının $\geq 5\%$ 'i) yol açacak düzeyde aşırı bulantı, kusma ve dehidratasyon, ketozis, elektrolit ve asid-baz dengesizliği, bazen de hepatik ve renal yetmezlik ile seyredilen bir klinik tablodur⁽²⁾.

H.Gravidarum'un klinik bulguları tipik olarak gebeliğin 4 ile 8. haftaları arasında başlayıp, genellikle 20. gebelik haftasından önce sonlanmaktaysa da, nadiren bulguların gebelik boyunca devam ettiği inatçı vakalarla da karşılaşılabilir⁽³⁾. H.Gravidarum insidansının toplumdan topluma değişmekle birlikte, genellikle % 0.5-1 civarında olduğu kabul edilmektedir⁽⁴⁾.

Yazıda bulantı kusması ve H.Gravidarum'un etyopatogenezi ve tedavi uygulamalarıyla ilgili bilgiler son yıllara ait literatür verileri ışığında ele alındı.

ETİYOLOJİ

H.Gravidarum'un nedeni tam olarak bilinmemektedir. H.Gravidarum'a yol açtığı, ya da şiddetlendirdiği kabul edilen etkenler şunlardır: Gebelik hormonları (Human Chorionic Gonadotropin [hCG], estradiol (E2), progesterone), hipertiroidizm, üst gastrointestinal sistem (GİS) dismotilitesi, immün sistem disfonksiyonu, beslenme bozuklukları, Helicobacter pylori (H. pylori) enfeksiyonu ve psikolojik faktörler. Bu kadar çok sayıda etken sıralanmasına karşın, bugüne kadar bu etkenlerden hiçbiriyile hastalığın etyopatogenezi tam olarak açıklanamamıştır.

Hormonal teori

hCG

H.Gravidarum'un klinik belirtileri genellikle serum beta hCG (β -hCG) seviyelerinin en yüksek düzeylere ulaştığı gebeliğin ilk trimesterinde ortaya çıkar. Yine β -hCG seviyelerinin normalden daha yüksek seyrettiği çoğul gebelikler ve gestasyonel trofoblastik hastalıklarda da H.Gravidarum kliniğinin daha sık gözlemlendiği bilinmektedir. Bununla birlikte, H.Gravidarum'lu hastalarla kontrol grubundaki gebeleri karşılaştıran çalışmalarda serum β -hCG seviyelerini yüksek bulan araştırmacıların yanı sıra, farklılık bulamayanlarda vardır^(5,6).

Östrojen ve progesteron

Progesteron tek başına veya östrojenle birlikte bulantı kusmaya neden olabilir. Progesteronun düz kas kontraksiyonunu azalttığı, bu nedenle mide motilitesini ve dolayısıyla mide boşalmasını olumsuz yönde etkileyerek, bulantı kusmaya neden olabileceği bildirilmiştir⁽⁷⁾. Walsh ve ark. fizyolojik seviyelerdeki progesteron ve östrojenin sağlıklı kadınlarda postprandial gastrik disritmiyi uyurarak bulantıya neden olabildiğini göstermişlerdir⁽⁷⁾. Buna karşın bulantı kusması olan ve olmayan gebe grupları arasında serum progesteron seviyeleri arasında farklılık gösteremeyen araştırma sonuçları da bulunmaktadır⁽⁶⁾.

Hipertiroidizm

H.Gravidarum'lu gebelerin 2/3'ünde geçici bir hipertiroidi oluşmaktadır⁽⁸⁾. hCG ile tiroid stimulan hormon (TSH) hem yapısal, hem de etkileşim gösterdikleri reseptörler yönüyle benzerlik göstermektedir. Yapılan araştırmalarda hCG'nin tirootropik aktivitesi net bir biçimde ortaya konulmuştur⁽⁹⁾. Goodwin ve ark. gebelerdeki yüksek hCG seviyesi ve hipertiroidizm ile bulantı kusma şiddetinin doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir⁽⁵⁾.

H.Gravidarum'la birlikte görülen geçici hipertiroidizm genellikle ikinci trimester ortalarına doğru kendiliğinden gerilediğinden, bu hastalara antitiroid tedavi uygulanması önerilmemektedir⁽¹⁰⁾. Bununla birlikte nabız ritmi 120 atım/dakika'nın üzerinde seyreden (şiddetli taşikardik) ve palpabl tiroid bezi olan hastalarda Graves hastalığı düşünülmeli ve tanı kesinleştirildiği takdirde antitiroid tedaviye başlanmalıdır⁽¹⁰⁾.

Üst gastrointestinal sistem (GİS) dismotilitesi

Gastrik peristaltik kasılmalar midenin fundusu ile korpusu arasında yer alan gastrik pace-maker bölgesinden başlatılır. Bu bölgede sirküler ve longitudinal kas lifleri arasında yer alan özelleşmiş Cajal hücreleri ritmik elektrik uyarılarının oluşturulmasından sorumludur⁽¹¹⁾. Bu merkezden depolarizasyon ve repolarizasyon dalgalarıyla oluşturulan elektrik akımları, dakikada 3 kez dairesel ve doğrusal yönde yayılarak, normal mide peristaltizm sıklığını oluştururlar. Normal gastrik peristaltizmin bozulduğu durumlar (gastrik disritmiler) bulantıya yol açmaktadır. Gastrik disritmiler bradigastri (dakikada 1-2.5 peristaltik hareket) veya taşigastri (dakikada 3.7-10 peristaltik hareket) olarak sınıflanmaktadır.

Koch ve ark. farklı şiddetlerde bulantı kusması olan gebelerde elektrogastrogram (EGG) ile gastrik myoelektrik

ritmi ölçmüşler, ve hasta grubunda gastrik disritmi oranını % 81 (26/32), sağlıklı gebelerde ise % 12 (2/17) bulmuşlardır (12). Östrojen-progesteron kombinasyonu almakta olan kadınlara verilen test yemekleri gastrik disritmiye yol açarken, hormonal ilaç kullanmayanlarda aynı yemeklerin normal gastrik ritmi etkilemediği görülmüştür⁽⁷⁾.

EGG kaydı epigastrium'a yerleştirilen EKG elektrodu benzeri elektrodlarla yapılabilen, non-invazif bir işlemdir. EGG ölçümleri gebelik bulantı kusmasının fizyopatolojisinin araştırılmasında yardımcı olabilir.

İmmunolojik nedenler

Minagawa ve ark. gebelik süresince immün yanıtı izlemişler ve gebeliğin devamı için granülositler, natural killer (NK) ve ekstratimik hücrelerin aktivasyonunun gerekli olduğunu saptamışlardır⁽¹³⁾. İmmün yanıtın aşırı aktivasyonunun H.Gravidarum'uda içine alan birçok hastalığın nedeni olabileceğini, H.Gravidarum'da kan ve uterin NK ve ekstratimik T hücrelerinin seviyelerinin arttığını belirtmişlerdir. Leylek ve ark. H.Gravidarum'lu gebelerde immünoglobulinlerin, C3, C4 ve lenfosit seviyelerinin sağlıklı gebelere göre daha yüksek seviyelerde olduğunu göstermişlerdir⁽¹⁴⁾.

Beslenme bozuklukları

Eser element yoksunluklarının H.Gravidarum etyogenezinde rol oynayabileceği iddia edilmiş, ancak plazma ve eritrosit çinko, bakır ve magnezyum seviyeleri yönünden sağlıklı gebelerle H.Gravidarum'lular yapılan karşılaştırmalarda belirgin bir farklılık saptanamamıştır⁽¹⁵⁾.

H. pylori enfeksiyonu

1998 yılında yayınlanan bir araştırmanın sonuçlarına göre H.pylori enfeksiyonu ile H.Gravidarum arasında kuvvetli bir ilişki olduğu iddia edilmiştir⁽¹⁶⁾. Araştırmada H.pylori'ye karşı serumda oluşan Ig G türü özgül antikorlar yönünden H.Gravidarum'lu grupta % 90'nın üzerinde pozitiflik saptanırken, kontrol grubunda bu oran % 50'nin altında bulunmuştur. Koçak ve ark. araştırma sonuçları da bu bulguları destekler nitelikte sonuçlanmıştır⁽¹⁷⁾.

H.pylori ile H.Gravidarum arasında bir ilişki kurulmuş olması mantıklı bir yaklaşımdır. Çünkü H.pylori'nin akut ve kronik gastrit, gastrik-duodenal ülserler, gastrik adenokarsinom gibi mide rahatsızlıklarının oluşumunda önemli rol oynadığı kabul edilmektedir⁽¹⁸⁾.

Araştırmacılar gebelik nedenli artan steroid hormonunun humoral ve hücresele immünite üzerine

etkisiyle ya da vucutta sıvı-elektrolit dengesi üzerindeki etkileriyle gastrik asiditeyi değiştirerek, subklinik H.pylori enfeksiyonunun belirgin hale gelmesine yol açtığını öne sürmüşlerdir^(16,17). H. pylori Ig G seroloji pozitifliği aktif enfeksiyonun yanısıra, yıllar önce geçirilmiş hatta eradike edilmiş bir enfeksiyonun da göstergesi olabilmektedir⁽¹⁹⁾. Aktif H.pylori enfeksiyonunu saptamak için gastroskopik biyopsi, üre soluk ve gaita antijen testlerinin kullanılması önerilmektedir⁽²⁰⁾. Bağış ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, klasik destekleyici tedaviye dirençli 20 H.Gravidarum'lu ve asemptomatik 10 gönüllü gebe üzerinde gastroskopik gözlem sonrası biyopsi almışlardır⁽²¹⁾. Histopatolojik incelemede H.Gravidarum'lu 20 gebeden 19'unda (95%), asemptomatik gebelerin ise yarısında (50%) H.pylori saptanmıştır (p: 0.009). Cevrioğlu ve ark. 27 H.Gravidarum'lu ve 97 asemptomatik gebeden aldıkları gaita örneklerini H.pylori gaita antijen testi pozitiflik oranları yönüyle karşılaştırdıklarında, iki grup arasında önemli farklılık olduğunu (sırasıyla %40.7 ve %12.4, p: 0.001) ortaya koymuşlardır⁽²²⁾. Sonuç olarak midede H.pylori enfeksiyonunun varlığı gebelerde dispeptik şikayetlerin oluşmasını uyurabildiği gibi, gebelik bulantı kusmaları da subklinik bir H.pylori enfeksiyonunun belirgin hale gelmesine neden olabilir. Tedaviye dirençli bulantı kusma ile birlikte belirgin dispeptik yakınmaları ve epigastrik ağrı şikayetleri olan gebelerde aktif H.pylori enfeksiyonunun araştırılması, pozitiflik saptananlarda H.pylori eradikasyonunun tedavi seçenekleri arasında sunulması mantıklı bir yaklaşım gibi görünmektedir.

Psikolojik nedenler

H.Gravidarum'un kişiliği gelişmemiş, bağımlı, histerik, depressif veya sinirli yapıdaki kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir⁽²³⁾. H.Gravidarum'un özellikle aileden ve ev ortamından kaynaklanan psikolojik çatışmalar nedeniyle, muhtemelen gebeliğe karşı bir protesto eylemi olarak geliştirildiği düşünülmektedir. Gebenin ev ortamından ayrılması ya da tekrar dönmesinin hastalık bulgularının gerileme veya şiddetlenmesine yol açabilmesi, ayrıca hipnoz ve antidepressif ilaç kullanımı gibi psikiyatrik tedavi yöntemlerinin, H.Gravidarum'lu hastaların tedavisinde faydalı olabileceğinin gösterilmiş olması, hastalara yaklaşımda psikolojik faktörlerin de göz önünde bulundurulmasını gerektirmektedir^(24,25).

Ayrıca şiddetli bulantı kusmalar nedeniyle dehidratasyon ve malnutrasyon gelişen, tedavi çabalarına rağmen klinik tablosu düzilemeyen hastaların psikolojik

desteğe ihtiyaçları vardır. Hastanın gebeliğini sonlandırmak isteği, hastanın bu gebeliğinin planlanmadan olduğunu göstermekten çok hastanın içinde bulunduğu çaresizliğin göstergesi olarak değerlendirilmelidir.

AYIRICI TANI

H.Gravidarum'un tanısı gebelikte bulantı kusmaya neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanmasıyla konulmaktadır (Tablo 1),⁽²⁶⁾. Dirençli bulantı kusma şikayetiyle başvuran gebelerde detaylı bir öykü alınmalı, fizik muayeneyle tüm sistemler gözden geçirilmeli ve öncelikle düşünülen patolojiyi ortaya koymak üzere seçilen laboratuvar testleri istenmelidir.

Tablo 1: Gebelikte dirençli bulantı kusma şikayetiyle başvuran hastalarda ayırıcı tanı (26)

Gastrointestinal hastalıklar	Metabolik hastalıklar
Gastroenterit	Diabetik ketoasidoz
Bilier sistem hastalıkları	Porfiriya
Hepatit	Addison hastalığı
İntestinal tıkanıklık	Hipertiroidi
Peptik ülser (H.pylori?)	Nörolojik hastalıklar
Pankreatit	Pseudotümör serebri
Appendisit	Vestibüler lezyonlar
Genitoüriner hastalıklar	Migren baş ağrısı
Pyelonefrit	Santral sinir sistem tümörleri
Üremi	Gebelik ilişkili durumlar
Dejenere uterin leiomyom	Gebelik bulantı-kusması
Torsiyon (adnoksler)	Gebelikte akut yağlı karaciğer
Böbrek taşı	Preeklampsi
	İlaç toksisitesi veya intoleransı

HİPEREMEZİSİN KOMPLİKASYONLARI

Anneye ait komplikasyonlar

H.Gravidarum' da anneye ait komplikasyonlar, benign ve hayatı tehdit edenler olarak iki başlık altında toplanabilir. Kilo kaybı, dehidratasyon, malnutrisyona bağlı asidoz, kusmaya bağlı alkaloz, hipokalemi, kas güçsüzlüğü, tetani, K vitamini yetmezliğine bağlı koagülasyon bozuklukları ve psikolojik bozukluklar tedavisi nisbeten daha kolay olan benign komplikasyonlar içinde sayılabilir⁽²⁶⁾. H.Gravidarum nedeniyle oluşabilen ve hayatı tehdit eden komplikasyonlar arasında Wernicke ensefalopatisi, santral pontin myelinolizis (osmotik demiyelinizasyon sendromu), Mallory-Weiss yırtıkları,

özefagus rüptürü, pnömotoraks, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri sayılabilir^(27,30).

Wernicke ensefalopatisi (WE)

Vitamin B1 (thiamine) eksikliği ile olan Wernicke ensefalopatisi, diplodi, anormal göz hareketleri, ataksi ve konfüzyon ile karakterizedir. Tipik göz bulguları altıncı sinir felci, dik bakış felci (gaze palsy) veya nistagmustan oluşur. Dekstroz içeren damar içi sıvılar zamanından önce WE oluşmasına yol açabilir. Bu nedenle replasman sıvılarıyla birlikte hastaya verilecek vitaminlerin seçimi önemlidir. Tekin ve ark. yaklaşık iki ay süreli dekstroz ve elektrolit içeren mayilerle tedavi edildikten sonra refere edilen bir olguda, perantral replasman mayisine B6 ve C vitaminleri konulmasına rağmen WE bulguları ortaya çıktığını göstermişlerdir⁽³¹⁾. Bu nedenle replasman mayilerinin içine konulan B vitamini sadece B6 (pyridoxine) değil, aynı zamanda B1 (thiamine)'de içeren kombine preparat tarzında olmalıdır. WE tanısı, düşük kırmızı küre transketolaz (thiamin bağımlı enzim) aktivitesi veya artmış thiamine pyrofosfat etkisi ile teyid edilebilir. Güçlendirilmiş magnetik rezonans görüntüleme (MRI) ile akut WE hastalarında aqueduct ve dördüncü ventrikül etrafında simetrik lezyonlar tespit edilebilir^(27,31). Bu lezyonlar thiamin tedavisi ile kaybolmaktadır. Her ne kadar thiamin replasmanı başlanması ile WE bulguları geriler ise de, retrograde amnezi, konfobulasyon (korsakof psikozu), öğrenme kabiliyetinde bozulma gelişenlerde iyileşme oranı %50'lerde kalmaktadır⁽²⁹⁾.

Santral pontin myelinolizis

Hiponatremi (plazma sodyumu <120 mEq/L), uyuşukluk, kasılmalar ve solunum durmasına yol açabilir. Hem ciddi hiponatremi hem de onun çabuk düzeltilmesi santral pontin myelinolizise yol açabilir. Bu durum bazal pons santralinde simetrik myelin harabiyetine neden olur. Bu ise piramidal traktus bulgularına, spastik quadriparezi, pseudobulber palsy ve bilinç bozulmasına sebep olur. Nadir ancak kalıcı beyin hasarı hatta ölüme yol açabilen bir komplikasyondur Santral pontin myelinolizis ve WE gebelik esnasında birlikte olabilir. Thiamin eksikliği, myelin kılıfları sodyum değişikliklerine karşı daha hassas hale getirir⁽²⁹⁾.

Diğer komplikasyonlar

Hiperemezisde anemi ve periferik nöropatiye yol açan siyanokobalamin (vitamin B12) ve piridoksin (vitamin B6) gibi vitaminleri de içeren diğer vitamin

eksiklikleri de görülebilir⁽²⁶⁾.

Fetal komplikasyonlar

H.Gravidarum'un fetal etkileri tartışmalıdır. Profet H.Gravidarum sayesinde annenin besinler içindeki olası toksinleri almaktan korunduğu, böylece gelişmekte olan embriyo veya fetus üzerine teratojenik madde maruziyetinin azaltıldığı teorisini öne sürmüştür⁽³²⁾.

Buna karşın H.Gravidarum nedeniyle oluşan aşırı kilo kaybı ve malnutrisyonun düşük doğum ağırlığı, antepartum hemoraji ve preterm doğum ve fetal anomali ile sonuçlanma ihtimalinin sağlıklı gebelerden daha fazla olduğunu bildiren araştırmacılar da vardır^(33,34). Tsang ve ark. gebelik takiplerinde komplikasyon saptanmayan 13053 gebe ile, H.Gravidarum tanısıyla yataklı tedavi gören 193 gebeyi maternal ve fetal sonuçları yönüyle değerlendirmişler ve ortalama doğum ağırlığı, doğumdaki gebelik haftası, preterm doğum oranları, Apgar skorları, perinatal mortalite ve fetal anomali oranları yönünden gruplar arasında farklılık saptayamamışlardır⁽³⁵⁾.

TEDAVİ

Tedavi yaklaşımı hastalığın şiddetine ve varsa eşlik eden komplikasyonlara göre yönlendirilir. Tedavi de uygulanan yöntemler non-farmakolojik ve farmakolojik olarak ikiye ayrılabilir. Klinik tablonun nisbeten hafif seyirli olduğu gebelik bulantı kusmalarında başlangıçta diyet rejimi değişiklikleri, antiemetik-vitamin kombinasyonları tercih edilirken, H.Gravidarum olgularında yataklı tedavi, sıvı-elektrolit replasmanı, total parenteral (TPN) veya enteral beslenme seçenekleri önde gelmektedir. Tedavi izleminde hastaların günlük aldığı-çıkardığı mayii miktarı ve kilo takibi yapılır. Başlangıçta ağızdan beslenebilecek iştah seviyesine gelinceye dek birkaç gün besin kısıtlamasını takiben küçük porsiyonlarla giderek arttırarak beslenmeye geçilir. Tüm tedavi uygulamaları sırasında hastalara psikolojik destek ve güven duygusu verilmesi, gerekirse psikiyatri konsültasyonu istenmesi önemlidir.

Non-farmakolojik tedavi

Diyet tedavisi

Yağlı yiyecekler mide boşalmasını geciktirdiği, sebzeler ve lifli gıdaların sindirimi daha uzun zaman aldığı, portakal ve limonlu meyve suları asit oluşumunu arttırdığı, demir preparatları tahriş edici etkiye sahip

olabildiği için, bu besin ve preparatların tüketiminden mümkün olduğunca uzak durulmalıdır. Başlıca protein ve karbonhidratlardan oluşan, beraberinde az miktarda elektrolitli sıvı alınan, küçük ancak sık aralı porsiyonlarla beslenilmelidir. Koch ve ark. gebelik bulantı kusmalarında basamaklı diyet önermişlerdir. Başlangıçta hafif tuzlu tavuk suyu ve biraz rahatlayınca şehriyeli çorba ve beraberinde tuzlu krakerler alınabilir. Her seferinde 30-60 ml çorba alınarak, miktar günde 1-1.5 litreye (1500 kalori) tamamlanmaya çalışılır. Bir sonraki aşamada ise hastanın hoşuna giden, kokusu rahatsız etmeyen papates, pirinç, fırında pişirilmiş tavuk göğsü gibi midede kolayca sindirilebilen yiyeceklerden, toplam günde 6 öğüne tamamlanacak sıklıkta verilebilir. Tüm bu diyet uygulamaları sırasında ek olarak günlük ihtiyacı karşılayacak bir vitamin preparatının verilmesi de önerilmektedir⁽³⁶⁾.

Zencefil

Gebelik bulantı kusmalarında alternatif bir tedavi ajanıdır. Günlük 1 gram (4x250 mg) dozunda alınan zencefilin semptomlarının giderilmesinde plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir⁽³⁷⁾. Günümüze dek yapılan yayınlarda zencefile yönelik herhangi bir fetal anomali risk artışı bildirilmemiştir.

Acupuncture-acupressure-acustimulation

Çin tıbbında el bileğinin iç yüzünün 4-5 cm (3 parmak) üzerindeki pericardium-6 (P-6) Neiguan noktasına akupunktur uygulanarak mide rahatsızlıkları, bulantı ve kusma tedavi edilebilmektedir. P6 noktası palmaris longus ve flexor carpi radialis kaslarının tendonları arasında ve median sinirin hemen üzerinde yer almaktadır. Buraya uygulanan iğne yada elektriksel stimülasyon el ve parmaklara yayılan elektrik akımı hissi (deqi) yaratmaktadır. Rosen ve ark. gebelik bulantı kusması şikayetleri olan 187 hastayı P-6 noktasına sinir uyarısı uygulananlar ve plasebo (koldaki ilgisiz noktaya uyarı) gruplarına ayırarak grupları tedaviye yanıt yönüyle karşılaştırmışlardır⁽³⁸⁾. Tedavi grubunda bulantı-kusma indeksindeki azalma oranı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha fazla (p: 0.003) bulunmuştur. Koch ve ark. P-6 noktası uyarısının gastrik myoelektrik aktiviteyi değiştirerek, midenin normal (dakikada 3 kez) sıklık aktivitesine dönmesinin sağladığını göstermişlerdir⁽³⁹⁾.

Tablo II: Gebelik bulantı kusmasında farmakolojik tedavi^(26,40,41)

İlaç	Doz	Gebelik Kategorisi ⁽⁴²⁾
Pyridoxine (vitamin B6)	3x25 mg/gün-oral	A
Doxylamine	1x25 mg /gün-oral	J
Antiemetikler		
Chlorpromazine	2-4x10-25 mg/gün-oral	C
Prochlorperazine	3-4x5-10 mg/gün-oral	C
Promethazine	4-6x12.5-25 mg/gün-oral	C
Trimethobenzamide	3-4x250 mg/gün-oral	C
Ondansetron	2-3x8 mg/gün-oral	B
Droperidol	6-8x0.5-2 mg/gün İV-İM	C
Antihistaminik ve antikolinerjikler		
Diphenhydramine	3-6x25-50 mg/gün-oral	B
Meclizine	4-6x25 mg/gün-oral	B
Dimenhydrinate	4-6x50-100 mg/gün oral	B
Motilite ilaçları		
Metoclopramide	3x5-10 mg/gün	B
Kortikosteroid		
Methylprednisolon	3x16 mg/gün-oral	C
Alternatif tedavi	(azaltılarak kesilir)	
	Zencefil (1 gr/gün-oral, 4 gün)	
Hiperemezis gravidarum tedavisi		
İntravenöz sıvı tedavisi		
İntravenöz sıvı replasmanı		
Elektrolit imbalansının düzeltilmesi (hiponareminin hızlı düzeltilmesinden kaçın)		
Vitamin desteği (Thiamine 100 mg IV veya IM,		
Pryidoxine (B6 vit.) 3x10-50 mg)		
Parenteral beslenme		
Enteral beslenme (nasogastrik tüp, jejunostomi veya perkütan endoskopik gastrotomi)		

IV: intravenöz olarak, İM: intramusküler olarak.

J: Tablo 2'deki ilaçların konjenital anomali yapma ihtimalleri üzerinde yapılan araştırmalarda, ilaçlardan herhangi biri için belirgin bir teratojenite ve fetal yan etki riski ortaya konulamamıştır⁽⁴⁰⁾.

Farmakolojik tedavi (Tablo 2)

Pyridoxine (Vitamin B6) ve Doxylamine

Pyridoxine tek ajan olarak kullanılabilir gibi doxylamine'le kombine preparat halinde de verilebilmektedir. Bir araştırmada günde 3 kez 25 mg'lık tabletler halinde alınan pyridoxine'nin gebelik bulantı kusmalarını plaseboya göre belirgin biçimde azalttığı bildirilmiştir⁽⁴³⁾.

Antiemetikler

Pyridoxine ve/veya Doxylamine preparatlarından fayda görmeyen hastalara Tablo 2'de verilen antiemetikler

uygulanabilir. İlaçların etkinlikleri hastadan hastaya farklılıklar gösterebilmektedir. Siu ve ark. intravenöz (IV) sıvı replasmanı ve promethazine-metoclopramide kombinasyonuna rağmen durumu ağırlaşan ve gebelik terminasyonu düşünülen H.Gravidarum'lu bir olguda IV serotonin (5HT-3) reseptor antagonisti ondansetron tedavisi ile 2 gün içinde yanıt alındığını ve gebeliğin terme kadar götürülebildiğini belirtmişlerdir⁽⁴⁴⁾. Buna karşın Sullivan ve ark. H.Gravidarum'lu hastalar üzerinde yaptıkları prospektif randomize kontrollü bir çalışmada ondansetronun promethazine karşı üstünlüğünü gösterememişlerdir⁽⁴⁵⁾.

Antihistaminik ve antikolinerjikler

Diphenhydramine, meclizine ve dimenhydrinate'ın kullanıldığı araştırmalarda her üç ilacında plaseboya karşılaştırıldığında gebelik bulantı kusmalarının azaltılmasında daha etkili olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁶⁾.

Motilite ilaçları

Metoclopramide alt özefagus sfinkter basıncını artırmasının yanısıra, gıdaların mideden geçiş sürecini hızlandırır. H.Gravidarum'un tedavisinde plaseboya göre daha etkili olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁷⁾.

Kortikosteroidler

Oral veya parenteral yolla uygulanan steroid tedavisinin H.Gravidarum'lu hastaların iyileşme sürecini hızlandırdığı ve aynı nedenle tekrar hastaneye yatırılma sayısını azalttığı gösterilmiştir^(48,49). Kortikosteroidlerin bulantı kusmayı azaltmadaki etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, beyindeki kemoreseptör trigger zone'a etkiyle bulantıyı inhibe ettikleri tahmin edilmektedir. Ayrıca steroidler kişinin kendini iyi hissetmesini sağlayarak (öforizan), aşırı immun sistemik yanıtı baskılayarak ve iştahı açarak H.Gravidarum'lu hastalarda faydalı olabilir⁽⁴⁹⁾. Yost ve ark. 110 H. Gravidarum'lu hasta üzerinde yaptıkları randomize, plasebo kontrollü deneyde, hastaları klasik standart (promethazine 25 mg ve metoclopramide 10 mg 4x1) tedavi alan ve standart tedaviye ek olarak kortikosteroid kullananlar şeklinde iki gruba ayırmışlardır. Sonuç olarak kortikosteroid kullanımının tedavi başarısı yönüyle diğer gruba üstünlüğü gösterilememiştir⁽⁵⁰⁾.

Intravenöz sıvı (IV)-elektrolit replasmanı

Yeterli sıvı alımını sağlayamayan ve ketotik her kadın hastaneye yatırılmalıdır. Mide içeriğinin uzun süreli

kaybı hipokloremik metabolik alkalozaya yol açmaktadır.

Yeterli miktarda ve uygun içerikli sıvının yerine konması tedavinin en önemli parçasıdır. Ancak bu konuda standartlaşmış bir mayii rejimi yoktur. Genellikle başlangıçta saatte 200-300 ml verilir, 2 litreyle hidrasyon sağlandıktan sonra, hastanın idrar çıkarma miktarına göre idame mayii verilir. Wernicke ensefalopatisi gelişimini önlemek için dekstrozu sıvılar verilmeden önce normal serum fizyolojik (SF) (%0.9 sodyum klorür; 150 mmol/L Na⁺) veya Hartmann solüsyonu (%0.6 sodyum klorür; 131 mmol/l Na⁺), ringer laktad gibi elektrolit içeren mayilerle tedaviye başlanmalıdır. Bu solüsyonlara gerekli görülürse potasyum klorür eklenebilir. Daha yüksek konsantrasyonlu NaCl solüsyonlarının şiddetli hiponatremi vakalarında dahi yeri yoktur. Çünkü bunlar serum sodyumunun aşırı hızlı düzelmesi ve beraberinde santral pontine myelinolizi riskini getirirler. Dekstrozu sıvı tedavisine başlanmadan önce 100 mg IV B1 vitamini (thiamin) uygulanmalıdır⁽²⁶⁾. Sıvı elektrolit tedavi rejimleri, sodyum ve potasyum ölçümleri ve diğer elektrolitlerinin serum düzeylerine göre günlük ayarlanmalıdır. IV sıvı replasman tedavilerine genellikle antiemetik ilaçlar da eklenmektedir. Günlük sıvı alım ve çıkarma tabloları tutulmalı, ayrıca hastalar tartılarak kiloları izlenmelidir.

Enteral ve parenteral beslenme

Yukarıda önerilen tedavi rejimlerinin yoğun biçimde uygulanmasına rağmen bulantı kusması devam eden hastalarda son çare olarak enteral ve parenteral beslenme seçenekleri devreye sokulmalıdır. Bu tedavi rejimlerinde hastanın günlük kalori ihtiyacını karşılayacak biçimde elektrolit, protein, yağ ve karbonhidrat içeren sıvılardan, saatte ortalama 100 ml gidecek şekilde verilmektedir. Parenteral beslenme düşünülen olgularda tedaviye başlamadan önce bu konuda deneyimli bir gastroenteroloji uzmanından konsültasyon istenebilir.

Enteral beslenme

Enteral beslenme parenteral hiperkalimantasyona tercih edilmelidir. Enteral beslenme maliyet açısından total parenteral nutrisyondan daha ucuzdur. Genellikle endoskop içinden geçirilerek jejunuma yerleştirilen 8-10 Frech çaplı kateterler kullanılmaktadır⁽⁵¹⁾. Nazogastrik tüpü tolere edemeyen hastalarda beslenme tüpü perkutan endoskopik gastrotomi ile direkt olarak mideye yerleştirilebilir⁽⁵²⁾.

Total parenteral beslenme (TPN)

TPN çok ciddi olgularda destek tedavisi olarak gerekebilir. Tedavinin 2 haftadan uzun süreli devam edebileceği düşünülen olgularda periferalden ziyade santral kateterler tercih edilmelidir. Metabolik ve enfeksiyon komplikasyonları açısından dikkatli izlem zorunludur. Kateter giriş yeri enfeksiyon açısından düzenli olarak gözlenmelidir. Kateterin endotelde hasar yapması trombozisi provoke edebilir. Endotel hasarına ek olarak hiperosmolar sıvıda trombozise katkıda bulunabilir⁽⁵³⁾.

SONUÇ

Gebelik bulantı kusmaları gebelerin yaklaşık %50 ila 80 ninde görülebilen ve genellikle ilk trimester sonuna doğru kendiliğinden düzelebilen bir rahatsızlıktır. Gebelik bulantı kusmasının daha ağır formu olan ve ortalama yüz gebeden birinde görülen hiperemesis gravidarum ise biyolojik ve psikososyal etkenlerin birlikte rol aldığı multifaktöryel bir hastalıktır. Hiperemesisli hastalarda yatılarak yapılan tedavi başlangıcında alta yatan nedenler araştırılmalı ve tedavi seçenekleri her hasta için bireyselleştirilmelidir. Tedavide genellikle antiemetiklerle birlikte intravenöz sıvı-elektrolit replasmanı uygulanmakta, dirençli durumlarda enteral ve total parenteral beslenme seçeneklerine başvurulabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lacroix R, Easton E, Melack R: Nausea and vomiting during pregnancy: a prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:931-937.
2. Fairweather DV: Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968;102:135-7
3. Hod M, Orvieto R, Kaplan B, Friedman S, Ovadia J: Hyperemesis gravidarum: a review. *J Reprod Med* 1994;39:605-12.
4. Kallen B: Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987;26:291-302.
5. Goodwin TM, Hershman JM, Cole L: Increased concentration of the free β -subunit of human chorionic gonadotropin in hyperemesis gravidarum. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:770-2.
6. Masson GM, Anthony F, Chau E: Serum chorionic gonadotrophin (hCG), schwangerschaftsprotein 1 (SP1), progesterone and oestradiol levels in patients with nausea and vomiting in early pregnancy. *Br J Obstet. Gynaecol* 1985;92:211-5

7. Walsh JW, Hasler WL, Nugent CE, et al: Progesterone and estrogen and potential mediators of gastric slow wave dysrhythmias in nausea of pregnancy. *Am J Physiol* 1996;270:506-14.
8. Goodwin TM, Montro M, Mestman JH: Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: Clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:648-652.
9. Yamazaki K, Sato K, Shizume K, et al: Potent thyrotropic activity of human chorionic gonadotropin variants in terms of 125I incorporation and de novo synthesized thyroid hormone release in human thyroid follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:473-479.
10. Tan JYL, Loh KC, Yeo GSH, Chee YC: Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2002;109:683-88.
11. Koh SD, Sanders KM, Ward SM: Spontaneous electrical rhythmicity in cultured intestinal cells of Cajal from the murin small intestine. *J Physiol (London)* 1998;513:203-13.
12. Koch KI, Stern RM, Vasey M, Otti JJ, Creasy GW, Dwyer A: Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. *Digestive Diseases and Sciences* 1990;35:961-68.
13. Minagawa M, Narita J, Tada T, et al: Mechanisms underlying immunologic states during pregnancy: possible association of the sympathetic nervous system. *Cell Immunol* 1999;196:1-13.
14. Leylek OA, Toyaksi M, Ercelsan T et al: Immunologic and biochemical factors in hyperemesis gravidarum with or without hyperthyroxinemia. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:229-34.
15. Dökmeçi F, Ustün YE, Ustün Y, Kavas GÖ, Kocatürk PA. Trace element status in plasma and erythrocytes in hyperemesis gravidarum. *J Reprod Med* 2004;49:200-2004.
16. Frigo P, Lang C, Reisenberger K et al: Hyperemesis gravidarum associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. *Obstet Gynecol* 1998;91:615-17.
17. Kocak I, Akcan Y, Ustun C, Demirel C, Cengiz L, Yanik FF: *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynecol Obstet* 1999;66:251-54.
18. Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A: Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer and duodenal ulcer risk. *Cancer Res* 1995;55:562
19. Gisbert JA: A critical review of the diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:135-43.
20. Malfertheiner P, Megraud F, O'moran C, Study Group (EHPG): Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—The Maastrich 2000 consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-180.
21. Bagis T, Gumurdulu Y, Kayaselcuk F, Yilmaz ES, Kilicadag E, Tarim E: Endoscopy in hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection. *Int J Gynecol Obstet* 2002;79:105-9.
22. Cevrioglu AS, Altindis M, Yilmazer M, Fenkci IV, Ellidokuz E, Kose S: An efficient and non-invasive method for investigating *Helicobacter pylori* in gravida with hyperemesis gravidarum: *Helicobacter pylori* stool antigen test. *J Obstet Gynecol Res* 2004; 30:136-141.
23. Iancu I, Kotler M, Spilvak B, Radvan M, Weizman A: Psychiatric aspects of hyperemesis gravidarum. *Psychoter Psychom* 1994; 61:143-149.
24. Simon EP, Schwartz J: Medical hypnosis for hyperemesis gravidarum. *Birth* 1999;26:248-254.
25. Ditto A, Morgante G, la Marca A, De Leo V: Evaluation of treatment of hyperemesis gravidarum using parenteral fluid with or without diazepam. *Gynecol Obstet Invest* 1999;48:232-36.
26. Goodwin TM: Hyperemesis gravidarum. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:597-605.
27. Spruill SC, Kuller JA: Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke's encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2002;99:875-78.
28. Hill JB, Yost NP, Wendel GD: Acute renal failure in association with severe hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 2002;100: 1119-21.
29. Bergin PS, Harvey P: Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinosis with hyperemesis gravidarum. *BMJ* 1992;305: 517-18.
30. Gorbach JJ, Counselman FL, Mendelson MH: Spontaneous pneumomediastinum secondary to hyperemesis gravidarum. *J Emerg Med* 1997;15:639-43.
31. Tekin B, Tamir M, Şener T, Hassa H: Wernicke's encephalopathy induced by hyperemesis gravidarum associated with hyperthyroidism. *T Klin J Gynecol Obstet* 2002;12:171-73.
32. Profet M. Protecting your baby-to-be. Preventing birth defects in the first trimester. Reading, Massachusetts: Addison-Wesley Publishing, 1995.
33. Depue RH, Bernstein L, Ross RK, Judd HL. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome, and other maternal factors: a seroepidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:1137-41.
34. Gross S, Librach C, Cecutti A: Maternal weight loss associated with hyperemesis gravidarum: a predictor of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:906-09.
35. Tsang LS, Katz VL, Wells SD: Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum. *Int J Obstet Gynecol* 1996;55:231-35.
36. Koch KI, Kenneth L, Christine L: Nausea and vomiting during pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am* 2003;32:201-04
37. Goodwin TM: Human chorionic gonadotropin and hyperemesis gravidarum. In: Koren G, Bishai R. editors. Nausea and vomiting of pregnancy. State of the art 2000. (Toronto; Canada): Transcontinental Inc.: 2000. p. 15-22
38. Rosen T, Veciana M, Miller HS, Stewart L, Rebarber A, Slotnick N: A randomized controlled trial of nerve stimulation for relief of nausea and vomiting. *Obstet Gynecol* 2003;102:129-35.

39. Koch KI, Creasy GW, Dwyer A, et al: Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. *Dig Dis Sci* 1990;35:8-14.
40. Quinlan JD, Hill DA: Nausea and vomiting of pregnancy. *American Family Physician* 2003;68:121-28
41. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM: Hyperemesis gravidarum: a current review. *Am J Perinatol* 2000;17:207-18.
42. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in pregnancy and lactation*, 4th ed., Baltimore, Williams and Wilkins, 1994.
43. 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.
44. Siu SSN, Yip S-K, Cheung CW, Lau TK: Treatment of intractable hyperemesis gravidarum by ondansetron. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol* 2002;105:73-4.
45. Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC: A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1565-8.
46. Leatham A: Safety and efficacy of antiemetics used to treat nausea and vomiting of pregnancy. *Clin Pharm* 1986;5:660-8
47. Harrington RA, Hamilton CW, Brogden RN, Linkewich JA, Romankiewicz JA, Heel RC: Metoclopramide: An updated review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs* 1983; 25:451-94.
48. Safari HR, Fassett MJ, 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
49. Nelson-Piercy C, Fayers P, de Swiet M. Randomized double blind, placebo controlled trial of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2001;108:9-15.
50. Yost NP, McIntrie DD, Wians FH, Ramin SM, Balko JA, Leveno KJ: A randomised, placebo-controlled trial of corticosteroids for hyperemesis due to pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;102:1250-54.
51. Vaisman N, Kaidar R, Levin I, Lessing JB. Nasojejunal feeding in hyperemesis gravidarum-a preliminary study. *Clinical Nutrition* 2004;23:53-7.
52. Godil A, Chen YK. Percutaneous endoscopic gastrostomy for nutrition support in pregnancy associated with hyperemesis gravidarum and anorexia nervosa. *J Parenter Enter Nutr* 1998; 22:238-241.
53. Zibell-Frisk D, Jen KL, Rick J. Use of parenteral nutrition to maintain adequate nutritional status in hyperemesis gravidarum. *J Perinatol* 1990;10:390-95.