

Metoklopramid ve dimenhidrinat kullanan gebelerin erken gebelik komplikasyonları ve perinatal sonuçlarının karşılaştırılması

Şafak Özdemirci¹, Melek Bilge², Funda Özdemirci³, Deniz Esinler⁴,
Ertuğrul Karahanoğlu⁴, İnci Kahyaoğlu¹

¹Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfertilite Bölümü, Ankara

²Dr. Faruk Sükan Kadın Hastalıkları Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Konya

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara

⁴Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Bölümü, Ankara

Özet

Amaç: İlk trimesterde, bulantı-kusma ve hiperemesis gravidarumun tedavisinde metoklopramid ve dimenhidrinat yaygın olarak kullanılmaktadır. Metoklopramid ve dimenhidrinat kullanan gebelerin erken gebelik komplikasyonları ve perinatal sonuçlarının karşılaştırılması planlandı.

Yöntem: Bu retrospektif çalışma 4 Temmuz 2005 – 27 Mayıs 2009 tarihleri arasında Simav Devlet Hastanesi (Simav/Kütahya) Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde ilk trimesterde hiperemesis gravidarum tanısı alan 233 gebeden oluştu. Gebeler tedavide metoklopramid veya dimenhidrinat kullanımına göre gruplara ayrıldı. Çalışmaya alınan gebeler, sağlıklı anne ve tekil gebeliği olan gebelerden seçildi.

Bulgular: Yüz on üç gebeye metoklopramid, 120 gebeye dimenhidrinat ile tedavi edildi. Grupların demografik verileri arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Spontan düşük oranı, metoklopramid kullanan gebelerde %6.2, dimenhidrinat ile tedavi edilen gebelerde %4.2, ölü doğum oranları %1.8 ve %0.8 olarak bulundu. Düşük doğum ağırlığı oranları, metoklopramid kullanan grupta %8.0, dimenhidrinat kullanan gebeye grubunda %5.8, preterm doğum oranları ise %5.3 ve %5.0 olarak hesaplandı.

Sonuç: Metoklopramid ve dimenhidrinat kullanan gebelerin erken dönem komplikasyonları ve perinatal sonuçları arasında fark olmadığını bulduk.

Anahtar sözcükler: Bulantı, kusma, gebelik, ilk trimester.

Abstract: The comparison of early gestational complications and perinatal outcomes of the pregnant women who used metoclopramide and dimenhydrinate

Objective: Metoclopramide and dimenhydrinate are used commonly in the treatment of nausea-emesis and hyperemesis gravidarum during the first trimester.

Methods: This retrospective study included 233 pregnant women who were diagnosed as hyperemesis gravidarum during first trimester between July 4, 2005 and May 27, 2009 at the Clinic of Obstetrics and Gynecology, Simav State Hospital (Simav, Kütahya, Turkey). The pregnant women were separated into groups according to their metoclopramide or dimenhydrinate use. The pregnant women included in the study were chosen from the pregnant women who were healthy and had singleton pregnancy.

Results: While 113 pregnant women were treated by metoclopramide and 120 pregnant women by dimenhydrinate. Spontaneous abortion was found as 6.2% in the pregnant women who used metoclopramide and as 4.2% who used dimenhydrinate, and stillbirth rate was 1.8 and 0.8%, respectively. Low birth weight rates were 8.0% in metoclopramide group and 5.8% in dimenhydrinate group, and preterm labor rates were 5.3% and 5.0%, respectively.

Conclusion: We have found that there was no difference between the pregnant women who used metoclopramide and dimenhydrinate in terms of early period complications and perinatal outcomes.

Keywords: Nausea, emesis, pregnancy, first trimester.



Giriş

Bulantı ve kusma erken gebelikte sık görülen bir şikayettir. Gebelerin yaklaşık %80'inde görülür.^[1] Hiperemezis gravidarum (HG) gebelikte şiddetli bulantı ve kusma olarak tanımlanır. Ketozis, dehidratasyon, kilo kaybıyla sonuçlanan ciddi ve dirençli kusmalar olması nedeniyle normal gebelikteki bulantı ve kusmadan ayrılır.^[2,3] Hiperemezis gravidarum sıklığı gebelerin %0.3 ile %10'u arasındadır.^[4,5]

Eğer tedavi edilmezse şiddetli kusma sonucu anne-de; sıvı kaybı, elektrolit dengesi bozukluğu, önemli kilo kaybı, Wernicke ensefalopatisi, renal yetmezlik, hepatik fonksiyon bozukluğu ve sekonder depresyonlar gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir.^[3,4,6]

Gebelikteki hafif, orta ve şiddetli bulantı ve kusmalarda doksilamine, piridoksin, antihistaminikler, H1 reseptör blokörleri ve fenotiazinlerin tamamı güvenli kabul edilebilen, etkili ilaçlardır.^[4,7] Avustralya'da ise hiperemezis gravidarum tedavisinde ilk tercih metoklopramid olup, gebelerin % 86'sına metoklopramid reçete edilmektedir.^[8] Hiperemezis gravidarum tedavisinde antiemetiklerle (doksilamin, metoklopramid ve klorpromazin) birlikte intravenöz rehidratasyon ve tiamin gerekebilir.^[4,9]

Çalışmamızda ilk trimesterde metoklopramid ve dimenhidrinatla tedavi edilen gebelerin erken dönem komplikasyonları ve perinatal sonuçları arasında farklılık olup olmadığını araştırdık.

Yöntem

Çalışma grubu, 4 Temmuz 2005 – 27 Mayıs 2009 tarihleri arasında Simav Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine bulantı ve kusması olan, oral yoldan beslenemeyen ve idrar tahlilinde keton pozitifliği bulunan, metoklopramid ve dimenhidrinat ile tedavi edilen 233 gebenin dosyaları geriye dönük kontrol edildi. Çalışma grupları metoklopramid ve dimenhidrinat kullanan gebelerden oluştu.

Çalışmaya 6-12. gebelik haftasında bulantı ve kusması olan, tekil, intrauterin gebeliği ve medikal tedaviye ihtiyacı olan gebeler alındı. Fetal ve maternal sonuçları etkileyeceği için; akraba evliği olan gebeler, habitual abortuslu, servikal yetmezlikli, isteğe bağlı abortus yapılan gebeler, çoğul, molar gebelikler, önceki gebeliğinde fetal anomalili doğum öyküsü bulunan, preek-

lampsi, spontan preterm eylem riski taşıyan, hipertiroidizm, gastroenterit, hepatit, idrar yolu enfeksiyonu tanısı konan, psikiyatrik tedavi alan, alta yatan medikal hastalığı olan ve evli olmayan gebeler çalışma dışı tutuldu. Çalışmaya alınan gebelerin sigara, alkol veya uyuşturucu madde kullanım öyküsü yoktu.

Hastaneye yatan tüm gebelere rutin olarak hemogram, biyokimyasal testler, idrar tahlili, Hepatit B virüsü yüzey antijeni, serbest T4, TSH ve ultrasonografik inceleme yapıldı. Ultrason incelemesinde; tekil gebeliği, fetal kardiyak aktivitesi pozitif ve CRL'si 6 ile 12 gebelik haftalarında izlendi. Ayrıca 20-22 haftalarda gebelere majör anomali taraması için genel obstetrik ultrasonografisi yapıldı.

Abortus,^[10] 20 haftanın altında veya 500 gramın altında olan fetüslerin düşükle sonuçlanması, intrauterin ölü doğum^[11] ise 20. haftadan sonra veya 500 gramın üzerinde olup fetal kardiyak aktivitesi intrauterin dönemde olmayan doğumlar için tanımlandı. Düşük doğum ağırlığı,^[12] 2500 gramın altındaki doğumlar için, 37 haftadan önce olan doğumlar prematüre^[13] doğum olarak tanımlandı. Yirminci gebelik haftasında arteriyel kan basıncı140/90 mg ve üzeri olan gebeler gebeliğin indüklediği hipertansif hastalık olarak tanımlandı.^[14]

Tedavi Protokolü

Servise gebelik bulantı-kusması ve HG tanısıyla yatış yapılan gebelere %0.9'luk NaCl ve %10'luk dekstroz solüsyonu ile rehidratasyon yapıldı.^[3,5,6,9] Günde bir defa intravenöz (İV) yoldan vitamin kompleksi (Bemiks-C) uygulandı. Dimenhidrinat ve metoklopramid adlı ilaçlar gebelikte bulantı ve kusma tedavisinde yaygın kullanılması,^[1,3] güvenilebilir,^[2,4] etkili^[7] ve maliyetlerinin düşük ve kolay bulunabilir olması nedeniyle tedavide kullanıldı. Dimenhidrinat^[15,16] 50 mg günde 2 defa İV, metoklopramid^[2,17,18] 5 mg ampul şeklinde günde 4 defa İV verildi.

Gebeler, 7-10 günlük tedavisini evde alacak şekilde, parenteral olarak verilen ilaçların oral tabletleri reçete edilerek hastaneden taburcu edildi.^[2]

İstatistik Analiz

İstatistik analizde, her iki grubun karşılaştırılmasında tanımlayıcı, Student-t, ki kare ve Fisher'in kesin testleri kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

İlk trimesterde gebelik bulantı-kusması veya HG tedavisinde metoklopramid ve dimenhidrinat ile tedavi edilen 233 gebenin kayıtları geriye dönük incelendi. Yüz on üç gebede metoklopramid, 120 gebede dimenhidrinat kullanıldığı tespit edildi. Her iki gruptaki gebelerin yaş ve bebeklerin doğum ağırlıkları ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (**Tablo 1**). Spontan abortus oranını metoklopramid ile tedavi edilen grupta %6.2 (n=7), dimenhidrinat ile tedavi edilen grupta %4.2 (n=5) olarak bulduk (p=0.484). Her iki grupta, spontan abotuslar 8 haftadan sonra meydana geldi. İntrauterin ölü doğum (IUFD) oranını metoklopramid kullanan gebelerde %1.8 (n=2), dimenhidrinat ile tedavi edilen gebelerde %0.8 (n=1) olarak bulduk (p=0.62). Düşük doğum ağırlığı, metoklopramid kullanan gebelerde %8 (n=9), dimenhidrinat ile tedavi edilenlerde %5.8 (n=7) olarak bulduk (p=0.52). Preterm doğum oranı, metoklopramid ile tedavi edilenlerde %5.3 (n=6), dimenhidrinat ile tedavi edilenlerde %5.0 (n=6) bulundu (p=0.58). Fetal anomali oranı metoklopramid grubunda %2.7 (n=3), dimenhidrinat ile tedavi edilen grupta %2.5 (n=3) idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.91).

Her iki grup için, erken dönem gebelik komplikasyonları ve perinatal gebelik sonuçları arasında istatistiksel fark yoktu (**Tablo 2**).

Tartışma

Bulantı ve kusması olan ya da HG teşhisi konan gebelerden oluşan ve metoklopramid veya dimenhidrinat ile tedavi edilen her iki grubun erken dönem komplikasyonları ve perinatal sonuçlarını karşılaştırdık. Abortus, intrauterin ölüm, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal anomali ve gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıkların oranları arasında istatistiksel olarak fark olmadığını bulduk.

Tüm gebelerde 8. haftadan sonra abortus oranı %3.2 ila %6 arasında değişmektedir.^[10,19,20] Metoklopramid ve dimenhidrinat tedavi edilen gebelerin abortus oranları (%6.2 ve %4.2) arasında istatistiksel fark olmadığını bulduk. Aynı zamanda genel gebelik popülasyonunda da benzer oranlarda abortus oranlarının olması her iki ilağın abortus üzerine etkisinin olmadığı sonucunu düşündürmektedir.

Literatürde, HG ile IUFD arasında ilişki olmadığını bildiren yayınlar mevcuttur.^[21-23] Yapılan iki çalışmada da

Tablo 1. Anne yaşı ve doğum ağırlıklarının dağılımı.

	Metoklopramid n=113	Dimenhidrinat n=120	p değeri
Anne yaşı (yıl)	26.00±5.36	26.25±4.57	0.16*
	n=106	n=115	
Doğum ağırlığı (g)	3105.44±470.11	3137.13±581.61	0.332*

*Student t testi

Tablo 2. Anne yaşı ve doğum ağırlıklarının dağılımı.

	Metoklopramid n (%)	Dimenhidrinat n (%)	p değeri
Abortus	7 (6.2)	5 (4.2)	0.484*
Anomali	3 (2.7)	3 (2.5)	0.91*
IUFD	2 (1.8)	1 (0.8)	0.62†
LBW	9 (8.0)	7 (5.8)	0.52†
Preterm doğum	6(5.3)	6 (5.0)	0.58†
Gebeliğin indüklediği hipertansif hastalık	2 (1.8)	2 (1.7)	1†

IUFD: İntrauterin ölü doğum, **LBW:** Düşük doğum ağırlığı. *Fisher'in kesin testi, †Ki kare testi

metoklopramid ile tedavi edilen gebelerde de IUFD riskinde artma olmadığı yayınlanmıştır.^[18,22] Matok ve ark.'nın 2009'da yayınladıkları çalışmada, 3458 gebede ilk trimesterde metoklopramid kullanılmış, metoklopramid kullananlarda %1.5, kontrol grubunda %2.2 perinatal ölüm oranları bulunmuştur. Metoklopramidin perinatal ölüm oranında artışa neden olmadığı bildirilmiştir.^[18] Çalışmamızda, metoklopramid ile tedavi edilen grupta IUFD oranını %1.8, dimenhidrinat ile tedavisi yapılan grupta ise %0.8 bulduk. Çalışmamızdaki bulgular diğer yayınlarla paralellik göstermekte olup, her iki ilağın IUFD oranında farklılık oluşturmadığını tespit ettik.

Düşük doğum ağırlığı oranını, metoklopramid ve dimenhidrinat gruplarında %8.0 ve %5.8 olarak bulduk. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bulduk. Literatürdeki, antiemetik tedavisi alan gebelerle düşük doğum ağırlığı arasında farklı bulguların olduğu yayınlar vardır.^[24,25] Bazı çalışmalarda antiemetiklerin düşük doğum ağırlığına yol açabileceği bildirilmiştir.^[2,21,26] Başka bir çalışmada ise antiemetiklerle düşük doğum ağırlığı riskinde artma olmadığı yayınlanmıştır.^[27] İki çalışmada, ilk trimesterde metoklopramidle tedavi edilen gebeler ile ilaç kullanmayan kontrol gebe gruplarının düşük doğum ağırlıkları ile ilişkisi karşılaştırılmıştır. Metoklopramid kullanan gebelerde düşük doğum ağırlığı

ğı riskinde artma olmadığını tespit edilmiştir.^[17,18] Ancak Mullin ve ark., Dodds ve ark. ve Bailit ve ark.'nın çalışmalarında ise, HG'nin düşük doğum ağırlığına neden olduğu bildirilmiştir.^[6,23,28] Mullin ve ark.'nın yaptığı çalışmada, gebelerin bulantı ve kusmaları gebeliğin 27. haftasından sonra da devam etmiştir.^[6] Dodds ve ark. ise bulantı ve kusmaları 24. gebelik haftasına kadar devam eden gebeleri çalışma grubuna almışlardır.^[23] Çalışmalarında, gebeliği boyunca toplam 7 kg'dan az kilo alan HG'li gebelerde düşük doğum ağırlığının arttığını yayınlamışlardır.^[23] Çalışma grubumuzda gebelerin bulantı ve kusması 14. gebelik haftasından sonra devam etmemiştir. Literatürdeki verilerde^[6,27] emezis süresi ve kilo alımı bizim çalışmamızdakinden farklıdır. Literatürdeki başka çalışmalarda ise HG'nin düşük doğum ağırlığına neden olmadığını bildirmiştir.^[25,28,29] Çalışmamızda gruplar arasında düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların oranlarında da fark olmadığını bulduk.

Preterm doğum oranı metoklopramid ile tedavi edilen grupta %5.3, dimenhidrinat tedavisi alan grupta ise %5.0 idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Literatürde preterm doğum ve HG rolü üzerine farklı veriler bulunmaktadır.^[27] Czeizel ve Puho^[25] ile Klebanoff ve ark.,^[29] yaptıkları çalışmalarda preterm doğum riskinin azaldığını bulmuşlardır. Hallak ve ark.^[22] ile Depue ve ark.'nın^[30] çalışmalarında ise HG'nin prematüre doğum üzerine etkisi olmadığını bildirilmiştir. Dodds ve ark.'nın 2006 yılında yayınladıkları HG ile ilgili çalışmasında, gebelik boyunca 7 kg'dan az kilo alan gebelerde preterm eylem riskinin arttığı, kilo alımının 7 kg'dan fazla olduğu gebelerde ise preterm riskinin artmadığı rapor edilmiştir.^[23] İlk trimesterde HG tedavisinde metoklopramid kullanan gebelerde prematüre doğum oranı %5.8, ilaç kullanmayan kontrol gebe grubunda ise %6.0 olarak bulunmuştur.^[15] Matok ve ark. ise prematüre doğum oranını metoklopramid grubunda %6.3, kontrol grubunda %5.9 bulmuşlardır.^[18] Prematüre doğum üzerine metoklopramidin etkisinin olmadığını bildirilmiştir.^[15,17,18] Diğer yayınlarda da prematüre doğum riskinin artmadığı yayınlanmıştır.^[29,30] Çalışma grubumuzda sigara, alkol ve madde bağımlılığı olan gebeler mevcut değildi. Ayrıca gebelik kontrollerinin düzenli yapıldığı belirlendi. Her iki grup arasında preterm doğum oranında fark olmamakla beraber bu konuda literatürdeki diğer yayınlarla benzer oranlar tespit ettik.^[15,17,18,29,30]

Antihistaminikler, vestibüler sistemde bulunan bulantı merkezindeki reseptörü bloke eder. Histamin 1 re-

septörünün bloke edilmesi sonucunda bulantı merkezinin uyarılması azalır.^[31] Kuzey Amerika'da dimenhidrinat gebelerde yaygın olarak kullanılmaktadır.^[31] Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada dimenhidrinatın insan fetüsleri için teratojenik etkisinin olmadığı görülmüştür.^[24] Antihistaminik ile yapılan hayvan deneylerinde teratojenik olduğu görülmüş ancak 1950'den itibaren 200.000'den fazla gebede tedavi amacıyla kullanılmış ve insan fetüslerinde teratojenik olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada antihistaminik kullanan gebelerin bebeklerinde %1-3 oranında anomali izlenmiştir.^[31] Yine Czeizel ve Vargha, yaptıkları olgu-kontrol çalışmasında gebeliği süresince dimenhidrinat ile tedavi edilen gebelerin fetüslerinde doğumsal anomalilerde artma olmadığını bildirmişlerdir.^[16] 2000-2004 yılları arasında yapılan çok geniş çaplı bir araştırmada, gebelikte bulantı ve kusma tedavisinde antihistaminik kullanımının güvenli olduğu gösterilmiştir.^[32] Metoklopramid ise gebelikte güvenlik kategorisi olarak A grubunda yer alır.^[2] Sorensen ve ark., ilk trimesterde 309 hiperemesizli gebeyi metoklopramid ile tedavi etmişlerdir. Tedavi edilen gebelerin %5.8'inde, kontrol grubunun ise %5.2'sinde fetal anomali saptamışlar ve metoklopramidin fetal anomaliye neden olmadığını bildirmişlerdir.^[17] Matok ve ark.'nın yaptıkları araştırmada da, kontrol grubu ile metoklopramid kullanan gebeler arasında fetal anomali açısından fark olmadığını bulunmuştur.^[18]

Metoklopramid ve dimenhidrinat ile tedavi gören gebe grupları arasında gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıkların oranları açısından fark olmadığını bulduk. Kuru ve ark.'nın çalışmasında da HG ile gebeliğin indüklediği hipertansiyon hastalıkları arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir.^[27] Başka bir çalışmada ise ilk trimesterde görülen hiperemesiz gravidarumun hafif düzeyde preeklampsi riskini artırdığı, ancak ikinci trimesterde görülen HG'nin plasental disfonksiyon hastalıklarıyla güçlü ilişkisinin olduğu bildirilmiştir.^[33]

Sonuç

Şiddetli HG'nin tedavi edilmediği durumlarda anne-ciddi komplikasyonlar ortaya çıktığı bilinmektedir. Annede oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi için antiemetik kullanımı gebelerde yaygındır. İlk trimesterde metoklopramid ve dimenhidrinatın kullanımı arasında gebelik sonuçları açısından fark bulunmamaktadır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

- Macle L, Varlet MN, Cathébras P. A rare but potentially severe complication of the first trimester of pregnancy. *Rev Prat* 2010;60:759-64.
- Seehan P. Hyperemesis gravidarum--assessment and management. *Aust Fam Physician* 2007;36:698-701.
- Spiegel DR, Webb K. A case of treatment refractory hyperemesis gravidarum in a patient with comorbid anxiety, treated successfully with adjunctive gabapentin: a review and the potential role of neurogastroenterology in understanding its pathogenesis and treatment. *Innov Clin Neurosci* 2012;9:31-8.
- Bsat FA, Hoffman DE, Seubert BA E. Comparison of three outpatient regimens in the management of nausea and vomiting in pregnancy. *J Perinatol* 2003;23:531-5.
- Koren G, Maltepe C. Pre-emptive therapy for severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynecol* 2004;24:530-3.
- Mullin PM, Ching C, Schoenberg F, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM, et al. Risk factors, treatments, and outcomes associated with prolonged hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:632-6.
- Magee LA, Mazzotto P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(5 Suppl Understanding):S256-61.
- Raymond SH. A survey of prescribing for the management of nausea and vomiting in pregnancy in Australasia. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2013;53:358-62.
- Atanackovic G, Navioz Y, Moretti ME, Koren G. The safety of higher than standard dose of doxylamine-pyridoxine (Diclectin) for nausea and vomiting of pregnancy. *J Clin Pharmacol* 2001;41:842-5.
- Pasternak B, Svanström A, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med* 2013;368:814-23.
- Robalo R, Pedroso C, Amaral N, Soares C. Late stillbirth: a ten year cohort study. *Acta Med Port* 2013;26:39-42.
- Jancevska A, Tasic V, Damcevski N, Danilovski D, Jovanovska V, Gucev Z. Children born small for gestational age (SGA). *Prilozi* 2012;33:47-58.
- Smith GC, Pell JP. Teenage pregnancy and risk adverse perinatal outcomes associated with first and second births: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2001;323(7311):476.
- Stuart JJ, Bairey Merz CN, Berga SL, Miller VM, Ouyang P, Shufelt CL, et al. Maternal recall of hypertensive disorders in pregnancy: a systematic review. *J Womens Health (Larchmt)* 2013 ;22(1):37-47
- Lee J, Einarson A, Gallo M, Okotore B, Koren G. Longitudinal change in the treatment of nausea and vomiting of pregnancy in Ontario. *Can J Clin Pharmacol* 2000;7:205-8.
- Czeizel AE, Vargha P. A case-control study of congenital abnormality and dimenhydrinate usage during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271:113-8.
- Sørensen HT1, Nielsen GL, Christensen K, Tage-Jensen U, Ekbom A, Baron J. Birth outcome following maternal use of metoclopramide. The Euromap study group. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:264-8.
- Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A. The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. *N Engl J Med* 2009;360:2528-35.
- Hill LM, Guzick D, Fries J, Hixson J. Fetal loss rate after ultrasonically documented cardiac activity between 6 and 14 weeks, menstrual age. *J Clin Ultrasound* 1991;19:221-3.
- Simpson JL, Mills JL, Holmes LB, Ober CL, Aarons J, Jovanovic L, et al. Low fetal loss rates after ultrasound-proved viability in early pregnancy. *JAMA* 1987;258:2555-7.
- Weigel MM, Weigel RM. Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. An epidemiological study. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1304-11.
- Hallak M, Tsalamandris K, Dombrowski MP, Isada NB, Pryde PG, Evans MI. Hyperemesis gravidarum. Effects on fetal outcome. *J Reprod Med* 1996;41:871-4.
- Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated with hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 2006;107:285-92
- Leathem AM. Safety and efficacy of antiemetics used to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Clin Pharm* 1986;5:660-8.
- Czeizel AE, Puho E. Association between severe nausea and vomiting in pregnancy and lower rate of preterm births. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004;18:253-9.
- 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.
- Kuru O, Sen S, Akbayır O, Goksedef BP, Ozsürmeli M, Attar E, et al. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:1517-21.
- Bailit JL. Hyperemesis gravidarum: epidemiologic finding from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:811-4.
- Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:612-6.
- Depue RH, Bernstein L, Ross RK, Judd HL, Henderson BE. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome, and other maternal factors: a seroepidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1137-41.
- Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to an antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol* 1997;14:119-24.
- 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.
- 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.