

Gebe Ratlarda Kullanılan Dimenhidrinat ve Ondansetronun Postnatal Dönemdeki Yavru Ratların Organlarında Oluşturacağı Etkilerin Histopatolojik Yönden Araştırılması

A Histopathological Research About the Effects of Dimenhydrinate and Ondansetron were Used on Pregnant Rats on the Young Rats' Organs During Postnatal Period

Dr. Kadir DESDİCİOĞLU,^a
Neslihan CANKARA,^a
Dr. Emine Hilal EVCİL,^a
Dr. Raziye DESDİCİOĞLU,^b
Dr. Nilgün KAPUCUOĞLU,^c
Dr. Mehmet Ali MALAS^a

^aAnatomi AD,
^cPatoloji AD,
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
^bIsparta Doğum ve Çocuk Bakımevi,
Isparta

Geliş Tarihi/Received: 03.08.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 03.12.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Kadir DESDİCİOĞLU
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Anatomi AD, Isparta,
TÜRKİYE/TURKEY
kdesdici@yahoo.com

ÖZET Amaç: Gebe ratlarda kullanılan dimenhidrinat (DMH) ve ondansetronun postnatal dönemdeki yavru ratların organlarında oluşturacağı etkilerin histopatolojik yönden araştırılması amaçlandı. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada 30 tane Wistar albino cinsi dişi rat kullanıldı. Ratlardan grup 1 (kontrol, n: 10), grup 2 (DMH, n: 10) ve grup 3 (ondansetron, n: 10) olmak üzere 3 grup oluşturuldu. Hamile kalmaları sağlandı ve hamile ratlara hamileliğin ilk gününden itibaren bir hafta süreyle 115 mg/kg/gün olmak üzere intramuskuler DMH (grup 2), 10 mg/kg/gün olmak üzere intraperitoneal ondansetron (grup 3) uygulandı. Kontrol grubuna (grup 1) ise aynı süre boyunca intramuskuler %0.9'luk NaCl verildi. Doğum sonrası yavru sayıları tespit edildi. Yavrulardan; yenidoğan, laktasyon ve erişkin dönemlerinde her gruptan beyin, akciğer, kalp, karaciğer ve böbrek dokuları alındı. Histolojik doku takip yöntemlerinden sonra preparatlar Hematoksilin-Eozin (H&E) ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi. **Bulgular:** Kontrol grubu ile deney gruplarının karşılaştırılmasında yavru ratların organlarında histopatolojik olarak anlamlı bir değişiklik izlenmedi. **Sonuç:** Gebe ratlarda kullanılan DMH ve ondansetronun yavru ratların organlarında histopatolojik yönden herhangi bir değişikliğe neden olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Gebelik; antiemetikler; dimenhidrinat; ondansetron

ABSTRACT Objective: We aimed to research the effects of Dimenhydrinate (DMH) and Ondansetron, used during pregnancy, on the organs of young rats in postnatal period in terms of histopathologically. **Material and Methods:** In the study, 30 Wistar-Albino type female rats have been used. The rats have been divided into three groups: group 1 (control, n: 10), group 2 (DMH, n: 10) and group 3 (ondansetron, n: 10). We kept them together for pregnancy starting from the first day of pregnancy, a dose of 115 mg/kg/day intramuscular DMH (group 2) and 10 mg/kg/day intraperitoneally ondansetron (group 3) have been given to pregnant rats for a week. As for the control group (group 1), a dose of intramuscular 0.9% NaCl has been given for the same period of time. After birth, the numbers of babies have been ascertained. Brain, lung, heart, liver and kidney tissues have been taken from the babies of each group during their newborn, lactation and adulthood periods. After histologic tissue follow-up methods, the prepares have been painted with Haematoxylin-Eosin (H&E) and then evaluated under light microscope. **Results:** There was no significant difference between the controls and experiment groups in point of histopathological change on the organs of the young rats. **Conclusion:** It has been concluded that DMH and ondansetron treatment during pregnancy period has no histopathological effect on the organs of the young rats.

Key Words: Pregnancy; antiemetics; dimenhydrinate; ondansetron

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2010;20(3):149-54

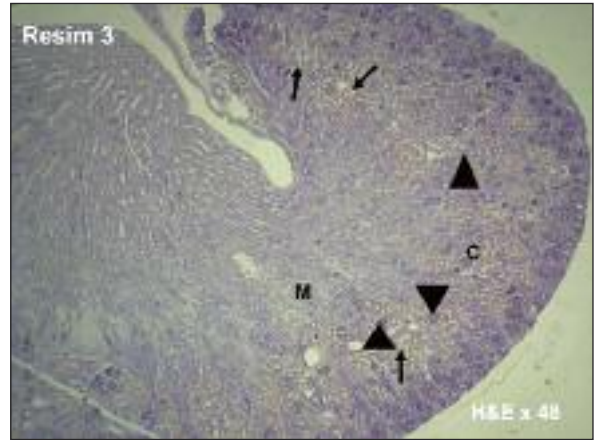
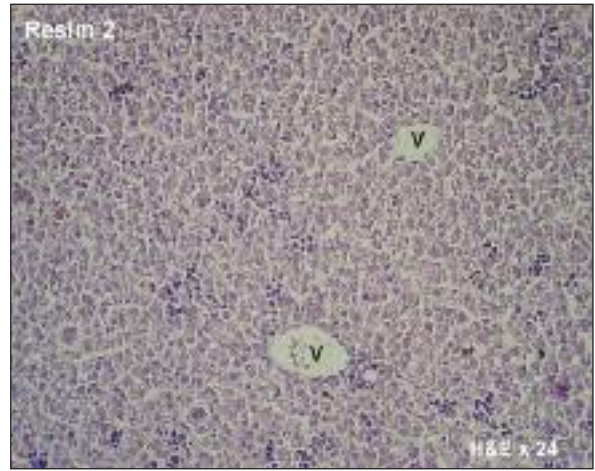
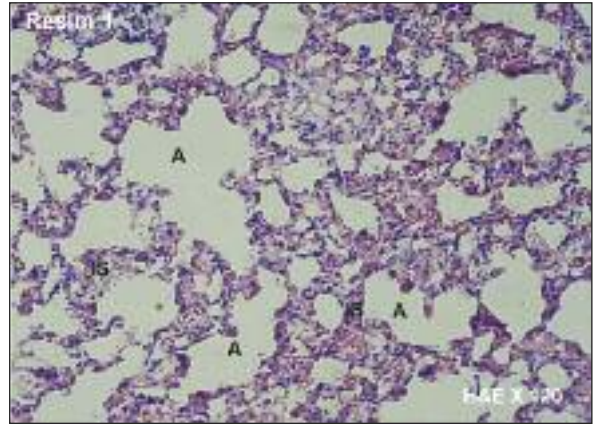
Bulantı ve kusma hamilelikte sık gözlenen semptomlar olup, bütün gebeliklerin %80'inde rastlanır.¹⁻⁴ Bulantı ve kusma vakaların çoğunda gebeliğin 4.-16. haftasında oluşurken, olguların %20'sinde ise bu şikayetler gebelik boyunca devam etmektedir.¹ Hyperemesis grvida-

rumda (gebeliğin şiddetli bulantısı) bulantı ve kusmanın gün boyunca sürmesi, ayaktan ilaç tedavisine cevap vermemesi söz konusudur. Ayrıca bu durum anne adayının normal beslenmesini ve günlük faaliyetlerini engelleyerek annenin ve bebeğin genel durumunun bozulmasına ya da kilo kaybına neden olmaktadır.^{1,2,5}

Hamilelik döneminde görülen aşırı bulantı ve kusmalar birtakım basit tedavi yöntemleri ile önlenemeyebilir.⁶⁻⁸ Hyperemesis gravidarumda kullanılan bazı antiemetiklerin istenilen sonucu vermediği ve daha güçlü antiemetiklere ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir.¹ Klinikte hyperemesis gravidarum durumlarında “ondansetron” gibi antiemetikler kullanılmaktadır. Karaciğerde metabolize edilen ondansetron, serotonin 5-HT₃ reseptörlerini selektif olarak bloke ederek antiemetik etkisini göstermektedir. Gebelikte ilaç kullanımı ve fetal risk için yapılan sınıflamaya göre, ondansetronun Kategori B’ye girdiği belirtilmektedir.⁹ Hyperemesis gravidarumda ondansetron kullanımı ile ilgili daha önceden yapılan pilot çalışmalarda müspet sonuçlar alındığı belirtilmiş ve ondansetronun klinik etkilerinin yapılacak daha geniş çalışmalarla aydınlatılması gerektiği vurgulanmıştır.^{1,6}

Klinikte hyperemesis gravidarum durumlarında dimenhidrinat (DMH) da kullanılmaktadır. DMH, difenhidramin’in kloroteofilin türevidir. Böbrekte metabolize edilen DMH, H₁ reseptörlerini selektif olarak bloke ederek antihistaminik ve antiemetik özellik göstermektedir. Gebelikte ilaç kullanımı ve fetal risk için yapılan sınıflamaya göre, DMH’in da Kategori B’ye girdiği belirtilmektedir.⁹ Ayrıca DMH’in gebelikteki teratojenik etkisinin tartışmalı olduğu ifade edilmektedir.¹⁰ Daha önce DMH ile ilgili olarak hamilelik döneminde ratlarda yapılan çalışmalar mevcuttur.^{11,12} Ancak bu çalışmalarda DMH’in postnatal dönemdeki yavru ratlar üzerine olan histopatolojik etkilerinden söz edilmemektedir.

Yaptığımız literatür taramasında ondansetronla ilgili olarak erişkin ratlarda yapılan beyin ve karaciğerle ilgili histopatolojik çalışmaya rastladık.¹³ Ancak prenatal dönemde verilen ondansetron ve DMH’in postnatal dönemde (yenidoğan, laktasyon sonrası ve erişkin) yavruların organlarında oluşturacağı histopatolojik etkilerinden söz



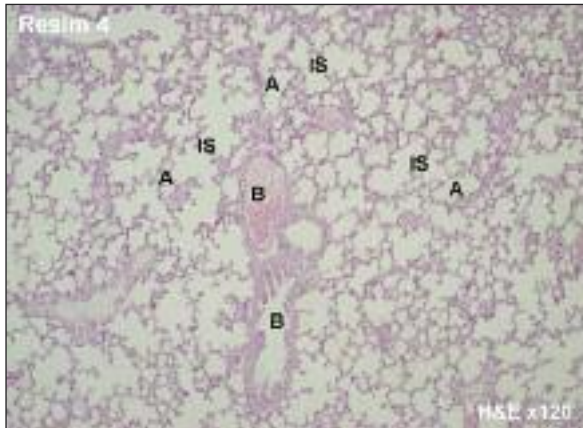
RESİM 1-3: Yenidoğan döneminde deney (DMH ve ondansetron) ve kontrol gruplarındaki organlardan alınan bütün doku örnekleri aynı özellikleri taşıyordu. **Resim 1:** Akciğer dokusunda interalveoler septaların (IS) kalın olduğu, alveollerin (A) tam ekspansiyon olmadığı ve bronşollerin gelişmediği gözlemlendi. **Resim 2:** Karaciğer dokusunda, karaciğer parankim hücreleri, v. centralis (v), portal triad ve sinusoidler görülmektedir. Ayrıca karaciğer dokusunda ekstrasmedüller hematopoezin devam ettiği tespit edildi. **Resim 3:** Böbrek dokusunda, medulla (M), korteks (C), tubulus (ok) ve böbrek cisimciği (ok başı) (Bowman kapsülü+glomerul) görülmektedir. Ayrıca böbrek dokusunda kortekste çok sayıda olgunlaşmamış ve az sayıda olgunlaşmış glomerüllerin ve medullada az sayıda olgunlaşmış tubulusların olduğu saptandı. **Laktasyon ve erişkin** döneminde ise, deney (DMH ile ondansetron) ve kontrol gruplarındaki beyin ve kalp dokuları da yenidoğan dönemindeki beyin ve kalp dokuları ile benzer özellikleri göstermekteydi.

eden herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Bu nedenle çalışmamızda gebelik döneminde kullanılan antiemetik preparatlardan DMH ve ondansetronun postnatal dönemde (yenidoğan, laktasyon sonrası ve erişkin) yavru ratların organlarında oluşturacağı etkilerin histopatolojik yönden araştırılması amaçlandı.

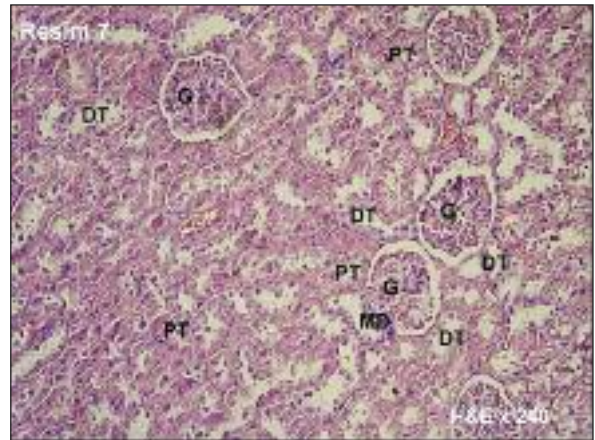
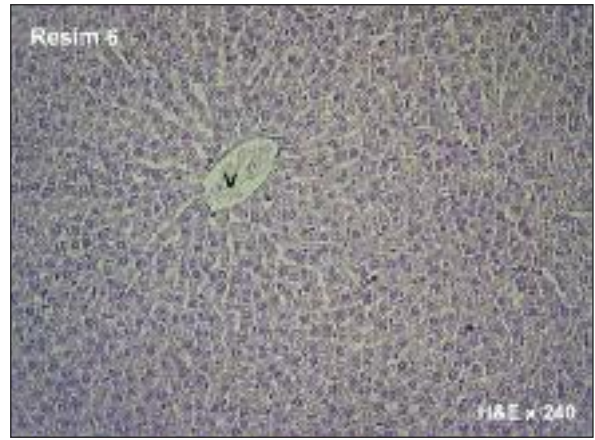
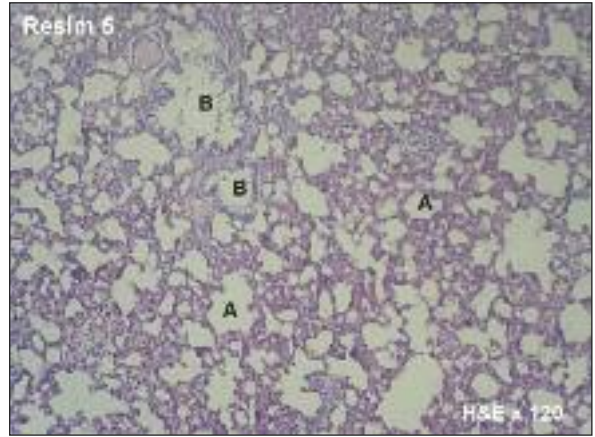
GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız; Süleyman Demirel Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarından elde edilen (10-12 haftalık, 139-165 g ağırlığında) 30 tane dişi ve çiftleştirmede kullanılmak amacıyla 15 tane erkek Wistar Albino cinsi rat üzerinde gerçekleştirildi. Ratlar 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda, sürekli oda sıcaklığında, su ve yemin kısıtlanmadığı standart koşullarda beslendi. Çalışma öncesi Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı. Tüm hayvan deneyleri Helsinki bildirgesi ve Ulusal Sağlık Enstitüsünün laboratuvar hayvanlarının bakımı ve kullanımı rehberine göre (NIH Publications No. 86-23, revised 1985) yürütüldü.

Ratlardan, grup1 kontrol (n: 10), grup 2 DMH (n: 10) ve grup 3 ondansetron (n: 10) olmak üzere üç grup oluşturuldu. Dişi ratların gebe kalmaları için, 2 dişi 1 erkek rat aynı kafese konarak 24 saat birarada kalmaları sağlandı. Vajinal smear ile gebe olup olmadıkları değerlendirildi. Kontrol grubunda



RESİM 4: Laktasyon döneminde; deney (DMH ve ondansetron) ve kontrol gruplarındaki akciğer, karaciğer ve böbrek dokularından alınan örnekler aynı özellikleri taşıyordu. Akciğer dokusunda yenidoğan dönemine göre interalveoler septa kalınlığının daha az olduğu (IS), alveollerin (A) daha iyi ekspansiyon oldukları ve bronşiolerin (B) düzenli olduğu gözlemlendi.



RESİM 5-7: Erişkin dönemde; deney (DMH ve ondansetron) ve kontrol gruplarındaki akciğer, karaciğer ve böbrek dokularından alınan örnekler aynı özellikleri taşıyordu. **Resim 5:** Akciğer dokusunda interalveoler septanın tamamen kaybolduğu, alveollerin (A) tamamen ekspansiyon oldukları, bronşiolerin (B) düzenli olduğu gözlemlendi. **Resim 6:** Karaciğer dokusunda, karaciğer parankim hücreleri, v. centralis (v), portal triad ve sinusoidler görülmektedir. Ayrıca karaciğer dokusunda ekstramedüller hematopoezin durduğu ve hepatik lobüllerin düzenli yapıda olduğu tespit edildi. **Resim 7:** Böbrek dokusunda, böbrek cisimciği (G) (bowman kapsülü+glomerul), prosimal tübül (PT), distal tübül (DT), makula densa (MD) görülmektedir. Ayrıca yenidoğan döneminden farklı olarak böbrek dokusunda, kortekste glomerüllerin ve medullada tubulusların gelişimlerini tamamladıkları izlendi.

4 rat, DMH grubunda 3 rat ve ondansetron grubunda ise 6 rat gebe olarak kabul edildi. Gebe kabul edilen dişi ratlar daha sonra ikişerli gruplar halinde ayrı kafeslere yerleştirildi ve hamileliğin sıfıncı günü olarak kabul edildi. Sıfıncı günden itibaren bir hafta süreyle grup 2'deki (DMH grubu) ratlara daha önceki referanslar dikkate alınarak 115 mg/kg/gün olmak üzere intramuskuler DMH (Dramamine, Aris, Topkapı-İstanbul),^{11,12} grup 3'teki (ondansetron grubu) ratlara 10 mg/kg/gün olmak üzere intraperitoneal ondansetron (Zofran, GlaxoSmithKline, Levent-İstanbul) uygulandı.^{13,14} Kontrol grubuna (grup 1) ise aynı sürede intramuskuler %0.9'luk NaCl verildi.

Doğum sonu DMH grubunda 21, ondansetron grubunda 53 ve kontrol grubundan 35 adet yavru sayısı tespit edildi. Daha sonra yavrulardan; yenidoğan (ilk 24 saat), laktasyon (3. hafta) ve erişkin (12. hafta) döneminde DMH grubundan 7'şer rat, ondansetron grubundan 10'ar rat ve kontrol grubundan ise 8'er rat ketamin anestezisi altında dekapite edildi. Her dönemde ayrı ayrı dekapite edilen ratlardan beyin, akciğer, kalp, karaciğer ve böbrek dokuları alındı. Histopatolojik inceleme için alınan dokular %10'luk formalin ile tespit edildi. Rutin doku takip işlemlerinin ardından, dokular parafine gömüldü ve elde edilen parafin bloklardan Leica SM2000R marka mikrotomda 5 mikrometrelilik kesitler alındı. Alınan kesitler hematoxilen-eozin (H&E) ile boyandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda (Nikon Optithot II, Japan) incelendi.

BULGULAR

Deney ve kontrol grubundaki yavru ratların doğum ağırlıkları alındı. Gruplar arasında doğum ağırlıkları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Ayrıca deneyde kullanılan gebe ratlardan; DMH grubundan 2, ondansetron grubundan 1 rat deney sırasında öldü.

Yavru ratlardan yenidoğan, laktasyon ve erişkin dönemde olmak üzere üç aşamada alınan dokular rutin H&E ile boyanıp incelendi. H&E ile boyanan dokular yenidoğan döneminde her iki deney ve kontrol gruplarında benzer özellikleri göstermekteydi.

Yenidoğan döneminde deney (DMH ve ondansetron) ve kontrol gruplarından alınan beyin dokusunda lateral ventriküller, ventrikülleri döşeyen ependimal hücreler, kortekse ve beyaz cevhere ait yapılar normal ve gelişimini tamamlamış olarak görüldü. Kalp dokusunda ise, miyokarda ait kas hücreleri düzenli olarak gözlemlendi ve kalbin normal gelişimini tamamladığı tespit edildi. Akciğer dokusunda interalveoler septaların kalın olduğu, alveollerin tam ekspansiyon olmadığı ve bronşiollelerin gelişmediği gözlemlendi (Resim 1). Karaciğer dokusunda ise ekstramedüller hematopoezin devam ettiği, hepatositlerin, sinüzoidlerin ve portal triadın düzenli olduğu tespit edildi (Resim 2). Böbrek dokusunda kortekste çok sayıda olgunlaşmamış ve az sayıda olgunlaşmış glomerüllerin ve medullada az sayıda olgunlaşmış tubulusların olduğu gözlemlendi (Resim 3).

Laktasyon döneminde ise, H&E ile boyanan dokular deney (DMH ve ondansetron) ve kontrol gruplarında benzer özellikleri göstermekteydi. Akciğer dokusunda yenidoğan dönemine göre interalveoler septa kalınlığının daha az olduğu, alveollerin daha iyi ekspansiyon oldukları, bronşiollelerin düzenli olduğu gözlemlendi (Resim 4). Karaciğer dokusunda ise ekstramedüller hematopoezin durduğu, portal triadın, hepatositlerin, sinüzoidlerin ve hepatik lobüllerin düzenli yapıda olduğu tespit edildi. Yenidoğan döneminden farklı olarak böbrek dokusunda, kortekste glomerüllerin ve medullada tubulusların gelişimlerini tamamladıkları dikkati çekti.

Erişkin dönemde de deney (DMH ve ondansetron) ve kontrol gruplarındaki tüm dokuların benzer özellikler gösterdiği tespit edildi. Akciğer dokusunda interalveoler septanın tamamen kaybolduğu, alveollerin tamamen ekspansiyon oldukları, bronşiollelerin düzenli olduğu gözlemlendi (Resim 5). Erişkin dönemine ait karaciğer ve böbrek gibi dokuların ise laktasyon dönemindeki dokularla benzer özellikler gösterdiği saptandı (Resim 6, 7). Yenidoğan, laktasyon ve erişkin dönemlerinde kontrol ve her iki deney gruplarının incelenen dokuları arasında histopatolojik bakımdan bir değişiklik izlenmedi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hamilelik döneminde kullanılan farmasötik preparatların oldukça yüksek bir güvenlik profiline sahip olması gerekir. Ayrıca prenatal ve postnatal dönemdeki fetus gelişimine de negatif etkileri bulunmamalıdır.

Daha önce erişkin ratlarda yapılan deneysel çalışmalara baktığımızda; ondansetron verilerek yapılan erişkin rat çalışmasında, ratların beyin ve karaciğer dokuları histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.¹³ Değerlendirme sonucunda deney ve kontrol grupları arasında histopatolojik yönden fark olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca gebeliğin ilk trimesterinde kullanılan ondansetronun prenatal ve postnatal dönemde fetus organlarında herhangi bir anomaliye neden olmadığı araştırmacılar tarafından belirtilmektedir.^{1,4,14-16} Siu ve ark.¹⁷ hamilelikteki inatçı bulantı ve kusmanın tedavisinde ondansetron kullanarak yaptıkları çalışma sonucunda, ilacın bebekte morfolojik ve gelişimsel olarak herhangi yan etki oluşturmadığını vurgulamışlardır. Ayrıca hamileliğin ilk trimesterinde antiemetik amaçla antihistaminik alan annelerin çocuklarında kardiyovasküler, santral sinir sistemi ve genital bölgede doğumsal herhangi bir defektin olmadığı araştırmacılar tarafından belirtilmektedir.^{10,18-22} Yapılan birçok deneysel araştırmada rat akciğerinin normalde doğumda immatür olduğu ve bronşiolerin gelişmediği belirtilmekte ve doğumdan sonraki on gün içinde bronşiolerin gelişeceği ifade edilmektedir.²³ Partnoi ve ark.²⁴ hamilelere bitkisel bir preparat olan "Ginger" vererek yaptıkları antiemetik çalışma sonucunda, gingerin bebeklerde majör olarak malformasyon oranında bir artışa neden olmadığını belirtmekte.

Yaptığımız tarama sonucunda prenatal dönemde verilen DMH ve ondansetronun yenidoğan dönemi, laktasyon dönemi ve erişkin dönemde ratların organlarında oluşturacağı histopatolojik etkilerden söz eden herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda prenatal dönemde verdiğimiz

DMH ve ondansetronun yenidoğan dönemi, laktasyon dönemi ve erişkin dönemde ratların organlarında oluşturması muhtemel histopatolojik etkileri araştırdık. Araştırmamız sonucunda; verdiğimiz ilaçların yenidoğan dönemi, laktasyon dönemi ve erişkin dönemde ratların organlarında histopatolojik olarak herhangi bir değişikliğe neden olmadığını tespit ettik (Resim 1-9). Yenidoğan döneminde beyin ve kalp normal gelişimini tamamlamış olarak gözlenirken, akciğer, karaciğer ve böbrek normal gelişimlerini devam ettirmekteydiler. Laktasyon ve erişkin dönemlerinde ise, bütün dokuların normal gelişimlerini tamamladıkları gözlendi (Resim 3-9). Çalışma sonuçlarımızın erişkin ratlara ondansetron verilerek yapılan çalışma sonuçlarıyla uyumlu olduğunu tespit ettik.^{1,4,13,14,17} Ayrıca gebe ratlara antihistaminik verilerek yapılan çalışma sonuçları ile de uyumlu olduğunu saptadık.^{10,18-20} Çalışma sonucunda elde ettiğimiz akciğer gelişimi ile ilgili deney sonuçlarının her üç grupta da daha önceki çalışma sonuçlarıyla uyumlu olduğunu tespit ettik.²³

Çalışma bitiminde elde ettiğimiz deney sonuçlarına göre; gebelikte antiemetik amaçla kullanılan DMH ve ondansetronun postnatal dönemde yavru ratların organları üzerinde herhangi bir histopatolojik değişikliğe neden olmadığı kanaatine varıldı. Dolayısıyla, DMH ve ondansetron gibi antiemetiklerin gebelikteki bulantı ve kusmaların tedavisinde kısa dönemde güvenli bir şekilde kullanılabileceği düşünülebilirse de, bu tip ilaçların güvenilirlik profilinden emin olmak için çalışmaların immunohistokimyasal, histokimyasal ve elektron mikroskopisi verileri ile de desteklenmesi gereklidir.

Sonuç olarak; prenatal dönemde tedavi amacıyla verilen DMH ve ondansetronun, çalışmamızda postnatal dönemdeki histopatolojik etkilerinin deney ve kontrol grupları arasında farklı olmadığı belirlendi. Ancak bu ilaçların etkilerinin immunohistokimyasal, histokimyasal ve elektron mikroskopisi ile yapılacak yeni deneysel çalışmalarda denetlenmesi gerektiği de akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG* 2004;111(9):940-3.
2. Gill SK, Einarson A. The safety of drugs for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6(6):685-94.
3. Badell ML, Ramin SM, Smith JA. Treatment options for nausea and vomiting during pregnancy. *Pharmacotherapy* 2006;26(9):1273-87.
4. Koren G, Maltepe C. Pre-emptive therapy for severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol* 2004;24(5):530-3.
5. Paauw JD, Bierling S, Cook CR, Davis AT. Hyperemesis gravidarum and fetal outcome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005;29(2):93-6.6.
6. 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(5):1565-8.
7. Mazzotta P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs* 2000;59(4):781-800.
8. Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(5 Suppl Understanding):S256-61.
9. Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. USA: International edition. Mc Graw Hill Campana; 2001. p. 285-90, 651-7.
10. Czeizel AE, Vargha P. A case-control study of congenital abnormality and dimenhydrinate usage during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271(2):113-8.
11. Mccoll JD, Globus M, Robinson S. Effect of some therapeutic agents on the developing rat fetus. *Toxicol Appl Pharmacol* 1965;7:409-17.
12. Halpert AG, Olmstead MC, Beninger RJ. Mechanisms and abuse liability of the anti-histamine dimenhydrinate. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26(1):61-7.
13. Tucker ML, Jackson MR, Scales MD, Spurling NW, Tweats DJ, Capel-Edwards K. Ondansetron: pre-clinical safety evaluation. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25 Suppl 1:S79-93.
14. Finn AL. Toxicity and side effects of ondansetron. *Semin Oncol* 1992;19(4 Suppl 10):53-60.
15. Tincello DG, Johnstone MJ. Treatment of hyperemesis gravidarum with the 5-HT3 antagonist ondansetron (Zofran). *Postgrad Med J* 1996;72(853):688-9.
16. Büyükkurt S, Demir SC, Özgünen FT, Evrüke IC, Kadayıfçı O, Güzel AB. [Evaluation and treatment of the patients with nausea and vomiting in pregnancy: review]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2008;18(2):106-16.
17. Siu SS, Yip SK, Cheung CW, Lau TK. Treatment of intractable hyperemesis gravidarum by ondansetron. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;105(1):73-4.
18. McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, Kutcher JS. Bendectin and birth defects: I. A meta-analysis of the epidemiologic studies. *Teratology* 1994;50(1):27-37.
19. Källén B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11(3):146-52.
20. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatal* 1997;14(3):119-24.
21. Nageotte MP, Briggs GG, Towers CV, Asrat T. Droperidol and diphenhydramine in the management of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(6):1801-6.
22. 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(8):842-5.
23. Sharp PE, La Regina MC, Suckow MA. *The Laboratory Rat*. 1st ed. USA: CRC Press; 1998. p. 1-204.
24. Portnoi G, Chng LA, Karimi-Tabesh L, Koren G, Tan MP, Einarson A. Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(5):1374-7.