

Implementasi Penatalaksanaan Hiperemesis Gravidarum Pada Wanita Hamil Dengan Keterbatasan Sumber Daya (Studi Kasus)

BAMBANG TRI MARGONO¹, RENDY SINGGIH²

¹Rumah Sakit Umum Santo Yusup Boro Yogyakarta
Banjarasri Kulon Progo, Indonesia. 55672
Email: bambangofm@gmail.com

²Rumah Sakit Umum Santo Yusup Boro Yogyakarta
Banjarasri Kulon Progo, Indonesia. 55672
Email: singgihrendy23@gmail.com

ABSTRACT

Nausea and vomiting are common in pregnant women, especially in early pregnancy. However, the condition will not be good if the complaint persists and worsens so that the health condition in pregnant women decreases. This condition is called as hyperemesis gravidarum. In some pregnant women will occur hyperemesis gravidarum. In this case study, it was explained that a pregnant woman with hyperemesis gravidarum will visit for immediate treatment at the hospital despite the limitations. The exact causes of hyperemesis gravidarum is still not known with certainty, it was suspected to be multifactorial. Examination of hyperemesis gravidarum involves anamnesis, physical examination and directed support as well as the severity of the complaints of nausea and vomiting need to be considered. Many complaints and symptoms like hyperemesis gravidarum, precisely examination is needed. Management can start from lifestyles improvements, appropriate of diet, and medication. In this case, the condition of hyperemesis gravidarum is an emergency condition that requires immediate treatment, even though there are limitations.

Keywords: hyperemesis gravidarum; management; resources; pregnant women

INTISARI

Kondisi mual dan muntah lumrah terjadi pada wanita hamil terutama pada usia awal kehamilan. Namun kondisi menjadi tidak baik apabila keluhan tersebut terus menetap dan menjadi memburuk sehingga kondisi kesehatan wanita hamil tersebut menjadi menurun. Kondisi ini dinamakan sebagai hiperemesis gravidarum. Pada sebagian wanita hamil akan terjadi hiperemesis gravidarum. Pada studi kasus ini dipaparkan bahwa wanita hamil dengan hiperemesis gravidarum datang untuk mendapatkan penatalaksanaan segera di rumah sakit meskipun dengan keterbatasan yang ada. Penyebab pasti hiperemesis hingga kini masih belum diketahui secara pasti, diduga multifaktorial. Pemeriksaan dari hiperemesis gravidarum melibatkan anamnesa, pemeriksaan fisik dan penunjang yang terarah serta derajat keparahan dari keluhan mual dan muntahnya perlu diperhatikan. Mengingat banyak penyebab lain yang keluhan dan gejalanya menyerupai hiperemesis gravidarum sehingga diperlukan pemeriksaan yang terarah. Penatalaksananya dapat dimulai dari perbaikan gaya hidup, diet yang sesuai dan medikamentosa. Pada kasus ini kondisi hiperemesis gravidarum merupakan kondisi gawat darurat yang memerlukan penanganan segera, meskipun terdapat keterbatasan yang dimiliki.

Kata kunci: hiperemesis gravidarum; penatalaksanaan; sumber daya; wanita hamil

PENDAHULUAN

Hiperemesis gravidarum (HEG) adalah kondisi mual, muntah yang berlebihan pada kehamilan dan dapat meningkatkan kebutuhan perawatan di rumah sakit akibat dehidrasi yang diderita. Mual muntah pada kehamilan (*nausea and vomiting of pregnancy/NVP*) adalah keluhan yang umum ditemui pada wanita hamil di trimester awal kehamilan (Khan, 2019). Umumnya mulai terjadi pada usia kehamilan sekitar 6-8 minggu dan bisa bertahan hingga

usia kehamilan 16-20 minggu (*Fejzo et al., 2019*). Kondisi mual muntah ini diperkirakan terjadi pada 80% wanita hamil dan sekitar 0,3-3,6% merupakan HEG. Kondisi tersebut merupakan salah satu indikasi dilakukan perawatan di rumah sakit dengan rata-rata perawatan sekitar 3-4 hari. (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016). Hingga saat ini tidak diketahui secara pasti penyebab dari HEG dan tidak ada konsensus khusus sebagai kriteria diagnosis, namun HEG

umumnya mengacu pada spektrum kondisi mual muntah yang parah pada kehamilan. (Widayana et al., 2013; Jennings & Krywko, 2021).

Dalam studi kasus ini, kami tampilkan kasus HEG pada seorang wanita hamil yang datang berobat ke rumah sakit kami. Perlu diketahui bahwa kondisi rumah sakit kami yang saat ini belum memiliki dokter spesialis kandungan. Kemudian kasus HEG pada standar kompetensi dokter Indonesia disebutkan bahwa kasus ini termasuk dalam kompetensi 3B yang artinya dokter umum mampu mendiagnosa, melakukan tatalaksana awal emergensi dan melakukan proses rujukan. Sehingga diperlukan penanganan pada wanita hamil tersebut meskipun dengan keterbatasan sumber daya yang ada.

LAPORAN KASUS

Penelitian studi kasus ini dilakukan di Rumah Sakit Santo Yusup Boro daerah Kalibawang, Kecamatan Kulon Progo. Pada tanggal 2 Juli 2021 seorang wanita G1POA0 25 tahun dengan usia kehamilan 7 minggu datang ke instalasi gawat darurat rumah sakit dengan keluhan mual dan muntah. Keluhan tersebut sudah dirasakan sejak 7 hari yang lalu dan menetap hingga saat ini. Dikatakan pasien pada hari awal keluhan muncul, keluhan muntah dalam sehari hingga lebih dari 5 kali hingga hari-hari terakhir muntah tersebut juga terjadi hingga lebih dari 5 kali meskipun tidak keluar makanan. Keluhan ini diakui baru terjadi pertama kalinya. Kondisi tersebut diperparah dengan keluhan sulit makan dan minum pasien. Akibatnya pasien merasa lemas dan kesulitan beraktivitas di rumah. Pasien sudah melakukan pengobatan di klinik umum dan mendapatkan pengobatan vitamin B6 beberapa hari setelah keluhan muncul. Namun keluhan masih menetap dan dirasa semakin memberat.

Pasien dan keluarga memutuskan untuk berobat di rumah sakit. Oleh petugas kesehatan yang berdinis dikatakan bahwa rumah sakit tidak memiliki dokter spesialis kandungan yang sebenarnya sesuai untuk menangani pasien dalam kasus tersebut. Pasien dan keluarga meminta untuk dirawat dalam beberapa hari di

rumah sakit dengan segala risiko yang ada karena kondisi pasien yang terus menurun meskipun tenaga kesehatan yang seharusnya diperlukan terutama dokter spesialis kandungan tidak ada. Pada pemeriksaan fisik awal didapatkan kondisi umum pasien tampak lemah. Tanda tanda vital pasien mulai dari tekanan darah 140/90mmHg, nadi 120x/menit, frekuensi nafas 20x/menit, suhu 36,7°C dan saturasi oksigen 97% dengan udara bebas tanpa bantuan oksigen. Pada turgor kulit ditemukan penurunan atau perlambatan sehingga dapat dipastikan bahwa pasien tersebut mengalami dehidrasi.

Pemeriksaan laboratorium berupa darah rutin dan urinalisa dilakukan. Didapatkan hasil hemoglobin 14.4 g/dL, hematokrit 40.3 g/dL, leukosit 9900/mm³, trombosit 313.000 /uL, MCV 82.8 fl, MCH 29.7 pg, MCHC 35.9 g%. Pada pemeriksaan urinalisa pasien didapatkan nilai pH 5,0, protein urin + (positif 1), glukosa urin negatif, keton urin negatif, sel epitel penuh, leukosit negatif, eritrosit negatif, bakteri negatif dan kristal negatif. Interpretasi yang perlu diperhatikan dari hasil laboratorium di atas yaitu kadar leukosit pasien di atas rata-rata atau disebut leukositosis dan pada pemeriksaan urinalisa ditemukan adanya protein urin.

Selanjutnya pasien dilakukan perawatan selama 3 hari di rumah sakit dan dikontrol rutin oleh dokter umum yang bertugas setiap hari. Perawatan yang diberikan antara lain perbaikan kondisi umum dengan koreksi cairan tubuh, pemberian obat-obatan penekan mual muntah, vitamin untuk kehamilan dan pemeriksaan penunjang seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya. Obat yang diberikan antara lain koreksi cairan dengan Ringer Laktat 2000ml/hari, injeksi difenhidramin 10mg/hari, injeksi ondansentron 4mg/8jam, vitamin B6 3x1 tab, asam folat 1x1 tab dan injeksi ranitidin 150mg 1x di IGD. Kondisi pasien diakui semakin berangsur membaik tiap hari dan pasien sudah dapat makan sendiri. Kemudian 3 hari kemudian oleh dokter umum yang menangani dengan pertimbangan yang ada, akhirnya pasien diizinkan pulang dan melanjutkan pengobatan di rumah. Apabila pasien ingin mengontrol kondisi kehamilannya,

pasien dapat mengunjungi praktik bidan terdekat di puskesmas maupun bidan desa atau dokter spesialis kandungan langsung.

HIPEREMIS GRAVIDARUM

Pada wanita hamil, kondisi mual muntah seringkali terjadi dan kondisi tersebut dapat ditemukan mulai dari ringan hingga berat. Kondisi paling berat disebut sebagai HEG yang memiliki karakteristik dehidrasi, ketidakseimbangan elektrolit dan metabolik dan defisiensi nutrisi yang membutuhkan perawatan di rumah sakit. (Gabra *et al.*, 2019). Insiden dari HEG ditemukan banyak pada wanita hamil nulipara atau kehamilan pertama, riwayat kehamilan sebelumnya menderita HEG, janin perempuan, penyakit trofoblastik, kehamilan kembar, kelainan kromosom janin, malformasi sistem saraf pusat, dan wanita berusia dibawah 25 tahun. Wanita yang memiliki saudara perempuan menderita HEG memiliki risiko 17 kali akan menderita HEG (Khan, 2019). Prevalensi HEG diperkirakan antara 0,3-3% dari seluruh kehamilan dan bervariasi angkanya pada populasi yang berbeda. Di seluruh dunia, wanita Asia dan Timur Tengah merupakan etnis yang dilaporkan tingkat kejadian HEG paling tinggi, diperkirakan sekitar 10%. (London *et al.*, 2017). Pada penelitian yang dilakukan oleh Dermayasa *et al.* (2017) di RSUP Sanglah Denpasar, wanita hamil dengan HEG berdasarkan usia paling tinggi dialami oleh wanita hamil pada usia antara 20-35 tahun dan nullipara (Putri *et al.*, 2019).

Penyebab pasti dari HEG tidak diketahui dan diperkirakan melibatkan aspek multifaktorial (London *et al.*, 2017; Jennings & Krywko, 2021). Hingga saat ini diyakini kejadian HEG merupakan kombinasi dari faktor hormonal, imunologis, genetik dan psikososial dimana teori hormonal dianggap paling besar peranannya. Hormon (*human chorionic gonadotrophin/hCG*) yang meningkat pada awal kehamilan terutama pada kehamilan kembar dan penyakit trofoblastik memengaruhi kejadian HEG (Khan, 2019). Kemudian teori lain mengenai hormonal yaitu kadar serum estrogen, progesteron dan serotonin yang tinggi

pada awal kehamilan menjadi patogenesis HEG (Gabra *et al.*, 2019). Peran genetik yang berkaitan dengan peningkatan kejadian HEG yaitu pada gen *Growth and Differentiation Factor 15* (GDF15) dan *Insulin-like Growth Factor binding protein 7* (IGFBP7) diyakini turut berperan (Dean *et al.*, 2019; Khan, 2019). Pada beberapa kasus yang berat mungkin berkaitan dengan faktor psikologis meskipun hubungan sebab akibat dari hal tersebut masih perlu dibuktikan lebih lanjut (Gabra *et al.*, 2019).

Pada studi epidemiologi, *Helicobacter pylori* dikatakan berkaitan dengan meningkatnya kejadian HEG dan mungkin memiliki hubungan dengan tingkat keparahan dan persistensi gejala HEG di trimester dua dan tiga (Fejzo *et al.*, 2019). Meskipun data mengenai peran *H. pylori* terhadap patogenesis HEG masih perlu dicari mendalam, oleh asosiasi ahli kandungan Amerika (*American College of Obstetricians and Gynecologist/ACOG*) tahun 2015 mereka mengeluarkan panduan yang menyatakan pengobatan *H. pylori* aman pada wanita hamil dan dapat bermanfaat pada kasus HEG refrakter (London *et al.*, 2017). Kondisi lain yang ditemukan berkaitan dengan kondisi HEG refrakter antara lain kondisi lingkungan, usia kehamilan, indeks massa tubuh, kebiasaan merokok selama kehamilan, status marital, status sosial-ekonomi, dan penggunaan teknologi alat bantu kehamilan (Nurmi *et al.*, 2018).

Anamnesis yang baik dan lengkap diperlukan pada wanita hamil yang dicurigai atau terkonfirmasi menderita HEG. Beberapa hal yang perlu diperhatikan antara lain status kehamilan, perkiraan usia kehamilan, riwayat komplikasi pada kehamilan sebelumnya, frekuensi dan keparahan dari mual dan muntah, pengobatan yang telah dilakukan dan luaran dari intervensi tersebut. Gejala rata-rata terjadi mulai usia antara 5-6 minggu (Jennings & Krywko, 2021). Pemeriksaan fisik yang dilakukan meliputi temperatur, nadi, tekanan darah, saturasi oksigen, pemeriksaan abdomen, tanda dehidrasi dan pemeriksaan seperti denyut jantung janin (Gabra *et al.*, 2019; Jennings &

Krywko, 2021). Bibir dan lidah kering, turgor kulit yang menurun, berkurangnya cairan urin yang keluar adalah tanda umum yang menunjukkan adanya dehidrasi dimana terdapat kebutuhan akan perawatan di rumah sakit (Gabra *et al.*, 2019) Klinisi juga harus dapat menyingkirkan kondisi-kondisi yang dapat menyebabkan keluhan serupa seperti kondisi saluran cerna (ulkus peptik, apendisitis, obstruksi, kolesistitis, pankreatitis dan gastroenteritis), kondisi endokrin atau metabolik (hiperparatiroid, hipertiroid atau ketoasidosis), kondisi neurologis (hidrosefalus, tumor atau migrain), penggunaan obat-obatan, kehamilan mola hidatidosa). (Fejzo *et al.*, 2019).

Tidak ada definisi tunggal yang diterima untuk HEG (Havnen *et al.*, 2019). Kriteria dianosis dari HEG antara lain muntah-muntah hingga menyebabkan dehidrasi dan berat badan menurun pada wanita hamil dimana tidak ditemukan penyebab lain kondisi tersebut. Pemeriksaan penunjang juga perlu dilakukan

seperti modalitas radiologi yaitu ultrasonografi untuk menyingkirkan kemungkinan lain seperti kehamilan multipel, kehamilan ektopik dan penyakit trofoblastik (Jennings & Krywko, 2021). Terdapat cara pengukuran tingkat keparahan dari keluhan mual muntah pasien wanita hamil. Pengukuran tersebut dinamakan (*Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea/PUQE Score*). Kuisioner tersebut mengandung tiga pertanyaan berdasarkan rentang waktu mual, muntah dan muntah kering. Kuisioner tersebut dapat mengevaluasi gejala dalam 12 hingga 24 jam terakhir pada trimester pertama kehamilan. Skor-PUQE telah tervalidasi memiliki hubungan terhadap kesulitan mengonsumsi suplementasi zat besi pada kehamilan, risiko perawatan di rumah sakit karena HEG atau mual muntah berat pada kehamilan (NVP), peningkatan biaya perawatan kesehatan karena NVP dan penurunan kualitas hidup (*Quality of Life/QOL*) (Jennings & Krywko, 2021).

Tabel 1. Pregnancy Unique Quantification of Emesis (PUQE-24) index

| Skor | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|-------------------|-------------------|----------|----------|------------------|
| Dalam 24 jam terakhir, berapa lama anda merasa mual? | Tidak sama sekali | 1 jam atau kurang | 2-3 jam | 4-6 jam | Lebih dari 6 jam |
| Dalam 24 jam terakhir, berapa kali anda muntah? | Tidak sama sekali | 1-2 kali | 3-4 kali | 5-6 kali | 7 atau lebih |
| Dalam 24 jam terakhir, berapa kali anda muntah kering tanpa mengeluarkan apa-apa? | Tidak sama sekali | 1-2 kali | 3-4 kali | 5-6 kali | 7 atau lebih |

Interpretasi skor PUQE-24: Ringan ≤ 6 ; Sedang 7-12; dan Berat 13-15

Sumber: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016

Penatalaksanaan untuk wanita hamil dengan HEG, tujuannya antara lain:

1. Menentukan keparahan penyakit: hanya mual, muntah tanpa hipovolemia (kekurangan cairan), atau muntah disertai hipovolemia;
2. Koreksi cairan apabila terjadi hipovolemia;
3. Mengurangi gejala dan meningkatkan kualitas hidup dengan diet atau perubahan gaya hidup;
4. Mencegah terjadinya komplikasi serius dari keluhan muntah dan hipovolemia yang menetap;
5. Meminimalkan efek terhadap janin baik akibat keluhannya sendiri atau karena pengobatannya.

Dalam menangani wanita hamil dengan HEG, kombinasi dari aspek perubahan gaya hidup, pemberian pengobatan dan dukungan psikososial penting dilakukan. Klinisi tidak hanya mengedukasi tentang perubahan gaya hidup saja sebagai terapi utama dari HEG, tapi mencegah eksaserbasi gejala. Wanita juga dapat dianjurkan untuk makan dan minum dalam jumlah sedikit hingga mual berkurang atau sudah menghilang (Khan, 2019) Wanita hamil dianjurkan mengonsumsi bahan makanan mengandung jahe, karena pada penelitian metaanalisis didapatkan jahe dapat mengurangi keluhan mual. Penanganan selain mempertimbangkan aspek diet, perubahan gaya

hidup dan pemberian medikamentosa, hal lainnya seperti penanganan pasien di rumah sakit dimana membutuhkan pemberian cairan parenteral pada wanita hamil dengan hipovolemia atau HEG yang tidak berespon dengan terapi rawat jalan (Smith & Fox, 2021).

Wanita dengan mual muntah namun tidak disertai dehidrasi, dapat ditangani dengan terapi oral atau medikamentosa dan apabila tanpa komplikasi lainnya bisa diterapi sambil rawat jalan (Khan, 2019).

Tabel 2. Rekomendasi terapi dan dosis antiemetik

| | |
|--------------|--|
| Lini pertama | <ul style="list-style-type: none"> • Cyclizine 50mg PO, IM atau IV tiap 8 jam • Prochlorperazine 5-10mg tiap 6-8 jam PO; 12.5mg tiap 8 jam IM/IV; 25mg PR per hari • Promethazine 12.5-25mg tiap 4-8 jam PO, IM, IV atau PR |
| Lini kedua | <ul style="list-style-type: none"> • Chlorpromazine 10-25mg tiap 4-6 jam PO, IV, IM; atau 50-100mg tiap 6-8 jam PR • Metoclopramide 5-10mg tiap 8 jam PO, IV atau IM (maksimal durasi 5 hari) • Domperidone 10mg tiap 8 jam PO; 30-60mg tiap 8 jam PR |
| Lini ketiga | <ul style="list-style-type: none"> • Ondansentron 4-8mg tiap 6-8 jam PO; 8mg selama 15 menit tiap 12 jam IV • Kortikosteroid: hidrokortison 100mg 2x per hari IV dan 1x apabila terjadi perbaikan klinis, rubah menjadi prednisolon 40-50mg per hari PO, dengan dosis perlahan diturunkan hingga dosis terapi terendah dan gejala telah terkontrol |

PO: per oral; IM: intramuscular; IV: intravena; dan PR: per rektal

Sumber: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016; Khan, 2019

Selain terapi di atas, dapat juga diberikan kombinasi terapi dari doksilamin dan piridoksin (Vit B6). Terapi nutrisi pada kasus HEG apabila secara peroral menemui hambatan dapat dicoba untuk menggunakan *nasogastric tube* (NGT). Banyak keuntungan apabila saluran cerna tetap bekerja yaitu dapat mengabsorpsi banyak nutrisi, adanya mekanisme defensif untuk menghalangi infeksi dan toksin. Kemudian makanan yang terserap dapat mencapai ke organ hati melalui saluran porta sehingga dapat menjaga pengaturan homeostasis nutrisi (Smith & Fox, 2021).

Kondisi klinis dari HEG memiliki banyak kemiripan dengan kondisi-kondisi lainnya. Oleh sebab itu pemeriksaan secara seksama perlu dilakukan untuk menyingkirkan kemungkinan lain. Beberapa kemungkinan penyebab lain yang memiliki gambaran klinis seperti HEG antara lain: ulkus peptik, kolesistitis, gastroenteritis, hepatitis, pankreatitis, infeksi saluran kemih atau pielonefriti, kondisi metabolik, kondisi neurologis atau obat yang memicu mual dan muntah (Fiaschi *et al.*, 2019; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016; Gabra *et al.*, 2019; Khan, 2019). Komplikasi dari HEG dibagi antara komplikasi pada maternal atau ibu dan janin. Pada kasus berat, komplikasi yang

terjadi seperti defisiensi vitamin, dehidrasi dan malnutrisi. *Ensefalopati wernicke* karena defisiensi vitamin B1 dapat menyebabkan kematian atau disabilitas permanen apabila tidak segera ditangani (Jennings & Krywko, 2021). Kejadian lainnya yang pernah ditemui antara lain ruptur esofagus, pneumothorax, gagal ginjal, kejang, koagulopati, emboli paru, defisiensi vitamin K hingga sepsis (Popa *et al.*, 2021). Selain itu HEG turut mempengaruhi kondisi kesehatan mental ibu hamil karena berdampak negative (Adshead, 2018). Komplikasi pada janin antara lain berat lahir rendah, kecil masa kehamilan dan persalinan premature (Fiaschi, 2017; Vliet *et al.*, 2018; Fejzo *et al.*, 2019; Popa *et al.*, 2021).

Prognosis dari HEG umumnya baik, gejala akan menghilang mulai dari usia kehamilan 9 hingga 20 minggu. Pada sebagian kecil pasien sekitar 3% wanita hamil, keluhan muntah akan menetap hingga trimester ketiga (Jennings & Krywko, 2021). Pada tingkatan yang berat, penyakit ini dapat membahayakan jiwa ibu dan janin. Namun dengan penanganan yang baik, prognosis HEG sangat memuaskan (Putri *et al.*, 2019).

KESIMPULAN

Sebagian besar pada ibu hamil kondisi mual muntah biasa terjadi. Namun yang menjadi persoalan adalah apabila kondisi tersebut menetap dan memburuk. Kondisi tersebut dinamakan sebagai hiperemesis gravidarum (HEG). Pada kasus ini wanita hamil dengan HEG dapat berobat di rumah sakit tetapi kondisi tersebut dipersulit karena keterbatasan sumber daya. Hal tersebut menjadi dilema karena di satu sisi sebagai tenaga kesehatan kita perlu memberikan penanganan kepada pasien tersebut. Oleh karena itu diharapkan tenaga kesehatan dimana terjadi kondisi serupa dengan kasus yang hampir mirip dapat melakukan penanganan kecuali terdapat sumber daya lain yang lebih mampu dan memungkinkan untuk penanganan segera.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan kasih karunia-Nya yang memberikan kesehatan dan kesempatan pada penulis sehingga penulisan artikel studi kasus ini dapat terselesaikan. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu terselesaikannya pembuatan artikel ini. Kepada direksi, dokter dan para perawat RSU Santo Yusup Boro dan semua pihak yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama penyusunan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

Putri., L.P.M.V., Wiradnyana, A.A.G.P., Darmayasa, I.M. 2019. *Karakteristik ibu hamil dengan hiperemesis gravidarum di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2017*. Intisari Sains Medis 2019. vol 10(2): 177–179. <https://doi.org/10.15562/ism.v10i2.257>.

Dean, C., Bannigan, K., & Marsden, J. 2018. Reviewing the effect of hyperemesis gravidarum on women's lives and mental health. *British Journal of Midwifery*. vol. 26(2): 109–119.

Dean, C. R., Bruin, C. M., Hara, M. E. O., Roseboom, T. J., Lee, M. M., Spijker, R., & Painter, R. C. 2019. The chance of recurrence of hyperemesis gravidarum: A systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X*. vol. 5(Januari): 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100105>.

Fejzo, M. S., Trovik, J., Grooten, I. J., Sridharan, K.,

Roseboom, T. J., Painter, R. C., & Mullin, P. M. 2019. Nausea and vomiting of pregnancy. *Nature Reviews*. vol. 5(62): 1-27. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0110-3>.

Fiaschi, L. 2017. Adverse maternal and birth outcomes in women admitted to hospital for hyperemesis gravidarum: a population-based cohort study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. vol. 32(1): 1-12. <https://doi.org/10.1111/ppe.12416>.

Fiaschi, L., Nelson-Piercy C., Deb, S., King, R., Tata, L.J. 2019. Clinical management of nausea and vomiting in pregnancy and hyperemesis gravidarum across primary and secondary care: a population based study. *BJOG*. vol. 126(10): 1201-1211. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15662>.

Gabra, A., Habib, H., & Gabra, M. 2019. Hyperemesis gravidarum, diagnosis, and pathogenesis. *iMedPub Journal*: 1–5. <https://doi.org/10.21767/2471-9803.1000172>.

Havnen, G. C., Truong, M. B., Do, M. H., Heitmann, K., Holst, L., Nordeng, H., Havnen, G. C., Truong, M. B., & Do, M. H. 2019. Women's perspectives on the management and consequences of hyperemesis gravidarum—a descriptive interview study. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. vol. 37(1): 30–40. <https://doi.org/10.1080/02813432.2019.1569424>.

Jennings, L., & Krywko, D. 2021. *Hyperemesis Gravidarum*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532917/>.

Khan, Y. 2019. Hyperemesis gravidarum. *SagePub*. vol 12(8): 434–441. <https://doi.org/10.1177/1755738019850848>.

London, V., Grube, S., Sherer, D.M., & Abulafia, O. 2017. Hyperemesis gravidarum: A review of recent literature. *Pharmacology*. vol. 100: 161–171. <https://doi.org/10.1159/000477853>.

Nurmi, M., Rautava, P., Gissler, M., Vahlberg, T., & Polo-kantola, P. 2018. Recurrence patterns of hyperemesis gravidarum. *The American Journal of Obstetrics & Gynecology*. vol. 219(5): 469.e1-469.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.08.018>.

Popa, S. L., Barsan, M., Caziuc, A., Pop, C., Muresan, L., Popa, L. C., & Dumbrava, L. P. 2021. Life-threatening complications of hyperemesis gravidarum. *Experimental and Therapeutic Medicine*. vol 21(6): 1-13. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10074>.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2016. *The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum*: 1-27.

Smith, J., & Fox, K. 2021. *Nausea and vomiting of pregnancy: Treatment and outcome*. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/nausea-and->

vomiting-of-pregnancy-treatment-and-
outcome#H169438327.

Vliet, R. Van, Bink, M., Polman, J., Suntharan, A., Grooten, I., Zwolsman, S. E., Roseboom, T. J., & Painter, R. C. 2018. Patient preferences and experiences in hyperemesis gravidarum treatment: a qualitative study. 2018. Journal of

Pregnancy. vol. 2018: 1-9.

Widayana, A., Megadhana, I., & Kemara, K. 2013. Diagnosis dan Penatalaksanaan hiperemesis gravidarum. *E-Jurnal Medika Udayana*. vol. 2(4): 658–673.