



Kuva: iStock

Heli Malm

Rohdot ja raskaus

Kasvirohdosvalmisteiden ja kasvipärsäisiä aineita sisältävien ravintolisien käyttö raskauden aikana on yleistä. Käyttöä perustellaan usein sillä, että ”luonnonmukaisuus” on turvallista. Yleensä käyttö ei kuitenkaan korvaa lääkitystä vaan täydentää sitä. Kasvirohdot ja kasvipärsäiset valmisteet sisältävät lukuisia kemiallisia aineita ja yhdisteitä, joiden turvallisuutta ei raskauden aikana ei ole tutkittu. Valmisteiden koostumus voi vaihdella huomattavasti, ja yhteisvaikutukset lääkkeiden kanssa ovat mahdollisia. Rohdosvalmisteiden yhteisvaikutukset voivat heikentää äidin sairauden lääkehoidon tehoa tai johtaa lääkehaittojen korostumiseen. Raskauden aikana sekä lääkkeiden että rohdosvalmisteiden käytölle on aina oltava selkeä syy. Koska tutkimustieto kasvirohdoista ja niistä tehdyistä valmisteista on vähäistä ja hyödyt kyseenalaisia, käyttöä raskauden aikana ei voi suositella.

Kasvirohdosvalmisteet ovat lääkevalmisteita, joiden vaikuttavat aineet ovat kasvipärsäisiä aineita tai kasvirohdos tuotteita tai niiden yhdistelmiä. Lääkelain mukaan lääkkeiksi luokitellaan valmisteet ja aineet, joiden tarkoituksena on parantaa, lievittää tai ehkäistä sairauksia ja niiden oireita (1). Lääkesäädösten alaiset valmisteet ovat ennako- ja jälkivalvonnan alaisia eli niitä valvotaan systemaattisesti.

Ravintolisät ovat elintarvikelainsäädännön alaisia elintarvikkeita. Niiden tarkoitus on täydentää ruokavaliota, ja ne myydään annosmuodoissa, kuten tabletteina, kapsleina tai jauheena. Ravintolisien myyntiin ei tarvita lupia, eikä niiden turvallisuutta valvota etukäteen. Turvallisuudesta vastaavat elintarvikealan toimijat (myyjät, maahantuojat, valmistajat), ja valvonta tapahtuu toimijoiden omaavalvontaohjelman mukaisesti. Ravintolisien viranomaisvalvonnasta vastaavat kunnalliset elintarvikevalvontaviranomaiset ja johtavana viranomaisena Elintarviketurvallisuusvirasto Evira. Koska ravintolisämarkkinat ovat laajat ja myyntikanavien määrä on suuri, kattava valvonta ei ole mahdollista (2,3). Kirjallisuudessa jako kasvirohdosvalmis-

teiden, kasvirohdoksia sisältävien ravintolisien ja muiden ravintolisien (esimerkiksi vitamiinivalmisteet) välillä ei ole aina selkeä. Käsittelen tässä katsauksessa kasvirohdosvalmisteita ja kasvirohdoksia sisältäviä ravintolisiä.

Käytön yleisyys

Kasvirohdosten käytön yleisyys raskauden aikana on vaihdellut eri tutkimuksissa 10–90 %:n välillä (4,5). Vaihtelu johtuu kulttuurisista eroista, tutkimusmetodeista ja siitä, että osassa tutkimuksia on huomioitu myös ei-kasvipärsäiset ravintolisät ja muut ei-konventionaalisen lääketieteen hoidot (5,6). Poikittaisessa, yli 20 maata ja yli 9 000 raskaana olevaa tai vuoden sisällä synnyttänyttä naista käsittävässä, internetkyselyyn perustuneessa tutkimuksessa lähes kolmasosa käytti kasvirohdosvalmisteita tai kasvirohdoksia sisältäviä ravintolisiä raskauden aikana (7). Osuudet vaihtelivat Ruotsin 4 %:sta Venäjän lähes 70 %:iin. Suomessa lähes joka kymmenes raskaana oleva käytti näitä valmisteita (7). Koko aineistossa valmisteiden käyttöä oli suositellut useimmiten terveydenhoitohenkilökunta (noin 30 %), joista valta-

osa oli lääkäreitä. Tähän vaikutti voimakkaasti Itä-Euroopan maiden käytäntö, joissa käyttöä suositteli terveydenhoitohenkilökunta jopa 40 %:ssa tapauksista. Yksittäisten maiden tasolla Suomessa suosittelija oli 8 %:ssa lääkäri ja 14 %:ssa kättilö tai terveydenhoitaja (7). Internet tietolähteenä oli ollut merkityksellinen käytön aloituksessa noin 10 %:lla raskaana olevista (7). Samaan aineistoon perustuvassa tutkimuksessa kasvirohdosvalmisteita tai kasvirohdoksia sisältäviä ravintolisiä käyttäneistä äideistä joka viides oli käyttänyt valmistetta, joka sisälsi kasvirohdosta, joka oli tutkimuksessa luokiteltu vasta-aiheiseksi raskauden aikana, ja joka kolmas ilmoitti käyttäneensä kasvirohdoksia, jotka tutkimuksessa luokiteltiin potentiaalisesti haitallisiksi (8).

Mitä tiedetään käyttäjien ominaisuuksista?

Aikaisempien tutkimusten mukaisesti tyypillinen raskaana oleva kasvirohdosvalmisteiden käyttäjä on tupakoimaton, yli 30-vuotias, hyvin koulutettu nainen (4,5). Internetkyselytutkimuksessa (7) ei todettu selkeää yhteyttä koulutustasoon tai ikään, mutta kasvirohdoksia sisältäviä valmisteita käyttävät olivat useammin ensisynnyttäjiä. He myös käyttivät foolihappoa useammin ja tupakoivat vähemmän. Yllättäen kuitenkin alkoholin käyttö oli käyttäjillä yleisempää vielä raskauden toteamisen jälkeen (7). Tutkijat pohtivat tämän liittyvän mahdollisesti tietäntyyppiseen avoimeen ja ulospäin suuntautuvaan käyttäytymiseen. Löydös on yllättävä, koska alkoholin sikiöhaitat ovat hyvin tiedossa ja ”luonnonlääkkeiden” käyttäjät myös usein perustelevat käyttöä turvallisuudella (5,7,9). Britanniassa tehdyssä raskaudenaikaisessa, lähes 600 äitiä käsittävässä kyselytutkimuksessa todettiin, että 75 % kasvirohdoksia sisältäviä valmisteita käyttäneistä äideistä ei ollut maininnut niiden käytöstä terveydenhoitohenkilökunnalle (10). Toisessa noin 300 vastasynnyttäneen äidin haastatteluun perustuvassa selvityksessä todettiin, että lähes neljäsosa äideistä, jotka olivat käyttäneet sellaisia ravintolisiä tai rohdoksia, joiden arvioidaan olevan potentiaalisesti haitallisia, ei kertonut näiden

valmisteiden käytöstä terveydenhoitohenkilökunnalle. Neljän viidestä synnyttäjän kohdalla terveydenhoitohenkilökunta ei ollut erikseen kysynyt vaihtoehtoisten hoitomuotojen käytöstä raskauden aikana (11). Samankaltaista selvitystä ei ole tehty Suomessa tai muissa Pohjoismaissa, eikä ole tutkittua tietoa siitä, miten terveydenhoitoon liittyvä kulttuuri ja käytännöt näiltä osin toimivat Suomessa.

Miksi kasvipärisiä valmisteita käytetään raskauden aikana?

Naiset, jotka käyttävät kasvipärisiä valmisteita jo ennen raskautta, jatkavat niiden käyttöä usein myös raskausaikana, ja käyttö yleistyy raskauden edetessä (9). Kasvirohdosvalmisteiden ja kasviravintolisien käyttöä perustellaan usein kokonaisvaltaisella hyvinvoinnista huolehtimisella ja turvallisena vaihtoehtona lääkkeiden käytölle. Myös luonnonläheisyys elämäntapana vetoaa käyttäjiin (5,12). Raskauden aikana kasvirohdosvalmisteita ja ravintolisiä käytetään myös korostamaan raskaudenajan kokemusten omahallintaa vastapainona teknistyville ja auktoritatiiviselle terveydenhuollolle (5). Monet pelkäävät lääkkeiden aiheuttamia haittoja, ja huoli saattaa korostua raskauden aikana, kun pelätään erityisesti lääkkeiden aiheuttamia sikiöhaittoja. Raskaana olevilla kasvirohdosvalmisteiden ja ravintolisien käyttö kuitenkin usein täydentää käytössä olevaa lääkitystä eikä korvaa sitä (5).

Käyttöön liittyvät vaarat

Raskauden aikainen periaate on käyttää vain sellaisia (lääke)hoitoja, joiden käyttö on tärkeää äidin sairauden tai oireiden hoidon kannalta. Valtaosasta kasvirohdoksista ei ole tutkimusnäyttöä merkittävistä terveyshyödyistä tai turvallisuudesta raskauden aikana (9,12–18) (**TAULUKKO**). Kasvirohdosten ja niistä tehtyjen valmisteiden sisältämien yhdisteiden biologisia vaikutuksia tunnetaan huonosti, ja tietoa istukan läpäisevyydestä, vaikutuksista istukan toimintaan ja sikiön kehitykseen on vähän. Valmisteet voivat sisältää satoja eri kemikaaleja, joista osa jää tuntemattomiksi ja siksi myös luo-

TAULUKKO. Raskauden aikana yleisesti käytettyjen kasvipörräisten valmisteiden tekoön käytettyjä kasvirohdoksia.

Kasvi	Käyttöaiheita	Huomioitavaa
Inkivääri <i>Zingiber officinale</i>	Raskauspahoinvointi	Pienissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa osoitettu hyöty, mutta tutkimustulokset ristiriitaisia Suomessa käyttöä ei suositella
Kamomillasaunio <i>Matricaria recutita</i>	Vatsavaivat, unettomuus	Tehoa ei osoitettu Käyttöä ei suositella – yksittäistapauksissa käyttö yhdistetty sikiön valtimotiehyen (<i>ductus arteriosus</i>) ennenaikaiseen sulkeutumiseen (15)
Amerikankarpalo <i>Vaccinium macrocarpon</i>	Virtsatietulehduksen estohoito	Tehoa ei osoitettu raskaana olevilla (16)
Koiranruusu <i>Rosa canina</i>	Ummetus, virtsavaivat, reuma	Tehoa ei osoitettu Ei tutkittua tietoa turvallisuudesta
Merilevävalmisteet		Ei saa käyttää raskauden aikana – Liiallinen jodinsaanti voi haitata sikiön kilpirauhasen toimintaa
Punahattu ¹ <i>Echinacea spp.</i>	Flunssan ehkäisy ja hoito	Marginaalista tehoa osoitettu pienelle osalle lääkevalmisteista Uutteet väkiviinan vahvuisia etanoliutteita Raskaudenaikaisen käytön kokemusta kohtalaisesti, ei viitettä sikiöhaitoista (17,18)
Rohtovirmajuuri ¹ <i>Valeriana officinalis</i>	Unihäiriöiden hoito	Tehoa osoitettu osalle lääkevalmisteista Vähän tutkittua tietoa raskauden aikaisen käytön turvallisuudesta
Vadelmanlehti <i>Rubus idaeus</i>	Vatsavaivat, turvotus	Tehoa ei osoitettu Ei tutkittua tietoa turvallisuudesta
Vihreä tee <i>Camellia sinensis</i>	Yleisen hyvinvoinnin ylläpito	Mahdollinen pienentävä vaikutus plasman folaattipitoisuuteen Runsas kofeiinin saanti yhdistetty keskenmenon ja pienipainoisuuden riskiin

¹ Myyntiluvallisia lääkevalmisteita

tettava arvio käyttäjän altistumisesta puuttuu.

Monen kasvirohdon on osoitettu sisältävän terveydelle haitallisia aineita, kuten bentseenijohdoksia tai pyrrolitsidiini -alkaloideja, jotka ovat potentiaalisesti perimätoksisia tai syöpävaarallisia, ja osa kasvialkaloideista on eläinkokeissa aiheuttanut epämuodostumia. Pyrrolitsidiinialkaloideja esiintyy useissa rohdossa, etenkin kasvien juuressa (19). Pyrrolitsidiinialkaloidit ovat erityisesti ihmiselle erittäin maksatoksisia (20). Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen (European Food Safety Authority, EFSA) on laatinut kattavan luettelon rohdosta, joilla voi olla haitallisia terveysvaikutuksia tai haitallisia vaikutuksia raskauteen ja kehittyvään sikiöön (19). Luettelossa on mainittu muun muassa inkivääri (*Zingiber officinale*), joka on eläinkokeissa lisännyt alkuiden resorptiota (21). Toisaalta koe-eläintulokset

ovat olleet ristiriitaisia. Inkivääri sisältää kuitenkin lukuisia kemiallisia aineosia, joista osan on todettu aiheuttavan solukuolemaa. Tekemänsä riskinarvion perusteella EVIRA kielsi raskauden aikaisen käytön markkinoinnin inkivääriä sisältävien ravintolisien ja inkiväärijuomajauheiden kohdalla vuonna 2009 ja vaati näille valmisteille merkintää ”ei suositella raskaana oleville” (22). Inkiväärin käytöstä raskauden aikaiseen pahoinvointiin on toisaalta kertynyt kokemusta ilman viitettä sikiöhaitoista. Teho plaseboon verrattuna on osoitettu pieniin aineistoihin perustuvissa tutkimuksissa (23) mutta tutkimustulokset ovat toisaalta ristiriitaisia (24). Kansainväliset suositukset suosittelivat inkiväärin käyttöä raskauden aikaiseen pahoinvointiin (23,25). Oikeutetusti on kuitenkin korostettu, että turvallisen käytön kannalta on välttämätöntä tuntea valmisteiden koostumus,

Ydinasiat

- ▶ Kasvirohdosvalmisteet luokitellaan lääkkeiksi, kasviperäisiä aineita sisältävät ravintolisät elintarvikkeiksi.
- ▶ Valmisteet sisältävät monenlaisia kemiallisia aineita, joiden vaikutuksia sikiön kehitykseen ei tunneta.
- ▶ Tehoa valmisteilla hoidettaviin vaivoihin ei ole osoitettu, tai se on marginaalinen.
- ▶ Haitat ovat mahdollisia, ja käyttöä raskauden aikana tulee välttää.

koska potentiaalisten toksisten yhdisteiden pitoisuus voi vaihdella huomattavasti kasvupai- kasta, valmistusmenetelmästä, sadonkorjuun ajankohdasta, säilytyksestä ja prosessoinnista riippuen (26). Inkivääriä on Suomessa saatavissa ravintolisänä, eikä valmisteiden tarkasta koostumuksesta ole tietoa. Eviran kannanotto on tätä taustaa vasten selkeästi perusteltu.

Koska kaikkia valmisteita ei valvota syste- maattisesti, valmisteiden laatu ja sisältö voivat vaihdella valmiste-erien ja valmisteiden välillä. Kuten inkiväärinkin kohdalla, koostumus voi olla hyvinkin erilainen. Valmisteet voivat myös sisältää muita lääkekasveja tai aineita kuin pakkauksessa on ilmoitettu; toisaalta valmis- teista voi puuttua luvattu ainesosa kokonaan. Valmisteeseen on myös voinut tahallisesti tai valmistusvirheen vuoksi joutua myrkyllisiä lääkekasveja, torjunta-aineita ja raskasmetalle- ja kuten lyijyä ja elohopeaa sekä muita tervey- delle vaarallisia aineita, esimerkiksi arsenikkia tai biologisia toksiineja kuten aflatoksiineja. Lyijy ja orgaaninen elohopea voivat vaurioit- ta sikiön kehittyvää keskushermostoa, ja nu- kleiinihapposynteesiä estävät aflatoksiinit ovat karsinogeenisia ja eläinkokeissa teratogeenisia. Joskus valmisteisiin on lisätty myös synteettis- tä lääkeainetta, joka voi olla haitallinen myös sikiön kehitykselle. Nimesulidia todettiin ra- vintolisänä myytävässä kurkumavalmisteessa (Fortodol), joka vedettiin tämän vuoksi pois myynnistä vuonna 2009 ja uudestaan vuonna 2016. Nimesulidi on ei-selektiivinen, COX 2

-painotteinen tulehduskipulääke, jonka käyt- töön liittyy maksavaurion vaara. Lääkkeen käyttö raskauden jälkipuoliskolla voi aiheuttaa sikiön valtimotiehyen (*ductus arteriosus*) en- nenaikaisen sulkeutumisen ja estää munuais- tiehyen epiteelisolukon kypsymistä ja aiheuttaa tältä pohjalta sikiölle pahimmillaan kuolemaan johtavan munuaisvaurion (27). Ravintolisinä myytävistä laihdutusvalmisteista on löydetty sibutramiinia, jonka raskaudenaikainen käyttö on yhdistetty synnynnäisen sydänvian riskiin (28). Sibutramiini on keskushermostoon vai- kuttava laihdutuslääke, jonka myyntilupa lak- kautettiin vuonna 2010 koko EU-alueella vaka- vien sydän- ja verenkiertohaittojen vuoksi.

Yhteisvaikutukset lääkkeiden kanssa. Kas- virohdosten ja niistä tehtyjen valmisteiden käy- töllä voi myös olla kliinisesti merkittäviä farma- kokineettisiä ja farmakodynaamisia yhteisvai- kutuksia lääkkeiden kanssa. Farmakokineettiset yhteisvaikutukset pohjautuvat yleensä sytokromi P450 (CYP450) järjestelmän entsyymien tai P-glykoproteiinin (P-gp; kuljetusproteiini, joka kuljettaa lääkkeitä ja muita elimistölle vie- raita aineita solusta pois) estoon tai induktioon (13). Parhaiten tunnetaan mäkikuisman (*Hy- pericum perforatum*) aiheuttamia lääkeinterak- tioita. Mäkikuisma indusoi CYP3A4-entsyymiä ja P-gp:tä. Yhteiskäyttö CYP3A4-entsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden tai lääkkei- den, jotka ovat P-gp-substraatteja kanssa, voi johtaa lääkeaineen nopeampaan eliminaatioon ja lääkevaikutuksen heikkenemiseen (13). Tällainen tilanne voi johtaa siihen, että äidin sairauden hoito on riittämätöntä, mutta sikiö kuitenkin altistuu. Mäkikuisman on osoitettu myös yhteiskäytössä selektiivisten serotonii- nin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeet) tai venlafaksiinin kanssa lisäävän vaaraa serotonii- nisyndroomalle (farmakodynaaminen yhteis- vaikutus) (13). Vihreän teen (*Camellia sinensis*) on osoitettu katekiinien vaikutuksesta estävän OATP-kuljetusjärjestelmän proteiinien toiminta (organic anion transporting polypeptide; ryhmä kuljetusproteiineja, jotka kuljettavat endogeenisiä aineita ja lääkkeitä solun sisään) ja sitä kautta voivat pienentää kliinisesti mer- kittävästi lääkepitoisuutta ja huonontaa hoito- vastetta. Riski liittyy erityisesti konsentroitujen

ravintolisien (vihreä tee) käyttöön (29). Vihreä tee voi myös vaikuttaa estävästi foolihapon imeytymiseen (13).

Skotlantilaisessa tutkimuksessa haastateltiin lähes 900:aa äitiä raskauden aikana tai heti synnytyksen jälkeen. Heistä 45 %:lla oli ollut raskauden aikana käytössä ainakin yksi reseptilääke, ja 181:llä eli lähes puolella oli ollut samanaikaisessa käytössä kasvirohdosvalmiste tai ravintolisä (30). Tutkijat totesivat 23:lla (13 %) naisista 34 potentiaalista lääke-kasvirohdosyhteisvaikutusta, joista lähes kaikki luokiteltiin kohdallaisiksi (30). Mukana olivat muun muassa kamomilla (in vitro -testeissä CYP1A2:n, CYP2C9:n ja CYP2D6:n esto), karpalo (in vitro CYP2C9:n esto) ja salvia (in vitro CYP2D6:n esto) (30). In vitro -testissä todettu vaikutus ei kuitenkaan suoraan kerro siitä, että kliinisesti merkittävä yhteisvaikutus on mahdollinen.

TAULUKOSSA on lueteltu Pohjois-Euroopassa eniten käytettyjä kasvirohdoksia (7), joista valmistetaan erilaisia valmisteita ja ravintolisä. Näistä valeriana ja punahattu ovat myynnissä myös kasvirohdosvalmisteina eli lääkkeinä.

Lopuksi

Raskaudenaikaiselle lääkkeiden ja muiden valmisteiden käytölle on aina oltava selkeä syy. Valmisteita, joiden käyttö ei ole välttämätöntä ja joiden hyödyistä ja vaaroista ei ole riittävästi tietoa, ei pidä käyttää. Sikiö on erityisen herkkä haitallisille altistumisille elinten erilaisutumiseen, kasvuun ja kypsymiseen tarvittavan



nopean solujen jakautumisen vuoksi. Kasvirohdosvalmisteiden ja kasvirohdoksia sisältävien ravintolisien käytön kohdalla vaakakuppi painottuu toistaiseksi riskien puolelle. Rajoitunut tutkimustieto joidenkin kasvirohdosten turvallisuudesta ei toistaiseksi riitä kääntämään vaakakupin tasapainoa myönteiseen suuntaan, koska selkeä näyttö käytön hyödyistä puuttuu. Siksi terveydenhoitohenkilökunnan ei pidä suositella näiden valmisteiden käyttöä raskaana oleville. ■

HELI MALM, dosentti, LT,
naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri
Teratologinen tietopalvelu, Helsingin yliopisto ja
Hyks Akuutti

SIDONNAISUUDET
Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Medbase Oy, Gravbase, Lactbase tietokannat, asiantuntijatehtävä)

SUMMARY

Herbal remedies in pregnancy

Use of herbal medicines and herbal dietary supplements during pregnancy is common and often based on the belief that their use is safe. Pregnant women often use these products to complement, rather than replace, conventional medicines. Herbs and herbal products may contain hundreds of chemical agents or compounds for which there are no safety data regarding pregnancy. Further, the composition of these products may vary considerably and drug interactions are possible. Because the efficacy of herbs and herbal products has not been proven and is marginal at most, their use during pregnancy cannot be recommended.

KIRJALLISUUTTA

1. Kasvirhodosvalmisteet. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2018. www.fimea.fi/myyntiluvat/kasvirhodoslaakkeet_ja_homeopaattiset_valmistet/kasvirhodosvalmisteet.
2. Ravintolisät. Elintarviketurvallisuusvirasto Evira 2018. <https://www.evira.fi/elintarvikkeet/valmistus-ja-myynti/elintarvikeryhmat/ravintolisat/>.
3. Mizrahi A. Ravintolisät lääkkeen ja elintarvikkeen rajapinnalla. *Sic!* 2016;6:16–7.
4. Frawley J, Adams J, Steel A, ym. Women's use and self-prescription of herbal medicine during pregnancy: an examination of 1,835 pregnant women. *Womens Health Issues* 2015;25:396–402.
5. Hall HG, Griffiths DL, McKenna LG. The use of complementary and alternative medicine by pregnant women: a literature review. *Midwifery* 2011;27:817–24.
6. Adams J, Lui CW, Sibbritt D, ym. Women's use of complementary and alternative medicine during pregnancy: a critical review of the literature. *Birth* 2009;36:237–45.
7. Kennedy DA, Lupattelli A, Koren G, Nordeng H. Herbal medicine use in pregnancy: results of a multinational study. *BMC Complement Altern Med* 2013;13:355.
8. Kennedy DA, Lupattelli A, Koren G, Nordeng H. Safety classification of herbal medicines used in pregnancy in a multinational study. *BMC Complement Altern Med* 2016;16:102.
9. Nordeng H, Havnen GC. Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:371–80.
10. Holst L, Wright D, Haavik S, Nordeng H. The use and the user of herbal remedies during pregnancy. *J Altern Complement Med* 2009;15:787–92.
11. Hall HR, Jolly K. Women's use of complementary and alternative medicines during pregnancy: a cross-sectional study. *Midwifery* 2014;30:499–505.
12. Bruno LO, Simoes RS, de Jesus Simoes M, ym. Pregnancy and herbal medicines: an unnecessary risk for women's health – a narrative review. *Phytother Res* 2018;32:796–810.
13. Izzo AA, Hoon-Kim S, Radhakrishnan R, Williamson EM. A critical approach to evaluating clinical efficacy, adverse events and drug interactions of herbal remedies. *Phytother Res* 2016;30:691–700.
14. Dante G, Pedrielli G, Annessi E, Facchinetti F. Herb remedies during pregnancy: a systematic review of controlled clinical trials. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:306–12.
15. Sridharan S, Archer N, Manning N. Premature constriction of the fetal ductus arteriosus following the maternal consumption of camomile herbal tea. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:358–9.
16. Ghouri F, Hollywood A, Ryan K. A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18:99.
17. Heitmann K, Havnen GC, Holst L, Nordeng H. Pregnancy outcomes after prenatal exposure to echinacea: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72:623–30.
18. Ardjomand-Woelkart K, Bauer R. Review and assessment of medicinal safety data of orally used echinacea preparations. *Planta Med* 2016;82:17–31.
19. Scientific Report of European Food Safety Authority: Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements. *EFSA J* 2012;10:2663.
20. Fashe MM, Juvonen RO, Petsalo A, ym. Species-specific differences in the in vitro metabolism of lasiocarpine. *Chem Res Toxicol* 2015;28:2034–44.
21. Wilkinson JM. Effect of ginger tea on the fetal development of Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol* 2000;14:507–12.
22. Varoitusmerkintä inkivääriä sisältäviin ravintolisiin sekä inkivääriteehen ja sitä vastaaviin juomajauheisiin. Elintarviketurvallisuuskeskus Evira 2009. https://www.evira.fi/globalassets/tietoa-evirasta/lomakkeet-ja-ohjeet/elintarvikkeet/pakkausmerkinnat/ohje_merkinnosta_toimijoille_ja_valvojille_inkivaari.pdf.
23. McParlin C, O'Donnell A, Robson SC, ym. Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: a systematic review. *JAMA* 2016;316:1392–401.
24. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD007575. DOI 10.1002/14651858.CD007575.pub4.
25. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;131:e15–30.
26. Stanisiere J, Mousset PY, Lafay S. How safe is ginger rhizome for decreasing nausea and vomiting in women during early pregnancy? *Foods* 2018;7. DOI 10.3390/foods7040050.
27. Balasubramaniam J. Nimesulide and neonatal renal failure. *Lancet* 2000;355:575.
28. Källén BA. Antiobesity drugs in early pregnancy and congenital malformations in the offspring. *Obes Res Clin Pract* 2014;8:e571–6.
29. Werba JP, Misaka S, Girolli MG, ym. Overview of green tea interaction with cardiovascular drugs. *Curr Pharm Des* 2015;21:1213–9.
30. McLay JS, Izzati N, Pallivalapala AR, ym. Pregnancy, prescription medicines and the potential risk of herb-drug interactions: a cross-sectional survey. *BMC Complement Altern Med* 2017;17:543.