

T.C ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI



**HİPEREMEZİS GRAVİDARUMDA SERUM GHRELİN, OBESTATİN,  
LEPTİN VE MOTİLİN DÜZEYLERİ VE BUNUN HELİCOBACTER PYLORİ  
İLE OLAN İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman Onur Özkavak

**TEZ DANIŞMANI**

Doç. Dr. Fatma Beyazıt

Çanakkale / 2020

T.C ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

HİPEREMEZİS GRAVİDARUMDA SERUM GHRELİN, OBESTATİN, LEPTİN  
VE MOTİLİN DÜZEYLERİ VE BUNUN HELICOBACTER PYLORİ İLE OLAN  
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman Onur Özkavak

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Fatma Beyazıt

Çanakkale / 2020

Bu araştırma ÇOMÜ BAP koordinatörlüğü tarafından TTU-2018-2708 sayı ile desteklenmiştir.

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık  
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
Dr. Osman Onur ÖZKAVAK'ın **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20/05/2020

TEZ KONU BAŞLIĞI

Hiperemesis Gravida rumda Serum  
Ghrelin, Obestatin, Leptin ve Motilin Düzeyleri ve Bunun  
Helicobacter Pylori ile olan ilişkisinin incelenmesi

Tez Danışmanı: Doc. Dr. Fatma BEYAZIT

Tez Jürisi Üyeleri:  
Adı Soyadı

Prof. Dr. Bülent DEMİR

İmzası

Doc. Dr. Fatma BEYAZIT

Doc. Dr. Burak KARADAĞ

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki  
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim  
Kurulunun 28/05/2020 tarih ve 1/20/02 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tamer DEMİR  
Dekan

Dekan

## TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlığı gibi hem teorik hem de pratik donanımın çok önemli olduğu bir mesleğin uzmanlaşma sürecinde, bana zaman ve emek harcayarak, adeta bir usta-çırak ilişkisi içinde mesleki eğitimimi veren ve atacağım her adımı bilimsel veriler klavuzluğunda planlamam hususunda bana örnek olan, başta tez danışmanım Doç. Dr. Fatma BEYAZIT olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Mesut Abdulkerim ÜNSAL, Prof. Dr. Bülent DEMİR, Dr. Öğr. Üy. Hacı Öztürk ŞAHİN ve Dr. Öğr. Üy. İbrahim Eren PEK'e teşekkürü borç bilirim. Bilimsel çalışmalarımda verdiği destek ve mesleğimi icra etmemde teşkil ettiği örnek duruştan kaynaklı Doç. Dr. Servet HACİVELİOĞLU hocama da ayrıca teşekkür etmek isterim.

En zor zamanlarda omuz omuza çalıştığımız, asistanlık gibi yorucu bir süreçte birbirimize destek olduğumuz başta bu çalışmadaki emeklerinden dolayı Dr. Kübra ÖZKAN KARACAER olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, ameliyathane ve servis ekiplerine ve beraber çalıştığımız tüm personelimize teşekkür ederim.

Asistanlığımın ilk yılında bu mesleği sevmeme çok katkısı olan, gün saat fark etmeksizin desteklerini hep yanımda hissettiğim Op. Dr. Selim KARATAŞ, Op. Dr. Aliye Nigar SERİN ve Op. Dr. Recep BAYRAKTAR'a bana birer ağabey-abla oldukları için çok teşekkür ederim.

Son olarak hekimlik mesleğini seçmemde en büyük etken olan yol göstericim ağabeyim Op. Dr. İbrahim Oğuz ÖZKAVAK'a, mesleğimi düzgün şekilde yapmam için bana her zaman motivasyon sağlayan, en zor günlerimde tek başına yanımda duran kıymetli eşim Mine ÖZKAVAK'a, mutluluk kaynağım oğlum Kaan Aslan ÖZKAVAK'a ve beni bugünlere getiren sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Osman Onur ÖZKAVAK

## ÖZET

**Amaç:** Hiperemesis gravidarum (HEG) gebelikte görülen bulantı kusmanın şiddetli formudur ve hastaların yaşam kalitesinin azalmasına, iş gücü kaybına, hastanede uzamış yatışlara yol açmaktadır. Hastalığın gelişiminde psikolojik, hormonal, enfeksiyöz, genetik, çevresel faktörler gibi pek çok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir. Ancak HEG patogenezi halen net olarak ortaya konamamıştır. Biz bu çalışmamızda HEG tanısı alan hastalarımızda serum ghrelin, obestatin, leptin, motilin düzeylerini ve bunun *Helicobacter Pylori* (*H.pylori*) ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmamıza Aralık 2018 – Aralık 2019 tarihleri arasında ÇOMÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine başvuran, yaşları 18-40 arasında değişen 48 HEG hastası, 57 asemptomatik gebe ve 55 gebe olmayan sağlıklı kadın hasta olmak üzere toplam 160 hasta dahil edildi. Gebelik öncesi kilosunun %5 ve daha fazlasının kaybına neden olan şiddetli bulantı kusması olan veya modifiye PUQE skoru 12 veya daha fazla olan hastalar HEG olarak kabul edilerek çalışmaya dahil edildi.

**Bulgular:** Gruplar arasında *H.pylori* seropozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,063$ ). HEG grubunun serum ghrelin düzeyi ortalaması asemptomatik gebe ve gebe olmayan kontrol grubu ortalamalarından anlamlı şekilde düşük saptandı ( $p=0,0001$ ). HEG grubunun obestatin ortalaması gebe olmayan kontrol grubunun ortalamasından anlamlı şekilde düşük idi ( $p=0,012$ ). HEG grubunun serum leptin düzeyi ortalaması asemptomatik gebe ve gebe olmayan kontrol gruplarının ortalamasından anlamlı şekilde yüksek saptandı ( $p=0,0001$ ). HEG grubunda motilin düzeyi ortalaması asemptomatik gebe kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı şekilde yüksek idi ( $p=0,020$ ). HEG grubundaki hastalar *H.pylori* pozitif ve negatif olarak gruplanarak yapılan hormonal değerlerin analizinde gruplar arasında serum ghrelin, obestatin, leptin ve motilin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** HEG hastalarında serum ghrelin, obestatin, leptin ve motilin düzeyleri kontrol grupları ile kıyaslandığında anlamlı şekilde farklı sonuçlar saptanmış, literatürdeki veriler ile beraber değerlendirildiğinde bu hormonların düzeylerindeki değişikliklerin hastalığın gelişiminde ve seyrinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Bu değişiklikler *H.pylori* ile ilişkili değildir.

**Anahtar kelimeler:** Hiperemezis gravidarum, ghrelin, obestatin, leptin, motilin, *Helicobacter pylori*



## ABSTRACT

**Objective:** Hyperemesis gravidarum (HEG) is a severe form of nausea and vomiting during pregnancy and causes a decrease in the quality of life, loss of workforce and hospitalization. It is thought that many factors such as psychological, hormonal, infectious, genetic and environmental factors affect the development of the disease. However, HEG pathogenesis have not been clearly revealed yet. In this study, we aimed to evaluate serum ghrelin, obestatin, leptin, motilin levels and its relationship with *Helicobacter Pylori* (*H.pylori*) in patients with HEG.

**Methods:** A total of 160 patients, including 48 HEG patients aged between 18-40 years, 57 asymptomatic pregnant women and 55 non-pregnant healthy women, who admitted to the outpatient Gynecology and Obstetrics clinics between December 2018 - December 2019, were included in this study. The diagnosis of HEG was done in patients with severe nausea and vomiting causing loss of 5% or more of their pre-pregnancy weight, or patients with a modified PUQE score of 12 or more.

**Results:** There was no significant difference between the groups in terms of *H. pylori* seropositivity ( $p = 0.063$ ). The mean serum ghrelin level of the HEG group was significantly lower than the average of asymptomatic pregnant and non-pregnant control groups ( $p = 0.0001$ ). The mean serum obestatin level of the HEG group was significantly lower than the average of the non-pregnant control group ( $p = 0.012$ ). The mean serum leptin level of the HEG group was significantly higher than the average of asymptomatic pregnant and non-pregnant control groups ( $p = 0.0001$ ). Mean serum motilin level was significantly higher in the HEG group than the average of the asymptomatic pregnant control group ( $p = 0.020$ ). In the analysis of hormonal values performed in the HEG group by grouping them *H.pylori* positive and negative, there was no significant difference in serum ghrelin, obestatin, leptin and motilin levels between the groups.

**Conclusion:** Serum ghrelin, obestatin, leptin and motilin levels were significantly different in HEG patients compared to the control groups, and when evaluated together with the data in the literature, it is thought that changes in the levels of these hormones may be effective in the development and course of the disease. No correlation was found between *H.pylori* seropositivity and serum hormone levels in patients in the HEG group.

**Keywords:** Hyperemesis gravidarum, ghrelin, obestatin, leptin, motilin, Helicobacter Pylori





## İÇİNDEKİLER

<b>İÇ KAPAK</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>viii</b>
<b>KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>xii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
2.1. Tanım	4
2.2. İnsidans	4
2.3. Epidemiyoloji	5
2.4. Risk faktörleri	5
2.5. Patogenez	6
2.5.1. Hormonal değişimler	6
2.5.2. Anormal gastrointestinal motilite	7
2.5.3. Helicobacter Pylori	7
2.5.4. Genetik Faktörler	8
2.5.5. Diğer Faktörler	8
2.6. Tanı ve Klinik Seyir	9
2.6.1. Skarlama Sistemleri	9
2.6.2. Ayırıcı Tanı	11
2.7. Bulantı Kusma ile Başvuran Gebelerde Değerlendirme	13
2.7.1. Laboratuvar ve Görüntüleme	13
2.7.2. Laboratuvar Bulguları	13
2.8. Sindirim Sistemi Hormonlarının Hastalıkla İlişkisi	14
2.9. Helicobacter Pylori İle HEG İlişkisi	17
2.10. Hiperemesis Gravidarum'da Tedavi	18

2.10.1. Genel Yaklaşım	18
2.10.2. Sıvı-Elektrolit Tedavisi	18
2.10.3. Diyet	19
2.10.4. Farmakoterapi	19
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>20</b>
3.1. İstatistiksel Analiz	23
<b>4. BULGULAR</b>	<b>24</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>34</b>
<b>6.SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	<b>42</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b>	<b>45</b>

## KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

<b>°C:</b>	Celsius
<b>AgRP:</b>	Agouti Related Protein
<b>ALT:</b>	Alanin aminotransferaz
<b>arbU/ml:</b>	Arbitrary units per mililiter
<b>AST:</b>	Aspartat aminotransferaz
<b>BRAT:</b>	Banana, rice, apple, toast
<b>BUN:</b>	Kan üre azotu
<b>CART:</b>	Cocaine- and amphetamine-regulated transcript
<b>cc:</b>	Cubic centimeter
<b>CRP:</b>	C-reaktif protein
<b>ÇOMÜ:</b>	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
<b>ELISA:</b>	Enzyme linked immunosorbent assay
<b>g/dl:</b>	Grams per deciliter
<b>GDF15:</b>	Growth differentiation factor 15
<b><i>H.pylori:</i></b>	Helicobacter pylori
<b>hCG:</b>	Human chorionic gonadotropin
<b>HEG:</b>	Hiperemezis gravidarum
<b>HELLP:</b>	Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet
<b>HPsA:</b>	Helicobacter Pylori stool antigen
<b>IGFBP7:</b>	Insulin like growth factor binding protein 7
<b>IgG:</b>	Immunglobulin G
<b>IgM:</b>	Immunglobulin M
<b>kg/m<sup>2</sup>:</b>	Kilograms per square meter
<b>MALT:</b>	Mucosa associated lymphoid tissue
<b>mg/dl:</b>	Miligrams per deciliter
<b>mg:</b>	Miligram
<b>ml:</b>	Mililitre
<b>mm/s:</b>	Milimeters per second

<b>mU/l:</b>	Miliünite / Litre
<b>nm:</b>	Nanometre
<b>NPY:</b>	Nöropeptid Y
<b>NSAİ:</b>	Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
<b>PCR:</b>	Polymerase chain reaction
<b>pg/ml:</b>	Pikograms per mililiter
<b>POMC:</b>	Pro-opiomelanocortin
<b>PUQE:</b>	Pregnancy unique quantification of emesis
<b>PYY-3:</b>	Peptit YY-3
<b>RPM:</b>	Rounds per minute
<b>SABC:</b>	HRP- Streptavidin Konjugat
<b>SGA:</b>	Small for gestational age
<b>TMB:</b>	Tetrametilbenzidin
<b>TSH:</b>	Tiroid stimulan hormon
<b>U/L:</b>	Units per liter
<b>USG:</b>	Ultrasonografi
<b>VKİ:</b>	Vücut kitle indeksi
<b>WBC:</b>	White Blood Cell
<b>µIU/ml:</b>	Micro international units per mililiter
<b>µl:</b>	Mikrolitre

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 4.1.</b> Gruplar arasında gebelik sayılarının karşılaştırılmasına ilişkin grafik	25
<b>Şekil 4.2.</b> Grupların <i>H.pylori</i> IgG pozitiflik oranlarını gösteren grafik	26
<b>Şekil 4.3.</b> Gruplar arasında serum ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması	27
<b>Şekil 4.4.</b> Gruplar arasında serum obestatin düzeylerinin karşılaştırılması	28
<b>Şekil 4.5.</b> Gruplar arasında serum leptin düzeylerinin karşılaştırılması	29
<b>Şekil 4.6.</b> Gruplar arasında serum motilin düzeylerinin karşılaştırılması	30



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> PUQE skOrlama sistemi	5
<b>Tablo 2.2.</b> Modifiye PUQE skOrlama sistemi	10
<b>Tablo 2.3.</b> Gebelikte Bulantı Kusma Ayırıcı Tanısı	12
<b>Tablo 2.4.</b> <i>H.pylori</i> enfeksiyonu tanısında kullanılan yöntemler	18
<b>Tablo 4.1.</b> Çalışma grubunun demografik ve obstetrik verileri	24
<b>Tablo 4.2.</b> Çalışmaya dahil edilen grupların hormonal düzeylerinin karşılaştırılması	31
<b>Tablo 4.3.</b> Hiperemesis Gravidarum grubunda <i>H.pylori</i> varlığına göre hormonal parametrelerin karşılaştırılması	32
<b>Tablo 4.4.</b> Çalışmaya dahil edilen grupların laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi	33

# 1. GİRİŞ

Bulantı ve kusma gebeliğin özellikle ilk trimesterinde, pek çok gebede hormonal ve gastrointestinal değişikliklere bağlı fizyolojik olarak ortaya çıkan belirtilerdir. Ancak şiddetli olduğunda hem hastanın hem de ailesinin yaşam kalitesini önemli ölçüde bozar (1, 2). Hiperemesis gravidarum (HEG) tüm gebelerde %0,3-3 arasında değişen bir oranda görülür ve gebelik bulantı kusmasının şiddetli olmasının bir sonucu olarak ortaya çıkan durumları (kilo kaybı, dehidratasyon, elektronik imbalansı, ketonüri vs.) tanımlamak için kullanılır (3). Şiddetli tablo hastanın yaşam kalitesini bozar, iş gücü kaybına yol açar, psikolojik etkilere ve bazı hastalarda şiddetli kusmadan dolayı gebeliğin sonlandırılmasını istemeye veya daha sonraki gebeliklerden kaçınmaya yol açabilir (4-6).

HEG patogeneğinde; psikolojik faktörler, hormonal değişiklikler, anormal gastrointestinal motilite, *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), bazı vitamin-mineral eksiklikleri, otonom sinir sistemindeki değişiklikler, lipid profilindeki değişiklikler, genetik faktörler ve immünolojik regülasyon bozuklukları sorumlu tutulmaktadır. Ancak hiçbir faktörün net etkisi ortaya koyulamamıştır.

Ghrelinin başta midenin fundus bölümünde olmak üzere pek çok dokudan sentezlenen ve enerji regülasyonunda rol oynayan 28 aminoasitlik bir peptid hormondur. Temel fizyolojik etkisi gıda alımını artırmak, yağ asidi oksidasyonunu azaltmak ve vücut ısısını düşürmektir. HEG hastalarında negatif enerji balansından kaynaklı ghrelinin düzeyinin artacağı tahmin edilmektedir. HEG tanısı alan gebelerde sağlıklı gebelere oranla daha yüksek serum ghrelinin düzeyleri izlenmiştir (7). Yapılan çalışmalarda sigara içen gebelerin kordon kanı ghrelinin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (8). Bu durum sigara içen annelerde fetusa gıda iletimindeki azalmaya bağlanmıştır.

Motilin duodenojejunal bileşkedeki endokrin hücrelerden sentezlenen 22 aminoasitlik bir peptid hormondur. Temel etkisi intestinal motiliteyi ve gastrik boşalma hızını artırmaktır. Bir çalışmada motilin seviyelerinin gebelerde gebe olmayanlara göre daha az olduğu gösterilmiştir (9). HEG hastalarında motilin seviyeleri ile ilişkili yeterli veri yoktur. Konu ile ilgili çalışmalarda HEG olan ve olmayan hastalar arasında motilin seviyeleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (7).

Obestatin, ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanan ve kilo alımını inhibe edici etkileri bulunan, 23 aminoasitlik bir hormondur. Oral alım ile sentezi artar ve doyumluk hissi oluşmasını sağlar. Ghrelin ile zıt etkiye sahiptir ve enerji alımının düzenlenmesinde birlikte rol oynarlar. Yapılan çalışmalarda obestatin düzeyleri açısından HEG ve sağlıklı gebeler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (10).

Leptin, adipositler tarafından salınan bir protein hormondur. Leptin konsantrasyonunun yemek alımı ve enerji dengesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bununla birlikte leptin ghrelinin etkilerini antagonize etmektedir. Serum leptin seviyeleri obezlerde yüksek ve malnutrisyon durumları ile anoreksiya nervozada düşük saptanmaktadır. Plasental leptin üretimi gebeliğin devamı için önemli bir faktördür (11, 12).

*H.pylori* spiral şekilli mikroaerofilik gram negatif bir bakteridir. Kronik gastrit, peptik ülser ve gastrik adenokarsinoma gelişiminde rol oynar. İnsanlarda en sık görülen kronik bakteriyel enfeksiyondur (13, 14). Tanısı invaziv ve non invaziv teknikler ile koyulabilir. İnvaziv tanı yöntemleri endoskopik biyopsi ve hızlı üreaz testi, histoloji, bakteriyel kültür yöntemleridir. Non invaziv testler üre nefes testi, gaitada antijen testi ve serolojik testlerdir. Toplumumuzda ve bulunduğumuz coğrafyada yüksek seropozitiflik bildiren çalışmalar mevcuttur (15, 16)

Bu çalışmada HEG tanısı alan hastalarımızda serum ghrelin, obestatin, leptin ve motilin düzeylerini incelemeyi ve bunun *H.pylori* ile



ilişisini değerlendirerek bu belirteçlerin hastalığın patogenezindeki rollerini incelemeyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Tanım

Kusma eşlik etsin veya etmesin bulantı erken gebeliklerin çoğunda görülür ve hafif bulantı normal gebeliğin fizyolojik bir parçası olarak kabul edilir. Ancak bulantı şiddetli veya sürekli olduğu zaman hem hastanın hem ailesinin yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir semptomla dönüşür (1). Hafif veya orta şiddetli hastalık gebeler tarafından genelde “sabah bulantısı” olarak adlandırılır. HEG ise şiddetli bulantı kusma ve buna bağlı ortaya çıkan sonuçların tümünü tanımlayan bir hastalıktır (3). Şiddetli semptomlar hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkiler, iş gücü kaybına ve anksiyeteye yol açar, hastanın gebeliği sonlandırmayı istemesine veya sonraki gebeliklerden kaçınmasına bile sebep olabilir (4-6).

### 2.2 İnsidans

Bulantı tüm gebeliklerin yaklaşık %90'ında, kusma ise tüm gebeliklerin yaklaşık yarısında ortaya çıkabilen semptomlardır (3, 17, 18). HEG insidansı ise tüm canlı doğumlarda %0,3 ile %3 arasında değişmektedir (3, 19, 20). İnsidansın farklı toplum ve kültürlerde farklı olabileceği düşünülmektedir (21).

Son yıllarda gebelerde bulantı kusma semptomlarının sıklığına göre hastaların daha objektif şekilde değerlendirilmesini sağlayan PUQE skorlama sisteminin (Pregnancy Unique-Quantification of Emesis) kullanıldığı bir çalışmada gebelerin %29'unun hafif semptomlara, %52'sinin orta şiddette semptomlara, %6'sının ise şiddetli semptomlara sahip olduğu bulunmuştur (22). PUQE skorlama sistemi tablo 2.1 de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1.** PUQE skorumlama sistemi

Son 12 saatteki	1 puan	2 puan	3 puan	4 puan	5 puan
Bulantı süresi	0	< 1 saat	2-3 saat	4-6 saat	>6 saat
Kusma sayısı	0	1-2	3-4	5-6	>7
Öğürme atağı sayısı	0	1-2	3-4	5-6	>7

Total skor 4-6: Hafif hastalık; 7-12: Orta şiddette hastalık; >13: Şiddetli hastalık

### **2.3 Epidemiyoloji**

Gebeliğe bağılı bulantı kusmanın epidemiyolojisi halen açıklığa kavuşmamıştır ancak multifaktöriyel olduğu düşünölmektedir. Hastalık batı ölkelerinde daha fazla görölür, Afrika ve Asya'da ise görölme sıklığı azalır (23, 24). Genç ve primigravid kadınlar, daha yaşlı ve multipar kadınlara göre daha fazla etkilenirler (25). Ayrıca HEG hastası kadınlarda erken doğum ve gebelik haftasına göre küçük (SGA) infant doğurma ihtimali de artmıştır (26).

### **2.4 Risk Faktörleri**

HEG gelişimi için pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Özellikle bazı insanlarda tat ve koku alma duyuları toplumun geri kalan kısmına göre daha gelişmiştir. "Supertaster" olarak tanımlanan bu kadınlarda risk artışı mevcuttur. Buna karşılık anosmisi olan gebelerde HEG görölme riski azalır (27). Diğer risk faktörleri; çoğul gebelik, daha önceki gebelikte hastalık öyküsü, molar gebelik, prekonsepsiyonel dönemde veya gebeliğin ilk 6 haftasında multivitamin kullanmama, reflü ve diğer gastrointestinal sistem hastalıklarıdır (28-33).

Bu risk faktörlerinin yanı sıra bazı genetik faktörlerin ve bazı fetal faktörlerin hastalığın gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Populasyon temelli bir kohort çalışmada, HEG hikayesi bulunan kadınların kızlarında, HEG hikayesi olmayanların kızlarına oranla hastalığın görülme sıklığında anlamlı bir artış izlenmiştir (34). Başka çalışmalarda da annesinde veya kız kardeşinde HEG hikayesi bulunan hastalarda, monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha fazla HEG izlendiği gösterilmiştir (35-38).

Ayrıca çalışmalar HEG'li hastaların çoğunluğunun kız fetüslere gebe olduğunu göstermektedir (39). Sigara ve alkol kullanımı ise (nikotin etkisi ve dolaşımdaki östrojenin azalmasına bağlı) hastalığa karşı koruyucudur (40).

## **2.5 Patogenez**

Hiperemesis gravidarum patogenezini ile ilgili pek çok teori ortaya atılmıştır. Ancak bu teorilerin hiçbiri hastalığın patogenezini tam olarak aydınlatamamıştır. Önde gelen teoriler; hormonal değişimler, anormal gastrointestinal motilite, *H.pylori* enfeksiyonu, genetik faktörler ve diğer faktörler olarak sınıflandırılabilir.

### **2.5.1 Hormonal Değişimler**

Gebelik sırasında, gerek maternal hormon salgılanmasındaki değişiklikler olsun, gerekse plasental hormonlar olsun maternal dolaşımdaki hormon düzeyleri gebelik öncesine göre oldukça farklıdır. HEG gelişiminde de bu hormonal değişimlerin etkili olabileceği düşünülmüştür. Hastalığın gelişiminden tek bir hormon sorumlu tutulmamaktadır. Artmış serum östrojen ve progesteron düzeylerinin hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Gebelik ilişkili hormonlar düz kaslarda relaksasyona neden olarak gastrointestinal sistemi yavaşlatarak gastrik boşalmayı yavaşlatırlar. Başta östrojen olmak üzere cinsiyet hormonlarının bulantı ve kusmayı şiddetlendirdiğine dair kanıtlar mevcut olsa da bu hormonların en

yüksek olduğu üçüncü trimesterde hastalığın şiddetinin azalması bu teoriyi zayıflatmaktadır (41, 42).

### 2.5.2 Anormal Gastrointestinal Motilite

Gebeliğin hormonal değişimlerine bağlı olarak gebe kadınlarda gastrointestinal motilite daha yavaştır. HEG hastalarında gastrointestinal motilitenin daha da azalmış veya disritmik olabileceği düşünülmektedir (24). Ancak bu konuda yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Bu nedenle motilite bozukluklarının bu hastalıktaki doğrudan rolü halen net bir şekilde ortaya konamamıştır.

Alt özofageal sfinkter tonusu gebelikte azalmıştır ve uterusun bası etkisi ile beraber bu durum gastroözofageal reflüye neden olur. Bu durum çoğu hastada epigastrik bölgede yanma şeklinde semptom verse de bazı hastalarda bulantıya neden olabilir (43). Ancak hastalığın sebebinin bu olduğu varsayılsa bile hastalığın gebelik ilerledikçe şiddetlenmesi beklenir. Bu nedenle bu teori de yeterli değildir.

### 2.5.3 Helicobacter Pylori

*Helicobacter pylori* insanlarda aktif veya kronik gastritle ilişkisi olan gram negatif spiral şekilli bir bakteridir. Tüm dünya nüfusunun %55-60'lık kısmı bu bakteri ile enfektedir, ancak tüm enfekte kişiler klinik olarak hasta değildir (44). Bu enfeksiyonla HEG gelişimi arasında çeşitli yayınlarda ilişki gösterilmişse de *H.pylori* enfeksiyonu bulunan çoğu kadında HEG görülmez. Yirmi altı epidemiyolojik çalışmanın incelendiği 2014 tarihli bir derlemede *H.pylori* enfeksiyonu ile HEG ve gebeliğe bağlı bulantı kusma arasında anlamlı bir ilişkinin mevcut olduğu sonucuna varılmıştır (45). Ancak çalışmalar incelendiğinde yöntemler arasında ciddi heterojenite mevcuttur ve çoğu çalışmada aktif enfeksiyon ve geçirilmiş enfeksiyon ayrımı yapılmamış sadece seropozitiflik değerlendirilmiştir.

#### **2.5.4 Genetik Faktörler**

Yakın akrabalarında (kız kardeş, anne, büyükanne) gebelikte şiddetli bulantı kusma veya HEG öyküsü olan hastalarda hastalığın daha sık görüldüğünü gösteren çalışmalardan dolayı hastalığın genetik bir temeli olduğu düşünülmektedir (35, 36). Aynı partnerle veya partner değişiminden sonra insidansın aynı olması, fetüsün eksprese ettiği paternal genlerin hastalığa katkısının olmadığını veya az olduğunu düşündürmektedir (46).

HEG ile ilgili yapılan çalışmalarda growth differentiation factor 15 (GDF15) ve insulin like growth factor binding protein 7 (IGFBP7) genleri ile HEG arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Hastalığın bu genlerle ilişkisinin incelendiği çalışmalar zaman içinde artmakta ve yeni bulgular her geçen gün orta çıkmaktadır. GDF15 plasental trofoblast hücreleri tarafından yüksek oranda eksprese edilir ve sentezlettiği protein plasentasyonda rol almakla birlikte hipotalamus ve area postrema (bulantı-kusma merkezi)'daki nöronları etkileyerek fizyolojik kilo alımı ve iştah üzerine etkili gibi görünmektedir. GDF15'in aşırı ekspresyonu kanser kaşeksisinde anahtar rol oynamakta ve GDF15'in inhibisyonunun kanserde iştahı artırdığı ve kilo alımını sağladığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (47, 48). Bununla birlikte IGFBP7'nin plasentasyon, iştah ve kaşeksi üzerinde rol oynadığı da gösterilmiştir. GDF15 ve IGFBP7 nin plasentasyon ve iştah üzerindeki ikili etkisi, upregülasyonun hem bulantı kusma sıklığındaki artış hem de düşük oranındaki azalışla ilişkisini açıklayabilir.

#### **2.5.5 Diğer Faktörler**

Hastalığın gelişimini açıklamak için pek çok teori üretilmiştir. Çinko ve vitamin B6 eksikliği, lipid düzeylerindeki değişiklikler, otonom sinir sistemindeki değişiklikler, immunolojik disregülasyon gibi durumlar tabloyu açıklamak için araştırılmıştır (24, 49). Ancak bu teorilerden hiçbiri hastalıkla yakın ilişkili veya prediktif bulunmamıştır.

## 2.6 Tanı ve Klinik Seyir

Hastalığa ait semptomlar gebeliğin 6. haftasında ortaya çıkar, 9. hafta civarında en üst düzeye ulaşır ve genelde 16-20. haftalar civarı sonlanır. Ancak hastaların %15'lik kısmında üçüncü trimestere kadar devam eder ve %5'inde doğuma kadar sürer (50, 51).

Orta şiddette hastalık sabah bulantısı olarak adlandırılrsa da semptomlar günün herhangi bir saatinde ortaya çıkabilir ve hastaların 80% gibi bir kısmında gün boyu devam edebilir (52). Hafif ve orta şiddette bulantı kusmada hastanın vital bulguları ve laboratuvar testleri etkilenmez.

HEG tanımı ise bu bulantı ve kusmanın çok şiddetli olmasıyla ortaya çıkan sonuçları kapsamaktadır. Ancak gebeliğin fizyolojik bulantı kusması ile HEG tanımı arasında keskin bir sınır yoktur. HEG tanısı için sıklıkla kullanılan kriterler gebelik öncesi kilonun %5 veya daha fazlasının kaybına neden olan bulantı kusma ve diğer nedenlerden kaynaklanmayan ketonüridir (53). Alternatif olarak günde üç veya daha fazla kusma ve üç kilogram (kg) veya gebelik öncesi kilonun %5'inden fazlasının kaybı tanı kriteri olarak kullanılabilir (53).

Gebeliğe bağlı hafif ve orta şiddette bulantı kusmanın aksine HEG'de; ortostatik semptomlar, laboratuvar bozuklukları (elektrolit imbalansı, tiroid ve karaciğer fonksiyonlarında bozukluk vs.) ve hastaneye yatış gerektirecek derecede hipovolemi gelişebilir.

### 2.6.1 Skorlama Sistemleri

Pregnancy unique quantification of emesis skorlama sistemi ve Rhodes indeksi semptomların değerlendirilmesinde kullanılan skorlama sistemleridir. Bu skorlama sistemleri genelde son 12 saatteki semptomlar üzerine odaklanır ve yayınlanmış pek çok çalışmada bu sistemler kullanılmıştır (54-56). Modifiye PUQE skorlaması ise ilk trimesterin

tamamındaki semptomları hedef alacak şekilde geliştirilmiştir (55-58). Bu skora sistemlerinden alınan yüksek puanlar hastaların hipovolemi ve elektrolit imbalansı açısından değerlendirilmesini gerektirir. Modifiye PUQE skorlaması tablo 2.2’de özetlenmiştir.

**Tablo 2.2.** Modifiye PUQE skora sistemi

<b>1. Ortalama bir günde kaç saat mide bulantısı-rahatsızlığı hissediyorsunuz?</b>	<b>PUAN</b>
Hiç	1
1 saat veya daha az	2
2-3 saat	3
4-6 saat	4
>6 saat	5
<b>2. Ortalama bir günde kaç kez kusmanız oluyor?</b>	
Hiç	1
1-2 kez	2
3-4 kez	3
5-6 kez	4
>7 kez	5
<b>3. Ortalama bir günde kaç kez öğürme atağı yaşıyorsunuz?</b>	
Hiç	1
1-2 kez	2
3-4 kez	3
5-6 kez	4
>6 kez	5

6 veya daha az puan : Hafif şiddette gebelik bulantı kusması;7-12 puan: Orta şiddette gebelik bulantı kusması; >12 puan : Şiddetli gebelik bulantı kusması



## 2.6.2 Ayırıcı Tanı

Gebeliğe bağlı bulantı kusma tanısı, semptomların erken gebelikte başlaması, gebelik haftası ilerledikçe gerilemesi ve diğer sebeplerin dışlanması ile konulur. On haftanın üzerinde başlayan bulantı ve kusma genelde gebelik dışı nedenlerden kaynaklanır. Hipertansiyon, guatr, lökositoz, konstipasyon, ishal, anormal nörolojik bulgular, baş ağrısı, karın ağrısı, safralı kusma gibi semptomlar dikkatle sorgulanmalıdır. Çünkü bu semptomların varlığında tanı genellikle HEG değildir. Preeklampsi, HELLP (hemoliz, yüksek karaciğer fonksiyon testleri, düşük platelet) gibi hastalıklarda da dirençli bulantı kusma ortaya çıkabilir ancak bu hastalıklar genelde gebeliğin ikinci yarısında izlenirler ve hipertansiyon sıklıkla eşlik eder. Tablo 2.3.'de gebelik bulantı kusması ayırıcı tanısı özetlenmiştir.

**Tablo 2.3.** Gebelikte Bulantı Kusma Ayırıcı Tanısı

<b>İLAÇLAR ve TOKSİK MADDELER</b>		
<i>Kanser Kemoterapisi</i>	<i>Antibiyotik/Antiviraller</i>	<i>Kardiyovasküler İlaçlar</i>
Sisplatin	Eritromisin	Digoksin
Metotreksat	Tetrasiklin	Antiaritmikler
Flourourasil	Sülfonamidler	Antihipertansifler
Tamoksifen	Antitüberküloz ilaçlar	Beta blokörler
<i>Analjezikler</i>	<i>GİS İlaçları</i>	Ca kanal blokörleri
Aspirin	Sülfasalazin	<i>Hormonal Tedaviler</i>
NSAİİ	Azatioprin	Oral antidiyabetikler
<i>Santral Sinir Sistemi İlaçları</i>	<i>Diğer</i>	Oral kontraseptifler
Narkotikler	Teofilin	<i>Diüretikler</i>
Anti Parkinson ilaçlar	Radyasyon tedavisi	Furosemid
Antikonvülzanlar	Etanol	
<b>BARSAK ve PERİTON İLE İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR</b>	<b>ENFEKSİYÖZ NEDENLER</b>	<b>ENDOKRİNOLOJİK ve METABOLİK NEDENLER</b>
Mekanik barsak obstrüksiyonu	<i>Gastroenterit</i>	Üremi
Fonksiyonel GİS hastalıkları	Viral	Diabetik ketoasidoz
Gastroparezi	Bakteriyel	Hiperparatiroidizm
İntestinal psödoobstrüksiyon	<i>GİS dışı enfeksiyonlar</i>	Hipoparatiroidizm
Nonülser dispepsi	Otitis media	Hipertiroidi
İrritabl barsak sendromu	Sinüzit	Addison hastalığı
Organik GİS hastalıkları	<b>SİNİR SİSTEMİ KAYNAKLI NEDENLER</b>	<b>DİĞER NEDENLER</b>
Peptik ülser	Migren	Siklik kusma sendromu
Kolesistit	Kafa içi basınç artışı	Uzamış açlık
Pankreatit	Epilepsi	Radyoterapi
Hepatit	Demyelinizan hastalıklar	Kardiyak hastalıklar
Crohn hastalığı	Emosyonel	Myokard enfarktı
Ülseratif kolit	Psikiyatrik nedenler	Kalp yetmezliği
Mezenter iskemisi		

## **2.7 Bulantı Kusma İle Başvuran Gebelerde Değerlendirme**

Sürekli devam eden bulantı ve kusma şikayeti ile başvuran bir gebenin ilk değerlendirmesi; kilo ölçümü, ortostatik tansiyon değerlendirmesi ve nabız ölçümü, laboratuvar testleri ve obstetrik ultrasonu içermelidir. Hastanın medikal hastalıklar ve geçirilmiş cerrahiler açısından detaylı bir anamnezi alınmalı, obstetrik öyküsü sorgulanmalı, kullandığı ilaçlar, sigara-alkol veya yasadışı madde kullanımı sorgulanmalıdır. Hastanın şikayetlerinin ne zaman başladığı, günün ne kadar bir süresinde bulantısının olduğu, günde kaç kez kusması olduğunun bilinmesi hastalığın şiddetinin belirlenmesi için önemlidir. Eşlik eden başka gastrointestinal veya diğer sistem bulguları da mutlaka sorgulanmalıdır.

### **2.7.1 Laboratuvar ve Görüntüleme**

Şiddetli bulantı ve kusma şikâyetleri olan bir gebenin detaylı anamnezi alınıp, fizik muayenesi yapıldıktan sonra laboratuvar incelemesi yapılmalıdır. Bu hastalarda ilk inceleme genelde hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri ve üriner keton incelemesini içerir. Ayrıca hastanın kliniğine göre tiroid fonksiyon testleri, serum amilaz, lipaz, magnezyum, kalsiyum ve fosfor değerleri de incelenebilir. Görüntüleme ultrasonografi (USG) kullanılır. Fetüsün kardiyak aktivitesi ve gestasyonel haftası obstetrik USG ile değerlendirilmelidir. Gerekli görülürse tüm batın USG, üriner sistem USG veya hepatobiliyer USG değerlendirmesi de yapılabilir.

### **2.7.2 Laboratuvar Bulguları**

Hipokalemi, hipokloremik metabolik alkaloz, ve kalori alımının azlığına bağlı ketozis izlenebilir. Azalmış plazma volümüne bağlı gelişen hemokonsantrasyon sonucunda hematokrit düzeyleri artabilir. Ayrıca lenfosit sayısı HEG hastalarında artış gösterme eğilimindedir (45).

Ayrıca hipovolemiye bağılı kan üre azotu (BUN) artışı izlenebilir. İleri derecede hipovolemi gelişirse kreatinin düzeylerinde de artış izlenir.

Anormal karaciğer fonksiyon testleri hastaneye yatış gerektiren hastaların yaklaşık %50'sinde izlenir (59). Alanin aminotransferaz (ALT) artışı genellikle aspartat aminotransferaz (AST) artışının önüne geçer. Artış genelde hafif düzeydedir. Hafif düzeyde hiperbilirübinemi nadiren gelişebilir (60). Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulma görülen hastalar genelde hastalığın en şiddetli seyrettiği hastalardır. Serum amilaz ve lipaz düzeyleri en fazla 5 kat olabilecek şekilde hastaların yaklaşık %10-15'inde artış gösterebilir (50). Bir çalışmada serum amilaz düzeyinde artış izlenen hastaların tümünde pankreatik amilaz düzeyleri normal bulunmuştur. Bu da artmış amilazın pankreas değil tükürük kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir (61).

Serumda artmış olan human chorionic gonadotropin (hCG)'nin tiroid stimulan etkisinden kaynaklı hastalarda hafif hipertiroidizm izlenebilir (62). Bu biyokimyasal hipertiroidizm durumu otoimmün antikörlerin yokluğunda serbest T4 düzeyinde artış veya tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinin 0.4 mU/l'den düşük olması şeklinde tanımlanır (63). HEG hastalarının %30-73'ünde anormal tiroid fonksiyon testleri izlenir (63). Bu durumu tanımlamak için; hiperemesisin geçici tirotoksikozu, gestasyonel tirotoksikoz, gebeliğin geçici tirotoksikozu gibi pek çok isimlendirme kullanılmıştır. HEG'de gelişen tiroid fonksiyon bozukluğu genelde tedavi gerektirmez ve kendini sınırlar (63, 64).

## **2.8 Sindirim Sistemi Hormonlarının Hastalıkla İlişkisi**

Sindirim sistemi ile ilişkili hormonların gebelikteki değişimleri ve bu durumun HEG ile ilişkisi önemli bir araştırma konusudur. Özellikle gastrointestinal motilite ve iştah düzenlenmesinde rol alan ghrelin, leptin,

obestatin ve motilin hormonları çalışmalarda odak noktası olmuştur ve halen olmaktadır.

Ghrelinin ilk olarak 1999 yılında büyüme hormonu sekretagog reseptörünün bir endojen ligandı olarak tanımlanmıştır (65). Yirmi sekiz aminoasitten oluşan bir peptid hormondur ve enerji regülasyonu, iştah ve kilo alımı üzerinde anahtar rol oynar. En önemli sentez yeri mide ve proksimal ince barsaklarda bulunan endokrin hücrelerdir (66). Ghrelinin ayrıca gastrointestinal motilite, gastrik asit sekresyonu, kardiyovasküler sistem, immun sistem, reproduktif sistem ve davranışlar üzerine çeşitli etkileri mevcuttur (67). Doğrudan ve dolaylı etkileri değerlendirildiğinde ghrelinin net etkisi vücut kütleini artırmaktır (68, 69). Ghrelinin pek çok bölgede reseptörü bulunur ancak iştah ve enerji metabolizmasına etkileri için anahtar bölge hipotalamusta bulunan arkuat nükleustur. Ghrelinin bu nükleusta bulunan ve oreksijenik bölge olarak da bilinen nöron gruplarından Nöropeptid Y (NPY) ve Agouti Related Protein (AgRP) salınımını uyarır. Salınımı artan NPY gıda alımını artırır, enerji harcanmasını azaltır. AgRP ise; anoreksijenik etkisi olan melanokortin yolağını inhibe eder (66). Net etki iştah artışı ve enerji korunmasıdır.

Leptin primer olarak adipoz dokudan ve bununla birlikte meme dokusu, overler, iskelet kasları, mide, hipofiz bezi ve plasenta gibi pek çok dokudan sentezlenen 167 aminoasitlik bir peptid hormondur (70). Dolaşımdaki leptin seviyeleri vücudun yağ dokusuyla doğru orantılıdır ve uzun dönem enerji deposunun bir göstergesidir, ancak kalori alımı durumuna göre dolaşımdaki leptin düzeyleri değişir ve açlık durumunda leptin düzeylerinde önemli bir düşüş meydana gelir (71, 72). Leptin etkisini santral sinir sisteminde bulunan leptin reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirir (73). Leptin de ghrelinin gibi temel etkisini hipotalamustaki arkuat nükleusta bulunan hücreler üzerinden gerçekleştirir. Burada bulunan pro-opiomelanocortin (POMC) ve cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) sentezleyen anoreksijenik nöronları uyarır. Ayrıca NPY ve

AgRP sentezleyen nöronlarda da inhibisyon yapar. Bu uyarım ve inhibisyonun net etkisi iştah ve gıda alımının baskılanması ve enerji kullanımının artmasıdır (73). Leptin ve ghrelin, gıda alımı ve enerji metabolizması düzenlenmesinde birbirleri ile zıt yönlü çalışırlar.

Obestatin ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanan 23 aminoasitlik bir peptid hormondur. İnsanda başta mide olmak üzere pek çok dokuda obestatin üretimi mevcuttur (74). Hormonun ismi Latince oburluk anlamındaki “obere” ve baskılamak anlamındaki “statin” kelimelerinin birleşiminden oluşturulmuştur. Ratlara obestatin uygulanmasının gıda alımını azalttığı, jejunal kontraksiyonları inhibe ettiği ve kilo alımını azalttığı gösterilmiştir (75). Obestatin ilk keşfedildiğinde ghrelinin endojen bir antagonisti olarak düşünülse de sonraki araştırmalar obestatinin başka dokular üzerinde farklı etkileri de olan bir hormon olduğunu ortaya çıkarmıştır (76, 77). Ayrıca dolaşımdaki obestatin yüksekliği ile bazı kanserler arasında (over kanserleri) ilişki olabileceğini gösteren veriler de mevcuttur ve bu veriler bu hormonun kanser gelişiminde de etkili olabileceğini göstermektedir (78).

Motilin, 22 aminoasitlik bir peptid hormondur (79). Esas üretim yeri duodenumda bulunan enteroendokrin hücrelerdir (80). Motilinin gastrointestinal sistemde göç eden motor kompleks üzerindeki anahtar rolü ilk olarak köpeklerde ardından da insanlarda gösterilmiştir (81, 82). İlerleyen dönemde motilinin gastrik motiliteyi artırdığı, safra kesesi ve mide boşalmasının hızlandırdığı keşfedilmiştir (83, 84). Motilin de diğer gastrointestinal hormonlarla birlikte gıda alımı, enerji metabolizması üzerine etkili bir hormondur.

HEG'de hastalarda iştah azalması temel sorunlardan biridir. Ayrıca azalmış gastrointestinal motilite de hastalığın gelişiminde sorumlu tutulmaktadır. Bundan dolayı gastrointestinal sistem hormonları ile HEG arasındaki ilişki önemli bir araştırma konusudur. Literatürde konu ile ilgili

pek çok çalışma mevcuttur ve çalışmalarda çeşitli ilişkiler ortaya konmuştur. Ancak bu ilişkiler halen net bir şekilde anlaşılamamıştır.

## 2.9 Helicobacter Pylori ile HEG İlişkisi

Gastrik organizmalar ve bunların gastrointestinal sistem hastalıkları ile ilişkisi uzun yıllardır yapılan çalışmalarda temel araştırma konularından birini oluşturmuştur. Warren ve Marshall ve 1982 yılında gastrik bir bakteriyi tanımlayarak bunu kültürde üretmeyi başarmışlardır. Başlarda "Campylobacter Pyloridis" olarak isimlendirilen bu bakteri sonraki yıllarda "Helicobacter pylori" olarak yeniden isimlendirilmiştir (85).

Helicobacter pylori 3,5 mikron uzunluğunda ve 0,5 mikron genişliğinde, spiral şekilli mikroaerofilik gram negatif bir basildir (86). Bakteri gastrik epitel üzerindeki mukus tabakası içerisine veya altına yerleşir, epitele invazyon yapmaz (87). Bakterinin pek çok bakteri için uygun olmayan gastrik çevrede kolonize olabilmesi üreaz aktivitesi, motilite ve gastrik epitele tutunma kabiliyeti gibi pek çok faktöre bağlıdır (88).

Helicobacter pylori enfeksiyonu insanlarda en sık görülen kronik bakteriyel enfeksiyondur (13, 14). Enfeksiyon prevalansı Afrika ülkelerinde en yüksek, Okyanusya ülkelerinde ise en düşüktür ve tüm dünyada yaklaşık 4,4 milyar kişinin bu bakteri ile enfekte olduğu düşünülmektedir (89). Bakterinin insanlara bulaş yolu halen tam olarak açıklanamamış değildir. İnsandan insana bulaşın fekal/oral veya oral/oral yolla gerçekleştiği düşünülmektedir (90, 91). Aynı evde yaşayan ve enfekte bir kişinin kusmaya sebep olan gastroenterit geçirmesi bakterinin bulaş riskini 6 kat artırmaktadır (90). *H.pylori* enfeksiyonu tanısında kullanılan yöntemler tablo 2.4.'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.4.** *H.pylori* enfeksiyonu tanısında kullanılan yöntemler

<b>ENDOSKOPIK (İNVAZİV) TESTLER</b>	<b>NON-İNVAZİV TESTLER</b>
Biyopsi üreaz testi	Üre nefes testi
Histoloji	Stool antijen testi (gaitada)
Bakteriyel kültür	Seroloji

*Helicobacter pylori*, peptik ülser hastalığı, kronik gastrit, mide kanseri ve lenfoid doku ilişkili gastrik mukoza lenfoması (MALT lenfoma) gelişimi ile ilişkilidir (92-95). Gastrik inflamasyon ve ilişkili hastalıklara neden olan bu bakteri ile HEG ilişkisi de pek çok araştırmaya konu olmuştur. Aktif veya kronik *H.pylori* enfeksiyonunun HEG hastalarında asemptomatik gebelere oranla daha sık görüldüğünü bildiren yayınlar mevcuttur (96).

## **2.10 Hiperemezis Gravidarum'da Tedavi**

### **2.10.1 Genel Yaklaşım**

Şiddetli bulantı kusma ile başvuran gebe hastada öncelikle hastanın volüm durumu ve metabolik durumu belirlenmelidir. Hastanın kusması dirençli ise, oral alımı engelleyecek kadar bulantı kusması varsa veya asit-baz veya elektrolit bozukluğu gelişmişse hastanede yatarak tedavi edilmesi gerekir.

### **2.10.2 Sıvı-Elektrolit Tedavisi**

Hipovolemiyi düzeltmek için izotonik salin veya ringer laktat gibi solüsyonlar kullanılabilir. Ayrıca magnezyum, kalsiyum ve fosfor gibi minerallerin replasmanı gerekebilir.

Ayrıca bu hastalara özellikle B1 vitamini olmak üzere multivitamin takviyesi de yapılmalıdır. Hastaların önemli bölümünde sıvı-elektrolit



takviyesi ile semptomlarda ve genel durumda düzelme meydana gelmektedir.

### **2.10.3 Diyet**

Hastanın oral alımı durdurularak sindirim sistemi dinlendirildikten sonra bulantıyı tetiklemeyecek bir diyetle geçilmelidir. Genelde muz, pirinç, elma suyu ve kızarmış ekmek (BRAT diet) gibi daha tolere edilebilir gıdalarla başlandıktan sonra hasta tolere edebildiği kadar diyeti çeşitlendirilir. Protein alımının sürekli olması bulantının önlenmesine yardımcı olur. Hastanın midesinin boş olmasından veya çok dolu olmasından kaçınılmalıdır. Çünkü iki durum da bulantıyı tetiklemektedir.

### **2.10.4 Farmakoterapi**

Dirençli kusması olan hastalarda parenteral tedavi yollarının seçilmesi önemlidir. İlk etapta genelde 8 saat arayla 4-8 mg ondansetron ile tedaviye başlanır. Sıvı elektrolit tedavisi ile hasta stabilize edildikten sonra ondansetron tedavisi kesilir. Ancak ondansetronun 10 hafta altındaki hastalarda kullanımına dikkat edilmelidir. Ondansetrona alternatif olarak dimenhydrinat 50 mg 4-6 saat arayla, metklopramid 5-10 mg 8 saat arayla, prometazin 12,5-25 mg 4-6 saat arayla kullanılabilir (97).

Hafif vakalarda başlangıç tedavisi olarak pridoksin (vitamin B6) kullanılabilir. Dirençli vakalarda glukokortikoid kullanımı da faydalıdır. Ayrıca H2 reseptör blokörleri, antiasitler veya antireflü tedavisi de uygun hastalarda semptomların rahatlatılmasına yardımcı olur.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

2011-KAEK-27/2018-E.1800075891 no'lu projemiz Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 27.06.2018 tarih ve 13-02 no'lu karar ile etik kurul onayını almıştır. Çalışmamızın etik kurul onay tarihi ve numarası: 27.06.2018/ 2018-13'tür. Çalışmamız TTU-2018-2708 numarası ile BAP projesi olarak yapılmıştır.

Çalışma Aralık 2018 – Aralık 2019 tarihleri arasında Çanakkale 18 Mart Üniversitesi hastanesi gebe, yüksek riskli gebe ve jinekoloji polikliniklerine başvuran 18-40 yaş arası 57 asemptomatik gebe, 48 HEG hastası, 55 gebe olmayan sağlıklı kadın hasta olmak üzere toplam 160 hasta üzerinde yapılmıştır. Gebelik öncesi kilosunun %5 ve daha fazlasının kaybına neden olan şiddetli bulantı kusması olan veya modifiye PUQE skoru 12 veya daha fazla olan hastalar HEG olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya vaka ve kontrol grubu olarak gebeliğinin birinci trimesterındaki gebeler dahil edilmiştir. Çalışmadan dışlanma kriterleri şu şekilde belirlenmiştir; kronik karaciğer veya böbrek hastalığının varlığı, kronik gastrointestinal sistem hastalıkları, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar veya tiroid hastalıkları, diabetes mellitus gibi endokrin hastalık varlığı. Çoğul gebelikler ve yardımcı üreme teknikleri ile gebelik elde eden hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya alınan her hasta için vücut kitle indeksi (VKİ) :kilo/boy'un karesi formülü uygulanarak hesaplanmıştır. Biyokimyasal ve hormonal analizler için her hastadan 8 cc venöz kan alınarak 3000 rpm'de yaklaşık 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri -80 derecelik derin dondurucuda kitlerin çalışılacağı tarihe kadar dondurularak saklanmış ve günü geldiğinde çalışılmak üzere çözülmüştür. Biyokimyasal çalışmalar özel klinik biyokimya laboratuvarı ve ÇOMÜ Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında yapılmıştır. Sonuçlar pikogram per milliliter (pg/ml) olarak ifade edilmiştir.

Ghrelin analizi için EH0355 katalog numaralı Fine Test Human GHRL(Ghrelin) ELİSA kiti (Wuhan Fine Biotech Co.,Ltd. – China), Obestatin analizi için EH2063 katalog numaralı Fine Test Human OB(Obestatin) ELİSA Kit (Wuhan Fine Biotech Co.,Ltd. – China), Motilin analizi için EH3393 katalog numaralı Fine Test Human MTL(Motilin) ELİSA Kit (Wuhan Fine Biotech Co.,Ltd. – China) ve Leptin analizi için EH0216 katalog numaralı Fine Test Human LEP(Leptin) ELİSA Kit (Wuhan Fine Biotech Co.,Ltd. – China) kullanıldı. Yıkama solüsyonu, standart solüsyonlar, antikor çalışma solüsyonu ve SABC çalışma solüsyonları her 4 kit için de benzer şekilde aşağıdaki metodlar kullanılarak hazırlandı.

Yıkama solüsyonu hazırlanırken 30 ml konsantre yıkama solüsyonu 750 ml distile su ile dilüe edildi. Kullanıma kadar 4 °C'de muhafaza edildi. Standart solüsyon hazırlanırken 1 ml standart dilüsyon üzerinde standart yazan tüpe yerleştirildi ve oda sıcaklığında 10 dakika karıştırıldı. Sonrasında yedi adet ependorf tüpüne sırasıyla 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64 ve blank etiketleri yapıştirildi. Ardından her tüpe 0,3 ml örnek dilüsyon tamponu eklendi. Daha önce hazırlanan standart solüsyondan 0,3 ml alınarak üzerinde 1/2 yazan tüpe eklendi ve düzgünce karıştırıldı. Ardından bu tüpten 0,3 ml alınarak ikinci tüpe eklendi ve karıştırıldı. Son tüpe kadar sırası ile işleme devam edildi. Blank etiketli tüp için sadece örnek dilüsyon tamponu kullanıldı. Bu şekilde standart solüsyonlar elde edilmiş oldu. Ardından çalışılacak toplam antikor çalışma solüsyonu miktarı hesaplandı. Sonrasında biotin etiketli antikor/antikor dilüsyon tamponu oranı 1/99 olacak şekilde 1/100 oranında antikor çalışma solüsyonu hazırlandı. Son olarak HRP-Streptavidin konjugat (SABC) çalışma solüsyonu hazırlandı. Toplamda gerekli olacak solüsyon miktarı hesaplanarak uygun miktarda SABC ve SABC dilüsyon tamponu karıştırıldı ve 1/100 oranında çalışma solüsyonu hazır hale getirildi. Analiz için plaklar 2 kez yıkanıp aspire edildikten sonra tüm kuyucuklara 50µl standart veya örnek eklendi. Ardından kuyucuklara 50 µl biotin işaretli antikor solüsyonu eklenerek 45 dakika 37°C'de inkübe

edildi. Sonrasında plaklar 3 kez yıkanıp aspire edildi. Ardından tüm kuyucuklara 100 µl SABC çalışma solüsyonu eklenerek mikrolakaya 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. Ardından mikrolakadaki tüm kuyucuklar 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkanarak aspire edildi. Ardından tüm kuyucuklara 90 µl tetrametilbenzidin (TMB) substrat solüsyonu eklendi. Mikrolakanın üzeri kapatılarak 20 dakika 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklenerek mikrolakaya 450 nm dalga boyunda okundu ve sonuçlar hesaplandı.

*H.pylori* seroloji değerlendirmede HP IgG Enzyme Immunoassay (ELISA) (Dia.Pro. Diagnostic Bioprobes Srl. Via G. Carducci n° 27 – Sesto San Giovanni (MI) – Italy) kiti kullanıldı. Serum örnekleri çalışmadan iki saat önce, ELISA kiti ise çalışmadan bir saat önce oda sıcaklığına alındı. Kontrol serumu hazırlanırken hazır bulunan liyofilize tozun üzerine ELISA işaretli kısma kadar distile su eklenerek nazikçe karıştırıldı. Yıkama solüsyonu hazırlanırken konsantre yıkama solüsyonu / distile su oranı 1/19 olacak şekilde dilüsyon yapıldı. Kalibrasyon solüsyonu, enzim konjugat, kromojen/substrat, örnek seyreltici ve sülfürik asit kit içerisinde kullanıma hazır şekilde bulunmaktaydı. Örnekler kit içerisinde hazır bulunan örnek seyreltici solüsyon ile 1:101 oranında dilüe edildi. Daha önceden belirlenen kuyucuklardaki yerlerine 100 µl kalibrasyon solüsyonu veya 100 µl kontrol serumu eklendi. Örnekler için belirlenmiş alanlara da 100 µl örnek eklendi ve 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. Ardından mikrolakaya otomatik yıkama cihazı ile yıkandı. Sonrasında kuyucuklara 100 µl enzim substrat eklendi. Mikrolakanın üzeri kaplanarak 37 °C'de 60 dakika inkübasyon yapıldı. Ardından mikrolakaya tekrar otomatik yıkama cihazı ile yıkandı. Bunu takiben blank kuyucukları da dahil olmak üzere tüm kuyucuklara 100 µl kromojen/substrat karışımı eklendi. Oda sıcaklığında 20 dakika inkübasyon yapıldı. Ardından tüm kuyucuklara 100 µl sülfürik asit stop solüsyonu eklendi. Sonrasında mikrolakaya 450 nm dalga boyunda okundu ve sonuçlar hesaplandı. Sonucu 5 arbU/ml üzerinde olan örnekler pozitif kabul edildi.

### 3.1 İstatistiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde Veriler SPSS Paket Program 20.0 sürümü ile analiz edildi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama (Ort), standart sapma (SS), ortanca, minimum, maksimum kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Ki-kare Testi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ve Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırılmasında Tek Yönlü ANOVA Testi kullanıldı ve istatistiksel olarak anlamlı çıkan değişkenlerde Bonferroni düzeltmeli post hoc karşılaştırma yapıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis analizi ve Mann Whitney U testi kullanıldı, istatistiksel olarak anlamlı çıkan değişkenlerde Dunn-Bonferoni düzeltmeli ikili karşılaştırma yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  kabul edildi.

## 4. BULGULAR

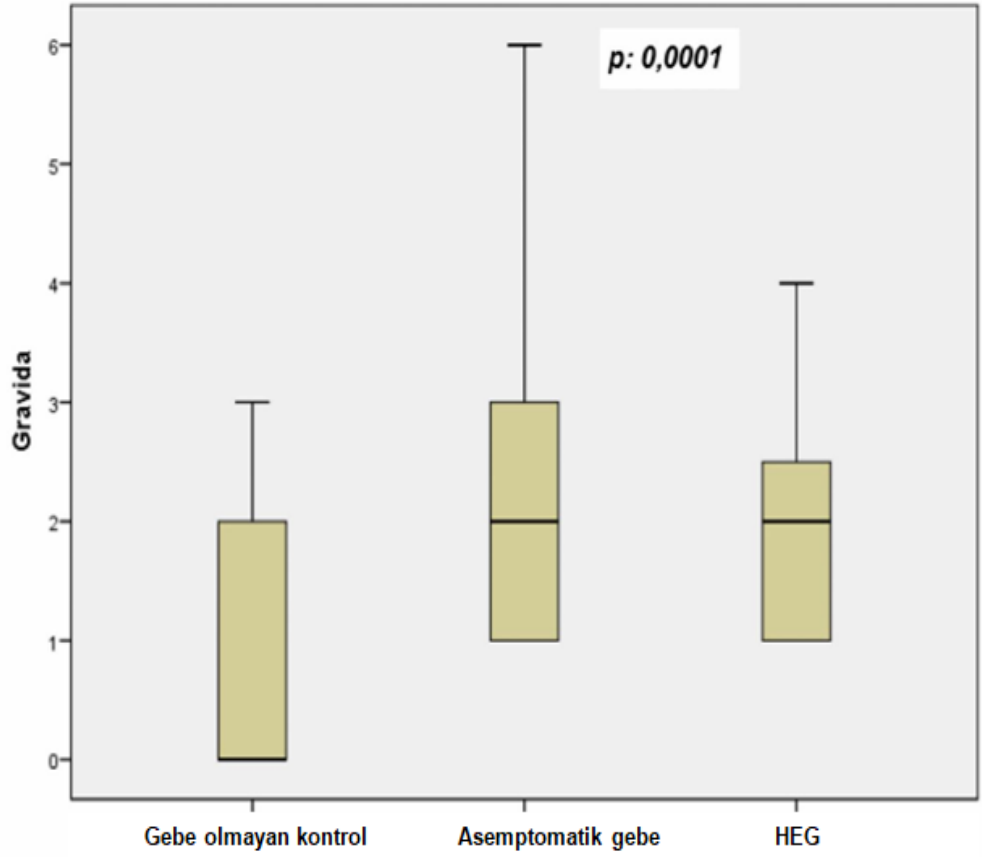
Çalışmaya katılan hasta gruplarından asemptomatik gebe grubunun yaş ortalaması  $28\pm5,5$  yıl, HEG grubunun yaş ortalaması  $29,8\pm5,4$  yıl, gebe olmayan kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $27,7\pm7,6$  yıl idi.

Çalışmaya katılan hastalardan asemptomatik gebe grubunun ortalama vücut kitle endeksi  $24,3\pm2,5$  kg/m<sup>2</sup>, HEG grubunun vücut kitle endeksi  $23,9\pm3,5$  kg/m<sup>2</sup>, gebe olmayan kontrol grubunun ortalama vücut kitle endeksi  $23,4\pm2,7$  kg/m<sup>2</sup> idi.

Asemptomatik gebe grubunda ortalama gravida  $2,3\pm1,4$  parite  $0,8\pm0,8$ ; HEG grubunda ortalama gravida  $2,1\pm1,1$  parite  $0,7\pm0,7$ ; gebe olmayan kontrol grubunda ortalama gravida  $1,0\pm1,3$  parite  $0,9\pm1,2$  idi. Çalışma gruplarının demografik ve obstetrik verileri Tablo 4.1.'de özetlenmiştir. Grupların gravida ortalamaları grafiksel olarak şekil 4.1.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Çalışma grubunun demografik ve obstetrik verileri

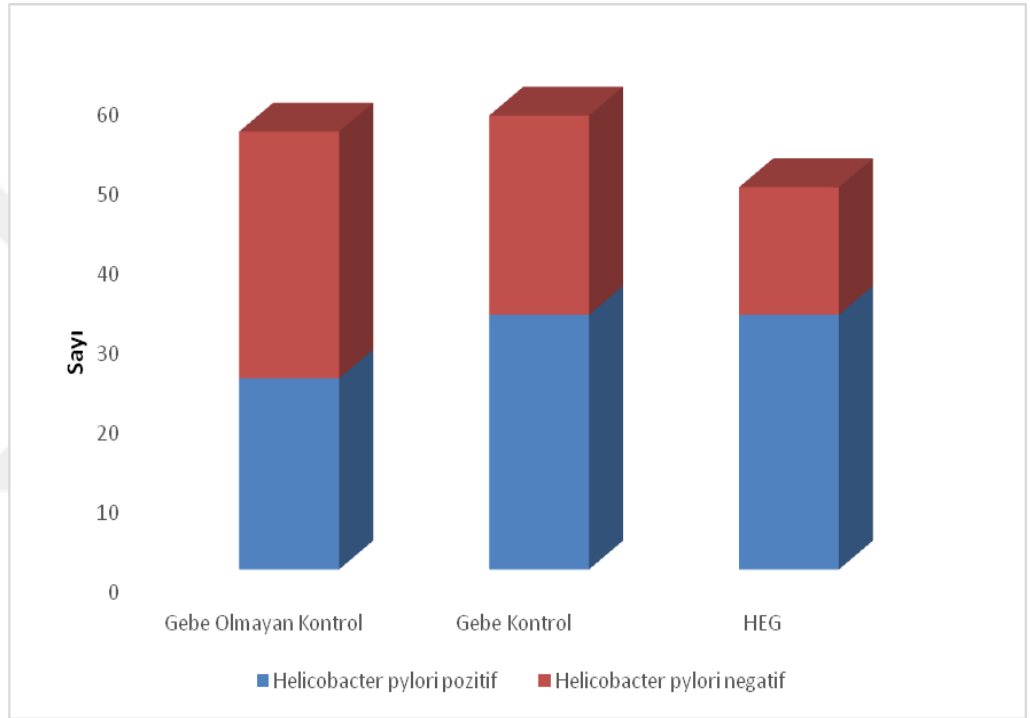
	HEG	Asemptomatik Gebe	Gebe Olmayan Kontrol	p
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
Yaş (yıl)	$29,8\pm5,4$	$28\pm5,5$	$27,7\pm7,6$	0,088
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$23,9\pm3,5$	$24,3\pm2,5$	$23,4\pm2,7$	0,089
Gravida	$2,1\pm1,1$	$2,3\pm1,4$	$1,0\pm1,3$	<b>0,0001</b>
Parite	$0,7\pm0,7$	$0,8\pm0,8$	$0,9\pm1,2$	0,549



**Şekil 4.1.** Gruplar arasında gebelik sayılarının karşılaştırılmasına ilişkin grafik

Aseptomatik gebe grubundaki hastaların ortalama gebelik haftası  $12 \pm 0,8$  (ortanca:12 minimum:10 maksimum:14), HEG grubundaki kadınların ortalama gebelik haftası  $11,8 \pm 1,1$  (ortanca:12 minimum:10 maksimum:16) idi. Gruplar arasında gebelik haftası açısından anlamlı fark mevcut değildi ( $p=0,079$ ).

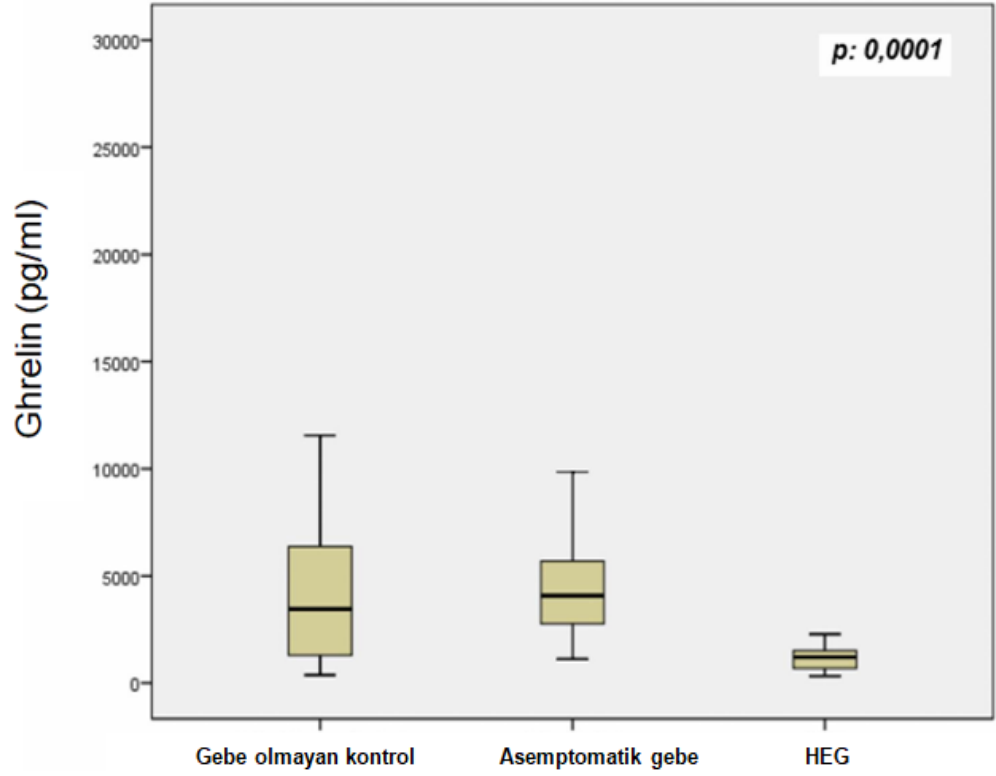
Çalışmaya alınan kadınlarda *H.pylori* pozitifliği asemptomatik gebe grubunda %56,1, gebe olmayan kontrol grubunda %43,6, HEG grubunda ise %66,7 idi. Bu bulgular değerlendirildiğinde gruplar arasında *H.pylori* seropozitifliği açısından anlamlı fark mevcut değildi ( $p=0,063$ ). Grupların *H.pylori* IgG pozitiflikleri şekil 4.2 de belirtilmiştir.



**Şekil 4.2.** Grupların *H.pylori* IgG pozitiflik oranlarını gösteren grafik

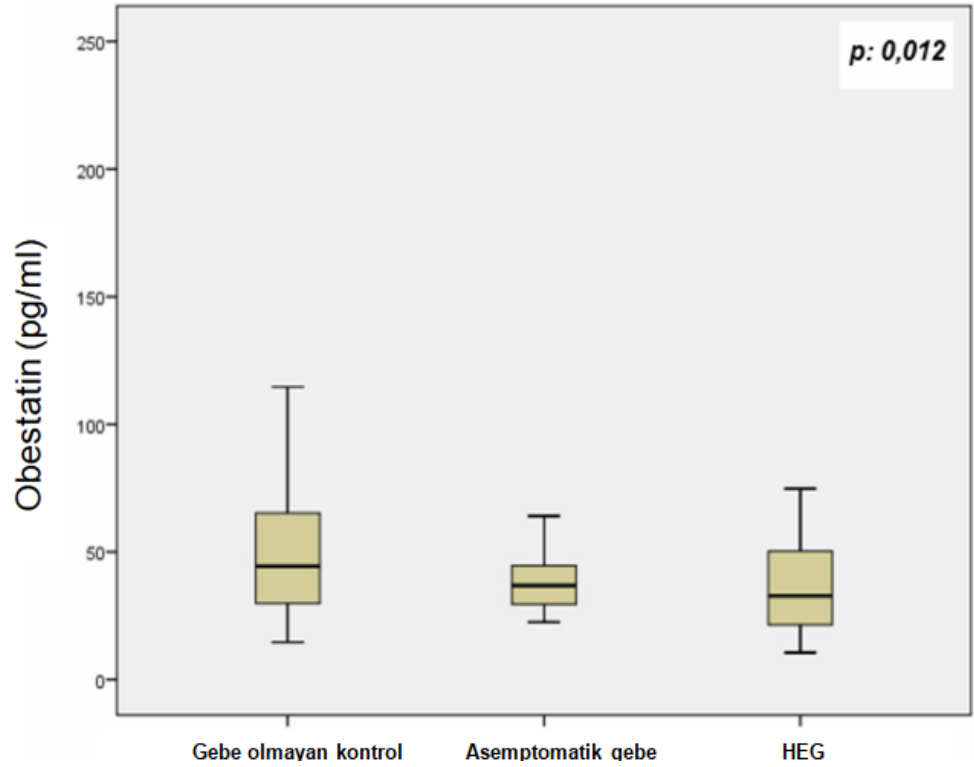


Serum ghrelin düzeyi açısından değerlendirildiğinde HEG grubunun serum ghrelin düzeyi ortalaması asemptomatik gebe grubundan ve gebe olmayan kontrol grubu ortalamalarından daha düşüktü ve bu farklar Dunn Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmada anlamlı olarak saptandı. (sırasıyla  $p=0,0001$  ve  $p=0,0001$ ). Gruplar arasında serum ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması şekil 4.3'te belirtilmiştir.



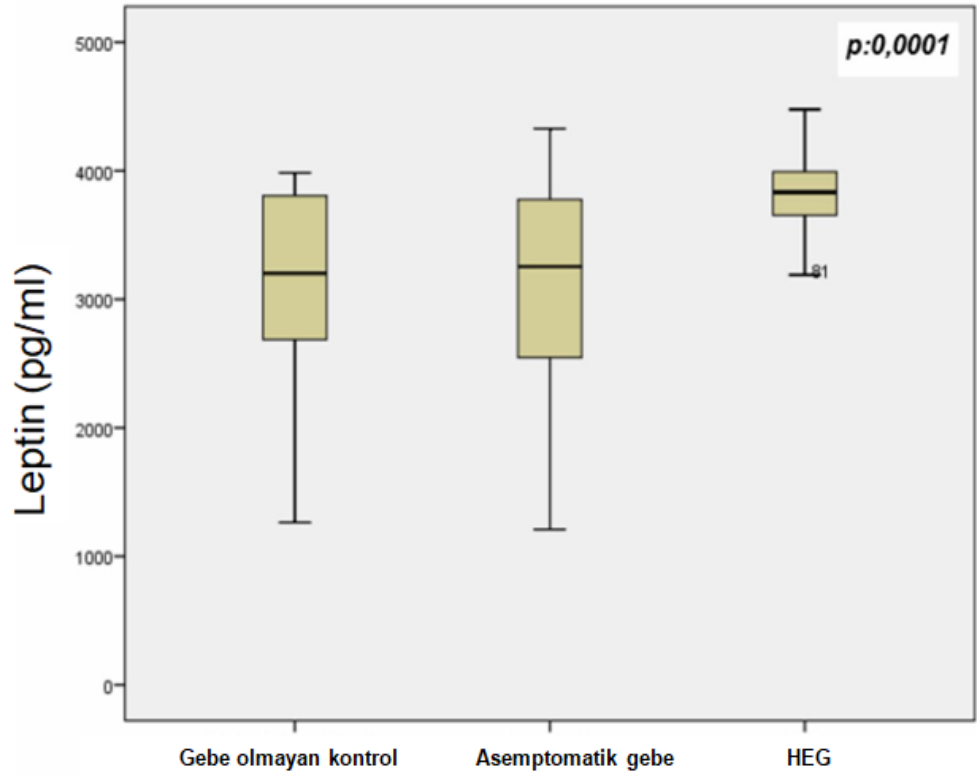
**Şekil 4.3.** Gruplar arasında serum ghrelin düzeylerinin karşılaştırılması

Serum obestatin düzeyi ortalaması HEG grubunda gebe olmayan kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük saptandı ( $p=0,012$ ). Bu fark Dunn Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmada anlamlı idi ( $p=0,009$ ). HEG grubu ile asemptomatik gebe grubu arasında serum obestatin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi. Gruplar arasında serum obestatin düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin grafik şekil 4.4.'te verilmiştir.



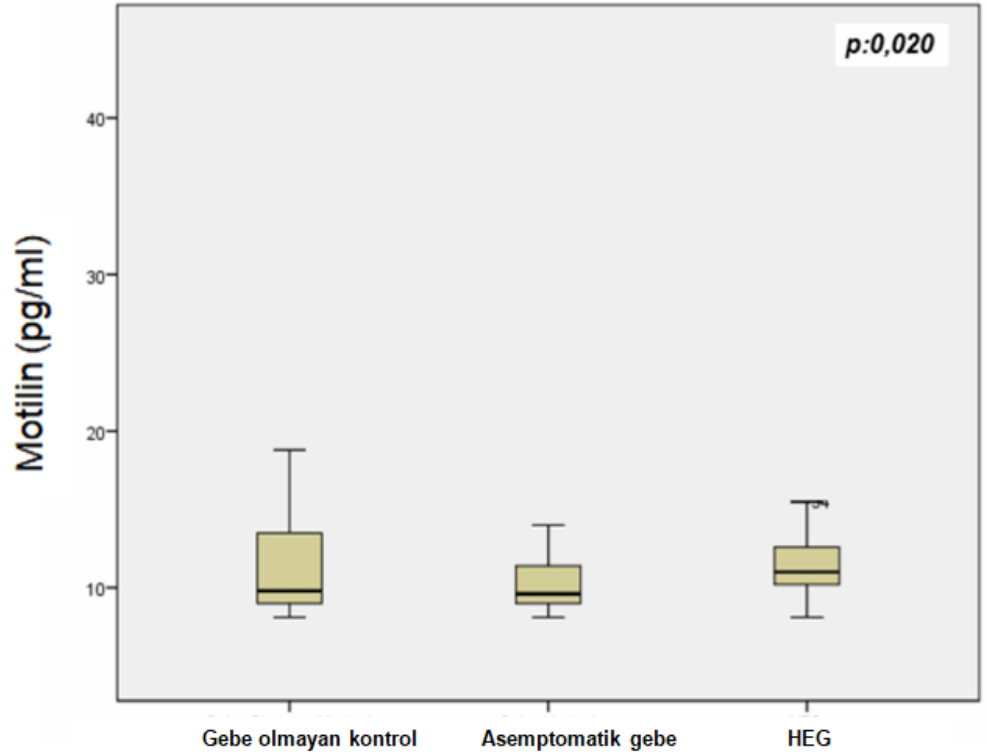
**Şekil 4.4.** Gruplar arasında serum obestatin düzeylerinin karşılaştırılması

HEG grubunun serum leptin düzeyi ortalaması hem asemptomatik gebe grubunun hem de gebe olmayan kontrol grubunun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek idi ( $p=0,0001$ ). Bu farklar Dunn Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırmada anlamlı olarak değerlendirildi (sırasıyla  $p=0,0001$  ve  $p=0,0001$ ). Gruplar arasında serum leptin düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin grafik şekil 4.5'te verilmiştir.



**Şekil 4.5.** Gruplar arasında serum leptin düzeylerinin karşılaştırılması

HEG grubunun serum motilin düzeyi ortalaması asemptomatik gebe kontrol grubunun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek idi ( $p=0,020$ ). Bu fark Dunn Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmada anlamlı olarak saptandı ( $p=0,016$ ). HEG grubu ile gebe olmayan kontrol grubu arasında ve kontrol gruplarının kendi aralarında motilin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi. Gruplar arasında serum motilin düzeylerinin karşılaştırılmasına ilişkin grafik şekil 4.6'da verilmiştir.



**Şekil 4.6.** Gruplar arasında serum motilin düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışmaya katılan hastaların serum Ghrelin, Obestatin, Leptin ve Motilin düzeyleri tablo 4.2 de ayrıntısıyla verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Çalışmaya dahil edilen grupların hormonal düzeylerinin karşılaştırılması

	<b>HEG</b>	<b>Asemptomatik Gebe</b>	<b>Gebe Olmayan</b>	
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	p
Ghrelin	1178±588,1	5365,6±4697,1	5225,1±5232,	<b>0,000</b>
Obestatin	40,2±32,5	42,2±25,8	52,3±30	<b>0,012</b>
Leptin (pg/ml)	3612,7±721	3105,3±771,4	3044,9±896,1	<b>0,000</b>
Motilin (pg/ml)	12,2±4,4	11,9±7,2	11,6±3,7	<b>0,020</b>

Hiperemezis gravidarum grubunda *H.pylori* pozitif olan ve negatif olan hastalar arasında serum Ghrelin, Obestatin, Leptin ve Motilin parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi (sırasıyla p=0,325, p=0,412, p=0,406 ve p=0,734). Gruplar arasındaki hormonal parametrelerin karşılaştırılması tablo 4.3'de ayrıntısıyla özetlenmiştir.

**Tablo 4.3.** Hiperemesis Gravidarum grubunda *H.pylori* varlığına göre hormonal parametrelerin karşılaştırılması

	<i>H.pylori</i> IgG (-)	<i>H.pylori</i> IgG (+)	p
	Ort ± SS	Ort ± SS	
Ghrelin (pg/ml)	1253,8±434,8	1140,2±654,5	0,325
Obestatin (pg/ml)	36,4±24,7	42±35,9	0,412
Leptin (pg/ml)	3519±747,6	3659,4±716,2	0,406
Motilin (pg/ml)	11,7±2,9	12,4±4,9	0,734

Çalışmaya dahil edilen gruplar, laboratuvar değerleri açısından değerlendirildiğinde, gebe olmayan kontrol grubunun hemoglobin, hematocrit, üre ve kreatinin düzeyleri ile diğer 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut idi ( $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$  ve  $p=0,0001$ ). Gruplar WBC ve CRP düzeyleri açısından kıyaslandığında, gebe olmayan kontrol grubunun ortalaması HEG ve asemptomatik gebe gruplarının ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı ( $p=0,0001$  ve  $p=0,0001$ ).

**Tablo 4.4.** Çalışmaya dahil edilen grupların laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi.

	HEG	Aseptomatik	Gebe	p
	Ort ± SS	Gebe Ort ± SS	Olmayan Ort ± SS	
Hgb (g/dl)	13,1±1,1	12,6±0,9	12,4±0,9	<b>0,000</b>
Htc (%)	38,5±2,9	36,9±2,2	35,9±2,7	<b>0,000</b>
WBC (/uL)	7196,4±1542	8873,7±2119,8	8731,3±23	<b>0,000</b>
CRP (mg/dl)	0,4±0,4	0,9±1,1	0,6±0,6	<b>0,000</b>
ESR (mm/s)	17,8±11,7	27,8±12,9	31,4±16,1	<b>0,000</b>
TSH (uIU/mL)	1,9±1,1	2,0±1,2	1,6±1,1	0,064
ALT (U/L)	18,3±16,9	14,8±9,5	17,2±15,4	0,643
AST (U/L)	23,7±45,2	16,1±3,9	19,1±20,1	0,074
Üre (mg/dl)	22,5±6,6	15,1±3,7	15,8±4,8	<b>0,000</b>
Kreatinin	0,7±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1	<b>*0,000</b>
Glukoz (mg/dl)	97,1±12,6	94,9±19,6	93,6±14,5	0,074

Hgb: hemoglobin; Htc: hematokrit; WBC: beyaz küre; CRP: C-reaktif protein; ESR; eritrosit sedimentasyon hızı; TSH: troid stimulan hormon

## 5. TARTIŞMA

Gebeliğe bağlı bulantı kusma ve HEG gebeliklerin önemli bir kısmında ortaya çıkabilir ve gebelerin hayat kalitesini önemli derecede bozabilir. Gebeliğin ilk yarısında hastaneye yatışların en önemli nedenlerinden biri HEG'dir (2, 98). Ayrıca gebelik gibi önemli bir dönemde ortaya çıkan bu can sıkıcı durum; hastaların bu dönemi keyifle yaşamasını ve hayat kalitelerini önemli ölçüde etkiler. Bununla birlikte HEG'in anne ölümlerinde 1950'li yıllara önemli bir etken olduğu da bilinmektedir (99). Bu sebeple HEG gelişiminde etkili faktörlerin net biçimde ortaya konması, hastalığın önlenmesini ve tedavisinin daha kolay hale gelmesini sağlayacaktır. HEG gelişimi konusunda günümüzde üzerinde durulan bu faktörler; psikolojik, hormonal, infeksiyöz (*H.pylori* vb), genetik ve çevresel orijinli olmak üzere multifaktöriyel bir etyolojiye sahiptir. Biz bu çalışmamızda HEG patofizyolojisinde önemli olduğunu düşünülen özellikle gastrointestinal orijinli çeşitli hormonal faktörlerin ve bunların *H.pylori* ile olan ilişkisini araştırdık.

Ghrelinin enerji dengesinde rol oynayan, büyüme hormonu sentezini, gıda alımını ve kilo alımını artıran oreksijenik (iştah artırıcı) 28 aminoasitlik bir hormondur. Açlık ve negatif enerji balansı durumlarında, enerji metabolizmasının düzenlenmesinde anahtar role sahiptir (100). Mide ve duodenumdan sentezlenerek kısa dönemli iştah düzenlenmesinde rol oynar (101). Gastrik ghrelinin üretimi nütrisyonel ve hormonal faktörler tarafından düzenlenir. Somatostatin, interlökin 1 beta, büyüme hormonu, yüksek yağlı diyet ve vagal uyarı ghrelinin salınımını üzerinde inhibitör etki yapar (102). İştah ve enerji metabolizması üzerinde önemli etkileri olan bu hormonun, iştahın çok azaldığı HEG ile ilişkisini incelemiş çeşitli çalışmalar mevcuttur. Öztürk ve ark. (103) toplamda 78 hastanın dahil edildiği, hastaların HEG ve sağlıklı gebe kontrol grubu olarak gruplandırıldığı çalışmalarında, HEG grubunda serum ghrelinin düzeyini anlamlı şekilde düşük saptamışlardır. Bu çalışmaya zıt olarak Güngör ve ark. (10) ile Ege ve ark. (104) benzer gruplandırma



yaparak hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında serum ghrelin düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Oruç ve ark. (7) ve Albayrak ve ark. (105) ise HEG hastalarında serum ghrelin düzeylerini diğer gebelere göre daha yüksek saptadıklarını bildirmişlerdir (7, 105). Bizim çalışmamızda serum ghrelin düzeyleri HEG grubunda asemptomatik gebe ve gebe olmayan kontrol grupları ile kıyaslandığında anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. HEG gibi iştahın aşırı derecede azaldığı ve enerji dengesinin negatifleştiği bir hastalığın patogenezinde ghrelin sentezindeki azalma etkili olabilir. HEG grubunda ghrelin düzeylerinin gebe olmayan kontrol grubuna göre de düşük izlenmesi bu teoriyi desteklemektedir. Ancak literatürdeki çalışmaların bu konudaki sonuçları çelişkilidir. Çalışmamızın diğer çalışmalara üstünlüğü daha fazla hasta sayısına sahip olması ve gebe olmayan kontrol grubu ile de karşılaştırma yapılmasıdır. Ancak bazı başka çalışmalardaki gibi ghrelinin aktif formu olan açil-ghrelin düzeyleri bizim çalışmamızda ayrıca incelenmemiş, sadece total ghrelin düzeyleri değerlendirilmiştir.

Obestatin mide ve ince barsaklardan sentezlenen 23 aminoasitlik bir hormondur (106). Ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanır ancak sentez sonrası modifikasyon ile ghrelinin tam tersi olarak iştahı ve gıda alımını azaltıcı etki yapar (107, 108). İştah düzenlenmesinde ve enerji metabolizmasında önemli rolü olan bu hormonun HEG ile ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Güngör ve ark. (10) ile Öztürk ve ark. (103) hastalarını HEG ve sağlıklı gebeler olarak gruplandıkları çalışmalarında serum obestatin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptamamışlardır (10, 103). Köşüş ve ark. (109) tarafından yürütülen, 60 gebenin dahil edildiği ve hastaların HEG ve sağlıklı gebeler olarak gruplandırıldığı 2015 tarihli bir çalışmada ise serum obestatin düzeyleri HEG grubunda yüksek bulunmuş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (109). Serum obestatin düzeylerinin gebe olmayan kadınlarda gebelere göre daha düşük olduğu Ren ve ark. (110) tarafından

yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (110). Bizim çalışmamızda serum obestatin düzeyleri düzeyleri HEG grubunda gebe olmayan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. HEG grubu ile asemptomatik gebe kontrol grubu arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır. Bulgularımız bu açıdan güncel literatür verileri ile uyumludur. Bu veriler ışığında obestatin hormonundaki değişimlerin HEG gelişiminde katkısı olmadığı söylenebilir. Ancak nispeten yeni keşfedilmiş bir hormon olan obestatinin diğer hormonlarla ilişkisinin hastalığın patogenezinde rolü olduğu yönünde yeterli veri yoktur ve bu konuda daha fazla çalışma yapılması faydalı olacaktır.

Leptin primer olarak adipoz dokudan ve bununla birlikte plasenta da dahil olmak üzere pek çok dokudan sentezlenen peptid bir hormondur. İştah, enerji metabolizması ve reproduktif fonksiyon üzerine etkileri mevcuttur. İştah üzerine net etkisi baskılayıcı karakterdedir (111, 112). İştah ve enerji metabolizması üzerinde önemli etkileri bulunan bu hormonun da diğer hormonlar gibi HEG gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmüş ve bu ilişkiyi ortaya koymak adına çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmaların önemli bölümünde leptin düzeyleri açısından HEG ve sağlıklı gebe grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (105, 113, 114). Verberg ve ark. (115) 2005 yılında yayınladıkları bir literatür derlemesinde, diğer hormonlarla birlikte leptin düzeyi açısından HEG hastalarında yapılan çalışmalarını incelemişler ve leptin düzeyi ile HEG arasında bir ilişki olmadığı sonucuna vardıklarını belirtmişlerdir. Ancak değerlendirdikleri çalışmalardaki veri analiz yöntemlerinin zayıf ve kısıtlı hasta sayısına sahip çalışmalar olduğunu da ifade etmişlerdir. HEG'li gebelerle sağlıklı gebeler arasında düzeltilmiş leptin düzeylerinin (düzeltilmiş leptin düzeyi: maternal leptin/gebelik haftası) karşılaştırıldığı çalışmalarında Demir ve ark. (116) iki grup arasında leptin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptamamışlar ancak düzeltilmiş leptin düzeyini HEG grubunda anlamlı şekilde yüksek saptamışlardır. Yine Aka ve ark. (117) yaptıkları bir çalışmada HEG grubunda serum leptin düzeylerinin

kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulduklarını belirtmişlerdir (117). Bizim çalışmamızda HEG grubunun serum leptin düzeyi ortalaması hem asemptomatik gebe grubundan hem de gebe olmayan kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Leptinin iştah üzerindeki baskılayıcı etkisi bu hormonun yüksekliğinin HEG gelişiminde katkısı olabileceğini düşündürmektedir ve çalışmamızdaki sonuçlar bu durumu desteklemektedir. Ancak HEG hastalarındaki leptin düzeyleri ile ilgili çalışmalardan elde edilen veriler çelişkilidir ve çalışmalara katılan hasta sayıları yeterli değildir. Bizim çalışmamız HEG ile gebe olmayan kontrol gruplarını da karşılaştıran ilk çalışmadır.

Motilin 1972'de keşfedilen, ince barsakların proksimal kısmında bulunan ve M hücreleri olarak adlandırılan hücrelerden salınan bir peptid hormondur. Beslenme aralarında gastrointestinal sistem düz kaslarının kasılmasını ve sindirilmeyen gıdanın kalın barsaklara doğru ilerlemesine aracılık eder. Ayrıca motilinin mide ve safra kesesinin boşalmasını stimüle ettiği de gösterilmiştir (83, 84). Gastrointestinal motilitenin gebelikte azaldığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Bunun sebebi olarak gravid uterusun mekanik basısı gibi fiziksel etkenlerin veya gebelikte değişen hormonal durumun etkili olduğu belirtilmektedir (118). Maternal serum motilin düzeylerinin erken ve geç gebelik dönemlerinde gebe olmayan kadınlara göre daha düşük olduğu ve doğum sonrası dönemde anlamlı şekilde arttığı Christofides ve ark. (9) tarafından gösterilmiştir. Oruç ve ark. (7) HEG'da ghrelin ve motilin düzeylerini inceledikleri çalışmalarında serum motilin düzeyleri açısından HEG grubu ile sağlıklı gebe kontrol grupları arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda HEG grubunda motilin düzeyi ortalaması asemptomatik gebe grubundan anlamlı derecede yüksek idi. Ancak gebe olmayan kontrol grubu ile HEG veya sağlıklı gebe kontrol grupları arasında motilin düzeyi açısından anlamlı fark mevcut değildi. Bu sonuç önceki çalışmalarla çelişmektedir. Motilin düzeylerinin HEG grubunda

yüksek saptanması hastalığın sebebinden ziyade bir sonucu olduğu varsayımıyla açıklanabilir.

*H.pylori* spiral şekilli, mikroaerofilik, gram negatif bir bakteridir (86). Tüm dünyada insanlarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyondur (13, 14). Genetik analizler insanlığın 58.000 yıl önce Afrika'dan ilk göç ettiği zamanlarda bile *H.pylori* enfeksiyonu varlığını düşündürmektedir (119). İnsanlar bakterinin primer rezervuarıdır ve bulaş genelde fekal-oral veya oral-oral bulaş şeklinde olur (90, 91). Ayrıca bakteri koyunların sütünde ve mide içeriklerinde de gösterilmiş, bu da koyunların da bakteri için bir konak olabileceğini göstermiştir (120). Gastrit, peptik ülser, gastrik adenokarsinom ve lenfoma gelişimi ile ilişkisi olan bu enfeksiyonun HEG ile ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Poveda ve ark. (121) gastrik şikayetleri olan (dispepsi, rahatsızlık hissi, şiddetli bulantı kusma) 247 gebe ve hiç şikayeti olmayan 27 gebenin *H.pylori* seropozitifliğinin değerlendirildiği çalışmalarında gastrik şikayetleri olan gebelerde seropozitifliği %67,1, şikayeti olmayan gebelerde seropozitifliği %1,5 olarak saptamışlar ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Kazerooni ve ark. (122) HEG hastalarının ve asemptomatik gebelerin seropozitiflik açısından incelendiği çalışmalarında HEG grubunda seropozitiflik oranını anlamlı şekilde yüksek saptamışlardır. Bu bulgular başka çalışmalar ile de desteklenmiştir (123-125). Grooten ve ark. (126) 5549 hastanın dahil edildiği ve hastaların haftalık kusma sıklıklarına göre gruplandırıldığı çalışmalarında; *H.pylori* seropozitifliği olan hastalarda günlük kusma sıklığının arttığı ve bu grupta maternal kilo alımının daha düşük, düşük doğum ağırlıklı ve gebelik haftasına göre küçük (SGA) bebek doğurma sıklığının hafifçe artmış olduğunu bildirmişlerdir.

Jacobson ve ark. (127) 53 HEG hastasının ve 153 asemptomatik gebenin dahil edildiği ve hastaların *H. pylori* seropozitifliği açısından değerlendirildiği çalışmalarında iki grup arasında *H.pylori* IgG seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır. Berker ve ark.

(128) ise yayınladıkları bir çalışmalarında benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Shaban ve ark. (129) toplamda 100 gebenin dahil edildiği (50 HEG, 50 kontrol) ve HEG hastalarının hastalık şiddetine göre gruplandığı çalışmalarında HEG ve kontrol grupları arasında *H.pylori* IgG seropozitifliği açısından anlamlı fark saptamamışlar ancak *H.pylori* IgG pozitifliği olan grupta kusma sıklığının arttığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte 90 HEG hastasının ve 50 asemptomatik gebenin dahil edildiği bir diğer çalışmada HEG hastaları, hastalığın şiddetine göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve bu hastalarda serumda *H.pylori* IgG, IgM ve tükürükte PCR yöntemiyle *H.pylori* DNA incelemesi yapılmıştır (130). *H.pylori* IgG pozitifliği ile HEG gelişimi arasında anlamlı ilişki gösteren bu çalışma aynı zamanda *H.pylori* IgM ve DNA pozitifliği ile hastalığın şiddeti arasında da bir ilişki varlığına işaret etmektedir.

Non invaziv bir tanı testi olan gaytada *H.pylori* antijeni (HPsA) taraması yapılarak HEG ve asemptomatik gebelerin karşılaştırıldığı çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Bu çalışmalardan ikisinde HPsA pozitifliği ile HEG arasında anlamlı ilişki izlenirken diğer ikisinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (131-134). Boltin ve ark. (15) Arap ve İsrail kökenli hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında başka bir non invaziv test olan üre nefes testi kullanılarak hastalık ile *H.pylori* ilişkisini değerlendirmişler, bu çalışmada testin pozitifliği açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum çalışmanın uygulandığı bu coğrafi bölgelerde yüksek *H.pylori* seropozitifliğine bağlanmıştır (15). Şiddetli HEG olgularının ve gönüllü hastaların dahil edildiği ve invaziv bir test olan endoskopi kullanılarak gruplar arasındaki *H.pylori* pozitifliği ve gastrik inflamasyon derecesinin değerlendirildiği bir çalışmada Bağış ve ark. (135) hem *H.pylori* sıklığı hem gastrik inflamasyon skorları hem de pangastrit görülme oranını HEG grubunda anlamlı şekilde yüksek saptamışlardır. *H.pylori* ve HEG ilişkisini inceleyen yakın zamanlı bir meta-analizde, 38 çalışma ve 10289 hasta verisi incelenmiş, *H.pylori* enfeksiyonu ile HEG

gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (odds ratio: 1.348 (95% CI: 1.156- 1.539, P < .001). Bu meta-analizde vurgulanan önemli bir nokta 38 çalışmanın 15 tanesinin Türkiyeden yapılmış olduğudur (136). Çalışmanın sonuçları konu ile ilgili yapılmış daha önceki meta-analiz ve derlemelerin sonuçlarıyla uyumludur (96, 137, 138).

Bizim çalışmamızda *H.pylori* IgG pozitifliği açısından her üç grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Bu durum literatür ile kısmen uyumlu iken bazı yönlerden çelişkiler arz etmektedir. Us ve ark. (16) ülkemizde *H.pylori* seroprevalansının adölesan dönem öncesi %30 ve erişkin dönemde %70 gibi yüksek bir düzeyde olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda da benzer şekildeki yüksek prevalanstan kaynaklı gruplar arasında anlamlı fark saptanamamış olabilir. Çalışmamızın ve daha önceki pek çok çalışmanın zayıf olduğu nokta hastalarda *H.pylori* IgG incelenmesidir. Hastaların aktif enfeksiyon açısından incelendiği çalışma sayısı yetersizdir. Bu ilişkinin daha net ortaya koyulabilmesi için daha invaziv testlerin kullanıldığı ve çok sayıda hasta içeren çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır. Ancak böyle çalışmaların yapılabilmesi özellikle gebe popülasyonda zordur.

*Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile gastrointestinal sistem hormonları arasındaki ilişki de önemli bir araştırma konusudur. Patojenin gastrik mukozayı hasara uğratarak özellikle bu bölgeden oksintik hücreleri azaltıp salgılanan ghrelin düzeyini azaltabileceği düşünülmektedir (139). Cindoruk ve ark. (139) atrofik gastriti olmayan ve benzer gastrik asit düzeyleri olan hastaların *H.pylori* pozitif ve negatif olarak gruplandığı çalışmalarında tedavi öncesi ve sonrası serum ghrelin düzeylerini karşılaştırmışlardır. Gruplar arasında serum ghrelin düzeyleri açısından anlamlı fark saptamamışlar ve *H.pylori* pozitif grupta serum ghrelin düzeylerinde tedavi sonrası da anlamlı değişim saptanmamıştır (139). Eren ve ark. (140) yakın zamanlı bir çalışmalarında *H.pylori* enfeksiyonu ile serum gastrin, ghrelin, motilin düzeyleri ve gastroözefageal reflü şiddetinin ilişkisini incelemişler, hastaların

eradikasyon tedavisi öncesi ve sonrası üç hormon açısından da serum düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı sonucuna varmışlardır. Romo-González ve ark. (141) hastaların üre nefes testi ile *H.pylori* pozitif ve negatif olarak gruplandırıldığı ve gruplar arasında serum ghrelin, leptin ve obestatin düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmalarında; *H.pylori* enfeksiyonu olan hastalarda serum leptin ve obestatin düzeylerini daha düşük saptamışlardır. Mantero ve ark. (142) ise üst gastrointestinal sistem endoskopisi için refere edilen 163 yetişkinin dahil edildiği çalışmalarında *H.pylori* enfeksiyonu varlığı ve gastrik korpus patolojisinin şiddetinin düşük serum ghrelin düzeyleri ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Ayrıca *H.pylori* enfeksiyonunun sıçanlarda kolon motilitesini artırdığı ve gastrin, kolesistokinin ve substans P gibi gastrointestinal hormon düzeylerinde değişime neden olduğu gösterilmiştir (143).

Bizim çalışmamızda HEG hastaları *H.pylori* pozitif ve negatif olarak gruplanarak bu gruplar arasındaki serum ghrelin, obestatin, motilin ve leptin düzeyleri karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamız literatürde HEG hastalarında bu karşılaştırmayı yapan ilk çalışmadır. *H.pylori* ile gastrointestinal sistem hormonları ilişkisini inceleyen çalışma sayısı yetersiz ve veriler çelişkilidir. Bu nedenle konu ile ilgili özellikle gebe popülasyonda daha fazla çalışma yapılması *H.pylori* enfeksiyonunun gastrointestinal sistem hormon düzeylerine etkisinin HEG ile ilişkisinin anlaşılabilmesi açısından faydalı olacaktır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bulantı ve kusma gebeliklerin çok büyük bölümünde özellikle gebeliğin ilk yarısında görülen semptomlardır. Hafif düzeyde bulantı kusma pek çok gebe tarafından rahatlıkla tolere edilebilir. Ancak HEG bulantı ve kusmanın çok şiddetli olduğu, hastalarda beslenme yetersizliği, elektrolit imbalansı ve biyokimyasal parametrelerde bozukluğa yol açabilen, genelde hastaneye yatış gerektiren bir tablodur. Bu durum hastaları hem sosyal hem de maddi olarak önemli şekilde etkilemektedir. Hastalığın etiopatogenezi net olarak ortaya koyulamadığı için özellikle şiddetli hastalık durumunda tedavide güçlük çekilmektedir. Biz çalışmamızı bu hastalığın gelişiminde şüpheli görülen hormonal etkenler ve *H.pylori* enfeksiyonunun etkisini ortaya koymak üzerine tasarladık.

Çalışmamızda özellikle iştah ve gastrointestinal motilite üzerinde anahtar rol oynayan hormonlar olan ghrelin, leptin, obestatin ve motilin hormonları üzerinde durduk. İştah artışı ve gıda alımı üzerinde uyarıcı etkisi bulunan Ghrelin düzeyi ortalaması HEG grubunda, diğer iki grup ile kıyaslandığında daha düşük saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,0001$ ). Bu da HEG hastalarında azalmış ghrelin sentezinin iştah azalmasında bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Obestatin ve Leptin iştah ve gıda alımı üzerinde baskılayıcı etkileri olan hormonlardır. Çalışmamızda obestatin düzeyleri HEG grubunda gebe olmayan kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ( $p=0,035$ ) ancak asemptomatik gebelerle HEG grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu veriler ışığında obestatin düzeyi ile HEG gelişimi arasında bir ilişki kurulamadı. Plazma leptin düzeyleri ise HEG grubunda hem asemptomatik gebe grubuna hem de gebe olmayan kontrol grubuna göre yüksek saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu durum ghrelin azalmasıyla birlikte leptin yüksekliğinin de iştah ve gıda alımının azalması üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.



Motilin gastrointestinal motilite üzerinde uyarıcı etkisi olan bir hormondur. Gebelerde gebe olmayan kadınlara göre gastrointestinal motilitenin azaldığı bilinmektedir. Bu azalmanın normalden fazla olmasının HEG gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir. Biz çalışmamızda göç eden motor kompleks gelişiminde anahtar rol oynayan motilinin hastalık ile ilişkisini inceledik. Çalışmamızda motilin düzeyleri HEG grubunda gebe grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ( $p=0,031$ ). Bu durum motilin azalmasının hastalığın gelişiminde bir etken değil de motilin artışının hastalığa bir reaksiyon olarak geliştiğini düşündürebilir. Ancak bu konuda literatürde çok az çalışma mevcuttur ve konu üzerine daha fazla çalışma yapılması faydalı olacaktır.

*H.pylori* enfeksiyonu ile HEG gelişimi arasındaki ilişki uzun yıllardır pek çok çalışmaya konu olmuştur. Günümüze kadar olan veriler bu enfeksiyon ile HEG gelişimi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda *H.pylori* IgG pozitifliği açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,063$ ). Bu durumun sebebi ülkemizdeki yüksek *H.pylori* IgG pozitifliği olabilir. Toplumumuz gibi latent enfeksiyonun sık görüldüğü toplumlarda özellikle aktif enfeksiyon varlığını inceleyen çalışmaların yapılması önemlidir. Aktif enfeksiyon ile hastalık arasındaki ilişki daha çok çalışma ile desteklenebilirse; dirençli vakalarda *H.pylori* eradikasyon tedavisi fayda sağlayabilir.

*H.pylori* enfeksiyonu ile gastrointestinal sistem hormonları ve gastrik motilite ilişkisi konusunda literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur. HEG hastalarında bu karşılaştırmayı yapan ilk çalışma bizim çalışmamızdır. *H.pylori* seropozitifliği ile gastrointestinal sistem hormonları olan ghrelin, obestatin, leptin ve motilin serum düzeyleri arasında bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değildir (sırasıyla  $p=0,325$ ,  $p=0,412$ ,  $p=0,406$ ,  $p=0,734$ ).

Elde ettiğimiz sonuçlar HEG'in gastrointestinal sistemle ilişkili hormonlar ile ilişkili bir hastalık olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Hastalığın genetik temelleri ile ilgili çalışmalar da yakın dönemde ilgi alanı haline gelmiştir. Hasta sayısının önceki pek çok çalışmaya göre daha fazla olduğu ve hastaların gebe olmayan kotrollerle karşılaştırılmasına imkan sağlayan çalışmamızın HEG etyopatogenezinin anlaşılmasına katkı sağladığını düşünmekteyiz. Pek çok faktörle ilişkili olduğu düşünülen bu hastalıkla ilgili daha geniş popülasyonları içeren ve çok merkezli daha kapsamlı çalışmalar yapılmasının; hastalığın ortaya çıkmasında ve seyrinde rolü olan etkenlerin daha net anlaşılması ve önleme-tedavi konularında gelişmeler sağlanması için gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Berard A. Nausea and vomiting of pregnancy: what about quality of life?. *BJOG* 2008;115:1484-93.
2. Gazmararian JA, Petersen R, Jamieson DJ, Schild L, Adams MM, Deshpande AD, Franks AL. Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. *Obstet Gynecol* 2002;100:94-100.
3. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;8:CD007575.
4. Tan A, Lowe S, Henry A. Nausea and vomiting of pregnancy: Effects on quality of life and day-to-day function. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2018;58:278-290.
5. Heitmann K, Nordeng H, Havnen GC, Solheimsnes A, Holst L. The burden of nausea and vomiting during pregnancy: severe impacts on quality of life, daily life functioning and willingness to become pregnant again—results from a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17:75.
6. Sartori J, Petersen R, Coall DA, Quinlivan J. The impact of maternal nausea and vomiting in pregnancy on expectant fathers: findings from the Australian Fathers' Study. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2018;39:252-258.
7. Oruç AS, Mert I, Akturk M, Aslan E, Polat B, Buyukkagnıcı U, Danişman N. Ghrelin and motilin levels in hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287:1087-1092.
8. Bouhours-Nouet N, De Casson FB, Rouleau S, Douay O, Mathieu E, Boudierlique C, Gillard P, Limal JM, Descamps P, Coutant R. Maternal and cord blood ghrelin in the pregnancies of smoking mothers: possible markers of nutrient availability for the fetus. *Horm Res Paediatr* 2006;66:6-12.

9. Christofides ND, Ghatei MA, Bloom SR, Borberg C, Gillmer MD. Decreased plasma motilin concentrations in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:1453-1454.
10. Gungor S, Gurates B, Aydin S, Sahin İ, Kavak SB, Kumru S, Celik H, Aksoy A, Yilmaz M, Catak Z, Citil C, Baykus Y, Deniz R, Karakaya F, Ozdemir N. Ghrelins, obestatin, nesfatin-1 and leptin levels in pregnant women with and without hyperemesis gravidarum. *Clin Biochem* 2013;46:828-830.
11. Yura S, Sagawa N, Ogawa Y, Masuzaki H, Mise H, Matsumoto T, Ebihara K, Fujii S, Nakao K. Augmentation of leptin synthesis and secretion through activation of protein kinases A and C in cultured human trophoblastic cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3609-3614.
12. Henson MC, Castracane VD. Leptin in pregnancy. *Biol Reprod* 2000;63:1219-1228.
13. Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Am J Med* 1996;100:12S-18S.
14. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:33-39.
15. Boltin D, Perets TT, Elheiga SA, Sharony A, Niv Y, Shamaly H, Dickman R. *Helicobacter pylori* infection amongst Arab Israeli women with hyperemesis gravidarum—a prospective, controlled study. *Int J Infect Dis* 2014;29:292-295.
16. Us D, Hascelik G. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in an asymptomatic Turkish population. *J Infect* 1998;37:148-150.
17. Hinkle SN, Mumford SL, Grantz KL, Silver RM, Mitchell EM, Sjaarda LA, Radin RG, Perkins NJ, Galai N, Schisterman EF. Association of nausea and vomiting during pregnancy with pregnancy loss: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *Jama Intern Med* 2016;176:1621-1627.

18. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract* 1993;43:245-8.
19. Källén B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987;26:291-302.
20. Tsang IS, Katz VL, Wells SD. Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;55:231-235.
21. Jordan V, MacDonald J, Crichton S, Stone P, Ford H. The incidence of hyperemesis gravidarum is increased among Pacific Islanders living in Wellington. *N Z Med J* 1995;108:342-344.
22. Ellilä P, Laitinen L, Nurmi M, Rautava P, Koivisto M, Polo-Kantola P. Nausea and vomiting of pregnancy: A study with pregnancy-unique quantification of emesis questionnaire. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;230:60-67.
23. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Epidemiology of nausea and vomiting of pregnancy: prevalence, severity, determinants, and the importance of race/ethnicity. *Bmc Pregnancy Childbirth* 2009;9(1):26.
24. Lee NM, Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:309-334.
25. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:612-616.
26. Bailit JL. Hyperemesis gravidarium: epidemiologic findings from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(3):811-814.
27. Heinrichs L. Linking olfaction with nausea and vomiting of pregnancy, recurrent abortion, hyperemesis gravidarum, and migraine headache. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:S215-S219.
28. Basso O, Olsen J. Sex ratio and twinning in women with hyperemesis or pre-eclampsia. *Epidemiology* 2001;12(6):747-749.
29. Brandes JM. First-trimester nausea and vomiting as related to outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1967;30:427-431.

30. Hou JL, Wan XR, Xiang Y, Qi QW, Yang XY. Changes of clinical features in hydatidiform mole: analysis of 113 cases. *J Reprod Med* 2008;53:629-633.
31. Emelianova S, Mazzotta P, Einarson A, Koren G. Prevalence and severity of nausea and vomiting of pregnancy and effect of vitamin supplementation. *Clin Invest Med* 1999;22:106-110.
32. Czeizel AE, Dudas I, Fritz G, Técsöi A, Hanck A, Kunovits G. The effect of periconceptional multivitamin-mineral supplementation on vertigo, nausea and vomiting in the first trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 1992;251:181-185.
33. Gill SK, Maltepe C, Koren G. The effect of heartburn and acid reflux on the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2009;23:270-272.
34. Vikanes Å, Skjærven R, Grijbovski AM, Gunnes N, Vangen S, Magnus P. Recurrence of hyperemesis gravidarum across generations: population based cohort study. *BMJ* 2010;340:c2050.
35. Zhang Y, Cantor RM, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM, Mullin PM, Fejzo MS. Familial aggregation of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:230-e1.
36. Fejzo MS, Ingles SA, Wilson M, Wang W, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM. High prevalence of severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum among relatives of affected individuals. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;141:13-17.
37. Corey LA, Berg KARE, Solaas MH, Nance WE. The epidemiology of pregnancy complications and outcome in a Norwegian twin population. *Obstet Gynecol* 1992;80:989-994.
38. Innes AM, Seargeant LE, Balachandra K, Roe CR, Wanders RJA, Ruiters JPN, Casiro O, Grewar DA, Greenberg CR. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency presenting as maternal illness in pregnancy. *Pediatr Res* 2000;47:43-43.

39. 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.
40. Weigel MM, Weigel RM. The association of reproductive history, demographic factors, and alcohol and tobacco consumption with the risk of developing nausea and vomiting in early pregnancy. *Am J Epidemiol* 1988;127:562-570.
41. Lagiou P, Tamimi R, Mucci LA, Trichopoulos D, Adami HO, Hsieh CC. Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone: a prospective study. *Obstet Gynecol* 2003;101:639-644.
42. O'Leary P, Boyne P, Flett P, Beilby J, James I. Longitudinal assessment of changes in reproductive hormones during normal pregnancy. *Clin Chem* 1991;37:667-672.
43. Brzana RJ, Koch KL. Gastroesophageal reflux disease presenting with intractable nausea. *Ann Intern Med* 1997;126:704-707.
44. Jaakkimainen RL, Boyle E, Tudiver F. Is *Helicobacter pylori* associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improve symptoms? A meta-analysis. *BMJ* 1999;319:1040-1044.
45. Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, Bais J M, Van Der Post JA, Mol BW, Roseboom TJ, Leeflang MMG, Painter RC. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:150-e1.
46. Fejzo MS, Ching C, Schoenberg FP, Macgibbon K, Romero R, Goodwin TM, Mullin PM. Change in paternity and recurrence of hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:1241-5.
47. Fejzo MS, Myhre R, Colodro-Conde L, MacGibbon KW, Sinsheimer JS, Reddy MPL, Pajukanta P, Nyholt DR, Wright MJ, Martin NG, Engel SM, Medland SE, Magnus P, Mullin PM. Genetic analysis of

hyperemesis gravidarum reveals association with intracellular calcium release channel (RYR2). *Mol Cell Endocrinol* 2017;439:308-316.

48. Fejzo MS, Sazonova OV, Sathirapongsasuti JF, Hallgrímsdóttir IB, Vacic V, MacGibbon KW, Schoenberg FP, Mancuso N, Slamon DC, Mullin PM. Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum. *Nat Commun* 2018;9:1-9.
49. Goodwin TM. Nausea and vomiting of pregnancy: an obstetric syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:184-189.
50. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008;35:401-417.
51. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:277-284.
52. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: a prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:931-937.
53. Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007;110:695-703.
54. Koren G, Boskovic R, Hard M, Maltepe C, Navioz Y, Einarson A. Motherisk—PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:228-231.
55. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:71-e1.
56. Rhodes VA, McDaniel RW. The Index of Nausea, Vomiting, and Retching: a new format of the Index of Nausea and Vomiting. *Oncol Nurs Forum* 1999;26:889-894.



57. Birkeland E, Stokke G, Tangvik RJ, Torkildsen EA, Boateng J, Wollen AL, Albrechtsen S, Flaatten H, Trovik J. Norwegian PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and nausea) identifies patients with hyperemesis gravidarum and poor nutritional intake: a prospective cohort validation study. *Plos One* 2015;10:e0119962.
58. Dochez V, Dimet J, David-Gruselle A, Le Thuaut A, Ducarme G. Validation of specific questionnaires to assess nausea and vomiting of pregnancy in a French population. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;134:294-8.
59. Abell TL, Riely CA. Hyperemesis gravidarum. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:835-49.
60. Larrey D, Rueff B, Feldmann G, Degott C, Danan G, Benhamou JP. Recurrent jaundice caused by recurrent hyperemesis gravidarum. *Gut* 1984;25:1414-1415.
61. Robertson C, Millar H. Hyperamylasemia in bulimia nervosa and hyperemesis gravidarum. *Int J Eat Disord* 1999;26:223-227.
62. Kimura M, Amino N, Tamaki H, Ito E, Mitsuda N, Miyai K, Tanizawa O. Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible role of hCG with higher stimulating activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:345-350.
63. Goldman AM, Mestman JH. Transient non-autoimmune hyperthyroidism of early pregnancy. *J Thyroid Res* 2011;2011:142413.
64. Hershman JM. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18(2):249-265.
65. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-660.
66. Nogueiras R, Tschöp MH, Zigman JM. CNS regulation of energy metabolism: ghrelin versus leptin. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1126:14-9.

67. Van Der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004;25:426-457.
68. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194-198.
69. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407:908-913.
70. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1407-1433.
71. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-295.
72. Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD, Mantzoros CS. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 2003;111:1409-21.
73. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism* 2015;64(1):24-34.
74. Grönberg M, Tsolakis AV, Magnusson L, Janson ET, Saras J. Distribution of obestatin and ghrelin in human tissues: immunoreactive cells in the gastrointestinal tract, pancreas, and mammary glands. *J Histochem Cytochem* 2008;56:793-801.
75. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005;310:996-999.

76. Granata R, Baragli A, Settanni F, Scarlatti F, Ghigo E. Unraveling the role of the ghrelin gene peptides in the endocrine pancreas. *J Mol Endocrinol* 2010;45:107-118.
77. Seim I, Walpole C, Amorim L, Josh P, Herington A, Chopin L. The expanding roles of the ghrelin-gene derived peptide obestatin in health and disease. *Mol Cell Endocrinol* 2011;340:111-7.
78. Markowska A, Ziółkowska A, Jaszczyńska-Nowinka K, Madry R, Malendowicz LK. Elevated blood plasma concentrations of active ghrelin and obestatin in benign ovarian neoplasms and ovarian cancers. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009;30:518-522.
79. Brown JC, Cook MA, Dryburgh JR. Motilin, a gastric motor activity-stimulating polypeptide: final purification, amino acid composition, and C-terminal residues. *Gastroenterology* 1972;62:401-404.
80. DeLoose E, Verbeure W, Depoortere I, Tack J. Motilin: from gastric motility stimulation to hunger signalling. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:238-50.
81. Vantrappen G, Janssens J, Peeters TL, Bloom SR, Christofides ND, Hellemans J. Motilin and the interdigestive migrating motor complex in man. *Dig Dis Sci* 1979;24:497-500.
82. Peeters TL, Vantrappen G, Janssens J. Fasting plasma motilin levels are related to the interdigestive motility complex. *Gastroenterology* 1980;79:716-9.
83. Luiking YC, Peeters TL, Stolk MFJ, Nieuwenhuijs VB, Portincasa P, Depoortere I, van Berge Henegouwen GP, Akkermans LMA. Motilin induces gall bladder emptying and antral contractions in the fasted state in humans. *Gut* 1998;42:830-5.
84. Peeters TL, Muls E, Janssens J, Urbain JL, Bex M, Van Cutsem E, Depoortere I, de Roo M, Vantrappen G, Bouillon R. Effect of motilin on gastric emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1992;102:97-101.

85. Marshall B, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;323:1311-1315.
86. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:5-19.
87. Blaser MJ. *Helicobacter pylori*: microbiology of a 'slow' bacterial infection. *Trends Microbiol* 1993;1:255-260.
88. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2008;134:306-323.
89. Hooi JK, Lai WY, Ng WK, Suen MM, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VW, Wu JC, Chan FK, Sung JJ, Kaplan GG, Ng SC. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;153:420-429.
90. Perry S, De La Luz Sanchez M, Yang S, Haggerty TD, Hurst P, Perez-Perez G, Parsonnet J. Gastroenteritis and transmission of *Helicobacter pylori* infection in households. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1701.
91. Megraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: faecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:85-91.
92. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *JAMA* 1994;272:65-69.
93. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rakkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugana K, El-Omar EM. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut* 2012;61:646-664.
94. Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology

- guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-1825.
95. Laine L. *Helicobacter pylori*, gastric ulcer, and agents noxious to the gastric mucosa. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:117-125.
  96. Li L, Li L, Zhou X, Xiao S, Gu H, Zhang G. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased risk of hyperemesis gravidarum: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:278905.
  97. Erick M, Cox JT, Mogensen KM. ACOG practice bulletin 189: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;131:935.
  98. Fejzo MS, Ingles SA, Wilson M, Wang W, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM. High prevalence of severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum among relatives of affected individuals. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;141:13-17.
  99. Fejzo MS, MacGibbon K, Mullin PM. Why are women still dying from nausea and vomiting of pregnancy. *Gynecol Obstet Case Rep* 2016;2:2
  100. Briggs DI, Andrews ZB. Metabolic status regulates ghrelin function on energy homeostasis. *Neuroendocrinology* 2011;93:48-57.
  101. Stępień M, Wlazeł RN, Paradowski M, Banach M, Rysz M, Misztal M, Rysz J. Serum concentrations of adiponectin, leptin, resistin, ghrelin and insulin and their association with obesity indices in obese normo- and hypertensive patients—pilot study. *Arch Med Sci* 2012;8:431.
  102. Inui A, Asakawa A, Bowers CY, Mantovani G, Laviano A, Meguid MM, Fujimiya M. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J* 2004;18:439-56.
  103. Ozturk G, Ozgu-Erdinc AS, Ucar F, Ginis Z, Erden G, Danisman N. Concentrations of prealbumin and some appetite-controlling hormones in pregnancies associated with hyperemesis gravidarium. *Ann Clin Biochem* 2017;54:258-63.

104. Ege S, Kolusarı A, Buğdaycı G, Çim N, Bademkiran MH, Peker N, Erdem S, Özgökçe Ç, Yıldızhan R. Ghrelin does not change in hyperemesis gravidarum. *Ginekol Pol* 2019;90:699-701.
105. Albayrak M, Karatas A, Demiraran Y, Erman H, Topuz S, Bıyık İ, Uzun H, Erkan M. Ghrelin, acylated ghrelin, leptin and PYY-3 levels in hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:866-870.
106. Gourcerol G, St-Pierre DH, Tache Y. Lack of obestatin effects on food intake: should obestatin be renamed ghrelin-associated peptide (GAP)?. *Regul Pept* 2007;141:1-7.
107. Hassouna R, Zizzari P, Tolle V. The ghrelin/obestatin balance in the physiological and pathological control of growth hormone secretion, body composition and food intake. *J Neuroendocrinol* 2010;22:793-804.
108. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005;310:996-999.
109. Köşüş A, Köşüş N, Usluoğullari B, Hizli D, Namuslu M, Ayyildiz A. Gut satiety hormones and hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:1225-1230.
110. Ren AJ, He Q, Shi JS, Guo ZF, Zheng X, Lin L, Wang YK, Xia SY, Sun LL, Du X, Sun Y, Zhang LM, Yuan WJ. Association of obestatin with blood pressure in the third trimesters of pregnancy. *Peptides* 2009;30:1742-1745.
111. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996;45:1455-1462.
112. Mantzoros CS, Dunaif A, Flier JS. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1687-1691.

113. Arslan EÖ, Cengiz L, Arslan M. Thyroid function in hyperemesis gravidarum and correlation with serum leptin levels. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;83:187-188.
114. Ünsel N, Benian A, Tamer Erel C. Leptin levels in women with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;84:162-163.
115. Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 2005;11:527-539.
116. Demir B, Erel CT, Haberal A, Öztürk N, Güler D, Koçak M. Adjusted leptin level (ALL) is a predictor for hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;124:193-196.
117. Aka N, Atalay S, Sayharman S, Kilic D, Köse G, Küçüközkan T. Leptin and leptin receptor levels in pregnant women with hyperemesis gravidarum. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46:274-277.
118. Baron TH, Ramirez B, Richter JE. Gastrointestinal motility disorders during pregnancy. *Ann Intern Med* 1993;118:366-375.
119. Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, Falush D, Stamer C, Prugnolle F, van der Merwe SW, Nieddu AM, Realdi G, Yamaoka Y, Graham DY, Perez-Trallero E, Wadstorm T, Suerbaum S, Achtman M. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007;445:915-918.
120. Dore MP, Sepulveda AR, El-Zimaity H, Yamaoka Y, Osato MS, Mototsugu K, Nieddu AM, Realdi G, Graham DY. Isolation of *Helicobacter pylori* from sheep—implications for transmission to humans. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1396-401.
121. Poveda GF, Carrillo KS, Monje ME, Cruz CA, Cancino AG. *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal symptoms on Chilean pregnant women. *Rev Assoc Med Bras* 2014;60:306-310.
122. Kazerooni T, Taallom M, Ghaderi AA. *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;79:217-220.

123. Mansour GM, Nashaat EH. Role of Helicobacter pylori in the pathogenesis of hyperemesis gravidarum. Arch Gynecol Obstet 2011;284:843-847.
124. Kazemzadeh M, Kashanian M, Baha B, Sheikhansari N. Evaluation of the relationship between Helicobacter Pylori infection and Hyperemesis Gravidarum. Med J Islam Repub Iran 2014;28:72.
125. Göymen A, Özdurak İ, Özkaplan ŞE, Şimsek Y, Avcı F, Akpak YK. The relationship between the helicobacter pylori seropositivity with systemic and local oxidative status and hyperemesis gravidarum: a pilot study. J Matern Fetal Neonatal Med 2018;31:1204-1208.
126. Grooten IJ, Den Hollander WJ, Roseboom TJ, Kuipers EJ, Jaddoe VW, Gaillard R, Painter RC. Helicobacter pylori infection: a predictor of vomiting severity in pregnancy and adverse birth outcome. Am J Obstet Gynecol 2017;216:512-e1.
127. Jacobson GF, Autry AM, Somer-Shely TL, Pieper KL, Kirby RS. Helicobacter pylori seropositivity and hyperemesis gravidarum. J Reprod Med 2003;48:578-582.
128. Berker B, Soylemez F, Cengiz SD, Kose SK. Serologic assay of Helicobacter pylori infection. Is it useful in hyperemesis gravidarum?. J Reprod Med 2003;48(10):809-812.
129. Shaban MM, Kandil HO, Elshafei AH. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. Am J Med Sci 2014;347:101-105.
130. Güngören A, Bayramoğlu N, Duran N, Kurul M. Association of Helicobacter pylori positivity with the symptoms in patients with hyperemesis gravidarum. Arch Gynecol Obstet 2013;288:1279-1283.
131. Cevrioglu AS, Altindis M, Yilmazer M, Fenkci IV, Ellidokuz E, Kose S. Efficient and non-invasive method for investigating Helicobacter pylori in grvida with hyperemesis gravidarum: Helicobacter pylori stool antigen test. J Obstet Gynaecol Res 2004;30:136-141.



132. Bezirciođlu İ, Elveren HB, Balođlu A, Biđer M. The positivity of Helicobacter pylori Stool Antigen in patients with Hyperemesis gravidarum. J Turk Ger Gynecol Assoc 2011;12:71.
133. Karadeniz RS, Ozdegirmenci O, Altay MM, Solaroglu A, Dilbaz S, Hızel N, Haberal A. Helicobacter pylori seropositivity and stool antigen in patients with hyperemesis gravidarum. Infect Dis Obstet Gynecol 2006;2006:73073.
134. Aytac S, Törkay C, Kanbay M. Helicobacter pylori stool antigen assay in hyperemesis gravidarum: a risk factor for hyperemesis gravidarum or not?. Dig Dis Sci 2007;52:2840-2843.
135. Bagis T, Gumurdulu Y, Kayaselcuk F, Yilmaz ES, Killicadag E, Tarim E. Endoscopy in hyperemesis gravidarum and Helicobacter pylori infection. Int J Gynaecol Obstet 2002;79:105-109.
136. Ng QX, Venkatanarayanan N, De Deyn MLZQ, Ho CYX, Mo Y, Yeo WS. A meta-analysis of the association between Helicobacter pylori (H. pylori) infection and hyperemesis gravidarum. Helicobacter 2018;23:e12455.
137. Küçükkömürçü Ş, Özakın C, Özdil M, Özyürek EŞ. Hyperemesis gravidarum and Helicobacter pylori. Turk J Obstet Gynecol 2006;3:235-241.
138. Sandven I, Abdelnoor M, Nesheim BI, Melby KK. Helicobacter pylori infection and hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. Acta Obstet Gynecol Scand 2009;88:1190-1200.
139. Cindoruk M, Yetkin I, Deger SM, Karakan T, Kan E, Unal S. Influence of H pylori on plasma ghrelin in patients without atrophic gastritis. World J Gastroenterol 2007;13:1595.
140. Eren M, Çolak Ö, Isiksoy S, Yavuz A. Effect of H. pylori infection on gastrin, ghrelin, motilin, and gastroesophageal reflux. Turk J Gastroenterol 2015;26:367-372.

- 141.** Romo-González C, Mendoza E, Mera RM, Coria-Jiménez R, Chico-Aldama P, Gomez-Diaz R, Duque X. Helicobacter pylori infection and serum leptin, obestatin, and ghrelin levels in Mexican schoolchildren. *Pediatr Res* 2017;82:607-613.
- 142.** Mantero P, Matus GS, Corti RE, Cabanne AM, de Palma GGZ, Olid LM, Psikorz MM, Zubillaga MB, Janjetic MA, Goldman CG. Helicobacter pylori and corpus gastric pathology are associated with lower serum ghrelin. *World J Gastroenterol* 2018;24:397.
- 143.** Cui N, Luo H, Xia H, Chen W, Yu G. Influence of Helicobacter pylori infection on gastrointestinal hormone and colon motility of rats. *Am J Med Sci* 2016;351:520-524.