



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BİRİNCİ TRİMESTER UTERİN ARTER DOPPLER ÖLÇÜMLERİNİN
HİPEREMEZİS GRAVİDARUM HASTALARINDA KLİNİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa Maraşlı

Kadın hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.Pakizer Banu Dane Kılıçoğlu

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI

Uzm.Dr.İlknur Adanır

İSTANBUL-2017

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BİRİNCİ TRİMESTER UTERİN ARTER DOPPLER ÖLÇÜMLERİNİN
HİPEREMEZİS GRAVİDARUM HASTALARINDA KLİNİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa Maraşlı

Kadın hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.Pakizer Banu Dane Kılıçoğlu

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI

Uzm.Dr.İlknur Adanır

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi tarafından desteklenmiştir.

İSTANBUL, MAYIS-2017



REPUBLIC OF TURKEY
BEZMIALEM VAKIF UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE

**CLINICAL IMPORTANCE OF THE FIRST TRIMESTER UTERINE ARTERY
DOPPLER MEASUREMENTS IN PATIENTS WITH HYPEREMESIS
GRAVIDARUM**

DOCTORATE THESIS

Mustafa Maraşlı, Dr.

Gynecology and Obstetrics Department

SUPERVISOR

Pakizer Banu Dane Kılıçoğlu, Associate Prof.

SECOND SUPERVISOR

Ilknur Adanir, MD.

ISTANBUL-2017

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütun bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütun bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

İmza

İsim ve soy isim : Mustafa Maraşlı

Tarih

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve desteklerini esirgemeyen, Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık alanını yetiştirmemde büyük katkıları olan Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ramazan Dansuk'a , tez danışmanım perinatoloji hakkında çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Pakizer Banu Kılıçoğlu Dane ye , ikinci tez danışmanım olan tezimi yazarken desteğini esirgemeyen Uzm .Dr İlknur Adanır'a , istatistik çalışmalarım ve eğitim sürecinde her türlü desteğini esirgemeyen Uzm.Dr.Serdar Aydın'a , eğitimi sürecinde hepsinden ayrı ayrı bilgilerinden ve tecrübelerinden faydalandığım, Doç. Dr. Osman Şevket, Uzm. Dr. Gökhan Kılıç ,Uzm. Dr. Seda Ateş, Uzm. Dr. Pınar Özcan ,Uzm. Dr. Ayşegül Özel, Uzm. Dr. Zeynep Kayaoğlu, Uzm. Dr. Sinem Sudolmuş, Uzm. Dr. Nadiye Köroğlu,Uzm. Dr. Taner Molla , Uzm. Dr. Aygün Mammadzade,Dr. Fulya Molla ,Dr. Elif Aslı Sarıoğlu Yardımcı, Dr. Melek Yılmaz , Dr. Neslihan Bademler, Dr. Zehra Bakar,Dr. Mehriban Aliyeva ve Dr. Tuba Ofli ye teşekkürü bir borç bilirim . Tüm ameliyathane ekibine, doğumhanede ve serviste sonsuz desteğini esirgemeyen hemşire, ebe ve personel mesai arkadaşlarıma hayatıma kattıkları unutulmaz anı ve tecrübelerinden dolayı teşekkür ederim

Ayrıca bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan, eğitim ve öğretim hayatım boyunca her koşulda yanımda olan anneme, babama ve kardeşlerime, en içten ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

1. ÖZET

Birinci trimester uterin arter doppler ölçümlerinin hiperemesis gravidarumlu hastalarda klinik önemi

Amaç: Birinci trimester uterin arter doppler ölçümleri ve ikili test biyokimyasal markırların hiperemesis gravidarumlu hastalarda karşılaştırılması.

Gereç ve yöntem: Çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, perinatoloji ünitesinde yürütüldü. Birinci trimester antenatal tarama testi için perinatoloji kliniğimize başvuran, 11-14 hafta arası, canlı, tekil gebeliği olan 207 ardışık hasta çalışmaya alındı. Araştırmaya dahil edilen bütün hastalara, ikili tarama testi öncesi demografik özellikleri ve PUQE test soruları sorularak kaydedildi. Birinci trimester antenatal tarama sırasında, bütün hastalarda NT ölçümü ve uterin arter doppler ölçümü yapıldı ve kombine test (NT+ikili test) istendi. Tüm hastalardan rutin tam idrar tahlili alınarak laboratuara gönderildi. PUQE skoruna göre < 6 puan alanlarda bulantı-kusma hafif, 7-12 puan arası alanlarda bulantı-kusma orta, 13 puan ve üstünde alanlarda ise bulantı-kusma ağır olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların 131'i Grup I'de (PUQE skoru \leq 6 olan hastalar/ hafif hiperemesis); 76'sı Grup II'de (PUQE skoru > 6 olan hastalar/ orta+ağır hiperemesis) yer aldı. Grup I, hiperemesis gravidarum grubu (Grup II) için kontrol grubu olarak kabul edildi. Bu iki grup karşılaştırıldı, iki grup arasında doppler ve biyokimyasal parametreler açısından bir fark olup olmadığına bakıldı. Verilerin analizinde IBM SPSS 21,0 (Statistical Package for Social Sciences Chicago, USA) programı kullanılarak, student, Anova, Mann u whitney ve ki-kare testleri uygulandı. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Grup I'de 131, Grup II'de ise 76 olmak üzere toplam 207 hasta çalışmaya dahil edildi. Sağ ve sol uterin arter doppler PI, RI, ortalama PI, ortalama RI, bilateral notch (+) değerleri açısından gruplar arasında benzer sonuçlara ulaşıldı ($p>0.05$). Grup I ve Grup II,

hastaların ikili test taramasında bakılan PAPP-A ($p=0,9$), B-HCG ($p=0,5$) ve NT mom ($p=0,9$) değerleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı olarak istatistiksel bir fark saptanmadı.

İki grup arasında yaş, VKİ , gravide, parite parametreleri açısından anlamlı istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Grup I ve Grup II'deki hastalar; spot idrarda ketonüri açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Grup II 'de ketonürinin daha sık olduğu görüldü. Grup I'de 3 hastada ketonüri saptanırken (%2,4), Grup II'de 11 hastada (%17,2) ketonüri saptanmış olup, $p<0,01$ olarak bulundu. Grup I ve Grup II'deki hastalar; spot idrarda, idrar yolu enfeksiyonu bulgusu (lökosit pozitifliği ,bakteriüri ve lökosit esteraz varlığı) açısından karşılaştırıldığında ise $p>0,4$ olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuçlar: Biz bu çalışmamızda; birinci trimesterde yapılan uterin arter doppler ölçümleri ve ikili test biyokimyasal markırlar ile hiperemesis gravidarum şiddeti (PUQE skoruna göre) arasında bir ilişki bulamadık. PUQE testinin ketonüri olan hastaların tespit edilmesinde etkin olduğunu gördük.

Anahtar Kelimler: Birinci trimester, hiperemesis gravidarum (HG), PUQE testi, uterine arter doppler.

ABSTRACT

Clinical importance of the first trimester uterine artery doppler measurements in patients with hyperemesis gravidarum

Aim: To compare the first trimester uterine artery doppler measurements, biochemical markers of the first trimester antenatal screening test and severity of hyperemesis gravidarum according to PUQE score.

Material and methods: A prospective study was carried out in Bezmialem Vakif University Hospital, between 17 December 2016 and 17 March 2017, after ethics committee approval. A total of 207 consecutive patients were evaluated, all singular pregnancy with positive fetal heart rate, at 11th to 14th week of gestations. The demographic data of the patients such as age, gravida, parity and body analyses such as body mass index (BMI), height, weight were recorded. Ketonuria and urine analyses results were recorded as laboratory parameters. The diagnosis of hyperemesis gravidarum was based on the score of PUQE test. According to PUQE test score, the patients divided into two groups. The control group (Group I) included those with PUQE score < 6 and the study group (Group II) included those PUQE score ≥ 7 . First trimester antenatal screening test and uterine artery doppler measurements were performed for the all patients. A total of 207 cases consisting of 131 Group I cases and 76 Group II cases were evaluated. We compared the first trimester uterine artery doppler measurements and biochemical markers of the first trimester antenatal screening tests between two groups. Statistical analysis were performed using SPSS v21 (Statistical Package for Social Sciences Chicago, USA); student-t, Anova, Mann-Whitney U and chi-square tests were used. And the level of significance was set at $p < 0,05$.

Results: A total of 207 cases consisting of 131 Group I cases and 76 Group II cases were evaluated. Right and left uterine artery PI, RI, mean PI, mean RI, presence of bilateral notch were found similar between two groups ($p > 0,05$). No significant relationship was found between PAPP-A ($p = 0,9$), B-HCG ($p = 0,5$), NT mom ($p = 0,9$) and PUQE scores of the patients in two groups.

There was no significant difference between the groups in terms of age, gravida, parity, BMI, ($P>0.05$). There was also no significant difference in terms of presence of leucocytes in urine analysis ($p>0,4$). But, there was a significant difference between the groups in terms of ketonuria ($p=0,01$). We see ketonuria more frequently in Group II (17,2 % vs 2,4% respectively).

Conclusions: We didn't find any correlation between the first trimester uterine artery doppler parameters, biochemical markers of the first trimester antenatal screening test and severity of hyperemesis gravidarum according to PUQE score, in our study.

Keywords: first trimester, hyperemesis gravidarum (HG), PUQE test, uterine artery doppler.

İÇİNDEKİLER

KAPAK

İÇ KAPAK

ONAY SAYFASI

BEYAN SAYFASI

TEŞEKKÜR.....vii

1.ÖZET.....viii

ABSTRACT.....x

İÇİNDEKİLER.....xii

KISALTMALAR DİZİNİ.....xv

TABLolar DİZİNİ.....xvi

RESİMLER DİZİNİ.....xvii

2. GİRİŞ VE AMAÇ.....1

3.GENEL BİLGİLER.....4

3.1 Gebelikte Görülen Bulantı -Kusmalarda Epidemiyoloji.....4

3.2 Hiperemesis Gravidarum.....4

3.3 Gebelikte Görülen Bulantı ve Kusmanın Etyolojisi..... 5

3.3.1. Metabolik ve Endokrin Faktörler..... 5

3.3.1.1 Human Korionik Gonadotropin (hCG).....5

3.3.1.2 Östrojen ve Progesteron.....5

3.3.1.3 Tiroid Hormonları.....6

3.3.2 Gastrointestinal Disfonksiyon.....6

3.3.3 İmmünolojik Faktörler.....7

3.3.4 Beslenme Faktörleri.....7

3.3.5 Helicobakter Pylori Enfeksiyonu.....8

3.3.6 Psikolojik Nedenler.....9

3.3.7 Genetik.....10

3.3.8 Vestibüler Sistem.....	10
3.3.9 Koku Duyusu.....	11
3.4 Klinik ve Ayırıcı Tanı.....	12
3.4.1 Anamnez.....	12
3.4.2. Fizik Muayene.....	13
3.4.3. Labarotuar.....	13
3.4.4. Tanıda Skorklama Testleri.....	14
3.4.4.1. Rhodes Testi.....	14
3.4.4.2 PUQE Testi.....	16
3.5 Gebelikte Görülen Bulantı ve Kusmanın Komplikasyonları.....	16
3.6 Gebelikte Görülen Bulantı- Kusmanın Tedavisi.....	17
3.6.1 Farmakolojik Tedavi.....	17
3.6.1.1 Birincil İlaç Tedavisi.....	18
3.6.1.2 İkincil İlaç Tedavisi.....	20
3.6.1.3 Üçüncül İlaç Tedavisi.....	21
3.6.1.4 Yardımcı İlaç Tedavileri.....	22
3.6.2. İlaç Dışı Tedavi Basamakları.....	23
3.7. Birinci Trimester Tarama Testleri ve Uterin Arter Doppler Ölçümleri	24
3.7.1 İkili tarama testi ve Parametreler.....	24
3.7.2 PAPP-A.....	25
3.7.3 Serbest B-hCG.....	25
3.7.4 Nukal Translüsensi (NT)	26
3.7.5 Doppler Ultrasonografi Kullanımı	27
3.7.6 Doppler Görüntüleme MOD' ları.....	29
3.7.6.1 Renkli Akım Görüntüleme	29
3.7.6.2 Puls (Pulsed-Wave=Kesik Akım) Doppler	29
3.7.6.3 Power (Enerji) Doppler	29
3.7.6.4 Dupleks ve Tripleks Doppler	30
3.7.7 Doppler Ölçümleri	30
3.7.8 Doppler Güvenliği ve Etkileri	31
3.7.8.1 Termal Etkiler	31
3.7.8.2 Mekanik Etkiler	32

3.7.8.3 Mevcut Standartlar	32
3.8 Uterin Arter Doppler Ultrasonografisi	33
4. GEREÇ VE YÖNTEM	38
5. BULGULAR	41
6. TARTIŞMA	51
7. SONUÇ	55
8. KAYNAKLAR	56



KISALTMALAR DİZİNİ

HG : Hiperemezis gravidarum

PUQE : (Pregnancy Unique Quantification of Emesis)

hCG : Human Korionik Gonadotropin

PAPP-A : Pregnancy Associated Plasma Protein-A

NT : Nukal Translüsensi

RI : Rezistans İndeksi

PI : Pulsalite İndeksi

CRL : Baş-popo mesafesi

VKI : Vücut kitle indeksi

SGA : Small for gestational age (Gebelik yaşına göre küçük fetüs)

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Hiperemezis gravidarum ayırıcı tanısı.

Tablo 2: Rhodes Testi

Tablo 3: PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis/Nausea (PUQE) testi

Tablo 4- British Medical Ultrasound Society' nin (BMUS) embriyo ve fetüs incelemesi için önerdiği maksimum süreler

Tablo 5- Grup I ve Grup II'deki hastaların yaş, VKİ, TSH ve hemogram değerleri açısından karşılaştırılması.

Tablo 6 - Grup I ve Grup II'deki hastaların VKİ gruplarına göre karşılaştırılması.

Tablo 7- Grup I ve Grup II' deki hastaların gravide ye göre karşılaştırılması

Tablo 8 - Grup I ve Grup II' deki hastaların parite ye göre karşılaştırılması.

Tablo 9- Grup I ve Grup II'deki hastaların ketonüri ve idrar yolu enfeksiyonu açısından karşılaştırılması.

Tablo 10- Grup I ve Grup II'deki hastaların birinci trimester ultrason bulgularının ve ikili test biyokimyasal markerlarının karşılaştırılması.

Tablo 11- Grup I ve Grup II'deki hastaların birinci trimester doppler ultrason bulgularının karşılaştırılması. .

Tablo 12- Grup I ve Grup II'deki hastaların birinci trimester uterin arterde bilateral notch varlığına göre karşılaştırılması.

Tablo 13 - PUQE skoruna göre Grup I, Grup II ve Grup III'deki hastaların araştırmadaki verilerinin karşılaştırılması.

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Nokal translüsensi ölçülmesi

Resim 2 : Artmış Nokal translüsens görünümü

Resim 3. Doppler hüzmesi / kan akımının açısı

Resim 4- Uterin arter akım dalga şekli.

Resim 5- Uterin arter dalga formunun elde edilmesi (Çentiklenme mevcut değil, NOTCH:(-))

Resim 6- Uterin arter dalga formunun elde edilmesi (Çentiklenme mevcut, NOTCH:(+))



2. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelikte bulantı ve kusma yaygın görülen gebenin fiziksel, psikolojik durumunu ve yaşam kalitesini oldukça olumsuz etkileyen bir durumdur (1,2,3). İlk trimesterde olan gebelerin %80-90'ı bulantı ve kusma semptomlarını yaşamakta ve şikayetler genellikle 4. gebelik haftasında başlamakta, 16. gebelik haftasında kendiliğinden düzelmektedir (1,4,5,6). Gebelerin çok küçük bir bölümünde bulantı ve kusma yakınması tüm gebelik boyunca sürer.

Hastaların % 1-2'sinde de çok daha ağır bir klinik tablo olan hiperemesis gravidarum (HG) karşımıza çıkar. Her ne kadar hiperemesis gravidarum için kesin tanı kriterleri belirtilmemiş olsa da; HG dirençli bulantı-kusma, asit-baz ve elektrolit bozukluğu (özellikle de hipopotasemi ve hipernatremi), dehidratasyon (kan üre azotu, kreatinin bozukluğu) ketonüri –ketoasidoz ve % 5'den fazla kilo kaybı olarak tanımlanmaktadır (7).

HG potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonları nedeniyle ciddi bir durum olup , nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte endokrinolojik, biyokimyasal ve psikolojik faktörlerin rol oynadığı öne sürülmektedir.

Artan β -hCG ve steroidler, çoğul gebelik, beden kitle indeksinin artması, trofoblastik hastalıklar, önceki gebeliklerde HG olması, nulliparite, Helicobacter pylori enfeksiyonu ve vitamin eksikliği etiyolojik faktörler arasındadır (8).

Ayrırcı tanıda idrar yolu enfeksiyonu ,diabetik ketoasidoz ,üremi,tirotoksikoz,santral sinir sistemi hastalıkları,addison hastalığı,ileus, peptik ülser gibi şiddetli bulantı kusma ve dehidratasyon yaratan hastalıklara dikkat edilmelidir (9).

Hastalarda şiddetli kusmalara bağlı olarak sırasıyla hipovolemi ,dehidratasyon ,çarpıntı ,hipotansiyon , mukozalarda kuruma , ketozis ,asetonüri izlenir. Kusmalarla ekstrasellüler sıvı kaybı sonucu kanda hipovolemi ve hemokonsantrasyon başlar. Hematokrit yükselir, idrar miktarı azalır. Annede hipovolemi, plasental kan akımını etkileyebilir (10). Plasental kan akımının etkilenmesi anormal uterin arter doppler bulgularına yol açabilmektedir.

Gebelikte bulantı-kusma ciddi anlamda yaşam kalitesi bozukluğuna neden olan bir durumdur. Bulantı-kusma uzun süre devam ederse Mallory Weis yırtıklarına ve özafagial rüptürlere yol açabilir. Subakut tiamin (vitamin B1) eksikliğine bağlı Wernicke ensefalopatisi (nistagmus, ataksi ve demans) gelişebilir (8).

Belirgin kilo kaybı olan, elektrolit ve metabolik bozuklukları olan hiperemesis gravidarumlu gebeler, semptomları kontrol altına alınmazsa, annenin yetersiz beslenmesine

neden olarak, fetusta düşük doğum ağırlığı, gelişim geriliği, erken doğum, fetal anomaliler ve hatta fetal ölüme neden olabilir (11,12). Bazı çalışmalar gebelik bulantı kusmasının ve hiperemesis gravidarumun plasental yetmezlik ile ilişkili olduğunu ,bu olguları uterin arter doppler ile değerlendirilen çalışmalar yapılmasını önermektedir (13).

Yetersiz beslenmeyle ortaya çıkan açlık durumunda ve hipovolemide anne kanında keton cisimcikleri arttığında, asit-baz dengesi sağlamak için ventilasyon oranı artar. Hipovolemi ,şiddetli solunum yolu alkalozisi ve hipokapni uterin arter vasospazmasına, plasental perfüzyonun azalmasına, fetal hipoksi ve metabolik asidoza neden olabilir (14). Böyle bir durumda uterin arter vasküler direnci artabilir. Bu nedenle uterin arter doppler ölçümlerinde PI, RI ve S / D değerleri yükselebilir.

Birinci trimester uterin arter Doppler, erken başlangıçlı preeklampsi ve diğer istenmeyen gebelik sonuçlarını tahmin etmek için yararlı bir araçtır (15). İlk trimesterde preeklampsi, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum gibi gebelik komplikasyonlarını ön görmeyi amaçlayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar, uterin arter doppler ölçümleri ve biyokimyasal belirteçlerle plasental yetersizliğin öngörülmesine odaklanmıştır (16). Birinci trimester taramasında PAPP-A düzeyleri preeklampsi, SGA ve preterm doğum ile komplike olan gebeliklerde düşük bulunmuştur (17). Birinci trimester taraması biyokimyasal belirteçlerinden bir diğeri β -hCG ise trizomi 21, molar gebelik gibi durumlarda yükselmektedir (18).

Yapılacak detaylı bir genel fizik muayene ve basit birkaç kan ve idrar tahliliyle gebelikteki bulantı-kusmanın tanısını koymak mümkün olsa da hem hastalığın şiddetini belirlemek, hem de tedaviye yanıtı değerlendirmek için bir takım skorlama testleri önerilmiştir. Bu amaçla kemoterapiye bağlı bulantı-kusmanın değerlendirilmesi için geliştirilmiş olan Rhodes altın standart olarak kabul edilmektedir (19). Rhodes testi klinik pratikte kullanılmayacak kadar kapsamlı ve uzun olduğundan, alternatif olarak, daha basit değerlendirme araçları da geliştirilmiştir.

Basitleştirilmiş testlerden biri de gebelikteki bulantı-kusma yakınmasını değerlendirmek üzere oluşturulan PUQE (*pregnancy unique quantification of emesis and nausea*) testidir. PUQE testi bulantı ataklarının süresini, kusma sayısını ve öğürme sayısını sorgulamaktadır.

Biz de birinci trimester uterin arter doppler ölçümleri ve hiperemezis gravidarum arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacı ile Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında “ **Birinci trimester uterin arter doppler ölçümlerinin hiperemezis gravidarumlu hastalarda klinik önemi** ” adlı çalışmayı yaptık. Biz bu çalışmada birinci trimesterde başvuran gebelerde; ikili tarama testi sırasında yapılan uterin arter doppler ölçümleri ve biyokimyasal belirteçler ile hastaların PUQE testi skorlarının karşılaştırmasını yaptık .



3.GENEL BİLGİLER

3.1 Gebelikte Görülen Bulantı -Kusmalarda Epidemiyoloji

Gastrointestinal sistem gebelikten sık olarak etkilenmekte ve bununla ilgili olarak en sık gözlenen semptom bulantı-kusma olmaktadır. İlk trimesterdeki gebeliklerin yaklaşık %80'inde değişik derecelerde bulantı-kusma görülür. Spektrum hafif bulantı-kusmadan hiperemezis gravidaruma kadar değişmektedir. Daha ağır ve dirençli bulantı-kusma tablosuyla seyreden hiperemezis gravidarum insidansının toplumdan topluma değişkenlik göstermekle birlikte, genellikle % 0.5- 1 civarında olduğu kabul edilmektedir (20).

Bulantı ve kusmaların daha çok ilk gebelikte, genç yaşta, eğitim düzeyi düşük olanlarda, sigara içmeyenlerde ve obez olanlarda görüldüğü saptanmıştır (21). Yapılan bir çalışmada, çoğul gebeliklerde özellikle ilk trimesterde daha çok bulantı-kusma görülmektedir (22). Başka bir çalışmada, ilk trimesterde % 91 oranında bulantı saptanırken, bu oranın son trimesterde yalnızca % 3 olduğu gösterilmiştir (23).

Gelişmiş batı ülkelerinde ve şehirde yaşayanlarda gebelikte görülen bulantı ve kusma daha sıktır. Afrika, Alaska, Japonlar hariç Asya toplumlarında ise daha az görülmektedir. Bu durum genetik ve sosyo-ekonomik faktörlerin patogeneizde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

3.2 Hiperemezis Gravidarum

Hiperemezis gravidarum gebelikte görülen bulantı ve kusmanın daha ağır tabloda görülen halidir. Kilo kaybına (vücut ağırlığının % 5'i) yol açacak düzeyde aşırı bulantı-kusma ve dehidratasyon, ketozis, elektrolit ve asid-baz dengesizliği, bazen de hepatik ve renal yetmezlik ile seyredabilen bir klinik tablodur (23). Hiperemezis gravidarumun klinik bulguları tipik olarak gebeliğin 4. ile 8. haftaları arasında başlayıp, genellikle 20. gebelik haftasından önce sonlanmaktaysa da, nadiren bulguların gebelik boyunca devam ettiği inatçı vakalarla da karşılaşılabilir (24).

3.3 Gebelikte Görülen Bulantı ve Kusmanın Etyolojisi

Gebelikteki bulantı-kusmaya yol açtığı ya da şiddetlendirdiği kabul edilen etkenler: gebelik hormonları (Human Chorionic Gonadotropin [hCG], estradiol [E2], progesterone [P]), hipertiroidizm, üst gastrointestinal sistem dismotilitesi, immun sistem disfonksiyonu, beslenme bozuklukları, Helicobacter pylori (H. pylori) enfeksiyonu ve psikolojik faktörlerdir. Bu kadar çok sayıda etken sıralanmasına karşın, bugüne kadar bu etkenlerden hiçbiriyle hastalığın etyopatogenezi tam olarak açıklanamamıştır.

3.3.1. Metabolik ve Endokrin Faktörler

3.3.1.1 Human Korionik Gonadotropin (hCG)

Bulantı ve kusma mol hidatiformu olanlarda ve Down sendromlu fetus taşıyan gebelerde daha sıktır. Bu iki durum da yüksek hCG düzeyleri ile ilişkilidir. hCG seviyesi gebeliğin başlaması ile hızla yükselir ve ilk 8 haftada pik yapar. Bu dönem bulantı ve kusmanın arttığı dönemdir. Ancak, hCG düzeyi ile bulantı ve kusma arasında korelasyon gösterilememiştir (24).

β -hCG gebeliğin ilk haftalarında korpus luteumdan progesteron salgılanmasının sürdürülmesi için giderek artan miktarlarda üretilip, salgılanır. Gebeliğin 2. trimesterından itibaren progesteron üretimi tamamen plasenta tarafından karşılandığından, artık β -hCG'ye ihtiyaç kalmaz ve doğuma kadar serumda çok düşük miktarlarda bulunur. Sigara içmek gebelikte tavsiye edilmeyen bir alışkanlık olsa da β -hCG düzeylerini azalttığından bu hastalarda bulantı-kusmanın daha az görüldüğü de öne sürülmüştür (25).

3.3.1.2 Östrojen ve Progesteron

Östrojenin gebelikte görülen bulantı ve kusma ile ilişkisi olduğu belirlenmiştir. Oral kontraseptif kullanımı sonrası bulantısı olan kadınlarda gebeliklerinde bulantı ve kusmanın daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır (23). Ancak, daha sonraki çalışmalarda

gebelikteki bulantı ve kusma ile östrojen düzeyi arasındaki ilişki ortaya konamadığından östrojenin rolü açık değildir.

Progesteron düz kas kontraktilesini azaltabilir ve gastrik disritmilere sebep olabilir ya da gastrik boşalmayı değiştirebilir. Buna karşın bulantı kusması olan ve olmayan gebe grupları arasında serum progesteron seviyeleri arasında farklılık gösteremeyen araştırma sonuçları da bulunmaktadır. Progesteron düzeyi ile bulantı-kusma arasındaki ilişki de açık değildir (18).

3.3.1.3 Tiroid Hormonları

Hiperemesis gravidarumlu bazı olgularda tiroid fonksiyon anormallikleri geliştiği gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda % 40-73 oranında FT4 düzeyinin arttığı bildirilmiştir (26,27). Yapılan birçok çalışmada hCG'nin tirotropik aktivitesi net bir biçimde ortaya konulmuştur (28).

HCG ile TSH hem yapısal, hem de etkileşim gösterdikleri reseptörler yönüyle benzerlik göstermektedir. Tiroid hormonlarındaki yükseklik, artmış hCG konsantrasyonuna veya hCG'ye aşırı duyarlı tirotropin reseptörlerine ya da TSH stimülasyonunu arttıran varyant hCG düzeyine bağlanmaktadır (29). Geçici hipertroidili bu olgularda guatr genellikle bulunmaz ve tiroid antikorları negatiftir. Hastaların gebelik öncesinde klinik ya da biyokimyasal olarak ortaya konmuş hipertiroidisi de bulunmamaktadır. Gebelikte bulantı-kusmayla birlikte görülen geçici hipertiroidizm genellikle ikinci trimester ortalarına doğru kendiliğinden gerilediğinden, bu hastalara antitiroid tedavi uygulanması önerilmemektedir. Bununla birlikte nabız ritmi 120 atım/dakikanın üzerinde seyreden (şiddetli taşikardik) ve palpabl tiroid bezi olan hastalarda Graves hastalığı düşünülmeli ve tanı kesinleştirildiği takdirde antitiroid tedaviye başlanmalıdır (30).

Goodwin ve ark. gebelerdeki yüksek hCG seviyesi ve hipertiroidizm ile bulantı-kusma şiddetinin doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir (31).

3.3.2 Gastrointestinal Disfonksiyon

Gebeliğin erken dönemlerinde artan progesteron düzeyi düz kas inhibisyonuna yol açar ve mide boşalması gecikir. Daha ileri dönemlerde ise uterus basısı nedeni ile gastrointestinal

semptomlar ortaya çıkar. Gastrik peristaltik kasılmalar midenin fundusu ile korpusu arasında yer alan gastrik pacemaker bölgesinden başlatılır. Bu bölgede sirküler ve longitudinal kas lifleri arasında yer alan özelleşmiş Cajal hücreleri ritmik elektrik uyarılarının oluşturulmasından sorumludur. Normal gastrik peristaltizmin bozulduğu gastrik disritmiler bulantıya yol açmaktadır.

Yapılan bir çalışmada gebeliğe bağlı bulantı ve kusması olan 14 gebe, ilk trimesterde elektrogastrogram ile değerlendirilmiş ve sorun yaşayan hastalarda gastrik bradikardi veya gastrik taşikardi tespit edilmiştir. Yemeklerin sindirimi ile semptomlarda meydana gelen değişiklikler gastrik aktivitedeki değişimlerle uyum gösterir. Gastrik disritmi ve sonrasındaki bulantının, genellikle vazopressin artışı sonrasında gözlemlendiği belirtilmiştir. Subklinik gastrik motor disfonksiyonu olan kadınlar gebe kaldıkları zaman, daha fazla bulantı ve kusma şikayetleri yaşarlar (32).

Östrojen-progesteron kombinasyonu almakta olan kadınlara verilen test yemekleri gastrik disritmiye yol açarken, hormonal ilaç kullanmayanlarda aynı yemeklerin normal gastrik ritmi etkilemediği görülmüştür (33).

3.3.3 İmmünolojik Faktörler

Hiperemezisli olgularda immunglobulin, C3-C4 ve lenfosit miktarı gibi immünolojik faktörlerin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum patogeneizde immünolojik aktivitenin rolü olabileceğini düşündürmektedir (34). Minagawa ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada gebelik süresince immün yanıt izlenmiş ve gebeliğin devamı için granülositler, natural killer (NK) ve ekstratimik hücrelerin aktivasyonunun gerekli olduğunu saptanmıştır (35).

3.3.4 Beslenme Faktörleri

Gebelik bulantı-kusmalarının meydana gelmesinde, genellikle endokrin etkenlerin rol oynadığı düşünülse de başka bir varsayıma göre, semptomlar anneyi ve dolayısıyla embriyoyu yiyeceklerin olası zararlı etkilerinden koruyan yararlı ve evrimsel bir süreçtir (36). Bu varsayıma göre, bulantı ve kusmalar embriyo ve anneye zarar vermez hatta her ikisi için de faydalıdır. Semptomların, gebe kadını toksik ve teratojenik etkilere sahip besinler, alkol,

sigara ve kafeinli içeceklerden uzaklaştırarak, anne ve embriyoyu koruduğu düşünülmektedir (37). Gebelerin tiksindikleri yiyeceklerde potansiyel olarak bitki toksinleri ve patojen mikroorganizmalar varken, hoşlandıkları yiyeceklerde bunlar yoktur. Yapılan çalışmalarla, gebelerin et, balık, kümes hayvanları, yumurta, kafeinli içecekler ve sebzeleri tiksinti verici olarak buldukları saptanmıştır. Alkol de gebelerde teratojen etkisi nedeniyle tiksinti yaratan bir maddedir. Arzulanan yiyecekler ise (meyve, meyve suları, tatlılar, çikolata, sütlü tatlılar ve dondurma) daha az mikroorganizma ve daha az bitkisel kimyasallar içerir (37). Gebelik bulantı- kusmalarının gebelik sonuçları üzerindeki olumlu etkilerini ortaya koyan çalışmalar da bu varsayımları doğrular niteliktedir.

Dünyada gebeliğe bağlı bulantı ve kusmalar farklı oranlarda görülür. 27 toplumdan 7'sinde semptomlar çok nadir gözlenmiştir. Semptomların nadir gözlendiği toplumların beslenme özelliği incelendiğinde, et tüketimlerinin daha az olduğu gözlenmektedir. Semptomların özellikle mısır tüketiminin fazla olduğu toplumlarda daha az görüldüğü belirlenmiştir. Tierson ve arkadaşlarının bir çalışmasında, artan fetal gelişim indeksi ve et yemekten iğrenme arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Bu ilişkiye göre protein alımındaki artışla niacin alımı artar. Artan protein alımı, fetüsün hızla olgunluğa erişmesini sağlayarak, erken doğuma neden olabilir. Niasin alımı düşük kadınlar gebelik bulantı-kusmalarını daha fazla yaşarlar ve daha ağır bebekler doğururlar. Niasin alımı yenidoğan için risk değildir. Ancak erken doğan yenidoğan düşük doğum ağırlıklı olacaktır (38).

Crystal ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise, gebelik bulantı kusmaları yaşayanların öğünlerinde daha fazla tuz tercih ettikleri gözlenmiştir. Gebenin kusmasından kaynaklanan sıvı ve elektrolit kayıpları tuz alımının tercih edilmesinde önemli olabilir (39).

Eser element yoksunluklarının da hiperemesis gravidarum etyopatogenezinde rol oynayabileceği iddia edilmiştir. Diğer taraftan plazma ve eritrosit çinko, bakır ve magnezyum seviyeleri yönünden sağlıklı gebelerle hiperemesis gravidarumlular arasında yapılan karşılaştırmalarda belirgin bir farklılık saptanamamıştır (40).

3.3.5 Helicobakter Pylori Enfeksiyonu

H. pylori gram negatif, mikroaerofilik, hareketli bir bakteridir ve akut gastrit, kronik gastrit, foliküler gastrit, gastrik ve duodenal ülserler, gastrik adenokarsinoma ve gastrik lenfoma gibi pek çok mide hastalığının oluşumuna neden olur. Günümüzde H. Pylori tanısı

için klinik pratikte en sık kullanılan yöntemlerden biri kanda H. Pylori'ye karşı oluşmuş antikorların saptanmasına dayanan serolojik testlerdir. Ancak H. pylori Ig G seroloji pozitifliği aktif enfeksiyonun yanı sıra, yıllar önce geçirilmiş hatta eradike edilmiş bir enfeksiyonun da göstergesi olabilmektedir. Bu nedenle aktif H.pylori enfeksiyonunun saptanması için gastroskopik biyopsi, üre nefes testi ve gaita antijen testlerinin kullanılması önerilmektedir (41).

Frigo ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir araştırmanın sonuçlarına göre H. pylori enfeksiyonu ile hiperemesis gravidarum arasında kuvvetli bir ilişki olduğu iddia edilmiştir. Gebelik nedenli artan steroid hormonunun humoral ve hücrel immunité üzerine etkisiyle ya da vücutta sıvı-elektrolit dengesi üzerindeki etkileriyle gastrik asiditeyi değiştirerek, subklinik H.pylori enfeksiyonunun belirgin hale gelmesine yol açtığını öne sürmüşlerdir (42). Araştırmada H.pylori'ye karşı serumda oluşan Ig G türü özgül antikorlar yönünden hiperemesis gravidarumlu grupta % 90' nın üzerinde pozitiflik saptanırken, kontrol grubunda bu oran % 50' nin altında bulunmuştur. Koçak ve ark.'nın benzer hasta ve kontrol grupları üzerinde yaptıkları araştırmanın sonuçları da bu bulguları destekler nitelikte sonuçlanmıştır (43).

Shirin ve ark.'larının yaptıkları başka bir çalışmada ise termdeki 185 gebede H.pylori IgG sero-pozitifliğine bakılmış, H.pylori Ig G (+) olanların gebelikleri sırasında daha çok bulantı ve kusma görüldüğü ortaya konmuştur (44). Buna karşın son zamanlarda yapılan iki çalışmada ise H.pylori sero-pozitifliği ile hiperemesis gravidarum arasında bir ilişki saptanamamıştır (45,46).

3.3.6 Psikolojik Nedenler

Son yıllarda gebelik bulantı-kusmalarının duygusal stres ile de ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır. Psikolojik hastalıkların bilinmesi gebenin ve ailesinin yaşam kalitesinin tanımlanmasında önemlidir (47). Gebenin eşi ve doktoru ile olan iletişiminin kötü olduğu durumlarda da gebelik bulantı-kusmalarının şiddetinde artış olabileceği belirtilmiştir (36). Psikanalistler gebeliği başta konversiyon bozukluğu olmak üzere birçok psikiyatrik bozukluğun ortaya çıkmasını kolaylaştıran bir durum olarak görmektedirler. 3.5 yıl süren ve kadınları kesitsel olarak izleyen bir çalışmada, gebeliğe bağlı bulantı ve kusması olan kadınlarda histerinin % 15, kontrol grubunda ise % 2 olduğu bildirilmiştir (48). Hipnoz ve

antidepressif ilaç kullanımı gibi psikiyatrik tedavi yöntemlerinin hiperemezis gravidarumlu hastaların tedavisinde faydalı olabileceğinin gösterilmiş olması, hastalara yaklaşımda psikolojik faktörlerin de göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir (49).

Şiddetli bulantı-kusmalar nedeniyle dehidratasyon ve malnutrisyon gelişen, tedavi çabalarına rağmen klinik tablosu düzeltilemeyen hastaların psikolojik desteğe de ihtiyaçları vardır. Hastanın gebeliğini sonlandırmak istemesi durumunda, öncelikle bu isteğin planlanmadan oluşan bir gebeliğe mi, yoksa hastanın hastalığından kaynaklanan çaresizlik hissine mi dayandığı sorgulanmalıdır.

Gebelik bulantı-kusmaları olan kadınlarda, plansız, istenmeyen gebelik ve eşle olumsuz ilişkilerin, semptom yaşamayanlardan daha fazla olduğu belirlenmiştir. Psikoanalitik görüşe göre, kusma ve gebelik sırasında besinlerin arzulanması, farklı arzuların dışa vurumudur. Kusma bilinçsizce bebeği vücuttan uzaklaştırma davranışıyken, besinlere duyulan aşırı ilgi ise bilinçsizce bebeği korumak ve beslemektir (48).

Çok farklı bir görüşe göre ise; gebeliğe bağlı bulantı ve kusmanın olmaması kadının psikolojisinin bozukluğuna işaret edebilir. Eğer kadın gebelik bulantı-kusmalarını yaşamıyorsa, gebeliğine inanmıyor olabilir. Semptom yaşamayan kadınlar gebelik sırasında, psikolojik problemlere daha yatkındırlar ancak doğum sonu dönemde problemleri hızla düzelir. Semptom yaşayan kadınlar ise, annesine ve eşinin yakınlarına karşı kendilerini daha yakın hisseder, bebeği daha uzun süre emzirir ve kadınlık rolüne daha kolay uyum sağlar (50).

3.3.7 Genetik

Monozigotik ikiz kızlarda gebelikte bulantı-kusma yakınmasının, ikiz olmayan kız kardeşlere oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir (51). Ayrıca gebelikleri sırasında bulantı-kusmadan yakınan kadınların kızlarında da gebelikte bulantı-kusma yakınması daha fazla görülmektedir. Bu bulgular hastalığın genetik temelleri hakkında bazı ipuçları vermektedir (51).

3.3.8 Vestibüler Sistem

Gebeliğin bulantı-kusmasını açıklayan fizyopatolojik bilgilerin çoğu, birçok ortak yönleri bulunan araç tutması üzerine yapılmış çalışmalardan elde edilmiştir.

Vestibüler sistemdeki labirentte x , y ve z düzlemlerindeki hareketleri algılayan reseptörler bulunur. Labirentten elde edilen veriler, gözden gelenlerle birleşerek merkezi sinir sisteminde yorumlanır ve vücudun dengede durmasını sağlayacak motor iletileri oluşturur. Vestibüler sistemin serebellumla olan bu bağlantılarının yanı sıra otonom sinir sistemiyle de bağlantıları vardır. Vestibüler sistemden kaynaklanan bulantı-kusma ya normal bir vestibüler sistemin yeterli bir süre boyunca anormal olarak uyarılmasına bağlı olarak ya da anormal çalışan vestibüler sistemin oluşturduğu uyarılarla tetiklenir. Normal çalışan vestibüler sistemden kaynaklanan bulantı-kusmanın oluş mekanizması için en çok kabul gören teori “karışıklık teorisi”dir. Buna göre göz, eklemler, vestibüler sistem gibi birbirlerinden bağımsız denge ve konum bildirici reseptörlerin uyarıları arasında uyumsuzluk varsa bulantı-kusma oluşmaktadır (52). Gebelikte meydana gelen hormonal değişiklikler bu karışık, diğer bir deyişle farklı algılamayı kolaylaştırabilir. Bazı yazarlar gebelikte meydana gelen vazopresin direnci ve β -hCG etkisiyle plazma ozmolaritesindeki değişikliklerin kolayca labirente yansıdığını ileri sürmüşler ve bulantı-kusmanın bu nedenle gebelikte daha sık olduğunu belirtmişlerdir (32).

3.3.9 Koku Duyusu

Gebelerdeki bulantı-kusmanın en önemli tetikleyicilerinden biri de kokulardır. Et kokusu, kahve kokusu, parfüm kokusu, sigara kokusu, uçucu maddelerin kokusu gebelerdeki bulantı-kusmayı tetikleyen başlıca kokulardır. Yapılan bir çalışmada; gelişen yardımcı üreme teknikleri sayesinde gebelik elde etmiş 9 Kallman sendromlu (konjenital anosmi) hastadan sadece birinde gebeliğin bulantı-kusması görülmüştür. Her ne kadar örnek grubu küçük de olsa, bu sonuç koku duyusunun gebelikteki bulantı-kusmayı tetikleyen önemli bir uyarıcı olduğunu düşündürmektedir (53).

3.4 Klinik ve Ayırıcı Tanı

3.4.1 Anamnez

Gebelik sırasında görülen bulantı-kusmanın nedeni her zaman gebelik olmayabilir. Bu nedenle bulantı-kusma yakınmasıyla başvuran bir gebede diğer nedenler de dikkate alınmalıdır. Ayrıca gebelikte bulantı-kusma görülme sıklığını artıran ikiz gebelik veya mol hidatiform öyküsü de araştırılmalıdır. Hastalığın genetik kökeni de düşünülerek, ailedeki diğer bayanların da gebeliklerinde bulantı-kusma geçirip geçirmediği ve geçirenlerde ne şiddette olduğu öğrenilmelidir. Gebelerin çoğunda bulantı ana semptomdur. Genellikle tüm gün sürer. Eğer ilk trimesterde bulantı-kusma ile birlikte göğüste yanma ve regurjitasyon varsa teşhis gastroözefageal reflüdür. Epigastrik yanma daha çok peptik ülser hastalığına işaret eder. Gebeliğe bağlı kusma son yenilen yiyecekleri içerir. Safralı kusma veya şiddetli periumbilikal ağrı parsiyel veya komplet ince barsak obstruksiyonunu düşündürür. Yağlı yiyeceklerle ortaya çıkan sağ üst kadranda ağrısı akut veya kronik kolesistiti düşündürür. Epigastriumdan sırta doğru yayılan ağrı pankreatik hastalıklara işaret edebilir. Nörolojik bozukluğu olanlarda projektıl kusma görülebilir. Gebeliğe bağlı bulantı-kusma tanısı genellikle klinik olarak konur. Barsak alışkanlıklarında değişiklik olmaması, karın ağrısı olmaması, safralı kusma ve diğer alarm semptomlarının olmaması tanıyı destekleyen durumlardır (54). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalık ve bozukluklar Tablo 1- de özetlenmiştir.

1.Mekanik obstrüksiyon	Gastrointestinal sistem obstrüksiyonları, Hepatobiliyer kanal hastalıkları, Pankreatik kanal hastalıkları
2. Peptik Hastalık	Gastroözefagiyal reflü hastalığı, Gastrik ülser, Duodenum ülseri
3. Peritoneal irritasyon	Hipernefroma, Ovarian karsinoma, Gastrik karsinoma, Paraneoplastik sendrom
4. İlaçlar	Östrojen, Progesteron, Levodopa, Digitalis, Fenitoin, Morfin , Nikotin , NSAİİ , Kemoterapi ilaçları
5. Postoperatif bozukluklar	Parsiyel veya total gastrektomi, Fundoplikasyon, Vagatomi
6. Metabolik hastalıklar	Dibatus mellitus, Addison hastalığı, Üremi, Hipertirodi, Hipotiroidi
7. Santral sinir sistemi hastalıkları	Migren, Tümörler, Enfeksiyonlar, Parkinson Hastalığı
8. İntestinal Psödoobstrüksiyon	Amiloidoz, Skleeroderma, İdiopatik
9. Psikolojik hastalık	Anoreksia Nevroza, Bulimia Nevroza, Psikojenik bulantı-kusma
10. İdyopatik Bulantı ve Kusma	İdyopatik Gastroparezi, Gastrik Disritmiler, Siklik Kusma Sendromu

Tablo 1-Hiperemesis gravidarum ayırıcı tanısı.

3.4.2. Fizik Muayene

Hastaların vital bulguları genellikle normaldir. Gebelikteki bulantı-kusmanın daha şiddetli formu olan hiperemesis gravidarumda ise asit-baz bozukluğu, elektrolit dengesizliği, dehidratasyon, ketonüri ve % 5'den fazla kilo kaybı görülür (7).

Fizik muayenede; batın muayenesinin normal olması, organomegali görülmemesi, ateş olmaması, ense sertliğinin olmaması, alt ve üst solunum yollarına ait bir infeksiyon bulgusunun olmaması, idrar yolu infeksiyonuna dair bir yakınma olmaması ve laboratuvar sonuçlarının normal olması bulantı-kusmanın gebeliğe bağlı olduğunu düşündürür.

3.4.3. Labarotuar

Spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Gebeliğe bağlı bulantı-kusma teşhisini koymaya yarayacak tek laboratuvar bulgusu pozitif gebelik testi olabilir.

Bulantı-kusmanın daha şiddetli olduğu hiperemesis gravidarumda ise asit-baz bozukluğu, elektrolit dengesizliği (özellikle de hipopotasemi), dehidratasyon, ketonüri ve kanda aseton pozitifliği görülür. Gebelerde artmış idrar yolu enfeksiyonu riski ve olası bir idrar yolu enfeksiyonunun gebelikteki bulantı-kusmanın nedeni olabileceği göz önünde bulundurularak idrar tahlili de istenmelidir. Artmış TSH düzeyi bulantı ve kusma ile ilişkili olan hipotiroidizmi gösterir. Artmış tiroksin miktarı hipertiroidizme işaret eder.

3.4.4. Tanıda Skorlama Testleri

Bulantı-kusmanın şiddetini değerlendirmenin nesnel olarak yapılabilmesi için bazı puanlama sistemleri de önerilmiştir. Bu amaçla kemoterapiye bağlı bulantı-kusmanın değerlendirilmesi için geliştirilmiş olan Rhodes testi altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak uzun olması nedeniyle Rhodes puanlama sistemine alternatif, daha basit değerlendirme araçları da geliştirilmiştir. Bunlardan biri de PUQE'dir (**P**regnancy-**U**nique **Q**uantification of **E**mesis and **N**ausea) (55).

3.4.4.1. Rhodes Testi

Rhodes puanlama sistemi, 1984 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Esas olarak kemoterapi sonrası beliren bulantı-kusmaların değerlendirilmesi için geliştirilmiştir (19) .

Bu test, değerlendirmede hastanın bulantı-kusma sayısını, süresini, her defada çıkarılan kusmuk miktarını ve hastanın tüm bunlardan ne kadar rahatsızlık duyduğunu sorgulayan bir testtir. Rhodes testinin değerlendirmesinde toplam puan 8 ve altında ise semptom yok, 9-18 ise hafif, 19-32 ise orta, 33-40 ise ağır düzeyde bulantı kusma olarak değerlendirilmiştir. Tablo 2- de Rhodes testi gösterilmiştir.

<p>1- Son 12 saat içerisinde kustunuz mu ?</p> <p><input type="checkbox"/> Hiç (1 puan) <input type="checkbox"/> 1-2 defa (2 puan) <input type="checkbox"/> 3-4 defa (3 puan) <input type="checkbox"/> 5-6 defa (4 puan) <input type="checkbox"/> 7 den fazla (5 puan)</p>
<p>2- Son 12 saat içerisinde öğürme ya da kuru bulantı nedeniyle ne kadar sıkıntı duydunuz ?</p> <p><input type="checkbox"/> Hiç (1 puan) <input type="checkbox"/> Hafif (2 puan) <input type="checkbox"/> Orta (3 puan) <input type="checkbox"/> Fazla (4 puan) <input type="checkbox"/> Şiddetli (5 puan)</p>
<p>3- Son 12 saat içerisinde kusma nedeniyle ne kadar sıkıntı duydunuz ?</p> <p><input type="checkbox"/> Hiç (1 puan) <input type="checkbox"/> Hafif (2 puan) <input type="checkbox"/> Orta (3 puan) <input type="checkbox"/> Fazla (4 puan) <input type="checkbox"/> Şiddetli (5 puan)</p>
<p>4- Son 12 saat içerisinde ne kadar süre boyunca bulantı ya da mide rahatsızlığınız oldu ?</p> <p><input type="checkbox"/> Hiç (1 puan) <input type="checkbox"/> ≤ 1saat (2 puan) <input type="checkbox"/> 2-3 saat (3 puan) <input type="checkbox"/> 4-6 saat (4 puan) <input type="checkbox"/> 6 saatten fazla (5 puan)</p>
<p>5- Son 12 saat içerisinde ne kadar süre boyunca bulantı ya da mide rahatsızlığı nedeniyle ne kadar sıkıntı duydunuz ?</p> <p><input type="checkbox"/> Hiç (1 puan) <input type="checkbox"/> Hafif (2 puan) <input type="checkbox"/> Orta (3 puan) <input type="checkbox"/> Fazla (4 puan) <input type="checkbox"/> Şiddetli (5 puan)</p>
<p>6- Son 12 saat içerisinde her kustuğunuzda ne kadar miktar kustunuz ?</p> <p><input type="checkbox"/> Hiç (1 puan) <input type="checkbox"/> yarım fincan (2 puan) <input type="checkbox"/> yarım-2 fincan (3 puan) <input type="checkbox"/> 2-3 fincan (4 puan) <input type="checkbox"/> 2-3 den fazla (5 puan)</p>
<p>7 - Son 12 saat içerisinde kaç kez bulantı ya da mide rahatsızlığı oldu ?</p> <p><input type="checkbox"/> Hiç (1 puan) <input type="checkbox"/> 1-2 defa (2 puan) <input type="checkbox"/> 3-4 defa (3 puan) <input type="checkbox"/> 5-6 defa (4 puan) <input type="checkbox"/> 7 den fazla (5 puan)</p>
<p>8 - 2- Son 12 saat içerisinde kaç kez öğürdünüz ya da kuru bulantınız oldu ?</p> <p><input type="checkbox"/> Hiç (1 puan) <input type="checkbox"/> 1-2 defa (2 puan) <input type="checkbox"/> 3-4 defa (3 puan) <input type="checkbox"/> 5-6 defa (4 puan) <input type="checkbox"/> 7 den fazla (5 puan)</p>

Tablo 2- Rhodes Testi.

3.4.4.2 PUQE Testi (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea)

Kemoterapiye bağlı bulantı-kusmanın değerlendirilmesi için geliştirilmiş olan Rhodes testi gebeliğe bağlı bulantı ve kusmanın değerlendirilmesinde çok fazla soru içermesinden dolayı kullanışlı olmadığı dşnlmştr. Rhodes puanlama sisteminden esinlenerek hazırlanan, daha basit sorular içeren başka çalışmalar da yapılmıştır. PUQE testinin, Rhodes kadar değerli ve hassas bir değerlendirme aracı olduğu ortaya konmuştur (55,56).

PUQE testi ile Rhodes testinden elde edilen sonuçlar arasında sıkı bir uyum görülmüştür.

PUQE testinin değerlendirmesinde toplam puan 3-6 ise hafif, 7-12 ise orta, 13-15 ise ağır düzeyde bulantı-kusma olarak değerlendirilmiştir (Tablo-3).

1- Son 12 saat içerisinde kaç saat bulantı yada mide rahatsızlığı hissettiniz ? <input type="checkbox"/> Hiç (1 puan) <input type="checkbox"/> ≤ 1saat (2 puan) <input type="checkbox"/> 2-3 saat (3 puan) <input type="checkbox"/> 4-6 saat (4 puan) <input type="checkbox"/> 6 saatten fazla (5 puan)
2- Son 12 saat içerisinde kaç defa kustunuz ? <input type="checkbox"/> Hiç (1 puan) <input type="checkbox"/> 1-2 defa (2 puan) <input type="checkbox"/> 3-4 defa (3 puan) <input type="checkbox"/> 5-6 defa (4 puan) <input type="checkbox"/> 7 den fazla (5 puan)
3- Son 12 saat içerisinde kaç defa ğrdnz veya bir şey çıkarmadan kuru bulantınız oldu ? <input type="checkbox"/> Hiç (1 puan) <input type="checkbox"/> 1-2 defa (2 puan) <input type="checkbox"/> 3-4 defa (3 puan) <input type="checkbox"/> 5-6 defa (4 puan) <input type="checkbox"/> 7 den fazla (5 puan)

Tablo 3- PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis/Nausea (PUQE) testi

3.5 Gebelikte Görülen Bulantı ve Kusmanın Komplikasyonları

Kilo kaybı, dehidratasyon, malnutrisyona bağlı asidoz, kusmaya bağlı alkaloz, hipokalemi, kas güçsüzlüğü, tetani, K vitamini yetmezliğine bağlı koagulasyon bozuklukları

ve psikolojik bozukluklar tedavisi nisbeten daha kolay, benign komplikasyonlar içinde sayılabilir (57).

Hiperemesis gravidarum nedeniyle oluşabilen ve hayatı tehdit eden komplikasyonlar arasında Wernicke ensefalopatisi, santral pontin myelinozis (osmotik demiyelinizasyon sendromu), Mallory-Weiss yırtıkları, özefagus rüptürü, pnömotoraks, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri sayılabilir (58). Wernicke ensefalopatisi vitamin B1 eksikliği nedeni ile oluşur. Konfüzyon, diploidi, anormal göz hareketleri, ataksi ile karakterizedir. Göz bulguları altıncı sinir felci nedeni ile oluşur. Dekstroz içeren damar içi sıvıların kullanılması Wernicke ensefalopatisi oluşumunu hızlandırabilir. Bu sebeple replasman mayilerinin içine konulan B vitamini sadece B6 (piridoksin) ile aynı zamanda B1 (thiamine) de içeren kombine preparat tarzında olmalıdır. Santral pontin myelinoziste görülen hiponatremi (plazma sodyumu <120 mEq/L), uyuşukluk, kasılmalar ve solunum durmasına yol açabilir. Hem ciddi hiponatremi, hem de onun çabuk düzeltilmesi santral pontin myelinozise yol açabilir.

3.6 Gebelikte Görülen Bulantı- Kusmanın Tedavisi

Tedavi; semptomlara bağlı olarak, diyet tedavisinden parenteral nutrisyona kadar değişiklik göstermektedir. Hafif seyirli gebelik bulantı-kusmalarında başlangıçta diyet rejimi değişiklikleri, anti-emetik, vitamin kombinasyonları tercih edilirken, hiperemesis gravidarum olgularında yataklı tedavi, sıvı-elektrolit replasmanı, total parenteral nütrisyon veya enteral beslenme seçenekleri önde gelmektedir. Başlangıçta hasta ağızdan beslenebilecek iştah seviyesine gelinceye kadar birkaç gün besin kısıtlaması yapılabilir. Tedavi izleminde hastaların günlük aldığı çıkardığı mayii miktarı ve kilo takibi yapılır. Hastalara psikolojik destek ve güven duygusu verilmesi, gerektiğinde psikiyatri konsültasyonu istenmesi önemlidir.

3.6.1 Farmakolojik Tedavi

Tedavi seçenekleri daha çok nedeni ortadan kaldırmaya değil, yakınmayı ortadan kaldırmaya yöneliktir. Gebelikteki bulantı-kusmanın kontrolünde ilaç kullanımı ancak hasta yeterli sıvı alamıyorsa ve beslenemiyorsa önerilmektedir. Tedavi öncelikle ayaktan ve oral

yolla alınacak ilaçlarla sağlanmaya çalışılmalıdır. Bu yolla başarı elde edilemezse hastanede yatarak, parenteral sıvı ve ilaç tedavisi gündeme gelmelidir.

3.6.1.1 Birincil İlaç Tedavisi

En çok kullanılan ilaçlar klasik H1 blokeri antihistaminikler ve vitamin B6'dır.

Piridoksin :Minimal yan etkileri olan, iyi bir güvenlik profiline sahip, elde edilmesi kolay bir ilaçtır. Bu nedenle, piridoksin, hafif bulantı-kusması olan gebelerde birinci basamak ilaç tedavisi olarak kullanılır (59). Tek bir madde olarak, önerilen piridoksin dozu altı ila sekiz saatte bir oral olarak 10 ila 25 mg'dır. Gebeler için önerilen maksimum tedavi dozu günde 200 mg'dır. Duyusal nöropati, piridoksinin kronik kullanımı ile >500 mg / gün dozlarda bildirilmiştir (60). Ancak günde 500 mg'a kadar olan kümülatif dozlar anne için güvenli gibi görünmekle birlikte, fetal güvenlik üzerine insan verileri sınırlıdır. Gözlemsel bir çalışmada, birinci trimesterdeki > 50 mg / gün piridoksin alımı (ortalama doz 132 mg / gün, 50-500 mg / gün aralığında) olan 96 gebe ve 96 kontrol gebe grubunda, major fetal malformasyon bulunmadığı tespit edilmiştir (61). Randomize kontrollü çalışmalar sistematik olarak gözden geçirildiğinde, piridoksinin (B6 vitamini) hafif ila orta şiddette mide bulantısını geçirdiğini, ancak kusmayı önemli ölçüde azaltmadığını göstermiştir (62). Terapötik etki mekanizması bilinmemektedir. Gebelik ilerledikçe B6 vitamini seviyeleri düşmesine rağmen, maternal vitamin B6 seviyeleri ile mide bulantısı insidansı veya şiddeti arasında kanıtlanmış bir korelasyon yoktur (63).

Antihistaminler (H1 antagonistleri) : Piridoksin (vitamin B6) gebeliğe bağlı bulantı-kusma tedavisinde tek ajan olarak kullanılabilirdiği gibi, antihistaminiklerle kombine preparat halinde de verilebilmektedir.

Antihistaminlerin birincil mekanizması H1 reseptöründe doğrudan histamin inhibisyonudur. İkincil mekanizma, kusma merkezinin uyarımını azaltarak vestibüler sistem üzerinde dolaylı bir etkidir. Buna ek olarak, emetik tepkimeye aracılık edebilen muskarinik reseptörü inhibe eder. Bu sınıftaki ilaçların sık görülen yan etkileri sedasyon, ağız kuruluğu ve kabızlıktır.

Birçok antihistaminik ilaç olmasına rağmen sadece bukizin, siklizin, dimenhidrinat, difenhidramin, doksilamin, hidroksizin ve meklizin antiemetik özelliğe sahiptir. Doksilamin ve meklizin, vitamin B6 eklensin veya eklenmesin, en sık kullanılan ilaçtır.

Bulantı-kusmada kullanılan diğer antikolinerjik olan skopolaminin fetal anomali riskiyle ilgisini değerlendiren, toplam 309 hastayı kapsayan iki çalışmada da artmış anomali riski gösterilememiştir (64). Difenhidramin, meklizin ve dimenhidrinatın kullanıldığı araştırmalarda her üç ilacın da plaseboyla karşılaştırıldığında gebelik bulantı-kusmalarının azaltılmasında daha etkili olduğu gösterilmiştir (65).

Başlangıçta, iki uzun süreli salınım tableti (her tablet doxylamine 10 mg ve pyridoxine 10 mg içerir) yatmadan önce reçete edilmesi önerilmektedir. Doz, daha şiddetli mide bulantısı için sabahları bir tablet, öğleden sonra bir tablet, yatmadan iki tablet olacak şekilde gün boyunca dört tablete yükseltilebilir (66).

Antihistaminlerin (özellikle histamin 1 reseptör blokerlerinin) güvenilirliği, antihistamin kullanımı ve önemli malformasyonlar arasındaki ilişkiyi inceleyen bir meta-analizde doğrulanmıştır (67).

Daha önce ilaç tedavisi denenmemiş hastalarda ilk seçenek doksilamin ve piridoksin kombinasyonu ideal seçenektir. Eğer etkisiz görülürse farklı bir antihistaminik ilaca başlanmadan önce kesilmelidir.

Difenhidramin her dört ya da altı saatte bir 25-50 mg oral uygulanabilir. İntravenöz olarak ise her dört yada altı saatte bir 10-50 mg uygulanabilir. Difenhidramin, bulantı ve kusmanın yanı sıra allerji belirtileri (rinit, pruritus) ve uykusuzluk için gebelikte yaygın olarak kullanılır.

Meklizin her dört ya da altı saatte bir 25 mg oral kullanılabilir. Meklizinin, terapötik dozlardan çok daha yüksek dozlara maruz kalan sıçanlarda yarık damağa neden olduğu gösterilmiştir. İnsan dataları içeren üç büyük çalışmada ise malformasyon riskini artırmadığı gösterilmiştir (68).

Dimenhidrat da her dört ya da altı saatte bir 25-50 mg oral uygulanabilir, ya da 50 mg dimenhidrat 20 dakika içerisinde intravenöz uygulanabilir. 50 ile 100 mg dimendrat dört ya da altı saatte bir rektal olarak da uygulanabilir. Toplam doz 400 mg'ı geçmemelidir. Eğer hasta yakın bir zamanda doksilamin kullanmışsa, dimenhidrinatın toplam dozu günde 200 mg'ı geçmemelidir. Mevcut verilere göre dimenhidrat teratojen değildir (69).

3.6.1.2 İkincil İlaç Tedavisi

Gebelik mide bulantısı ve kusma tedavisinde çeşitli dopamin reseptör antagonistleri kullanılabilir. Üç ana sınıf, benzamidler (metoklopramid), fenotiyazinler (prometazin ve proklorperazin) ve bütirofenonlar (droperidol) 'dır.

Midede dopamin reseptör agonistleri mide hareketliliğini inhibe ederken, dopamin reseptör antagonistleri gastrik motilite ve boşaltımı uyarır ve bu nedenle antiemetik etkilere sahiptir. Dopamin 2 reseptörlerinin bloke edilmesi, emetik sinyali bloke ettiği de düşünülmektedir.

Metoklopramid, oral, intravenöz ya da intramüsküler şekilde ideal olarak yemekten 30 dakika önce veya yatmadan önce uygulanabilir. Her altı yada sekiz saat bir 10 mg doz olarak uygulanabilir (70). Hiperemezisli kadınlarda randomize çalışmalarda metoklopramid 10 mg, prometazin 25 mg ve ondansetron 4 mg kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Geniş çaplı kohort araştırmalarında gebeliğin ilk üç ayında metoklopramid uygulanan gebeliklerin, konjenital malformasyonlar, düşük veya ölü doğum riski açısından maruz kalmayan gebeliklere kıyasla bir artış olmadığı saptanmıştır (71). Maternal yan etkileri, özellikle uzun süreli kullanımı ile ilişkilidir. En çok görülen yan etkiler; huzursuzluk, sersemlik, yorgunluk ve halsizlik halleridir. Yüksek dozlar kullanıldığında daha sık görülebilen ekstrapiramidal reaksiyonlar; yüz, kol ve bacaklarda irade dışı istenmeyen hareketler, ender olarak boyun tutulması, göz küresinde irade dışı oynamalar (okülogirik kriz), bulber tipte konuşma ve çiğneme kaslarının felci veya tetanoza benzer distonik reaksiyonlardır. İlaç kesildikten sonra, metoklopramid kaynaklı tardif diskinezi bazı vakalarda geri döndürülemez olabilir. Erken teşhis ve ilacın kesilmesi kalıcı tardif diskinezi önlemi için önemlidir. Difenhidramin veya hidroksizin ile metoklopramidin kullanımı, distonik bir reaksiyonu maskeleyebilir.

Prometazin, primer olarak bir H1 reseptör-bloke edici ajandır ancak aynı zamanda zayıf bir dopamin antagonistidir. Prometazin 12.5 ila 25 mg oral, rektal veya intramüsküler dört saatte bir verilebilir. İntravenöz ve subkutan enjeksiyon, etkilenen ekstremitenin doku nekrozuna ve gangrene neden olabileceği için kontrendikedir.

Proklorperazin, oral, intravenöz veya intramüsküler her altı saatte bir veya günde iki kez 25 mg uygulanabilir. Rektal olarak da günde iki kez kullanılabilir. Güvenilirlik bilgileri sınırlıdır. Maruz kalan bebeklerde malformasyonlar olgu sunumları yayınlanmış olmasına

rağmen, daha büyük serilerde malformasyon için artmış bir risk saptanmamıştır. Genel olarak, proklorperazin ciddi yan etkileri nadirdir ve iyi tolere edilir.

3.6.1.3 Üçüncül İlaç Tedavisi

Ondansetron, granisetron ve dolasetron, 5-hidroksitriptamin-3 (5-HT₃) serotonin reseptörü antagonistleridir. Bu ilaç sınıfı, çeşitli etyolojilere ve şiddetlere sahip mide bulantısı ve kusması olan, gebe olmayan bireylerde olumlu bir etkinlik-güvenilirlik profiline sahiptir.

Hamilelikte granisetron, dolasetron ya da diğer 5-HT₃ antagonistlerinin güvenilirliği hakkında insanda yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda olumsuz gebelik etkileri gösterilmemiştir. Hamile kadınlarda ondansetron kullanımı tartışmalıdır. Elde edilen veriler, erken gebelikte ondansetron kullanımının konjenital malformasyon riski taşımadığını, ancak kardiyovasküler malformasyonlar, özellikle septum defekti riski ile ilişkili olarak az da olsa artabileceğini göstermektedir (72). Ondansetron ile ilgili hayvanlarla ilgili veriler gebelikte güvenilir bulunmuştur.

Randomize bir çalışmada ondansetron kullanımı, bulantı ve kusmada doxylamine ve piridoksin kombinasyonuna kıyasla, klinik olarak anlamlı azalmalara neden olduğu gösterilmiştir (73). Başka bir randomize çalışma, kusmayı önlemede metoklopramidten daha etkili olduğu fakat mide bulantısını etkilemede fark olmadığını gösterilmiştir (74).

Ondansetron 4 mg, gerektiğinde sekiz saatte bir oral olarak alınabilir veya gerektiğinde sekiz saatte bir bolus enjeksiyonuyla intravenöz olarak uygulanabilir. Gerektiğinde doz artabilir ve ≤ 16 mg / dozla sınırlandırılır.

Tek bir raporda; ağır bulantı ve kusma olan 521 kadında mikroinfüzyon pompası yoluyla subkutan ondansetron kullanımı tanımlanmış ve üç gün tedaviden sonra kadınların yüzde 50'sinde hafif ila orta derecede semptomların düzelmesi sağlanmıştır (75). Bu rapora ve diğer popülasyonlara ait verilere dayanarak ondansetronun bir mikroinfüzyon pompası ile verilmesi şiddetli bulantı ve gebelik kusması tedavisinde makul bir alternatif yol gibi görünmektedir. Baş ağrısı, yorgunluk, konstipasyon ve uyuşukluk en çok görülen yan etkilerdir. Ondansetron, özellikle uzun QT sendromu, hipokalemi veya hipomagnezemi, kalp yetmezliği, QT uzamasına neden olan eşlik eden ilaçların uygulanması, aile öyküsü gibi

birden fazla altta yatan aritmi risk faktörü olan hastalarda, QT uzamasına neden olabilir. Bu hastalarda elektrokardiyografik monitorizasyon önerilmektedir.

Ondansetron gibi, granisetron da öncelikle kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi ile ilişkili mide bulantısı ve kusmanın önlenmesi için kullanılan 5-HT3 antagonistidir. Oral, intravenöz ve transdermal formülasyonlar halinde mevcuttur. Ondansetrona göre avantajı, transdermal kullanılabilirliktir. İntravenöz veya transdermal granisetron ile tedavi edilen gebe kadınlarda, PUQE skorunda anlamlı bir azalma olduğunu bildirmiştir. Transdermal formülasyon, oral bir ilaca ve etkili tolere edemeyen kadınlar için uygundur ancak çok pahalıdır.

3.6.1.4 Yardımcı İlaç Tedavileri

Gebelikte gastroözofejeal reflü hastalığının ilk tedavisi yaşam tarzı ve diyet değişikliğidir. Anti-asit ilaçlar yardımcı tedavi olarak kullanılabilir. Semptomların devam ettiği hastalarda farmakolojik tedavi anti-asitlerle başlamalı ve ardından sukralfat başlanmalıdır. Reflü ve gebelik bulantısı kusma olan kadınlarda, gözlemsel bir çalışma, antiemetik tedavi ile kombine edilen anti-asit ilaçların, tedaviye başladıktan 3-4 gün sonra semptomlarda azalma ve iyi durumda iyileşme sağladığını ortaya koymuştur (76).

Alüminyum veya kalsiyum içeren anti-asitler hamile kadınlar için güvenlidir. Bizmut veya sodyum bikarbonat içeren ilaçlar, olumsuz fetal, neonatal etkilere sahip olduğu için tercih edilmezler. Magnezyum trisilikat içeren anti-asitlerden de kaçınılmalıdır (77).

Gebe kadınlarda farmakolojik asit baskılayıcı tedaviyle ilgili en iyi yaklaşım, iyi bir maternal-fetal güvenlik profiline sahip görünen H2 reseptör antagonistleri olan ranitidin ve simetidin ile olmuştur. Asit reflüsü tedavisinde günlük 150 mg ranitidin'in günde iki kez önerilmektedir.

Gebelik sırasında proton pompa inhibitörleri, lansoprazol veya esomeprazol, 30 -40 mg intravenöz veya oral olarak her 24 saatte bir kullanılabilir. Daha az deneyime sahip olunmakla birlikte iyi bir maternal-fetal güvenlik profili vardır (78). Yedi gözlemsel çalışmanın meta-analizinde, gebelik sırasında PPI'lere maruz kalan 1530 kadın arasında PPI'ye maruz kalmayan 133.410 kadınla karşılaştırıldığında majör konjenital doğum

defektleri, spontan düşükler veya preterm doğum riski açısından anlamlı bir fark bulamamıştır (79).

3.6.2. İlaç Dışı Tedavi Basamakları

Mide bulantısı olan ve seyrek kusması olan kadınlar için ilk tedavi yaklaşımı; diyet değişiklikleri ve tetiklemelerden kaçınma hakkında danışmanlık vermektir.

Yağlı yiyecekler mide boşalmasını geciktirdiği, sebzeler ve lifli gıdaların sindirimi daha uzun zaman aldığı, portakal ve limonlu meyve suları asit oluşumunu arttırdığı, demir preparatları tahriş edici etkiye sahip olabildiği için, bu besin ve preparatların tüketiminden mümkün olduğunca uzak durulmalıdır.

Başlıca protein ve karbonhidratlardan oluşan, beraberinde az miktarda elektrolitli sıvı alınan, küçük ancak sık aralı porsiyonlarla beslenilmelidir. Bulantı-kusmanın kontrol altına alınmasında yüksek protein içeriği, yüksek karbonhidrat ve yağ içeriğine göre kıyaslandığında daha etkilidir.

Yemekler ve atıştırmalıklar, tam mideden kaçınmak için her iki saatte bir yavaş yavaş ve az miktarda yenmelidir. Sabahları yataktan kalktıktan sonra atıştırmalık yararlı olabilir (80). Kadınlar en iyi tolere ettikleri gıdaları belirlemeli ve bu gıdaları yemeye çalışmalıdır.

Protein ağırlıklı, tuzlu, az yağlı, yumuşak veya kuru gıdalar önerilmektedir: Örneğin; fındık, krakerler, tahıllar, tost gibi (80). Yemek sonrası naneli çay içmek veya nane şekerlerini emmek mide bulantısını azaltabilir. Gastrit etkileri en aza indirmek için katı yiyeceklerden en az 30 dakika önce veya sonra sıvı tüketilmelidir. Soğuk, berrak, karbonatlanmış veya ekşi olarak (örneğin; zencefilli gazoz, limonata) az miktarda alınırsa, sıvılar daha iyi tolere edilir (81). Bazı kadınlar limon veya nane çayı gibi aromatik sıvıları daha tolere edebilmektedir.

Diyet değişiklikleri yanında, çevresel tetikleyicilerin kullanılmaması, bulantıyı ve gebelik kusmasını azaltmak için önemli bir müdahaledir (örneğin; parfüm, kimyasallar, gıda, duman). Hızla değişen pozisyonlarda ve özellikle yemek yedikten sonra yeterince dinlenme olmuyorsa, semptomları daha da şiddetlenebilir (82). Soğuk- katı gıdalar, sıcak- katı yiyeceklerden daha iyi tolere edilirler, çünkü daha az kokuya sahiptirler ve daha az hazırlık süresi gerektirirler. Yemekten sonra diş fırçalamak, ve sık sık ağızını yıkamak da yardımcı olabilir. Demir içeren ilaçlar semptomlar düzeline kadar kaçınılmalıdır. Prenatal vitaminleri

yataktan önce, sabahları veya boş mide yerine bir aperatif kullanarak almak da yararlı olabilir (83).

Hafif mide bulantısı ve kusma olan kadınlar için zencefil içeren gıdaların (örneğin; zencefilli şekerler, zencefil çayı, zencefil kökü veya şuruptan hazırlanan gıdalar) kullanılmasını önerilebilir. 12 randomize çalışmanın meta-analizinde zencefil plaseboya kıyasla mide bulantısını azalttığı ancak kusmayı önemli ölçüde azaltmadığı saptanmıştır (84). Günümüze dek yapılan yayınlarda zencefile yönelik herhangi bir fetal anomali risk artışı bildirilmemiştir.

Hipnoz, davranışsal tedaviler içinde en sık kullanılanlardan biridir. Gebeler üzerinde yapılmış kontrollü çalışmaların eksikliğine rağmen, ilaç tedavisinden yanıt alamamış bir hasta grubunda 1–3 hipnoz seansı sonrası % 88 başarı elde edilmiştir (85).

3.7. Birinci Trimester Tarama Testleri ve Uterin Arter Doppler Ölçümleri

3.7.1 İkili tarama testi ve Parametreler

İlk trimesterde 11-14 gebelik haftası arasında fetal anomali taraması olarak, ikili test yapılmaktadır. Kullanılan spesifik serum markerlarından en iyi bilinenleri PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A) ve serbest β - hCG'dir. PAPP-A ve serbest β - hCG'nin 9-11. gebelik haftalarında Down sendromunu yakalama oranı %5 yanlış pozitiflikle %60'dır (86).

Anne yaşı ve 11- 13 hafta 6 gün arasında ölçülen NT kalınlığının birleştirilmesi etkin bir trizomi 21 tarama metodu olup, % 5 invaziv test oranı ile, trizomili gebeliklerin %75'ini tanıyabilmektedir. Bunlara, 11-13. haftalarda anne serumunda serbest β - hCG ve PAPP-A analizi de eklendiğinde kromozomal defektlerin yakalanma oranı % 85-90'a çıkmaktadır.

Trizomi 21'li fetüslerin %60-70'inde burun kemiğinin 11-13. haftalardaki ultrason muayenesinde görülmediği bildirilmiştir (87).Burun kemik muayenesinin birinci trimester ultrason ve serum biyokimya taramasına eklenmesi ile testin duyarlılığı % 95'in üzerine çıkarılmıştır.

Trizomi-21'li fetusların maternal serum serbest β - hCG seviyeleri ilk trimesterde kromozomları normal olan fetuslara oranla daha yüksek, PAPP-A seviyesi ise daha düşüktür.

3.7.2 PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A)

PAPP-A gebelikte trofoblast hücrelerinden salgılanan ve maternal serumda tespit edilebilen büyük molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Fonksiyonu kesin olarak bilinmemekle birlikte gebeliğin ilk yarısında kan düzeyi sürekli artmaktadır. 14. gebelik haftasına kadar amniyotik sıvıda saptanamamaktadır (86).

Trizomi-21'li gebelerde PAPP-A sağlıklı gebeliklere göre daha düşük seviyelerde tespit edilmektedir. İlk kez 1992'de Wald, ilk trimesterde PAPP-A'nın Down sendromlu gebeliklerde normalden düşük olduğunu ileri sürmesiyle çalışmalar başlamıştır. Normal populasyon ortalaması 1 MoM olarak alındığında Down sendromlu gebeliklerde 0.35-0.44 MoM arasında değerlerin bulunduğu bildirilmektedir. Trizomi-18'de de PAPP-A normal değerinden düşüktür (0.32 MoM) (86).

Bazı çalışmalarda da; preeklampsi, SGA ve preterm doğum ile komplike olan gebeliklerde birinci trimester PAPP-A düzeyleri düşük bulunmuştur (88).

3.7.3 Serbest B-hCG

Serbest β -hCG, karbonhidrat yan zincirleri taşıyan bir glikoprotein hormondur. Plasenta tarafından bu protein glikozillenerek yarı ömrü uzamaktadır. HCG'nin alfa ve beta subünitleri bulunmaktadır. Glikoproteinin α subünitini kodlayan genin 6. kromozomun üzerinde yer aldığı tespit edilmiştir. Alfa subünitini FSH, LH ve TSH'nın alfa subünitleriyle aynıdır. HCG'nin β subünitini kodlayan gen ise 19. kromozomda bulunmaktadır. β -hCG sitotrofoblastlardan salgılanmaktadır ve %1'den azı serbest formda bulunmaktadır (86) .

β hCG'nin gebelikte bilinen en önemli fonksiyonu luteo-plasental shift olana kadar korpus luteumun fonksiyonlarını devam ettirebilmesi için gerekli hormonal uyarıyı sağlamasıdır. Gebelik varlığında beklenen adet tarihinde anne kanında 100 IU/L seviyesinde

bulunurken, 8-10. gebelik haftalarında 100.000 IU/L olan maksimum seviyede bulunur. 18-20. gebelik haftalarında seviyesi 10.000-20.000 IU/L'ye düşmektedir.

3.7.4 Nukal Translüsensi (NT)

NT, fetal ensede cilt altında bulunan ve normalde birinci trimesterde sonografide izlenebilen bir boşluktur. NT artışı ile aneuploidiler (özellikle trizomi 21) arasında yakın bir ilişki bulunduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Artan NT ile otozomal trizomiler arasındaki ilişkinin gösterilmesi ve Nicolaides tarafından bu yöntemin 11-14. gebelik haftaları arasında bir tarama testi olarak kullanılmasını önermesi ve uygulamasıyla klinik pratikte yerini almıştır (89).

Nukal translüsensinin 3.5 mm'nin üzerinde saptandığı durumlarda serum serbest- β hCG ve PAPP-A değerlerinin normal bulunması muhtemel bir kromozomal anomaliyi ekarte ettirmemektedir. 3.5mm'nin üzerinde bir NT değerinin saptanması mutlaka bir tanısal test (amniosentez, kordosentez) yapılmasını gerekli kılmaktadır.

NT ölçümü yapılabilmesi için, sonografiyi yapacak kişinin ileri bir eğitim programına katılıp gerekli teorik ve pratik uygulamalar konusunda bir standardizasyonu sağlandıktan sonra tarama programına katılımı söz konusu olmaktadır. Türkiye'de ve dünyada yaygın olarak kullanılan şekliyle FMF (Fetal Medicine Foundation) tarafından eğitim almış sonografistlere verilen özel bilgisayar programı ile gebenin tarama testi sonucundaki riski belirlenmektedir. Fetal NT ölçümünde görüntü alanında fetal baş ve üst toraks bulunmalıdır. Büyütme olabildiğince fazla olmalı ve her görüntü hareketinde ölçümde kalibrasyon 0.1 mm olacak şekilde ayarlanmalıdır. İmaj büyütüldüğünde dondurulmuş önceki ve sonraki görüntülere geri dönüş yapılabilmelidir. Fetal CRL ölçümündeki gibi fetus iyi sagittal pozisyonda olmalı ve NT nötral pozisyonda iken ölçülmelidir. Fetal cilt ve amnion zarı ayırımına dikkat edilmelidir. Fetusun hareketini beklemek veya annenin karnına vurarak ya da öksürmesi istenerek fetusun amnion membranından uzaklaşması sağlanır. Servikal omurgaya uzanan deri ile yumuşak doku arasındaki subkutan translüsensi maksimum kalınlıkta ölçülmelidir. NT kalınlığını belirleyen çizginin olduğu yere ilk kalibre yerleştirilmelidir. Diğer kalibre ise beyaz çizgi sınırında en iyi görünen yere yerleştirilmelidir. Görüntüleme sırasında birden fazla ölçüm yapılmalı ve en büyük değer alınmalıdır. (90).



Resim 1- Nukal translüsensi ölçülmesi



Resim 2 -Artmış Nukal translüsens görünümü

3.7.5 Doppler Ultrasonografi Kullanımı

Doppler, kan akımının görüntülenmesi ve ölçülmesi için kullanılan bir tekniktir. Gebelikte bozulmuş plasentasyon ve buna bağlı ortaya çıkan preeklampsi ve fetal büyüme kısıtlılığı başta olmak üzere, pek çok fetal hastalığın tanı ve takibinde kullanılır. Obstetride doppler ultrasonografinin kullanımı ilk kez 1977 yılında Fitz-Gerald ve Drumm tarafından umbilikal arterin incelenmesiyle başlamıştır.

Obstetride doppler ultrasonografinin kullanımının perinatal incelemelerde en önemli amaçlarından birisi de perinatal morbidite ve mortalite açısından yüksek risk altındaki fetüslerin saptanmasıdır.

Doppler ultrasonografinin obstetrikte kullanım alanları şunlardır (91) :

1. Fetal fizyoloji
2. İntrauterin gelişme kısıtlılığı
3. Fetal anemi
4. Fetal ekokardiyogram
5. Çoğul gebelik

6. Fetal dolaşım üzerine ilaçların etkisi

7. Üçüncü trimesterde ve doğumda fetal kalp hızı monitörizasyonu

8. Maternal Doppler

Doppler, ultrason probundan yollanan ve kan akımına çarpıp geri dönen ses dalgasının ölçümüyle yapılır. Denklemi:

$$\text{Doppler frekansı} = fd = \frac{2V ft \cos \theta}{c}$$

ft ; yollanan ultrason frekansı,

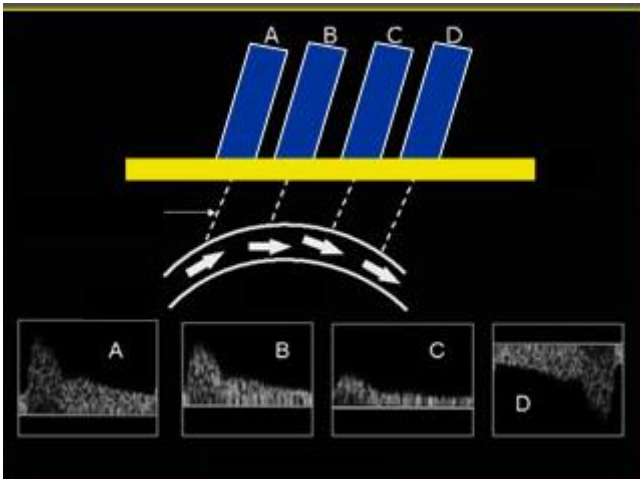
V ; kan akımının hızı,

θ ; Doppler hüzmesinin yönü ile kan akımı arasındaki açı

c ; sesin doku içerisindeki hızıdır.

Denkleme göre Doppler frekansı şunlara bağlıdır:

1. Kan akım hızı. Hız arttıkça Doppler frekansı da artar.
2. Doppler hüzmesi/kan akımının açısı. Doppler denkleminde anlaşılacağı gibi, 90° dereceye yakın açılarda çok az sinyal vardır. En gerçekçi ölçüm sıfır derece açıyla yapılır.



Resim 3- Doppler hüzmesi / kan akımının açısı

Renkli akım görüntüleme ve puls Doppler birbirinden farklıdır. Ancak pratikte renkli akım görüntüleme ve puls Doppler birbirini tamamlar ve ultrason muayenesi sırasında genellikle birlikte kullanılır.

3.7.6 Doppler Görüntüleme MOD' ları

3.7.6.1 Renkli Akım Görüntüleme

Ultrason görüntüsünün bir bölgesi akım için incelenir ve damarlar B mod ultrason üzerinde renkli olarak görünürler. Proba doğru yaklaşan veya uzaklaşan akımları göstermek için kullanılan renkler genellikle mavi ve kırmızıdır ve hangi akımın kırmızı hangisinin mavi olacağı operatör tarafından değiştirilebilir. Ortaya çıkan renk, Doppler ile damar arasındaki açıya bağlıdır. Bu bazen görüntü alanındaki bir damarın, yönü değişikçe renginin de değişmesine neden olur. Açı 90°'e yakın olduğunda çok az renk görülebilir veya hiç renk görülmeyebilir.

3.7.6.2 Puls (Pulsed-Wave=Kesik Akım) Doppler

Ölçüm için kullanılır. Puls Doppler için, incelenecek olan damar üzerinde belli bir yere örnekleme alanı (Gate = Sample volüm) koyulur ve bir "sonogram" (spektrum) elde edilir. Ultrason tek bir yere yoğunlaştırılır ve ordaki akım hızı ve hız değişiklikleri eş zamanlı olarak gösterilebilir. Yine damar ile doppler arasındaki açıya bağlıdır. Açı, "0" dereceye yakınsa çok iyi, "90" dereceye yaklaştığında ise çok kötü bir akım sinyali oluşur.

3.7.6.3 Power (Enerji) Doppler

Power Doppler, akım sinyalinin frekansından daha çok amplitüdünü (çokluğunu, miktarını) gösterir. Amplitüd akım hızı ve yönüyle çok az değişir. Böylece damar ağrı belirgin olarak izlenebilir, ancak akımın yönü ve hızı anlaşılabilir. Alınan sinyalin yoğun oluşu, Power Doppler'i düşük akımların ve yavaş hareketlerin görüntülenmesinde kullanışlı hale getirir.

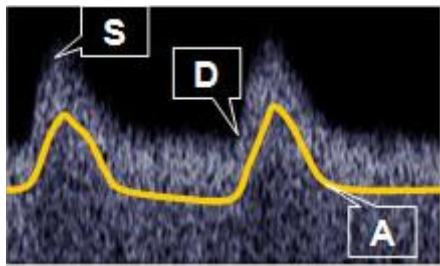
3.7.6.4 Dupleks ve Tripleks Doppler

B-Mod (siyah-beyaz) ultrason, renkli Doppler ve puls Doppler'in farklı fiziksel özellikleri nedeniyle bu iki-üç özellik aynı anda kullanıldığı zaman her birinin performansı azalır. Bu nedenle, örneğin pulse Doppler kullanıldığı zaman görüntü ve renkli Doppler dondurulur ve daha kaliteli bir akım grafiği elde edilebilir.

Bazı üreticiler "tripleks" seçeneğini de geliştirmişlerdir. Bununla B-Mod, renkli Doppler ve puls Doppler aynı anda çalıştırılabilir. Bu durum operatörün çalışmak istediği damarı eş zamanlı (real-time) olarak izleyebilmesine olanak verir ve pozisyon değişikliklerine uyumu kolaylaştırır. Ancak teknik açıdan bazı sıkıntılar da oluşur, rezolasyon, frame rate ve ölçülebilir maksimum hız düşer, yani güç dağılır ve görüntü kalitesi bozulur.

3.7.7 Doppler Ölçümleri

Doppler ölçümleri, akım dalga şekli üzerinden yapılır. Kalbin hareketleri büyük arterler içerisinde pulsatil bir akıma neden olur. Arteriyel akımlar sistolde yüksek, diyastolde düşük hız gösterirler. Eğer periferik direnç fazlaysa diyastolde akım olmayabilir. Bazı venlerde de akımın önündeki sağ kalbin değişen basıncına bağlı olarak pulsatil akım meydana gelebilir. Akımın dalga şekli birçok faktöre bağlıdır, fakat en fazla akımın önündeki direnç tarafından belirlenir.



Doppler İndeksleri	
Rezistans İndeksi (RI)	= (S-D)/D
Pulsalite İndeksi (PI)	= (S-D)/A
S/D Oranı	= S/D

Resim 4- Uterin arter akım dalga şekli.

Genel akım indeksleri akım şeklinin hatlarını kullanır. Burda gösterilenler:

S: Pik sistolik akım,

D: End diyastolik akım (aynı zamanda bu akım şeklindeki minimum akımdır),

A (Average), Ortalama maksimum akım hızı “Time-averaged maximum velocity” (TAMX)

Bunlar aşağıdaki indeksleri oluşturmak için kullanılırlar:

Rezistans indeksi (RI): $(S-D)/S$

S/D oranı: S/D

Pulsatilité indeksi (PI): $(S-D)/A$

Diyastolik akım sıfır olduğunda $RI=1$ ve $S/D=$ sonsuz bulunacaktır. Diyastolik akım hiç bulunmadığı veya aşamalı olarak sıfıra düştüğü durumlarda sadece PI anlamlı veri oluşturabilir ve akımları birbirinden ayırt edebilir (92).

3.7.8 Doppler Güvenliği ve Etkileri

Şimdiye kadar tanısal ultrasonun hastalara zararlı olduğuna ilişkin kanıt bulunmamıştır. Ancak modern ultrason cihazları eskilerine göre daha yüksek çıkış gücü kullanmaktadır ve renkli akım ve puls Doppler’de kullanılan çıkış gücü B-mod’a göre genellikle daha yüksektir.

3.7.8.1 Termal Etkiler

Ses dalgalarının absorpsiyonu sırasında enerji ısıya dönüşür. Isınmanın derecesi hem doku hem de ultrason aletinin özelliklerine bağlıdır. Isı artışı absorpsiyonun yüksek olduğu kemik dokusu gibi yerlerde fazla, absorpsiyonun az olduğu yerlerde (örneğin, amniyotik sıvı) ise azdır. Dokunun ultrasona maruz kaldığı süre önemlidir.

Yüksek ısının fetal ve embriyolojik gelişime zararları bilinmekle birlikte ısıya duyarlılık derecesi tam olarak aydınlatılamamıştır. ‘World Federation of Ultrasound in Medicine and Biology’ (WFUMB), 1.5 dereceden az ısı artışına yol açan ultrasonun kısıtlama

olmaksızın kullanılabileceğini belirtmiştir. Beş dakikadan uzun süreyle 4 dereceden fazla ısı artışına neden olan ultrason uygulamalarının ise zararlı olabileceği bilinmelidir.

3.7.8.2 Mekanik Etkiler

Ultrason; yüksek negatif basınçlarda, gaz keseciklerinin bulunduğu yerlerde kavitasyona yol açabilir. Kontrast madde kullanımı kavitasyon riskini artırır. Mekanik etkiler açısından en riskli hasta grubu preterm bebeklerdir. Embriyo ya da fetusların bulunduğu ortamda hava bulunmadığı için, kavitasyon açısından risk grubunda olduğu düşünülmemektedir.

3.7.8.3 Mevcut Standartlar

'American Institute of Ultrasound in Medicine' (AIUM), 'National Electrical Manufacturers Association' (NEMA) ile birlikte, 1992 yılında, Termal İndeks (Tİ) ve Mekanik İndeks (Mİ)'i içeren 'Output Display Standard'ı (ODS) geliştirmiştir. Çıkış gücünün ayarlanması iki indekse dayanır: mekanik indeks (Mİ) ve termal indeks (Tİ).

Mekanik İndeks

Mekanik indeks, dokudaki basınç dalgasının maksimum amplitüdünü gösterir ve mekanik etki açısından göreceli riski yansıtır. FDA, Mİ üst sınırını 1.9 olarak belirlemiştir.

Termal İndeks

Termal indeks, kullanılan gücün maksimum 1 derece ısı artışına yol açan güce oranıdır. Termal indeksin 1 olması, kullanılan gücün 1 derece ısı artışına neden olduğu anlamına gelir. Termal indeksin 2 olması ise, 2 kat güç kullanıldığını göstermekle birlikte her zaman 2 kat ısı artışı olduğu anlamına gelmez.

Isı artışı doku tipine ve özellikle kemik dokusunun varlığına bağlı olduğundan, termal indeks üç grupta ele alınır:

TİS – (Soft) Yumuşak doku için termal indeks

TİB – (Bone) Odak noktası ya da yakınında yer alan kemik dokusu için termal indeks

TİC – (Cranium) Yüzeyde yer alan kemik dokusu (örneğin, kraniyal inceleme) için termal indeks

Fetal görüntüleme en yüksek ısı artışının kemikte olması beklenir; bu durumda, TİB en kötü senaryoyu yansıtacaktır. Kullanılan ultrason cihazında mekanik ve termal indekslerin gösterilmesi gerekir. Obstetrik Doppler yaparken TİB: 1,5 üzerinde çalışılmamalıdır. Termal indeksler, çıkış gücü modu (B-mod, renkli-akım görüntüleme ya da puls Doppler), inceleme derinliği, transmilyon frekansı, hız skalası (Puls Repetition Frequency), renkli-akım görüntüleme alanı büyüklüğü ve odak ayarı gibi ayarlara bağılı olarak değişir (92).

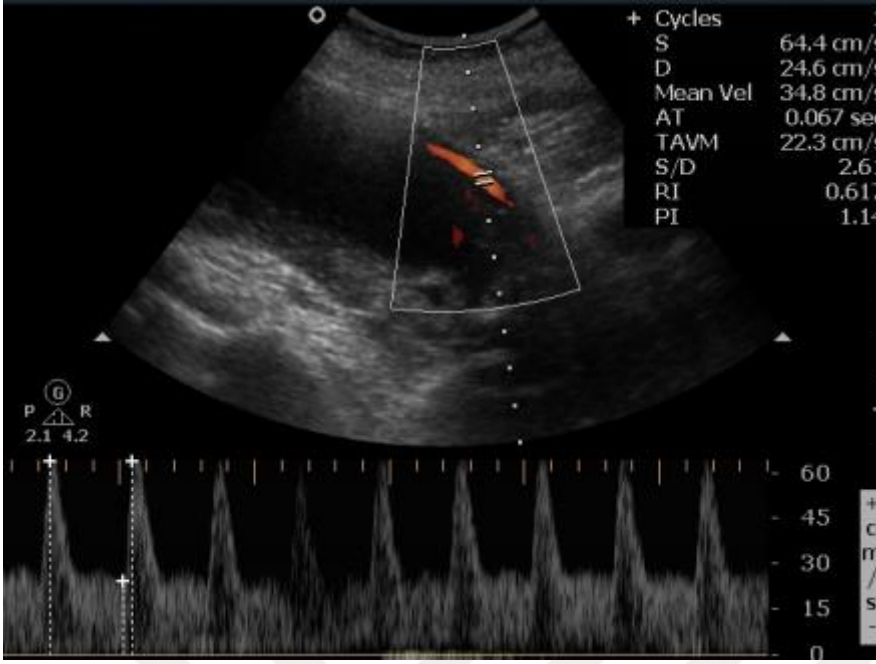
Termal indeks (TI)	Maksimum maruziyet süresi (dk)
0.7	60
1.0	30
1.5	15
2.0	4
2.5	1

Tablo 4- British Medical Ultrasound Society' nin (BMUS) embriyo ve fetüs incelemesi için önerdiği maksimum süreler

3.8 Uterin Arter Doppler Ultrasonografisi

Uterin arter, internal ilyak arterin bir dalıdır ve uterusunda fundusa doğru yükselirken sırasıyla arkuat, radyal ve spiral arterlere dallanır. Spiral arterler plasentayla temastadır ve kan spiral arterlerden yüksek hızla atılarak kotiledonları perfüze eder. Gebe olmayanlarda bir uterin arterdeki kan akımı kabaca 40 mL/dk iken gebeliğin ileri dönemlerinde sekiz-on kat artarak 400 mL/dk'ya ulaşır (uterusun termdeki kan akımı ortalama 600 ml/dk'ya ulaşır).

Transabdominal yolla görüntülenen uterin arter genellikle eksternal ilyak arter ile çaprazlaştığı yerde örneklenir. Bu çaprazlaşma noktası puls Doppler ölçümlerinin tekrarlanabilmesine olanak sağlar. İncelenen damarın uterin arter olduğundan emin olmak gerekir, çünkü arkuat dalların örneklenmesi direncin yanlış olarak düşük bulunmasına yol açabilir. Uterin arter ne kadar distalden (yukarıdan > örneğin, arkuat, radyal ve spiral arterler)



Resim 6-Uterin arter dalga formunun elde edilmesi (Çentiklenme mevcut, NOTCH:(+))

Normal gebelikte ilk üçaydan başlayarak 24. gebelik haftasına kadar giderek belirginleşen şekilde uterin damarların diyastolik kan akımında artış meydana gelmektedir. Uterin arterde, yaklaşık 12-14. gebelik haftalarına kadar izlenen yüksek dirençli akım, spiral arterlerdeki trofoblast invazyonu sonrasında yerini gebelik süresince devam eden düşük dirençli akıma bırakır (94).

Uterin arter doppleri gebelerde genellikle tarama testi olarak uygulanır. Uterin arter dopplerinde “notch” (çentiklenme) konsepsiyon sırasında gebelerin hemen hepsinde, erken gebelikte ise çoğunda izlenmektedir. Bazen çentiklenme çok net olmaz, bu durumda diğer direnç göstergeleri (PI, RI) yol gösterici olur. Eğer çentiklenme bariz değilse, PI ve RI yüksek bulunduğu “var” düşük bulunduğu “yok” olarak tanımlanabilir. Aslında “subjektif” olan çentiklenme tanımı yerine doğrudan “PI” ve “RI” gibi matematiksel değerlerin kullanılması daha iyi bir seçenektir. Pek çok araştırma bu şekilde yapılmaktadır. Gebelikte plasentasyonun oluşmasıyla birlikte, yani intervillöz dolaşımın başlamasıyla uterin arterlerde direnç düşmeye başlar. Asıl değişiklik ikinci üç ayda ortaya çıkar.

Gebeliğin başında gebelerin hemen hepsinde uterin arterde diastolik çentiklenme varken, 12. haftada %25'inde 24-26. haftalarda ise %5'inde görülür, çoğunda kaybolur. İkinci üç aydan itibaren, uterin arterde yüksek direnç varlığı, plasentasyonun iyi bir şekilde gerçekleşmediğini düşündürür ve bu gebeler, preeklampsi, fetal büyüme kısıtlılığı, ablasyo plasenta gibi uteroplental yetersizlik sonucu ortaya çıkan komplikasyonlara adaydır (93).

Uterin arter dopplerinde yüksek direnç (yüksek PI veya RI) ve/ya da erken diastolik çentik saptanmasına yönelik tarama, 'yüksek riskli' grubun belirlenmesine ve bu grubun uygun şekilde takip edilmesine olanak sağlar.

Uterin arter taraması birinci üç ay sonunda (11-14 hafta taraması) veya daha sık olarak ikinci üç ay taraması sırasında 20.-24. gestasyonel hafta arasında yapılır. Bu taramalarda uterin arter dopplerinde direnç artışını tanımlarken, çentik (notch) varlığı veya PI'nin 95. persantilin üzerinde oluşu sınır kabul edilir. RI ile yapılmış çalışmalar da vardır, ve üst sınır değer tanımı RI=0,65'den RI=0,85'e kadar değişmektedir, ancak diastolik akım kaybı durumunda RI hesaplanamadığı için bu indeks daha az kullanılmaya başlanmıştır. Diastolik akım kayıplarında bile "PI" her zaman hesaplanabilir. Her iki uterin arterin ortalaması olarak, uterin arter PI 95. persantil sınırı, 11-14. haftalarda 2.35 ve 20-24. haftalarda 1.45 civarındadır (95). Doppler ile yapılan preeklampsi tarama çalışmalarına göre %10 yalancı pozitiflikle preeklampsi olgularının 12. haftada %40 ve 22. haftada %50'si belirlenebilmektedir. Ancak 34 haftadan önce doğurtulmak zorunda kalan ağır preeklampsi olguları dikkate alındığında bu oran 12. hafta için %80 ve 22. hafta için %85'lere ulaşabilmektedir. Uterin arter taramasının daha az olsa da fetal büyüme kısıtlılığı (FBK) ve ablasyo plasenta açısından da değeri vardır (96). Düşük riskli gebelerde rutin tarama olarak geçerliliği henüz kanıtlanamamış olsa da yüksek riskli gebelerde uterin arter Doppler'i yapılarak bu gebelerin takibi planlanabilir. Uterin arterde bilateral çentiklenme olan ya da, yüksek direnç saptanan (her iki uterin arter PI ortalaması >95. persantil) gebelerin uteroplental yetersizlik açısından yakın takibi gerekir. Tek taraflı çentiklenme ise 24. haftaya kadar oldukça sık görülür ve yakın takip gerektirecek kadar yüksek riskli bir grubu oluşturmaz.

Son yıllarda ilk trimesterde preeklampsi, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum gibi olumsuz gebelik sonuçlarına öngörmeyi amaçlayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar, uterin arter doppler ölçümleri ve biyokimyasal belirteçlerle plasental yetersizliğin

öngörülmesine odaklanmıştır. Bazı çalışmalar yüksek uterin arter doppler PI değerlerinin plasental yetersizliği yansıttığını bildirmektedir (97).

Hollis ve ark. 11-14 hafta arası 256 gebe ile yapmış oldukları çalışmada uterin arter doppler çalışmasında ,maternal spiral arterlerde daha kötü bir trofoblastik invazyona işaret eden, yüksek uterin arter direnci ve diyastolik çentiklenme mevcut olan gebelerin ortalamanın altında doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (98).

Bazı çalışmalar hiperemezis gravidarumun olumsuz gebelik sonuçlarına neden olmadığını ileri sürmektedir (99). Bazı çalışmalar ise gebelikte bulantı -kusma ve plasental disfonksiyon bozuklukları arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Gebelikte hiperemezis gravidaruma bağlı kilo alımındaki sınırlamanın SGA'ya (düşük doğum ağırlıklı bebek) neden olabileceği ve preterm doğum riskini arttırdığını bildirmiştir (11, 100).

Bolin ve ark.'ı; hiperemezis gravidarumlu gebeliklerin, özellikle preterm preeklampsi riskinin hiperemezis gravidarum bulunmayan gebeliklere kıyasla biraz daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Hiperemezis gravidarum olgularının uterin arter doppleriyle değerlendirecek bir çalışma önermişlerdir (101)

Roseboom ve ark. yaptıkları bir çalışmada, olumsuz gebelik sonuçlarının hiperemezis gravidarumda daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir. Çalışma grubundaki hastaların daha erken doğum yapmış olduklarını ve gebelik haftasına göre daha küçük bebek (SGA) sahibi olduklarını saptamışlardır (12).

Vikanes ve ark. bir çalışmalarında; hiperemezis gravidarumun 1 dakika Apgar skoru <7 ile ilişkili olduğunu, ancak 5 dakika Apgar skoru ile hiperemezis gravidarum arasında bir ilişki ortaya koyamamışlardır (102).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Adı: “ Birinci trimester uterin arter doppler ölçümlerinin hiperemezis gravidarumlu hastalarda klinik önemi”

Araştırmanın Amaç ve Yöntemi:

Araştırmanın amacı, hiperemezis gravidarum hastalarında PUQE skoruna göre uterin arter doppler ölçümleri ve ikili test biyokimyasal markerlarını karşılaştırmak ve bunların klinik önemini ortaya koymak.

Çalışma prospektif bir çalışma olup, çalışmaya Bezmialem Vakıf Üniversitesi'nden 17/12/2016 tarihli 17-22 nolu etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı. 17 Aralık 2016 ile 17 Mart 2017 tarihleri arasında, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji departmanı kliniğine başvuran gebeler çalışmaya dahil edildi. Birinci trimester antenatal tarama testi için perinatoloji kliniğimize başvuran, canlı, tekil gebeliği olan 207 ardışık hasta çalışmaya alınmıştır. Bütün hastalara bilgilendirme yapılmış olup, onam alınmıştır.

Araştırmaya dahil edilen bütün hastalara, ikili tarama testi öncesi demografik özellikleri ve PUQE test soruları sorularak kaydedildi. Birinci trimester antenatal tarama sırasında, bütün hastalarda NT ölçümü ve uterin arter doppler ölçümü yapıldı ve kombine test (NT+ikili test) istendi.

Ultrasonografi ve doppler muayenesi, kliniğimizde bulunan Philips HD11 XE cihazı ve 3.5mHz curvilinear prob kullanılarak yapıldı. Doppler inceleme sırasında prob, her iki tarafta ilyak fossaya, inguinal ligament hizasının üzerinde yerleştirildi. Renkli doppler görüntüleme yolu ile uterin arter eksternal iliak arteri çaprazladığı bölgede tespit edildi. Dalga formunu belirlemek üzere pulsed doppler kullanıldı. RI, PI ve çentiklenme varlığı veya yokluğu not edildi. Aynı işlem karşı taraf uterin arteri için tekrarlandı. Her iki uterin arterin ortalama indeks değerleri hesaplandı.

Tüm hastalardan rutin tam idrar tahlili örneği alınarak laboratuara gönderildi.

Gebeliğe bağlı bulantı-kusma tanısı koymak için, bulantı-kusmaya neden olabilecek diğer sistemik hastalıklar sorgulandı ve dışlandı. Bu nedenle hastalara gastrointestinal,

odiyovestibüler, endokrinolojik ve psikolojik sorunlar yönünden dikkatlice sorgulandıktan sonra gebeliğin bulantı-kusması tanısı kondu.

Hastaların gebelik yaşı abdominal ultrasonografiyle, sagittal planda ölçülen baş-popo mesafesine (CRL) göre belirlendi.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Perinatoloji kliniğine başvuran gebeler
- Birinci trimesterde olması (11-14. gebelik haftası arası)
- Tekil gebelik, fetal kalp atımı pozitif gebelik olması
- Gebeliğin bulantı-kusması dışında bulantı kusmaya yol açabilecek gastrointestinal, odiyovestibüler, endokrinolojik, enfeksiyöz ve psikolojik bir rahatsızlığının olmaması.

Dışlanma (araştırmaya almama) kriterleri:

- gebe olmamak
- çoğul gebelik
- 11-14. gebelik haftası dışında olmak
- Fetal anomali tespit edilmesi
- Ense kalınlığının normal sınırlarda olmaması

Araştırmaya dahil edilme ve edilmeme kriterlerine uyan 207 ardışık hasta çalışmaya alındı. Başvuru sırasında PUQE puanlama sistemi açısından değerlendirilmeleri için hastalara Tablo 2'deki anket uygulanmıştır.

Anket sonucuna göre < 6 puan alanlarda bulantı-kusma hafif, 7-12 puan arası alanlarda bulantı-kusma orta, 13 puan ve üstünde alanlarda ise bulantı-kusma ağır olarak değerlendirilmiştir.

Tam idrar tahlili; keton pozitifliği ve idrar yolu enfeksiyonu olup olmasına göre ayrı ayrı gruplandırıldı. Tam idrar tahlilinde lökosit pozitifliği ,bakteriüri veya lökosit esteraz varlığı olanlar idrar yolu enfeksiyonu grubuna dahil edildi.

Fizik muayene ve anemnezde; boy, kilo, kan grubu, vücut kitle indeksi, gebelik sayısı, doğum sayısı gibi demografik bilgileri de kaydedildi.

Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut kitesinin (kg), uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplandı.

$$VKİ = \frac{\text{Vücut ağırlığı(kg)}}{(\text{boy(m)})^2}$$

Toplanan verilerin analizinde IBM SPSS 21,0 (Statistical Package for Social Sciences Chicago, USA) kullanıldı. Numerik veriler normal dağılımı uyduğunda gruplar arasındaki analizi student veya Anova testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uymadığında veriler Mann u whitney test kullanıldı. Kategorik veriler ise ki-kare testi kullanılarak analiz edildi.

P değeri < 0,05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

PUQE skorlama sonucuna göre 6 puan ve altı alanlarda bulantı-kusma hafif, 7-12 puan arası alanlarda bulantı-kusma orta, 13 puan ve üstünde alanlarda ise bulantı-kusma ağır olarak değerlendirilmiştir. Biz çalışmamızda hafif grupta olan hastaları grup I, orta ve ağır grupta olan hastaları bir arada grup II olarak sınıflandırdık.

Çalışmaya toplam 207 hasta dahil edildi. Bu hastaların 131'i Grup I'de (PUQE skoru ≤ 6 olan hastalar/ hafif hiperemesis); 76'sı Grup II'de (PUQE skoru > 6 olan hastalar/ orta+ağır hiperemesis) yer aldı. Grup I, hiperemesis gravidarum grubu (Grup II) için kontrol grubu olarak kabul edildi.

Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri;

Çalışmaya katılan tüm hastaların yaş aralığı 18-44 yaş olup, yaş ortalaması $29,9 \pm 4,9$ olarak saptandı. Grup I'deki hastaların yaş ortalaması $29,7 \pm 5,0$; Grup II'deki hastaların yaş ortalaması ise $30,4 \pm 4,8$ olarak bulundu. İki grup arasında yaş açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,3$).

Çalışmaya katılan tüm hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri 15,4-34,8 arasında olup, ortalama $24,6 \pm 3,7$ olarak saptandı. Grup I'deki hastaların VKİ değerlerinin ortalaması $24,6 \pm 3,7$; Grup II'deki hastaların VKİ değerleri ortalaması ise $24,5 \pm 3,7$ olarak bulundu. İki grup arasında VKİ açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. ($p=0,8$).

	Grup I (n:131) Ortalama \pm SD	Grup II (n:76) Ortalama \pm SD	P
Yaş	$29,7 \pm 5,0$	$30,4 \pm 4,8$	$P=0,3$
VKİ	$24,6 \pm 3,7$	$24,5 \pm 3,7$	$P=0,8$

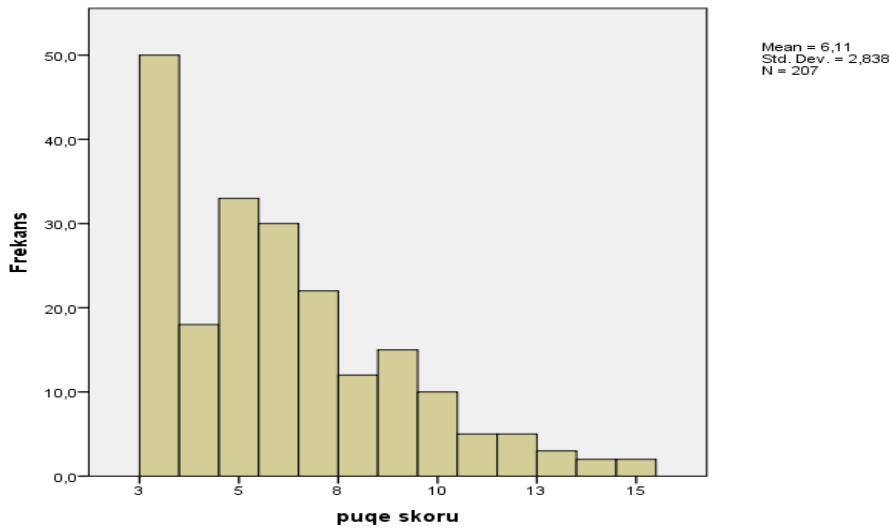
Tablo 5- Grup I ve Grup II'deki hastaların yaş, VKİ değerleri açısından karşılaştırılması.

Çalışmadaki hastalar, vücut kitle indeksine (VKİ) göre (VKİ <20, 20<VKİ <25, 25<VKİ<30 ve VKİ>30 olarak) gruplara ayrılarak karşılaştırıldığında; Grup I ve Grup II'deki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0,7).

	Grup I (n:131)	Grup II (n:76)	P
VKİ <20	%7	%9,7	P=0,7
20<VKİ <25	%50	%54,2	
25<VKİ<30	%33,6	%26,4	
VKİ>30	%9,4	%9,7	

Tablo 6 - Grup I ve Grup II'deki hastaların VKİ gruplarına göre karşılaştırılması.

Çalışmaya katılan tüm hastaların PUQE skorlaması 3-15 arası değer almış olup, ortalaması $6,1 \pm 2,8$ olarak saptandı. PUQE skorlaması dağılımı Grafik 1 de gösterilmiştir.



Grafik 1: Çalışmaya katılan hastaların PUQE skoru dağılımı

Bizim çalışmamızda, Grup I ve Grup II'deki hastalar primigravid (ilk gebeliği olan hastalar) ve multigravid (daha önce bir veya daha fazla gebelik öyküsü olan hastalar) açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yine anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,9$).

	Grup I (n:131)	Grup II (n:76)	P
Primigravid	n:53(%40,5)	n:31 (%40,8)	P=0,9
Multigravid	n:78(%59,5)	n:45 (%59,2)	

Tablo 7- Grup I ve Grup II' deki hastaların gravide ye göre karşılaştırılması.

Grup I ve Grup II'deki hastalar parite açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,7$).

Mann u whitney test kullanılarak gravide ve parite için median hesaplandı. Grup I'de gravide için median 2 (1-9) izlenirken, Grup II'de median 2 (1-8) olarak bulundu ($p=0,9$).

Grup I'de parite için median 1 (0-3) izlenirken, Grup II'de ise median 1 (0-3) olarak bulundu ($p=0,6$). İki grup arasında, gravide ve parite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

	Grup I (n:131)	Grup II (n:76)	P
Nullipar	N:64(%48,9)	N:33 (%43,4)	P=0,7
Primipar	N:42(% 32,1)	N: 28 (%36,8)	
Multipar	N: 25(% 19,1)	N: 15 (% 19,7)	

Tablo 8 - Grup I ve Grup II' deki hastaların parite ye göre karşılaştırılması.

Grup I ve Grup II'deki hastalar; spot idrarda, idrar yolu enfeksiyonu bulgusu (lökosit esteraz veya bakteriüri varlığı) açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Grup I'de 37 hastada idrar yolu enfeksiyonu saptanırken (%29,1), Grup II de 22 hastada (% 34,4) idrar yolu enfeksiyonu saptanmış olup, $p>0,4$ olarak saptandı.

	Grup I (n:131)	Grup II (n:76)	P
Ketonüri	n:3 (%2,4)	n:11 (%17,2)	$P<0,01^{**}$
İdrar yolu enfeksiyonu	n:37(%29,1)	n:22 (%34,4)	$P>0,4$

Tablo 9- Grup I ve Grup II'deki hastaların ketonüri ve idrar yolu enfeksiyonu açısından karşılaştırılması.

Çalışmaya katılan tüm hastaların CRL ölçümleri 45 ila79 mm arasında olup, ortalama CRL $62,8\pm7$ mm olarak saptandı.

Grup I'deki hastaların CRL değerlerinin ortalaması $63,3\pm7,2$; Grup II'deki hastaların CRL değerlerinin ortalaması ise $61,8\pm6,5$ olarak bulundu. İki grup arasında CRL ölçümleri açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. ($p=0,1$).

Çalışmaya katılan tüm hastaların NT ölçümleri 1,1- 3,0 mm arasında olup, ortalama NT; 1,4±0,2 mm olarak saptandı.

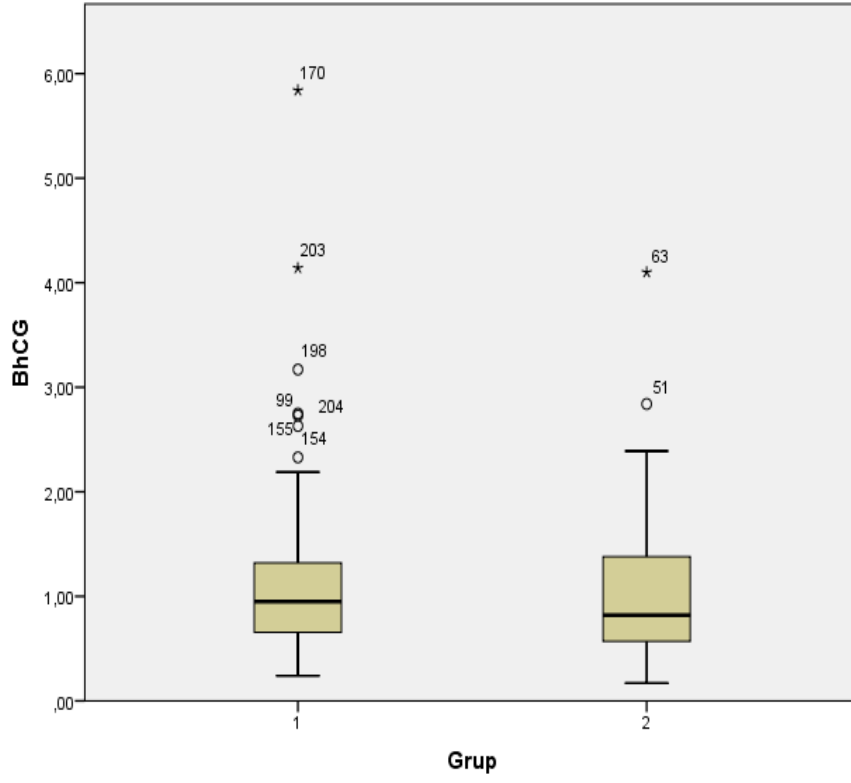
Grup I'deki hastaların NT değerlerinin ortalaması 63,3±7,2 ;Grup II'deki hastaların CRL değerlerinin ortalaması ise 61,8±6,5 olarak bulundu. İki grup arasında CRL ölçümleri açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. (p=0,1).

Çalışmaya katılan tüm hastaların PAPP-A değerleri 0,24-3,08 mom arasında olup, ortalama 1,14± 0,54 mom olarak saptandı. Yine çalışmaya dahil edilen tüm hastaların B - HCG değerleri ise 0,17-5,84 mom arası olup, ortalama 1,06-0,72 mom olarak saptandı .

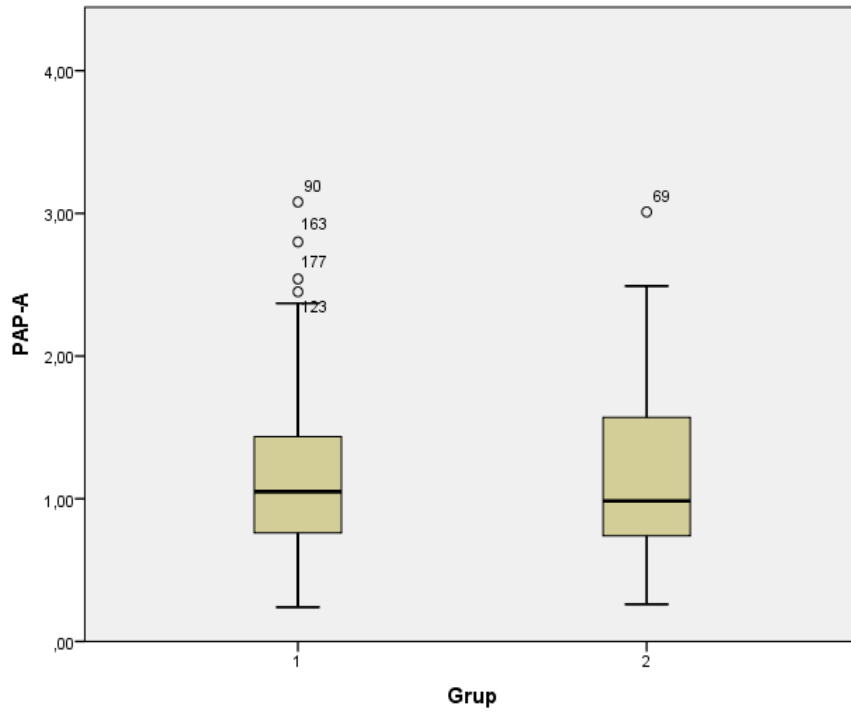
Grup I ve Grup II, hastaların ikili test taramasında bakılan PAPP-A (p=0,9), B-HCG (p=0,5) ve NT mom (p=0,9) değerleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

	Grup I (n:131) Ortalama ± SD	Grup II (n:76) Ortalama ± SD	P
PAPP-A	1,15±0,53	1,14±0,57	P=0,9
BHCG	1,09±0,75	1,02±0,66	P=0,5
NT	1,42±0,25	1,40±0,22	P=0,6
NT mom	0,88±0,14	0,88±0,12	P=0,9
CRL	63,3±7,2	61,8±6,5	P=0,1

Tablo 10- Grup I ve Grup II'deki hastaların birinci trimester ultrason bulgularının ve ikili test biyokimyasal markerlerinin karşılaştırılması.



Grafik 2: Grup I ve Grup II hastaların BHCG değerleri dağılımı



Grafik 3: Grup I ve Grup II hastaların PAPP-A değerleri dağılımı

	Grup I (n:131) Ortalama ± SD	Grup II (n:76) Ortalama ± SD	P
Sağ Uterin Arter PI	1,75±0,55	1,77±0,6	P=0,7
Sağ Uterin Arter RI	0,74±0,10	0,75±0,09	P=0,7
Sol Uterin Arter PI	1,92±0,69	1,98±0,72	P=0,5
Sol Uterin Arter RI	0,76±0,09	0,78±0,08	P=0,1
Ortalama Uterin Arter PI	1,83±0,49	1,88±0,52	P:0,5
Ortalama Uterin Arter RI	0,75±0,07	0,76±0,08	P=0,2

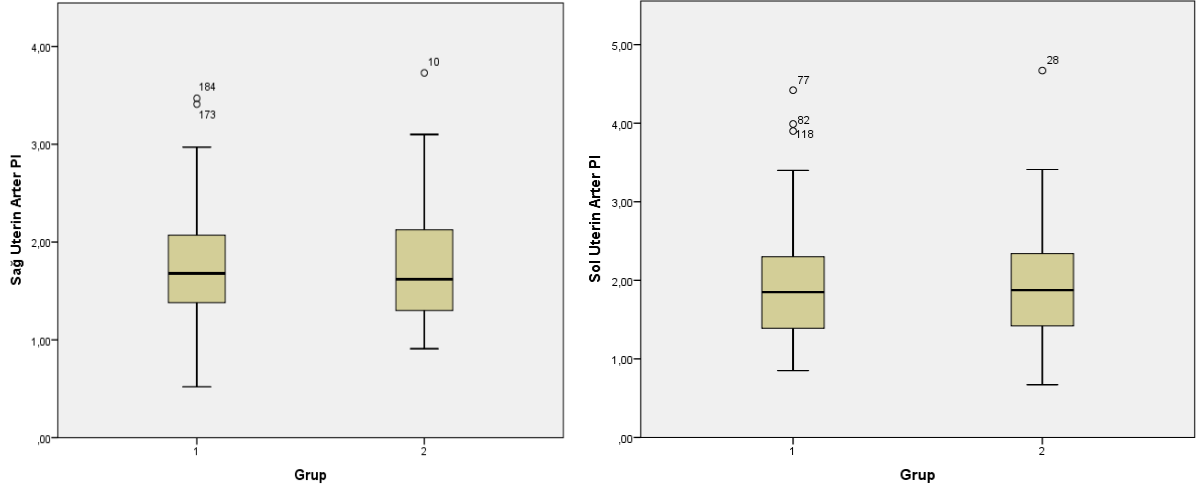
Tablo 11- Grup I ve Grup II'deki hastaların birinci trimester doppler ultrason bulgularının karşılaştırılması.

Çalışmaya katılan hastaların uterin arter doppler ölçümlerinde; Grup I ve Grup II hastaları karşılaştırıldığında; sağ uterin arter PI (p=0,7), sağ uterin arter RI (p=1,7), sol uterin arter PI (p=0,5), sol uterin arter RI (p=0,1), ortalama arter PI (p=0,5) ve ortalama arter RI (p=0,2) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

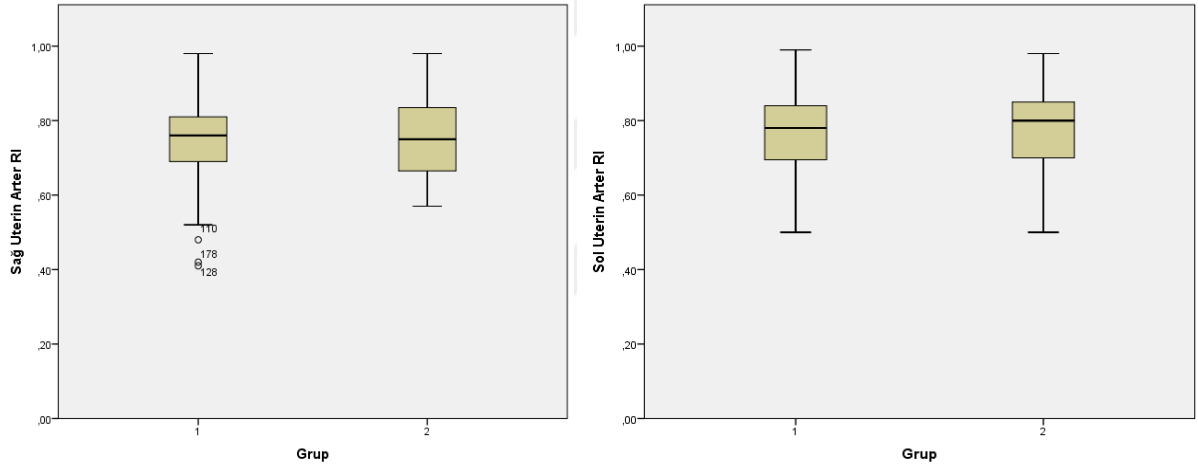
	Grup I (n:131)	Grup II (n:76)	P
Uterin Arter Bilateral Notch (+)	n :16 (%12,2)	n : 6 (%7,9)	P=0,3

Tablo 12- Grup I ve Grup II'deki hastaların birinci trimester uterin arterde bilateral notch varlığına göre karşılaştırılması.

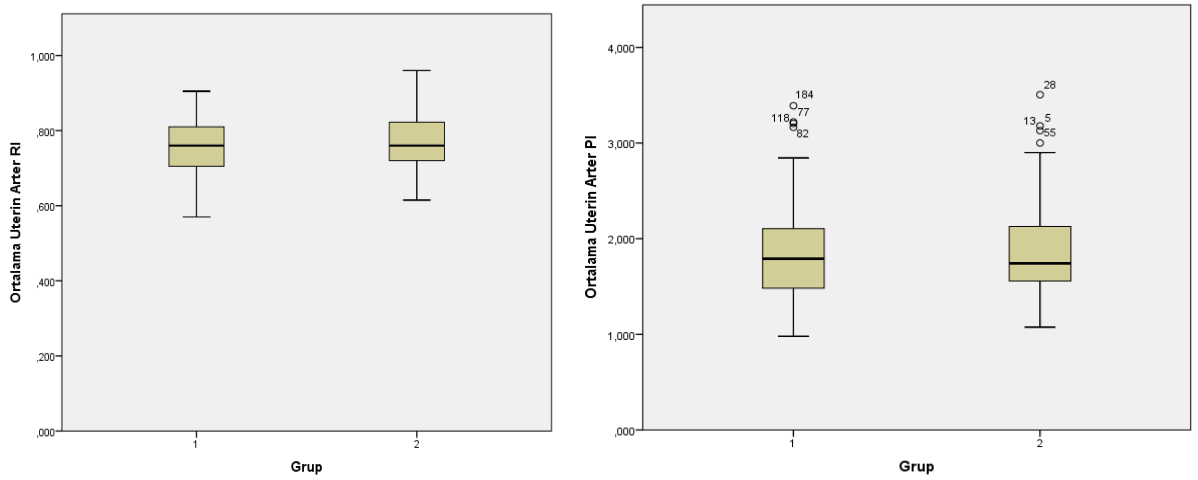
Araştırmadaki hastalar bilateral uterin arter notch varlığına göre incelendiğinde ise; Grup I'de 16 hastada (%12,2) notch (+) izlenirken, Grup II'de 6 hastada (%7,9) notch (+) izlendi. İki grubun karşılaştırılmasında anlamlı istatistiksel fark gözlenmedi. (p=0,3)



Grafik 4: Grup I ve Grup II hastaların sağ uterin PI ve sol uterin PI değerleri dağılımı



Grafik 5 : Grup I ve Grup II hastaların sağ uterin RI ve sol uterin RI değerleri dağılımı



Grafik 6 : Grup I ve Grup II hastaların ortalama RI ve ortalama PI değerleri dağılımı

Grup I ve Grup II'deki hastalar; spot idrarda ketonüri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Grup II 'de ketonürinin daha sık olduğu görüldü. Grup I'de 3 hastada ketonüri saptanırken (%2,4), Grup II'de 11 hastada (%17,2) ketonüri saptanmış olup, $p < 0,01$ olarak bulundu.

Araştırmamızda son olarak da hastaları; PUQE skorlama sonucuna göre ≤ 6 puan alan hastaları Grup I (hafif bulantı-kusma), PUQE skoru > 6 olan hastaları Grup II (orta derecede hiperemesis) ve PUQE skoru ≥ 13 olan hastaları Grup III (ağır derecede hiperemesis) olarak sınıflandırdığımızda ise aşağı tablodaki istatistikler sonuçları elde ettik.

Grup I, II ve II arasında yaş ($p=0,5$) ve VKİ ($p=0,5$) açısından anlamlı istatistiksel fark gözlenmedi. İkili tarama testlerinde PAPP-A, BHCG ve NT mom değerlerin arasında anlamlı istatistiksel fark gözlenmedi.

Uterin arter doppler karşılaştırılmasında sağ uterin arter PI, sağ uterin arter RI, sol uterin arter PI, sol uterin arter RI , ortalama uterin arter PI ve ortalama uterin arter RI değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Grup I'de 131 hasta, Grup II'de 69 hasta ve Grup III'de 7 vardı. Grup III'deki hasta sayısının az olması nedeni ile biz çalışmanın analizini Grup II ve III birleştirerek yapmayı tercih ettik. Hafif derecede bulantı-kusması olan Grup I ise kontrol grubu olarak kabul ettik.

Sonuç olarak biz bu çalışmamızda; PUQE test skoru sonuçları ile birinci trimester uterin arter doppler ölçümleri ve ikili test biyokimyasal markırlar arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.

	Grup I (n:131) Ortalama ± SD	Grup II (n:69) Ortalama ± SD	Grup III (n:7) Ortalama ± SD	P
Yaş	29,7±5,0	30,3±4,8	31,3±4,5	P=0,5
VKİ	24,6±3,7	24,4±3,7	25,9±3,1	P=0,5
PAPP-A	1,15±0,53	1,14±0,56	1,12±0,68	P=0,5
BHCG	1,09±0,75	1,04±0,68	0,88±0,42	P=0,7
Sağ Uterin Arter PI	1,75±0,55	1,76±0,58	1,82±0,79	P=0,9
Sağ Uterin Arter RI	0,74±0,10	0,75±0,09	0,74±0,11	P=0,9
Sol Uterin Arter PI	1,92±0,69	1,97±0,72	2,08±0,73	P=0,7
Sol Uterin Arter RI	0,76±0,09	0,78±0,10	0,80±0,09	P=0,3
Ortalama Uterin Arter PI	1,83±0,49	0,87±0,51	1,95±0,72	P:0,7
Ortalama Uterin Arter RI	0,75±0,07	0,76±0,07	0,77±0,09	P=0,5
NT	1,42±0,25	1,41±0,23	1,34±0,12	P=0,6
NT mom	0,88±0,14	0,88±0,12	0,83±0,06	P=0,6

Tablo 13 - PUQE skoruna göre Grup I, Grup II ve Grup III'deki hastaların araştırmadaki verilerinin karşılaştırılması.

6. TARTIŞMA

Biz çalışmamızda ikili tarama testi yapılan olgularda hiperemezis mevcudiyeti ve doppler bulgularının ilişkisini araştırdık. Grup I'de 131, Grup II'de ise 76 olmak üzere toplam 207 hasta çalışmaya dahil edildi. Sağ ve sol uterin arter doppler PI, RI, ortalama PI, ortalama RI, bilateral notch (+) değerleri açısından gruplar arasında benzer sonuçlara ulaşıldı ($p>0.05$).

Grup I ve Grup II'deki hastalar; spot idrarda ketonüri açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Grup II 'de ketonürinin daha sık olduğu görüldü. Grup I ve Grup II'deki hastalar; spot idrarda, idrar yolu enfeksiyonu bulgusu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Yapılan araştırmalar, bulantı ve kusmanın sadece patolojik bir sorun olmadığını, psiko-sosyal ve kültürel faktörlerin bu hastalığın etiyolojisinde önemli yeri olduğunu ortaya koymuştur. Bu kadar çok sayıda etken sıralanmasına karşın, bugüne kadar bu etkenlerden hiçbiriyle hastalığın etyopatogenezi tam olarak açıklanamamıştır. HG geçici ve kendini sınırlayan bir durum olarak karşımıza çıksa da kimi hastalarda yatarak tedaviyi gerektirebilecek kadar şiddetli olabilir. Gebeliğin 16. haftasından sonra kendiliğinden düzelmeye eğilimdedir fakat gebelerin çok küçük bir bölümünde bulantı-kusma yakınması tüm gebelik boyunca sürer.

Gebelikte bulantı-kusma şiddetini, klinik takibini yapmak için çeşitli skorlama testleri geliştirilmiştir. Bulantı-kusmanın şiddetinin tespit edilmesi için geçmişte esas olarak kemoterapi sonrası ortaya çıkan bulantı-kusmaların şiddetinin değerlendirilmesi için geliştirilmiş olan Rhodes puanlama sistemi kullanılmaya başlanmıştır (47). Bu test değerlendirmede altın standart olarak kabul edilse de, çok fazla soru içermesinden dolayı kullanışlı değildir. Rhodes puanlama sisteminden esinlenerek hazırlanan, daha basit sorguların etkinliğini irdeleyen başka çalışmalar da yapılmıştır. Koren ve Magee yaptıkları bir çalışmada bulantı-kusma yakınması olan 283 hastaya sekiz sorudan oluşan Rhodes puanlama sistemini uygulamış, daha sonra bu hastalara Rhodes testinin beş parametresini içeren (bulantı episodlarının sayısı ve uzunluğu, öğürme sayısı, kusma sayısı ve kusma hacmi) bir test ile Rhodes testinin üç parametresini içeren (bulantı episodlarının sayısı ve uzunluğu, kusma sayısı) başka bir test uygulamışlardır. Rhodes testi ile hastaların % 21,2'si hafif, % 67,1'i orta, % 5,7'si ağır olarak değerlendirilmiştir. Beş parametrelili test ile hastaların % 21,2'si hafif, % 69,6'sı orta, % 4'ü ağır olarak değerlendirilmiştir. Üç parametrelili test ile

hastaların % 15,9'u hafif, % 65,72'si orta, % 12,3'ü ağır olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuçlardan da anlaşılacağı gibi her üç testin sonuçları birbirine paralel çıkmıştır. Bu durumda üç soruluk test, bütün klinik şartlarda, bütün klinisyenler tarafından kolayca uygulanabilir olmasıyla öne çıkmıştır. Bu çalışmaların sonucunda önerilen testlerden biri olan PUQE'nin, Rhodes kadar değerli ve hassas bir değerlendirme aracı olduğu saptanmıştır (55). Biz de bu çalışmamızda PUQE testini hiperemesis gravidarum tanısını koymak, ve şiddetini belirlemek için kullandık.

Gebelikte bulantı-kusma, hastaların % 0,3-2'sinde de, çok daha ağır bir klinik tablo olan hiperemesis gravidarum olarak karşımıza çıkar. Ağır klinik tablodaki hastalarda beslenememeye bağlı dehidratasyon ve bunun fizik muayene belirtisi olarak da göz kürelerinde çöküklük, ağızda kuruluk ve aşırı susuzluk hissi görülür. Ayrıca ağır klinik tablodaki bir hasta vücudun enerji ihtiyacını besinlerle karşılayamadığından, vücudun enerji ihtiyacını karşılamak için lipid metabolizması devreye girerek, keton cisimcikleri ortaya çıkmaktadır. Kanda aseton pozitifliği ve idrarda keton pozitifliği laboratuvar testlerine yansımaktadır.

Keton cisimleri, düşük gıda alımında, açlıkta veya karbonhidrat kısıtlaması dönemlerinde yağ asitlerinden karaciğer tarafından üretilen suda çözünen moleküllerdir. Üç endojen keton cismi üretilmektedir. Bunlar aseton, asetoasetik asit ve beta-hidroksibütirik asittir. Anne kanında keton cisimcikleri arttığında, asit-baz dengesi sağlamak için ventilasyon oranı artar. Şiddetli solunum yolu alkalozisi ve hipokapni, uterin arter vasospazmasına, plasental perfüzyonun azalmasına, fetal hipoksi ve metabolik asidoza neden olabilir (14). Böyle bir durumda uterin arter vasküler direnci artabilir. Bu nedenle uterin arter PI, RI ve S / D değerleri yükselebilir.

Bizim yaptığımız çalışmada; sağ ve sol uterin arter doppler PI, RI, ortalama PI, ortalama RI, bilateral notch (+) değerleri açısından gruplar arasında benzer sonuçlara ulaşıldı ($p>0.05$).

Literatüre baktığımızda, birinci trimester uterin arter doppler ile gebelik komplikasyonlarının saptanması üzerine birçok çalışma bulunmaktadır fakat hiperemesis gravidarumlu olgularda, ilk trimester uterin arter doppler ile plasental yetersizliğini öngörmeyi amaçlayan sadece birkaç çalışma bulunmaktadır (97, 103).

Bıyık ve ark. yakın zamanda yaptıkları bir araştırma da 6 ile 14 hafta arasında , 150 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaları üç grupta incelemişlerdir. Gebelik bulantı-kusması olan 51 hasta, hiperemezis gravidarum olan 49 hasta ve şikayeti olmayan 50 hastaya uterin arter doppler ölçümleri yapıp bulgularını karşılaştırmışlardır. Üç grup arasında da uterin arter doppler parametreleri açısından fark bulamamışlardır. Sağ ve sol uterin arter doppler PI, RI, S/D değerleri gruplar arasında benzer bulunmuştur (104). Sağ uterin arter doppler PI $2,04\pm 0,55$ ($p=0,167$) , sağ uterin arter RI $0,81$ ($0,16-0,92$) ($p=0,053$) , sol uterin arter doppler PI $2,16\pm 0,58$ ($p=0,485$) , sol uterin arter RI $0,83$ ($0,46-0,91$) ($p=0,535$) izlenmiş olup anlamlı istatistiksel fark bulunmamış. Notch görülme sıklığı açısından da gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark gözlenmiştir ($p>0,05$) . Bizim çalışmada ise PUQE skoruna göre sınıflandırılan hastalar, hafif olgular grup I, orta ve ağır olgular grup II olarak sınıflandırıldı. Uterin doppler karşılaştırılmasında; sağ uterin arter doppler PI grup I de ($n=131$) $1,75\pm 0,55$, grup II de ($n=76$) $1,77\pm 0,6$ saptandı ($p=0,7$) . Sağ uterin arter doppler RI grup I de ($n=131$) $0,74\pm 0,10$, grup II de ($n=76$) $0,75\pm 0,09$ saptandı ($p=0,7$) . Sol uterin arter doppler PI grup I de ($n=131$) $1,92\pm 0,69$, grup II de ($n=76$) $1,98\pm 0,72$ saptandı ($p=0,5$) , Sol uterin arter doppler RI grup I de ($n=131$) $0,76\pm 0,09$, grup II de ($n=76$) $0,78\pm 0,08$ saptandı ($p=0,1$) . Ortalama uterin arter doppler PI grup I de ($n=131$) $1,83\pm 0,49$, grup II de ($n=76$) $1,88\pm 0,52$ saptandı ($p=0,5$) Ortalama uterin arter doppler RI grup I de ($n=131$) $0,75\pm 0,07$, grup II de ($n=76$) $0,76\pm 0,08$ saptandı ($p=0,2$) . Uterin Arter Bilateral Notch (+) grup I de $n=16$ (%12,2) , grup II de $n=6$ (%7,9) saptandı ($p=0,3$) .

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da uterin arter doppler karşılaştırılmasında da anlamlı istatistiksel fark bulamadık. Bıyık ve ark. yaptığı çalışmada gruplar arasında yaş, gravide , parite, VKİ açısından anlamlı fark bulunmamıştır. ($p>0.05$). Aynı şekilde bizim çalışmada da yaş, gravide, parite ve VKİ açısından anlamlı istatistiksel fark bulunamadı ($p>0.05$).

Yakın zamanlarda, Bolin ve ark.'ı; İsveç'te geniş bir popülasyon ile yapılan çalışmalarında, hiperemezis gravidarumlu gebeliklerin, özellikle preterm preeklampsi riskinin hiperemezis gravidarum bulunmayan gebeliklere kıyasla biraz daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. İlk trimesterde hiperemezis gravidarum bulunan hastalarda preeklampsi riski hafif artarken ,ikinci trimesterde hiperemezis gravidarum olan hastalarda preeklampsi riskini 2 kat artmış ,dekolman riskini 3 kat artmış ,SGA bebek doğurma riskini %40 artmış olarak

olarak bulmuşlardır.Yazarlar özellikle erken başlangıç preeklampsinin yetersiz spiral arterlerin yeniden modellenmesi ile ilişkili olabileceğine ve hiperemezis gravidarumun plasental yetersizlikle ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Hiperemezis gravidarum olgularının uterin arter doppleriyle değerlendirecek bir çalışma önermişlerdir (101).

Son yıllarda ilk trimesterde preeklampsi, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum gibi gebelik komplikasyonlarını öngörmeyi amaçlayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar, uterin arter doppler ölçümleri ve biyokimyasal belirteçlerle plasental yetersizliğin öngörülmesine odaklanmıştır. Bazı çalışmalar yüksek uterin arter doppler PI değerlerinin plasental yetersizliği yansıttığını bildirmektedir (90).

Ortalama arter basıncına sahip, 11-14 haftalık gebelerde bakılan uterin arter doppler çalışmasında ise , uterin arter PI değerlerinin preeklampsi de arttığını ve gebelikle ilişkili plazma proteini A'nın (PAPP-A) preeklampside, kontrol grubuna göre azaldığını bildirmişlerdir.(97). Bazı başka çalışmalarda da, birinci trimesterde PI değeri yüksek olan gebe kadınlarda SGA'lı fetus doğurma riski daha yüksek bulunmuştur (97).

Bazı çalışmalarda da; preeklampsi, SGA ve preterm doğum ile komplike olan gebeliklerde birinci trimester PAPP-A düzeyleri düşük bulunmuştur (88).

Derbent ve ark. ise yaptıkları bir çalışmada; HG olgularında kontrol grubuna göre daha yüksek PAPP-A ve free BHCG düzeyleri bulmuşlardır (105).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ,Grup I ve Grup II, hastaların ikili test taramasında bakılan PAPP-A (p=0,9), B-HCG (p=0,5) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamadık. PI değerlerinde de fark olmaması Derbent ve ark.'nın bulgularını desteklemektedir.

Bu nedenle hiperemezis gravidarum olgularındada ilk ve ikinci trimester uterin arter Doppler'ini değerlendiren geniş serili çalışmaların faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

7. SONUÇ

Biz bu çalışmamızda; birinci trimesterde yapılan uterin arter doppler ölçümleri ve ikili test biyokimyasal markırlar ile hiperemesis gravidarum şiddeti (PUQE skoruna göre) arasında bir ilişki bulamadık. PUQE testinin ketonüri olan hastaların tespit edilmesinde etkin olduğunu gördük.

Literatüre baktığımızda Hiperemesis gravidarum nedeniyle hastaneye yatış gereken olgular dışında gebelik prognozu etkilenmemektedir. Bizim grubumuz ayaktan takip edilen hastalar olduğu için gebelik prognozu bu olgularda aksine ortalama gebe grubuna göre daha iyi. Doppler ve biyokimya değerleri de bu nedenle anlamlı fark göstermedi.

Buna rağmen, literatürde bu konuda çok çalışma olmayıp, hiperemesis gravidarum olgularında birinci ve ikinci trimester uterin arter doppler ölçümlerini inceleyen daha geniş serili çalışmaların faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

8. KAYNAKLAR

1. Ebrahimi N, Maltepe C et al. Optimal Management Of Nausea And Vomiting Of Pregnancy. *Int J Womens Health*. 2010; Aug 4;2:241-248.
2. Matthews A, Dowswell T, et al. Interventions For Nausea And Vomiting In Early Pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; Sep 8;(9):CD007575.
3. Chou FH, Chen CH, et al. Experience Of Taiwanese Women Living With Nausea And Vomiting During Pregnancy. *J Midwifery Womens Health*. 2006; Sep-Oct;51(5):370-375.
4. Jueckstock JK, Kaestner R, et al. Managing Hyperemesis Gravidarum: A Multimodal Challenge. *BMC Med*. 2010; Jul 15;8:46.
5. Festin M. Nausea And Vomiting In Early Pregnancy. *Clin Evid (Online)*. 2009; Jun 3;2009. pii: 1405.
6. Loh KY, Sivalingam N. Understanding Hyperemesis Gravidarum. *Med J Malaysia*. 2005; Aug;60(3):394-9; quiz 400.
7. Miller F. Nausea and vomiting in pregnancy: The problem of perception - Is it really a disease? *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186, 182-3.
8. Eboue C, Carlier-Guerin C, de La Sayette V, Grall JY, Herlicoviez M. A rare complication of vomiting in pregnancy: Wernicke's encephalopathy *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*.2006; 35: 822-5.
9. Tsang IS, Katz VL, Wells SD. Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996;55:231–235
10. Carroll C. Hyperemesis gravidarum. In:Rivlin ME, Martin RW,(eds) .*Manuel of Clinical Problems in Obstetrics and Gynecology 5th edi Philadelphia 2000 Lippincott* 130-4
11. Veenendaal MV, et al. Consequences Of Hyperemesis Gravidarum For Offspring: A Systematic Review And Meta-Analysis. *BJOG*. 2011; Oct;118(11):1302-13.
12. Roseboom TJ, et al. Maternal Characteristics Largely Explain Poor Pregnancy Outcome After Hyperemesis Gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;May;156(1):56-9.

13. Bolin M, Åkerud H, Cnattingius S, Stephansson O, Wikström AK. Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. *BJOG* 2013; 120:541–7
14. Nageotte MP. Intrapartum fetal surveillance. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, Greene MF, editors. *Creasy & Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 491–5
15. Velauthar, L., Plana, M. N., Kalidindi, M., Zamora, J., Thilaganathan, B., Illanes, S. E., Khan, K. S., Aquilina, J. and Thangaratinam, S. (2014), First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55 974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 43: 500–507. doi:10.1002/uog.13275
16. Olofsson P, Laurini RN, Marsál K. A high uterine artery pulsatility index reflects a defective development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and fetal growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;49:161–8
17. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of preeclampsia. *Prenat Diagn* 2008;28:7–10.
18. Mason GM, Anthony F, Chau E. Serum chorionic gonadotropin schwangerschaftsprotein one (sp1), progesterone, and oestradiol levels in patients with nausea and vomiting in early pregnancy *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:211-5,
19. Rhodes V, Watson P, Johnson M. Development of reliable and valid measures of nausea and vomiting. *Cancer Nurs* 1984; 7: 33–41.
20. Kallen B: Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987;26:291-302.
21. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:612-6
22. Brandes JM. First trimester nausea and vomiting as related to outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1967;30:427-31
23. Jarnfelt_Samsioe A, Samsioe G, Velinder G. Nausea and vomiting of pregnancy: a contribution to its epidemiology. *Gynecol Obstet Invest* 1983;16:221-9
24. Fairweather DV: Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102: 135-137

25. Cuckle HS, Wald NJ, Densem JW. The effect of smoking in pregnancy on maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated estriol, human chorionic gonadotrophin, progesterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels. *Br J Obstet Gynecol.* 1990; 97: 272-6.
26. Bober SA, McGill AC, Tunbridge WMG. Thyroid function in hyperemesis gravidarum. *Acta Endocrinol* 1986;111:404
27. Bouillion R, Naesens M, van Assche FA. Thyroid function in hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:922
28. Yamazaki K, Sato K, Shizume K: Potent thyrotropic activity of human chorionic gonadotropin variants in terms of I incorporation and de novo synthesized thyroid hormone release in human thyroid follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:473-479.
29. Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid* 1999;9:653-7
30. Tan JYL, Loh KC, Yeo GSH, Chee YC: Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet. Gynaecol* 2002;109:683-688
31. Goodwin TM, Hershman JM, Cole L: Increased concentration of the free (3-subunit of human chorionic gonadotropin in hyperemesis gravidarum. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994-73:770-772
32. Koch Ki, Stern RM, Vasey M, Otti JJ, Creasy GW, Dvvyer A: Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. *Digestive Diseases and Sciences* 1990;35:961-968.
33. Walsh JW, Hasler WL, Nugent CE: Progesterone and estrogen are potential mediators of gastric slow-wavedysrhythmias in nausea of pregnancy. *Am J Physiol* 1996;270;506-14.
34. Leylek OA, Tayaksi M, Ercelsan T. Immunologic and biochemical factors in hyperemesis gravidarum with or without hyperthrombinemia. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:229-34
35. Minagawa M, Narita J, Tada T: Mechanisms underlying immunologic states during pregnancy: possible association of the sympathetic nervous system. *Clin Immunol* 1999;196:1-13.

36. Tiran D: Nausea and vomiting in pregnancy: safety and efficacy of self- administered complementary therapies. *Complementary Therapies in Nursing & Midwifery*. 8: 191-196, 2002.
37. Sherman PW, Flaxman SM: Nausea and vomiting of pregnancy in an evolutionary perspective. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 186 (5) (Supp 1.): 190-197, 2002.
38. Tierson FD, Olsen CL, Hook EB: Nausea and vomiting of pregnancy and association with pregnancy outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 155: 1017-1022, 1986.
39. Crystal SR, Bowen D J, Bernstein I L: Morning sickness and salt intake, food cravings, and food aversions. *Physiology & Behavior*. 67(2): 181-187, 1999.
40. Dökmeçi F, Üstün YE, Üstün Y, Kavas GÖ, Kocatürk PA. Trace element status in plasma and erythrocytes in hyperemesis gravidarum. *J Reprod Med* 2004;49:200-2004
41. Malfertheiner P, Megraud F, O'moram C, Study Group(EHPSG): Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-The Maastrich 2000 consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-180.
42. Frigo P, Lang C, Reisenberger K: Hyperemesis gravidarum associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. *Obstet Gynecol* 1998;91:615-617
43. Koçak I, Akçan Y, Ustun C, Demirel C, Cengiz L, Yanik F: *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynecol Obstet* 1999;66:251-254.
44. Shirin H, Sadan O, Shevah O. Positive serology for *Helicobacter pylori* and vomiting in the pregnancy. *Arch gynecol Obstet* 2004;270:10-14
45. Berker B, Soylemez F, Cengiz SD. Serologic assay of *Helicobacter pylori* is it useful in hyperemesis gravidarum? *J Reprod Med* 2003;48:809-12
46. Jacobson G F, Autry A M, Somer-Shely T. *Helicobacter pylori* seropositivity and hyperemesis gravidarum. *J repod Med* 2003;48:578-82
47. Koren G, Magee L, Attard C, Kohli M, Atanackovic G, Bishai R, Chandra K., Navioz Y., Maltepe C.: A novel method for the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology. And Reproductive Biology*. 94: 31-36, 2001.
48. Buckwalter JG, Simpson SW: Psychological factors in the etiology and treatment of severe nausea and vomiting in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 186 (5) (Supp 1.): 211-2214, 2002.

49. Simon EP, Schwartz J: Medical hypnosis for hyperemesis gravidarum. *Birth* 1999;26:248-254.
50. Dilorio C: The management of nausea and vomiting in pregnancy. *Nurse practitioner*. 13 (5): 23-28, 1988.
51. Corey LA, Berg K, Solaas MH, Nance WE. The epidemiology of pregnancy complications and outcome in a Norwegian twin population. *Obstet Gynecol*. 1992; 80: 989-94.
52. Black FO. Maternal susceptibility to nausea and vomiting of pregnancy: Is the vestibular system involved? *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186: 204-9
53. Heinrichs L. Linking olfaction with nausea and vomiting of pregnancy, recurrent abortion, hyperemesis gravidarum, and migraine headache. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186: 215-9.
54. Koch L.K, Frissora C.L. Nausea and vomiting during pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am* 2003;32:201-234
55. 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 S 5: 228-231
56. 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.e1-71.e7.
57. Goodwin TM: Hyperemesis gravidarum. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:597-605.
58. Spruill SC, Küller JA: Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke's encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2002;99:875-878
59. Practice Bulletin No. 153: Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015; 126:e12.
60. Gdynia HJ, Müller T, Sperfeld AD, et al. Severe sensorimotor neuropathy after intake of highest dosages of vitamin B6. *Neuromuscul Disord* 2008; 18:156.
61. Shrim A, Boskovic R, Maltepe C, et al. Pregnancy outcome following use of large doses of vitamin B6 in the first trimester. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26:749.
62. Koren G, Maltepe C. Pre-emptive therapy for severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24:530.

63. Schuster K, Bailey LB, Dimperio D, Mahan CS. Morning sickness and vitamin B6 status of pregnant women. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39:75.
64. Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186: 256-61
65. Leathem A: Safety and efficacy of antiemetics used to treat nausea and vomiting of pregnancy. *Clin Pharm* 1986;5:660-8.
66. Koren G, Hankins GD, Clark S, et al. Effectiveness of doxylamine-pyridoxine for morning sickness. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:664.
67. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol* 1997; 14:119.
68. Shapiro S, Kaufman DW, Rosenberg L, et al. Meclizine in pregnancy in relation to congenital malformations. *Br Med J* 1978; 1:483.
69. Mazzotta P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs* 2000; 59:781
70. Einarson A, Koren G, Bergman U. Nausea and vomiting in pregnancy: a comparative European study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76:1.
71. Pasternak B, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, et al. Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death. *JAMA* 2013; 310:1601.
72. Carstairs SD. Ondansetron Use in Pregnancy and Birth Defects: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2016; 127:878.
73. Oliveira LG, Capp SM, You WB, et al. Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014; 124:735.
74. Kashifard M, Basirat Z, Kashifard M, et al. Ondansetron or metoclopramide? Which is more effective in severe nausea and vomiting of pregnancy? A randomized trial double-blind study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013; 40:127.
75. Klauser CK, Fox NS, Istwan N, et al. Treatment of severe nausea and vomiting of pregnancy with subcutaneous medications. *Am J Perinatol* 2011; 28:715.

76. Gill SK, Maltepe C, Mastali K, Koren G. The effect of Acid-reducing pharmacotherapy on the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol Int* 2009; 2009:585269.
77. Witter FR, King TM, Blake DA. The effects of chronic gastrointestinal medication on the fetus and neonate. *Obstet Gynecol* 1981; 58:79S.
78. Tincello DG, Johnstone MJ. Treatment of hyperemesis gravidarum with the 5-HT₃ antagonist ondansetron (Zofran). *Postgrad Med J* 1996; 72:688.
79. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1541.
80. Bischoff SC, Renzer C. Nausea and nutrition. *Auton Neurosci* 2006; 129:22.).
81. Association of Professors of Gynecology and Obstetrics. Nausea and vomiting of pregnancy. <https://www.apgo.org/> (Accessed on December 05, 2016)
82. Arsenault MY, Lane CA, MacKinnon CJ, et al. The management of nausea and vomiting of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24:817.
83. Einarson A, Maltepe C, Boskovic R, Koren G. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy: an updated algorithm. *Can Fam Physician* 2007; 53:2109
84. Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutr J* 2014; 13:20.
85. Fuchs K, Paldi E, Abramovici H, Peretz BA. Treatment of hiperemesis gravidarum by hypnosis. *Int J Clin Exp Hypn.* 1980; 28: 313-23
86. Brizot M, Noble P. Nukal Translüsensi ve Anne Serum Biyokimyası, in: Ermiş H. Editör. 11-14 Gebelik Haftası Ultrasonu, Fetal Anomalilerin Tanısı. 2003. p. 1-67
87. Abella H. Ultrasound confirms risk marker for down syndrome. *Diagnostic Imaging Online* 2002;8:34-37
88. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternalserum PAPP-A in the first trimester and the risk of preeclampsia. *Prenat Diagn* 2008;28:7-10.
89. Sjinders R, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK Multicenter protect on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;352:343-46.
90. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 45-67.)

91. Maulik D, Yarlagaadda AP, Youngblood JP : Components of Variability of Umbilical Arterial Doppler Velocimetry. A Prospective Analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 1989;160:1406.
92. Doppler in Obstetrics . Kypros Nicolaides, Giuseppe Rizzo, Kurt Hecker and Renato Ximenes. Diploma in Fetal Medicine Series, 2002
93. Papageorghiou AT, Yu CKH, Cicero S, Bower S, et al. Second-trimester uterine artery Doppler in screening unselected populations: a review. *The Journal of Maternal- Fetal and Neonatal Medicine* 2002
94. Prefumo F, Sebire NJ, Thilaganathan B. Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Hum Reprod*2004;19:206-9
95. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, et al. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:583-586
96. Van Den Elzen JH, Cohen Overbeck TE, Grobbee DE, Quertero RW, et al. Early uterine artery Doppler velocimetry and outcome of pregnancy in women aged 35 years and older. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:328-333
97. Olofsson P, Laurini RN, Marsál K. A high uterine artery pulsatility index reflects a defective development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and fetal growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;49:161–8
98. Hollis, B., Prefumo, F., Bhide, A., Rao, S. and Thilaganathan, B. (2003), First-trimester uterine artery blood flow and birth weight. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 22: 373–376. doi:10.1002/uog.231
99. Czeizel AE, Puhó E. Association between severe nausea and vomiting in pregnancy and lower rate of preterm births. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004;18:253–9
100. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 2006;107:285–92
101. Bolin M, Åkerud H, Cnattingius S, Stephansson O, Wikström AK. Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. *BJOG* 2013; 120:541–7

102. Vikanes ÅV, Støer NC, Magnus P, Grjibovski AM. Hyperemesis gravidarum and pregnancy outcomes in the Norwegian Mother and Child Cohort – a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:169
103. Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33: 524–9.
104. Biyik I, Ocakoglu G, Ustunyurt E, Yılmaz F, Keskin F . Comparison of first trimester uterine artery Doppler parameters in hyperemesis gravidarum with normal pregnancy.
105. Derbent AU, Yanik FF, Simavli S, Atasoy L, Urün E, Kuflçu UE, et al. First trimester maternal serum PAPP-A and free β -HCG levels in hyperemesis gravidarum. *Prenat Diagn* 2011;31:450–3.



