



T. C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**HİPEREMEZİS GRAVİDARUMLU GEBELERDE
VE NORMAL GEBELERDE SERUM YKL-40 VE
İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR.MURAT BULANIK

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE-2015

T. C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**HİPEREMEZİS GRAVİDARUMLU
GEBELERDE VE NORMAL GEBELERDE
SERUM YKL-40 VE İSKEMİ MODİFİYE
ALBUMİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR.MURAT BULANIK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: PROF. DR. NEVİN SAĞSÖZ

I. ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim sürecinde sahip olduğum bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, desteğini her zaman hissettiğim, mesleki ve ahlaki anlamda çok şeyler öğrendiğim değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Nevin Sağsöz'e,

Eğitimim boyunca destek ve yardımlarını gördüğüm, yetişmemde büyük emekleri olan değerli öğretim üyeleri Yrd. Doç. Dr. Zeynep Özcan Dağ' a, Yrd. Doç. Dr. Özlem Banu Tulmaç'a, Yrd. Doç. Dr. Yüksel Işık'a ve Yrd. Doç. Dr. Cemile Dayangan Sayan'a,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim, asistanları ve kardeşleri olmaktan bir ömür onur duyacağım değerli hocalarım Prof. Dr. Volkan Noyan'a, Doç. Dr. Aykan Yücel'e ve Doç. Dr. Yavuz Şimşek'e,

Bu çalışma için elini taşın altına koymaktan çekinmeyen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Üçler Kısa'ya

İş arkadaşı olmaktan da öte, bana aile ve kardeşlik duygusunu yaşatan asistan arkadaşlarım Dr. Ceyhan Taşdelen'e, Dr. Şükrü Bakırcı'ya, Dr. Sabri Kurtay'a, Dr. Funda Erdoğan'a, Dr. Onur Coşkun'a ve aynı çalışma ortamını paylaştığım hemşire, ebe ve klinik personeli arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde şüphesiz en büyük pay sahibi olan, her türlü cefayı birlikte göğüslediğim, başarılarımın arkasındaki gizli güç olan anneme, bir yerlerden beni görmesini ümit ettiğim rahmetli babama ve Meleşime,

Ve bu zorlu hayat yolculuğunda beni hiç yalnız bırakmayan, tüm sevgisi, ilgisi ve desteğiyle yanımda olan, ömrümü anlamlı kılan hayat arkadaşım Dr. Gözde Bulanık'a

en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

II. İÇİNDEKİLER

Önsöz	I
İçindekiler	II
Özet	IV
Abstract	V
Kısaltmalar	VI
Tablo-Şekil Listesi	VII
1-Giriş ve Amaç	1
2-Genel Bilgiler	3
2.1. Hiperemezis Gravidarum	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyopatogenez	5
2.1.4. Teşhis, klinik özellikleri ve laboratuvar	12
2.1.5. Ayırıcı Tanı	14
2.1.6. Komplikasyonlar	15
2.1.7. Tedavi	16
2.1.8. Prognoz	23

2.2. Serbest Radikaller	24
2.2.1. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri	24
2.2.2. Antioksidan Savunma Sistemleri	26
2.3. İskemi Modifiye Albumin	28
2.4. YKL-40	30
3- Gereç ve Yöntem	33
4- İstatistiksel Analiz	35
5- Bulgular	35
6- Tartışma	40
7- Sonuç ve Öneriler	43
8- Kaynaklar	45

III. ÖZET

HİPEREMEZİS GRAVİDARUMLU VE NORMAL GEBELERDE SERUM YKL-40 VE İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN (İMA) DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

AMAÇ: Çalışmanın, inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılan YKL-40 proteininin ve oksidatif bir belirteç olan İMA düzeylerinin hiperemezis gravidarumlu ve sağlıklı gebelerde karşılaştırılmasıdır.

YÖNTEM: Çalışmamız, Kırıkkale Üniversitesi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan onay alınarak Nisan 2015-Aralık 2015 tarihleri arasında vaka kontrol çalışması olarak planlandı. Toplam 35 sağlıklı ve 35 hiperemezis gravidarumlu gebe çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya, polikliniğimize başvuran 6-14. gestasyonel hafta aralığında, tekil, normal fetal anatomiye sahip, kronik ilaç kullanımı ve ek hastalığı bulunmayan gebeler dahil edildi. Olguların hepsinin demografik verileri (yaş, gravida, parite, abortus ve kürtaj), şikayetleri, boy ve kiloları, ultrasonografik olarak ölçülen baş-popo mesafesi (CRL), gebelik sırasındaki kilo kayıpları, önceki gebelik öyküleri kayıt altına alındı. Her hastadan laboratuvar tetkikleri olarak hemogram, tam idrar tetkiki, biyokimyasal testleri, tiroid fonksiyon testleri istendi.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerden İMA ve YKL-40 ölçümü için alınan venöz kanlar non-heparinize tüplere alınarak santrifüj edildi. Santrifüj sonrası kanlar -20 C° de saklandı. Hedeflenen hasta ve kontrol grubu sayısına ulaşıldıktan sonra numuneler oda ısısına getirilerek İMA ve YKL-40 serum düzeyleri hazır ticari kit kullanılarak ölçüldü. Tüm bulgularla ilgili istatistiksel analiz yapıldı, p değeri < 0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR: Olguların temel demografik özellikleri (yaş, gravida, parite, gebelik haftası ve vücut kitle indeksi) arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Grupların temel laboratuvar tetkikleri karşılaştırıldığında, serum kan üre azotu (BUN), kreatinin ve potasyum değerleri hiperemezis gravidarumlu gebelerde yüksek bulundu ancak istatistiksel anlamlılık yaratacak farklılık saptanmadı. Grupların İMA değerlerinde istatistiksel anlamlılık yaratacak fark saptanmadı ($p>0,05$). YKL-40 değerlerinde ise, ortanca YKL değeri hiperemezisli gebelerde daha yüksek saptansa da, istatistiksel anlamlılık yaratacak farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

SONUÇ: Serum YKL-40 ve İMA seviyelerinin hiperemezis gravidarumun öngörülmesinde hatta tedavinin erken planlanmasında kullanılabilirliğini kanıtlamak için daha geniş hasta gruplarını kapsayan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİME: Hiperemezis gravidarum, iskemi modifiye albumin, YKL-40, oksidatif stres, inflamasyon

IV. ABSTRACT

COMPARISON OF SERUM YKL-40 AND ISCHEMY MODIFIED ALBUMIN (IMA) LEVELS BETWEEN PREGNANTS WITH HIPEREMESIS GRAVIDARUM AND NORMAL PREGNANTS

AIM: Aim of this study is to compare the levels of YKL-40 protein as an inflammatory marker and IMA as an oxidative marker among pregnant with hiperemesis gravidarum and normal pregnant

METHOD: Our study was designed as a case-control study, with Kırıkkale University Presidency of Ethics Committee approval, between April 2015-December 2015. Totally 35 pregnant, healthy and with hiperemesis gravidarum, were included to study.

Pregnant between 6+0 week and 13+6 weeks of gestation, singleton pregnancy, with normal fetal anatomy, no chronic use of drug and concomitant medication were included to study.

Demographical data (age, gravidity, parity, abortion and curretage), complaints, weight and height, crown-lump length measured sonographically, weight loss during pregnancy, previous pregnancy history of the all pregnant were recorded. Complete blood count, complete urine analyse, biochemical tests and thyroid function tests were taken.

All blood samples of the pregnant who were included to the study which taken to non-heparinased tubes were centrifuged. Centrifuged blood samples were stored at -20°C .

After reaching adequate case and control patient number blood samples were melt to room temperature and measured by commercial instant kits. All data used for statistical analyse, $p < 0,05$ was considered significant.

FINDINGS: There was no significant demographical feature (age, gravidity, gestational age, body mass index) difference between cases. Blood urea nitrogen (BUN), creatinine and potassium levels were higher among pregnant with hiperemesis gravidarum but this was not statistically significant.

No statistical significant difference was detected at IMA levels between the groups ($p > 0,05$). Median level of YKL-40 was higher among pregnant with hiperemesis gravidarum but there was no statistical difference ($p > 0,05$).

RESULTS: More comprehensive studies with more number of patients needed to prove the efficacy of YKL-40 and IMA levels in order to predict hiperemesis gravidarum and even early planning of the treatment

KEY WORDS: Hiperemesis gravidarum, ischemia modified albumin, YKL-40, oxidative stress, inflammation.

V. KISALTMALAR

İMA: İskemi Modifiye Albumin

CRL: Baş-Popo Mesafesi

BUN: Kan Üre Azotu

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

H. pylori: Helicobacter Pylori

β -hCG: İnsan Koryonik Gonodotropin

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

PGE2: Prostaglandin E 2

C3: Kompleman 3

C4: Kompleman 4

NK: Natural Killer

IL: İnterlökin

TNF-alfa: Tümör Nekroz Faktör-alfa

CRP: C-Reaktif Protein

IUGR: İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı

PON-1: Paraoxanase-1

Puqe: Pregnancy Unique Quantification of Emesis and Nausea

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

SOD: Süperoksit Dismutaz

DM: Diyabetes Mellitus

χ^2 : Ki-kare

MDA: Malondialdehit

TAS: Total Antioksidan Seviye

TOS: Total Oksidan Seviye

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

Na: Sodyum

K: Potasyum

Ca: Kalsiyum

VI. TABLO-ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1: Puçe testi	14
Tablo 2: Hiperemezis Gravidarum Ayırıcı Tanısı	15
Tablo 3: Teratojenite Açısından FDA Sınıflaması	17
Tablo 4: Hiperemezis gravidarumun medikal tedavisinde kullanılan ilaçların gebelik kategorileri	18
Tablo 5: Grupların temel özelliklerinin karşılaştırılması	36
Tablo 6: Grupların temel laboratuvar tetkiklerinin karşılaştırılması	37
Tablo 7: Grupların İMA ve YKL-40 düzeylerinin karşılaştırılması	38
Tablo 8: Grup-Parite Çapraz Tablosu	39
Tablo 9: Sigara- Grup Çapraz Tablosu	39
Şekil 1: Grupların İMA ve YKL-40 düzeyleri karşılaştırma grafiği	38

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelikte, özellikle ilk trimesterde gastrointestinal sistem sık olarak etkilenmektedir ve bununla ilgili en sık gözlenen semptom bulantı-kusma olmaktadır (1).

Bulantı-kusma şikayeti, şiddeti değişmekle beraber gebelerde %50-80 sıklıkta görülmektedir (2, 3).

Gebelikte bulantı-kusma yakınması, çoğu kez son adet tarihinden itibaren 5. haftada başlayarak 8-12. haftalarda zirveye ulaşır ve daha sonra kendiliğinden azalarak 16. haftaya gelmeden ortadan kalkar. Ancak gebelerin %10'unda semptomlar tüm gebelik boyunca sürmektedir (4).

Bulantı kusma şikayeti olan gebelerin %0,3-2' sinde de daha ağır bir klinik tablo olan hiperemesis gravidarumla karşılaşılmaktadır (5).

Her ne kadar kesin tanı kriterleri belirtilmemiş olsa da hiperemesis gravidarum, inatçı bulantı kusma, beslenme bozukluğu, ketonüri, kilo kaybı (%5' ten fazla), asit-baz bozukluğu, elektrolit dengesizliği (özellikle de hipopotasemi) ve dehidratasyon (kan üre azotu, kreatinin bozukluğu) ile giden bir klinik tablodur (6, 7).

Oluşan klinik tabloda serumdaki yüksek steroid hormonlar ve insan koryonik gonadotropin hormon (β -hCG) konsantrasyonları, alerjen faktörler, metabolik, infektif, nörotik ve psikosomatik bozuklukların rolü olduğu düşünülmekle birlikte nedeni net olarak kanıtlanamamıştır (8).

Hiperemesis gravidarumda olası risk faktörleri arasında; plasental dokunun arttığı durumlar (çoğul gebelik, gestasyonel trofoblastik hastalık), aile hikayesi, önceki gebeliklerinde hiperemesis gravidarum öyküsü, ilk gebelik, genç yaş, düşük sosyoekonomik düzey ve obezite sayılmaktadır (9).

Son yıllarda oksidatif stres artışının ve inflamatuvar bozuklukların hiperemesis gravidarum gelişmesinde rol oynadığına yönünde çeşitli yayınlar ortaya konulmuştur (10-14) .

Akut iskemik durumlarda, albüminin N-terminus bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalarak bir varyant metabolik protein oluşmaktadır. Bu değişim, iskemi modifiye albümin (İMA) olarak isimlendirilir (15).

YKL-40; Human cartilage glycoprotein 39 (HC-gp39), Glikozil hidrolaz 18 chondrex 38 kDa heparin binding glycoprotein, Chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1) olarak da bilinen 40 kDa ağırlığında heparin ve chitin-binding bir glikoproteindir (16).

YKL-40 invitro; nötrofiller, makrofajlar ve vasküler düz kas hücrelerinin farklılaşması sürecinde, artritik kondrositte, fibroblast like synovial hücreler gibi birçok hücreden sekrete edilir ve sekresyonu için doğal bağışıklık sistemi aktivasyonu gerekir (17).

Bizim çalışmamızın amacı hiperemesis gravidarum erken tanı ve tedavisine destek olmak amacıyla, etyopatogenezinde oksidatif, immun ve inflamatuvar bozukluk olabileceği düşünülen hiperemesis gravidarum hastalarında, inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılan YKL-40 proteininin ve oksidatif bir belirteç olan İMA düzeylerindeki değişikliklerin saptanmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 HİPEREMEZİS GRAVİDARUM

2.1.1 Tanım

Gebelikte, özellikle ilk trimesterde gastrointestinal sistem sık olarak etkilenmektedir ve bununla ilgili en sık gözlenen semptom bulantı-kusma olmaktadır (1).

Bulantı-kusma şikayeti, şiddeti değişmekle beraber gebelerde % 50-80 sıklıkta görülmektedir (2, 3). Genellikle sabahları başlar ve tüm gün sürer (2).

Gebelikte bulantı-kusma yakınması, çoğu kez son adet tarihinden itibaren 5. haftada başlayarak 8-12. haftalarda zirveye ulaşır daha sonra kendiliğinden azalarak 16. haftaya gelmeden ortadan kalkar. Ancak gebelerin %10'unda semptomlar tüm gebelik boyunca sürmektedir (4).

Hiperemesis gravidarum, gebelikte görülen bulantı-kusmanın daha ağır tabloda görüldüğü ve bu tabloya kilo kaybı (vücut ağırlığının %5'i), dehidratasyon, ketozis, elektrolit ve asit-baz dengesizliği ve daha şiddetli vakalarda Wernicke ensefalopatisi, hepatik ve renal yetmezliğin eşlik edebileceği bir klinik tablodur (18, 19, 20).

Birçok hastada 20. gebelik haftasından önce sonlanmaktaysa da nadiren bulguların gebelik boyunca devam ettiği inatçı vakalarla da karşılaşılabilir ve semptomlar 10. gebelik haftasından sonra ilk kez oluşmuş ise diğer medikal durumlar düşünülmelidir (20).

2.1.2 Epidemiyoloji

Gebelikte daha ağır bulantı kusma tablosuyla seyreden hiperemesis gravidarum görülme insidansı, toplumdan topluma değişmekle birlikte %0,3-2 civarında kabul edilmektedir (5) ve yapılan bir çalışmada, bulantı şikayeti 1.

trimesterde yaklaşık %91 görülürken son trimesterde bu oran %3'e inmektedir (21).

Grijbovski ve arkadaşları (22), hiperemesis gravidarumun popülasyonlara göre görülme insidansının değişkenlik gösterdiğini, etnik ya da ailevi eğiliminin olduğunu göstermişlerdir. Gelişmiş batı ülkelerinde ve şehirde yaşayanlarda sık görülmekle birlikte; Afrika, Alaska, Japonlar hariç Asya toplumlarında daha az görüldüğü bildirilmiştir (23).

Kusma semptomu, daha çok ilk gebelikte görülmekle birlikte genç bayanlarda, sigara içmeyenlerde, obez olanlarda daha çok görülmektedir. Çoğul gebeliklerde ilk trimesterde bulantı-kusma daha sık görülmektedir (24, 25).

Ciddi bulantı kusmalarla seyreden hiperemesis gravidarum, Amerika Birleşik Devletleri' inde yılda yaklaşık 59000 gebenin hospitalize edilmesine yol açmakta olup insidansı %0,5 olarak bulunmuştur (26, 27).

Hiperemesis gravidarumla ilgili risk faktörleri, vücut kitle indeksinin (VKI) artması (28), çoğul gebelik (19), trofoblastik hastalıklar (21), önceki gebeliklerde hiperemesis gravidarum olması (19, 29) ve nulliparitedir (28). Sigara içimi ve ileri maternal yaş ile hiperemesis gravidarum arasında negatif korelasyon saptanmıştır (28).

Hiperemesis gravidarum ile gebeliğin indüklediği hipertansiyon veya preeklampsi arasında ise herhangi bir ilişki bulunamamıştır (29).

Yapılan bir çalışmada ilk gebeliklerinde hiperemesis gravidarum saptanan hastaların ikinci gebeliklerinde hiperemesis görülme riski aynı partnerle %16 iken partner değiştirilmesi durumunda %10,9 olarak bulunmuştur (24).

Dodds ve arkadaşları (22) ise yaptıkları çalışmada gebeliğinde hiperemesis nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların bir sonraki gebeliğindeki hastaneye yatış oranını yaklaşık %20 olarak bulmuştur.

2.1.3 Etyopatogenez

Hiperemesis gravidarumda patogenez tam olarak bilinmemektedir (5). Gebeliğin erken dönemindeki hormonal değişikliklerin, bazı metabolik bozuklukların, gastrointestinal sistemdeki motilite bozukluklarının, psikososyal faktörlerin ve son zamanlarda Helicobakter pylori (H. pylori)'nin patogenezde rol oynayabileceği öne sürülmekle birlikte (30-33), hiperemesis gravidarumun heterojenik bir hastalık olduğu düşünülmektedir (34).

Hiperemesis gravidarum insidansı, çoğul gebelikte ve molar hastalıkta yüksek olduğundan, hastalığın insan koryonik gonadotropin (β -hCG) düzeyi ile ilişkisi öne sürülmüş ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (25, 26, 28, 35).

Etyopatogenezinde rol alabilecek nedenler aşağıda sıralanmıştır;

2.1.3.1 Human Koryonik Gonadotropin

Gebeliğin ilk haftalarından itibaren, korpus luteumdan progesteron salgılanmasının sürdürülmesi için β -hCG giderek artan miktarlarda üretilerek 60 ila 80. günlerde en yüksek seviyesine ulaşmaktadır. Gebeliğin ikinci 3 ayından sonra ise, progesteron üretimi tamamen plasenta tarafından karşılandığından artık β -hCG ye ihtiyaç kalmaz ve doğuma kadar serumda çok düşük miktarlarda bulunur (36,37).

β -hCG seviyesinin en üst seviyede olduğu dönem bulantı-kusmanın arttığı dönemdir ve yapılan çalışmalar yüksek β -hCG seviyesinin bulantı kusma ile ilişkili olduğunu göstermektedir (38).

Çoğul gebelik ve mol hidatiform gibi β -hCG seviyesinin dolaşımda normalden çok daha fazla olduğu durumlarda, bulantı-kusma yakınmalarının daha uzun süreli ve şiddetli olması bu görüşü desteklemektedir (27).

Ayrıca, bazı çalışmalarda yine β -hCG düzeyinin yüksek olduğu trizomi 21'li gebeliklerde de bulantı-kusmanın fazla olduğu bildirilmiştir (39).

Bununla birlikte, hiperemesis gravidarumlu gebelerle sağlıklı gebeleri karşılaştıran çalışmalarda serum β -hCG seviyelerini yüksek bulan araştırmacıların yanı sıra, farklılık bulamayanlar da vardır (40, 41).

Sigara içmek, gebelikte önerilmeyen bir alışkanlık olsa da; β -hCG düzeylerini azalttığı ve bu hastalarda bulantı-kusmanın daha az görüldüğüne dair çalışmalar bulunmaktadır (42).

2.1.3.2 Östrojen

Östrojen ve metabolitlerinin santral sinir istemi üzerinden direkt ve mide boşalımı üzerine yavaşlatıcı etkisi, bulantı kusmayı artırıcı etkisi mevcuttur (43).

Yapılan çalışmalarda, gebelikteki bulantı-kusma ile östrojen düzeyleri arasındaki ilişki net olarak ortaya konulamamış olsa da, kombine oral kontraseptif kullanımı sırasında bulantı-kusmadan yakınan kişilerin gebeliklerinde de bulantı-kusma yakınmasının daha fazla olduğu belirtilmiştir (44).

Bir teori de, yüksek östrojen seviyelerinin olfaktör sinirleri daha duyarlı hala getirdiği görüşündedir. Östrojenin gebelik sırasında koku ve tat alma duyusunu değiştirdiği ve bulantı-kusma üzerine bu yolla etkisi olabileceği hipotezi mevcuttur (45-47). Ancak, daha sonraki çalışmalarda gebelikteki bulantı ve kusma ile östrojen düzeyi arasındaki ilişki ortaya konamadığından östrojenin rolü tam olarak bilinmemektedir. Östrojen ve progesteron seviyesinin pik yaptığı üçüncü trimesterde bulantı kusma şikayetinin bulunmaması da sebebin seks hormonları ile ilişkili olmadığı görüşünü güçlendirmektedir (48, 49).

2.1.3.3 Progesteron

Progesteron da tek başına veya östrojenle birlikte bulantı-kusmaya neden olabilmektedir. Progesteronun mide düz kas kontraksiyonu ve motilitesini azalttığı, bu nedenle mide boşalmasını geciktirerek bulantı-kusmaya neden olduğu bilinmektedir. Erken gebelik döneminde progesteronun ana kaynağı korpus luteumdur (50).

Yapılan çalışmalarda, korpus luteumun büyüklüğünün progesteron seviyesi ve semptomlar ile korele olduğu ve korpus luteumun sağda oluşu portal

vene daha fazla drenaja neden olarak, yüksek bir progesteron seviyesine yol açtığı ve bulantı-kusmanın şiddetli olmasına neden olduğu bildirilmiştir (51). Bununla birlikte, progesteron düzeyi ile bulantı kusma arasındaki ilişki netlik kazanmamıştır (21, 52). Bulantı-kusması olan ve olmayan gebe grupları arasında serum progesteron seviyeleri arasında farklılık gösteremeyen araştırma sonuçları da bulunmaktadır (28, 53).

Gill ve arkadaşları ise (53), yaptıkları çalışmada yüksek progesteron seviyesinin motilin hormonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Motilinin inhibisyonuyla birlikte gastrik boşalma zamanının kısalması bu semptomlara neden olabileceği bildirilmiştir (43, 51, 53).

2.1.3.4 Tiroid Hormonları

Yapılan çalışmalarda, hiperemesis gravidarum tablosundaki gebelerin 2/3'ünde geçici bir hipertiroidi olduğu saptanmıştır (54) ve gebelerdeki yüksek β -hCG seviyesi ile hipertiroidizmin bulantı- kusma ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (40). Birçok klinik çalışma sonucu, β -hCG seviyeleri ile bulantının şiddeti ve tiroid stimülasyon derecesinin korele olduğu gösterilmiştir (55).

Hipertiroidin bulantı-kusmayla olan ilişkisi, doğrudan tiroid bezinin fazla çalışmasından ziyade, β -hCG'nin moleküler olarak tiroid stimulan hormona (TSH) olan benzerliği sayesinde, ikincil olarak ortaya çıkan bir durumdur (40).

Hiperemesis gravidarumlu hastalarda görülen geçici hipertiroidizmin nedeni tam olarak anlaşılmasına rağmen β -hCG'nin bu olayın patogenezinde temel rolü oynadığı düşünülmektedir ve farklı çalışmalarda β -hCG'nin tirootropik aktivitesi belirtilmiştir (56-59).

Ayrıca bazı görüşler, erken gebelik dönemlerinde β -hCG'nin bir tiroid stimulan hormon gibi davranıp gestasyonel bulantı ve kusmaya neden olduğunu savunmuşlardır. Buna göre, hiperemesis gravidarumlu gebelerin 2/3'ünde oluşan geçici hipertiroidi durumuna, β -hCG ile TSH'nin hem yapısal hem de etkiledikleri reseptörler yönüyle benzerlik göstermesi neden olmaktadır (40, 56, 57).

Yapılan çalışmalarda artan β -hCG'nin serbest T4'ü arttırıp, TSH'nin seviyesini azalttığı, ayrıca serbest T4 ve TSH seviyelerinin normale döndüğünde semptomların gerilediği gösterilmiştir (36,37).

Hiperemesis gravidarum ile birlikte görülen geçici hipertiroidizm genellikle ikinci trimester ortalarına doğru kendiliğinden gerilediğinden, antitiroid tedavisi bu hastalara önerilmemektedir. Bununla birlikte nabız ritmi 120 atım/dakika üzerinde seyreden ve palpable tiroid bezi olan hastalarda Graves Hastalığı ayırıcı tanıda mutlaka ekarte edilmelidir (60-62).

2.1.3.5 Prostaglandin E2 (PGE2)

Plasental PGE2 sentezi β -hCG tarafından stimule edilir ve gebeliğin 9-12. haftaları arasında pik yapar. Yapılan bir çalışmada, bulantı kusması olan 18 gebede semptomatik ve asemptomatik dönemde PGE2 düzeyi araştırılmış ve serum PGE2 düzeylerinin semptomatik dönemde anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (63).

2.1.3.6 Gastrointestinal Disfonksiyon

Gebelikte safra kesesi motilitesi azalması (64, 65), alt özefageal sfinkter basıncında azalma (66) ve intestinal motilitede azalma (67) gibi gastrointestinal sistemi etkileyen değişiklikler meydana gelir ve bu değişiklikler neticesinde hazımsızlık, retrosternal yanma ve kabızlık şikayetleri oluşmaktadır.

Gebelikte görülen hormonal değişikliklere (özellikle artmış progesteron seviyesi) bağlı olarak gastrointestinal sistem düz kaslarında kontraksiyon inhibisyonu oluşur. Sonuçta motilitede azalma ortaya çıkar, peristaltizm azalır. Bu hormonal değişiklikler aynı zamanda alt özefageal sfinkter basıncında azalmaya yol açmaktadır ve retrosternal yanma şikayeti olan gebelerin yarısında neden bu basınç azalmasıdır (68, 69).

Van Thiel ve arkadaşlarının (70) yaptığı çalışmada sfinkter tonusunun 36. haftada en aza indiği, doğum sonrasında ise giderek normale döndüğü saptanmıştır.

Hayvan modelleri ile yapılan bir çalışmada da yalancı gebelik oluşturulmuş alt özofagus sfinkter tonusunun anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (69). Kombine östrojen ve progesteron kullanımının tek başına bu hormonların verilmesinden daha fazla alt özofagus sfinkter basıncını azalttığı yine yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (71).

Normal gastrik peristaltizmin bozulduğu durumlar bulantıya yol açmaktadır ve nedeni tam olarak anlaşılamasa da gebelikte bulantı-kusması olanlarda da benzer şekilde mide disritmisi saptanmıştır (72).

2.1.3.7 Helicobakter Pylori Enfeksiyonu

Hiperemesis gravidarum etiolojisinde, özellikle son yıllarda en çok üzerinde durulan neden H. pylori enfeksiyonudur. Yapılan birçok çalışmada hiperemesis gravidarum ile H. pylori enfeksiyonu arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (73-78).

H. pylori, gastrik mukus tabakası altında, epitelle mukus arasında yaşayan, kendine özgü kemotaktik özellikleri olan, flagellalı, spiral görünümünde, mikroaerofilik, gram negatif bir bakteridir (79).

H. pylori'nin gastrik kolonizasyonuna bağlı olarak gelişen gastrit tablosu, dünyada en sık karşılaşılan kronik enfeksiyondur ve görülme sıklığı ülkelere göre değişmekle birlikte %50 civarındadır. Bakteri ile enfekte olanların çoğu asemptomatiktir (80).

H. pylori gastritinin, peptik ülser ve buna bağlı komplikasyonlar, atrofik gastrit, malign dejenerasyon ve lenfoma gelişiminde etiyolojik bir ajan olduğu bilinmektedir ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1. derecede karsinojenler arasında kabul edilmiştir (81-84).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda doudenal ülserde H. pylori prevalansı %80-90, gastrik ülserde %60-75, gastritlerde %40-100, mide kanserinde %30-90 arasında değişmektedir (85-87).

Yapılan bir çalışmada H. pylori enfeksiyonu ile hiperemesis gravidarum arasında kuvvetli bir ilişki olduğu belirtilmiştir (88).

Benzer bir çalışmada ise gebelik nedeniyle artan steroid hormonların humoral ve hücresele immunitenin üzerine ya da vücutta sıvı-elektrolit dengesi üzerindeki etkileriyle gastrik asiditeyi değiştirerek, subklinik H. pylori enfeksiyonunun belirgin hale gelmesine yol açtığını öne sürmüşlerdir (89).

2.1.3.8 İmmünolojik Nedenler

Gebelik sürecinde fetüsü ve desiduaı maternal immuniteden korumak için bazı değişiklikler meydana gelmektedir. Eğer bu fizyolojik immun yanıtta değişiklik olursa bazı hastalıkların meydana geldiği bilinmektedir. Hiperemesis gravidarumun patogeneğinde de bahsedilen aşırı artmış immun yanıt olduğu öne sürülmektedir (90).

Yapılan bir çalışmada, hiperemesis gravidarumda kan ve uterin natural killer (NK) hücre ve ekstratimik T hücrelerinin arttığı saptanmıştır (90).

Ayrıca immünglobulinlerin, C3 (kompleman 3), C4 (kompleman 4) ve lenfosit seviyelerinin hiperemesis gravidarumlu gebelerde sağlıklı gebelere göre daha yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir (91).

Minagawa ve arkadaşları (47) tarafından yapılan çalışmada, gebelik süresince immun yanıt izlenmiş ve gebeliğin devamı için granülositler, NK ve ekstratimik hücrelerin aktivasyonunun gerekli olduğu saptanmıştır.

Yine inflamasyonun da hiperemesis fizyopatolojisinde rol oynadığı (14, 92) ve interlökin (IL) 6, tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa), C reaktif protein (CRP) gibi inflamasyonda rol oynayan sitokinlerin hiperemesis gravidarumlu hastalarda artmış olduğu görülmüştür (93, 94).

2.1.3.9 Oksidatif Nedenler

Gebelik, yüksek metabolik turnover ve doku oksijen kullanımını nedeniyle oksidatif stresin hakim olduğu fizyolojik bir durumdur (76).

Serbest radikallerin ve oksidatif stresin üreme ile ilgili birçok fizyolojik olayın düzenlenmesinde önemli rolü olduğu ve infertilite, gebelik kaybı, fetal embriyopati ve intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve preeklampsi gibi gebelik

komplasyonların etyopatogenezinde rol oynadığı daha önceki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (74).

Çalışmalar ayrıca, oksidatif stresin hiperemezis gravidarumla alakalı olduğunu (10, 76) ve antioksidan aktivitenin hiperemezis gravidarumlu gebelerde normal gebelere oranla çok daha düşük olduğunu göstermiştir (77, 78, 95).

Fait ve arkadaşları (75) tarafından da oksidatif aktivitenin hiperemezisli gebelerde normal gebelere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

Son yıllarda oksidatif stres artışının infertilite ya da hiperemezis gravidarum gibi patolojilere sebep olabileceği yönünde çeşitli yayınlar ortaya konulmuştur (14, 96, 97).

Hiperemezis gravidarum hastalarında yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)' le ilişkili bir antioksidan enzim olan paraoksonase-1 (PON-1) aktivitesinin azalmasının oksidatif stres ve inflamasyonu artırdığı gösterilmiştir (98).

2.1.3.10 Psikolojik Nedenler

Hiperemezis gravidarumun psikolojik altyapısıyla ilgili iki ana görüş bulunmaktadır. İlki konversiyon ve somatizasyon bozukluğu, ikincisi ise strese verilen yanıtıdır (73).

Etyolojiye yönelik en eski açıklamalar psikanalistler tarafından yapılmıştır ve bu durum konversiyon ya da somatizasyon olarak yorumlanmıştır (99). Bulantı-kusmanın özellikle psikolojik çatışmalar nedeni ile gebeliğe karşı bir tepki olarak geliştiği düşünülmektedir (73).

Hiperemezis gravidarumun kişiliği gelişmemiş, bağımlı, histerik, depresif veya sinirli yapıdaki kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (100). Gebenin ev ortamından ayrılması ya da tekrar dönmesinin hastalık bulgularının gerileme veya şiddetlenmesine yol açabilmesi, ayrıca hipnoz ve antidepresan kullanımı gibi psikiyatrik tedavi yöntemlerinin tedavide faydalı olabileceğinin gösterilmiş olması, hastalara yaklaşımda psikolojik faktörlerin de göz önünde bulundurulmasını gerektirmektedir (101, 102).

2.1.3.11 Diğer Nedenler

Beslenme bozukluğu, vestibüler sistemde meydana gelen değişiklikler, genetik yatkınlık nedenler arasında sayılmaktadır (29).

Schiff ve arkadaşlarının (22) yaptığı çalışmada bilinmeyen nedenlerle dişi fetüs hiperemezis gravidarum riskini 1,5 kat artırmaktadır.

2.1.4 Teşhis, Klinik Özellikler ve Laboratuvar

Hiperemezis gravidaruma bağlı bulantı ve kusma, genellikle gebeliğin 5-6. haftaları arasında başlar, 9. haftada pik yapar ve 16-20. haftalar arasında sonlanır (103, 104).

Bulgular, genellikle 20. gebelik haftasından önce sonlanmaktaysa da bazı hastalarda gebelik boyunca devam edebilmektedir (29).

Gebelikteki bulantı-kusmanın özgün bir muayene bulgusu yoktur. Bulantı-kusmanın daha şiddetli formu olan hiperemesis gravidarumda ise asit-baz bozukluğu, elektrolit dengesizliği (özellikle de hipopotasemi), dehidratasyon, ketonüri ve % 5' den fazla kilo kaybı görülür. Tanı, bulantı kusmaya neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanmasıyla konulur (103).

Kusmalarla ekstrasellüler sıvı kaybı sonucu, kanda hipovolemi ve hemokonsantrasyon başlar. Hematokrit yükselir, idrar miktarı azalır. Başlangıçta yüksek olan idrar dansitesi sonraları düşer. Böbrek tubuluslarında dejenerasyon meydana gelir (103).

Depo enerji kaynakları kullanıldığı için hızla kilo kaybı gelişir. Glikojen depoları tükendikçe yağ depoları kullanılmaya başlanır. Yağ metabolizmasının ürünü olan keton cisimleri açığa çıkar ki idrarda görülen ketonürinin sebebi budur. Açlık asidozu meydana gelir ve uzun dönemde, kusmalar nedeniyle hipokloremik alkaloz daha ön plana geçer (104,105).

Oligüri nedeniyle açığa çıkan potasyum vücuttan uzaklaştırılmadığından ileri vakalarda hiperpotasemi ve buna bağlı EKG bulguları, genel adinami, apati görülür. Nutrisyona bağlı hipoproteinemi özellikle hipoalbuminemi izlenir. Serum transaminazları yükselir (105-108).

Teşhis konulduğunda, çoğul gebelik ve hidatiform mol ekarte edilmelidir. Hiperemesis gravidarumun iyileşme süreci yavaştır ve bu süreç içerisinde sık sık relapslar göstererek hospitalizasyon gerektirebilir (19).

Dirençli bulantı kusma şikayetiyle başvuran gebelerde detaylı bir anamnez alınarak fizik muayene yapılmalı; tüm etiyolojik faktörler gözden geçirilerek öncelikle düşünülen patolojiyi ortaya koymak üzere seçilen laboratuvar testleri istenmelidir (106).

Fizik muayenede batın muayenesinin normal olması, organomegali görülmemesi, ateş olmaması, ense sertliğinin olmaması, alt ve üst solunum yollarına ait bir enfeksiyon bulgusunun olmaması, idrar yolu enfeksiyonuna dair bir yakınma olmaması ve laboratuvar sonuçlarının normal olması bulantı-kusmanın gebeliğe bağlı olduğunu düşündürür (107).

Bulantı-kusmanın şiddetinin değerlendirilmesinde elektrolit değerleri, hastanın kilo kaybı, kanda ve/veya idrarda aseton varlığı sık kullanılan laboratuvar araçlarıdır. Bulantı-kusmanın şiddetini değerlendirmenin nesnel olarak yapılabilmesi için de bazı puanlama sistemleri de önerilmiştir. Bu geliştirilen puanlama testlerinden asıl olarak kemoterapiye bağlı bulantı-kusmanın değerlendirilmesi için geliştirilmiş olan Rhodes testi gebeliğe bağlı bulantı kusmanın değerlendirilmesi için de kullanılmaya başlanmıştır (108, 109).

Rhodes puanlama sisteminden esinlenerek hazırlanan, daha basit sorguların etkinliğini irdeleyen başka çalışmalar da yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda önerilen testlerden biri olan Puqe (Pregnancy Unique Quantification of Emesis and Nausea)'nin, Rhodes kadar değerli ve hassas bir değerlendirme aracı olduğu saptanmıştır (110, 111).

Puqe testi, bulantı ataklarının sayısını, kusma sayısını ve öğürme sayısını sorgulamaktadır. Puqe testi ile Rhodes testinden elde edilen sonuçlar arasında sıkı bir uyum görülmüştür (110).

Puqe testinin değerlendirmesinde toplam puan 3-6 ise hafif, 7-12 ise orta, 13-15 ise ağır düzeyde bulantı kusma olarak değerlendirilmiştir (110) (Tablo 1).

Tablo 1: Puçe Testi (110)

1.Son 12 saat içerisinde kaç kez bulantı yada mide rahatsızlığı hissettiniz?				
()Hiç (1 puan)	() 1 kez (2 puan)	() 2-3 kez (3 puan)	() 4-6 kez (4 puan)	() 7 ve daha fazla (5 puan)
2.Son 12 saat içerisinde hiç kustunuz mu?				
()Hiç (1 puan)	() 1 kez (2 puan)	() 2-3 kez (3 puan)	() 4-6 kez (4 puan)	() 7 ve daha fazla (5 puan)
3.Son 12 saat içerisinde kaç kez öğürdünüz veya bir şey çıkarmadan kuru bulantınız oldu?				
()Hiç (1 puan)	() 1 kez (2 puan)	() 2-3 kez (3 puan)	() 4-6 kez (4 puan)	() 7 ve daha fazla (5 puan)

2.1.5 Ayırıcı Tanı

Hiperemesis gravidarum ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar tablo halinde aşağıda özetlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Hiperemezis Gravidarum Ayırıcı Tanısı (112)

Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	Gastroenterit Bilier sistem hastalıkları Hepatit İntestinal Tıkanıklıklar Pankreatit Peptik ülser Apandisit
Genitoüriner Hastalıklar	Pyelonefrit Üremi Dejenere myom Torsiyon Böbrek taşı
Metabolik Hastalıklar	Diyabetik Ketoasidoz Porfiri Addison Hastalığı Hipertiroidi
Nörolojik Hastalıklar	Pseudotümör cerebri Vestibuler lezyonlar Migren Santral sinir sistemi tümörleri
Gebelikle İlişkili Hastalıklar	Akut yağlı karaciğer Preeklampsi
İlaç Toksisitesi	

2.1.6 Komplikasyonlar

Anneye ait: Hiperemezis gravidarumda kilo kaybı, dehidratasyon, malnütrisyonla bağlı asidoz, kusmaya bağlı alkaloz, hipokalemi, kas güçsüzlüğü, tetani, K vitamini yetmezliğine bağlı koagülasyon bozuklukları ve psikolojik bozukluklar gibi tedavisi nispeten daha kolay olan selim komplikasyonlar

görülebileceği (113) gibi, hayatı tehdit edebilecek Wernicke ensefalopatisi, santral pontin myelinosis (osmotik demyeliniasyon sendromu) , Mallory-Weiss yırtıkları, özofagus rüptürü, pnömotoraks, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri görülebilmektedir (114).

Ayrıca hiperemeziste anemi ve periferik nöropatiye yol açan siyanokobalamin eksikliği görülebilir (113).

Bebeğe ait: Tsang ve arkadaşlarının (113) bebeğe ait komplikasyonları baz alan çalışmasında ortalama doğum ağırlığı, doğumdaki gebelik haftası, preterm doğum oranları, Apgar skorları, perinatal mortalite ve fetal anomali oranları yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık saptayamamışlardır.

2.1.7 Tedavi

Hiperemesis gravidarum etyoloji kesin olarak bilinmediği için, gebeliğe bağlı bulantı ve kusmaların tedavisi semptomlara bağlı olarak değişmektedir. Bu tedavi ise basit diyet düzenlemesinden parenteral nutrisyona kadar değişebilmekle birlikte (115) hiçbir tedaviden yarar görmeyen hastalarda terminasyon önerilebilmektedir. Hiperemesis gravidarum sebebi ile gebeliğin sonlandırılması ilk defa 1813 yılında bildirilmiştir. Günümüzde hiperemesis gravidarum nedeniyle gebelik terminasyonu ciddi şekilde azalma göstermiştir.

Hiperemesis Gravidarumlu hastalarda tedavi, destekleyici tedavi şeklindedir. Tedavideki amaç, bulantı-kusma semptomlarını azaltmak, dehidratasyonu ve elektrolit anormalliklerini düzeltmek, hastalığa bağlı komplikasyonların gelişimi önlemektir (1, 116).

Hospitalizasyon ise, ketotik olan ve yeterli hidrasyonu sağlayamayan, genel durumu bozuk hastalara önerilir. Fakat hastane dışı tedavi şeklinde intravenöz sıvı tedavisi ve antiemetik desteği ile evde bakım öneren merkezler de vardır (116-118).

Hospitalize edilen hastalarda, kusma epizotlarının sayısı, sıvı-katı gıda tolere edip edememesi, anne kilosu, ketonüri ve serum elektrolit takibi günlük olarak yapılmalıdır (116).

Hiperemesis gravidarum tedavisinde esas olan intravenöz sıvılarla hipovoleminin ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesidir. Dehidratasyon düzelen dek oral gıdadan kaçınılmalıdır. Daha sonra, tolere edilebildiği kadar az ve sık aralıklarla önce sıvı sonra katı gıdalara geçilmelidir (117).

Konservatif önlemlere rağmen semptomları devam eden gebelerde, farmakolojik tedavi uygulanması gerekebilir. Bu durumda antiemetiklerin gebelikte kullanılması hem hekimler hem de hastalar tarafında kaygı yaratmaktadır. İlaçların teratojenitesinin değerlendirilmesindeki en önemli iki durum, hayvan çalışmalarının insanlardaki teratojenite açısından kesin bir kriter olmaması ve gebeler üzerinde ilaç çalışmalarının etik olmamasıdır. Klasik olarak, teratojenik aralık son menstruasyondan sonraki 31-71. günler arası veya gebeliğin ilk 10 haftası olarak tanımlanmaktadır (119, 120).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından, teratojenik riski belirtmek amacı ile ilaçların gebelikte kullanımı 5 kategoriye ayrılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3: Teratojenite Açısından FDA Sınıflaması (10)

Kategori A	İnsanlarda yapılan çalışmalarda fetal risk gösterilmemiştir
Kategori B	Hayvan çalışmalarında risk yok fakat insan çalışmaları yetersiz ya da hayvanlarda gösterilen hafif risk
Kategori C	Hayvan çalışmalarında risk gösterilmiş fakat insan yetersiz veya insan ya da hayvan çalışması yok
Kategori D	İnsan çalışmalarında fetal anomaliler saptanmış fakat potansiyel faydaları daha önemli olabilir
Kategori X	İnsan ve hayvanlarda fetal anomaliler sebebiyle gebelikte kontendikedir.

Antiemetik ilaç kullanımı hekimler için de hastalar için de verilmesi zor bir karar olarak görülmektedir. Hiperemezis gravidarumun medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar gebelik kategorilerine göre ayrılmıştır (Tablo 4)

Tablo 4: Hiperemezis gravidarumun medikal tedavisinde kullanılan ilaçların gebelik kategorileri (121)

İLAÇ ADI	KATEGORİSİ
Vitamin B6	A
Promethazine	C
Prochlorperazine	C
Doxylamine	B
Dimenhydrinate	B
Chlorpromazine	C
Droperidol	C
Diphenhydramine	B
Trimethobenzamide	C
Metoklopramid	B
Ondansetron	B
Metilprednizolon	C
Meklizin	B

Tedavide uygulanan yöntemler non farmakolojik ve farmakolojik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

1. Non–farmakolojik tedavi

- a) Diyet tedavisi
- b) Zencefil
- c) Alternatif tıp
- d) Psikoterapi

2. Farmakolojik tedavi

- a) Piridoksin (vitamin B6) ve Doxylamine
- b) Antiemetikler
- c) Motilite düzenleyici ilaçlar
- d) Antihistaminikler ve antikolinergikler
- e) Kortikosteroidler
- f) İntravenöz sıvı elektrolit replasmanı
- g) Enteral ve parenteral beslenme

1. Non- farmakolojik Tedavi:

a) Diyet Tedavisi: Gebeliğe bağlı bulantı kusmada ilk uygulanması gereken tedavi şeklidir (122). Aralıklı olarak büyük miktarlarda yemek yerine, sık sık ve azar azar yemesi önerilmelidir (122). Tuzlu kraker, fındık ve kuru tost tüketimi önerilmelidir. Yemekler karbonhidrat ve protein bakımından zengin, yağ ve asit bakımından fakir olmalıdır (115, 122, 123).

Mide boşalmasını geciktiren yağlı besinlerden uzak durulmalıdır. Sebze ve lifli gıdaların sindirimi uzun sürer. Limon ve portakal suları mide asiditesini artırır (122, 123).

Demir preparatları gastrik irritandır. Bu tip besinlerden uzak durup, başlıca protein ve karbonhidrat ağırlıklı beslenmeye hasta yönlendirilmelidir (124).

b) Zencefil (ginger): Alternatif tedavi ajanıdır. Özellikle Asya kültüründe uzun süredir bulantı-kusma tedavisinde kullanılan bitkisel bir ajandır. Zencefil ve plasebo etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda, gingerin gebelik sonuçlarını olumsuz etkilemeden bulantı kusmayı azalttığı gösterilmiştir (125-127).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, zencefilin bulantı-kusmayı düzeltmede B6 vitamini gibi etkinlik gösterdiğini göstermiştir (128). Günlük 1 gr (4x 250 mg) önerilmektedir. Fetotoksik etkisi tespit edilmemiştir (129, 130).

c) Akupunktur: Akupunktur son dönemlerde daha da popüler hale gelen alternatif bir tedavidir (131). Akupunktur tedavisinin bulantı kusma semptomlarını azaltmada placeboya göre çok daha başarılı olduğuna dair çalışmalar vardır (132-134).

d) Psikoterapi: Hiperemesis gravidarumun etiyolojisinde psikolojik altyapının da etkili olduğuna dair görüşler bulunduğu için tedavide de psikoterapi bir o kadar önem kazanmaktadır (73).

Anksiyete, depresyon, uyku bozuklukları hiperemesis gravidaruma eşlik edebilir. Trisiklik antidepresanlar, serotonin geri alım inhibitörleri gebeliğin ilk trimesterinde rölatif olarak kontrendikedir. Benzodiazepinlerin de ilk iki trimester boyunca teratojenik riskleri mevcuttur. Medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda psikoterapi uygulanabilir (73).

2. Farmakolojik Tedavi:

a) Piridoksin (vitamin B6) ve Doxylamine: Piridoksin suda çözünen bir vitamin olup lipid, protein ve karbonhidrat metabolizmasında koenzim olarak görev yapmaktadır. Vitamin B6 tek ajan olarak kullanılabildiği gibi doxylamine ile kombine preparatları da mevcuttur (132).

Araştırmalara göre günde 3 kere 25 mg'lık tabletler halinde alınan pridoksin' nin gebelik bulantı kusmalarını anlamlı olarak azalttığı tespit edilmiştir (131, 132). Antimetiklerle en çok kombine edilen ajan da pyridoxine' dir. Günlük

tedavi dozu 10-50 mg, 3x1 olarak başlanır ve yan etki gözlenmeden günlük doz 200 mg' a kadar arttırılabilir (135, 136).

Yapılan çalışmalarda, piridoxin' in hiperemesis gravidarumda bulantı üzerine etkili olduğu ancak kusma üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu durum yüksek ihtimalle doz bağımlıdır. Daha yüksek dozlar her iki semptom üzerine de etki görülmüştür (137).

Bendectin (debendox), doxilamin (antihistaminik) ve pyridoxin kombinasyonu olan ve bulantı-kusma üzerine çok etkili olan bir ajandır ancak teratojenitesinin belli olmaması nedeniyle güvenli ve etkili olduğuna dair çalışmalar olmasına rağmen 1983'den sonra marketlerden kaldırılmıştır (88, 138).

b) Antiemetikler: Destekleyici tedaviye semptomlarda gerileme olmayan hastalarda antiemetik ajanlar kullanılır (137).

Yapılan bir çalışmada, kadınların %75' inden fazlası antiemetik kullanımının teratojeniteyi arttırdığını düşünmüş ve buna bağlı olarak gebeliğin sonlandırılma isteği artmış olarak göstermişlerdir (121). Sistematik bir çalışma antiemetiklerin, bulantı kusma sıklığını azaltmada plaseboya üstün olduğunu göstermiştir (131).

c) Motilite Düzenleyici İlaçlar: Metoklopramid' in de alt ösefagus sfinkter basıncını artırarak hiperemesis gravidarumda etkili olduğu saptanmıştır (139).

d)Antihistaminikler ve Antikolinergikler: Antihistaminikler etkilerini direkt olarak H1 reseptör üzerinden ve vestibuler sistem üzerinden indirekt olarak kusma merkezini inhibe ederek göstermektedir. Diphenhydramin, meklizine, dimenhydrinan' ın kullanıldığı çalışmalarda plaseboya üstünlükleri gösterilmiştir (140). Gebe kadınlarda antihistaminiklerin kullanımıyla ilgili 2000-2004 yılları arasında yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada %100 güvenilir olduğu belirtilmiştir (9, 116).

Antiemetiklerin (antihistaminikler, dopamin modülatörleri ve ondansetron) kullanımıyla ilgili bir çalışmada, düşük doğum ağırlığı, prematürite, ve konjenital malformasyon oranlarında azalma olduğu gösterilmiştir (9, 141).

e) Kortikosteroidler: Steroidler standart tedaviye dirençli olgularda alternatif olarak kullanılabilir. Oral ya da parenteral yolla kullanımı mümkündür. Kortikosteroidlerin beyin sapındaki kemoreseptör trigger zonu etkiledikleri düşünülmektedir (142).

Steroid kullanımının hiperemezis gravidarumlu hastaların iyileşme sürecini hızlandırdığı ve aynı nedenlerle tekrar hastaneye yatırılma sıklığını azalttığı gösterilmiştir (142, 143). İki haftalık kısa süreli metilprednizolon tedavisinin prometazine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (35).

f) İntravenöz Sıvı Elektrolit Replasmanı: Hiperemezis gravidarum tedavisinde esas olan intravenöz sıvılarla hipovoleminin ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesidir. Yeterli sıvı alamayan ketotik her kadın hastanede tedavi edilmelidir. Uzun süren kusmalar hipokloremik metabolik alkalozaya yol açar. Tanı konulunca hastanın sıvı elektrolit açığı kapatılmalıdır.

Hastalara parenteral sıvı takılmalıdır. Birçok hasta iv hidrasyondan sonra iyileşme tarif eder. Kullanılan sıvılar ringer laktat veya salin olabilir. Gerekli ise potasyum klorür eklenebilir. Hızlı şekilde sodyumu yükseltmek santral pontin myelinozis gelişimine neden olabilir. Dekstrozu sıvı tedavisi öncesi 100 mg iv B1 vitamini (tiamin) uygulanmalıdır (144).

Tedavi sırasında günlük kilo, aldığı-çıkardığı ve elektrolit takibi yapılmalıdır (43).

g) Enteral ve Parenteral Beslenme (TPN): Diğer tedavi rejimlerine rağmen şikayetleri devam eden hastada son çare olarak enteral ve parenteral beslenme seçenekleri düşünülmelidir. Bu tedavi rejimlerinde hastanın günlük kalori ihtiyacını karşılayacak elektrolit, protein, yağ ve karbonhidrat içeren sıvılar verilmelidir (145).

Enteral beslenme, parenterale tercih edilmelidir. Parenteral beslenmede aminoasitler, glukoz, yağ emulsiyonları, vitamin ve elektrolitler bulunmalıdır. Gerekliyse potasyum desteği yapılmalıdır. Parenteral nutrisyon ise tedavinin son basamaklarından. TPN, komplikasyonlarının ciddiliğinden dolayı öncelikle tercih edilmemelidir ve tüm bu tedavilere cevapsız kalan inatçı bulantı

ve kusmalarda H. Pylori enfeksiyonundan şüphe edilmeli ve tanıya yönelik tedavi başlanmalıdır (145).

2.1.8 Prognoz

18. yüzyılda, gebelikteki bulantı ve kusmalar maternal ölüm sebeplerinden biri olarak kabul edilmiştir (146).

1940' lardan önce elektrolit ve asit-baz dengesinin yeterince iyi bilinmemesi sebebiyle hiperemesis gravidarum kaynaklı ölümler meydana gelmiştir. İngiltere' de 1931 ile 1940 yılları arasında 1 milyon doğuma karşılık 159 maternal mortalite rapor edilmiştir. Bugün hiperemesis gravidarum sebebiyle maternal mortalite yoktur ancak hastalığın gebelik prognozu hala tartışmalıdır. Çalışmaların çoğu fetal ve maternal morbidite ve mortalite açısından diğer gebeliklerden farklı olmadığını ortaya koymaktadır (68).

Bu hastalarda normal gebeliklerle karşılaştırıldığında spontan abortusların artmadığı (9, 146, 147), ölü doğumların daha az görüldüğü (9, 32) bildirilmiştir. Yine gebelik süresi, prematürite, konjenital anomali açısından fark olmadığı gösterilmiştir (9, 32, 146).

Buna karşılık semptomlarla prognoz arasında negatif korelasyon olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (32, 147, 148). Hiperemesis gravidarum gebelik prognozu açısından pozitif prediktör olarak görülse de ileri kilo kaybı (147), elektrolit bozuklukları (68) ile seyrettiği ve bu bozuklukların düzeltilmediği durumlarda düşük doğum ağırlığı, gelişme geriliği ve fetal anomaliler açısından risk faktörü oluşturabileceği bildirilmiştir (147, 149, 150).

2.2 SERBEST RADİKALLER

Reaktif ve kararsız yapılarından dolayı başka moleküller ile kolayca elektron alışverişine girerek onların yapısını bozan moleküllere "serbest radikaller" denmektedir. Çeşitli patolojik durumlar sonucu vücutta yapımı artan bu ürünler, hücresel düzeyde reaksiyonlara girerek hücre hasarını oluştururlar. Oluşan serbest radikaller hücrelerde başta DNA hasarı olmak üzere farklı

moleküller aracılığıyla oksidatif hasara neden olmaktadır (151, 152).

Reaktif oksijen türleri, metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilir ve organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana gelebilir. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılır. Bazı durumlarda, oksidanlardaki artış ve antioksidanlarda azalma önlenemez. Oksidan/antioksidan denge, oksidatif taraf lehine kayar. Sonuç olarak, 100' den fazla hastalığa neden olan oksidatif stres meydana gelir. Oksidan moleküller endojen olarak organizmada üretildiği gibi, dış çevreden de alınabilir (20, 30).

Plazma total peroksid konsantrasyonu ile, serum total protein, albümin, ürik asit, bilirubin ile vitamin C vücuttaki antioksidanlardır (153).

2.2.1 Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

a)Lipidlere Etki: Serbest radikallerin en önemli etkisi lipidler üzerine yaptığı etkidir ve lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır (71, 154). Lipid peroksitleri hücre zarlarının önemli bir komponentidir ve Fe, Cu gibi geçiş metallerinin varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Bu nedenle Fe veya Cu tuzları lipid peroksidasyonunun hızını artırırlar. Sonuçta hücre zarının akışkanlığını ve permeabilitesini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar. Lizozomal membranların tahribi, hidrolitik enzimlerin salınmasına ve intrasellüler sindirimine neden olur. Biriken hidroperoksitler direkt olarak toksik etki göstermenin yanı sıra duyarlı aminoasit kalıntılarını (metionin, histin, sistein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler (101, 102, 155).

b)Proteinlere Etki: Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır: 1) Aminoasitlerin modifikasyonu, 2) Proteinlerin fragmantasyonu, 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalarıdır (79).

Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler (80). Serbest radikallerin etkisiyle İmmunglobulin G ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur. Böylece normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin oksijen (O₂) veya hidrojen peroksit (H₂O₂) ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur (81, 82).

c) Karbonhidratlara Etki: Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar (80). İnflamatuar eklem hastalıklarında synovial sıvıya geçen polimorfonükleer lökositlerden ekstrasellüler sıvıya salınan H₂O₂ ve O₂ buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalarlar (82). Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunur. Bunun da oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunur (82).

d) DNA' ya Etki: Serbest radikallerin, DNA atakları mutasyonlara ve hücre ölümlerine yol açmaktadır. Hidroksil radikali bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA' ya ulaşır ve hücre disfonksiyonuna hatta ölümüne yol açar. Bu nedenle DNA kolay zarar görebilen bir moleküldür (156). DNA hasarlarının oluşumunda yer alan endojen reaksiyonlar oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon reaksiyonlarıdır. Nitrik oksid (NO) veya nitrojen dioksid (NO₂), peroksinitrit (ONOO⁻), dinitrojen trioksid (N₂O₃) ve nitrik asid (HNO₃) gibi reaktif ürünleri, nitrozasyon ve deaminasyon reaksiyonları ile mutajenik aktivite gösterirler (84, 85).

Baz ve şeker radikallerinin reaksiyonları; değişik modifiye baz ve şekerler, kontrolsüz baz dizilimi, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz

bağlarını meydana getirirler. Oksidatif DNA hasarları da denilen bu tip hasarlar mutagenezeze , kanserogeneze ve yaşlanmaya yol açmaktadır (86).

2.2.2 Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta “antioksidan savunma sistemi” adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar. Savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadırlar (87).

a)Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz (SOD): SOD, süperoksit anyonunun hidrojen perokside dismutasyonunu katalizler. SOD, glutatyonperoksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır (87, 119).

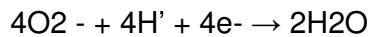


Katalaz: Hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır (120).

Glutatyon Peroksidaz: Hidrojen peroksidlerin indirgenmesinden sorumlu, selenyum atomu içeren sitozolik bir enzimdir (87).

Glutation-S-Transferazlar: Başta araşidonikasid ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı bir defans mekanizması oluştururlar (87).

Mitokondrial Sitokrom Oksidaz: Solunum zincirinin son enzimi olan sitokromoksidaz, aşağıdaki reaksiyonla süperoksitdetoksifiye eden enzimdir.



b)Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Askorbik Asit: Lipid peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipidleri oksidasyona karşı korur. Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. Fagositozda oksidatif parçalanma ürünlerinin zararlı etkilerini önler. E vitamini ile birlikte düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu engeller (116).

β -Karoten (Vitamin A ön maddesi): β -karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikaller biyolojik hedeflerle etkileşime girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak da etki ederek peroksit radikalleri oluşumunu önler (116, 117).

Vitamin E (α -Tokoferol): α -Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır (118).

Polifenoller: Fenoller, aromatik halkaya bağlı hidroksil grubu içeren etkili antioksidanlardır (118).

Transferin ve Laktoferrin: Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır (117).

Seruloplazmin: Demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer (118).

Albümin: Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. albümin yüzeyinde oluşacak olan hidroksil radikali albümin tarafından temizlenir. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan hidrojen klorür (HOCl)' ü hızlı bir şekilde temizler (118).

Ürik Asit: Kuvvetli demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipid peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir (117).

Bilirubin: Yağ asitlerini peroksidasyona karşı koruma görevine sahiptir (117).

2.3 İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN

Kanda en fazla bulunan protein insan serum albuminidir ve serum albümin konsantrasyonu 3,5-5,3 g/dL' dir. albümin karaciğerde sentezlenir ve plazma proteinlerinin %60'ını oluşturur (157).

albümin proteini 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasiti oluşturmuştur ve 585 aminoasitlik primer zincirden meydana gelmiştir (157).

Vücutta albümin sentezi beslenme durumu, serum onkotik basıncı, bazı sitokinler ve hormonlar ile kontrol edilmektedir (158, 159).

Tümör nekrozis faktör 1 ve interlökin 1 gibi inflamatuvar durumlarla ilişkili markerların arttığı durumlar albümin sentezini baskılar (160, 161).

Aminoasit deposu gibi görev yaparak karaciğerin protein sentezi aktivitesini destekleyen albümin, plazma onkotik basıncının ayarlanmasında da önemli rol oynar. albümin ayrıca kan pH' sının ayarlanmasında da tampon görevi görür (160).

Tiroksin, bilirübin, kortizol, östrojen, serbest yağ asitleri, warfarin ve penisilin gibi birçok ilacın; kalsiyum, magnezyum, hemin gibi metabolizma için önemli ya da toksik olan organik veya inorganik birçok maddenin transportunda görev alır (162).

Akut iskemik durumlarda, albuminin N-terminus bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalarak bir varyant metabolik protein oluşmaktadır. Bu değişim ölçülebilir ve İMA olarak isimlendirilir (163).

İlk olarak 90' lı yılların sonunda myokard iskemisinin değerlendirilmesi amacıyla albuminin kobalt bağlama kapasitesindeki değişme prensibine dayanan çalışmalar yapılmıştır. Bu test insan serum albumininin N terminal bölgesinin myokard iskemisi sırasında kobalta bağlanmasında azalma olduğunun tespitine dayanmaktaydı (162, 164).

David Bar ve arkadaşlarının (164) yaptıkları çalışmada perkütan koroner anjioplasti ile geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarındaki İMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra bu hastalara yapılan anjioplasti ile reperfüzyon sağlandıktan yaklaşık 6 saat kadar

bir süre sonrasında İMA kan konsantrasyonlarının, iskemisi olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edildi.

Koroner iskemi sırasında albuminin İMA modifikasyonuna neden olan mekanizma tam olarak açıklanamamışsa da David Bar ve arkadaşlarının (163, 169) yaptığı iki çalışmayla bu modifikasyonun albuminin N terminal bölgesindeki N-Asp-Ala-His-Lys dizisindeki değişikliklerden kaynaklandığı gösterilmiştir

İskemi veya reperfüzyon esnasında serbest radikallerin oluşması, asidoz, sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi hücresel değişimlerin N-terminal bölgeyi etkileyen modifikasyonlar olduğu düşünülmektedir (165).

İskemi sonrası oluşan serbest Hidroksil (OH⁻) radikalleri, protein, nükleik asitler ve lipidlerin hasara uğramasında önemli rol oynar. İskemi sırasında henüz hücre ölümü gerçekleşmeden ortamda serbest oksijen radikalleri bulunur. Daha çok hidroksil (OH⁻) serbest radikalinin etkisi ile serum albumininin N-terminal bölgesinde yapısal değişiklik meydana gelir ve yeni albümin formu İMA oluşur (15)

N-terminal bölgesi yapısal olarak değişikliğe uğramış İMA' nın normal insan serum albuminin aksine serbest metalleri bağlama kapasitesi çok düşüktür (166).

Bakır ve demir kanda fizyolojik olarak oldukça bol bulunan moleküllerdir ve dolaşımda transferrin, albümin, seruloplasmin gibi taşıyıcılarına bağlı olarak ya da intrasellüler ortamda bulunurlar. Vücudun herhangi bir bölgesinde iskeminin başlamasından kısa bir süre sonra intrasellüler ortamdaki veya taşıma proteinlerine bağlı bakır ve demirler, bağlandıkları proteinlerden veya intrasellüler ortamdan dolaşıma salınır ve serbest konsantrasyonlarında artma meydana gelir (167).

Yapılan bir çok çalışmada albuminin N-terminal bölgesinin geçiş metalleri için bağlanmaya spesifik aminoasit dizisi gösterilmeye çalışılmıştır. Özellikle kobalt, nikel ve bakır gibi geçiş metallerinin bağlanmasında önemli olan N-terminal bölgenin ilk 3 aminoasidi aspartik asit, alanin ve histidindir (168-170).

İMA son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, ciddi travmalarda, bazı neoplastik hastalıklarda, pulmoner emboli, derin ven trombozu ve infeksiyonlarda da serumda yükselmektedir (164) .

Yapılan son dönem çalışmalar ışığında, oksidatif hasar için bir gösterge olarak kullanılan İMA' nın, etyopatogenezinde oksidatif hasar bulunduğu düşünülen hiperemesis gravidarum hastalarında serum düzeyine bakılmasına dair bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

2.4 YKL-40

YKL-40; diğer isimleri; Human cartilage glycoprotein 39 (HC-gp39), Glikozil hidrolaz 18 chondrex 38 kDa heparin binding glycoprotein, Chitinase -3-like protein 1 (CHI3L1) olan 40 kDa ağırlığında heparin ve chitin-binding glikoproteindir (171).

YKL-40 kısaltması ilk 3 N terminal amino asitin kodlanması ile konmuş; tyrosine (Y), Lysine (K), Leucine (L) ve sonuna da moleküler ağırlığı eklenmiştir; 40 kDa. YKL-40; CHI3L1 geni; 1q31-q32 lokusunda kodlanmıştır. Burada YKL-40' in kristal yapısı tanımlanmıştır (16).

YKL-40, 2 globüler domainden oluşur. Chitin ve heparine güçlü bir şekilde bağlanır. YKL-40 kitinaz içeren glikozil hidrolaz ailesindedir (16). Deneysel olarak YKL-40' in endo veya ekzoglikozidaz aktivitesi gösterilmesine rağmen *in vivo* enzimatik aktivitesi yoktur (17).

Cinsiyetler arasında YKL-40' in serum ve plazma seviye farklılığı bulunmamıştır. Serumda diüurnal ritmi yoktur. YKL-40 seviyeleri fizik egzersizle değişmemektedir (172).

YKL-40 *in vitro*; nötrofiller, makrofajların ve vasküler düz kas hücrelerinin farklılaşma sürecinde, artritlik kondrositte, fibroblast like synovial hücreler gibi birçok hücreden sekrete edilir ve sekresyonu için doğal bağışıklık sistemi aktivasyonu gerekir (16, 17). Hücrelerdeki işlevi ekstrasellüler matrix remodelingidir (17).

YKL-40, monositin makrofaja matürasyonunu indükler. Aktive makrofajlar ve diferansiyasyon evresi sürecindeki makrofajlardan sekrete edilir. Böylece CD14+ monositlerin CD14- ve CD16+ makrofajlara diferansiyasyonun gerçekleşir (92).

İnvivo YKL-40, vasküler hücreler için adhezyon ve migrasyon faktörü gibi görünmektedir. Damar adventisyasındaki diferansiye düz kas hücrelerinde, makrofajların alt gruplarında, farklı dokularda inflamasyon varlığında makrofaj subpopülasyonlarında, inflame synovial membranda (romatoit artrit, osteoartrit) CD68+ hücrelerde (makrofaj), atherosklerotik damar mediasındaki giant cell'de (giant cell arteritli hastalar) ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (16, 17, 92).

İmmünohistokimyasal çalışmalar yüksek metabolik aktivite gösteren, hücresel aktivitesi ve proliferasyonu fazla olan hücrelerde YKL-40 ekspresyonunun fazla olduğunu göstermiştir (92).

YKL-40' ın fizyolojik görevleri ve mekanizmaları hakkındaki bilgi hala eksiktir. YKL-40 mRNA ve proteinin ekspresyonu germ tabakasından köken alan doku hücrelerinde bulunmuş ve hücre proliferasyonu, diferansiasyonu ve doku morfogenezisi ile ilişkili olduğu ve muskuloskeletal sistemin erken gelişimi süresince mevcut olduğu gösterilmiştir (92).

YKL-40 akut ve kronik inflamasyonla ilişkili, ekstrasellüler remodeling ve anjiogeneziste rol oynayan birçok kanser için prognostik değere sahip inflamatuvar bir belirteçtir (171).

YKL-40'ın romatoid artrit, hepatik fibrozis ve osteoartrit gibi durumlarda da bir miktar yükseldiği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada endometrium kanserinde hastaların %76'sında yükseldiği gözlenmiştir (173). Özellikle artmış YKL-40 seviyelerinin kötü prognozlu yüksek riskli hastaların belirlenmesinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (172). YKL-40'ın endometrium kanseri ile ilişkisi az sayıdaki çalışmada ortaya konmuştur. Yapılacak başka çalışmalarla YKL 40'ın endometrium kanserindeki etkinliğinin araştırılması gerekliliği vurgulanmaktadır (153).

Artmış YKL-40 seviyeleri endometrium kanseri dışında kolorektal kanser, glioblastoma, metastatik meme kanseri ve küçük hücreli akciğer kanseri ile AML ve melanoma gibi kanserlerde de belli bir miktar yükselebilir (153).

Birçok çalışmada; YKL-40' ın antijen bağımlı T helper 2 hücrelerini stimüle ettiği, doku inflamasyonunu ve IL-10 aracılığıyla da fibrozisi indüklediği gösterilmiştir (92).

Gebelik sūrecinde bazı immunolojik değişlikler meydana gelir ve bu değişlikler sayesinde fetus ve decidua anne immun sisteminden korunmuş olur. Eęer bu fizyolojik immun cevap değişirse, gebelikle ilgili hastalıklarda artış gör÷lmektedir ve bazı alışmlara g÷r hiperemezis gravidarum iřte bu artmış aşırı immun cevapla ilişkilidir(18, 19). IL-6,TNF-alfa, CRP gibi inflamasyonda rol oynayan sitokinlerin hiperemezis gravidarumlu hastalarda artmış olduğu gör÷lmüştür (14, 93, 94).

Bizim alışmamımızın amacı, etyopatogenezinde immun ve inflamatuvar bozuklukluk olduğu düşün÷len hiperemezis gravidarum hastalarında, inflamatuvar bir belirte olarak kullanılan YKL 40 proteininin düzeyine bakmaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı ile, Nisan 2015-Aralık 2015 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği' ne başvuran, bulantı-kusma yakınması olan, 14 hafta veya altındaki, canlı, tekil gebelikler dahil edilmiştir. Hastaların gebelik yaşı abdominal ultrasonografiyle, sagittal planda ölçülen baş-popo mesafesine (CRL) göre belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Gebelik yaşının 14 hafta ve altında olması,
- Canlı, tekil gebelik olması,

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri:

- 18 yaşından küçük olmak
- Çoğul gebelik
- Fetal konjenital malformasyon olması,
- Gebeliğin bulantı-kusması dışında bulantı kusmaya yol açabilecek

gastrointestinal, odiovestibüler, endokrinolojik, enfeksiyöz ve psikolojik bir rahatsızlığının olması,

- Kanda sodyum, potasyum, kreatinin, BUN ile kanda aseton ve idrarda keton değerlerini etkileyebilecek diyabetes mellitus (DM), kronik veya akut böbrek hastalığı gibi sistemik hastalığının olması

Çalışma dönemi içerisinde, polikliniğimize başvuran 44 gebeye hiperemesis gravidarum tanısı konuldu. Bunlardan eşlik eden medikal hastalık (hipo-hipertiroidi, DM) (n=3), çoğul gebelik (n=2), fetal anomali şüphesi (n=1), antidepresan kullanımı (n=1) ve çalışmaya katılmayı reddetme (n=2) olmak üzere 9 hasta çalışma dışı bırakılarak 35 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hiperemesis gravidarum tanısı, bulantı-kusma şikayeti olan ve altta bulantı kusma yapabilecek nedeni saptanmayan idrar tetkikinde keton pozitifliği olan gebelere ve/veya Puçe hiperemesis gravidarum skorlama testinde 13 ve

üzeri skora ek olarak %5'ten fazla kilo kaybı olan gebelere konuldu (6, 7, 174). Bu gebeler hasta grubuna dahil edildi. Kontrol grubuna ise bulantı-kusma şikayeti olmayan sağlıklı gebeler alındı. Her iki gruba da seçilen gebelerin kronik hastalıkları (diyabetes mellitus, kronik hipertansiyon, guatr) yoktu.

Her iki gruptaki gebelerden ayrıntılı öykü alındı ve sistemik fizik ve obstetrik muayeneleri yapıldı ve tüm fizik ve obstetrik muayeneler gözlemci farkını ortadan kaldırmak için aynı kişi tarafından yapıldı.

Olguların hepsinin demografik verileri (yaş, gravida, parite, abortus ve kürtaj), şikayetleri, boy ve kiloları, sigara kullanım öyküleri, gebelik sırasındaki kilo kayıpları, son adet tarihi biliniyor ve erken dönem ultrasonografi ile korele ise ya da bilinmiyorsa erken dönem ultrasonografisine dayanarak saptanan gestasyonel yaşları, önceki gebelik öyküleri kayıt altına alındı. Her hastadan laboratuvar tetkikleri olarak hemogram, tam idrar tetkiki, biyokimyasal testler ve tiroid fonksiyon testleri istendi. Yine her hastanın ultrasonografi ile CRL ultrasonografi ölçümleri, Voluson P8 model (GE Ults, 2013, Kore) ultrasonografi probu (GE 4C-RS) ile transabdominal olarak yapıldı ve fetal kalp atımlarına bakıldı. Vücut kitle indeksi, vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplandı (kg/m^2) (18).

Hasta ve kontrol gruplarından antekubital venden 3 ayrı tüpe(EDTA' lı hemogram tüpü,2 adet non-heparinize biyokimya tüpü) toplamda 10 ml kan alındı. İMA ve YKL-40 için non-heparinize tüpe alınan kan ise 1500 devirde 15 dakika Nüve, NF 1200R model cihazda santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar ependorf tüplerine alındı ve -20 derecede saklandı.

Hemogram ve biyokimyasal parametreler (BUN, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), TSH, Sodyum (Na), Potasyum (K), Kalsiyum (Ca)) için EDTA' lı ve non-heparinize tüplere alınan kanlar ise, hastanemiz biyokimya laboratuvarında Mindray BC-6800 ve Cobas 6000 marka cihazlarda hemen çalışıldı.

Hedeflenen hasta ve kontrol grubu sayısına ulaşıldıktan sonra, hastaların -20 C° de saklanan serumları Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı' nda oda ısısına getirildi. İMA ve YKL-40 serum düzeyleri hazır ticari kit kullanılarak (YH Biosearch İMA-YKL-40

EIA Kit, Çin) ölçüldü. Standartlar, kontroller ve örnekler kuyucuklara pipetlendi. Daha sonra kitin içinde bulunan capture solution tüm kuyucuklara pipetlendi. 1 saat oda ısısında inkübe edildi. Bağlı olmayan antikorezım reaktifini uzaklaştırmak için 4 kez yıkama işlemi yapıldı. Kuyucuklara enzim konjugatı pipetlendi 1 saat oda ısısında inkübe edildi. 4 kez yıkama sonrası substrat solution kuyucuklara pipetlendi ve tekrar oda ısısında 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası stop solüsyonu eklendikten sonra Bioread ELISA okuyucuda 450 nm' de standart ve örneklerin absorpsanları okutuldu. Çalışmamızda 0, 20, 50, 100, 200, 300 ng/ml' lik standart solüsyonları ile örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS 15,0 Evaluation Version (Statistical Package for Social Sciences Chicago, USA) paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılıma uyan parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Independent Sample T test; normal dağılıma uymayan verilerin gruplararası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Sigara kullanımı ve parite analizinde Ki-kare testi (χ^2) kullanıldı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık olarak $p<0,05$ değeri kullanıldı.

5.BULGULAR

Çalışmaya toplam 70 kişi dahil edildi. Hiperemesis gravidarum tanısı konulan 35 hastadan oluşan bir grup (hasta grubu) ile herhangi bir medikal problemi ve bulantı-kusma şikayeti olmayıp ilk trimester gebelik nedeni ile takip edilen 35 sağlıklı gebeden oluşan grup (kontrol grubu) idi. Her iki grup seçilirken sistemik hastalığı olanlar dahil edilmeyerek çalışma dışında tutuldu.

Olguların temel özellikleri (yaş, gravida, parite, gebelik haftası ve VKİ) Tablo 5'te sunuldu ve her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 5: Grupların temel özelliklerinin karşılaştırılması

	HG (n=35)	Kontrol (n=35)	p
	(ort ± SD)	(ort ± SD)	
Yaş (yıl)	26,8±4.5	26,8±4,2	1,000
*Gravida (med-min-max)	2 (1-5)	2 (1-6)	0,634
*Parite (med-min-max)	1 (0-3)	1 (0-3)	0,614
Gebelik Yaşı (hafta)	9,7±2,3	10,4±2,3	0,212
VKİ (kg/m ²)	24,2±3,7	25,4±4,7	0,230

Independent Sample T test kullanıldı.

*Mann Whitney U testi kullanıldı.

Grupların temel laboratuvar tetkikleri karşılaştırıldığında potasyum, üre ve kreatinin düzeyleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptandı ancak değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 6).

Tablo 6: Grupların temel laboratuvar tetkiklerinin karşılaştırılması

	HG (n=35)	Kontrol(n=35)	p
	(ort ± SD)	(ort ± SD)	
Hb (g/dl)	11,7±1,3	11,8±1,3	0,770
Htc (%)	36,1±2,3	37,2±2,5	0,113
Wbc ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	8,6±1,4	8,4±1,7	0,738
ALT ($\mu\text{l/l}$)	14,2±6,5	14,2±6,2	1,0
AST ($\mu\text{l/l}$)	14,8±4,6	16,3±4,3	0,158
TSH ($\mu\text{IU/ml}$)	1,7±0,8	2,0±1,1	0,123
*BUN(mg/dl)	16 (8-26)	13 (8-23)	0,07
Kreatinin (mg/dl)	0,48±0,13	0,41±0,13	0,205
Na (mmol/L)	137±3,5	137±3,9	0,636
K (mmol/L)	3,87±0,63	3,72±0,64	0,14
Ca (mmol/L)	8,77±0,47	8,70±0,43	0,529

Independent Sample T test kullanıldı.

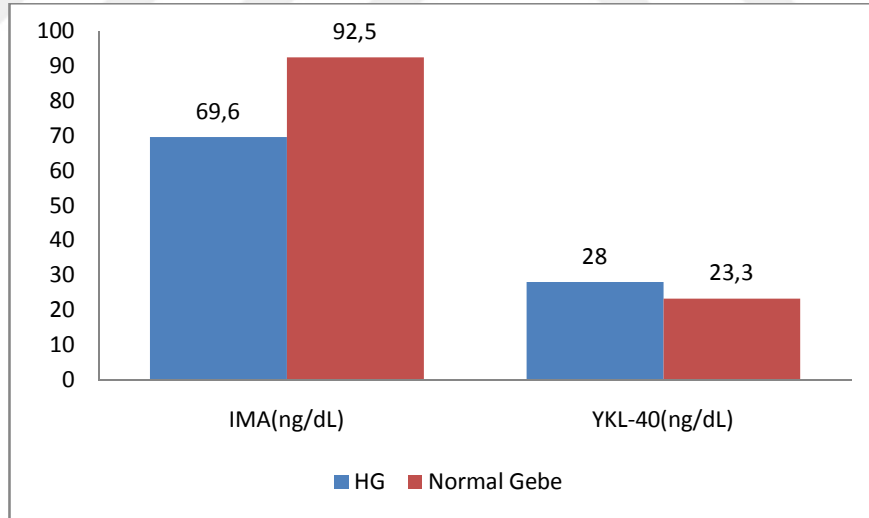
*Mann Whitney U testi kullanıldı (med-min-max).

Grupların İMA ve YKL-40 değerleri Tablo 7' de sunuldu. Ortanca İMA değeri kontrol grubunda, ortanca YKL değeri hiperemesisli gebelerde daha yüksek saptansa da, istatistiksel anlamlılık yaratacak farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Şekil 1).

Tablo 7: Grupların İMA ve YKL-40 düzeylerinin karşılaştırılması

	HG (n=35) (ort ± SD)	Kontrol (n=35) (ort ± SD)	p
İMA (ng/dl)	69,6 (40,3-400,4)	92,5(41,8-465,4)	0,136
YKL-40 (ng/dl)	28,0 (12,0-353,7)	23,3 (8,8-269,5)	0,147

Mann Whitney U testi kullanıldı.

Şekil 1: Grupların İMA ve YKL-40 düzeyleri karşılaştırma grafiği

Gruplar arası sigara kullanımı ve parite analizi yapıldı. Sigara içmeyen ve nullipar gebelerde hiperemezis gravidarum sıklığı yüksek bulunsa da istatistiksel anlamlılık yaratacak farklılık saptanmamıştır (Tablo 8-9).

Tablo 8: Grup-Parite Çapraz Tablosu

Grup	Parite		Total
	Nullipar	Multipar	
Çalışma grubu (n=35)	16 (%45,7)	19 (%54,3)	35
Kontrol grubu (n=35)	11 (%31,4)	24 (%68,6)	35
Total (n=70)	27 (%38,6)	43 (%61,4)	70

$p=0,220$ (χ^2 testi kullanıldı)

Tablo 9: Sigara- Grup Çapraz Tablosu

Sigara Kullanımı	Grup		Total (n=70)
	Çalışma grubu (n=35)	Kontrol grubu (n=35)	
Sigara içiyor	3 (%8,6)	8 (%27,9)	11
Sigara içmiyor	32 (%91,4)	27 (%77,1)	59
Total	35	35	70

$p=0,103$ (χ^2 testi kullanıldı)

6. TARTIŞMA

Hiperemesis gravidarum için kesin tanı kriterleri belirtilmemiş olsa da, inatçı bulantı kusma, beslenme bozukluğu, ketonüri, kilo kaybı (%5' ten fazla), asit-baz bozukluğu, elektrolit dengesizliği (özellikle de hipopotasemi) ve dehidratasyon (kan üre azotu, kreatinin bozukluğu) ile giden bir klinik tablodur (6, 7).

Klinik tabloya neden olabilecek pek çok faktör öne sürülse de patogenez tam olarak aydınlatılamamıştır. etiyolojik nedenler arasında β -hcg, sex hormonları (östrojen, progesteron), tiroid bozuklukları, H. pylori enfeksiyonu, immunolojik ve oksidatif bozukluklar bulunmaktadır (1).

Gebelik, yüksek metabolik turnover ve doku oksijen kullanımı nedeniyle oksidatif stresin hakim olduğu fizyolojik bir durumdur (76). Son yıllarda oksidatif stres artışının infertilite ya da hiperemesis gravidarum gibi patolojilere sebep olabileceği yönünde çeşitli yayınlar ortaya konulmuştur (10, 96, 97).

Çalışmalarda, hiperemesis gravidarumdaki oksidan/antioksidan durumu gösteren ve sonuçları tartışmalı olan birçok belirtece bakılmıştır (74, 75, 76, 98, 100) . Fait ve arkadaşları (75), antioksidan bir belirteç olan redükte glutasyon seviyesini hiperemesis gravidarumlu gebelerde normal gebelere göre daha düşük bulmuşlardır. Buna ek olarak, Aksoy ve arkadaşları (175) tarafından da hiperemesis gravidarumlu gebelerde oksidan/antioksidan dengenin oksidan lehine bozulduğu ve serum malondialdehit (MDA) seviyesinin artarak total antioksidan seviyenin (TAS) azaldığı saptanmıştır. Güney ve arkadaşları (76) da yaptıkları çalışmalarda hiperemesis gravidarumun oksidatif stresle ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Hiperemesis gravidarumlu gebelerde artmış oksidatif strese neden olabilecek birkaç mekanizma bulunmaktadır. Bunlardan ilki, gebelikle birlikte artan ihtiyaca rağmen nutrisyonel sebeplere bağlı olarak vitamin E ve vitamin C gibi antioksidan içerikli yiyeceklerin yeterli derecede alınamamasıdır (176). Diğer bir neden ise, her ne kadar oksidatif strese ilişkisi olmadığına dair

çalışmalar olsa da (76), mukozal hasara bağlı olarak artmış oksidatif strese neden olduğu düşünülen *H. pylori* enfeksiyonudur (88).

Verit FF ve arkadaşları (178) 53 hasta ve 25 kontrol grubunda TAS ve TOS seviyelerinin gebelik bulantı ve kusmasını arttığını gösteren bir çalışma yapmış ve hiperemesisin teşhis ve şiddetinin önceden belirlenmesinde marker olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Yine yaptıkları başka bir çalışmada (14) azalmış PON-1 aktivitesinin hiperemesis gravidarumlu gebelerde meydana gelen oksidatif stres ve inflamasyonunla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir.

Azalmış PON-1 aktivitesinin oksidatif stres ve inflamasyonu artırdığı gösterilmiş (98) olmakla birlikte, total antioksidan aktivitenin hiperemesis gravidarumlu gebelerde değişmediğine (100) ve bu durumun bir sebep değil sonuç olduğuna (177) dair çalışmalar da mevcuttur.

Önceki yapılan çalışmalarda gebelik sürecinde oksidatif aktivitenin hiperemesisli gebelerde normal gebelere göre daha yüksek olduğu belirtilmiş olsa da literatürde daha önce hiperemesis gravidarumlu gebelerde çalışılmamış bir oksidatif marker olan serum İMA değerinde istatistiksel anlamlılık yaratacak değişiklik izlenmemiştir ($p>0,05$).

Gebelik sürecinde fetusu ve desidüayı maternal immuniteden korumak için birçok değişiklik meydana gelmektedir. Eğer bu fizyolojik immun yanıtta değişiklik olursa bazı hastalıkların meydana geldiği bilinmektedir. Hiperemesis gravidarumun patogenezinde de bahsedilen aşırı artmış immun yanıt olduğu öne sürülmektedir (93).

Minagawa ve arkadaşları (90,) tarafından yapılan çalışmada, gebelik süresince immun yanıt izlenmiş ve gebeliğin devamı için granülositler, natural killer ve ekstratimik hücrelerin aktivasyonunun gerekli olduğunu saptanmıştır ve hiperemesis gravidarum gelişiminde aşırı artmış immun yanıt olduğunu öne sürmüşlerdir.

Yine Üstün ve arkadaşları (13) ve Kaplan ve arkadaşları (94) tarafından inflamasyonda rol oynayan sitokinlerin hiperemesis gravidarum fizyopatolojisinde rol oynadığı belirtilmiştir. Ayrıca, serum immunglobulin,

kompleman ve lenfosit seviyelerinin hiperemezis gravidarumlu gebelerde sağlıklı gebelere kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (91).

Kurt ve arkadaşları (179) tarafından 2014 yılında yapılan 55 hasta ve 50 sağlıklı gebeyi kapsayan çalışmada, hiperemezis gravidarumlu gebelerde nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve yüksek duyarlılık CRP (hsCRP) sağlıklı gebelere göre oldukça yüksek bulunmuştur ve hiperemezisin inflamasyonla ilişkili bir hastalık olduğunun belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da, daha önce literatürde hiperemezis gravidarumlu gebelerde çalışılmamış inflamatuvar bir marker olan YKL-40 düzeyi hasta grubunda yüksek bulunsa da istatistiksel anlamlılık yaratacak farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Rochelson ve arkadaşları (180) ve Demir ve arkadaşları (181) gebelik öncesi vücut kitle indeksinin hiperemezis gravidarumlu gebelerde daha düşük olduğunu, obezitenin hiperemezis gravidarum için koruyucu olduğunu bildirirken; Vilming ve arkadaşları (182) ve Lagiou ve arkadaşları (48) bir ilişki bulamamışlardır. Obezitenin de risk faktörü olduğuna dair yapılan çalışmalar vardır (28). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda VKI kontrol grubuna göre daha düşük saptansa da istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,23$).

Hiperemezis gravidarum tablosundaki gebelerin 2/3' ünde geçici bir hipertiroidi olduğu saptanmıştır (54). Ayrıca, Tan ve arkadaşları (7) gebelerdeki yüksek β -hCG seviyesi ve hipertiroidizmin bulantı-kusma ile doğru orantılı olduğu göstermişlerdir.

Çalışmamızda, seçim kriterlerine uygun olarak hastalarımız ötiroid olup, grupların tiroid fonksiyon testleri düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,123$).

Kallen ve arkadaşları (183, 184) tarafından yapılan çalışmalarda ileri anne yaşının, multiparitenin ve sigara kullanımının hiperemezis gravidarum için koruyucu olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada, hasta ve kontrol grupları anne yaşları arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=1$). Ayrıca hiperemezis gravidarumlu gebelerde nullipar ve sigara kullanmıyor olma yüzdesi yüksek görülse de istatistiksel anlamlılık yaratacak farklılık saptanamamıştır ($p=0,220$, $p=0,103$)

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, farklı hormonların ve etkenlerin suçlandığı; şiddetli bulantı-kusmalar, kilo kaybı ve elektrolit dengesizlikleri ile karakterize bir hastalık olan hiperemezis gravidarumlu gebelerde ve sağlıklı gebelerde serum İMA ve YKL-40 seviyelerini tespit ettiğimiz çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şunlardır:

1- Hiperemezis gravidarumlu grup ve kontrol grubu serum İMA düzeyinde anlamlı farklılık bulunamamıştır.

2- Hiperemezis gravidarumlu gebelerde serum YKL-40 düzeyi yüksek bulunmuş olsa da istatistiksel anlamlılık yaratacak farklılık saptanmamıştır.

3- Hiperemezis gravidarumlu hasta grubu ve kontrol grubunda VKİ' ne bakıldığında anlamlı fark gözlenmemiştir.

4- Her iki grupta hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, TSH, BUN, Kreatinin, Na, K, Ca, ALT ve AST gibi parametrelerde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

5- Hiperemezis gravidarum klinik şiddetini ölçen Puçe testi, hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

6- Maternal anne yaşı ile hiperemezis gravidarum gelişimi arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

7- Nulliparite ve sigara içmemenin hiperemezis gravidarumlu gebelerde daha sık olduğu görülse de istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda elde edilen bulgularla; serum İMA ve YKL-40 seviyelerinin hiperemesis gravidarumun öngörülmesinde hatta tedavinin erken planlanmasında kullanılabilirliğini kanıtlamak için daha geniş hasta gruplarını kapsayan yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucu çıkmıştır.



KAYNAKLAR

1. Jewel D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. The Cochrane Library, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley&Sons, Ltd, 2003.
2. Black FO. Maternal susceptibility to nausea and vomiting of pregnancy: Is the vestibular system involved? *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186: 204-209
3. Jarnfelt-Samsioe A. Nausea and vomiting in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1987; 42: 422-427.
4. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract* 1993; 43: 245-248.
5. Bailit JL. Hyperemesis gravidarum: epidemiologic findings from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 811-814.
6. Attard CL, Kohli MA, Coleman S et. The burden of illness of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 may; 186: 220-227.
7. Miller F. Nausea and vomiting in pregnancy: The problem of perception Is it really a disease? *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186, 182-183.
8. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD (eds) *Williams Obstetrics*, 21. Ed. New York Mc Graw Hill 2001; 10: 242
9. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG, Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 612-616.
10. Wang YP, Walsh SW, Guo JD, Zhang JY. The imbalance between thromboxane and prostacyclin in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1695-1700.
11. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003; 49: 581-585.
12. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001; 141: 985-991.
13. Engin-Ustun Y, Tonguc E, Var T, [et al.]. Vaspin and C-reactive protein levels in hyperemesis gravidarum. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013, 17, 138-140.
14. Verit FF, Erel O, Celik H: Paraoxonase-1 activity in patients with hyperemesis gravidarum (communications in free radical research). *Redox Rep.* 2008, 13, 134-138.

15. Roy D, Quiles J, Gaze DC, et al. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischemia modified albumin. *Heart* 2006;92:113–114.
16. Huang K, Wu LD. YKL-40: a Potential Biomarker for Osteoarthritis. *The Journal of International Medical Research* 2009; 37: 18 – 24
17. Rathcke CN, Vestergaard H. YKL-40, a new inflammatory marker with relation to insulin resistance and with a role in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Inflamm. res.* 55 (2006) 221–227
18. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY (eds) *Williams Obstetrik* 23. Baskı İstanbul 2011. Nobel Tıp:210
19. Fairweather DV: Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102: 135-137
20. Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med* 2010;363:1544-1550.
21. Jarnfelt-Samsioe A, Samsioe G, Velinder G. Nausea and vomiting of pregnancy: a contribution to its epidemiology. *Gynecol Obstet Invest* 1983;16:221–229.
22. Kallen B: Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987;26:291-302.
23. Semmens JP. Female sexuality and life situations: an etiologic psychosocio- sexual profile of weight gain and nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1971;38:555-563.
24. Vida G, Sulyok E, Ertl T, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Boger SM. Plasma asymmetric dimethylarginine concentration during the perinatal period. *Neonatology* 2007; 92(1):8-13.
25. Kauppila A, Ylikorkola O, Jarvinen PA. The function of the anterior pituitary-adrenal cortex axis in hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet Gynecol* 1976;83;11.
26. Schoeneck FJ. Gonadotropine hormone concentrations in hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1943;43:308.
27. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DE, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1995;86: 775-779.
28. Depue RH, Bernstein L, Ross RK. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome and other maternal factors: Seroepidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1137-1141.
29. Hod M, Orvieto R, Kaplan B. Hyperemesis gravidarum: A Review. *J Reprod Med* 1994;39:605.
30. Lee NM, Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:309-334, vii.

31. Sandven I, Abdelnoor M, Nesheim BI, Melby KK. Helicobacter pylori infection and hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:1190-1200.
32. Katon WJ, Ries RK, Bokan JA, Kleinman A. Hyperemesis gravidarum: a biopsychosocial perspective. *Int J Psychiatry Med* 1980;10:151-162.
33. Leeners B, Sauer I, Rath W. [Nausea and vomiting in early pregnancy/hyperemesis gravidarum. Current status of psychosomatic factors]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2000;204:128-134.
34. Goodwin TM. Nausea and vomiting of pregnancy: an obstetric syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(suppl):S184-189.
35. Kaussen M: Treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am Fam Physician*, 1993;48:1279.
36. Kimura M, Amino N, Tamaki H, Ito E, Mitsuda N, Miyai K: Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible role of hCG with higher stimulating activity., Tanizawa O *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38(4):345.
37. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM: The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(5):133.
38. Soules MR, Hughes CL Jr, Garcia JA, Livengood CH, Prystowsky MR, Alexander E: Nausea and vomiting of pregnancy: role of human chorionic gonadotropin and 17-hydroxyprogesterone. *3rd Obstet Gynecol*. 1980;55(6):696.
39. Kallen B. Hyperemesis gravidarum during pregnancy and delivery outcome: a registry study. In: Koren G, Bishai R, editors. *Nausea and vomiting of pregnancy: state of the art*. Toronto: Motherisk, the Hospital for sick children;2000. P. 36-40.
40. Goodwin TM, Hershman JM, Cole L: Increased concentration of the free β -subunit of human chorionic gonadotropin in hyperemesis gravidarum. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:770-772.
41. Masson GM, Anthony F, Chau E: Serum chorionic gonadotrophin (hCG), schwangerschaftsprotein 1 (SP1), progesterone and oestradiol levels in patients with nausea and vomiting in early pregnancy. *Br J Obstet. Gynaecol* 1985;92:211-215
42. Cuckle HS, Wald NJ, Densem JW: The effect of smoking in pregnancy on maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated estriol, human chorionic gonadotropin, progesterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels. *Br J Obstet Gynecol*. 1990;97:272-276.
43. Snell LH, Haughey BP, Buck G, Marecki MA. Metabolic Crisis: Hyperemesis gravidarum 1998; 12(2):26-37.

44. Jarnft-Samsioe A, Eriksson B, Leissner K, Samsioe: Gallbladder disease related to use of oral contraceptives and nausea in pregnancy. *South Md J.* 1985; 78: 1040-1043.
45. Jarnfelt-Samsioe A. Nausea and vomiting in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1987; 1(1):51-60.
46. Jarnfelt-Samsioe A, Bremme K, Eneroth P: Steroid hormones in emetic and non emetic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1986; 21(2):87-99.
47. Kauppila A, Heikinheimo M, Lohela H, Ylikorkara O: Hcg and pregnancy specific 31 glycoprotein in predicting pregnancy outcome and in association with early pregnancy vomiting. *Gynecol Obstet Invest.* 1984; 18; 49-53.
48. Lagiou P, Tamimi R, Mucci LA, Trichopoulos D, Adami HO, Hsieh CC: Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone: a prospective study. *Obstet Gynecol.* 2003;101(4):639.
49. O'Leary P, Boyne P, Flett P, Beilby J, James I: Longitudinal assessment of changes in reproductive hormones during normal pregnancy. *Clin Chem.* 1991;37(5):667
50. Walsh JW, Hasler WL, Nugent CE: Progesterone and estrogen are potential mediators of gastric slow-wave dysrhythmias in nausea of pregnancy. *Am J Physiol* 1996;270:506-514.
51. Samsioe g, Cronan, Enk L, Jarnfelt-Samsioe A: Does position and size of corpus luteum have any effect on nausea of pregnancy? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986;65:427-429.
52. Walsh JW, Hasler WL, Nugent CE, et al: Progesterone and estrogen and potential mediators of gastric slow wave dysrhythmias in nausea of pregnancy. *Am J Physiol* 1996;270:506-514.
53. Gill R, Bowes K, Kingma Y: Effect of progesterone on canine colonic smooth muscle. *Gastroenterology.* 1985;88:1941-1947.
54. Goodwin TM, Montrö M, Messtman JH: Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: Clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:64-652
55. Mori M, Amino N, Tamako H, Miyai K, Tanizawa O: Morning Transient Hyperthyroidism Of Hyperemesis Gravidarum 687 D RCOG 2002 *Br J Obstet Gynaecol* 109, pp. 683-688.
56. Hershman JM, Lee HY, Sugawara M, Mirell CJ, Pang XP, Yanagisawa M, et al: Human chorionic gonadotropin stimulates iodide uptake, adenylate cyclase and deoxyribonucleic acid synthesis in cultured rat thyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 74-79
57. Yamazaki K, Sato K, Shizume K, Kanaji Y, Ito Y, Obara T, et al: Potent thyrotropic activity of human chorionic gonadotropin variants in terms of ¹²⁵I incorporation and de

- novo synthesized thyroid hormone release in human thyroid follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 473-479
58. Yoshimura M, Hershman JM: Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid* 1995; 5: 425-434
59. Leunen M, Velkeniers B, Verlaenen H: Is there a relationship between hyperemesis gravidarum and hyperthyroidism? [Acta Clin Belg.](#) 2001 Mar-Apr;56(2):78-85
60. Mori M, Amino N, Tamaki H, Miyai K, Tanizawa O: Morning sickness and thyroid function in normal pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1988;72:355-359.
61. Tareen A, Baseer A, Jaffry H, Shafiq M: Thyroid hormone in hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynecol.* 1995;21:497-501.
62. Tan JYL, Loh KC, Yeo GSH, Chee YC: Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet. Gynaecol* 2002; 109: 683-688
63. Nort RA, Whitehead R, Larkins RG: Stimulation by human chorionic gonadotropin of prostoglandin synthesis by early human placental tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 60-70
64. Cohen S: The sluggish gallbladder of pregnancy. *N Engl J Med* 1980; 302: 397±8. 2
65. Braverman DJ, Johnson ML, Kern F Jr: Effects of pregnancy and contraceptive steroids on gallbladder function. *N Engl J Med* 1980; 302: 362±4. 3
66. Fisher RS, Robert GS, Grabowski CJ, Cohen S: Altered lower esophageal sphincter function during early pregnancy. *Gastroenterology* 1978; 74: 1233±7. 4
67. Ryan JP: Effect of pregnancy on intestinal transit: comparison of results using radioactive and non-radioactive test meals. *Life Sci* 1982; 31: 2635±40
68. Broussard Crystal N, Richter Joel E: Nause and vomiting of pregnancy. *Gastroenterology Clinics of North America* 1998;27:123-151
69. Schulze K, Christensen J: Lower sphincter of the opossum esophagus in pseudopregnancy. *Gastroenterology* 1977 73;1082
70. Van Thiel DH, Gavalier JS, Stremple: Lower esophageal pressure in women using sequential oral contraceptives. *Gastroenterology* 1976;71:232
71. Mathias JR, Clench MH: Relationship of reproductive hormones and neuromuscular disease of gastrointestinal tract. *Dig Dis* 1998;16:3-13 (b.zarar)
72. Koch KL: A noxious trio:nause, gastric dysrhythmias and vasopressin. *Neurogastroenterol Motil.* 1997;9:141,142

73. Buckwalter JG, Simpson SW: Psychological factors in the etiology and treatment of severe nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5 Suppl Understanding):S210.
74. Agarwal A, Gupta S, Sikka S: The role of free radicals and antioxidants in reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18: 325–332.
75. Fait V, Sela S, Ophir E et al: Hyperemesis gravidarum is associated with oxidative stress. *Am J Perinatol* 2002; 19: 93–98.
76. Güney M, Oral B, Mungan T: Serum lipid peroxidation and antioxidant potential levels in hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol* 2007; 24: 283–289.
77. van Stuijvenberg ME, Schabert I, Labadarios D, Nel JT: The nutritional status and treatment of patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1585–1591.
78. Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, Basso G, Facchinetti F: Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61: 255–268.
79. Windsor HM, O'Rourke J: Bacteriology and taxonomy of helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(3): 633-648.
80. Go MF, Crowe SE: Virulence and pathogenicity of helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(3): 649-670.
81. Cohen H: Peptic ulcer and helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(4): 775-789.
82. Fontham ETH, Ruiz B, Perez A, et al: Determinations of helicobacter pylori infection and chronic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(7): 1094-1101
83. Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A, Stolte M: Malignant tumors of the stomach. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(3): 593-607.
84. Eslick GD, Lim LLY, Byles JE, Xia HHX, Talley NJ: Association of helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(9): 2373-2379.
85. V. Göral, M. Turhanoğlu, D. Değertekin ve ark: çeşitli üst GİS hastalıklarında helicobacter pylori sıklığı. *Gastroenteroloji* 1993; 4(1): 128-131.
86. A. Özden, C. Ekinçi, Ş. Dumlu ve ark. : Üst gastrointestinal sisteme ait yakınmalı olan olgularda helicobacter pylori prevalansı. *Gastroenteroloji*. 1992; 3(1): 102-108.
87. M. Cindoruk, S. Akalın, Ü. B. Doğan ve ark. : Dispepsili olan ve olmayan hastalarda helicobacter pylori prevalansı ve helicobacter pylori tanısında kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması. *Türk J Gastroenterol* 1996; 7: 233-236.

88. Frigo P, Lang C, Reisenberger K: Hyperemesis gravidarum associated with h.pylori seropositivity. *Obstet Gynecol* 1998;91:615-617
89. Koçak I, Akçan Y, Ustun C, Cengiz L, Yanık F: H.pylori seropositivity İN patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynecol Obstet* 1999;66:251-254
90. Minagawa M, Narita J, Tada T, et al. : Mechanisms underlying immunologic states during pregnancy: possible association of the sympathetic nervous system. *Cell Immunol.* 1999, 196, 1-13.
91. Leylek OA, Toyaksi M, Ercelsan T: Immunologic and biochemical factors in hyperemesis gravidarum with or without hyperthyroxinemia. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:229-234
92. Camilla N Rathcke CN, Vestergaard H. YKL-40 - an emerging biomarker in cardiovascular disease and Diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2009, 8:61
93. Kuscı NK, Yildirim Y, Koyuncu F, et al. : Interleukin-6 levels in hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet.* 2003, 269, 13-15.
94. Kaplan PB, Gucer F, Sayin NC, et al. : Maternal serum cytokine levels in women with hyperemesis gravidarum in the first trimester of pregnancy. *Fertil Steril.* 2003, 79, 498-502.
95. Robinson JN, Anerjee R, Thiet MP: Coagulopathy secondary to vitamin K deficiency in hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 673–675.
96. Biri A, Kavutcu M, Bozkurt N, Devrim E, Nurlu N, Durak I: Investigation of free radical scavenging enzyme activities and lipid peroxidation in human placental tissues with miscarriage. *J Soc Gynecol Investig* 2006;13:384–388.
97. Onaran Y, Kafalı H, Duvan CI, Keskin E, Celik H, Erel O: Relationship between oxidant and antioxidant activity in hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 May; 27(8):825–828
98. *Clinical Problems in Obstetric and Gynecology* 5. Edi Philadelphia 2000 Lippincott 2000; 130-134.
99. Iancu I, Kotler M, Spilvak B, Radvan M, VVeizman A: Pyschiatric aspects of hyperemesis gravidarum. *Psychoter Psychom* 1994;61:143-149
100. Saynur Yilmaz, A. Seval Ozgu-Erdinc, Canan Demirtas, Gulfer Ozturk, Salim Erkaya, Dilek Uygur: The oxidative stress index increases among patients with hyperemesis gravidarum but not in normal pregnancies. *Redox Report* 2015 Vol :20 No :3
101. Simon EP, Schwartz J: Medical hypnosis for hyperemesis gravidarum. *Birth* 1999;26:248-254.
102. Ditto A, Morgante G, laMarca A, De Leo V: Evaluation of treatment of hyperemesis gravidarum using parenteral şuid with or without diazepam. *Gynecol Obstet Invest* 1999;48:232-236.

103. Goodwin TM. *Obstet Gynecol: Hyperemesis gravidarum.* Clin North Am. 2008;35(3):401.
104. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, Allen VM, Butler B: Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006;107(2 Pt 1):277
105. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD (eds) *Willams Obstetrics*, 21. Ed. New York McGraw Hill chapter 2001; 48: 1275-1276. 46
106. Bovone S, Pernoll M. Normal Pregnancy and Prenatal Care. In: DeCherney AH, Nathan L (eds). *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment 9.* Ed. New York McGraw Hill 2003;195
107. Emelianova S, Mazzotta P, Einarson A, Karen G: Prevalence and severity of nausea and vomiting of pregnancy and effect of vitamin supplementation 1999; 22(3): 106-110.
108. 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
109. Koren G, Magee L, Attard C, Kohli M, Atanackovic G, Bishai R. A novel method for the evaluation of the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 94: 31-36
110. Rhodes V, Watson P, Johnson M. Development of reliable and valid measures of nausea and vomiting. *Cancer Nurs* 1984; 7: 33-41.
111. 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.
112. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1998;597- 605.
113. Tsang LS, Katz VL, Wells SD: Maternal and fetal outcomes in gravidarum. *Int J Obstet Gynecol* 1996;55:231-235.
114. Spruill SC, Küller JA: Hyperemesis gravidarum complicated encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2002;99:875-878.
115. Newman V, Fullerton JT, Anderson PO: Clinical advances in the management of severe nausea and vomiting during pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 1993;22(6):483.

116. Bottomley C: Randomised trial of rapid outpatient rehydration versus hospital admission for hyperemesis gravidarum. Available from: <http://www.controlledtrials.com/25> October 2008.
117. Power ML, Milligan LA & Schulkin J. Managing nausea and vomiting of pregnancy: a survey of obstetrician-gynecologists. *J Reprod Med* 2007 Oct; 52(10): 922-928.
118. Fischer-Rasmussen W, Kjaer & Dahl C. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 38(1): 19-24.
119. Cecilia B, Tom B: Management strategies for hyperemesis. *Res Obst and Gynecol* 23(2009)549-564.
120. Alalade AO, Khan R & Dawlatly B: Day-case management of hyperemesis gravidarum: feasibility and clinical efficacy. *J Obstet Gynecol* 2007 May; 27(4): 363-364.
121. Atanackovic G, Navioz Y, Moretti ME: The safety of higher than standard dose of doxylamine-pyridoxine (Diclectin) for nausea and vomiting of pregnancy. *J Clin Pharmacol* 2001; 41(8): 842-845.
122. Bischoff SC, Renzer C: Nausea and nutrition. *Auton Neurosci*. 2006;129(1-2):22
123. Jednak MA, Shadigian EM, Kim MS, Woods ML, Hooper FG, Owyang C, Hasler WL: Protein meals reduce nausea and gastric slow wave dysrhythmic activity in first trimester pregnancy. *Am J Physiol*. 1999;277(4 Pt 1):G855.
124. Duncan JW, Harding VJ: A report on the effect of high carbohydrate feeding on the nausea and vomiting of pregnancy. *Can Med Assoc J*. 1918;8(12):1057.
125. Willetts KE, Ekangaki A & Eden JA. Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2003; 43(2): 139-144.
126. Portnoi G, Chng LA, Karimi-Tabesh L, Koren G, Tan MP, Einarson A. Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Nov; 189(5): 1374-1377
127. Smith C, Crowther C, Willson K, Hotham N, McMillian V. A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004 Apr; 103(4): 639-645
128. Einarson A, Maltepe C, Boskovic R, Koren G. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy: an updated algorithm. *Can Fam Physician*. 2007 Dec; 53(12): 2109-2111
129. Nordeng H, Havnen GC. Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004 Jun; 13(6): 371-380

130. Borrelli F, Capasso R, Aviello G, Pittler MH, Izzo AA. Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstet Gynecol.* 2005 Apr; 105(4): 849-856.
131. JK Jueckstock, R Kaestner. Managing hyperemesis gravidarum: a multinodal challenge. *BMC medicine* 2010; 8: 46
132. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Obstet Gynecol.* 1991 Jul; 78(1): 33-36.
133. Sheehan P: Hyperemesis gravidarum- assessment and management. *Aust Fam Physician* 2007; 36: 698-701.
134. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T, Doyle M: Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD007575
135. Shrim P, Boskovic R, Maltepe C, Navios Y, Koren G. Pregnancy outcome following use of large doses of vitamin B6 in the first trimester. *J Obstet Gynecol* 2006; 26(8): 749-751.
136. Brent RL. Bendectin: review of the medical literature of a comprehensively studied human nonteratogen and the most prevalent tortogen-litigen. *Reprod Toxicol* 1995; 9: 337-349.
137. Siti Khadijah Ismail, Louise Kenny: Review oh hyperemesis gravidarum. *Best practice & Research Clinical Gastroenterology* 2007;21(5):755-769
138. Neutel CI, Johansen HL. Measuring drug effectiveness by default: the case of Bendectin. *Can J Public Health.* 1995;86(1):66.
139. Harrington RA, Hamilton CW, Brogden RN, Linkewich JA, Romankiewicz JA, Heel R: Methclopromide: An updated review. *Drugs* 1983; 25: 451-494.
140. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A: Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *J Biochem.* 1992; 286: 607-611.
141. Koren G & Levichec Z. The teratogenicity of drugs for nausea and vomiting of pregnancy: perceived versus true risk. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 248-252.
142. Safari HR, Fassett MJ, Alsulyman OM, Goodwin TM. The efficacy of methylprednisolone in the treatment of Hyperemesis gravidarum: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 921-924.
143. Nelson-Piercy C, Fayers P, De Swiet M. Randomised double blind placebo controlled trial of corticosteroids for the treatment of Hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2001; 108: 9-15.

144. Medalie JH. Relationship between nausea and/or vomiting in early pregnancy and abortion. *Lancet* 1997; 2: 117.
145. Ziehl-Frisk D, Jen KL, Rick J. Use of parenteral nutrition to maintain adequate nutrition status in hyperemesis gravidarum. *J Perinatal* 1990; 10: 390-395.
146. Goodwin TM, Poursharif B, Korst LM: Secular trends in the treatment of hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol* 2008 Mar 25(3): 141-147. Epub 2008 Feb 7
147. Gross S, Librach C, Cecutti A: Maternal weight loss associated with hyperemesis gravidarum: a predictor of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 906-909.
148. Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA: A study of eight medical centers of the safety and clinical efficacy of esophagogastroduodenoscopy in 83 pregnant females with follow-up of fetal outcome with comparison to control groups. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 348-354.
149. Godsey RK, Newman RB: Hyperemesis gravidarum: a comparison of single and multiple admissions. *J Reprod Med* 1992; 36: 287-290.
150. Tincello DG, Johnstone MJ: Treatment of hyperemesis gravidarum with the 5-HT₃ antagonist ondansetron. *Postgrad Med J* 1996; 72: 688-689.
151. Yamamoto Y, Isoyama E, Sofikitis N, Migayawa I: Effect of smoking on testicular function and fertilizing potential in rats. *Urol Res* 1998; 26:45-48.
Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med* 2010;363: 1544-1550.
152. Park EM, Park YM, Gwak YS. Oxidative damage in tissues of rats exposed to cigarette smoke. *Free Radic Biol Med* 1998;25,79-86.
153. Aggarwal P, Kehoe S. Serum tumour markers in gynaecological cancers. *Maturitas*. 2010;67(1):46-53.
154. Minagawa M, Narita J, Tada T, et al: Mechanisms underlying immunologic states during pregnancy: possible association of the sympathetic nervous system. *Cell Immunol* 1999;196:1-13.
155. O'Brien PJ. Peroxidases. *Chem-Biol Interact*. 2000; 129: 113-139.
156. Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A, Stolte M. Malignant tumors of the stomach. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(3): 593-607.
157. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5Å resolution. *Protein Eng* 1999; 12:439-446.
158. Pietrangelo A, Panduro A, Chowdhury JR, Shafritz DA. Albumin gene expression is down-regulated by albumin or macromolecule infusion in the rat. *J Clin Invest*. 1992;89(6):1755

159. Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS: Serum albumin. *Hepatology*. 1988;8(2):385.
160. Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH, Hafkenscheid JC, Yap SH: Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest*. 1987;79(6):1635
161. Perlmutter DH, Dinarello CA, Punsal PI, Colten HR. Cachectin/tumor necrosis factor regulates hepatic acute-phase gene expression. *J Clin Invest*. 1986;78(5):1349.
162. Smi A, Othani W, Kobayashi K, Ohmura T, Yokoyama K, Nishida M and Suyama T. *Biotechnol. Blood Proteins* 1993; 227:293-298.
163. Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia? *Int J Cardiol* 2006;108:410-411
164. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19:311–315.
165. Levine RL: Ischemia: From acidosis to oxidation. *FASEB J*. 1993; 7: 1242–1246.
166. Sharma R, David Gaze, et al. Ischemia modified albumin and troponin predicts in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:493–502.
167. Chevion M, Jiang Y, Har-El R, Berenshtein E, Uretzky G, Kitrossky N. Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: Possible predictive criteria for tissue injury. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90:1102–1106.
168. Lassac JP, Sakar B: Characterization of the copper (II) and nickel (II) transport site of human serum albumin. Studies of copper (II) and nickel (II) binding to peptide 1-24 of human serum albumin by ¹³C and ¹H NMR spectroscopy. *Biochemistry* 1984; 23:2831–2838.
169. Bar-Or D, Lau E, Rao N, Bampos N, Winkler JV, Curtis CG. Reduction in the cobalt binding capacity of human albumin with myocardial ischemia [Abstract]. *Ann Emerg Med* 1999;34:S56.
170. Chan B, Dodsworth N, Woodrow J, Tucker A, Harris R. Site-specific N-terminal auto-degradation of human serum albumin. *Eur J Biochem* 1995;227:524–528)
171. Stepp, M.A., Gibson, H.E., Gala, P.H., Iglesia, D.D., Pajoohesh-Ganji, A., Pal-Ghosh, S., Brown, M., Aquino, C., Schwartz, A.M., Goldberger, O., Hinkes, M.T., Bernfield, M., 2002. Defects in keratinocyte activation during wound healing in the syndecan-1-deficient mouse. *J. Cell Sci.* 115, 4517–4531

172. Peng C, Peng J, Jiang L ve ark. YKL-40 protein levels and clinical outcome of human endometrial cancer. *J Int Med Res.* 2010;38(4):1448-57.
173. Diefenbach CS, Shah Z, Iasonos A, Barakat RR. Preoperative serum YKL-40 is a marker for detection and prognosis of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;104(2):435-442
174. Elisabeth Birkeland, Guro Stokke , Randi J. Tangvik , Erik A. Torkildsen , Jane Boateng , Anne L. Wollen , Susanne Albrechtsen, Hans Flaatten, Jone Trovik Norwegian PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea) Identifies Patients with Hyperemesis Gravidarum and Poor Nutritional Intake: A Prospective Cohort Validation Study
175. Hulya Aksoy, Ayse Nur Aksoy, Asuman Ozkan and Harun Polat. Serum Lipid Profile, Oxidative Status, and Paraoxonase 1 Activity in Hyperemesis Gravidarum *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 23 : 105–109 (2009)
176. Lingam R & McCluskey S (1996) Eating disorders associated with hyperemesis gravidarum. *J Psychosom Res* 40, 231–234
177. Margaretha Haugen, Ase Vikanes, Anne Lise Brantsæter, Helle Margrete Meltzer, Andrej M. Grjibovski. Diet before pregnancy and the risk of hyperemesis gravidarum. *British Journal of Nutrition* (2011), 106, 596–602
178. Verit FF, Erel O, Sav M, Celik N, Cadirci D. Oxidative stress is associated with clinical severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Perinatol.* 2007; 24(9):545-548. Epub 2007 Sep 24.
179. Raziye Keskin Kurt, Ayşe Güler ve ark. Relation of inflammatory markers with both presence and severity of hyperemesis gravidarum. *Ginekol Pol.* 2014, 85, 589-593
180. Rochelson B, Vohra N, Darvishzadeh J, Pagano M. Low prepregnancy ideal weight: height ratio in women with hyperemesis gravidarum. *J Reprod Med* 2003;48:422-424.
181. Demir B, Erel CT, Haberal A, Öztürk N, Guler D, Kocak M. Adjusted leptin level (ALL) is a predictor for hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;124:193-196.
182. Vilming B, Nesheim BI. Hyperemesis gravidarum in a contemporary population in Oslo. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:640-643.
183. Källén B, Lundberg G, Aberg A. Relationship between vitamin use, smoking, and nausea and vomiting of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:916-920.
184. Källén B, Lundberg G, Aberg A. Relationship between vitamin use, smoking, and nausea and vomiting of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:916-920.