



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**PARMAK UCU KAN KETONU ÖLÇÜMÜNÜN  
HİPEREMESİS GRAVİDARUM TANISI  
KOYMADAKİ DEĞERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Savaş ARSLAN**

**Antalya, 2014**



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**PARMAK UCU KAN KETONU ÖLÇÜMÜNÜN  
HİPEREMESİS GRAVİDARUM TANISI  
KOYMADAKİ DEĞERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Savaş ARSLAN**

**Tez Danışmanı: Doç.Dr. Ahmet Fırat BEKTAŞ**

*“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”*

**Antalya, 2014**

## TEŞEKKÜR

İhtisasım boyunca iyi yetişmem için bana her konuda destek veren, bilgi ve deneyimlerini aktaran Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Hocam Doç.Dr. Ahmet Fırat BEKTAŞ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı Sayın Hocam Doç.Dr. Cem OKTAY'a bilgi ve deneyimlerini her zaman benimle paylaştığı için teşekkürü bir borç bilirim.

İhtisasım boyunca bilimsel ve manevi desteklerini hep hissettiğim Sayın Hocam Prof.Dr. Oktay ERAY'a, Sayın hocam Prof.Dr. Yıldray ÇETE'ye, Sayın Hocam Doç.Dr. Seçgin SÖYÜNCÜ'ye, Sayın Hocam Doç.Dr. Mutlu KARTAL'a, Sayın Hocam Doç.Dr. Erkan GÖKSU'ya, Sayın Hocam Doç.Dr. Cenker EKEN'e, Sayın Hocam Doç.Dr. Özlem ERKEN YİĞİT'e, Sayın Hocam Doç.Dr. Aslıhan YÜRÜKTÜMEN ÜNAL'a teşekkür ederim.

Ayrıca tüm ihtisasım boyunca desteğini gördüğüm, tüm zorlukları aşmama yardımcı olan, bilimsel yardımı yanı sıra arkadaşlığını esirgemeyen uzman abi ve ablalarımın teşekkür ederim.

İhtisasım boyunca bana her konuda destek veren, birlikte iyi ve zor günleri aştığımız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı asistanlarına ve diğer personeline teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca bana her zaman destek olan sevgili aileme; İhtisas eğitimim süresince ve tezimin hazırlanması esnasında bana gösterdiği sabır ve destekten dolayı sevgili eşim Esra ARSLAN'a, canım kızım Lara'ma teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>	<b>iv</b>
<b>Şekiller Dizini</b>	<b>v</b>
<b>Çizelgeler Dizini</b>	<b>vi</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
2.1. Hiperemesis Gravidarum	2
2.1.1. Hiperemesis Gravidarumda etyopatogenez	3
2.1.2. Hiperemesis Gravidarumda fizyopatoloji	7
2.1.3. Hiperemesis Gravidarumda semptomlar ve klinik	8
2.1.4. Hiperemesis Gravidarumda ayırıcı tanı	8
2.1.5. Hiperemesis Gravidarumda komplikasyonlar	9
2.1.6. Hiperemesis Gravidarumda tedavi	10
2.2. Keton Cisimleri	14
2.2.1. Keton cisimlerinin klinik önemi	17
2.2.2. Keton ölçme yöntemleri	17
2.2.3. Serumda keton cisimlerinin belirlenmesi	18
2.2.4. Acetest ile keton cisimlerinin belirlenmesi	18
2.2.5. Keton cisimlerinin ketostik ile tanısı	19
2.2.6. $\beta$ -Hidrosibütirik asit'in ( $\beta$ HBA) ölçülmesi	19
2.2.7. Keton cisimlerinin spesifik ölçülmesindeki dezavantajlar	21
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>23</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>25</b>
<b>5. SINIRLAMALAR</b>	<b>30</b>
<b>6. TARTIŞMA</b>	<b>31</b>
<b>7. SONUÇLAR</b>	<b>34</b>
<b>8. ÖZET</b>	<b>35</b>
<b>9. ABSTRACT</b>	<b>36</b>
<b>10. KAYNAKLAR</b>	<b>37</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>5HT-3</b>	Serotonin reseptör antagonisti
<b><math>\beta</math>HBA</b>	$\beta$ -Hidrosibütirik asit
<b>DHEA-S</b>	Dihidroepiandrostenodionsülfat
<b>EGG</b>	Elektrogastrogram
<b>GH</b>	Gama glutamiltransferaz, büyüme hormonu
<b>GİS</b>	Gastrointestinal sistem
<b>hCG</b>	Human chorionic gonadotropin
<b>HEG</b>	Hiperemesis Gravidarum
<b>IUMF</b>	In utero mort fetalis
<b>IQR</b>	Interquartile ratio
<b>NBT</b>	Nitroblue-Tetrazolium
<b>NLR</b>	Negatif olasılık oranı
<b>PLR</b>	Saptamada duyarlılık, seçicilik, pozitif olasılık oranı
<b>SF</b>	Serum fizyolojik
<b>TPA</b>	Tissue polipeptid antijeni
<b>TPN</b>	Total parenteral nutrisyon
<b>TSH</b>	Tiroid stimulan hormon

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b><u>Sekil</u></b>		<b><u>Sayfa</u></b>
4.1.	Hasta akış şeması	25
4.2.	Parmak ucu kan keton düzeyleri ile idrar ketonu arasındaki ilişki	27
4.3.	Parmak ucu kan keton düzeylerinin hiperemesis gravidarum tanısını koymadaki tanısal değeri	28

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b><u>Cizelge</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
2.1. Hiperemesis Gravidarumda ayırıcı tanı	9
2.2. Gebelik bulantı kusmasında farmakolojik tedavi	12
3.1. Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and nausea (PUQE) skoru indeksi	24
4.1. Hastaların acil servise başvurusundaki yaşamsal bulgular	25
4.2. Parmak ucu kan keton düzeyleri ile idrar ketonu arasındaki ilişki	27
4.3. Parmak ucu kan keton düzeylerinin Hiperemesis Gravidarum tanısını koymadaki değeri	28
4.4. Parmak ucu kan ketonunun PUQE skoru alt kategorileri ile ilişkisi	29

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğe bağlı ortaya çıkan bulantı ve kusma erken dönemlerinde sık ortaya çıkan bir problemdir; gebeliğin birinci trimesterindeki gebelerin yaklaşık %50 ile 80'inde görölmekte ve kadınların sosyal, profesyonel ve ailevi yaşantıları üzerinde olumsuz etkilere yol açmaktadır (1). Daha ağır bulantı-kusma tablosuyla seyreden Hiperemesis Gravidarum (HEG) ise kilo kaybına (vücut ağırlığının %5'i) yol açacak düzeyde aşırı bulantı, kusma ve dehidratasyon, ketozis, elektrolit ve asid-baz dengesizliği, bazen de hepatik ve renal yetmezlik ile seyredabilen bir klinik tablodur (2).

Acil Serviste HEG tanısını koymak için duyarlı bir tanısal yöntem şu an için bulunmamaktadır. Hastanın klinik bulguları, kilo kaybı, dehidratasyon ve/veya elektrolit bozukluğu ve ketonüri çok sık kullanılan ve fakat duyarlılığı düşük tanısal modalitelerdir. HEG tanısını güçlendirmede kliniğe ek olarak laboratuvar parametresi olarak keton cisimcikleri kullanılmaktadır. Literatürde çoğunlukla idrar ketonu olan asetoasetik asid düzeyleri ile ilgili çalışmalar yapılmış bulunmaktadır. İdrarda asetoasetik asit düzeyi tespiti zaman almakta ama  $\beta$ -hidroksi bütirik asit ( $\beta$ -HBA) parmak ucu kapiller kandan çok hızlı şekilde tespit edilebilmektedir. Ayrıca asetoasetik asit,  $\beta$ -HBA'nın metaboliti olduğundan, daha ketonüri ortaya çıkmadan erken dönemde ketoneminin tespiti tanı ve tedavi sürecini hızlanmasını sağlayacaktır. Literatürde acil serviste bulantı ve kusma nedeniyle başvuran gebelerde parmak ucu kan keton ölçümünün HEG tanısını koymadaki değerliliğini belirten bir çalışma yoktur.

Bu çalışmadaki amacımız Hiperemesis Gravidarum tanısını koymada parmak ucu kan keton düzeyinin tanısal değerliliğinin araştırılmasıdır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hiperemesis Gravidarum

Gebeliğin ilk aylarında gebelerin %60-70'inde hafif bulantı ve kusma şikayetleri mevcuttur. Tipik olarak 4. ve 8. gebelik haftalarında başlar, 14 ila 16. gebelik haftalarına kadar sürer (1,3,4). Klinik tablo genellikle sabah saatlerinde ortaya çıktığından 'sabah hastalığı' veya 'morning sickness' olarak adlandırılmıştır. Kusma olayı 4. ventrikül tabanında dorsolateral retiküler formasyonda bulunan kusma merkezi tarafından kontrol edilmektedir. 4. ventriküldeki kemoreseptör trigger zone ve medulladaki kusma merkezi bulantı ve kusmayı gerçekleştirir. Kusma merkezi anatomik olarak solunum ve salivasyon merkezlerine yakın olduğundan kusma sırasında tükürük salgısı ve solunum adedi de artar (6,7,8).

Kusma esnasında mide tonusu ve peristaltizmi azalmıştır. Duedonumda ve jejunumda tonus artar, duedonumdaki gıdalar mideye döner. Eş zamanlı olarak glottiste cevap olarak öğürme oluşur. Distal antrum ve pylor kasılır, fundus gevşer. Daha sonar diafram alçalır, mide kardias kısmı yükselir ve açılır. Sonuç olarak mide içeriği dışarı atılır (6,9).

Gebelik kusmalarının şiddetli ve devamlı bir hal alması, su ve besinlere intolerans, kilo kaybı (en az gebelik öncesi kilonun %5'i olmak üzere), dehidratasyon ve ketonüri ile komplike ağır şekli 'Hiperemesis Gravidarum' olarak adlandırılmıştır. Hiperemesis Gravidarum gebeliğin ciddi bir komplikasyonudur ve %0,5- 2 sıklıkla görülür. Tipik olarak 4. ve 8. gebelik haftalarında başlar, 14 ila 16. gebelik haftalarına kadar sürer (1,10,11). Eğer bu tablo tedavi edilmez ise nörolojik bozukluklara, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında hasara, retinal kanamaya, fetus ve hatta anne ölümüne neden olabilir. Bu klinik tabloya neden olan faktörün serumdaki yüksek steroid hormonlar ve yüksek serum hCG konsantrasyonları olduğu düşünülmektedir ayrıca etyolojide allerjen faktörler ile metabolik, nörotik ve psikosomatik bozuklukların rolü olduğu düşünülmüştür, ancak sebep tam olarak aydınlatılamamıştır (3,6,11,12,13). Bu klinik tablo hastanın hastanede yatırılarak tedavisini gerektirmektedir.

### **2.1.1. Hiperemesis Gravidarumda etyopatogenez**

Hiperemesis Gravidarumun etyolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Ancak bazı faktörlerin varlığı kesindir. Bulantı ve kusmaya neden olarak yükselmiş serum östrojen ve human chorionic gonadotropin (hCG) seviyeleri düşünülmüşse de, bunlar arasında tam bir ilişki gösterilememiştir. Bulantı ve kusma nedeni olan organik tüm nedenler mutlaka ekarte edilmelidir.

Klasik olarak Hiperemesis Gravidarumun etyolojisinden bahsederken beş ana başlık oluşturmak doğru olacaktır (3,6,11,12,14).

### **Hiperemesis Gravidarumun etyolojisi**

#### **I- Endokrin Teoriler**

- a) hCG
- b) Tiroid hormonları
- c) Östrojen
- d) Progesterone
- e) Sürrenal korteks hormonları
- f) Üst gastrointestinal sistem (GİS) dismotilitesinde etkili endokrin teoriler
- g) Diğerleri

#### **II- Psikosomatik-Nörotik Teoriler**

#### **III- Allerjik İmmunolojik Teoriler**

- a) Histamin
- b) İmmun yanıt (kompleman sistemi/immunglobulinler)

#### **IV- Metabolik Teoriler**

#### **V- Enfeksiyöz Teoriler.**

#### **I- Endokrin Teoriler**

Birçok araştırmacı bulantı ve kusma etyolojisinde hormonların etkili olduğu hipotezi ile yola çıkmışlardır. Doğum kontrol haplarını kullanırken veya yüksek hormonal seviyelerin kaydedildiği durumlarda (örneğin: molar gebelik, çoğul gebelik) bulantı ve kusmanın daha sık ve ağır görülmesi bu teoriyi kuvvetlendirmiştir (6).

**a) hCG:** Sinsiotrofoblastlarca üretilir. Glikoprotein yapıdadır. Gebeliğin ilk trimestrinde hCG kanda yüksek seviyededir. 60-80'inci günlerde en yüksek

seviyede olup doruğa ulaşırlar (100.000 mIU/ml). Sonra seviye geriler ve 16. haftadan itibaren 4.000-10.000 mIU/ml seviyesinde doğuma kadar plato çizer. Bulantı ve kusmaların aynı dönemde görülmesi, çoğul gebelikler ve gestasyonel trofoblastik hastalıklarda Hiperemesis Gravidarum insidansında artış olması, etyolojide hCG'nin etkili olabileceğini göstermektedir. Burmucic ve ark. 1987 yılında yaptıkları çalışmada ilk trimestr sağlıklı gebelerle Hiperemesis Gravidarumlu hastalardaki idrar hCG atılımını kıyaslamışlar. Sonuç olarak Hiperemesis Gravidarumlu hastalardaki idrar hCG atılımını %86 oranında daha fazla bulunmuştur. Bazı çalışmalarda ise HG ile hCG arası bağlantı saptanmamıştır. Bütün bu görüşler hCG'nin Hiperemesis Gravidarumun etyolojisinde kesin olmasa bile etkili olduğunu düşündürmektedir. Klinik tecrübelerimiz ve bilimsel veriler göstermiştir ki hCG seviyelerinin belirgin yüksek olduğu çoğul gebelikler ve gestasyonel trofoblastik hastalıklarda HG kliniğinin daha sık görülmektedir (6,14-18).

**b) Tiroid hormonları:** Erken gebelik dönemlerinde ayrıca bazı görüşler hCG'nin bir tiroid stimulan hormonu gibi davranıp gestasyonel bulantı ve kusmaya neden olduğunu savunmuşlardır. HG'lu gebelerin 2/3'ünde geçici bir hipertiroidi oluşmaktadır. hCG ile tiroid stimulan hormon (TSH) hem yapısal, hem de etkiledikleri reseptörler yönüyle benzerlik göstermektedir. Artan hCG'nin serbest T4'ü arttırıp, TSH'nin seviyesini azalttığını Mori ve Tareen ve ark.'nın çalışmalarında gösterilmiştir. Ayrıca serbest T4 ve TSH seviyelerinin normale döndüğünde semptomların gerilediğini raporlarında belirtmişlerdir. hCG'nin tirootropik etkisi gösterilmek suretiyle HG tablosu açıklanmıştır. HG ile birlikte görülen geçici hipertiroidizm genellikle ikinci trimestr 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 (6,19,20).

**c) Östrojen:** Östrojen ve metabolitlerinin kusmayı arttırıcı etkisi mevcuttur (Örn: oral kontraseptifler). Santral sinir sistemine direkt etkisi ve mide boşalımı üzerine yavaşlatıcı etkisi bunu açıklayabilir. Gebeliğin ilk haftalarında dramatik olarak hCG ile birlikte östrojenin yükselişi ilgili araştırmacıları meraklandırmış ve

çalışmalar yoğunlaşmıştır. Veriler östrojen ve/veya hCG'nin bulantı ve kusmada etkili olduğunu göstermiştir. Bazı çalışmalar da ise östrojen ve/veya hCG'nin bulantı ve kusmada etkisiz olduğunu göstermiştir. Son yıllarda bir teoride yüksek östrojen seviyelerinin olfaktör sınırları daha sensitive hale getirdiği görüşündedir. Gebelik sırasında koku ve tat alma duyusunu değiştirdiği ve bulantı kusma üzerine etkisi olabileceği hipotezi mevcuttur (6,14-17).

**d) Progesteron:** Erken gebelik döneminde progesteronun ana kaynağı korpus luteumdur. Samsioe ve ark. çalışmasında corpus luteumun büyüklüğünün progesteron seviyesi ve semptomlarla korele bulmuştur. ayrıca corpus luteumun sağda oluşu portal vene daha fazla drenaja neden olarak yüksek bir progesteron seviyesine yol açmaktadır. Bu gebelerde bulantı ve kusma daha ağır olmaktadır. Progesteron tek başına veya estrojenle birlikte bulantı kusmaya neden olabilir. Gill ve ark. ise yaptıkları çalışmada yüksek progesteron seviyesinin motilin adlı hormonu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Motilin'in inhibisyonu gastrik boşalma zamanını kısaltarak bu semptomlara neden olabilir. Progesteronun düz kas kontraksiyonunu azaltarak mide motilitesini ve dolayısıyla mide boşalmasını olumsuz yönde etkilediği sonucuna varabiliriz (6,21,22).

**e) Sürrenal korteks hormonları:** Hiperemesis Gravidarumdaki semptomların sürrenal yetmezliği ile paralellik gösterdiği bazı araştırmacılarca bildirilmiştir. Her iki hastalıkta da karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki bozukluklar (ketonüri, hipokloremi, su elektrolit dengesizliği) ve bunun sonucu ortaya çıkan klinik semptomlar (adinami, hipotoni bulantı, kusma vb) birbirlerine çok benzemektedirler (23). Tedavide sürrenal ekstreleri, kortizon kullanılmıştır.

**f) Üst gastrointestinal sistem (GİS) dismotilitesinde etkili endokrin teoriler:** Gastrik peristaltik kasılmalar midenin fundusu ile corpusu arasında yer alan gastrik pace-maker bölgesinden başlatılır. Bu bölgede sirküler ve longitudinal kas lifleri arasında yer alan özelleşmiş Cajal hücreleri ritmik elektrik uyarılarının oluşturulmasından sorumludur. Bu merkezden depolarizasyon ve repolarizasyon dalgalarıyla oluşturulan elektrik akımları, dakikada 3 kez dairesel ve doğrusal yönde yayılarak, normal mide peristaltizm sıklığını oluştururlar. Normal mide peristaltizmin bozulduğu durumlar (gastrik disritmiler) bulantıya yol açmaktadırlar. Koch ve ark. farklı şiddetlerde bulantısı kusması olan gebelerde

elektrogastrogram (EGG) ile gastrik myoelektrik ritmi ölçmüşler ve hasta grupta gastrik disritmi oranını istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulmuşlardır. Östrojen-progesteron kombinasyonu alan kadınlarla almayanlar arasında da EGG de saptanan benzer gastrik disritmi farklılıkları saptanmıştır (35).

**g) Diğer endokrin teoriler:** Vasopressin, testosteron, serum lipidleri, lipoproteinleri, tissue polipeptid antijeni (TPA), serum safra asitleri, gama glutamiltransferaz, büyüme hormonu (GH), prolaktin, kortizol, serum bakır cıva, dihidroepiandrostenodionsülfat (DHEA-S), serotonin, schwangerschaftsprotein ve maternal serum prostaglandin E2 ile ilgili araştırmalar ve teoriler mevcuttur (6,13).

## **II-Psikosomatik-Nörotik Teoriler**

Günümüzde Hiperemesis Gravidarumun etyolojisinde psişik faktörlerin yeri araştırılmaktadır. Özellikle heyecanlı ve psikostabil kadınlardaki semptomlar daha belirgindir. Wolkind ve ark'nın çalışmalarında sosyal ve psikolojik açıdan gebeleri incelemişler ve sonuç olarak istenen gebelik olsun olmasın Hiperemesis Gravidarumun eşleri tarafından ilgi göremeyen gebelerde daha fazla olduğunu saptamışlardır. Uddenberg ve ark'nın yaptığı çalışmada ise depresyon parametreleri çok olan gebelerde daha sık bulantı ve kusmaya rastlanmıştır. Palmer ve ark'nın çalışmalarında bulantı ve kusma ile psişik ve sosyal korelasyon bulamamışlardır. Fitzgerald ve ark'nın çalışmasında ise sosyal farka ve psikiyatrik semptomlara rastlanmamıştır, fakat istenmeyen gebeliklerde daha fazla bulantı ve kusmaya rastlanmıştır (6,24-27).

## **III-Allerjik İmmünolojik Teoriler**

**a) Histamin:** Yapılan araştırmalar, Hiperemesis Gravidarumda kandaki histamin miktarının diğer gebelerden fazla olduğunu ortaya çıkarmıştır. Tedavide antihistaminiklerin başarılı olması bu teoriyi desteklemiştir. Bazı teorilere göre de korpus luteum sekresyonlarına karşı bir trofoblastik dokuca düzenlenen alerjik bir cevaptır (6,28,29).

**b) İmmun yanıt (kompleman sistemi/immünglobulinler):** Doğal immün sistemin önemli çözünebilir bir komponenti olan kompleman sistemi, plazma enzimleri, düzenleyici proteinler ve belli bir kaskad içerisinde aktive edilerek

hücre lizisine yol açan proteinler serisidir. Bazı araştırmacılar gebelik süresince immün yanıtı izlemişlerdir. Gebeliğin devamı için granüositler, natural killer hücreler ve ekstratimik hücrelerin aktivasyonunun gerekli olduğunu belirtmişlerdir. Leylek ve ark. HG'lu gebelerde immunglobulinlerin, C3, C4 ve lenfosit seviyelerinin sağlıklı gebelere göre daha yüksek seviyelerde olduğunu göstermişlerdir (30).

#### **IV- Metabolik Teoriler**

Etyolojide metabolik teorilerden bahsetmek gerekirse Vitamin B6 eksikliğinden bahsetmeliyiz. Vitamin B6 eksikliği sonucu gebelikte bulantı kusma şikayetleri olması ayrıca tedavide pyridoxine kullanımı ile semptomların gerilemesinden de anlaşılmaktadır (10).

Janrnfelt-Samsoie ve ark. düşük karaciğer kapasiteli kadınlarda seks steroid metabolizmasının azalması sonucu semptomların daha ağır görüldüğünü belirtmişlerdir. Ayrıca bu kadınların hikayelerinde oral kontraseptiflere intolerans, safra kesesi hastalıkları vb. düşük karaciğer kapasitesine yol açabilen durumlar mevcuttur (6,31-34).

#### **V- Enfeksiyöz Nedenler**

HG'nin etyolojisine enfeksiyöz etkenlerden olan Helicobacter Pylori'yi eklemekteyiz.

Çalışmamızdaki istatistiki veriler ışığında Hiperemesis Gravidarum tanısı almış hastalarda idrar ketonu ve parmak ucu stick kan ketonu değerleri arasındaki korelasyonuna ve doğum sonrası oluşabilecek komplikasyonlara etkisine değinilecektir.

#### **2.1.2. Hiperemesis Gravidarumda fizyopatoloji**

Şiddetli gebelik kusmalarında dehidratasyon, organizmanın yedek depolarının harcanması, elektrolit metabolizmasında bozukluklar izlenmektedir. Kusmalarla ekstrasellüler sıvı kaybı sonucu kanda hipovolemi ve hemokonsantrasyon başlar. Hemotokrit yükselir, idrar miktarı azalır. Başlangıçta yüksek olan idrar dansitesi sonraları düşer. Böbrek tubuluslarında dejenerasyon başlar. Dışarıdan beslenemediğinden depo enerji kaynaklarını yakan organizmada

hızla kilo kaybı gelişir. Glikojen depoları tükendikçe yağ depoları kullanılmaya başlanır. Yağ metabolizmasının ürünü olan keton cisimleri açığa çıkar. Açlık asidozu meydana gelir. Kusmalarla ortaya çıkan hipokloremik alkaloz zamanla daha ön plana geçer. Açığa çıkan potasyum oligüri nedeniyle atılamadığından ileri vakalarda hiperpotasemi nedenli genel adinami, apati, patolojik EKG bulguları görülür. Karaciğer fonksiyonlarındaki bozukluğa bağlı olarak transaminazlar artar, hipoproteinemi özellikle hipoalbuminemi görülür. Billirubin yükselmesiyle ikter izlenir. Böbrek fonksiyonlarında bozulma sonucu olarak kanda ürik asit, BUN, kreatinin yüksektir (3,6,10,11,12,36,51,52).

### **2.1.3. Hiperemesis Gravidarumda semptomlar ve klinik**

Temel semptomlar persiste eden inatçı bulantı ve kusmadır. Başlangıçta su ve elektrolit kaybı ile ilgilidir. Sürekli kilo kaybı hiperemese gidişin ön belirtisidir. Tanıda gebelik öncesi kilonun en az %5'ini vermiş olmak ve ketonüri kriterdir. Sonra sırasıyla hipovolemi, dehidratasyon, çarpıntı, hipotansiyon, mukosalarda kuruma, ketozis, asetonüri izlenir. Hastanın nefesinde aseton kokusu dikkati çeker. Bu safhada tanı konulmalıdır. Sarılık, hiperpireksi, konfüzyon, koma izlenebilir. Wernike ensefalopatisi gelişebilir. Semptomları diplopi, nistagmus, dezoryantasyon, delüzyon, kordine olmayan hareketlerdir. Tiamin eksikliği nedenlidir ve tedavi edilmez ise koma gelişebilir. Hepatorenal yetmezlik oluştuğunda tablo exitus ile sonuçlanabilir. Annede hipovolemi, plasental kan akımını etkiler. Fetusun gelişimi ve oksijenizasyonu tehlikeye girer (3,6,10,11,37,51,52).

### **2.1.4. Hiperemesis Gravidarumda ayırıcı tanı**

HG'un tanısı gebelikte bulantı kusmaya neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanmasıyla konulmaktadır. Dirençli bulantı kusmayla başvuran gebelerde detaylı bir öykü, iyi bir fizik muayeneden sonra laboratuvar testleri istenmelidir.

Gebelikte bulantı ve kusma nedeni olabilecek gastrointestinal ve diğer nedenler şunlardır (38) (Çizelge 2.1).

**Çizelge 2.1.** Hiperemesis Gravidarumda ayırıcı tanı.

Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	Genitoüriner Hastalıklar	Metabolik Hastalıklar	Nörolojik Hastalıklar	İlaç Toksisitesi	Gebelikle İlişkili Hastalıklar
Gastroenterit	Pyelonefrit	Diyabetik ketoasidoz	Pseudo tümör serebri		Akut yağlı karaciğer
Biliyer sistem hastalıkları	Üremi	Porfiri	Vestibuler lezyonlar		Preeklampsi
Hepatit	Dejenere myom	Addison hastalığı	Migren		
İntestinal tıkanıklık	Torsiyon (adneksiyal)	Hipertiroidi	Santral sinir sistemi tümörleri		
Peptik ülser (H.pylori)	Böbrek taşı				
Pankreatit					
Apandisit					

### 2.1.5. Hiperemesis Gravidarumda komplikasyonlar

Maternal komplikasyonlar iki başlık halinde incelenebilir. Kilo kaybı, dehidratasyon, malnütrisyona bağlı asidoz, kusmaya bağlı alkaloz, hipokalemi, kas güçsüzlüğü, tetani, K vitamini yetmezliğine bağlı koagülasyon bozuklukları ve psikolojik bozukluklar tedavisi nispeten daha kolay olan selim komplikasyonlar içine girmektedir (38). En sık rastlanan ciddi komplikasyon Wernicke ensefalopatisidir. Klasik triadı oftalmopleji, ataksi ve konfüzyondur. Hiperemisteki Wernicke ensefalopatisinin nedeni tiaminsiz dekstroz replasmanıdır. Replasman mayilerine mutlaka B1 (tiamin) vitamini eklenmelidir. Diğer ciddi komplikasyonlar ise santral pontin myelinosis, dalak rüptürü, Mallory-Weiss yırtıkları, ösafagus rüptür, pnömotoraks, B6 ve B12 vitamin eksikliğine bağlı periferik nöropati şeklinde sıralanabilir. Santral pontin myelinosis ve Wernicke ensefalopatisi gebelik birlikte görülebilir. Hiponatremi (plazma sodyumu < 120 mEq/L), uyuşukluk, kasılmalar ve solunum durmasına yol açabilir (6,10,40-43).

HG'un fetal etkileri tartışmalıdır. Profet HG'lu annenin az beslenerek besinlerin içindeki teratojenik maddelere fetusu maruziyetini azalttığını öne sürmüştür (44). Diğer yandan kilo kaybı ve malnütrisyondan düşük doğum ağırlığı,



antepartum kanama, preterm doğum ve fetal anomali ile sonuçlandığını gösteren araştırmalar mevcuttur (39,45,46). Fetal komplikasyon olarak literatürde düşük doğum tartısı, in utero mort fetalis (IUMF) bildirilmiştir (39). Tsang ve ark. ise yaptıkları çalışmada her iki grup arası perinatal sonuçlar arası anlamlı fark elde edememişlerdir (47).

### **2.1.6. Hiperemesis Gravidarumda tedavi**

Kesin bir tedavi protokolü yoktur. Tedavi kişiye özel olmalıdır. Hasta zaman zaman ne yemek isterse onu yemelidir. Hastalara psikolojik destek şarttır. Tedavide uygulanan yöntemler non-farmakolojik ve farmakolojik olarak ikiye ayrılmaktadır.

#### **Non-farmakolojik tedavi**

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

#### **Farmakolojik tedavi**

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

Klinik tablonun nispeten hafif seyirli olduğu gebelik bulantı kusmalarında başlangıçta diyet değişiklikleri, anti emetik–vitamin kompleksleri tercih edilirken, HG olgularında yataklı tedavi, sıvı-elektrolit replasmanı, total parenteral nutrisyon (TPN) veya enteral beslenme seçenekleri ön plandadır. Tedavi sırasında günlük aldığı çıkardığı sıvı takibi ve kilo ölçümü yapılmalıdır.

### **Non-farmakolojik tedavi**

**a) Diyet tedavisi:** Yağlı besinler mide boşalmasını geciktirir. Sebze ve lifli gıdalarının sindirimi uzun sürer. Limon ve portakal suları mide asidini artırır.

Demir preparatları gastrik irritandır. Bu tip besinlerden uzak durup başlıca protein ve karbonhidrat ağırlıklı beslenmeye hasta yönlendirilmelidir. Porsiyonlar küçük, yemek araları sık olmalıdır. Koch ve ark basamaklı diyeti önermektedirler. Başlangıçta az tuzlu tavuk suyu gün içinde tedrici olarak artırılır ve 1500 ml'ye tamamlanır. Sonraki günlerde patates ve tavuk diyete eklenir (48).

**b) Zencefil:** Alternatif tedavi ajanıdır. Günlük 1 gr (4 x 250 mg) önerilmektedir. Fetotoksik etkisi tespit edilmemiştir (49).

**c) Alternatif tıp:** Akupunktur alternatif tedavidir. Kochen ve ark. ile Rosen ve ark'nın yaptıkları çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir (50,53).

### **Farmakolojik tedavi**

**a) Pyridoxine (vitamin B6) ve Doxylamine:** Pyridoxine (vitamin B6) tek ajan olarak kullanılabilirdiği gibi Doxylamine ile kombine preparatları da mevcuttur. Araştırmaya göre günde 3 kere 25 mg'lık tabletler halinde alınan Pyridoxine'nin gebelik bulantı kusmalarını anlamlı olarak azalttığı tespit edilmiştir (56). Vitamin desteği şarttır. Özellikle Pyridoksin'in etkinliği bilinmektedir. Antiemetiklerle en çok kombine edilen ajan pyridoksin (B6)'dır. Günlük tedavi dozu 10-50 mg 3 x 1 olarak başlanır (56).

**b) Antiemetikler:** Pyridoxine (vitamin B6) ve Doxylamine preparatlarından fayda görmeyen hastalara Tablo 2.2'de görülen antiemetiklerden başlanır. Antiemetiklere yanıt bireyseldir. Siu ve ark'nın yaptığı bir çalışmada i.v. sıvı replasmanı ve promethazine-metoclopramide kombinasyonuna cevapsız bir hastada serotonin reseptör antagonisti (5HT-3) ondansetron tedavisi ile şikayetler gerilemiştir (57). Buna karşın Sullivan ve ark'nın yaptığı prospektif randomize kontrollü çalışmada ondansetronun prometazine üstünlüğü gösterilememiştir (58).

**Çizelge 2.2.** Gebelik bulantı kusmasında farmakolojik tedavi (40,54,55).

İlaç	Doz	Gebelik Kategorisi
Pyridoxine (vitaminB6)	3x25 mg/gün-oral	A
Doxylamine	1x25 mg/gün-oral	A
<b>Antiemetikler</b>		
Chlorpromazine	2-4x10-25 mg/gün-oral	C
Prochlorperazine	3-4x5-10 mg/gün-oral	C
Prometazine	4-6x12,5-25 mg/gün-oral	C
Trimethobenzamide	3-4x250 mg/gün-oral	C
Ondansetron	2-3x8 mg/gün-oral	B
Droperidol	6-8x0,5-2 mg/günİV-İM	B
<b>Antihistaminik antikolinergikler</b>		
Diphenhydramine	3-6x25-50 mg/gün-oral	B
Meclizine	4-6x25 mg/gün-oral	B
Dimenhydrinate	4-6x50-100 mg/gün-oral	B
<b>Motilite ilaçları</b>		
Metoclopramide	3x5-10 mg/gün-oral	B
<b>Kortikosteroid</b>		
Metilprednisolon	3x16 mg/gün-oral	C
<b>Alternatif tedavi</b>		
Zencefil	1 gr/gün-oral,4 gün	

İV: İntra venöz, İM: İntra muskuler.

**c) Antihistaminikler ve antikolinergikler:** Diphenhydramin, meclizine, dimenhydrinatın kullanıldığı çalışmalarda plaseboya üstünlükleri gösterilmiştir (59).

**d) Motilite ilaçları:** Methklopramide alt ösafagus sfinkter basıncını artırır. HG tedavisinde etkili olduğu saptanmıştır (60).

**e) Kortikosteroidler:** Oral ve parenteral yolla uygulanan steroid tedavisinin HG'lu hastaların iyileşme sürecini hızlandırdığını ve aynı nedenlerle tekrar hastaneye yatırılma sayısını azalttığı gösterilmiştir (61,62). Yost ve ark. HG'lu hastaları standart tedavi alan (Prometazine 25 mg ve Metoclopramide 3X10 mg/gün-oral) ve standart tedaviye ek olarak kortikosteroid kullananlar şeklinde iki gruba ayırmışlardır. Sonuç olarak kortikosteroid kullanan grubun tedavi başarısı yönüyle diğer gruba üstünlüğü gösterilememiştir (63).

**f) İntervenöz sıvı elektrolit replasmanı:** Yeterli sıvı alamayan ketotik her kadın hastanede tedavi edilmelidir. Uzun süren kusmalar hipokloremik metabolik alkalozaya yol açar. Tamı konulunca hastanın sıvı elektrolit açığı kapatılmalıdır. Hastalara parenteral sıvı takılmalıdır. Birçok hasta İ.V. hidrasyondan sonra iyileşme tarif eder. Kullanılan sıvılar ringer laktat, salin olabilir. Genellikle başlangıçta saatte 200-300 ml verilir 2 litre ile hidrasyon sağladıktan sonra, hastanın idrar çıkışına göre sıvı verilmelidir. Wernicke ensefalopatisini önlemek için dekstrozu sıvılar verilmeden önce normal serum fizyolojik (SF) (%0,9 sodyum klorür; 150 mmol/L Na) veya Hartman solüsyonu (%0,6 sodyum klorür; 131 mmol/L Na), ringer laktat gibi elektrolit içeren mayilerle başlanmalıdır. Gerekli ise potasyum klorür eklenebilir. Hızlı şekilde sodyumu yükseltmek santral pontin myelinosis gelişimine neden olabilir. Dekstrozu sıvı tedavisi öncesi 100 mg İ.V. B1 vitamini (tiyamin) uygulanmalıdır (40). HG olgularında yataklı tedavi, sıvielektrolit replasmanı, seçenekleri ön plandadır. Tedavi sırasında günlük aldığı çıkardığı sıvı takibi, serum elektrolit takibi ve kilo ölçümü yapılmalıdır (6).

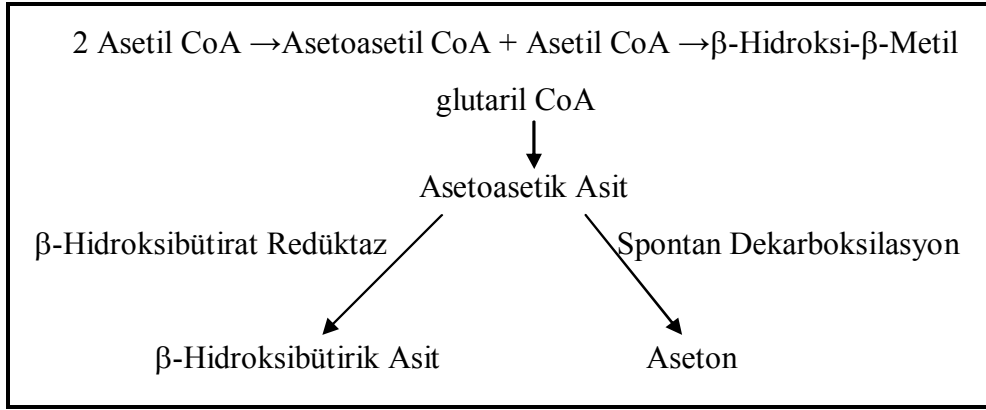
**g) Enteral ve parenteral beslenme:** Yukarıda önerilen tedavi rejimlerine rağmen şikayetleri devam eden hastada son çare olarak enteral ve parenteral beslenme seçenekleri düşünülmelidir. Bu tedavi rejimlerinde hastanın günlük kalori ihtiyacını karşılayacak elektrolit, protein, yağ ve karbonhidrat içeren sıvılar saatte 100 ml hızla verilmelidir. Enteral beslenme parenteral'e tercih edilmelidir. Genelde endoskop içinden geçirilerek jejunuma katater yerleştirilir (64). Nasogastrik tüpü tolere edemez ise perkutan gastrotomi yapılır (65). Parenteral beslenmede amino asitler, glukoz, yağ emülsiyonları, vitamin ve elektrolitler bulunmalıdır. Gerekliyse potasyum desteği yapılmalıdır. Parenteral nutrisyon ise tedavinin son basamaklarından biridir. Total parenteral beslenme (TPN) tercih edilmemelidir, zira komplikasyonları çok ciddidir (66).

Tüm bu tedavilere cevapsız kalan inatçı bulantı ve kusmalarda *Helicobacter Pylori* enfeksiyonundan şüphelenilmeli ve tanıya yönelik tedavi başlanmalıdır. Sıvı kaybı, dehidratasyona neden olur ve bunun sonucunda vücutta keton cisimleri oluşur.

## 2.2. Keton Cisimleri

Keton cisimleri metabolizmanın normal işleyişi sırasında üretilen ve dokular tarafından enerji metaboliti olarak kullanılan maddelerdir. Fakat keton cismi üretimi açlık, uzun süreli şiddetli egzersiz ve kontrolsüz diyabet gibi durumlarda artmaktadır. Keton cisimlerinin tek öncül molekülü Asetil koenzim A'dır. Keton cismi üretimine katılan asetil KoA'ların büyük kısmı yağ asitlerinin yıkımından elde edilir. Bununla beraber lösin, izolösin, lizin, fenilalanin, tirozin ve triptofan aminoasitlerinden de keton cisimleri sentezlenir (69).

Keton cisimleri mitokondride üretilen asetil KoA'lar, TCA'nın (trikarboksilik asit) kapasitesini aşmaya başladığında sentezlenmektedir. Keton cismi sentezi ve yıkımı insanda mitokondrilerde gerçekleşmektedir (69).



### Keton Cisimleri ve Serumdaki Oranları

- Asetoasetat (%20),
- β-hidroksibütirat (βHBA) (%78),
- Aseton (%2) (aseton metabolize olmayan bir yan üründür).

Keton cisimleri periferik dokular için önemli bir enerji kaynağıdır. Sulu çözeltilerde çözünürler ve böylece lipoprotein/albumin gibi taşıyıcı proteinlere gereksinim göstermezler. Karaciğerde mevcut Asetil KoA'lar karaciğerin oksidatif kapasitesini aşınca oluşurlar. İskelet, kalp kası, böbrek korteksi ve beyin gibi ekstra hepatic dokularda kandaki miktarları ile orantılı olarak kullanılır. Beyin normalde keton cismi kullanamaz ancak uzun süreli açlık ve kontrolsüz diyabet gibi durumlarda glukoz yetmemeye başladığında kullanabilir (69).

HMG KoA sentaz keton cismi sentezinde hız kısıtlayan basamaktır ve sadece karaciğerde mitokondrilerde bulunur. Karaciğer sürekli olarak düşük miktarlarda keton cismi üretmektedir. Fakat açlıkta üretimi artar. Açlıkta periferik dokulara enerji sağlamak için keton cisimlerine gereksinim duyulur. Karaciğer aktif olarak keton cismi üretir fakat asetoasetatı asetoasetil KoA'ya geri çeviremez. Bu nedenle keton cisimlerini kendisi kullanamaz (69).

Keton cisimlerinden enerji kazancı:

- Hidroksibütirat:
  - Hidroksibütirattan asetoasetata dönüşüm sırasında 1 NADH+H (3 ATP)
  - 2 asetil KoA: TCA'da
- 6 NADH+H = 18 ATP
- 2 FADH<sub>2</sub> = 4 ATP
- 2 GTP
- TOPLAM: 27 ATP – 1 ATP (Süksinil KoA, süksinat döngüsü nedeniyle) = 26 ATP
- Asetoasetat:
  - 26 ATP – 3 ATP (Hidroksibütirata göre 1 NADH+H eksik olduğu için = 23 ATP (70)

Ciddi açlık ve diyabette ketonemi ve ketonüri görülür. Keton cismi artışı, asidoza yol açar. İdrarda glukoz ve keton cismi atılımı hücrelerin su kaybetmesine yol açar. Bu nedenle artmış H<sup>+</sup> konsantrasyonu, azalmış plazma hacmi ile birleşince ciddi asidozlara neden olur. Hücrelerin redoks durumuna (redüksiyon-oksidasyon olayları) bağlı olarak üç keton cisminin kandaki varlığı değişkenlik gösterir. Sağlıklı insanlardaki βHBA ve Asetoasetat, tüm keton cisimleri içinde, hemen hemen eşit miktarlarda bulunmaktadır. Aseton ise minör bir komponentini oluşturur. Diabetik ketoasidozda βHBA dominant keton cismidir ve asetoasetata göre klinik durumu daha iyi yansıtır. βHBA /Asetoasetat oranı normalde 3/1'dir. Bu oran ketozisde 6/1, 12/1'e kadar artabilir. Bu NADH'nın yüksek miktarda varlığına bağlı olarak βHBA üretiminin artmasındandır (70).

*Ketogenez 3 basamakta düzenlenir (70):*

1. Denetim ilk olarak yağ dokusunda uygulanır. Yağ dokusunda hormon duyarlı lipaz aktiflenir, dolaşıma çok fazla miktarda serbest yağ asidi çıkmadıkça ketogenez oluşmaz. Dolayısıyla yağ dokusunda lipolizi denetleyen etmenler ketogenezde önemlidir.
2. Açlıkta lipolizin artışıyla karaciğere gelen aktif yağ asidi (açıl-KoA) miktarı artar.
  - Açıl KoA artışı asetil Ko A karboksilazı (yağ asidi sentezi hız kısıtlayıcı enzimi) inhibe eder ve malonil KoA miktarı azalır.
  - Malonil KoA azalınca karnitin açıl transferaz-1'in üzerindeki inhibisyon ortadan kalkar ve daha fazla yağ asidi mitokondriye taşınarak lipolizi artırır.
3. Yağ asidi oksidasyonun artışı karaciğer mitokondrilerinde yüksek enerjili bir duruma yol açar. Yüksek enerjili durumda TCA hızı azalır ve yağ asidi yıkımıyla ortaya çıkan asetil KoA'lar özellikle ketogeneze kayar.

İdrar ve serumdaki keton cisimlerinin belirlenmesinde ve ortaya çıkarılmasında kullanılan metotlardan hiçbirisi, üç keton cismini de aynı anda belirleyemez. Gerhard's Ferrik Klorid testi yalnızca asetoasetat ile tepkimeye girer. Nitroprussid testi asetoasetata, asetonun en az 10 kez daha fazla duyarlıdır ve  $\beta$ HBA ile tepkimeye girmemektedir. Testlerin birçoğu yalnızca asetoasetat düzeyini ölçer veya açığa çıkarır. Bu olay paradoksal bir durumdur. Başlangıçta hasta ketoasidoz ile başvurur veya ketoasidoz mevcut ise, keton testleri zayıf pozitif olabilir. Tedavi ile  $\beta$ HBA asetoasetata çevrilir ve ketozisin daha da kötüleştiği görülebilir. Geleneksel olarak  $\beta$ HBA için kullanılan testler indirekt yöntemlerdir (71).

İdrarda kısa süre içinde aseton ve asetoasetat buharlaşma yoluyla ayrılır. İlk olarak asetoasetat spontan olarak asetoasetata yıkılır daha sonra  $\beta$ HBA'nın oksidasyonu ile dikromatlı, ferrik iyonlu veya peroksitli asetoasetat ve aseton oluşur. Burada oluşan asetoasetat Gerhard's testi veya nitroprussid testi prosedürleri kullanılarak ortaya çıkarılabilir. İdrarda  $\beta$ HBA'nın belirlenmesi rutin

prosedür olarak düşünülmemelidir. Serum ve İdrardaki  $\beta$ HBA'nın ölçümü için "Semikantitatif Kağıt Strip" testi kullanılabilir. Fakat genel bir görüş olarak kabul edilmez. Daha önce,  $\beta$ HBA'nın kantitatif ölçümü için kan veya serumda direkt ölçüm yapmak daha yararlıdır (Ketosite; GDS diagnostics, Elkhart, IN) (71).

### **2.2.1. Keton cisimlerinin klinik önemi**

Keton cisimlerinin aşırı yapımı sonucunda kan konsantrasyonları yükselir. Bu duruma ketonemi adı verilir. Aynı zamanda idrar ile atılımları da artmaktadır. Bu olaya da ketonüri denir. Bu durumlar karbonhidratların kullanılabilirliğinin azalması (sık kusmalarda) veya karbonhidratların kullanımının azalması (diyabet, glikojen depo hastalıkları, alkalozis) gibi klinik olaylarda görülebilir. Diyabet (DM) ve alkol çekilme sendromları ketoasidozun sık görülen nedenlerindedir (70).

Keton cisimleri, yağ asitlerinin oksidasyonu ile ortaya çıkar. Yine yağ asitlerinin oksidasyonu sonucunda bol miktarda su açığa çıkar. Su kısıtlılığı yaşayan canlıların su ihtiyacı için yağ depolaması da bu yüzdendir (örnek: develerin hörgüçleri). Dehidratasyona bağlı yağ asidi yıkımı ve sonucunda ketonemi gelişebileceğini destekleyen bilgilerden biri budur (72).

Yine özellikle orta dehidratasyonun belirlenmesinde anlamlı bulunmuş olan dört çalışmada asidozun değerli olduğu ortaya çıkmıştır. Muckenzie ve ark. (73), English ve ark. (74), Yılmaz ve ark. (75) ve Vega ve Avner (76) yaptıkları çalışmalarla asidozun dehidratasyonu belirlemede anlamlı olduğunu göstermişlerdir.

### **2.2.2. Keton ölçme yöntemleri**

Keton cisimlerinin analizi için en eski kantitatif test, gravimetrik ve titrimetrik analizleri takiben mercury tuzları ile asetonun presipitasyon vermesidir. Asetonun salisilaldehit ile reaksiyona girip kırmızı renkli bir form oluşturması, keton cisimlerinin kalorimetrik analizi için kullanılmaktadır (77).

Alkali ortamlarda ketonlar ile nitroprussid (Sodyum nitroferrisiyanid) arasındaki reaksiyon çok sık olarak kullanılan bir yöntemdir. Aseton ve



asetoasetik asit pembe renklidir ve ketonların serum ve idrarda semikantitatif ölçümü için sık kullanılan bir metottur (71).

Ames (Ames, Inc. Division of Miles lab, Elkhart Indiana) ketostikleri sodyum fosfat, glisin ve nitroprussid ile reaksiyona girmeyen veya etkilenmeyen bir kâğıt formdur. Fosfat depoları reaksiyonun meydana gelmesi için uygun bir pH sağlar (77).

### **2.2.3. Serumda keton cisimlerinin belirlenmesi**

Her ne kadar bireysel keton cisimlerinin kantitatif tanımı doğru bir yöntem olsa da, bu metotlar rutin laboratuvar yöntemi olarak kullanılmazlar. Semikantitatif testler olan Acetest ve İdrar Dip Testi (Ketostix) (Ames Co) sıklıkla kullanılan testlerdir. Fakat  $\beta$ HBA'yı belirlemede duyarlı değildirler. Negatif nitroprussid test sonuçlarının ketoasidoz tanısını dışlamayacağını aklımızdan çıkarmamız gerekmektedir (71).

### **2.2.4. Acetest ile keton cisimlerinin belirlenmesi**

**Temel Kural:** Acetest tabletleri glisin, sodyum nitroprussid, disodyum fosfat ve laktoz karışımından ibarettir. Asetoasetat veya aseton, glisinin varlığında, nitroprussid ile reaksiyona girerek eflatun-mor renkli bir kompleks oluşturur.  $\beta$ HBA nitroprussid ile reaksiyona girmez. Disodyum fosfat, reaksiyon için optimum pH oluşturmaktadır. Laktoz ise renk değişikliğinden sorumludur (71).

**Örnek Toplama ve Saklama:** Serum örneğinde makroskopik olarak görülen hemoliz test sonuçlarında hata verir. Çünkü aşırı hemoglobin varlığında, tabletler veya reagent striplerde diskolorasyonlar görülebilir. Toplanan serumlarda, ölçme işlemi önemli derecede ertelenecek ise, örnekler 4°C'de tüpün üst kısmı sıkıca kapatılarak saklanmalıdır. İdrar prezervatifleri test sonuçlarını etkileyebilir (71).

**Prosedür:** Keton cisimlerinin tanısında kullanılan testler için ayrıntılı prosedürler, imalatçıların her tablet paketi için farklı olabilir. İdrarın, serumun veya kanın bir damlası eklendikten sonra renkler 30. saniye, 2. dakika ve 10. dakikada ayrı olmak üzere okunur. Acetest temel olarak idrardaki keton

cisimlerinin ölçümü için tasarlanmıştır. Eğer örnek olarak serum kullanılacaksa, tabletler iyice ezilmeli, toz haline geldikten sonra serum damlatılmalıdır. Pozitif ve negatif kontroller oluşturulmalıdır. Bu metotların ketostiklerden daha kullanışlı olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (78).

**Yorum:** İdrar örneklerinde, büyük miktarlarda fenil ketonların varlığı ve 8-hidroksi quinolin ile saklanmış örnekler yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkartabilmektedir. L-Dopa ve metabolitleri atipik reaksiyonlar oluşturarak yanlış pozitif test sonucu olarak yorumlanabilmektedir (71).

Pozitif reaksiyon (eflatun-mor görünüm), keton cisimlerinin 5 mg/dl (0.5 mmol/L)'den fazla olduğunda veya idrar ve kan için, ayrı ayrı 10 mg/dl ölçüldüğünde verilen isimdir. Renk kartları, keton cisimlerinin gerçek konsantrasyonlarının tahmininde kullanılmaktadır (71). Semi kantitatif renk blokları testlerinde, eğer renk blokları 20 mg/dl (2 mmol/L) ise düşük, 30-40 mg/dl ise orta, 80-100 mg/dl ise yüksek miktarda keton cismi varlığını göstermektedir. Gerekirse serum örnekleri salin solüsyonu ile dilüe edilebilir. Dilüe edilmemiş örneklerde, büyük miktarlardaki keton varlığı ortalama 80 mg/dl'de eşitlenir. İki kat dilüe edilmiş büyük örneklerde ortalama 160 mg/dl'de eşitlenmektedir. Küçük ölçümler diğer dilüsyonlar için kullanılır. Ketonlar, normal karbonhidrat metabolizması içinde kanda veya idrarda ölçülemezler (71).

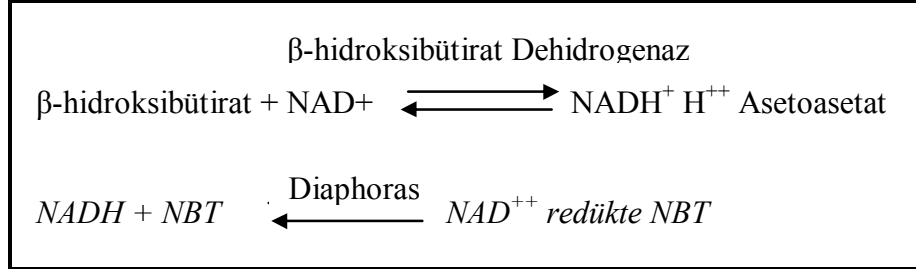
### **2.2.5. Keton cisimlerinin ketostik ile tanısı**

Ketostikler nitroprussid testinin modifiye edilmiş şeklidir ve burada reagen stripler tabletler şeklinde kullanılır. Ketostikler, örnek damlatıldıktan 15 saniye içinde, litredeki asetoasetatın her 50 mg için pozitif reaksiyon verir. Renk kartları 50, 150, 400, 800, 1600 mg/dl keton konsantrasyonları için ayrı ayrı renkler oluşturur. Aseton da reaksiyona girer, fakat duyarlılığı düşüktür (71). Ketostikler levodopanın büyük miktardaki varlığında yanlış pozitif sonuç verir (79).

### **2.2.6. $\beta$ -Hidrosibütirik asit'in ( $\beta$ HBA) ölçülmesi**

**Temel Kural:** KetoSite, merkezinde reagen bir pad içeren plastik bir karttan oluşmaktadır.  $\beta$ HBA, NAD<sup>+</sup> varlığında asetoasetata dönüşür ve NADH açığa çıkar. Diaforase enziminin katalizlediği bir reaksiyon ile Nitroblue-

Tetrazolium'un (NBT) NADH ile redüksiyonu sonucunda NAD<sup>+</sup> ve redükte NBT ortaya çıkar. Mor bir bileşimdir. Bu bileşimin özel aletler ile absorpsiyonu sonucunda dijital bir kayıt sağlanır (71).



Bu reaksiyon 340 nm dalga boyunda NADH'in absorpsiyonunu takiben monitörize edilebilir (80,81). pH 8.5 ile 9.5 arasında bu reaksiyonun monitörizasyonu artmaktadır. Eğer pH 7.0 olarak saptanmışsa, asetoasetik asit varlığı 340 nm dalga boyunda absorpsiyonu azaltacaktır (81).

**Örnek Toplama ve Saklama:** Ölçümler alınan kan, plazma veya serumdan yapılmaktadır. Kapiller kan örneği, parmak ucundan yapılan oldukça rahat bir yöntemdir. Hemolize uğramış ölçümlerde ölçüm gerçekleştirilemez. Kanlar 4°C'de 4 saat, serum ve plazma örnekleri ise 4°C'de 48 saat veya -20°C'de birkaç gün saklanabilir (71).

**Prosedür:** Test kartları ölçüm aleti içine yerleştirilir. 20-30 µL örnek dikkatli bir şekilde kartın merkezine damlatılır. Ölçüm aletinin kapağı kapatılır. Örnekler pedin tam merkezine damlatılmalıdır. Zamanlama kritiktir (71).

βHBA konsantrasyonu 2.0 mmol/L'den büyük ise, örneğin 20 µL'sine GDS dilüentinden 200 µL eklenerek dilüe edilmesi gerekir. Dilüe örneğin 20 µL'si ölçüm aletinden okunur ve 11 ile çarpıldıktan sonra βHBA konsantrasyonu saptanır (71).

Bir kartuş ölçüm aletine yerleştirilerek her spesifik reagen grubu için kalibre edilir (71).

Glikoz'un 2000 mg/dl, kreatinin 5 mg/dl, ürik asitin 16 mg/dl, biliribinin 10 mg/dl, laktik asitin 96 mg/dl ve askorbik asitin 3 mg/dl kan konsantrasyonları, keton cisimlerinin ölçümü için önemli bir karışıklık rapor edilmemiştir.

Asetoasetat ile negatif sonuç veren ve asetoasetat konsantrasyonunun artması ile ölçülen  $\beta$ HBA progresif olarak azalmaktadır. Örneğin 8 mmol/L asetoasetat konsantrasyonu  $\beta$ HBA konsantrasyonunu %60 oranında azaltabilir (71).

Porter ve meslektaşları;

1.  $\beta$ HBA testinden önce asetoasetatın test edilmesi veya
2. Rutin olarak tüm numunelerin ölçümden önce 1:11 oranında dilüe edilmesini önermektedirler.

Dimerkaprol  $\beta$ HBA sonuçlarının yanlış olarak artışına neden olur (71).

### **Sonuçlar:**

1. Ölçümlerin gerçekleştirilebilmesi için geniş teknik ekspertizler gerekmektedir. Ayrıca hastanın kendisinin bu testi yapması uygun değildir. Renk skalalarını içeren bir kart “normal”, “düşük” (0.5 mmol/L) ve “orta” (1.5 mmol/L) derecede  $\beta$ HBA düzeyinin okunmasını sağlar (71).
2. Sıvı ölçümleri, birçok otomatik analizör kullanılarak yapılabilir (71).
3. Klinik deneyimler ölçümleri sınırlamaktadır. 1995 yılında yayınlanan DKA’lı hastalarda asid baz değişiklikleri ile  $\beta$ HBA’nın daha fazla korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (71).

**Referans Aralığı:** Sağlıklı insanlarda gece yarısından sonraki normal  $\beta$ HBA değerleri 0.02 ile 0.27 mmol/L arasındadır (71).

### **2.2.7. Keton cisimlerinin spesifik ölçülmesindeki dezavantajlar**

Aseton ve asetoasetat serum ve idrarda bulunan ketonların çok az bir kısmını oluşturur. Bu testler yalnızca toplam keton cisimlerini tahmin eder. DKA’da  $\beta$ HBA predominant keton cismidir ve asetoasetik asit için yapılan testler negatif veya zayıf pozitif olacaktır. DKA’lı hasta iyileşmeye başlamasıyla birlikte daha fazla asetoasetik asit kan ve idrarda ölçülecektir (77).

Enzimatik prosedürler asetoasetat, pirüvat ve  $\beta$ HBA için spesifiktir. Abotth ABO-100 ve sentrifugal analizörler gibi çeşitli otomatik aletler ile kolayca okunabilirler (80, 81).

Birçok laboratuarda bu testleri yapmak için örnekler kolayca hazırlanabilmektedir. İdrar ve serumdaki keton cisimlerinin analizleri için en iyi yöntem semikantitatif nitroprussid testi gibi görünmektedir. Bu prosedürlerdeki en büyük dezavantaj,  $\beta$ HBA'nın tamamını ölçememesidir. Asetonu ölçmede, asetoasetik asitten 5-10 kat daha az duyarlıdır. Asetonun 5 mmol/L'nin altında nadiren pozitif sonuç verir. Nitroprussid testinin en önemli avantajı, kullanım kolaylığı ve reagen stabilitesidir (77).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu geriye dönük tek merkezli klinik araştırma 18 yaşından büyük, bulantı-kusma yakınması acil servise başvuran gebe hastalarda yıllık 90.000 acil servis başvurusu olan üçüncü basamak bir üniversite hastanesi olan Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'nde 01 Ocak 2008 ile 31 Aralık 2012 tarihleri arasındaki hasta kayıtlarının incelenmesi ile gerçekleştirildi. Çalışma öncesi Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Çalışmaya acil servise bulantı ve kusma ile başvuran olan, başvurusunda parmak ucu kapiller kan ketonu ve idrar ketonu bakılan, 18 yaşından büyük, 16 hafta veya altındaki gebeler dahil edilmiştir. Bulantı-kusmaya neden olabilecek diğer sistemik hastalıkları olan ve dosyalarına ulaşılamayan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Acil servise bulantı ve kusma yakınması ile başvuran hastalardaki HEG tanısı, hastaneye yatışı gerektirecek kadar oral alım bozukluğu, kilo kaybı (vücut ağırlığının %3-5'i) ile birlikte bulantı ve kusma olarak belirlendi.

Hastaların başvuru şikayeti, yaşı, obstetrik öyküsü, son adet tarihi (gün-ay-yıl), vital bulguları (tansiyon arteryel, nabız, ateş, solunum sayısı, oksijen saturasyonu), başvuru parmak ucu kapiller kan keton değeri, başvuru idrar keton değeri, hastanede yatış süresi kayıt edildi. Ayrıca her hastanın dosyasındaki telefon numaralarından bütün hastalara ulaşılarak doğum eylemi, doğum sonrası fetal ve maternal komplikasyonlar öğrenilerek kayıt edildi.

Hastaların başvuru anındaki şikâyetleri değerlendirilerek pregnancy-unique quantification of emesis and nausea (PUQE) skoru indeksine göre puanı hesaplandı ve hafif-orta-ciddi olmak üzere ayrılarak kayıt edildi (Çizelge 3.1).

**Çizelge 3.1.** Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and nausea (PUQE) skoru indeksi.

<b>Bulantı ve Kusmanın Değerlendirilmesi (NPV)</b> <b>[Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) skoru indeksi]</b>				
<b>1.</b> Son 12 saat içinde, kaç saat mide bulantısı ve/veya midede rahatsızlık oldu?				
Hiç olmadı (1)	≤1 saat (2)	2 – 3 saat (3)	4 – 6 saat (4)	≥ 6 saat (5)
<b>2.</b> Son 12 saat içinde kaç kez kustunuz?				
Hiç olmadı (1)	1 – 2 kez (2)	3 – 4 kez (3)	5 – 6 kez (4)	≥ 7 kez (5)
<b>3.</b> Son 12 saat içinde kaç kez kusma oluşmadan öğürtü meydana geldi?				
Hiç olmadı (1)	1 – 2 kez (2)	3 – 4 kez (3)	5 – 6 kez (4)	≥ 7 kez (5)
<b>Hafif NPV:</b> PUQE Skor≤6		<b>Orta NPV:</b> 7≤PUQE≤12		<b>Ciddi NPV:</b> PUQE≥13

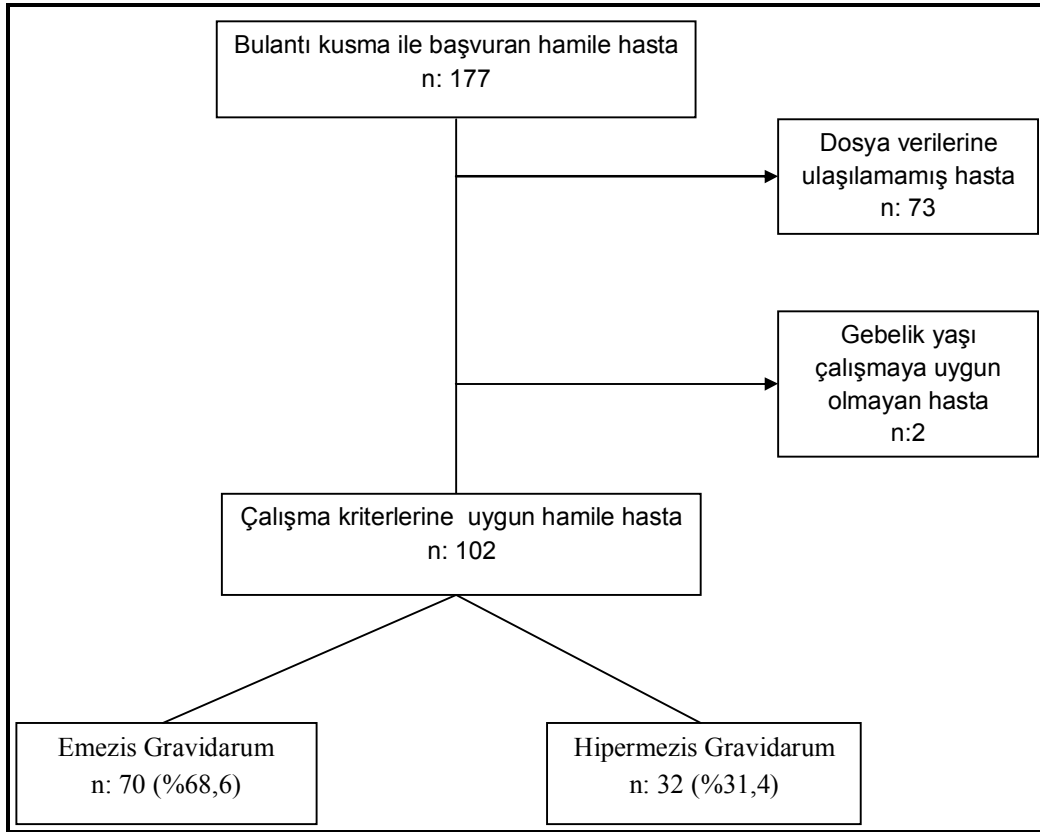
Parmak ucu kapiller kan ketonu ölçümleri hasta başında yapılmıştı ve sonuçları hasta dosyalarına not edilmişti. Kapiller kan ketonu ölçümü için alınan 0.1 ml kan Medisense Optium  $\beta$ -Keton Test Stribindeki (Abbott Diabetes Care Ltd. Witney, Oxon, UK)<sup>®</sup> kan bölmesine damlatılmıştı. Sonrasında Optium Xceed (Abbott Diabetes Care Ltd. Witney, Oxon, UK)<sup>®</sup> kan keton ölçüm cihazından alınan veriler hasta dosyalarına kayıt kaydedilmişti.

İdrarda keton için ise değerler negatif (0), bir pozitif (1+), iki pozitif (2+), üç pozitif (3+) ve dört pozitif (4+) olarak verildi ve kayıt edildi.

Çalışma verileri SPSS 16.0 ve Medcalc 11.0.4 programlarında analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), normal dağılıma uymayan değişkenler ortanca [Interquartile ratio (IQR)] ve frekans değişkenler de yüzde olarak ifade edildi. Çalışmada kullanılan parametrelerin tanısal değerliliklerini saptamada duyarlılık, seçicilik, pozitif olasılık oranı (PLR) ve negatif olasılık oranı (NLR) kullanıldı. Çalışmada kullanılan değişkenler değerlendirilip, kaydedilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlar ve gruplar arası oranlardaki değişiklikler student-t testi veya ki-kare testi kullanılarak belirlendi. Olasılık seviyesi  $p<0,05$  olanlar istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışma periyodu olan 01 Ocak 2008 ve 31 Aralık 2012 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Acil Servisine toplam 177 bulantı ve kusma şikâyeti olan hamile hasta başvurdu. Bu hastaların 73 tanesinin arşivden dosyasına ulaşılamadı. Çalışmaya alınma kriterlerine uyan 102 hasta çalışmaya alınırken çalışmaya alınma kriterlerine uymayan 2 hasta çalışmadan çıkarıldı (Şekil 4.1). Çalışmaya alınmayan 2 hastanın çalışmadan dışlanma nedenleri Şekil 4.1’de belirtilmiştir. Çalışmadaki istatistiksel değerlendirme 102 hastada ile yapıldı.



Şekil 4.1. Hasta akış şeması.

Çalışmaya alınan 102 hamile hastanın, yaş ortalaması  $27,6 \pm 5,1$  idi. Hamilelik sürelerinin ortalaması ise  $63,1 \pm 2$  gün idi. Hasların 70 (%68,6)’i Emesis Gravidarum 32 (%31,4)’si ise Hipermezis Gravidarum tanısı konarak hastaneye yatırılmıştır. Hastaların acil servise başvurusundaki yaşamsal bulguları (çizelge 4.1) gösterilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların başvurudaki parmak ucu kan



ketonu ortalaması ve idrar keton düzeylerini ortanca değerleri sırasıyla  $0,45 \pm 0,85$ , 2 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızın birincil sonlanım noktaları olan parmak ucu kan ketonu ve idrar ketonu değerlerinin Hiperemesis Gravidarum tanısı koymadaki tanısal değerlilikleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Parmak ucu kan ketonu ve idrar ketonu değerlerinin Hiperemesis Gravidarum tanısı koymadaki tanısal değerlilikleri Çizelge 4.1’de gösterilmiştir. Yapılan Post-hoc analizde idrar ketonunu değerleri ile parmak ucu kan ketonu düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Bu ilişki özellikle 0 ve 1+ olan hastalarda daha belirgin idi. Parmak ucu kan keton düzeyleri ile idrar ketonu arasındaki ilişki Çizelge 4.2 ve Şekil 4.2’de açıkça gösterilmiştir.

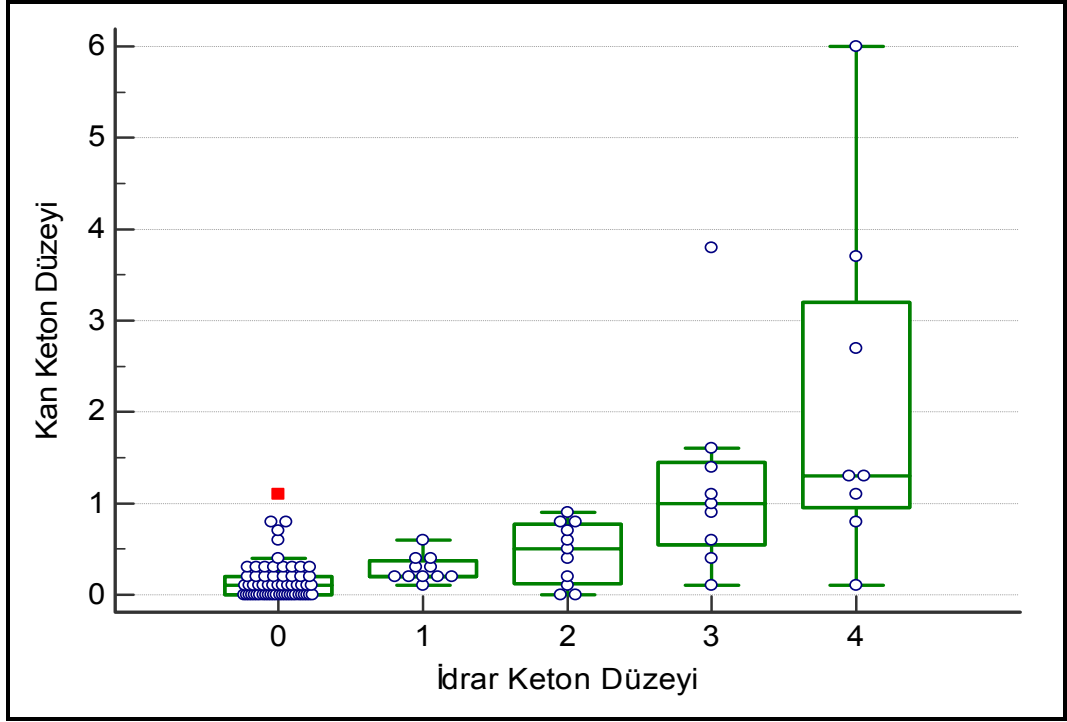
**Çizelge 4.1.** Hastaların acil servise başvurusundaki yaşamsal bulguları.

Vital bulgu	Ortalama
Sistolik tansiyon (mmHg)	115
Diastolik tansiyon (mmHg)	72
Vücut ısısı (°C)	36,5
Kalp hızı (atım/dk)	88

**Çizelge 4.2.** Parmak ucu kan keton düzeyleri ile idrar ketonu arasındaki ilişki.

Tanı	Emesis Gravidarum (n=70)	Hiperemesis Gravidarum (n=32)	<i>p</i>
Parmak Ucu Kan Ketonu (Median) (%95 Güvenlik Aralığı)	0,1 (0,03 – 0,20)	0,7 (0,30 – 1,00)	<i>P</i> <0,0001
İdrar Ketonu (Median) (%95 Güvenlik Aralığı)	0 (0,00 – 0,00)	2 (1,00 – 3,00)	<i>P</i> <0,0001

İdrar Ketonu Değerleri, (n)					
	0, (63)	1+, (11)	2+, (11)	3+, (9)	4+, (8)
Parmak Ucu Kan Ketonu Median (Çeyrekler arası Oran)	0,1 (0,00-0,20)	0,2 (0,20-0,37)	0,5 (0,20-0,37)	1 (0,55-1,45)	1,3 (0,95-3,20)

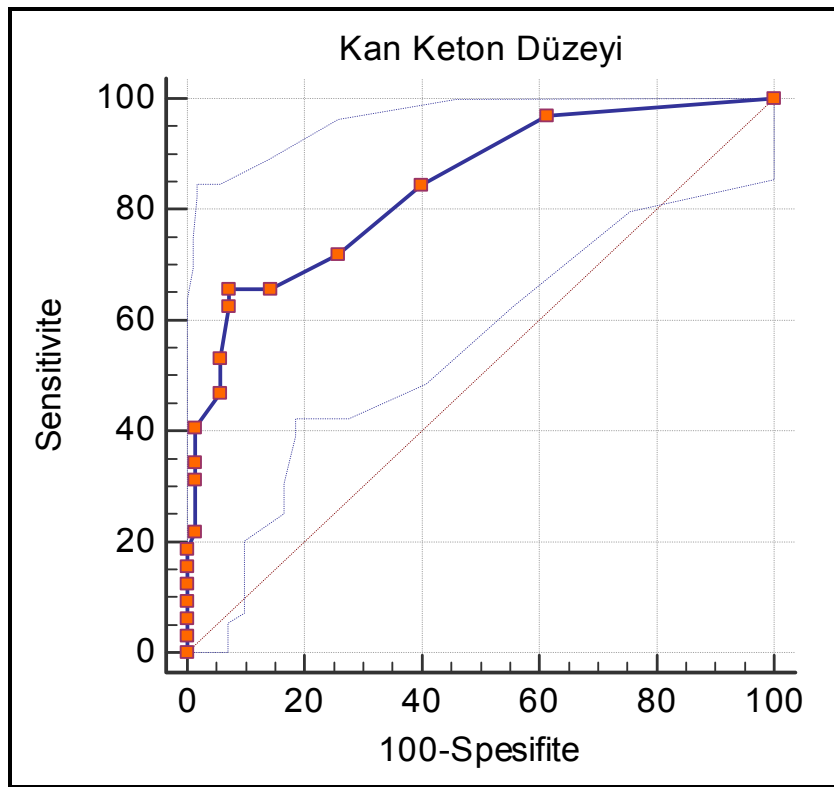


**Şekil 4.2.** Parmak ucu kan keton düzeyleri ile idrar ketonu arasındaki ilişki.

Çalışmaya alınan hastaların yapılan ROC analizinde parmak ucu kan keton düzeylerinin Hiperemesis Gravidarum tanısını koymadaki tanısal değerliliğine ait AUC değeri ve %95 güvenlik aralıkları 0.841 (0,755 - 0,906) ( $p < 0,001$ ) idi. Parmak ucu kan keton düzeyleri 0 ile 0,6 ve 0,8 üzerinde olduğunda parmak ucu kan keton düzeylerinin Hiperemesis Gravidarum tanısını koymadaki tanısal değerliliğine ait istatistiki veriler Çizelge 4.3’de gösterilmiştir. ROC eğrisi Şekil 4.3’de gösterilmiştir.

**Çizelge 4.3.** Parmak ucu kan keton düzeylerinin Hiperemesis Gravidarum tanısını koymadaki değerliliği.

Parmak Ucu Kan Ketonu	Sensitivite% (%95 GA)	Spesifisite% (%95 GA)	+LR (%95 GA)	-LR (%95 GA)
>0	96,8 (83,8 – 99,9)	38,5 (27,2 – 51,0)	1,58 (1,5 – 1,9)	0,081 (0,01 – 0,6)
>0,6	53,1 (34,7 – 70,9)	94,3 (86,0 – 98,4)	9,3 (3,4 – 25,4)	0,5 (0,3 – 0,7)
>0,8	40,6 (23,7 – 59,4)	98,5 (92,3 – 100)	28,4 (3,9 – 208,1)	0,6 (0,5 – 0,8)



**Şekil 4.3.** Parmak ucu kan keton düzeylerinin Hiperemesis Gravidarum tanısını koymadaki tanısal değerliliği.

Çalışmaya alınan hastaların gebeliğe bağlı bulantı ve kusma indekslerinin Emesis Gravidarum ve Hiperemesis Gravidarumlu hastalardaki ortanca değeri ve %95 güvenlik aralıkları sırasıyla 10 (9 - 11) ve 12 (11 - 13) olarak istatistiksel anlamlı bir şekilde bulunmuştur ( $p < 0.0001$ ).

Gebeliğe bağlı bulantı ve kusma skorlarının alt kategorik olarak incelendiğinde parmak ucu kan keton dzeleri ile gebeliğe bağlı bulantı ve kusması olan hastalarda anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıŐ ve ayrıntılı istatistiksel veriler izelge 4.4’de gösterilmiştir.

**Çizelge 4.4.** Parmak ucu kan ketonunun PUQE skoru alt kategorileri ile ilişkisi.

	<b>Bulantı Kusma Skoru (n)</b>			
	<b>1, (6)</b>	<b>2,(73)</b>	<b>3,(23)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Parmak Ucu Kan Ketonu Median (eyrekler arası Oran)</b>	0,0 (0,0 – 0,1)	0,1 (0,0 – 0,32)	0,8 (0,20 – 1)	0,000212

## 5. SINIRLAMALAR

Bu çalışmanın en önemli sınırlaması geriye dönük olarak Üniversite Hastanemiz Acil Servisi'ne bulantı kusma ile başvuran ve parmak ucu kan keton düzeyleri ve idrar keton değerleri gönderilen hastalar dahil edilerek gerçekleştirilmiş olmasıdır. Kan ketonu veya idrar keton düzeyi çalışılmayan gebe hastalar çalışmaya alınmadığı için bu hastalardaki sonuçlar çalışma verilerini ve dolayısıyla sonuçlarımızı etkileyebilir.

Bu çalışmanın diğer bir sınırlaması ise Emesis Gravidarum ile Hiperemesis Gravidarum tanısını kaymadaki kriterlerin yetersiz olmasıdır. Literatürde ve çeşitli merkezler bu konuda oldukça farklı tanı kriterleri kullanmaktadır. Bu çalışma planlanırken Hiperemesis Gravidarum tanısı %3-5'den fazla kilo kaybının eşlik ettiği hastaneye yatış gerektiren bulantı ve kusma nedeniyle acil servise gelen hasta grubu oluşturmuştur.

Bu çalışmanın bir başka sınırlaması ise referans venöz kan  $\beta$ -Hidroksibütiratın laboratuarda ölçümünün gerçekleştirilmemiş olmasıdır. Venöz kan  $\beta$ -Hidroksibütiratın laboratuvar olarak ölçümü rutin olarak kullanılan bir yöntem değildir ve Hiperemesis Gravidarum acil tanı ve tedavisi için kullanımı pratikte çok zaman kaybına neden olur. Son zamanlarda piyasada diyabet hastalarının hizmetine sunulan keton sensörleri, kandaki  $\beta$ -Hidroksibütiratı elektro kimyasal olarak ölçmektedirler. 10 mikro litre kapiller kan örneği ile beş saniye içinde  $\beta$ -Hidroksibütirat sonucunu verebildiği bildirilmektedir (5).

## 6. TARTIŞMA

Gebe hastalar, yaptığımız bu çalışmada da görüldüğü gibi (5 yıllık bu çalışma periyodu boyunca 177 gebe hasta) acil servise çeşitli tıbbi şikâyetlerle başvurmaktadır. Acil servis hekimlerinin gebeliğe bağlı oluşabilecek mortal ve morbid komplikasyonları en kısa sürede ve yeteri kadar doğru tespit etmeleri gerekir. Bu komplikasyonların içinde en iyi bilinenlerinden biride özellikle ilk 16-17 hafta içinde oluşan Emesis Gravidarum ve Hiperemesis Gravidarum olarak bilinen gebeliğe bağlı bulantı ve kusma sendromlarıdır. Bu iki klinik durumun acil serviste ayırımı oldukça önem taşır. Çünkü Emesis Gravidarumlu olan hastanın acil serviste uygun bir şekilde sıvı ve antiemetik tedavisi verilip taburcu edilebilir. Hiperemesis Gravidarum tanısı alan hastalarda kilo kaybının eşlik ettiği elektrolit bozuklukları ve dehidratasyon varlığı olduğu için hastaneye yatışa sebep olabilir (82). Ancak acil serviste Hiperemesis Gravidarumun tanısını koymak için açık ve anlaşılır bir tanısal kriterler bulunmamaktadır. Bununla birlikte, en çok kullanılan tanısal belirteçler, uzamış ve inatçı bulantı-kusma atakları, kilo kaybına eşlik eden elektrolit anomalileri ketonüri, dehidratasyon sayılabilir (83).

Gebeliğe bağlı bulantı ve kusması olan hastalarda Hiperemesis Gravidarum tanısının koyulabilmesi için en çok kullanılan laboratuvar testlerinden biri olan idrar keton düzeylerinin kullanılabilmesi daha önceki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda Hiperemesis Gravidarum düşünülen hastaların idrar keton düzeylerinin 3+ (50 mg/ml) veya 4+ (100 mg/ml) olarak yükseldiği bulunmuş ancak acil serviste idrar ketonu ölçümünün tanısal değeri hakkında açık bir bilgi verilmemiştir (84,85,86). Bu çalışma acil servise gebeliğe bağlı bulantı ve kusma nedeniyle başvuran ve Hiperemesis Gravidarum tanısı konan 32 hasta ile Emesis Gravidarum tanısı konan 70 hastanın parmak ucu kan keton düzeylerinin ve idrar keton düzeylerinin karşılaştırılması ile belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda açıkça görüldüğü gibi, parmak ucu kan keton ortanca değeri 0,7 mmol/L olarak tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlılık bulunmuştur 0,7 (0,30 – 1,00)  $p < 0,0001$ . Bir başka deyişle, acil servise bulantı ve kusma ile başvuran ve parmak ucu kan keton değeri 0,8 mmol/L'nin üzerinde olan hastalarda parmak ucu kan keton ölçümünün Hiperemesis Gravidarum tanısını

koymadaki tanısal değeri + LR 28,4 (3,9 – 208,1) ve –LR ise 0,6 (0,5 – 0,8) ve AUC değeri ve %95 güvenlik aralıkları 0.841 (0,755 – 0,906) ( $p < 0,001$ ) olarak belirlenmiştir. Ölçülen bu değerler ile idrar keton düzeyleri arasında özellikle düşük düzeylerde kuvvetli bir korelasyon da göstermektedir. Parmak ucu kan keton ölçümü ile yapılan ilk klinik çalışma olması nedeniyle literatürde sonuçlarımızı yorumlayacak bir çalışma yoktur. Elde edilen bu değer parmak ucu kan keton ölçüm prospektüsündeki sonuçlar ile de korelasyon göstermektedir. Testin prospektüsünde 0,1 mmol/L ile 8,0 mmol/L arasındadır.  $\beta$ -hidrosibütirat sonucu 0.4 ile 0.8 mmol/L arasında ise “düşük”, 1.8 ile 2,8 mmol/L arasında ise “orta”, 3,2 mmol/L’den fazla ise “yüksek” kabul edilmiştir (89). İdrardaki keton cisimleri semikantitatif testler olan Acetest ve İdrar Dip Testi (Ketostix) (Ames Co) sıklıkla kullanılan testlerdir. Bu testler ile asetoasetat ve aseton ölçülmektedir. Aseton ve asetoasetat serum ve idrarda bulunan ketonların çok az bir kısmının oluşturur. Serumdaki temel keton cismi  $\beta$ -Hidroksibütirattır. Bu testler  $\beta$ -Hidroksibütirata belirlemede duyarlı değildir. Bu testler yalnızca toplam keton cisimlerini tahmin etmede yararlı olmaktadır.  $\beta$ -Hidroksibütiratın metabolizması sonucunda aseton ve asetoasetat gibi keton cisimcikleri oluşmakta ve idrarla atılmaktadır. Dolayısıyla Hiperemesis Gravidarum erken dönemlerinde idrarda keton cisimcikleri ya az oranda oluşmakta veya hiç tespit edilememektedir (87). Bu çalışma neticesinde parmak ucu kan keton değerinin 0,8 mmol/L üzerinde ölçülmesi Hiperemesis Gravidarum erken dönemde tanı konup tedavi edilmesini sağlayacak ve maternal komplikasyon oranını azaltmada katkıda bulunacaktır.

Gebeliğe bağlı bulantı ve kusmanın şiddeti Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE) skorlama sistemi ile yapılmaktadır. Bu skorlama sistemi düşük ( $\text{Skor} \leq 6$ ), orta ( $7 \leq \text{skor} \leq 12$ ) yüksek ( $13 \leq \text{skor}$ ) olarak ayrılmaktadır (88). Yaptığımız bu çalışmada Emesis Gravidarum tanısı konulan hastalardaki PUQE skorunun ortanca değeri 10 IQR (9 – 11), Hiperemesis Gravidarumlu hastalarda ise ortanca değeri 12 IQR (11 – 13)  $p < 0,0001$  istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sadece PUQE skoru ile emesis veya hiperemesis tanısı konulabilir. Ayrıca şiddetli bulantı ve kusması olan gebe grubunda (PUQE skoru  $\geq 13$ ) parmak ucu kan keton düzeylerinin ortanca değeri 0,8 IQR (0,2 – 1,1) olarak bulunmuştur. Acil servise gebeliğe bağlı bulantı ve

kusma Şikâyeti ile başvuran hastalarda ölçülen parmak ucu kan keton düzeyi 0,8 veya üzerinde ise bu hastalarda Hiperemesis Gravidarum tanısı koymanın sensitivitesi %40, spesifisitesi ise %98,5'dir. Parmak ucu kan keton ölçümü ile yapılan ilk klinik çalışma olması nedeniyle literatürde PUQE skoru ile parmak ucu kan keton düzeyleri arasındaki sonuçlarımızı yorumlayacak bir çalışma yoktur.



## 7. SONUÇLAR

1. Bulantı ve kusma nedeniyle acil servise gelen hastalarda parmak ucu kan keton ölçümün Hiperemesis Gravidarum tanısını koymadaki tanısal değeri oldukça yükseltir.
2. Bulantı ve kusma nedeniyle acil servise gelen hastalarda parmak ucu kan keton ölçümün 0,8 mmol/L'nin üzerinde olan hastalarda Hiperemesis Gravidarum tanısını koymanın tanısal değeri oldukça yükseltir.
3. Emesis Gravidarum tanısı alan hastalardaki PUQE skorunun ortanca değeri 10 iken Hiperemesis Gravidarum olan hastalarda bu değer 12'dir.
4. PUQE skoru 13 ve üzerinde olan parmak ucu kan keton düzeyi 0,8 mmol/L'nin üzerinde olan gebe hastalarda Hiperemesis Gravidarum olma olasılığı yüksektir.
5. İdrar keton değerleri ile parmak ucu kan keton değerlerinin özellikle düşük düzeylerde olmak üzere kuvvetli bir ilişkisi vardır. Bu hastalarda idrar keton ölçümü yerine parmak ucu kan keton ölçümü kullanılabilir.

## 8. ÖZET

### **Parmak Ucu Kan Ketonu Ölçümünün Hiperemesis Gravidarum Tanısı Koymadaki Değeri**

**Giriş:** İdrarda ya da kanda, keton varlığının gösterilmesi, Emesis Gravidarum ve Hiperemesis Gravidarum tanı ve tedavisinin yönlendirilmesinde acil servis hekiminin klinik kararını etkileyebilir.

**Amaç:** Bu çalışmadaki amacımız acil serviste Hiperemesis Gravidarum tanısını koymada parmak ucu kan keton düzeyinin tanısal değerliliğini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız 01.01.2008 ile 31.12.2012 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine bulantı kusma şikayetleri ile başvuran gebelerin dosyaları geçmişe dönük olarak arşivde taranarak ve verileri derlenerek hazırlandı. Bu taranan hastalardan hem parmak ucu kan ketonu, hem de idrar ketonuna bakılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

**Sonuçlar:** Çalışmaya alınan 102 hamile hastanın, yaş ortalaması  $27,6 \pm 5,1$  idi. Hamilelik sürelerinin ortalaması ise  $63,1 \pm 2$  gün idi. Hastaların 70 (%68,6)'i Emesis Gravidarum 32 (%31,4)'si ise Hiperemesis Gravidarum tanısı konarak hastaneye yatırılmıştır. Parmak ucu kan keton değeri  $0,8$  mmol/L ve üzerinde olduğunda Hiperemesis Gravidarum tanısı koymadaki sensitivitesi 40,6 (23,7 – 59,4) spesifisitesi 98,5 (92,3 – 100), +LR 28,4 (3,9 – 208,1) ve –LR 0,6 (0,5 – 0,8)  $p < 0,0001$  olarak saptandı.

**Tartışma:** Bulantı ve kusma nedeniyle acil servise gelen hastalarda parmak ucu kan keton ölçümün Hiperemesis Gravidarum tanısını koymadaki tanısal değerliliği oldukça yükseltir. Bu hastalarda idrar keton ölçümü yerine parmak ucu kan keton ölçümü kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Hiperemesis Gravidarum, bulantı ve kusma, idrar ketonu, parmak ucu kan ketonu.

## 9. ABSTRACT

### **The Value of Fingertip Ketone Measurement in Diagnosis of Hyperemesis Gravidarum**

**Introduction:** Demonstrating the existence of ketones in urine or blood can effect the decision of the emergency medicine physician in guidance of diagnosis and treatment of emesis and hyperemesis gravidarum.

**The Goal:** Our purpose in this study is to determine the value of fingertip blood ketone level in diagnosis of hyperemesis gravidarum in emergency service.

**Material and Method:** Pregnant patients who were admitted to the Akdeniz university emergency department between 01.01.2008 and 31.12.2012 with a complaint of nausea and vomiting were retrospectively detected from the hospital database. Patients who were measured a bedside fingertip ketone plus urine ketone analysis were included to the study.

**Results:** the mean age of the 102 pregnant patients who admitted to the study was  $27,6 \pm 5,1$ . Mean pregnancy time was  $63,1 \pm 2$  days. 70 (68.6%) of the patients had emesis and 32 (31.4%) were diagnosed as hyperemesis gravidarum and then admitted to the hospital. When Fingertip ketone level was 0.8 mmol/L or more, sensitivity was 40.6 (23.7- 59.4), specificity was 98.5 (92.3- 100), + LR 28.4 (3.9- 208.1) and – LR 0.6 (0.5- 0.8)  $p < 0.0001$ , in diagnosis of hyperemesis gravidarum.

**Discussion:** The value of fingertip blood ketone measurement for the diagnosis of hyperemesis gravidarum in pregnant patients, who applied to the emergency service with nausea and vomiting, is considerably high. Fingertip ketone measurements can be used instead of urine ketone in these patients.

**Key words:** Hyperemesis gravidarum, nausea and vomiting, urine ketone, fingertip blood ketone measurement.

## 10. KAYNAKLAR

1. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: A prospective study of its frequency, intensity and pattern of change. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(4): 931-7.
2. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD (eds). *Williams Obstetrics*, 21<sup>st</sup> ed. New York, McGraw Hill 2001; 48: 1275-6.
3. Carroll C. Hyperemesis gravidarum. In: Rivlin ME, Martin RW (eds). *Manuel of Clinical Problems in Obstetrics and Gynecology* 5<sup>th</sup> ed Philadelphia, Lippincott 2000; 130-4.
4. Arısan K. Gebelerin Küçük Şikayetleri. *Propedotik Kadın Doğum*, 2.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi 1997; 351.
5. Hilary A, Tim L, Kenneth L. Evaluation of an Electrochemical Sensor for Measuring Blood Ketoneuria. *Diabetes Care* 2000; 23: 500-3.
6. Snell LH, Haughey BP, Buck G, Marecki MA. Metabolic Crisis Hyperemesis gravidarum *J Perinat Neonatal Nurs* 1998; 12(2): 26-37. Review.
7. Warwick R, Williams PL (eds). *Gray's Anatomy*, 5<sup>th</sup> ed. Edinburgh, Longman 1975; 888-90.
8. Staubesand J (eds). *Sobotta İnsan Anatomisi Atlası*, 3th ed. İstanbul: Beta Basın Yayın 1990; 1: 301.
9. Costanzo LS (eds). *Board Review Serisi Fizyoloji*, 2th ed. İstanbul: Nobel Tıp 1999; 214.
10. Emelianova S, Mazzotta P, Eiarson A, Karen G. Prevalence and severity of nausea and vomiting of pregnancy and effect of vitamin supplementation. *Clin Invest Med* 1999; 22(3): 106-10.
11. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD (eds). *Williams Obstetrics*, 21<sup>st</sup> ed. New York McGraw Hill 2001; 10: 242.
12. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD (eds). *Williams Obstetrics*, 21<sup>st</sup> ed. New York McGraw Hill 2001; 48: 1275-6.
13. Kuscu NK, Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. *Postgrad Med J* 2002; 78(916): 76-9. Review.

14. Jarnfelt-Samsoie A. Nausea and vomiting in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1987; 1(1): 51-60.
15. Jarnfelt-Samsoie A, Bremme K, Eneroth P. Steroid hormones in emetic and non emetic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1986; 21(2): 87-99.
16. Depue RH, Bernstein L, Ross RK, Judd HL, Henderson BE. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome and the other maternal factors: a seroepidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156(5): 1137-41.
17. 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.
18. Arısan K. Gebelerin Küçük Şikayetleri. *Propedotik Kadın Doğum*, 2.baskı, İstanbul Nobel Tıp Kitapevi 1997; 304-5.
19. Mori M, Amino N, Tamaki H, Miyai K, Tanizawa O. Morning sickness and thyroid function in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 355-9.
20. Tareen A, Baseer A, Jaffry H, Shafiq M. Thyroid hormone in hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynecol* 1995; 21: 497-501.
21. Samsoie G, Crona N, Enk L, Jarnfelt-Samsoie A. Does position and size of corpus luteum have any effect on nausea of pregnancy? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 427-9.
22. Gill R, Bowes K, Kingma Y. Effect of progesterone on canine colonic smooth muscle. *Gastroenterology* 1985; 88: 1941-7.
23. Kauppila. The function of the anterior pituitary and adrenal cortex axis in hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet Gynecol* 1976; 83: 11.
24. Wolkind S, Zajicek E. Psycho-social correlates of nausea and vomiting in pregnancy. *J Psychosom Res* 1978; 22: 1-5.
25. Uddenberg N, Nilsson A, Almgren P. Nausea and vomiting in pregnancy: Psychological and psychosomatic aspects. *J Psychosom Res* 1971; 15: 269-76.
26. Palmer R. A psychosomatic study of vomiting of early pregnancy. *J Psychosom Res* 1973; 17: 303-8.
27. Fitzgerald C. Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102: 135-71.
28. Baylis J, Leeds A, Challacombe D. Persistent nausea and food aversions in pregnancy. *Clin Allergy* 1983; 1: 263-9.

29. Starks G. Pregnancy-induced hyperemesis: A reassessment of therapy and proposal of a new etiologic theory. *Mo Med* 1984; 81: 253-6.
30. Leylek OA, Toyaksi M, Erselcan T, Dokmetas S. Immunologic and biochemical factors in hyperemesis gravidarum with or without hyperthyroxinemia: *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47(4): 229-34.
31. Stuijvenberg M, Schabort I, Labadarios D, Nel J. The nutritional status and treatment of patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1585-91.
32. Schuster K, Bailey L, Dimperio D, Mahan C. Morning sickness and vitamin B<sup>6</sup> status of pregnant women. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39: 75-9.
33. Lumeng L, Cleary R, Wagner R, Yu P, Li T. Adequacy of vitamin B<sub>6</sub> supplementation during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 1376-83.
34. Jarnfelt-Samsioe A, Eriksson B, Leissner K, Samsioe G. Gallbladder disease related to use of oral contraceptives and nausea in pregnancy. *South Med J* 1985; 78: 1040-3.
35. Koch K, Stern R, Vasey M, Creasy G, Dwyer A. Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 961-8.
36. O'Connell MP, Poon P, Lindow SW, Robinson DW. Chronic hypokalemia secondary to Hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynecol* 1999; 19(5): 532.
37. Usalan C, Ozarslan E. Hypotension and intractable vomiting in the first trimester of pregnancy. *Postgrad Med J* 1999; 75(888): 623-5.
38. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 597-605.
39. Altunyurt S, Doğan E, Saatli B, Kocoglu S, Demir N. Hiperemesis gravidarumun fetal doğum ağırlığı ve gebelikte maternal kilo alınımına etkisi. *T Klin Jinekoloj Obst* 2003; 13: 103-5.
40. Spruill SC, Kuller JA. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke's encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 875-8.
41. Gorbach JJ, Counselman FL, Mendelson MH. Spontaneous pneumomediastinum secondary to Hyperemesis gravidarum. *J Emerg Med* 1997; 15: 639-43.
42. Tekin B, Tanır M, Şener T, Hassa H. Wernicke's encephalopathy induced by Hyperemesis gravidarum associated with hyperthyroidism. *T Klin Jinekoloj Obst* 2002; 12: 171-3.
43. Bergin PS, Harvey P. Wernicke's encephalopathy and Central Pontine Myelinosis With Hyperemesis gravidarum. *BMJ* 1992; 305: 517-8.

44. Profet M. Protecting your baby to be. Preventing birth defects in first trimester. Reading. Massachusetts, Addison-Wesley Publishing 1995.
45. Depue RH, Bernsstein L, Ross RK, Judd HL. Hyperemesis gravidarum in relation to estrodiol levels, pregnancy outcome, and other maternal factors. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1137-41.
46. Gross S, Librach C, Cecutti A. Maternal weight loss associated with Hyperemesis gravidarum: a predictor of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 906-9.
47. Tsang LS, Katz VL, Wells SD. Maternal fetal outcomes in Hyperemesis gravidarum. *Int J Obstet Gynecol* 1996; 55: 231-5.
48. Koch K, Kenneth L, Christine L. Nausea and vomiting during pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am* 2003; 32: 201-4.
49. Goodwin TM. Human chorionic gonadotrophin and Hyperemesis gravidarum. In: Koren G, Bishai R (Eds). *Nausea and vomiting during pregnancy*. Transcontinental Inc 2000; 15-22.
50. Rosen T, Veciana M, Miller HS, Stewart L, Rebarber A, Slotnic N. A randomised controlled trial of nerve stimulation for relief of Nausea and vomiting. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 129-35.
51. Bovone S, Pernoll M. Normal Pregnancy and Prenatal Care. In: DeCherney AH, Nathan L (eds). *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment 9<sup>th</sup> ed*. New York 2003, McGraw Hill 1995.
52. Frigo P, Lang C, Reisenberger K. Hyperemesis gravidarum associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 615-7.
53. Koch K, Creasy G, Dwyer A. Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 8-14.
54. Quilan JD, Hill DA. Nausea and vomiting during pregnancy. *American Family Physician* 2003; 68: 121-8.
55. Eliakim R, Abulafia O, Sherrer DM. Hyperemesis gravidarum: a current review. *Am J Perinatol* 2000; 17: 207-18.
56. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J. Vitamin B6 is effective therapy for Nausea and vomiting of pregnancy: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 33-6.
57. Siu SSS, Yip SK, Cheung CW, Lau TK. Treatment of intractable Hyperemesis gravidarum by ondansetron. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol* 2002; 105: 73-4.

58. Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC. A pilot study of intravenous ondansetron for Hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1565-8.
59. Leathem A. Safety and efficiency of antiemetics used to treat Nausea and vomiting of pregnancy. *Clin Pharm* 1986; 5: 660-8.
60. Harrington RA, Hamilton CW, Brogden RN, Linkewich JA, Romankiewicz JA, Heel RC. Methoclopramide: An updated review. *Drugs* 1983; 25: 451-94.
61. 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: 921-4.
62. Nelson-Piercy C, Fayers P, De Swiet M. Randomised double-blind placebocontrolled trial of corticosteroids for the treatment of Hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2001; 108: 9-15.
63. Yost NP, McIntrie DD, Wians FH, Ramin SM, Balko JA, Leveno KJ. A Randomised double-blind placebo-controlled trial of corticosteroids for Hyperemesis due to pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1250-4.
64. Vaisman N, Kaidar R, Levin I, Lessing JB. Nasojejunal feeding in Hyperemesis gravidarum: a preliminary study. *Clin Nut* 2004; 23: 53-7.
65. Godil A, Chen YK. Percutaneous endoscopic gastrostomy for nutrition support in pregnancy associated Hyperemesis gravidarum and anorexia nervosa. *J Parenter Enter Nutr* 1998; 22: 238-41.
66. Ziehl-Frisk D, Jen KL, Rick J. Use of parenteral nutrition to maintain adequate nutritional status in Hyperemesis gravidarum. *J Perinatol* 1990; 10: 390-5.
67. Hod M, Orvieto R, Kaplan B, Friedman S, Ovadia J. Hyperemesis gravidarum: a review. *J Reprod Med* 1994; 39: 605-12.
68. Kallen B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 26: 291-302.
69. Garber AJ, Menzel PH, Boden G, Owen OE. Hepatic ketogenesis and gluconeogenesis in humans. *J Clin Invest* 1974; 54: 981-9. Riechard G, Owen O, Haff A, Paul P. Ketone-body production and oxidation in fasting obese humans. *J Clin Invest* 1974; 53: 508-15. 1974.
70. Harper's Biochemistry. In: Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW (editors). 22<sup>nd</sup> ed. Appleton&Lange 1990; 197-204, 265-271. ISBN: 975-95 331-1-1.



71. Tietz, Textbook of Biochemistry: Burtis CA, Ashwood PR, Bruns KE. Saunders, ISBN: 0721601898 Chapter 24 page 785-787. 2005.
72. Harper's Biochemistry. In: Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW (editors). 22<sup>nd</sup> ed. Appleton&Lange;. ISBN: 975-95 331-1-1 Page: 258-271. 1990.
73. Mackenzie A, Barnes G, Shann F. Clinical signs of dehydration in children. Lancet 1989; 2: 605-7.
74. English M, Waruiru C, Mwakesi R, Marsh K. Signs of dehydration in severe childhood malaria. Trop Doct 1997; 27: 235-6.
75. Yilmaz K, Karabocuoglu M, Citak A, Uzel N. Evaluation of laboratory tests in dehydrated children with acute gastroenteritis. J Paediatr Child Health 2002; 38: 226-8.
76. Vega RM, Avner JR. A prospective study of the usefulness of clinical and laboratory parameters for predicting percentage of dehydration in children. Pediatr Emerg Care 1997; 13: 179-82.
77. Kaplan LA, Pesce AJ, Kazmierczak S. Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation, 4<sup>th</sup> Edition. ISBN: 9780323017169, Page 857.
78. Adrahve HJ, Lederer ED, Suki WN. Determination of Plasma Potassium Levels in Diabetic Ketoacidosis. Medicine 1996; 65/33:163.
79. Ketostix package Insert: Ames Division of Miles Laboratories Inc. Elkhart, IN. 1988.
80. Li PL, Lee JT, Mac Gillary MH. Direct Fixed-Time Kinetic Assay for  $\beta$ -hydroksibutirate and Acetoacetate with a Centrifugal Analyzer or A Computer-Backed Spectrophotometer. Clin Chem 1980; 26: 1713-7.
81. Hansen JL, Freier EF. Direct Assay of Lactate, Pyruvate,  $\beta$ -hydroksibutirate and Acetoacetate with A Centrifugal Analyzer: Clin Chem 1978; 29: 475-9.
82. Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. N Engl J Med 2010; 363(16): 1544-50.
83. Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, Bais JM, van der Post JA, Mol BW, Roseboom TJ, Leeflang MM, Painter RC4. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2014; 211(2): 150.e1-15.
84. Tan PC, Jacob R, Quek KF, Omar SZ. Indicators of prolonged hospital stay in hyperemesis gravidarum. Int J Gynaecol Obstet 2006; 93: 246-7.

85. Tan PC, Jacob R, Quek KF, Omar SZ. Readmission risk and metabolic, biochemical, haematological and clinical indicators of severity in hyperemesis gravidarum. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 2006; 46: 446–50.
86. Tan PC, Tan NC, Omar SZ. Effect of high levels of human chorionic gonadotropin and estradiol on the severity of hyperemesis gravidarum. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 165–71.
87. Tietz, *Textbook of Biochemistry*: Chapter 24 page 785-787.
88. 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(1): 71.e1-7.
89. Abbott Freestyle optium H  $\beta$ -Ketone Test Strips prospectus.