



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**HİPEREMEZİS GRAVİDARUM HASTALARINDA KANDA  
SEROTONİN VE KATEKOLAMİN METABOLİTLERİ DÜZEYİNİN  
HASTALIĞIN ŞİDDETİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Ece SINACI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL-2020**





**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**HİPEREMEZİS GRAVİDARUM HASTALARINDA KANDA  
SEROTONİN VE KATEKOLAMİN METABOLİTLERİ DÜZEYİNİN  
HASTALIğIN şİDDETİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAşTIRILMASI**

**Dr. Ece SINACI**

**Tez Danışmanı: Op. Dr. Işık KABAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL-2020**

## TEŞEKKÜR

Eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Fatma Ferda Verit Atmaca'ya, Doç. Dr. Ahmet Birtan Boran'a, Op. Dr. Haluk Bacanakgil'e teőekkürlerimi sunarım.

Mesleğimi icra ederken yaklaőımlarını asla aklımdan çıkarmayacağım, hep önümde ışık olacak olan çok kıymetli hocam Op. Dr. Güler Ateőer'e teőekkürlerimi sunarım.

Tez yazım sürecinde bana hep yardımcı olan, tecrübelerini esirgemeyen, ne zaman ihtiyacım olsa bana yol gösteren tez hocam Op. Dr. Işık Kaban'a teőekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgisi, tecrübesi ve hayat görüőüyle ufkumu genişleten, her zaman desteğini hissettiğim, hekimlik hayatımın ilk ve zorlu yıllarını daha değerli kılan Op. Dr. Mehmet Murat akır'a ve Op. Dr. Mustafa Deveci'ye teőekkürlerimi sunarım.

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, asistanlığımın ilk yıllarında mesleği daha da sevmeme yardımcı olan Op. Dr. Sevinc Aliyeva ve Op. Dr. Roya Kerimova'ya çok teşekkür ediyorum.

Hem alıőma ortamında hem de sosyal hayatta çok değerli paylaőımlarımız olan asistan arkadaşlarım, Op. Dr. Duygu Mutlu, Op. Dr. Rabia Güven, Op. Dr. Huriye Akyol, Dr. Esmira Ahmedova ve Dr. Asiye Karayel'e, ameliyathane ve servis hemőirelerine, yardımcı personellere çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca koőulsuz destek gösteren, beni bugünlere getiren ve beni ben yapan kıymetli aileme, kardeőlerime, canım eőim Op. Dr. Cem Berkay Sınacı'ya ve biricik kızıma çok teşekkür ederim.

Dr. Ece Sınacı

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTIMA LİSTESİ .....	iv
TABLO LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
GRAFİK LİSTESİ .....	vii
ÖZET .....	viii
ABSTRACT .....	xii
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>4</b>
2.1. Hiperemezis gravidarum .....	4
2.1.1. Tanım .....	4
2.1.2 Epidemiyoloji .....	4
2.1.3 Etyopatogenez .....	5
2.1.3.1 Metabolik ve Endokrin faktörler .....	5
2.1.3.1.1. Human koryonik gonadotropin (Hcg) .....	5
2.1.3.1.2 Östrojen ve Progesteron .....	6
2.1.3.1.3 Tiroid hormonları .....	7
2.1.3.1.4 Prostaglandin E2 .....	7
2.1.3.2 Gastrointestinal Sistem .....	7
2.1.3.3 İmmünolojik Faktörler .....	8
2.1.3.4 Beslenme Faktörleri .....	8
2.1.3.5 Enfeksiyonlar .....	8
2.1.3.6 Psikolojik Nedenler .....	9
2.1.3.7 Genetik .....	9
2.1.3.8 Vestibüler Sistem .....	9
2.1.3.9 Koku Duyusu .....	10
2.1.4 Klinik ve Ayırıcı Tanı .....	10
2.1.4.1 Anamnez .....	11
2.1.4.2 Fizik Muayene .....	12
2.1.5 Tedavi .....	15
2.1.5.1 Farmakolojik Tedavi .....	15

2.1.5.1.1 Pyridoxine (Vitamin B6) ve Doxylamine.....	15
2.1.5.1.2 Antiemetikler .....	16
2.1.5.1.2.1 Antihistaminik ve Antikolinergikler.....	16
2.1.5.1.2.2 Dopamin Antagonistleri.....	16
2.1.5.1.2.3 Kortikosteroidler .....	17
2.1.5.1.2.4 Serotonin Antagonistleri .....	18
2.1.5.1.3 Anti Asit İlaçlar .....	18
2.1.5.1.4 Sıvı-Elektrolit Replasmanı.....	19
2.1.5.1.5 Enteral ve Parenteral Beslenme.....	19
2.1.5.2 Non Farmakolojik Tedavi .....	20
2.1.5.2.1 Diyet Değişiklikleri .....	20
2.1.5.2.2 Akupunktur.....	20
2.1.5.2.3. Zencefil.....	21
2.1.6. Komplikasyonlar .....	25
2.1.6.1. Anneyi Etkileyen Komplikasyonlar.....	25
2.1.6.2. Bebeğe Ait Komplikasyonlar .....	25
2.2. Serotonin.....	26
2.3. Katekolaminler.....	29
2.3.1 Dopamin .....	30
2.3.2 Nörepinefrin (Nöradrenalin) .....	30
2.3.3 Epinefrin (Adrenalin) .....	31
<b>3. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>32</b>
3.1 Hasta Seçimi ve Analiz.....	32
3.2. İstatistiksel Yöntemler .....	32
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>34</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>39</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>43</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>44</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>53</b>
EK 1: KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARAR FORMU .....	53
EK 2: TEZ KONUSU ONAY FORMU .....	54
EK 3: ÖZGEÇMİŞ.....	55

## KISALTMA LİSTESİ

<b>CRL</b>	: Baş-popo mesafesi
<b>EGG</b>	: Elektrogastrogram
<b>E<sub>2</sub></b>	: Estradiol
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>H. pylori</b>	: Helicobacter pylori
<b>hCG</b>	: Human Chorionic Gonadotropin
<b>İM</b>	: İntramuskuler(kas içine)
<b>İV</b>	: İntravenöz(ven içine)
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans
<b>NK</b>	: Naturel Killer
<b>PUQE</b>	: Pregnancy Unique Quantification of Emesis and Nausea
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for Social Sciences
<b>TPN</b>	: Total Parenteral Nütrisyon
<b>TSH</b>	: Tiroid Stimulan Hormon
<b>VKİ</b>	: Vücut Kütle İndeksi
<b>HG</b>	: Hiperemezis Gravidarum
<b>NTS</b>	: Nükleus traktus solitarius
<b>PVN</b>	: Paraventriküler Nükleus

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hiperemezis gravidarumda risk faktörleri .....	5
Tablo 2: Hiperemezis Gravidarum Ayırıcı Tanısı .....	12
Tablo 3: PUQE testi .....	13
Tablo 4: Modifiye PUQE testi. ....	14
Tablo 5: Rhodes testi.....	14
Tablo 6: Hiperemezis gravidarum tedavi algoritması .....	21
Tablo 7: Hiperemezis gravidarum tedavi algoritması (UpToDate) .....	24
Tablo 8: Serotonin Reseptör Tipleri.....	28
Tablo 9: Çalışmaya dahil edilen 3 grup hastada bakılan parametreler .....	34
Tablo 10: Gruplar arası parametrelerin p değerleri ile karşılaştırılması .....	35
Tablo 11: Hastalarda çalışılan laboratuvar parametrelerinin p değerleriyle karşılaştırılması .....	36



## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: P6 noktası.....	21
Şekil 2: Triptofandan Serotonin Oluşumu .....	26
Şekil 3: Serotonin Biyosentezi .....	29
Şekil 4: Katekolamin Biyosentez Yolağı .....	29
Şekil 5: Dopamin Biyosentezi.....	30
Şekil 6: Dopamin, Nöradrenalin ve Adrenalin Biyosentezi.....	31



## GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Serotonin değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Grafik 2: Dopamin değerlerinin karşılaştırılması .....	36
Grafik 3: Metanefrin değerlerinin karşılaştırılması.....	37
Grafik 4: TSH değerlerinin karşılaştırılması.....	37
Grafik 5: HCT değerlerinin karşılaştırılması .....	38



## ÖZET

**Amaç:** Gebelikte görülen bulantı kusma ve daha şiddetli formu olan hiperemezis gravidarum gebelerin yaklaşık %90'ını etkiler.

Hiperemezis gravidarum -gebelikte görülen sabah kusmalarının daha şiddetli formu- dehidratasyon, kilo kaybı, elektrolit bozukluğu gibi durumlarla seyrederek ve hastaların yaklaşık %0.3-3.6'sını etkiler.

Hiperemezis gravidarum(HEG), çeşitli tanı kriterleri olan, vücut ağırlığında %5 ve daha fazla kilo kaybına yol açabilecek bulantı kusmaların görüldüğü, bulantı kusmanın bir sonucu olarak ketozis, dehidratasyon, sıvı-elektrolit bozukluğu ile giden asit baz dengesizliğinin görülebildiği, hatta bazen hepatik ve renal yetmezliklerin de görülebildiği bir gebelik patolojisidir.

Hiperemezis gravidarum, gebelerin yaklaşık %50-%90'ını etkileyerek, gebeliğin ilk yarısında en sık hospitalizasyon nedenidir. Görülmeye başlama aralığı gebeliğin 4 üncü ile 8 inci haftaları arası olup 12 nci haftada semptomlar pik yapar. Bu durum genellikle gebeliğin 19 uncu Haftası civarında sonlanır fakat vakaların yaklaşık olarak %20'sinde bulantı ve kusma gebelik boyunca devam eder.

Hiperemezis gravidarum çoğunlukla hospitalizasyon gerektirdiğinden iş gücü kaybına dolayısıyla da yüksek maliyete yol açmaktadır.

Tedavide farmakolojik ve non farmakolojik tedavi yöntemleri kullanılır, multifaktöryel bir etyolojiye sahip bir patoloji olduğundan tedavi yöntemleri gelişime açıktır.

Vücutta bulunan 5HT<sub>3</sub> reseptörleri bulantı ve kusma ile ilişkili olup 5HT<sub>3</sub> reseptör blokerleri hiperemezis gravidarum tedavisinde kullanılmaktadır. Diğer yandan hiperemezis gravidarum hastalarında seroton ve reseptörleriyle sürekli etkileşim halinde olan kateolaminler ve metabolitlerinin kan seviyelerinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda Serotonin ve katekolaminlerin hiperemezis gravidarum şiddeti üzerinde etkinliğinin olup olmadığını araştırmayı ve tedavi seçeneği olarak katekolaminlerle reseptör düzeyinde

etkileşen ilaçları kullanıp kullanamayacağımızı araştırmayı amaçladık. Diğer yandan serotonin ve reseptörleriyle sürekli etkileşim halinde olan kateolaminler ve metabolitlerinin hiperemesis gravidarum hastalarındaki kan seviyelerinin araştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda serotonin ve kateolamin metabolitlerinin seviyelerinin hiperemesis gravidarum hastalarında kontrol grubundan farklı olup olmadığını araştırarak bu alandaki tedavi modalitelerinin geliştirilmesine katkıda bulunmayı amaçladık.

**Materyal – Metod:** Çalışmamız Eylül 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında S.B.Ü. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvurmuş 90 gebe hasta ile prospektif kontrollü olarak yapılmıştır. Hastalar 3 gruba ayrılmış; ilk grup hospitalizasyon gerektiren ağır hiperemesis gravidarum tanısı almış 30 gebe, ikinci grup gebe polikliniğine bulantı kusma şikayeti ile başvurmuş hospitalizasyon gerektirmeyen 30 gebe, üçüncü grup gebe polikliniğine rutin izlem için başvurmuş ilk trimester 30 gebeden oluşmaktadır. Hastaların kan serotonin ve kateolamin metabolitleri seviyeleri ölçülüp hasta grupları arasında anlamlı fark olup olmadığı araştırılmıştır. Tezdeki verilerin istatistiksel analizlerinde SPSS 26.0 programı kullanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamız 3 gruptan oluşup toplam 90 gebe dahil edilmiştir. 1. Grup Hiperemesis gravidarum tanısı konulan 30 gebe, 2. grup hafif bulantı kusma şikayeti olan 30 adet ilk trimester gebe, 3. Grup herhangi bir medikal problemi ve bulantı-kusma şikayeti olmayıp ilk trimester gebelik nedeni ile takip edilen 30 adet sağlıklı gebeden (kontrol grubu) oluşmaktadır.

Sistemik hastalığı olan, santral sinir sistemi üzerinde etkili ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hiperemesis, bulantı-kusma, kontrol grubu arasında hastaların yaşları, gravida sayısı, parite sayısı, boy, kilo, BMI değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Hiperemesis, bulantı-kusma, kontrol grubu arasında serotonin değeri, adrenalini değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Hiperemesis ve kontrol grubunda dopamin değeri kusma grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşük saptanmıştır.

Hiperemezis ve kusma grubu arasında dopamin değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Bulantı-kusma grubunda metanefrin değeri hiperemezis ve kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. Hiperemezis ve kontrol grubundan metanefrin değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Hiperemezis ve kusma grubu arasında noradrenalin ve normetanefrin değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Hiperemezis ve kusma grubunda TSH değeri kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. Hiperemezis ve kusma grubu arasında TSH değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Hiperemezis ve kusma grubu arasında FT4 değeri, AST değeri, ALT değeri, sodyum değeri, potasyum değeri, klor değeri, Hb değeri, PLT değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Hiperemezis grubunda HCT değeri Kontrol ve Bulantı-Kusma grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. Bulantı-Kusma ve kontrol grubundan HCT değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir.

**Sonuç ve öneriler:** Yapmış olduğumuz “Hiperemezis Gravidarum Tanılı Gebelerde kanda serotonin ve katekolamin metabolitleri seviyelerinin hastalığın şiddeti üzerine etkisinin değerlendirilmesi “ adlı çalışmamızda dopamin değerleri hiperemezis gravidarum ve bulantı kusması olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edildi, adrenalin metaboliti olan metanefrinin bulantı kusması olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda kan serotonin düzeyi daha önce Cengiz ve ark. tarafından yapılmış çalışmadan farklı olarak hiçbir grupta anlamlı farklılık göstermemiştir. Daha önce katekolamin metabolitleri ve hiperemezis gravidarum şiddeti arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda dopamin değerlerini hiperemezis gravidarum ve bulantı kusması olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük tespit ettik, onun dışında adrenalin metaboliti olan metanefrini bulantı kusması olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik.

Bu çalışmanın verileri dirençli hiperemezis gravidarum hastalarında yeni tedavi yöntemlerine öncülük etmesi açısından fikir verici olabilir. Serotonin değerlerinde gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen 5HT3 reseptör antagonisti Ondansetron HEG hastalarında başarıyla kullanılmaktadır. Dopaminerjik

sistem üzerinde etkili ilaçların hiperemezis ve bulantı kusma grubunda anlamlı düşük saptanmasının tedavi modaliteleri üzerinde etkili olabilir. Yine metanefrinin hiperemezis ve bulantı kusma grubunda anlamlı yüksek tespit edilmesi dirençli hiperemezis gravidarum vakaları için tedavide yol gösterici olabilir. Bu konuda daha geniş hasta gruplarına ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Hiperemezis gravidarum, Gebeliğin Bulantı Kusması, Serotonin, katekolamin



## **ABSTRACT**

Nausea vomiting and more severe form seen in pregnancy, hyperemesis gravidarum, affects about 90% of pregnancies. Hyperemesis gravidarum, the more severe form of morning vomiting seen in pregnancy, is followed by conditions such as dehydration, weight loss, electrolyte disorders and affects about 0.3-3.6% of patients.

Hyperemesis gravidarum(HEG) is a pregnancy pathology in which nausea and vomiting can lead to a weight loss of 5% and more, ketosis as a result of nausea vomiting, dehydration, acid-base imbalance leading to fluid-electrolyte disorder, and sometimes even hepatic and renal deficiency can be seen.

Hyperemesis gravidarum is the most common cause of hospitalization in the first half of pregnancy, affecting between 50% and 90% of pregnant women. The period between the 4th week of pregnancy and the 8th week of pregnancy makes symptoms peak at the 12th week. This usually ends around the 19th week of pregnancy, but in about 20% of cases, nausea and vomiting continue throughout pregnancy.

Since hyperemesis gravidarum mostly requires hospitalization, it leads to the loss of workforce and hospitalization, resulting in high costs. Treatment modalities are open to continuous development as this pathology has a multifactorial etiology, which is applied to many pharmacological and non-pharmacological options in its treatment.

5ht3 receptors found in the body are associated with nausea vomiting and this receptor blocking-acting serotonin antagonist is a commonly used option in the treatment of hyperemesis gravidarum.

We have been led by the recent increase in research on serotonin and its receptors. Besides, there were no studies that investigated the blood levels of catecholamines and their metabolites in hyperemesis gravidarum patients who were constantly interacting with serotonin and its receptors.

In writing our thesis, we aimed to contribute to the development of treatment modalities in this area by studying the levels of catecholamines and their metabolites differently from the control group in hyperemesis gravidarum patients.

**Material – Method:** The prospective controlled study included, from September 2019 to January 2020, pregnant women who applied to the Obstetrics and Gynecology Clinic of H.S.U Istanbul Education and Research Hospital. Of these, 30 were hospitalized in the first trimester with hyperemesis gravidarum diagnosis; 30 were in the first trimester with nausea-vomiting followed by the outpatient clinic. In addition, 30 first trimester healthy pregnancies were included in the study.

The SPSS 26.0 program was used for statistical analysis of the data in the thesis.

**Results:** our study consisted of 3 groups and included a total of 90 pregnant women. In Group 1 there are 30 pregnant women diagnosed with hyperemesis gravidarum, in Group 2 there are 30 first trimester pregnant women who complain of mild nausea and vomiting, and in Group 3 there are 30 healthy pregnant women (control group) who are not suffering from any medical problems and nausea and vomiting.

Those with the systemic disease were excluded from the study while each group was selected. Hyperemesis, nausea-vomiting, age, gravida number, parity number, height, weight, BMI (p 0.05) were not significant differences among the control group. Hyperemesis, nausea-vomiting, among the control group

the value of serotine and adrenaline did not differ significantly (p0.05). Dopamine value was significantly lower in the hyperemesis and control group than in the vomiting group (p 0.05).

Dopamine value was not significantly (p 0.05) different between the hyperemesis and vomiting groups. In the nausea-vomiting group, metanephrine value was significantly (p 0.05) lower than the hyperemesis and control group. Metanephrine value did not differ significantly (p 0.05) in Hyperemesis and control



group. Noradrenaline and normetanephrine values were not significantly ( $p < 0.05$ ) different between the hyperemesis and vomiting groups.

Noradrenaline and normetanephrine values were not significantly ( $p < 0.05$ ) different between the hyperemesis and vomiting groups. In the hyperemesis and vomiting group, TSH value was significantly lower than in the control group ( $p < 0.05$ ). There was no significant difference in TSH value ( $p < 0.05$ ) between the hyperemesis and vomiting groups. FT4 value, AST value, ALT value, sodium value, potassium value, chlorine value, Hb value, PLT value were not significantly ( $p < 0.05$ ) different between the hyperemesis and vomiting group.

In the hyperemesis group, the HCT value was significantly ( $p < 0.05$ ) lower than in the control and nausea-vomiting group. There was no significant ( $p < 0.05$ ) difference in HCT value from the nausea-vomiting and control group.

**Conclusion - Recommendations:** In our study, “Evaluation of the effect of serotonin and catecholamine metabolites levels on the severity of disease in pregnant women with Hyperemesis Gravidarum diagnosis“, dopamine values were significantly lower in the group with hyperemesis gravidarum and nausea vomiting than in the control group. Apart from that, we found out that metanephrine, a metabolite of adrenaline, was significantly higher in the group with nausea vomiting than in the control group.

In our study, blood serotonin levels showed no significant difference in any group than the study which was previously reported by Cengiz et al. There is no previous study investigating the relationship between catecholamine metabolites and hyperemesis gravidarum severity. In our study, we found that dopamine values were significantly lower in the group with hyperemesis gravidarum and nausea vomiting compared to the control group, besides, we found that the adrenaline metabolite metanephrine was significantly higher in the group with nausea vomiting than the control group.

The data of this study can be an idea in terms of leading new treatment methods in resistant hyperemesis gravidarum patients. Although there is no significant difference between serotonin values between groups, 5HT<sub>3</sub> receptor

antagonist Ondansetron is used successfully in HEG patients. The fact that drugs acting on the dopaminergic system is found to be significantly lower in the hyperemesis and nausea and vomiting group may be effective on the treatment modalities. Again, high detection of methanephrine in hyperemesis and nausea-vomiting group may be a guide in treatment for resistant hyperemesis gravidarum cases. Larger patient groups and new studies are needed in this regard.

More extensive research is needed to evaluate other parameters and take clearer steps in treatment.

**Keywords:** Hyperemesis gravidarum, nausea vomiting of pregnancy, Serotonin, catecholamine

# 1. GİRİŞ

Gebelik bulantı kusması ( morning sickness)(GBK), gebelik sırasında sıkça görülen, fiziksel ve psikolojik morbiditeleri olan bir durumdur(1). Birçok gebede gebeliğin 16. Haftasına kadar hafif derecede bulantı kusma görülebilir fakat bazı gebelerde bu durum diyet değişiklikleri ve farmakolojik tedaviye yanıt vermeyecek kadar şiddetlidir.

Gebeliğin bulantı kusması gebelerin yaklaşık %90'ını etkilerken, daha şiddetli formu olan, dehidratasyon, kilo kaybı, elektrolit bozukluğu gibi durumlarla seyreden hiperemezis gravidarum(HEG) hastaların yaklaşık %0.3-3.6 sını etkiler(2). Hiperemezis gravidarum, çeşitli tanı kriterleri olan, vücut ağırlığında %5 ve daha fazla kilo kaybına yol açabilecek bulantı kusmaların görüldüğü, bulantı kusmanın bir sonucu olarak ketozis, dehidratasyon, sıvı-elektrolit bozukluğu ile giden asit baz dengesizliğinin görülebildiği, hatta bazen hepatik ve renal yetmezliklerin görülebildiği bir gebelik patolojisidir (3).

Hiperemezis gravidarum, gebeliğin ilk yarısında en sık hospitalizasyon nedenidir(4) . Görülmeye başlama aralığı gebeliğin 4. ila 8. haftaları arası olup 12. haftada semptomlar pik yapar. Bu durum genellikle gebeliğin 19. Haftası civarında sonlanır fakat %20 kadar vakada bulantı ve kusma gebelik boyunca devam eder(4).

Bulantı kusmanın şiddetini belirlemek için her ne kadar PUQE ( Pregnancy-Unique Quantification of Emezis and Nause) skor indeksi önerilmişse de, bu indeks sadece şikayetlerin son 12 saatini değerlendirdiğinden son zamanlarda bu indeks geliştirilerek, tüm ilk trimesteri kapsayan modifiye PUQE indeksi ortaya çıkmıştır(5)(Tablo 3). Üç sorunun toplam puanı:  $\leq 6$  ise hafif GBK, 7-12 ise orta GBK,  $\geq 13$  ise ağır GBK olarak değerlendirilir.

Hiperemezis gravidarum tanım olarak kilo kaybı, dehidratasyon, hipokalemi ile sonuçlanan şiddetli kusma ve kusmanın hidroklorik asit kaybettirmesine bağlı alkalozun görüldüğü patoloji olarak tanımlanabilir. Öte yandan açlığa bağlı asidoz gelişimi görülür(6).

Popülasyon sıklığına bakıldığında hiperemezis gravidarum etnik veya ailevi eğilim göstermektedir(7). Yapılan bir çalışmada hiperemezis gravidarum sıklığı İsveç'te %0.3, Norveç'te %0.8 ve ABD'de %1.2 olarak belirtilmektedir(8).

Hiperemezis gravidarumda etyoloji henüz netleştirilememiş olsa da birkaç risk faktörü üzerinde durulmuştur. Bu risk faktörlerinden bazıları; çoğul gebelik, trofoblastik hastalıklar, vücut kitle indeksinin (VKI) düşük olmasıdır. Düşük kilolu hamile kadınların ideal kilolu kadınlara kıyasla antiemetik ilaçlar kullanmaları ve hiperemezis gravidarum için hastaneye yatmaları daha olasıdır. Obez kadınların antiemetik ilaç kullanma olasılığı daha düşüktür ve ideal kilolu olan kadınlara kıyasla hiperemezis nedeniyle hastaneye yatış gerektirme olasılığı daha düşüktür(9). Önceki gebeliklerde HEG olması ve nulliparite de risk faktörü olarak belirtilmiştir(10). Patogenezin tam olarak açıklanamadığı bir hastalık olan hiperemezis gravidarumda, ilk trimester hormonal değişikliklerin, bazı metabolik düzensizliklerin, gastrointestinal sistemde mevcut motilite patolojilerinin, psikolojik ve sosyal faktörlerin ve son zamanlarda helicobakter pylorinin (H.pylori) patogenezde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. HEG insidansı çoğul gebelikte ve molar gebelikte yüksek olduğundan  $\beta$ hCG düzeyi ile ilişkisi öne sürülmüş ise de çelişkili sonuçlar elde edilmiştir(11).

Hiperemezis gravidarumda ilk trimesterdeki hormonların ani değişim ve yükselişinin etkileri üzerinde durulmuş olup, muhtemel uyaranlar human koryonik gonadotropin (hCG), östrojenler, progesteron, leptin, plasental büyüme hormonu, prolaktin, tiroksin ve adrenokortikal hormonlardır(12).

Hiperemezis gravidarum tanısı konmadan önce gebelikte bulantı kusmaya neden olabilecek diğer durumlar dışlanmalıdır. Ayırıcı tanıda düşünülebilecek durumlar arasında idrar yolu enfeksiyonu, tirotoksikoz, diyabetik ketoasidoz, santral sinir sistemi hastalıkları, addison hastalığı, ileus, peptik ülser gibi patolojiler gelir (13).

Gebelikte görülen bulantı kusma gebenin yaşam kalitesini ciddi şekilde bozmanın yanı sıra, hiperemezis gravidarum nedeniyle bir takım ek patolojilerle sonuçlanabilir. Bunlardan birkaçı Mallory Weis yırtıkları, özofagial rüptürler,

beslenme yetersizliğine bağlı olarak tiamin (B1 vitamini) eksikliği ve bunun sonucunda Wernicke ensefalopatisi (nistagmus, ataksi ve demans) gelişmesidir(14).

Serotonin reseptörleri serotonerjik taşınmayı düzenlemektedir. Serotonin (5-HT) reseptör sistemleri, etkileşim olarak birçok nörotransmitterle ilişkilidirler. Gerek yerleşim yerleri gerekse üzerinde buldukları hücre tipleri açısından birçok alt gruba ayrılırlar(15). 14 farklı serotonin reseptör alt grubu olup, bulantı kusma ile ilişkisi gösterilen alt grup 5-HT3 grubudur.

5-HT3 reseptörlerinin uyarılması bir takım etkilere yol açar. Bunlar; bulantı, baş ağrısı, gastrointestinal sistem yakınmaları ve diyaredir. Bu etkilerini beyin sapı kusma merkezindeki ve hipotalamik yollardaki etkileriyle yapar. 5-HT3 santral sinir sisteminde asetilkolin ve dopaminin salınmaları üzerinde etkilidir. 5-HT3 antagonistlerinden ondansetronun kemoterapi ile ilişkili bulantıyı kontrol etmede, hiperemesis gravidarumda ve dirençli bulantı kusma vakalarında etkin olduğu saptanmıştır(16).

Santral sinir sisteminde ve vücudun diğer kompartmanlarında serotonin ve katekolaminler sürekli etkileşim içindedir. Özellikle norepinefrin ve serotonin karşılıklı etkileşim içindedir. Bu etkileşme iki şekilde olur: presinaptik ve postsinaptik etkileşme. Presinaptik etkileşme ile serotonin salgısı inhibe olur. Postsinaptik etkileşme ile ise serotonin salgısı artar(17).

Serotonin bulantı kusma ile olan ilişkisi son zamanlarda bu konuda yapılan çalışmaları arttırmıştır. Cengiz H. ve Ark. yaptığı bir çalışmada hiperemesis gravidarumda kanda serotonin seviyelerinin arttığı tespit edilmiş olup (18), serotonin ile yakın ilişkili olan, vücutta açlık, stres, duygu durum bozuklukları gibi durumlarda seviyeleri değişen katekolamin metabolitleri ile ilişkisinin gösterildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda hiperemesis gravidarum hastalarında kanda serotonin ve katekolamin metabolitleri seviyeleri ölçülerek hastalığın şiddetiyle ilişkisi olup olmadığı araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hiperemesis gravidarum

#### 2.1.1. Tanım

Gebelikte bütün sistemlerin etkilendiği gibi gastrointestinal sistem de etkilenir. Gebeliğin gastrointestinal sisteme olan etkilerinden en sık görülen bulantı kusma ve daha şiddetli formu olarak hiperemesis gravidarumdur. HEG tanısında yardım edecek kriterler %5 ve daha fazla kilo kaybına yol açan bulantı kusma, bulantı kusmanın bir sonucu olarak ketozis, dehidratasyon, sıvı-elektrolit bozukluğu ile giden asit baz dengesizliği, bazen de hepatik ve renal yetmezliktir (3).

Hiperemesis gravidarum, gebelerin %50-%90ını etkileyerek, gebeliğin ilk yarısında en sık hospitalizasyon nedenidir(4) . Görülmeye başlama aralığı gebeliğin 4. İla 8. Haftaları arası olup 12. haftada semptomlar pik yapar. Bu durum genellikle gebeliğin 19. Haftası civarında sonlanır fakat %20 kadar vakada bulantı ve kusma gebelik boyunca devam eder(4).

#### 2.1.2 Epidemiyoloji

Gebelikte görülen en sık yakınmalardan biri olan bulantı kusma gebelerin yaklaşık %50 ila %90ını etkilerken(19), bulantı kusmanın daha ağır formu olan ve gebelikte en sık hospitalizasyon sebebi olan hiperemesis gravidarumun görülme sıklığı yaklaşık %0.3-2 arasındadır(20). Gebelikte görülen bulantı kusma şikayeti hastaların %80inde tüm gün görülürken, bulantı kusmanın ortalama süresi 35 gün olarak belirlenmiş ve 22. Haftaya gelindiğinde gebelerin %90ında şikayetlerin ortadan kalktığı görülmüştür(3).

Hiperemesis gravidarum multifaktöryel bir hastalıktır. Bu risk faktörlerinden bazıları; çoğul gebelik, trofoblastik hastalıklar, vücut kitle indeksinin (VKI) düşük olmasıdır. Düşük kilolu hamile kadınların ideal kilolu kadınlara kıyasla antiemetik ilaçlar kullanmaları ve hiperemesis gravidarum için hastaneye yatmaları daha olasıdır. Obez kadınların antiemetik ilaç kullanma olasılığı daha düşüktür ve ideal kilolu olan kadınlara kıyasla hiperemesis nedeniyle hastaneye yatış gerektirme

olasılığı daha düşüktür(9). Önceki gebeliklerde HEG olması ve nulliparite de risk faktörü olarak belirtilmiştir(10).

Sigara ve ileri anne yaşı hiperemezis gravidarum ile negatif korelasyon gösterir(10).

Vida G. ve Ark. yaptığı bir çalışmada ilk gebeliğinde hiperemezis gravidarumu olan hastaların partnerler arası farklılığı çalışılmış olup, aynı partner ile risk %16 iken partner değiştirilmesi durumunda risk %10.9 olarak bulunmuştur(21)(Tablo 1)(22)(23)(24)

**Tablo 1:** Hiperemezis gravidarumda risk faktörleri

<b>Faktör</b>	<b>Relatif Risk</b>
HG öyküsü	29
Hipertiroidizm	4,5
Psikiatrik hastalık	4,1
Molar gebelik öyküsü	3,3
Çoğul gebelik	
Erkek+Kız	3,7
Erkek+Erkek	2,4
Kız+Kız	1,7
Diabetes mellitus	2,6
Gastrointestinal hastalık	2,5
Astım	1,5
<20 yaş	1,5
Annesinde HG öyküsü	3

### 2.1.3 Etyopatogenez

Hiperemezis gravidarum multifaktöryel bir hastalık olmasına karşın etyopatogenez açısından birkaç faktör üzerinde yoğunlaşmıştır.

#### 2.1.3.1 Metabolik ve Endokrin faktörler

##### 2.1.3.1.1. Human koryonik gonadotropin (Hcg)

Human koryonik gonadotropin (Hcg) biyokimyasal açıdan inceleyecek olursak glikoprotein grubundan, alfa ve beta olmak üzere iki alt ünitesi olan bir hormondur(25).

$\beta$ hCG, gebeliğin başlarında, plasenta oluşumuna kadar geçen sürede, korpus luteumdan progesteron salgılanmasının devamı ve dolayısıyla gebeliğin devamı için her gün artan miktarlarda üretilir ve salgılanır.

Ovulasyondan hemen önce gerçekleşen LH pikinden 7 veya 9 gün sonra (blastokist implante olurken) gebelerin plazmalarında intakt  $\beta$ hCG molekülü saptanmaktadır.  $\beta$ hCG nin ikiye katlanma süresi yaklaşık 2 gün olup ortalama 8.-10. Haftalarda kanda en yüksek seviyeye ulaşmaktadır.  $\beta$ hCG'nin gün içinde plazmadaki düzeylerinde dalgalanmalar gözlenmekte ve yapılan çalışmalar trofoblastlardaki protein hormon sekresyonunun epizodik olduğunu göstermektedir(26)(27).

Gebeliğin 2. trimesterinde, plasental olgunlaşma ve progesteron salgısının plasenta tarafından yürütülmeye başlaması sonrasında  $\beta$ hCG plazma düzeyi azalmaya başlar ve gebeliğin sonuna kadar düşük miktarlarda bulunur. Hiperemesis gravidarumda hastaların şikayetlerinin 8.-10. Haftalarda artması, gün içinde değişkenlik göstermesi, 2. trimesterden itibaren azalıp 20. Haftada şikayetlerin hastaların %90ında minimize oluşu,  $\beta$ hCG seviyesi ile hiperemesis gravidarumun semptomları arasında korelasyon olduğu ile ilgili teorileri güçlendirmektedir(28). Ayrıca  $\beta$ hCG seviyelerinin normalin üzerinde seyrettiği durumlarda (çoğul gebelikler, gestasyonel trofoblastik hastalıklar) hiperemesis gravidarum kliniği daha sık görülmektedir(29).

#### **2.1.3.1.2 Östrojen ve Progesteron**

Gebelerde kanda östrojen seviyelerinin yükselmesi ile bulantı kusma sıklığı arasında bir ilişki gösterilememişse de, kombine oral kontraseptif kullanımı sonrası bulantı kusma şikayetleri olan hastalarda gebelikleri sırasında daha fazla bulantı kusma şikayetinin geliştiği gösterilmiştir(30). Bu durum, östrojenin ve metabolitlerinin mide boşaltımı üzerine yavaşlatıcı etkisi nedeniyle olabileceği ile açıklanabilir(31).

Progesteronun bulantı kusma üzerine etkisi düz kaslar üzerindeki kasılabilme özelliğini azaltması üzerinden olup, yarattığı gastrik disritmiler mide boşalmasını geciktirip bulantı kusmaya neden olabilir(32). Bununla ilgili yapılan bir çalışmada fizyolojik seviyelerdeki östrojen ve progesteronun bulantı kusma şikayeti olmayan kadınlarda postprandial gastrik disritmiyi uyararak bulantıya neden olabildiği gösterilmiştir(32).



#### **2.1.3.1.3 Tiroid hormonları**

$\beta$ hCG ve TSH ilişkisi hiperemesis gravidarumun hormonal etyolojisinin önemli bir parçasıdır.  $\beta$ hCG ve TSH etkileşim içinde oldukları reseptörlerin benzerliğinin yanı sıra yapısal olarak da benzerlik gösterirler. Ortaya çıkan bulantı kusma tiroid bezinin fazla çalışması sebebiyle değil bu moleküler benzerliğin bir sonucudur(33). Bu yapısal benzerliğin bir sonucu da  $\beta$ hCG'nin tirotropik aktivitesidir(34).  $\beta$ hCG'nin tiroid hormonuna benzerliği, gebelerin 2/3'ünde geçici bir hipertiroidinin görülmesine neden olur(35). Fakat bu durum hastada herhangi bir bulguya yol açmaz, bulantı kusmaya benzer şekilde 2. trimesterde kendiliğinden gerilediğinden tedaviye ihtiyaç yoktur(35).

#### **2.1.3.1.4 Prostaglandin E2**

Gebelikte görülen prostaglandin e2 (PGE2) artışının nedeni plasental PGE2 sentezinin  $\beta$ hCG tarafından uyarılmasıdır. Kan seviyelerinin en yüksek olduğu dönem 9.-12. Hafta arasındadır. 18 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada, gebelerin bulantı kusmalarının semptomatik ve asemptomatik olduğu dönemdeki PGE2 seviyeleri kıyaslanmış, semptomatik dönemdeki PGE2 seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(36).

#### **2.1.3.2 Gastrointestinal Sistem**

Günlük hayatımızda yediklerimizi depolama ve duodenuma iletme görevinden mide sorumludur. Midenin bu işlevi başlatabilmesi için gerekli kasılmalar midenin fundusu ile korpusu arasında yer alan gastrik pacemakerdan başlatılır. Bu uyarıların başlatılabilmesini sağlayan elektriksel uyarı midenin özelleşmiş hücreleri olan Cajal hücreleri sayesinde olmaktadır(37). Fizyolojik uyarılar normal gastrik motiliteyi meydana getirerek mide içeriğinin duodenuma ilettilmesini sağlamaktadır. Normal gastrik peristaltizmin bozulduğu gastrik disritmilerin bulantı kusma semptomlarını ortaya çıkarabileceği varsayılarak yapılan bir çalışmada farklı şiddetlerde bulantı kusması olan gebelerde elektrogastrogram (EGG) ile gastrik myo-elektrik ritim ölçülmüş ve hasta grubunda gastrik disritmi oranını %81, sağlıklı grupta ise %12 olarak tespit edilmiştir(38).

### **2.1.3.3 İmmünolojik Faktörler**

Gebeliğin devamı için gerekli hücre gruplarından bazıları granülositler, natural killer (NK) ve ekstratimik hücrelerdir. Bu hücrelerin aktivasyonunun gerekli olduğu gebelik boyunca immün yanıt izlenerek yapılan bir çalışmada gösterilmiştir(39). Gebeliğin normal olarak devam etmesi için gerekli olmalarının yanında, bu hücrelerin artmış olmasının, içlerinde hiperemezis gravidarumun da olduğu birçok hastalığa sebep olabileceği düşünülmüştür. Nitekim yapılan çalışmalar hiperemezis gravidarumda kan ve uterin NK ve ekstratimik T hücrelerinin arttığını göstermiştir(39). Sadece bu hücreler değil, ayrıca hiperemezis gravidarum hastalarında immünglobulinlerin, C3, C4 ve lenfosit seviyelerinin sağlıklı gebelere göre daha yüksek seviyelerde olduğunu göstermişlerdir(40).

### **2.1.3.4 Beslenme Faktörleri**

Bulantı kusma ve hiperemezis gravidarum her ne kadar gebelerin beslenememelerine neden olsa da, bu durumun evrimsel süreçte anneyi ve bebeği olumsuz faktörlere karşı koruduğuna ilişkin görüşler mevcuttur. Anne kusar ve gebeliğin fetüsün teratojenlere en açık olduğu döneminde bebeğe zarar vermesi muhtemel etkenlerden uzak kalmış olur(41). Bulantı kusması olan gebe toksik ve teratojenik etkilere sahip besinler, alkol, sigara ve kafeinli içeceklerden uzak durur çünkü bu etkenler bulantı kusmayı arttırır, dolayısıyla bebek korunmuş olur(42).

Beslenememek gebelerde eser element ve vitamin eksikliklerine ve bunların klinik sonuçlarına neden olabilir. Kanda çinko, bakır ve magnezyum seviyeleri yönünden sağlıklı gebelerle hiperemezis gravidarumluların karşılaştırıldığı bir çalışmada kan düzeyleri arasında belirgin bir farklılık saptanamamıştır(43).

### **2.1.3.5 Enfeksiyonlar**

Gebelikte bulantı-kusmanın etyolojisinde birçok faktör suçlanmıştır. Son zamanlarda en çok üzerinde durulan konulardan biri de mikrobiyolojik ajan *Helicobacter pylori*dir. *H. pylori* gram negatif, mikroaerofilik, hareketli bir bakteri olup, akut gastrit, kronik gastrit, foliküler gastrit, gastrik ve duodenal ülserler, gastrik adenokarsinoma ve gastrik lenfoma gibi pek çok mide hastalığının ortaya çıkmasına

neden olur(44). Gebelik durumu birçok sistemi etkilediği gibi endokrin sistemi de etkiler ve steroid hormon düzeylerinde artış olur. Yapılan çalışmalar bu artışın humoral ve hücrel immüneyi etkileyerek ve/veya vücuttaki sıvı-elektrolit dengesinde değişikliklere neden olarak mide asiditesinde değişikliğe dolayısıyla H.pylori enfeksiyonunun klinik bulgularının belirginleşmesine neden olabileceğini göstermiştir(45). HEG ve bulantı kusma şikayeti olmayan gebelerde gastroskopi yapıp alınan biyopsilerin histopatolojik değerlendirme sonuçları, alınan gaita örneklerinde H.pylori gaita antijen testi pozitiflik oranları karşılaştırılmış, iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir(46).

### **2.1.3.6 Psikolojik Nedenler**

Gebelik kişinin normalde sahip olmadığı fizyolojik ve psikolojik patolojileri ortaya çıkaran, var olanı arttıran veya yenilerini ekleyen bir durumdur. Gebe kadın hem fizyolojik hem de psikolojik olarak bambaşka bir sürece girer. Psikanalistler de bu durumu destekleyerek gebeliği başta konversiyon bozukluğu olmak üzere birçok psikiyatrik bozukluğun oluşmasını kolaylaştıran bir durum olarak görmektedirler(47). Psikososyal uyumun fazla olduğu gebelerde bulantı kusma daha az görülmüştür. Bu durumun tersi olarak gebeliğin planlanmamış olması, annenin kendini yalnız hissetmesi, çevresinden beklediği desteği görememesi gibi durumların algılanan stres düzeyini yükselttiği ve bunların psikososyal uyumu negatif etkilediği saptanmıştır(48).

### **2.1.3.7 Genetik**

Monozigotik ikizlerde görülen bulantı kusma insidansının ikiz olmayan kız kardeşlere oranla daha fazla oluşu ve annesi gebeliğinde bulantı kusma şikayetleri yaşamış kızların gebeliklerinde görülen bulantı kusma insidansının gösterildiği çalışmalar hiperemesis gravidarumun etyolojisinde genetik yatkınlığın yer alabileceğini göstermektedir(49).

### **2.1.3.8 Vestibüler Sistem**

Vestibüler sistemdeki labirentte x, y ve z düzlemlerindeki hareketleri algılayan reseptörler bulunur. Vücudu dengede tutan motor iletiler vestibüler

sistemdeki labirentten gelen verilerin gözden gelen verilerle birleştirilip merkezi sinir sisteminde yorumlanması sonucu oluşur. Vestibüler sistemin serebellumla ve otonom sinir sistemiyle ilişkileri vardır. Vestibüler sistemin bulantı kusmaya neden olabilmesi için uzun süre anormal uyarılması veya anormal çalışan bir vestibüler sistemin uyarılar oluşturması gerekir. Eğer vestibüler sistem normal çalışıyorsa ve bulantı kusma oluşuyorsa buna neden olabilecekler arasında en çok kabul gören teori “karışıklık teorisidir”. Buna göre vücuttaki denge bildirici merkezler olan göz, eklemler ve vestibüler sistemin uyarıları arasında uyum yoksa bulantı kusma görülür(50). Gebelikte meydana gelen hormonal değişiklikler bu karışıklığı, diğer bir deyişle farklı algılamayı kolaylaştırabilir. Bazı yazarlar gebelikte meydana gelen vazopressin direnci ve  $\beta$ hCG etkisiyle plazma ozmolaritesindeki değişikliklerin kolayca labirente yansıdığını ileri sürmüşler ve bulantı-kusmanın bu nedenle gebelikte daha sık olduğunu belirtmişlerdir (38).

#### **2.1.3.9 Koku Duyusu**

Kokular gebeliğinde bulantı kusması olan hastaların en çok etkilendikleri faktörlerdendir. Et kokusu, kahve kokusu, parfüm kokusu, sigara kokusu, uçucu maddelerin kokusu gebelerdeki bulantı-kusmayı tetikleyen başlıca kokulardır. Koku duyusunun bulantı kusma üzerinde ne kadar etkili olduğunu gösteren bir çalışma Kallman sendromlu 9 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalar yardımcı üreme teknikleri ile gebelik elde etmiş olup, bu hastaların yalnızca birinde gebeliğin bulantı kusması görülmüştür(51).

#### **2.1.4 Klinik ve Ayırıcı Tanı**

Gebelik bulantı kusması ( morning sickness), gebelik sırasında sıkça görülen, fiziksel ve psikolojik morbiditeleri olan bir durumdur(1). Gebeliğin bulantı kusması gebelerin yaklaşık %90 ını etkilerken, hiperemesis gravidarum hastaların yaklaşık %0.3-3.6 sını etkiler(2) Hiperemesis gravidarum, gebelerin %50-%90ını etkileyerek, gebeliğin ilk yarısında en sık hospitalizasyon nedenidir(4) . Görülmeye başlama aralığı gebeliğin 4. İla 8. Haftaları arası olup 12. haftada semptomlar pik yapar. Bu durum genellikle gebeliğin 19. Haftası civarında sonlanır fakat %20 kadar vakada bulantı ve kusma gebelik boyunca devam eder(4).

Bulantı kusmanın nedeni her zaman gebelik olmayabilir. Gebelikte görülen bulantı kusmanın tanısını koyabilmek için öncelikle bulantı kusmaya neden olabilecek diğer faktörlerin dışlanması gerekir. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken başlıca durumlar gastrointestinal sistem patolojilerinden gastroenterit, appendisit, intestinal obstrüksiyon, akut kolesistit, pankreatit, solunum sistemi patolojilerinden pnömoni, üst solunum yolu infeksiyonu gibi durumların yanı sıra menenjit, akut piyelonefrit gibi hastalıklardır. Bu hastalıklarda da bulantı kusma sık görülen şikayetler arasındadır(52).

Gebeliğin bulantı kusması gebelerin yaklaşık %90'ını etkilerken, daha şiddetli formu olan, dehidratasyon, kilo kaybı, elektrolit bozuklu gibi durumlarla seyreden hiperemesis gravidarum hastaların yaklaşık %0.3-3.6 sını etkiler(2). Hiperemesis gravidarum, çeşitli tanı kriterleri olan, vücut ağırlığında %5 ve daha fazla kilo kaybına yol açabilecek bulantı kusmaların olduğu, bulantı kusmanın bir sonucu olarak ketozis, dehidratasyon, sıvı-elektrolit bozukluğu ile giden asit baz dengesizliğinin görülebildiği, hatta bazen hepatik ve renal yetmezliklerin görülebildiği bir gebelik patolojisidir (3). Etiyolojisi multifaktöryeldir.

#### **2.1.4.1 Anamnez**

Şiddetli bulantı kusması olan hastalardan mutlaka detaylı anamnez alınmalıdır. Hiperemesis gravidarumun genetik etyolojisi de göz önüne alındığında anamneze anne, teyze, kız kardeşlerin gebeliğindeki bulantı kusma öyküleri de dahil edilmelidir.

Anamneze dahil edilmesi gerekenler başlıca; gebenin yaşı, önceki gebeliklerine ait obstetrik öyküsü, daha önceki gebeliklerinde de bulantı-kusma olup olmadığı, ikiz gebelik (çoğul gebelik) ,mol hidatiform, kromozom anomalili fetüs öyküsü, ailedeki 1. derece yakınların gebeliklerinde bulantı kusma geçirip geçirmediikleri, endokrin sistem hastalıkları (özellikle hipertiroidi), gastrointestinal sistem hastalıkları(H. Pylori enfeksiyonu), psikiyatrik nedenler, vestibüler sistem hastalıkları ve genetik etkenler ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır(53).

### 2.1.4.2 Fizik Muayene

Fizik muayenenin amacı gebelikte bulantı kusmaya neden olan diğer faktörlerin ekarte edilerek tanının netleştirilmesidir. Bu nedenle detaylı sistem muayenesi yapılmalıdır. Gebelikte bulantı kusmaya yol açabilecek durumların ekartasyonu için endokrin sistem, gastrointestinal sistem, vestibüler sistem ve detaylı psikiyatrik muayene yapılmalıdır.

Gebelerde semptom ilk olarak bulantıdır. Bulantı gebelerde tüm gün şiddeti değişken olacak şekilde devam eder. Gebeliğin ik trimesterinde bulantı kusması olan gebe göğüste yanma ve regürjitasyon varsa gastroözefageal reflüden şüphelenilir. Semptomlara epigastrik yanma eşlik ediyorsa peptik ülserden şüphelenilir. Şiddetli karın ağrısı ve safralı kusma intestinal obstrüksiyonu düşündürmelidir. Yağlı yiyeceklerle ortaya çıkan sağ üst kadrın ağrısı akut veya kronik kolesistiti düşündürür. Epigastriumdan sırta doğru yayılan ağrı pankreatik hastalıklara işaret edebilir. Nörolojik bozukluğu olanlarda projektıl kusma görülebilir(54). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken patolojiler Tablo 1 de gösterilmiştir.

**Tablo 2:** Hiperemezis Gravidarum Ayırıcı Tanısı

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

Gebelikte görülen bulantı kusmanın şiddetini belirleyerek, hastanın hospitalizasyon ihtiyacı olup olmadığını belirleyebilmek için gösterilmiş objektif kriterler bulunmadığından skora sistemine ihtiyaç duyulmuştur. Bu amaçla günümüzde kullanılan 2 adet skora sistemi mevcuttur. Bunlardan bir tanesi PUQE (Pregnancy Unique Quantification of Emesis and nausea)(Tablo 3), diğeri ise Rhodes testidir(5)(Tablo 5).

Rhodes testi aslında kemoterapinin neden olduğu bulantı kusmaların değerlendirilmesi için geliştirilmiştir fakat daha sonra gebelikte görülen bulantı kusmalar için adapte edilip onaylanmıştır. Testin içeriği gebenin yaşadığı bulantı kusma sayısını, süresini, her defada çıkarılan kusmuk miktarını ve hastaya bu durumun ne kadar rahatsızlık verdiğini sorgular. Test sonucunda toplam puan 8 ve altında ise semptom yok, 9-18 ise hafif, 19-32 ise orta, 33-40 ise ağır düzeyde bulantı kusma olarak değerlendirilmiştir(55).

PUQE testinde bulantı ataklarının sayısı, kusma sayısı ve öğürme sayısı sorgulanmaktadır. Puanlama 3-6 ise hafif, 7-12 ise orta, 13-15 ise ağır düzeyde bulantı kusma olarak belirtilmiştir(56).

Her iki test de bulantı kusma değerlendirmesinde hassas testler olmakla birlikte PUQE, Rhodes'ten daha basit uygulanabilir bir değerlendirme testidir. İkisinin beraber değerlendirildiği çalışmalarda aralarında uyumsuzluk görülmemiştir(57).

**Tablo 3: PUQE testi**

---

**1. Son 12 saat içerisinde kaç kez bulantı ya da mide rahatsızlığı hissettiniz?**

Hiç (1 puan)    1 kez (2 puan)    2-3 kez (3 puan)    4-6 kez (4 puan)    7 veya daha fazla (5 puan)

**2. Son 12 saat içerisinde hiç kustunuz mu?**

Hiç (1 puan)    1-2 kez (2 puan)    3-4 kez (3 puan)    5-6 kez (4 puan)    7 veya daha fazla (5 puan)

**3. Son 12 saat içerisinde kaç kez öğürdünüz veya bir şey çıkarmadan kuru bulantınız oldu?**

Hiç (1 puan)    1-2 kez (2 puan)    3-4 kez (3 puan)    5-6 kez (4 puan)    7 veya daha fazla (5 puan)

---

**Tablo 4:** Modifiye PUQE testi.

Bir günde ortalama ne kadar bulantı ve mide rahatsızlığı hissediyorsunuz?				
Hiç	≤ 1h	2-3 h	4-6 h	>6 h
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Bir günde ortalama kaç kez öğürme ve kusmanız oluyor?				
≤7 kez	5-6 kez	3-4 kez	1-2 kez	Kusma yok
(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
Bir günde ortalama kaç kez öğürme veya bir şey çıkarmadan kuru kusma var?				
Yok	1-2 kez	3-4 kez	5-6 kez	≥7 kez
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)

Üç sorunun toplam puanı: ≤6 ise hafif GBK, 7-12 ise orta GBK, ≥13 ise ağır GBK olarak değerlendirilir GBK: gebeliğe bağlı bulantı ve kusma.

**Tablo 5:** Rhodes testi

---

**1. Son 12 saat içerisinde hiç kustunuz mu?**  
 Hiç  1-2 Kez  3-4 Kez  5-6 Kez  7 veya daha fazla  
(1 puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)

**2. Son 12 saat içerisinde öğürme veya kuru bulantı nedeniyle ne kadar sıkıntı duyduunuz ?**  
 Hiç  Hafif  Orta  Fazla  Şiddetli  
(1 puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)

**3. Son 12 saat içerisinde kusma nedeniyle ne kadar sıkıntı duyduunuz ?**  
 Hiç  Hafif  Orta  Fazla  Şiddetli  
(1 puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)

**4. Son 12 saat içerisinde ne kadar süre boyunca bulantı ya da mide rahatsızlığı hissettiniz?**  
 Hiç  1 saat  2-3 saat  4-6 saat  6 saatten fazla  
(1 puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)

**5. Son 12 saat içerisinde ne kadar süre boyunca bulantı ya da mide rahatsızlığı nedeniyle ne kadar sıkıntı duyduunuz ?**  
 Hiç  Hafif  Orta  Fazla  Şiddetli  
(1 puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)

**6. Son 12 saat içerisinde her kustuğunuzda ne kadar miktarda kustunuz?**  
 Hiç  yarım fincan  yarım-2 fincan  2-3 fincan  3 fincandan fazla  
(1 puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)

**7. Son 12 saat içerisinde kaç kez bulantı ya da mide rahatsızlığı hissettiniz?**  
 Hiç  1-2 kez  3-4 kez  5-6 kez  7 veya daha fazla  
(1 puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)

**8. Son 12 saat içerisinde kaç kez öğürdünüz veya bir şey çıkarmadan kuru bulantınız oldu?**  
 Hiç  1-2 kez  3-4 kez  5-6 kez  7 veya daha fazla  
(1 puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)

---



### **2.1.5 Tedavi**

Gebelikte bulantı-kusmanın tedavisine genel yaklaşım hastanın kliniği esas alınarak yapılır. Tedavi etmek için öncelikle hastayı ayrıntılı değerlendirmek ve ihtiyacına yönelik planlama yapmak gerekir. Sadece bulantısı olan hasta, bulantı kusması olan hasta ve bulantı kusmanın dehidratasyona yol açtığı hiperemesis gravidarum durumunda tedavi yaklaşımları farklıdır. Tedavi etyolojinin multifaktöryel olması nedeni ile genellikle semptomatiktir. Tedavide medikal seçeneklerin yanı sıra non farmakolojik yaklaşımlar da mevcuttur. Hafif bulantı kusması olan hastaya başlangıçta diyet değişiklikleri önerilirken, hipovolemi ile giden hiperemesis gravidarum hastası hospitalize edilerek öncelikle sıvı elektrolit replasmanı yapılarak hasta stabil hale getirilmelidir. Hospitalize edilen hasta yakın takip edilerek günlük aldığı çıkardığı mayii miktarı ve kilo takibi yapılır. Ayrıca hastalığın etyolojisinde psikolojik problemlerin de rol aldığı göz önünde bulundurularak hastalara gerektiğinde psikiyatri konsültasyonu istenmelidir.

#### **2.1.5.1 Farmakolojik Tedavi**

Gebelikte görülen bulantı kusma tedavi gerektirmeden sadece diyet değişiklikleri ile bile kontrol altına alınabilirken, hiperemesis gravidarumda durum farklıdır. Hiperemesis gravidarum hastayı hem fizyolojik hem de psikolojik olarak etkiler ve sosyal hayattan koparabilir. Klinik tablonun şiddetine göre öncelikle sıvı elektrolit açığının düzeltilip hastanın klinik olarak stabilize edilmesi, sonra farmakolojik ajanlarla bulantı kusmaların hafifletilmeye çalışılması ve hastanın tekrar oral beslenebilmesi sağlanmalıdır. Eğer bu tedavi yöntemlerine cevap alınamazsa enteral veya total parenteral beslenme seçenekleri göz önünde bulundurulabilir.(tablo 1)

##### **2.1.5.1.1 Pyridoxine (Vitamin B6) ve Doxylamine**

Tedavide bahsedilecek ilk ajan Pyridoxine'dir. Tek bir ajan olarak, önerilen piridoksin dozu oral olarak her altı ila sekiz saatte bir 10 ila 25 mg'dır; hamileler için önerilen maksimum tedavi dozu 200 mg / gündür(58). 500 mg / gün e ulaşan dozlarda kronik piridoksin alımı ile duyusal nöropati bildirilmiştir(59). Pyridoxine tek ajan olarak kullanılabilirdiği gibi Doxylamine'le kombine olarak da kullanılabilir.

Doksilamin süksinat, etanolamin grubundan sedatif ve antikolinergik etkileri olan bir antihistaminiktir. H1 reseptör antagonistidir. Tedavide kullanım şekli günde 3 kez 25 mg'lık tabletler halinde alındığında bulantı kusma üzerinde plaseboya göre üstünlüğü gösterilmiştir(60).

#### **2.1.5.1.2 Antiemetikler**

Pyridoxine ve/veya Doxylamine preparatlarından fayda görmeyen hastalara kullanılabilir ajanlardır. Yapılan bir çalışmada intravenöz sıvı replasmanı ve promethazine-metoclopramide kombinasyonuna rağmen yanıt alınamayan ve gebelik terminasyonu düşünülen H.Gravidarum'lu bir olguda serotonin (5HT-3) reseptör antagonisti ondansetron tedavisi ile 2 gün içinde yanıt alındığı ve gebeliğin terme kadar götürülebildiği gösterilmiştir (61).

##### **2.1.5.1.2.1 Antihistaminik ve Antikolinergikler**

Dimenhidrinat, meclizin ve difenhidramin, mide bulantısı ve gebeliğin kusması tedavisi için en yoğun şekilde kullanılan antihistaminiklerdir (58). Bu ajanlar kullanılmaya başlanmadan önce hasta eğer kullanıyorsa diğer antihistaminikler kesilmelidir. Bununla birlikte, ondansetron veya QT aralığını uzatan başka ilaçlar alan kadınlarda antihistaminikler kullanılmamalıdır(58). Diphenhydramine, meclizine ve dimenhydrinate'ın kullanıldığı araştırmalarda her üç ilacında plaseboyla karşılaştırıldığında gebelik bulantı kusmalarının azaltılmasında daha etkili olduğu gösterildi (62).

##### **2.1.5.1.2.2 Dopamin Antagonistleri**

Bu ilaçların kullanımı, dopaminerjik mekanizmaların gastrointestinal hareketliliğin düzenlenmesinde rol oynadığı gözlemine dayanmaktadır. Midede, dopamin reseptörü agonistleri gastrik motiliteyi inhibe ederken, dopamin reseptörü antagonistleri gastrik motiliteyi ve boşalmayı uyarır ve böylece antiemetik etkilere sahiptir(58).

Metoklopramid 5 ila 10 mg oral, intravenöz veya intramüsküler (ideal olarak yemekten önce ve yatmadan 30 dakika önce) her altı ila sekiz saatte bir reçete edilir (63). Hiperemesisli kadınlarda bu ilacı değerlendiren randomize çalışmalarda

metoklopramid 10 mg promethazine 25 mg (64) ve ondansetron 4 mg kadar etkili olduğu görülmüştür(65).

Metoclopramide bir yandan alt özafagus sfinkter basıncını artırıp, diğer yandan gıdaların mideden geçiş sürecini hızlandırır. Hiperemezis gravidarumun tedavisinde plaseboya göre daha etkili olduğu gösterildi(66).

### **2.1.5.1.2.3 Kortikosteroidler**

Hastanın genel durumu göz önüne alınarak tedaviye kısa bir süre steroidler eklenebilir. Steroid tedavisi alan hastalarda hiperemezis gravidarum semptomlarının azaldığı görülmüştür(67). Bulantı kusmayı tetikleyen merkezler santral sinir sistemi, eklemler ve görme merkezi olup, steroidlerin bulantı kusmayı beyindeki kemoreseptör Trigger Zon'a etki ederek inhibe ettiği düşünülmektedir(68). Steroidler sadece bulantı kusmayı inhibe ederek etki göstermezler bunun yanında öforizan etkileriyle, immün yanıtı baskılayarak ve iştah açarak bu hastalara fayda sağlarlar (60). Yost ve ark. 110 Hiperemezis Gravidarumlu hasta üzerinde yaptıkları randomize, plasebo kontrollü deneyde, hastaları klasik standart (Promethazine 25 mg ve Metoclopramide 10 mg 4x1) tedavi alan ve standart tedaviye ek olarak kortikosteroid kullananlar şeklinde iki gruba ayırmışlardır. Sonuç olarak kortikosteroid kullanımının tedavi başarısı yönüyle diğer gruba üstünlüğü gösterilemedi (69)(70). Uzun dönem kortikosteroid kullanımı kötü gebelik sonuçlarına neden olabilmektedir. Glukokortikoid kullanımı, 10. Gebelik haftasından önce uygulandığında yarık damak dudak ile ilişkilendirilmiştir bu nedenle ilk 10 haftada kullanımından kaçınılması önerilir. 10. Haftadan sonra damak oluşumu tamamlandığından kullanımı için 10. Haftadan sonrasının beklenmesi önerilir(71)(72)(73)(74)(75).

Kullanım şekli 48 ila 72 saat boyunca her 8 saatte bir intravenöz metilprednizolondur (16 mg)(76) . Alternatif olarak, günde iki kez intravenöz 100 mg hidrokortizon kullanılabilir(77). Glikokortikoidler, eğer herhangi bir yanıt alınmazsa aniden kesilebilir ve semptomlarda iyileşme yaşayan kadınlarda iki haftadan fazla kullanılabilir. Glukokortikoid kullanımı hiperglisemiye neden olabilir.

Sonuç olarak, gebelik öncesi ve gebelik diyabeti olan kadınlarda kan şekeri düzeyleri izlenmelidir.

İntravenöz tedaviden sonra oral tedaviye geçilir. Oral tedavi 1 gün günde 40 mg oral prednizon, ardından üç gün boyunca günde 20 mg, ardından üç gün boyunca günde 10 mg ve sonra yedi gün boyunca günde 5 mg oral prednizolon kullanımını içerir. Bu rejim altı haftalık bir süre içinde üç defa tekrarlanabilir(58).

#### **2.1.5.1.2.4 Serotonin Antagonistleri**

Ondansetron, granisetron ve dolasetron, 5-hidroksitriptamin-3 (5-HT<sub>3</sub>) serotonin reseptöründe seçici antagonistlerdir. Bu ilaç sınıfı, mide bulantısı ve çeşitli etiyojilerin ve şiddetlerin kusması ile gebe olmayan bireylerde olumlu bir etkinlik-güvenlik profiline sahiptir.

Ondansetron 4 mg, gerektiğinde her sekiz saatte bir bolus enjeksiyonuyla oral veya intravenöz olarak alınabilir. Gerekirse doz artar, ancak 8 mg dozla sınırlıdır. Tek bir raporda, şiddetli mide bulantısı ve kusması olan 521 kadında bir mikroiñfüzyon pompasıyla subkutan ondansetron kullanımı, tedavinin üç günü içinde kadınların yüzde 50'sinde hafif ila orta dereceli semptomlarda iyileşme sağlamıştır(78).

#### **2.1.5.1.3 Anti Asit İlaçlar**

Mide yanması, asit reflü ve mide bulantısı ve gebeliğin kusması olan kadınlarda, gözlemsel bir çalışma, antiemetik tedaviyle beraber anti-asit farmakoterapinin (örneğin, antasitler, H<sub>2</sub> blokerleri, proton pompası inhibitörleri) üçte birinin tedaviye başladıktan dört gün sonra semptomlarda anlamlı iyileşme sağladığını göstermiştir(79).

Alüminyum veya kalsiyum içeren antasitler, fetal yan etkileri olabilen bizmut veya bikarbonat içeren anti asitlere tercih edilir (80).

Gebe kadınlarda farmakolojik asit baskılayıcı tedavi ile ilgili en büyük deneyim, iyi bir maternal-fetal güvenlik profiline sahip görünen H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri ranitidin ve simetidin ile olmuştur. Asit reflü tedavisi için günde iki

kez oral olarak 150 mg ranitidinin etkinliği, dirençli mide yanması olan 20 gebe kadımla yapılan plasebo kontrollü, çift-kör bir çalışmada, hastaların şikayetlerinin plaseboya göre %44 azaldığı gösterilmiştir(81).

#### **2.1.5.1.4 Sıvı-Elektrolit Replasmanı**

Hiperemesis gravidarumda hipovolemi durumunda öncelikle yapılması gereken sıvı açığını düzeltmektir. Bu durum 4-5 saatte yavaş infüzyonla verilen, elektrolitler ve vitaminlerle takviye edilmiş 2 litre ringer laktat çözeltisi ile düzeltilebilir.

İzotonik salin çözeltisi, hipovolemi semptomları minimal veya az olan hastalarda, serum sodyum seviyesi >120 mEq/L olan hastalarda, hiponatreminin aşırı hızlı düzeltilmesinin yol açtığı osmotik demiyelinizasyon sendromu gibi durumlar için düşük riskli olan hastalarda kullanılabilir(58).

Ringer laktat ile replasman yapıldıktan sonra, kanda potasyum seviyesi normal olan hastalara 150 mL/saatte 20 mEq potasyum klorür ile %5 dekstroz çözeltisi uygulanabilir.

Hipovolemisi olan hastaya ilk olarak dekstroz vermekten kaçınılır çünkü hiperemesis gravidarum tiamin eksikliğine neden olabilir, bu durumda tiamin eksikliği olan hastaya dekstroz infüzyonu Wernicke ensefalopatisine neden olabilir(82). İlk idame sıvısı ile IV 100 mg, ikinci ve üçüncü günlerde de 100 mg verilerek tiamin takviyesi yapılır. Hastanın tiamin açığı kapatıldıktan sonra dekstroz verilebilir.

#### **2.1.5.1.5 Enteral ve Parenteral Beslenme**

Bütün farmakolojik ve non farmakolojik tedavi yöntemlerine dirençli hastalarda enteral beslenmeye geçilebilir. İv sıvı replasmanı ile desteklenen enteral beslenme gebeliğin erken haftalarında perinatal morbiditeleri de azaltabilir(83).

Beslenme durumu ve beslenme yöntemleri (örn. Tüp beslemeleri, parenteral beslenme) bir beslenme uzmanı ile birlikte değerlendirilmelidir. Enteral veya parenteral beslenmeye başlamak için en uygun zamanlama oluşturulmamıştır. Karar

linik yargıya dayanmaktadır(58). Genel olarak bulantı kusma nedeniyle durdurulamayan kilo kaybı olan ve diğer tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen hastalarda uygulanır.

Enteral beslenmede hastaya gastrik veya duodenal entübasyon uygulanır. Çeşitli sebeplerle başarılı olunamadığı durumda parenteral beslenmeye geçilebilir.

Parenteral beslenmede santral kateter kullanılır. Bu katetere bağlı enfeksiyon veya tromboz riski olabilir(84).

### **2.1.5.2 Non Farmakolojik Tedavi**

#### **2.1.5.2.1 Diyet Değişiklikleri**

Boş mide bulantı kusmayı agreve edebileceğinden, bulantı kusması olan gebelerin mümkün olduğunca aç kalmaktan kaçınmaları ve gün içinde birşeyler atıştırmaları gerekir. Aynı şekilde fazla dolu mide de bulantı kusmayı kolaylaştıracağından hastanın sık aralıklarla azar azar yemesi tavsiye edilir(85). Şeker içeriği yüksek olan gıdalar bulantı kusmayı artırır. Ayrıca kahve ve baharatlı, kokulu, yüksek yağlı, asitli veya çok tatlı yiyecekler yerine protein ağırlıklı, tuzlu, az yağlı, yumuşak ve/veya kuru yiyecekleri/öğünleri tüketmeyi tercih etmeleri önerilir (örneğin, fındık, kraker, kraker, tahıl, tost)(86). Nane çayı içmek veya naneli şekerler postprandial mide bulantısını azaltabilir(87).

#### **2.1.5.2.2 Akupunktur**

Akupunkturun bulantı kusma üzerine belirgin bir faydası izlenmese de, gebelik üzerine olumsuz etkisi olmaması, kolay uygulanabilir olması, plaseboya göre etkinliğinin gösterilmiş olması(54) uygulanabilirliği açısından olumludur. Bu amaçla kullanılan nokta el bileğinin iç yüzünün 4-5 cm (3 parmak) üzerindeki pericardium-6 (P-6) Neiguan noktasıdır (Şekil 1). P6 noktası palmaris longus ve fleksör carpi radialis kaslarının tendonları arasında ve median sinirin hemen üzerinde yer almaktadır. P6 noktası uyarıldığında gastrik dismotilite üzerine olumlu etkilerin olduğu görülmüştür(88).

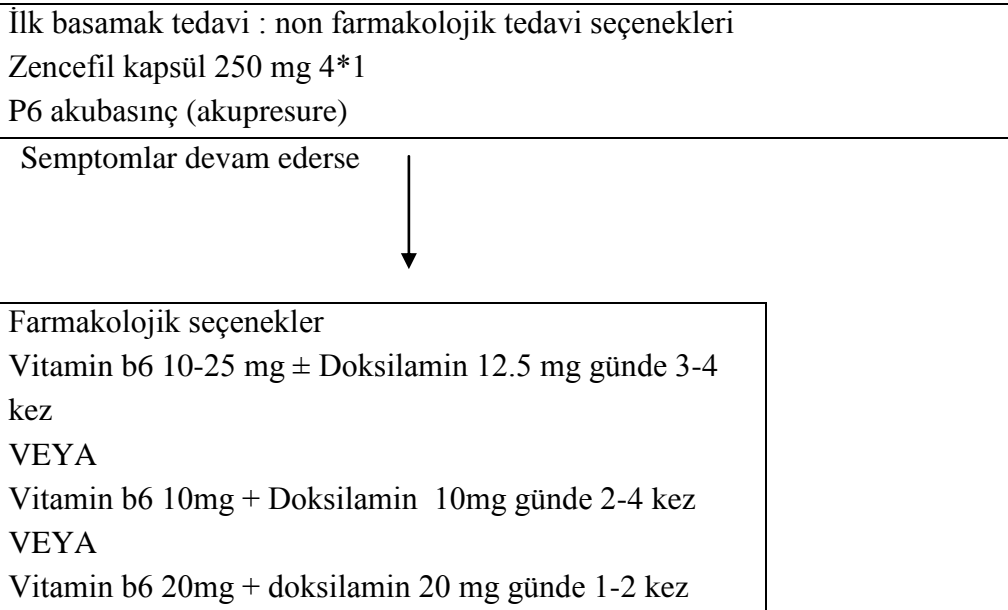
### 2.1.5.2.3. Zencefil

Gebelik bulantı kusmalarında alternatif bir tedavi ajanıdır. Günlük 1 gram (4x250 mg) dozunda alınan zencefilin semptomlarının giderilmesinde plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir(89). Günümüze dek yapılan yayınlarda zencefile yönelik herhangi bir fetal anomali risk artışı bildirilmemiştir.



**Şekil 1:** P6 noktası

**Tablo 6:** Hiperemesis gravidarum tedavi algoritması



Semptomlar devam ederse

Tedaviye eklenir

Dimenhidriate 25-50mg 4-6\*1 (doksilamin ile birlikte kullanılıyorsa günde 200 mg 1 geçmemeli)

VEYA

Difenhidramin 25-50 mg 4-6\*1

VEYA

Proklorperazin 25 mg 2\*1 rektal

VEYA

Prometazin 12.5-25 mg 4-6\*1, oral veya rektal

Dehidratasyon yok ve semptomlar devam ediyor



Aşağıdakilerden birini ekle

Metoklopramid 5-10 mg 3-4\*1 oral veya İM

VEYA

Ondansetron 4 mg oral 4\*1

VEYA

Prometazin 12.5-25 mg 4-6 \*1 oral, rektal veya İM

VEYA

Trimetobenzamin 200 mg 3-4 \*1 İM

Dehidratasyon var ise

İV replasman yap ( 3 haftadan uzun süren semptom varlığında Wernicke ensefalopatisi riskinden dolayı TİAMİN ekle)



Semptomlar devam ediyor

Aşağıdakilerden birini ekle

Dimenhidrinat 50 mg 50 Ml salin içerisinde 20 dk da gidecek şekilde 4-6  
\*1 İV

VEYA

Metoklopramid 5-10 mg 3\*1 iv

VEYA

Ondansetron 8 mg 15 dk içerisinde 2\*1 iv

VEYA

Prometazin 12.5-25 mg 4-6\*1 İV

Semptomlar devam ediyor



Aşağıdakileri ekle

Klorpromazin 25-50 mg İV veya İM 4-6\*1 veya 10-25 mg oral 4-  
6\*1

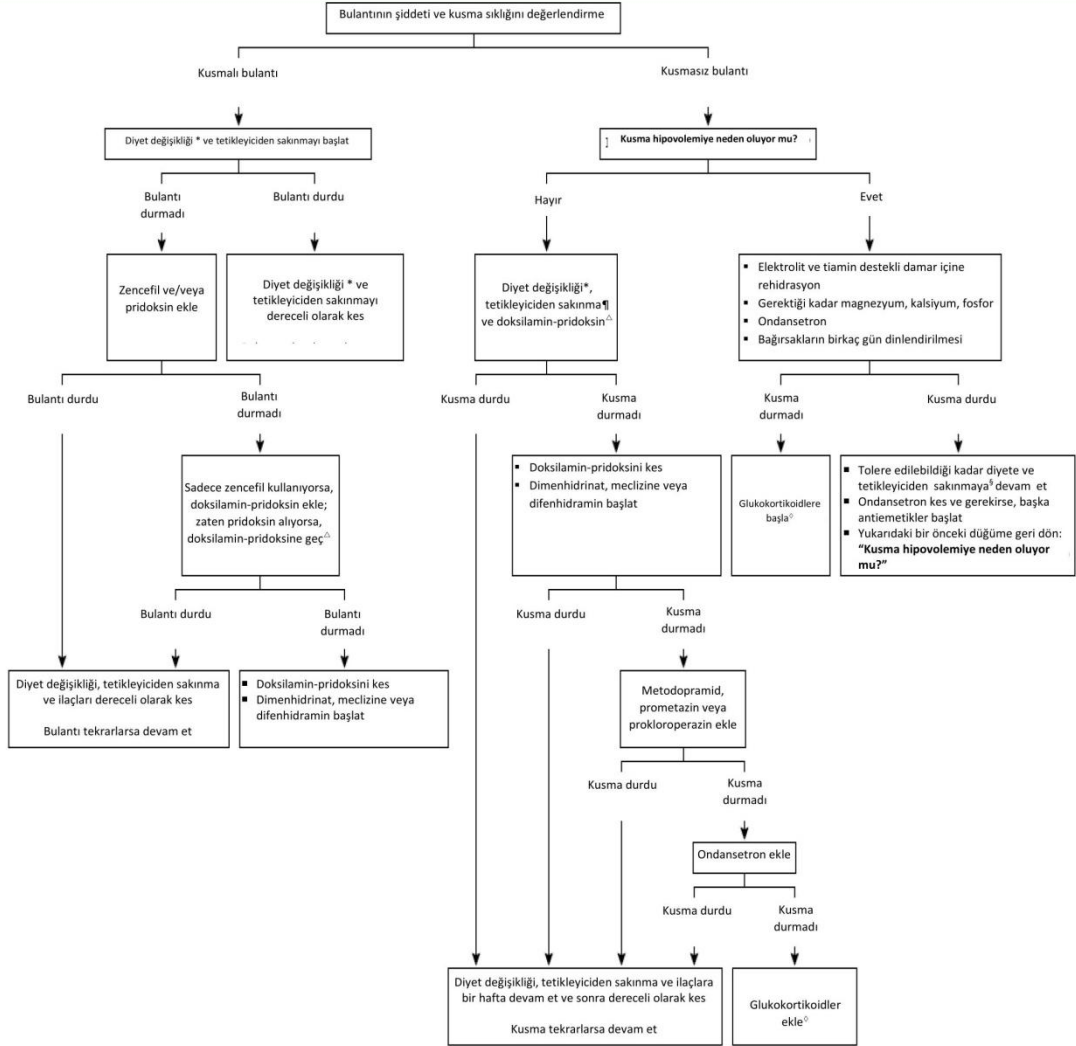
VEYA

Metilprednizolon 16 mg 3\*1 oral veya iv 3 gün 2 hafta içerisinde  
doz azaltılması ve en düşük etkili dozun elde edilmesi hedeflenir.

Fayda var ise total kullanım süresi 6 haftayı geçmemeli.

**Tablo 7: Hiperemezis gravidarum tedavi algoritması (UpToDate)**

**Gebelik bulantı ve kusması (NVP) için yönetim algoritması**



Hafif semptom gösteren kadınlar akupunktur, aküpresür veya hipnozdan yararlanabilirler. Mide ekşimesi/reflüden şikayetçi kadınlar, hastalık süresince ek tedavi olarak asit azaltıcı ilaçlar kullanabilirler. Alüminyum veya kalsiyum içeren antasitler tercih edilir. Tercih edilen H2 önleyiciler ranitidin veya simetidin<sup>†</sup>dir. Proton pompası inhibitörü (lansoprazol veya esomeprazol gibi) kullanım deneyimi daha azdır.

\* Boş veya dolu mideden sakınmak için bir-iki saatte bir küçük miktarlarda yiyecek. Baharatlı, kokulu, yağlı, asitli ve çok tatlı yiyeceklerden kaçınmak ve bunların yerine, protein ağırlıklı, tuzlu, az yağlı, tatsız ve/veya kuru yiyecekler yemek yardımcı olabilir. Mide şişkinliğini azaltmak için içecekler, katı gıdalardan en azından 30 dakika önce veya sonra olmalıdır. İçecekler soğuk, akışkan ve karbonatlı veya ekşi olursa daha iyi tolere edilir. Yemekten sonra yatmayın.

¶ Bazı tetikleyici örnekleri şunları kapsar; kapalı yerler, koku, sıcaklık, nem, ses, görsel veya fiziki hareket ve mide irritantları (örn., kahve, demir takviyeleri).  
 † Doksilamin süksinat 10 mg ve pridoksin 10 mg ayrı ayrı veya karma tablet olarak verilebilir. Yatma zamanında, her ilaçtan 20 mg ile başlanır. Faydası olmazsa, sabahları ve öğleden sonraları her ilaçtan ilave 10 mg veririz.

◇ Genellikle, inatçı vakaları kısa süreli glukokortikoidler ile tedavi ederiz ama glukokortikoidlerin yan tesirlerinin daha ciddi olduğu hastalarda klorpromazin ile başlarız.

§ Gebelik bulantı ve kusması olan kadınlar için önerilen, genellikle muz, pıncır, elma püresi ile tost içeren bir diyetle (BRAT diyeti) başlar ve tolere edilebildiği kadar normal diyetle geçeriz.

## **2.1.6. Komplikasyonlar**

### **2.1.6.1. Anneyi Etkileyen Komplikasyonlar**

Hiperemesis gravidarumda hastayı etkileyen komplikasyonlar hastanın kliniğine göre selim diye nitelendirilebilecek komplikasyonlar ile daha şiddetli klinik tabloların sebep olduğu hayatı tehdit eden komplikasyonlar olarak ikiye ayrılabilir. Selim durumlar içinde daha çok kusmanın yol açtığı metabolik sonuçlar olan kilo kaybı, dehidratasyon, malnutrasyon sonucu ortaya çıkan asidoz, alkaloz, hipokalemi, kas güçsüzlüğü, tetani, K vitamini eksikliği sonucu koagülasyon bozuklukları ve son olarak psikolojik bozukluklar sayılabilir ve tedavisi nispeten daha kolaydır(90). Öte yandan hayatı tehdit eden komplikasyonlar içinde kusma nedeniyle kaybedilen eser element ve vitaminlerin eksikliği sonucu ortaya çıkan durumlar ve kusmanın fiziksel etkisinin neden olduğu durumlar hayatı tehdit edebilir. Bunlar başlıca Wernicke ensefalopatisi, santral pontin myelinozis, Mallory Weiss yırtıkları, özefagus rüptürü, retinal hemoraji, pnömotoraks ile karaciğer ve böbrek yetmezlikleridir(91). Wernicke ensefalopatisi B1 vitamini(thiamine) eksikliğine bağlı gelişen diploidi, anormal göz hareketleri, ataksi ve konfüzyon ile karakterize bir durumdur ve oldukça önemlidir. Bu sendrom thiamine eksikliğinin sık görüldüğü alkol bağımlılarında, malign tümörü olanlarda , hemodiyaliz hastalarında, hipertiroidizmde ve gebelerde görülmektedir. Gebelerde bu durum semptomların başlangıcından 3 hafta sonra ortaya çıkar(92). Hastayı tedavi ederken var olan mayilerinin B1 vitamini (thiamine) içermesine dikkat edilmesi gerekir.

### **2.1.6.2. Bebeğe Ait Komplikasyonlar**

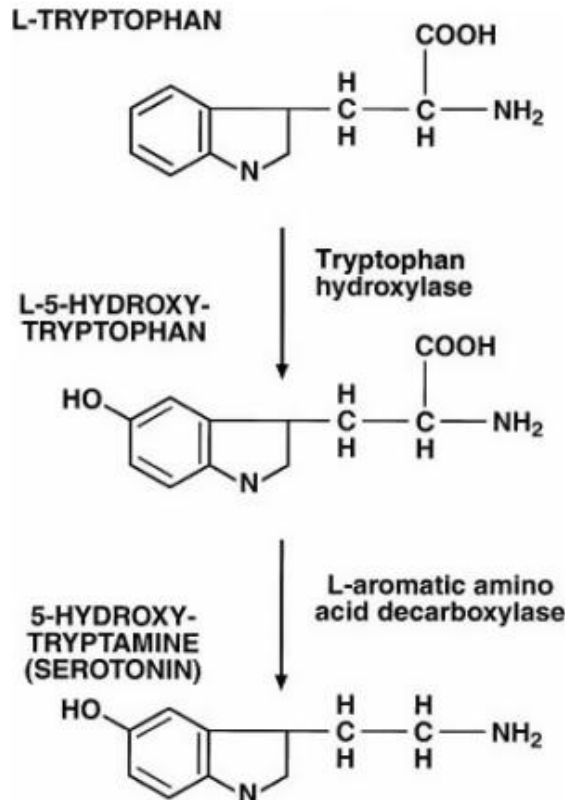
Hiperemesis gravidarum gebeliğin ilk trimesterinde ortaya çıkması ve bebeği teratojenlere en hassas olduğu dönemde birçok yiyecek ve içecekten uzak tutması nedeniyle aslında bir bakıma koruyucu bir durumdur(93). Bir yanda annenin beslenememesi ve aşırı kilo kaybı yüzünden bebeğin düşük doğum ağırlığı, antepartum hemoraji ve preterm doğum, fetal anomali ile daha sık karşılaşacağını gösteren çalışmalar varken(10) diğer yandan da sağlıklı gebelerle hiperemesis gravidarumlu gebelerin bebekleri arasında ortalama doğum ağırlığı, doğumdaki gebelik haftası, preterm doğum oranları, Apgar skorları, perinatal mortalite ve fetal

anomali oranları kıyaslanarak yapılan çalışmalarda her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır(13).

## 2.2. Serotonin

Serotonin, triptofandan sentezlenen, epinefrin, norepinefrin, dopamin, ve histamin gibi bir biyojenik monoamindir(94). İlk kez 1948 yılında Rapaport ve arkadaşları tarafından trombositlerde daha sonra da santral sinir sisteminde izole edilmiştir(95).

Memelilerde, vücuttaki serotoninin büyük kısmı barsak mukozasındaki enterokromaffin hücrelerde bulunur. MSS'teki serotonerjik nöronlar ise başlıca beyin sapındaki Raphe çekirdeğinde bulunurlar. Serotonin sentezinde triptofan, triptofan hidroksilaz ile 5-hidroksitriptofan'a (5-HTP) hidroksile edilir. İkinci aşamada 5-HTP dekarboksilatlanarak 5-HT oluşturulur(Şekil 2)(90).



Şekil 2: Triptofandan Serotonin Oluşumu

Triptofan vücutta sentezlenemez, besinler yoluyla alınır. Kanda albümine bağlı veya serbest halde bulunabilir. Serotonin kan beyin bariyerini aşamaz, triptofan kanda albümin ile birlikte beyne taşınır ve beyinde triptofandan serotonin sentezlenir. Beslenme, vücuttaki amino asit oranı, kanda triptofanın beyne taşınması ve beyinde serotonin sentezlenmesi birbiriyle doğrudan ilişkili yollardır. Anoreksiya nervosa, bulimia nervosa gibi yeme hastalıklarına beyin serotonin fonksiyonunun bozulduğunu göstermektedir(96). Anoreksiya nervozalı hastalarda bu durum serotonin reseptörlerinde azalma şeklinde, bulimiya nervozalı hastalarda ise serotoninin taşınmasından sorumlu sistemlerde ve serotonin reseptörlerinde artma olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur(97).

Serotoninin nöral taşınması için özelleşmiş reseptörleri vardır. Serotonin tek başına etkili olmasını yanı sıra diğer pek çok nörotransmitterle karmaşık bir etkileşim içindedir. Reseptörler buldukları yere ve konuma göre alt tiplere ayrılmışlardır.

Bu alt tipler genetik, farmakolojik ve ikinci mesajcı eşleşmeleri gibi birkaç ölçüte göre yapılır. Bu ölçütlere göre şu anda bilinen 14 farklı serotonin reseptör alt tipi vardır (5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1C, 5-HT1D, 5-HT1E, 5-HT1F, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5A, 5-HT5B, 5-HT6 ve 5-HT7)(95). 5-HT3 hariç hepsi G protein kenetli adenilat siklaza, fosfoinositole veya K<sup>+</sup> kanallarına kenetli membran reseptörleridir. 5-HT3 iyon kanalı niteliğindedir(98).

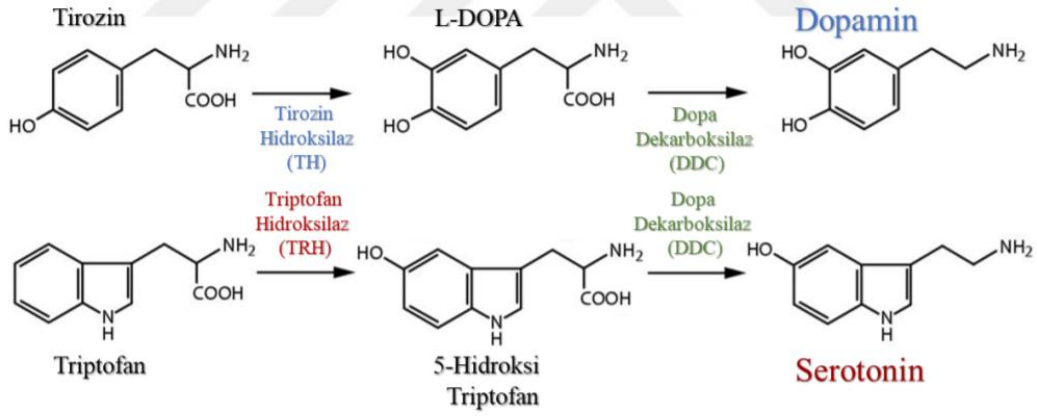
5-HT3 reseptörü, kusma, ağrı, inflamasyon, hiperaljezi, anksiyete, ilaç bağımlılığı ve diğer psikiyatrik bozuklukların altında yatan nöronal mekanizmalarda rol oynar. Ayrıca 5-HT3, gastrointestinal kanalda, peristaltizmi, sekresyonu ve motiliteyi regüle eder(99).

5-HT3 reseptörlerinin, 5-HT3A ve 5-HT3B olmak üzere iki alt tipi vardır. 5-HT3 reseptörü hipokampusta, neokortekste, amigdalada, hipotalamusta ve beyin sapında; periferde ise enterik sinir sisteminde bulunur.

**Tablo 8:** Serotonin Reseptör Tipleri

Reseptör Ailesi	Alt Tipi	Dağılımı	Mekanizması	Hücresel Görevi
-HT1	A,1B,1D,1E,1F	Santral sinir sistemi, kan damarları	Adenilat siklaz	İnhibitör
-HT2	A,2B,2C	Santral sinir sistemi, periferel sinir sistemi, plateletler, kan damarları, düz kaslar	Fosfolipaz C	Uyarıcı
-HT3	A,3B	Santral sinir sistemi, periferel sinir sistemi, gastrointestinal sistem	Ligant-kapılı iyon kanalı	Uyarıcı
-HT4		Santral sinir sistemi, periferel sinir sistemi	Adenilat siklaz	Uyarıcı
-HT5		Santral sinir sistemi	Adenilat siklaz	İnhibitör
-HT6		Santral sinir sistemi	Adenilat siklaz	Uyarıcı
-HT7		Santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem, kan damarları	Adenilat siklaz	Uyarıcı

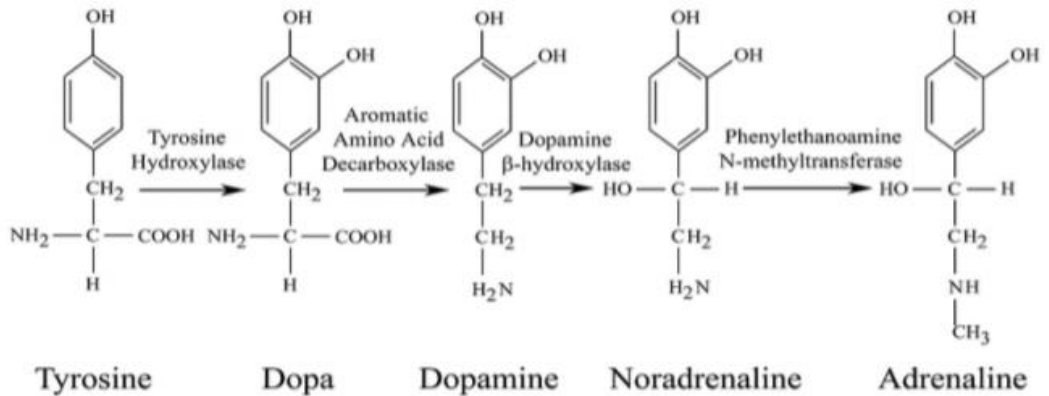
Gastrointestinal sistemde gıda sindirildiğinde mide ve ince bağırsaktan salgılanan kolesistokin (CCK) ve serotonin (5HT) hormonunun vagus sinirinin afferent yolunu uarması ile arka beyin bölgesine iletilmektedir. Nükleus solitarius (NTS) bu bilgiyi alır ve CCK, gama aminobütirik asit (GABA) ve norepinefrin gibi birçok nörotransmitteri serbest bırakmak sureti ile besin alımının baskılanması sağlanır(100). Paraventricüler nükleus (PVN) üzerine yapılan çalışmalarda bu bölgeye enjekte edilen norepinefrinin besin alımında artışa yol açtığı belirtilmiştir(101) . NTS'deki norepinefrin sentezleyen nöronların anoreksijenik bir etkisi olduğu bilinmektedir. NTS'den Parabrakial Nükleusa (PBN) olan norepinefrin projeksiyonların uyarılmasında da anoreksijenik bir etki ortaya çıktığı gösterilmiştir(102).



Şekil 3: Serotonin Biyosentezi

### 2.3. Katekolaminler

Dopamin, nöradrenalin (Nörepinefrin) ve adrenalin (Epinefrin) her üçü de bir amin grubu ve katekol halkası bulundurmalarından dolayı bunlar katekolaminler olarak isimlendirilmiştir. Katekolaminler tirozin aminoasidinden üretilir, kan-beyin bariyerini aşamaz, hem nörotransmitter hem de hormon olarak işlev görür, beyinde lokal olarak sentezlenirler (103). Katekolaminlerin biyosentezdeki hızı, bu sentezde yer alan enzim ( tirozin hidroksilaz) aktivitesindeki artışın bir sonucudur. Öncelikle akson terminalleri tirozini alır, tiroksin hidroksilaz enzimi tarafından tirozin katalizlenerek dihidroksi-fenilalanine (DOPA)'a çevrilir. Daha sonra terminallerde bulunan enzimlere göre dopamin, nöradrenalin ve adrenalininden biri salgılanır (104).

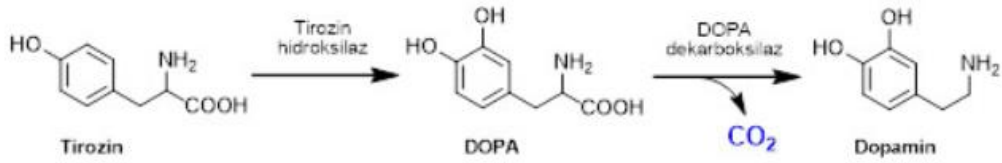


Şekil 4: Katekolamin Biyosentez Yolağı

### 2.3.1 Dopamin

Katekolaminler tirozin aminoasidinden sentezlenirler (Şekil 4). Katekolamin sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan tirozinin DOPA'ya (dihidroksifenil alanin) dönüşümü Tirozin hidroksilaz enzimi ile sağlanır(105). DOPA, DOPA dekarboksilaz ile dopamine dönüşür. DOPA dekarboksilaz sitoplazmik bir enzimdir (106). Dopaminin hormon yada nörotransmitter olarak kullanılacağı durumlarda katekolamin sentezi kullanılacağı hücrede tamamlanır. Ancak adrenal medulla ve sempatik sinir sisteminde noradrenalin ve adrenaline dönüşür.

Dopaminin bulunduğu yolaklar Substantia nigra(SN), ventral tegmental alan (VTA) ve medial hipotalamusun arkuat çekirdeğindedir. Dopamin motor ve duyuşal koordinasyon, hareketlerin başlatılması ve ödül algısı ile ilişkilidir. Dopamin kan beyin bariyerini geçemediğinden merkezi sinir sistemine etki etmez. Beyinde dopamin, etkisini birçok reseptörü (başlıca D1 ve D2) aktive ederek sağlayan bir nörotransmitterdir.



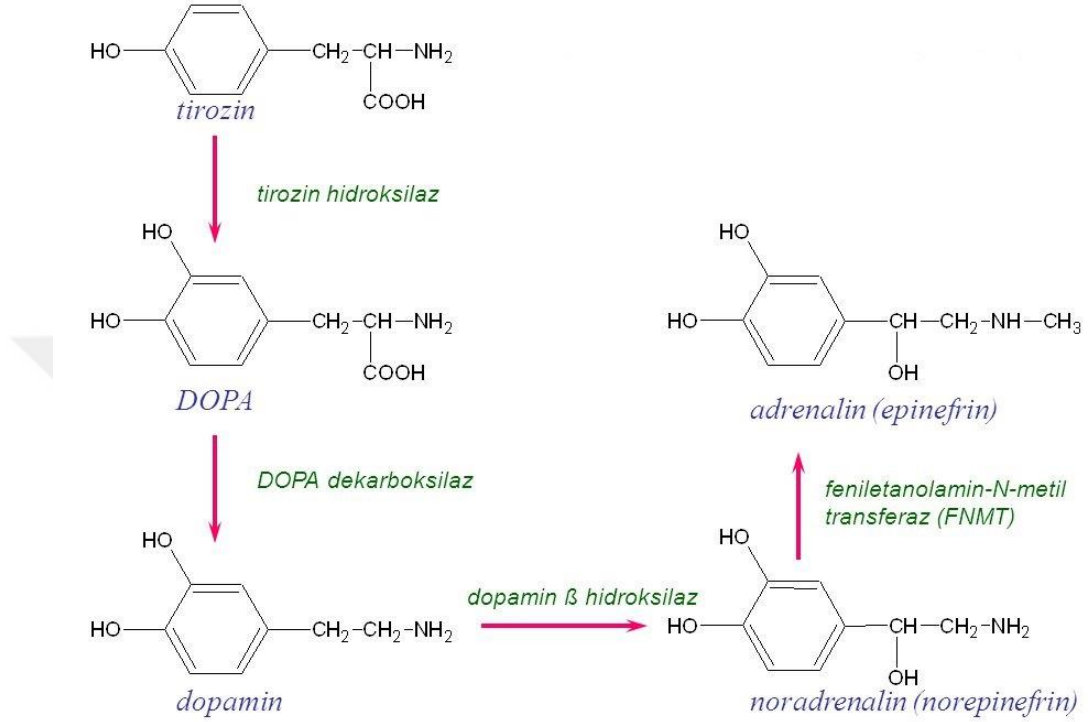
Şekil 5: Dopamin Biyosentezi

### 2.3.2 Nörepinefrin (Nöradrenalin)

Dopamin adrenal medulla ve sempatik sinir sisteminde noradrenalin ( Dopamin hidroksilaz enzimi ile) ve adrenaline (feniletanolamin-N-metil transferaz enzimi ile) dönüşür(107)(Şekil 6). Sentezlenen bu bileşikler kromaffin hücrelerde depo edilirler ve eğer sinir ucuna uyarı gelirse depo granülleri hücre zarı ile füzyona girerek salgılarını adrenalalin ve noradrenalin olarak ekstraselüler alana boşaltırlar. Katekolaminlerin salınımını kolinerjik ve  $\beta$ -adrenerjik uyarılar stimüle ederken,  $\alpha$ -adrenerjik uyarılar ise inhibe eder.



Paraventricüler hipotalamusta (PVH), nöradrenalin reseptörlerinden iki tanesi bulunur. Bu reseptörler  $\alpha 1$  ve  $\alpha 2$  reseptörleridir. PVH’de  $\alpha 1$ -adrenoseptörlerin aktivasyonu yemeyi baskılamak,  $\alpha 2$ -adrenoseptörlerin yemeyi artırır (108).



**Şekil 6:** Dopamin, Nöradrenalin ve Adrenalin Biyosentezi

### 2.3.3 Epinefrin (Adrenalin)

Epinefrin, adrenal medulladan feniletanolamin-N-metiltransferaz enzimi ile norepinefrinden sentezlenir (Şekil 6). Kendilerine ait reseptörleri vardır ve etkilerini bu adrenerjik reseptörlere bağlanarak gerçekleştirirler. Stres durumlarında kanda hızla artarlar, adrenalenden salgılandıktan sonra iskelet kası ve karaciğere giderek süratle metabolize olurlar(109).

### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1 Hasta Seçimi ve Analiz**

Çalışmamız Eylül 2019 –Ocak 2020 tarihleri arasında S.B.Ü. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde prospektif kontrollü olarak yapılmıştır. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvurmuş, hospitalize edilen 30 adet ilk trimester hiperemezis gravidarum tanılı gebe, ayaktan poliklinik takibi yapılan 30 adet ilk trimester bulantı-kusması olan gebe ve yine poliklinikte ayakta takip edilen 30 adet ilk trimester sağlıklı gebe dahil edilmiştir. Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma hastanesi Etik Kurulu'nca onay verilmiştir (Ek 1). Karaciğer, böbrek, kalp hastalığı, otoimmün hastalık, malignite, hipertansiyon ve diyabet gibi bilinen sistemik hastalığı olan gebeler, ilaç kullanım öyküsü olan gebeler, ilk trimester dışı bulantı kusması olan gebeler, 18 yaş altı gebeler ve hospitalize edilmiş hiperemezis gravidarum tanısı almış fakat keton negatifliği saptanmış gebeler çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmada; 2019 yılında hastanemizde hospitalize edilen, bulantı kusması ve idrarında keton pozitifliği olan ilk trimester 30 tane hiperemezis gravidarum tanısı almış gebe hasta, yine aynı haftalarda idrarında keton saptanan veya saptanmayan, bulantı kusması olan 30 gebe ve hiçbir bulantı kusma şikayeti olmayan ilk trimester 30 tane gebe değerlendirilmiştir. Hastaların yaşı, kaçınıcı gebeliği olduğu , ek hastalıklarının olup olmadığı, tiroid fonksiyon testleri, hemogram (wbc, hb, plt), biyokimya (AST-ALT, serum iyonları) değerleri, kanda serotonin değerleri, kanda katekolamin metabolitleri değerleri çalışmada değerlendirilen parametreler arasında yer almıştır. Çalışma prospektif kesitsel bir çalışma olduğu için hastaların onamları alınmıştır. Hastaların çalışmada kullanılan hastaya ait bilgi ve laboratuvar parametreleri S.B.Ü. İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Probel Bilgi Sistemi'nden elde edilmiştir.

#### **3.2. İstatistiksel Yöntemler**

Bu tezdeki verilerin istatistiksel analizlerinde SPSS 26.0 programı kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma,

medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımını kolmogorov simirnov test ile ölçölmüştür. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test ), Kruskal-wallis, Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamsal farklılık için p değeri <0,05 olarak alındı.



## 4. BULGULAR

Çalışmamız 3 gruptan oluşup toplam 90 gebe dahil edildi. 1. grup Hiperemezis gravidarum tanısı konulan 30 hasta, 2.grup hafif bulantı kusma şikayeti olan 30 adet ilk trimester gebe, 3. Grup herhangi bir medikal problemi ve bulantı-kusma şikayeti olmayıp ilk trimester gebelik nedeni ile takip edilen 30 adet sağlıklı gebeden (kontrol grubu) oluşuyordu. Her grup seçilirken sistemik hastalığı olanlar dahil edilmeyerek çalışma dışında tutuldu. Gruplar arası karşılaştırılan parametreler toplu olarak tablo 6'da sunuldu.

**Tablo 9:** Çalışmaya dahil edilen 3 grup hastada bakılan parametreler

	Min-Mak	Median	Ort.±s.s./n-%
Yaş	18.0 - 42.0	27.0	28.2 ± 5.6
Gravida	1.0 - 8.0	2.0	2.4 ± 1.4
Parite	0.0 - 5.0	1.0	1.1 ± 1.1
Boy	155.0 - 177.0	164.0	164.0 ± 4.3
Kilo	55.0 - 92.0	66.5	69.0 ± 9.0
Bmı	19.5 - 35.2	25.2	25.7 ± 3.3
Gebelik Haftası	5.0 - 13.3	8.4	8.9 ± 2.5
Kronik Hastalık			
	(-)		89 98.9%
	(+)		1 1.1%
Serotonin	56.2 - 1001.0	238.5	280.0 ± 152.9
Adrenalin	4.8 - 119.4	27.3	32.2 ± 19.4
Dopamin	3.7 - 65.1	18.5	22.2 ± 13.0
Metanefrin	6.6 - 44.9	23.8	24.3 ± 9.2
Noradrenalin	56.5 - 388.8	208.0	203.8 ± 66.9
Normetanefrin	19.0 - 197.7	80.1	84.4 ± 36.6
TSH	0.0 - 4.9	1.2	1.2 ± 0.8
FT4	0.6 - 2.1	0.9	1.0 ± 0.3
AST	9.0 - 36.0	16.0	16.8 ± 4.9
ALT	5.0 - 54.0	13.0	15.2 ± 9.0
Sodyum	131.0 - 141.0	135.0	135.0 ± 1.7
Potosyum	3.1 - 4.1	3.5	3.6 ± 0.2
Klor	95.0 - 109.0	104.0	104.2 ± 2.4
Hb	9.4 - 15.9	12.2	12.1 ± 1.1
HCT	26.7 - 44.9	35.9	35.7 ± 3.5
PLT	153.0 - 400.0	264.0	266.8 ± 55.2

Hiperemezis, bulantı-kusma, kontrol grubu arasında hastaların yaşları, gravida sayısı, parite sayısı, boy, kilo, BMI değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 9).

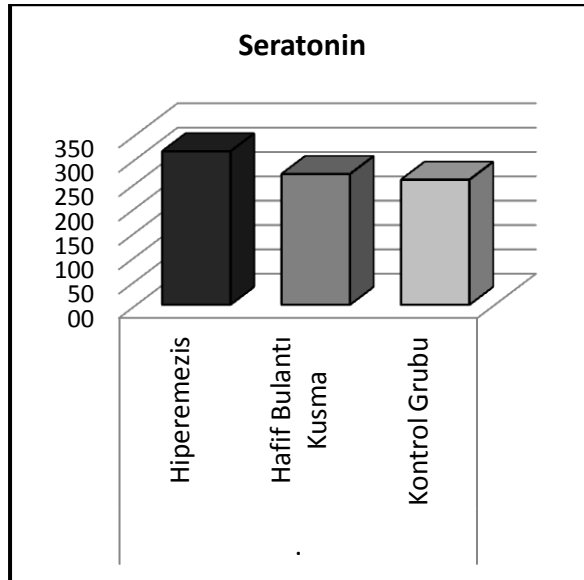
**Tablo 10:** Gruplar arası parametrelerin p değerleri ile karşılaştırılması

	Hiperemezis		Hafif Bulantı Kusma		Kontrol Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Med	Ort.±s.s./n-%	Med	Ort.±s.s./n-%	Med	
Yaş	29.2 ± 5.7	29.5	28.4 ± 5.6	28.0	27.1 ± 5.6	25.5	0.317 <sup>K</sup>
Gravida	2.5 ± 1.4	2.0	2.6 ± 1.6	2.0	2.1 ± 1.2	2.0	0.374 <sup>K</sup>
Parite	1.1 ± 0.9	1.0	1.2 ± 1.1	1.0	1.0 ± 1.2	1.0	0.394 <sup>K</sup>
Boy	164.6 ± 4.7	164.0	163.3 ± 4.6	164.0	164.0 ± 3.7	164.0	0.694 <sup>K</sup>
Kilo	69.7 ± 9.0	67.5	67.3 ± 7.0	66.0	70.0 ± 10.5	67.5	0.657 <sup>K</sup>
BMI	25.7 ± 3.4	24.7	25.2 ± 2.5	25.5	26.0 ± 3.9	25.2	0.788 <sup>K</sup>
Gebelik Haftası	9.1 ± 2.4*	9.0	7.9 ± 2.1	7.2	9.7 ± 2.7*	10.1	<b>0.019</b> <sup>K</sup>
Kronik Hastalık	(-) 29 96.7%		30 100%		30 100%		p>0.05 <sup>X²</sup>
	(+) 1 3.3%		0 0.0%		0 0.0%		

<sup>K</sup> Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / <sup>X²</sup> Ki-kare test (Fischer test)

\* Hafif Bulantı-Kusma grubu ile fark  $p < 0.05$

Hiperemezis, bulantı-kusma, kontrol grubu arasında serotonin değeri, adrenalin değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir.(Tablo 11)(Grafik 1)



**Grafik 1:** Serotonin değerlerinin karşılaştırılması

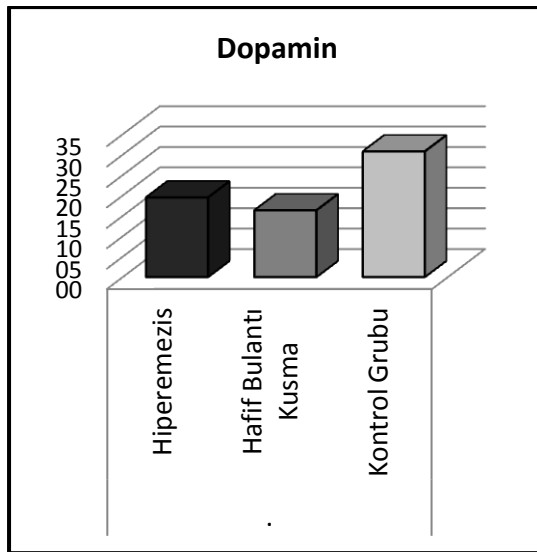
**Tablo 11:** Hastalarda çalışılan laboratuvar parametrelerinin p değerleriyle karşılaştırılması

	Hiperemezis		Hafif Bulantı Kusma		Kontrol Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Med	Ort.±s.s./n-%	Med	Ort.±s.s./n-%	Med	
Serotonin	315.0 ± 210.5	235.5	268.4 ± 127.7	255.5	256.7 ± 95.7	217.5	0.721 <sup>K</sup>
Adrenalin	27.3 ± 15.0	26.5	33.7 ± 23.1	26.7	35.5 ± 18.8	31.1	0.271 <sup>K</sup>
Dopamin	19.5 ± 10.6‡	15.6	16.3 ± 11.1‡	12.8	30.8 ± 12.9	28.0	<b>0.000</b> <sup>K</sup>
Metanefrin	23.1 ± 8.3*	22.9	27.5 ± 10.2	27.6	22.3 ± 8.5*	20.7	<b>0.048</b> <sup>A</sup>
Noradrenalin	216.5 ± 59.0	220.3	200.1 ± 72.8	189.2	194.8 ± 68.6	185.9	0.431 <sup>A</sup>
Normetanefrin	82.4 ± 44.6	76.5	87.5 ± 34.1	85.2	83.5 ± 30.7	78.0	0.554 <sup>K</sup>
TSH	0.94 ± 0.54‡	0.93	1.06 ± 0.52‡	1.12	1.73 ± 1.08	1.63	<b>0.003</b> <sup>K</sup>
FT4	0.9 ± 0.3	0.9	1.1 ± 0.4	1.0	0.9 ± 0.3	0.9	0.485 <sup>K</sup>
AST	17.6 ± 6.6	16.5	16.4 ± 4.2	15.0	16.5 ± 3.7	15.0	0.837 <sup>K</sup>
ALT	17.7 ± 12.8	13.0	14.7 ± 6.6	13.0	13.1 ± 5.8	11.0	0.436 <sup>K</sup>
Sodyum	135.2 ± 2.1	135.0	135.0 ± 1.1	135.0	134.9 ± 1.8	135.0	0.908 <sup>K</sup>
Potasyum	3.6 ± 0.3	3.5	3.5 ± 0.1	3.5	3.6 ± 0.3	3.5	0.306 <sup>K</sup>
Klor	104.1 ± 3.0	104.5	104.2 ± 2.3	104.0	104.2 ± 1.9	104.0	0.984 <sup>K</sup>
Hb	11.8 ± 1.5	11.9	12.5 ± 0.9	12.3	12.0 ± 0.8	12.0	0.064 <sup>A</sup>
HCT	34.0 ± 4.4*‡	35.0	36.6 ± 2.7	36.7	36.4 ± 2.7	36.6	<b>0.018</b> <sup>K</sup>
PLT	253.9 ± 58.8	245.0	262.5 ± 48.0	264.0	283.9 ± 55.6	272.0	0.145 <sup>K</sup>

<sup>K</sup> Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / <sup>A</sup> ANOVA / <sup>X</sup> Ki-kare test (Fischer test)

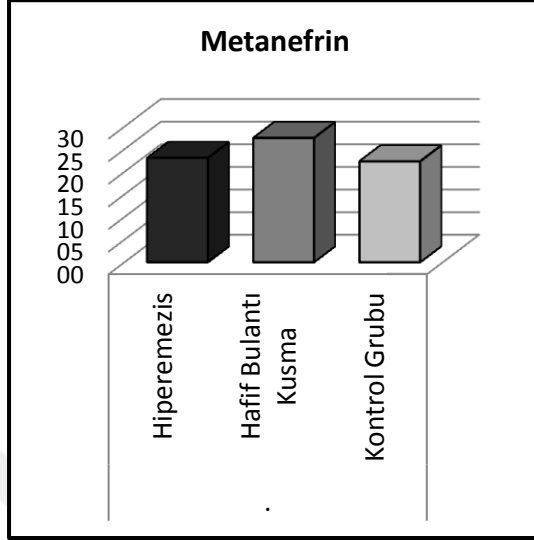
\* Hafif Bulantı-Kusma grubu ile fark p < 0.05 / ‡ Kontrol grubu ile fark p < 0.05

Hiperemezis ve kontrol grubunda dopamin değeri kusma grubundan anlamlı (p < 0.05) olarak daha düşüktü. Hiperemezis ve kusma grubu arasında dopamin değeri anlamlı (p > 0.05) farklılık göstermemiştir (Tablo 11)(Grafik 2).



**Grafik 2:** Dopamin değerlerinin karşılaştırılması

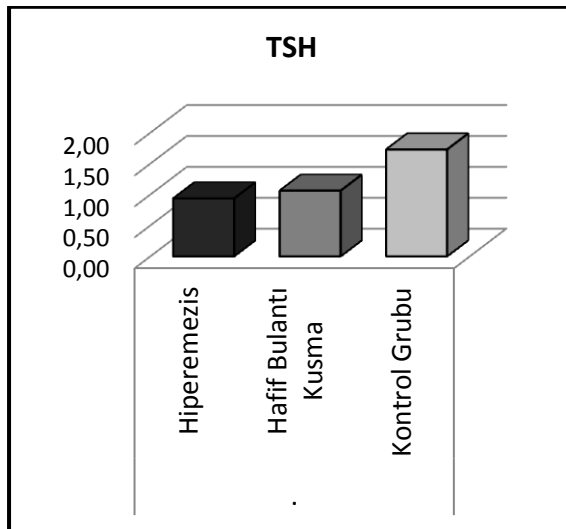
Bulantı-kusma grubunda metanefrin değeri hiperemezis ve kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. Hiperemezis ve kontrol grubundan metanefrin değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 11)(Grafik 3).



**Grafik 3:** Metanefrin değerlerinin karşılaştırılması

Hiperemezis ve kusma grubu arasında noradrenalin ve normetanefrin değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 11).

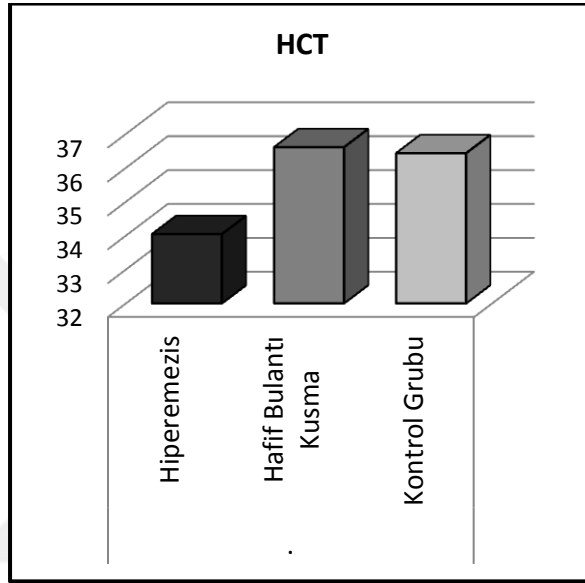
Hiperemezis ve kusma grubunda TSH değeri kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. Hiperemezis ve kusma grubu arasında TSH değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 8)(Grafik 4).



**Grafik 4:** TSH değerlerinin karşılaştırılması

Hiperemezis ve kusma grubu arasında FT4 değeri, AST değeri, ALT değeri, sodyum değeri, potasyum değeri, klor değeri, Hb değeri, PLT değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir.(Tablo 11)

Hiperemezis grubunda HCT değeri Kontrol ve Bulantı-Kusma grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. Bulantı-Kusma ve kontrol grubundan HCT değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir (Tablo 11)(Grafik 5).



**Grafik 5:** HCT değerlerinin karşılaştırılması



## 5. TARTIŞMA

Gebelik bulantı kusması gebelik sırasında sıkça görülen, fiziksel ve psikolojik morbiditeleri olan bir durumdur(1). Birçok gebede gebeliğin 16. Haftasına kadar hafif derecede bulantı kusma görülebilir fakat bazı gebelerde bu durum diyet değişiklikleri ve farmakolojik tedaviye yanıt vermeyecek kadar şiddetlidir.

Hiperemesis gravidarumda ilk trimesterdeki hormonların ani değişim ve yükselişinin etkileri üzerinde durulmuş olup, muhtemel uyarılar human koryonik gonadotropin (hCG), östrojenler, progesteron, leptin, plasental büyüme hormonu, prolaktin, tiroksin ve adrenokortikal hormonlardır(12)

Serotonin reseptörleri serotonerjik taşınmayı düzenlemektedir. 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerinin uyarılması bir takım etkilere yol açar bunlar; bulantı, baş ağrısı, gastrointestinal sistem yakınmaları ve diyaredir. Bu etkilerini beyin sapı kusma merkezindeki ve hipotalamik yollardaki etkileriyle yapar. 5-HT<sub>3</sub> santral sinir sisteminde asetilkolin ve dopaminin salınmaları üzerinde etkilidir. 5-HT<sub>3</sub> antagonistlerinden ondansetronun kemoterapi ile ilişkili bulantıyı kontrol etmede, hiperemesis gravidarumda ve dirençli bulantı kusma vakalarında etkin olduğu saptanmıştır(16).

Santral sinir sisteminde norepinefrin ve serotonin karşılıklı etkileşim içindedir. Bu etkileşme iki şekilde olur: presinaptik ve postsinaptik etkileşme. Presinaptik etkileşme ile serotonin salgısı inhibe olur. Postsinaptik etkileşme ile ise serotonin salgısı artar(17).

Serotoninin bulantı kusma ile olan ilişkisi son zamanlarda bu konuda yapılan çalışmaları arttırmıştır. Cengiz H. ve Ark. yaptığı bir çalışmada hiperemesis gravidarumda kanda serotonin seviyelerinin arttığı tespit edilmiş olup (18), katekolamin metabolitleri ile ilişkisinin gösterildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda serotonin ve katekolaminlerin vücuttaki etkileşimlerinden yola çıkılarak, hiperemesis gravidarum, hafif bulantı kusma ve sağlıklı ilk trimester gebelerin kanlarında serotonin ve katekolamin metabolitleri seviyeleri ölçülerek,

bulunan değerlerin hastalığın şiddetiyle ilişkisi olup olmadığının araştırılması ve elde edilen değerlerden yola çıkılarak dirençli hiperemezis gravidarum hastalarında tedavi modalitelerinde yapılabilecek muhtemel değişikliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Her 3 grupta bakılan parametreler; hastaların yaşı, kaçınıcı gebelikleri olduğu , ek hastalıklarının olup olmadığı, tiroid fonksiyon testleri, hemogram (wbc, hb, plt), biyokimya(AST-ALT, serum iyonları) değerleri, kanda serotonin değerleri, kanda katekolamin metabolitleri değerleridir. Çalışmamıza bulantı kusma şikayeti olup hospitalize edilen fakat tam idrar tahlilinde keton negatif olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmamızda bakılan parametreleri tek tek değerlendirecek olursak ; Hiperemezis, bulantı-kusma, kontrol grubu arasında hastaların yaşları, gravida sayısı, parite sayısı, boy, kilo, BMI değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. 1. Grup hiperemezis gravidarumda ortalama yaş  $29.2 \pm 5.7$ , 2. Grup bulantı kusma hastalarında ortalama yaş  $28.4 \pm 5.6$ , 3. Grup sağlıklı ilk trimester gebelerde ortalama yaş  $27.1 \pm 5.6$  bulunmuştur. Ortalama yaş açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Şimşek ve Ark. Yaptığı bir çalışmada da benzer özellikler bulunmuştur(110). Öte yandan Mete ve Ark. Yaptığı bir çalışmada hiperemezis gravidarumun daha çok genç yaşlardaki gebeleri etkilediğı bulunmuştur(111).

BMI değerleri 1. Grupta ortalama  $24.7 \text{ kg/m}^2$ , 2.grupta  $25.5 \text{ kg/m}^2$ , kontrol grubunda  $25.2 \text{ kg/m}^2$  olarak bulunmuş olup anlamlı farklılık görülmemiştir. Yapılan çalışmalardan bazılarında hiperemezis gravidarumlu gebelerin BMI leri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş olup(40) öte yandan BMI açısından anlamlı bir fark bulamayan çalışmalar da mevcuttur(112).

Hiperemezis gravidarumda, hCG ve TSH in alfa subunitlerinin ortaklığı ve reseptör benzerliği nedeniyle hCG nin tirotropik etkisi görülmesi normaldir. Bu benzerlik serumda yüksek sT3, sT4 ve düşük TSH değerlerinin görüldüğü Geçici Gestasyonel Hipertirodizm(GGH)e yol açabilir(113).

Çalışmamızda sT4 ortalama değerleri açısından her üç alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır( $p > 0,05$ ). Öte yandan bakılan TSH değerleri hiperemezis ve kusma grubunda kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ )

olarak daha yüksek bulunmuş olup, hiperemezis ve kusma grubu arasında TSH değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Hiperemezis gravidarum tanılı 67 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların 2/3ünde biyokimyasal geçici hipertiroidizm saptanmıştır(89).

Gruplar arasında FT4 değeri, AST değeri, ALT değeri, sodyum değeri, potasyum değeri, klor değeri, Hb değeri, PLT değeri açısından anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık bulunmamıştır. Öte yandan Hiperemezis grubunda HCT değeri Kontrol ve Bulantı-Kusma grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha düşüktü. Bulantı-Kusma ve kontrol grubunda HCT değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir.

Yaptığımız çalışmada hiperemezis, bulantı-kusma, kontrol grubu arasında serotinin değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Öte yandan 2014 yılında Cengiz ve Ark. yaptığı bir çalışmada hiperemezis grubunda serotonin seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(18).

Biz yaptığımız çalışmada serotonin seviyelerinin yanısıra katekolamin metabolitlerinin seviyelerini de inceledik.

Hiperemezis, bulantı-kusma, kontrol grubu arasında serotinin , adrenalin, nöradrenalin, normetanefrin değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir.

Katekolaminler tirozin aminoasidinden sentezlenirler. Katekolamin sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan tirozinin DOPA'ya (dihidroksifenil alanin) dönüşümü Tirozin hidroksilaz enzimi ile sağlanır(105). DOPA, DOPA dekarboksilaz ile dopamine dönüşür. DOPA dekarboksilaz sitoplazmik bir enzimdir (106). Dopaminin hormon yada nörotransmitter olarak kullanılacağı durumlarda katekolamin sentezi kullanılacağı hücrede tamamlanır. Ancak adrenal medulla ve sempatik sinir sisteminde noradrenalin ve adrenaline dönüşür. Dopamin motor ve duyuşsal koordinasyonda, hareketlerin başlatılmasında ve ödül algısı ile ilişkilidir. Dopamin kan beyin bariyerini geçemediğinden merkezi sinir sistemine etki etmez. Beyinde dopamin, etkisini birçok reseptörü (başlıca D1 ve D2) aktive ederek dopamin salınımı sağlayan bir nörotransmitterdir. Ayrıca D2 ve D3 reseptörleri bulantı kusma patofizyolojisinde rol oynar. Yaptığımız çalışmada hiperemezis ve

kusma grubunda dopamin deęeri kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha dūřüktü.

Ayrıca yaptığımız çalışmada bulantı-Kusma grubunda metanefrin değeri hiperemesis ve kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yūksekti.



## 6. SONUÇ

Yapmış olduğumuz “Hiperemezis Gravidarum Tanılı Gebelerde kanda serotonin ve katekolamin metabolitleri seviyelerinin hastalığın şiddeti üzerine etkisinin değerlendirilmesi “ adlı çalışmamızda dopamin değerleri hiperemezis gravidarum ve bulantı kusması olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edildi, adrenalın metaboliti olan metanefrinin bulantı kusması olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda kan serotonin düzeyi daha önce Cengiz ve ark. tarafından yapılmış çalışmadan farklı olarak hiçbir grupta anlamlı farklılık göstermemiştir. Daha önce katekolamin metabolitleri ve hiperemezis gravidarum şiddeti arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda dopamin değerlerini hiperemezis gravidarum ve bulantı kusması olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük tespit ettik, onun dışında adrenalın metaboliti olan metanefrini bulantı kusması olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik.

HEG tanılı gebelerde yapılmış diğer çalışmalara uygun olarak bizim çalışmamızda Geçici Gestasyonel Hipertirodizm ile uyumlu laboratuvar verileri elde edilmiştir.

Bu çalışmanın verileri dirençli hiperemezis gravidarum hastalarında yeni tedavi yöntemlerine öncülük etmesi açısından fikir verici olabilir. Serotonin değerlerinde gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen 5HT3 reseptör antagonisti Ondansetron HEG hastalarında başarıyla kullanılmaktadır. Dopaminerjik sistem üzerinde etkili ilaçların hiperemezis ve bulantı kusma grubunda anlamlı düşük saptanmasının tedavi modaliteleri üzerinde etkili olabilir. Yine metanefrinin hiperemezis ve bulantı kusma grubunda anlamlı yüksek tespit edilmesi dirençli hiperemezis gravidarum vakaları için tedavide yol gösterici olabilir. Bu konuda daha geniş hasta gruplarına ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ebrahimi N, Maltepe C, Einarson A. Optimal management of nausea and vomiting of pregnancy. *International Journal of Women's Health*. 2010.
2. Bülbül M, Kaplanoğlu M, Arslan Yıldırım E, Yılmaz B. Hiperemesis Gravidarum. *Arşiv Kaynak Tarama Derg*. 2017;
3. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: A prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;
4. Gabra A. Updates in Management of Hyperemesis Gravidarum. *Crit Care Obstet Gynecol*. 2018;
5. 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;
6. Chihara H, Otsubo Y, Yoneyama Y, Sawa R, Suzuki S, Power GG, et al. Basal metabolic rate in hyperemesis gravidarum: Comparison to normal pregnancy and response to treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;
7. Vikanes A, Grjibovski AM, Magnus P, Vangen S. Variations in prevalence of hyperemesis gravidarum by country of birth: A study of 900,074 pregnancies in Norway, 1967—2005. *Scand J Public Health*. 2008;
8. Einarson TR, Piwko C, Koren G. Prevalence of nausea and vomiting of pregnancy in the USA: A meta-analysis. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*. 2013.
9. Cedergren M, Brynhildsen J, Josefsson A, Sydsjö A, Sydsjö G. Hyperemesis gravidarum that requires hospitalization and the use of antiemetic drugs in relation to maternal body composition. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;
10. Depue RH, Bernstein L, Ross RK, Judd HL, Henderson BE. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome, and other maternal factors: A seroepidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;
11. Kauppila A, Ylikorkala O, Järvinen PA, Haapalahti J. THE FUNCTION OF THE ANTERIOR PITUITARY- ADRENAL CORTEX AXIS IN HYPEREMESIS GRAVIDARUM. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1976;
12. Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Human Reproduction Update*. 2005.
13. Tsang IS, Katz VL, Wells SD. Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum. *Int J Gynecol Obstet*. 1996;

14. Jebali F, Lejri S, Salem AB. A rare complication of vomiting in pregnancy: Wernicke encephalopathy. *Revue Neurologique*. 2017.
15. Saxena PR. Serotonin receptors: Subtypes, functional responses and therapeutic relevance. *Pharmacology and Therapeutics*. 1995.
16. Cheng CHK, Costall B, Naylor RJ, Rudd JA. The effect of 5-HT receptor ligands on the uptake of [3H]5-hydroxytryptamine into rat cortical synaptosomes. *Eur J Pharmacol*. 1993;
17. Nathan KI, Musselman DL SA ve ark. Biology of mood disorders, Textbook of Psychopharmacology. In 1995. p. 439–78.
18. Cengiz H, Dagdeviren H, Caypinar SS, Kanawati A, Yildiz S, Ekin M. Plasma serotonin levels are elevated in pregnant women with hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2015 Jun [cited 2019 Sep 24];291(6):1271–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25502185>
19. Bennett TA, Kotelchuck M, Cox CE, Tucker MJ, Nadeau DA. Pregnancy-associated hospitalizations in the United States in 1991 and 1992: A comprehensive view of maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;
20. Källén B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1987;
21. Vida G, Sulyok E, Ertl T, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Böger SM. Plasma asymmetric dimethylarginine concentration during the perinatal period. *Neonatology*. 2007;
22. Ismail SK, Kenny L. Review on hyperemesis gravidarum. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;
23. Schiff M, Reed S, Daling J. The sex ratio of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008;
24. Vikanes Å, Skjærven R, Grjibovski AM, Gunnes N, Vangen S, Magnus P. Recurrence of hyperemesis gravidarum across generations: Population based cohort study. *BMJ*. 2010;
25. Smith AS, Huang WY, Wong G, Levine D. Placental Chorangiomas Associated with Markedly Elevated Maternal Chorionic Gonadotropin: A Case Report. *J Reprod Med Obstet Gynecol*. 2003;
26. Barnea ER KM. Spontaneous, gonadotropin-releasing hormone -induced, and progesterone-inhibited pulsatile secretion of human chorionic gonadotropin in the first trimester placenta in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;69:215.
27. L D-C. Amplitude regulation of episodic release, in vitro biological to immunological ratio, and median charge of human chorionic gonadotropin in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:890.

28. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995;
29. Dypvik J, Pereira AL, Tanbo TG, Eskild A. Maternal human chorionic gonadotrophin concentrations in very early pregnancy and risk of hyperemesis gravidarum: A retrospective cohort study of 4372 pregnancies after in vitro fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;
30. Järnfelt-Samsioe A , Eriksson B , Leissner KH SG. Gallbladder disease related to use of oral contraceptives and nausea in pregnancy. *South Med J.* 1985;
31. Snell LH, Haughey BP, Buck G, Marecki MA. Metabolic crisis: Hyperemesis gravidarum. *J Perinat Neonatal Nurs.* 1998;
32. Walsh JW, Hasler WL, Nugent CE, Owyang C. Progesterone and estrogen are potential mediators of gastric slow-wave dysrhythmias in nausea of pregnancy. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 1996;
33. Goodwin TM, Hershman JM, Cole L. Increased concentration of the free  $\beta$ - subunit of human chorionic gonadotropin in hyperemesis gravidarum. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;
34. 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;
35. Tan JYL, Loh KC, Yeo GSH, Chee YC. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2002;
36. North RA, Whitehead R, Larkins RG. Stimulation by human chorionic gonadotropin of prostaglandin synthesis by early human placental tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;
37. Koh SD, Sanders KM, Ward SM. Spontaneous electrical rhythmicity in cultured interstitial cells of Cajal from the murine small intestine. *J Physiol.* 1998;
38. Koch KL, Stern RM, Vasey M, Botti JJ, Creasy GW, Dwyer A. Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. *Dig Dis Sci.* 1990;
39. Minagawa M, Narita J, Tada T, Maruyama S, Shimizu T, Bannai M, et al. Mechanisms underlying immunologic states during pregnancy: Possible association of the sympathetic nervous system. *Cell Immunol.* 1999;
40. Leylek OA, Toyaksi M, Erselcan T, Dokmetas S. Immunologic and biochemical factors in hyperemesis gravidarum with or without hyperthyroxinemia. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;
41. Tiran D. Nausea and vomiting in pregnancy: Safety and efficacy of self-administered complementary therapies. *Complement Ther Nurs Midwifery.* 2002;



42. Sherman PW, Flaxman SM. Nausea and vomiting of pregnancy in an evolutionary perspective. In: American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2002.
43. Dökmeçi F, Engin-Üstün Y, Üstün Y, Kavas GÖ, Kocatürk PA. Trace Element Status in Plasma and Erythrocytes in Hyperemesis Gravidarum. J Reprod Med Obstet Gynecol. 2004;
44. Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A. Age at Establishment of Helicobacter pylori Infection and Gastric Carcinoma, Gastric Ulcer, and Duodenal Ulcer Risk. Cancer Res. 1995;
45. Karadeniz RS, Ozdegirmenci O, Altay MM, Solaroglu A, Dilbaz S, Hizel N, et al. Helicobacter pylori seropositivity and stool antigen in patients with hyperemesis gravidarum. Infect Dis Obstet Gynecol. 2006;
46. Cevrioglu AS, Altindis M, Yilmazer M, Fenkci IV, Ellidokuz E, Kose S. Efficient and non-invasive method for investigating Helicobacter pylori in gravida with hyperemesis gravidarum: Helicobacter pylori stool antigen test. J Obstet Gynaecol Res. 2004;
47. Lancu I, Kotler M, Spivakh B, Radwanh M, Weizman A. Psychiatric aspects of hyperemesis gravidarum. Psychother Psychosom. 1994;
48. Kuo SH, Wang RH, Tseng HC, Jian SY, Chou FH. A Comparison of Different Severities of Nausea and Vomiting During Pregnancy Relative to Stress, Social Support, and Maternal Adaptation. J Midwifery Women's Heal. 2007;
49. Corey LA, Berg K, Solaas MH, Nance WE. The epidemiology of pregnancy complications and outcome in a norwegian twin population. Obstet Gynecol. 1992;
50. Black FO. Maternal susceptibility to nausea and vomiting of pregnancy: Is the vestibular system involved? In: American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2002.
51. Heinrichs LR. Linking olfaction with nausea and vomiting of pregnancy, recurrent abortion, hyperemesis gravidarum, and migraine headache. In: American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2002.
52. hiperemezis gravidarum tedavisinde güncel yaklaşımlar. SDÜ Sağlık Bilim Derg. 2014;
53. Klinikleri T, Gynecol J. GEBELİKTE BULANTI-KUSMA YAKINMASI OLAN HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ Selim BÜYÜKKURT ve ark. 2008.
54. Koch KL, Frissora CL. Nausea and vomiting during pregnancy. Gastroenterol Clin North Am [Internet]. 2003 Mar [cited 2019 Sep 28];32(1):201–34, vi. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12635417>

55. Cüneyt İ. gebelikte bulantı kusması olan kadınların hastaneye yatış endikasyonunun belirlenmesinde puqe (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) skorlaması ile fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması dr. mete sucu uzmanlık tezi tez danışmanı.
56. 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. In: American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2002.
57. Swallow BL, Lindow SW, Masson EA, Hay DM. Development of an instrument to measure nausea and vomiting in pregnancy. J Obstet Gynaecol [Internet]. 2002 Sep [cited 2019 Sep 30];22(5):481–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12521412>
58. Treatment and outcome of nausea and vomiting of pregnancy - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Oct 1]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-outcome-of-nausea-and-vomiting-of-pregnancy?search=hyperemesis gravidarum treatment&source=search\\_result&selectedTitle=1~135&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-outcome-of-nausea-and-vomiting-of-pregnancy?search=hyperemesis%20gravidarum%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~135&usage_type=default&display_rank=1)
59. Bender DA. Non-nutritional uses of vitamin B 6 . Br J Nutr. 1999;
60. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. Hyperemesis gravidarum: a current review. Am J Perinatol [Internet]. 2000 [cited 2019 Sep 30];17(4):207–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11041443>
61. Siu SSN, Yip S-K, Cheung CW, Lau TK. Treatment of intractable hyperemesis gravidarum by ondansetron. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]. 2002 Oct 10 [cited 2019 Sep 30];105(1):73–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12270570>
62. Leathem AM. Safety and efficacy of antiemetics used to treat nausea and vomiting in pregnancy. Clinical Pharmacy. 1986.
63. Einarson A, Koren G, Bergman U. Nausea and vomiting in pregnancy: A comparative European study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1998;
64. Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: A randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2010;
65. Abas MN, Tan PC, Azmi N, Omar SZ. Ondansetron compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: A randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2014;
66. Harrington RA, Hamilton CW, Brogden RN, Linkewich JA, Romankiewicz JA, Heel RC. Metoclopramide: An Updated Review of its Pharmacological Properties and Clinical Use. Drugs. 1983;

67. Safari HR, Fassett MJ, Souter IC, Alsulyman OM, Goodwin TM. The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1998 Oct [cited 2019 Sep 30];179(4):921–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9790371>
68. Nelson-Piercy C, Fayers P, de Swiet M. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. *BJOG* [Internet]. 2001 Jan [cited 2019 Sep 30];108(1):9–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11213010>
69. Yost NP, McIntire DD, Wians FH, Ramin SM, Balko JA, Leveno KJ. A randomized, placebo-controlled trial of corticosteroids for hyperemesis due to pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003;
70. Briggs GG, Freeman RK YS. *Drugs in pregnancy and lactation*, 4th ed. 1994.
71. Shepard TH, Brent RL, Friedman JM, Jones KL, Miller RK, Moore CA, et al. Update on new developments in the study of human teratogens. *Teratology*. 2002.
72. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet*. 1999;
73. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. 2000;
74. Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: A case-control study. *Teratology*. 1998;
75. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P, et al. First Trimester Exposure to Corticosteroids and Oral Clefts. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2003;
76. Safari HR, Alsulyman OM, Gherman RB, Goodwin TM. Experience with oral methylprednisolone in the treatment of refractory hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;
77. McParlin C, O'Donnell A, Robson SC, Beyer F, Moloney E, Bryant A, et al. Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: A systematic review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016.
78. Klausner CK, Fox NS, Istwan N, Rhea D, Rebarber A, Desch C, et al. Treatment of severe nausea and vomiting of pregnancy with subcutaneous medications. *Am J Perinatol*. 2011;
79. Gill SK, Maltepe C, Mastali K, Koren G. The Effect of Acid-Reducing Pharmacotherapy on the Severity of Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Obstet Gynecol Int*. 2009;

80. Mahadevan U. Gastrointestinal medications in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;
81. Siu SSN, Yip SK, Cheung CW, Lau TK. Treatment of intractable hyperemesis gravidarum by ondansetron. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;
82. Management of nausea and vomiting in pregnancy. *BMJ [Internet].* 2011 Jun 28 [cited 2019 Oct 1];342(jun28 3):d4018–d4018. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.d4018>
83. Peled Y, Melamed N, Hirsch L, Pardo J, Wiznitzer A, Yogev Y. The impact of total parenteral nutrition support on pregnancy outcome in women with hyperemesis gravidarum. *J Matern Neonatal Med.* 2014;
84. Holmgren C, Aagaard-Tillery KM, Silver RM, Porter TF, Varner M. Hyperemesis in pregnancy: An evaluation of treatment strategies with maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;
85. Bischoff SC, Renzer C. Nausea and nutrition. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.* 2006.
86. 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):483–90.
87. Koretz RL, Rotblatt M. Complementary and alternative medicine in gastroenterology: The good, the bad, and the ugly. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2004.
88. Koch KL, Frissora CL. Nausea and vomiting during pregnancy. *Gastroenterology Clinics of North America.* 2003.
89. 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;
90. TM G. A practical approach to hyperemesis gravidarum. *Contemp Ob Gyn.* 2004;
91. Spruill SC, Kuller JA. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke's encephalopathy. *Obstet Gynecol.* 2002;
92. Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, Basso G, Facchinetti F. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: Background, case report, and review of the literature. *Obstetrical and Gynecological Survey.* 2006.
93. Johns T. Protecting Your Baby-to-Be: Preventing Birth Defects in the First Trimester . Margie Profet . *Q Rev Biol.* 1996 Jun;71(2):277–277.
94. Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: a review.

95. L Tamam TZ. No Title. *Klin Psikiyat Derg.* 2002;5(Ek 4):12-18.
96. Garattini S, Mennini T, Samanin R. Reduction of food intake by manipulation of central serotonin: Current experimental results. In: *British Journal of Psychiatry.* 1989.
97. Bailer UF, Frank GK, Henry SE, Price JC, Meltzer CC, Becker C, et al. Serotonin transporter binding after recovery from eating disorders. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;
98. Rosenbaum DM, Rasmussen SGF, Kobilka BK. The structure and function of G-protein-coupled receptors. *Nature.* 2009.
99. Galligan JJ. Ligand-gated ion channels in the enteric nervous system. *Neurogastroenterology and Motility.* 2002.
100. Rinaman L. Ascending projections from the caudal visceral nucleus of the solitary tract to brain regions involved in food intake and energy expenditure. *Brain Research.* 2010.
101. Leibowitz SF, Sladek C, Spencer L, Tempel D. Neuropeptide Y, epinephrine and norepinephrine in the paraventricular nucleus: Stimulation of feeding and the release of corticosterone, vasopressin and glucose. *Brain Res Bull.* 1988;
102. Roman CW, Derkach VA, Palmiter RD. Genetically and functionally defined NTS to PBN brain circuits mediating anorexia. *Nat Commun.* 2016;
103. Moret C, Briley M. The importance of norepinephrine in depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;
104. Martin GE, Myers RD. Evoked release of [<sup>14</sup>C]norepinephrine from the rat hypothalamus during feeding. *Am J Physiol.* 1975;
105. Whiteley JM. Foliates and pterins. Vol. 2 chemistry and biochemistry of pterins. *Trends Biochem Sci.* 1986;
106. Kapatos G, Zigmond M. DOPAMINE BIOSYNTHESIS FROM L- TYROSINE AND L- PHENYLALANINE IN RAT BRAIN SYNAPTOSOMES: PREFERENTIAL USE OF NEWLY ACCUMULATED PRECURSORS. *J Neurochem.* 1977;
107. NAGATSU T, LEVITT M, UDENFRIEND S. TYROSINE HYDROXYLASE. THE INITIAL STEP IN NOREPINEPHRINE BIOSYNTHESIS. *J Biol Chem.* 1964;
108. Leibowitz SF. Adrenergic stimulation of the paraventricular nucleus and its effects on ingestive behavior as a function of drug dose and time of injection in the light-dark cycle. *Brain Res Bull.* 1978;
109. Berecek KH, Brody MJ. Evidence for a neurotransmitter role for epinephrine derived from the adrenal medulla. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 1982;

110. Şimşek Y, Çelik Ö, Yılmaz E, Karaer A, Yildirim E, Yoloğlu S. Assessment of anxiety and depression levels of pregnant women with hyperemesis gravidarum in a case-control study | Hiperemesis gravidarum'lu gebelerde anksiyete ve depresyon siki{dotless}kli{dotless}đi{dotless}ni{dotless}n bir olgukontrol çali{dotless}şmas. J Turkish Ger Gynecol Assoc. 2012;
111. Mete S, Gökçe G. Gebelikte bulanti-kusma, etkileyen faktörler ve yaklaşımlar. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi. 2007.
112. Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Erratum: Hyperemesis gravidarum, a literature review (Human Reproduction Update (2005) vol. 11 (527-539)). Human Reproduction Update. 2007.
113. Utiger RD. Maternal hypothyroidism and fetal development. New England Journal of Medicine. 1999.



## 8. EKLER

### EK 1: KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARAR FORMU

#### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		" Hiperemesis Gravidarum Hastalarında Kanda Serotonin Ve Katekolamin Metabolitleri Seviyelerinin Hastalığın Şiddeti Üzerine Etkisinin Araştırılması "
YARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B.Ü.İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Abdurrahman Nafiz Gülman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili:(6225)-(6841)-(6220)
	FAKS	0 (212) 459 62 30
	E-POSTA	ieahetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Op.Dr.Işık KABAN				
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum				
	KOORDİNATOR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	S.B.Ü. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi				
	DESTEKLEYİCİ					
	DESTEKLİYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ/YA PROJ. YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (T.C.BİTAK vb. gibi kayıtlardan destek alınır için)					
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>			
FAZ 4		<input type="checkbox"/>				
	Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>				
	İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
	Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>		

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BELGELENDİRİLMİŞ GÜVENLİLİK OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BİY. MAT. TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PIŞKINPAŞA  
İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

## EK 2: TEZ KONUSU ONAY FORMU

### SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı:	Dr. Ece SINACI
TC Kimlik No:	15641593958
Uzmanlık Dalı(Anadal):	Kadın Hastalıkları ve Doğum
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	İstanbul SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

**Prof. Dr. İsmail ÖZDEMİR**  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	11.12.2019
Karar No:	198
Tez Konusu:	<input checked="" type="checkbox"/> Uygundur. <input type="checkbox"/> Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. <input type="checkbox"/> Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. <input type="checkbox"/> Uygun değildir.

Ek:  
1-Tez konusu onay formu  
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu



### **EK 3: ÖZGEÇMİŞ**

**Adı Soyadı:** Ece Sınacı

**Doğum Tarihi ve Yeri:** 17.09.1989 Malatya

**Medeni Durumu:** Evli

**Adres:** Soğanlık yeni mah. Aheste sk. No:1 Kentplus C Blok Daire: 109 Kartal -  
ISTANBUL

**Mezun olduğu Tıp Fakültesi:** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi(2008-  
2014)

**Görev Yerleri:** Ağrı Tutak İlçe Devlet Hastanesi Acil (Eylül 2014-Mayıs 2015)

Ağrı Eleşkirt İlçe Devlet Hastanesi Acil (Haziran 2015-Ağustos 2015)

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi (Ağustos 2015- Halen)

**Yabancı Diller:** İngilizce, Almanca