

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

HİPEREMEZİS GRAVİDARUM HASTALARINDA VE
NORMAL GEBELERDE
KAN BİOTİN SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Ayşe Büşra ÖNDER

Trabzon, 2017

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

HİPEREMEZİS GRAVİDARUM HASTALARINDA VE
NORMAL GEBELERDE
KAN BİOTİN SEVİYELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Ayşe Büşra ÖNDER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Süleyman GÜVEN

Trabzon, 2017

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmam ve asistanlık eğitimim süresince her konuda sabır ve içtenlikle desteğini gördüğüm, sahip olduğu bilgi birikimi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, hekim olarak örnek aldığım, yüksek enerjisiyle yoluma ışık tutan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Süleyman GÜVEN'e en derin saygı ve sükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi ve yardımdan dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Hasan BOZKAYA'ya; Sn. Prof. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN'e, Sn. Prof. Dr. Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU'na, Sn. Doç. Dr. Cavit KART'a ve Sn. Doç. Dr. Turhan ARAN'a;

Tez çalışmamda bana yardımcı olan değerli arkadaşım Sn. Op. Dr. Kübra BAKİ ERİN'e;

Bu çalışmanın oluşumunda katkıları olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sn. Doç. Dr. Ahmet MENTEŞE ve Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyesi Sn. Yard. Doç. Dr. Selim DEMİR'e;

Aynı çalışma ortamını paylaştığım, iyi ve zor günleri birlikte aştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, ebelerimize, teknisyenlerimize ve tüm personelimize;

Ve tabii ki tüm hayatım boyunca bana emek veren, hep yanımda olan, aile olmanın değerini her geçen gün daha da hissettiren sevgili aileme ve tüm dostlarıma;

en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

Rahmetli babam Prof. Dr. Ekin ÖNDER'e ithafen...

Dr. Ayşe Büşra ÖNDER

Trabzon, 2017

ÖZET

Hiperemezis Gravidarum Hastalarında ve Normal Gebelerde Kan Biotin Seviyelerinin Karşılaştırılması, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Uzmanlık Tezi, Trabzon, 2017

Amaç: Bu çalışmada amaç, farklı şiddette hiperemezis gravidarum bulguları gösteren hastalarda ve kontrol grubunda serum biotin düzeylerini tespit etmek ve böylece biotin eksikliğunün hiperemezis gravidarum etyopatogenezindeki yerini ortaya koymaktır.

Materyal ve Yöntem: 01 Mart 2016- 01 Şubat 2017 arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniği'ne başvuran 18-35 yaş arası toplam 170 gebe araştırma kapsamına alındı. Hiperemezis gravidarum (HG) olguları Modifiye PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea) sınıflamasına göre gruplandırıldı. Hafif derecede HG hastalığı olan 30, orta derecede HG hastalığı olan 30, ağır derecede HG hastalığı olan 30 ve herhangi risk faktörü olmayan 80 gebe kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Kan örneklerinde serum biotin seviyeleri ticari ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) kitleri kullanılarak üretici firmanın direktifleri doğrultusunda spektrofotometrik olarak belirlendi. Tüm veriler SPSS 13.0 paket programında kodlanarak girildi. One-Way ANOVA Testi ve Pearson Korelasyon Analizi Testi ile bilgisayar ortamında istatistiksel analiz yapıldı. *P* değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Araştırma gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmasında demografik ve klinik özellikler (yaş, gebelik haftası, gravida, parite, VKİ) açısından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Tüm hiperemezis gravidarum gruplarında kontrol grubuna göre serum biotin düzeyleri belirgin olarak istatistiksel anlamlı düşük çıkmıştır (Hafif HG vs. kontrol grubu için $P=0.014$, orta HG vs. kontrol grubu için $P<0.001$, ağır HG vs. kontrol grubu için $P<0.001$). Hiperemezis gravidarum şiddeti arttıkça ortalama serum biotin düzeyleri de düşüş göstermektedir.

Sonuç: Bu tez çalışması hiperemezis gravidarum etyopatogenezinde biotin eksikliğunün rol oynayabileceğini ortaya koyan literatürdeki ilk çalışmadır. Biotin seviyesinin hiperemezis gravidarumun öngörülmesi, önlenmesi ya da tedavisindeki yerini ortaya koyabilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hiperemezis gravidarum, biotin, Modifiye PUQE, gebelik

SUMMARY

The Comparison of Blood Biotin Levels in Women with Hyperemesis Gravidarum and Normal Pregnant Women, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Thesis in Obstetrics and Gynecology, Trabzon, 2017

Objectives: The aims of this study are to assess serum biotin levels in patients with hyperemesis gravidarum and in the control group; and thus to investigate the role of serum biotin deficiency in the pathogenesis of hyperemesis gravidarum.

Materials and Method: A total of 170 pregnant women between the ages of 18-35 years old who were examined in the Polyclinic of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty of Karadeniz Technical University between 01 March 2016 and 01 February 2017 were included for this prospective study. Hyperemesis gravidarum (HG) cases were grouped according to Modified PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea) Index. Thirty pregnant women with mild HG disease, 30 pregnant women with moderate HG disease, 30 pregnant women with severe HG disease, and 80 pregnant women without any risk factors were included for this study. In both groups, serum biotin levels were measured spectrophotometrically using commercial ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) kits in the direction of the manufacturer's instructions. All data were coded in the SPSS 13.0 package program. For statistical analysis, One-way Variance Analysis (Anova) Test and Pearson Correlation Analysis Test were used. P value <0.05 was considered statistically significant.

Results: There were no statistically significant differences in demographic and clinical characteristics (age, gestational week, gravida, parity, BMI) between the study groups and the control group. Serum biotin levels in all hyperemesis gravidarum groups were statistically significantly lower than control group (P = 0.014 for mild HG versus control, P <0.001 for moderate HG versus control, P <0.001 for severe HG versus control). Negative correlation between hyperemesis gravidarum severity and serum biotin levels was found.

Conclusion: In conclusion, this thesis is the first study that show that biotin deficiency may have a role in the etiopathogenesis of hyperemesis gravidarum. Further studies are needed to determine the value of biotin at the prediction, prevention and treatment of hyperemesis gravidarum.

Key Words: Hyperemesis gravidarum, biotin, Modified PUQE, pregnancy

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	ii
SUMMARY.....	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ.....	v
ŞEKİL ve GRAFİKLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Gebelikte Görülen Bulantı ve Kusmalar ve Hiperemezis Gravidarum.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Etyopatogenez.....	4
2.1.3. Klinik ve Ayırıcı Tanı.....	9
2.1.4. Prognoz ve Komplikasyonlar.....	13
2.1.5. Tedavi.....	15
2.2.1. Biotin ve Fonksiyonları.....	21
2.2.2. Biotin Metabolizması.....	23
2.2.3. Biotin Eksikliği.....	24
2.2.4. Biotin Düzeyinin Değerlendirilmesi.....	27
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	40
7. KAYNAKLAR.....	41
8. EKLER.....	52

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

- DNA: Deoksiribo nükleik asit
- ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
- FDA: Uluslararası Gıda ve İlaç Organizasyonu
- H. pylori: Helikobakter pylori
- HG: Hiperemesis gravidarum
- hCG: Human chorionic gonadotropin
- NSAID: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
- PGE2: Prostoglandin E2
- TSH: Tiroid stimulan hormon
- VKİ: Vücut kitle indeksi
- TPA: Tissue polypeptide antigen, doku polipeptid antijeni
- GGT: Gama glutamiltransferaz
- GH: Growth hormon, büyüme hormonu
- DHEA-S: Dihidroepiandrostenodion sülfat
- NK: Natural killer, doğal öldürücü hücre
- EGG: Elektrogastrogram
- IUMF: İn utero mort fetalis
- PC: Pirüvat karboksilaz
- PCC: Propionil Co A karboksilaz
- β -MCC : β -metil krotonil Co A karboksilaz
- ACC α : Asetil Co A karboksilaz α
- ACC β : Asetil Co A karboksilaz β
- HCS: Holokarboksilazsentaz
- BTD: Biotinidaz
- TPN: Total parenteral nutrisyon

SMVT: Na bağımlı multivitamin taşıyıcısı

PUQE: The Pregnancy-Unique Quantification of Emesis/Nausea

KCL: Potasyum klorür

IV: İntravenöz

AI: Adequate intake, yeterli alım



ŞEKİL ve GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Biotinin biyokimyasal yapısı.....	21
Şekil 2.2: Biotin bağımlı karboksilazların görevleri.....	23
Grafik 3.1: Biotin ölçümünde kullanılan standart grafik.....	31
Grafik 4.1: Araştırma grubuna ait ortalama serum biotin düzeyleri.....	36



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Rhodes Testi.....	11
Tablo 2.2: PUQE Testi.....	12
Tablo 2.3: Modifiye-PUQE Testi.....	12
Tablo 2.4: Gebelikte Dirençli Bulantı- Kusmalarda Ayırıcı Tanı	13
Tablo 2.5: İlaçların teratojenite açısından FDA sınıflaması.....	16
Tablo 2.6: Bulantı ve kusmada kullanılabilen ilaçların teratojenite açısından FDA sınıflaması.....	19
Tablo 2.7: Biotin'in özellikleri.....	22
Tablo 2.8: Yaşlara ve fizyolojik duruma göre günlük yeterli biotin alımı.....	25
Tablo 2.9: İnsan biyolojik sınırlarında normal biotin değerleri.....	28
Tablo 4.1: Araştırma grubuna ait genel klinik özellikler.....	33
Tablo 4.2: Araştırma grubuna ait her dört grup için demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.3: Araştırma grubuna ait her dört grup için serum biotin değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.4: Araştırma grubunda Modifiye PUQE sorularına verilen cevap puanları ile serum biotin değerlerinin korelasyon analizi.....	36

1. GİRİŞ

Gastrointestinal sistem gebelik süresince sık olarak etkilenmekte ve bununla ilgili en sık gözlenen semptom bulantı-kusma olmaktadır. Genellikle sabahları daha sık olan bulantı-kusma, şiddeti değişmekle beraber, gebelerin %70-85'inde görülür (1). Bulantı-kusma, çoğu kez son adet tarihinden itibaren 5. haftada başlar ve 8-12. haftalarda zirveye ulaşır ve daha sonra kendiliğinden azalarak 16. haftaya gelmeden ortadan kalkar. Ancak gebelerin %10'unda semptomlar tüm gebelik boyunca sürmektedir (2).

Hastaların %0,5-2'sinde ise çok daha ağır bir klinik tablo olan hiperemezis gravidarum karşımıza çıkar. Her ne kadar hiperemezis gravidarum (HG) için kesin tanı kriterleri belirtilmemiş olsa da hastalarda asit- baz bozukluğu, elektrolit dengesizliği (hipopotasemi, hipernatremi), dehidratasyon (kan üre azotu, kreatinin bozukluğu), ketonüri ve %5'den fazla kilo kaybı görülür (3,4,5).

Hiperemezis gravidarum, gebeliğin ilk aylarındaki en sık hospitalizasyon nedenlerinin başında gelmektedir (5). Hiperemezis gravidarum, etyopatogenezi henüz net olarak açıklığa kavuşmamış konulardan biridir. 1966 yılından günümüze kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde en fazla gebeliğe bağlı hormonlar sorumlu tutulmuştur. Ek olarak enfeksiyöz, immunolojik, psikolojik, metabolik ve anatomik faktörler üzerinde durulmuş, ancak yapılan tüm araştırmalar etyopatogenezi net olarak açıklayabilmekten uzak kalmışlardır (6).

Hiperemezis gravidarumun olası risk faktörleri arasında; plasental dokunun arttığı durumlar (çoğul gebelik, gestasyonel trofoblastik hastalık), aile hikayesi, önceki gebeliklerde hiperemezis gravidarum öyküsü olması, ilk gebelik, genç yaş, düşük sosyoekonomik düzey ve obezite sayılmaktadır (7).

Biotin, memelilerde 5 karboksilaz enzimi için esansiyel kofaktör olarak görev yapan, suda çözünen bir vitamindir (8,9). Biotine bağımlı çalışan karboksilaz enzimleri, organik asitlerde bikarbonat fiksasyonunu katalizlerler; ve yağ asidi, amino asit ve glukoz metabolizmasında çok önemli roller üstlenirler. Biotin eksikliğine cevaben karboksilaz faaliyetleri orantılı ölçüde azalır (9,10). Gebelerin yaklaşık %50'

sinde diyetle normal biotin alımına rağmen marjinal biotin eksikliği olduğu gösterilmiştir (11-13). Biotin katabolizması ise gebelikte artar (11,14).

Metabolizmada birçok önemli fonksiyonu olan biotinün eksikliğinin bulantı-kusmaya neden olabileceği düşünölmektedir. Kan biotin seviyesinin ölçümü ve standardizasyonundaki zorluklar nedeniyle bugüne kadar literatürde çok az çalışma yer almıştır. Bu çalışmada amaç farklı şiddette Hiperemesis gravidarum bulguları gösteren hastalarda ve kontrol grubunda serum biotin düzeylerini tespit etmek ve böylece biotin eksikliğinin hiperemesis gravidarum etyopatogenezindeki yerini araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebelikte Görülen Bulantı-Kusmalar ve Hiperemezis Gravidarum

Gastrointestinal sistem gebelik sürecinde sık olarak etkilenmekte ve bununla ilgili en sık gözlenen semptom bulantı-kusma olmaktadır. İlk trimesterdeki gebeliklerin yaklaşık %70-85'inde değişik derecelerde bulantı ve kusma olmaktadır (1).

Bu durum gebeliğin seyrini olumsuz yönde etkileyip, yaşam kalitesinin bozulmasına, nütrisyonel ve psikososyal problemlere yol açabilmektedir. Tüm gebeliklerin yaklaşık %35'inde gebelik bulantı ve kusmasına bağlı iş gücü kaybı olmaktadır (15).

Bulantı ve kusma %50 oranında sabahları ve %30-40 oranında tüm gün boyunca devam etmektedir (16). Semptomların sabahları daha kötüleşme eğiliminde olması gebeliğe bağlı bulantı kusmanın 'sabah kusması' olarak adlandırılmasına neden olmuştur.

Semptomlar çoğu kez son adet tarihinden itibaren 5. haftada başlar ve 8-12. haftalarda zirveye ulaşır ve daha sonra kendiliğinden azalarak 16. haftaya gelmeden ortadan kalkar. Ancak gebelerin %10'unda semptomlar tüm gebelik boyunca sürmektedir (2).

Hastaların %1-2'sinde ise çok daha ağır bir klinik tablo olan hiperemezis gravidarum karşımıza çıkar. Her ne kadar hiperemezis gravidarum için kesin tanı kriterleri belirtilmemiş olsa da hastalarda asit- baz bozukluğu, elektrolit dengesizliği (hipopotasemi, hipernatremi), dehidratasyon (kan üre azotu, kreatinin bozukluğu), ketonüri ve %5'den fazla kilo kaybı görülür (3,4).

Hiperemezis gravidarumun insidansı yaklaşık %0,5-2 olarak bildirilmiş olup, gebeliğin ilk aylarındaki en sık hospitalizasyon nedenlerinin başında gelmektedir (5).

2.1.1. Epidemiyoloji

Gebeliklerin büyük çoğunluğunda gebeliğin başında az ya da çok mide bulantısı ve kusma şikayeti olmaktadır (1). Hastaların %0,5-2'sinde de çok daha ağır bir klinik tablo olan hiperemezis gravidarum karşımıza çıkar (5).

Grjibovski ve arkadaşları, hiperemezis gravidarumun popülasyonlara göre görülme insidansının değişken olduğunu, etnik veya ailevi eğiliminin olduğunu göstermişlerdir (17). Gelişmiş batı ülkelerinde ve şehirde yaşayanlarda daha sık görülmekle birlikte Afrika, Alaska, Japonlar hariç Asya toplumlarında ise daha az görülmektedir (18). Risk faktörleri: Vücut kitle indeksinin (VKİ) artması (19), trofoblastik hastalıklar (16), çoğul gebelik (20), önceki gebeliklerde hiperemezis gravidarum olması (20, 21) ve nulliparitedir (19). Sigara içimi (19) ve ileri maternal yaş ile hiperemezis gravidarum arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Hiperemezis gravidarum ile gebeliğin indüklediği hipertansiyon veya preeklampsi arasında bir ilişki bulunamamıştır (21).

Dodds ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada hiperemezis gravidarum nedeniyle hastaneye yatırılan bir kadının bir sonraki gebeliğinde hastaneye yatış oranını yaklaşık %20 olarak bulmuştur (17). Yapılan bir çalışmada ilk gebeliklerinde hiperemezis gravidarum saptanan hastaların ikinci gebeliklerindeki HG riski aynı partnerle %16 iken partner değiştirilmesi durumunda %10,9 olarak bulunmuştur (22).

2.1.2. Etiyopatogenez

Hiperemezis gravidarumun patogenezi net olarak anlaşılamamıştır. Gebeliğin erken dönemindeki hormonal değişikliklerin, bazı metabolik bozuklukların, gastrointestinal sistemdeki motilite bozukluğunun, psikososyal faktörlerin ve son zamanlarda da helicobakter pylorinin (h. pylori) patogeneizde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Hiperemezis gravidarum insidansı çoğul gebelikte ve molar hastalıkta yüksek olduğundan β hCG düzeyi ile ilişkisi öne sürülmüş ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (19, 23-25).

HG etyopatogenezinde rol alabilecek nedenler aşağıda sıralanmıştır;

a. Metabolik ve Endokrin Faktörler

- Human Korionik Gonadotropin (hCG)

Bulantı ve kusma mol hidatiformu olanlarda ve Down sendromlu fetüs taşıyan gebelerde daha sıktır. Bu iki durumda da hCG düzeyleri yüksektir (20). Hiperemesis gravidarumun klinik belirtileri genellikle serum β -hCG seviyelerinin en yüksek düzeylere ulaştığı gebeliğin ilk trimesterinde ortaya çıkar. Yine β -hCG seviyelerinin normalden daha yüksek seyrettiği çoğul gebelikler ve gestasyonel trofoblastik hastalıklarda da hiperemesis gravidarum kliniğinin daha sık gözlemlendiği bilinmektedir (26,27).

β -hCG'nin hiperemize, üst gastrointestinal sistemde sekretuar aktiviteyi arttırarak sebep olduğu düşünülmektedir. Alternatif olarak hCG'nin TSH'a benzerliğinden dolayı TSH reseptörlerini uyararak hiperemize sebep olduğu düşünülmektedir (28,19,29). Sigara içmek gebelikte tavsiye edilmeyen bir alışkanlık olsa da β -hCG düzeylerini azalttığından bu hastalarda bulantı-kusmanın daha az görüldüğü de öne sürülmüştür (30).

Bununla birlikte, hiperemesis gravidarumlu hastalarla kontrol grubundaki gebeleri karşılaştıran çalışmalarda serum β -hCG seviyelerini yüksek bulan araştırmacıların yanı sıra, farklılık bulamayanlar da vardır (26,27).

- Östrojen ve Progesteron

Östrojenin gebelikte görülen bulantı ve kusma ile ilişkisi olduğu belirlenmiştir. Oral kontraseptif kullanımı sırasında bulantısı olan kadınların gebeliklerinde bulantı ve kusmanın daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır (16). Ancak, daha sonraki çalışmalarda östrojen düzeyi ile gebelikteki bulantı ve kusma arasındaki ilişki net olarak ortaya konamadığından östrojenin rolü açık değildir. Progesteron düz kas kontraktilesini azaltabilir ve gastrik disritmilere sebep olabilir ya da gastrik boşalmayı değiştirebilir. Bununla beraber, progesteron düzeyi ile bulantı kusma arasındaki ilişki açık değildir (19).

- Prostaglandin E2 (PGE2)

Plasental PGE2 sentezi hCG tarafından stimüle edilir ve gebeliğin 9-12. haftalarında tepe yapar. Bulantı-kusması olan 18 gebe ile yapılan bir çalışmada, semptomatik ve asemptomatik dönemde PGE2 düzeyi araştırılmış ve serum PGE2 düzeyinin semptomatik dönemde anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (31).

- Tiroid Hormonları

Hipertiroidinin bulantı-kusmayla olan ilişkisi doğrudan tiroid bezinin fazla çalışmasından ziyade, β hCG' nin moleküler olarak tiroid stimulan hormona (TSH) olan benzerliği sayesinde, ikincil olarak ortaya çıkan bir durumdur. Yapılan çalışmalarda hiperemesis gravidarum tablosundaki gebelerin 2/3'ünde geçici bir hipertiroidi olduğu saptanmıştır (32). Ve yine yapılan çalışmalarda gebelerdeki yüksek β hCG seviyesi ve hipertiroidizmin bulantı-kusma ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (27).

β -hCG ile tiroid stimulan hormon (TSH) hem yapısal hem de etkiledikleri reseptörler yönüyle benzerlik göstermektedir. Mori ve Tareen çalışmalarında, artan hCG'nin serbest T4'ü artırıp, TSH'nın seviyesini azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca serbest T4 ve TSH seviyelerinin normale döndüğünde semptomların da gerilediğini raporlamışlardır. β -hCG nin tirootropik etkisi gösterilmek suretiyle HG tablosu açıklanmıştır. HG ile birlikte görülen geçici hipertiroidizm genellikle ikinci trimester ortalarına doğru kendiliğinden geriler. Bu yüzden bu hastalara antitiroid tedavi önerilmemektedir. Bununla birlikte nabızı 120 atım/dakika üzerinde seyreden ve palpabl tiroid bezi olan hastalarda Graves Hastalığı ayırıcı tanıda mutlaka ekarte edilmelidir (33-36).

Hiperemesis gravidarum etyopatogenezinde ayrıca leptin, kortizol, büyüme hormonu, prolaktin, plasental hormonlar, vazopressin, testosteron, serum lipidleri, serum lipoproteinleri, doku polipeptid antijeni (tissue polypeptide antigen, TPA), serum safra asitleri, gama glutamiltransferaz (GGT), büyüme hormonu (GH), kortizol, serum bakırı, serum civa, dihidroepiandrostenodion sülfat (DHEA-S), serotonin, schwangerschafts proteinin de rolü olduğu öne sürülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır (19,33,36-40).

b. Özofageal ve Gastrik Nöromusküler Disfonksiyon

Gebelikte görülen hormonal değişikliklere (özellikle artan progesterona) bağlı olarak gastrointestinal sistem düz kaslarında kontraksiyon inhibisyonu oluşur. Sonuçta özofageal, gastrik ve ince barsak motilitesinde azalma ortaya çıkar ve peristaltizm azalır. Bu hormonal değişiklikler aynı zamanda alt özofageal sfinkter basıncında azalmaya yol açmaktadır. Retrosternal yanma şikayeti olan gebelerin yarısında neden bu basınç azalmasıdır (41,42).

Normal mide peristaltizminin bozulduğu durumlar bulantıya yol açmaktadırlar. Koch ve arkadaşları farklı şiddetlerde bulantı- kusması olan gebelerde elektrogastrogram (EGG) ile gastrik miyoelektrik ritmi ölçmüşler ve hasta grupta gastrik disritmi oranını istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulmuşlardır. Östrojen progesteron kombinasyonu alan kadınlarla, almayanlar arasında da EGG'de benzer gastrik disritmi farklılıkları saptanmıştır (43,44).

c. Helikobakter Pylori Enfeksiyonu

İlk olarak 1998 yılında yayınlanan bir araştırmanın sonucuna göre Helikobakter pylori enfeksiyonu ile hiperemesis gravidarum arasında kuvvetli bir ilişki olduğu iddia edilmiştir. Çalışmada H. pylori'ye karşı serumda oluşan IgG türü özgül antikorlar, hiperemesis gravidarum grubunda %90'ın üzerinde saptanırken, kontrol grubunda bu oran %50 olarak bulunmuştur. Bu çalışmadan sonra, bu ilişkiyi irdeleyen birçok araştırma yapılmıştır. H. pylori gram negatif, mikroaerofilik, hareketli bir bakteridir ve akut gastrit, kronik gastrit, gastrik ve duodenal ülserler, gastrik adenokarsinoma, gastrik lenfoma gibi pek çok mide hastalığının patogeneğinde etkilidir. Bu yüzden H. pylori ile hiperemesis gravidarum arasında ilişki kurulması mantıklı bir yaklaşımdır (45). Yine benzer bir çalışmada gebelik nedeniyle artan steroid hormonların, sıvı-elektrolit dengesi ve immün sistem üzerindeki etkileriyle gastrik asiditeyi değiştirdiği ve böylece subklinik H. pylori enfeksiyonunun belirgin hale gelmesine yol açtığı öne sürülmüştür (46).

d. İmmunolojik Nedenler

Minagawa ve ark gebelik süresince immün yanıtı izlediler ve gebeliğin devamı için granülositler, natural killer (NK) ve ekstratimik hücrelerin aktivasyonunun gerekli olduğunu saptadılar (47). İmmün yanıtın aşırı aktivasyonunun hiperemezis gravidarumu da içine alan birçok hastalığın nedeni olabileceğini, hiperemezis gravidarumda kan ve uterin natural killer ve ekstratimik T hücrelerin seviyelerinin arttığını belirttiler. Ayrıca immünglobulinlerin, kompleman 3, kompleman 4 ve lenfosit seviyelerinin sağlıklı gebelere göre daha yüksek seviyelerde olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (48).

Hiperemezis gravidarumda kandaki histamin miktarının fazla olduğu ortaya çıkarılmıştır. Tedavide antihistaminiklerin başarılı olması bu teoriyi desteklemiştir. Bazı teorilere göre de korpus luteum sekresyonlarına karşı trofoblastik doku tarafından düzenlenen alerjik bir cevap olarak kusma gelişir (33,49,50).

e. Metabolik nedenler

Vitamin B6 eksikliği sonucu gebelikte bulantı-kusma şikayetleri oluşmaktadır. Tedavide piridoksin kullanımı ile semptomların gerilemesi etyolojide B6 vitamin eksikliğinin de olduğunu desteklemektedir (51). Jarnfelt-Samsoie ve arkadaşları düşük karaciğer kapasiteli kadınlarda seks steroid metabolizmasının azalması sonucu semptomların daha ağır görüldüğünü göstermişlerdir (33,52-56). Gebelikte artmış hormonal yüke, karaciğerin yeterli adaptasyon gösterememesinin HG patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Karaciğer, steroid hormon inaktivasyonunun yapıldığı en önemli organdır. Morali ve arkadaşları, Adams ve arkadaşları hospitalize olgularda %15-25 oranında serum transaminaz değerlerinde artış olduğunu göstermişlerdir (55,56).

Yapılan bir çalışmada ise hiperemezisli olguların yarısından fazlasında transaminaz düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Transaminazlar seyrek olarak normal limitlerin yaklaşık 4 kat üstüne çıkmaktadırlar. Tüm olgularda Karaciğer enzimlerinde yükseklik görülmemektedir (57).

f. Psikolojik Faktörler

Patogenezde psikolojik faktörlerin de rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bu görüşü destekleyen araştırmacılar, istenmeyen gebeliklerde inkar mekanizmasının etkili olabileceği görüşünü ortaya atmışlardır (58). Semptomatik gebelerin kendi anneleri ile olan ilişkilerinin semptomatik olmayanlara göre daha kötü olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, bulantı ve kusması olan gebelerin semptomlarının stres, gebelik hakkında yetersiz bilgi, eşleri ve doktorları ile kötü kooperasyon içinde olmaları gibi faktörlerle ilişkili olduğu belirtilmiştir (59, 60).

Hiperemesis gravidarumun özellikle aileden ve ev ortamından kaynaklanan psikolojik çatışmalar nedeniyle, muhtemelen gebeliğe karşı bir protesto eylemi olarak geliştirildiği düşünülmektedir. Gebenin ev ortamından ayrılması ya da tekrar dönmesinin hastalık bulgularının gerileme veya şiddetlenmesine yol açabilmesi, ayrıca hipnoz ve antidepresif ilaç kullanımı gibi psikiyatrik tedavi yöntemlerinin, hiperemesis gravidarumlu hastaların tedavisinde faydalı olabileceğinin gösterilmiş olması, hastalara yaklaşımda psikolojik faktörlerin de göz önünde bulundurulmasını gerektirmektedir (61, 62).

2.1.3. Klinik ve Ayırıcı Tanı

Hiperemesis gravidarum genellikle gebeliğin birinci trimestirinde ortaya çıkar, semptomlar 4-10. haftalar arası başlar ve ikinci trimestir sonuna doğru kaybolur (2). Semptomlar nadiren tüm gebelik boyunca devam eder. Semptomların şiddetli olması sebebi ile hastalarda genellikle dehidratasyon bulguları, ketozis, asit-baz bozuklukları görülür. Kilo kaybı (vücut ağırlığının %5 den fazlası) olur. Pityalizm sık görülür (3,4). Spesifik bir muayene bulgusu yoktur. Hiperemesis gravidarumun iyileşme süreci yavaştır ve bu süreç içerisinde sık sık relapslar göstererek hospitalizasyon gerektirebilir (20). Hiperemesis gravidarum teşhisi konulduğunda, çoğul gebelik ve gestasyonel trofoblastik hastalıklar ekarte edilmelidir. Özellikle gebeliğin geç döneminde dirençli bulantı ve kusmalarda ayırıcı tanı açısından dikkatli olunmalıdır. Gebeliğin erken dönemindeki inatçı bulantı kusmalarda gastrointestinal bozukluklar, hipertroidi, hiperparatroidi, renal yetmezlik gibi metabolik bozukluklar, idrar yolu enfeksiyonu göz önünde bulundurulmalıdır (3,4,20).

Kendine özgü laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte dehidratasyona bağlı idrar dansitesinde artış, ketonüri, serum kan üre ve kreatinin düzeyinde artış, hematokrit düzeyinde artış genellikle görülür. Serum sodyum, potasyum ve pH değişiklikleri saptanır, serum aminotransferaz ve total bilirubin miktarlarında yükselme görülebilir. Wernicke Ensefalopatisi, pankreatit ve renal yetmezlik nadiren ortaya çıkabilir (1,2,5,6).

Hiperemesis gravidarum tanısı tipik prezentasyon ve diğer sebeplerin ekarte edilmesi ile konur. Çoğu hastada gebeliğin 8-12. Haftalarında hospitalizasyon gerekebilir. İlerleyen gebelik haftalarında semptomlarda gerileme olur. Genellikle ikinci trimestir sonuna doğru şikayetler azalır (3-6).

Bulantı kusması olan hastalarda klinik değerlendirmenin nesnel olarak yapılabilmesi için bir takım puanlama testleri geliştirilmiştir. Asıl olarak kemoterapiye bağlı bulantı-kusmanın değerlendirilmesi için geliştirilmiş olan Rhodes testi (Tablo 2.1) gebeliğe bağlı bulantı kusmanın değerlendirilmesi için de kullanılmaya başlanmıştır (63,64). Bu test altın standart olarak kabul edilse de çok fazla soru içermesinden ötürü kullanışlı olmadığı düşünülmüştür. Rhodes puanlama sisteminden esinlenerek hazırlanan, daha basit sorguların etkinliğini irdelleyen başka çalışmalar da yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda önerilen testlerden biri olan PUQE (The Pregnancy-Unique Quantification of Emesis/Nausea)'nin, Rhodes kadar değerli ve hassas bir değerlendirme aracı olduğu saptanmıştır (64-66). PUQE testi (Tablo 2.2) son 12 saatteki bulantı ataklarının sayısını, kusma sayısını ve öğürme sayısını sorgulamaktadır. Modifiye PUQE testi ise son 24 saati sorgular. Orijinal ve Modifiye PUQE testi ile Rhodes testinden elde edilen sonuçlar arasında sıkı bir uyum görülmüştür (64,65).

Tablo 2.1: Rhodes Testi (63,64)

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 duydunuz?

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 duydunuz?

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 duydunuz?

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)

Rhodes testinin değerlendirilmesinde toplam puan 8 ve altında ise semptom yok, 9–18 ise hafif, 19–32 ise orta, 33–40 ise ağır düzeyde bulantı-kusma olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 2.2: PUQE Testi (65,66)

-
- 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)
-

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

Tablo 2.3: Modifiye-PUQE Testi (65,66)

1. Bir günde ortalama ne kadar süre bulantı veya mide rahatsızlığı hissediyorsunuz?

- (1) Önemsiz düzeyde (2) 1 saat ve ya daha az (3) 2-3saat
(4) 4-6 saat (5) 6 saat ve ya daha fazla

2. Bir günde ortalama kaç kez kusuyorsunuz?

- (5) 7 kez ve ya daha fazla (4) 5-6 kez (3) 3-4 kez
(2) 1-2 kez (1) Hiç

3. Bir günde ortalama kaç kez bir şey çıkarmadan kuru öğürüyorsunuz?

- (1) Hiç (2) 1-2 kez (3) 3-4 kez (4) 5-6 kez
(5) 7 kez ve ya daha fazla
-

Modifiye PUQE testinin değerlendirilmesinde toplam puan 3-6 ise hafif, 7-12 ise orta, 13-15 ise ağır düzeyde bulantı kusma olarak değerlendirilmiştir.

Gebelikte dirençli bulantı- kusmaya neden olabilecek birçok hastalık mevcuttur. Tablo 2.4’de gebelikte dirençli bulantı- kusmalarda ayırıcı tanı listelenmiştir.

Tablo 2.4: Gebelikte Dirençli Bulantı- Kusmalarda Ayırıcı Tanı

<u>Gasrointestinal Hastalıklar</u>	<u>Metabolik Hastalıklar</u>
Gastroenterit	Diabetik ketoasidoz
Biliyer sistem hastalıkları	Porfiriya
Hepatit	Addison Hastalığı
İntestinal Obstruksiyon	Hipertiroidi
Peptik ülser	Hiper ve hipoparatiroidi
Pankreatit	<u>Nörolojik Hastalıklar</u>
Apandisit	Beyin ödemi
Motilite bozuklukları	Demiyelizan hastalıklar
Crohn hastalığı	Psödötümör serebri
<u>Genitoüriner Hastalıklar</u>	Vestibüler lezyonlar
Pyelonefrit	Migren
Üremi	Tümörler
Böbrek taşı	Hidrocefali
Adneksiel torsiyon	Menenjit
Dejenere uterin leiomyom	<u>Psikolojik Hastalıklar</u>
<u>Gebelik İlgili Durumlar</u>	Anokreksiya nervoza
Gebelik bulantı kusması	Bulimia nervoza
Gebeliğin akut yağlı karaciğer hast	Anksiyete
<u>İlaç Toksisitesi- İntoleransı</u>	Depresyon
Levodopa, Digital,	<u>Diğer</u>
Fenitoin, NSAID,	Postoperatif durumlar
Preeklampsi	Alkolün kötüye kullanımı
Kemoterapi ilaçları	Kalp yetmezliği
Oral kontraseptifler	A hipervitaminozu

2.1.4. Prognoz ve Komplikasyonlar

Hiperemesis gravidarumda gözlenen komplikasyonları, maternal ve fetal komplikasyonlar şeklinde iki grupta inceleyebiliriz. Maternal komplikasyonlar arasında; kilo kaybı, dehidratasyon, sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesizliği, kas güçsüzlüğü, tetani, psikolojik bozukluklar ve K vitamini yetmezliğine bağlı koagülasyon bozuklukları tedavisi nispeten daha kolay olan selim komplikasyonlar içine girmektedir. Nörolojik hastalıklar (Wernicke Ensefalopatisi, santral pontin myelinozis), B6 ve B12 vitamin eksikliğine bağlı periferik nöropati, Mallory-Weiss Sendromu, pnömotoraks, dalak ve özofagus rüptürü, retinal hemoraji, karaciğer ve böbrek yetmezliği hayatı tehdit eden ve tedavisi daha zor olan komplikasyonlardır (67-

70). Hiponatremi (plazma sodyumu <120 mEq/L) ise uyuşukluk, kasılmalar ve solunum durmasına yol açabilir (33,51).

En sık rastlanan ciddi komplikasyon Wernicke Ensefalopatisidir. Klasik triadı oftalmopleji, ataksi ve konfüzyondur. Hiperemezisteki Wernicke Ensefalopatisi'nin nedeni tiaminsiz dektroz replasmanıdır. Replasman mayilerine mutlaka B1 (tiamin) vitamini eklenmelidir (71). Diğer bir ciddi komplikasyon olan santral pontin myelinozisten korunmak için ise hiponatremi yavaş düzeltilmelidir (72).

Hiperemesis gravidarumun fetal sonuçları tartışmalıdır. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında hiperemezisli olgularda spontan abortus oranının artmadığı ve ölü doğum oranının daha düşük olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (19,73-76). Hiperemezisli olgularla normal gebeler arasında prematürite sıklığı ve ortalama gebelik süresi açısından bir farklılık görülmediği bildirilmiştir (20,77). 14813 gebenin değerlendirildiği başka bir çalışmada, hiperemesis ile konjenital malformasyon arasında ilişki bulunamamıştır (20). Prospektif bir çalışmada 20. gebelik haftasına kadar 16398 gebe incelenmiş; kusma ile konjenital malformasyon arasında belirgin bir ilişki saptanamamıştır (78).

Ancak, bunların yanında, hiperemesis gravidarumda özellikle semptomlarla gebelik sonuçları arasında negatif korelasyon saptayan çalışmalar da mevcuttur. Vaka kontrollü bir çalışmada, Zhang ve Chai 1867 hiperemezisli gebeyi çalışma grubuna katmış, hiperemesis ile fetal gelişim geriliği, preeklampsi ve düşük doğum ağırlığı arasında ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır (79). Retrospektif başka bir çalışmada, 3068 hiperemezisli gebe incelenmiş, yine hiperemesis gravidarum ile erken doğum ve düşük doğum ağırlığı arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur. Ancak bunun perinatal dönemde hayatta kalmayı etkilemediği bildirilmiştir. Konjenital malformasyon oranının ise hafif olarak arttığı saptanmıştır (80). Bu malformasyonlar kalça displazisi, inmemiş testis ve Down sendromudur. Diğer çalışmalarda da hiperemezisli anne çocuklarında santral sinir sistemi defektleri, iskelet malformasyonları ve deri anormallikleri saptanmıştır (19). Gross ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, gebelik öncesi ağırlıklarının %5'inden daha fazlasını kaybeden hiperemezisli gebelerin bebeklerinde düşük doğum ağırlığı ve fetal büyüme kısıtlılığı olduğunu ortaya koymuşlardır (74).

Tsang ve arkadaşlarının bebeğe ait komplikasyonları baz alan çalışmasında ortalama doğum ağırlığı, doğumdaki gebelik haftası, preterm doğum oranları, Apgar skorları, perinatal mortalite ve fetal anomali oranları yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır (81). Hatta Profet, hiperemezis gravidarumlu annelerin az beslenerek besinlerin içindeki teratojenik maddelere fetusun maruziyetini azalttığını öne sürmüştür (82). Yapılan son çalışmalarda ise düşük doğum ağırlığı, in utero mort fetalis (IUMF) bildirilmiştir. (83).

Sonuç olarak, belirgin kilo kaybı olan, elektrolit ve metabolik bozuklukları olan hiperemezisli gebeler, semptomları kontrol altına alınmaz ve elektrolit anormallikleri düzeltilmezse, düşük doğum ağırlığı, fetal gelişme geriliği ve fetal anomaliler açısından risk altındadırlar.

2.1.5. Tedavi

Gebelikte ilk trimesterdeki hafif ve orta derecelerdeki bulantı ve kusmalarda genellikle konservatif diyet tedavisi önerilir. Sık ve az yeme, diyetle kolay sindirilebilir karbonhidrat verilmesi ve yağ oranının azaltılması ile semptomlar azaltılabilir. Semptomları arttıran yiyeceklerden kaçınılmalıdır. İlk trimesterde çoğu gebe tarafından kullanılan demir preparatları, bulantı, kusma ve epigastrik ağrıyı artırabileceğinden kesilmelidir. Hiperemezis gravidarumun tedavisindeki amaçlar; bulantı ve kusma semptomlarını tahammül edilebilir düzeye çekmek, elektrolit anormalliklerini ve dehidratasyonu düzeltmek ve hastalığın komplikasyonlarını önlemektir. Ketotik olan ve yeterli hidrasyon alması mümkün olmayan her kadına hastaneye yatış önerilmelidir.

Hiperemezis gravidarumda etyoloji tam olarak bilinemediğinden kesin bir tedavi protokolü yoktur. Esas olan intravenöz sıvılarla hipovoleminin ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesidir. Dehidratasyon düzeline kadar ağızdan hiçbir şey verilmemelidir. Daha sonra tolere edebildiği kadar, az ve sık aralıklarla önce sıvı sonra katı gıdalara geçilmelidir. Yiyeceklerin içeriği karbonhidrat ağırlıklı olmalı, yağlı yiyeceklerden kaçınılmalıdır. Semptomlar inatçı bir karakter kazanır, anne ve fetus için risk oluşturursa antiemetikler verilmelidir.

İlaçların teratojenitesinin değerlendirilmesindeki en önemli iki durum, hayvan çalışmalarının insanlardaki teratojenite açısından kesin bir kriter olmaması (örneğin, Talidomidin hayvan çalışmalarında teratojenik etkisi gösterilmemiştir) diğeri ise gebeler üzerinde ilaç çalışmalarının etik olmamasıdır. Uluslararası Gıda ve İlaç Organizasyonu (FDA) tarafından, teratojenik riski belirtmek amacı ile ilaçların gebelikte kullanımı beş kategoriye ayrılmıştır (Tablo 2.5). Klasik teratojenik aralık son menstrüasyondan sonraki 31-71. günler arası veya gebeliğin ilk 10 haftası olarak tanımlanmaktadır (31,84).

Tablo 2.5: İlaçların teratojenite açısından FDA sınıflaması

Kategori A	İnsanlarda yapılan çalışmalarda fetal risk gösterilmemiştir.
Kategori B	Hayvan çalışmalarında risk yok; fakat insan çalışmaları yetersiz ya da hayvanlarda gösterilen hafif risk insan çalışmalarında gösterilememiştir.
Kategori C	Hayvan çalışmalarında risk gösterilmiş; fakat insan çalışması yetersiz veya insan ya da hayvan çalışması bulunmamaktadır.
Kategori D	İnsan çalışmalarında fetal anormallikler saptanmış; fakat potansiyel faydaları daha önemli olabilir.
Kategori X	İnsan ve hayvanlarda fetal anormallikler sebebi ile gebelikte kontrendikedir.

a. İntravenöz sıvı elektrolit replasmanı

Dehidratasyonun intravenöz (IV) sıvı ile düzeltilmesi ana amaçlardan birisidir. Sıvının volümü; defisiti yeniden doldurmak, kusmaya bağlı kaybı düzeltmek ve sıvı elektrolit ihtiyacını karşılamak için uygun olmalıdır. Tiemin defisiti olan kadınlarda Wernicke Ensefolopatisini arttırabileceğinden dekstrozu içeren solüsyonlardan kaçınılmalıdır, dekstrozlu sıvı verilmesi gerekiyorsa öncesinde mutlaka B1 vitamini uygulanmalıdır (85). İntravenöz sıvı tedavisinde %0,9'luk sodyum klorür tercih edilmelidir. Hiponatremik kadınlarda santral pontin demyelinizasyonu yapabileceğinden yüksek sodyum içeren sıvılardan (%1,8) kaçınılmalıdır (86,87).

Birleşik sodyum laktat intravenöz solusyonları kullanılabilir ama bunların %0,9'luk sodyum klorüre üstünlüklerini gösteren hiçbir çalışma yoktur. Sıvı replasmanı ketonüri ve elektrolit düzeyine adapte edilir, gerekli ise mayilere potasyum klorür (KCl) eklenebilir. Normal diyet ve normal değerlere ulaşıldığında stoplanır.

b. Pridoksin (Vitamin B6) ve Doksilamin

Pridoksin tek ajan olarak kullanılabilirdiği gibi doksilaminle kombine preparat halinde de verilebilmektedir. Bir araştırmada günde 3 kez 25 mg'lık tabletler halinde alınan pridoksinin gebelik bulantı kusmalarını plaseboya göre belirgin biçimde azalttığı bildirilmiştir (88).

c. Antiemetikler

Çoğu çalışmada klorpromazin ve proklorperazin değerlendirilmiştir. Bir çalışmada, bulantı kusması olan 141 ve hiperemesisli 17 gebede klorpromazin kullanılmış, gebelik bulantı ve kusmalarında %83, hiperemesisli grupta ise %76 oranında 1-2 gün içinde semptomlarda düzelme olmuştur. Plasebo kontrollü başka bir çalışmada ise, proklorperazin verilen hastalarda semptomlardaki düzelme %69 olurken, plasebo grubunda ise %40 olarak belirlenmiştir (89).

Gebelikte fenotiazinlerin kullanımında teratojenite açısından çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur. Fenotiazinler plasentayı geçer ve fetal dokularda erişkinlere göre daha yavaş elimine edilir. Bu yüzden, potansiyel toksisite riski vardır. Gebeliği sırasında fenotiazin kullanan 50282 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada konjenital malformasyon oranı normal popülasyondan farklı bulunmamıştır (90). Yine geniş kapsamlı başka bir çalışmada, bulantı ve kusma sebebi ile gebeliğin ilk 84 gününde fenotiazin kullanan 1952 olgu ilaç kullanmayanlarla karşılaştırılmış, konjenital malformasyon açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (91). Bununla beraber, Fransa'da yapılan bir çalışmada ise malformasyon bulunan infantlar ile fenotiazin kullanımını arasında ilişki belirlendiği bildirilmiştir (92). Genel görüş, bu grup ilaçların teratojenik olmadığı yönündedir.

d. Antihistaminik ve Antikolinergikler

• Meklizin ve Siklizin: Her iki maddenin gebeliğe bağlı bulantı kusmalarda etkili olduğu bildirilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda teratojenik etkisinin olmadığı ortaya konmuştur (89,91). Siklizin ile ilgili yapılan geniş bir meta analiz çalışmada herhangi bir terotojeniteye rastlanmamıştır (93).

• Dimenhidrinat ve Difenhidramin: Her iki ajan da yarık dudak-damak ile ilişkisi bildirilene kadar 1970 öncesinde yaygın olarak kullanılmıştır (94). Ayrıca, dimenhidrinat uterin kontraktiletiyi uyarır ve bildirilen erken doğum olguları vardır (89). Ancak, her iki ajanı da kullanan gebeler üzerine yapılan geniş çaplı bir çalışmada konjenital malformasyon açısından ilişki ortaya konamamıştır (90). 3200 gebenin tarandığı prospektif bir çalışmada da dimenhidrinat kullanımının teratojenik etkisi saptanmamıştır (95). Her iki ajanın erken gebelikte kullanımı güvenli görünmektedir.

e. Motiliteyi Arttıran Ajanlar

Metoklopramid, gastrointestinal sistem ve santral kemoreseptör zonu etkiler. Gebelerde kullanımda insan ve hayvanlarda hiçbir yan etki bulunmamıştır (96). Metoklopramid, Avrupa'da ilk defa 1960'larda kullanılmaya başlanmıştır. Hayvanlarla yapılan çalışmalarda insanda kullanılan dozun 250 katına kadar kullanıldığında teratojenik olmadığı gösterilmiştir (97). Metoklopramid plasentayı geçer, fetal plazma konsantrasyonu maternal düzeyin %60-70'ine ulaşır. Anne sütü ile sekrete edilir, fakat neonatal bir yan etki bildirilmemiştir. Erişkinlerde serum prolaktin düzeyini artırmasına rağmen fetal prolaktin düzeyinde belirgin bir artış gözlenmemiştir.

f. Spesifik 5HT3 Antagonistleri

5HT3 antagonistleri ondansetron ve granisetron, kemoreseptör trigger zon inhibisyonu ve ince barsak ile nervus vagus üzerine direkt periferik etki yaparak kusmayı önlerler. Ondansetronun yüksek dozları hayvanlarda kullanılmış ve herhangi bir yan etki ve konjenital anomali insidansında artış izlenmemiştir (98,99). Klasik tedavinin yetersiz olduğu hiperemesis gravidarumlu bazı olgularda kullanıldığı ve semptomları azalttığı, belirgin yan etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (100,101).

g. Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin HG’de kullanımı ile ilişkili çelişkili sonuçları içeren pek çok randomize kontrollü çalışma vardır. Safari ve ark.’nın yaptığı çalışmada oral metilprednizolon veya oral prometazin (antihistaminik) kullanan 40 gebede benzer etkinlik; ama steroid kullanan grupta daha az tekrarlama riski bulunmuştur (102).

Bulanti ve kusma tedavisinde kullanılacak birçok ilaç mevcuttur. Bu ilaçların teratojenite açısından FDA sınıflaması Tablo 2.6’da verilmiştir.

Tablo 2.6: Bulanti ve kusmada kullanılabilen ilaçların teratojenite açısından FDA sınıflaması

Farmakolojik İsim	Kategori
Pridoksin	A
Doksilamin	B
Siklizin	B
Meklizin	B
Dimenhidrinat	B
Difenhidramin	B
Metoklopramid	B
Skopolamin	C
Prometazin	C
Klorpromazin	C
Trimetobenzamid	C
Droperidol	C
Ondansetron	C
Kortikosteroidler	C

h. Antiasidler

Mide yanması, reflü, gaz, sindirim bozukluğu ve karın şişkinliği; bulantı-kusmayı ağırlaştırabilir ve konforu bozabilir. Bu semptomların efektif olarak tedavi edilmesi önemlidir. Minör semptomlar antiasid içeren kalsiyum karbonat ile tedavi

edilebilir. Bununla birlikte tedavi yeterli gelmezse, histamin blokörleri ve proton pompa inhibitörleri güvenle kullanılabilir (103,104).

1. Enteral ve Parenteral Beslenme

Yukarıda önerilen tedavi rejimlerinin yoğun biçimde uygulanmasına rağmen bulantı kusması devam eden hastalarda son çare olarak enteral ve parenteral beslenme seçenekleri devreye sokulmalıdır. Bu tedavi rejimlerinde hastanın günlük kalori ihtiyacını karşılayacak biçimde elektrolit, protein, yağ ve karbonhidrat içeren sıvılardan, saatte ortalama 100 ml gidecek şekilde verilmelidir. Parenteral beslenme düşünülen olgularda tedaviye başlamadan önce bu konuda deneyimli bir gastroenteroloji uzmanından konsültasyon istenebilir.

Enteral beslenme parenteral hiperalbuminasyona tercih edilmelidir. Enteral beslenmenin maliyeti total parenteral nutrisyondan azdır. Genellikle endoskop içinden geçirilerek jejunuma yerleştirilen 8-10 French çaplı kateterler kullanılmaktadır (105). Nazogastrik tüpü tolere edemeyen hastalarda beslenme tüpü perkutan endoskopik gastrotomi ile direkt olarak mideye yerleştirilebilir (106).

Total parenteral beslenme (TPN) çok ciddi olgularda destek tedavisi olarak gerekebilir. Tedavinin iki haftadan uzun süreli devam edebileceği düşünülen olgularda periferden ziyade santral kateterler tercih edilmelidir. Metabolik ve enfeksiyon komplikasyonları açısından dikkatli izlem zorunludur. Kateter giriş yeri enfeksiyon açısından düzenli olarak gözlenmelidir. Kateterin endotelde hasar yapması trombozisi provoke edebilir. Endotel hasarına ek olarak hiperosmolar sıvı da trombozise katkıda bulunabilir (107).

i. Non-farmakolojik Tedavi:

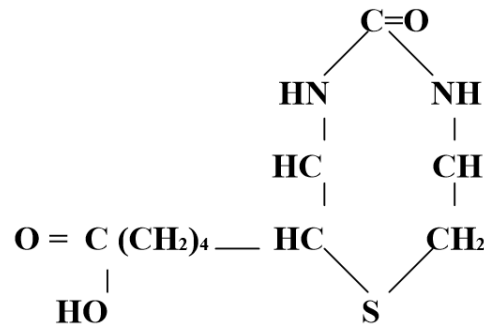
Anksiyete, depresyon, uyku bozuklukları HG'ye eşlik edebilir. Trisiklik antidepressanlar, serotonin geri alım inhibitörleri gebeliğin ilk trimesterinde rölatif olarak kontrendikedir. Benzodiazepinlerin de ilk iki trimester boyunca teratojenik riskleri mevcuttur. Medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda psikoterapi uygulanabilir.

Zencefil (ginger): Alternatif tedavi ajanıdır. Asya kültüründe uzun süredir bulantı-kusma tedavisinde kullanılan bitkisel bir ajandır. Ginger ve plasebo etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda, gingerin gebelik sonuçlarını olumsuz etkilemeden bulantı-kusmayı azalttığı gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışma, gingerin bulantı-kusmayı düzeltmede B6 vitamini gibi etkinlik gösterdiğini göstermiştir. Günlük 1 gr (4x250 mg) önerilmektedir. Fetotoksik etkisi tespit edilmemiştir (108-113).

Akupunktur alternatif tedavidir. Rosen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir (114).

2.2.1. Biotin (Vitamin H, Vitamin B7, Bios II, Koenzim R) ve Fonksiyonları

Biotin molekülü karboksilik asit grubu ile sonlanan alifatik yan zincire bağlı heterosiklik bir halkadan oluşan, B vitamini üyesidir (115). İmidazol ve tetrahidrotiyofen halkalarından oluşan biotin, suda çözünür. Biotin tüm yaşayan organizmalar için esansiyeldir çünkü karboksilasyon ve dekarboksilasyonda kofaktör olarak görev alır. Bütün canlıların biotine gereksinimi olduğu halde sadece bakteriler, maya, küf mantarları ve su yosunları biotin sentezleme yeteneğine sahiptir (116). Biotin, biyokimyasal olarak 7 karbonlu dikarboksilik asit olan pimelik asitten sentezlenir (115,117).

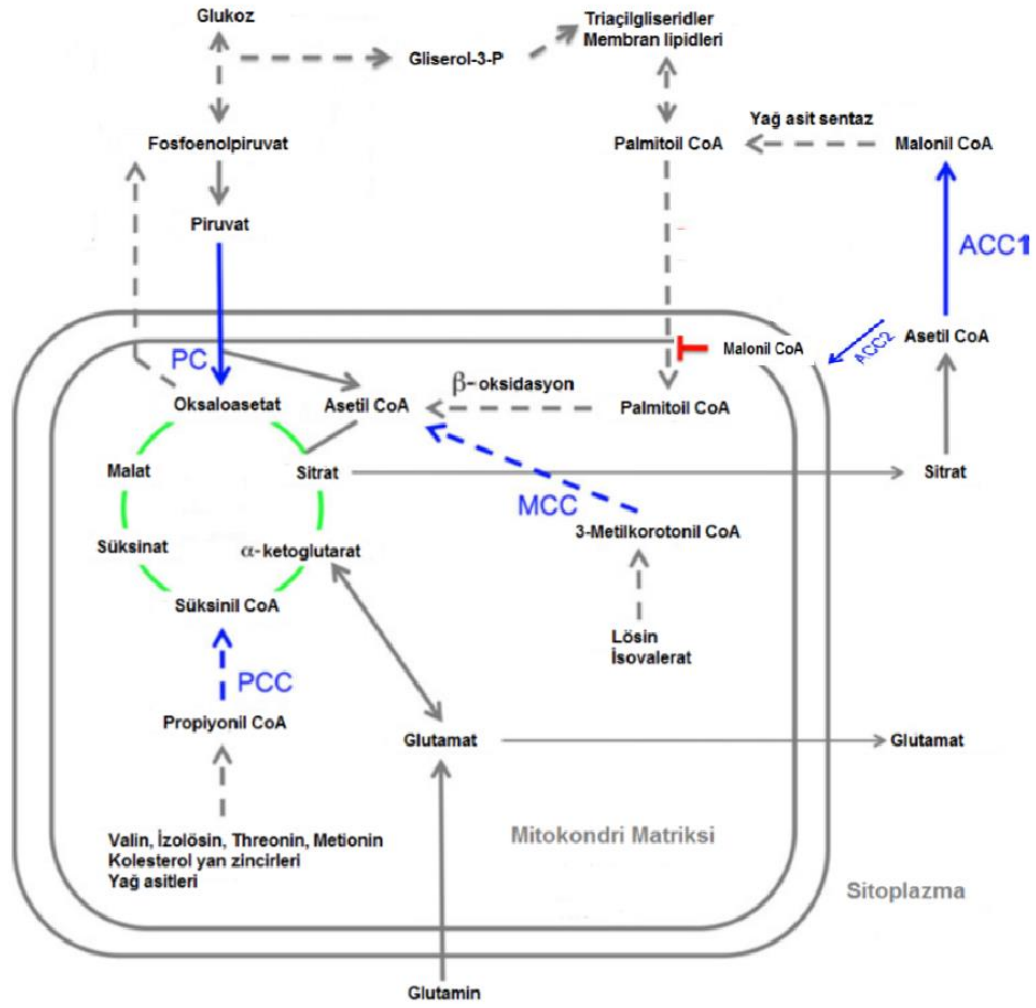


Şekil 2.1: Biotinin biyokimyasal yapısı (118)

Tablo 2.7: Biotin'in özellikleri (118)

Diğer isimleri: Hexahydro-2-oxo1 H-thieno[3,4-d] imidazole-4-pentanoik acid, (+)-Biotin, Vitamin B7, Vitamin H, Bios II, Koenzim R
Biokimyasal formülü: C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₃ S
Molekül ağırlığı: 244,32
Ergime noktası: 232°C
Çözünürlüğü: Beyaz renkte tozudur. Su ve etanolde çok az çözünür.

İnsan hücresinde 5 biotin bağımlı karboksilasyon reaksiyonu vardır. Bu reaksiyonlar glukoneogenez, aminoasit katabolizması ve yağ asidi sentezindedir. Bu karboksilazlardan dördü mitokondride, biri sitozolde yer alır. Mitokondridekiler pirüvat karboksilaz (PC), propionil Co A karboksilaz (PCC) ve β -metil krotonil Co A karboksilaz (β -MCC) ve asetil Co A karboksilaz β ($\text{ACC}\beta$)'dır. Sitozolde yer alan tek karboksilaz ise asetil Co A karboksilaz α ($\text{ACC}\alpha$)'dır. Biotin ayrıca lösin degradasyonunda, propiyonat metabolizmasında da görevlidir (116,118-121).



Şekil 2.2: Biotin bağımlı karboksilazların görevleri (122).

ACC, malonil Co A'dan asetyl Co A oluşturarak uzun zincirli yağ asidi sentezinde görev alır. PC, glukoz metabolizmasının ara basamağında pirüvatın oksaloasetata dönüşümünü sağlar. PCC, propionil Co A'yı, metil malonil Co A'ya çevirerek dallı zincirli amino asit ve yağ asidi sentezinde rol oynar. β-MCC, β-metil krotonil Co A'yı, β-metilglutakonil Co A'ya dönüştürerek lösin metabolizmasında fonksiyon görür (116,118,119).

2.2.2. Biotin Metabolizması

Biotin siklus süresince 3 önemli proteine bağlanır; Biotinidaz (BTD), Na bağımlı multivitamin taşıyıcısı (SMVT) ve holokarboksilaz sentaz (HCS). Dietle

alınan biotin serbest ya da proteinlere bağılı formdadır (123). Gastrointestinal proteazlar ve peptidazlar; biotin içeren proteinleri biotinlenmiş peptidlere ve biositin (biotinyl-ε-lysine)'e parçalar. Biotinidaz pankreastan salınarak biositin ve biotinlenmiş peptidlerden serbest biotinün salınmasını sağlar. İntestinal biotinidazın intestinal flora, intestinal sekresyonlar ve fırça kenarlı epitelden de salgılandığı düşünölmektedir (115, 124). Na bağımlı multivitamin taşıyıcısı (SMVT); serbest biotinün intestinal emiliminden, renal reabsorbsiyonundan, karaciğer ve periferel dokularda hücre membranından geçişinden sorumludur (125,126). Lenfoid hücrelerde monokarboksilaz transporter 1 de biotin uptake'ine katkıda bulunabilir (127). Biotinidaz plazmaya büyük miktarlarda salınır ve biotinün periferel dokulara transportunda görev alır (115).

Biotinün karboksilazlardaki lizin rezidülerine ve histonlara bağlanması HCS tarafınca katalizlenir. Biotin bağımlı karboksilazların yarı ömrü 1-8 gündür. Holokarboksilazların indirgenmesi biositin ve biotinlenmiş peptidlerin serbestlenmesini sağlar. Biotinidaz, bu artık ürünlerden serbest biotinün salınmasını sağlar. Serbest biotin ya siklusa yeniden katılır ya da intestinal kanal yoluyla atılır (116,118,128-130). Endojen enzimlerin doğal döngüleri sırasındaki proteolitik yıkımları sonrasında ya da besinlerin sindirimi sırasında, biyotin bu lizin rezidülerine biyositin (biotinil-ε-lizin) ya da kısa biyotinil-peptidler oluşturacak şekilde bağılı kalır. BTD ise vücutta bu bağları yıkararak biyotini serbestleştiren ve biotini vücudun kullanabilmesi için hazır hale getiren tek enzimdir (131-133).

2.2.3.Biotin Eksikliği

Biotin suda çözünen esansiyel bir vitamindir ve erişkinler için günlük alınması gereken miktar (adequate intake, AI) 30 µg/gündür (134). Literatürde parenteral 30-200 µg/gün arasında değışik değerler bildirilmektedir. Bunun nedeni, besinlerin biotin içeriğinin bilinmemesi ve barsak florasının biotin havuzuna olan katkısının saptanamamasıdır. Ayrıca ısı, ultraviyole ışınlar, kuvvetli asit ve alkali ajanlar, nitrik asit, oksidan ajanlar, formaldehit, kloramin-T var olan biotinün etkisini azaltmaktadır (117).

Tablo 2.8: Yaşlara ve fizyolojik duruma göre günlük yeterli biotin alımı (134)

Yaş	µg/gün
0-6 ay	5
7-12 ay	6
1-3 yaş	8
4-8 yaş	12
9-13 yaş	20
14-18 yaş	25
Erişkinler (≥19 yaş)	30
Gebelik	30
Emzirme dönemi	35

Karaciğer, yumurta sarısı, pişirilmiş tahıllar, karnıbahar, mantar ve maya biotin açısından en zengin gıdalar olup, 20 µg/100g biotin içerirler. Anne sütünde diyetle alımı önerilen biotinin %2-14'ü vardır. Formül sütte ise daha düşük miktarlarda biotin mevcuttur.

Kolonda bulunan bakteriler de biotin sentezleme yeteneğine sahiptir. Ancak insanların bundan ne derece yararlandıkları açık değildir (115,124). Serbest biotin barsaktan pasif difüzyonla hızla emilir ve plazma konsantrasyonu 30-60 dak içinde zirveye ulaşır (119). Biotin plazma proteinlerine de özgün olmayarak bağlanır. Yumurta beyazı proteini olan Avidin tarafından sıkıca bağlanarak inaktif hale getirilir. Biotinidaz enziminin de biotin bağlayıcı protein özelliği olduğunu bildiren yayınlar vardır (115,119,135). Biotinin, göbek kordon kanında anne kanından %35-50 oranında daha fazla bulunduğu ve plasentadan geçtiği gösterilmiştir (134).

Diyetin yeterli miktarda biotin içermemesi sonucu oluşan klinik tablolara seyrek rastlanmaktadır. Biotinin barsak bakterileri tarafından da yapılıyor olması bunun önemli bir nedeni olarak ileri sürülmektedir. Biotin eksikliği ilk olarak uzun süre çiğ yumurta beyazı tüketenlerde ve biyotin desteği olmadan total parenteral nutrisyon (TPN) tedavisi alanlarda tanımlanmıştır. Biotinidaz eksikliğinin

karakteristik bulguları dermatit, konjonktivit, alopesi, santral sinir sistemi anormallikleridir (128,134,136).

Gönüllü insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada günlük enerjinin %30'unu çiğ yumurta ile beslenerek sağlayan insanlarda glossit, deskuamasyonlu deri lezyonları, anoreksi, bulantı, kusma, depresyon, hallüsinasyon, somnolans ve panik hali gözlenmiş; ancak 150µg/gün biotin enjeksiyonu ile bütün bu semptomlar kaybolmuştur (136).

Total parenteral beslenme uygulanan olgularda, kullanılan preparatların çoğunluğunun biotin içermemesi nedeniyle biotin eksikliği semptomları bildirilmiştir (137). Kronik hemodializ uygulaması sonucu serbest biotinün dializatla kaybı da biotin eksikliği nedenidir. Ayrıca biotin gibi karbamil grubu içeren antikonvülzif ilaçların (fenitoin, primidon, fenobarbital, karbamazepin) uzun süre kullanımı sonucu da biotin eksikliği meydana geldiği bildirilmiştir. Primidon ve karbamazepinin ince barsaklardan biotin emilimini inhibe ettiği, fenobarbital, fenitoin ve karbamazepinin idrarla biotin atılımını artırdığı saptanmıştır (138).

Bazı hazırlayıcı nedenler de biotin eksikliğine neden olabilir. Biotinidaz eksikliği ve holokarboksilaz sentetaz eksikliğinde biotine gereksinim artmıştır. Biotinidaz eksikliğinde günlük biotin gereksinimi 5-10 mg/gün'dür. Holokarboksilaz sentetaz eksikliği olan hastaların ise günde 40-100 mg gibi yüksek dozlarda biotin almaları gerekmektedir (139).

Biotin katabolizması gebelikte artar (11,14). Mock ve arkadaşları gebelerin yaklaşık %50' sinde diyetle normal biotin alımına rağmen marjinal biotin eksikliği olduğunu göstermiştir (12-14). Biotin eksikliğine cevaben karboksilaz faaliyetleri orantılı ölçüde azalır (9,10).

Gelişmekte olan fetusta bölünmekte olan hücrelerin DNA replikasyonu ve karboksilazların sentezi için biotin ihtiyacı artar. Biotin histonlara kovalent olarak bağlanır. Histonların biotinlenmesi; gen supresyonunda, transpoze edilebilir elementlerin supresyonunda ve böylece gen stabilitesinin sağlanmasında önemli rol oynar (140).

Hayvanlarda subklinik biotin eksikliğinin çeşitli doğumsal anomalilere neden olduğu gösterilmiştir (141). İnsanlarda benzer veriler yoktur. Ancak gebelik sırasında biotin düzeylerinin azalması biotin desteği verilmesinin gerektiğine işaret etmektedir. Nöral tüp defektlerinin önlenmesi için önerilen 400 µg/gün folik asit yanında en az 30 µg/gün biotin alınması da önerilmektedir (128).

Biotin eksikliğinde glukoz utilizasyonu bozulmaktadır. İnsüline bağımlı olmayan diabetli hastalarda serum biotin düzeyleri düşük bulunmuş ve kan şekeri düşük olanlarda serum biotin düzeyleri daha yüksek olarak saptanmıştır. Bir aylık biotin desteği ile kan şekeri düzeylerinde %45 azalma sağlanmıştır. İnsüline bağımlı hastalarda da benzer sonuçlar alınmıştır (142). Biotin yağ asidi sentezi için gerekli enzimlerin kofaktörü olarak glukozun yağ sentezi için kullanımını artırır. Glukokinazı aktive ederek glikojen sentezini uyarır ve glukozun glikojen halinde depolanmasını sağlar. Sıçanlarda biotinun pankreastan insülin salınımını artırdığı gösterilmiştir (143).

Yapılan araştırmalar sonucunda biyotin eksikliğinin protein malnütrisyonu ile de bağlantılı olduğu ve kısa barsak sendromunda biotin eksikliği görülebileceği ileri sürülmüştür (144). Son çalışmalarda sigara içiminin özellikle kadınlarda biotin katabolizmasını artırdığı ve marginal biotin eksikliğine yol açabileceği gösterilmiştir (145).

Yapılan çalışmalarla biyotinun ne kadar önemli ve gerekli bir besin kaynağı olduğu ortaya konmakla birlikte, biyotinun hücredeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır.

2.2.4. Biotin Düzeyinin Değerlendirilmesi

Kan, serum ve idrar örneklerinde biotin düzeyleri ölçülebilir (Tablo 8). Biotin eksikliğinde idrarla atılan biotin miktarı azalırken, 3-hidroksi izovalerik asit atımı artmaktadır (<195 mmol/gün, normal 77-195 mmol/L).

Biotin durumunun değerlendirmesinde, serum biotin düzeyi, idrar biotin düzeyi, idrar 3-hidroksi izovalerik asit düzeyi, lenfosit propionil Co A karboksilaz aktivitesi ölçümü yapılabilir. Hangi ölçümün daha hassas ve kullanışlı olduğu henüz tartışma aşamasındadır (146,147).

Tablo 2.9: İnsan biyolojik sıvılarında normal biotin değerleri (146)

Biyolojik Sıvı	Ortalama	Değişim Aralığı
Kan (pg/ml)	485	215-750 Serum (pg/ml)
Serum (pg/ml)	400	200-700
İdrar (mg/24 saat)	29	6-50

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

Toplam 170, 22. gebelik haftasının tamamlamamış olan gebe olgu araştırma kapsamında değerlendirildi. 01 Mart 2016- 01 Şubat 2017 arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, gebe polikliniğine başvuran 18-35 yaş arası gebe olgular araştırma kapsamına alındı. Tüm olgular; öykü, fizik muayene ve rutin gebelik tarama tetkikleri aşamalarından geçirilip, araştırmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri açısından değerlendirildi. Tüm hastalar için bu kriterlerin yer aldığı bir form dolduruldu. (Bkz. EK1)

Araştırmaya dahil edilme kapsamında araştırma grubu (Hiperemezis gravidarum tanısı alan olgular n= 90) ve kontrol grubu (n=80) belirlendi. Hiperemezis gravidarum olguları (a) Kusma periyodu ≥ 3 kez/gün, (b) Gebelik öncesine göre kilo kaybı ≥ 3 kilogram veya %5, (c) Ketonüri olması kriterlerini sağlayanlardan seçilmiştir (148).

Hiperemezis gravidarum (HG) olguları Modifiye PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea, Tablo 2.3) sınıflamasına göre gruplandırıldı. Hafif derecede HG hastalığı (PUQE skorlamasına göre toplam <7 puan alan) olan 30 gebe, orta derecede HG hastalığı (PUQE skorlamasına göre toplam 7-12 puan alan) olan 30 gebe ve ağır derecede HG hastalığı (PUQE skorlamasına göre toplam 13-15 puan alan) olan 30 gebe olarak üç grupta dahil edildi. Kontrol grubu ise herhangi risk faktörü olmayan normal gebelerden belirlendi. Çalışmaya dahil olacak tüm gebelerden Modifiye PUQE skorlamasına ait soruların bulunduğu formun doldurulması istendi (Bkz. Ek 2), aydınlatılmış onam formunu (Bkz. Ek 3) dolduran gebeler çalışma grubunu oluşturdu. Tüm olgular prekonsepsiyonel dönemde başlamak üzere 12. gebelik haftasına kadar 400 mikrogram folik asit desteği ve 12. haftadan sonra da düzenli olarak multivitamin desteği almıştır. Piyasada bulunan multivitamin tabletlerde 200 mcg d-Biotin bulunmaktadır.

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri: (1)Aydınlatılmış Onam Formunun imzalanmaması, (2) Çoğul ve molar gebelik olması, (3) Bilinen sistemik hastalık öyküsü (Hipertansiyon, diyabet, guatr, kalp hastalığı, karaciğer ve böbrek yetmezliği,

astım, helikobakter pylori enfeksiyonu vb. olması), (4) Tiroid fonksiyon testlerinin gebelikteki normal sınırlar dışında olması, (5) İdrar yolu enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu gibi diğer sık bulantı kusma nedenlerinin varlığı, (6) Düzenli ilaç kullanımını olarak belirlenmiştir.

3.2.Kan Örneklerinin Eldesi

Onam formu alınan bireylerden 8 saat açlığı takiben sabah 08.00-09.00 arasında seperatör jelli biyokimya tüpüne anteküital venden 5 cc kadar kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri pıhtılaşmalarının ardından 3000 rpm'de 10 dakika santrifüjlenerek serum numuneleri elde edildi. Santrifüj sonrası serum kısımları dikkatlice kapaklı mikro hacimli tüplere aktarıldı ve çalışılincaya kadar -20°C'de saklandı.

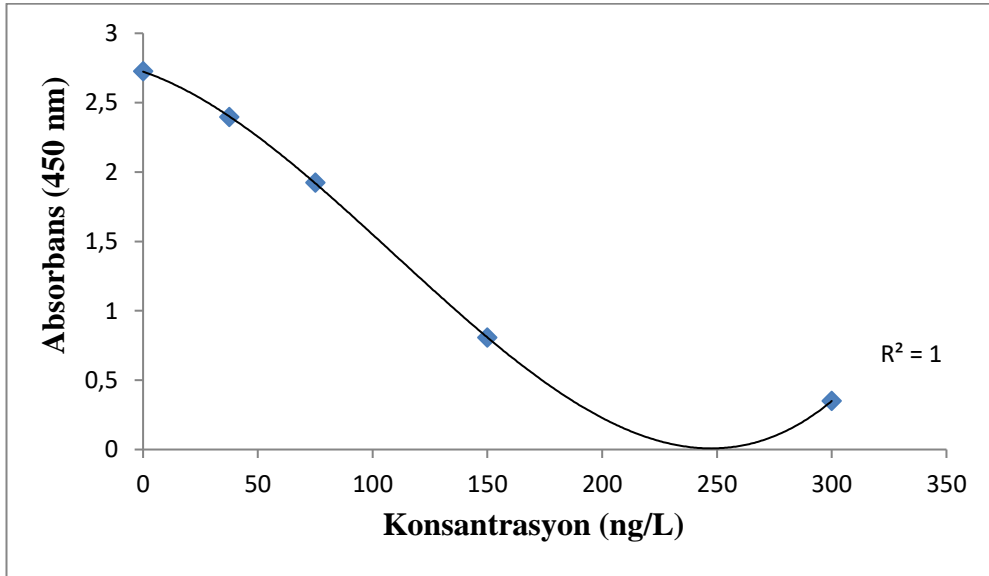
3.3. Serum biotin seviyesinin ölçülmesi:

Serum örneklerinin biotin seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda yarışmalı enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Immun Diagnostik AG, Cat No: K8140, Bensheim, Almanya) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

- -20°C'de muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi. Çözülen örnekler vortekslenerek homojen hale gelmeleri sağlandı.
- Hem örneklerden hem de standart çözeltilerden 150'şer µL alınarak küçük test tüplerine aktarıldı. Üzerlerine 150'şer µL konjugat çözeltilisinden ilave edilip oda sıcaklığında karıştırılarak 30 dakika inkübe edildi.
- Süre sonunda karışımlardan 100'er µL alınarak antikor kaplı ELISA pleytine yüklemeler yapıldı ve üzeri folyo ile kapatılarak oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.

- Her bir kuyucuğa renklendirme için TMB substrat çözeltisinden 100'er µL eklendi ve oda sıcaklığında çalkalayıcıda 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Referans dalga boyu olan 620 nm'deki ölçüm sonucunda, en düşük standardın optik yoğunluğunun 0.9-0.95'e ulaşmasıyla birlikte her bir kuyucuğa 100'er µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Örnek ve standart absorbansları mikrolept okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 450 nm dalga boyunda okundu.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 1). Örneklerdeki biotin seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/L cinsinden verildi. İntra ve inter-assay variabilite sıra ile %1.5 ve %4.9.

Grafik 3.1: Biotin ölçümünde kullanılan standart grafik



3.4. Diğer bilgiler

Araştırma Bölgesi: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ortahisar, Trabzon, Türkiye.

Etik kurul onay: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etki Kurul Başkanlığı tarafından 09.03.2016 tarihinde 2016/25 etik kurul onayı.

Araştırma Tipi: Prospektif vaka kontrol çalışması.

Araştırma grubu: 01 Mart 2016- 01 Şubat 2017 arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, gebe polikliniğine başvuran 18-35 yaş arası gebe olgular.

Araştırma grubu büyüklüğü: 170 gebe olgu.

Bağımlı-bağımsız değişken: Bağımlı değişken serum biotin düzeyi. Bağımsız değişkenler: kadın yaşı, gebelik haftası, HG derecesi.

Veri kaynakları: Anket, laboratuvar sonuçları.

Araştırma süresi: 12 ay (01 Mart 2016- 01 Şubat 2017)

İstatistiksel yöntemler: Tüm veriler SPSS 13.0 paket programında kodlanarak girildi. One-Way ANOVA Testi ve Pearson Korelasyon Analizi Testi ile bilgisayar ortamında istatistiksel analiz yapıldı. HG olan olguların verileri HG olmayanlar ile karşılaştırıldı. *P* değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Araştırma grubunun bazı demografik ve laboratuvar faktörlerine göre dağılımı Tablo 4.1, 4.3’de verilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırma grubuna ait genel klinik özellikler Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1: Araştırma grubuna ait genel klinik özellikler.

Toplam olgu sayısı	170
Ortalama kadın yaşı (yıl)	28,34±4,74
Ortalama gebelik haftası	8,50±2,82
Ortalama gravida	2,28±1,36
Ortalama parite	0,85±0,95
Ortalama VKİ	24,10±3,99
Ortalama PUQE puanı	6,48±3,73

Ortalamalar ±standart sapma olarak verilmiştir.

Tüm araştırma grubunda ortalama kadın yaşı 28,34±4,74 olarak bulunmuştur.

Araştırma grubuna ait her dört grup (Hafif hiperemesis gravidarum (HG), Orta HG, Ağır HG, Kontrol grubu) için klinik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2: Araştırma grubuna ait her dört grup için demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması.

Grup	Hafif HG (n=30)	Orta HG (n=30)	Ağır HG (n=30)	Kontrol (n=80)	p
Ort. kadın yaşı (yıl)	29,50±4,80	27,97±4,57	26,67±5,33	28,68±4,44	P>0.05
Ort. gebelik haftası	8,36±3,66	8,77±3,29	9,30±3,13	8,15±2,03	P>0.05
Ortalama gravida	2,43±1,48	2,07±1,23	2,27±1,28	2,31±1,40	P>0.05
Ortalama parite	0,93±1,20	0,73±0,83	0,87±0,97	0,86±0,90	P>0.05
Ortalama VKİ	24,02±3,44	24,48±3,93	23,48±4,26	24,21±4,15	P>0.05
Ortalama PUQE puanı	5,67±0,48	8,43±1,16	13,37±0,67	3,48±0,50	P>0.05

İstatistiksel analiz için One-Way ANOVA testi kullanılmıştır. Ortalamalar ±standart sapma olarak verilmiştir.

Araştırma gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmasında demografik ve klinik özellikler açısından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Araştırma grubuna ait her dört grup (Hafif hiperemezis gravidarum (HG), Orta HG, Ağır HG, Kontrol grubu) için serum biotin değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.3’de verilmiştir.

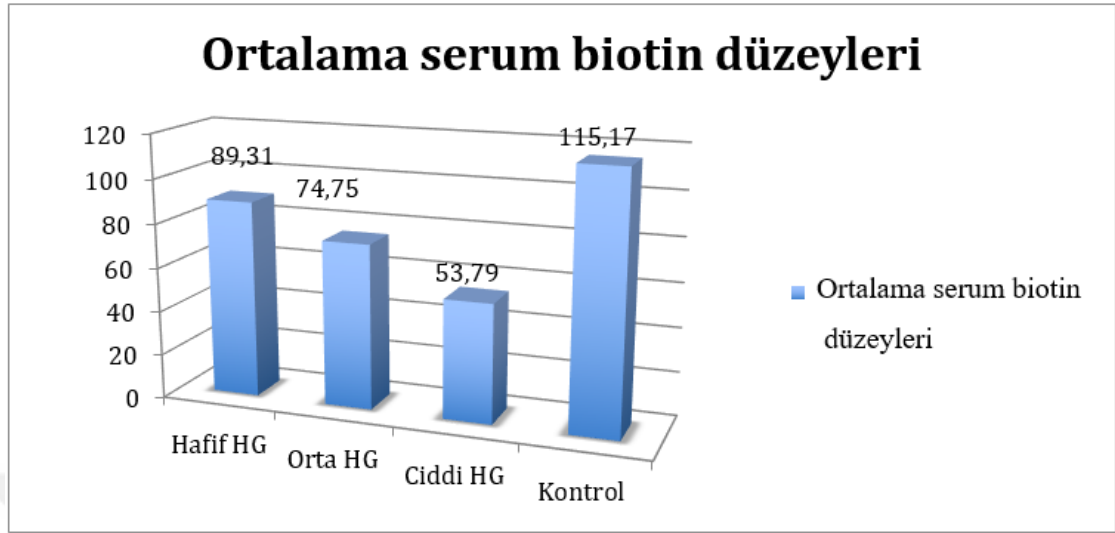
Tablo 4.3: Araştırma grubuna ait her dört grup için serum biotin değerlerinin karşılaştırılması.

Grup	Hafif HG (n=30)	Orta HG (n=30)	Ağır HG (n=30)	Kontrol (n=80)	p
Serum biotin (ng/L)	89,31±39,55	74,75±22,60	53,79±13,98	115,17±48,69	P=0.014 (Hafif HG vs. Kontrol) P<0.001 (Orta HG vs. Kontrol) P<0.001 (Ağır HG vs. Kontrol) P=0.903 (Hafif HG vs. Orta HG) P=0.003 (Hafif HG vs. Ciddi HG) P=0.235 (Orta HG vs. Ciddi HG)

İstatistiksel analiz için One-Way ANOVA testi kullanılmıştır.

Tüm hiperemezis gravidarum gruplarında kontrol grubuna göre serum biotin düzeyleri belirgin olarak istatistiksel anlamlı düşük çıkmıştır.

Araştırma grubuna ait ortalama serum biotin düzeyleri Grafik 4.1’de verilmiştir.



Grafik 4.1: Araştırma grubuna ait ortalama serum biotin düzeyleri.

Hiperemesis gravidarum şiddeti arttıkça ortalama serum biotin düzeyleri de düşüş göstermektedir.

Araştırma grubunda Modifiye PUQE sorularına verilen cevap puanları ile serum biotin değerlerinin korelasyon analizi Tablo 4.4’de verilmiştir.

Tablo 4.4: Araştırma grubunda Modifiye PUQE sorularına verilen cevap puanları ile serum biotin değerlerinin korelasyon analizi.

Parametre	r	p
Soru 1 puanı x Serum biotin değeri	-0,510	P<0.001
Soru 2 puanı x Serum biotin değeri	-0,413	P<0.001
Soru 3 puanı x Serum biotin değeri	-0,5423	P<0.001

İstatistiksel analiz için Pearson korelasyon analizi testi kullanılmıştır.

Araştırma grubunda serum biotin düzeyleri ile Modifiye PUQE Skorlaması soru1, soru 2 ve soru 3 puanları arasında negatif korelasyon bulunmaktadır.

TARTIŞMA

Gastrointestinal sistem gebelik sürecinde sık olarak etkilenmekte ve bununla ilgili en sık gözlenen semptom bulantı-kusma olmaktadır. Bulantı-kusma, şiddeti değişmekle beraber gebelerin %70-85'inde görülmektedir (1). Hastaların %1-2'sinde ise çok daha ağır bir klinik tablo olan hiperemesis gravidarum (HG) karşımıza çıkar. Her ne kadar HG için kesin tanı kriterleri belirtilmemiş olsa da hastalarda asit- baz bozukluğu, elektrolit dengesizliği (hipopotasemi, hipernatremi), dehidratasyon (kan üre azotu, kreatinin bozukluğu), ketonüri ve %5'den fazla kilo kaybı görülür (3,4).

Hiperemesis gravidarum, etyopatogenezi henüz açıklığa kavuşmamış konulardan biridir. 1966 yılından günümüze kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde en fazla gebeliğe bağlı hormonlar sorumlu tutulmuştur. Bu endokrinolojik hipotezlerle ek olarak enfeksiyon, immünolojik, psikolojik, metabolik ve anatomik faktörler üzerinde durulmuş, ancak yapılan tüm araştırmalar etyopatogenezi net olarak açıklayabilmekten uzak kalmışlardır (6).

Biotin, memelilerde 5 karboksilaz enzimi için esansiyel kofaktör olarak görev yapan, suda çözünen bir vitamindir (8,9). Biotin bağımlı çalışan karboksilaz enzimleri, organik asitlerde bikarbonat fiksasyonunu katalizlerler; yağ asiti, amino asit ve glukoz metabolizmasında çok önemli roller üstlenirler (9,10). Biotin eksikliğine cevaben karboksilaz faaliyetleri orantılı ölçüde azalır (9,10). Biotin eksikliğinin bulantı kusmaya neden olabileceği bilinmektedir (136).

Biotin katabolizması gebelikte artar (11,14). Gebelik döneminde alınması gereken minimum biotin miktarı 30 mcg/gün olarak bildirilmişse de (134) literatürde parenteral 30-200 µg/gün arasında değişik değerler bildiren çalışmalar mevcuttur (137). Mock ve arkadaşları gebelerin yaklaşık %50'sinde diyetle "normal" biotin alımına rağmen marjinal biotin eksikliği olduğunu göstermiştir (11,12,13).

Primigravidite, genç yaş ve obezitenin HG'nin olası risk faktörleri arasında olduğu bilinmektedir (7). Çalışmadaki asıl amaç araştırma gruplarıyla kontrol grubu arasında biotin seviyesini karşılaştırmak olduğundan; kontrol grubuna hasta seçerken yakın tarihlerde çalışmaya dahil edilen HG hastalarıyla benzer klinik özelliklerdeki gebeler seçilmeye çalışılmıştır. Bu sayede araştırma gruplarının kontrol grubu ile

karşılaştırılmasında; yaş, gebelik haftası, vücut kitle indeksi, gravida ve parite sayısı gibi klinik özellikler açısından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Gebelikte bulantı ve kusma, çoğu kez son adet tarihinden itibaren 5. haftada başlar, 8–12. haftalarda zirveye ulaşır ve daha sonra kendiliğinden azalarak 16. haftaya gelmeden ortadan kalkar. Ancak gebelerin %10’unda semptomlar tüm gebelik boyunca sürmektedir (2). Bu tez çalışmasında da literatüre benzer olarak hafif HG grubunda ortalama gebelik haftası $8,36\pm 3,66$; orta HG grubunda ortalama gebelik haftası $8,77\pm 3,29$; ağır HG grubunda ortalama gebelik haftası $9,30\pm 3,13$ olarak bulundu.

“Hiperemesis gravidarum olan ve olmayanlar arasında serum biotin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olabilir” hipotezinden yola çıkarak yapılan bu çalışmada demografik özellikleri benzer toplam 90 adet hiperemesis gravidarum tanısı almış hasta ile 80 adet sağlıklı kontrol grubu serum biotin seviyeleri karşılaştırılmıştır ve tüm hiperemesis gravidarum gruplarında kontrol grubuna göre serum biotin düzeyleri belirgin şekilde istatistiksel olarak anlamlı düşük çıkmıştır. Serum biotin düzeyleri HG klinik derecesi ile de negatif korelasyon göstermektedir.

Bu tez çalışmasında bireylerden sadece tek bir ölçüm yapıldığından HG grubunda kusmaya ikincil biotin eksikliği mi geliştiği; yoksa biotin eksikliğinin mi gebeliğe bağlı bulantı kusmaları ağırlaştırdığı tartışılabilir.

Hastaların biotin seviyeleri ile bir günde ortalama kusma sayısı arasındaki negatif korelasyonun r değerinin (-0,413); bir günde ortalama bulantı veya mide rahatsızlığı hissetme süresi ile olan (-0,510) ve bir günde ortalama kuru öğürme sayısı ile olan negatif korelasyonun r değerinden (-0,5423) küçük olması biotin eksikliğinin sonuç değil de sebep olabileceğini düşündürmektedir.

Gebeliğe bağlı bulantı kusma 5. haftada başlar, 8-12. haftalarda zirveye ulaşır (2). Çalışmada bireylerdeki ortalama gebelik haftası 8,50 olarak hesaplanmıştır. Diyetle alınan biotin karboksilazların yapısına katılır. Biotin bağımlı karboksilazların yarı ömrü 1-8 gündür. Karboksilazların parçalanmasıyla serbest biotin oluşur. Oluşan serbest biotinin bir kısmı atılırken, bir kısmı da tekrar biotin döngüsüne (resiklus) katılır (116,118,128-130). Enzim eksikliklerinin genelde %10 seviyesinin altına indiğinde ciddi klinik bulgu verdiği göz önüne alınırsa gebelikte yeni oluşan kusma

nedeniyle 3,5 hafta gibi kısa bir sürede biotin eksikliğinin oluşamayacağı düşünölebilir. Ancak yine de bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak bu tez çalışması hiperemesis gravidarum etyopatogenezinde biotin eksikliğinin rol oynayabileceğini ortaya koyan literatürdeki ilk çalışmadır. Biotin seviyesinin hiperemesis gravidarumun öngörölmesi, önlenmesi ya da tedavisindeki yerini ortaya koyabilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



SONUÇ ve ÖNERİLER

Etyopatogenezinde farklı hormonların ve etkenlerin suçlandığı ancak patogenezi tam olarak aydınlatılamayan, şiddetli bulantı- kusmalar, kilo kaybı ve elektrolit dengesizlikleri ile karakterize hiperemesis gravidarumda serum biotin seviyelerinin normal gebelerle karşılaştırıldığı bu çalışmada elde edilen sonuçlar şunlardır:

- Araştırma gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmasında demografik ve klinik özellikler açısından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($P>0.05$).
- Tüm hiperemesis gravidarum gruplarında kontrol grubuna göre serum biotin düzeyleri belirgin olarak istatistiksel anlamlı düşük çıkmıştır. (Hafif HG vs. kontrol grubu için $P=0.014$, orta HG vs. kontrol grubu için $P<0.001$, ağır HG vs. kontrol grubu için $P<0.001$).
- Hiperemesis gravidarum şiddeti arttıkça ortalama serum biotin düzeyleri de düşüş göstermektedir (Hafif:89,31; Orta:74,75; Ağır:53,79, Kontrol:115,17).
- Araştırma grubunda serum biotin düzeyleri ile Modifiye PUQE Skorlaması soru1, soru 2 ve soru 3 puanları arasında negatif korelasyon bulunmaktadır (Soru 1 için $r:-0,510$; Soru 2 için $r:-0,413$; Soru 3 için $r:-0,5423$)

Sonuç olarak bu tez çalışması hiperemesis gravidarum etyopatogenezinde biotin eksikliğinin rol oynayabileceğini ortaya koyan literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmamızda elde edilen bulgularla; serum biotin seviyesinin hiperemesis gravidarumun öngörülmesinde hatta tedavinin erken planlanmasında kullanılabilirliğini kanıtlamak için daha geniş hasta gruplarını kapsayan çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucu çıkmıştır.

Yapılacak yeni çalışmalarda biotin seviyesinin zamanla değişimini gösterebilmek için birden çok ölçüm yapılması önerilir. Böylece kusmaya ikincil mi biotin eksikliğinin geliştiği; yoksa biotin eksikliğinin mi gebeliğe bağlı bulantı kusmaları agreve ettiği net olarak ortaya konabilir.

KAYNAKLAR

1. Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
2. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract* 1993; 43:245-48.
3. Attard CL, Kohli MA, Coleman S et. The burden of illness of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol.*; 186:220-7.
4. Miller F. Nausea and vomiting in pregnancy: The problem of perception – Is it really a disease? *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186, 182-3.
5. Gazmararian JA, Peterson R, Jamieson DJ, Schild L, Adams MM, Deshpande AD. Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 94-100.
6. Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Human Reproduction Update* 2005; 11(5): 527-539.
7. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG, Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 612-16.
8. National Research Council. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academy Press; Washington, DC, USA: 1998. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline.
9. Camporeale G, Zempleni J. Biotin. In: Bowman BA, Russell RM, editors. Present Knowledge in Nutrition. International Life Sciences Institute; Washington, DC, USA: 2006. pp.314–326.
10. Kim K-H, McCormick DB, Bier DM, Goodridge AG. Regulation of mammalian acetyl-coenzyme A carboxylase. *Ann Rev Nutr.* 1997; 17:77–99.
11. Mock DM, Stadler DD. Conflicting indicators of biotin status from a cross-sectional study of normal pregnancy. *J Am Coll Nutr.* 1997; 16:252–257.
12. Mock DM, Quirk JG, Mock NI. Marginal biotin deficiency during normal pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(2):295–299.
13. Stratton SL, Bogusiewicz A, Mock MM, et al. Lymphocyte propionyl-CoA carboxylase and its activation by biotin are sensitive indicators of marginal biotin deficiency in humans. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(2):384–388.

14. Mock DM, Stadler D, Stratton S, Mock NI. Biotin status assessed longitudinally in pregnant women. *J Nutr.* 1997;127(5):710–716.
15. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: A prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(4): 931-937.
16. Jarnfelt-Samsioe A, Samsioe G, Velinder GM. Nausea and vomiting in pregnancy- a contribution to its epidemiology. *Gynecol Obstet Invest* 1983; 16(4): 221-229.
17. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY (eds) *Williams Obstetrik* 23. Baskı İstanbul 2011. Nobel Tıp:1051.
18. Semmens JP. Female sexuality and life situations: an etiologic pycosocio-sexual profile of weight gain and nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1971;38:555-63.
19. Depue RH, Bernstein L, Ross RK. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome and other maternal factors: Seroepidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:1137-41.
20. Fairweather DV: Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102: 135.
21. Hod M, Orvieto R, Kaplan B. Hyperemesis gravidarum: A Review. *J Reprod Med* 1994; 39:605.
22. Vida G, Sulyok E, Ertl T, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Boger SM. Plasma asymmetric dimethylarginine concentration during the perinatal period. *Neonatology* 2007; 92(1):8-13.
23. Kauppila A, Ylikorkola O, Jarvinen PA. The function of the anterior pituitary-adrenal cortex axis in hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet Gynecol* 1976: 83:11.
24. Kaussen M: Treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am Fam Physician*, 1993;48:1279.
25. Schoeneck FJ. Gonadotropine hormone concentrations in hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1943; 43:308.
26. Masson GM, Anthony F, Chau E. Serum chorionic gonadotrophin (hCG), schwangerschaftsprotein 1 (SP1), progesterone and oestradiol levels in patients with nausea and vomiting in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92(3): 211-215.

27. 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; 73(10): 770-772.
28. Siti Khadijah Ismail, Louise Kenny. Review oh hyperemesis gravidarum. *Best practice & Research Clinical Gastroenterology* 2007;21(5):755-769
29. Hershman JM. Human Chorionic gonadotrophin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid* 1999; 9: 653-7.
30. Cuckle HS, Wald NJ, DensemJW. The effect of smoking in pregnancy on maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated estriol, human chorionic gonadotropin, progesteron and dehydroepiandrosterone sulphate levels. *Br J Obstet Gynecol.* 1990; 97:272-6.
31. North RA, Whitehead R, Larkins RG. Stimülation by human chorionic gonadotropin of prostoglandin synthesis by early human plasental tissue. *J Clin Endocrinocol Metab* 1991; 73: 60-70
32. Goodwin TM, Montrö M, Messtman JH: Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: Clinical as-pects. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:64-652
33. Snell LH, Haughey BP, Buck G, Marecki MA. Metabolic Crisis Hyperemesis gravidarum *J Perinat Neonatal Nurs.* 1998 Sep;12(2):26-37. Review.
34. Mori M, Amino N, Tamaki H, Miyai K, Tanizawa O. Morning sickness and thyroid function in normal pregnancy. *Obstet Gynecol.*1988;72:355-359.
35. Tareen A, Baseer A, Jaffry H, Shafiq M. Thyroid hormone in hyperemesis gravidarum. *JObstet Gynecol.* 1995; 21:497501.
36. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Are thyroid hormones or hCG responsible for hyperemesis gravidarum? A matched paired study in pregnant Chinese women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(6): 519-524.
37. Jarnfelt-Samsioe A, Bremme K, Eneroth P. Steroid hormones in emetic and non-emetic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1986; 21(2): 87-99.
38. Lagiou P, Tamimi R, Mucci LA, Trichopoulos D, Adami HO, Hsieh CC. Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone: a prospective study. *Obstet Gynecol* 2003; 101(4): 639-644.
39. Unsel N, Benian A, Erel CT. Leptin levels in women with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 84(2): 162-163.

40. Kuscü NK, Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. *Postgrad Med J.* 2002 Feb;78(916):76-9. Review.
41. 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* 1996; 270(3): G506-514.
42. Broussard Crystal N, Richter Joel E. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterology Clinics of North America* 1998; 27:123-151
43. Koch KL. A noxious trio: nausea, gastric dysrhythmias and vasopressin. *Neurogastroenterol Motil.* 1997; 9:141,142
44. Koch K, Stern R, Vasey M, Creasy G, Dwyer A. Gastric dysrhythmias and nausea and pregnancy. *Dig Dis Sci.* 1990;35:-961-968.
45. Frigo P, Lang C, Reisenberger K, Kolbl H, Hirschl AM. Hyperemesis gravidarum associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. *Obstet Gynecol* 1998; 91(4): 615-617.
46. Koçak I, Akçan Y, Ustun C, Cengiz L, Yanık F; *H. pylori* seropositivity IN patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 66:251-25
47. Minagawa M, Narita J, Tada T, et al: Mechanisms underlying immunologic states during pregnancy: possible association of the sympathetic nervous system. *Cell Immunol* 1999; 196:1-13.
48. Leylek OA, Toyaksi M, Ercelsan T et al: Immunologic and biochemical factors in hyperemesis gravidarum with or without hyperthyroxinemia. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47: 229-34.
49. Jarnfelt-Samsoie A. Nausea and vomiting in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv.*1987 Mar;1(1):51-60.
50. Stuijvenberg M, Schabort I, Labadarios D, Nel J. The nutritional status and treatment of patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172:1585-1591.
51. Emelianova S, Mazotta P, Eiarson A, Karen G. Prevalence and severity of nausea and vomiting of pregnancy and effect of vitamin supplementetion. *Clin Invest Med.* 1999 Jun; 22 (3): 106-10.
52. Schuster K, Bailey L, Dimperio D, Mahan C. Morning sickness and vitamin B6 status of pregnant women. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1985; 39: 75-79.
53. Lumeng L, Cleary R, Wagner R, yu P, Li T. Adequacy of vitamin B6 supplementation during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 1976; 29: 1376-1383.

54. Jarnfelt-Samsioe A, Eriksson B, Leissner K, Samsioe G. Gallbladder disease related to use of oral contraceptives and nausea in pregnancy. *South Med J*.1985; 78: 1040-1043.
55. Morali G, Braverman DZ: Abnormal liver enzymes and ketonuria in hyperemesis gravidarum. A retrospective review of 80 patients. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 303
56. Adams R, Gordon J, Combes B. Hyperemesis gravidarum. Evidence of hepatic dysfunction. *Obstet Gynecol* 1968; 31: 569.
57. Hayakawa S, Nakajima N, Karasaki-Suzuki M, Yoshinaga H, Arakawa Y, Satoh K. Frequent presence of helicobacter pylori genome in the saliva of patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol* 2000; 17: 243-247.
58. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SN. Characteristics of adult celiac disease in the United States: *Am J Gastroenterol* 2001;96:126-31.
59. Wolkind S, Zajicek E. Psycho-social correlation of nausea and vomiting of pregnancy. *J Psychosom Res* 1978; 22:1.
60. Iatrakis GM, Sakellaopoulos GG, Kourkoubas AH: Vomiting and nausea in the first twelve weeks of pregnancy. *Psychother Psychosom* 1988; 49:22.
61. Simon EP, Schwartz J: Medical hypnosis for hyperemesis gravidarum. *Birth* 1999; 26:248-254.
62. Ditto A, Morgante G, laMarca A, De Leo V: Evaluation of treatment of hyperemesis gravidarum using parenteral fluid with or without diazepam. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48:232-36.
63. Koren G, Magee L, Attard C, Kohli M, Atanackovic G, Bishai R. A novel method for the evolution of the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 94:31-36
64. Koren G, Boskovic R, Hard M, Maltepe C, Navioz Y, Einarson A. Motherisk PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 S 5: 228-231.
65. O'Brien B, Zhou O. Variables related to nausea and vomiting during pregnancy. *Birth* 1995; 22:93-100
66. Lacasse A, Rey E, Morin C, Berard A. Validity of a modified pregnancy unique quantification of emesis and nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:71
67. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 597-605.

68. Spruill SC, Kuller JA. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke's encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 875-878.
69. Hill JB, Yost NB, Wendel GD. Acute renal failure in association with severe hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1119-1121.
70. Gorbach JJ, Counselman FL, Mendelson MH. Spontaneous pneumomediastinum secondary to hyperemesis gravidarum. *J Emerg Med* 1997; 15: 639-643.
71. Spruill SC. Kuller JA. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke's encephalopathy. *Obstet. Gynecol* 2002; 99:875-78.
72. Bergin PS, Harvey P. Wernicke's encephalopathy and Central Pontine Myelinosis With Hyperemesis gravidarum. *BMJ*:1992;305:517-18.
73. Abell TL, Riely CA. Hyperemesis gravidarum. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21:835.
74. Gross s, Librach C, Cecutti A. Maternal weight loss associated with hyperemesis gravidarum: A predictor of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:906.
75. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66:612.
76. Medalie JH. Relationship between nausea and/or vomiting in early pregnancy and abortion. *Lancet* 1997; 2:117.
77. Berker B, Soylemez F, Cengiz SD. Serologic assay of *Helicobacter pylori* is it useful in hyperemesis gravidarum? *J Reprod Med* 2003; 48:809-12.
78. Klebanoff MA, Mils JL. Is vomiting during pregnancy teratogenic? *Br Med J* 1986; 292:724.
79. Zhang J, Cai W. Severe vomiting during pregnancy: Antenatal correlates and fetal outcomes. *Epidemiology* 1991; 2:454.
80. Kalen B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. *Eur J Obstet Gynecol reprod Biol* 1987; 26:291.
81. 57. Tsang LS, Katz VL, Wells SD: Maternal and fetal outcomes in gravidarum. *Int J Obstet Gynecol* 1996; 55:231-235.
82. Profet M. Protecting your baby to be. Preventing birth defects in first trimester. Reading. Massachusetts: Addison-Wesley Publishing, 1995.
83. Altunyurt S, Doğan E, Saatli B, Koçoğlu S, Demir N. Hiperemezis gravidarumun fetal doğum ağırlığı ve gebelikte maternal kilo alımına etkisi. *T. Klin. Jinekolo. Obst.* 2003;13:103-5.

84. Nelson-Piercy C. Corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:1013.
85. Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, Basso G, Facchinetti F. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2006; 61: 255-268.
86. Castillo RA, Ray RA, Yaghamai F. Central pontine myelinolysis and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 459-461
87. Bergin PS, Harvey P. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis associated with hyperemesis gravidarum. *BMJ.* 1992 29; 305: 517518.
88. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM: Hyperemesis gravidarum: a current review. *Am J Perinatol* 2000; 17:207-18.
89. Leathem A. Safety and efficacy of antiemetics used to treat nausea and vomiting of pregnancy. *Clin Pharmacy* 1986; 5:660.
90. Slone D, Siskind V, Monson RR. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight and intelligence quotient score. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128:486.
91. Milkovich L, Van der berg BJ: An evaluation of the teratogenicity of certain anti-nauseant drugs. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125:244.
92. Rumeau-Rouquette C, Goujard J, Huel G: possible teratogenic effect of phenothiazines in human beings. *Teratology* 1977; 15:57.
93. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol* 1997; 14: 119-124.
94. Saxen I: Cleft palate and maternal diphenhydramine intake. *Lancet* 1974; 1:407.
95. Mellin G, Katzenstein M: Meclizine and fetal abnormalities. *Lancet* 1993; 1:222.
96. Gill SK, Einarson A. The safety of drugs for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 685-694.
97. Physicians' Desk Reference, ed 51. Montvale., Medical Economics Company, 1997.
98. Asker C, Norstedt Wikner B, Kallen B. Use of antiemetic drugs during pregnancy in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 899-906.
99. Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG* 2004; 111: 940-94

100. Guikontes E, Spantideas A, Diakakis J: Ondansetron and hyperemesis gravidarum. *Lancet* 1992; 340:1223.
101. Tincello DG, Johnstone MJ: Treatment of hyperemesis gravidarum with 5-HT₃ antagonist ondansetron (Zofran). *Postgrad Med J* 1996; 72:688.
102. 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* 1998; 179: 921-924.
103. Garbis H, Elefant E, Diav-Citrin O, Mastroiacovo P, Schaefer C, Vial T, et al. Pregnancy outcome after exposure to ranitidine and other H₂blockers. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services. *Reprod Toxicol* 2005;19(4):453-8.
104. Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, Schaefer C, van Tonningen MR, Clementi M, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(3):269-75.
105. Vaisman N, Kaidar R, Levin I, Lessing JB. Nasojejunal feeding in hyperemesis gravidarum-a preliminary study. *Clinical Nutrition* 2004; 23:53-7.
106. Godil A, Chen YK. Percutaneous endoscopic gastrostomy for nutrition support in pregnancy associated with hyperemesis gravidarum and anorexia nervosa. *J Parenter Enter Nutr* 1998; 22:238-241
107. Zibell-Frisk D, Jen KL, Rick J. Use of parenteral nutrition to maintain adequate nutritional status in hyperemesis gravidarum. *J Perinatol* 1990; 10:390-95.
108. Willetts KE, Ekanagaki A & Eden JA. Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2003; 43(2): 139-144.
109. Portnoi G, Chng LA, Karimi-Tabesh L, Koren G, Tan MP, Einarson A. Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Nov; 189(5): 1374-7
110. Smith C, Crowther C, Willson K, Hotham N, McMillian V. A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004 Apr; 103(4): 639-45
111. Borrelli F, Capasso R, Aviello G, Pittler MH, Izzo AA. Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstet Gynecol*. 2005 Apr; 105(4): 849-56.

112. Mills E, Duguo JJ, Peri D, Koren G. Herbal medicines in pregnancy and lactation: an evidence-based approach. Newyork: Taylor and Francis, 2006.
113. Ozgoli G, Goli M, Simbar M. Effects of ginger capsules on pregnancy, nausea, and vomiting. *J Altern Complement Med.* 2009 Mar; 15(3): 243-6
114. Rosen T, de Veciana M, Miller HS, Stewart L, Rebarber A, Slotnick RN. A randomized controlled trial of nerve stimulation for relief of nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003 Jul; 102(1): 129-35
115. Wolf B, Grier RE, Secor McVoy JR, Heard GS. Biotinidase deficiency: a novel vitamin recycling defect. *J Inherited Metab Dis* 1985; 8: 53-8.
116. Wolf B. Disorders of biotin metabolism. In: Scriver C, William S, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* McGraw-Hill Professional, 2001; 3953–62.
117. Sweetman L, Nyhan WL. Inheritable biotin-treatable disorders and associated phenomena. *Annu Rev Nutr* 1986; 6: 317-43.
118. Pacheco-Alvarez D, Solorzano-Vargas RS, Del Rio AL. Biotin in metabolism and its relationship to human disease. *Arch Med Res* 2002;33: 439– 47.
119. Wolf B. Disorder of biotin metabolism. In: Scriver C, Beaudet A, Sly WS, Vale D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* 7th ed. 1994; 3151-77.
120. Camporeale G, Zempleni J. Biotin. In: Bowman BA, Russell RM, editors. *Present Knowledge in Nutrition.* International Life Sciences Institute; Washington, DC, USA: 2006. pp. 314–326.
121. Kim K-H, McCormick DB, Bier DM, Goodridge AG. Regulation of mammalian acetyl-coenzyme A carboxylase. *Ann Rev Nutr.* 1997; 17:77–99.
122. Tong L. Structure and function of biotin-dependent carboxylases. *Cell. Mol. Life Sci.* 2013; 70:863-891.
123. Said HM, Thuy LP, Sweetman L, Schatzman B. Transport of the biotin dietary derivative biocytin (N-biotinyl-L-lysine) in rat small intestine. *Gastroenterology.* 1993; 104:75–80.
124. Bowman BB, Rosenberg I. Biotin absorption by distal rat intestine. *J Nutr.* 1987; 117:2121–2126.
125. Said HM. Cellular uptake of biotin: mechanisms and regulation. *J Nutr.* 1999;129(2 Suppl):490S–493S.

126. Said HM. Recent advances in carrier-mediated intestinal absorption of water-soluble vitamins. *Annu Rev Physiol.* 2004; 66:419–446.
127. Daberkow RL, White BR, Cederberg RA, Griffin JB, Zemleni J. Monocarboxylate transporter 1 mediates biotin uptake in human peripheral blood mononuclear cells. *J Nutr.* 2003; 133:2703–2706.
128. Wolf B, Heard GS, Jefferson LG, et al. Newborn screening for biotinidase deficiency. In: Carter TP, Willey AM, eds. *Genetic disease: screening and management.* Liss, New York, 1988; 175-82.
129. Stanley JS. Biotin uptake into human peripheral blood mononuclear cells increases early in the cell cycle, increasing carboxylase activities. *J Nutr* 2002; 132: 1854–9.
130. Baur B, Suormala T, Baumgartner ER. Biocytin and biotin uptake into NB2a neuroblastoma and C6 astrocytoma cells. *Brain Res* 2002; 925: 111–21.
131. Thoma RW, Peterson WH. The enzymatic degradation of soluble bound biotin. *J. Biol. Chem* 1954; 210: 569–579.
132. Heard GS, Wolf B, Reddy JK. Pancreatic biotinidase activity: the potential for intestinal processing of dietary protein-bound biotin. *Pediatr. Res.* 1984; 18: 198A.
133. Pispá J. Animal biotinidase. *Ann Med Exp Biol Fenn* 1965; 43:5–39.
134. Research Council. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academy Press; Washington, DC, USA: 1998. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline.*
135. Chauhan J, Dakshinamurti K. Role of human serum biotinidase as biotin-binding protein. *Biochem J* 1988; 256: 265-70.
136. Sweetman L, Surh L, Baker H. Clinical and metabolic abnormalities in a boy with dietary deficiency of biotin. *Pediatrics* 1981; 68: 553-8.
137. Mock DM, Baswell DL, Baker H, et al. Biotin deficiency complicating parenteral alimentation: diagnosis, metabolic repercussions and treatment. *J Pediatr* 1985; 106: 762-9.
138. Krause KH, Berlitz P, Bonjour JP. Biotin status of epileptics. *Y Acad Sci* 1985; 447: 297-313.
139. Wolf B. Disorder of biotin metabolism. In: Scriver C, Beaudet A, Sly WS, Vale D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* 7th ed. 1994; 3151-77.

140. Stanley JS, Griffin JB, Zempleni J. Biotinylation of histones in human cells: effects of cell proliferation. *Eur J Biochem.* 2001; 268:5424–5429.
141. Mock DM, Marginal Biotin Deficiency is Common in Normal Human Pregnancy and Is Highly Teratogenic in Mice. *J. Nutr.* 2009; 139: 154–157.
142. Zhang H, Osaka K, Maebashi M, et al. A high biotin improves the impaired glucose tolerance of long-term spontaneously hyperglycemic rats with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Nutr Sci Vitaminol* 1996; 46: 517-26.
143. Romero-Navarro G, Cabrera-Valladares G, German MS, et al. Biotin regulation pancreatic glucokinase and insulin in primary cultured rat islets and in biotin deficient rats. *Endocrinology.* 1999; 140: 4595-600.
144. Velazquez A. Biotin deficiency in protein-energy malnutrition: implications for nutritional homeostasis and individuality. *Nutrition* 1997; 13:991–992.
145. Sealey WM, Teague AM, Stratton SL, Mock DM. Smoking accelerates biotin catabolism in women. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(4):932–935.
146. Thoene J, Baker H, Yoshino M. Biotin responsive carboxylase deficiency associated with subnormal plasma and urinary biotin. *N Engl J Med* 1981; 304: 817-20. *National Academy Press*; 1998: 374-89.
147. Mock DM, Mock NI. Lymphocyte propionyl-CoA carboxylase activity is an early and sensitive indicator of biotin deficiency in rats, but urinary excretion of 3-hydroxyisopropionic acid is not. *J Nutr.* 2002;132: 1945–50.
148. Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2007;110(3):695.

EK 1

HASTANIN ADI SOYADI:

DOSYA NUMARASI:

TELEFON NUMARASI:

YAŞI:

KAN ALIM TARİHİ:

SON ADET TARİHİ:

SAT'A GÖRE GEBELİK HAFTASI:

G: P: A: Y:

USG:

BHCG:

TAM İDRAR TAHLİLİ: LÖKOSİT: PROTEİN: ERİTROSİT: GLUKOZ:
KETON:

TSH: (0.34-5.6 µIU/mL), sT3 : (2.5-3.9 pg/mL), sT4: (0.61-1.12ng/dL)

KG: BOY: VKİ:

Bilinen karaciğer ve böbrek yetmezliği, astım, helicobakter pilori enfeksiyonu var mı?

Gebelik öncesi de sık bulantı kusması olur muydu, ne sıklıkla olurdu:

Üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları (öksürük, boğaz ağrısı, ateş, balgam, burun akıntısı) var mı?

KAN BİOTİN SEVİYESİ:

FORMU DOLDURAN DR ADI SOYADI:

EK 2

Modifiye-PUQE Testi

Hamileliğinizin başlangıcından itibaren sizin durumunuza en uygun olan cevabı daire içine alın.

1. Bir günde ortalama ne kadar süre bulantı veya mide rahatsızlığı hissediyorsunuz?

- (1) Önemsenecek düzeyde (2) 1 saat ve ya daha az (3) 2-3 saat (4) 4-6 saat
(5) 6 saat ve ya daha fazla

2. Bir günde ortalama kaç kez kusuyorsunuz ?

- (5) 7 kez ve ya daha fazla (4) 5-6 kez (3) 3-4 kez (2) 1-2 kez (1) Hiç

3. Bir günde ortalama kaç kez bir şey çıkarmadan kuru öğürüyorsunuz?

- (1) Hiç (2) 1-2 kez (3) 3-4 kez (4) 5-6 kez (5) 7 kez ve ya daha fazla

3 Soruya verilen cevapların puanlarının toplamı:

- ≤ 6 ise hafif ,
- 7-12 arasında ise orta ,
- ≥ 13 ise şiddetli düzeyde bulantı kusma olarak değerlendirilir.

EK 3

AYDINLATILMIŞ (BİLGİLENDİRİLMİŞ) ONAM FORMU

Çalışmanın Adı: Hiperemesis Gravidarum Hastalarında ve Normal Gebelerde Kan Biotin Seviyelerinin Karşılaştırılması

Bu araştırmanın amacı Hiperemesis Gravidarum hastalarındaki (Gebeliğin Aşırı Kusma Hastalığı) kan vitamin (biotin) seviyesi ile normal gebelerdeki kan vitamin (biotin) seviyesinin karşılaştırılması ve Hiperemesis Gravidarum'un önlenmesi ve tedavisinde biotin desteğinin yerini araştırmaktır.

Bu araştırmada size herhangi bir tedavi yöntemi uygulanmayacak olup sadece size verilen formun doldurulması istenecek ve sizden 1 tüp kan alınacaktır. Gebelerin takibinde en az bir aylık aralarla gebelerden kan tahlili zaten istenmekte olup, sizden alınacak bu kan tahlili için size ayrıca kan alma işlemi uygulanmayacak olup, rutin takibiniz için uygulanan kan işlemi sırasında 1 tüp fazladan kan alınacaktır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ayrıca bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da hiçbir şekilde sizin zararınıza yol açmayacaktır. Araştırmacı, formda sorulan soruları eksik doldurmanız durumunda sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, aktarılması ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcının,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: