



T.C.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**HİPEREMEZİS GRAVİDARUM TANISI ALAN HASTALARA  
UYGULANAN TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN GEBELİK SONUÇLARINA  
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. N. Furkan ATAMAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa-2024**



T.C.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**HİPEREMEZİS GRAVİDARUM TANISI ALAN HASTALARA  
UYGULANAN TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN GEBELİK SONUÇLARINA  
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. N. Furkan ATAMAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Kemal ÖZERKAN**

**Bursa-2024**

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
SUMMARY.....	iii
GİRİŞ.....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
BULGULAR.....	23
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	43
KAYNAKLAR.....	54
TEŞEKKÜR.....	63
ÖZGEÇMİŞ.....	64

## ÖZET

Dünya genelindeki kadınların %70'i en az bir kere bulantı ve kusma yaşamakta, hiperemezis gravidarum (HEG) ise kadınların %0,5 ile %14'ünü etnisite ve sosyoekonomik düzeye göre etkilemektedir. Hiperemezis gravidarum tipik olarak 4-6. gebelik haftalarında başlar, 10-13. gebelik haftalarında pik yaparak 20. gebelik haftalarında biter, ama bazı kadınlarda doğuma kadar devam edebilir. Bu çalışmada hiperemezis gravidarum hastalarında uygulanan tedavinin fetal sonuçlara etkisi araştırılacaktır.

Mia-Med sistemi üzerinden 1 Ocak 2000 - 14 Şubat 2023 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine hiperemezis gravidarum şikayetleriyle başvurmuş ve tanısı hiperemezis gravidarum kabul edilerek yatışı gerçekleşmiş olan hastalar taranmıştır. Hastanemizde HEG nedeni yatmış ve doğum yapmış olan 248 hasta çalışmaya dahil edildi, hastanemizde doğum yapmamış olan hastalar ise telefon aracılığı ile arandı. Netice olarak çalışmaya 201 hasta dahil edildi.

Kullanılan ilaç kombinasyonları ile elektif sezaryen ile doğum açısından antihistaminik, metoklopramid ve vitamin kombinasyonunun uygulanması metoklopramid, ondansetron, vitamin ( $p=0,019$ ); ondansetron, proton pompa inhibitörü, vitamin ile metoklopramid, vitamin kombinasyonlarının uygulanmasına kıyasla daha az elektif sezaryen olduğu ortaya çıkmıştır.

Sonuç olarak hiperemezis gravidarum nedenleri ve sonuçları ile beraber incelendiğinde öncelikle fetal sonuçlar, bunu takiben sekonder sonuçlar açısından değerlendirilmeye devam edilecek ve güncelliğini yitirmeyecek bir hastalıktır.

**Anahtar kelimeler:** Hiperemezis gravidarum, düşük doğum ağırlığı, BMI, sezaryen, normal vajinal doğum

## SUMMARY

### Examining the Effect of Treatment Methods Applied to Patients Diagnosed with Hyperemesis Gravidarum on Pregnancy Outcomes

Worldwide, 70% of women experience nausea and vomiting at least once during pregnancy, while hyperemesis gravidarum affects 0.5% to 14% of women depending on ethnicity and socioeconomic status. Hyperemesis gravidarum typically begins around the 4th to 6th week of pregnancy, peaks between the 10th and 13th weeks, and usually resolves by the 20th week, although it may persist until delivery in some women. This study aims to investigate the effect of treatment administered to hyperemesis gravidarum patients on fetal outcomes.

Patients who presented with complaints of hyperemesis gravidarum to Uludağ University Medical Faculty Hospital between January 1, 2000, and February 14, 2023, and were diagnosed with hyperemesis gravidarum upon admission, were screened through the Mia-Med system. A total of 248 patients who had been hospitalized due to HEG and had given birth at our hospital were included in the study, while patients who had not given birth at our hospital were contacted by phone. As a result, 201 patients were included in the study.

Regarding the comparison of medication combinations and elective cesarean section births, it was found that the application of antihistamine, metoclopramide, and vitamin combination compared to metoclopramide, ondansetron, and vitamin combination, and ondansetron, proton pump inhibitor, vitamin combination resulted in fewer elective cesarean sections ( $p=0.019$ ).

In conclusion, when hyperemesis gravidarum is examined in terms of its causes and consequences, it is primarily a disease that continues to be evaluated in terms of fetal outcomes, followed by secondary outcomes, and remains a condition that does not lose its relevance.

**Keywords:** Hyperemesis gravidarum, low birth weight, BMI, cesarean section, vaginal delivery

## GİRİŞ

Dünya genelindeki kadınların %70'i en az bir kere bulantı ve kusma yaşamakta, hiperemezis gravidarum (HEG) ise kadınların %0,5 ile %14'ünü etnisite ve sosyoekonomik düzeye göre etkilemektedir (1-3).

Hiperemezis gravidarum erken gebelik haftalarında hastaneye yatış gerektiren yaygın gebelik hastalıklarından biridir (4). Hiperemezis gravidarum tipik olarak 4-6. gebelik haftalarında başlar, 10-13. gebelik haftalarında pik yaparak 20. gebelik haftalarında biter, ama bazı kadınlarda doğuma kadar devam edebilir (5-7).

Hiperemezis gravidarum kilo kaybı, geçmeyen kusma, ketonüri, elektrolit düzensizliği ve hastaneye yatış ile karakterizedir (8-10).

Çeşitli çalışmalar Hiperemezis gravidarumun erken doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek, konjenital anomaliler ve neonatal ölüm ile ilişkili olduğunu bulmuştur (11-15).

Bu çalışmada hiperemezis gravidarum hastalarında uygulanan tedavinin fetal sonuçlara etkisi araştırılacaktır.

## GENEL BİLGİLER

### Tanım:

Hiperemezis gravidarum şiddetli bulantı, kusma ve buna bağlı ortaya çıkan sonuçların tümünü tanımlayan bir hastalıktır (18). Hiperemezis gravidarum tipik olarak bulantı, kusma, öğürme, kilo kaybı, aşırı koku hassasiyeti, karın ağrısı, zayıflık, gastroözofageal reflü, gastroparezis, elektrolit inbalansı, malnutrisyon ve dehidratasyon ile seyreden bir hastalıktır (16,17).

Hiperemezis gravidarum tipik olarak 4-6. gebelik haftalarında başlar, 10-13. gebelik haftalarında pik yaparak 20. gebelik haftalarında biter, ama bazı kadınlarda doğuma kadar devam edebilir (5-7).

### **İnsidans:**

Hiperemezis gravidarumun tahmini görülme oranları, bir İsveç kaydında bildirilen değer olarak %0,3'ten Çin'deki gebelikler üzerine yapılan bir çalışmada belirtilen %10,8'e kadar değişmektedir. Hiperemezis gravidarumun insidansındaki bu etnik farklılık, büyük nüfus çalışmaları tarafından desteklenmektedir. Kaliforniya'da yapılan 520,739 doğumu içeren bir çalışma, Hiperemezis gravidarum insidansını %0,5 olarak bildirmiştir. Bu Kaliforniya popülasyonu içinde, beyaz olanlara kıyasla beyaz olmayan ve hispanik olmayan hastaların hiperemezis gravidarum oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (11).

Kanada'da yapılan bir çalışmada hiperemezis gravidarum oranı %0,8 olarak bulunmuştur. Norveç'te, nüfusa dayalı bir çalışmada hiperemezis gravidarumun genel insidansı %0,9 olarak rapor edilmiştir. Ancak Norveçli nüfusun alt gruplarında (örneğin, Pakistan ve Türk kökenli kadınlar). hiperemezis gravidarumun daha yüksek oranları belirtilmiştir (19).

Norveç'te Pakistan ve Sahra Altı Afrika kökenli kadınlar (%2,1 ve %3,1) ile, Kuzey Afrika dışındaki kadınlar arasında, Hindistan ve Sri Lanka'da doğan kadınlar dahil olmak üzere hiperemezis gravidarum oranları %3,2 olarak rapor edilmiştir (20).

Kuzey İsrail'de yapılan küçük bir çalışma, Arap ve Yahudi kadınlar arasında benzer bir yaygınlık (%1,2) buldu. Bir İngiltere çalışması, kadınların %2,1'inin hiperemezis gravidarum nedeniyle hastaneye yattığını gösterdi ve siyah ve Asya kökenli kadınların daha fazla etkilendiğini belirtti (22).

Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışma, Avrupa kökenli insanlar için benzer bir hiperemezis gravidarum oranı (%2) rapor etti, ancak Pasifik Adası kökenli kadınlar için dört kat daha yüksek bir oran görüldü (23).

Bazı Asya popülasyonlarında yüksek hiperemesis gravidarum oranları da gözlemlenmiştir. Örneğin, Kuala Lumpur, Malezya'da hiperemesis gravidarum nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar üzerine yapılan bir çalışma, %3,9'luk bir hiperemesis gravidarum oranı bildirdi. Japonya'nın Osaka şehrinde doğan gebelikler ise %3,6'luk bir hiperemesis gravidarum oranı ile ilişkilendirilmiştir (24,25).

### **Epidemiyoloji:**

Gebelikte bulantı ve kusma, yanlışlıkla "sabah bulantısı" olarak adlandırılır. Kadınların sadece %1,8'i sadece sabah semptomlarını bildirirken, %80'i günün her saati bulantı yaşadığını bildirir (7). Küresel oranları ölçen bir metaanaliz, gebelerin %70'inin bulantı ve kusma yaşadığını göstermiş, ancak oranların geniş ölçüde değiştiğini belirtmiştir (26).

Gebelerin yaklaşık %33'ü kusma olmadan sadece bulantı tarifledi; bulantı ve kusma vakalarının %40'ı hafif, %46'sı orta şiddette ve %14'ü ise şiddetli olarak değerlendirildi, hiperemesis gravidarum prevalansı ise %1,1 olarak belirlendi (26).

Yaş ve gravidite durumu semptom düzeyini etkileyebilir. 20 yaşından küçük ve primigravit hastaların bulantı ve kusma oranlarının normal gebe popülasyonuna göre %40 daha yüksek olduğu belirtilmektedir (27).

Bazı çalışmalar, Afrika ve Asya'da batı ülkelerine kıyasla semptomların daha düşük oranda olduğunu göstermektedir, ancak diğerleri fark olmadığını belirtmektedir (27-29).

### **Risk faktörleri:**

Hiperemesis gravidarum risk faktörleri arasında (şekil-1) multiparite, genç yaş, primigravite, aşırı yüksek veya düşük vücut ağırlığı, hareket hastalığı öyküsü, alerjiler, premenstrüel sendrom, migren, tiroid hastalığı, yüksek yağlı diyet, vejetaryen/süt ürünlerinden arındırılmış diyet ve sindirim sistemi bozuklukları bulunmaktadır (5, 30, 31, 32-36). En önemli risk faktörü

önceki gebeliğinde hiperemesis gravidarum yaşamış veya halihazırda hiperemesis gravidarum olan bir aile üyesidir (37).

Bazı çalışmalar, yüksek vücut kitle indeksi (BMI), ileri yaş ve bütün içenlerde hiperemesis gravidarum riskinin azaldığını bulmuştur, bu durum azalmış koku duyusu veya plasental proteinlerin azalmış seviyesi ile ilişkilendirilebilir (32, 38-40).

### Şekil-1: Hiperemesis gravidarum ve maternal faktörler (56)

Maternal factors associated hyperemesis gravidarum (HG).

Factor	Effect
Ethnicity	Higher incidence in Asian women in UK, Asians and Africans in USA and Pacific Islanders in NZ
Body mass index	BMI below the normal range (and in some studies above the normal range) is associated with HG
Maternal age	More common with younger maternal age
Parity	More common in nulliparous
Fetal gender	More common with female fetal sex
Number of fetuses	More common with multiple pregnancy
Previous hyperemesis	15% recurrence risk <sup>75</sup>
Family history	Family history of hyperemesis increases likelihood
Gestational trophoblastic disease (GTD)	More common traditionally with HG but may not be evident as GTD tends to be diagnosed earlier due to the prevalence of early pregnancy transvaginal ultrasound <sup>24</sup>
Coexistent medical disorders	Association between HG and hyperthyroidism, psychiatric illness, previous molar pregnancy, preexisting diabetes, gastrointestinal disorders and asthma
Psychological factors	HG more common in association with psychological stress or ambivalence about pregnancy (this may be cause or effect of HG)
Smoking	Reduced incidence with maternal smoking

## HİPEREMEZİS GRAVİDARUM

### Etiyopatogenez:

Etiyopatolojisi net olmamakla birlikte multifaktöryel yatkınlık söz konusudur (56).

Hiperemesis gravidarum etiyojisi, kusma fizyolojisinin anlaşılması ve hiperemesis gravidarum ile ilişkilendirilen genetik faktörlerin, inflamatuvar belirteçlerin ve hormonal anormalliklerin araştırılması ile ilişkilidir. Medulla oblongata'da kusma merkezindeki fizyolojik tetikleyicilerle ilgili kusma yolları

tanımlanmıştır ve beyinin bu uyarıları nasıl aldığına dair bilgi, hiperemezis gravidarum için uygun tedavinin belirlenmesinde faydalıdır (41).

Medulla oblongata'daki kemoreseptör tetikleme bölgesi, kan-beyin bariyerinin dışında bulunduğundan, çoğunlukla dopamin, serotonin ve histamin ile etkileşime giren birçok reseptöründen gelen sinyallere son derece duyarlıdır. Kusma merkezine tetikleyiciler, periferik sinir yolları, vestibüler uyarım, vagus siniri, gastrointestinal sistemdeki enterokromaffin hücreleri ve bağırsak, mide ve karaciğerdeki diğer mekanoreseptörler ve kemoreseptörlerden gelmektedir (42).

Yeni genetik çalışmalar, ryanodin reseptör geni 2 (RYR2) adı verilen ve kusma merkezinde ifade edilen ve tiroid fonksiyonunda rol alan ryanodin reseptör geni ile bir ilişki nedeniyle hiperemezis gravidarumu döngüsel kusma sendromuna bağlamaktadır (43,44).

Hiperemezis gravidarum için hastaneye yatırılan kadınlarda, normal bulantı ve kusma yaşayan gebe kadınlara kıyasla bu genlerin serum protein konsantrasyonları, gebeliğin 12. haftasında önemli ölçüde yükselmiştir. Yüksek insülin growth faktör bağlanma proteini 7 (IGFBP7) seviyelerine sahip kadınların, IGFBP7'nin normalde kişiye çekici gelen yiyeceklere karşı tiksinti oluşturması nedeniyle, uzun süreli hiperemezis gravidarum semptomlarına sahip olma olasılığı açlık sırasında bile daha yüksektir (45).

Growth differentiation factor 15 (GDF15), kilo ve iştahı düzenleyen bir hormondur ve kanserde GDF15'in anormal aşırı üretimi, kanser hastaları arasında ölümün önemli bir nedeni olan kaşekside görülür (46).

Hiperemezis gravidarumun kesin patogenezi henüz bilinmemekle birlikte, birçok hipotez öne sürülmüştür.

Birçok çalışma, gebelikte hormonal değişikliklerin hiperemezis gravidarumun bir nedeni olabileceğini öne sürmektedir. Yüksek human koryonik gonadotropin (HCG) seviyeleri, bulantı ve kusma belirtilerinin arttığı yaklaşık 8. gebelik haftası sırasında zirve yapar. Ancak, HCG seviyeleri hiperemezis gravidarumun şiddetiyle iyi bir şekilde korele olmaz. Dolaşım ve idrar östrojen seviyelerinin yükselmesi ile ilişkilendirilebilir, ancak bazı çalışmalar östrojen seviyeleri ile hiperemezis gravidarum arasında zayıf bir ilişki olduğunu göstermektedir, bu nedenle bu durumdaki östrojenin rolü net değildir.

Serum progesteron seviyeleri de gebeliğin ilk trimesterinde zirve yapar, progesteron tek başına veya östrojenle birlikte gastrointestinal semptomlara neden olabilir. Serum prostaglandin E2 (PGE2) seviyeleri hiperemezis gravidarumun semptomatik döneminde daha yüksek bulunmuştur. Plasental PGE2 sentezi, genellikle gebeliğin 9 ile 12. haftaları arasında zirve yapabilen HCG tarafından uyarılır, bu da hiperemezis gravidarumun semptomlarını açıklayabilir (47,48).

Son çalışmalar, kronik helicobacter pylori enfeksiyonunun hiperemezis gravidarumda rol oynayabileceğini öne sürdü. H. pylori seropozitifliği, genel nüfusta %50'ye kıyasla gebelerin %60'ında bulunmaktaydı. Ancak, seropozitiflik gastrointestinal semptomlarla korele bulunmadı (47,48).

Psikolojik faktörler hiperemezis gravidarum için en eski teoridir. Bazı araştırmacılar da psikolojik faktörlerin hiperemezis gravidarumdan sorumlu olabileceğini öne sürmüştür. Bir çalışmada, hiperemezis gravidarum olan kadınların histeri, annelerine aşırı bağımlılık ve infantil kişilik özellikleri gösterdiği öne sürülmüştür (47,50).

Psikanalitik teoriler, hiperemezis gravidarumu bir dönüşüm veya somatizasyon bozukluğu olarak veya annenin aşırı yaşam stresiyle başa

çıkma yeteneğinin eksikliği olarak tanımlar. Ancak, bu bulgular, bu ilişkileri destekleyecek sağlam veri eksikliği nedeniyle kesin değildir (50).

Kalıcı bulantı ve kusma, besin maddeleri ile ilişkilendirilmiştir. hiperemesis gravidarum, et, balık, kümes hayvanları ve yumurtanın yaygın olarak tüketildiği popülasyonlarda daha yaygındır; bununla birlikte, mısır gibi bitkisel gıdaların tüketildiği kültürlerde bulantı ve kusma daha az yaygındır. Koku duyarlılığı, hiperemesis gravidarumun patogenezi açısından bir rol oynayabilir (50).

Erken gebelikte hem tiroksin hem de tiroid stimulan hormon (TSH) seviyeleri, hiperemesis gravidarum semptomlarının şiddetiyle ve elektrolit seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (51).

Hiperemesis gravidarum ile anormal tiroid fonksiyon testleri arasında güçlü bir ilişki vardır. Normal gebelikte tiroid aktivitesindeki fizyolojik değişikliklerin yanı sıra (iyot metabolizmasında değişiklikler, serum tiroid bağlayıcı proteinler ve maternal guatr gelişimi) tiroid bezi fizyolojik olarak erken gebelikte yaygın olarak uyarılır. Bu durumun, HCG ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) arasındaki yapısal benzerliğinden kaynaklanıp HCG'nin tiroid aktivitesini uyarabileceği varsayılır. Bir inceleme, Hiperemesis gravidarum hastalarında Tiroksin (T4) seviyelerini, semptomsuz kontrol grubundaki T4 seviyeleri ile karşılaştıran 15 prospektif karşılaştırmalı çalışmanın 11'inin, hiperemesis gravidarum grubunda anlamlı derecede daha yüksek T4 seviyeleri gösterdiğini bulmuştur (3).

HCG'nin tirootropik bir etkisi vardır ve hiperemesis gravidarum, yüksek HCG seviyelerine sahip ve geçici hipertiroidizm bulguları gösteren gebeliklerde daha yaygındır. Bu durumda anti-tiroid ilaçlar genellikle gereksizdir (49).

## Tanısı ve değerlendirilmesi:

Anamnez dikkatlice alınmalı ve hastanın yaş, gebelik durumu, doğum sayısı, önceki gebeliklerinde hiperemesis gravidarum öyküsü, varsa vücut kitle indeksi ve kilo kaybı sorgulanmalıdır. Hiperemesis gravidarum tanısı, sürekli kusma öyküsü, gıda veya sıvıları tolere edememe ve ketonürinin varlığına dayanarak konulur. Kusma öyküsü, 'Gebelikte Benzersiz Kusma Miktarı Ölçümü (PUQE) Skoru' (şekil-2) adı verilen bir skollama sistemi ile nicelendirilebilir (52).

Pregnancy Unique Quantification of Emesis (PUQE) Score.

Circle the answer that suit the best your situation for the last 12 hours.				
1. In the last 12 hours, for how long have you felt nauseated or sick to your stomach?				
Not at all (1)	≤1 h (2)	2-3 h (3)	4-6 h (4)	>6 h (5)
2. In the last 12 hours, have you vomited or thrown up?				
≤7 times (5)	5-6 times (4)	3-4 times (3)	1-2 times (2)	I did not throw up (1)
3. In the last 12 hours, how many times have you had retching or dry heaves without bringing anything up?				
None (1)	1-2 times (2)	3-4 times (3)	5-6 times (4)	≥7 times (5)

Total score (sum of replies to 1, 2, and 3): mild NVP, ≤6; moderate NVP, 7-12; severe NVP, ≥13.

(From 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:S228-31. With permission).

### Şekil-2: PUQE skollaması (52)

Bu anket, günlük kusma sayısı, günde kaç saat bulantı yaşandığı ve öğürme sayısını içeren soruları içerir; minimum skor 3, maksimum skor 15'tir. 6'nın altında bir skor hafif hiperemesis gravidarumu, 7-12 orta şiddette hiperemesis gravidarumu ve 13 veya daha fazlası şiddetli hiperemesis gravidarumu işaret eder. Bu skollama sistemi daha sonra doğrulanmış ve hastaneye yatış oranları ve kadınların subjektif iyi hissetme duyguları gibi klinik sonuçlarla korele olduğu gösterilmiştir (53).

Ancak, sadece testin uygulanmasından önceki 12 saat içindeki semptomları kapsadığından, tüm ilk trimesterdeki genel bulantı ve kusmayı kapsayan modifiye edilmiş bir PUQE skoru (şekil-3) geliştirilmiştir (54).

Modified PUQE score.

1. On average in a day, for how long do you feel nauseated or sick to your stomach?				
Not at all (1)	≤1 h (2)	2-3 h (3)	4-6 h (4)	>6 h (5)
2. On average in a day, how many times do you vomit or thrown up?				
≤7 times (5)	5-6 times (4)	3-4 times (3)	1-2 times (2)	I did not throw up (1)
3. On average in a day, how many times do you have retching or dry heaves without bringing anything up?				
None (1)	1-2 times (2)	3-4 times (3)	5-6 times (4)	≥7 times (5)

Total score (sum of replies to 1, 2, and 3): mild NVP, ≤6; moderate NVP, 7-12; severe NVP, ≥13.

(From Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2008 Jan;198(1):71.e1-7. With permission).

### Ayırıcı tanı:

Hastalardan detaylı anamnez alınmalı ve ayrıca kusmanın diğer nedenleri dışlanmalıdır; bu nedenler arasında idrar yolu enfeksiyonu (örneğin, dizüri veya bel ağrısı), gastrointestinal enfeksiyon (örneğin, ishal), pankreatit (örneğin, karın ağrısı) veya sistemik hastalıkların semptomları (örneğin, diyabet, Addison hastalığı) bulunabilir. Üst karın ağrısı ve hematemez (kanlı kusma) özellikle sorgulanmalıdır. Bu semptomlar, uzun süreli kusmanın bir sonucu olabilir (Mallory Weiss yırtılması) veya semptomlara neden olan diğer patolojileri (örneğin, mide ülseri gibi) işaret edebilir (şekil-4).

Kusmanın süresi, komplikasyon riskini değerlendirmede önemlidir, özellikle semptomların başlangıcından 3 hafta sonra bildirilen tiyamin eksikliği nedeniyle Wernicke ensefalopatisi riski değerlendirilmelidir (55).

***Gastrointestinal conditions***

Gastroenteritis  
Gastroparesis  
Achalasia  
Biliary tract disease  
Hepatitis  
Intestinal obstruction  
Peptic ulcer disease  
Pancreatitis  
Appendicitis

***Conditions of the genitourinary tract***

Pyelonephritis  
Uremia  
Ovarian torsion  
Kidney stones  
Degenerating uterine leiomyoma

***Metabolic conditions***

Diabetic ketoacidosis  
Porphyria  
Addison's disease  
Hyperthyroidism  
Hyperparathyroidism

***Neurologic disorders***

Pseudotumor cerebri  
Vestibular lesions  
Migraine headaches  
Tumors of the central nervous system  
Lymphocytic hypophysitis

***Miscellaneous conditions***

Drug toxicity or intolerance  
Psychologic conditions

***Pregnancy-related conditions***

Acute fatty liver of pregnancy  
Preeclampsia

**Şekil-4:** Ayırıcı tanılar (66)

### **Fizik muayene:**

Hiperemesis gravidarumlu hastaların bulantı ve kusma semptomları hariç fizik muayeneleri doğal izlenir. Fakat var olan bir akut batın durumu da bulantı, kusma yapabileceği için akut pankreatit, akut apandisit, akut kolesistit, peptik ülser perforasyonu gibi durumlar ekarte edilmelidir. Detaylı bir batın muayenesi yapmak gerekir.

### **Laboratuvar:**

Hiperemesis gravidarumlu hastalarda spesifik bir laboratuvar bulgusu mevcut değildir. Hastalarda ketonüri, elektrolit düzensizliği olabilir (şekil-5).

### **Şekil-5: Hiperemesis gravidarum hastalığında laboratuvar (56)**

Investigations for women with hyperemesis.

Investigation	Result
<b>All women</b>	
Urinalysis	At least 1+ ketonuria for the diagnosis to be confirmed
MSU	If positive urinalysis for nitrites or leucocytes
FBC	Raised haematocrit Anaemia (vitamin B6 and B12 deficiency)
Urea and electrolytes	Hypokalaemia Hyponatraemia Low serum urea Raised urea and creatinine may occur if renal failure develops Metabolic hypochloaemic alkalosis (as a result of vomiting)
Liver function tests	Raised AST or ALT in up to 67% of cases, probably from a combination of dehydration, malnutrition and lactic acidosis. Usually resolves quickly with rehydration and establishment of oral feeding
<b>Additional tests in selected cases</b>	
Thyroid function	Raised T4 or low TSH in up to 66% of women with HG
Further liver function investigation	Liver ultrasound and hepatitis screen should be reserved for women with significantly abnormal LFT or in whom liver function does not resolve rapidly with treatment of HG.
Amylase	Raised amylase has been reported with hyperemesis due to increased secretions of saliva rather than excessive pancreatic amylase production

### **Hiperemesis gravidarumda komplikasyonlar:**

#### **Maternal komplikasyonlar:**

Hiperemesis gravidarum, bir kadının hayatının neredeyse her yönünde ciddi olumsuz etkilere sahiptir. Kadınların semptomları görmezden

gelindiğinde, daha ciddi semptomlar gelişebilir ve kadınlar tedavi aramaktan kaçınabilirler. Bu, tedavinin gecikmesi durumunda dirençli semptomlara ve komplikasyon riskinin artmasına neden olabilecek bir durumdur (5).

Ciddi hiperemesis gravidarum yaşayan kadınlar retinal hasar, pnömotoraks, karaciğer ve safra kesesi disfonksiyonu, özofagus yırtılması, organ perforasyonu veya yetmezliği, sepsis ve kalitesiz beslenmenin birçok komplikasyonu dahil olmak üzere, kalp ve nörolojik hasar da dahil olmak üzere birçok komplikasyonla karşılaşabilirler ( 6, 57, 58).

Ölümler hala malnütrisyon, özofagus yırtılması, sepsis ve intihar nedeniyle gerçekleşebilir. Uzun süre semptom yaşayan kadınlar muhtemelen hematemez, bayılma, depresyon, anksiyete ve aşırı salya gibi semptomlarla karşılaşabilirler (5, 58). Ayrıca, doğum sonrası sorunlar, travma, hareket hastalığı, kas zayıflığı ve anksiyete gibi konuları daha fazla bildirme eğilimindedirler (30).

Malnütrisyon, asit erozyonu, bağışıklık değişiklikleri, ağız kuruluğu ve diğer fizyolojik değişiklikler nedeniyle, birçok kadın ciddi diş hasarı yaşayabilir ve birçok kök kanal veya hatta protezlere ihtiyaç duyabilir (59). Uzun süreli hareketsizlik, ciddi kas atrofisine, depresyona ve tromboza ek olarak, çocukta duyusal işlem bozukluğuna da neden olabilir (60, 61).

### **Fetal komplikasyonlar:**

Bebekler, hiperemesis gravidarumun etkilerinden muaf değildir. Uzun zamandır süregelen varsayımların aksine, bebekler yeterli beslenme almaz ise çoğunluğu sınırlı büyüme veya düşük doğum ağırlığı yaşar (62). Bebeklerde erken doğum, nörogelişimsel gecikme, bağışıklık bozuklukları (alerjiler, kronik enfeksiyonlar gibi), otizm, duygusal ve davranışsal bozukluklar gibi riskler 3 ila 4 kat artmıştır (6, 13, 62, 63).

Ayrıca, uzun süreli semptomlara ve/veya aşırı kilo kaybına (> %15) sahip annelerin çocuklarının, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı, intrauterin büyüme kısıtlaması, şiddetli kolik, nörogelişimsel bozukluklar, otizm, duyuşal işleme bozuklukları, uyku sorunları ve sosyal gecikmeler gibi durumları yaşama olasılığı önemli ölçüde daha yüksektir (5, 6, 63, 64) (şekil-6).

Şiddetli veya sürekli semptomların olduğu gebeliklerde, intravenöz vitaminlerin verilmesi hayati öneme sahiptir. Vitamin eksikliği olan annelerin emziren bebekleri, yeni doğanlarında ciddi komplikasyon riskini artırır (65).

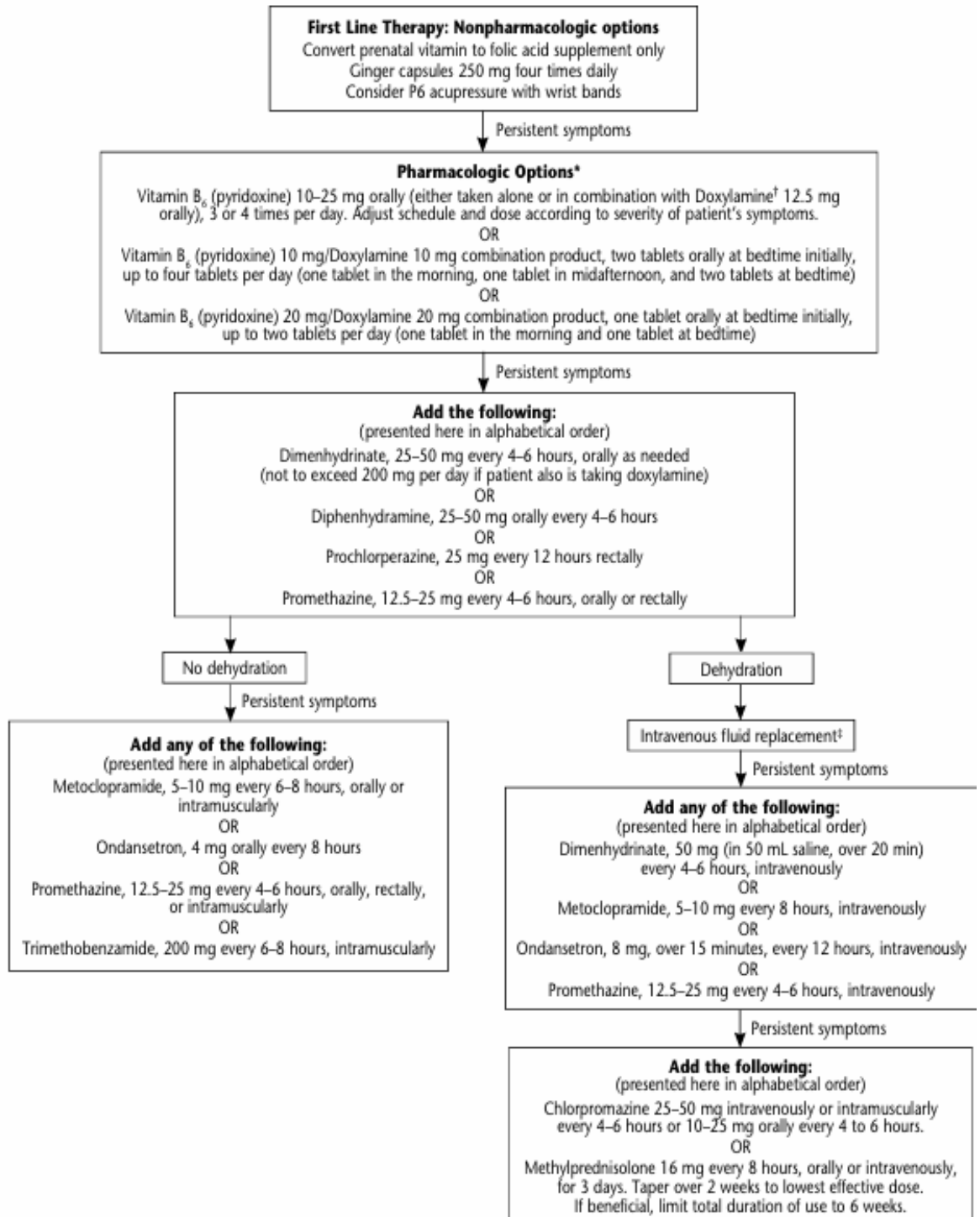
Adverse Fetal Outcomes	
Autism	Premature birth
Intrauterine growth restriction	Fetal/neonatal death
Immune dysfunction	Neurodevelopmental disorders
Irritability/severe colic	Behavioral disorders
Sleep difficulties	Low birth weight
Delayed social development	Delayed speech/language development
Adult cardiac/metabolic disorders	Sensory processing disorders

**Şekil-6:** Fetal sonuçlar (64)

### **Hiperemesis gravidarum tedavisi:**

Hiperemesis gravidarumun tedavisi, tıbbi müdahaleler, yaşam tarzı değişiklikleri, beslenme değişiklikleri, yardımcı bakım ve hasta eğitimi kombinasyonunu gerektirir, çünkü bulantı ve kusmanın yönetilmesi zamanla daha zor ve maliyetli hale gelir (66).

Önleyici tedaviler semptom şiddetini azaltabilir, bu nedenle tedavi, semptomların başlangıcında, yiyecek ve/veya sıvı alımını sınırlayarak başlamalıdır (şekil-7).



**Şekil-7:** Hiperemezis gravidarumda tedavi (66)

## **Genel yaklaşım:**

Ketonürik olan ve yeterli hidrasyonu sağlayamayan her kadın için hastaneye yatış önerilir. Ancak, bazı birimlerde günlük olarak intravenöz sıvılar ve antiemetikler için poliklinik yönetimi uygulanmaktadır (72).

## **İntravenöz sıvı replasmanı:**

Dehidrasyonun düzeltilmesi için intravenöz sıvı verilmesi yönetimin ana amaçlarından biridir. Sıvı miktarı, eksikliği ve kusmaya bağlı devam eden kaybı yeniden sağlamak ve normal sıvı ve elektrolit gereksinimlerini karşılamak için yeterli olmalıdır. Tiyamin eksikliği olan bir kadında Wernicke ensefalopatisi gelişme şansı mevcut olduğundan, dekstrozu içeren solüsyonlar, vücudun tiyamin gereksinimlerini artırdığı için kaçınılmalıdır (54,55).

Öncelikle %0.9 sodyum klorür intravenöz infüzyonu tercih edilir. Kadının serum sodyum düzeyi önemli ölçüde düşük olsa bile, %1.8 gibi daha yüksek konsantrasyonlardaki sodyum klorür kullanılmamalıdır, çünkü serum sodyum seviyesinin çok hızlı düzeltilmesi osmotik demiyelinizasyon sendromuna (santral pontin miyelolizis) neden olabilir (73,74).

Diğer elektrolitler (klorür, laktat, potasyum ve kalsiyum) ile birlikte sodyum klorür içeren bileşik sodyum laktat intravenöz çözeltileri kullanılabilir, ancak bileşik bir çözeltinin sodyum klorür %0.9'a göre herhangi bir klinik faydasının olup olmadığını belirlemek için herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Potasyum klorür takviyesi (%0.9 sodyum klorür içinde 3 g 20 mmol başına) sıvı değiştirme ile birlikte başlangıçta verilmeli ve daha sonra serum potasyum konsantrasyonuna göre ayarlanmalıdır (56).

## **Farmakoterapi:**

### **Antihistaminikler:**

Antihistaminikler, kusma merkezinin uyarımını azaltma etkisinin birleşik etkisiyle ve dolaylı olarak vestibüler sistem aracılığıyla histamin1 reseptöründe histamin inhibisyonu yoluyla doğrudan etki eder (75).

1964 ile 1991 yılları arasında gebelikte bulantı ve kusma yaşayan ve antihistaminiklerle tedavi edilen 200.000'den fazla kadının büyük bir metaanalizinde antihistaminiklerin teratojenik bir etkisine dair herhangi bir kanıt gösterilmemekte ve antihistaminiklerle ilişkilendirilen diğer ciddi olumsuz maternal veya fetal sonuçlar bulunmamaktadır (76).

Birinci kuşak antihistaminikler genellikle sakinleştirici özelliktedir ve siklizin, prometazin kadar sakinleştirici olmayabilir. Loratadin ve setirizin gibi ikinci kuşak antihistaminiklerin, erken gebelikte kullanımıyla ilgili yetersiz veri olduğu için teratojenik etki riski nedeniyle kullanımı önerilmemektedir (56).

Sedatif ilaçların ekstrapiramidal yan etkilerine ek olarak, bazı kadınlarda yüz ve iskelet kaslarını içeren akut distonik reaksiyonlar veya okülojirik krizler gibi yan etkiler oluşabilir.

Bu etkiler, ilk veya ikinci doz antihistaminik alımından sonra meydana gelebilir, ancak etkiler daha klasik olarak fenotiyazin ve metoklopramid kullanımı ile görülür (77).

Bu reaksiyonlar genellikle gençlerde ve kadınlarda daha sık görülür, bu nedenle hiperemesis gravidarum hastalarını daha savunmasız hale getirir. Bu tür bir akut distonik reaksiyon durumunda, ilaç kesilmeli ve semptomları hafifletmek için intravenöz prosiklidin uygulanmalıdır (56).

### **Fenotiazinler:**

Fenotiazinler antipsikotik ilaç olarak kullanılan dopamin antagonistleridir. Kusmayı, dopamin 2 (D2) reseptör merkezi blokajıyla kusma tetikleme bölgesini inhibe ederek ve ayrıca gastrointestinal sistemdeki D2 reseptörlerine doğrudan etki ederek engellerler. Bunlar arasında proklorperazin ve klorpromazin bulunmaktadır (56).

Proklorperazin kullanımıyla ilişkilendirilen izole dudak-damak yarığı, iskelet, eklem ve kardiyak anormalliklere dair vaka raporları olmasına rağmen, klinik çalışmalarda proklorperazinin kullanımıyla advers fetal etkilere dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır (75).

Antipsikotik etki için kullanılan daha yüksek dozlar, doğum sonrası geçici geri çekilme semptomları ve ekstrapiramidal etkilerle ilişkilendirilmiştir, ancak antiemetik tedavi için kullanılan dozlar çok daha düşüktür ve klorpromazin kullanımı için bu tür endişeler bulunmamaktadır (75).

### **Metoklopramid:**

Metoklopramid fenotiazinlere benzer ve merkezi kemoreseptör tetikleme bölgesinde etki eder, gastrointestinal sistem üzerinde doğrudan etkilidir. Gebelikte kullanımıyla hayvanlarda veya insanlarda herhangi bir olumsuz fetal sonuç bulunmamıştır (75).

### **Serotonin inhibitörleri:**

5HT<sub>3</sub> antagonistleri ondansetron ve granisteron, kusmayı engellemek amacıyla merkezi kemoreseptör inhibisyonuna yapar, ince bağırsak ve vagus sinirinde doğrudan periferik etkiye sahiptir. Ondansetronun hayvanlarda yapılan çalışmalarında terapötik olarak kullanılan dozlardan çok daha yüksek dozlarda kullanımında bile advers etkilerine dair herhangi bir

bulgu bulunmamaktadır ve doğum kusurlarında artış bildirilmemiştir (78, 79, 80).

### **Kortikosteroidler:**

Kortikosteroidler postoperatif ve karsinoma ile ilişkili bulantı ve kusma için kullanılır ve gebelikte hiperemezis gravidarum için kullanımları çelişkili olmakla birlikte sonuçları birkaç randomize kontrollü çalışmada incelenmiştir (56).

40 kadının oral metilprednizolon veya oral prometazin kullanımının randomize edildiği bir çalışmada benzer etkinlik gösterdiği bulunmuş fakat steroid grubunda daha düşük yeniden yatış oranları gözlenmiştir.(81).

Gebeliğin ilk trimesterinde kortikosteroid kullanımının güvenliği açısından, bazı çalışmalar özellikle dudak damak defektleri ile olası bir ilişki olabileceğini öne sürmüştür. Ancak, Fraser'ın 1995 tarihli bir derlemesi, kortikosteroidlerin teratojenik potansiyelinin, veri mevcut olduğu sürece tespit edilemeyecek kadar düşük olduğunu göstermiştir (82).

### **Vitamin B6:**

Gebelikte bulantı ve kusma tedavisi için yalnızca B6 Vitamini (piridoksin) veya B6 Vitamini ile doksilamin kombinasyonu kullanımı güvenlidir ve etkilidir. İlk basamak farmakoterapi olarak düşünülmelidir. Randomize kontrollü çalışmalar, gebelikte bulantı ve kusmada değişen şiddet derecelerinin tedavisi için yalnızca B6 Vitamini kullanımını uygun görmüştür (67, 68).

Bir sistematik inceleme, yüksek kaliteli kanıtların yetersizliği nedeniyle gebelikte bulantı ve kusma semptomlarını hafifletmede B6

vitamininin etkinliğini belirlemenin zor olduğunu bulmuştur (18). Gebelikte bulantı ve kusmayı tedavi etmek için kullanılan antiemetiklerin sayısı önemli ölçüde azalmıştır ve bu nedenle bulantı ve kusma nedenli hastaneye yatış oranları artmıştır (69,70).

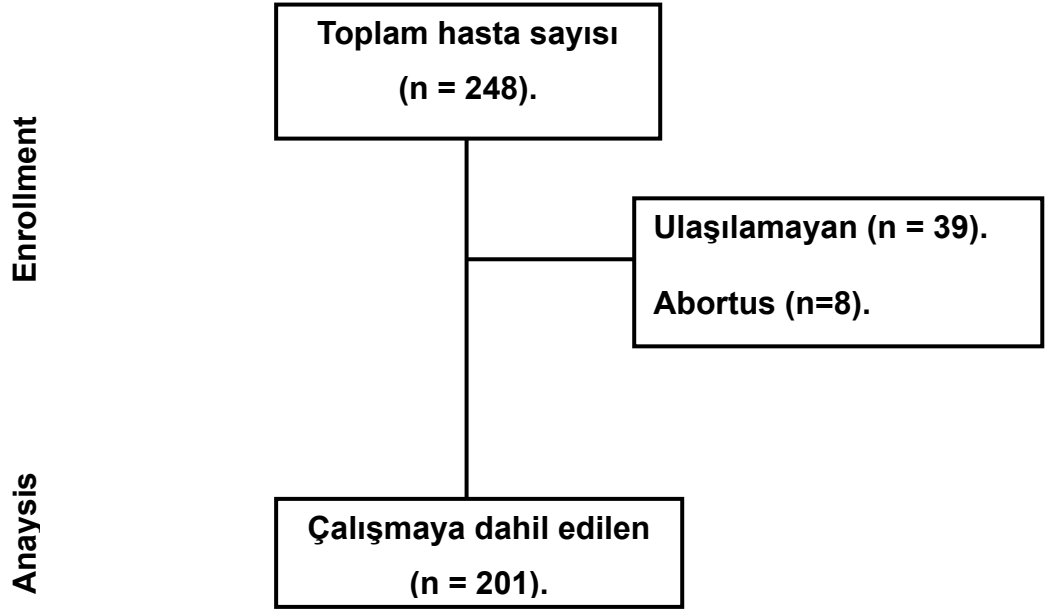
Gebelikte bulantı ve kusma tedavisi için uygulanan bir kombinasyon tedavisi olarak (B6 Vitamini + doksilamin) kullanımı çok merkezli bir randomize kontrollü çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında bulantı ve kusma semptomlarında önemli bir iyileşme yaptığı gösterilmiştir (71).

### **Proton pompa inhibitörleri:**

Proton pompası inhibitörleri, oral veya intravenöz olarak verildiğinde mide asit seviyelerini dramatik olarak azaltır, mukozal bütünlüğü korur, dış erozyonunu azaltır ve özofageal hasar riskini azaltır. Bu ilaçlar özellikle gastroözofageal reflü ve hiperemezis gravidarum gibi durumlarda özellikle yardımcı olur (83,84).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Retrospektif kohort olarak planlanan bu çalışmanın 14 Şubat 2023 tarihinde etik kurul onayı alındı. Mia-Med sistemi üzerinden 1 Ocak 2000 - 14 Şubat 2023 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine hiperemezis gravidarum şikayetleriyle başvurmuş ve tanısı hiperemezis gravidarum kabul edilerek yatışı gerçekleşmiş olan hastalar taranmıştır. Mia-Med sistemindeki istatistik bölümünden arama kısmında O21 (gebelikte aşırı kusma), O21,0 (hiperemezis gravidarum, hafif), O21,1 (hiperemezis gravidarum, metabolik bozukluklar ile), O21,2 (gebelikte geç kusmalar), O21,8 (gebelikte görülen diğer kusmalar), O21,9 (gebelik kusması, tanımlanmamış) olacak şekilde dünya genelinde hiperemezis gravidarum için kullanılan Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD) kodları kullanıldı ve tarih aralığı 1 Ocak 2000 - 14 Şubat 2023 olarak seçildi. Bulunan hastalar excel programına kaydedildi. Ardından yine Mia-Med sistemi üzerinden anamnez türüne göre arama kısmına hiperemezis gravidarum, h. gravidarum, HEG, bulantı kusma yazılarak hastalar tarandı ve bulunan hastalar yine excel programına kaydedildi. Bu tarihler arasında merkezimizde 13,855 hasta doğum yapmış olup 248 hastanın hiperemezis gravidarum ön tanısı ile merkezimize yatışı sağlanmıştır (%1.789). 52 hasta aynı şikayet ile aynı gebelikte farklı gebelik haftalarında merkezimize başvurmuş olup merkezimize yatışları sağlanmıştır. Bu hastaların bir seferden daha fazla yatışının bulunması sebebiyle merkezimize ilk başvuruları dikkate alındı.



**Şekil-8:** (Flow chart diagram)

2008 yılı öncesinde 20 hastanın Mia-Med sisteminde bilgileri mevcut olmadığı için hastanemizde bulunan arşiv bölümünden tarama yapıp hastaların bilgilerine ulaşıldı.

Hastanemizde HEG nedenli yatmış ve doğum yapmış olan 248 hasta çalışmaya dahil edildi, hastanemizde doğum yapmamış olan hastalar ise telefon aracılığı ile arandı ve hastalara hiperemesis gravidarum şikayetleri nedeniyle merkezimize başvurduğu tarihteki demografik bilgileri, gebelik haftası, doğum yöntemi, bebek doğum kilosu, bebeklerin doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım merkezine yatış yapıp yapmadığı, yaptıysa yenidoğan yoğun bakım merkezinde yatış süreleri soruldu. Hastalar Mia-Med sisteminde protokol numaralarına göre detaylıca tarandı. Hastaların demografik, laboratuvar, tedavi, doğum ve bebek bilgisi verileri excel programına girildi. 248 hastanın 39' u, hastanemize yatışı mevcut olup dış merkez hastanelerde doğumunu yapmış ve telefon ile ulaşılamayan hastalardan oluşmaktaydı. 209 hastanın sekizi gebeliğinin abortus ile sonuçlanması nedeniyle çalışmadan dışlandı.

Netice olarak çalışmaya 201 hasta dahil edildi.

## İSTATİSTİK VE ANALİZ

Verilerin çözümlenmesinde tanımlayıcı testlerden sayı (n), yüzde (%), ortalama (Ort.), standart sapma ( $\pm ss$ ), medyan, minimum (Min.) ve maksimum (Maks.)'dan yararlanılmıştır. Dağılımın normalliği Kolmogorov–Smirnov testi ile araştırılmıştır. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırmasında Ki-kare testleri (Pearson Ki-kare testi ve Fisher Exact test) kullanılmıştır. Ki-Kare testinin uygulanabilmesi gözlenen değerler arasında sıfır olmamalıdır (Aksakoğlu, 2013). Araştırmada bu ilke dikkate alınarak analizler yapılmıştır. İki bağımsız grup ortalamasının karşılaştırmasında nonparametrik dağılımlarda Mann Whitney-U testi uygulanmıştır. Üç ve daha fazla grup ortalamasının karşılaştırmasında nonparametrik dağılımlarda Kruskal Wallis H testi yapılmıştır. Üç ve daha fazla grup ortalamasının karşılaştırmasında fark anlamlı bulunduğu post hoc testlerden Dunnett T3 testi uygulanmıştır. Ek olarak, bu araştırmada fark anlamlı bulunmadığında da ikili karşılaştırmalar arasındaki farkı araştırmak için gözlem sayısı en az 2 olan medikal tedavi türleri dahil edilerek Dunnett T3 testinden yararlanılmıştır. Veriler Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı 26.0 (SPSS 26.0)'nda analiz edilmiştir.  $p < 0.05$  olduğunda anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Araştırma grubunun yaş ortalaması  $30,01 \pm 4,75$  yıl ve gravida, parite, abortus, yaşayan çocuk sayısı ortalamaları sırasıyla  $2,12 \pm 1,27$ ,  $0,69 \pm 0,85$ ,  $0,40 \pm 0,81$  ve  $0,63 \pm 0,77$ 'dir. Grubun gebelik haftası ortalaması  $10,11 \pm 3,07$  hafta ve %92,5'inde tekil gebelik bulunmuştur. Katılımcıların %5,1'inin diğer gebeliklerinde HEG öyküsü, %5,6'sının diğer gebeliklerinde HEG tedavi sonucu vardır ve %80,6'sı gebelik boyunca kliniğe 1 kez yatmıştır. Kadınların klinikte yatış ve taburculuk süresi ortalamaları sırasıyla  $4,75 \pm 2,52$  gün ve  $10,67 \pm 3,14$  hafta belirlenmiştir. Araştırma grubunun %16,9'unun aynı gebelikte aynı şikayetle yatış mevcudiyeti vardır. Grubun gebelik başlangıç kilosu, başvuru anı kilosu ve başvuru anı kilo kaybı ortalamaları sırasıyla  $64,27 \pm 11,92$  kg,  $60,51 \pm 11,54$  kg ve  $5,57 \pm 4,52$  kg'dir. BMI ortalaması  $22,86 \pm 4,21$  kg/m<sup>2</sup> olan katılımcıların, %21,8'i fazla kilolu ve %6,3'ü obez sınıflamasındadır (Tablo-1).

**Tablo-1.** Katılımcıların tanımlayıcı özelliklerinin dağılımı

<b>Değişkenler (n=201).</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Ort.±ss</b>	<b>Medyan (Min.-Maks.)</b>
<b>Yaş</b>			30,01±4,75	30 (18-42)
<b>Gravida</b>			2,12±1,27	2 (1-7)
<b>Parite</b>			0,69±0,85	1 (0-5)
<b>Abort</b>			0,40±0,81	0 (0-6)
<b>Yaşayan çocuk</b>			0,63±0,77	0 (0-3)
<b>Gebelik haftası</b>			10,11±3,07	9,71 (3,71-22,00)
<b>Gebelik durumu</b>				
Tekil	186	92,5		
İkiz	13	6,5		
Üçüz	2	1,0		
<b>Diğer gebeliklerde HEG öyküsü (n=178).</b>				
Yok	169	94,9		
Var	9	5,1		
<b>Diğer gebeliklerde HEG tedavi sonucu (n=180).</b>				
Yok	170	94,4		
Var	10	5,6		
<b>Kliniğe yatış sayısı</b>			1,26±0,59	1 (1-4)
1	162	80,6		
≥ 2	39	19,4		
<b>Klinikte yatış süresi (gün).</b>			4,75±2,52	4 (1-16)
<b>Taburculuk süresi (hafta).</b>			10,67±3,14	10,14 (4,14-23,00)
<b>Gebelik başlangıç kilosu (kg). (n=126).</b>			64,27±11,92	62 (43,00-100,00)
<b>Başvuru anı kilosu (kg). (n=184).</b>			60,51±11,54	60 (39,00-95,00)
<b>Başvuru anı kilo kaybı (kg). (n=116).</b>			5,57±4,52	5 (0,00-25,00)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>). (n=174).</b>			22,86±4,21	21,16 (14,19-35,30)
Zayıf (<18,5).	19	10,9		
Normal (18,5-24,9).	106	60,9		
Fazla kilolu (25,0-29,9).	38	21,8		
Obez (≥ 30).	11	6,3		

Araştırma grubunun %22,9'unda sistemik bir hastalık vardır. Bu sistemik hastalıklar içinde en fazla hipotiroidi (%28,3) ve hipertiroidi (%26,1) bulunmuştur. Katılımcıların %3,0'ında alerji vardır ve en sık gözlenen penisilin alerjisidir (3 kişi, %50,0) (Tablo-2 ).

**Tablo-2.** Katılımcıların tıbbi öykü özelliklerinin dağılımı

<i>Değişkenler</i>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sistemik hastalık varlığı</b>		
Hayır	155	77,1
Evet	46	22,9
<b>Sistemik hastalıklar (n=46)*</b>		
Hipertiroidi	12	26,1
Hipotiroidi	13	28,3
DM 1	2	4,3
DM 2	2	4,3
HT	3	6,5
Ankilozan spondilit	1	2,2
Depresif bozukluk	1	2,2
Astım	4	8,7
Vaskülit	1	2,2
Hidronefroz	1	2,2
vwf eksikliği	1	2,2
Gilbert	1	2,2
Romatoid artrit	1	2,2
Talasemi minör	1	2,2
Nefrolitiazis	1	2,2
Kalp kapak hastalığı	1	2,2
Bipolar bozukluk	1	2,2
FMF	1	2,2
<b>Alerji varlığı</b>		
Hayır	195	97,0
Evet	6	3,0
<b>Alerjiler (n=6)</b>		
Penisilin	3	50,0
Nexium	1	16,7
Multiple ilaç alerjisi	2	33,3

*\*Birden çok seçenek işaretlenmiştir.*

Grubun %37,8'i ilaç kullanmaktadır. Kullanılan ilaçlar arasında en fazla folbiol (%38,2) ve eutyrox (%13,2) yer almaktadır. Kadınların %30,3'ünün daha önce bir operasyon öyküsü vardır. Bu operasyonlar arasında en fazla sezaryen (C/S) (%60,7) ve revizyon küretaj (R/C) (6 kişi, %9,8) yer almaktadır. Kadınların %99,5'inin sigara içmediği ve tamamının alkol kullanmadığı (%100,0) belirlenmiştir (Tablo-3 ).

**Tablo-3.** Katılımcıların tıbbi öykü özelliklerinin dağılımı

<i>Değişkenler</i>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>İlaç kullanma durumu</b>		
Hayır	125	62,2
Evet	76	37,8
<b>Kullanılan ilaçlar (n=76)*</b>		
Folbiol	29	38,2
Ecopyrin	6	7,9
Dramamine	2	2,6
Progestan	5	6,6
Zofran	4	5,3
Eutyrox	10	13,2
Demir	2	2,6
Dekavit	1	1,3
Prednol	1	1,3
Estrofem	1	1,3
Remicade	1	1,3
Kolşisin	1	1,3
Enox	2	2,6
İnsulin	3	3,9
Ptu	5	6,6
Alfamet	2	2,6
Prilam	6	7,9
Adalat	1	1,3
SSRİ	1	1,3
Metpamid	7	9,2
Premesis	1	1,3
Ventolin	1	1,3
<b>Operasyon öyküsü</b>		
Hayır	140	69,7
Evet	61	30,3
<b>Geçirilen operasyonlar (n=61)</b>		
C/S	37	60,7
LT myomektomi	1	1,6
LS endometrioma kist eksizyonu	2	3,3
Appendektomi	5	8,2
Sol USO	2	3,3
İnguinal herni	1	1,6
Tiroidektomi	1	1,6
Kolesistektomi	2	3,3
R/C	6	9,8
HS adezyolizis	1	1,6
HS polipektomi	1	1,6
Mastektomi	1	1,6
Leep	1	1,6
<b>Sigara içme durumu</b>		
Hayır	200	99,5
Evet	1	0,5
<b>Alkol kullanma durumu</b>		
Hayır	201	100,0
Evet	0	0,0

\*Birden çok seçenek işaretlenmiştir.

Araştırma grubunun biyokimyasal parametrelerinden hemoglobinin ortalaması  $12,25 \pm 1,37$ , platelet ortalaması  $247,02 \pm 69,75$  ve beyaz küre (WBC) ortalaması  $9,28 \pm 2,96$  saptanmıştır. Diğer biyokimyasal parametrelerinin dağılımı Tablo-4'te gösterilmiştir.

**Tablo-4.** Katılımcıların biyokimyasal parametrelerinin dağılımı

<i>Parametreler</i>	N	Ort.±ss	Medyan (Min.-Maks.).
<b>Hemoglobin</b>	192	$12,25 \pm 1,37$	12,40 (8,20-15,60)
<b>Platelet</b>	192	$247,02 \pm 69,75$	236,50 (73,00-532,00)
<b>WBC</b>	192	$9,28 \pm 2,96$	8,87 (1,78-19,50)
<b>ALT</b>	193	$42,62 \pm 111,10$	18,00 (6,00-1244,00)
<b>AST</b>	191	$29,12 \pm 51,08$	19,00 (6,00-645,00)
<b>Üre</b>	192	$16,32 \pm 7,85$	16,00 (2,00-52,00)
<b>Kreatinin</b>	192	$0,58 \pm 0,10$	0,58 (0,35-1,30)
<b>Na</b>	191	$134,92 \pm 2,54$	135,00 (126,00-145,00)
<b>K</b>	189	$3,82 \pm 0,51$	3,80 (0,70-5,60)
<b>CRP</b>	104	$3,24 \pm 11,59$	1,02 (0,00-114,00)
<b>Total bilirubin</b>	145	$0,72 \pm 0,90$	0,51 (0,11-9,27)
<b>Direkt bilirubin</b>	143	$0,30 \pm 0,24$	0,23 (0,08-1,94)
<b>İndirekt bilirubin</b>	141	$0,86 \pm 5,17$	0,27 (0,00-61,00)
<b>TSH</b>	178	$1,00 \pm 1,08$	0,78 (0,00-10,50)
<b>Serbest T4</b>	165	$1,35 \pm 0,71$	1,18 (0,67-5,39)
<b>GGT</b>	82	$23,10 \pm 19,93$	15,00 (6,00-113,00)
<b>HBSAg</b>	136	$65,87 \pm 544,21$	0,20 (0,00-5123,00)
<b>Anti HBS</b>	116	$176,89 \pm 337,68$	4,82 (0,00-1000,00)
<b>Anti HCV</b>	135	$0,09 \pm 0,09$	0,07 (0,02-0,90)
<b>HIV RNA</b>	116	$0,23 \pm 0,12$	0,20 (0,04-0,73)
<b>Toxo İGM</b>	116	$0,09 \pm 0,21$	0,05 (0,02-2,30)
<b>CMV İGM</b>	70	$0,08 \pm 0,08$	0,07 (0,00-0,34)
<b>Rubella İGM</b>	115	$0,16 \pm 0,11$	0,13 (0,01-0,64)

Araştırma grubunun %27,5'inde ketonüri, %60,7'sinde löküri ve %69,6'sında proteinüri negatif saptanmıştır (Tablo-5).

**Tablo-5.** Katılımcıların idrar parametrelerinin dağılımı

<i>Parametreler</i>	n	%
<b>Ketonüri (n=193)</b>		
<b>Negatif</b>	53	27,5
<b>1</b>	21	10,9
<b>2</b>	34	17,6
<b>3</b>	46	23,8
<b>4</b>	32	16,6
<b>Eser</b>	7	3,6
<b>Löküri (n=191)</b>		
<b>Negatif</b>	116	60,7
<b>1</b>	33	17,3
<b>2</b>	16	8,4
<b>3</b>	25	13,1
<b>4</b>	1	0,5
<b>Proteinüri (n=191)</b>		
<b>Negatif</b>	133	69,6
<b>1</b>	47	24,6
<b>2</b>	5	2,6
<b>Eser</b>	6	3,1

Araştırma grubunun %49,8'ine antihistaminik (A), %80,6'sına metoklopromid (M), %49,3'üne ondansetron (O), %26,9'una proton pompa inhibitörü (P), %95,0'ına vitamin (V) verilmiştir. Ek olarak, 4 kişi (%2,0) prednol (K: kortizol), 1 kişi (%0,5) largactil (L) ve 1 kişi (%0,5) trimetobenzamid (T) kullanmıştır. Grubun antihistaminik, metoklopromid, ondansetron, proton pompa inhibitörü, vitamin, prednol (kortizol), largactil ve trimetobenzamid verilme süresi ortalamaları sırasıyla  $3,99\pm 2,23$ ,  $3,96\pm 2,27$ ,  $3,93\pm 2,64$ ,  $3,54\pm 2,04$ ,  $4,43\pm 2,48$ ,  $4,50\pm 3,51$ ,  $1,00\pm$  ve  $1,00\pm$  gün olarak saptanmıştır. Kadınların %51,7'sine 3 tür ilaç uygulanmıştır (Tablo-6).

**Tablo-6.** Katılımcılara verilen ilaç türlerinin ve ilaçların verilme sürelerinin dağılımı

<i>Medikal tedaviler</i>	n	%	Ort.±ss	Medyan (Min.-Maks.)
<b>Antihistaminik</b>				
Hayır	101	50,2		
Evet	100	49,8	3,99±2,23	3,5 (1-13)
<b>Metoklopromid</b>				
Hayır	39	19,4		
Evet	162	80,6	3,96±2,27	3,5 (1-11)
<b>Ondansetron</b>				
Hayır	102	50,7		
Evet	99	49,3	3,93±2,64	3 (1-14)
<b>Proton pompa inhibitörü</b>				
Hayır	147	73,1		
Evet	54	26,9	3,54±2,04	3 (1-8)
<b>Vitamin</b>				
Hayır	10	5,0		
Evet	191	95,0	4,43±2,48	4 (1-14)
<b>Prednol</b>				
Hayır	197	98,0		
Evet	4	2,0	4,50±3,51	4,5 (1-8)
<b>Largactil</b>				
Hayır	200	99,5		
Evet	1	0,5	1,00±.	1 (1-1)
<b>Trimetobenzamid</b>				
Hayır	200	99,5		
Evet	1	0,5	1,00±.	1 (1-1)
<b>Uygulanan ilaç sayısı</b>				
1	7	3,5		
2	40	19,9		
3	104	51,7		
4	38	18,9		
5	11	5,5		
6	1	0,5		

Araştırma grubunun %27,9'una AMV (antihistaminik & metoklopramid & vitamin) tedavisi ortalama 4,29±2,00 gün süre ile, %12,9'una MOV (metoklopramid & ondansetron & vitamin) tedavisi ortalama 3,62±2,50 gün süre ile, %11,4'üne MV (metoklopramid & vitamin) tedavisi ortalama 4,43±2,37 gün süre ile ve %8,0'ına AMOV (antihistaminik & metoklopramid & ondansetron & vitamin) tedavisi ortalama 7,00±2,78 gün süre ile uygulanmıştır (Tablo-7).

**Tablo-7.** Katılımcılara uygulanan medikal tedavi türlerinin ve medikal tedavi sürelerinin dağılımı

Medikal tedaviler	n	%	Ort.±ss	Medyan (Min.-Maks.)
AMV	56	27,9	4,29±2,00	4 (2-11)
MOV	26	12,9	3,62±2,50	3 (1-14)
MV	23	11,4	4,43±2,37	4(2-13)
AMOV	16	8,0	7,00±2,78	6 (3-13)
MOPV	14	7,0	4,21±2,49	4 (2-12)
OPV	10	5,0	4,10±1,66	4 (2-7)
OV	9	4,5	4,22±1,79	4 (1-7)
AMOPV	9	4,5	7,00±2,18	7 (4-10)
MPV	7	3,5	3,86±1,95	4 (2-7)
V	5	2,5	2,80±2,95	2 (1-8)
AOPV	4	2,0	2,75±0,50	3 (2-3)
AMPV	3	1,5	5,67±4,62	3 (3-11)
AOV	3	1,5	4,67±1,16	4 (4-6)
OP	3	1,5	5,33±2,31	4 (4-8)
AM	2	1,0	2,50±0,71	2,5 (2-3)
AV	2	1,0	4,00±2,83	4 (2-6)
M	2	1,0	2,00±0,00	2 (2-2)
AMOPVK	1	0,5	8,00±.	8 (8-8)
AMOVK	1	0,5	2,00±.	2 (2-2)
AMPVK	1	0,5	2,00±.	2 (2-2)
AMVT	1	0,5	4,00±.	4 (4-4)
AO	1	0,5	3,00±.	3 (3-3)
OPK	1	0,5	7,00±.	7 (7-7)
OPL	1	0,5	3,00±.	3 (3-3)

A: Antihistaminik, M: Metoklopramid, V: Vitamin, O: Ondansetron, P: Proton pompa inhibitörü, K: Kortizol (Prednol), T: Trimetobenzamid, L: Largactil.

Araştırma grubunun doğum haftası ortalaması  $38,16 \pm 2,42$  hafta olup, %84,6'sının 37 hafta ve üzerinde doğum yaptığı ve %63,7'sinin C/S yöntemi ile doğumu gerçekleştiği bulunmuştur. Grubun sezaryen endikasyonları arasında en fazla eski C/S (%30,5), elektif C/S (%30,5) ve akut fetal distress (AFD) (%24,2) yer almaktadır.

1.bebek doğum kilosu ortalaması  $3150,50 \pm 635,41$  gram, 1. ve 5. Dakika APGAR skoru ortalamaları sırasıyla  $8,57 \pm 1,69$  ve  $9,43 \pm 1,28$  belirlenmiştir. 2.bebek doğum kilosu ortalaması  $2075,77 \pm 480,35$  gram, 1. ve 5. dakika APGAR skoru ortalamaları sırasıyla  $7,78 \pm 0,97$  ve  $8,89 \pm 0,60$  belirlenmiştir. Bir tane 3.bebek mevcut olup, doğum kilosu 1435,00 gram, 1. ve 5. dakika APGAR skoru sırasıyla 7 ve 8 bulunmuştur (Tablo-8).

Katılımcıların %75,6'sının bebekleri annelerin yanına verilmiştir. 1.bebeklerin %15,4'üne ortalama  $13,19 \pm 10,82$  gün süre ile yatış verilmiştir. 1.bebeklerin %45,2'sinde 1 endikasyon, %35,5'inde 2 endikasyon gözlenmiştir. 1.bebeklerin en fazla gözlenen yatış endikasyonları arasında erken neonatal sepsis (%51,6) ve prematürelilik (%51,6) bulunmuştur (Tablo-8).

**Tablo-8.** Katılımcıların gebelik sonuçları ile ilgili özelliklerinin dağılımı

<i>Değişkenler</i>	n	%	Ort.±ss	Medyan (Min.-Maks.).
<b>Doğum haftası</b>			38,16±2,42	38,71 (23,00-42,00).
< 37	31	15,4		
≥ 37	170	84,6		
<b>Doğum yöntemi</b>				
NVD	73	36,3		
C/S	128	63,7		
<b>Sezaryen endikasyonu (n=128).</b>				
Eski C/S	39	30,5		
AFD	31	24,2		
Elektif C/S	39	30,5		
Geçirilmiş cerrahi	1	0,8		
CPD	5	3,9		
İlerlemeyen eylem	1	0,8		
Makrozomi	6	4,7		
Malprezentasyon	6	4,7		
<b>1.bebek doğum kilosu (n=196). (gram).</b>			3150,50±635,41	3190 (480-4600).
< 2500	21	10,7		
≥ 2500	175	89,3		
<b>1.bebek 1.dk APGAR skoru (n=120).</b>			8,57±1,69	9 (0-10).
< 7	9	7,5		
≥ 7	111	92,5		
<b>1.bebek 5.dk APGAR skoru (n=120).</b>			9,43±1,28	10 (0-10).
< 7	4	3,3		
≥ 7	116	96,7		
<b>2.bebek doğum kilosu (n=13). (gram).</b>			2075,77±480,35	2240 (1245-2650).
< 2500	9	69,2		
≥ 2500	4	30,8		
<b>2.bebek 1.dk APGAR skoru (n=9).</b>			7,78±0,97	8 (6-9).
< 7	1	11,1		
≥ 7	8	88,9		
<b>2.bebek 5.dk APGAR skoru (n=9).</b>			8,89±0,60	9 (8-10).
< 7	0	0,0		
≥ 7	9	100,0		
<b>3.bebek doğum kilosu (n=1). (gram).</b>			1435,00±.	1435 (1435-1435).
<b>3.bebek 1.dk APGAR skoru (n=1).</b>			7,00±.	7 (7-7).
<b>3.bebek 5.dk APGAR skoru (n=1).</b>			8,00±.	8 (8-8).
<b>Bebeğin anne yanına verilme durumu</b>				
Hayır	49	24,4		
Evet	152	75,6		
<b>1.bebek yatış verilme durumu</b>				
Hayır	170	84,6		
Evet	31	15,4		
<b>1.bebek yatış süresi (n=40). (gün).</b>			13,19±10,82	8 (1-38).
<b>1.bebek yatış endikasyonları (n=31).*</b>				
Erken neonatal sepsis	16	51,6		
Geç neonatal sepsis	1	3,2		
Prematüre	16	51,6		
Anemi	1	3,2		
Menenjit	2	6,5		
RDS	4	12,9		
Sarılık	7	22,6		
Hipokalsemi	1	3,2		
TTN	4	12,9		
Fallot tetralojisi	1	3,2		
Kistik higroma	1	3,2		
Ex	2	6,5		

\*Birden çok seçenek işaretlenmiştir.

Tablo-9'da katılımcılara uygulanan medikal tedaviye göre doğum haftasının karşılaştırması sunulmuştur. Gözlenen değerlerde sıfır olduğu için medikal tedavi türleri ile doğum haftası kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık araştırılmamıştır. Ancak gözlenen değeri en az 1 olan medikal tedavi türleri ile doğum haftası kategorileri arasında ikili karşılaştırmalar yoluyla ilişki araştırılmış ve yapılan ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenememiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo-9.** Katılımcılara uygulanan medikal tedaviye göre doğum haftasının karşılaştırması

Medikal tedaviler	Doğum haftası				Test değeri	p
	< 37		≥ 37			
	n	%	n	%		
<b>AMV</b>	8	14,3	48	85,7	-	-
<b>MOV</b>	4	15,4	22	84,6		
<b>MV</b>	2	8,7	21	91,3		
<b>AMOV</b>	3	18,8	13	81,3		
<b>MOPV</b>	1	7,1	13	92,9		
<b>OPV</b>	0	0,0	10	100,0		
<b>OV</b>	3	33,3	6	66,7		
<b>AMOPV</b>	2	22,2	7	77,8		
<b>MPV</b>	1	14,3	6	85,7		
<b>V</b>	1	20,0	4	80,0		
<b>AOPV</b>	2	50,0	2	50,0		
<b>AMPV</b>	0	0,0	3	100,0		
<b>AOV</b>	0	0,0	3	100,0		
<b>OP</b>	2	66,7	1	33,3		
<b>AM</b>	1	50,0	1	50,0		
<b>AV</b>	0	0,0	2	100,0		
<b>M</b>	1	50,0	1	50,0		
<b>Diğer</b>	0	0,0	7	100,0		

A: Antihistaminik, M: Metoklopromid, V: Vitamin, O: Ondansetron, P: Proton pompa inhibitörü. Ki-kare testi.

Tablo-10'da katılımcılara uygulanan medikal tedaviye göre doğum yönteminin karşılaştırması gösterilmiştir. Gözlenen değerlerde sıfır olduğu için medikal tedavi türleri ile doğum yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık araştırılamamıştır. Ancak gözlenen değeri en az 1 olan medikal tedavi türleri ile doğum yöntemleri arasında ikili karşılaştırmalar yoluyla ilişki araştırılmıştır. metoklopramid ve vitamin tedavisi alan katılımcıların C/S doğum oranı (%82,6) antihistaminik, metoklopramid ve vitamin tedavisi alanlara göre (%48,2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlenmiştir ( $p=0,005$ ).

**Tablo-10.** Katılımcılara uygulanan medikal tedaviye göre doğum yönteminin karşılaştırması

Medikal tedaviler	Doğum yöntemi				Test değeri	p
	NVD		C/S			
	n	%	n	%		
AMV	29	51,8	27	48,2	-	-
MOV	8	30,8	18	69,2		
MV	4	17,4	19	82,6		
AMOV	6	37,5	10	62,5		
MOPV	5	35,7	9	64,3		
OPV	2	20,0	8	80,0		
OV	4	44,4	5	55,6		
AMOPV	3	33,3	6	66,7		
MPV	3	42,9	4	57,1		
V	2	40,0	3	60,0		
AOPV	2	50,0	2	50,0		
AMPV	1	33,3	2	66,7		
AOV	2	66,7	1	33,3		
OP	1	33,3	2	66,7		
AM	0	0,0	2	100,0		
AV	0	0,0	2	100,0		
M	1	50,0	1	50,0		
Diğer	0	0,0	7	100,0		

A: Antihistaminik, M: Metoklopramid, V: Vitamin, O: Ondansetron, P: Proton pompa inhibitörü. Ki-kare testi.

Tablo-11’de katılımcılara uygulanan medikal tedaviye göre elektif C/S nedeniyle sezaryen endikasyonunun karşılaştırması sunulmuştur. Gözlenen değerlerde sıfır olduğu için medikal tedavi türleri ile klinikte hastanın yatış sayısı kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık araştırılmamıştır. Ancak gözlenen değeri en az 1 olan medikal tedavi türleri ile elektif C/S nedeniyle sezaryen endikasyonu arasında ikili karşılaştırmalar yoluyla ilişki araştırılmıştır.

Antihistaminik, metoklopramid ve vitamin tedavisi alan katılımcıların elektif C/S nedeniyle sezaryen endikasyonu oranı (%12,5) metoklopramid, ondansetron ve vitamin tedavisi alanlara göre (%34,6) ( $p=0,019$ ), metoklopramid ve vitamin tedavisi alanlara göre (%34,8) ( $p=0,030$ ) ve ondansetron, proton pompa inhibitörü ve vitamin tedavisi alanlara göre (%50,0) ( $p=0,013$ ) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir (Tablo-11).

**Tablo-11.** Katılımcılara uygulanan medikal tedaviye göre elektif C/S nedeniyle sezaryen endikasyonunun karşılaştırması

Medikal tedaviler	Elektif C/S				Test değeri	p
	Hayır		Evet			
	n	%	n	%		
<b>AMV</b>	49	87,5	7	12,5	-	-
<b>MOV</b>	17	65,4	9	34,6		
<b>MV</b>	15	65,2	8	34,8		
<b>AMOV</b>	11	68,8	5	31,3		
<b>MOPV</b>	14	100,0	0	0,0		
<b>OPV</b>	5	50,0	5	50,0		
<b>OV</b>	9	100,0	0	0,0		
<b>AMOPV</b>	8	88,9	1	11,1		
<b>MPV</b>	7	100,0	0	0,0		
<b>V</b>	5	100,0	0	0,0		
<b>AOPV</b>	4	100,0	0	0,0		
<b>AMPV</b>	3	100,0	0	0,0		
<b>AOV</b>	3	100,0	0	0,0		
<b>OP</b>	3	100,0	0	0,0		
<b>AM</b>	2	100,0	0	0,0		
<b>AV</b>	1	50,0	1	50,0		
<b>M</b>	1	50,0	1	50,0		
<b>Diğer</b>	5	71,4	2	28,6		

A: Antihistaminik, M: Metoklopramid, V: Vitamin, O: Ondansetron, P: Proton pompa inhibitörü. Ki-kare testi.

Tablo-12’de katılımcılara uygulanan medikal tedaviye göre AFD nedeniyle sezaryen endikasyonunun karşılaştırması verilmiştir. Gözlenen değerlerde sıfır olduğu için medikal tedavi türleri ile klinikte hastanın yatış sayısı kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık araştırılmamıştır. Ancak gözlenen değeri en az 1 olan medikal tedavi türleri ile AFD nedeniyle sezaryen endikasyonu arasında ikili karşılaştırmalar yoluyla ilişki araştırılmış ve yapılan ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo-12.** Katılımcılara uygulanan medikal tedaviye göre AFD nedeniyle sezaryen endikasyonunun karşılaştırması

Medikal tedaviler	AFD				Test değeri	p
	Hayır		Evet			
	n	%	n	%		
AMV	47	83,9	9	16,1	-	-
MOV	23	88,5	3	11,5		
MV	18	78,3	5	21,7		
AMOV	14	87,5	2	12,5		
MOPV	12	85,7	2	14,3		
OPV	9	90,0	1	10,0		
OV	5	55,6	4	44,4		
AMOPV	7	77,8	2	22,2		
MPV	7	100,0	0	0,0		
V	3	60,0	2	40,0		
AOPV	4	100,0	0	0,0		
AMPV	3	100,0	0	0,0		
AOV	3	100,0	0	0,0		
OP	2	66,7	1	33,3		
AM	2	100,0	0	0,0		
AV	2	100,0	0	0,0		
M	2	100,0	0	0,0		
Diğer	7	100,0	0	0,0		

A: Antihistaminik, M: Metoklopromid, V: Vitamin, O: Ondansetron, P: Proton pompa inhibitörü. Ki-kare testi.

Tablo-13’te katılımcılara uygulanan medikal tedaviye göre hastanın klinikte yatış sayısının karşılaştırması sunulmuştur. Gözlenen değerlerde sıfır olduğu için medikal tedavi türleri ile klinikte hastanın yatış sayısı kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık araştırılmamıştır. Ancak

gözlenen değeri en az 1 olan medikal tedavi türleri ile hastanın klinikte yatış sayısı kategorileri arasında ikili karşılaştırmalar yoluyla ilişki araştırılmıştır.

Metoklopramid, ondansetron ve vitamin tedavisi alan katılımcıların 2 ve daha fazla kez klinikte yatış oranı (%7,7) antihistaminik, metoklopramid, ondansetron ve vitamin tedavisi alanlara göre (%37,5) ( $p=0,038$ ) ve vitamin tedavisi alanlara göre (%60,0) ( $p=0,020$ ) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir. Metoklopramid ve vitamin tedavisi alan katılımcıların 2 ve daha fazla kez klinikte yatış oranı (%8,7) antihistaminik, metoklopramid, ondansetron ve vitamin tedavisi alanlara göre (%37,5) ( $p=0,045$ ) ve vitamin tedavisi alanlara göre (%60,0) ( $p=0,027$ ) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir (Tablo-13).

**Tablo-13.** Katılımcılara uygulanan medikal tedaviye göre hastanın klinikte yatış sayısının karşılaştırması

Medikal tedaviler	Yatış sayısı				Test değeri	p
	1		≥2			
	n	%	n	%		
AMV	46	82,1	10	17,9	-	-
MOV	24	92,3	2	7,7		
MV	21	91,3	2	8,7		
AMOV	10	62,5	6	37,5		
MOPV	10	71,4	4	28,6		
OPV	8	80,0	2	20,0		
OV	8	88,9	1	11,1		
AMOPV	7	77,8	2	22,2		
MPV	7	100,0	0	0,0		
V	2	40,0	3	60,0		
AOPV	2	50,0	2	50,0		
AMPV	3	100,0	0	0,0		
AOV	3	100,0	0	0,0		
OP	2	66,7	1	33,3		
AM	2	100,0	0	0,0		
AV	1	50,0	1	50,0		
M	2	100,0	0	0,0		
Diğer	4	57,1	3	42,9		

A: Antihistaminik, M: Metoklopramid, V: Vitamin, O: Ondansetron, P: Proton pompa inhibitörü. Ki-kare testi.

Tablo-14'te katılımcıların BMI kategorilerine göre kliniğe yatış sayısının karşılaştırması verilmiştir. Araştırma grubunun BMI kategorileri ile hastanın kliniğe yatış sayısı kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo-14.** Katılımcıların BMI kategorilerine göre kliniğe yatış sayısının karşılaştırması

BMI kategorileri	Klinikte yatış sayısı				Test değeri <sup>1</sup>	p
	1		≥ 2			
	n	%	n	%		
< 30	132	81,0	31	19,0	0,005	1,000
≥ 30	9	81,8	2	18,2		

<sup>1</sup>Fisher's Exact Test.

Tablo-15'te katılımcıların BMI kategorilerine göre klinikte yatış süresinin karşılaştırması verilmiştir. Araştırma grubunun BMI kategorileri ile hastanın klinikte yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo-15.** Katılımcıların BMI kategorilerine göre klinikte yatış süresinin karşılaştırması

BMI kategorileri	N	Ort.	ss	Min.	Ma ks.	Sıra ort.	Test değeri <sup>1</sup>	p
< 30	163	4,89	2,678	1	14	88,42	-0,941	0,347
≥ 30	11	3,82	1,168	2	6	73,86		

<sup>1</sup>Mann Whitney U Testi.

Tablo-16'da katılımcılara uygulanan medikal tedaviye göre hastanın klinikte yatış süresinin karşılaştırması gösterilmiştir. Araştırma grubuna uygulanan medikal tedavi türleri ile hastanın klinikte yatış süresi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p=0,001). Farkın kaynağı Dunnett T3 testi ile araştırılmıştır. Antihistaminik, ondansetron, proton pompa inhibitörü ve vitamin tedavisi uygulanan hastalara göre antihistaminik, metoklopramid ve vitamin (p=0,041) ve antihistaminik, metoklopramid, ondansetron ve vitamin (p=0,002) tedavisi uygulanan hastaların klinikte yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Antihistaminik ve metoklopramid tedavisi uygulanan hastalara göre antihistaminik, metoklopramid ve vitamin (p=0,000) ve antihistaminik, metoklopramid, ondansetron ve vitamin (p=0,004) tedavisi uygulanan hastaların klinikte yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir.

**Tablo-16.** Katılımcılara uygulanan medikal tedaviye göre hastanın klinikte yatış süresinin karşılaştırması

Medikal tedaviler	N	Ort.	ss	Min.	Maks.	Sıra ort.	Test değeri <sup>1</sup>	p
<b>AMV<sup>a</sup></b>	56	4,45	1,990	2	11	98,71	42,128	<b>0,001</b>
<b>MOV</b>	26	3,85	2,361	2	14	76,96		
<b>MV</b>	23	4,65	2,639	2	13	97,35		
<b>AMOV<sup>b</sup></b>	16	7,06	2,768	3	13	152,38		
<b>MOPV</b>	14	4,64	2,499	2	12	100,07		
<b>OPV</b>	10	4,20	1,549	2	7	95,55		
<b>OV</b>	9	4,44	1,509	2	7	105,22		
<b>AMOPV</b>	9	7,00	2,500	3	10	152,06		
<b>MPV</b>	7	4,86	3,078	2	10	97,79		
<b>V</b>	5	3,40	2,793	1	8	61,50		
<b>AOPV<sup>c</sup></b>	4	2,75	,500	2	3	43,75		
<b>AMPV</b>	3	5,67	4,619	3	11	100,50		
<b>AOV</b>	3	6,33	2,517	4	9	145,67		
<b>OP</b>	3	9,00	2,646	7	12	179,83		
<b>AM<sup>d</sup></b>	2	3,00	,000	3	3	53,00		
<b>AV</b>	2	4,50	3,536	2	7	90,50		
<b>M</b>	2	3,00	1,414	2	4	56,75		
<b>Diğer</b>	7	4,14	2,410	2	8	82,50		

A: Antihistaminik, M: Metoklopramid, V: Vitamin, O: Ondansetron, P: Proton pompa inhibitörü. <sup>1</sup>Kruskal Wallis-H Testi. Dunnett T3: c<a, c<b, d<a, d<b.

Tablo-17’de katılımcılara uygulanan medikal tedaviye göre 1.bebek doğum kilosunun karşılaştırması gösterilmiştir. Gözlenen değerlerde sıfır olduğu için medikal tedavi türleri ile 1.bebek doğum kilosu kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık araştırılmamıştır. Ancak gözlenen değeri en az 1 olan medikal tedavi türleri ile 1.bebek doğum kilosu kategorileri arasında ikili karşılaştırmalar yoluyla ilişki araştırılmıştır. metoklopramid ve vitamin tedavisi alan katılımcıların 1.bebeklerinin 2500 gram ve daha fazla doğum kilosuna sahip olanların oranı (%95,7) antihistaminik, ondansetron, proton pompa inhibitörü ve vitamin tedavisi alanlara göre (%50,0) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlenmiştir (p=0,049).

**Tablo-17.** Katılımcılara uygulanan medikal tedaviye göre 1.bebek doğum kilosunun karşılaştırması

Medikal tedaviler	1.bebek doğum kilosu				Test değeri	p
	< 2500		≥ 2500			
	n	%	n	%		
AMV	6	11,5	46	88,5	-	-
MOV	2	7,7	24	92,3		
MV	1	4,3	22	95,7		
AMOV	3	18,8	13	81,3		
MOPV	1	7,1	13	92,9		
OPV	0	0,0	10	100,0		
OV	1	11,1	8	88,9		
AMOPV	1	11,1	8	88,9		
MPV	1	14,3	6	85,7		
V	1	20,0	4	80,0		
AOPV	2	50,0	2	50,0		
AMPV	0	0,0	3	100,0		
AOV	0	0,0	3	100,0		
OP	1	33,3	2	66,7		
AM	0	0,0	2	100,0		
AV	0	0,0	2	100,0		
M	1	50,0	1	50,0		
Diğer	0	0,0	6	100,0		

A: Antihistaminik, M: Metoklopramid, V: Vitamin, O: Ondansetron, P: Proton pompa inhibitörü. Ki-kare testi.

Tablo-18'de katılımcılara uygulanan medikal tedaviye göre 1.bebek 5.dakika APGAR skorunun karşılaştırması sunulmuştur. Gözlenen değerlerde sıfır olduğu için medikal tedavi türleri ile 1.bebek 5.dakika APGAR skorunun kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık araştırılmamıştır. Ancak gözlenen değeri en az 1 olan medikal tedavi türleri ile 1.bebek 5.dakika APGAR skorunun kategorileri arasında ikili karşılaştırmalar yoluyla ilişki araştırılmış ve yapılan ikili karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo-18.** Katılımcılara uygulanan medikal tedaviye göre 1.bebek 5.dakika APGAR skorunun karşılaştırması

Medikal tedaviler	1.bebek 5.dakika APGAR skoru				Test değeri	p
	< 7		≥ 7			
	n	%	n	%		
<b>AMV</b>	3	8,8	31	91,2	-	-
<b>MOV</b>	0	0,0	15	100,0		
<b>MV</b>	0	0,0	13	100,0		
<b>AMOV</b>	0	0,0	9	100,0		
<b>MOPV</b>	0	0,0	9	100,0		
<b>OPV</b>	0	0,0	4	100,0		
<b>OV</b>	0	0,0	6	100,0		
<b>AMOPV</b>	0	0,0	4	100,0		
<b>MPV</b>	0	0,0	5	100,0		
<b>V</b>	0	0,0	2	100,0		
<b>AOPV</b>	0	0,0	4	100,0		
<b>AMPV</b>	0	0,0	2	100,0		
<b>AOV</b>	0	0,0	1	100,0		
<b>OP</b>	1	33,3	2	66,7		
<b>AM</b>	0	0,0	1	100,0		
<b>AV</b>	0	0,0	1	100,0		
<b>M</b>	0	0,0	2	100,0		
<b>Diğer</b>	0	0,0	5	100,0		

A: Antihistaminik, M: Metoklopramid, V: Vitamin, O: Ondansetron, P: Proton pompa inhibitörü. Ki-kare testi.

Tablo-19'da katılımcılara uygulanan medikal tedaviye göre 1.bebeğe yatış verilme durumunun karşılaştırması verilmiştir. Gözlenen değerlerde sıfır olduğu için medikal tedavi türleri ile bebeğin gözlem altına alınma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık araştırılmamıştır. Ancak gözlenen değeri en az 1 olan medikal tedavi türleri ile 1.bebeğe yatış verilme durumu arasında ikili karşılaştırmalar yoluyla ilişki araştırılmış ve yapılan ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenememiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo-19.** Katılımcılara uygulanan medikal tedaviye göre 1.bebeğe yatış verilme durumunun karşılaştırması

Medikal tedaviler	1.bebeğe yatış verilme durumu				Test değeri	p
	Hayır		Evet			
	n	%	n	%		
<b>AMV</b>	48	85,7	8	14,3	-	-
<b>MOV</b>	22	84,6	4	15,4		
<b>MV</b>	17	73,9	6	26,1		
<b>AMOV</b>	14	87,5	2	12,5		
<b>MOPV</b>	13	92,9	1	7,1		
<b>OPV</b>	9	90,0	1	10,0		
<b>OV</b>	7	77,8	2	22,2		
<b>AMOPV</b>	7	77,8	2	22,2		
<b>MPV</b>	5	71,4	2	28,6		
<b>V</b>	4	80,0	1	20,0		
<b>AOPV</b>	4	100,0	0	0,0		
<b>AMPV</b>	3	100,0	0	0,0		
<b>AOV</b>	3	100,0	0	0,0		
<b>OP</b>	1	33,3	2	66,7		
<b>AM</b>	2	100,0	0	0,0		
<b>AV</b>	2	100,0	0	0,0		
<b>M</b>	2	100,0	0	0,0		
<b>Diğer</b>	7	100,0	0	0,0		

A: Antihistaminik, M: Metoklopramid, V: Vitamin, O: Ondansetron, P: Proton pompa inhibitörü. Ki-kare testi.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Hiperemezis gravidarum şiddetli bulantı, kusma ve buna bağlı ortaya çıkan sonuçların tümünü tanımlayan bir hastalıktır (18). Dünya genelindeki kadınların %70'i en az bir kere bulantı ve kusma yaşamakta, hiperemezis gravidarum ise kadınların %0,5 ile %14'ünü etnisite ve sosyoekonomik düzeye göre etkilemektedir (1-3). Hiperemezis gravidarum tipik olarak 4-6. gebelik haftalarında başlar, 10-13. gebelik haftalarında pik yaparak 20. gebelik haftalarında biter, ama bazı kadınlarda doğuma kadar devam edebilir (5-7).

Çeşitli çalışmalar hiperemezis gravidarumun erken doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek, konjenital anomaliler ve neonatal ölüm ile ilişkili olduğunu bulmuştur (11-15).

Bu çalışmada hiperemezis gravidarum hastalarında uygulanan tedavinin fetal sonuçlara etkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda farklı ilaç kombinasyonlarının kullanımı ile preterm doğum arasındaki ilişki araştırılmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Kuru ve arkadaşlarının 2003 ve 2011 yılları arasında yaptığı bir çalışmada 89 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve preterm doğum (<37 hf) ile uyumlu anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (86). Yine Vandraas ve arkadaşlarının 1967 ve 2009 yılları arasında yaptığı bir çalışmada 2,583,651 doğum yapan hasta çalışmaya dahil edilmiş fakat yine bizim çalışmamızda olduğu gibi preterm doğum ile uyumlu anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (87). Bizim çalışmamız ile bu çalışmalar benzer niteliktedir.

Roseboom ve arkadaşlarının 2000 ile 2006 yılları arasında yaptığı bir çalışmada 1,199,218 tekil doğum yapan hasta çalışmaya dahil edilmiş ve preterm doğum ile uyumlu anlamlı bir sonuç bulunmuştur (88). Bizim

çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmamasının sebebi örneklem sayısının azlığı olabilir. Aynı zamanda çalışmamızda örneklemin tamamı hiperemesis gravidarum hastalarından oluştuğu ve uygulanan tedavilere göre preterm doğum ile ilişki araştırıldığı için anlamlı bir sonuç çıkmamış olabilir. Salt olarak hiperemesis gravidarum hastaları incelendiğinde hastaların semptomlarına yönelik tedavi kombinasyonlarının etkinlikleri hastaların term gebeliğe ulaşabilmesini sağlayacak yeterlilikte olduğunu göstermektedir.

Fiaschi ve arkadaşlarının 1997 ile 2012 yılları yaptığı bir çalışmada 8,211,850 doğum yapan hasta çalışmaya dahil edilmiş olup yine bizim çalışmamızdan farklı olarak preterm doğum ile uyumlu anlamlı bir sonuç bulunmuştur (89). Preterm doğum ile hiperemesis gravidarum arasındaki ilişkinin yapılan çalışmalarda farklılık göstermesi, preterm doğumun sebeplerinin multifaktöryel olması nedeni de olabilir.

Farklı ilaç kombinasyonlarının kullanımı ile doğum yöntemi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde metoklopramid ve vitamin kombinasyonu uygulanan hastaların antihistaminik, metoklopramid ve vitamin kombinasyonu uygulanan hastalara kıyasla daha fazla sezaryen ile doğum gerçekleştirdiği ortaya çıkmıştır (p=0,005).

Tan ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir çalışmada 149 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve antihistaminik bir ilaç olan prometazin ile metoklopramid etkinliği karşılaştırılmış olup istatistiki olarak anlamlı bir sonuç ortaya çıkmamıştır (90). Antihistaminik ilaçlar ile metoklopramid arasında etkinlik açısından bir fark bulunmaması bizim çalışmamızda benzer değildir. Bu durum, tedavi kombinasyonlarına antihistaminik ilaç eklenmiş hastaların daha hafif hiperemesis gravidarum semptomu yaşaması nedeni normal vajinal doğum sürecine psikolojik olarak kaygı duymadan başlayabilmelerine bağlı olabilir.

Zhang ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı bir çalışmada 2,308 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve antihistaminik ilaçlardan doksilamin'in placebo grubu üzerinde herhangi bir istatistiki üstünlüğünü bulamamıştır (91).

Doksilamin ve pridoksin kombinasyonunun hiperemezis gravidarum tedavisinde etkinliğinde bilinmesine rağmen çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalar doksilaminden ziyade levosetirizin gibi diğer antihistaminik ilaçları kullanmışlardır.

Magee ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı bir metaanalizde 1960 ile 1991 yılları arasındaki 24 kontrollü çalışmada antihistaminik kullanımı etkinliği değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmuştur (92). Antihistaminik kullanımı placebo karşılaştırmalarında üstünlük açısından daha etkin görülmektedir. Bizim çalışmamızla benzer sonuçlar görülmesine rağmen ilaç kombinasyonlarına eklendiğinde 2'li ya da 3'lü tedavi kombinasyonlarının kıyaslanması şu anki çalışmalarda mevcut olmadığından hastaların sezaryen ile doğum tercihine etkisi sorgulanmalıdır.

Boelig ve arkadaşlarının 2018 yılında Cochrane'de yayımlanan metaanalizinde kortikosteroid, antihistaminik, metoklopramid ve ondansetron üzerine yaptıkları ikişerli karşılaştırmalarda hastaneye yeniden yatış üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (100). Antihistaminik kullanımı bazı çalışmalarda etkinlik olarak anlamlı iken bazı çalışmalarda anlamsız olarak bulunmuştur. Tedavi kombinasyonuna antihistaminik eklenmesi sonrasında hiperemezis gravidarum semptomlarının azalması ile bu semptomların doğum yöntemine olan etkisi arasındaki bağıntı psikolojik etkenlere bağlı olabilir. Normal doğum sürecinin sezaryen ile doğuma göre daha uzun olması ve bu uzun sürecin hiperemezis gravidarum hastalarında zaten mevcut olan anksiyetenin devamı niteliğinde etki göstermesi nedeniyle ilk grup sezaryen ile doğumu tercih etmiş olabilir. Yine de çalışmamızda bu kıyaslamada p değerinin 0.05 olması hem örneklem grubunun azlığına hem de çoklu tedavi kombinasyonlarının çalışmasının mevcut olmamasına bağlı anlamlı çıkmış olabilir.

Kullanılan ilaç kombinasyonları ile sezaryen ile doğum nedenleri arasındaki ilişki akut fetal distress ve elektif sezaryen açısından değerlendirildiğinde akut fetal distress açısından anlamlı bir sonuç çıkmamıştır fakat elektif sezaryen açısından antihistaminik, metoklopramid ve

vitamin kombinasyonunun uygulanması metoklopramid, ondansetron, vitamin ( $p=0,019$ ); ondansetron, proton pompa inhibitörü, vitamin ( $p=0,013$ ) ile metoklopramid, vitamin ( $p=0,030$ ) kombinasyonlarının uygulanmasına kıyasla daha az elektif sezaryen olduğu ortaya çıkmıştır.

Fiaschi ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada 8,211,850 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup doğum yöntemi olarak elektif sezaryen uygulanması istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (89). Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak yine ilaç kombinasyonuna antihistaminik bir ilaç eklenmesi elektif sezaryen ile doğum oranlarını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltmıştır. Sezaryen ile doğum karşılaştırmasında olduğu gibi daha spesifik olarak elektif sezaryen ile doğum karşılaştırmasında da kombinasyona antihistaminik ilaç eklenmesi önceki çalışmalarda antihistaminik ilaçlar ve diğer ilaçlar ile ikişerli karşılaştırmalarda aynı etki düzeyinde etki göstermesinden farklı olarak sezaryen ile doğum oranını azaltmaktadır. Yine daha önce bahsedildiği gibi gebelerin hiperemesis gravidarum şikayetlerinde yaşadıkları anksiyetenin hastaları sezaryen ile doğum tercihine yöneltmesi sebepli olabilir.

Dodds ve arkadaşlarının 1988 ile 2002 yılları arasında yapmış olduğu çalışmada 156,091 hasta çalışmaya dahil edilmiş hiperemesis gravidarum hastalarında hiperemesis gravidarum olmayanlara kıyasla doğum yöntemi olarak sezaryenin daha fazla seçilmesi istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (13). Bizim çalışmamızdaki sonuçlar ile kısmen benzese de yine bizim çalışmamızda daha önce bahsedildiği gibi hasta popülasyonumuzun sadece hiperemesis gravidarum hastalarından oluşup ilaç kombinasyonları kıyaslamaları yapılması ile bizim çalışmamız farklı bir konumda bulunmaktadır. Hiperemesis gravidarumda kullanılan ilaçların ikişer karşılaştırması mevcut olup farklı kombine tedavilerin birbirlerine karşı üstünlükleri kıyaslanmaması dolayısı ile yine sezaryen tercihi ya da zaruriyeti multifaktöryel olduğu ve kullanılan ilaç kombinasyonlarının tek başına doğum yöntemi seçilmesi konusundaki etkinliği sorgulanabileceğinden daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Farklı ilaç kombinasyonlarının 5. Dakika APGAR skoru üzerine etkisi araştırıldığında bizim çalışmamız açısından istatistiki olarak anlamlı bir sonuç çıkmamıştır.

Vikanes ve arkadaşlarının 1998 ile 2008 yılları arasında yapmış olduğu çalışmada 71,468 hasta incelenmiş olup 1. dakika APGAR skoru 7'nin altında olması istatistiki olarak anlamlı olsa da 5. dakika APGAR skoru 7'nin altında olması istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (93). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde anlamlı bir sonuç çıkmamıştır. APGAR skorunun düşük olması doğan bebeğin bir şekilde akut fetal distress yaşadığını göstermekte olup çalışmamızda hem akut fetal distress nedenli sezaryen ile doğum hem de APGAR skorunun karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması hiperemesis gravidarum hastalarının etkin bir şekilde tedavi edilmesi nedeniyle olabilir.

Önceki çalışmalarda belirtildiği gibi hiperemesis gravidarum hastalarında uygulanan tedavinin etkinliği ve semptomları hafifletmesi APGAR skoru ve preterm doğum oranını etkilemektedir (14,95-98).

Dodds ve arkadaşlarının 1988 ile 2002 yılları arasında yapmış olduğu çalışmada 156,091 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup 5. Dakika APGAR skoru 7'nin altında olması istatistiki olarak anlamlıdır (13). Yine Paauw ile arkadaşlarının 1995 ile 1998 yılları arasında yaptığı çalışmada 351 hasta dahil edilmiş olup 5. Dakika APGAR skoru 7'nin altında olması istatistiki olarak anlamlıdır (15). Bu iki çalışmada da APGAR skorunun 7'nin altında olması bizim çalışmamızla benzer değildir. Bu çalışmalarda APGAR skorunun 7'nin altında olmasını hastaların BMI skorunun düşük olmasına ve gebelikte az kilo alımına bağlı olduğunu belirtmişler. Bizim çalışmamızda hasta popülasyonumuzun vücut kitle indeksleri normal seviyededir. Bu nedenle çalışmamızdaki karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmamış olması mümkündür.

Yine çalışmamızda uygulanan ilaç kombinasyonları ve düşük doğum ağırlığı durumu karşılaştırıldığında metoklopramid ve vitamin kombinasyonu alan grubun antihistaminik, ondansetron, proton pompa inhibitörü ve vitamin

kombinasyonu alan gruba kıyasla bebek doğum kilosu 2500 gramdan daha yüksek bulunmuştur ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.049$ ).

Dodds ve arkadaşlarının 1988 ile 2002 yılları arasında yapmış olduğu çalışmada 156,091 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup düşük doğum ağırlığı ile hiperemesis gravidarum arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (13). Çalışmamızda dördü tedavi alan hastaların sadece metoklopramid ve vitamin tedavisi alan hastalara kıyasla hiperemesis gravidarum şiddeti daha yoğun olabilir. Semptomların şiddetinin artması hastaların daha az miktarda ve az sıklıkta beslenmesine yol açacağı için bebek doğum kilosunun düşük olmasına yol açabilir.

Breddels ve arkadaşlarının 2006 ile 2016 yılında yaptıkları çalışmada 1,089,514 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup proton pompa inhibitörlerinin hiperemesis gravidarum hastalarında daha fazla preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı görüldüğünü istatistiksel olarak anlamlı olarak göstermiştir (108). Bizim çalışmamızda da 4'lü ilaç tedavisi alan grupta proton pompa inhibitörlerinin kullanılması bebek doğum kilosunu ters yönde etkilemiş olabilir.

Kuru ve arkadaşlarının 2003 ve 2011 yılları arasında yaptığı bir çalışmada 89 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve düşük doğum ağırlığı ile uyumlu anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (86). Yine Vikanes ve arkadaşlarının 1998 ile 2008 yılları arasında yapmış olduğu çalışmada 71,468 hasta incelenmiş olup düşük doğum ağırlığı ile uyumlu istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmamıştır (93). Düşük doğum ağırlığı ve hiperemesis gravidarum arasındaki ilişki bazı çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı iken bazı çalışmalarda anlamlı değildir. Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunması proton pompa inhibitörleri kullanılmasına bağlanabilmekle beraber yine de antihistaminik, ondansetron, proton pompa inhibitörü ve vitamin kombinasyonu alan grubun örneklem azlığı ve bulunan istatistiksel değerin buna bağlı olarak 0.05'e yakınsaması nedeni olabilir.

Uygulanan medikal tedavi kombinasyonlarının hastaların yeniden hiperemesis gravidarum şikayetleriyle tarafımızca yatışı arasındaki ilişkiye bakacak olursak metoklopramid, ondansetron ve vitamin tedavisi alan hastalar; antihistaminik, metoklopramid, ondansetron ve vitamin tedavisi alanlara göre ( $p=0,038$ ) ve sadece vitamin tedavisi alanlara göre ( $p=0,020$ ) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az klinikte yatmıştır.

Yine metoklopramid ve vitamin tedavisi alan hastalar; antihistaminik metoklopramid ondansetron ve vitamin tedavisi alanlara göre ( $p=0,045$ ) ve sadece vitamin tedavisi alanlara göre ( $p=0,027$ ) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az klinikte yatmıştır.

Nurmi ve arkadaşlarının 2005 ile 2017 yılları arasında yaptıkları çalışmada 10,381 hasta değerlendirilmiş olup hastaneye yeniden yatış %17 olarak hesaplanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (99). İlaç kombinasyonlarının ikişerli kıyaslamasında aralarında etkin bir fark bulunmamış olması (100) ve dördü ilaç tedavisi verilen bu hasta grubunda hiperemesis gravidarum şikayetlerinin yoğun olması nedeni hastalar kliniğe yeniden yatmış olabilir.

Daha önce de bahsedildiği gibi Boelig ve arkadaşlarının 2018 yılında Cochrane'de yayımlanan metaanalizinde kortikosteroid, antihistaminik, metoklopramid ve ondansetron üzerine yaptıkları ikişerli karşılaştırmalarda hastaneye yeniden yatış ve etkinlik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (100). Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmasına rağmen Cochrane'de yayımlanan metaanalizde anlamlı bir sonuç çıkmaması bizim çalışmamızla ters düşmektedir. Semptomlar nedeni hastaneye yeniden yatış üzerine Nurmi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada evde uygulanan tedavi ile hastanede uygulanan tedavinin etkinliği açısından bir fark bulunmamış olup hastaneye tekrar yatışın multifaktöryel olduğu belirlenmiştir (99).

Uygulanan tedavi kombinasyonlarıyla hastanede yatış süresi karşılaştırıldığında antihistaminik, ondansetron, proton pompa inhibitörü, vitamin tedavisi uygulanan hastalara göre antihistaminik, metoklopramid ve

vitamin tedavisi hastalar ( $p=0,041$ ) ile antihistaminik metoklopramid, ondansetron ve vitamin tedavisi uygulanan hastaların ( $p=0,002$ ) klinikte yatış süresi daha az bulunmuştur. Yine antihistaminik ve metoklopramid tedavisi uygulanan hastalara göre antihistaminik, metoklopramid ve vitamin ( $p=0,000$ ) ve antihistaminik, metoklopramid, ondansetron ve vitamin ( $p=0,004$ ) tedavisi uygulanan hastalar klinikte daha az süre yatmıştır.

Abas ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada 160 kadın çalışmaya dahil edilmiş olup ondansetron ve metoklopramid ilaçlarının etkisi ve etkinliği incelenmiş ve semptomlara istatistiksel olarak anlamlı bir etkisini bulamamıştır (101). Yine Lacasse ve arkadaşlarının 2009 yılında yayımladıkları çalışmada ondansetron, antihistaminik ve metoklopramid kullanımlarının hastanede yatış süresi üzerine istatistiksel olarak bir anlamı bulunmamaktadır (110). Daha önceki çalışmalarda da bahsedildiği gibi ikişerli ilaç kıyaslamaları arasında etkinlik açısından bir fark bulunmaması ve aynı zamanda bizim çalışmamızda farklı ilaç kombinasyonlarının klinikte yatış süresi üzerine etkisinin anlamlılığı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunması net olarak açıklanamamaktadır. Hastanede yatış süresinin bazı hastalarda uzun bazı hastalarda kısa olması, hastalar etkin bir tedavi alsalar bile hastaların gebelik öncesi ya da gebelikteki psikolojik durumlarına bağlı olabilir. Hastaların taburculuk sonrası eve döndüklerinde yeniden bu şikayetleri yaşayabilecekleri anksiyetesi hastaların daha fazla süre klinikte yatış sağlamalarına yol açıyor olabilir.

Albazee ve arkadaşlarının 2022 yılında yayımladıkları bir metaanalizde ondansetronun metoklopramid üzerine hastalığın şiddeti, hastanede yatış süresi, ilaçların birbiri üzerine etkinliği açısından üstünlüğü saptanmamıştır (109). Tan ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir çalışmada 149 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve antihistaminik bir ilaç olan prometazin ile metoklopramid etkinliği karşılaştırılmış olup istatistiki olarak anlamlı bir sonuç ortaya çıkmamıştır (90). Mitchell-Jones ve arkadaşlarının 2014-2016 yılları arasında yaptığı bir çalışmada 150 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup metoklopramid, antihistaminik ve antidopaminerjik ilaç olan klorpromazin aynı kombinasyon olarak hastalara evde ve ayaktan olarak aynı

şekilde uygulanmış ve hastaneye tekrar yatışın tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmemesi gerektiği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (102). Bizim çalışmamızda uygulanan tedavi kombinasyonları istatistiksel olarak anlamlı olsa da daha önce belirtilen çalışmalarda ilaçlar arasındaki ikili kombinasyonlarda anlamlı bir etki farkı olmadığı ve aynı zamanda uygulanan tedavinin hastaneye yatış süresi ve tekrar yatış açısından başarısız olarak değerlendirilemeyeceği için bu anlamlılık sorgulanmaya açıktır. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı çıkan örneklemin popülasyonunun az olması da bu durum üzerine etkilidir.

Vücut kitle indeksi ile yeniden yatış sayısı ve yatış süresi karşılaştırıldığında ikisinde de istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmamıştır.

Cedergren ve arkadaşlarının 1995 ile 2003 yılları arasında yaptığı çalışmada 749,435 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup vücut kitle indeksi 20'nin altında olan hastaların vücut kitle indeksi 20 ile 25 arasında olan kadınlara göre %40 daha fazla hiperemezis gravidarum olduğu bulunmuştur (104). Bu çalışmaya göre obezite hiperemezis gravidarum için koruyucudur. Yine Matsuo ve arkadaşlarının 2007 yılında yayımladıkları çalışmada 3,350 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup vücut kitle indeksi 20'nin altında olan hastalarda hiperemezis gravidarum görülme sıklığının 20 ile 25 arasında olan kadınlara göre %60 olduğu istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (25). Demir ve arkadaşlarının 2006 yılında yayımladıkları çalışmada 42 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup hiperemezis gravidarum olan hastalarda olmayanlara kıyasla vücut kitle indeksi istatistiki olarak anlamlı düzeyde düşük çıkmıştır (105). Bizim çalışmamızda popülasyonun tamamı hiperemezis gravidarum hastalarından oluşmakta ve vücut kitle indeksi normal aralıktadır. Her ne kadar vücut kitle indeksi yüksek olan hastalarda hiperemezis gravidarum sıklığı daha az olsa da popülasyonun tamamı hiperemezis gravidarum hastalarından oluşan bir çalışma açısından hastaneye yeniden yatış sayısı ve süresi daha önceden bahsedildiği gibi hastaların psikolojik durumlarına bağlı bir durum olabilir.

Vilming ve arkadaşlarının 2000 yılında yayımladıkları çalışmada 175 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup vücut kitle indeksi ve hiperemezis gravidarum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (106). Lagiou ve arkadaşlarının 2003 yılında yayımladıkları çalışmada 262 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup vücut kitle indeksi ve hiperemezis gravidarum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (107). Bizim çalışmamızda ortalama vücut kitle indeksi 22,86 olmakla beraber baskın olarak değer 20 ile 25 arasında idi. Hem tekrardan yatış sayısının hem de yatış süresinin vücut kitle indeksi ile istatistiksel olarak anlamlı olmaması vücut kitle indeksi ortalamasının normal aralıkta olmasına bağlı olabilir.

Uygulanan tedavi kombinasyonu ile bebeğin yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış durumu incelendiğinde çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmamıştır.

London ve arkadaşlarının 2017 yılında yayımladıkları reviewde hiperemezis gravidarum hastalarında fetal sonuçları plasental yetmezlik, plasental diğer problemler ve neonatal problemler olarak 3 ayrı başlık altında değerlendirmiş olup hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulamamışlardır (16). Bu sonuç bizim çalışmamızın sonucu ile uyumludur. Hiperemezis gravidarum her ne kadar hastaların beslenmelerini, kilo almalarını ve vücut kitle indekslerini etkileyip bu durumun bebeğe fetal sonuç olarak negatif yansımaya yol açsa da fetüslerin gebelik devamında başka faktörlerden de etkilenmesi yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışını etkilemektedir. Çalışmamızda da hem akut fetal stress nedeniyle sezaryen ile doğum oranının istatistiksel olarak anlamlı olmaması hem de vücut kitle indeksi kıyaslamasında anlamlı bir sonuç olmaması nedeniyle bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış durumu istatistiksel olarak anlamsız olmuş olabilir.

Coetzee ve arkadaşlarının 2011 yılında yayımladıkları çalışmada 142 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup hiperemezis gravidarum hastalarının bebeklerinin olmayanlara kıyasla daha fazla yenidoğan yoğun bakım

ünitesine yatış yaptıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (111). Fiaschi ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada 8,211,850 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup yine hiperemezis gravidarum hastalarının bebeklerinin olmayanlara kıyasla daha fazla yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış yaptıkları istatistiksel olarak düşük derecede anlamlı bulunmuş (89). Bu çalışmalarda yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranının istatistiksel olarak anlamlı bulunması hastaların anemilerine ve dehidratasyonlarına bağlı olarak gösterilmiş. Bizim çalışmamızda hastaların hemoglobin değerleri 12.25 olmakla birlikte bir anemi durumu mevcut değildir. Aynı zamanda hastaların tamamının klinikte yatış durumunda etkin şekilde hidrasyonları sağlanmaktadır. Bu gibi etkiler nedenli bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışları anlamlı bulunmamış olabilir.

Peled ve arkadaşlarının 2013 yılında yayımladıkları çalışmada 599 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup bebeğin yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış yapmasını sadece düşük APGAR skoru ile ilişkilendirmişlerdir (112). Tan ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada 166 hasta çalışmaya dahil edilmiş, aynı zamanda Dodds ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada 156,091 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup bebeğin yenidoğan bakım ünitesine yatış yapmasının sebebi olarak düşük APGAR skoru olarak göstermişlerdir (13,24). Bizim çalışmamız fetal sonuç itibari ile bazı çalışmalarla uygunluk gösterip bazılarıyla çelişmektedir. Önceki çalışmaların bebeklerin yenidoğan yoğun bakıma yatışı açısından en etkili faktörünün düşük APGAR olduğunu belirtmesi (13, 24, 112) ve bu açıdan bizim çalışmamızda düşük APGAR skoru için istatistik sonucunun anlamlı çıkmaması bu çelişen durumda etkili olmuş olabilir.

Sonuç olarak hiperemezis gravidarum nedenleri ve sonuçları ile beraber incelendiğinde öncelikle fetal sonuçlar , bunu takiben sekonder sonuçlar açısından değerlendirilmeye devam edilecek ve güncelliğini yitirmeyecek bir hastalıktır.

## KAYNAKÇA

1. Piwko C, Koren G, Babashov V, Vicente C, Einarson TR. Economic burden of nausea and vomiting of pregnancy in the USA. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013;20:e149-e160.
2. Zhang J, Cai WW. Severe vomiting during pregnancy: antenatal correlates and fetal outcomes. *Epidemiology*. 1991;2(6):454-457.
3. Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, et al. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update*. 2005;11(5):527-539. doi:10.1093/humupd/dmi021.
4. Gazmararian J, Petersen R, Jamieson D, et al. Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. *Obs Gynecol*. 2002;100(1):94-100.
5. Mullin PM, Ching C, Schoenberg F, et al. Risk factors, treatments, and outcomes associated with prolonged hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(6):632-636. doi:10.3109/14767058.2011.598588.
6. Fejzo MS, Poursharif B, Korst LM, et al. Symptoms and pregnancy outcomes associated with extreme weight loss among women with hyperemesis gravidarum. *J Women's Heal*. 2009;18(12):1981-1988. doi:10.1089/jwh.2009.1431.
7. 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. doi:10.1016/S0002-9378(00)70349-8.
8. Bailit JL. Hyperemesis gravidarum: epidemiologic findings from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193, 811–814.
9. Fairweather DVI. Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1968; 102, 1136–1175.
10. Tsang IS, Katz VL, Wellsa SD. Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996; 55, 231–235.
11. Czeizel AE, Sarkozi A, Wyszynski DF. Protective effect of hyperemesis gravidarum for nonsyndromic oral clefts. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 101, 737–744.
12. Depue RH, Bernstein L, Ross RK, Judd HL, Henderson BE. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome, and other maternal factors: a seroepidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol*. 1987; 156, 1137–1141.
13. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen V, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 107, 285–292.
14. Kallen B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1987; 26, 291–302.

15. Paauw JD, Bierling S, Cook CR, Davis AT. Hyperemesis gravidarum and fetal outcome. *J Parenter Enteral Nutr.* 2005; 29, 93–96.
16. London V, Grube S, Sherer DM, et al. Hyperemesis gravidarum: a review of recent literature. *Pharmacology.* 2017;100(3-4):161-171. doi:10.1159/000477853.
17. Godsey RK, Newman RB. Hyperemesis gravidarum: a comparison of single and multiple admissions. *J Reprod Med.* 1991;36(4):287-290.
18. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;8:CD007575.
19. Grijbovski, A. M, Vikanes, A, Stoltenberg, C. & Magnus, P. Consanguinity and the risk of hyperemesis gravidarum in Norway. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 87, 20–25 (2008).
20. Vikanes, A, Grijbovski, A. M, Vangen, S. & Magnus, P. Variations in prevalence of hyperemesis gravidarum by country of birth: a study of 900,074 pregnancies in Norway, 1967-2005. *Scand. J. Public Health* 36, 135–142 (2008).
21. Konikoff, T, Avraham, T, Ophir, E. & Bornstein, J. Hyperemesis gravidarum in northern Israel: a retrospective epidemiological study. *Isr. J. Health Policy Res.* 5, 39 (2016).
22. Fiaschi, L, Nelson- Piercy, C, Deb, S, King, R. & Tata, L. J. Clinical management of nausea and vomiting in pregnancy and hyperemesis gravidarum across primary and secondary care: a population based study. *BJOG* 126, 1201–1211 (2019).
23. Jordan, V, MacDonald, J, Crichton, S, Stone, P. & Ford, H. The incidence of hyperemesis gravidarum is increased among Pacific Islanders living in Wellington. *NZ Med. J.* 108, 342–344 (1995).
24. Tan, P. C, Jacob, R, Quek, K. F. & Omar, S. Z. The fetal sex ratio and metabolic, biochemical, haematological and clinical indicators of severity of hyperemesis gravidarum. *BJOG* 113, 733–737 (2006).
25. Matsuo, K, Ushioda, N, Nagamatsu, M. & Kimura, T. Hyperemesis gravidarum in Eastern Asian population. *Gynecol. Obstet. Invest.* 64, 213–216 (2007).
26. Einarson, T. R, Piwko, C. & Koren, G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta analysis. *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* 20, e171–e183 (2013).
27. Klebanoff, M. A, Koslowe, P. A, Kaslow, R. & Rhoads, G. G. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 66, 612–616 (1985).
28. Weigel, M. M. & Weigel, R. M. The association of reproductive history, demographic factors, and alcohol and tobacco consumption with the risk of developing nausea and vomiting in early pregnancy. *Am. J. Epidemiol.* 127, 562–570 (1988).
29. Louik, C, Hernandez- Diaz, S., Werler, M. M. & Mitchell, A. A. Nausea and vomiting in pregnancy: maternal characteristics and risk factors. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 20, 270–278 (2006).
30. Tian R, MacGibbon K, Martin B, et al. Analysis of pre- and post-pregnancy issues in women with hyperemesis gravidarum. *Auton*

- Neurosci Basic Clin. 2017;202(January):73-78. doi:10.1016/j.autneu.2016.07.005.
31. Sun S, Qiu X, Zhou J. Clinical analysis of 65 cases of hyperemesis gravidarum with gestational transient thyrotoxicosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(6):1567-1572. doi:10.1111/jog.12372.
  32. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, et al. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006;107(2Pt1):277-284. doi:10.1097/01.AOG.0000195059.82029.74.
  33. Gabra A. Risk factors of hyperemesis gravidarum: review article. *Heal Sci J.* 2019;12(6):1-5. doi:10.21767/1791-809x.1000603.
  34. Kosus A, Eser A, Kosus N, et al. Hyperemesis gravidarum and its relation with maternal body fat composition. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(6):822-826. doi:10.3109/01443615.2016.1157153.
  35. Ioannidou P, Papanikolaou D, Mikos T, et al. Predictive factors of hyper emesis gravidarum: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;238:178-187. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.04.043.
  36. Annagür BB, Kerimoğlu ÖS, Gündüz Ş, et al. Are there any differences in psychiatric symptoms and eating attitudes between pregnant women with hyperemesis gravidarum and healthy pregnant women? *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(4):1009-1014. doi:10.1111/jog.12274.
  37. Zhang Y, Cantor RM, MacGibbon K, et al. Familial aggregation of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):230.e1-230.e7. doi:10.1016/j.ajog.2010.09.018.
  38. Vikanes Å, Grijbovski AM, Vangen S, et al. Maternal body composition, smoking, and hyperemesis gravidarum. *Ann Epidemiol.* 2010;20(8):592-598. doi:10.1016/j.annepidem.2010.05.009.
  39. Brown QL, Sarvet AL, Shmulewitz D, et al. Trends in marijuana use among pregnant and nonpregnant reproductive-aged women, 2002-2014. *JAMA.* 2016;72(12):1235-1242. doi:10.1001/jama.2016.17383.
  40. Jenabi E, Fereidooni B. The association between maternal smoking and hyperemesis gravidarum: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(6):693-697. doi:10.1080/14767058.2016.1183194.
  41. Babic T, Browning KN. The role of vagal neurocircuits in the regulation of nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol.* 2014;722(1):38-47. doi:10.1016/j.ejphar.2013.08.047.
  42. Janelins MC, Tejani MA, Kamen C, et al. Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(6):757-766. doi:10.1517/14656566.2013.776541.
  43. Mullin P, MacGibbon K, Reddy P, et al. Exome sequencing in hyperemesis gravidarum reveals association with stress-induced calcium channel (RYR2). *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1 suppl 1):S402. doi:10.1016/j.ajog.2015.10.817.
  44. Fejzo MS, Myhre R, Colodro-Conde L, et al. Genetic analysis of hyperemesis gravidarum reveals association with intracellular calcium

- release channel (RYR2). *Mol Cell Endocrinol.* 2017;439:308-316. doi:10.1016/j.mce.2016.09.017.
45. Fejzo MS, Sazonova OV, Sathirapongsasuti JF, et al. Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum. *Nat Commun.* 2018;9(1):1178. doi:10.1038/s41467-018-03258-0.
  46. Tsai VW-W, Brown DA, Breit SN. Targeting the divergent TGF $\beta$  superfamily cytokine MIC-1/GDF15 for therapy of anorexia/cachexia syndromes. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2018;12(4):404-409. doi:10.1097/SPC.0000000000000384.
  47. Quinla JD, Ashley Hill D. Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Am Fam Physician* 2003; 68: 121-8.
  48. Koch KL, Frissora CL. Nausea and vomiting during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 201-34.
  49. Caffrey T. Transient hyperthyroidism of Hyperemesis gravidarum: a sheep in wolf's clothing. *J Am Board Fam Pract* 2000; 13: 35-8.
  50. Goodwin, Murphy T. Hyperemesis gravidarum. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 597-605.
  51. Goodwin TM, Montoro M & Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 648–652.
  52. Koren G, Boskovic R, Hard M et al. Motherisk-PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002 May; 186(5 Suppl. Understanding): S228–S231.
  53. Koren G, Piwko C, Ahn E et al. Validation studies of the Pregnancy Unique-Quantification of Emesis (PUQE) scores. *J Obstet Gynaecol* 2005 Apr; 25(3): 241–244.
  54. Lacasse A, Rey E, Ferreira E et al. 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 Jan; 198(1): 71. e1–7.
  55. Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M et al. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2006 Apr; 61(4): 255–268.
  56. Bottomley C, Bourne T. Management strategies for hyperemesis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009 Aug;23(4):549-64.
  57. MacGibbon KW, Fejzo MS, Mullin PM. Mortality secondary to hyperemesis gravidarum: a case report. *Women's Heal Gynecol.* 2015;1(2):1-7.
  58. Dayangan Sayan C. A case of prolonged hyperemesis resulting in hepato renal failure, foetal distress and neonatal mortality. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2018;38(4):573-575. doi:10.1080/01443615.2017.1378874.
  59. Sonbul H, Ashi H, Aljahdali E, et al. The influence of pregnancy on sweet taste perception and plaque acidogenicity. *Matern Child Health J.* 2017;21(5):1037-1046. doi:10.1007/s10995-016-2199-2.

60. Fabian MS, Widera EE, Kazek B, et al. The prenatal and perinatal risk variables of the sensory processing disorder. *Clin Mother Child Heal.* 2018;15(1):1-5. doi:10.4172/2090-7214.1000286.
61. Maloni JA. Antepartum bed rest for pregnancy complications: efficacy and safety for preventing preterm birth. *Biol Res Nurs.* 2010;12(2):106-124. doi:10.1177/1099800410375978.
62. Fejzo MS, Magtira A, Schoenberg FP, et al. Antihistamines and other prognostic factors for adverse outcome in hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):71-76. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.04.017.
63. Fejzo M, Kam A, Laguna A, et al. Analysis of neurodevelopmental delay in children exposed in utero to hyperemesis gravidarum reveals increased reporting of autism spectrum disorder. *Reprod Toxicol.* 2019;84(December 2018):59-64. doi:10.1016/j.reprotox.2018.12.009.
64. Lumey LH, Stein AD. Offspring birth weights after maternal intrauterine undernutrition: a comparison within sibships. *Am J Epidemiol.* 2012;146(10):810-819. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009198.
65. Lonsdale D. Sudden infant death syndrome and abnormal metabolism of thiamin. *Med Hypotheses.* 2015;85(6):922-926. doi:10.1016/j.mehy.2015.09.009.
66. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 189: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;133(1):e15-e30. doi:10.1097/AOG.0000000000002456.
67. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Obstet Gynecol* 1991;78:33-6.
68. Vutyavanich T, Wongtra-ngan S, Ruangsri R. Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:881-4.
69. Neutel CI, Johansen HL. Measuring drug effectiveness by default: the case of Bendectin. *Can J Public Health* 1995;86:66-70.
70. Kutcher JS, Engle A, Firth J, Lamm SH. Bendectin and birth defects. II: Ecological analyses. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:88-97.
71. Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Miodovnik M, Umans JG, et al. Effectiveness of delayed release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:571.e1-7.
72. Alalade AO, Khan R & Dawlatly B. Day-case management of hyperemesis gravidarum: feasibility and clinical efficacy. *J Obstet Gynaecol* 2007 May; 27(4): 363-364.
73. Castillo RA, Ray RA & Yaghmai F. Central pontine myelinolysis and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989 Mar; 73(3 Pt 2): 459-461.
74. Bergin PS & Harvey P. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis associated with hyperemesis gravidarum. *BMJ* 1992 Aug 29; 305(6852): 517-518.

75. Gill SK & Einarson A. The safety of drugs for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2007 Nov; 6(6): 685–694.
76. Seto A, Einarson T & Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol* 1997 Mar; 14(3): 119–124.
77. Cooper RL, Milam SB & Croft LK. Acute dystonic reactions to neuroleptic drugs. *Anesth Prog* 1984 Jul-Aug; 31(4): 175–177.
78. Tucker ML, Jackson MR, Scales MD et al. Ondansetron: pre-clinical safety evaluation. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl.1): S79–S93.
79. Asker C, Norstedt Wikner B & Källén B. Use of antiemetic drugs during pregnancy in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 2005 Dec; 61(12): 899–906. Epub 2005 Nov 18.
80. Einarson A, Maltepe C, Navioz Y et al. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG* 2004 Sep; 111(9): 940–943.
81. Safari HR, Fassett MJ, Souter IC et al. The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Oct; 179(4): 921–924.
82. Fraser FC & Sajoo A. Teratogenic potential of corticosteroids in humans. *Teratology* 1995; 51: 45–46.
83. Gyawali CP. Proton pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease: friend or foe. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017; 19(9): 46. doi:10.1007/s11894-017-0586-5.
84. Odiase E, Schwartz A, Souza RF, et al. New eosinophilic esophagitis concepts call for change in proton pump inhibitor management before diagnostic endoscopy. *Gastroenterology.* 2018; 154(5): 1217–1221.e3. doi:10.1053/j.gastro.2018.03.003.
85. Aksakoğlu, G. (2013). Sayım Değerlerinin Karşılaştırması. Kikare Çözümülemesi. Sağlıkta Araştırma ve Çözümleme. Üçüncü Yazım, Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, Sayfa: 244–273. İzmir. ISBN: 978-975-441-395-3.
86. Kuru O, Sen S, Akbayir O, Pinar Cilesiz Goksedef B, Özürmeli M, Attar E, et al. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285(6): 1517–1521. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2176-3>.
87. Vandraas KF, Vikanes ÅV, Vangen S, Magnus P, Stør NC, Grijbovski AM. Hyperemesis gravidarum and birth outcomes- a population-based cohort study of 2.2 million births in the Norwegian Birth Registry. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2013; 120(13): 1654–1660. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12429>.
88. Roseboom TJ, Ravelli ACJ, Van Der Post JA, Painter RC. Maternal characteristics largely explain poor pregnancy outcome after hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 156(1): 56–59. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.01.010>.

89. Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Gibson J, Szatkowski L, Tata LJ. Adverse maternal and birth outcomes in women admitted to hospital for hyperemesis gravidarum: a population-based cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2018;32(1):40e51. <https://doi.org/10.1111/ppe.12416>.
90. Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;115:975-981.
91. Zhang R, Persaud N. 8-Way Randomized Controlled Trial of Doxylamine, Pyridoxine and Dicyclomine for Nausea and Vomiting during Pregnancy: Restoration of Unpublished Information. *PLoS One*. 2017 Jan 4;12(1):e0167609. doi: 10.1371/journal.pone.0167609. PMID: 28052111; PMCID: PMC5215753.
92. Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol*. 2002 May;186(5 Suppl Understanding):S256-61. doi: 10.1067/mob.2002.122596. PMID: 12011897.
93. Vikanes ÅV, Støer NC, Magnus P, Grjibovski AM. Hyperemesis gravidarum and pregnancy outcomes in the Norwegian mother and child cohort- a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:169. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-169>.
94. Brandes JM. First-trimester nausea and vomiting as related to outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1967;30:427-431.
95. Tierson FD, Olsen CL, Hook EB. Nausea and vomiting of pregnancy and association with pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155:1017-1022.
96. Hallak M, Tsalamandris K, Dombrowski MP, Isada NB, Pryde PG, Evans MI. Hyperemesis gravidarum: effects on fetal outcome. *J Reprod Med*. 1996;41:871-874.
97. Chin RKH, Lao TT. Low birth weight and hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1988;28:179-183.
98. Gross S, Librach C, Cecutti A. Maternal weight loss associated with hyperemesis gravidarum: a predictor of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160:906-909.
99. Nurmi M, Rautava P, Gissler M, Vahlberg T, Polo-Kantola P. Readmissions due to hyperemesis gravidarum: a nation-wide Finnish register study. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Nov;306(5):1519-1529. doi: 10.1007/s00404-022-06448-w. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35226159; PMCID: PMC9519664.
100. Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Sep;31(18):2492-2505. doi: 10.1080/14767058.2017.1342805. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28614956.
101. Abas MN, Tan PC, Azmi N, Omar SZ. Ondansetron compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized

- controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2014 Jun;123(6):1272-1279. doi: 10.1097/AOG.0000000000000242. PMID: 24807340.
102. Mitchell-Jones N, Farren JA, Tobias A, Bourne T, Bottomley C. Ambulatory versus inpatient management of severe nausea and vomiting of pregnancy: a randomised control trial with patient preference arm. *BMJ Open.* 2017 Dec 5;7(12):e017566. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017566. PMID: 29222135; PMCID: PMC5736029.
  103. Koot, M., Boelig, R., van't Hooft, J., Limpens, J., Roseboom, T., Painter, R., & Grooten, I. (2018). *Variation in hyperemesis gravidarum definition and outcome reporting in randomised clinical trials: a systematic review. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* doi:10.1111/1471-0528.15272
  104. Cedergren M, Brynhildsen J, Josefsson A, Sydsjö A, Sydsjö G. Hyperemesis gravidarum that requires hospitalization and the use of antiemetic drugs in relation to maternal body composition. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Apr;198(4):412.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2007.09.029. Epub 2008 Jan 25. PMID: 18221931.
  105. Demir B, Erel CT, Haberal A, Oztürk N, Güler D, Koçak M. Adjusted leptin level (ALL) is a predictor for hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 Feb 1;124(2):193-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.11.012. Epub 2005 Jul 26. PMID: 16051421.
  106. Vilming B, Nesheim BI. Hyperemesis gravidarum in a contemporary population in Oslo. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000 Aug;79(8):640-3. PMID: 10949227.
  107. 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 Apr;101(4):639-44. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02730-8. PMID: 12681864.
  108. Breddels EM, Simin J, Fornes R, Lilja Engstrand H, Engstrand L, Bruyndonckx R, Brusselaers N. Population-based cohort study: proton pump inhibitor use during pregnancy in Sweden and the risk of maternal and neonatal adverse events. *BMC Med.* 2022 Dec 20;20(1):492. doi: 10.1186/s12916-022-02673-x. PMID: 36539798; PMCID: PMC9768950.
  109. Albazee E, Almahmoud L, Al-Rshoud F, Sallam D, Albzea W, Alenezi R, Baradwan S, Abu-Zaid A. Ondansetron versus metoclopramide for managing hyperemesis gravidarum: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Turk J Obstet Gynecol.* 2022 Jun 27;19(2):162-169. doi: 10.4274/tjod.galenos.2022.14367. PMID: 35770443; PMCID: PMC9249360.
  110. Lacasse A, Lagoutte A, Ferreira E, Bérard A. Metoclopramide and diphenhydramine in the treatment of hyperemesis gravidarum: effectiveness and predictors of rehospitalisation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Mar;143(1):43-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2008.11.007. Epub 2009 Jan 8. PMID: 19135291.

111. Coetzee RL, Cormack B, Sadler L, Bloomfield FH. Pregnancy and neonatal outcomes following hyperemesis gravidarum. *J Dev Orig Health Dis.* 2011 Apr;2(2):81-8. doi: 10.1017/S2040174410000735. PMID: 25140922.
112. Peled Y, Melamed N, Hirsch L, Pardo J, Wiznitzer A, Yogev Y. The impact of total parenteral nutrition support on pregnancy outcome in women with hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Jul;27(11):1146-50. doi: 10.3109/14767058.2013.851187. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24093458.

## TEŞEKKÜR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimimde her zaman yanımda olan sayın hocalarımdan, cerrahi becerileri ile örnek olan en başta tez danışmanım Prof. Dr. Kemal ÖZERKAN'a, uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden beri her zaman yanımda olan ve öğrenmemiz için elinden gelen her şeyi yapan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Gürkan UNCU'ya, her zaman bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, ne zaman bir şey öğrenmek istesem kapısını çalabildiğim değerli hocam Doç. Dr. Bilge ÇETİNKAYA DEMİR'e, çalışma disiplini ile bana örnek olan sevgili Doç. Dr. Işıl KASAPOĞLU'na, cerrahi bilgi ve becerisinden çok faydalandığım değerli Doç. Dr. Yakup Yalçın'a, gerçek bir abi gibi bize her zaman her konuda destek olan sevgili hocam Doç. Dr. Kiper ASLAN'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca ne zaman bir şey aklıma takılsa çekinmeden sorup cevap aldığım yandal uzmanlarımıza, doğumhanede ve klinikte birlikte çalıştığımız tüm başebe, ebe, hemşire, sekreter ve personellerimize,

Zorlu uzmanlık eğitimi süresince birlikte ağlayıp, birlikte güldüğümüz, birlikte öğrenip, birlikte uyguladığımız şu an uzman olmuş olan ve eğitimine devam eden tüm asistan arkadaşlarıma sevgilerimi sunarım.

Son olarak; tüm eğitim hayatım boyunca desteğini ve sevgisini arkamda hissettiğim canım anneme ve canım kardeşime sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

yılında doğdum. İlköğrenimimi Prof. Dr. İhsan KOZ ilköğretim okulunda, lise öğrenimimi Kanuni Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2009-2016 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladım. 2017- 2018 yılları arasında Şırnak 112 Komuta Kontrol Merkezi'nde devlet hizmet yükümlülüğü nedeniyle görev aldım. 2019 Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nı kazanarak uzmanlık eğitimime başladım.