



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**HİPEREMEZİS GRAVİDARUMLU GEBELERDE HEMOGRAM VE
BİYOKİMYA PARAMETRELERİ DEĞİŞİMLERİ**

Dr. Mert KÜLAH

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**HİPEREMEZİS GRAVİDARUMLU GEBELERDE HEMOGRAM VE
BİYOKİMYA PARAMETRELERİ DEĞİŞİMLERİ**

Dr. Mert KÜLAH

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hakan ERENEL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimiz süresince eğitimimize, hekimlik nosyonumuza ve cerrahimize katkısından dolayı başhekimimiz Doç. Dr. İbrahim Polat'a,

Cerrahi ve hekimlik bilgisi ile bizlere örnek olan ve yol gösteren, cerrahinin temellerini öğreten Doç. Dr. Berna Aslan Çetin'e,

Sevgili tez hocam, Perinatolojiyi sevmemi sağlayan Doç. Dr. Hakan Erenel'e

Asistanlık eğitimimiz süresince bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan Prof. Dr. Pakizer Banu Kılıçoğlu Dane, Prof. Dr. İsmet Alkış, Doç. Dr. Burak Yücel, Doç. Dr. Barış Kaya, Doç. Dr. Semra Yüksel ve Doç. Dr. Gülhan Güneş Elçi'ye,

Tez sürecimin her anında yanımda olduğu için, sevgili kız arkadaşım Dr. Özge Kaplan'a,

Tüm uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma, cerrahisi ve vizyonuyla tüm asistan arkadaşlarıma ve bana örnek olan Op. Dr. Zeki Duman'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Mert KÜLAH

İstanbul/2025

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| TEŞEKKÜR | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| KISALTMALAR | v |
| TABLO LİSTESİ | vii |
| ŞEKİL LİSTESİ | viii |
| ÖZET | ix |
| ABSTRACT | xi |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. TARİHÇE | 3 |
| 2.2. HİPEREMEZİS GRAVİDARUM | 5 |
| 2.2.1. Tanım ve Klinik Özellikler | 5 |
| 2.2.2. Prevalans ve Epidemiyoloji | 5 |
| 2.2.3. Tanı Kriterleri | 6 |
| 2.2.4. Patofizyoloji ve Etyopatogenezi | 7 |
| 2.2.4.1. Hormonal Faktörler | 7 |
| 2.2.4.2. Genetik ve Ailevi Yatkınlık | 8 |
| 2.2.4.3. Gastrointestinal ve Metabolik Faktörler | 9 |
| 2.2.4.4. Psikolojik ve Sosyal Faktörler | 9 |
| 2.2.4.5. İnflamasyonun Rolü | 10 |
| 2.2.4.6. Fiziopatoloji | 10 |

| | |
|--|----|
| 2.2.5. Ayırıcı Tanı..... | 11 |
| 2.2.6. Risk Faktörleri | 13 |
| 2.2.7. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar | 14 |
| 2.2.7.1. Maternal Komplikasyonlar..... | 14 |
| 2.2.7.2. Fetal Komplikasyonlar | 15 |
| 2.2.8. Tedavi Yöntemleri | 16 |
| 2.2.8.1. Destekleyici Tedavi..... | 16 |
| 2.2.8.2. Farmakolojik Tedavi | 17 |
| 2.2.8.3. Beslenme Tedavileri..... | 18 |
| 2.2.8.4. Alternatif ve Tamamlayıcı Tedaviler | 19 |
| 2.3. İNFLAMASYON..... | 20 |
| 2.3.1. İnflamasyonun Tanımı..... | 20 |
| 2.3.2. Klinik ve Temel Özellikleri | 20 |
| 2.3.3. Fiziopatoloji..... | 20 |
| 2.3.3.1. İnflamatuar mekanizmalar..... | 21 |
| 2.3.3.2. İnflamatuar mediatörler | 21 |
| 2.3.4. İnflamasyonun Sınıflandırılması | 22 |
| 2.3.5. İnflamatuvar Belirteçler..... | 23 |
| 2.3.5.1. C Reaktif Protein | 23 |
| 2.3.5.2. Prokalsitonin..... | 24 |
| 2.3.5.3. Nötrofil - Lenfosit Oranı (NLR)..... | 24 |
| 2.3.5.4. Platelet-Lenfosit Oranı (PLR) | 25 |

| | |
|------------------------------------|-----------|
| 2.3.5.5. Lökosit Sayımı (WBC)..... | 25 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 27 |
| 4. BULGULAR | 29 |
| 5. TARTIŞMA | 35 |
| 6. SONUÇ | 40 |
| 7. KAYNAKÇA | 41 |



KISALTMALAR

- ALT** : Alanin Aminotransferaz
- AST** : Aspartat Aminotransferaz
- BMI** : Vücut kitle indeksi
- CRP** : C-reaktif protein
- GDF15** : Büyüme farklılaşma faktörü 15
- GDM** : Gebelik Diabetes Mellitus
- GİS** : Gastrointestinal sistem
- HCG** : Human koryonik gonadotropin
- HG** : Hiperemezis gravidarum
- IL** : İnterlökin
- IL-6** : İnterlökin-6
- KOAH** : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- MPV** : Ortalama trombosit hacmi
- NK** : Natural killer
- NLR** : Nötrofil lenfosit oranı
- PDW** : Trombosit dağılım genişliği
- pH** : Power of hydrogen
- PLR** : Platelet lenfosit oranı
- PON-1** : Serum paraoksonaz-1
- PPROM** : Preterm prematür membran rüptürü
- PRC** : Prokalsitonin

RDW : Kırmızı küre dağılım genişliği

TNF : Tümör Nekroz Faktörü

TSH : Tiroid stimulan hormon

WBC : Beyaz küre sayısı



TABLO LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1: Hiperemesis gravidarum ile ilgili bilgilerin tarihsel süreci | 4 |
| Tablo 2: Hiperemesis gravidarumun ayırıcı tanısında yer alan nedenler..... | 13 |
| Tablo 3: Olguların tanımlayıcı istatistikleri | 29 |
| Tablo 4: Olguların değişken istatistikleri..... | 30 |
| Tablo 5: Kontrol ve Hasta grubunun klinik özelliklerinin karşılaştırılması..... | 31 |
| Tablo 6: Kontrol ve Hasta grubunun laboratuvar verilerinin karşılaştırılması | 32 |
| Tablo 7: Hasta gruptaki 1-9 kez kusanlar ile 10 ve üzeri kusanlar arasındaki klinik özelliklerinin karşılaştırılması..... | 33 |
| Tablo 8: Hasta gruptaki 1-9 kez kusanlar ile 10 ve üzeri kusanlar arasındaki laboratuvar verilerinin karşılaştırılması | 33 |

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Risk faktörlerine hiperemezis gravidarum insidansı 6



ÖZET

HİPEREMEZİS GRAVİDARUMLU GEBELERDE HEMOGRAM VE BİYOKİMYA PARAMETRELERİ DEĞİŞİMLERİ

Giriş ve Amaç: Hiperemesis gravidarumlu (HG) hastalarda, şiddetli mide bulantısı ve kusma nedeniyle kilo kaybı, dehidratasyon, elektrolit ve asit-baz dengesizliği meydana gelir. Hiperemesis gravidarum patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte inflamatuvar yanıtın HG gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada, HG tanısı almış gebelerde inflamatuvar belirteçlerdeki değişikliklerin incelenmesi ve bu belirteçlerin hastalık şiddetiyle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Hastanemizde 1 Ocak 2023 ve 1 Ocak 2025 tarihleri arasında hiperemesis gravidarum tanısı alan 103 hasta ve kontrol grubunu oluşturan 103 hasta olmak üzere toplam 206 hasta verisi retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi.

Hastaların; yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (BMI), paritesi, gebelik haftası, tanı haftası, kusma sayısı, komorbidite, geçirilmiş cerrahi öyküsü, kullandığı ilaçlar, kan grubu, beyaz kan hücre sayısı (WBC), hemoglobin (HGB), trombosit sayısı (PLT), nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, MPV, PCT, NLR, PLR, RDW, CRP, prokalsitonin, üre, kreatinin, AST, ALT, LDH değerleri ve keton pozitifliği, hastanemizin dijital sistemi üzerinden dokümente edildi. Hasta ve kontrol grupları bu değişkenler açısından karşılaştırıldı.

Gruplar arası karşılaştırmalarda “Mann Whitney U-Testi” ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında da “Ki-Kare veya Fisher’s Exact Testi” kullanıldı.

Bulgular: Toplam 206 olgunun ortalama değerleri, yaş; 28.3 (18-43), boy; 160.9 cm (145-179), ağırlık; 66.9 kg (42-115) vücut kitle indeksi; 25.8 (17-51), parite; 0.87 (0-6), gebelik haftası; 12.1 (0-23) olarak belirlenmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, boy, ağırlık ve parite değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hasta

gruptaki BMI değerleri kontrol grubuna göre istatiksels olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

Laboratuvar verilerine göre ortalama değerler; sırasıyla toplam olgular, kontrol grubu ve hasta grubu olmak üzere, WBC; 10.3, 10.3, 10.3, HGB; 12, 11.6, 12.3 PLT; 271 000, 270 000, 271 000 MPV; 10.7, 10.6, 10.7 PCT; 0.28, 0.28, 0.28, NEU; 7.9, 7.2, 8.7 LYM; 2.03, 2.02, 1.7 NLR; 4.76, 3.5, 5.9, PLR; 154, 134, 173, RDW; 41, 42.5, 39.9, CRP; 7.7, 6.2, 9.3, PRC; 0.04, 0.03, 0.04, re; 17.5, 16.6, 18.4, Kreatinin 0.55, 0.56, 0.5, ALT; 25.8, 18.3, 33.3, AST; 24.3, 22.2, 26.6, LDH; 217, 218, 217 olarak belirlenmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında WBC, PLT, MPV, PCT, NEU, PRC, Kreatinin, AST, LDH değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hasta grubundaki HGB, LYM, NLR, PLR, RDW, CRP, re, ALT değerleri kontrol grubuna göre istatiksels olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

Hasta grupta 1-9 kez kusanlar ile 10 ve üzeri kusanlar arasında yaş, boy, ağırlık, BMI, hafta ve parite değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hasta grupta 1-9 kez kusanlar ile 10 ve üzeri kusanlar arasında HGB, PLT, MPV, PCT, LYM, PLR, PRC, re, Kreatinin, ALT, AST, LDH değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hasta grupta 1-9 kez kusanlar ile 10 ve üzeri kusanlar arasında WBC, NEU, NLR, RDW, CRP değerlerinde 10 kez kusan grupta istatiksels olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır.

HG lu gebelerin tamamına yakınının keton +3 pozitif olması nedeniyle elimizdeki verilerle ketonüri açısından değerlendirme yapılamamıştır.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, WBC, NEU, NLR, RDW, CRP'nin HG tanısında etkili belirteçler olarak kullanılabilereğini düşündürmektedir. NLR ve CRP değerlerindeki artış aynı zamanda inflamasyonun HG patogenezinde önemli bir rol oynayabileereğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipermezis, Hiperemezis Gravidarum, Crp, Prokalsitonin, İNFLAMASYON

ABSTRACT

CHANGES IN HEMOGRAM AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PREGNANT WOMEN WITH HYPEREMESIS GRAVIDARUM

Introduction and Aim: In patients with hyperemesis gravidarum (HG), weight loss, dehydration, electrolyte and acid-base imbalance occur due to severe nausea and vomiting. Although the pathophysiology of hyperemesis gravidarum has not been fully elucidated, it is thought that the inflammatory response plays an important role in the development of HG.

This study aimed to examine the changes in inflammatory markers in pregnant women diagnosed with HG and to evaluate the relationship between these markers and disease severity.

Materials and methods: A total of 206 patient data, including 103 patients diagnosed with hyperemesis gravidarum and 103 patients in the control group, were included in the study retrospectively between January 1, 2023 and January 1, 2025 in our hospital.

Patients' age, height, weight, body mass index (BMI), parity, gestational week, diagnosis week, number of vomiting, comorbidity, history of previous surgery, medications used, blood group, white blood cell count (WBC), hemoglobin (HGB), platelet count (PLT), neutrophil count, lymphocyte count, MPV, PCT, NLR, PLR, RDW, CRP, procalcitonin, urea, creatinine, AST, ALT, LDH values and ketone positivity were documented via our hospital's digital system. Patient and control groups were compared in terms of these variables. "Mann Whitney U-Test" was used in comparisons between groups and "Chi-Square or Fisher's Exact Test" was used in comparisons of categorical variables.

Findings: The mean values of a total of 206 cases were determined as age; 28.3 (18-43), height; 160.9 cm (145-179), weight; 66.9 kg (42-115), body mass index; 25.8 (17-51), parity; 0.87 (0-6), gestational week; 12.1 (0-23). No significant difference was found in age, height, weight and parity values between the patient and

control groups. BMI values in the patient group were found to be significantly higher than in the control group.

According to laboratory data, mean values for total cases, control group and patient group, respectively, were as follows: WBC; 10.3, 10.3, 10.3, HGB; 12, 11.6, 12.3 PLT; 271 000, 270 000, 271 000 MPV; 10.7, 10.6, 10.7 PCT; 0.28, 0.28, 0.28, NEU; 7.9, 7.2, 8.7 LYM; 2.03, 2.02, 1.7 NLR; 4.76, 3.5, 5.9, PLR; 154, 134, 173, RDW; 41, 42.5, 39.9, CRP; 7.7, 6.2, 9.3, PRC; 0.04, 0.03, 0.04, Urea; 17.5, 16.6, 18.4, Creatinine 0.55, 0.56, 0.5, ALT; 25.8, 18.3, 33.3, AST; 24.3, 22.2, 26.6, LDH; 217, 218, 217. No significant difference was found in WBC, PLT, MPV, PCT, NEU, PRC, Creatinine, AST, LDH values between the patient and control groups. HGB, LYM, NLR, PLR, RDW, CRP, Urea, ALT values in the patient group were determined to be significantly higher than in the control group.

In the patient group, no significant difference was found in age, height, weight, BMI, week and parity values between those who vomited 1-9 times and those who vomited 10 and above. In the patient group, no significant difference was found in HGB, PLT, MPV, PCT, LYM, PLR, PRC, Urea, Creatinine, ALT, AST, LDH values between those who vomited 1-9 times and those who vomited 10 and above. In the patient group, a statistically significant increase was found in WBC, NEU, NLR, RDW, CRP values between those who vomited 1-9 times and those who vomited 10 and above in the group that vomited 10 times. Since almost all pregnant women with HG were ketone +3 positive, an evaluation could not be made in terms of ketonuria with the data we have.

Conclusion: The results of this study suggest that WBC, NEU, NLR, RDW, CRP can be used as effective markers in the diagnosis of HG. The increase in NLR and CRP values also suggests that inflammation may play an important role in the pathogenesis of HG.

Keywords: Hyperemesis, Hyperemesis Gravidarum, Crp, Procalcitonin, Inflammation

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gebelik immünolojik, endokrin ve metabolik değişiklikleri içeren bir süreç olup bu süreçte meydana gelen birçok fizyolojik ve patolojik değişiklikler bulunmaktadır. Bu değişikliklere bağlı olarak gebelerde birçok semptom da beraberinde eşlik etmektedir, bunlardan en yaygın görülenlerden birisi de bulantı ve kusmadır. Gebelikte bulantı ve kusma iki ayrı başlıkta incelenmektedir. Birincisi ve daha hafif formu olan “emezis gravidarum” gebeliğin özellikle ilk trimesterında sık görülmektedir. Genellikle sabahları daha belirgin olan hafif bulantı ve kusma durumunu ifade etmektedir. Bu durum gebelerin yaklaşık %50-90’ında görülür. İkincisi ise daha ağır bulantı kusma formu olan “hiperemesis gravidarum”dur (HG). Gebeliğin ilk trimesterinde başlayan ciddi bulantı kusmaya, kilo kaybı, elektrolit dengesizlikleri ve dehidratasyon semptomları eşlik edebilmektedir. HG, gebelerin yaklaşık %0.3-2’sini etkileyen ciddi bir obstetrik problem olup hem anne hem de fetus için önemli morbidite kaynağı olabilmektedir (1).

Gebeliğin farklı evrelerinde bağışıklık sistemi, hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar süreçler arasında dinamik bir denge kurar. İmplantasyon ve gebeliğin ilk trimesterında proinflamatuvar süreç baskınken ikinci trimesterde antiinflamatuvar süreçler baskındır ve son olarak üçüncü trimester ile doğumda yeniden proinflamatuvar süreç baskın olur (2).

HG'nin etiopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte öne çıkan mekanizmalarda hormonal, genetik, gastrointestinal ve psikolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Hormonal faktörler arasında yüksek β -HCG düzeyleri (özellikle ikiz gebeliklerde) ile artmış östrojen ve progesteron düzeyleri yer almaktadır. Son yıllarda ise inflamatuvar yanıtın hiperemesis gravidarum gelişiminde rolü olduğu gözlemlenmiştir (3). Proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF-alfa, IL-1 β) bu süreçte arttığı gösterilmiştir. Bu sitokinler bulantı kusmayı merkezi sinir sistemi düzeyinde, özellikle medulla oblongatadaki kusma merkezi olmak üzere uyabilir. Tüm bu süreçle ilgili yapılan çalışmalarda, hiperemesis gravidarumlu gebelerde bazı inflamatuvar belirteçlerin (örneğin; nötrofil-lenfosit oranı [NLR], trombosit-lenfosit oranı [PLR], C-reaktif protein [CRP] gibi) arttığı da bildirilmiştir. Bu durum,

hiperemezis gravidarumun sadece hormonal deęil aynı zamanda inflamatuvar mekanizmaların da dahil olduęu kompleks bir patofizyolojiye sahip olabileceęini dūşündürmektedir (4).

İnflamatuvar belirteçlerin non-invaziv, ucuz ve kolay erişilebilir olması; hiperemezis gravidarumun ayırıcı tanısı, şiddet tayini ve prognozunun belirlenmesinde potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabilmesine işaret etmektedir. Ayrıca bu belirteçlerin erken dönemde saptanması, tedavi stratejilerinin şekillendirilmesine katkıda bulunabilir (5).

Bu tez çalışmamızda, hiperemezis gravidarum tanısı almış gebelerde nötrofil-lenfosit oranı [NLR], trombosit-lenfosit oranı [PLR], C-reaktif protein [CRP], prokalsitonin [PRC] gibi inflamatuvar belirteçlerdeki değişiklikleri incelenmiş ve bu belirteçlerin hastalık şiddetiyle ilişkisi değerlendirilmiştir. Elde edilen bulguların, HG patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacağı ve inflamatuvar parametrelerin klinik pratikte kullanılabilirliğini ortaya koyacağı düşünölmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Hiperemesis gravidarum (HG), tarih boyunca gebelikle ilişkili en dikkat çekici ve zorlu klinik tablolardan biri olarak tanımlanmıştır. Gebelikte görülen bulantı ve kusmanın normal bir fizyolojik süreç mi yoksa patolojik bir durum mu olduğu sorusu, antik dönemlerden günümüze kadar tartışma konusu olmuştur. Antik Yunan’da Hipokrat ve takipçileri, gebeliğe bağlı bulantı ve kusmayı kadın bedeninin “dengesiz sıvılar” üretmesinin sonucu olarak yorumlamışlardır. Bu semptomlar çoğu zaman doğal süreçler olarak görülmüş, ancak aşırı kusmanın “rahmin aşırı hareketi” gibi mistik ve ruhsal nedenlerle açıklandığı olmuştur. Orta Çağ boyunca, tıbbi bilgi büyük ölçüde dini ve geleneksel yorumlarla şekillendiğinden, HG gibi durumlar sıklıkla “ahlaki zayıflık” ya da “ruhsal yetersizlik” ile ilişkilendirilmiş ve bilimsel temelden uzak bir şekilde ele alınmıştır (6). Modern tıp literatüründe HG'ye ilişkin ilk sistematik tanımlar 19. yüzyılın ortalarında yapılmıştır. Alman jinekologlar Alfred Hegar ve Bernhard Kaltenbach, 1850’lerde gebeliğe bağlı şiddetli kusmaların sınıflamasını yaparak, bu durumun fizyolojik emezisten ayrılması gerektiğini vurgulamışlardır. Yine 1882 yılında Amerikalı doğum uzmanı William J. Lusk, HG'yi “gebeliğin tehlikeli ve potansiyel olarak ölümcül kusması” olarak tanımlamış ve klinik gözlemleriyle de durumu detaylandırmıştır (7).

Yirminci yüzyılın başlarında HG nedeniyle maternal mortalite oranları oldukça yüksekti. İleri derecede dehidratasyon, açlık ketozu ve elektrolit bozukluklarına bağlı komplikasyonlar, tedavi seçeneklerinin sınırlı olması nedeniyle ölümcül sonuçlar doğurabiliyordu. Ancak 1950’li yıllarda intravenöz sıvı replasmanı ve antiemetik tedavilerin uygulanmaya başlaması, hastaların klinik gidişatını önemli ölçüde iyileştirmiştir. 1950’lerden sonra psikolojik teoriler ön plana çıkmaya başlamıştır. HG'nin “istenmeyen gebelik” veya “ruhsal çatışmalar” sonucu ortaya çıktığı iddia edilmiş ve hastaların psikosomatik bir yaklaşımla değerlendirilmesi gerektiği öne sürülmüştür. Ancak bu yaklaşım zamanla eleştirilmiş ve HG'nin biyolojik temellerine odaklanan çalışmalar ön plana çıkmıştır. 21. yüzyıla girerken HG'nin yalnızca hormonal değil, aynı zamanda genetik ve immünolojik yönlerinin olduğu fikri yaygınlaşmıştır. Fejzo ve arkadaşları, HG'li bireylerin birinci derece akrabalarında da

benzer öykülerin daha sık görüldüğünü bildirmiş ve genetik yatkınlığı destekleyen veriler sunmuştur. Ayrıca, inflamatuvar yanıt ve sitokin düzeylerindeki değişimlerin, HG'nin patogenezinde önemli rol oynayabileceği anlaşılmıştır (8).

Günümüzde HG, ciddi maternal morbiditeye yol açabilen multifaktöriyel bir sendrom olarak kabul edilmekte, tedavisinde hem farmakolojik hem de destekleyici yaklaşımlar önerilmektedir. Ayrıca yeni araştırmalar sayesinde hastalığın immünolojik, hormonal ve genetik temelleri daha derinlemesine anlaşılmaktadır.

Hiperemesis gravidarum ile ilgili bilgilerin tarihsel süreci Tablo 1'de derlenmiştir.

Tablo 1: Hiperemesis gravidarum ile ilgili bilgilerin tarihsel süreci

| Dönem | Açıklama |
|-----------------------|--|
| Antik Çağ | Hipokrat döneminde gebelikte bulantı-kusma doğal süreç olarak kabul edildi; aşırı kusmalar mistik sebeplerle ilişkilendirildi. |
| Orta Çağ | Tıbbi bilgi dini inançlarla şekillendi. HG gibi durumlar ahlaki zayıflık veya ruhsal sorunlarla açıklandı. |
| 19. Yüzyıl | HG ilk kez sistematik olarak tanımlandı. Lusk tarafından gebeliğin ölümcül kusması' olarak adlandırıldı. |
| 20. Yüzyıl Başları | Maternal mortalite yüksekti. Tedavi olanakları sınırlıydı; ileri dehidratasyon ve ketoz sık görülüyordu. |
| 1950–1980 Dönemi | IV sıvı ve antiemetik tedavi ile hastalık kontrol altına alınmaya başlandı. Psikolojik köken savunuldu. |
| 1980–2000 Dönemi | Psikosomatik görüşler tartışıldı. Hormonlar, β -hCG, östrojen ve psikolojik etkenler birlikte değerlendirildi. |
| 21. Yüzyıl ve Günümüz | Genetik, immünolojik ve inflamatuvar temeller araştırılmaya başlandı. HG multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edildi. |

2.2. HİPEREMEZİS GRAVİDARUM

2.2.1. Tanım ve Klinik Özellikler

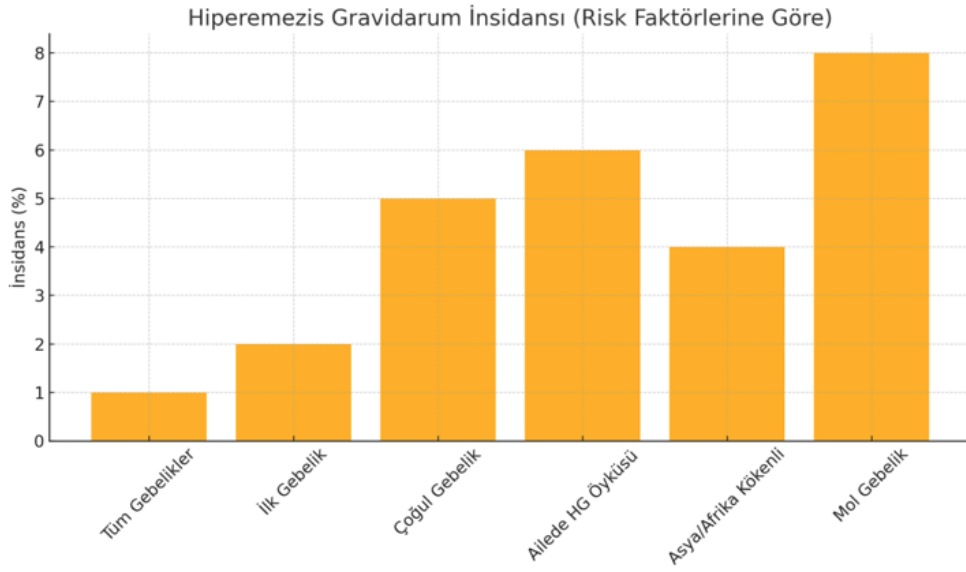
Hiperemesis gravidarum, gebeliğin ilk trimesterinde başlayıp, sıklıkla ikinci trimesterde azalan, şiddetli bulantı ve kusma ile karakterize olan, nadir fakat potansiyel olarak ciddi bir gebelik komplikasyonudur. Günlük yaşamı olumsuz etkileyen HG, anne adayında kilo kaybı, dehidratasyon, elektrolit dengesizlikleri ve metabolik bozukluklara yol açabilen ağır bir klinik tablodur. Bu durum, maternal malnütrisyon ve yetersiz sıvı alımı nedeniyle hem annenin sağlığını hem de fetal gelişimi etkileyebilmektedir (9).

HG tanısında sıklıkla kullanılan birtakım kriterler bulunmaktadır. Bunlar; günde üçten fazla kusma epizodu, gebelik öncesi vücut ağırlığından en az %5'inden fazla kayıp, ketonüri veya ketonemi, elektrolit dengesizlikleri (hipokalemi, hiponatremi vb.), dehidratasyon bulguları ve diğer nedenlerin dışlanması (örn, gastrointestinal ya da endokrin bozukluklar) şeklinde sıralanmaktadır.

Klinik olarak hastalarda halsizlik, baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon, konsantrasyon bozukluğu ve besin alımında belirgin azalma gibi bulgular eşlik edebilir. Ağır vakalarda karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, tiroid fonksiyonlarında geçici değişiklikler (gestasyonel transient hipertiroidi) ve vitamin eksiklikleri (özellikle tiamin) gelişebilir. Belirtilen semptomlar genellikle 4–10. gebelik haftaları arasında başlar, 14–16. haftaya kadar gerileyebilir ancak bazı hastalarda gebeliğin ileri dönemlerine kadar devam edebilir (10).

2.2.2. Prevalans ve Epidemiyoloji

Hiperemesis gravidarum (HG) prevalansı, kullanılan tanı kriterlerine ve çalışılan popülasyona göre değişiklik göstermekle birlikte, genellikle %0.3 ile %3 arasında bildirilmektedir (11). HG sıklığı, 20 – 30 yaş arası kadınlarda, ilk gebeliklerde, Asyalı ve Afrikalı kadınlarda, ailesinde HG öyküsü olanlarda ve mol gebeliklerde artmaktadır. Obezite, tiroid fonksiyon bozuklukları ve psikiyatrik hastalık öyküsü risk faktörleri arasında bulunmaktadır. Ayrıca gebelik öncesi migren öyküsü, bulantı eğilimi ve çoğul gebelik HG riskini artırabilir (11,12).



Şekil 1: Risk faktörlerine hiperemezis gravidarum insidansı

Risk faktörlerine HG insidansı Şekil 1’de sunulmuştur. Hastalığın dağılımı ile ilgili epidemiyolojik veriler coğrafik bölgelere göre değişiklik gösterebilmektedir (11). Hafif bulantı kusmalar gebelerin %70-80’ inde görülse de hastane yatış gerektirecek düzeydeki HG daha nadirdir ve maternal morbidite açısından önemlidir.

2.2.3. Tanı Kriterleri

Hiperemezis gravidarum tanısı için evrensel olarak kabul edilmiş net bir kriter sınıflandırması bulunmamakla birlikte, klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılan bazı tanı ölçütleri mevcuttur. Bu kriterler, hastanın semptomlarının şiddeti, laboratuvar bulguları ve diğer olası nedenlerin dışlanmasına dayanır. Yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri arasında; şiddetli ve inatçı bulantı kusma, vücut ağırlığının % 5’inden fazla kaybı, dehidratasyon belirtileri, ketonüri ve elektrolit bozuklukları bulunmaktadır (13). Bulantı ve kusma günlük yaşamı olumsuz etkileyen, sürekli ve kontrol edilemeyen ataklar şeklindedir. Dehidratasyon belirtilerinde ise kuru mukozalar, taşikardi, ortostatik hipotansiyon gibi bulgular öne çıkmaktadır. İdrarda keton cisimciklerinin varlığı vücudun enerji için yağları kullanmaya başladığını gösterir. Tüm bunlara bağlı olarak sonuçta vücut ağırlığı kaybı görülebilir ve hipokalemi hiponatremi gibi elektrolit bozuklukları oluşabilir. Belirtilen kriterler, hastanın durumunun ciddiyetini belirlemede ve uygun tedavi planının oluşturulmasında yol göstericidir (13,14).

HG tanısının konulmasında diğer nedenlerin dışlanması da önemli bir kriterdir. Gastrointestinal, endokrin veya nörolojik hastalıklar gibi diğer olası nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir.

Literatürde HG' nin tanısı için evrensel bir konsensüs bulunmadığı, ancak gebelikteki bulantı ve kusmanın şiddetli formu olarak kabul edildiği belirtilmiştir. Sonuç olarak HG tanısı, klinik değerlendirme ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesiyle konulmaktadır.

2.2.4. Patofizyoloji ve Etyopatogenezi

Hiperemesis gravidarum nedeni tam olarak bilinmemektedir fakat HG a yol açtığı düşünülen bazı etmenler bulunmaktadır. Bunlar; gebelik ile ilişkili hormonlar (β -hCG, östradiol, progesteron), tiroid ile ilişkili hormonlar ve hormonal bozukluklar, gastrointestinal sistem dismotilitesi, immun sistem disfonksiyonu, beslenme bozuklukları, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, genetik yatkınlık ve psikolojik faktörlerdir. (15-17) Sözü edilen bu etkenlerle ile HG arasında ilişki belirlenmiş olsa da bunların hastalığın etyopatogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.2.4.1. Hormonal Faktörler

Hiperemesis gravidarumun en yaygın kabul gören teorilerinden biri yüksek β -hCG seviyelerinin semptomlara katkıda bulunmasıdır. Bu hormonun tiroid stimüle edici hormon (TSH) benzeri etkileri bulunmaktadır (18). Hem yapısal hemde etkileşim gösterdikleri reseptörler yönüyle benzerlik göstermektedir. Bu nedenle geçici hipertiroidizm gelişebilmekte ve bu durum HG semptomlarını şiddetlendirebilmektedir (19).

Son yıllarda yapılan araştırmalar GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15) hormonunun HG ile ilişkili olduğunu göstermektedir. GDF-15 karaciğer, plasenta, kalp, böbrek ve bağ dokusu gibi çeşitli dokularda üretilen bir çeşit sitokin olup stres, inflamasyon, doku hasarı, hipoksi gibi durumlarda yükselmektedir. HG tanılı gebelerde GDF-15 belirgin şekilde yüksek olarak tespit edilmiştir (20). GDF-15'in beyindeki kusma merkezini etkileyerek bulantı ve kusmayı tetiklediği düşünülmektedir. Aynı zamanda besin alımını baskılayıcı etkileri vardır bu da HG tanılı gebelerde iştahsızlık ile ilişkili olabilir. Ayrıca düşük GDF-15 seviyelerine sahip

kadınların, gebelik sırasında bu hormona karşı artan duyarlılık geliştirdiği ve HG riskinin arttığı düşünülmektedir (20,21).

Leptin hormonu ise iştahı baskılamakta olup HG'de rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Yüksek leptin seviyeleri, iştah azalmasına ve kilo kaybına neden olabilir (22).

Progesteronun düz kas kontraksiyonunu azalttığı, bu nedenle mide motilitesini ve dolayısıyla mide boşalmasını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle tek başına veya östrojenle birlikte bulantı kusmaya neden olabilir (23).

2.2.4.2. Genetik ve Ailevi Yatkınlık

Hiperemesis gravidarumun genetik bir bileşeni olduğu düşünülmektedir. Ailede HG öyküsü olan kadınların bu durumu yaşama olasılığı daha yüksektir (23). GDF-15 ve IGFBP7 genlerinde belirli varyasyonların HG ile ilişkili olduğu bulunmuştur (24,25). GDF-15' in yüksek sentezi, plasentada artmış üretim ve dolaşımdaki yüksek düzeylerde bulunması nedeniyle HG u tetikleyebilir. TSRH Gen polimorfizmlerinde görülen bazı varyantların HG riskini arttırabileceği öne sürülmektedir (26). β -hCG nin benzerlik nedeniyle tiroid uyarıcı etkisiyle ilişkilidir ve geçici hipertiroidi arasındaki ilişkiyi açıklamaya yardımcı olabilir. Kalsiyum kanallarıyla ilgili olan RYR2 ve RYR3 Genlerindeki varyasyonların HG lu kadınlarda daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu genlerin mide has fonksiyonu ve gastrointestinal motiliteyle ilgili etkileri olabilir.

Bazı etnik gruplarda ise HG prevalansı daha yüksektir. Bu farklılık genetik faktörler ile ilişkili olabilir.

Bazı yağ asidi oksidasyon bozuklukları da HG gelişimini etkilemektedir. Özellikle L-3- hidroksiacyl-CoA dehidrogenaz ve hepatik karnitin palmitoiltransferaz (CPT-1) eksikliği olanlarda gebeliğe bağlı bulantı-kusma daha sık görülmektedir. Literatürde bir çalışmada HG'li gebelerde inflamasyon belirteci olan CRP ve lipid metabolizma bozukluğu belirteci olan vaspinin arttığı saptanmıştır (27,28).

2.2.4.3. Gastrointestinal ve Metabolik Faktörler

Gastrik peristaltik kasılmalar midenin fundusu ile korpusu arasında yer alan gastrik pace-maker bölgesinden başlatılır. Cajal hücreleri bu bölgedeki sirküler ve longitudinal kas lifleri arasında yer alan, elektriksel uyarının oluşturulmasından sorumlu hücrelerdir. Gastrik peristaltizmde bozulma gerçekleştiğinde bulantı ve kusma gibi semptomlar oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda östrojen-progesteron kombinasyonu alan kadınlarda gastrik peristaltizmde bozulmalar olduğu gösterilmiştir (29). Progesteron hormonunun artışı, gastrointestinal sistemin motilitesinde azalma etkisinin sonucunda mide boşalmasında gecikmeye neden olabilir.

Bunun dışında *Helicobacter pylori* ile HG arasında bir ilişki kurulmuş ve bazı çalışmalarda *H. pylori* enfeksiyonunun HG gelişiminde rol oynayabileceği kanıtlanmıştır (30). *H. pylori* enfeksiyonunun mide mukozasında inflamasyona neden olarak bulantı ve kusmayı tetikleyebileceği düşünülmektedir. Gebelikte artan steroid hormonlar hücrel ve humoral bir immünite üzerinde etkili olabilmekte, sıvı elektrolit dengesizliklerini beraberinde getirebilmektedir. Sıvı elektrolit bozukluğunun gelişmesi nedeniyle de mide asiditesinde azalma gerçekleşmekte ve subklinik *H. pylori* enfeksiyonu belirgin hale gelmektedir. Buna bağlı olarak dispeptik yakınmalar oluşabilmektedir. Araştırmalar sonucunda, *H. pylori*'ye karşı oluşan IgG özgül antikorlar HG tanılı kadınların %90 üzerinde pozitif saptanmıştır (31). Bu nedenle tedaviye dirençli bulantı kusma eşlik eden hastalarda *H. pylori*'nin araştırması önemlidir.

2.2.4.4. Psikolojik ve Sosyal Faktörler

Hiperemesis gravidarumun bağımlı, histerik, depresif veya sinirli yapıdaki kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (32). Özellikle aileden ve ev ortamından kaynaklanan psikolojik çatışmalar nedeniyle, muhtemelen gebeliğe karşı bir protesto eylemi olarak geliştirildiği düşünülmektedir. Gebenin ev ortamından ayrılması ya da tekrar dönmesinin hastalık bulgularının gerilemesine veya şiddetlenmesine yol açabilmesi, ayrıca hipnoz ve antidepresif ilaç kullanımı gibi psikiyatrik tedavi yöntemlerinin hastaların tedavisinde faydalı olabileceğinin gösterilmiş olması, hastalara yaklaşımda psikolojik faktörlerin de göz önünde bulundurulmasını

gerektirmektedir. Ayrıca şiddetli bulantı kusmalar nedeniyle dehidratasyon ve malnutrisyon gelişen, tedavi çabalarına rağmen klinik tablosu düzeltilemeyen hastaların psikolojik desteğe ihtiyaçları vardır (33). Ağır semptomu olan hastalarda gebeliğini sonlandırma isteği, gebeliğin plansız olduğunu göstermekten çok hastanın içinde bulunduğu çaresizliğin göstergesi olarak değerlendirilmelidir.

2.2.4.5. İnflamasyonun Rolü

Hiperemesis gravidarumun oluşumunda rol oynayan mekanizmalardan biri de sistemik inflamatuvar yanıt olarak kabul edilmektedir. HG'li gebelerde çeşitli inflamatuvar biyobelirteçlerin (sitokinler, akut faz reaktanları, vb.) düzeylerinde artış gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, proinflamatuvar sitokinlerde artış, antiinflamatuvar sitokinlerde ise azalma rapor edilmiştir (34). Artmış sitokinler arasında TNF- α , IL-6, IL-8 bulunurken IL-10 azaldığı tespit edilmiştir. TNF- α (Tümör Nekroz Faktörü- α) hücrel inflamasyonun önemli bir mediatörüdür ve mide bulantısında artma, iştahsızlığa yol açabilir. IL-6 (Interlökin-6) akut faz yanıtını başlatmaktadır. IL-8 nötrofil kemotaksisinde rol oynar, inflamatuvar sürecin şiddetini artırabilir. IL-10 anti-inflamatuvar etkili olup bağışıklık sisteminin aşırı yanıtını dengeler.

HG'li hastalarda C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) gibi akut faz reaktanlarında artış görülmüştür. Bu artışlar, sistemik düzeyde inflamatuvar sürecin varlığını desteklemektedir (35).

Normal gebelikte bağışıklık sistemi fetusa karşı tolerans geliştirmektedir. HG'li gebelerde ise Th1 yanıtın baskın hale gelmesiyle bu tolerans bozulur ve sistemik inflamasyon artabilir (34,36).

2.2.4.6. Fیزیopatoloji

HG, kusmaya bağlı olarak birden fazla sistemin etkilendiği karmaşık süreçler içermektedir. Sürekli ve şiddetli kusma nedeniyle birtakım metabolik etkiler ortaya çıkar. Bunlardan biri oluşan sıvı elektrolit kaybıdır ve sonucunda birtakım elektrolit bozuklukları, asit baz dengesizlikleri oluşur.

Kusma sonucu sıvı kaybı olması nedeniyle hipovolemi gelişir ve bunun sonucu taşikardi, hipotansiyon gibi hemodinamik bozukluklara neden olabilir. Aynı zamanda

hipovolemi sonucu prerenal azotemi görülebilir ve uzamış dehidratasyon akut böbrek hasarına yol açabilir. Ciddi dehidratasyon durumlarında ise pankreatit gelişebilmektedir. Mide içeriğinde bol miktarda potasyum bulunmaktadır. Bu nedenle ise hipokalemi gelişebilir. Hipokalemi durumunda ise kas güçsüzlüğü ve aritmiler oluşabilir. Aynı zamanda mide içeriği asit mayiden oluştuğundan asit kaybına bağlı klor kaybı da gelişerek hipokloremik metabolik alkalozu neden olur.

Diğer bir metabolik bozukluğun sebebi ise beslenme bozukluğunun oluşmasıdır. Hastalarda kusmaya bağlı oluşan uzun süreli açlık ve beslenme eksikliği sonucunda protein ve kalori alımında yetersizlik olur bu nedenle de kas gücü kaybı, kilo kaybı ve halsizlik gibi belirtiler ortaya çıkar. Bununla birlikte yağ yıkımı artar, ketozis ve ketonemi gelişebilir. Özellikle idrarda keton pozitifliği sıklıkla görülür. Yine oral alımda yetersizlik nedeniyle otofaji görülebilir buna bağlı karaciğer fonksiyon testleri değerlerinde artış olur. Aynı zamanda B1 ve B6 vitamin eksikliklerine bağlı Wernicke ensefalopatisi riski gelişebilir ve nörolojik semptomlara yol açar.

Sürekli kusma sonucu mide içeriğinin asiditesi nedeniyle özofagus mukozasında zedelenme gelişebilir. Bu nedenle de özofajit, Mallory Weis yırtığı ve basınca bağlı olarak da nadiren Boerhaave sendromu gelişebilir.

Sonuç olarak hiperemesis gravidarum, multifaktöriyel etiyolojilerden oluşan karmaşık bir durumdur. Bu multifaktöriyel etiyolojide hormonal değişiklikler, genetik yatkınlık, gastrointestinal faktörler ve psikolojik durumlar yer almaktadır. Bu faktörlerin anlaşılması, HG'nin daha etkili bir şekilde yönetilmesine ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Bu faktörlerin yanı sıra inflamasyonun da patofizyolojideki rolü ve sistemik yan etkileri hastalığın şiddeti ve seyri ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle inflamatuvar belirteçler hiperemesis gravidarumun tanı ve tedavisinde yol gösterici olabilmektedir.

2.2.5. Ayırıcı Tanı

Hiperemesis gravidarum tanısı, benzer kusma ve bulantı semptomlarına yol açabilecek diğer hastalık ve durumların dışlanmasıyla konur (37). Bu nedenle ayırıcı tanı süreci, doğru ve uygun tedavi için kritik bir öneme sahiptir. Gastrointestinal,

endokrin ve metabolik, nörolojik, psikiyatrik, ilaç ve toksin maruziyetine bağlı nedenler ayırıcı tanıda yer almaktadır.

Gastrointestinal nedenler arasında ilk akla gastroenterit gelmektedir. Gastroenterit akut ishal ve kusma ile seyreden enfeksiyöz bir durumdur. HG' den ayırt edilmesi için dışkı incelemesi ve kültürleri önemlidir. Peptik ülser durumunda mide veya duodenumda ülserasyonlar, bulantı ve kusmaya neden olabilir. Endoskopi ve *H. pylori* testleri tanıda yardımcıdır. Pankreatit de ayırıcı tanıda yer almakta olup karın ağrısı, bulantı ve kusma ile karakterizedir. Serum amilaz ve lipaz düzeyleri tanıda kullanılır. Kolelitiazis veya kolesistit, özellikle yemek sonrası bulantı ve kusma yapabilir. Bu durumda ultrasonografi tanıda yardımcıdır (38).

Endokrin ve metabolik nedenler arasında hipertiroidizm, diabetik ketoasidoz (DKA), Addison hastalığı sayılabilir. Tiroid hormonlarının aşırı üretimi, bulantı ve kilo kaybına neden olabilir. Bu nedenle tiroid fonksiyon testleri değerlerine bakılarak ayırıcı tanıya gidilebilir. Diabetik Ketoasidoz tip 1 DM tanılı gebelerde görülebilir. Hiperglisemi, ketonüri ve metabolik asidoz ile karakterizedir ancak HG'li hastalarda ketonüri ve metabolik alkaloz görülmektedir. Addison Hastalığı ise adrenal yetmezlik, bulantı, kusma ve hipotansiyon ile seyredebilir. Kortizol düzeyleri ve ACTH testi tanıda yardımcıdır (39).

Nörolojik ve psikiyatrik nedenler arasında menenjit, kafa içi tümörler, anksiyete ve depresyon gibi tanılar ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Menenjitte sıklıkla baş ağrısı, ateş ve ense sertliği ile birlikte bulantı ve kusma da görülmektedir. HG nedenli bulantı kusma için ayırıcı tanıda lomber ponksiyon kullanılmaktadır. Kafa içi tümörlerde intrakraniyal basınç artmaktadır. Bu durum özellikle sabahları belirgin olan bulantı ve kusmaya neden olabilir. Beyin görüntüleme yöntemleri tanıda yardımcıdır. Anksiyete ve depresyon gibi durumlar ise iştahsızlık ve bulantıya neden olabildiğinden ayırıcı tanı önemlidir.

Bazı ilaçların kullanım öyküsü de bulantı ve kusmaya neden olabileceğinden ayırıcı tanıda önem taşır. Bunlardan bazıları demir preparatları, antibiyotikler ve bazı analjeziklerdir. Aynı zamanda kurşun ve ağır metal zehirlenmelerinde de gastrointestinal semptomlar ortaya çıkmaktadır (40).

Hiperemezis gravidarumun ayırıcı tanısında yer alan nedenler Tablo 2’de toplu olarak sunulmuştur.

Tablo 2: Hiperemezis gravidarumun ayırıcı tanısında yer alan nedenler

| Gastrointestinal Nedenler | Endokrin Nedenler | Nörolojik Nedenler | Obstetrik ve Jinekolojik Nedenler | Diğer Nedenler |
|--|---|---|---|---|
| -Gastro Özofajial Reflü -Kolesistit -Gastroenterit -Hepatit -Pankreatit -Peptik Ülser -Apandisit -İleus | -Hipertiroidizm -Addison Hastalığı -Diyabetik Ketoasidoz -Hiperkalsemi | -SSS Tümörleri -Meniere Hast. -Psödötümör Cerebri -Vestibular Lezyon | -Preeklampsi -HELLP Sendromu -Molar Gebelik -Leiomyom Dejenerasyonu -Over Torsiyonu | -Böbrek Taşı -Piyelonefrit -İlaç Toksikitesi -Porfiri -Üremi -İlaç İntoleransı |

Sonuç olarak hiperemezis gravidarum tanısı, benzer semptomlara neden olabilecek diğer durumların dikkatlice dışlanması gerektirir. Ayrıntılı anamnez, fizik muayene, uygun laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Bu süreç hem annenin hem de fetusun sağlığını korumak için önemlidir.

2.2.6. Risk Faktörleri

Hiperemezis gravidarumun risk etmenleri arasında birçok faktör bulunmaktadır. Bunlardan özgeçmiş, fiziksel ve genetik faktörler sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Daha önce HG geçirmiş kadınlarda, sonraki gebeliklerde HG gelişme riski belirgin şekilde artmaktadır. Bir çalışmada, önceki gebelikte HG öyküsü olan kadınlarda risk oranı 8.92 olarak bulunmuştur (41). Genç yaşta gebelik öyküsü ve ilk gebelik de HG riskini artıran faktörlerdendir. İlk gebelikte bağışıklık sisteminin fetal antijenlere karşı daha duyarlı olabileceği düşünülmektedir. Bunun dışında düşük vücut kitle indeksi de faktörler arasında yer almaktadır. Ailede HG öyküsü bulunan kadınlarda risk artmakta, birinci derece yakınlarında ise üç kat arttığı çalışmalarda görülmektedir (42). GDF-15 İGF17 gibi genetik mutasyon barındıran hastalarda da risk artmaktadır (43). Fetüs ile ilgili faktörler arasında ikiz veya çoğul gebelikler ile molar gebelikler bulunmaktadır. Bu hastalarda artan plasental hacim ve yüksek β -hCG

düzeyleri bulunması nedeniyle HG riski artmaktadır. Bazı çalışmalarda kız fetüse sahip hastalarda HG riskinin daha fazla arttığı görülmüştür. Subklinik hipertiroidizm ve gestasyonel trofoblastik hastalıklar HG ile birlikte görülebilir. Tiroid ve paratiroid disfonksiyonları, Tip 1 diyabet ve hiperkolesterolemi gibi durumlar HG riskini artırabilir. Ayrıca, gebelikte artan β -hCG ve östrojen seviyeleri de HG gelişiminde rol oynayabilir.

Diyet ve yaşam tarzı gibi faktörler de HG açısından risk barındırmaktadır (44). Gebelik öncesi yüksek doymuş yağ tüketimi, HG riskini artırabilir. Ayrıca, alkol tüketimi ve kısıtlayıcı diyetler de risk faktörleri arasında yer almaktadır. Tüm bunların dışında migren hastalarında HG görülme sıklığı artmaktadır (45).

Sonuç olarak hiperemesis gravidarum, çok faktörlü bir etiyolojiye sahip olup, genetik, hormonal, demografik ve yaşam tarzı faktörlerinin etkileşimiyle ortaya çıkmaktadır. Risk faktörlerinin erken tanınması, önleyici stratejilerin geliştirilmesi ve etkili tedavi yaklaşımlarının uygulanması açısından önemlidir.

2.2.7. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

2.2.7.1. Maternal Komplikasyonlar

Hiperemesis gravidarumda anneye ait komplikasyonlar; klinik seyrine göre, hafif ve ağır semptomlara yok açabilen komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir. Kilo kaybı, dehidratasyon, malnutrisyona bağlı asidoz, kusmaya bağlı alkaloz, hipokalemi, kas güçsüzlüğü, tetani, K vitamini yetmezliğine bağlı koagülasyon bozuklukları ve psikolojik bozukluklar tedavisi nisbeten daha kolay olan hafif seyirli komplikasyonlar içinde sayılabilir. Hayatı tehdit eden ağır seyirli komplikasyonlar arasında ise Wernicke ensefalopatisi (WE), santral pontin myelinolizis, Mallory-Weiss yırtıkları, özefagus rüptürü, derin ven trombozu, pnömotoraks, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri sayılabilir (46).

Wernicke ensefalopatisi tiamin eksikliği ile ortaya çıkar. Diplodi, anormal göz hareketleri, ataksi ve konfüzyon ile karakterizedir. Tipik göz bulguları altıncı sinir felci, dik bakış felci veya nistagmustan oluşur. Dekstrozlu mayilerden önce mutlaka tiamin verilmelidir, aksi takdirde WE gelişme riski artmaktadır (47). Bazı olgularda

dekstrozlu mayi öncesinde B6 (piridoksin) ve C vitamini verilmiş ve sonucunda WE geliştiği bildirilmiştir. Bu nedenle replasman mayilerinin içine konulan B vitamini sadece B6 değil, aynı zamanda B1 (tiamin) de içeren kombine preparat tarzında olmalıdır. WE tanısı, düşük kırmızı küre transketolaz (tiamin bağımlı enzim) aktivitesi veya artmış tiamin pirofosfat etkisi ile konur, güçlendirilmiş magnetik rezonans görüntüleme (MRI) ile akut WE hastalarında aquaduct ve dördüncü ventrikül etrafında simetrik lezyonlar tespit edilebilir. Bu lezyonlar tiamin tedavisi ile kaybolmaktadır. Her ne kadar tiamin replasmanı başlanması ile WE bulguları geriler ise de, retrograd amnezi, konfobulasyon (korsakof psikozu), öğrenme kabiliyetinde bozulma gelişenlerde iyileşme oranı %50'lerde kalmaktadır.

Hiponatremi (plazma sodyumu <120 mEq/L), uyuşukluk, kasılmalar ve solunum durmasına yol açabilir. Hem ciddi hiponatremi hem de onun çabuk düzeltilmesi santral pontin myelinolizise yol açabilir (48). Bu durum bazal pons santralinde simetrik myelin harabiyetine neden olur. Bu ise piramidal traktus bulgularına, spastik quadriparezi, pseudobulber palsi ve bilinç bozulmasına sebep olur. Nadir ancak kalıcı beyin hasarı hatta ölüme yol açabilen bir komplikasyondur. Santral pontin myelinolizis ve WE gebelik esnasında birlikte olabilir. Tiamin eksikliği, myelin kılıfları sodyum değişikliklerine karşı daha hassas hale getirir.

Hiperemezis gravidarumda anemi ve periferik nöropatiye yol açan siyanokobalamin (vitamin B12) ve piridoksin (vitamin B6) gibi vitaminleri de içeren diğer vitamin eksiklikleri de görülebilir.

2.2.7.2. Fetal Komplikasyonlar

Hiperemezis gravidarumda bebeğe ait komplikasyonlar arasında düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, nörogelişimsel bozukluklar, fetal distress ve fetal büyüme geriliği gibi durumlarla karşılaşılabılır ancak HG'nin fetal etkileri henüz tartışmalıdır (49). HG'nin özellikle ilk trimester da çıkması ve bu dönemin bebeğin teratojenlere en hassas dönemi olması nedeniyle annenin besinler içindeki olası toksinleri almaktan korunduğu, böylece gelişmekte olan embriyo veya fetus üzerine teratojenik madde maruziyetinin azaltıldığı teorisini öne sürülmüştür. Bununla beraber annenin yetersiz beslenmesi nedeniyle gelişim geriliği ve düşük doğum ağırlığı riskleri de

bulunmaktadır. HG'ye maruz kalan çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve otizm spektrum bozukluğu gibi nörogelişimsel bozuklukların görülme riski artabilir (50).

Sonuç olarak HG hem anne hem de fetus için ciddi sağlık riskleri taşıyan bir durumdur. Erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımları, maternal ve fetal komplikasyonların önlenmesinde kritik öneme sahiptir (51).

2.2.8. Tedavi Yöntemleri

Hiperemesis gravidarumda tedavi bulantı kusmanın şiddetine ve komplikasyon gelişimine bağlı olarak değişmektedir. Öncelikle klinik değerlendirme iyi yapılmalı, ayrıntılı muayene ve değerlendirme sonrası planlama yapılmalıdır. Belirtilerin farklılıklarına ve beraber seyrine göre tedavi yönetimi değişmektedir. Tedavide uygulanan yöntemler farmakolojik ve non-farmakolojik olarak ikiye ayrılabilir. Klinik tablonun hafif seyirli olduğu gebelerde başlangıçta diyet rejimi değişiklikleri, antiemetik ve vitamin kombinasyonları tercih edilirken, HG olgularında yataklı tedavi, sıvı-elektrolit replasmanı, total parenteral (TPN) veya enteral beslenme seçenekleri önde gelmektedir. Tedavi izleminde hastaların günlük aldığı çıkardığı mayii miktarı ve kilo takibi yapılır. Başlangıçta, ağızdan beslenebilecek iştah seviyesine gelinceye dek, birkaç gün besin kısıtlamasını takiben küçük porsiyonlarla giderek arttırarak beslenmeye geçilir. Tüm tedavi uygulamaları sırasında hastalara psikolojik destek ve güven duygusu verilmesi, gerekirse psikiyatri konsültasyonu istenmesi önemlidir (52).

2.2.8.1. Destekleyici Tedavi

Hiperemesis gravidarum tedavisinde ilk adım, sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanmasıdır. Kusma sonucu hipovolemi, hipokloremik metabolik alkaloz, hiponatremi ve ketonüri gelişen, sıvı alımı yetersiz olan hastalar mutlaka yatırılarak tedavi edilmelidir. Sıvı yönetiminde yeteri miktarda sıvı ve uygun içeriğin yerine konması önemlidir ancak standartlaştırılmış bir rejim yoktur. Genellikle saatte 200-300 ml verilerek total 2 lt sıvı ile hidrasyon sağlanır. Sonrasında idrar çıkışına göre replasman yapılır (53). Replasman içeriği öncelikli olarak serum fizyolojik, hartmann solüsyonları veya ringer laktat gibi elektrolit açısından zengin içeriklerden oluşur. Sonrasında bu hastaların potasyum değerlerine göre sıvı içerisinde replasmanı

sağlanabilir. %3 hipertonic solüsyon gibi daha yüksek NaCl içerikli solüsyonlar şiddetli hiponatremi vakalarında dahi kullanılmaz çünkü bu solüsyonlar sodyum değerlerinde hızlı düzelmeye bağlı santral pontin miyelinoliz riskini arttırmaktadır. Dekstrozlu solüsyonlar ise ilk mayii olarak verilmemelidir, çünkü hiperemezis gravidarum tiamin eksikliği gelişebilir, buna bağlı enerji metabolizmasında rol oynayan enzimlerin aktivitesinde azalma gelişerek Wernicke ensefalopatisine neden olabilir. Bu durumu önlemek için dekstroz replasmanı öncesinde IV 100mg tiamin uygulanır. Hastanın tiamin açığı kapatıldıktan sonra dekstroz verilebilir (54,55).

2.2.8.2. Farmakolojik Tedavi

Sıvı elektrolit replasmanına rağmen bulantı ve kusma semptomlarında gerileme olmayan hastalarda farmakolojik yöntemler uygulanabilir. İlk basamak tedavide piridoksin (B6 vitamini) ve doksilamin kombinasyonu, bunlara yanıt alınamazsa ondansetron, metoklopramid ve prometazin gibi antiemetikler kullanılır. Üçüncü basamak olarak kortikosteroidler, diğer tedavilere dirençli vakalarda düşünülebilir. Ancak, fetal yan etkiler nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

Piridoksin tedavide ilk seçenek olup tek başına kullanıldığı gibi doksilamin ile birlikte olan kombine preparatlar da kullanılmaktadır. Günde 3-4 kez 10-25 mg dozlarında, 200 mg dozu geçmeyecek şekilde verildiğinde bulantı kusma şikayetlerinde anlamlı gerileme görülmüştür. Bazı araştırmalarda 500mg/gün dozuna ulaşan kronik piridoksin kullanımı ile duyuşsal nöropati geliştiğı bildirilmiştir. Doksilamin H1 reseptör antagonisti olan bir antihistaminiktir. Semptomlarda plaseboya oranla anlamlı gerileme gözlemlenmektedir. Piridoksin veya doksilamin tedavisinden fayda görmeyen hastalarda ondansetron, klorpromazin, prometazin, droperidol gibi antiemetik ajanlar kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada HG lu terminasyon düşünülen bir hastaya prometazin-metoklopramid uygulanmış semptomlarda gerileme görülmemiştir. Fakat ondansetron uygulanması sonrası iki gün içinde tedaviye yanıt alındığı ve terme kadar tedaviyi götürebildiğı gösterilmiştir (56).

Dimenhidrinat, meclizin ve difenhidramin, mide bulantısı ve gebeliğın kusması tedavisi için en yoğun şekilde kullanılan antihistaminiklerdir. Hasta başka bir antihistaminik ilaç kullanıyor ise kesilmesi ve ardından bu ilaçlara başlanmalıdır.

Bununla birlikte, ondansetron veya QT aralığını uzatan başka ilaçlar alan kadınlarda antihistaminikler kullanılmamalıdır (57).

Metoklopramid bir dopamin antagonistidir. Midede, dopamin reseptörünün uyarılması motiliteyi inhibe ederken, dopamin reseptörü antagonistleri gastrik motiliteyi ve boşalmayı uyarır ve alt özefagus sfinkter basıncını arttırmasının yanısıra, gıdaların mideden geçiş sürecini hızlandırır. Böylece antiemetik etkileri ortaya çıkar. (58).

Kortikosteroidlerin bulantı kusmayı azaltmadaki etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, beyindeki kemoreseptör trigger zone üzerine etkiyle bulantıyı inhibe ettikleri tahmin edilmektedir. Ayrıca steroidler kişinin kendini iyi hissetmesini sağlayarak (öforizan), aşırı immun sistemik yanıtı baskılayarak ve iştahı açarak HG lu hastalarda faydalı olabilir. Steroid tedavisi alan hastalarda HG semptomlarının azaldığı görülmüştür ancak yapılan bazı çalışmalarda ise kortikosteroid kullanımının tedavi başarısı yönüyle kullanılmayan gruba üstünlüğü gösterilememiştir. Kortikosteroidler tedaviye kısa süreyle eklenebilir, uzun dönem kortikosteroid kullanımı kötü gebelik sonuçlarına neden olabilmektedir. Glukokortikoid kullanımı, 10. Gebelik haftasından önce uygulandığında yarık damak dudak ile ilişkilendirilmiştir bu nedenle ilk 10 haftada kullanımından kaçınılması önerilir. Aynı zamanda glukokortikoidler hiperglisemiye neden olabilir bu yüzden kan şekeri takibi yapılması önemlidir.

Anti-asit ilaçların kullanımı semptomları azaltabilir. Antiasitler, H2 blokerler, ve proton pompa inhibitörleri bu grubun içinde yer alır. Alüminyum veya kalsiyum içeren antiasitler, fetal yan etkileri olabilen bizmut veya bikarbonat içeren anti asitlere tercih edilir. İyi maternal-fetal güvenlik profili açısından uygun görülen ilaçlar olarak ranitidin ve simetidin önerilmektedir.

2.2.8.3. Beslenme Tedavileri

Belirtilen tedavi rejimlerinin uygulanmasına rağmen bulantı kusması devam eden hastalarda enteral ve parenteral beslenme seçenekleri uygulanmalıdır. Bu tedavi rejimlerinde hastanın günlük kalori ihtiyacını karşılayacak biçimde elektrolit, protein, yağ ve karbonhidrat içeren sıvılardan, saatte ortalama 100 ml gidecek şekilde

verilmektedir. Parenteral beslenme düşünölen olgularda tedaviye başlamadan önce bu konuda deneyimli bir gastroenteroloji uzmanından konsültasyon istenebilir.

Enteral beslenme parenteral hiperalimentasyona tercih edilmelidir. Enteral beslenme maliyet açısından total parenteral nutrisyondan daha ucuzdur. Genellikle endoskop içinden geçirilerek jejunuma yerleştirilen 8-10 Frech çaplı kateterler kullanılmaktadır. Nazogastrik tüpü tolere edemeyen hastalarda beslenme tüpü perkutan endoskopik gastrostomi ile direkt olarak mideye yerleştirilebilir.

Total parenteral beslenme çok ciddi olgularda destek tedavisi olarak gerekebilir. Tedavinin iki haftadan uzun süreli devam edebileceği düşünölen olgularda periferden ziyade santral kateterler tercih edilmelidir. Metabolik ve enfeksiyon komplikasyonları açısından dikkatli olunmalıdır. Kateter giriş yeri enfeksiyon açısından düzenli olarak gözlenmelidir. Kateterin endotelde hasar yapması trombozu provoke edebilir. Endotel hasarına ek olarak hiperosmolar sıvı da tromboza katkıda bulunabilir.

2.2.8.4. Alternatif ve Tamamlayıcı Tedaviler

Diyet tedavisi non farmakolojik tedaviler arasında uygulanması en kolay ve faydalı aşamadır. Yağlı yiyecekler mide boşalmasını geciktirdiği, sebzeler ve lifli gıdaların sindirimi daha uzun zaman aldığı, portakal ve limonlu meyve suları asit oluşumunu arttırdığı, demir preparatları tahriş edici etkiye sahip olabildiği için, bu besin ve preparatların tüketiminden mümkün olduğunca uzak durulmalıdır. Ayrıca kahve ve baharatlı, kokulu veya çok tatlı yiyecekler yerine; protein ağırlıklı, tuzlu, az yağlı, yumuşak veya kuru yiyecekler tüketilmelidir. Besin aralığı sık sık ve içeri az olmalıdır.

Zencefil gebelik bulantı kusmalarında alternatif bir tedavi ajanıdır. Çalışmalarda günlük bir gram (4x250 mg) dozunda alınan zencefilin semptomlarının giderilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Günümüze dek yapılan yayınlarda zencefile yönelik herhangi bir fetal anomali risk artışı bildirilmemiştir.

Alternatif tedavilerden biri de akupunktur-akupresör-akustimulasyon teknikleridir. Çin tıbbında el bileğinin iç yüzünün 4-5 cm üzerindeki “P6 noktası” adı

verilen perikardiyum-6 Neiguan noktası, palmaris longus ve fleksör carpi radialis kaslarının tendonları arasında ve median sinirin hemen üzerinde yer almaktadır, bu noktaya akupunktur uygulanarak bulantı ve kusma tedavi edilebilmektedir.

2.3. İNFLAMASYON

2.3.1. İnflamasyonun Tanımı

İnflamasyon, vücudun zararlı uyarılara (enfeksiyonlar, toksinler, travma, radyasyon gibi) karşı verdiği karmaşık biyolojik bir yanıttır. Bu süreç, bağışıklık sisteminin patojenleri ortadan kaldırmak, hasarlı dokuyu onarmak ve homeostazi yeniden sağlamak için başlattığı bir savunma mekanizmasıdır. İnflamasyon normalde patolojik bir durum olmasına karşın, inflamatuvar reaksiyon fizyolojik olarak vücudun doku hasarı ya da yaralanmaya gösterdiği ilk cevabıdır. İnflamasyon infeksiyöz (gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler, virüs, mantar, parazit vb.) ve infeksiyöz olmayan (travma, yanık, yabancı cisim, iskemi, pankreatit vb.) birçok mekanizma ile tetiklenir ve cevap aynıdır. Hücre dejenerasyonu ile birlikte, inflamasyon hastalıkların patolojik temelini oluşturmaktadır (59).

2.3.2. Klinik ve Temel Özellikleri

İnflamasyon, vücudu zararlı etkenlerden korumada hayati bir rol oynar. Ancak kontrolsüz veya uzun süreli inflamasyon, doku hasarına ve çeşitli hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir. Bu nedenle, inflamasyonun doğru bir şekilde düzenlenmesi ve gerektiğinde tedavi edilmesi önemlidir.

Klasik inflamasyon belirtileri kızarıklık, ısı artışı, şişlik, ağrı ve fonksiyon kaybı şeklinde ortaya çıkar. Kızarıklık artan kan akışı nedeniyle oluşur. Isı artışı artan metabolik aktivite ve kan akışı sonucu meydana gelir. Şişlik damar geçirgenliğinin artmasıyla dokuya sıvı sızması sonucu oluşur. Ağrı ise inflamatuvar mediyatörlerin sinir uçlarını uyarmasıyla hissedilir. Tüm bu etmenlerin birleşmesi sonucu doku ve organlarda fonksiyon kaybı gelişir (60).

2.3.3. Fiziopatoloji

İnflamasyon, bağışıklık sisteminin çeşitli bileşenlerinin koordineli bir şekilde çalışmasıyla gerçekleşir. Bunlar hücreler, mediyatörler ve vasküler değişimler olarak

sıralanabilir. Makrofajlar, nötrofiller, lenfositler ve diğer bağışıklık hücreleri inflamatuvar yanıtın başlatılmasında ve sürdürülmesinde rol oynar. Sitokinler (örneğin IL-1, IL-6, TNF- α), kemokinler ve prostaglandinler gibi kimyasal maddeler inflamasyonun düzenlenmesinde etkilidir. Damarların genişlemesi ve geçirgenliğinin artması, inflamatuvar hücrelerin ve proteinlerin etkilenen bölgeye ulaşmasını sağlar (60).

2.3.3.1. İnflamatuvar mekanizmalar

İnflamasyon klasik olarak beş temel aşamadan oluşur: İlk evre vazodilatasyon evresidir. Histamin prostaglandin gibi mediatörlerin salınmasıyla arteriyoller genişler ve etkilenen bölgeye daha fazla kan akışı olur. İkinci evre vasküler permeabilite artışıdır. Salgılanan mediatörler aracılığı ile damar endotelinde geçirgenlik artar, plazma proteinleri ve sıvılar damar dışına geçer. Üçüncü evre ise lökosit ekstravazasyonudur. Bölgeye ilk gelen nötrofillerdir ve sırasıyla marjinalizasyon – yuvarlanma – adezyon – diapedez - kemotaksis aşamalarını gerçekleştirerek inflamasyon alanına yönelir. Bu aşamadan sonra dördüncü evre hücrelerin aktivasyonu ve fagositozudur. Kısaca lökositler patojenleri tanır, fagosite eder ve öldürür. Son olarak rezolüsyon ve kronikleşme evresi gerçekleşir, bu evrede ise patojenler ortadan kaldırılırsa inflamasyon çözülür, ancak kalıcı bir uyarı varsa kronik inflamasyon meydana gelir (61).

2.3.3.2. İnflamatuvar mediatörler

Sitokinler inflamatuvar yanıtın başlatılması, sürdürülmesi ve sonlandırılmasında görev alır. Ayrıca, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptoz gibi süreçleri de etkilerler. İnflamatuvar mediatörler hücre kaynaklı ve plazma kaynaklı olarak iki grupta incelenir. Hücre kaynaklı olanlar; vazoaktif aminler (histamin, serotonin), araşidonik asit metabolitleri (prostaglandin ve lökotrienler), sitokinler, kemokinler ve PAF'tır. Plazma kaynaklı olan mediatörler ise; kompleman sistemi, kinin sistemi, pıhtılaşma ve fibrinolitik sistem aktivatörleridir.

Histamin ve serotonin vazodilatasyon ve damar geçirgenliği artışına neden olurken, prostaglandinler ateş ve ağrıyı artırır, lökotrienler kemotaksis ve bronkokonstriksiyona neden olur. Sitokinler sistemik inflamatuvar yanıtı yönetir; TNF-

α ve IL-1 ateşi artırır, IL-6 akut faz proteinlerinin üretimini sağlar. Kemokinler ise lökositleri inflamasyon bölgesine çeker. Kompleman ürünleri inflamatuvar hücre çekilimi ve damar geçirgenliğini artırırken, bradikinin özellikle ağrı ve vazodilatasyonda rol oynar.

İnflamatuvar sitokinlerin dengesiz üretimi, çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynar. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklarda sitokin dengesizliği gözlenir. Vücuttaki bir enfeksiyon durumunda ise sitokin fırtınası görülerek aşırı inflamatuvar yanıtı tetikler. Bazı sitokinler ise tümör mikro çevresinde inflamasyonu artırarak tümör progresyonuna katkıda bulunabilir (62,63).

2.3.4. İnflamasyonun Sınıflandırılması

İnflamasyon akut ve kronik olarak iki şekilde sınıflandırılır. Akut inflamasyon, hızlı başlayan ve genellikle kısa süren bir yanıt iken kronik inflamasyon ise uzun süreli ve genellikle düşük dereceli bir inflamatuvar yanıtıdır (64).

Akut inflamasyon, dakikalar ila saatler içinde başlayan ve genellikle birkaç gün süren hızlı bir yanıtıdır. Vazodilatasyon, artmış vasküler permeabilite ve nötrofillerin hasar bölgesine göçü gibi mekanizmalarla karakterizedir. Rubor (kızarıklık), tumor (şişlik), calor (ısı artışı), dolor (ağrı) ve functio laesa (işlev kaybı) gibi klasik belirtilerle kendini gösterir. Akut inflamasyonun sonucu tam iyileşme, apse oluşumu, kronik inflamasyona dönüşüm veya fibrozis şeklinde olabilir.

Kronik inflamasyon, haftalar veya aylar süren, genellikle akut inflamasyonun çözülmemesi veya sürekli uyarıcı varlığı sonucunda gelişen uzun süreli bir süreçtir. Makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleri gibi mononükleer hücrelerin hakim olduğu bu yanıt, sürekli doku yıkımı ile eş zamanlı tamir süreçlerini içerir. Sürekli sitokin salınımı, anjiyogenez ve fibrozis gibi olaylar kronik inflamasyonun temelini oluşturur. Kronik inflamasyonun nedenleri arasında kalıcı enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, yabancı cisimler ve toksik ajanlara uzun süreli maruziyet bulunur. Uzun vadede fibrozis, organ disfonksiyonu ve hatta malignite gibi ciddi sonuçlara yol açabilir.

2.3.5. İnflamatuvar Belirteçler

2.3.5.1. C Reaktif Protein

C-Reaktif Protein (CRP), karaciğer tarafından sentezlenen ve vücutta inflamasyon veya doku hasarı durumlarında hızla artan bir akut faz reaktandır. İlk olarak 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından tanımlanmıştır. Bağışıklık sisteminin bir parçası olarak patojenleri tanıma, kompleman sistemini aktive etme ve fagositozu kolaylaştırma gibi işlevlere sahiptir. Fosfotidilkolin gibi yapılar üzerinden ölü veya hasarlı hücrelere ve bazı bakterilere bağlanarak klasik kompleman yolunu aktive eder. Ayrıca, fagositik hücrelerin Fc reseptörleri aracılığıyla fagositozu teşvik eder. Bu mekanizmalar, enfeksiyonların ve hasarlı hücrelerin temizlenmesine katkıda bulunur.

CRP, inflamasyonun hem göstergesi hem de düzenleyicisi olarak işlev görür. Seviyeleri, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, travma ve maligniteler gibi durumlarda artar. Aynı zamanda inflamasyonun şiddetini ve tedaviye yanıtı izlemek için kullanılır. Bakteriyel enfeksiyonların tanısında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde, otoimmün hastalıklarda hastalık aktivitesinin izlenmesinde CRP seviyeleri önemlidir. Kardiyovasküler hastalıklarda yüksek hassasiyetli CRP (hs-CRP) testi, kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilmesinde kullanılır. Yüksek hs-CRP seviyeleri, miyokard enfarktüsü ve inme riskinin arttığını gösterir. Aynı zamanda postop dönemde komplikasyonların erken tanısında ve travma sonrası inflamasyonun izlenmesinde de kullanılmaktadır.

CRP testi, kan örneği alınarak yapılan basit bir laboratuvar testidir. Sonuçlar genellikle mg/L cinsinden raporlanır. Normal değerler laboratuvara göre değişiklik gösterebilir, ancak genellikle 0-5 mg/L arası normal kabul edilir.

Sonuç olarak CRP, inflamasyonun hızlı ve güvenilir bir göstergesi olarak klinik pratikte geniş bir kullanım alanına sahiptir. Enfeksiyonlardan otoimmün hastalıklara, kardiyovasküler risk değerlendirmesinden cerrahi komplikasyonların izlenmesine kadar birçok alanda önemli bilgiler sağlar (64-66).

2.3.5.2. Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT), kalsitonin hormonunun öncül peptidi olup, normalde tiroid C hücrelerinde sentezlenir. Ancak sistemik bakteriyel enfeksiyonlar sırasında, özellikle sepsis gibi durumlarda, çeşitli dokularda üretimi artar. Bu özellik, PCT'yi enfeksiyonların tanı ve yönetiminde değerli bir biyobelirteç haline getirir.

Normal koşullarda PCT seviyeleri düşüktür (<0.05 ng/mL). Bakteriyel enfeksiyonlar sırasında, proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle birçok dokuda PCT üretimi artar. Bu artış, enfeksiyonun şiddetiyle korelasyon gösterir ve PCT'yi enfeksiyonun ciddiyetini değerlendirmede kullanışlı kılar. Sepsis ve şiddetli bakteriyel enfeksiyonların tanısında ve prognozun değerlendirilmesinde kullanılır. Yüksek PCT seviyeleri, bakteriyel enfeksiyonun varlığını ve şiddetini gösterebilir. PCT düzeyleri, antibiyotik tedavisinin başlatılması veya sonlandırılması konusunda rehberlik edebilir. Düşük PCT seviyeleri, bakteriyel enfeksiyon olasılığının düşük olduğunu gösterebilir. PCT testi, kan örneği alınarak yapılan bir laboratuvar testidir. Sonuçlar genellikle ng/mL cinsinden raporlanır (67-69).

2.3.5.3. Nötrofil - Lenfosit Oranı (NLR)

Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR), tam kan sayımı sonuçlarından elde edilen ve sistemik inflamasyonu yansıtan bir biyobelirteçtir. Nötrofiller, akut inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattını oluştururken, lenfositler adaptif bağışıklık yanıtında rol oynar. Bu iki hücre tipi arasındaki dengenin bozulması, çeşitli hastalıkların patogeneğinde önemli bilgiler sunabilir.

Nötrofil-Lenfosit Oranı; hemogram parametrelerinde belirlenen nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır. Sağlıklı bireylerde genellikle 1 ila 3 arasında değişir. Değerin 3'ün üzerine çıkması, sistemik inflamasyonun veya stresin bir göstergesi olabilir. Günümüzde yaygın klinik kullanım alanları bulunmaktadır. KOAH, Onkolojik hastalıklar, miyokard infarküsü, inme, bakteriyel enfeksiyonlar, sepsis, bipolar bozukluk ve şizofreni gibi birçok hastalığın klinik seyrinde kullanılmakta, hastalıkların aktivitesi ve prognozu hakkında bilgi vermektedir. Kolay ve hızlı bir şekilde elde edilebilmesi, ek maliyete ihtiyaç olmaması ve birçok hastalıkla ilgili prognostik bilgi sağlaması nedeniyle avantajlıdır. Fakat tek başına tanı

koydurmaz, spesifik değildir. Diğer parametreler ve klinik bulgular ile beraber değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak Nötrofil-Lenfosit Oranı, sistemik inflamasyonun ve bağışıklık yanıtının değerlendirilmesinde değerli bir biyobelirteçtir. Klinik karar verme süreçlerinde, NLR'nin diğer klinik bulgular ve laboratuvar testleriyle birlikte değerlendirilmesi önemlidir (70-73).

2.3.5.4. Platelet-Lenfosit Oranı (PLR)

Platelet-Lenfosit Oranı (PLR), tam kan sayımı sonuçlarından elde edilen ve sistemik inflamasyonu yansıtan bir biyobelirteçtir. PLR, çeşitli hastalıkların tanı ve prognozunda önemli bilgiler sunabilir. Hemogram parametrelerinden olan trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır. Sağlıklı bireylerde PLR genellikle 100 ila 300 arasında değişir. Değerin bu aralığın dışına çıkması, sistemik inflamasyonun veya stresin bir göstergesi olabilir. PLR değerinin de NLR gibi klinikte çeşitli hastalıkların tanısında ve prognozunun takibinde kullanılmaktadır. Yine NLR gibi avantajlarının yanında tek başına tanı koyduramayacağı ve spesifik olmadığını akılda tutularak değerlendirmesi gerekmektedir (74-78).

2.3.5.5. Lökosit Sayımı (WBC)

Lökositler, bağışıklık sisteminin temel bileşenleri olup, enfeksiyonlara karşı savunma, inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesi ve doku onarımı gibi hayati işlevlere sahiptir. Lökosit sayımı (WBC), tam kan sayımı (CBC) testinin bir parçası olarak rutin klinik uygulamalarda yaygın şekilde kullanılmaktadır. Yetişkin bireylerde normal WBC aralığı genellikle 4.000 ila 11.000 hücre/ μ L ($4-11 \times 10^9/L$) arasında değişir. Bu değerler yaş, cinsiyet, fizyolojik durumlar (örneğin gebelik) ve laboratuvar yöntemlerine göre farklılık gösterebilir. WBC sayımı, toplam lökosit sayısının yanı sıra alt tiplerin (nötrofiller, lenfositler, monositler, eozinofiller, bazofiller) oranlarını da içerir. Bu alt tiplerin oranları, çeşitli hastalıkların tanı ve takibinde önemli bilgiler sunar. Nötrofiller, bakteriyel enfeksiyonlar ve akut inflamasyonlarda artarken lenfositler ise viral enfeksiyonlar ve bazı hematolojik malignitelerde artar. Monositler ise kronik enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklarda, eozinofiller alerjik reaksiyonlar ve paraziter enfeksiyonlarda artmaktadır. Bazofiller nadir durumlarda artar; bazı

hematolojik hastalıklarda görülebilir. Lökosit sayımının klinikte enfeksiyonların tanısında, inflamatuvar ve hematolojik hastalıkların takibinde, cerrahi stres ve travma sonrasında takip amaçlı olarak yaygın kullanılmaktadır.

WBC sayımı, birçok faktörden etkilenebilir ve tek başına tanı koymak için yeterli değildir. Fiziksel egzersiz, stres, gebelik gibi fizyolojik durumlar da WBC seviyelerini etkileyebilir. Bu nedenle, WBC sonuçları diğer klinik bulgular ve laboratuvar testleriyle birlikte değerlendirilmelidir (79-81).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde 1 Ocak 2023 ve 1 Ocak 2025 tarihleri arasında retrospektif olarak hiperemezis gravidarum tanısı alan 103 hasta ve kontrol grubunu oluşturan 103 hasta olmak üzere toplam 206 hasta verisi çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın etik kurul onayı hastanemiz Bilimsel Araştırmalar Merkezi'nden 19/03/2025 tarih ve 2025-93 sayı numarası ile alındı.

Hastalar Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kadın Hastalıkları 1. ve 2. servisinde yatan hastalardan seçilerek çalışmaya dahil edildi. Seçilme kriteri olarak; aşağıda tam listesi verilmiş olan değerlendirilme parametrelerinin tümünün eksiksiz olarak hasta dosyasında bulunması temel alındı. Hiperemezis gravidarum (HG) tanısı almış toplam 103 kişiden oluşan hasta grubu (Grup 1) ve HG tanısı almamış benzer koşullarda 103 kişiden oluşan kontrol grubu (Grup 2) olmak üzere toplamda 200 hastadan oluşan iki grup oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların; yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, paritesi, gebelik haftası, tanı haftası, kusma sayısı, komorbidite, geçirilmiş cerrahi öyküsü, kullandığı ilaçlar, kan grubu, beyaz kan hücre sayısı (WBC), hemoglobin (HGB), trombosit sayısı (PLT), nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, MPV, PCT, NLR, PLR, RDW, CRP, prokalsitonin, üre, kreatinin, AST, ALT, LDH değerleri ve keton pozitifliği, retrospektif olarak hastanemiz dijital sistemi HBYS üzerinden dokümente edildi. Hasta ve kontrol grupları olarak iki grup bu değişkenler açısından karşılaştırıldı.

Araştırmaya 18 – 45 yaş gebe hastalar, hasta grubunda hiperemezis gravidarum tanısı klinik dokümantasyon ile doğrulanmış olanlar, kontrol grubunda hiperemezis gravidarum tanısı olmayanlar, gebelik haftası 1. ve 2. trimesterde olan gebeler, laboratuvar kayıtları tam olan ve klinik takip süresince en az bir kez hemogram ve biyokimya sonuçları kaydedilmiş olanlar dahil edildi.

Kostavertebral açığı hassasiyeti olan, tam idrar tetkikinde lökosit pozitifliği bulunan, vücut sıcaklığı 35 santigrad dereceden az veya 37.3 santigrad dereceden fazla olan, üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları bulunan gebeler, gebelik öncesinde anemi, elektrolit bozukluğu veya karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik öyküsü

bulunan, gebelik öncesi alkol veya madde bağımlılığı öyküsü olan gebeler ise çalışma dışı bırakıldı.

Örneklem hesabi g power programı ile yapıldı. İki grup için etki büyüklüğü 0.5 hata payı 0.05 testin gücü 0.95 kabul edildiğinde toplam hasta sayısı 206 kontrol sayısı 103 hasta sayısı 103 olarak belirlendi. Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Macos 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY) paket programı ile analiz edildi. Kategorik veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum tanımlayıcı değer olarak verildi. Değişkenlerin normallik sınaması Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda “Mann Whitney U-Testi” ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında da “Ki-Kare veya Fisher’s Exact Testi” kullanıldı. Sonuçlar, p değerinin 0,05’ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada 1 Ocak 2023 ve 1 Ocak 2025 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları Servisi 1 ve 2 de yatan 206 hastanın verileri analiz edildi. Her grupta 103 hasta olmak üzere iki grupta toplam 206 olgu mevcuttur. Grup 1 (n=103, %50) hiperemezis gravidarum tanılı gebelerden grup 2 (n=103, %50) hiperemezis gravidarum tanısı olmayan gebelerden oluşmaktadır.

Tablo 3'te çalışmaya dahil edilen olguların yaş, boy, ağırlık, beden kitle indeksi, paritesi ve gebelik haftası değişkenlerine ait tanımlayıcı istatistiklerinin ortalama ve median değerleri, minimum maksimum değerleri ile birlikte sunulmuştur.

Tablo 3: Olguların tanımlayıcı istatistikleri

| Değişken | Ortalama | Median |
|-----------------|---------------|---------------|
| Yaş | 28.3 +/- 5.6 | 28 (18-43) |
| Boy | 160.9 +/- 6.7 | 160 (145-179) |
| Ağırlık | 66.9 +/- 12.6 | 65 (42-115) |
| BMI | 25.8 +/- 5 | 24.9 (17-51) |
| Parite | 0.87 +/- 1 | 0.50 (0-6) |
| Gebelik Haftası | 12.1 +/- 4.8 | 11 (0-23) |

206 olgunun yaşları 18 ile 43 arasında değiştiği görülmektedir. Yaş ortalaması 28.3 olarak hesaplanmıştır. Standart sapma değeri +/- 5.6 olarak hesaplanmıştır.

206 olgunun boyları 145 ile 179 arasında değiştiği görülmektedir. Boy ortalaması 160.9 olarak hesaplanmıştır. Standart sapma değeri +/- 6.7 olarak hesaplanmıştır.

206 olgunun ağırlık değerleri 42 ile 115 arasında değiştiği görülmektedir. Ağırlık ortalaması 66.9 olarak hesaplanmıştır. Standart sapma değeri +/- 12.6 olarak hesaplanmıştır.

206 olgunun vücut kitle indeksi 17 ile 51 arasında değiştiği görülmektedir. Vücut kitle indeksi ortalaması 25.8 olarak hesaplanmıştır. Standart sapma değeri +/- 5 olarak hesaplanmıştır.

206 olgunun paritesi 0 ile 6 arasında değiştiği görülmektedir. Parite ortalaması 0.87 olarak hesaplanmıştır. Standart sapma değeri +/- 1 olarak hesaplanmıştır.

206 olgunun gebelik haftası 0 ile 23 arasında değiştiği görülmektedir. Gebelik haftası ortalaması 12.1 olarak hesaplanmıştır. Standart sapma değeri +/- 4.8 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4'te çalışmaya dahil edilen olguların sırasıyla WBC (lökosit), HGB (hemogloblin), PLT (trombosit), MPV, PCT, NEU (nötrofil), LYM (lenfosit), NLR, PLR, RDW, CRP, PRC (prokalsitonin), üre, kreatinin, AST, ALT, LDH değişkenlerine ait istatistiklerinin ortalama ve median değerleri, minimum maksimum değerleri ile birlikte sunulmuştur.

Tablo 4: Olguların değişken istatistikleri

| Değişken | Ortalama | Median |
|-----------|-------------------|--------------------------|
| WBC | 10.3+- 2.8 | 10.1 (4.95-20.58) |
| HGB | 12+- 1.3 | 12.2 (7.3-15.9) |
| PLT | 271.000 +- 65.000 | 272.000 (75.000-467.000) |
| MPV | 10.7+-1.18 | 10.6 (8.5-20.5) |
| PCT | 0.28 +-0.06 | 0.28 (0.09-0.5) |
| NEU | 7.9+- 5.42 | 7.3 (2.51-74.5) |
| LYM | 2.03+-0.76 | 1.93 (0.51-4.5) |
| NLR | 4.76+-4.8 | 3.87 (0.90-56.8) |
| PLR | 154+- 78 | 134 (60-580) |
| RDW | 41+-4 | 40 (34-61) |
| CRP | 7.7+-9.75 | 4.4 (0.2-83.4) |
| PRC | 0.04+-0.05 | 0.03 (0.0-0.7) |
| re | 17.5+-5.8 | 16.7 (6.3 41.5) |
| Kreatinin | 0.55+- 0.11 | 0.53 (0.05-1.18) |
| ALT | 25.8+-44 | 15.5 (2-572) |
| AST | 24.3+-18.7 | 20 (9-230) |
| LDH | 217+-65.7 | 200 (110-546) |

206 olgunun; WBC değerleri 4.95 ile 20.58 arasında değiştiği görülmektedir. değerlerin ortalaması 10.3, HGB değerleri 7.3 ile 15.9 arasında değiştiği görülmektedir. HGB değerleri ortalaması 12 olarak hesaplanmıştır. PLT değerleri 75000 ile 467000 arasında değiştiği görülmektedir. PLT ortalaması 271000 olarak hesaplanmıştır. MPV değerleri 8.5 ile 20.5 arasında değiştiği görülmektedir. MPV değerleri ortalaması 10.7 olarak hesaplanmıştır. PCT değerleri 0.09-0.5 arasında değiştiği görülmektedir. PCT ortalaması 0.28 olarak hesaplanmıştır. NEU değerleri 2.52 ile 74.5 arasında değiştiği görülmektedir. NEU ortalaması 7.9 olarak hesaplanmıştır. LYM değerleri 0.51 ile 4.5 arasında değiştiği görülmektedir. LYM ortalaması 2.03 olarak hesaplanmıştır. NLR değerleri 0.96 ile 56.8 arasında değiştiği görülmektedir. NLR ortalaması 4.76 olarak hesaplanmıştır. PLR değerleri 60 ile 580 arasında değiştiği görülmektedir. PLR ortalaması 154 olarak hesaplanmıştır. RDW değerleri 34 ile 61 arasında değiştiği görülmektedir. RDW ortalaması 41 olarak hesaplanmıştır. CRP değerleri 0.2 ile 83.4 arasında değiştiği görülmektedir. CRP ortalaması 7.7 olarak hesaplanmıştır. PRC değerleri 0.0 ile 0.7 arasında değiştiği görülmektedir. PRC ortalaması 0.04 olarak hesaplanmıştır. Üre değerleri 6.3 ile 41.5 arasında değiştiği görülmektedir. Üre ortalaması 17.5 olarak hesaplanmıştır. Kreatinin 0.05 ile 1.18 arasında değiştiği görülmektedir. Kreatinin ortalaması 0.55 olarak hesaplanmıştır. AST değerleri ile 230 arasında değiştiği görülmektedir. AST ortalaması 24.3 olarak hesaplanmıştır. ALT değerleri 2 ile 572 arasında değiştiği görülmektedir. ALT ortalaması 25.8 olarak hesaplanmıştır. LDH değerleri 110 ile 546 arasında değiştiği görülmektedir. LDH ortalaması 217 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 5: Kontrol ve Hasta grubunun klinik özelliklerinin karşılaştırılması

| | Kontrol Ortalama (n:103) | Kontrol Median (n:103) | Hasta Ortalama (n:103) | Hasta Median (n:103) | P değeri |
|----------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------|
| Yaş | 29.4+-6.2 | 29 (18-43) | 27.3+-4.6 | 28 (18-38) | 0.08 |
| Boy | 160.9+-6.8 | 160 (145-179) | 160+-6.6 | 160 (145-179) | 0.992 |
| Ağırlık | 66.7+-12.3 | 64 (44-115) | 66.5+-12.7 | 63 (43-116) | 0.7 |
| BMI | 26.9+-5.3 | 26.5 (18-51) | 24.8+-4.5 | 24 (17.2-40.5) | 0.03 |
| Parite | 0.94+-1.1 | 1 (0-6) | 0.8+-1 | 0.0 (0-4) | 0.34 |
| Hafta | 14+-5.4 | 14 (0-23) | 10.3+-3.4 | 9 (5-23) | <0.005 |

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, boy, ağırlık ve parite değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. (p değeri >0.05)

Hasta gruptaki BMI değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. (p değeri=0.03; p değeri < 0.05)

Tablo 6: Kontrol ve Hasta grubunun laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

| | Kontrol Ortalama (n:103) | Kontrol Median (n:103) | Hasta Ortalama (n:103) | Hasta Median (n:103) | P değeri |
|------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------|
| WBC | 10.3+-2.7 | 10.1 (4.9-17) | 10.3+-3 | 10.1 (5.7-20.5) | 0.941 |
| HGB | 11.6+-1.42 | 11.9 (7.3-14.8) | 12.3+-1.1 | 12.4 (8.8-15.9) | <0.005 |
| PLT | 270.000+-59.979 | 274.000 (75.000-412.000) | 271.000+-70.000 | 264.000 (146.000-467.000) | 0.891 |
| MPV | 10.6+-0.93 | 10.6 (8.5-13.6) | 10.7+-1.3 | 10.6 (8.8-20.5) | 0.438 |
| PCT | 0.28+-0.05 | 0.28 (0.09-0.41) | 0.28+-0.06 | 0.28 (0.16-0.5) | 0.885 |
| NEU | 7.2+-2.45 | 6.9 (2.5-14.1) | 8.7+-7.2 | 7.8 (3.47-74.5) | 0.052 |
| LYM | 2.2+-0.8 | 2.1 (0.5-4.5) | 1.7+-0.6 | 1.7 (0.5-3.5) | <0.005 |
| NLR | 3.5+-1.6 | 3.2 (0.9-12.3) | 5.9+-6.4 | 4.4 (1.2-56.8) | <0.005 |
| PLR | 134+-70 | 121 (60-580) | 173+-82 | 151 (66-468) | <0.005 |
| RDW | 42.5+-4.3 | 41.8 (36-61) | 39.9+-3.4 | 39.4 (34-50) | <0.005 |
| CRP | 6.2+-6 | 4.2 (0.3-35) | 9.3+-12 | 4.7 (0.2-83.4) | 0.022 |
| PRC | 0.03+-0.04 | 0.03 (0.0-0.4) | 0.04+-0.07 | 0.03 (0.0-0.7) | 0.542 |
| Üre | 16.6+-4.9 | 16 (8-32) | 18.4+-6.5 | 17.6 (6.3-41.5) | 0.023 |
| Kreatinin | 0.56+-0.11 | 0.5 (0.37-1.18) | 0.54+-0.1 | 0.54 (0.05-0.87) | 0.117 |
| ALT | 18.3+-15 | 13 (2-111) | 33.3+-60 | 18 (3-572) | 0.015 |
| AST | 22.21+-9 | 20 (10-76) | 26.6+-24 | 20 (9-230) | 0.086 |
| LDH | 218+-63 | 199 (110-466) | 217+-68 | 205 (117-546) | 0.967 |

Hasta ve kontrol grubu arasında WBC, PLT, MPV, PCT, NEU, PRC, Kreatinin, AST, LDH değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. (p değeri >0.05)

Hasta gruptaki HGB, LYM, NLR, PLR, RDW, CRP, Üre, ALT değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. (p değeri < 0.05)

Tablo 7: Hasta gruptaki 1-9 kez kusanlar ile 10 ve üzeri kusanlar arasındaki klinik özelliklerinin karşılaştırılması

| | 1-9 Kusma Ortalama (n:50) | 1-9 Kusma Median (n:50) | 10> Kusma Ortalama (n:47) | 10> Kusma Median (n:47) | P değeri |
|----------------|----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| Yaş | 27.6+-4.7 | 28 (19-38) | 27+-4.4 | 27.5 (18-36) | 0.459 |
| Boy | 160.4+-6.8 | 160 (145-175) | 161.6+-6.4 | 161 (150-179) | 0.,525 |
| Ağırlık | 64.2+-11.8 | 62 (45-100) | 64.8+-11.6 | 64.5 (42-95) | 0.,713 |
| BMI | 24.9+-4.3 | 24.1 (18-40) | 24.8+-4.7 | 24 (17-40) | 0.599 |
| Parite | 0.86+-1 | 0.5 (0-4) | 0.74+-1 | 0.1 (0-4) | 0.491 |
| Hafta | 10.1+-3.4 | 9 (6-23) | 10.4+-3.4 | 9 (5-19) | 0.598 |

Hasta grupta 1-9 kez kusanlar ile 10 ve üzeri kusanlar arasında yaş, boy, ağırlık, BMI, hafta ve parite değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. (p değeri >0.05)

Tablo 8: Hasta gruptaki 1-9 kez kusanlar ile 10 ve üzeri kusanlar arasındaki laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

| | 1-9 Kusma Ortalama (n:50) | 1-9 Kusma Median (n:50) | 10> Kusma Ortalama (n:47) | 10> Kusma Median (n:47) | P değeri |
|------------------|----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| WBC | 9.7+-2.6 | 9.3 (5-17) | 11.1+-3.3 | 10.4 (6-20) | 0.04 |
| HGB | 12.3+-1.1 | 12.3 (8-14) | 12.4+-1.2 | 12.6 (9-16) | 0.529 |
| PLT | 266000+-68 | 265000 (152000-419000) | 279000+-72 | 268000 (146000-467000) | 0.481 |
| MPV | 10.7+-0.97 | 10.7 (9-12) | 10.7+-1.7 | 10.5 (8-20) | 0.340 |
| PCT | 0.28+-0.06 | 0.28 (0.17-0.46) | 0.28+-0.072 | 0.28 (0.16-0.5) | 0.706 |
| NEU | 7.4+-2.8 | 7 (3.8-16.7) | 10.2+-10 | 8.4 (3-74) | 0.015 |
| LYM | 1.8+-0.6 | 1.8 (0.5-3.5) | 1.7+-0.59 | 1.65 (0.5-2.9) | 0.152 |
| NLR | 4.8+-3.4 | 3.9 (1.5-20.1) | 7.3+-8.7 | 5.1 (1.2-56.8) | 0.017 |
| PLR | 162+-77 | 141 (66-429) | 185+-86 | 158 (79-468) | 0.060 |
| RDW | 39+-3 | 38 (34-50) | 40.8+-3.6 | 40.3 (34-49) | 0.011 |
| CRP | 6.7+-8.9 | 4.4 (0.2-42) | 12.6+-14.8 | 7 (0.4-83) | 0.018 |
| PRC | 0.03+-0.028 | 0.03 (0-0.17) | 0.05+-0.1 | 0.03 (0-0.7) | 0.498 |
| ÜRE | 18.1+-5 | 17.7 (6-32) | 18.9+-7.9 | 16.9 (6-41) | 0.827 |
| Kreatinin | 0.52+-0.12 | 0.54 (0.05-0.87) | 0.55+-0.085 | 0.54 (0.37-0.72) | 0.501 |
| ALT | 28.6+-29 | 19 (3-185) | 39+-84 | 17 (6-572) | 0.522 |
| AST | 26.2+-15 | 21 (11-101) | 27+-32 | 20 (9-230) | 0.174 |
| LDH | 216+-64 | 199 (136-398) | 221+-73 | 211 (117-546) | 0.706 |

Hasta grupta 1-9 kez kusanlar ile 10 ve üzeri kusanlar arasında HGB, PLT, MPV, PCT, LYM, PLR, PRC, Üre, Kreatinin, ALT, AST, LDH değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. (p değeri >0.05)

Hasta grupta 1-9 kez kusanlar ile 10 ve üzeri kusanlar arasında WBC, NEU, NLR, RDW, CRP değerlerinde 10 kez kusan grupta istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır. (p değeri < 0.05)



5. TARTIŞMA

Hiperemezis Gravidarumlu hastalarda, şiddetli mide bulantısı ve kusma nedeniyle kilo kaybı, dehidratasyon, elektrolit ve asit-baz dengesizliği meydana gelir ve sıklıkla hastaneye yatış gerekir (82). Bu klinik tablo kötüleşirse, Wernicke ensefalopatisi ve merkezi pontin miyelinoz ve K vitamini eksikliğinden kaynaklanan kanama diatezi gibi olumsuz fetal sonuçlara sebep olabilir (83). Bu nedenle, HG'nin erken tanısı ve uygun tedavisi maternal ve fetal morbidite ve mortaliteyi önlemede çok önemlidir. Ancak, HG'nin etiyolojisi net olarak bilinmediğinden, bu hastalar ampirik olarak tedavi edilir ve tedavinin etkinliği geçicidir.

İnflamasyonun HG patogeneğinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir, ancak mekanizma tam olarak açıklanmamıştır (82). Kaplan ve arkadaşları serum tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) düzeylerinin HG'li hastalarda sağlıklı hamile ve hamile olmayan kadınlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir (84). Bu nedenle, TNF-alfa'nın HG etiyolojisinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir. Kiyokawa ve arkadaşlarının çalışmasında, interlökin-4 salgılayan hücrelerin oranının anlamlı derecede artmış olduğu ve T-helper-1/T-helper-2 (Th1/Th2) oranının HG grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (85). Başka bir çalışmada, serum paraoksonaz-1 (PON-1) aktivitesi HG hastalarında sağlıklı hamile kadınlara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (86). Bu sonuç, artmış oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili olabilir. HG'li hastalarda, proinflamatuvar bir sitokin olan vaspinin artışı, HG'nin inflamatuvar bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir (87). Caglayan ve ark.'nın çalışmasında, inflamatuvar bir belirteç olan serum sirtuin-1 düzeyinin HG hastalarında kontrol grubundakilerden anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (88).

Çeşitli çalışmalarda HG ile ilişkilendirilen inflamatuvar belirteçlerin tümü, tüm merkezlerde mevcut değildir. Teknik zorluklar ve yüksek maliyetler nedeniyle. NLR, PLR, PDW, MPV, PCT, RDW gibi sistemik inflamatuvar belirteçlerin preeklampsi, koroner arter hastalığı, otoimmün hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar gibi birçok hastalıkta tanısal değeri daha önce çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (89). Ancak literatürde bu belirteçlerin HG ile ilişkisine dair az sayıda çalışma ve yetersiz veri

bulunmaktadır. Bu çalışmada, tam kan sayımı ile kolayca ulaşılabilen bu belirteçlerin HG'li hastalarda değişip değişmediğini değerlendirmek için çalışmamızı planladık.

Yüksek RDW değerlerinin artmış inflamasyon ve oksidatif stresi yansıttığı düşünülmektedir (90). Ancak, yakın zamanda yapılan iki çalışmada, HG'li hastaların RDW değeri kontrol grubuyla benzerdi (91). Çalışmamızda, bu iki çalışmadan da benzer sonuçlar elde edildi.

Hemostazdaki merkezi rollerine ek olarak, çalışmalar trombositlerin güçlü immün modülatörleri ve efektörleri olduğunu göstermiştir (92). PDW, MPV ve PCT, trombosit aktivasyonunun belirteçleri olarak kabul edilir (93). Tayfur ve arkadaşları, PCT'nin HG grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirdiler (91). Ayrıca, PCT düzeyinin HG şiddetiyle ilişkili olduğunu buldular. Ancak, Beyazıt ve arkadaşları, HG'li hastalarda MPV ve PDW değerlerinin sağlıklı gebe kadınlarla benzer olduğunu gösterdiler (94). Cintesun ve arkadaşlarının çalışmasında, HG grubu ile kontrol grubu arasında PCT, PDW ve MPV açısından anlamlı bir fark yoktu (95). Çalışmamızda, her iki grubun PDW, MPV ve PCT değerleri benzerdi. Bu sonuç ve birkaç uyumlu çalışma, trombosit aktivasyonunun HG'deki inflamasyonun patogeneğinde majör bir rolü olmayabileceğini düşündürmektedir.

Bağışıklık sisteminin fizyolojik tepkisi, çoğu inflamatuvar hastalık ve malignitede nötrofillerin artmasına ve lenfosit sayılarının azalmasına neden olur (94). Bu sonuç, inflamatuvar hastalıkların tanısında ve prognozunun değerlendirilmesinde PLR ve NLR değerlerinin yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır (96). Tayfur ve ark., PLR'nin HG varlığını tahmin etmek için etkili bir inflamatuvar belirteç olduğunu bildirmiştir. Kurt ve ark., NLR düzeylerinin HG hastalarında kontrol grubu deneklerine kıyasla arttığını bulmuştur (91). Cintesun ve ark.'nın çalışmasında, hem NLR hem de PLR değerleri HG grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada, gruplar karşılaştırıldığında, NLR ve PLR değerleri HG grubunda sağlıklı gebe kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksekti (89).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda inflamasyon belirteçleri ile HG arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. (89) Bu ilişkinin varlığı HG'nin patofizyolojisinde inflamasyonun rol alabileceğini ortaya koymaktadır. Bu ilişkinin

netleşmesi etyolojisi henüz bilinmeyen HG'nin etyopatogenezinin anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca neden olduğu olumsuz maternal ve fetal etkilerin önceden anlaşılıp önlem alınmasını sağlayabilir. Çalışmamızda hastanelerde ulaşılması kolay nispeten maliyeti az enflamatuvar belirteçler olan bazı hemogram ve biyokimya parametrelerini kullandık ve karşılaştırdık.

Yapılan bir çalışmada uterin desiduadaaki doğal öldürücü (natural killer NK) ve sitotoksik T hücre aktivasyonunun HG olan hastalarda normal gebelere göre daha baskın olduğu saptanmıştır. Bu bulgulara paralel olarak HG de aşırı aktive olmuş immün sistemin bir sonucu olarak görülmektedir. Kurt ve ark.'nın yapmış olduğu prospektif bir çalışmada NLR ve yüksek duyarlılıktaki CRP seviyelerinin HG olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (97). Çift ve ark.'nın yaptığı 433 gebenin dahil edildiği retrospektif bir çalışmada ise enflamatuvar belirteçler olan NLR, PLR ve plateletcrit (PCT) değerlerinin HG hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (98). Beyazıt ve ark.'nın yaptığı 112 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada PLR ve NLR değerlerinin HG olan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmış ve NLR değerleri CRP değerleriyle korele olarak bulunmuştur (99). Üç yüz elli beş gebenin dahil edildiği prospektif bir çalışmada BK, NLR, PLR ve RDW değerlerinin HG grubunda daha yüksek olduğu saptanmış, hatta gebeliğin geç ikinci trimesterinde dahi HG olan hastalarda yüksek seviyede kaldığı gösterilmiştir. (100) Biz de çalışmamızda diğer çalışmalar ile uyumlu olarak CRP, NLR ve RDW değerlerinin anlamlı yüksek olduğunu saptadık. PLR değerinde kontrol ve hasta grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark varken hasta grubundaki 1-9 kez kusan ve 10 dan fazla kusan gebeler arasında anlam fark bulunmadı. Bazı çalışmalarda PCT değerinin de anlamlı yüksek olduğu gösterilmiş olsa da çalışmamızdaki PCT değerlerini karşılaştırdığımızda her iki grup arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

PRC kalsitonin prekürsörüdür ve enflamatuvar süreçlerde yer alan bir prohormondur. Şiddetli inflamasyon sırasında PRC, monositler ve parankimal dokular dahil olmak üzere hemen hemen tüm hücre tiplerinden salgılanır. Bu da enflamatuvar süreçte PRC'nin için hem diagnostik hem de prognostik amaçlı kullanılacak bir marker özelliği kazandırmaktadır (101). Gebelerde PRC'nin preeklampsi tanısı için potansiyel bir belirteç olduğu ve seviyesi ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişki

belirtilmektedir. (102) PPRM'da da PRC seviyeleri yüksek bulunmuştur. (103) Bu çalışmalar dışında gebelikte ortaya çıkan hastalıklar ile PRC arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çok fazla çalışma yoktur. Biz de çalışmamızda HG'li hastalarda PRC seviyesinin de diğer enflamatuvar parametreler gibi ilişkisini inceledik. Ancak anlamlı yükseklik saptanmadığı görüldü.

Çalışmamızda hiperemesis gravidarumlu gebeleri günde 1-9 kez kusanlar ve 10 ve üzerinde kusanlar olarak inceledik. Yapılan istatistiksel incelemelere göre WBC, NLR, RDW ve CRP değerlerinde 10 ve üzeri kusanlarda anlamlı yükseklik saptandı. (p değeri < 0.04) Bu sonuçta daha ağır seyreden hiperemesis gravidarum hastalarının inflamatuvar komponentinin daha baskın geldiğini göstermektedir. LYM değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük saptandı. Bağışıklık sisteminin fizyolojik tepkisi, çoğu inflamatuvar hastalık ve malignitede nötrofillerin artmasına ve lenfosit sayısının azalmasına neden olur (107). Bunun dışında HGB, PLR, Üre, ALT değerleri de kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptandı. Hemogloblin veya hematokritte yükselme, dehidratasyon ortamında hemokonsantrasyondan kaynaklanabilir. Önemli dehidratasyon, yükselmiş serum kreatinin, kan üre azotu ve azalmış glomerüler filtrasyonla birlikte akut böbrek hasarına neden olabilir (108). Alternatif tanıları değerlendirmek için tiroid testleri, lipaz tetkiği ile yeni çalışmalar planlanabilir.

Bu çalışmanın sonuçları, WBC, NEU, NLR, RDW, CRP nin HG tanısında etkili belirteçler olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. NLR ve CRP değerlerindeki artış aynı zamanda inflamasyonun HG patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Hastanemizde yatan HG lu gebelerin tamamına yakınının keton +3 pozitif olması nedeniyle elimizdeki verilerle ketonüri açısından değerlendirme yapılamadı. Ketonüri seviyesi ile hastalığın şiddeti arasında ilişkinin olduğunu belirten çalışmaların yanı sıra ilişkinin olmadığını da belirten çalışmalar mevcuttur (104). Bu nedenle ketonüri ile HG şiddeti arasındaki korelasyon değerlendirilebilirdi.

Çalışmadaki vaka sayısının artması çalışma gücünü arttırabilirdi. Özellikle ketonüri seviyelerine göre hastalığın şiddetiyle ilgili sonuçların daha anlamlı olmasını sağlayabilirdi. Bu çalışmamızın limitasyonudur. HG ile PRC ve CRP seviyelerinin

çalışılması, NLR, PLR ile eş zamanlı olarak hastalık prognozu ile sonuçlarının değerlendirilmesi çalışmamızın güçlü yanıdır. Serum CRP, NLR, PRC ve PLR değerlerinin HG'de yüksek çıkması HG'nin etyopatonezinde enflamasyonun rol alabileceğini gösterebilir. Bir diğer limitasyon ise çalışmamızın retrospektif olarak tasarlanmasıdır ve bu tür çalışmaların sınırlamalarını içermeye potansiyeline sahiptir. Diğer sınırlama, nispeten düşük örneklem büyüklüğüdür. Çalışmaya dahil edilen tam kan sayımı sonuçları, hastaların hastaneye yatırıldığı ve semptomların en şiddetli olduğu zamandaki değerlerdir. Tedavi sonrası tam kan sayımı sonuçları, sistemik inflamatuvar belirteçlerin tedavinin etkinliğini izlemede yararlı olup olmadığını gösterebilir. Grupların medyan gravida sayısı üç veya dört iken, her iki grupta da medyan parite sayıları birdir. Bu sonuç, hastaların düşük yapmış olabileceğini düşündürmektedir. Parite sayısı açısından iki grup arasında bir fark olmamasına rağmen, bu hastalarda enfeksiyon veya bağışıklık sistemi bozuklukları olup olmadığı araştırılmadığı için bu sınırlamalardan biridir. Bir diğer sınırlama ise daha önce HG ile tanımlanmış olan TNF-alfa, vaspin, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin yokluğudur. Sistemik inflamatuvar belirteçlerin sonuçlarının bu sitokinlerle korelasyonu yapılacak bir çalışma, HG patogenezi hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir.

6. SONUÇ

Hiperemezis gravidarum çok yaygın olmasa da görüldüğünde maternal ve fetal olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Etiyoloji tam olarak bilinmeyen bu hastalıkla ilgili bir çok teori öne sürülmektedir ve bunlardan biri enflamatuvar bir süreç olduğudur.

Bizim çalışmamızda da hasta grubu HGB, NLR, PLR, RDW, CRP, Üre, ALT değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek LYM değeri ise düşük saptanmıştır. Hasta grubu 10 ve üzeri kusanlarda WBC, NEU, NLR, RDW, CRP değerlerinde 1-9 kez kusanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ve gebelik bulantı kusmasının enflamatuvar bir zemini olduğunu desteklemektedir.

Bu çalışmanın sonuçları, WBC, NEU, NLR, RDW, CRP nin HG tanısında etkili belirteçler olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. NLR ve CRP değerlerindeki artış aynı zamanda inflamasyonun HG patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Ancak prospektif dizayn edilmiş daha geniş örnekleme yapılacak çalışmalarda HG ve inflamasyon ilişkisine dair daha güçlü sonuçlar elde edilebilir.

7. KAYNAKÇA

1. D. HÜLYA And H. KADIOĞLU, "Prenatal dönemdeki kadınların gebeliğe uyumu ve ilişkili faktörler," Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi , vol.4, pp.200-206, 2014
2. Eliakim, R., Abulafia, O., & Sherer, D. M. (2000). Hyperemesis gravidarum: a current review. *American journal of perinatology*, 17(4), 207-218.
3. Goodwin, T. M. (2008). Hyperemesis gravidarum. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 35(3), 401-417.
4. Yoneyama, Y., Sawa, R., Suzuki, S., & Araki, T. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio in severe hyperemesis gravidarum. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 301(5), 1215–1219.
5. Ebrahimi, N., Maltepe, C., & Koren, G. (2016). Nausea and vomiting of pregnancy: using the 24-hour pregnancy-unique quantification of emesis (PUQE-24) scale. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 38(2), 110–117.
6. Lusk, W. T. (1882). *The Science and Art of Midwifery*. New York: D. Appleton and Company.
7. Goodwin, T. M. (2008). Hyperemesis gravidarum. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 35(3), 401–417.
8. Fejzo, M. S., et al. (2011). High prevalence of severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum among relatives of affected individuals. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 155(1), 72–76.
9. McCarthy FP, Lutomski JE, Greene RA. Hyperemesis gravidarum: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2014;6:719-725. doi:10.2147/IJWH.S62338
10. UpToDate - Nausea and vomiting of pregnancy: Clinical findings and evaluation.
11. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Gebelikte bulantı ve kusmanın epidemiyolojisi: yaygınlık, şiddet, belirleyiciler ve ırk/etnik kökenin önemi. *BMC Gebelik Doğum*. 2009 Temmuz 02; 9:26 .
12. Hinkle SN, Mumford SL, Grantz KL, Silver RM, Mitchell EM, Sjaarda LA, Radin RG, Perkins NJ, Galai N, Schisterman EF. Gebelikte Bulantı ve Kusma ile Gebelik Kaybı Arasındaki İlişki: Randomize Klinik Bir Denemenin İkincil Analizi. *JAMA Intern Med*. 2016 Kasım 01; 176 (11):1621-1627.
13. Fairweather DV: Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968;102:135-7

14. Hod M, Orvieto R, Kaplan B, Friedman S, Ovadia J: Hyperemesis gravidarum: a review. *J Reprod Med* 1994;39:605-12.
15. Borgeat A, Fathi M, Valiton A. Hyperemesis gravidarum: is serotonin implicated? *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(2):476-477.
16. Taylor R. Successful management of hyperemesis gravidarum using steroid therapy. *QJM.* 1996 Feb;89(2):103-107.
17. Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991;38(1):19-24.
18. Yamazaki K, Sato K, Shizume K, et al: Potent thyrotropic activity of human chorionic gonadotropin variants in terms of 125I incorporation and de novo synthesized thyroid hormone release in human thyroid follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:473- 479
19. Goodwin TM, Montro M, Mestman JH: Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: Clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:648-652.
20. Fejzo MS, ve ark. , Hiperemezis Gravidarum Desteği Nedenselliğinde GDF15 ve IGFBP7'nin Analizi. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2019. 79(4): s. 382–388.
21. Fejzo MS ve diğerleri, Plasenta ve iştah genleri GDF15 ve IGFBP7 hiperemesis gravidarum ile ilişkilidir. *Nat Commun*, 2018. 9(1): s. 1178.
22. Aka N, Atalay S, Sayharman S, Kiliç D, Köse G, Küçüközkan T. Leptin and leptin receptor levels in pregnant women with hyperemesis gravidarum. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2006;46:274-7
23. Walsh JW, Hasler WL, Nugent CE, et al: Progesterone and estrogen and potential mediators of gastric slow wave dysrhythmias in nausea of pregnancy. *Am J Physiol* 1996;270:506-14.
24. Petry CJ, Ong KK, Burling KA, Barker P, Goodburn SF, Perry JRB, ve diğerleri. Gebelikte kusma ve antiemetik kullanımının ikinci trimesterin başlarında dolaşımdaki GDF15 düzeyleriyle ilişkisi: iç içe geçmiş bir vaka-kontrol çalışması. *Wellcome Open Res.* (2018) 3:123. doi: 10.12688/wellcomeopenres.14818.1
25. Fejzo MS, Fasching PA, Schneider MO, Schwitulla J, Beckmann MW, Schwenke E, ve diğerleri. Hiperemezis gravidarumda GDF15 ve IGFBP7'nin analizi nedenselliği desteklemektedir. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* (2019) 79:382–8. doi: 10.1055/a-0830-1346
26. Fejzo MS, Trovik J, Grooten IJ, Sridharan K, Roseboom TJ, Vikanes A, ve diğerleri. Hamilelikte bulantı ve kusma ve hiperemezis gravidarum. *Nat Rev Dis Primerleri.* (2019) 5:62. doi: 10.1038/s41572-019-0110-3
27. Innes AM, Seargeant LE, Balachandra K, Roe CR, Wanders RJ, Ruitter JP et al. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency presenting as maternal illness in pregnancy. *Pediatr Res.* 2000;47:43-5.
28. Engin-Ustun Y, Tonguç E, Var T, Deveer R, Yılmaz N, Danisman N et al. Vaspin and C-reactive protein levels in hyperemesis gravidarum. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:138-40.
29. Walsh JW, Hasler WL, Nugent CE, et al: Progesterone and estrogen and potential mediators of gastric slow wave dysrhythmias in nausea of pregnancy. *Am J Physiol* 1996;270:506-14

30. Golberg D, Szilagyí A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and Helicobacter pylori infection: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2007;110:695-703.
31. . Jacoby EB, Porter KB. Helicobacter pylori infection and persistent hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol.* 1999;16:85-8.
32. Iancu I, Kotler M, Spilvak B, Radvan M, Weizman A: Pyschiatric aspects of hyperemesis gravidarum. *Psychoter Psychom* 1994; 61:143-149.
33. Simon EP, Schwartz J: Medical hypnosis for hyperemesis gravidarum. *Birth* 1999;26:248-254.
34. Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics.* 2014;6(4):748- 773.
doi:10.1039/c3mt00347g
35. Engin-Ustun Y, Tonguç E, Var T, et al. Vaspın and C-reactive protein levels in hyperemesis gravidarum. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(1):138-140.
36. Kurt R, Güler A, Silfeler D, Özçil M, Karateke A, Hakverdi A. Relation of inflammatory markers with both presence and severity of hyperemesis gravidarum. *Polish Gynaecol.* 2015;85(8):589-593. doi:10.17772/gp/1776
37. Goodwin TM: Hyperemesis gravidarum. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:597-605.
38. London V, Grube S, Sherer DM, Abulafia O. Hyperemesis gravidarum: a review of recent literature. *Pharmacology.* 2017;100(3-4):161-171.
39. 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.
40. Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, et al. Hyperemesis gravidarum: a literature review. *Hum Reprod Update.* 2005;11(5):527-539.
41. Fejzo MS, et al. Risk factors and recurrence of hyperemesis gravidarum. *PubMed.* 2023.
42. Vandraas KF, et al. Hospital admission for hyperemesis gravidarum: a nationwide study of occurrence, recurrence and risk factors among 8.2 million pregnancies. *PubMed.* 2016.
43. Dodds L, et al. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *PubMed.* 2006.
44. Fejzo MS, et al. GDF15, Genetic Risk Factor for Hyperemesis Gravidarum. *Google Scholar.* 2023.
45. Mullin PM, et al. Risk factors, treatments, and outcomes associated with prolonged hyperemesis gravidarum. *PubMed.* 2011
46. Goodwin TM: Hyperemesis gravidarum. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:597-605.
47. Spruill SC, Kuller JA: Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke's encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2002;99:875-78.
48. Bergin PS, Harvey P: Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinosis with hyperemesis gravidarum. *BMJ* 1992;305: 517-18.
49. Profet M. Protecting your baby-to-be. Preventing birth defects in the first trimester. Reading, Massachusetts: Addison-Wesley Publishing,1995.
50. Gross S, Librach C, Cecutti A: Maternal weigh loss associated with hyperemesis gravidarum: a predictor of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:906-09.

51. Tsang LS, Katz VL, Wells SD: Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum. *Int J Obstet Gynecol* 1996;55:231-35.
52. Ismail SK, Kenny L. Review on hyperemesis gravidarum. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(5):755-769.
53. Nelson-Piercy C. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy. When should it be treated and what can be safely taken? *Drug Saf*. 1998;19(2):155-164.
54. Shrim A, Boskovic R, Maltepe C, Navios Y, Garcia-Bournissen F, Koren G. Pregnancy outcome following use of large doses of vitamin B6 in the first trimester. *J Obstet Gynaecol*. 2006;26(8):749-751.
55. Einarson A, Maltepe C, Boskovic R, Koren G. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy: an updat
56. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004;103:803- 14. 107. Mazzot
57. Leathem A: Safety and efficacy of antiemetics used to treat nausea and vomiting of pregnancy. *Clin Pharm* 1986;5:660-8
58. Sullivan CA. Johnson CA. Roach H. Martin RW. Stewart DK. Morrison JC:Apilot study ofintravenousondansetron for hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1565-8.
59. Punchard NA, Whelan CJ, Adcock I. The Journal of Inflammation. *J Inflamm (Lond)*. 27 Eylül 2004; 1 (1):1.
60. Stone WL, Basit H, Zubair M, Burns B. Pathology, Inflammation. 2024 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 30521241.
61. Tsai DH, Riediker M, Berchet A, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Bochud M. Effects of short- and long-term exposures to particulate matter on inflammatory marker levels in the general population. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019 Jul;26(19):19697-1970
62. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 28;20(23):6008. doi: 10.3390/ijms20236008. PMID: 31795299; PMCID: PMC6929211.
63. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*. 2000 Apr;117(4):1162-72. doi: 10.1378/chest.117.4.1162. PMID: 10767254.
64. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018 Apr 13;9:754. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754. PMID: 29706967; PMCID: PMC5908901.
65. Zhou HH, Tang YL, Xu TH, Cheng B. C-reactive protein: structure, function, regulation, and role in clinical diseases. *Front Immunol*. 2024;15:1425168.
66. Singh B, Goyal A, Patel BC. C-Reactive Protein: Clinical Relevance and Interpretation. [Updated 2025 May 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>
67. Cleland DA, Eranki AP. Procalcitonin. 2023 Apr 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 30969616.
68. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clin Biochem Rev*. 2017 Apr;38(2):59-68. PMID: 29332972; PMCID: PMC5759088.

69. Ogasawara S, Saito N, Hirano R, Minakawa S, Kimura M, Kayaba H. Clinical relevance of procalcitonin values in bacteremia. *J Infect Chemother.* 2020 Oct;26(10):1048-1053. doi: 10.1016/j.jiac.2020.05.023. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32595106.
70. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(1):5-14. English, Slovak. PMID: 11723675.
71. Zinellu A, Zinellu E, Mangoni AA, Pau MC, Carru C, Pirina P, Fois AG. Clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute exacerbations of COPD: present and future. *Eur Respir Rev.* 2022 Nov 2;31(166):220095. doi: 10.1183/16000617.0095-2022. PMID: 36323421; PMCID: PMC9724880.
72. Gao L, Liu B. Clinical Significance of the Peripheral Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Chemotherapy Outcomes for Small Cell Lung Cancer. *Cancer Manag Res.* 2025 Jan 22;17:113-119. doi: 10.2147/CMAR.S502242. PMID: 39866191; PMCID: PMC11766701.
73. Demirci S, Demirci S, Kutluhan S, Koyuncuoglu HR, Yurekli VA. The clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in multiple sclerosis. *Int J Neurosci.* 2016 Aug;126(8):700-6. doi: 10.3109/00207454.2015.1050492. Epub 2015 May 22. PMID: 26000934.
74. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med.* 2019 Jul;39(4):345-357. doi: 10.3343/alm.2019.39.4.345. PMID: 30809980; PMCID: PMC6400713.
75. Zinellu A, Mangoni AA. A systematic review and meta-analysis of the association between the neutrophil, lymphocyte, and platelet count, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio and COVID-19 progression and mortality. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022 Nov;18(11):1187-1202. doi: 10.1080/1744666X.2022.2120472. Epub 2022 Sep 5. PMID: 36047369.
76. Tian C, Song W, Tian X, Sun Y. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with ovarian cancer: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2018 May;48(5):e12917. doi: 10.1111/eci.12917. Epub 2018 Mar 24. PMID: 29469190.
77. Demirdal T, Sen P. The significance of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in predicting peripheral arterial disease, peripheral neuropathy, osteomyelitis and amputation in diabetic foot infection. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Oct;144:118-125. doi: 10.1016/j.diabres.2018.08.009. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30176260.
78. Cao W, Yu H, Zhu S, Lei X, Li T, Ren F, Zhou N, Tang Q, Zu L, Xu S. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in the prognosis of resected early-stage patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Cancer Med.* 2023 Mar;12(6):7065-7076. doi: 10.1002/cam4.5505. Epub 2022 Dec 8. PMID: 36480232; PMCID: PMC10067053.
79. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(1):5-14. English, Slovak. PMID: 11723675.
80. Zinellu A, Mangoni AA. A systematic review and meta-analysis of the association between the neutrophil, lymphocyte, and platelet count, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio and COVID-19 progression and mortality. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022 Nov;18(11):1187-1202. doi: 10.1080/1744666X.2022.2120472. Epub 2022 Sep 5. PMID: 36047369.

81. Demirdal T, Sen P. The significance of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in predicting peripheral arterial disease, peripheral neuropathy, osteomyelitis and amputation in diabetic foot infection. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Oct;144:118-125. doi: 10.1016/j.diabres.2018.08.009. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30176260.
82. Jennings LK, Mahdy H. Hyperemesis Gravidarum. [Updated 2023 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532917/>
83. Sutamnartpong P, Muengtawepong S, Kulkantrakorn K. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis in hyperemesis gravidarum. *J Neurosci Rural Pract.* 2013 Jan;4(1):39-41. doi: 10.4103/0976-3147.105608. PMID: 23546346; PMCID: PMC3579041.
84. Kaplan PB, Gücer F, Sayin NC, Yüksel M, Yüce MA, Yardim T. Maternal serum cytokine levels in women with hyperemesis gravidarum in the first trimester of pregnancy. *Fertil Steril.* 2003 Mar;79(3):498-502. doi: 10.1016/s0015-0282(02)04699-x. PMID: 12620429.
85. Oğlak, Süleyman Cemil & Obut, Mehmet. (2020). The Role of Systemic Inflammatory Markers in the Diagnosis of Hyperemesis Gravidarum. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi.* 124-127. 10.47572/muskutd.677093.
86. Savaş, Hasan & Erdem, Dilek. (2021). Birinci Trimester Düşüklerinde Paraoksonaz 1 Aktiviteleri. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi.* 18. 10.38136/jgon.783946.
87. Engin-Ustun, Y & Tonguç, E & Var, T & Deveer, R & Yilmaz, Nafiye & Danisman, Nuri & Besli, M & Mollamahmutoğlu, Leyla. (2013). Vaspin and C-reactive protein levels in hyperemesis gravidarum. *European review for medical and pharmacological sciences.* 17. 138-140.
88. Caglayan EK, Engin-Ustun Y, Gocmen AY, Sarı N, Seckin L, Kara M, Polat MF. Is there any relationship between serum sirtuin-1 level and neutrophil-lymphocyte ratio in hyperemesis gravidarum? *J Perinat Med.* 2016 Apr;44(3):315-20. doi: 10.1515/jpm-2015-0178. PMID: 26352076.
89. Oğlak, Süleyman Cemil & Obut, Mehmet. (2020). The Role of Systemic Inflammatory Markers in the Diagnosis of Hyperemesis Gravidarum. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi.* 124-127. 10.47572/muskutd.677093.
90. Ayyıldız, Hakan. (2017). Relation between Red Blood Cell Distribution Width and Schizophrenia. *International Journal of Medical Biochemistry.* 1. 10.14744/ijmb.2017.32042.
91. Oğlak, Süleyman Cemil & Obut, Mehmet. (2020). The Role of Systemic Inflammatory Markers in the Diagnosis of Hyperemesis Gravidarum. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi.* 124-127. 10.47572/muskutd.677093.
92. Vieira-de-Abreu A, Campbell RA, Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets: versatile effector cells in hemostasis, inflammation, and the immune continuum. *Semin Immunopathol.* 2012 Jan;34(1):5-30. doi: 10.1007/s00281-011-0286-4. Epub 2011 Aug 6. PMID: 21818701; PMCID: PMC4334392.
93. Cakir SS, Ozbir S, Atalay HA, Culha MG, Can O, Canat HL. Are Platelet Indices such as Platelet Volume, Platelet Distribution Width, and Plateletcrit Associated with Peyronie Disease? *World J Mens Health.* 2020 Jul;38(3):353-358. doi: 10.5534/wjmh.190039. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31385470; PMCID: PMC7308238.

94. Aslan MM, Yeler MT, Bıyık İ, Yuvaçlı HU, Cevrioğlu AS, Özden S. Hematological Parameters to Predict the Severity of Hyperemesis Gravidarum and Ketonuria. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022 May;44(5):458-466. doi: 10.1055/s-0042-1743101. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35405756; PMCID: PMC9948287.
95. Karateke, Atilla & Kurt, Raziye & Baloglu, Ali. (2015). Relation of platelet distribution width (PDW) and platelet crit (PCT) to preeclampsia. *Polish Gynaecology.* 86. 372-375. 10.17772/gp/2425.
96. Cui P, Cheng T, Yan H, Xu D, Ren G, Ma S. The Value of NLR and PLR in the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis Combined with Interstitial Lung Disease and Assessment of Treatment Effect: A Retrospective Cohort Study. *Int J Gen Med.* 2025 Feb 19;18:867-880. doi: 10.2147/IJGM.S509546. PMID: 39990294; PMCID: PMC11847414.
97. Kurt R, Güler A, Silfeler D, Özçil M, Karateke A, Hakverdi A. Relation of inflammatory markers with both presence and severity of hyperemesis gravidarum. *Polish Gynaecol.* 2015;85(8):589-593. doi:10.17772/gp/1776
98. Tayfur C, Burcu DC, Gulden O, et al. Association between platelet to lymphocyte ratio, plateletcrit and the presence and severity of hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(3):498-504. doi:10.1111/jog.13228
99. Beyazit F, Öztürk FH, Pek E, Ünsal MA. Evaluation of the hematologic system as a marker of subclinical inflammation in hyperemesis gravidarum: A case control study. *Ginekol Pol.* 2017;88(6):315-319. doi:10.5603/GP.a 2017.0059
100. . Yildirim M, Demir Cendek B, Desdicioglu R, Yavuz Avsar AF. The Existence of Continuous Systemic Inflammation in Pregnant Women with Hyperemesis Gravidarum. *Cyprus J Med Sci.* 2017;1(3):46-50. doi:10.5152/cjms.2016.167
101. Cleland DA, Eranki AP. Procalcitonin. 2023 Apr 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 30969616.
102. Mangogna A, Agostinis C, Ricci G, Romano F, Bulla R. Overview of procalcitonin in pregnancy and in pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol.* 2019 Oct;198(1):37-46. doi: 10.1111/cei.13311. Epub 2019 Jun 13. PMID: 31081935; PMCID: PMC6718355.
103. Areia AL, Areia M, Mota-Pinto A. Procalcitonin in preterm rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Apr;303(4):917-924. doi: 10.1007/s00404-020-05820-y. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33009995.
104. Jennings LK, Mahdy H. Hyperemesis Gravidarum. [Updated 2023 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532917/>
105. Cheng W, Li L, Long Z, Ma X, Chen F, Ma L, Zhang S, Lin J. Association between Dietary Patterns and the Risk of Hyperemesis Gravidarum. *Nutrients.* 2023 Jul 25;15(15):3300. doi: 10.3390/nu15153300. PMID: 37571237; PMCID: PMC10420833.
106. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci.* 2017 Jun;13(4):851-863. doi: 10.5114/aoms.2016.58928. Epub 2016 Mar 31. PMID: 28721154; PMCID: PMC5507106.
107. Beyazit F, Öztürk FH, Pek E, Ünsal MA. Evaluation of the hematologic system as a marker of subclinical inflammation in hyperemesis gravidarum: a case control study. *Ginekol Pol.* 2017;88(6):315-9

108. Jennings LK, Mahdy H. Hyperemesis Gravidarum. [Updated 2023 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532917/>
109. Ensiyeh Jenabi, Amir Mohammad Salehi, Soodabeh Aghababaei, Salman Khazaei. Pre-Pregnancy Body Mass Index and the Risk of Hyperemesis Gravidarum: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2024, 51(4), 82. <https://doi.org/10.31083/j.ceog5104082>

