



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**KOMBİNE SİSTEMİK İNFLAMATUAR İNDEKSLER
VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN HİPEREMEZİS
GRAVİDARUM ŞİDDETİNİ BELİRLEMEDEKİ ROLÜ**

Dr. Cemile ERĐİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ADANA-2024



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**KOMBİNE SİSTEMİK İNFLAMATUAR İNDEKSLER
VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN HİPEREMEZİS
GRAVİDARUM ŞİDDETİNİ BELİRLEMEDEKİ ROLÜ**

**Dr. Cemile ERĐİN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Neş e YÜCEL**

ADANA-2024

TEŞEKKÜR

Öncelikle özgür ve hür bir Türk kadını olarak, emin adımlarla hekim olma yolunda yürüyebilmemi sağlayan büyük önder Gazi Mustafa Kemal Atatürk ve silah arkadaşlarına,

Asistanlık sürecim ve tez çalışmam boyunca tecrübelerini, bilimsel desteğini ve yardımını esirgemeyen, rehberlik eden, gösterdiği ilgi, sabır, emek, zaman ve anlayışı için saygıyla anacağım değerli tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Neşe YÜCEL'e,

Her daim saygı duyduğum, tecrübelerinden faydalanabilme fırsatı yakaladığım için kendimi şanslı gördüğüm ve hiçbir zaman güler yüzünü eksik etmeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Oğuz YÜCEL'e,

Tecrübeleri ile eğitimimize yol gösteren, kısıtlı zamanda çok şey öğrendiğim, sayın hocam Prof. Dr. Ekrem SAPMAZ'a,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalanma imkânı bulduğum, hekimlik zanaatında titizliğin ve mantıklı davranışın önemini bizlere her fırsatta öğreten çok kıymetli sayın hocam Prof. Dr. Raziye NARİN'e,

Farklı cerrahi teknikleri ile ufkumuzu açan geniş bir bakış açısı kazanmamızı sağlayan, bilgilerinden faydalanma imkânı bulduğum saygıdeğer hocam Doç. Dr. Sefa ARLIER'e,

Pozitif enerjileriyle asistanlık sürecimize motivasyon olan, bilgi ve tecrübelerinden faydalanma imkânı bulduğum hem birer abla hem de hoca olan Doç. Dr. Gülsüm UYSAL'a ve Doç. Dr. Nefise TANRIDAN OKÇU'ya,

Asistanlığım boyunca ihtiyacım olan her anda yanlarına koştuğum, cerrahi yeteneklerini örnek aldığım, her zaman adeta birer abi gibi gördüğüm hocam Doç. Dr. Cevdet ADIGÜZEL'e ve yakın zamanda kliniğimizden ayrılan Doç. Dr. Emre DESTEGÜL'e,

Ameliyatlarını hayranlıkla izlediğim, cerrahi nosyon kazanmamızda önemli rolleri olan Jinekolojik Onkoloji Kliniğinden çok değerli hocalarım Doç. Dr. Mehmet Ali NARİN'e, Op. Dr. Sevda BAŞ'a, Doç. Dr. Sevtap SEYFETTİNOĞLU'na ve Doç. Dr. Seda Yüksel ŞİMŞEK'e,

Obstetrideki tüm deneyim ve tecrübelerini bizden esirgemeyen her zaman yanımızda olan Doç. Dr. Ezgi TURGUT'a, Op. Dr. Aslı ALTINORDU'ya ve perinatoloji rotasyonumu iyi ki yanında yapmışım dediğim, obstetriyi daha fazla sevmeme neden olan Op. Dr. Ümran KILINÇDEMİR TURGUT'a,

Eğitim süresince beraber keyifle çalıştığım uzman abi ve ablalarım, asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire, ebe ve personel arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında yanımda olan, aldığım her kararda beni her zaman destekleyen, sevgiyle büyüten, bugün olabildiğim her şeyi borçlu olduğum AİLEM'e,

Sonsuz Teşekkürler.

Dr. Cemile ERGİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLOLAR LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GEBELİKTE BULANTI-KUSMA VE HİPEREMEZİS GRAVİDARUM	3
2.2. GEBELİKTE GÖRÜLEN BULANTI KUSMANIN ETYOLOJİSİ.....	4
2.2.1. Hormonal	5
2.2.1.1. Beta-hCG	6
2.2.1.2. Progesteron.....	7
2.2.1.3. Tiroid Hormonları	8
2.2.2. Gastrointestinal Sistem	9
2.2.3. Beslenme Bozukluğu	10
2.2.4. İmmünolojik Nedenler	10
2.2.5. Enfeksiyon	11
2.2.6. Psikolojik Nedenler.....	13
2.2.7. Genetik.....	14
2.3. HİPEREMEZİS GRAVİDARUMUN TANISI	15
2.3.1. Anamnez	16
2.3.2. Fizik Muayene.....	16
2.3.3. Laboratuvar	17
2.3.4. Skarlama Testleri	18
2.4. HİPEREMEZİS GRAVİDARUM KOMPLİKASYONLARI.....	19
2.4.1. Anneye Ait Komplikasyonlar	19
2.4.2. Bebeğe Ait Komplikasyonlar	20
2.5. GEBELİKTE GÖRÜLEN BULANTI KUSMANIN TEDAVİSİ	21

2.5.1. Diyet ve Yaşam Tarzı Değişikliği.....	21
2.5.2. Vitaminler	22
2.5.3. Antiemetikler.....	23
2.5.4. Antihistaminik ve Antikolinergik İlaçlar	23
2.5.5. Motilite İlaçları (Metoklopramid).....	24
2.5.6. İntravenöz Sıvı Tedavisi	25
2.5.7. Diğer Medikasyonlar.....	25
2.5.8. Bitkisel Tedavi	26
2.5.9. Hipnoz Tedavisi	27
2.5.10. Akupunktur Tedavisi.....	27
2.6. SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMATUAR İNDEKS (SII) SKORU	28
2.7. SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMATUAR YANIT İNDEKSİ (SIRI) SKORU	29
2.8. HEMOGLOBİN, ALBÜMİN, LENFOSİT VE TROMBOSİT (HALP) SKORU	29
2.9. HİPERMEZİS GRAVİDARUM ŞİDDETİ VE KETONÜRİ	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	31
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	32
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	51
7. KAYNAKLAR	54

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. PUQE skörlama sistemi	18
Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri	34
Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen hematolojik parametreleri	34
Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların ketonüri dağılımı	35
Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların sistemik inflamatuvar indeksleri	35
Tablo 6. Kontrol ve hiperemesis gravidarum (HEG) gruplarının demografik ve obstetrik özelliklerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 7. Kontrol ve hiperemesis gravidarum (HEG) gruplarının hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 8. Kontrol ve hiperemesis gravidarum (HEG) gruplarının sistemik inflamatuvar indekslerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 9. Kontrol ve hiperemesis gravidarum gruplarında ketonüri dağılımı	38
Tablo 10. Hiperemesis gravidarum hastalarında ketonüri seviyelerine göre demografik ve obstetrik özelliklerin karşılaştırılması.....	38
Tablo 11. Hiperemesis gravidarum hastalarında ketonüri seviyelerine göre hematolojik parametrelerin karşılaştırılması	39
Tablo 12. Hiperemesis gravidarum hastalarında ketonüri seviyelerine göre sistemik inflamatuvar indekslerin karşılaştırılması.....	40
Tablo 13. Sistemik inflamatuvar indekslerin HEG için tanısal performans özellikleri	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 1. Sistemik inflamatuvar indekslerin ROC eğrileri 42



KISALTMALAR LİSTESİ

CRP	: C-Reaktif Protein
HALP	: Hemoglobin, Albumin, Lenfosit, Platelet
HB	: Hemoglobin
hCG	: İnsan Koryonik Konadotropin
HEG	: Hiperemezis Gravidarum
LYM	: Lenfosit
MLO	: Monosit - Lenfosit Oranı
MON	: Monosit
NEU	: Nötrofil
NLO	: Nötrofil - Lenfosit Oranı
PC-6	: Perikardium -6
PLO	: Platelet - Lenfosit Oranı
PLT	: Platelet
SII	: Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi
SIRI	: Sistemik İmmun Yanıt İndeksi
sT3	: Serbest Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon

ÖZET

Kombine Sistemik İnflamatuar İndeksler ve İnflamatuar Belirteçlerin Hiperemesis Gravidarum Şiddetini Belirlemedeki Rolü

Amaç: Bu çalışmanın amacı, kombine sistemik inflammatuar indekslerin (Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO), Platelet-Lenfosit Oranı (PLO), Monosit-Lenfosit Oranı (MLO), Sistemik İmmün-İnflamatuar İndeks (SII), Sistemik İnflamatuar ve İmmün Yanıt İndeksi (SIRI), HALP Skoru) ve hematolojik parametrelerin hiperemesis gravidarum (HEG) tanısı ve şiddetini belirlemedeki rolünü incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışma, 01 Ocak 2018 - 01 Ağustos 2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yürütüldü. Çalışmaya HEG tanısı almış 150 birinci trimester gebe ve 141 sağlıklı gebe dahil edildi. Katılımcıların demografik verileri (yaş, gravida, parite) ve hematolojik parametreleri kaydedildi. İnflamatuar indeksler (NLO, PLO, MLO, SII, SIRI, HALP) hesaplandı. HEG şiddeti, idrarda ketonüri seviyelerine göre sınıflandırıldı (+1, +2, +3, +4). Gruplar arası karşılaştırmalar için Mann-Whitney U, One-Way ANOVA testleri ve ROC analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: HEG grubunda NLO (6.1 ± 7.7 vs 4.2 ± 3.6 , $p < 0.001$), PLO (194.3 ± 160.4 vs 150.2 ± 86.9 , $p = 0.001$) ve SII (1480.4 ± 1469.0 vs 1043.3 ± 870.3 , $p < 0.001$) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Lenfosit (1.6 ± 0.6 vs 2.0 ± 0.7 , $p < 0.001$) ve monosit (0.6 ± 0.2 vs 0.7 ± 0.2 , $p = 0.004$) değerleri ise HEG grubunda daha düşüktü. HALP skoru HEG grubunda düşük olmasına rağmen anlamlı fark göstermedi (32.7 ± 15.0 vs 38.0 ± 18.7 , $p = 0.073$). HEG şiddetine göre ketonüri seviyeleri (+1, +2, +3, +4) değerlendirildiğinde hematolojik ve inflammatuar parametrelerde anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

ROC analizinde, NLO (AUC=0.642, eşik değer: 3.39, sensitivite: %71, spesifite: %52) ve SII (AUC=0.619, eşik değer: 946.2, sensitivite: %56, spesifite: %68) tanısal performans açısından anlamlı bulundu. PLO için de anlamlı sonuçlar elde edilirken (AUC=0.600, $p = 0.044$), MLO, SIRI ve HALP skorları anlamlı bir tanısal performans göstermedi ($p > 0.05$).

Sonuç: HEG tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesinde NLO ve SII gibi sistemik inflammatuar indekslerin anlamlı katkı sağladığı tespit edilmiştir. Bu parametreler, HEG'nin klinik tanısında yardımcı olabilir ve erken dönemde riskli gebelerin belirlenmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Hiperemesis Gravidarum, Nötrofil-Lenfosit Oranı, Sistemik İmmün-İnflamatuar İndeks, Ketonüri, HALP skoru

ABSTRACT

The Role of Combined Systemic Inflammatory Indices and Inflammatory Markers in Determining the Severity of Hyperemesis Gravidarum

Objective: The aim of this study is to investigate the role of combined systemic inflammatory indices (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLO), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), Monocyte-to-Lymphocyte Ratio (MLR), Systemic Immune-Inflammatory Index (SII), Systemic Inflammatory Response Index (SIRI), HALP Score) and hematological parameters in the diagnosis and severity assessment of hyperemesis gravidarum (HEG).

Materials and Methods: This retrospective study was conducted at the University of Health Sciences Adana City Training and Research Hospital between January 1, 2018, and August 1, 2024. A total of 150 first-trimester pregnant women diagnosed with HEG and 141 healthy pregnant women were included in the study. Demographic data (age, gravida, parity) and hematological parameters were recorded. Inflammatory indices (NLR, PLR, MLR, SII, SIRI, HALP) were calculated. HEG severity was classified based on urinary ketonuria levels (+1, +2, +3, +4). Mann-Whitney U, One-Way ANOVA tests, and ROC analysis were performed for comparisons between groups. Statistical significance was accepted as $p < 0.05$.

Results: NLR (6.1 ± 7.7 vs 4.2 ± 3.6 , $p < 0.001$), PLR (194.3 ± 160.4 vs 150.2 ± 86.9 , $p = 0.001$), and SII (1480.4 ± 1469.0 vs 1043.3 ± 870.3 , $p < 0.001$) were significantly higher in the HEG group compared to the control group. Lymphocyte (1.6 ± 0.6 vs 2.0 ± 0.7 , $p < 0.001$) and monocyte counts (0.6 ± 0.2 vs 0.7 ± 0.2 , $p = 0.004$) were significantly lower in the HEG group. The HALP score was lower in the HEG group, although the difference was not significant (32.7 ± 15.0 vs 38.0 ± 18.7 , $p = 0.073$). No significant differences were observed in hematological and inflammatory parameters when classified by HEG severity (ketonuria levels, $p > 0.05$).

ROC analysis revealed that NLR (AUC=0.642, cutoff: 3.39, sensitivity: 71%, specificity: 52%) and SII (AUC=0.619, cutoff: 946.2, sensitivity: 56%, specificity: 68%) demonstrated significant diagnostic performance. PLR also yielded significant results (AUC=0.600, $p = 0.044$), while MLR, SIRI, and HALP scores did not show significant diagnostic performance ($p > 0.05$).

Conclusion: Systemic inflammatory indices such as NLR and SII provide significant contributions to the diagnosis and severity assessment of HEG. These parameters can assist in the clinical diagnosis of HEG and contribute to the identification of high-risk pregnancies in the early stages.

Keywords: Hyperemesis Gravidarum, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Systemic Immune-Inflammatory Index, Ketonuria, HALP Score

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gebelik, annenin bedensel yapıları, hormonal denge ve ruh hali üzerinde değişiklikler meydana getirerek hayatını az veya çok derecede etkiler. Bu süreçte, gebeliğin sağlıklı bir şekilde devam etmesi ve sonucunda sağlıklı bir çocuğun doğumu için annenin fiziksel ve duygusal olarak korunması şarttır. Ancak, gebelik sürecinde ortaya çıkan bu değişimler, genel sağlık durumunun kötüleşmesine ve beklenmeyen sağlık sorunlarının yaşanmasına yol açabilmektedir (1, 2).

Gebelikte yaşanan bulantı ve kusma, “sabah hastalığı” ya da “emesis gravidarum” gibi isimlerle tanımlanır ve gebelerin yaklaşık %50-70’inde görülen yaygın bir belirtidir (3). Bazı kadınlar için bu durum, adet gecikmesinin ardından gebeliğin ilk belirtisi olabilir. Tipik olarak, son adet tarihinden sonra 5. haftada başlayan gebelikte bulantı ve kusma, 8.-12. haftalarda en şiddetli dönemine ulaşır ve genellikle 16. haftaya kadar azalarak sona erer. Ancak, gebelerin çok az bir kısmında bu yakınma tüm gebelik süresince devam edebilir. Ayrıca, hastaların %1-2’sinde görülen hiperemesis gravidarum (HEG) adı verilen çok daha şiddetli bir klinik durum da meydana gelebilir.

Hiperemesis gravidarum için kesin tanı kriterleri net bir şekilde saptanmamış olsa da, bu durumda hastalarda asit-baz dengesizliği, elektrolit bozuklukları (özellikle hipopotasemi), dehidratasyon (kan üre azotu ve kreatinin seviyelerinde bozulmalar), hipernatremi, ketonüri ve %5’ten fazla vücut ağırlığında kayıp gözlemlenebilir (4, 5).

HEG’nin patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, hastalığın ortaya çıkışında hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (6). HEG’nin gelişiminde inflamatuvar süreçlerin rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır. Sistemik inflamasyon, vücutta çeşitli hastalık süreçleri sırasında ortaya çıkan yaygın bir inflamatuvar yanıtı ifade eder. Sistemik inflamasyonun biyolojik belirteçleri, birçok hastalıkta olduğu gibi HEG’de de patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasında önemli bir yer tutmaktadır.

Son yıllarda, inflamatuvar belirteçlerin ve kombine sistemik inflamatuvar indekslerin HEG şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği öne sürülmüştür (7). Bu indeksler, hastalığın ciddiyetini belirlemede ve tedavi stratejilerinin

yönlendirilmesinde faydalı bilgiler sağlayabilir.

Sistemik inflamasyonun belirteçleri olarak, özellikle nötrofil-lenfosit oranı (NLO), platelet-lenfosit oranı (PLO), sistemik immün inflamatuvar indeks (SII) ve monosit-lenfosit oranı (MLO), SIRI (Sistemik İnflamasyon Response Indeks) gibi kombine indeksler, HEG'li hastalarda hastalığın şiddetini belirlemede kullanılabilecek potansiyel biyomarkerlar olarak değerlendirilmektedir (8, 9). Bu bağlamda, HEG ile ilişkili inflamatuvar süreçlerin aydınlatılması, hem hastalığın erken teşhisi hem de etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve hem de HEG kliniğinin yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır.

HALP (Hemoglobin, Albümin, Lenfosit, Platelet) skoru, son yıllarda inflamatuvar durumlar ve hastalık şiddeti ile ilişkilendirilen yeni bir biyomarker olarak değerlendirilmektedir (10). HALP skoru, vücuttaki hemoglobin, albümin, lenfosit ve platelet değerlerinin kombinasyonu ile elde edilmekte olup, özellikle sistemik inflamatuvar yanıt ve beslenme durumu hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Hem inflamasyonun hem de beslenme durumunun göstergesi olan bu parametreler, HEG gibi kompleks patofizyolojik süreçlerde hastalık şiddetini belirlemede kullanılabilecek potansiyel bir gösterge olabilir. Literatürde, HALP skorunun çeşitli inflamatuvar hastalıklarda prognostik bir faktör olduğu ve hastalık ciddiyeti ile korele olduğu bildirilmiştir (11).

Bu çalışmanın amacı, HEG şiddetinin belirlenmesinde kombine sistemik inflamatuvar indeksler ve inflamatuvar belirteçlerin rolünü değerlendirmektir. Bu doğrultuda, HEG hastalarında HALP skoru, nötrofil-lenfosit oranı (NLO), platelet-lenfosit oranı (PLO) ve monosit-lenfosit oranı (MLO) gibi inflamatuvar indekslerin, hastalığın ciddiyetini öngörmede kullanılabilirliği araştırılacaktır. Ayrıca, bu belirteçlerin HEG'nin klinik seyri üzerindeki etkileri ve olası patofizyolojik mekanizmalarla ilişkisi incelenecektir. Çalışmada, HEG hastaları sağlıklı ve risk faktörü olmayan gebelerden oluşan bir kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. HEG şiddetini belirlemek amacıyla ketonüri seviyesi de kullanılarak, inflamatuvar belirteçlerin ve sistemik inflamatuvar indekslerin tanısal doğruluğunun artırılması hedeflenmiştir. Bu şekilde, HEG tanısının doğruluğunu artırmak ve hastaların yönetiminde daha etkin yaklaşımlar geliştirmek amacıyla biyomarkerların kullanımı hakkında bilimsel literatüre katkıda bulunulması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GEBELİKTE BULANTI-KUSMA VE HİPEREMEZİS GRAVİDARUM

Gebelik döneminde yaşanan bulantı ve kusma, bazen “sabah hastalığı”, “emesis gravidarum” veya “gebelik hastalığı” olarak adlandırılan ve gebelerin yaklaşık %50-70’inde görülen yaygın bir durumdur (12). Bu durum, kadınların sosyal, profesyonel ve aile hayatlarını olumsuz yönde etkileyebilir. Daha şiddetli bulantı-kusma şeklinde seyreden hiperemesis gravidarumun insidansı, toplumdan topluma değişiklik gösterse de genellikle %0.5-1 civarında olduğu bilinmektedir (13).

Hiperemesis gravidarum, gebelik süresince görülen bulantı ve kusmanın daha şiddetli bir formudur. Bu durum, vücut ağırlığının %5’ine kadar olan kilo kaybına, aşırı bulantı ve kusma, dehidratasyon, ketozis, elektrolit ve asit-baz dengesizliği ile seyredebilir ve bazen hepatik veya renal yetmezlikle birlikte görülebilir (14). Hiperemesis gravidarumun klinik bulguları tipik olarak gebeliğin 4. ile 8. haftaları arasında başlar ve çoğunlukla gebeliğin 20. haftasından önce sona erer, ancak nadiren belirtilerin gebelik boyunca sürdüğü inatçı vakalar da gözlemlenebilmektedir (15).

Hiperemesis gravidarum, fiziksel ve psikolojik açıdan ciddi sonuçlara yol açabilir. Bu durum, sadece hastane başvuruları ve yatışları arttırmakla kalmaz, aynı zamanda hepatik, nörolojik ve renal hasarlara neden olarak uzun süreli sağlık problemlerine sebebiyet verebilir. Ayrıca, kadınların iş, sosyal ve aile yaşantıları üzerinde olumsuz etkiler bırakabilir ve genel sağlık durumlarını ciddi şekilde bozabilir (16, 17). Mevcut tedavi stratejileri, semptomların hafifletilmesi ve muhtemel komplikasyonların önlenmesi amacıyla destekleyici tedaviler şeklinde uygulanmaktadır; ancak bu alanda hâlâ aydınlatılması gereken pek çok konu bulunmaktadır.

2.2. GEBELİKTE GÖRÜLEN BULANTI KUSMANIN ETYOLOJİSİ

Gebelikte bulantı ve kusmanın kesin nedeni henüz tam olarak belirlenememiştir. Bu durumun nasıl ve neden meydana geldiğine dair birçok hipotez öne sürülmekte, ancak gebelik bulantı ve kusmasının tek bir nedenle açıklanamayacağı ve çok faktörlü bir durum olduğu kabul edilmektedir (18). Bulantı ve kusma, genellikle gebeliğin erken dönemlerinde ve çoğu zaman gebelik teşhis edildikten kısa bir süre sonra başlar. Semptomların şiddeti ve başlama zamanı kişiden kişiye, hatta aynı kişinin farklı gebeliklerinde bile değişiklik gösterebilir (16). Hormonel, enfektif, anatomik ve psikolojik faktörler olmak üzere çeşitli nedenler önerilmektedir; ancak hiçbir teori tüm kadınlar için geçerli olmadığından, çoklu etiyolojilerin varlığı gebelik bulantı ve kusmasının yönetimini zorlaştırmaktadır.

Gebelikte bulantı ve kusmanın patofizyolojisini açıklamaya çalışan çeşitli teoriler, geniş bir yelpazede incelenmektedir. Bu teoriler, semptomların nedenini anlamaya yönelik farklı mekanizmalar sunar:

- **Hormonal Teori:** Gebelik hormonlarındaki değişikliklerin, özellikle insan koryonik gonadotropin (hCG) ve östrojen seviyelerindeki artışların bulantı ve kusmayı tetiklediği düşünülmektedir.
- **Gastrointestinal Sistem Teorisi:** Gebelik sırasında mide boşalmasının yavaşlaması gibi gastrointestinal sistemdeki fizyolojik değişiklikler, bulantı ve kusmayı artırabilir.
- **Beslenme Bozukluğu Teorisi:** Belirli besin öğelerinin eksikliği veya dengesizliği, örneğin vitamin eksiklikleri, gebelikte bulantı ve kusmayı etkileyebilir.
- **İmmünolojik Sistem Teorisi:** Anne vücudu, fetüsü yabancı bir varlık olarak algılayabilir ve bu, immün yanıtın bir parçası olarak bulantı ve kusmaya neden olabilir.
- **Helicobacter Pylori Enfeksiyonu Teorisi:** Bu bakteriyel enfeksiyonun, mide mukozasını tahriş ederek bulantı ve kusmayı tetiklediği öne sürülmektedir.
- **Psikolojik Nedenler Teorisi:** Stres, anksiyete ve diğer psikolojik faktörlerin gebelikte bulantı ve kusmayı artırabileceği düşünülmektedir.
- **Genetik Teori:** Bulantı ve kusmanın aile içinde görülme sıklığı, genetik

bir yatkınlığın olabileceğine işaret eder.

- **Vestibüler Sistem Teorisi:** İç kulakta bulunan denge organının gebelik sırasında etkilenmesi, bulantıya neden olabilir.
- **Koku Duyusu Teorisi:** Gebelik sırasında koku hassasiyetindeki artışın, bulantı ve kusmayı tetikleyebileceği belirtilmektedir.

2.2.1. Hormonal

Gebelikte bulantı ve kusma, özellikle ilk trimesterde, yani gebeliğin ilk üç ayında oldukça yaygın görülen semptomlardır. Bu klinik belirtiler, genellikle serum beta hCG seviyelerinin en yüksek düzeylere ulaştığı dönemde ortaya çıkar. Serum beta hCG, yani insan koryonik gonadotropin hormonu, gebeliğin erken dönemlerinde plasenta tarafından üretilir ve gebeliğin devamını destekler. hCG seviyelerinin yükselmesi, mide bulantısı ve kusma gibi belirtilerin artmasına yol açabilir (19).

Bununla birlikte, gebelikte bulantı ve kusmanın etyopatogenezi, yani hastalığın nedenleri ve oluşumu, sadece beta hCG hormonuyla sınırlı değildir. Progesteron, östrojen ve tiroid hormonları gibi diğer hormonların da bu süreçte önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (20). Progesteron, rahim kaslarının gevşemesine ve gebeliğin sürdürülmesine yardımcı olan bir hormondur, ancak aynı zamanda mide ve bağırsak hareketlerini yavaşlatarak bulantı ve kusmaya neden olabilir. Östrojen, vücuttaki çeşitli fizyolojik süreçleri etkileyen bir hormondur ve bu hormonun artışı da bulantı ve kusma şikayetlerini tetikleyebilir.

Tiroid hormonları da gebelikte önemli bir rol oynar (21). Tiroid bezinin fonksiyonları gebelik sırasında değişebilir ve bu değişiklikler, bulantı ve kusma gibi semptomlarla ilişkilendirilebilir. Özellikle, tiroid fonksiyonlarındaki aşırı değişiklikler, hipertiroidizm veya hipotiroidizm gibi durumlar, bu belirtilerin şiddetini artırabilir.

Bu hormonal değişikliklere ek olarak, stres, yorgunluk, uyku düzenindeki bozulmalar ve beslenme alışkanlıkları gibi çevresel ve yaşam tarzına bağlı faktörler de gebelikte bulantı ve kusmanın şiddetini etkileyebilir. Ayrıca, bazı kadınlar genetik yatkınlık nedeniyle bu semptomlara daha eğilimli olabilirler.

2.2.1.1. Beta-hCG

Hormonal teoriye göre, gebelikte bulantı ve kusmanın etiyolojisinde en çok üzerinde durulan faktör human koryonik gonadotropin (hCG) hormonudur. Özellikle, β -hCG'nin rolü bu süreçte oldukça önemlidir. Gebeliğin ilk haftalarında β -hCG, korpus luteumdan progesteron salgılanmasının sürdürülmesi için giderek artan miktarlarda üretilir ve salgılanır. Progesteron, gebeliğin devamı için kritik bir hormon olup rahmin iç duvarının kalınlaşmasını ve gebeliğin korunmasını sağlar.

Gebeliğin ikinci trimesterine girildiğinde, progesteron üretimi tamamen plasenta tarafından üstlenilir ve bu noktada β -hCG'ye olan ihtiyaç azalır. Bunun sonucu olarak, β -hCG seviyesi doğuma kadar serumda çok düşük miktarlarda bulunur. β -hCG'nin derişimindeki bu artma ve azalma döngüsü, gebelikte bulantı ve kusma semptomlarının seyrine paralellik göstermektedir. İlk trimesterde yükselen β -hCG seviyeleri, bulantı ve kusma semptomlarının yoğunlaştığı döneme denk gelirken, ikinci trimesterde β -hCG seviyelerinin düşmesiyle bu semptomlar genellikle azalır (22).

Bu teoriyi destekleyen bir diğer bulgu, β -hCG'nin alışılmışın dışında çok daha fazla miktarda dolaşımda olduğu durumlarda, örneğin çoğul gebelik ve mol hidatiform gibi durumlarda, bulantı ve kusma yakınmalarının daha uzun süreli ve şiddetli olmasıdır. Bu durumlar, β -hCG'nin gebelikte bulantı ve kusmanın oluşumunda kritik bir rol oynadığına dair önemli kanıtlar sunmaktadır. Bu sav, β -hCG seviyelerinin bu semptomlar üzerindeki etkisini vurgulayan önemli bir bulgu olarak kabul edilir.

Birçok araştırmada, hiperemesis gravidarum hastalarının serum β -hCG düzeylerinin, kontrol gruplarına göre belirgin şekilde daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (15). Ancak, hiperemesis gravidarumlu hastalar ile kontrol grubundaki gebeleri karşılaştıran çalışmalarda bu yüksek β -hCG seviyelerini doğrulayan araştırmacılar olduğu gibi, aradaki farkı bulamayan araştırmacılar da bulunmaktadır (23, 24). İlginç bir şekilde, gebeliğin ilerleyen haftalarında β -hCG seviyeleri düşmeye başlamasına rağmen, bazı kadınlarda bulantı-kusma şikayetlerinin gebelik boyunca devam etmesi, bu teorinin açıklayamadığı bir durumu işaret eder. Bu durum, farklı kadınlarda farklı β -hCG isoform patternleri olabileceğini veya β -hCG'ye bireysel yanıtta varyasyonlar olabileceğini

düşündürmektedir. Bu gözlemler, hiperemesis gravidarumun çok faktörlü bir etiyolojisi olduğunu ve yalnızca β -hCG seviyeleriyle tam olarak açıklanamayacağını ortaya koymaktadır.

Ayrıca, bazı çalışmalar trizomi 21'li gebeliklerde, β -hCG düzeylerinin yüksek olduğu durumlarda bulantı ve kusma şikayetlerinin daha fazla olduğunu belirtmiştir (25). Öte yandan, gebelikte genellikle tavsiye edilmeyen sigara içme alışkanlığının, β -hCG düzeylerini düşürdüğü gözlemlenmiş ve bu sebeple sigara içen gebelerde bulantı ve kusma şikayetlerinin daha az görüldüğü öne sürülmüştür (19). Bu durumlar, gebelikte bulantı ve kusmanın hormonal etkilerle ne kadar iç içe olduğunu ve farklı etkenlerin bu durumu nasıl etkileyebileceğini göstermektedir.

2.2.1.2. Progesteron

Progesteron, gebelik sürecinde hem tek başına hem de östrojenle birlikte bulantı ve kusmaya neden olabilecek önemli bir hormon olarak kabul edilmektedir (26). Progesteronun mide düz kaslarının kontraksiyonunu ve motilitesini azaltarak mide boşalmasını geciktirdiği, bunun sonucunda mide içeriğinin daha uzun süre midede kalmasına ve dolayısıyla bulantı hissine yol açabileceği bilinmektedir. Bu mekanizma, özellikle gebeliğin erken dönemlerinde mide ve bağırsak hareketlerindeki yavaşlamanın neden olduğu bulantı ve kusma semptomlarını açıklamak için kullanılmaktadır.

Araştırmalar, fizyolojik düzeylerdeki progesteronun bu etkilerinin yanı sıra, östrojenle birlikte çalışarak postprandial gastrik disritmi olarak bilinen durumu tetikleyebileceğini göstermektedir. Gastrik disritmi, mide kaslarının normal ritmik hareketlerinin bozulması anlamına gelir ve bu durum, mide içeriğinin karışmasını ve boşalmasını olumsuz etkileyerek bulantıya neden olabilir. Östrojenin, mide kaslarının elektriksel aktivitesini değiştirerek bu süreci daha da şiddetlendirebileceği düşünülmektedir. Bu bulgular, gebelik sırasında hormon seviyelerindeki artışın bulantı ve kusma semptomlarının gelişiminde nasıl bir rol oynadığını anlamamıza yardımcı olmaktadır (27).

Ancak, bu teorilere rağmen, bazı çalışmalarda bulantı ve kusma şikayetleri olan gebeler ile bu şikayetleri olmayan gebeler arasında serum progesteron seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (28). Bu durum, progesteronun

gebelikte bulantı ve kusma üzerindeki etkisinin bireyler arasında farklılık gösterebileceğini, hormon seviyelerinin yanı sıra diğer biyokimyasal ve fizyolojik faktörlerin de bu semptomların gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, progesteronun farklı isoformlarının ve bu isoformların bireyler üzerindeki etkilerinin de varyasyon gösterebileceği, bu yüzden tüm gebeliklerde aynı hormonal profille bulantı ve kusmanın ortaya çıkmayabileceği de bir diğer olası açıklama olarak öne sürülmektedir. Bu varyasyonlar, gebelikte bulantı ve kusma semptomlarının neden bazı kadınlarda daha şiddetli ya da uzun süreli olduğunu anlamak için önemli ipuçları sunabilir.

2.2.1.3. Tiroid Hormonları

Hiperemesis gravidarum ile anormal tiroid fonksiyon testleri arasında güçlü bir ilişki bulunduğu bilinmektedir. Normal bir gebelik sırasında, tiroid aktivitesinde fizyolojik değişiklikler meydana gelir; bunlar arasında iyot metabolizmasındaki değişiklikler, serum tiroid bağlayıcı proteinlerinde artış ve anne adayında guatr gelişimi yer alır. Erken gebelik döneminde tiroid bezinin fizyolojik olarak uyarılması da sıkça gözlemlenen bir durumdur. Gebelikte bulantı ve kusma ile ilişkili en yaygın hormonal bozukluklardan biri geçici hipertiroididir. Hipertiroidinin bulantı ve kusma ile olan ilişkisi, doğrudan tiroid bezinin aşırı çalışmasından ziyade, β -hCG'nin tiroid stimulan hormonu (TSH) ile olan moleküler benzerliğinden kaynaklanmaktadır (29). Yapılan araştırmalarda, hiperemesis gravidarum tablosundaki gebelerin yaklaşık üçte ikisinde geçici hipertiroidi geliştiği tespit edilmiştir. β -hCG ve TSH, hem yapısal olarak hem de etkileşimde bulundukları reseptörler açısından benzerlik göstermektedir. Bu benzerlik sayesinde, β -hCG'nin tiroid aktivitesini uyarabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, çalışmalar hiperemesis gravidarum hastalarında, asemptomatik kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde daha yüksek serbest tiroksin (sT4) seviyelerinin bulunduğunu göstermiştir.

Gebelikte serum serbest triiyodotironin (sT3) ve tiroksin (T4) düzeylerinde yükselme ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeylerinde düşüş gözlemlenebilmesine rağmen, bu durum genellikle belirgin klinik bulgulara yol açmaz. Fizik muayenede, guatr da dahil olmak üzere hipertiroidiye işaret eden belirtiler beklenmez. Bununla birlikte, nadir durumlarda, gebeliğin sonlandırılmasından sonra gerileyen veya

parenteral beslenme gerektirecek kadar şiddetli bulantı ve kusmaya neden olan hipertiroidi vakaları bildirilmiştir (30).

102 hiperemesis gravidarum hastasıyla yapılan bir kohort çalışmasında, katılımcıların %66'sında biyokimyasal hipertiroidizm (yüksek serbest tiroksin ve baskılanmış TSH seviyeleri) olduğu belirlenmiştir. Bu durum genellikle kendini sınırlayıcıdır ve gebeliğin 18. haftası civarında kendiliğinden düzelir (31).

Gebelik sırasında bulantı ve kusmayla sıklıkla eşlik eden geçici hipertiroidizm, genellikle ikinci trimesterin ortalarına doğru kendiliğinden gerileyebilir; bu nedenle bu durumdaki hastalara antitiroid tedavi uygulanması genellikle önerilmez. Ancak, nabız ritmi dakikada 120 atımın üzerinde seyreden (şiddetli taşikardik) hastalar ve palpabl (elle hissedilebilir) tiroid bezi bulunanlarda Graves hastalığı düşünülmelidir. Eğer Graves hastalığına dair tanı kesinleştirilirse, bu durumda antitiroid tedaviye başlanmalıdır (32).

2.2.2. Gastrointestinal Sistem

Bulantı ve kusma, çeşitli sistemlerdeki problemlerle ilişkili olarak ortaya çıkabilen bir semptom olmakla birlikte, temel olarak gastrointestinal sistemle ilgilidir. Gastrik peristaltik kasılmalar, mide fundusu ile korpus arasında bulunan gastrik pacemaker bölgesinden başlar. Bu bölgede yer alan özelleşmiş Cajal hücreleri, ritmik elektrik uyarılarının oluşturulmasından sorumludur ve bu uyarılar, mide peristaltizminin normal sıklığını belirler (33).

Bu merkezden kaynaklanan depolarizasyon ve repolarizasyon dalgalarıyla oluşturulan elektrik akımları, normal mide peristaltizmini sağlar. Gastrik peristaltizmin bozulması, yani gastrik disritmiler, bulantıya neden olur. Koch ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, farklı şiddetlerde bulantı ve kusma yaşayan gebeler üzerinde elektrogastrogram (EGG) ile gastrik myo-elektrik ritmi ölçülmüş ve hasta grubunda gastrik disritmi oranı %81 (26/32), sağlıklı gebelerde ise %12 (2/17) olarak bulunmuştur (34). Bu bulgular, bulantı ve kusmanın altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına yardımcı olur ve bu durumların yönetiminde önemli bilgiler sunar.

Ek olarak, seks steroidleri gibi hormonların, gastrik ve ince bağırsak boşalma sürelerini uzatması, kusmanın artmasına katkıda bulunuyor olabilir. Bu hormonların

gebelik süresince yüksek seviyelerde olmasına rağmen, hiperemesis gravidarumun özellikle ilk trimesterde neden daha yaygın görüldüğü tam olarak açıklanamamıştır (35). Bu durum, hormonal etkilerin zaman içinde nasıl değişebileceğine veya diğer faktörlerle nasıl etkileşime girebileceğine dair daha fazla araştırma yapılmasının gerekliliğini ortaya koyar. Bu bilinmezlik, gebelikte bulantı ve kusmanın anlaşılması ve yönetilmesi için önemli bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir.

2.2.3. Beslenme Bozukluğu

Eser element yoksunluklarının hiperemesis gravidarumun etyopatogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Ancak yapılan çalışmalar, hiperemesis gravidarumlu hastalar ile sağlıklı gebeler arasında plazma ve eritrositlerdeki çinko, bakır ve magnezyum seviyeleri açısından belirgin bir fark saptayamamıştır (36).

2.2.4. İmmünolojik Nedenler

Minagawa ve çalışma arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, gebelik süresince immün yanıtın dinamiklerinin izlenmesi amaçlanmış ve bu bağlamda gebeliğin sağlıklı bir şekilde devam etmesi için granülositlerin, doğal öldürücü (NK) hücrelerin ve ekstrasitotoksik T hücrelerinin aktivasyonunun kritik bir rol oynadığı belirlenmiştir (37). Çalışma, immün yanıtın aşırı aktivasyonunun gebelik ile ilişkili komplikasyonlara, özellikle de hiperemesis gravidarum gibi ciddi hastalıklara yol açabileceğini ortaya koymuştur. Bu bağlamda, hiperemesis gravidarum tanısı konulan hastalarda kan dolaşımındaki ve uterusunda bulunan NK hücreleri ile ekstrasitotoksik T hücrelerinin seviyelerinde belirgin bir artış gözlemlendiği bildirilmiştir. Araştırmacılar, bu bulguların, gebelik sırasında immün sistemin aşırı aktivasyonunun klinik komplikasyonlarla ilişkili olabileceğini ve özellikle hiperemesis gravidarumun patofizyolojisinde rol oynayabileceğini öne sürmektedirler. Bu çalışma, immün yanıtın gebelik sırasında hassas bir denge gerektirdiğini ve bu dengenin bozulmasının çeşitli obstetrik komplikasyonlara yol açabileceğini vurgulamaktadır.

2.2.5. Enfeksiyon

Son dönemde yapılan çalışmalar, gebelik sırasında bulantı ve kusmanın etiolojisinde giderek daha fazla önem kazanan bir mikrobiyolojik ajan olarak *Helicobacter pylori*'ye odaklanmaktadır. *H. pylori*, gram negatif, mikroaerofilik ve hareketli bir bakteridir ve mide ile onikiparmak bağırsağı üzerinde önemli patojenik etkiler gösterir. Bu bakteri, mide mukozasına kolonize olarak çeşitli inflamatuvar ve yapısal değişikliklere yol açabilir. *H. pylori*'nin patojenitesi, enfekte bireylerde akut gastrit, kronik gastrit, foliküler gastrit, gastrik ve duodenal ülserler gibi çeşitli mide ve bağırsak hastalıklarının yanı sıra gastrik adenokarsinom ve gastrik lenfoma gibi malignitelerin gelişimine neden olabilme kapasitesi ile ilişkilidir (38).

Gebelikte *H. pylori* enfeksiyonunun, özellikle bulantı ve kusma gibi semptomların ortaya çıkmasında ve şiddetlenmesinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (39). Bazı araştırmalar, *H. pylori*'nin gebeliğin erken dönemlerinde yaygın olarak görülen bulantı ve kusma şikayetleri ile hiperemesis gravidarum gibi daha şiddetli durumlar arasında olası bir bağlantı kurmuştur. Bakterinin mide mukozasında yarattığı inflamasyon ve bu inflamasyonun yol açtığı gastrik motilite bozuklukları, gebelerde gözlenen bu gastrointestinal semptomların temel mekanizmalarından biri olabilir. Ayrıca, *H. pylori* enfeksiyonunun, mide asiditesini artırarak veya hormonal dengeleri bozarak bu semptomları tetikleyebileceği düşünülmektedir (40).

Gebelikte ilişkili olarak artan steroid hormon seviyelerinin, hem humoral hem de hücrel immünite üzerinde etkisi bulunmaktadır. Ayrıca, bu hormonlar vücuttaki sıvı-elektrolit dengesini de etkileyebilir. Bu durum, gastrik asiditeyi değiştirerek subklinik *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun belirgin hale gelmesine yol açabilir. Yapılan araştırmalar, *H. pylori*'ye karşı serumda oluşan IgG türü özgül antikorların hiperemesis gravidarumlu gruplarda %90'ın üzerinde pozitiflik gösterirken, kontrol grubunda bu oranın %50'nin altında olduğunu ortaya koymuştur (41). Koçak ve arkadaşlarının benzer hasta ve kontrol grupları üzerinde yaptıkları araştırma sonuçları da *H. pylori* enfeksiyonu ile hiperemesis gravidarum arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu destekler niteliktedir. Bu bulgular, *H. pylori* enfeksiyonunun hiperemesis gravidarumun patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (42).

Araştırmacılar, gebelik süresince artan steroid hormonlarının hem humoral hem de hücrel immünite üzerindeki etkileri ile vücuttaki sıvı-elektrolit dengesi üzerinde yarattığı değişiklikler sonucu gastrik asiditeyi etkileyerek, subklinik olarak seyreden *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun klinik olarak belirgin hale gelmesine yol açabileceğini öne sürmüşlerdir (42, 43). Bu hipotez, gebelik ile ilişkili hormonal değişimlerin, mide mukozasının enfeksiyonlara karşı duyarlılığını artırarak, özellikle gebeliğin erken dönemlerinde sıkça karşılaşılan bulantı ve kusma gibi gastrointestinal semptomları şiddetlendirebileceği olasılığını gündeme getirmiştir. Literatürde, hiperemesis gravidarum tanısı konmuş gebelerde aktif *H. pylori* enfeksiyonunun varlığını belirlemek amacıyla yapılan çalışmaların sınırlı sayıda olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmalarda, tanı koymak için gastroskopik biyopsi, üre nefesi testi ve gaita antijen testi gibi çeşitli tanı yöntemleri kullanılmıştır (44). Yapılan bu araştırmalar, hiperemesis gravidarumlu gebeler ile asemptomatik sağlıklı gönüllü gebeler arasında *H. pylori* enfeksiyonunun yaygınlığı açısından anlamlı farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur.

Özellikle, gastroskopik gözlemler sonrasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemeleri ile gaita örneklerinde yapılan *H. pylori* gaita antijen testleri sonuçları karşılaştırıldığında, hiperemesis gravidarumlu gebelerde enfeksiyonun daha yaygın olduğu tespit edilmiştir (45, 46). Bu bulgular, *H. pylori* enfeksiyonunun hiperemesis gravidarum gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, *H. pylori*'nin gebelik sürecinde gastrointestinal komplikasyonların patogeneğinde olası bir etken olarak daha fazla araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Mevcut veriler, *H. pylori* enfeksiyonunun gebelikteki olumsuz etkilerinin daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi ve bu enfeksiyonun yönetimi konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Enfeksiyonun, hiperemesis gravidarumun sebebi yerine sonucu olabileceğini ileri süren görüşler de bulunmaktadır. Bu görüş, uzamış kusmanın gastrik mukozada neden olduğu hasar sonucunda *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun kolaylaşabileceği fikrine dayanır. Ancak, *H. pylori* enfeksiyonunun tedavisinin hiperemesis gravidarum semptomlarında azalmaya yol açtığına dair kanıtlar mevcuttur (47).

Golberg ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir vaka kontrol çalışmasında, hiperemesis gravidarumlu hastalarda *H. pylori* enfeksiyon oranının belirgin şekilde

yüksek olduğu ve kolonizasyonun şiddeti arttıkça semptomların da şiddetlenmeye başladığı gösterilmiştir (39). Bu bulgular, enfeksiyon ve semptomlar arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Bu bağlamda, tedaviye dirençli bulantı ve kusma ile birlikte dispeptik yakınmalar ve epigastrik ağrı şikayetleri olan gebelerde aktif *H. pylori* enfeksiyonunun araştırılması ve pozitiflik saptanması halinde, *H. pylori* eradikasyonunun tedavi seçenekleri arasında sunulması mantıklı bir yaklaşım olarak görülmektedir. Ancak, randomize kontrollü bir çalışmanın bulunmaması, gebelikte hangi tedavi yöntemlerinin optimal olduğu konusunda belirsizlik yaratmaktadır (48).

2.2.6. Psikolojik Nedenler

Hiperemesis gravidarumun etiyolojisinde hem fizyolojik hem de psikososyal faktörlerin etkili olabileceği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Tarihsel perspektiften bakıldığında, gebelik sırasında görülen bulantı ve kusmanın nedenlerine dair yapılan en eski açıklamalardan biri, psikanalitik teoriye dayanmaktadır. Psikanalistler, bu durumu konversiyon veya somatizasyon bozukluğu olarak yorumlamışlar ve gebeliği, özellikle konversiyon bozukluğu gibi çeşitli psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasını kolaylaştıran bir durum olarak değerlendirmişlerdir (49). Bu görüşe göre, gebelik sırasında yaşanan fiziksel semptomlar, bilinçdışı psikolojik çatışmaların bir yansıması olarak ortaya çıkabilir. Chou ve çalışma arkadaşlarının yaptığı bir araştırma ise, hiperemesis gravidarum ile planlanmamış gebelik, algılanan stres ve psikososyal uyum arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (50). Bu çalışmada, gebelikte bulantı ve kusma ile psikososyal uyum arasında negatif bir korelasyon saptanmış, yani psikososyal uyum düşük olduğu durumlarda bu semptomların şiddetlendiği gözlemlenmiştir. Özellikle, planlanmamış gebelikler ve sosyal destek yetersizliği gibi faktörlerin, bireylerde algılanan stres düzeyini artırdığı ve bu durumun psikososyal uyumu olumsuz etkilediği belirlenmiştir.

Ayrıca, literatürde yer alan diğer bazı araştırmalar da gebelikte bulantı ve kusma ile algılanan stres arasında pozitif bir korelasyon olduğunu öne sürmektedir. Bu bulgular, yüksek stres düzeylerinin gebelik sürecinde bulantı ve kusma gibi semptomların şiddetlenmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (51).

Sonuç olarak, hiperemesis gravidarumun etiyolojisinde hem fizyolojik hem de psikososyal faktörlerin rol oynayabileceği ve bu durumun multidisipliner bir yaklaşımla ele alınması gerektiği anlaşılmaktadır. Psikososyal faktörlerin dikkate alınması, hiperemesis gravidarumun yönetiminde daha bütüncül ve etkili bir tedavi planı oluşturulmasına katkı sağlayabilir.

2.2.7. Genetik

Fejzo ve çalışma arkadaşlarının gerçekleştirdiği araştırma, gebelikte bulantı ve kusmanın genetik yatkınlıkla bağlantılı olduğunu güçlü bir şekilde ortaya koymuştur. Bu araştırma, bir kadının annesi veya kız kardeşi gebelikleri sırasında bulantı ve kusma yaşamışsa, bu durumun kadının kendisi için de bir risk faktörü oluşturduğunu belirtmektedir. Özellikle, monozigotik (tek yumurta) ikizler üzerinde yapılan incelemeler, bu ikizlerde gebelik sırasında bulantı ve kusma şikayetlerinin, ikiz olmayan kız kardeşlere kıyasla daha yaygın olduğunu göstermiştir (52). Bu bulgu, genetik faktörlerin gebelikte bulantı ve kusma şikayetlerinin ortaya çıkmasında önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca, araştırma, bulantı ve kusma yaşayan hastaların aile üyeleri arasında da bu durumun daha sık görüldüğünü tespit etmiştir, bu da ailevi genetik bir yatkınlığın varlığına işaret etmektedir. Araştırmada ayrıca, belirli etnik gruplar arasında bu tür şikayetlerin daha yaygın olduğu belirlenmiş, bu durum genetik yatkınlığın rolünü daha da güçlendiren bir bulgu olarak öne çıkmıştır (53). Bu tür bulgular, gebelikte bulantı ve kusmanın yalnızca çevresel faktörler veya bireysel sağlık durumlarıyla değil, aynı zamanda kalıtsal genetik faktörlerle de yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bilgiler, gebelikte bulantı ve kusma durumunun anlaşılması ve yönetimi için genetik bileşenleri de dikkate alarak daha kapsamlı yaklaşımlar geliştirilmesine yardımcı olabilir. Genetik yatkınlığın bu tür semptomların ortaya çıkmasındaki rolünün daha iyi anlaşılması, risk altındaki bireylerin daha etkili bir şekilde izlenmesini ve gerektiğinde erken müdahale edilmesini sağlayabilir.

2.3. HİPEREMEZİS GRAVİDARUMUN TANISI

Hiperemesis gravidarum tanısı, ilerleyen ve şiddetli kusma, hem katı hem de sıvı gıdaları tolere edememe durumu ve ketonüri varlığı gibi klinik belirtilere dayanarak konulmaktadır. Bu durum, gebelik sırasında görülen şiddetli bulantı ve kusmanın en uç formunu temsil eder. Öte yandan, gebelikte bulantı ve kusmanın genel tanısı, gebelikle ilişkili bu semptomlara neden olabilecek diğer tüm olası patolojik durumların dikkatlice dışlanmasıyla belirlenir (54). Bu süreç, sadece semptomların değerlendirilmesi ile sınırlı kalmayıp, aynı zamanda kapsamlı bir tıbbi değerlendirme ve diğer potansiyel sağlık sorunlarının ele alınmasını gerektirir.

Gebelik sırasında ortaya çıkan bulantı ve kusmanın her zaman gebelikle doğrudan ilgili olmayabileceğine dikkat çekilmektedir. Bu nedenle, bu şikayetlerle sağlık kuruluşlarına başvuran gebelerde gastroenterit, apandisit, intestinal obstrüksiyon, akut kolesistit, pankreatit, pnömoni ve akut piyelonefrit gibi diğer ciddi tıbbi durumlar da tanısız süreçte mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (6). Bu hastalıklar, gebelikle ilişkili olmayan ancak bulantı ve kusma şikayetlerini tetikleyebilen sağlık sorunlarıdır. Dolayısıyla, doğru bir tanı koyabilmek ve uygun tedavi planını belirlemek için bu olasılıkların titizlikle değerlendirilmesi ve dışlanması hayati önem taşır. Bu yaklaşımla, gebelik sırasında ortaya çıkan bulantı ve kusmanın yalnızca gebelikle ilişkili olup olmadığını belirlemek mümkün olurken, aynı zamanda gebelikle ilişkili olmayan ciddi sağlık sorunlarının da erken dönemde tanınması sağlanır. Bu, yanlış tanı ve dolayısıyla yanlış tedavi riskini minimize ederek, hem anne hem de fetus sağlığının korunmasına katkıda bulunur. Bu nedenle, gebelikte bulantı ve kusma şikayetleri olan kadınların değerlendirilmesinde kapsamlı ve dikkatli bir tıbbi yaklaşım benimsenmesi kritik öneme sahiptir.

Dirençli bulantı ve kusma şikayetiyle başvuran gebelerde, detaylı bir anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır. Ayrıca, düşünülen patolojiye yönelik olarak seçilen laboratuvar testleri de istenmelidir. Kan ve idrar tahlilleri gibi temel testlerle gebelikteki bulantı-kusmanın tanısı koymak mümkün olabilir, ancak hastalığın şiddetini belirlemek ve tedaviye verilen yanıtı değerlendirmek için skorlama testleri gibi ek araçlar da önerilmektedir (55).

Bu tür skorlama testleri, bulantı ve kusmanın yoğunluğunu, sıklığını ve bunların günlük yaşam üzerindeki etkilerini nicel olarak ölçmeye yardımcı olur. Bu

da tedavi planlarının daha objektif bir şekilde düzenlenmesine ve hasta takibinin daha etkin yapılmasına imkan tanır. Böylece, hastaların durumu hakkında daha detaylı bilgi edinilir ve gerektiğinde tedavi yaklaşımlarında değişiklikler yapılabilir.

2.3.1. Anamnez

Dirençli bulantı ve kusma şikayetiyle başvuran gebelerde alınacak anamnez oldukça geniş ve kapsamlı olmalıdır. Hastanın yaşı ve önceki gebeliklerine dair obstetrik öyküsü dikkatle sorgulanmalıdır. Özellikle, önceki gebeliklerinde kromozomal anomali olan fetüsler (trizomi 21, trizomi 13 gibi) olup olmadığı mutlaka belirlenmelidir. Ayrıca, gebelikte bulantı-kusmanın görülme sıklığını artırabilecek durumlar olan ikiz gebelik veya mol hidatiform gibi durumlar da araştırılmalıdır (56).

Bulantı ve kusmanın sıklıkla ilişkilendirildiği diğer faktörlerin detaylı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir. Bu faktörler arasında; endokrin sistem rahatsızlıkları (özellikle hipertiroidi), gastrointestinal sistem rahatsızlıkları, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, psikiyatrik nedenler, vestibüler sistem sorunları ve genetik etkenler bulunmaktadır. Ayrıca, hastanın enfeksiyon odaklarına yönelik detaylı bir anamnez alınması da önemlidir.

2.3.2. Fizik Muayene

Hiperemesis gravidarum tanısı konulurken dikkate alınması gereken başlıca bulgular arasında dehidratasyon, ketonüri, asit-baz dengesizliği, elektrolit dengesizlikleri (özellikle hipopotasemi) ve %5 veya daha fazla kilo kaybı yer alır (57). Bu bulgular, hiperemesis gravidarumun şiddetli bir klinik tablo oluşturduğunu gösteren önemli kriterlerdir. Ancak, bu semptomlarla başvuran bir gebede, bu durumun gebelik dışı diğer tıbbi durumlar nedeniyle olup olmadığının dikkatlice değerlendirilmesi gereklidir.

Gebelikte bulantı ve kusmaya neden olabilecek diğer olası durumlar arasında gastroenterit, apandisit, intestinal obstrüksiyon, akut kolesistit, pankreatit, pnömoni ve akut piyelonefrit gibi ciddi tıbbi sorunlar bulunmaktadır. Bu tür durumların dışlanabilmesi için sistemik bir fizik muayene son derece önemlidir. Fizik muayenede dikkate alınması gereken bulgular şunlardır:

- **Batın muayenesinin normal olması:** Batın bölgesinde hassasiyet, kitle veya diğer anormal bulguların olmaması,
- **Ateşin olmaması:** Gebelikte ateşin olmaması, enfeksiyonların dışlanmasına yardımcı olur,
- **Alt ve üst solunum yollarına ait enfeksiyon bulgusunun bulunmaması:** Öksürük, hırıltı, nefes darlığı gibi solunum yolu enfeksiyonu belirtilerinin olmaması,
- **İdrar yolu enfeksiyonuna dair yakınmanın olmaması:** Dizüri, sık idrara çıkma veya idrar yaparken ağrı gibi belirtilerin olmaması,
- **Laboratuvar sonuçlarının normal çıkması:** Kan ve idrar testlerinde enfeksiyon, elektrolit dengesizlikleri veya diğer anormal bulguların olmaması.

Bu bulguların tamamı normal olduğunda, bulantı ve kusmanın gebeliğe bağlı olma olasılığı güçlenir. Ancak, doğru tanıya ulaşmak ve olası diğer ciddi tıbbi durumları dışlamak için her zaman ayrıntılı bir değerlendirme yapılmalıdır. Bu kapsamlı yaklaşım, yanlış tanı ve tedavi riskini en aza indirir ve gebeliğin sağlıklı bir şekilde devam etmesini sağlar. Ayrıca, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde hem anne hem de fetus sağlığını korumak adına dikkatli bir izlem ve uygun tedavi protokollerinin uygulanması kritik öneme sahiptir.

2.3.3. Laboratuvar

Hiperemesis gravidarum için kesin tanı kriterleri henüz tam olarak belirlenmemiş olsa da, bu durumu olan hastalarda sıklıkla asit-baz dengesizliği, elektrolit bozuklukları (özellikle hipopotasemi), dehidratasyon, ketonüri, kanda aseton pozitifliği ve %5'ten fazla kilo kaybı gibi belirtiler gözlemlenir (26). Bu belirtiler, hem anne hem de fetus için ciddi sağlık riskleri oluşturabilecek bir durumu işaret eder.

Bu nedenle, hiperemesis gravidarum tanısı konulan hastaların hastaneye yatırılarak yakından izlenmesi önerilir (58). Hastanede uygulanan tedavi ve izlem, hastanın hidrasyonunun sağlanması, elektrolit dengesinin yeniden düzenlenmesi ve beslenme durumunun iyileştirilmesi gibi kritik müdahaleleri içerir. Bu yaklaşım, annenin ve fetusun sağlığını korumak, ciddi komplikasyonları önlemek ve gebeliğin

sağlıklı bir şekilde devam etmesini sağlamak amacıyla hayati öneme sahiptir.

2.3.4. Skorlama Testleri

Bulantı ve kusmanın şiddetini değerlendirmede, elektrolit değerleri, hastanın kilo kaybı, kan ve/veya idrarda aseton varlığı gibi laboratuvar araçları sıklıkla kullanılmaktadır. Bu testler, hastanın genel sağlık durumunu ve hiperemesis gravidarumun şiddetini anlamak için önemli bilgiler sağlar. Ayrıca, gebelikte bulantı ve kusmanın etkisini daha objektif bir şekilde ölçmek için ‘Pregnancy Unique Quantification of Emesis (PUQE)’ adında bir skorlama sistemi kullanılabilir. Bu sistem, hastaların bulantı ve kusma deneyimlerini günlük olarak derecelendirmelerine olanak tanır. PUQE skorlaması, üç ana bileşene dayanır: kusma sıklığı, bulantı süresi ve kusma şiddeti. Her bir bileşen belirli bir puan aralığına sahiptir ve bu puanlar toplanarak hastanın bulantı ve kusma durumunun genel bir skoru elde edilir. Bu skor, tedavi planlarının belirlenmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesi açısından yararlı bir araçtır (59).

Tablo 1. PUQE skorlama sistemi (60)

PUQE Formu: Gebeliğe Özgü Bulantı ve Kusma Miktarının Değerlendirilmesi	Puan
1. Ortalama olarak, bir günde kaç saat boyunca mide bulantısı veya rahatsızlık hissediyorsunuz?	
> 6 saat	5
4-6 saat	4
2-3 saat	3
≤1 saat	2
Hiç	1
2. Ortalama olarak, bir günde kaç kez kusuyorsunuz?	
≥7 kez	5
5-6 kez	4
3-4 kez	3
1-2 kez	2
Hiç	1
3. Ortalama olarak, bir günde kaç kez öğürüyor veya öğürmeye çalışıyorsunuz ama bir şey çıkaramıyorsunuz?	
≥7 kez	5
5-6 kez	4
3-4 kez	3
1-2 kez	2
Hiç	1
Toplam Puan (1, 2 ve 3. soruların yanıtlarının toplamı):	NVP Şiddeti
≤6	Hafif NVP
7-12	Orta NVP
≥13	Şiddetli NVP
Yaşam Kalitesi Sorusu: 0’dan 10’a kadar olan bir ölçek üzerinde, kendinizi nasıl değerlendirirsiniz?	0 (En kötü) - 10 (Gebelik öncesinde olduğu kadar iyi)

PUQE (Pregnancy Unique Quantification of Emesis) testi, gebelikte bulantı ve kusmanın şiddetini değerlendirmek için kullanılan bir ölçüm sistemidir. Bu test, hastanın son 12 saat içinde yaşadığı kusma epizodlarının sayısını, bulantı hissettiği süreyi ve öğürme ataklarının sıklığını sorgular. Her bir bileşen için belirli bir puanlama yapılır ve bu puanlar toplandığında toplam skor 3 ile 15 arasında değişir.

PUQE testinin değerlendirmesi şu şekildedir:

- **Toplam puan 3-6 arası:** Bu durumda bulantı ve kusmanın hafif düzeyde olduğu kabul edilir.
- **Toplam puan 7-12 arası:** Orta düzeyde hiperemesis gravidarum varlığından bahsedilir.
- **Toplam puan 13-15 arası:** Bu puan aralığında ağır düzeyde hiperemesis gravidarum olduğu değerlendirilir.

PUQE skorlaması, hastanın yaşadığı semptomların şiddetini objektif bir şekilde ölçmeye yarar. Yapılan çalışmalar, bu skorların hastalığın klinik sonuçları ile korele olduğunu göstermiştir (44). Böylece, PUQE testi tedavi yönetiminde ve hasta takibinde daha etkin bir şekilde kullanılabilir, hastanın durumu hakkında daha doğru ve nesnel bilgiler sağlayarak tedavi sürecini yönlendirmede önemli bir rol oynar.

2.4. HİPEREMEZİS GRAVIDARUM KOMPLİKASYONLARI

2.4.1. Anneye Ait Komplikasyonlar

Hiperemesis gravidarumda, yaşanan komplikasyonlar genellikle hastalığın şiddetine göre iki ana kategoriye ayrılır: hafif ve orta düzeyde görülen benign komplikasyonlar ile ağır hiperemesis gravidarumda görülen hayatı tehdit eden komplikasyonlar (61).

Benign komplikasyonlar şunları içerebilir:

- Kilo kaybı
- Dehidratasyon
- Malnutrisyona bağlı asidoz
- Kusmaya bağlı alkaloz
- Hipokalemi: Potasyum seviyelerinin düşmesiyle ilişkilidir.
- Kas güçsüzlüğü
- Tetani: Kas kasılmalarının şiddetli ve kontrol edilemez hale gelmesi.

- K vitamini yetmezliğine bağlı koagülasyon bozuklukları: Pıhtılaşma süreçlerinin bozulması.
- Psikolojik bozukluklar

Bu komplikasyonlar, tedavisi nispeten daha kolay olan ve genellikle destekleyici tedavi ile yönetilebilen durumlar olarak değerlendirilir. Örneğin, intravenöz sıvılar, elektrolit replasmanı, beslenme desteği ve uygun psikolojik destek, bu tür komplikasyonların yönetiminde etkili olabilir (62). Ağır hiperemesis gravidarumda ise daha ciddi ve hayatı tehdit eden komplikasyonlar ortaya çıkabilir, bu durumlar derhal müdahale gerektirir ve daha yoğun tıbbi bakımı zorunlu kılar.

Wernicke ensefalopatisi, santral pontin myelinosis (osmotik demiyelinizasyon sendromu), Mallory-Weiss yırtıkları, özofagus rüptürü, pnömotoraks, karaciğer ve böbrek yetmezliği gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar arasında yer alır (63, 64). Kusmanın süresi, bu komplikasyonların ortaya çıkma riskini tahmin etme açısından önemlidir. Özellikle, Vitamin B1 (tiamin) eksikliği ile ilişkili olan, çift görme, anormal göz hareketleri, ataksi ve konfüzyon ile karakterize edilen Wernicke ensefalopatisi büyük önem taşır ve belirtilerin başlangıcından yaklaşık 3 hafta sonra geliştiği rapor edilmiştir (65). Bu nedenle, replasman sıvılarına eklenen B vitaminleri sadece B6 (piridoksin) değil, aynı zamanda B1 (tiamin) içeren kombine preparatlar şeklinde olmalıdır.

2.4.2. Bebeğe Ait Komplikasyonlar

Gebelikte görülen hiperemesis gravidarumun fetal etkileri konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Bununla birlikte, hiperemesis gravidarum nedeniyle meydana gelen aşırı kilo kaybı ve malnutrisyonun, düşük doğum ağırlığı, antepartum hemoraji, preterm doğum ve fetal anomali gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili olma ihtimalinin sağlıklı gebelere kıyasla daha yüksek olduğunu belirten araştırmalar da mevcuttur (66). Diğer bir çalışmada ise, gebelik süresince takip edilen ve komplikasyon saptanmayan maternal ve fetal sonuçlar değerlendirildiğinde, ortalama doğum ağırlığı, doğumdaki gebelik haftası, preterm doğum oranları, Apgar skorları, perinatal mortalite ve fetal anomali oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (67).

2.5. GEBELİKTE GÖRÜLEN BULANTI KUSMANIN TEDAVİSİ

Hiperemesis gravidarumun tedavisi, semptomların ciddiyetine ve anne üzerindeki etkilerine yönelik olarak şekillendirilir. Bu durumun yönetiminde, diyet düzenlemeleri ve yaşam tarzı değişikliklerinden, vitamin takviyeleri, antiemetik ilaçlar, hipnoz ve akupunktur gibi çeşitli tedavi yöntemlerine kadar geniş bir yelpazede seçenekler bulunur. Eğer bu tedavi yaklaşımlarından yeterli yanıt alınamazsa, hastaların mutlaka hastaneye yatırılması gereklidir. Hastanede, bu hastaların sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesinin titizlikle izlenmesi ve düzenlenmesi kritik bir öneme sahiptir (68).

2.5.1. Diyet ve Yaşam Tarzı Değişikliği

Hiperemesis gravidarum (HEG), gebelik sürecinde ortaya çıkan ciddi bir durum olup, tedavi edilmediğinde anne ve fetus için önemli sağlık riskleri taşıyabilir. Bu durumun yönetiminde diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri, semptomların hafifletilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Gebelerde karbonhidrat açısından zengin, yağ ve asit içeriği düşük diyetlerin, HEG belirtilerini hafiflettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (69). Bu tür diyetlerin tercih edilmesi, mide asiditesini azaltarak bulantı ve kusma şiddetini düşürmede etkili olabilir. Ayrıca, proteinden zengin diyetlerin HEG semptomlarının kontrolünde olumlu etkileri olabileceği de literatürde belirtilmektedir. Proteinin mide boşalmasını geciktirici etkisi, mide bulantısının kontrolünde yardımcı olabilir (70).

Bunun yanında, hastaların elektrolit dengesini korumaları büyük önem taşır. Özellikle kusma sıklığının fazla olduğu hastalarda, elektrolit kaybının önlenmesi için elektrolit dengesi açısından zengin yiyecek ve içeceklerin tüketimi teşvik edilmelidir. Sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum gibi temel elektrolitlerin yeterli düzeyde alınması, hücrel fonksiyonların devamlılığı için gereklidir ve bu durum HEG'nin yönetiminde kritik bir yer tutar. Yaşam tarzı değişiklikleri de HEG tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Günlük aktivitelerin düzenlenmesi, aşırı yorgunluk ve stresin önlenmesi gibi önlemler, hastaların genel iyilik halinin korunmasına katkıda bulunabilir. Bunun yanı sıra, uyku düzeninin sağlanması, yeterli dinlenme ve hafif egzersizlerin teşvik edilmesi de HEG semptomlarının hafifletilmesine yardımcı olabilir.

Yaşam tarzı değişiklikleri, hem evde hem de iş yaşamında uygulanabilecek çeşitli düzenlemeleri kapsamaktadır. Bu değişiklikler, hastaların günlük hayatlarında daha rahat ve stressiz bir ortam sağlamayı amaçlar. Örneğin, hastaların stres kaynaklarından uzak durmalarını sağlamak için gerekli düzenlemelerin yapılması büyük önem taşır. Stres, hiperemezis gravidarum semptomlarını artırabilir, bu nedenle hastalar stres yönetimi konusunda bilgilendirilmeli ve teşvik edilmelidir. Gerekli durumlarda, hastalara psikolojik destek sağlanmalı ve bu süreçte bir psikolog veya danışmanla çalışmaları önerilmelidir. Psikolojik danışmanlık, hastaların duygusal yüklerini hafifletmelerine ve stresle başa çıkmalarına yardımcı olabilir, bu da genel sağlık durumlarının iyileştirilmesine katkıda bulunur (71).

2.5.2. Vitaminler

HEG tedavisinde vitamin desteği, semptomların hafifletilmesi ve genel sağlık durumunun iyileştirilmesi açısından önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle B vitaminleri, HEG'nin yönetiminde kritik rol oynar. B1 vitamini (tiamin) eksikliği, Wernicke ensefalopatisi gibi ciddi nörolojik komplikasyonlara yol açabilir, bu nedenle tiamin desteği HEG hastaları için hayati öneme sahiptir. Tiamin eksikliğini önlemek amacıyla, hastalara genellikle hastaneye yatış sırasında tiamin takviyesi yapılması önerilir (72).

Bunun yanında, B6 vitamini (piridoksin) de HEG semptomlarını hafifletmede etkili bir destek olarak kabul edilir. Piridoksin, özellikle bulantı ve kusmayı azaltıcı etkisiyle bilinir ve bu nedenle HEG tedavisinde yaygın olarak kullanılır (73). Piridoksin takviyesi, hem oral hem de parenteral yolla uygulanabilir ve semptomların kontrol altına alınmasında yardımcı olabilir. C vitamini ve E vitamini gibi antioksidan vitaminlerin de HEG tedavisinde destekleyici rol oynadığı düşünülmektedir. Bu vitaminler, oksidatif stresin azaltılmasına katkıda bulunarak, hücrel hasarın önlenmesine ve hastaların genel iyilik halinin korunmasına yardımcı olabilir. Ayrıca, folik asit gibi diğer B vitaminleri de gebelik sürecinde fetüsün sağlıklı gelişimi için kritik olduğundan, bu vitaminlerin yeterli düzeyde alınması sağlanmalıdır.

2.5.3. Antiemetikler

Antiemetik tedavinin erken gebelik döneminde bulantıyı azaltmada etkili olduğu ve plaseboya kıyasla üstünlük sağladığı bildirilmiştir (74). Ancak, antiemetik tedavinin fetüs üzerinde potansiyel olumsuz etkilerinden korunmak amacıyla, mümkünse 12-14. gestasyonel haftadan önce medikal tedaviden kaçınılması önerilmektedir (75). Bu dönem, fetüsün organ gelişiminin en hassas olduğu zaman dilimi olduğundan, ilaç kullanımının minimum düzeyde tutulması önemlidir.

Antiemetik tedavide yaygın olarak kullanılan başlıca ilaçlar arasında klorpromazin, proklorperazin, prometazin, trimetobenzamid, ondansetron ve droperidol bulunmaktadır (76-79). Bu ilaçların gebelikte kullanım güvenliği açısından kategorileri farklılık göstermektedir. Örneğin, ondansetronun Food & Drug Administration (FDA) tarafından gebelik kategorisi “B” olarak sınıflandırılmıştır, bu da ilacın hayvan çalışmalarında fetüse herhangi bir zararlı etkisinin olmadığını, ancak insan çalışmaları ile ilgili verilerin sınırlı olduğunu gösterir. Diğer ilaçlar ise gebelik kategorisi “C” olarak sınıflandırılmıştır, yani bu ilaçlar üzerinde yapılan hayvan çalışmaları bazı riskler ortaya koymuş olabilir, ancak insanlarda yeterli ve kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Dolayısıyla, bu ilaçların kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir ve ancak potansiyel yararın fetüse olan riskten daha ağır bastığı durumlarda tercih edilmelidir.

2.5.4. Antihistaminik ve Antikolinergik İlaçlar

Hiperemesis gravidarum tedavisinde kullanılan antihistaminik ilaçlar, antiemetik özelliklere sahip olup, gebelikte bulantı ve kusma semptomlarını hafifletmede etkili olarak değerlendirilmiştir. Antihistaminik ilaçlar arasında sıklıkla kullanılanlar arasında bukizin, siklizin, dimenhidrinat, difenhidramin, doksilamin, hidroksizin ve meklizin bulunmaktadır. Bu ilaçlar, bulantı ve kusma tedavisinde yaygın olarak tercih edilmektedir. Özellikle difenhidramin, meklizin ve dimenhidrinatın kullanıldığı çalışmalarda, bu ilaçların plaseboya kıyasla gebelik süresince bulantı ve kusmaları azaltmada daha etkili olduğu kanıtlanmıştır (80). Antihistaminik ilaçların FDA gebelik kategorisi “B” olarak sınıflandırılmıştır, bu da ilacın gebelikte kullanımının genellikle güvenli olduğu anlamına gelir. Kategori “B” ilaçlar, hayvan çalışmalarında fetüse zarar vermemiş, ancak insanlar üzerinde yeterli

Çalışma yapılmamış ilaçlardır.

Antikolinergik ilaçlar ise, bulantı ve kusma tedavisinde kullanılan bir diğerk ilaç grubudur. Bu gruptaki ilaçlar arasında disiklomin ve skopolamin yer alır. Her iki ilacın da FDA gebelik kategorisi “A” olarak belirlenmiştir, bu kategori ilacın gebelikte güvenli olduğunu ve fetüs üzerinde olumsuz etkilerinin olmadığını gösterir. Ancak yapılan çalışmalarda, disiklomin ve skopolaminin plaseboya karşı üstünlükleri kanıtlanamamıştır. Bu durum, bu ilaçların gebelikte bulantı ve kusma tedavisinde etkinliklerinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, bu ilaçların kullanımı genellikle diğerk tedavi seçeneklerine yanıt vermeyen durumlarla sınırlı kalmaktadır.

2.5.5. Motilite İlaçları (Metoklopramid)

Motilite ilaçları, hiperemesis gravidarum (HEG) tedavisinde mide boşalmasını hızlandırarak bulantı ve kusmayı hafifletmeye yardımcı olan önemli bir ilaç grubudur. Bu ilaçlar, mide ve bağırsak hareketliliğini artırarak gastrointestinal sistemin daha hızlı çalışmasını sağlar, böylece mide içeriğinin birikmesi ve buna bağılı olarak ortaya çıkan bulantı ve kusma semptomları azaltılır. Metoklopramid, HEG tedavisinde en yaygın olarak kullanılan motilite ilaçlarından biridir (81-83).

Metoklopramid, dopamin reseptör antagonistidir ve mide boşalmasını hızlandırıcı etkisi ile bilinir. Ayrıca, merkezi sinir sistemi üzerinde de etki göstererek bulantı hissini azaltır. Metoklopramid’in etkili bir antiemetik olduğu ve özellikle bulantı ve kusmanın kontrol altına alınmasında önemli rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu ilaç, genellikle diğerk tedavilere yanıt vermeyen HEG vakalarında tercih edilir.

Metoklopramid’in FDA gebelik kategorisi “B” olarak belirlenmiştir, yani hayvan çalışmalarında fetüs üzerinde olumsuz etkiler görülmemiştir, ancak insanlar üzerindeki çalışmalar yetersizdir. Bu durum, metoklopramidin gebelikte kullanımının genellikle güvenli olduğunu ancak yine de dikkatli bir değıerlendirme gerektirdiğini göstermektedir. İlacın potansiyel yan etkileri arasında huzursuzluk, uyku hali, ve nadiren ekstrapiramidal semptomlar (kas spazmları, titreme gibi) bulunmaktadır, bu nedenle kullanım sırasında hasta yakından izlenmelidir. Sonuç olarak, metoklopramid, HEG’nin yönetiminde bulantı ve kusmayı hafifletmek için etkili bir

seçenek olarak değerlendirilebilir. Ancak, tedavi planı yapılırken, hastanın genel durumu, diğer tedavilere yanıtı ve ilacın potansiyel yan etkileri dikkate alınarak metoklopramid kullanımı dikkatlice değerlendirilmelidir.

2.5.6. İntravenöz Sıvı Tedavisi

HEG tedavisinde intravenöz sıvı tedavisi, dehidratasyonun önlenmesi ve vücudun elektrolit dengesinin korunması açısından hayati bir öneme sahiptir. HEG, şiddetli ve sürekli kusma ile karakterize olduğundan, hastalar genellikle oral sıvı alımını sürdüremezler ve bu durum dehidratasyon, elektrolit dengesizlikleri ve metabolik asidoz gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu gibi durumlarda intravenöz sıvı tedavisi, vücudun ihtiyaç duyduğu sıvı ve elektrolitlerin hızla yerine konulmasını sağlar (63).

İntravenöz sıvı tedavisinde genellikle izotonik çözeltiler (örneğin %0.9 sodyum klorür) tercih edilir, çünkü bu çözeltiler vücudun sıvı ve elektrolit dengesini hızlı bir şekilde düzeltmeye yardımcı olur. Ayrıca, hipokalemi (düşük potasyum seviyeleri) gibi elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesi amacıyla intravenöz sıvılara potasyum eklenmesi de yaygın bir uygulamadır. Bu süreçte, hastanın serum elektrolit düzeyleri düzenli olarak izlenmeli ve tedavi buna göre ayarlanmalıdır.

İntravenöz sıvı tedavisi ayrıca, HEG'nin neden olduğu hipovolemi (düşük kan hacmi) ve hipotansiyon (düşük kan basıncı) gibi durumların düzeltilmesine de yardımcı olur. Sıvı tedavisi, kan hacmini artırarak organlara yeterli kan akışını sağlar ve bu sayede hem anne hem de fetüsün genel sağlık durumunun iyileştirilmesine katkıda bulunur.

Bunun yanı sıra, intravenöz sıvılara ek olarak glukoz ve vitamin takviyeleri de yapılabilir. Özellikle tiamin (B1 vitamini) eksikliğinin önlenmesi amacıyla, intravenöz sıvılara tiamin eklenmesi önemlidir (84). Tiamin eksikliği, tedavi edilmediğinde Wernicke ensefalopatisi gibi ciddi nörolojik komplikasyonlara yol açabilir.

2.5.7. Diğer Medikasyonlar

HEG tedavisinde kullanılan diğer medikasyonlar arasında diazepam, kortikosteroidler ve mirtazapin gibi ilaçlar yer almaktadır. Bu ilaçlar, HEG'nin

şiddetli semptomlarını hafifletmede ve hastaların yaşam kalitesini artırmada belirli bir rol oynamaktadır.

Diazepam: Diazepam, FDA gebelik kategorisi “D” olan, benzodiazepin grubu bir antidepresan ve anksiyolitikdir. Kategori “D” ilaçlar, gebelikte kullanılmaları durumunda fetüse potansiyel zarar verebilir, ancak bazı durumlarda faydaları risklerden daha ağır basabilir. Yapılan araştırmalarda, diazepamın HEG semptomlarını hafiflettiği ve hastanede yatış süresini kısalttığı gösterilmiştir (85, 86). Diazepam, HEG ile ilişkili anksiyete ve stresin azaltılmasında etkili olabilir, ancak fetüs üzerindeki potansiyel riskler nedeniyle kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Kortikosteroidler: Kortikosteroidler, FDA gebelik kategorisi “C” olan, antienflamatuvar, antialerjik ve immünsupresif etkileri bulunan ilaçlardır. Kategori “C” ilaçlar, hayvan çalışmalarında olumsuz etkiler göstermiş olabilir, ancak insanlar üzerindeki veriler yetersizdir. Kortikosteroidlerin HEG tedavisinde bulantı ve kusmayı azaltmadaki etkisi, beyindeki kusma merkezine doğrudan etki ederek gerçekleşir. Steroidlerin, prometazin ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, steroidlerin bulantı ve kusmayı azaltmada daha etkili olduğu bulunmuştur (87). Kortikosteroidler, diğer tedavilere yanıt vermeyen şiddetli HEG vakalarında tercih edilebilir, ancak kullanımı sırasında hem anne hem de fetüs üzerindeki potansiyel yan etkiler dikkate alınmalıdır.

Mirtazapin: Mirtazapin, FDA gebelik kategorisi “C” olan, antidepresan etkili bir ilaçtır. HEG tedavisinde antidepresan ilaçların kullanımı, özellikle şiddetli ve dirençli vakalarda semptomların hafifletilmesinde etkili olabilir. Mirtazapin, serotonerjik ve noradrenerjik sistemi modüle ederek bulantı ve kusmayı azaltabilir. Yapılan bir çalışmada, mirtazapin gibi antidepresan ilaçların HEG semptomlarını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (88). Ancak, gebelikte kullanımında potansiyel riskler nedeniyle dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır.

2.5.8. Bitkisel Tedavi

Gebelikte bulantı ve kusma semptomlarının hafifletilmesinde zencefil, alternatif bir tedavi ajanı olarak giderek daha fazla ilgi görmektedir. Zencefilin, gastrointestinal sistem motilitesini artırarak ve kemoreseptör tetikleyici zon üzerinde uyarılmayı azaltarak etkili olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmalar sayesinde,

zencefil, mide içeriğinin daha hızlı bir şekilde boşaltılmasına ve bulantı hissinin azalmasına yardımcı olabilir.

Yapılan klinik çalışmalar, zencefilin HEG tedavisinde semptomları azaltmada plaseboya üstün olduğunu ortaya koymuştur (89, 90). Bu bulgular, zencefilin güvenli ve etkili bir bitkisel tedavi seçeneği olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Zencefilin bulantı ve kusmayı hafifletici etkisi, özellikle farmakolojik tedavilere yanıt vermeyen veya ilaç kullanımı konusunda endişeleri olan gebeler için uygun bir alternatif olabilir.

Zencefil, genellikle çay, kapsül veya doğal formda tüketilebilir. Ancak, bitkisel tedavi kullanmadan önce, özellikle gebelik gibi hassas dönemlerde, bir sağlık profesyoneline danışmak önemlidir. Zencefilin yan etkileri nadirdir, ancak bazı durumlarda mide ekşimesi veya rahatsızlık gibi hafif yan etkiler görülebilir. Bu nedenle, doğru dozaj ve kullanım şekli konusunda dikkatli olunmalıdır.

2.5.9. Hipnoz Tedavisi

Hipnoz, HEG tedavisinde kullanılan alternatif yaklaşımlar arasında yer almakta ve özellikle psikolojik semptomların kontrol altına alınmasında etkili olabileceği düşünülmektedir. Hipnoz, hastanın bilinçaltına yönelik bir terapi yöntemi olarak, stres, anksiyete ve diğer psikolojik durumların yönetiminde yardımcı olabilir. Bu, HEG semptomlarının şiddetini azaltarak hastaların genel iyilik halini artırabilir.

Simon ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, hipnozun HEG hastalarında semptomların hafifletilmesinde etkili olduğu tespit edilmiştir (91). Bu çalışma, hipnozun, bulantı ve kusma gibi semptomları azaltmada kullanılabileceğini göstermektedir. Hipnoz, özellikle diğer tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen veya ek bir terapi arayan hastalar için uygun bir seçenek olabilir. Hipnoz tedavisinin etkinliği, bireysel farklılıklara bağlı olarak değişebilir ve bu nedenle her hasta için aynı düzeyde etki göstermeyebilir. Ancak, bu yöntem, psikolojik destek sağlayarak ve semptom yönetiminde katkıda bulunarak HEG'nin zorluklarını hafifletebilir.

2.5.10. Akupunktur Tedavisi

Akupunktur, geleneksel Çin tıbbının önemli bir parçası olup, mide rahatsızlıkları, bulantı ve kusma gibi semptomların tedavisinde yaygın olarak

kullanılmaktadır. Bu yöntemde, vücudun belirli noktalarına ince iğneler batırılarak enerji akışının düzenlenmesi hedeflenir. HEG tedavisinde ise akupunktur, özellikle el bileğinin iç yüzeyinde bulunan perikardium-6 (PC-6) olarak bilinen Neiguan noktasına uygulanır. Bu nokta, bileğin iç yüzeyinde, bilek kıvrımının yaklaşık 4-5 cm yukarısında (üç parmak genişliğinde) yer alır.

PC-6 noktasına uygulanan akupunktur, HEG hastalarında bulantı ve kusma semptomlarının hafifletilmesinde etkili olabilir. Yapılan bir çalışmada, akupunkturun HEG hastalarında bu semptomları anlamlı olarak azalttığı tespit edilmiştir. Ancak, aynı çalışmada akupunkturun besin alımını artırmada veya iştahı düzenlemede belirgin bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir (92).

Akupunktur, genellikle güvenli ve yan etkileri minimal bir tedavi yöntemi olarak kabul edilir. Bununla birlikte, tedavinin etkinliği, uygulayan kişinin deneyimine ve hastanın bireysel yanıtına bağlı olarak değişebilir. Akupunktur, HEG tedavisinde semptomatik rahatlama sağlamaya yönelik tamamlayıcı bir yöntem olarak değerlendirilebilir ve özellikle diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalar için uygun bir alternatif olabilir.

2.6. SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMATUAR İNDEKS (SII) SKORU

Sistemik İmmün-İnflamatuar İndeks (SII), inflamasyonun klinik tablolar üzerindeki etkisini ölçmede önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir. Bu indeks, trombosit (PLT), nötrofil (NEU) ve lenfosit (LYM) sayılarının kombinasyonu ile hesaplanır ve şu formül kullanılır: $SII = PLT \times NEU / LYM$. Yüksek SII değerleri, sistemik inflammatuar yanıtın daha şiddetli olduğunu gösterir ve bu nedenle birçok klinik durumun ciddiyetini değerlendirmede kullanılmaktadır. HEG gibi inflammatuar sürecin önemli rol oynadığı durumlarda, SII skorunun artmış olması, hastalığın daha ağır seyredebileceğini ve inflammatuar mekanizmaların bu tabloya katkı sağladığını düşündürmektedir. Özellikle HEG’de sistemik inflamasyonun varlığını göstermek adına SII, klinik yönetimde yardımcı olabilir.

2.7. SİSTEMİK İMMÜN-INFLAMATUAR YANIT İNDEKSİ (SIRI)

SKORU

Sistemik İmmün-İnflamatuar Yanıt İndeksi (SIRI), nötrofil, monosit ve lenfosit oranlarına dayanan bir inflamasyon göstergesidir. SIRI, nötrofil, monosit sayılarının lenfosit sayısına oranlanmasıyla hesaplanır ($SIRI = NEU \times MON / LYM$). Nötrofiller ve monositler, inflammatuar yanıtın öncü hücreleridir ve lenfositlerin baskılanması, inflammatuar aktivitenin yoğunluğunu gösterebilir. Yüksek SIRI seviyeleri, vücuttaki inflammatuar yanıtın şiddetini yansıtır. Hiperemezis gravidarum gibi inflammatuar durumlarda, bu skor, hastalığın klinik şiddeti ile ilişkilendirilmiş ve hastalığın seyrini öngörmede kullanılabileceği öne sürülmüştür. SIRI'nin, HEG şiddetini değerlendirmede faydalı bir araç olabileceği ve inflamasyonun bu klinik durum üzerindeki etkisini daha net bir şekilde yansıtacağı düşünülmektedir.

2.8. HEMOGLOBİN, ALBÜMİN, LENFOSİT VE TROMBOSİT

(HALP) SKORU

HALP skoru, inflammatuar yanıt ile hematopoietik sistemin entegrasyonunu değerlendiren bir göstergedir. Bu indeks, hemoglobin (HGB), albümin (ALB), lenfosit (LYM) ve trombosit (PLT) değerleri kullanılarak hesaplanır ($HALP = HGB \times ALB \times LYM / PLT$). HALP skoru, sistemik inflammatuar yanıtın yanı sıra vücuttaki beslenme durumu ve hematopoietik aktiviteyi de yansıtır. Düşük HALP değerleri, inflamasyonun artmış olduğunu ve vücuttaki rezervlerin tükenmekte olduğunu gösterebilir. Hiperemezis gravidarum durumunda HALP skorunun düşük olduğu gözlemlenmiş ve bu durum, HEG'nin şiddetini belirlemede önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir. HALP skoru, hem inflammatuar yanıtın hem de genel sağlık durumunun bir göstergesi olarak HEG'nin klinik seyrinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir.

2.9. HİPERMEZİS GRAVİDARUM ŞİDDETİ VE KETONÜRİ

HEG, gebeliğin erken dönemlerinde görülen ve aşırı bulantı ve kusmaya bağlı olarak yaşam kalitesini düşüren ciddi bir durumdur. Bu hastalıkta uzun süren kusmaların ve yetersiz sıvı alımının neden olduğu dehidrasyon, elektrolit

dengelesizlikleri ve beslenme yetersizliği, vücutun enerji kaynağı olarak yağ dokusunu kullanmaya başlamasına yol açar. Bunun sonucunda keton cisimleri oluşur ve idrarla atılır. Ketonüri, bu patolojik sürecin bir yansıması olarak ortaya çıkar ve HEG şiddeti ile doğrudan ilişkilidir.

Ketonüri varlığı, vücutun karbonhidrat rezervlerinin tükenip alternatif bir enerji kaynağına yöneldiğini ve ciddi enerji dengesizliği yaşandığını gösterir. Keton düzeyleri, HEG’de kusma sıklığı ve süresinin bir göstergesi olabileceği gibi, aynı zamanda hastanın klinik seyrinin kötüleştiiğine dair önemli bir ipucu sunar. Yapılan çalışmalarda, HEG’si olan hastalarda ketonüri varlığı, daha şiddetli semptomlarla ilişkilendirilmiştir ve hastaneye yatış gereksinimi, intravenöz sıvı tedavisi veya parenteral beslenme ihtiyacı gibi ciddi müdahalelerin gerekebileceğine işaret eder (7). Literatürdeki bazı çalışmalar da ketonüri ve hastalığın şiddetinin korele olmadığını göstermişlerdir (93).

Dolayısıyla ketonüri, HEG hastalarının klinik izleminde hastalığın şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanılabilir önemli bir biyobelirteçtir (94). Erken dönemde ketonüri tespit edilen hastalarda, sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, beslenme desteğinin artırılması ve semptomların yönetilmesi, hem annenin hem de fetüsün sağlığını korumak için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle ketonüri, HEG hastalarının değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken objektif bir ölçüt olarak klinik pratiğe entegre edilmelidir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, retrospektif olarak tasarlanmış olup, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde hiperemesis gravidarum (HEG) tanısı almış birinci trimester gebeler ile komorbiditesi olmayan sağlıklı gebeleri karşılaştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışma, 01 Ocak 2018 ile 01 Ağustos 2024 tarihleri arasında hastanede hiperemesis gravidarum tanısı almış gebelerin verilerini kapsamaktadır. Bu çalışmada, kontrol grubunda 141 katılımcı (n=141) ve HEG grubunda 150 katılımcı (n=150) yer almaktadır. Katılımcılar, dahil etme ve dışlama kriterlerine göre belirlenmiştir.

Dahil Etme Kriterleri:

- Tekil gebelik
- 1. trimester gebelik
- Komorbiditesi olmayan gebeler (Hipertansif hastalıklar, DM, üriner enfeksiyon, tiroid hastalığı, otoimmün hastalıklar, hepatit, gastrointestinal hastalıklar ve hematolojik hastalıklar vb.)
- HEG tanısı alan ve komorbiditesi olmayan 1. trimester sağlıklı gebeler

Dışlama Kriterleri:

- Komorbiditesi olan gebeler (Hipertansif hastalıklar, DM, üriner enfeksiyon, tiroid hastalığı, otoimmün hastalıklar, hepatit, gastrointestinal hastalıklar ve hematolojik hastalıklar vb.)
- Kronik hastalığı olan gebeler
- Çoğul gebelik
- Bulantı ve kusmaya neden olacak başka bir nedeni olanlar (örneğin, idrar yolu enfeksiyonu gibi).

Araştırmaya Son Verme Kriteri:

- Araştırmaya son verme kriteri, araştırma için yeterli sayının bulunmasıdır.

Verilerin Toplanması ve Değerlendirilen Parametreler

Araştırmada yer alan gebelerin yaş, gravide sayısı ve parite sayısı gibi demografik verileri kaydedilmiştir. Ayrıca hemogram parametreleri arasında hemoglobin, beyaz küre (lökosit) sayısı, nötrofil, platelet, monosit, lenfosit değerleri ile trombosit-lenfosit oranı (PLO), nötrofil-lenfosit oranı (NLO), monosit-lenfosit oranı (MLO), sistemik immün inflamatuvar indeks (SII), sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI) ve HALP (Hemoglobin-Albümin-Lenfosit-Trombosit) skoru hesaplanmıştır. İdrarda keton titresi ile ketonüri düzeyleri de kaydedilerek hiperemesis gravidarum şiddeti belirlenmiştir. Ketonüri seviyeleri, +1 ketonüri en hafif, +4 ketonüri ise en şiddetli hiperemesis gravidarum olarak kabul edilmiştir.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Verilerin analizi SPSS 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler, ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) veya yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma sahip veriler için One-Way ANOVA testi, non-parametrik dağılıma sahip veriler için ise Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Hiperemesis gravidarumun şiddeti, tam idrar tetkikinde belirlenen ketoüri seviyelerine göre sınıflandırılmıştır. İkili grup karşılaştırmalarında, parametrik dağılım gösteren veriler için bağımsız örneklem t testi, non-parametrik dağılım gösteren veriler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ile NLO, PLO, MLO, SII, SIRI ve HALP skorlarının hiperemesis gravidarum tanısındaki eşik değerleri, sensitivite ve spesifitesi hesaplanmıştır. ROC analizi ile ayrıca AUC (Eğri Altındaki Alan), sensitivite, spesifite, eşik değer, p değeri ve %95 güven aralığı (Lower Bound, Upper Bound) değerleri değerlendirilmiştir.

Hiperemesis gravidarum şiddetine göre çoklu grup analizleri gerçekleştirilmiştir. Normal dağılım gösteren parametreler için One-Way ANOVA, non-parametrik dağılım gösteren veriler için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Bu analizlerde, hiperemesis şiddetinin farklı düzeyleri (+1'den +4'e kadar ketonüri düzeyleri) dikkate alınarak, inflamatuvar belirteçler ve sistemik inflamatuvar indekslerin hiperemesis gravidarum şiddeti ile olan ilişkisi incelenmiştir.

Araştırmanın istatistiksel analizleri sonucunda, $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. ROC analizi sonuçlarına göre NLO, PLO, MLO, SII, SIRI ve HALP skorlarının hiperemezis gravidarum tanısında kullanılmasıyla ilgili sonuçlar elde edilmiştir. Bu parametrelerin sensitivite ve spesifite değerleri, hiperemezis gravidarumun klinik seyrindeki önemini belirlemeye yönelik değerlendirilmiştir.



4. BULGULAR

Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Ortalama±S.D.
Yaş (yıl)	27.8±5.6
Gebelik Haftası	9.6±2.4
Gravida	2.5±1.6
Parite	1.2±1.3
Abortus	0.3±0.8

Veriler ortalama ± standart sapma (S.D.) olarak verilmiştir. Kısaltmalar: S.D. = Standart Deviasyon.

Tablo 2, çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özelliklerini sunmaktadır. Bu tabloda, katılımcıların yaş ortalaması 27.8±5.6 yıl olarak hesaplanmıştır. Gebelik haftası ortalaması 9.6±2.4 hafta, gravida (gebelik sayısı) ortalaması ise 2.5±1.6 olarak bulunmuştur. Ortalama parite (doğum sayısı) 1.2±1.3 iken, abortus ortalaması 0.3±0.8 olarak kaydedilmiştir.

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen hematolojik parametreleri

	Ortalama±S.D.
Hb (mg/dl)	12.3±1.5
WBC ($10^9/L$)	9.6±2.7
Platelet ($10^9/L$)	250.2±63.1
Nötrofil ($\mu L/L$)	7.1±2.6
Lenfosit ($\mu L/L$)	1.8±0.7
Monosit ($\mu L/L$)	0.6±0.2

Veriler ortalama ± standart sapma (S.D.) olarak sunulmuştur. Kısaltmalar: Hb = Hemoglobin, WBC = Beyaz Kan Hücresi, S.D. = Standart Deviasyon.

Tablo 3, çalışmaya dahil edilen hematolojik parametreleri özetlemektedir. Hemoglobin (Hb) değeri ortalama olarak 12.3±1.5 mg/dl bulunmuştur. Beyaz kan hücresi (WBC) sayısı ise ortalama 9.6±2.7 ($10^9/L$) olarak ölçülmüştür. Platelet sayısı ortalama 250.2±63.1, nötrofil sayısı ortalama 7.1±2.6 ($\mu L/L$), lenfosit sayısı 1.8±0.7 ($\mu L/L$) ve monosit sayısı 0.6±0.2 ($\mu L/L$) olarak tespit edilmiştir. Veriler, ortalama ± standart sapma (S.D.) şeklinde sunulmuştur.

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların ketonüri dağılımı

Ketonüri		Sayı	Yüzde %
	Negatif	141	48.5%
	+1	25	8.6%
	+2	33	11.3%
	+3	77	26.5%
	+4	15	5.2%

Veriler frekans (Sayı) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Ketonüri seviyeleri negatif ve +1, +2, +3, +4 olarak derecelendirilmiştir.

Tablo 4, çalışmaya dahil edilen hastaların ketonüri dağılımını göstermektedir. Ketonüri seviyeleri negatif, +1, +2, +3 ve +4 olarak derecelendirilmiştir. Toplamda 141 hasta (%48.5) negatif ketonüri seviyesine sahipken, +1 ketonüri seviyesinde 25 hasta (%8.6), +2 seviyesinde 33 hasta (%11.3), +3 seviyesinde 77 hasta (%26.5) ve +4 seviyesinde 15 hasta (%5.2) bulunmaktadır.

Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların sistemik inflamatuvar indeksleri

	Ortalama±S.D.
NLO	5.21±6.13
PLO	172.94±131.71
MLO	0.44±0.47
SII	1268.6±1233.8
SIRI	3.22±4.22
HALP Skoru	34.84±16.74

Veriler ortalama ± standart sapma (S.D.) olarak sunulmuştur. Kısaltmalar: NLO = Nötrofil-Lenfosit Oranı, PLO = Platelet-Lenfosit Oranı, MLO = Monosit-Lenfosit Oranı, SII = Sistemik İmmün-İnflamatuvar İndeks, SIRI = Sistemik İnflamatuvar ve İmmün Yanıt İndeksi, HALP Skoru = Hemoglobin, Albümin, Lenfosit ve Platelet Skoru, S.D. = Standart Deviasyon.

Tablo 5, çalışmaya dahil edilen hastaların sistemik inflamatuvar indekslerini içermektedir. Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO) ortalama 5.21±6.13 olarak belirlenmiştir. Platelet-Lenfosit Oranı (PLO) ise 172.94±131.71 olarak ölçülmüştür. Monosit-Lenfosit Oranı (MLO) ortalama 0.44±0.47, Sistemik İmmün-İnflamatuvar İndeks (SII) 1268.6±1233.8 ve Sistemik İnflamatuvar ve İmmün Yanıt İndeksi (SIRI) 3.22±4.22 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, HALP Skoru (Hemoglobin, Albümin, Lenfosit ve Platelet Skoru) ortalama 34.84±16.74 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 6. Kontrol ve hiperemesis gravidarum (HEG) gruplarının demografik ve obstetrik özelliklerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=141)	HEG (n=150)	p değeri
	Ortalama±S.D.	Ortalama±S.D.	
Yaş (yıl)	27.7±5.8	28.0±5.3	0.694 ^a
Gebelik Haftası	9.5±2.4	9.8±2.3	0.236 ^b
Gravida	2.5±1.8	2.6±1.5	0.258 ^b
Parite	1.1±1.3	1.3±1.3	0.197 ^b
Abortus	0.4±0.9	0.3±0.6	0.887 ^b

Veriler ortalama ± standart sapma (S.D.) olarak sunulmuştur. p değeri, kontrol ve hiperemesis gravidarum (HEG) grupları arasındaki istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. Kısaltmalar: S.D. = Standart Deviasyon. a:Bağımsız örneklem t testi, b: Mann Whitney U testi

Tablo 6, kontrol ve hiperemesis gravidarum (HEG) gruplarının demografik ve obstetrik özelliklerinin karşılaştırılmasını içermektedir. Kontrol grubunda (n=141) yaş ortalaması 27.7±5.8 yıl iken, HEG grubunda (n=150) bu değer 28.0±5.3 yıl olarak hesaplanmıştır (p=0.694). Gebelik haftası kontrol grubunda ortalama 9.5±2.4, HEG grubunda ise 9.8±2.3 hafta olarak belirlenmiştir (p=0.236). Gravida ortalaması kontrol grubunda 2.5±1.8, HEG grubunda 2.6±1.5 olarak bulunmuştur (p=0.258). Parite ortalamaları her iki grupta da benzer olup, kontrol grubunda 1.1±1.3, HEG grubunda 1.3±1.3 olarak ölçülmüştür (p=0.197). Abortus oranları kontrol grubunda 0.4 ± 0.9, HEG grubunda ise 0.3±0.6 olarak kaydedilmiştir (p=0.887).

Tablo 7. Kontrol ve hiperemesis gravidarum (HEG) gruplarının hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=141)	HEG (n=150)	p değeri
	Ortalama±S.D.	Ortalama±S.D.	
Hb (mg/dl)	12.1±1.3	12.6±1.5	0.003^a
WBC (10⁹/L)	9.5±2.7	9.7±2.8	0.683 ^b
Platelet (10⁹/L)	249.2±59.9	251.1±66.1	0.979 ^b
Nötrofil (µL/L)	6.8±2.4	7.4±2.7	0.072 ^b
Lenfosit (µL/L)	2.0±0.7	1.6±0.6	<0.001^a
Monosit (µL/L)	0.7±0.2	0.6±0.2	0.004^b

Veriler ortalama ± standart sapma (S.D.) olarak sunulmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olan p değerleri koyu olarak gösterilmiştir. Kısaltmalar: Hb = Hemoglobin, WBC = Beyaz Kan Hücresi, S.D. = Standart Deviasyon. a:Bağımsız örneklem t testi, b: Mann Whitney U testi

Tablo 7, kontrol ve hiperemesis gravidarum (HEG) gruplarının hematolojik parametrelerinin karşılaştırılmasını içermektedir. Hemoglobin (Hb) seviyeleri kontrol grubunda ortalama 12.1±1.3 mg/dl iken, HEG grubunda bu değer 12.6±1.5 mg/dl olarak hesaplanmıştır (p=0.003). Beyaz kan hücresi (WBC) sayısı kontrol grubunda

ortalama 9.5 ± 2.7 ($10^9/L$), HEG grubunda ise 9.7 ± 2.8 ($10^9/L$) olarak ölçülmüştür ($p=0.683$). Platelet sayıları, kontrol grubunda ortalama 249.2 ± 59.9 ($10^9/L$), HEG grubunda ise 251.1 ± 66.1 ($10^9/L$) olarak belirlenmiştir ($p=0.979$). Nötrofil sayısı kontrol grubunda ortalama 6.8 ± 2.4 ($\mu L/L$), HEG grubunda ise 7.4 ± 2.7 ($\mu L/L$) olarak tespit edilmiştir ($p=0.072$). Lenfosit sayıları, kontrol grubunda ortalama 2.0 ± 0.7 ($\mu L/L$), HEG grubunda ise 1.6 ± 0.6 ($\mu L/L$) olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Monosit sayıları, kontrol grubunda ortalama 0.7 ± 0.2 ($\mu L/L$), HEG grubunda ise 0.6 ± 0.2 ($\mu L/L$) olarak kaydedilmiştir ($p=0.004$).

Tablo 8. Kontrol ve hiperemesis gravidarum (HEG) gruplarının sistemik inflamatuvar indekslerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=141)	HEG (n=150)	
	Ortalama$\pm$S.D.	Ortalama$\pm$S.D.	p değeri
NLO	4.2 $\pm$ 3.6	6.13 $\pm$ 7.7	<0.001^b
PLO	150.2 $\pm$ 86.9	194.3 $\pm$ 160.4	0.001^b
MLO	0.4 $\pm$ 0.3	0.48 $\pm$ 0.61	0.203 ^b
SII	1043.3 $\pm$ 870.3	1480.4 $\pm$ 1469.0	<0.001^b
SIRI	2.8 $\pm$ 2.7	3.62 $\pm$ 5.23	0.027^b
HALP Skoru	38.0 $\pm$ 18.7	32.7 $\pm$ 15.0	0.073 ^b

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (S.D.) olarak sunulmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olan p değerleri koyu olarak gösterilmiştir. Kısaltmalar: NLO = Nötrofil-Lenfosit Oranı, PLO = Platelet-Lenfosit Oranı, MLO = Monosit-Lenfosit Oranı, SII = Sistemik İmmün-İnflamatuvar İndeks, SIRI = Sistemik İnflamatuvar ve İmmün Yanıt İndeksi, HALP Skoru = Hemoglobin, Albümin, Lenfosit ve Platelet Skoru, S.D. = Standart Deviasyon. b: Mann Whitney U testi

Tablo 8, kontrol ve hiperemesis gravidarum (HEG) gruplarının sistemik inflamatuvar indekslerinin karşılaştırılmasını içermektedir. Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO) kontrol grubunda ortalama 4.2 ± 3.6 iken, HEG grubunda bu değer 6.1 ± 7.7 olarak hesaplanmıştır ($p<0.001$). Platelet-Lenfosit Oranı (PLO) kontrol grubunda 150.2 ± 86.9 , HEG grubunda ise 194.3 ± 160.4 olarak ölçülmüştür ($p=0.001$). Monosit-Lenfosit Oranı (MLO) kontrol grubunda ortalama 0.4 ± 0.3 , HEG grubunda ise 0.48 ± 0.61 olarak belirlenmiştir ($p=0.203$). Sistemik İmmün-İnflamatuvar İndeks (SII) kontrol grubunda 1043.3 ± 870.3 , HEG grubunda ise 1480.4 ± 1469.0 olarak tespit edilmiştir ($p<0.001$). Sistemik İnflamatuvar ve İmmün Yanıt İndeksi (SIRI) kontrol grubunda ortalama 2.8 ± 2.7 , HEG grubunda ise 3.6 ± 2.3 olarak bulunmuştur ($p=0.027$). HALP Skoru ise kontrol grubunda 38.0 ± 18.7 , HEG grubunda 32.7 ± 15.0 olarak kaydedilmiştir ($p=0.073$).

Tablo 9. Kontrol ve hiperemesis gravidarum gruplarında ketonüri dağılımı

Ketonüri		Sayı	Yüzde %
	Negatif	0	0.0%
	+1	25	16.7%
	+2	33	22.0%
	+3	77	51.3%
	+4	15	10.0%

Veriler frekans (Sayı) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Ketonüri seviyeleri negatif, +1, +2, +3 ve +4 olarak derecelendirilmiştir.

Tablo 9, kontrol ve hiperemesis gravidarum gruplarında ketonüri seviyelerinin dağılımını göstermektedir. Ketonüri seviyeleri negatif, +1, +2, +3 ve +4 olarak sınıflandırılmıştır. Negatif ketonüri seviyesi tespit edilen hasta bulunmazken (%0.0), 25 hasta (%16.7) +1 seviyesinde, 33 hasta (%22.0) +2 seviyesinde, 77 hasta (%51.3) +3 seviyesinde ve 15 hasta (%10.0) +4 seviyesinde ketonüri göstermiştir. Veriler frekans (sayı) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Tablo 10. Hiperemesis gravidarum hastalarında ketonüri seviyelerine göre demografik ve obstetrik özelliklerin karşılaştırılması

	+1 (n=25)	+2 (n=33)	+3 (n=77)	+4 (n=15)	
	Ort.±S.D.	Ort.±S.D.	Ort.±S.D.	Ort.±S.D.	p değeri
Yaş (yıl)	26.4±6.0	27.9±5.0	28.4±5.3	28.6±5.0	0.394 ^c
Gebelik Haftası	9.8±2.1	10.5±2.5	9.6±2.2	8.9±2.2	0.191 ^d
Gravida	2.5±1.6	2.3±1.2	2.7±1.5	2.6±1.3	0.695 ^d
Parite	1.2±1.4	1.0±1.1	1.4±1.3	1.4±1.2	0.475 ^d
Abortus	0.2±0.4	0.3±0.8	0.3±0.6	0.2±0.4	0.992 ^d

Veriler ortalama ± standart sapma (S.D.) olarak sunulmuştur. p değeri, ketonüri seviyelerine göre demografik ve obstetrik özelliklerin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir. Kısaltmalar: S.D. = Standart Deviasyon. c: One way ANOVA testi, d: Kruskal Wallis testi

Tablo 10, hiperemesis gravidarum hastalarında ketonüri seviyelerine göre demografik ve obstetrik özelliklerin karşılaştırılmasını içermektedir. +1 ketonüri grubunda ortalama yaş 26.4±6.0 yıl olarak hesaplanmıştır. Ketonüri seviyesi +2 olan hastaların yaş ortalaması 27.9±5.0 yıl olarak bulunmuştur. +3 ketonüri seviyesindeki hastaların yaş ortalaması 28.4±5.3 yıl, +4 seviyesindeki hastaların yaş ortalaması ise 28.6±5.0 yıl olarak tespit edilmiştir. Yaş parametresinde ketonüri seviye grupları arasındaki karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.394). Gebelik haftası açısından, +1 ketonüri grubunda ortalama gebelik haftası 9.8±2.1 hafta olarak hesaplanmıştır. Ketonüri seviyesi +2 olan hastalarda gebelik haftası ortalaması 10.5±2.5 hafta olarak bulunmuştur. +3 ketonüri grubunda gebelik haftası 9.6±2.2

hafta, +4 grubunda ise 8.9 ± 2.2 hafta olarak ölçülmüştür. Gebelik haftası parametresinde ketonüri seviye grupları arasındaki karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.191$).

Gravida değerleri açısından, +1 ketonüri grubunda gravida ortalaması 2.5 ± 1.6 olarak hesaplanmıştır. +2 ketonüri grubunda gravida ortalaması 2.3 ± 1.2 , +3 grubunda 2.7 ± 1.5 ve +4 grubunda ise 2.6 ± 1.3 olarak bulunmuştur. Gravida parametresinde ketonüri seviye grupları arasındaki karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.695$). Parite açısından, +1 ketonüri grubunda ortalama parite 1.2 ± 1.4 olarak hesaplanmıştır. +2 ketonüri grubunda parite 1.0 ± 1.1 , +3 grubunda 1.4 ± 1.3 ve +4 grubunda 1.4 ± 1.2 olarak belirlenmiştir. Parite parametresinde ketonüri seviye grupları arasındaki karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.475$). Abortus açısından, +1 ketonüri grubunda ortalama abortus değeri 0.2 ± 0.4 olarak hesaplanmıştır. +2 ketonüri grubunda abortus 0.3 ± 0.8 , +3 grubunda 0.3 ± 0.6 ve +4 grubunda 0.2 ± 0.4 olarak bulunmuştur. Abortus parametresinde ketonüri seviye grupları arasındaki karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.992$).

Tablo 11. Hiperemesis gravidarum hastalarında ketonüri seviyelerine göre hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

	+1 (n=25)	+2 (n=33)	+3 (n=77)	+4 (n=15)	p değeri
	Ort. $\pm$ S.D.	Ort. $\pm$ S.D.	Ort. $\pm$ S.D.	Ort. $\pm$ S.D.	
Hb (mg/dl)	12.2 $\pm$ 0.9	12.4 $\pm$ 1.5	12.7 $\pm$ 1.8	12.7 $\pm$ 0.9	0.526 ^c
WBC ($10^9/L$)	8.9 $\pm$ 3.0	10.0 $\pm$ 2.3	9.9 $\pm$ 2.8	9.6 $\pm$ 3.1	0.399 ^d
Platelet ($10^9/L$)	237.2 $\pm$ 45.7	253.1 $\pm$ 58.9	253.4 $\pm$ 73.0	258.5 $\pm$ 74.9	0.648 ^d
Nötrofil ($\mu L/L$)	6.6 $\pm$ 2.8	7.4 $\pm$ 2.0	7.6 $\pm$ 2.8	7.3 $\pm$ 3.1	0.396 ^d
Lenfosit ($\mu L/L$)	1.5 $\pm$ 0.6	1.8 $\pm$ 0.8	1.6 $\pm$ 0.7	1.6 $\pm$ 0.4	0.482 ^c
Monosit ($\mu L/L$)	0.6 $\pm$ 0.3	0.6 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.2	0.116 ^d

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (S.D.) olarak sunulmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olan p değerleri koyu olarak gösterilmiştir. Kısaltmalar: Hb = Hemogloblin, WBC = Beyaz Kan Hücresi, S.D. = Standart Deviasyon. c: One way ANOVA testi, d: Kruskal Wallis testi

Tablo 11, hiperemesis gravidarum hastalarında ketonüri seviyelerine göre hematolojik parametrelerin karşılaştırılmasını içermektedir. +1 ketonüri grubunda hemoglobin (Hb) değeri 12.2 ± 0.9 mg/dl olarak hesaplanmıştır. +2 ketonüri grubunda Hb değeri 12.4 ± 1.5 mg/dl, +3 grubunda 12.7 ± 1.8 mg/dl ve +4 grubunda 12.7 ± 0.9 mg/dl olarak bulunmuştur. Hb parametresinde ketonüri seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.526$). Beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, +1 ketonüri grubunda 8.9 ± 3.0 ($10^9/L$) olarak hesaplanmıştır. +2 grubunda WBC değeri

10.0±2.3 (10⁹/L), +3 grubunda 9.9±2.8 (10⁹/L) ve +4 grubunda 9.6±3.1 (10⁹/L) olarak ölçülmüştür. WBC değerleri açısından ketonüri seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.399). Trombosit (platelet) sayısı, +1 ketonüri grubunda 237.2 ± 45.7 (10⁹/L) olarak tespit edilmiştir. +2 ketonüri grubunda 253.1±58.9 (10⁹/L), +3 grubunda 253.4±73.0 (10⁹/L) ve +4 grubunda 258.5±74.9 (10⁹/L) olarak kaydedilmiştir. Platelet değerleri açısından ketonüri seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.648). Nötrofil sayısı, +1 ketonüri grubunda 6.6±2.8 (µL/L) olarak belirlenmiştir. +2 grubunda 7.4±2.0 (µL/L), +3 grubunda 7.4±2.7 (µL/L) ve +4 grubunda 7.3±3.1 (µL/L) olarak bulunmuştur. Nötrofil değerleri açısından ketonüri seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.396). Lenfosit sayısı, +1 ketonüri grubunda 1.5±0.6 (µL/L) olarak hesaplanmıştır. +2 grubunda 1.8±0.7 (µL/L), +3 grubunda 1.6±0.6 (µL/L) ve +4 grubunda 1.6±0.4 (µL/L) olarak ölçülmüştür. Lenfosit değerleri açısından ketonüri seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.482). Monosit sayısı, +1 ketonüri grubunda 0.6±0.3 (µL/L) olarak tespit edilmiştir. +2 grubunda 0.6±0.3 (µL/L), +3 grubunda 0.6±0.3 (µL/L) ve +4 grubunda 0.6±0.2 (µL/L) olarak kaydedilmiştir. Monosit değerleri açısından ketonüri seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.116).

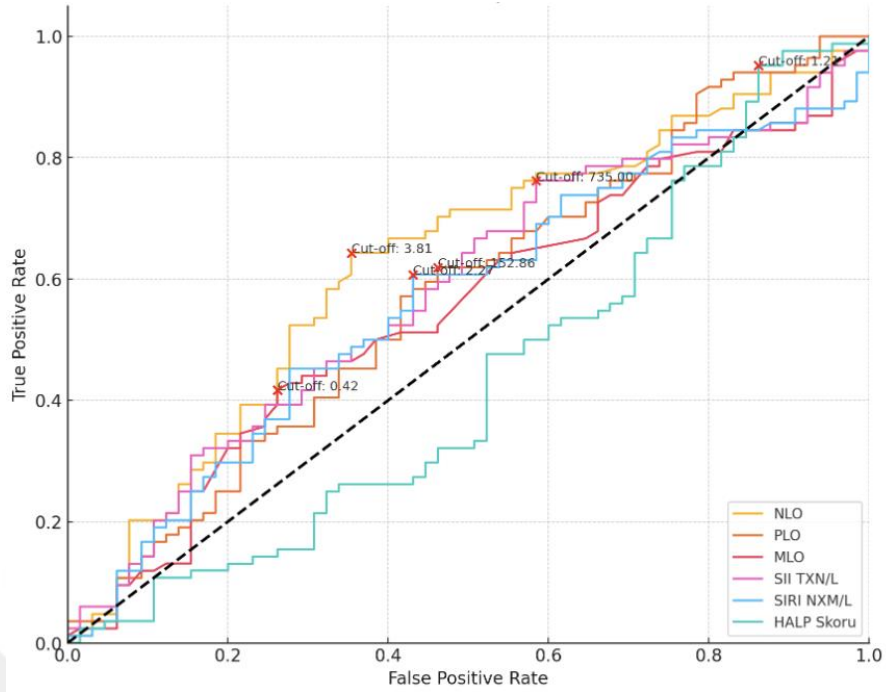
Tablo 12. Hiperemesis gravidarum hastalarında ketonüri seviyelerine göre sistemik inflamatuvar indekslerin karşılaştırılması

	+1 (n=25)	+2 (n=33)	+3 (n=77)	+4 (n=15)	p değeri
	Ort.±S.D.	Ort.±S.D.	Ort.±S.D.	Ort.±S.D.	
NLO	5.23±2.99	5.50±3.69	6.87±10.23	5.19±3.08	0.985 ^d
PLO	205.21±163.54	177.05±95.32	200.61±190.64	181.70±92.24	0.918 ^d
MLO	0.57±0.48	0.45±0.26	0.48±0.79	0.38±0.14	0.116 ^d
SII	1231.42±669.11	1320.72±754.67	1643.54±1901.31	1409.27±975.58	0.979 ^d
SIRI	3.43±2.36	3.33±2.05	3.93±7.00	2.95±2.06	0.553 ^d
HALP Skoru	32.53±16.37	28.62±12.57	34.67±15.71	29.29±12.49	0.457 ^d

Veriler ortalama ± standart sapma (S.D.) olarak sunulmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olan p değerleri koyu olarak gösterilmiştir. Kısaltmalar: NLO = Nötrofil-Lenfosit Oranı, PLO = Platelet-Lenfosit Oranı, MLO = Monosit-Lenfosit Oranı, SII = Sistemik İmmün-İnflamatuvar İndeks, SIRI = Sistemik İnflamatuvar ve İmmün Yanıt İndeksi, HALP Skoru = Hemoglobin, Albümin, Lenfosit ve Platelet Skoru, S.D. = Standart Deviasyon. d: Kruskal Wallis testi

Tablo 12, hiperemesis gravidarum hastalarında ketonüri seviyelerine göre sistemik inflamatuvar indekslerin karşılaştırılmasını içermektedir. +1 ketonüri grubunda nötrofil-lenfosit oranı (NLO) 5.23±2.99 olarak hesaplanmıştır. +2 grubunda NLO 5.50±3.69, +3 grubunda 6.87±10.23 ve +4 grubunda 5.19±3.08

olarak tespit edilmiştir. NLO açısından ketonüri seviye grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.985$). Platelet-lenfosit oranı (PLO), +1 ketonüri grubunda 205.21 ± 163.54 olarak bulunmuştur. +2 grubunda 177.05 ± 95.32 , +3 grubunda 200.61 ± 190.64 ve +4 grubunda 181.70 ± 92.24 olarak hesaplanmıştır. PLO açısından ketonüri seviye grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.918$). Monosit-lenfosit oranı (MLO), +1 ketonüri grubunda 0.57 ± 0.48 , +2 grubunda 0.45 ± 0.26 , +3 grubunda 0.48 ± 0.79 ve +4 grubunda 0.38 ± 0.14 olarak kaydedilmiştir. MLO açısından ketonüri seviye grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.116$). Sistemik immün-inflamatuvar indeks (SII), +1 ketonüri grubunda 1231.42 ± 669.11 , +2 grubunda 1320.72 ± 754.67 , +3 grubunda 1643.54 ± 1901.31 ve +4 grubunda 1409.27 ± 975.58 olarak belirlenmiştir. SII açısından ketonüri seviye grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.979$). Sistemik inflamatuvar ve immün yanıt indeksi (SIRI), +1 ketonüri grubunda 3.43 ± 2.36 , +2 grubunda 3.33 ± 0.25 , +3 grubunda 3.93 ± 7.02 ve +4 grubunda 2.95 ± 0.26 olarak hesaplanmıştır. SIRI açısından ketonüri seviye grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.553$). HALP skoru, +1 ketonüri grubunda 32.53 ± 16.37 , +2 grubunda 28.62 ± 15.27 , +3 grubunda 34.67 ± 15.71 ve +4 grubunda 29.29 ± 12.19 olarak tespit edilmiştir. HALP skoru açısından ketonüri seviye grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.457$).



Şekil 1. Sistemik inflamatuvar indekslerin ROC eğrileri

Şekil 1’de, sistemik inflamatuvar indekslerin tanısal performansını değerlendiren ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrileri gösterilmiştir. Eğriler, Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO), Platelet-Lenfosit Oranı (PLO), Monosit-Lenfosit Oranı (MLO), Sistemik İmmün-İnflamatuvar İndeks (SII), Sistemik İnflamatuvar ve İmmün Yanıt İndeksi (SIRI) ve HALP Skoru için çizilmiştir. ROC eğrileri, tanı testlerinin özgüllük ve duyarlılık değerlerini görsel olarak karşılaştırmayı sağlamaktadır.

Tablo 13. Sistemik inflamatuvar indekslerin HEG için tanısal performans özellikleri

	AUC	Sensitivite	Spesifite	Eşik Değer	p değeri	%95 Güven Aralığı	
						Lower Bound	Upper Bound
NLO	0.642	%71	%52	3.39	0.004	0.578	0.704
PLO	0.600	%66	%52	130.8	0.044	0.544	0.671
MLO	0.567	-	-	-	0.180	0.468	0.599
SII	0.619	%56	%68	946.2	0.040	0.556	0.682
SIRI	0.568	-	-	2.22	0.122	0.503	0.633
HALP Skoru	0.436	-	-	3.1	0.273	0.341	0.531

Veriler, tanısal performans özellikleri açısından sunulmuştur. Kısaltmalar: AUC = Eğri Altındaki Alan, NLO = Nötrofil-Lenfosit Oranı, PLO = Platelet-Lenfosit Oranı, MLO = Monosit-Lenfosit Oranı, SII = Sistemik İmmün-İnflamatuvar İndeks, SIRI = Sistemik İnflamatuvar ve İmmün Yanıt İndeksi, HALP Skoru = Hemoglobin, Albümin, Lenfosit ve Platelet Skoru.

Tablo 13, sistemik inflamatuvar indekslerin hiperemesis gravidarum (HEG) için tanısal performans özelliklerini göstermektedir. Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO) için AUC değeri 0.642 olarak hesaplanmıştır. NLO, %71 sensitivite ve %52 spesifiteye sahip olup, eşik değeri 3.39 olarak belirlenmiştir. Bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmiştir ($p=0.004$, %95 güven aralığı: 0.578–0.704). Platelet-Lenfosit Oranı (PLO) için AUC değeri 0.600 olarak bulunmuştur. PLO, %66 sensitivite ve %52 spesifiteye sahip olup, eşik değeri 130.8 olarak belirlenmiştir. Bu parametre için de istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmiştir ($p=0.044$, %95 güven aralığı: 0.544–0.671). Monosit-Lenfosit Oranı (MLO) için AUC değeri 0.567 olarak hesaplanmıştır. Ancak bu parametrede istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir ($p=0.180$, %95 güven aralığı: 0.468–0.599). Sistemik İmmün-İnflamatuvar İndeks (SII) için AUC değeri 0.619 olarak belirlenmiştir. SII, %56 sensitivite ve %68 spesifiteye sahip olup, eşik değeri 946.2 olarak hesaplanmıştır. Bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmiştir ($p=0.040$, %95 güven aralığı: 0.556–0.682). Sistemik İnflamatuvar ve İmmün Yanıt İndeksi (SIRI) için AUC değeri 0.568 olarak bulunmuş ve eşik değeri 2.22 olarak belirlenmiştir. Ancak bu parametrede istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır ($p=0.122$, %95 güven aralığı: 0.503–0.633). HALP Skoru için AUC değeri 0.436 olarak hesaplanmıştır. HALP Skoru için eşik değeri 3.1 olarak belirlenmiş ve bu parametrede istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır ($p=0.273$, %95 güven aralığı: 0.341–0.531).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, hiperemesis gravidarum tanılı olgular ile sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grubu arasında öncelikle demografik ve obstetrik özelliklerin benzer düzeyde olduğu, yani yaş, gebelik haftası, gravida, parite ve abortus sayıları açısından belirgin bir farklılaşma olmadığı saptanmıştır. Ancak, hematolojik parametreler ve inflammatuar indeksler incelendiğinde, hiperemesis gravidarum hastalarının bazı önemli değişkenler yönünden istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir. Özellikle nötrofil-lenfosit ve platelet-lenfosit oranlarındaki artış, bu klinik tablonun gebelikte olağan kabul edilebilecek değişikliklerin ötesine geçen bir inflammatuar yanıtla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, sistemik inflammatuar indeks değerlerinin yüksek seyretmesi, hiperemesis gravidarumun immün sistemin hücresel düzeydeki adaptasyon mekanizmalarını etkilediğini düşündürmektedir. Bu tablo, ilgili hasta grubunda lenfosit ve monosit düzeylerindeki azalmalar ile desteklenmekte, hemoglobin değerlerinde saptanan artış ise belki de metabolik dengenin bozulduğu erken gebelik döneminde dokuların oksijenasyon ihtiyacına yönelik bir uyum yanıtını yansıtmaktadır. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, hiperemesis gravidarumun yalnızca şiddetli bulantı-kusma ile sınırlı kalmayıp, erken gebelikte kompleks bir inflammatuar ve hematolojik düzensizlik profili oluşturabileceğini gösterir.

Beyazıt ve arkadaşlarının 2017 tarihli çalışmasında, hiperemesis gravidarum hastalarında kontrol grubuna göre nötrofil-lenfosit oranının (HEG: 3.2, Kontrol: 2.1) ve platelet-lenfosit oranının (HEG: 143.7, Kontrol: 93.1) belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir (95). Bu veriler, bizim çalışma sonuçlarımızla paralellik göstermektedir; nitekim biz de HEG grubunda nötrofil-lenfosit oranını kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptamış (HEG: 6.13 ± 7.7 , Kontrol: 4.2 ± 3.6) ve platelet-lenfosit oranında da benzer bir farklılaşma (HEG: 194.3 ± 160.4 , Kontrol: 150.2 ± 86.9) saptamış bulunmaktayız. Her iki çalışma, MPV ve RDW gibi kırmızı hücre ve trombosit dağılım genişliği parametrelerinde anlamlı bir farklılığa rastlamazken, nötrofil ve lenfosit dengesindeki bozulmanın hiperemesis gravidarum patofizyolojisindeki subklinik inflammatuar sürece işaret ettiğini göstermektedir. Bu numerik benzerlikler, gerek Beyazıt ve ark.'nın gerekse bizim bulgularımızın,

hiperemezis gravidarumda basit hematolojik indekslerin klinik değerlendirmede yararlı olabileceğini, inflamasyonun bu tabloda rol oynadığını ve basit, ulaşılabilir hematolojik parametrelerle klinik tanı ile ilişkilendirilebileceğini gl bir biçimde desteklemektedir.

Bu bağlamda, NLO ve PLO, çeşitli inflamatuvar ve neoplastik hastalıklarla ilişkilendirilen basit, ucuz ve etkili inflamasyon belirteçleri olarak değerlendirilebilir (96). Son alışmalar, NLO ve PLO değerlerinin ülseratif kolit, tubo-ovaryan apse, ailesel Akdeniz ateşi, brusella artriti ve kolorektal kanserin tanı ve prognozu ile gl bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (97-100). PLO değişiklikleri HEG hastalarında literatürde sınırlı sayıda çalışma olmakla birlikte, yakın zamanda yapılan iki alışma, HEG hastalarında NLO seviyelerinin arttığını ve korele olduğunu göstermiştir (101, 102).

HEG patofizyolojisinde inflamasyonun rolü ř anda net olmamakla birlikte, subklinik inflamasyona eşlik eden oksidatif stresin önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Kaplan ve ark. (103), HEG hastalarında inflamasyonun bir göstergesi olarak serum sitokin düzeylerini değerlendirmiş ve birçok hücre türü tarafından üretilen pleiotropik bir inflamatuvar sitokin olan TNF-'nın serum düzeylerinin, HEG hastalarında sağlıklı gebe ve gebe olmayan kadınlara kıyasla arttığını bulmuştur. Engin-Ustun ve ark. (104) tarafından yapılan yakın tarihli bir çalışmada, HEG hastalarında serum vaspin ve CRP düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. İnsülin duyarlılığını artırıcı etkileri olan yeni bir adipokin olan vaspin, pro-inflamatuvar bir sitokin olarak işlev görür ve CRP düzeylerindeki artışla birlikte vaspin düzeylerinin yükselmesi, HEG'nin inflamatuvar bir bozukluk olduğuna dair görüşü desteklemektedir (105). Bu inflamatuvar belirteçlerin HEG patogenezindeki iyi bilinen rollerine rağmen, literatürde HEG patogenezinde hematolojik belirteçlerin rolünü tanımlayan veriler oldukça sınırlıdır.

HEG gelişimi ile inflamasyon arasındaki bağlantı tam olarak anlaşılamamış olsa da, HEG hastalarındaki inflamasyon belirteçleri üzerine yapılan çalışmalar arasında gl ilişkiler olduğu öne srlmştur (9, 101, 102). Araştırmalar, HEG'nin, ntrfller, lenfositler ve trombositlerin inflamatuvar sitokinler salarak katıldığı inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ve immünolojik yanıtlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (106). Son alışmalar, tam kan sayımından elde edilen sistemik

inflamasyon belirteçlerinin, NLO, PLO, RDW, MPV ve PCT gibi, koroner arter, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar, preeklampsi ve jinekolojik ya da gastrointestinal maligniteler dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda prognostik ve prediktif değerlere sahip olduğunu göstermiştir (107-109). HEG’de inflamasyon belirteçlerinin önemini değerlendiren çeşitli çalışmalar sunulmuştur (95, 110). HEG ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki daha önce araştırılmış olsa da, çalışmamız bu belirteçler ile ketonüri arasındaki ilişkiyi içermesi bakımından literatüre önemli katkı sağlamaktadır (95). NLO ve PLO, inflamasyon belirteçleri olarak da kullanılmaktadır ve inflamasyonla ilişkili hastalıklarda incelenmiştir (96, 111, 112). NLO ve PLO değerleri, HEG hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (95, 110). Beyazıt ve ark. tarafından yapılan bir korelasyon çalışmasında ise, NLO-PLO ile WBC arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır (95).

Ketonüri, şiddetli HEG’nin tanısında kullanılan bir parametredir, ancak hastalığın şiddeti ile ketonüri derecesi arasındaki ilişki net değildir. Çeşitli çalışmalar, hastalık şiddeti ile ketonüri derecesi arasındaki olası bağlantıları incelemiştir (113, 114). Şiddet, tekrar yatış oranı (115) ve hastanede kalış süresinin 4 gün veya daha uzun olması gibi kriterlere göre belirlenmiştir (114, 115). Ancak, ketonüri ile uzamış hastanede kalış süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Diğer çalışmalar da ketonüri derecesi ile HEG şiddeti arasında tekrar yatış açısından anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Bununla birlikte, HEG’li ve HEG’siz hastaları karşılaştıran bir çalışma, hiperemesis grubunda ketonüri düzeyinin daha yüksek olduğunu ve daha uzun hastanede kalış süresinin daha yüksek ketonüri seviyeleriyle ilişkili olduğunu bildirmiştir (116).

Çintesun ve arkadaşlarının 2019 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada, hiperemesis gravidarum hastalarında nötrofil-lenfosit oranı (HEG: 5.35; Kontrol: 3.41) ve platelet-lenfosit oranı (HEG: 170; Kontrol: 123) anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, lenfosit değerlerinin kontrol grubunda daha yüksek (HEG: 1.71; Kontrol: 2.19) olduğu gösterilmiştir (94). Bu bulgular, bizim çalışmamızda da gözlemlenen sonuçlarla oldukça uyumludur. Nitekim biz de HEG grubunda nötrofil-lenfosit ve platelet-lenfosit oranlarını belirgin şekilde artmış, lenfosit sayısını ise daha düşük saptamıştık. Ancak Çintesun ve ark.’nın ketonüri şiddeti ile RDW

arasında pozitif bir ilişki kurması, bizim verilerimizden ayrılmaktadır; biz ketonüri derecesine göre bu tür bir farklılaşma saptamadık. Bu ayrım, hasta popülasyonundaki özellikler ya da örneklem boyutları gibi faktörlere bağlı olabilir. Genel olarak bakıldığında, her iki çalışma da HEG patogenezinde subklinik inflamasyonun rolüne işaret eden, nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit dengesi üzerinden değerlendirilebilen basit hematolojik indekslerin klinik pratikte yararlı olabileceğini desteklemektedir.

Soysal ve arkadaşlarının çalışması, hiperemesis gravidarum olgularında nötrofil-lenfosit, platelet-lenfosit ve monosit-lenfosit oranlarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, ayrıca ketonüri derecesi arttıkça bu inflamatuvar indekslerin de yükseldiğini ortaya koymaktadır (7). Bu veriler, bizim çalışmamızda saptadığımız nötrofil-lenfosit ve platelet-lenfosit oranındaki anlamlı artışlarla uyumlu görünmektedir. Ancak, kendi bulgularımız ketonüri şiddetiyle monosit-lenfosit oranı veya diğer inflamatuvar indeksler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemiştir; bu noktada Soysal ve ark.'nın monosit-lenfosit oranı (MLO) ve ketonüri şiddeti arasındaki güçlü ilişki bizim sonuçlarımızda gösterilemedi. Ayrıca, Soysal ve ark. ketonüri seviyesini yalnızca tanısal bir kriter olarak ele almakla kalmayıp inflamasyon şiddetinin bir göstergesi olarak da değerlendirmişken, bizim verilerimizde ketonüri düzeyinin bu parametrelerle anlamlı bir korelasyon göstermemesi, hasta popülasyonundaki farklılıklar, örneklem büyüklüğü, çalışma deseni ya da klinik değişkenlere bağlı olabilir. Bu nedenle, her iki çalışma subklinik inflamasyonun hiperemesis gravidarumda rol oynadığını desteklerken, ketonüri düzeyi ve monosit-lenfosit oranı gibi parametrelerin kullanımındaki farklar daha ileri, kapsamlı ve prospektif araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Bayram ve arkadaşlarının 2022 tarihli çalışması, hiperemesis gravidarumun (HEG) inflamatuvar temelini vurgulamakta ve özellikle HALP skoru ile Sistemik İmmün-Inflamatuvar İndeks (SII) gibi yeni tanımlanan parametrelerin, HEG varlığı ve şiddetinin belirlenmesinde değerli olabileceğini göstermektedir (10). Bu araştırmada, HEG olgularında HALP skorunun belirgin biçimde azalması, SII değerlerinin ise artış göstermesi, subklinik inflamasyon ve beslenme durumundaki bozulmanın hastalığın ciddiyetiyle paralel ilerlediğini düşündürmektedir. Bizim bulgularımız da benzer şekilde, klasik inflamatuvar belirteçlerin (NLO, PLO gibi) yanı sıra, daha yeni

parametrelerin (örn. SII, SIRI ve HALP) HEG patofizyolojisini anlamada yardımcı olduğunu ortaya koymaktadır. Bayram ve arkadaşlarının elde ettiği sonuçlar, özellikle şiddetli HEG olgularında inflamasyonun daha belirgin olduğunu ve bu durumu saptamak için laboratuvar verilerinin klinik skorlamalarla (PUQE indeksi gibi) birleştirilmesinin değerli bir yaklaşım olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda ketonüri seviyelerinin kullanılması, literatüre bu konuda paralel bir katkı sunmaktadır. Bu doğrultuda, HALP skoru gibi yeni inflamatuvar-nütrisyonel indekslerin, HEG yönetiminde erken dönemde risk belirleme ve tedavi stratejilerinin şekillendirilmesinde potansiyel bir araç olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

Beser ve arkadaşlarının 2023 yılındaki çalışmasında, hiperemesis gravidarum hastalarında ketonüri artışı ile NLO, PLO ve SII gibi inflamatuvar indekslerin anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir. Örneğin, ketonüri +1 düzeyinde median NLO değeri yaklaşık 3.37 iken, +4 düzeyinde bu değer 4.77'ye yükselmiş; PLO ise +1 düzeyinde ortalama 126.1'den +4 düzeyinde 179'a ulaşmıştır (117). SII değeri de benzer şekilde +1 ketonüri grubunda ortalama ~803 iken, +4 grubunda yaklaşık 1177'ye yükselmiştir. Ancak bu yüksekliğe rağmen, SII'nin ciddi HEG olgularını belirlemede %59 sensitivite ve %59 spesifite gibi görece düşük tanısal performans sergilediği ifade edilmiştir. Bizim bulgularımızla karşılaştırıldığında, biz de HEG grubunda NLO ve PLO artışını benzer şekilde gözlemlerken, SII'nin prognostik değerinde sınırlı bir rol tespit ettik. Özellikle NLO artışı her iki çalışmada da HEG hastalarında belirgin, Beser ve ark.'nın verileri NLO'nin ketonüri şiddetiyle lineer bir artış sergilediğini sayısal olarak da ortaya koymaktadır (3.37'den 4.77'ye). Benzer şekilde PLO'de de ketonüri düzeyi yükseldikçe anlamlı bir artış görülmesi (126.1'den 179'a) bizim çalışmamızın sonuçları ile çelişmektedir. Bizim çalışmamızda ketonüri şiddeti ile NLO ve PLO seviyeleri arasında belirgin bir ilişki gözlemlenmemiştir. Bu farkın, hasta popülasyonundaki farklılıklar, örneklem büyüklüğü veya çalışmada kullanılan yöntemlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, Beser ve ark.'nın çalışması SII'nin klinik kullanıma entegrasyonunu güçleştiren düşük sensitivite ve spesifite değerlerini sayısal olarak ortaya koyarak, tek bir inflamatuvar indeksin HEG şiddetini belirlemede yetersiz kalabileceğini göstermektedir. Bu sayısal veriler, her iki çalışmanın da HEG'de subklinik inflamasyonun varlığını

desteklediğini, ancak klinik pratikte daha yüksek öngörü gücü için farklı indekslerin ve parametrelerin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Yıldırım ve arkadaşlarının 2023 yılındaki çalışmasında, hiperemesis gravidarum (HEG) tanılı 83 gebe ile 100 sağlıklı gebeden oluşan kontrol grubu karşılaştırılmış, özellikle kombine sistemik inflamatuvar indekslerin (SII, SIRI, AISI) ve diğer inflamasyon belirteçlerinin HEG varlığı ve şiddetini öngörmedeki rolleri incelenmiştir (118). Çalışma sonucunda, HEG grubunda nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve platelet-lenfosit oranı (PLO) gibi klasik inflamatuvar parametrelerin yanı sıra SII, SIRI ve AISI değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Örneğin, kontrol grubunda ortalama NLO değeri 3.31 ± 1.01 iken, HEG grubunda bu değer 4.02 ± 1.75 'e yükselmiştir. Benzer şekilde, SII indeksi kontrol grubunda ortalama 821.05 ± 118.08 iken, HEG grubunda 985.64 ± 138.21 'e çıkmış, SIRI ise kontrol grubunda ortalama 2.77 ± 0.64 iken HEG grubunda 3.62 ± 0.71 'e ulaşmıştır. HEG şiddetinin değerlendirilmesinde de benzer bir eğilim gözlenmiştir. Hafif HEG grubunda ortalama SII değeri 574.98 ± 95.83 iken, bu değer orta şiddetli grupta 952.65 ± 152.71 'e, ağır grupta ise 1218.73 ± 174.1 'e yükselmiştir. NLO ise hafif grupta 2.84 ± 0.75 'ten ağır grupta 4.71 ± 1.77 'ye kadar artış göstermiştir. Yıldırım ve ark.'nın ROC analizleri, NLO ve özellikle SIRI indeksinin HEG'nin varlığı ve şiddetini öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bir tanısal güce sahip olduğunu göstermiştir. Örneğin, SIRI'nin ağır HEG öngörüsünde AUC değeri 0.785 (duyarlılık %82, seçicilik %68) olarak bulunmuş, bu da SIRI'nin HEG şiddetinin saptanmasında oldukça güçlü bir belirteç olabileceğini işaret etmiştir. Bizim bulgularımızla karşılaştırıldığında, Yıldırım ve ark.'nın çalışması, sadece NLO ve PLO gibi temel inflamatuvar oranların değil, aynı zamanda SII, SIRI ve AISI gibi kombine inflamatuvar indekslerin de HEG'de subklinik inflamasyonun derecesini yansıtabileceğini ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamızda NLO değerinin HEG grubunda kontrol grubuna göre (6.13'e karşılık 4.2) daha yüksek olduğu, benzer şekilde PLO'nin de HEG grubunda anlamlı şekilde arttığı (194.3'e karşılık 150.2) görülmüştür. Ayrıca, SII (1480.4'e karşılık 1043.3) ve SIRI (3.62'ye karşılık 2.8) indekslerinde de HEG grubunda belirgin bir artış gözlemlenmiştir. Yıldırım ve ark.'nın sayısal verileri, bu eğilimin hem daha kapsamlı inflamatuvar indeksler (SII, SIRI, AISI) hem de hastalığın şiddeti açısından da geçerli olabileceğini

göstermektedir. Sonuç olarak, Yıldırım ve ark.'nın çalışması, subklinik inflamasyonun HEG patofizyolojisindeki rolünü desteklerken, SIRI gibi kombine indekslerin özellikle HEG şiddetinin tahmininde klinik olarak yararlı olabileceğine işaret etmektedir.

Bu çalışma, retrospektif bir tasarıma sahip olması nedeniyle, elde edilen verilerin prospektif olarak izlenmesi veya müdahalelerin etkinliğinin araştırılması imkânını kısıtlamaktadır. Tek bir merkezde yürütülmüş olması, elde edilen sonuçların farklı hasta popülasyonları, coğrafi bölgeler veya sağlık hizmeti sunum koşullarına genellenmesini güçleştirebilir. Ayrıca, araştırmada kullanılan veriler, elektronik hasta kayıtlarından ve rutin laboratuvar sonuçlarından elde edildiğinden, bu durum bazı potansiyel karıştırıcı faktörlerin (örneğin beslenme durumu, stres faktörleri veya ilave subklinik enfeksiyonlar) tam anlamıyla kontrol edilememesine yol açmıştır. Hiperemesis gravidarum şiddetinin yalnızca ketonüri seviyesi üzerinden değerlendirilmesi, klinik tablonun subjektif semptomları veya diğer biyokimyasal göstergeler göz önüne alınmadığında, durumun tam kapsamını yansıtmada sınırlı kalabilir. Son olarak, dahil etme ve dışlama kriterleri nedeniyle çalışma popülasyonunun belirli hasta gruplarını hariç tutması, elde edilen sonuçların daha geniş bir hasta evrenine uygulanabilirliğini sınırlayabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, ilk trimesterde hiperemesis gravidarum (HEG) tanısı almış gebelerde inflammatuar yanıtı yansıtan basit hematolojik parametreler ve kombine inflammatuar indekslerin klinik belirteç olarak kullanılabilirliği kapsamlı şekilde incelenmiştir. Bulgularımız, HEG grubunda kontrol grubuna kıyasla nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (PLO), monosit-lenfosit oranı (MLO) gibi geleneksel inflammatuar indekslerin yanı sıra, Sistemik İmmün-İnflammatuar İndeks (SII), Sistemik İnflammatuar Yanıt İndeksi (SIRI) ve HALP skorunun da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılaştığını ortaya koymuştur. Bu farklılıklar, HEG'nin altındaki subklinik inflammatuar süreçlerin klinik yansımalarıyla uyumlu görünmektedir.

Özellikle NLO, PLO, MLO, SII, SIRI ve HALP skorlarının HEG tanısında belirli duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip olması, bu parametrelerin basit, rutin kan testlerinden elde edilebilen, non-invaziv ve maliyeti düşük belirteçler olarak klinik uygulamalarda yararlı olabileceğini göstermektedir. ROC analizi sonucunda elde edilen eğri altındaki alan (AUC) değerleri, söz konusu parametrelerin HEG'nin erken tanı ve şiddet tayininde yardımcı rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

Lenfosit ve monosit sayılarının dengesi, nötrofil artışı, trombosit-lenfosit dengesindeki bozulma gibi hematolojik değişkenler, HEG'deki inflammatuar yanıtı anlamada önemli ipuçları sunmaktadır. SII ve SIRI gibi yeni tanımlanan kombine indeksler, yalnızca tek bir hücre popülasyonuna odaklanmaktansa, birden fazla hücresel komponenti dikkate aldığından inflammatuar yanıtın daha bütüncül bir resmini sunabilir. Bu yaklaşım, HEG'nin yalnızca şiddetli bulantı-kusma tablosu değil, aynı zamanda sistemik düzeyde inflammatuar bir süreç içerdiğini desteklemektedir.

Çalışmamızın sonuçları, ilk trimesterde ortaya çıkan HEG olgularında rutin tam kan sayımından elde edilebilen basit hematolojik göstergelerin ve kombine inflammatuar indekslerin klinik karar verme sürecinde ek destek sağlayabileceğini göstermektedir. Bu parametreler, HEG'nin erken dönemde tanısının konulması, hastaların izlenmesi, tedaviye yanıtın takibi ve potansiyel komplikasyonların önlenmesi açısından değerli olabilir. Ancak, bu verilerin daha geniş hasta

popölasyonlarında, çok merkezli ve prospektif olarak tasarlanmış çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Böylelikle, HEG yönetiminde inflamatuvar belirteçlerin rolü daha net ortaya konacak ve klinik pratiğe daha etkin bir şekilde entegre edilmesi mümkün hale gelecektir.

Bu alışma, hiperemezis gravidarum (HEG) olgularında hematolojik ve inflamatuvar belirteçlerin tanı, şiddet belirleme ve prognostik değerlendirmede yardımcı olabileceğine işaret etmektedir. Ancak, elde edilen bulguların klinik uygulamalarda daha etkin bir şekilde kullanılabilmesi için aşağıdakilerin dikkate alınmasını öneriyoruz:

- 1. Prospektif, Çok Merkezli alışmalar:** alışmamız retrospektif olarak tasarlanmıştır. İleriye dönük ve çok merkezli, geniş katılımlı kohort çalışmaları, hematolojik ve inflamatuvar parametrelerin HEG'deki tanısal ve prognostik değerini daha güçlü kanıtlarla destekleyecektir.
- 2. Ek Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerin Dahil Edilmesi:** HEG şiddetini sadece ketonüri düzeyi yerine, ek klinik skorlar, beslenme durumu değerlendirmeleri, elektrolit dengesi, karaciğer fonksiyon testleri ve CRP, IL-6, TNF- α gibi inflamatuvar medyatörlerin ölçümleriyle birlikte ele almak, indekslerin geçerliliğini ve klinik yararını artırabilir.
- 3. Karıştırıcı Faktörlerin Kontrolü:** Stres, uyku düzeni, beslenme alışkanlıkları, psikososyal faktörler ve subklinik enfeksiyonlar gibi parametrelerin kontrol edildiği veya en azından kaydedildiği çalışmalar yapmak, inflamatuvar belirteçlerin özgüllüğünü artırabilir.
- 4. Kılavuzlara Entegrasyon alışmaları:** HEG yönetimine yönelik kılavuzlara basit hematolojik belirteçlerin dahil edilmesi için, elde edilen sonuçların tekrarlanabilirliğini ve sağlamlığını gösterecek ek kanıtlara ihtiyaç vardır. Bu sayede, NLO, PLO, MLO, SII, SIRI ve HALP gibi indeksler klinik karar desteği sistemlerine entegre edilebilir.
- 5. Uzun Dönem Sonuçların Değerlendirilmesi:** HEG'ye eşlik edebilecek fetal ve maternal sonuçların uzun dönemde takip edildiği çalışmalar, inflamatuvar indekslerin prognostik değerini daha net ortaya koyabilir. Böylelikle, hangi hastaların yakından izlenmesi veya daha agresif tedavi gerektirdiği daha iyi belirlenebilir.

Bu önerilerin hayata geçirilmesi, HEG yönetiminde inflamatuvar belirtiçlerin rutin kullanımının önünü açacak, böylelikle erken tanı, hasta takibi ve tedavi stratejilerinin daha etkin bir şekilde planlanmasına katkı sağlayacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. **Lowdermilk D, Perry S, Bobak İ.** Maternity and women's health care: Coping with nutrition-related discomforts of pregnancy. St Louis: Mosby. **1997**;182-3.
2. **Ege E, Eryılmaz G.** Erken gebelik dönemi bulanti ve kusması olan gebelerin günlük yaşam aktivitelerinin etkilenme durumunun incelenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*. **2010**; 3(1).
3. **Black FO.** Maternal susceptibility to nausea and vomiting of pregnancy: is the vestibular system involved? *Am J Obstet Gynecol*. **2002**; 186(5):204-9.
4. **Attard CL, Kohli MA, Coleman S, Bradley C, Hux M, Atanackovic G, et al.** The burden of illness of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. **2002**; 186(5):220-7.
5. **Miller F.** Nausea and vomiting in pregnancy: the problem of perception--is it really a disease? *Am J Obstet Gynecol*. **2002**; 186(5):182-3.
6. **London V, Grube S, Sherer DM, Abulafia O.** Hyperemesis Gravidarum: A Review of Recent Literature. *Pharmacology*. **2017**; 100(3):161-71.
7. **Soysal C, Işıksalan MM, Bıyık İ, Erten Ö, İnce O.** The relationship between inflammation markers and ketonuria in hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res*. **2021**; 47(9):3078-83.
8. **Lowe SA, Steinweg KE.** Review article: Management of hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy. *Emerg Med Australas*. **2022**; 34(1):9-15.
9. **Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, Bais JM, van der Post JA, Mol BW, et al.** Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. **2014**; 211(2):150-15.
10. **Bayram F, Ozgen G, Karasın SS, Ozgen L.** The predictive value of HALP score and systemic immune inflammation (SII) index in hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res*. **2023**; 49(7):1729-35.
11. **Eyiol A.** The relationship of pan-immune-inflammation value (PIV) and HALP score with prognosis in patients with atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. **2024**; 103(36):39643.

12. **Austin K, Wilson K, Saha S.** Hyperemesis Gravidarum. *Nutr Clin Pract.* **2019**; 34(2):226-41.
13. **Källén B.** Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* **1987**; 26(4):291-302.
14. **Fairweather DV.** Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* **1968**; 102(1):135-75.
15. **Hod M, Orvieto R, Kaplan B, Friedman S, Ovadia J.** Hyperemesis gravidarum. A review. *J Reprod Med.* **1994**; 39(8):605-12.
16. **Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C.** A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract.* **1993**; 43(371):245-8.
17. **Poursharif B, Korst LM, Fejzo MS, MacGibbon KW, Romero R, Goodwin TM.** The psychosocial burden of hyperemesis gravidarum. *J Perinatol.* **2008**; 28(3):176-81.
18. **Köken G, Coşar E, Şahin FK, Ariöz DT, Yeşildağ E, Yilmazer M.** Erken gebelikte bulantı ve kusmaya etki eden faktörler. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi.* **2009**; 6(2):92-6.
19. **Deruelle P, Tranchant A.** Whole-exome sequencing and hyperemesis gravidarum: Is there a role of hCG? *Bjog.* **2023**; 130(7):842-3.
20. **Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG.** Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update.* **2005**; 11(5):527-39.
21. **Hershman JM.** Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid.* **1999**; 9(7):653-7.
22. **Kimura M, Amino N, Tamaki H, Ito E, Mitsuda N, Miyai K, et al.** Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible role of hCG with higher stimulating activity. *Clin Endocrinol (Oxf).* **1993**; 38(4):345-50.
23. **Goodwin TM, Hershman JM, Cole L.** Increased concentration of the free beta-subunit of human chorionic gonadotropin in hyperemesis gravidarum. *Acta Obstet Gynecol Scand.* **1994**; 73(10):770-2.

24. **Masson GM, Anthony F, Chau E.** Serum chorionic gonadotrophin (hCG), schwangerschaftsprotein 1 (SP1), progesterone and oestradiol levels in patients with nausea and vomiting in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* **1985**; 92(3):211-5.
25. **Küçükörmürcü Ş, Özakin C, Özdil M, Özyürek EŞ.** Hyperemesis gravidarum and Helicobacter pylori. **2006.**
26. **Body C, Christie JA.** Gastrointestinal Diseases in Pregnancy: Nausea, Vomiting, Hyperemesis Gravidarum, Gastroesophageal Reflux Disease, Constipation, and Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am.* **2016**; 45(2):267-83.
27. **Acelajado MC, Culpepper RM, Bolton Iii WD.** Hyperemesis Gravidarum in Undiagnosed Gitelman's Syndrome. *Case Rep Med.* **2016**; 2407607.
28. **Şahin B, Cura Şahin G, Tinelli A.** Anti-Müllerian hormone levels in spontaneous pregnancies with hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol.* **2022**; 42(6):2255-9.
29. **Taliadouros GS, Canfield RE, Nisula BC.** Thyroid-stimulating activity of chorionic gonadotropin and luteinizing hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **1978**; 47(4):855-60.
30. **Kirshon B, Lee W, Cotton DB.** Prompt resolution of hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum after delivery. *Obstet Gynecol.* **1988**; 71(6):1032-4.
31. **Lindström VS, Laitinen LM, Nurmi JMA, Koivisto MA, Polo-Kantola P.** Hyperemesis gravidarum: Associations with personal and family history of nausea. *Acta Obstet Gynecol Scand.* **2023**; 102(9):1176-82.
32. **Tan JY, Loh KC, Yeo GS, Chee YC.** Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *Bjog.* **2002**; 109(6):683-8.
33. **Koh SD, Sanders KM, Ward SM.** Spontaneous electrical rhythmicity in cultured interstitial cells of cajal from the murine small intestine. *J Physiol.* **1998**; 513(1):203-13.
34. **Koch KL, Stern RM, Vasey M, Botti JJ, Creasy GW, Dwyer A.** Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. *Dig Dis Sci.* **1990**; 35(8):961-8.
35. **Maes BD, Spitz B, Ghoo YF, Hiele MI, Evenepoel P, Rutgeerts PJ.** Gastric emptying in hyperemesis gravidarum and non-dyspeptic pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther.* **1999**; 13(2):237-43.

36. **Dökmeci F, Engin-Ustün Y, Ustün Y, Kavas GO, Kocatürk PA.** Trace element status in plasma and erythrocytes in hyperemesis gravidarum. *J Reprod Med.* **2004**; 49(3):200-4.
37. **Minagawa M, Narita J, Tada T, Maruyama S, Shimizu T, Bannai M, et al.** Mechanisms underlying immunologic states during pregnancy: possible association of the sympathetic nervous system. *Cell Immunol.* **1999**; 196(1):1-13.
38. **Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A.** Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer, and duodenal ulcer risk. *Cancer Res.* **1995**; 55(3):562-5.
39. **Golberg D, Szilagyi A, Graves L.** Hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Obstet Gynecol.* **2007**; 110(3):695-703.
40. **Ng QX, Venkatanarayanan N, De Deyn M, Ho CYX, Mo Y, Yeo WS.** A meta-analysis of the association between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and hyperemesis gravidarum. *Helicobacter.* **2018**; 23(1).
41. **Piñel Pérez CS, Gómez-Roso Jareño MJ, García García AB, López Galián JJ.** Severe hyperemesis gravidarum caused by *Helicobacter pylori*. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* **2022**; 40(2):91-2.
42. **Koçak I, Akcan Y, Ustün C, Demirel C, Cengiz L, Yanik FF.** *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet.* **1999**; 66(3):251-4.
43. **Frigo P, Lang C, Reisenberger K, Kölbl H, Hirschl AM.** Hyperemesis gravidarum associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. *Obstet Gynecol.* **1998**; 91(4):615-7.
44. **Aydın M, Tolunay HE, Varlı EN, Boza B, Şahin Ö, Özer S, et al.** *Helicobacter Pylori* Infection in Amniotic Fluid May Cause Hyperemesis Gravidarum. *Yale J Biol Med.* **2020**; 93(4):487-93.
45. **Bagis T, Gumurdulu Y, Kayaselcuk F, Yilmaz ES, Kilicadag E, Tarim E.** Endoscopy in hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection. *Int J Gynaecol Obstet.* **2002**; 79(2):105-9.
46. **Cevrioglu AS, Altindis M, Yilmazer M, Fenkci IV, Ellidokuz E, Kose S.** Efficient and non-invasive method for investigating *Helicobacter pylori* in gravida with hyperemesis gravidarum: *Helicobacter pylori* stool antigen test. *J Obstet Gynaecol Res.* **2004**; 30(2):136-41.

47. **El Younis CM, Abulafia O, Sherer DM.** Rapid marked response of severe hyperemesis gravidarum to oral erythromycin. *Am J Perinatol.* **1998;** 15(9):533-4.
48. **Kabir S, Khanam RA, Basher MS, Azam MS, Hossain MA, Mirza TT, et al.** Helicobacter Pylori Stool Antigen Assay in Hyperemesis Gravidarum. *Mymensingh Med J.* **2017;** 26(2):250-5.
49. **Iancu I, Kotler M, Spivak B, Radwan M, Weizman A.** Psychiatric aspects of hyperemesis gravidarum. *Psychother Psychosom.* **1994;** 61(3-4):143-9.
50. **Chou FH, Avant KC, Kuo SH, Fetzer SJ.** Relationships between nausea and vomiting, perceived stress, social support, pregnancy planning, and psychosocial adaptation in a sample of mothers: a questionnaire survey. *Int J Nurs Stud.* **2008;** 45(8):1185-91.
51. **Kuo SH, Wang RH, Tseng HC, Jian SY, Chou FH.** A comparison of different severities of nausea and vomiting during pregnancy relative to stress, social support, and maternal adaptation. *J Midwifery Womens Health.* **2007;** 52(1):1-7.
52. **Fejzo MS, Ingles SA, Wilson M, Wang W, MacGibbon K, Romero R, et al.** High prevalence of severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum among relatives of affected individuals. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* **2008;** 141(1):13-7.
53. **Jordan V, MacDonald J, Crichton S, Stone P, Ford H.** The incidence of hyperemesis gravidarum is increased among Pacific Islanders living in Wellington. *N Z Med J.* **1995;** 108(1006):342-4.
54. **Cevrioğlu AS, Koçak İ.** Hiperemezis Gravidarum: Tanı ve tedavide güncel yaklaşımlar. *TJOD Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi.* **2004;** 8:203-10.
55. **Mohd Nafiah NA, Chieng WK, Zainuddin AA, Chew KT, Kalok A, Abu MA, et al.** Effect of Acupressure at P6 on Nausea and Vomiting in Women with Hyperemesis Gravidarum: A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health.* **2022;** 19(17).
56. **Cécile B, Potter BJ, Lewin A, Healy-Profítós J, Brousseau É, Auger N.** Risk of Cardiovascular Disease in Women With a History of Hyperemesis Gravidarum, With and Without Preeclampsia. *J Am Heart Assoc.* **2023;** 12(11):29298.
57. **Jansen LAW, Shaw V, Grooten IJ, Koot MH, Dean CR, Painter RC.** Diagnosis and treatment of hyperemesis gravidarum. *Cmaj.* **2024;** 196(14):477-85.

58. **Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V.** Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* **2018**; 31(18):2492-505.
59. **Nelson-Piercy C, Dean C, Shehmar M, Gadsby R, O'Hara M, Hodson K, et al.** The Management of Nausea and Vomiting in Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum (Green-top Guideline No. 69). *Bjog.* **2024**; 131(7):1-30.
60. **Birkeland E, Stokke G, Tangvik RJ, Torkildsen EA, Boateng J, Wollen AL, et al.** Norwegian PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and nausea) identifies patients with hyperemesis gravidarum and poor nutritional intake: a prospective cohort validation study. *PLoS One.* **2015**; 10(4):119962.
61. **Nijsten K, Jansen LAW, Limpens J, Finken MJJ, Koot MH, Grooten IJ, et al.** Long-term health outcomes of children born to mothers with hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* **2022**; 227(3):414-29.
62. **Goodwin TM.** Hyperemesis gravidarum. *Clin Obstet Gynecol.* **1998**; 41(3):597-605.
63. **Spruill SC, Kuller JA.** Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke's encephalopathy. *Obstet Gynecol.* **2002**; 99(5):875-7.
64. **Gorbach JS, Counselman FL, Mendelson MH.** Spontaneous pneumomediastinum secondary to hyperemesis gravidarum. *J Emerg Med.* **1997**; 15(5):639-43.
65. **Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, Basso G, Facchinetti F.** Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* **2006**; 61(4):255-68.
66. **Depue RH, Bernstein L, Ross RK, Judd HL, Henderson BE.** Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome, and other maternal factors: a seroepidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol.* **1987**; 156(5):1137-41.
67. **Tsang IS, Katz VL, Wells SD.** Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet.* **1996**; 55(3):231-5.
68. **Ismail SK, Kenny L.** Review on hyperemesis gravidarum. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* **2007**; 21(5):755-69.

69. **Jueckstock JK, Kaestner R, Mylonas I.** Managing hyperemesis gravidarum: a multimodal challenge. *BMC Med.* **2010**; 8:46.
70. **Mylonas I, Ginkelmaier A, Kainer F.** Nausea and vomiting in pregnancy. *Deutsches arzteblatt-koln.* **2007**; 104(25):1544.
71. **Maslin K, Dean C.** Nutritional consequences and management of hyperemesis gravidarum: a narrative review. *Nutr Res Rev.* **2022**; 35(2):308-18.
72. **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):749-51.
73. **Tan PC, Yow CM, Omar SZ.** A placebo-controlled trial of oral pyridoxine in hyperemesis gravidarum. *Gynecologic and obstetric investigation.* **2009**; 67(3):151-7.
74. **Leathem AM.** Safety and efficacy of antiemetics used to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Clin Pharm.* **1986**; 5(8):660-8.
75. **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):155-64.
76. **Sheean PM, Braunschweig CA.** Exploring the clinical characteristics of parenteral nutrition recipients admitted for initial hematopoietic stem cell transplantation. *J Am Diet Assoc.* **2007**; 107(8):1398-403.
77. **World MJ.** Ondansetron and hyperemesis gravidarum. *Lancet.* **1993**; 341(8838):185.
78. **Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC.** A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol.* **1996**; 174(5):1565-8.
79. **Ferreira E, Gillet M, Lelièvre J, Bussi res JF.** Ondansetron use during pregnancy: a case series. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* **2012**; 19(1):1-10.
80. **Sanu O, Lamont RF.** Hyperemesis gravidarum: pathogenesis and the use of antiemetic agents. *Expert opinion on pharmacotherapy.* **2011**; 12(5):737-48.

81. **Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ.** Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* **2010**; 115(5):975-81.
82. **Tan PC, Omar SZ.** Contemporary approaches to hyperemesis during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* **2011**; 23(2):87-93.
83. **Lacasse A, Lagoutte A, Ferreira E, Bérard A.** Metoclopramide and diphenhydramine in the treatment of hyperemesis gravidarum: effectiveness and predictors of rehospitalisation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* **2009**; 143(1):43-9.
84. **Emre U, Erdal Y, Söylemez C, Karagö ZY, Mahmutoğlu AS.** Wernicke's Encephalopathy: Similar and Different Aspects of the Three Cases. *Noro Psikiyatr Ars.* **2020**; 57(2):165-8.
85. **Ditto A, Morgante G, la Marca A, De Leo V.** Evaluation of treatment of hyperemesis gravidarum using parenteral fluid with or without diazepam. A randomized study. *Gynecol Obstet Invest.* **1999**; 48(4):232-6.
86. **Reichmann JP, Kirkbride MS.** Nausea and vomiting of pregnancy: cost effective pharmacologic treatments. *Manag Care.* **2008**; 17(12):41-5.
87. **Safari HR, Fassett MJ, Souter IC, Alsulyman OM, Goodwin TM.** The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* **1998**; 179(4):921-4.
88. **Schwarzer V, Heep A, Gembruch U, Rohde A.** Treatment resistant hyperemesis gravidarum in a patient with type 1 diabetes mellitus: neonatal withdrawal symptoms after successful antiemetic therapy with mirtazapine. *Arch Gynecol Obstet.* **2008**; 277(1):67-9.
89. **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.
90. **Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri R.** Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol.* **2001**; 97(4):577-82.
91. **Simon EP, Schwartz J.** Medical hypnosis for hyperemesis gravidarum. *Birth.* **1999**; 26(4):248-54.

92. Carlsson CP, Axemo P, Bodin A, Carstensen H, Ehrenroth B, Madegård-Lind I, et al. Manual acupuncture reduces hyperemesis gravidarum: a placebo-controlled, randomized, single-blind, crossover study. *J Pain Symptom Manage*. **2000**; 20(4):273-9.
93. Koot MH, Grooten IJ, Post J, Bais JMJ, Ris-Stalpers C, Naaktgeboren CA, et al. Ketonuria is not associated with hyperemesis gravidarum disease severity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. **2020**; 254:315-20.
94. Çintesun E, Akar S, Gul A, Çintesun FNI, Sahin G, Ezveci H, et al. Subclinical inflammation markers in hyperemesis gravidarum and ketonuria: A case-control study. *J Lab Physicians*. **2019**; 11(2):149-53.
95. 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.
96. Torun S, Tunc BD, Suvak B, Yildiz H, Tas A, Sayilir A, et al. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: a promising marker in predicting disease severity. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. **2012**; 36(5):491-7.
97. Cho S, Cho H, Nam A, Kim HY, Choi YS, Park KH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an adjunct to CA-125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*. **2008**; 90(6):2073-9.
98. Demir AK, Demirtas A, Kaya SU, Tastan I, Butun I, Sagcan M, et al. The relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and disease activity in patients with ulcerative colitis. *Kaohsiung J Med Sci*. **2015**; 31(11):585-90.
99. Kim EY, Lee JW, Yoo HM, Park CH, Song KY. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio Versus Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: Which is Better as a Prognostic Factor in Gastric Cancer? *Ann Surg Oncol*. **2015**; 22(13):4363-70.
100. Aktar F, Tekin R, Bektaş MS, Güneş A, Köşker M, Ertuğrul S, et al. Diagnostic role of inflammatory markers in pediatric Brucella arthritis. *Ital J Pediatr*. **2016**; 42:3.
101. Kurt RK, Güler A, Silfeler DB, Özçil MD, Karateke A, Hakverdi AU. Relation of inflammatory markers with both presence and severity of hyperemesis gravidarum. *Ginekol Pol*. **2014**; 85(8):589-93.
102. Caglayan EK, Engin-Ustun Y, Gocmen AY, Sarı N, Seckin L, Kara M, et al. Is there any relationship between serum sirtuin-1 level and neutrophil-lymphocyte ratio in hyperemesis gravidarum? *J Perinat Med*. **2016**; 44(3):315-20.

103. **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**; 79(3):498-502.
104. **Engin-Ustun Y, Tonguç E, Var T, Deveer R, Yilmaz N, Danisman N, et al.** Vaspin and C-reactive protein levels in hyperemesis gravidarum. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* **2013**; 17(1):138-40.
105. **Wada J.** Vaspin: a novel serpin with insulin-sensitizing effects. *Expert Opin Investig Drugs.* **2008**; 17(3):327-33.
106. **Kiyokawa Y, Yoneyama Y.** Relationship between adenosine and T-helper 1/T-helper 2 balance in hyperemesis gravidarum. *Clin Chim Acta.* **2006**; 370(1-2):137-42.
107. **Ipek S, Cekic C, Alper E, Coban E, Eliacik E, Arabul M, et al.** Can red cell distribution width be a marker of disease activity in ulcerative colitis? *Int J Clin Exp Med.* **2015**; 8(8):13848-53.
108. **Viana-Rojas JA, Rosas-Cabral A, Prieto-Macías J, Terrones-Saldivar MC, Arcos-Noguez P, Bermúdez-Gómez J, et al.** Relation of red cell distribution width and mean platelet volume with the severity of preeclampsia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* **2017**; 55(2):176-81.
109. **Zhao T, Cui L, Li A.** The significance of RDW in patients with hepatocellular carcinoma after radical resection. *Cancer Biomark.* **2016**; 16(4):507-12.
110. **Tayfur C, Burcu DC, Gulden O, Betul D, Tugberk G, Onur 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.
111. **Yildirim M, Turkyilmaz E, Aysar AF.** Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Has a Better Predictive Capacity in Diagnosing Tubo-Ovarian Abscess. *Gynecol Obstet Invest.* **2015**; 80(4):234-9.
112. **Dolan RD, Lim J, McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC.** The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* **2017**; 7(1):16717.
113. **Tan PC, Jacob R, Quek KF, Omar SZ.** Readmission risk and metabolic, biochemical, haematological and clinical indicators of severity in hyperemesis gravidarum. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* **2006**; 46(5):446-50.

114. **Tan PC, Tan NC, Omar SZ.** Effect of high levels of human chorionic gonadotropin and estradiol on the severity of hyperemesis gravidarum. *Clin Chem Lab Med.* **2009**; 47(2):165-71.
115. **Tan PC, Jacob R, Quek KF, Omar SZ.** Indicators of prolonged hospital stay in hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet.* **2006**; 93(3):246-7.
116. **Derbent AU, Yanik FF, Simavli S, Atasoy L, Urün E, Kuşçu UE, et al.** First trimester maternal serum PAPP-A and free β -HCG levels in hyperemesis gravidarum. *Prenat Diagn.* **2011**; 31(5):450-3.
117. **Beser DM, Oluklu D, Hendem DU, Ayhan SG, Sahin D.** The role of systemic immune-inflammation index in the severity of hyperemesis gravidarum. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* **2023**; 52(5):102583.
118. **Yıldırım SB, Ayaydın Yılmaz KI, Altuntaş NB, Tekin YB.** Relationship between combined systemic inflammatory indices with presence and severity of hyperemesis gravidarum. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* **2023**; 27(18):8868-76.