



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

HİPEREMEZİS GRAVİDARUM'DA
SERUM BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ece Nokay Eskin

TIPTA UZMANLIK TEZİ
İSTANBUL – 2025



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

HİPEREMEZİS GRAVİDARUM'DA

SERUM BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR

DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ece Nokay Eskin

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İbrahim Kale

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yol gösteren, hastalarla olan iletişimini örnek aldığım, hoşgörüsü ve merhametiyle bu zorlu süreci kolaylaştıran değerli hocam sayın Prof. Dr. Murat Muhcu'ya,

Mesleğine olan bağlılığı ve disiplini ile her zaman bana örnek olan, destekleriyle güç veren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ali Akyüz'e,

Tez sürecinde her zaman desteğini gördüğüm, akademik anlamda özveriyle bilgi ve tecrübelerini her daim aktarmaya zaman yaratan, mesleki titizliği ile bana örnek olan kıymetli Doç. Dr. İbrahim Kale'ye,

Hem hekimliğini hem de cerrahi yetisini hayranlıkla izlediğim, bana hasta takibinin nasıl yapılması gerektiğini öğreten, disiplinini ve sabrını örnek aldığım Doç. Dr. Cem Yalçinkaya'ya

Asistanlık sürecimde bilgi ve tecrübeleriyle bana yardımcı olmuş, mesleğimi öğrenmemde katkıda bulunmuş olan tüm uzman abi ve ablalarım,

Zorlu geçen bu asistanlık sürecinin yükünü paylaşarak kolaylaştıran başta sevgili eş kıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Benimle aynı yollardan geçmiş olmanın verdiği anlayış ve sezgiyle her adımda yanımda olan; sabrı, sevgisi ve desteğiyle hayatımı kolaylaştıran değerli meslektaşım, canım yol arkadaşım ve sevgili eşim Dr. Doğuş Eskin'e

Tüm hayatım boyunca varlığıyla bana huzur veren, her daim yanımda olan, her ihtiyacım olduğunda yardımına koşan ve sevgisini asla üstümden eksik etmeyen canım annem Asuman Nokay'a, mesleğimi seçerken el aldığım, insanlara şifa sunan şefkatli elleriyle bana ilham kaynağı olan, varlığıyla bana güç veren, gölgesinde sığınılacak bir çınar gibi her zaman yanımda olan canım babam Dr. Gökhan Nokay'a, yüreğiyle hep yanımda olan ve desteğini hiç esirgemeyen canım kardeşim Dr. Emre Nokay'a

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ece Nokay Eskin

İstanbul - 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. HİPEREMEZİS GRAVİDARUM.....	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Risk faktörleri.....	3
2.1.3. Etiyopatogenez.....	4
2.1.3.1. Metabolik ve endokrin faktörler.....	5
2.1.3.2. Genetik faktörler.....	6
2.1.3.3. İmmünolojik faktörler.....	7
2.1.3.4. Psikiyatrik faktörler.....	7
2.1.3.5. Helicobacter pylori ve gastrik faktörler.....	8
2.1.4. Tanı ve değerlendirme.....	8
2.1.5. Prognoz.....	12
2.1.6. Tedavi.....	14
2.1.6.1. Diyet düzenlenmesi ve yaşam tarzı değişiklikleri.....	15
2.1.6.2. Zencefil.....	16
2.1.6.3. Akupunktur.....	16
2.1.6.4. Farmakolojik tedavi.....	16
2.1.6.5. Nütrisyon ve replasman tedavileri.....	19
2.2. BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR.....	20
3.MATERYAL VE METOD.....	24
4.BULGULAR.....	27
5.TARTIŞMA.....	33
6.SONUÇ.....	36

KAYNAKLAR.....	37
-----------------------	-----------



KISALTMALAR

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

ALT: Alanin aminotransferaz

AN: Anoreksiya Nervosa

AST: Aspartat aminotransferaz

BDNF: Brain-derived Neurotrophic Factor

BUN: Kan Üre Azotu

CRL: Crown rump length – baş popo uzunluğu

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EKG: Elektrokardiyogram

GDF-15: Growth differentiation factor 15, büyüme farklılaşma faktörü 15

GERD: Gastroözefageal Reflü

GİS: Gastrointestinal sistem

HDL: High density lipoprotein – yüksek dansiteli lipoprotein

HEG: Hiperemesis gravidarum

H.Pylori : Helikobakter pilori

IGF-1: Insulin growth factor- 1

IGFBP-7: Insulin-like growth factor binding protein 7, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 7

IUGR: Intra-uterine growth restriction, intrauterin gelişme geriliği

LES: Alt özefagus sfinkteri

LDL: Low density lipoprotein – düşük dansiteli lipoprotein

mRNA: Messenger ribonucleic acid

MSS: Merkezi sinir sistemi

NGF: Nerve growth factor, sinir büyüme faktörü

NK: Natural killer hücreleri

NT-3: Nörotrofin-3

NT-4: Nörotrofin-4

PUQE: The Pregnancy Unique Quantification of Emesis

RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynecologists

SOGC: Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada

sT3: Serbest triiyoditironin

sT4: Serbest tiroksin

TSH: Tiroid stimulan hormon

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut kitle indeksi

WBC: White blood cell – beyaz kan hücresi – lökosit sayısı

β-hCG : Beta human chorionic gonadotropin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. HEG'in maternal ve fetal risk faktörleri.....	4
Tablo 2. Kılavuzlara göre HEG tanı kriterleri.....	9
Tablo 3. HEG'de ayırıcı tanılar.....	10
Tablo 4: Rhodes Testi.....	11
Tablo 5: PUQE-24 Testi.....	12
Tablo 6. Tedavide kullanılan ilaçların gebelik kategorileri.....	19
Tablo 7. HEG ve kontrol grubunun demografik veriler açısından karşılaştırılması...27	
Tablo 8. HEG ve kontrol grubunun ultrasonografik bulgular ve laboratuvar sonuçları açısından karşılaştırılması.....	29
Tablo 9. HEG ve kontrol grubunun 1. trimesterde kan örneği alındığındaki VKİ, gebelik haftası ve serum BDNF düzeyleri açısından karşılaştırılması.....	30
Tablo 10. HEG ve kontrol grubunun 2. trimesterde kan örneği alındığındaki VKİ, gebelik haftası ve serum BDNF düzeyleri açısından karşılaştırılması.....	31
Tablo 11. Birinci ve ikinci trimesterde kontrol ve HEG gruplarında serum BDNF düzeyleri.....	32

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hormonların gebelik süresince değişim grafiği.....	5
Şekil 2: HEG klinik bulgular ve komplikasyonlar.....	14
Şekil 3. HEG şiddetine göre tedavi algortiması.....	15
Şekil 4. BDNF sinyal yolağı.....	21

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada hiperemesis gravidarum (HEG) tanısı almış olan gebelerin tanı anında birinci trimesterde ve hastalığın şikayetleri geçtikten sonra ikinci trimesterde serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) düzeyindeki değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal – Metot: Prospektif, kesitsel, vaka kontrol biçimindeki bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yapıldı. HEG tanısı almış 9-10. gebelik haftaları arasında 44 gebe HEG grubunu oluşturdu. HEG grubu ile yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) ve gebelik haftasına göre eşleştirilmiş 44 sağlıklı gebe de kontrol grubunu oluşturdu. Her iki grup 9-10. gebelik haftalarında ve 19-20. gebelik haftalarında serum BDNF düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Maternal serum örneklerinde BDNF düzeyleri ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: HEG grubu ve kontrol grubunun demografik veriler açısından benzerdi. Birinci trimesterde medyan serum BDNF düzeyleri HEG grubunda 3224,6 pg/mL iken kontrol grubunda 3322,7 pg/mL olarak tespit edildi ($p=0.448$). İkinci trimesterde medyan BDNF düzeyleri HEG grubunda 3698,2 pg/mL iken kontrol grubunda 3214,7 pg/mL olarak bulundu ($p=0,388$). HEG ve kontrol gruplarında, birinci trimester ile ikinci trimester serum BDNF düzeyleri de benzerdi ($p=0,498$, $p=0,536$, sırasıyla).

Sonuç: Bu çalışmada HEG grubu ile kontrol grubunda hem birinci trimesterde hem de ikinci trimesterde serum BDNF düzeyleri benzer bulundu. HEG grubu ve kontrol gruplarının kendi içinde birinci ve ikinci trimester serum BDNF düzeyleri de benzerdi. Katılımcı sayısı kesin bir sonuca varmak için oldukça az olmasına rağmen serum BDNF'nin HEG gelişiminde rol oynamadığı veya serum BDNF düzeylerinin hastalığın kendisinden etkilenmediği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Bulantı, kusma, gebelik, hiperemesis gravidarum, iştah, BDNF

ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the alterations in serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentrations in pregnant women diagnosed with hyperemesis gravidarum (HG) during the first trimester at the time of diagnosis and subsequently in the second trimester following symptom resolution.

Materials and Methods: This prospective cross-sectional case-control study was carried out in the Department of Obstetrics and Gynecology at the University of Health Sciences Ümraniye Training and Research Hospital. The study population consisted of 44 pregnant women diagnosed with HG between 9 and 10 weeks of gestation and 44 healthy pregnant women matched for age, body mass index (BMI), and gestational week. Maternal serum samples were obtained from both groups at 9–10 and 19–20 weeks of pregnancy. Serum BDNF levels were quantified using a commercial Human BDNF ELISA kit.

Results: Baseline demographic data were similar between the HG and control groups. Median serum BDNF concentrations in the first trimester were 3224.6 pg/mL for the HG group and 3322.7 pg/mL for the control group ($p = 0.448$). In the second trimester, BDNF levels were 3698.2 pg/mL in the HG group and 3214.7 pg/mL in the control group ($p = 0.388$). Serum BDNF levels in the first and second trimesters were also similar in both the HG and control groups ($p = 0.498$ and $p = 0.536$, respectively).

Conclusion: Our findings indicate that serum BDNF levels do not differ significantly between pregnant women with HG and healthy controls, neither in the first nor in the second trimester. Furthermore, no significant differences were observed in serum BDNF levels between the first and second trimesters within each group. Although the limited sample size precludes definitive conclusions, the findings suggest that serum BDNF may not play a significant role in the pathogenesis of HG, or that its levels are not substantially influenced by the presence of the disease.

Keywords: Nausea, vomiting, pregnancy, hyperemesis gravidarum, appetite regulation, brain-derived neurotrophic factor

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperemesis gravidarum (HEG), gebeliğin ilk trimesterinde ortaya çıkan, kilo kaybı, besin eksikliği ve sıvı-elektrolit dengesizliği ile birlikte seyreden şiddetli bulantı ve kusma durumu olarak tanımlanır. HEG'in patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, hormonal değişikliklerin ve bu değişimlerin oluşturduğu fizyolojik etkilerin olası katkıları olduğu düşünülmektedir (1).

Belirtiler genellikle fertilizasyondan 2–4 hafta sonra başlar, gebeliğin 9 ile 16. haftaları arasında zirve yapar ve genellikle 22. gebelik haftasına kadar düzelir (2). Gebelikte bulantı ve kusma yaşayan kadınların çoğunun semptomları ilk trimester ile sınırlı olurken, küçük bir yüzde ise semptomların doğuma kadar devam ettiği uzun süreli bir süreç yaşar (3).

HEG tanısı için kesin kabul görmüş kriterler bulunmamakla birlikte, şikayetlerin gebeliğin 16. haftasından önce başlaması, besin ve sıvı alımının ciddi düzeyde azalmasına neden olması ve buna bağlı olarak toplam vücut ağırlığının en az %5 oranında kaybedilmesi, tanıya ulaşmada yol gösterici olmaktadır (2).

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), nöronların hayatta kalması ve plastisitesi açısından önemli olan sinir büyüme faktörü ailesine ait olan bir polipeptiddir (4). BDNF'nin hipokampustaki nöroplastisiteyi belirleyerek, iştah ve yeme davranışını düzenlemede, öğrenme ve hafıza süreçlerinde önemli bir rol oynayabileceğini gösteren çok sayıda veri bulunmaktadır (5). BDNF'nin yeme davranışının önemli düzenleyicilerinden biri olduğu güçlü bir şekilde ortaya konmuştur (6).

HEG hastalarında bulantı ve kusmaya ek olarak dikkat çeken bir diğer önemli özellik ise besin alımında ve yeme isteğinde belirgin bir azalma görülmesidir. Biz bu çalışmamızda HEG tanısı almış gebelerde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla BDNF değerinin daha yüksek olup olmadığını, bulantı kusma şikayetleri geçtikten sonraki dönemde HEG geçirmiş olan grup ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında benzer BDNF değerlerinin görülüp görülmeyeceğini araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPEREMEZİS GRAVİDARUM

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

HEG, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “gebeliğin 22.haftasından önce başlayan kusma” olarak tanımlanmıştır. HEG, gebelikte tedaviye dirençli kusmayı ifade eder; bu da kilo kaybına ve sıvı kaybına yol açarak ketonüri ve/veya ketonemiye neden olabilir. Spesifik tanı kriterleri konusunda bir görüş birliği yoktur, ancak genellikle gebelerde bulantı ve kusma spektrumunun şiddetli uç noktasını ifade eder (7).

HEG teriminin ve hastalık sürecinin tarih boyunca büyük ölçüde evrimleşmiş olması nedeniyle hastalığın kökenine inmek zordur. Tarihi tıbbi literatür, Napoleon Bonaparte ve ikinci eşi İmparatoriçe Marie Louise'in baş kadın doğum uzmanı ve danışman cerrahı olan Antoine Dubois'yı, bu durumu 1852'de ilk tanımlayan hekim olarak gösterir. Dubois'nın, 'hamilelikte zararlı kusma' bulgusunu ilk kez Fransız Tıp Akademisi'ne hitabında tanımladığı düşünülmektedir. Terimin ilk yazılı kaydından biri, Amerikalı hekim C.S. Bacon'un 1897'de 'hiperemesis gravidarum' terimini ve '3 aşamalı' sınıflandırmasını Dubois'ya atfettiği zamandır. Bu literatür, bu duruma olan bakış açısında, hamileliğin normal bir yönü yerine tıbbi bir komplikasyon olarak kabul edilmesinde bir dönüm noktası olmuştur. İlk tanımın ardından, 19. yüzyılın sonları ve 20. yüzyılın başlarındaki literatür, hastalığın olası etiyolojilerine dair birçok öneriyle zenginleşmiştir; bunlar arasında 'rahim liflerinin gerilmesinden dolayı kusma refleksinin irritasyonu' ve 'serviksin irritasyonu' gibi hipotezler de yer almaktadır. Günümüzde HEG'in etiyolojisi hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır ve bunun multifaktöriyal bir hastalık sürecini yansıttığına inanılmaktadır (8).

Gebelikte bulantı kusma tüm gebeliklerin %70-80'inde görülen ve gebelikte en sık karşılaşılan gastrointestinal bozukluk olmasına karşın HEG'in tüm dünyadaki gebeliklerin %0.3–3.6'sını etkilediği tahmin edilmektedir (9). HEG insidansı etnik köken ile değişiklik göstermekte olup Batı ülkelerinde ve şehirde yaşayan popülasyonlarda, Afrika ve Asya ülkelerine kıyasla daha sık olduğu görülmektedir (3). Gebelerin hayat kalitesini önemli ölçüde etkileyen bu durum çalışan gebelerde işgücü ve sosyal yaşantı kaybına sebep olabilmektedir (10).

HEG'in uluslararası bir tanım birliği olmasa da RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) kılavuzu HEG'i gebelik öncesi kilonun %5'inden fazla kaybı, dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği triadı içeren uzun süreli bulantı kusma olarak tanımlar. Windsor tanımı daha kapsayıcı bir tanımlama öne sürmüş olup gebelikte 16. haftadan önce başlayan, şiddetli mide bulantısı ve/veya kusma, normal şekilde yemek ve içmede problem olması ve günlük aktiviteleri güçlü bir şekilde sınırlayan bir durum olarak tanımlamayı önermiştir (11).

2.1.2. Risk Faktörleri

HEG patofizyolojisi net olarak belirlenememiş olup multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilir ve oluşumunda katkısı olduğu düşünölen risk faktörleri mevcuttur. Bu faktörler maternal ve fetal olarak ikiye ayrılabilir. Maternal faktörler içinde genç anne yaşı, düşük sosyoekonomik düzey, multiparite, genetik predispozisyon, önceki gebelikte HEG öyküsü, hipertansiyon, düşük vücut kitle indeksi (VKİ) tiroid ve paratiroid bezi hastalıkları, yüksek beta human koryonik gonadotropin (β -HCG) ve Helicobacter pylori (H.pylori) enfeksiyonu bulunur (12). Fetal faktörler arasında ise çoğul gebelikler ve dişi fetüs varlığı sayılabilir (9) (Tablo 1). Sigara içmenin HEG riskinde azalma ile ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur ve gebelik öncesi anne adayının sigara içmesi mide bulantısı ve kusmaya karşı önemli bir koruyucu faktör olarak düşünölebilir (13).

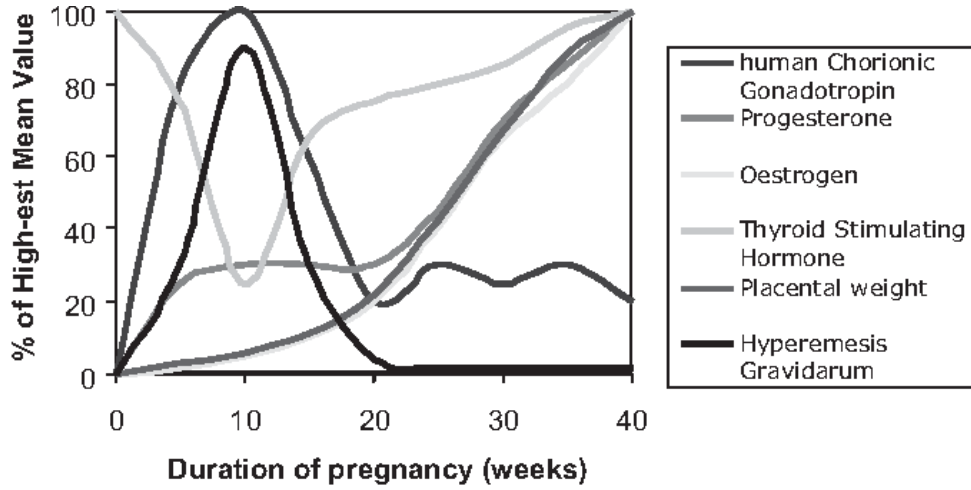
Tablo 1. HEG'in maternal ve fetal risk faktörleri (14)

Maternal faktörler	• Genetik predispozisyon, • Önceki gebeliklerde HEG öyküsü • Multiparite • Yüksek HCG seviyesi • Yüksek östrojen seviyesi • Düşük vücut kitle indeksi • Hipertiroidizm • Gastrointestinal hastalık öyküsü • Psikiyatrik hastalık öyküsü
Fetal faktörler	• Çoğul gebelik • Monozigot ikiz gebelik • Dişi fetus • Molar gebelik

2.1.3. Etiyopatogenez

HEG patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, genetik, hormonal ve sindirim sistemiyle ilgili çeşitli faktörlerin etkili olabileceği ve hastalığın multifaktöriyel bir yapıya sahip olabileceği genel olarak kabul edilmektedir.

2.1.3.1. Metabolik ve Endokrin faktörler



Şekil 1. Hormonların gebelik süresince değişim grafiği (1)

Human koryonik gonadotropin (hCG)

Gebeliğin erken dönemlerinde, serum β -hCG düzeylerinin en yüksek olduğu dönem ile bulantı ve kusma şikâyetlerinin en yoğun görüldüğü zaman dilimi büyük ölçüde örtüşmektedir. Bu paralellik, β -hCG hormonunun gebelikte görülen bulantı-kusma ve HEG'in patofizyolojisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. HEG olan kadınlarda, serum β -hCG ve östradiol düzeylerinin etkilenmemiş kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış olması bu düşüncüyü desteklemektedir (15). HEG semptomlarının çoğul gebelik ve molar gebelikler gibi yüksek serum β -hCG seviyelerinin görüldüğü durumlarda daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir (16). β -hCG, bu etkisini direkt olarak beyindeki kusma merkezini uyarak gösterebileceği gibi, dolaylı yoldan tiroid hormonları veya östradiol gibi diğer hormonların salınımını artırarak da gerçekleştirebilir (17).

Progesteron ve Östrojen

Tıpkı β -hCG gibi progesteron da genellikle HEG belirtilerinin en yoğun yaşandığı ilk trimesterde en yüksek seviyelerine ulaşır. Bu durum, progesteronun HEG'in hormonal nedenleri arasında yer alabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu konuda yapılan araştırmalar henüz ortak bir görüşe ulaşamamıştır (18). Gebelikte maternal serum östrojen düzeyleri yükselir ve bu değişikliğin gebelikte bulantı kusmaya sebep verebileceği düşünülmektedir. Östrodiol seviyeleri yüksek olan hamile

kadınlarda bulantı ve kusma şikâyetleri daha yaygın görülürken, östrodiol düzeyleri düşük olan gebelerde bu belirtiler daha az sıklıkta ortaya çıkmaktadır (19). Ayrıca, östrojenin olfaktör siniri daha hassas hale getirerek gebelikte tat ve koku duyusunda değişikliklere yol açabileceği ve bunun da bulantı ile kusmayı artırabileceği ileri sürülmektedir (8).

Tiroid hormonları

Tiroid stimulan hormon (TSH) ile β -hCG hormonu aynı alfa alt birimini paylaştığından, bu yapısal benzerlik bazı hastalarda β -hCG'nin TSH reseptörleriyle çapraz etkileşime girmesine neden olur. Bu durum, tiroksin (T4) üretimini artırırken serum TSH düzeylerini baskılar. Gebeliğin erken dönemlerinde görülen hipertiroidizmin en sık nedeni bu mekanizma olarak kabul edilir (20). Yapılan araştırmalar, HEG nedeniyle hastaneye yatırılan vakaların %30 ila %60'ında T4 hormon düzeylerinin yükseldiğini ve buna bağlı olarak TSH seviyelerinde düşüş gözlemlendiğini ortaya koymuştur. Bu durum, tiroid hormonlarının HEG gelişiminde etkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, HEG semptomlarının hafiflediği dönemlerde, genellikle gebeliğin 20. Haftasında, tiroid hormon düzeylerinin de bu iyileşmeyle paralel şekilde normale döndüğü ifade edilmiştir (21).

Leptin

Leptinin, çeşitli sinyal mekanizmaları vasıtasıyla vücut ağırlığını kontrol ettiği ve aynı zamanda plasentadan da salgılandığı bilinmektedir. Randomize kontrollü bir çalışmada, HEG tanısı konan gebelerde kontrol grubuna göre leptin seviyelerinin düşük olduğu, buna karşın açlık kontrolünde rol oynayan nesfatin-1 hormonunun ise daha yüksek olduğu görülmüştür. Literatürdeki mevcut çalışmalar, hiperemesis gravidarum ile açlık ve iştahı düzenleyen hormonlar arasındaki ilişkinin dikkate değer olduğunu ve bu ilişkinin daha ayrıntılı şekilde araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır (22).

2.1.3.2. Genetik faktörler

HEG'in genetik zemini olabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur. Annelerinde ya da kız kardeşlerinde HEG öyküsü bulunması, gebelerin bu duruma sahip olma olasılığını artırmakta ve bu durum genetik yatkınlığın rolünü işaret

etmektedir (23). Yapılan bir çalışmadan aynı kadınların farklı partnerlerden oluşan gebelikleri karşılaştırıldığında HEG oranında belirli bir değişiklik görülmemesi paternal faktörlerin HEG görülme sıklığı veya tekrarlama riski üzerinde önemli bir etkisi olmadığını ve güçlü bir maternal genetik faktörün rol oynadığını desteklemektedir (24).

Growth differentiation factor 15 (GDF15) ve insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7) genlerinin HEG patogenezinde etkili olabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (25). GDF15 geni GDF15 proteinini kodlamaktadır ve beyin sapında bulunan, iştah besin alımı ve kusma merkezi olan area postrema üzerinde etki göstererek besin alım isteğini ve iştahı azaltır. Yapılan bir çalışma HEG belirtileri gösteren gebelerde GDF15' in daha yüksek saptandığını göstermiştir (26). Ayrıca IGFBP7 gen lokusundan salgılanan IGFBP7'nin uterin implantasyon ve dezidüalizasyonda görevli olup düzeylerinin implantasyondan sonra artış göstermekte olduğu ve kaşektik hastalarda bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. (27,28). Yapılan bir çalışma gebeliğin 12.haftasında HEG nedenli hospitalize edilmiş gebelerde GDF15 ve IGFBP7'nin serum düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur, ve HEG patogenezinde rol aldıkları düşünülmektedir (29).

2.1.3.3. İmmünolojik faktörler

HEG görülen gebelerde, uterustaki desidua hücrelerinde yer alan natural killer (NK) hücreleri ve sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonunun, HEG görülmeyen gebelere kıyasla daha belirgin olduğu saptanmıştır ve bu durum, hastalığın gelişiminde bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonunun rol oynayabileceğine işaret etmektedir (30). İmmün sistemdeki bu dengenin bozulması HEG şiddetini etkileyebilmektedir. Kompleman 3 ve 4 düzeyleri ve bunun yanında serum lenfosit seviyelerinin HEG'de arttığı görülmektedir (31).

2.1.3.4. Psikiyatrik faktörler

Tarihte HEG'in psikolojik bir zemine oturduğu düşünülse de günümüzde fizyolojik komponentlerinin belirgin olduğu kabul edilmiştir. Depresyon ve HEG arasındaki ilişkisini açıklayan çalışmalardan çelişkili sonuçlar alınmıştır. Depresyon ile hiperemesis gravidarum (HEG) arasındaki ilişkiyi değerlendiren kapsamlı bir çalışmada, depresyon öyküsü bulunan kadınların yalnızca %1,2'sinin HEG tanısı

aldığı ve HEG tanısı konan kadınların büyük çoğunluğunda depresyon belirtilerine rastlanmadığı rapor edilmiştir (32). Gebeliğin getirdiği fizyolojik yükün bir sonucu olarak ortaya çıkan stresin, psikolojik düzeyde HEG semptomlarına yol açabileceği öne sürülmüştür (33). HEG olan gebelerde anksiyete ve depresyon, bu durumdan muzdarip olmayan gebelere kıyasla daha fazla olduğu görülmüş olup patogeneizde rol alıyor olabileceği de öne sürülmüştür (34).

2.1.3.5. Helicobacter pylori ve gastrik faktörler

Gebelikte artış gösteren steroid hormonları gastrik pH'ı değiştirerek H.pylori için elverişli bir ortam hazırlar (35). Bir çalışmada HEG'li gebelerden alınan mide biyopsisinde H. pylori IgG antikoru rastlanma oranı %90 olarak bulunmuşken, HEG olmayan gebelerde bu oran %50'ler civarında saptanmıştır. Gaita örneklerinde ise bu oranlar sırası ile %40 ve %12'dir (36). Yapılan çalışmalar H.pylori ve HEG arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu düşündürse de çelişkili sonuçlar elde edilmesi nedeniyle net bir korelasyon tariflemek güçtür.

Gebelik sürecinde östrojen ve progesteron alt özefagus sfinkteri (LES) basıncı azalmasına sebep olarak gastroözefagiyal reflü hastalığı (GERD) için yatkınlık oluşturmaktadır. Özellikle progesteron gastrointestinal sistem (GİS) motilitesini azaltarak bulantı ve kusmayı arttırabilir (37).

2.1.4 Tanı ve Değerlendirme

Her hastalıkta olduğu gibi HEG'de de tanıda anamnez ve fizik muayene bulguları göz önüne alınmalıdır. Son adet tarihine göre gebelik haftası belirlenmesi, bulantı ve kusmanın ne zaman başladığı ve ne sıklıkta gerçekleştiği, beraberinde başka bir semptom eşlik edip etmediği sorgulanması gerekir. HEG semptomları ile başvuran gebelerde maternal nabız ve kan basıncı ölçüldükten sonra boy ve kilo sorgulanmalıdır. Ultrasonografi ile fetüs sayısı, Crown-Rump Length (CRL) uzunluğu, fetal kalp atımı, molar gebelik açısından değerlendirilmelidir.

Laboratuvar bulguları HEG tanı ve tedavisinde önemli bir yere sahiptir. En sık karşılaşılan laboratuvar bulgusu idrarda keton pozitifliğidir. Bununla birlikte, kan üre azotu (BUN), kreatinin ve hematokrit düzeylerinde artış gözlenmesi beklenen diğer

laboratuvar değişikliklerindendir. Elektrolit dengesizliklerine bağlı olarak hipokalemi ve hiponatremi de gelişebilir.

Şiddetli dehidratasyon durumlarında ise hiperkloremik metabolik alkaloz veya metabolik asidoz ortaya çıkabilir. Yetersiz protein alımına bağlı olarak hipoalbuminemi gelişebilir. Ayrıca, özellikle B1 vitamini (tiamin), folat, kalsiyum ve demir olmak üzere çeşitli vitamin ve mineral eksiklikleri bu hastalarda sıkça saptanmaktadır.

HEG nedeniyle hospitalizasyon gereken gebelerin yaklaşık %50'sinde, serum aminotransferaz seviyelerinde artış gözlenmiştir (9). Alanin aminotransferaz (ALT), genellikle aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerine göre daha belirgin bir artış gösterebilirken yine de her iki enzim için seviyelerde çok dramatik bir yükselme görülmez ve kusmalar azalınca normal seviyelere tekrar ulaşır (38). Hastaların bir kısmında amilaz ve lipaz seviyelerinde artış gözlenebilir, buna bulantı ve kusmaya bağlı tükürük salgısının artmasının sebep olabileceği düşünülmektedir (7).

Literatürde HEG tanısına ilişkin kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. Farklı klinik kılavuzlar, tanı sürecinde çeşitli semptomlar, laboratuvar parametreleri ve ek tanı kriterlerini esas alarak birbirinden farklı tanı yaklaşımları önerirler (Tablo 2).

Tablo 2. Kılavuzlara göre HEG tanı kriterleri (39)

	ACOG* Practice Kılavuzu	RCOG** Green Top Kılavuzu	SOGC*** Clinical Practice Kılavuzu
Gerekli kriterler	Gebelikte persistan kusma	Uzun süren bulantı ve/veya kusma Birinci trimesterde görülen Başka bir sebebe bağlanamayan	Gebelikte persistan kusma
Ek kriterler	%5 kilo kaybı Elektrolit imbalansı Ketonüri Tiroid ve karaciğer bozuklukları	%5 kilo kaybı Elektrolit imbalansı Dehidratasyon	%5 kilo kaybı Elektrolit imbalansı Ketonüri

*ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologist; **RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynecologist; ***SOGC: Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada

Windsor'un tanımına göre, kilo kaybı mevcut olmasa bile, 16. gebelik haftasından önce başlayan ve giderek şiddetlenen bulantı ile kusma, besin alımında belirgin azalma ve günlük yaşam aktivitelerini olumsuz yönde etkileyen semptomların varlığı HEG tanısı için yeterli kabul edilmektedir.

HEG tanısı konulurken, bulantı ve kusmaya yol açabilecek diğer olası etiyolojik nedenlerin dışlanması büyük önem taşımaktadır. Bu ayırıcı tanı kapsamında değerlendirilmesi gereken durumlar arasında gastrointestinal sistem hastalıkları, genitoüriner sistem enfeksiyonları, metabolik ve endokrin bozukluklar, nörolojik patolojiler ile gebeliğe özgü diğer klinik tablolar yer almaktadır. (Tablo 3).

Tablo 3. HEG'de ayırıcı tanılar (40)

Gastrointestinal sistem	Gastroenterit, H.pylori, gastroparezi, akalazya, intestinal obstrüksiyon, peptik ülser, pankreatit, hepatit, appendisit
Genitoüriner sistem	Piyelonefrit, nefrolitiazis, üremi, over torsiyonu
Nörolojik patolojiler	Migren, vestibüler lezyonlar, tümörler, pseüdotümör serebri
Metabolik nedenler	Hipertiroidizm, hipotiroidizm, diabetik ketoasidoz, porfiriya, Addison hastalığı
Gebelikle ilgili durumlar	Gebeliğin akut yağlı karaciğeri, preeklampsi
Diğer	İlaçlar, enfeksiyonlar, psikiyatrik nedenler

Bulantı ve kusmanın şiddetinin değerlendirilmesi ve bir tedavi algoritması oluşturulabilmesi için Rhodes (Tablo 4) ve The Pregnancy Unique Quantification of Emesis (PUQE)-24 (Tablo 5) testleri kullanılabilir.

Tablo 4: Rhodes Testi (41)

1. Son 12 saat içerisinde hiç kustunuz mu? () Hiç () 1-2 kez () 3-4 kez () 5-6 kez () 7 veya daha fazla (1puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)
2. Son 12 saat içerisinde öğürme veya kuru bulantı nedeniyle ne kadar sıkıntı duydunuz? ()Hiç () Hafif () orta () Fazla () Şiddetli (1puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)
3. Son 12 saat içerisinde kusma nedeniyle ne kadar sıkıntı duydunuz ? ()Hiç () Hafif () orta () Fazla () Şiddetli (1puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)
4. Son 12 saat içerisinde ne kadar süre boyunca bulantı ya da mide rahatsızlığı hissettiniz ? ()Hiç () 1 Saat () 2-3 Saat () 4-6 Saat () 6 Saatten fazla (1puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)
5. Son 12 saat içerisinde ne kadar süre boyunca bulantı ya da mide rahatsızlığı nedeniyle ne kadar sıkıntı duydunuz ? ()Hiç () Hafif () orta () Fazla () Şiddetli (1puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)
6. Son 12 saat içerisinde her kustuğunuzda ne kadar miktarda kustunuz mu ? ()Hiç () Yarım fincan () Yarım-2 fincan () 2-3 fincan () 3 fincandan fazla (1puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)
7. Son 12 saat içerisinde kaç kez öğürdünüz veya bir şey çıkarmadan kuru bulantınız oldu ? ()Hiç () 1-2 kez () 3-4 kez () 5-6 kez () 7 veya daha fazla (1puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)

Rhodes testi daha çok kemoterapiye bağı bulantı ve kusmaların takibinde kullanmak üzere dizayn edilmiş olup HEG sorgulaması için öncelikli kullanılan bir test değildir. Test sonucunda elde edilen toplam puan 8 ve altında ise semptomların olmadığı, 9–18 arasında ise hafif düzeyde, 19–32 arasında ise orta şiddette ve 33–40 aralığında ise ağır derecede bulantı ve kusma varlığı olarak değerlendirilmektedir.

PUQE-24 ise HEG hastalarında bulantı, kusma ve öğürme semptomlarını son 24 saat içinde değerlendirerek, bu semptomların şiddetini ve hastaların yaşadığı fiziksel ve psikolojik etkileri nesnel olarak ölçmeyi amaçlamaktadır.

Tablo 5: PUQE-24 Testi (42)

1. Son 24 saat içerisinde kaç kez bulantı ya da mide rahatsızlığı hissettiniz? () Hiç () 1 kez () 2-3 kez () 4-6 kez () 7 veya daha fazla (1 puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)
2. Son 24 saat içerisinde hiç kustunuz mu? () Hiç () 1 kez () 2-3 kez () 4-6 kez () 7 veya daha fazla (1 puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)
3. Son 24 saat içerisinde kaç kez öğürdünüz veya bir şey çıkarmadan kuru bulantınız oldu? () Hiç () 1 kez () 2-3 kez () 4-6 kez () 7 veya daha fazla (1 puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)

PUQE-24 skoru esas alındığında, toplam puanı 3–6 arasında olan olgular hafif şiddette, 7–12 arasında olanlar orta şiddette ve 13–15 arasında puanlananlar ise ağır düzeyde bulantı ve kusma olarak sınıflandırılmıştır.

2.1.5 Prognoz

Gebelikte bulantı ve kusma, kadınların aile, sosyal ve profesyonel yaşamları üzerinde yaygın ve olumsuz bir etkiye sahiptir. Bu durum o kadar yaygındır ki tarihte

gebelik tanısında bile kullanılmıştır. Toplum tarafından “sabah bulantısı” olarak tariflenmiş olsa da gebelerin çoğunluğunda bu durum gün boyu sürmektedir (43).

Bulantı ve kusma, hastanın yaşam kalitesini ciddi ölçüde düşürmekle birlikte, maternal beslenmede meydana gelen bozulmalar, daha ciddi sonuçlar doğurabilecek bazı komplikasyonların gelişmesine zemin hazırlayabilir. Bu durumlardan en sık karşılanan durum B1 vitamini eksikliğidir. Bu durum Wernicke ensefalopatisi olarak bilinen, denge bozukluğu (ataksi), istemsiz göz hareketleri ve bilinç durumunda değişikliklerle kendini gösterebilen bir tabloya yol açabilir (44).

Şiddetli kusmaya sekonder olarak elektrolit dengesizlikleri de görülebilir. En yaygın olanları hipokalemi ve hiponatremi olup, bu bozukluklar elektrokardiyogramda (EKG) çeşitli anormalliklere neden olabilir. Dehidratasyon, HEG hastalarında sık görülen başka bir önemli sorundur. Sıvı kaybı, hipokalemiyi daha da şiddetlendirerek aritmilere yol açabilir. İleri düzeydeki hipokalemi, ventriküler fibrilasyon ya da kardiyak arrest gibi yaşamı tehdit eden durumlara neden olabilir (45).

Öte yandan, vücuttaki sıvı eksikliği, kan dolaşımının yavaşlamasına neden olabilir. Bu durum da tromboz ve emboli riskini artırır. Ayrıca, yetersiz besin alımı, sıvı kaybı ve elektrolit bozuklukları sonucunda hastada kas güçsüzlüğü, karaciğer ve böbrek yetmezliği gibi durumlar gelişebilir (46).

Şiddetli kusmaya bağlı travma sonucu özafagusta yaralanma meydana gelebilir. Bu tür hastalarda, kusmaya ek olarak hematemez da gözlenebilir ve bu durum, akla Mallory-Weiss sendromunu getirmelidir. Eğer tablo ilerlerse, özofagus rüptürüne kadar varabilir ve bu ciddi durum hayati risk taşıyan komplikasyonlara yol açabilen Boerhaave sendromu olarak tanımlanmaktadır (47).

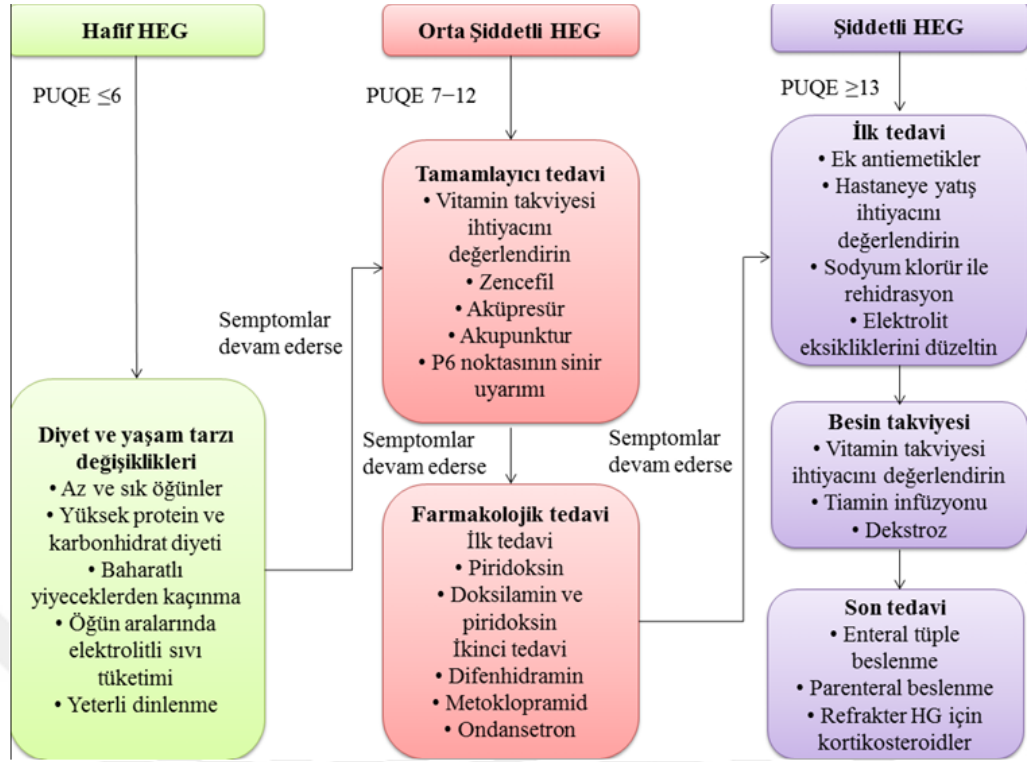
HEG’in fetüs üzerindeki etkisi konusunda tartışmalar bulunmaktadır. Fetüs üzerinde etkisi olmadığını öne süren görüşler olsa da düşük doğum ağırlığı, prematürite, düşük APGAR skorları, fetal anomaliler ve fetal aritmiler ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (48).

Key clinical features	Complications
• Protracted nausea and vomiting • Onset in the 1st trimester • Weight loss $\geq$ 5% pre-pregnancy weight • Electrolyte imbalance • Dehydration • Ptyalism (excessive salivation) • Nausea may be severely debilitating • 20% have symptoms throughout pregnancy	Maternal • Electrolyte disturbance • Wernicke's encephalopathy • Thromboembolism • GERD, esophagitis, gastritis Fetal • Neurocognitive abnormality • Growth restriction • Pre-term birth

Şekil 2: HEG klinik bulgular ve komplikasyonlar (49)

2.1.6 Tedavi

HEG tedavisinde temel amaç, hastalığın şiddetini belirleyerek semptomları kontrol altına almak ve buna bağlı olarak ortaya çıkabilecek fetal ve maternal komplikasyonları önlemektir. Semptomlara yönelik tedavi yaklaşımı, hastalığın şiddetine göre sınıflandırılmış olup, hafif, orta ve şiddetli HEG olmak üzere üç gruba ayrılmış tedavi algoritmaları mevcuttur (Şekil 3). Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, bulantı, kusma ve öğürme şiddetini ölçen PUQE skarlama sistemi etkin bir izlem aracıdır (50).



Şekil 3. HEG şiddetine göre tedavi algoritması (8)

2.1.6.1 Diyet düzenlenmesi ve yaşam tarzı değişiklikleri

Bulantının şiddetlenmesine neden olabilecek mide distansiyonunu önlemek amacıyla, hastaların öğünlerini ve ara öğünlerini her 1–2 saatte bir, küçük miktarlarda ve yavaş bir şekilde tüketmeleri önerilmektedir. Özellikle açlık hissi oluşmadan önce ya da ilk açlık belirtileri ortaya çıktığında beslenmek, bulantı şikâyetlerini hafifletmede faydalı olabilir. Kahve, baharatlı, yoğun aromalı, yüksek yağlı, asidik ya da aşırı tatlı gıdalardan uzak durulmalı; bunun yerine protein açısından zengin, tuzlu, yağ açısından fakir atıştırmalıklar ve ana öğünler tercih edilmelidir (51). Yemek sonrası bulantının giderilmesinde nane şekerlerinin rahatlatıcı etkisinden faydalanmak mümkündür (50).

Beslenme düzeninde yapılan değişikliklerin yanı sıra, çevresel tetikleyicilerden uzak durmak da gebelikte bulantı ve kusma semptomlarının kontrol

altına alınmasında önemli bir etkidir. Kapalı ve havasız ortamlarda bulunmak, yoğun kokulara (örneğin parfüm, temizlik ürünleri, yemek kokuları, sigara dumanı) maruz kalmak, yüksek sıcaklık ve nem, yoğun ses, yanıp sönen ışıklar ile araç hareketi gibi görsel ve fiziksel uyaranlar bu semptomları tetikleyebilmektedir. Buna ek olarak, ani pozisyon değişiklikleri, yetersiz dinlenme ve uyku eksikliği de bulantı ve kusmanın şiddetini artırabilir. Bu çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin kontrol altına alınması, semptomların hafifletilmesinde etkili ve destekleyici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (52). Bazı ilaçların, yan etki olarak bulantı ve kusmayı tetikleyebileceği ve bu durumun HEG semptomlarını daha da ağırlaştırabileceği bildirilmektedir. Özellikle demir preparatları, mide mukozasında irritasyona yol açarak bulantı ve kusma şikâyetlerinde artışa neden olabilir. Bu nedenle, semptomlar stabilize edilene kadar demir takviyelerinin geçici olarak kesilmesi önerilmektedir. Ancak, folik asit kullanımına kesintisiz olarak devam edilmesi gerektiği vurgulanmalıdır (40).

2.1.6.2 Zencefil

Hafif şiddetteki HEG olgularında tedavi amacıyla kullanılan zencefilin antiemetik etkisinin mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, serotonerjik 5-HT reseptörleri üzerinde antagonist etki gösterdiği, ayrıca gastrointestinal motiliteyi ve mide asit sekresyonunu azalttığı yönünde görüşler bulunmaktadır (53). Zencefil kullanımında tavsiye edilen doz, her biri 250 mg olan dört ayrı doz hâlinde günlük toplam 1 gram olacak şekilde alınmasıdır (54).

2.1.6.3 Akupunktur

Akupunktur veya akupressure yöntemlerinin HEG tedavisindeki yeri hakkında yeterince bilgi bulunmamakla beraber umbilikusun hemen lateralinde tariflenen KID21 noktasına uygulanan basınçla plaseboya kıyasla bulantı ve kusma semptomlarının azaldığı görülmüştür (55).

2.1.6.4 Farmakolojik Tedavi

Piridoksin (Vitamin B6)

Güvenli yan etki profiline sahip olması nedeniyle, farmakolojik tedavinin ilk basamağında tercih edilen ajanlardan biridir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalar,

piridoksin kullanımının, 10 ila 25 mg doz aralığında, 8 saatlik aralıklarla uygulandığında, HEG hastalarında kusma semptomlarını hafifletmede etkili olduğunu ortaya koymuştur. Sadece bununla kalmayıp semptomların şiddetinin ilerlemesini de durduğunu gözlenmiştir (56). Günlük önerilen maksimum doz 200 mg olmakla birlikte, 500 mg/gün'ün üzerindeki kronik piridoksin kullanımı duyuşal nöropati gibi advers etkilerle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, tedavi süresince dozun dikkatli ve bireye özgü şekilde belirlenmesi klinik açıdan önem arz etmektedir (57).

Piridoksin (Vitamin B6) + Doksilamin

Yalnızca piridoksin ile yeterli yanıt alınamayan olgularda, piridoksin ile birlikte doksilaminin kombine kullanımı, semptomların kontrolünde daha etkili bulunmuştur.

1983 yılında teratojenik potansiyeli olduğu gerekçesiyle Amerika Birleşik Devletleri'nde piyasadan kaldırılan bu kombinasyon preparatı, daha sonra 200 binden fazla gebeyi içeren meta-analiz çalışmalarında fetal gelişim üzerinde olumsuz bir etkisinin bulunmadığının gösterilmesiyle birlikte, gebelikte güvenli kabul edilmiş ve 2013 yılında yeniden kullanıma sunulmuştur (58). Kombine preparatın içeriğinde, 10 mg piridoksin hidroklorür (B6 vitamini) ve 10 mg doksilamin süksinat bulunmaktadır. Antihistaminik özellik gösteren doksilamin, antiemetik etkisini H1 reseptörlerini bloke ederek sağlar. ACOG tarafından A düzeyinde kanıtla desteklenen bu kombinasyon tedavisinin, yalnızca B6 vitamini kullanımına kıyasla gebelikte bulantı ve kusmaların kontrolünde daha etkili olduğu gösterilmiştir (59).

H1 reseptör antagonistleri

Dimenhidrinat, difenhidramin ve meklizin; H1 reseptör antagonistleri grubunda yer alan ajanlar olup hem periferik hem de santral mekanizmalarla etki göstererek bulantı ve kusmayı azaltmaktadır. Bu ilaçlar, histamin H1 reseptörlerini bloke etmekle birlikte, merkezi sinir sisteminde bulunan kusma merkezine gelen uyarıların iletimini baskılar ve aynı zamanda vestibüler sistemi modüle ederek denge ile ilgili uyarıların etkisini azaltır. Bu çok yönlü etki mekanizmaları sayesinde, gebelikte bulantı ve kusma semptomlarının kontrolünde etkili olmaktadır. Önerilen dozlar: Dimenhidrinat: 50-100 mg oral veya rektal yolla her 4-6 saatte bir Difenhidramin: 25-50 mg oral yolla her 4-6 saatte bir, 10-50 mg intravenöz veya

intramüsküler olarak her 4-6 saatte bir; Meklizin: 25 mg oral yolla her 4-6 saatte bir; şeklindedir. (60) Yan etkileri arasında ağız kuruluğu, konstipasyon baş dönmesi sayılabilir (61). Toplam 24 çalışmayı içeren ve 200 binden fazla gebeyi kapsayan bir meta-analiz, antihistaminiklerin gebeliğin ilk trimesterinde kullanımının güvenli olduğunu ortaya koymuştur (62).

Dopamin antagonistleri

Benzamidler (metoklopramid), Fenotiyazinler (prometazin ve proklorperazin) ve Butirofenonlar (droperidol) bu grupta bulunan ajanlar olup antiemetik etkileri, dopaminerjik yollar üzerinden gerçekleşmektedir. Dopamin reseptör antagonistleri, D2 reseptörlerini bloke ederek mide boşalmasını hızlandırır ve böylece bulantı ile kusmayı azaltır. D2 reseptörleri, dopaminin kusma merkezine sinyal iletilmesinde önemli bir rol oynar. Bu reseptörlerin blokajı, hem kusma sinyallerinin iletimini engelleyerek santral antiemetik etki sağlar, hem de mide hareketliliğini artırarak gastrointestinal sistemde rahatlatma oluşturur. Bu çift mekanizma sayesinde, söz konusu ilaçlar gebelikte görülen bulantı ve kusma semptomlarının hafifletilmesinde etkili bir tedavi seçeneği sunar (63). Metoklopramid için 5-10 mg her 6 saatte oral ya da intravenöz; Prometazin için 12.5- 25 mg her 4-6 saatte oral ya da rektal, Proklorperazin için 5-10 mg günlük oral ya da 10-25 mg rektal her 6 saatte, şeklinde önerilmektedir (60).

Serotonin antagonistleri

Serotonin antagonistleri etkisini santral ve periferik 5-HT enzim blokajı yaparak ortaya çıkarır. Bu blokaj, kemoreseptör tetikleyici bölgedeki (chemoreceptor trigger zone) nöral iletimi inhibe ederek bulantı ve kusma semptomlarının azalmasına katkı sağlar. (60). HEG’de tercih edilen serotonin antagonisti olan ondansetron’un önerilen kullanım dozu, sekiz saatte bir 4 ila 8 mg şeklinde oral ya da intravenöz uygulamadır. Gebeliğin 10.haftasından önce kullanıldığında yarım damak-dudak ve ventriküler septal defekt risklerinde artış ile ilişkilendirilmesi nedeniyle kullanımda fayda-zarar dengesini gözetmek gerekir (64).

Kortikosteroidler

Dirençli HEG olgularında kortikosteroidler kullanılabilir. Oral metilprednizolon 48mg/gün 2-3 gün şeklinde kullanılarak, 3 gün sonunda tedaviye son verilerek şiddetli HEG semptomların giderilmesine yardımcı olabilir (65). Steroidlerin gebeliğin ilk trimesterinde kullanımı, teratojenik etkilere yol açabileceği ve yarık damak-dudak riskini 3-4 kat artırabileceği için, bu ilaçlar tedavide tercih edilecekse yalnızca dirençli HEG vakalarında ve risk-fayda değerlendirmesi yapılarak kullanılması önerilmektedir (66).

Tablo 6. Tedavide kullanılan ilaçların gebelik kategorileri (67)

Gebelik Kategorisi	İlaçlar
A	Doksilamin
B	Metaklopramid
C	Ondansetron, Prednizolon, Prometazin, Klonidin

2.1.6.5. Nutrisyon ve replasman tedavileri

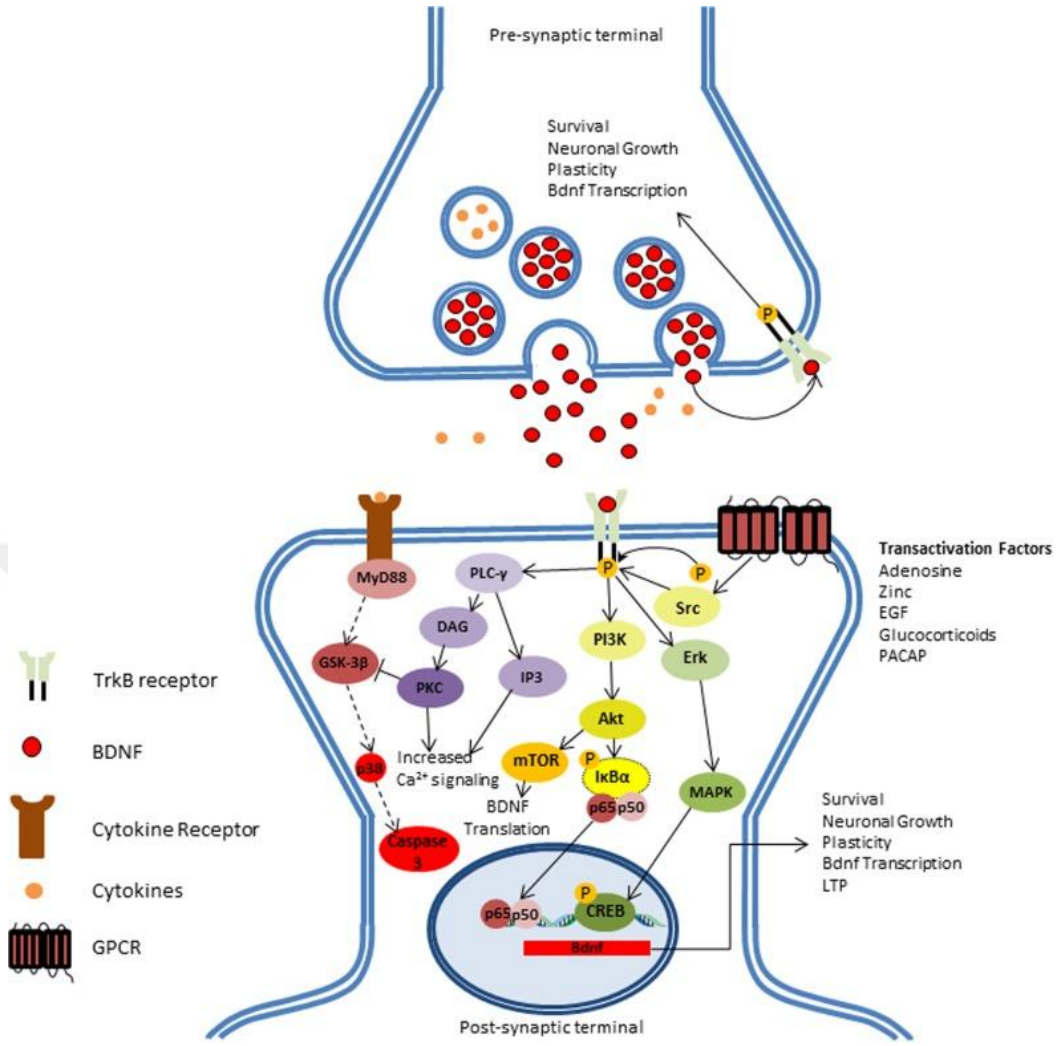
Hastanın dehidratasyon düzeyine göre IV kristaloid sıvıların (%0,9 NaCl, laktaklı Ringer vb.) kullanımı önerilmektedir. Serum elektrolit seviyelerinin mutlaka değerlendirilip eksiklik tespit edilirse özellikle sodyum, potasyum, magnezyum ve fosfat gibi mineraller uygun dozlarla ve uygun hızda yerine konmalıdır. Hiponatreminin düzeltilmesi sırasında hıza dikkat edilmez ise nadir ciddi bir komplikasyon yaratabilecek olan merkezi pontin demiyelinezasyon görülebilir (68). Wernicke ensefalopatisi riskine karşı günlük 100 mg Tiamin tedaviye eklenmelidir. Eğer hastanede kalış süresi uzamışsa ve oral beslenme yetersiz kalıyorsa, parenteral beslenme seçenekleri değerlendirilmelidir (69).

2.2 BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF)

BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör) adlı nörotrofin, serebral morfogenez, sinaptik plastisite ve öğrenme süreçlerinin yanı sıra, mental sağlık, dejeneratif merkezi sinir sistemi (MSS) hastalıkları ve enerji metabolizmasında rol oynamaktadır (70). BDNF, sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin-3 (NT-3) ve nörotrofin-4 (NT-4) gibi molekülleri kapsayan nörotrofin ailesine aittir. BDNF ilk kez 1989 yılında Yves-Alain Barde ve Hans Thoenen tarafından domuz beyininden izole edilmiş ve ardından molekülün biyokimyasal özellikleri detaylı olarak karakterize edilmiştir (71).

BDNF, nörotrofik faktörler ailesine ait olup sinir sistemi gelişimi ve işlevi açısından kritik öneme sahiptir. Nöronların farklılaşması, olgunlaşması ve hayatta kalmasını desteklediği gibi; glutamaterjik uyarım, serebral iske mi, hipoglisemi ve nörotoksiste gibi olumsuz durumlar karşısında nöroprotektif etkiler gösterir. Ayrıca BDNF, nöral kök hücrelerden yeni nöronların oluşum süreci olan nörogenezi uyarır ve bu sürecin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu özellikleriyle BDNF, MSS sağlığının korunmasında ve çeşitli nörolojik bozukluklara karşı direnç geliştirilmesinde temel bir molekül olarak öne çıkmaktadır (4).

İnsan BDNF geni, 11. kromozomun p13 bölgesinde yer almakta olup, 11 ekzon ve farklı doku ve beyin bölgelerine özgülük gösteren 9 işlevsel promotöre sahiptir. BDNF gen ekspresyonu; stres, fiziksel aktivite, beyin hasarı ve diyet gibi çok çeşitli endojen ve eksojen uyarılar tarafından güçlü bir şekilde düzenlenmektedir. BDNF, öncelikle pro-nörotrofin formu olan pro-BDNF şeklinde sentezlenir ve bu form, sitoplazmada endoproteazlar veya hücre dışı matrikste plazmin ya da matriks metalloproteinazlar (MMP) aracılığıyla olgun BDNF'ye dönüştürülebilir. Hem olgun BDNF hem de pro-BDNF formu, düşük afiniteli p75 nörotrofin reseptörüne (p75NTR) bağlanarak apoptoz kaskadının aktivasyonuna neden olabilir. Buna karşın, olgunlaşmış ve parçalanmış BDNF, yüksek afiniteli reseptörü olan tirozin kinaz B (TrkB) reseptörüne bağlanarak; Ras-mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK), fosfatidilinozitol-3-kinaz (PI3K) ve fosfolipaz C γ (PLC- γ) gibi çeşitli sinyal yollarını aktive eder. Bu sinyal iletim yolları, hücre içine kalsiyum (Ca²⁺) alımını artırarak transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonunu ve BDNF geninin de novo ekspresyonunu indükler (72).



Şekil 4. BDNF sinyal yolağı (73)

BDNF sağlıklı ve hastalıklı beyinde en çok araştırılan nörotrofinlerden biridir. Bu nedenle, BDNF'nin nöronal bakım, nöronların hayatta kalması, sinaptik plastisite ve nörotransmitter düzenlenmesi ile ilişkili olduğuna dair geniş bir bilimsel kanıt birikimi mevcuttur. Psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıkları olan bireylerde, kan ve beyin dokusunda BDNF düzeylerinin sıklıkla azaldığı bildirilmektedir (73).

Yetişkin bireylerde sinyal iletiminin kaybını inceleyen çalışmalar, bu nörotrofinin yalnızca sinir hücrelerinin gelişimi ve hayatta kalması üzerinde değil, aynı zamanda davranışların düzenlenmesi üzerinde de kritik roller üstlendiğini ortaya koymuştur. Öğrenme sürecindeki önemin yanı sıra son yıllarda yapılan araştırmalar BDNF'nin bilişsel işlevler ve duygudurumla ilişkili davranışlar üzerinde de etkili

olduğunu göstermektedir. Bu bulgular doğrultusunda, BDNF'nin; majör depresif bozukluk, şizofreni, bipolar bozukluk, bağımlılık, Rett sendromu ve yeme bozuklukları gibi çeşitli hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle BDNF, günümüzde nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkili olarak en yaygın şekilde incelenen moleküllerden biri hâline gelmiştir(72). Yapılan çalışmalar dolaşımdaki BDNF düzeylerinin, beyindeki BDNF düzeylerini doğrudan yansıttığı göstermektedir (74).

BDNF'nin depresyonda azaldığı, ancak antidepresan tedavi alan veya remisyonda olan depresif hastalarda yükseldiği görülmüştür (75). Hayvan modelleri kullanılarak yapılan ilk çalışmalar BDNF'nin vücut ağırlığının düzenlenmesi, yeme davranışı kontrolü ve enerji dengesi ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır. Sonraki araştırmalar, BDNF'nin ventromedial hipotalamusta melanokortin sinyal yolunun reseptörlerini azaltarak iştah baskılanmasında rol oynayan anorektik bir faktör olarak görev yaptığını ortaya koymuştur. Yapılan deneylerde dışarıdan verilen BDNF'nin kilo kaybıyla ilişkili olduğu; buna karşılık, BDNF ekspresyonu azalmış olan hayvanların ise obezite ve insülin direnci eğiliminde olduğu gösterilmiş ve BDNF'nin anoreksijenik etkisi olduğu kanıtlanmıştır. Bununla beraber anoreksiya nervoza (AN) hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla serum BDNF düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, anoreksiya nervoza tedavisi sırasında VKİ'deki artışın BDNF konsantrasyonlarının yükselmesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (76). Ayrıca, kısıtlayıcı diyet uygulamasının hipokampal nörogenezi artırdığı ve BDNF ekspresyonunu yükselttiği gözlemlenmiştir (77).

Yetişkin MSS'de, BDNF geniş bir dağılım paterni sergilemekte olup, mRNA ve protein düzeylerinin en yüksek olduğu bölgeler hipokampus, amigdala, serebral korteks ve hipotalamustur. BDNF mRNA ekspresyonu büyük ölçüde nöronlarla sınırlı olup, yalnızca birkaç beyin bölgesinde tespit edilmemiştir. Bununla birlikte, çeşitli çalışmalar BDNF'nin iskelet kası, hava yolu düz kası over dokusu ve bronş epitel dokusu gibi nörojenezle ilişkili olmayan dokularda da ifade edildiğini ortaya koymuştur (78). Uterin ve plasental fizyolojide hücre çoğalması, nörogenez ve ağrı düzenlenmesi süreçlerinde rol alarak görev yapmaktadır. Endometriozis, preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği (IUGR) gibi durumlarda BDNF ekspresyonunun düzensizliğine ilişkin bulgular, BDNF'nin üreme sistemiyle

ilişkili hastalıklar açısından potansiyel bir belirteç adayı olabileceğini göstermektedir (79).

BDNF'nin iştah ve yeme davranışını düzenlemede önemli bir rol oynadığı ve anoreksijenik etkisi olduğu kanıtlanmıştır (5). HEG hastalarında bulantı ve kusmaya ek olarak dikkat çeken bir diğer önemli özellik ise besin alımında ve yeme isteğinde belirgin bir azalma görülmesidir. Bu bilgiden yola çıkarak biz de HEG tanısı almış olan gebelerde serum BDNF düzeylerini araştırmayı amaçladık. Semptomatik olan HEG'li gebelerin serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olacağını, hastalığa bağlı aktif şikayetler geçtikten sonraki dönemde ise her iki grupta serum BDNF düzeylerinin benzer olacağını hipoteze ettik.

3.MATERYAL VE METOD

Hasta grubu ve Analiz

Bu prospektif, kesitsel, vaka kontrol tipi çalışma, 01/11/2024 – 01/06/2025 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yürütülmüştür. Çalışmanın HEG grubunu, son adet tarihine göre 8 hafta 0 gün ile 9 hafta 6 gün arasında gebeliği olan HEG tanısı almış ve 18–40 yaş aralığında bulunan 44 gebe oluşturmuştur. Kontrol grubunu ise yaş, VKİ ve gebelik haftası açısından HEG grubu ile eşleştirilmiş 44 sağlıklı gebe oluşturmuştur. Her iki grup 9-10. gebelik haftalarında ve 19-20. gebelik haftalarında maternal serum BDNF düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır.

Gebeliği 8 haftadan küçük, 10 haftadan büyük gebeler, çoğul gebeler, gebeliği çoğul başlayıp tekil devam edenler, üremeye yardımcı teknikler ile gebe kalmış olanlar, herhangi bir pregestasyonel kronik hastalığı olanlar, sigara veya alkol kullanımı olanlar, geçirilmiş uterin cerrahisi olanlar, konjenital uterin anomalisi olanlar ve düşük tehdidi tanısı almış olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Katılımcıların yaşı, kilosu, boyu, VKİ, gebe kalmadan önceki kilosu, gebe kalmadan önceki VKİ, gebelik ve doğum sayısı, önceki gebeliklerde HEG öyküsü kaydedildi. 19-20. Gebelik haftalarında tekrar kilosu ve VKİ'si kaydedildi.

Katılımcıların BDNF değeri için kan alınan zamandaki fetal baş-popo uzunluğu (CRL) ölçüldü.

Katılımcıların sabah 8 saatlik açlık periyodu sonrası antekubital venden kan numunesi alınarak tiroid fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, hemogram parametreleri, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH), GGT, kreatinin, blood urea nitrogen (BUN), high-density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), trigliserid, total kolesterol, vitamin D, vitamin B12 ve tam idrar tahlilinde keton değerleri çalışıldı.

Katılımcılardan, gebeliğin 9–10. haftaları ile 18–19. haftaları arasında olmak üzere iki ayrı zaman diliminde serum BDNF düzeylerinin belirlenebilmesi amacıyla, sabah saatlerinde en az 8 saatlik açlık sonrası antekubital venden venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 1000 rpm'de 20 dakika süreyle santrifüj işlemine tabi

tutuldu. Santrifüj sonucunda ayrıışan süpernatant dikkatlice ayrılarak Eppendorf tüplerine aktarıldı ve -80°C 'de analiz gününe kadar saklandı. Analizlerin gerçekleştirilmesi amacıyla, dondurulmuş serum örnekleri soğuk zincir koşulları korunarak Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Tic. Ltd. Şti. (Ataşehir, İstanbul, Türkiye) laboratuvarına gönderildi. Serum örneklerinde BDNF düzeyleri Elabscience® Human BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) ELISA Kit (Katalog numarası: E-EL-H0010, sensitivite 18.75 pg/mL, Detection Range 31.25-2000 pg/mL) ticari kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile Diagnostic Automation, Inc. DAR800 cihazı ve KCJunior yazılımı kullanılarak çalışıldı.

Çalışmanın içeriğı ve amacı hakkında katılımcılara ayrıntılı bilgi verildi. Araştırmaya katılmayı isteyerek gönüllü olduklarını beyan eden bireylerden yazılı onam formu alındı. Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından etik olarak uygun bulunarak onaylandı (Etik kurul onay numarası: B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/309, form numarası: 256064331, onay tarihi: 03/10/2024)

Bu araştırma, Helsinki Deklarasyonu'nun güncel versiyonunda yer alan etik prensiplere uyum sağlanarak gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel Yöntem

Araştırma kapsamında elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 27 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin değerlendirilmesinde, nicel değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri hesaplanarak tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanıldı. Nitel değişkenler ise frekans ve yüzde oranlarıyla ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu ise Shapiro-Wilk testi ve Box Plot grafikleri aracılığıyla değerlendirildi.

Normal dağılım gösteren niceliksel iki grup karşılaştırılırken Student t-test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki gruba göre değerlendirmelerinde Mann Whitney-U test, grup içi değerlendirmelerde Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı.

Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ile birlikte uygun durumlarda Fisher-Freeman-Halton testi uygulandı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilerek, sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi.

Örneklem sayısını belirlemek amacıyla G*Power (v3.1.9.2) programı kullanılarak güç analizi yapılmıştır. Çalışmanın gücü $1 - \beta$ (β = II. tip hata olasılığı) olarak ifade edilir. Büşra Demir Cendek ve ark. “The evaluation of serum brain-derived neurotrophic factor levels in pregnant women with hyperemesis gravidarum” isimli çalışması kullanıldı (80). Bu çalışmadaki gruplara göre BDNF ölçümlerinden yola çıkarak $\alpha = 0.05$ düzeyinde %80 güç elde etmek için yapılan hesaplamada etki büyüklüğü (d) 0.628 bulunmuştur. Buna göre gruplarda en az 41’er kişi, toplamda 82 kişi olması gerektiği hesaplanmıştır. Çalışma prospektif vaka kontrol çalışması olduğu için çalışma süresince kayıplar olabileceği göz önüne alındığında her bir gruba 44’er gebe alınması kararı verilmiştir. Çalışma süresince herhangi bir kayıp olmadığı için, HEG grubunda 44 katılımcı ve kontrol grubunda 44 katılımcı olmak üzere çalışma 88 katılımcı üzerinden yapılmıştır.

4. BULGULAR

Araştırma, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, %50'si (n=44) HEG tanısı konmuş gebe ve %50'si (n=44) sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 88 katılımcı ile gerçekleştirilmiştir. Olguların yaşları 20 ile 40 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $28,81 \pm 5,04$ olarak belirlenmiştir.

Gruplara göre olguların yaşları, gebelik öncesi VKİ değerleri, parite durumları ve gravida sayıları anlamlı farklılık göstermemektedir ($p = 0,850$, $p = 0,253$, $p = 0,200$, $p = 0,350$, sırasıyla). Ancak, HEG grubundaki olgularda önceki gebeliklerde HEG öyküsü görülme oranı kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p = 0,033$) (Tablo 7).

Tablo 7. HEG ve kontrol grubunun demografik veriler açısından karşılaştırılması

		HEG Grubu (n=44)	Kontrol Grubu (n=44)	p
Yaş	Ort±Ss	28,91±5,51	28,7±4,6	^a 0,850
VKİ gebelik öncesi (kg/m ²)	Ort±Ss	26,08±5,27	24,92±4,1	^a 0,253
		n (%)	n (%)	
Daha Önceden HEG Öyküsü	Var	17 (38,6)	8 (18,2)	^b 0,033*
	Yok	27 (61,4)	36 (81,8)	
Gravida	1	23 (52,3)	16 (36,4)	^c 0,350
	2	8 (18,2)	9 (20,5)	
	≥3	13 (29,5)	18 (40,9)	
Parite	Nullipar	24 (54,5)	18 (40,9)	^b 0,200
	Multipar	20 (45,5)	26 (59,1)	

^aStudent-t Test; ^bPearson Chi-Square Test; ^cFisher Freeman Halton Test; * $p < 0,05$; VKİ: vücut kitle indeksi, HEG: Hiperemesis gravidarum

HEG ve kontrol gruplarının ultrasonografik bulguları karşılaştırıldığında, her iki grubun fetal CRL (crown-rump length) ölçümlerinin benzer olduğu saptanmıştır ($p = 0,782$). HEG ve kontrol gruplarının laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında ise açlık kan şekeri, hemoglobin, hematokrit ve lökosit sayısı her iki grupta benzerdi ($p = 0,067$, $p = 0,208$, $p = 0,454$, $p = 0,986$, sırasıyla). Total kolesterol, HDL kolesterol, üre ve kreatinin düzeyleri kontrol grubunda HEG grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p = 0,049$, $p = 0,028$, $p = 0,013$, $p = 0,003$, sırasıyla). LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri ise her iki grupta benzerdi ($p = 0,303$, $p = 0,545$, sırasıyla). AST düzeyleri HEG grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p = 0,031$). ALT, LDH, GGT, TSH, serbest T3, serbest T4, vitamin B12 ve vitamin D düzeyleri her iki grupta benzerdi ($p = 0,148$, $p = 0,263$, $p = 0,200$, $p = 0,179$, $p = 0,177$, $p = 0,404$, $p = 0,303$, $p = 0,106$, sırasıyla). HEG ve kontrol gruplarının tam idrar tahlili sonuçları karşılaştırıldığında, HEG grubunda keton pozitifliği gözlenirken, kontrol grubunda keton pozitifliği tespit edilmemiştir. ($p < 0,001$) (Tablo 8).

Tablo 8. HEG ve kontrol grubunun ultrasonografik bulgular ve laboratuvar sonuçları açısından karşılaştırılması

		HEG grubu (n=44)	Kontrol grubu (n=44)	p
CRL (mm)	<i>Ort±Ss</i>	26,68±11,50	26,09±8,18	^a 0,782
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	<i>Ort±Ss</i>	81,61±10,73	85,39±8,18	^a 0,067
Hemoglobin (g/dL)	<i>Ort±Ss</i>	12,84±1,35	12,51±1,05	^a 0,208
Hematokrit (%)	<i>Ort±Ss</i>	36,95±3,65	36,44±2,61	^a 0,454
WBC (103/uL)	<i>Ort±Ss</i>	8,34±1,66	8,35±1,76	^a 0,986
Total Kolesterol (mg/dL)	<i>Ort±Ss</i>	151,61±35,26	165,43±29,32	^a 0,049*
HDL (mg/dL)	<i>Ort±Ss</i>	52,8±10,58	58,14±11,79	^a 0,028*
LDL (mg/dL)	<i>Ort±Ss</i>	81,77±24,85	87,11±23,51	^a 0,303
Trigliserid (mg/dL)	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	82,5 (30-248)	91,5 (40-231)	^d 0,545
AST (U/L)	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	17 (8-61)	13,5 (8-29)	^d 0,031*
ALT (U/L)	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	14 (5-83)	12 (6-42)	^d 0,148
LDH (U/L)	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	151 (100-561)	154,5 (110-241)	^d 0,263
GGT (U/L)	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	11 (5-56)	13 (5-24)	^d 0,200
Üre (mg/dL)	<i>Ort±Ss</i>	16,44±4,78	19,33±5,79	^a 0,013*
Kreatinin (mg/dL)	<i>Ort±Ss</i>	0,56±0,10	0,62±0,09	^a 0,003**
TSH (mIU/L)	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,3 (0,1-5,3)	2 (0,3-7,1)	^d 0,179
Serbest T3 (ng/L)	<i>Ort±Ss</i>	2,92±0,47	3,05±0,36	^a 0,177
Serbest T4 (ng/L)	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,2 (1-1,7)	1,1 (0,9-1,8)	^d 0,404
Vitamin B12(pg/mL)	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	329 (140-770)	302 (161- 578)	^d 0,303
Vitamin D (ng/mL)	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	13,3 (3,5-30,1)	19,0 (3,3- 30,1)	^d 0,106
TİT Keton (mg/dL)	<i>Medyan (Min-Max)</i>	1,5 (1-3)	0 (0-0)	^b <0,001**

^aStudent-t Test; ^dMann Whitney-U Test; *p<0,05; **p<0,01; HEG: Hiperemezis gravidarum,

CRL: Crown rump length – baş popo uzunluğu, WBC: Beyaz küre, HDL: High density lipoprotein – yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein – düşük dansiteli lipoprotein, LDH: Laktat dehidrogenaz, GGT: Gama glutamil transferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, TSH: Tiroid stimulan hormon, TİT: Tam idrar tahlili

HEG ve kontrol grubunun 1. trimesterde kan örneği alındığındaki VKİ ve gebelik haftası benzerdi ($p = 0,617$, $p = 1.000$, sırasıyla). Gebelik başından beri gerçekleşen kilo kaybı, HEG grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. ($p<0,001$). HEG ve kontrol grupları birinci trimesterde serum BDNF düzeyleri açısından benzerdi ($3224,6$ pg/mL ve $3322,7$ pg/mL, sırasıyla, $p = 0,448$) (Tablo 9).

Tablo 9. HEG ve kontrol grubunun 1. trimesterde kan örneği alındığındaki VKİ, gebelik haftası ve serum BDNF düzeyleri açısından karşılaştırılması

		HEG grubu (n=44)	Kontrol grubu (n=44)	p
VKİ 1.trimester (kg/m²)	<i>Ort±Ss</i>	24,93±5,09	25,42±4,07	^a 0,617
Gebelik başından beri kilo kaybı (kg)	<i>Ort±Ss</i>	3,12±1,95	0±0	^a 0,001**
Gebelik haftası	<i>Ort±Ss</i>	9,27±1,39	9,27±0,97	^a 1,000
1. trimester serum BDNF düzeyi (pg/mL)	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	3224,6 (1353,9- 9190,5)	3322,7 (477,7- 10699,3)	^d 0,448

^aStudent-t Test; ^dMann Whitney-U Test; ** $p<0,01$; HEG: Hiperemesis gravidarum, VKİ: vücut kitle indeksi, BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor

HEG ve kontrol grubunun 2. trimesterde kan örneği alındığındaki VKİ ve gebelik haftası benzerdi ($p = 0,728$, $p = 0.923$, sırasıyla). Kontrol grubundaki olguların gebelik başından beri kilo alımları, HEG grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p = 0,001$). HEG ve kontrol grupları ikinci trimesterde serum BDNF düzeyleri açısından benzerdi ($3698,2$ pg/mL ve $3214,7$ pg/mL, sırasıyla, $p = 0,388$) (Tablo 10).

Tablo 10. HEG ve kontrol grubunun 2. trimesterde kan örneği alındığındaki VKİ, gebelik haftası ve serum BDNF düzeyleri açısından karşılaştırılması

		HEG grubu (n=44)	Kontrol grubu (n=44)	p
VKİ 2.trimester (kg/m²)	<i>Ort±Ss</i>	26,61±5,34	26,96±4,11	^a 0,728
Gebelik başından beri kilo alımı (kg)	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2 (0-7)	5,5 (2-13)	^d 0,001**
Gebelik haftası	<i>Ort±Ss</i>	19,00±0,67	18,99±0,59	^a 0,923
2. trimester serum BDNF düzeyi (pg/mL)	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	3698,2 (1462,2- 8186,8)	3214,7 (477,7- 13167,3)	^d 0,388

^aStudent-t Test; ^dMann Whitney-U Test; **p<0,01; HEG: Hiperemesis gravidarum, VKİ: vücut kitle indeksi, BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor

HEG grubundaki olguların birinci trimester ile ikinci trimester serum BDNF değerlerinin arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p = 0,498). Kontrol grubundaki olguların birinci trimester ile ikinci trimester serum BDNF değerlerinin arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p = 0,536). Her iki grubun birinci trimester serum BDNF ve ikinci trimester serum BDNF değerleri arasındaki fark gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p = 0,848) (Tablo 11).

Tablo 11. Birinci ve ikinci trimesterde kontrol ve HEG gruplarında serum BDNF düzeyleri

	1. trimester serum BDNF düzeyi (pg/mL)	2. trimester serum BDNF düzeyi (pg/mL)	Fark Δ	p
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	
HEG grubu (n=44)	3224,6 (1353,9-9190,5)	3698,2 (1462,2-8186,8)	195,5 (-4376,1-2924,5)	^e 0,498
Kontrol grubu (n=44)	3322,7 (477,7-10699,3)	3214,7 (477,7-13167,3)	82,6 (-2387,1-3096,7)	^e 0,536
p	^d 0,448	^d 0,388	^d 0,848	

^dMann Whitney-U Test; ^eWilcoxon Signed Rank Test; HEG: Hiperemesis gravidarum, BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada HEG’i olan grup ile kontrol grubundaki gebelerde birinci ve ikinci trimesterde serum BDNF düzeylerini karşılaştırdık. Çalışmamızın başındaki hipotezimizin aksine; hastalığın semptomatik olduğu birinci trimester ile şikayetlerin gerilediği ikinci trimesterde gruplar arasında serum BDNF düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulmadık. Ayrıca HEG grubu ve kontrol gruplarının kendi içerisinde birinci trimester ve trimester arasındaki serum BDNF düzeyleri değişimleri açısından da fark yoktu.

Literatürde BDNF ile ilgili çalışmalar yeme bozuklukları üzerinde yoğunlaşmıştır. Zwipp ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan bir çalışmada akut dönemde düşük kilolu anoreksiya nervoza tanılı kadın hastalar ile hastalığını başarıyla atlatmış kadın hastalar serum BDNF düzeyleri açısından değerlendirilmiş, bir grup akut dönemde düşük kilolu anoreksiya nervoza hastası da longitudinal olarak izlenmiştir. Serum BDNF konsantrasyonları, hastalığını başarıyla atlatmış anoreksiya nervoza hastalarında, akut dönemdeki düşük kilolu hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş ve kısa dönem kilo alımıyla birlikte bu düzeylerde artış gözlemlenmiştir (81). Keeler ve arkadaşları, 2022’de yayınladıkları sistematik meta-analizde anoreksiya nervozası olan olgularda serum BDNF ve insulin growth factor-1 (IGF-1) düzeylerini araştırmışlardır. Anoreksiya nervozası olan grupta serum BDNF ve IGF-1 düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. Anoreksiya nervozası olan hastalardaki bu düşük serum BDNF ve IGF düzeylerinin açlık durumunun bir sonucu olduğu ve kilo restorasyonu ile geri döndürülebileceği öne sürmüşlerdir. Anoreksiya nervoza tanısı almış bireylerde hem psikolojik hem de kilo açısından tam iyileşmenin ardından BDNF konsantrasyonlarının normal düzeylere döndüğü ve hatta kontrol grubundaki değerlerin de üzerine çıkabildiği belirlenmiştir. Anoreksiya nervoza hastalarında tedaviyle kilo alımının ardından serum BDNF düzeylerinde artışın, öğrenme süreçleri için gerekli olan nöronal plastisiteyi destekleyerek psikoterapötik tedavinin başarısını artırabileceği öne sürülmüştür (82). Buna karşın, 2023’de Trinh ve arkadaşlarının yaptığı araştırma sonucunda, BDNF'nin iyi bilinen anoreksijenik etkisinin, kilo rehabilitasyonu sırasında BDNF düzeylerinde anlamlı bir artış olduğunda hastalarda nüks riskini artırabileceği ortaya atılmıştır (83).

Shobeiri ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladığı sistematik inceleme ve meta-analizde yeme bozukluğu olan bireylerin serum ve plazma BDNF düzeylerinin genellikle sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur. Yazarlar yeme bozukluğu olan bireylerde düşük BDNF düzeylerini açıklamak için birkaç hipotez öne sürmüştür. BDNF, sinir sisteminin büyümesi, düzenlenmesi ve korunmasında önemli bir rol oynadığından, düzeylerindeki değişikliklerin doğrudan ya da dolaylı yollarla açlık ve tokluk dahil olmak üzere nörolojik fonksiyonları etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir. BDNF genindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin özellikle tıknırcasına yeme bozukluğu gelişimine yatkınlığı artırdığı gösterilmiştir. Yeme bozukluğu olan bireylerde ise genetik olarak değişmiş BDNF moleküllerinin düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Bu tür fonksiyonel polimorfizmler genellikle kandaki BDNF düzeylerinin daha düşük olmasıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. BDNF düzeyleri nöronal fonksiyonları dolaylı yoldan da etkileyebilir. Giderek artan sayıda kanıt, BDNF'nin depresyon ile ilişkili olduğunu ve depresif bireylerde BDNF düzeylerinin anlamlı derecede azaldığını göstermektedir. Bu bağlamda, düşük BDNF düzeyleri depresyona yatkınlığı artırmakta olup, yeme bozuklukları ile depresyonun sıklıkla birlikte görülmesi ortak biyolojik mekanizmaları paylaşmalarına bağlanmaktadır. Ayrıca, antidepresan ajanların BDNF gen ekspresyonunu artırdığı da gösterilmiştir. Dolayısıyla, BDNF düzeylerindeki düzensizliğin depresyon aracılığıyla bireyleri yeme bozukluğu geliştirme açısından daha yüksek risk altına sokabileceği yönündeki varsayım desteklenmektedir (84).

Garcés ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada, gebeliğin birinci, ikinci ve üçüncü trimesterinde bulunan normal sağlıklı gebelerin dolaşımındaki BDNF düzeyleri ile gebe olmayan sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Gebeliğin her üç trimesterinde de serum BDNF düzeyleri gebe olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Normal sağlıklı gebeliklerde, gebelik boyunca serum BDNF düzeylerinde değişim gözlemlenmiştir. Birinci trimesterden ikinci trimestere geçerken serum BDNF düzeyleri anlamlı olarak artarken, ikinci trimester ile üçüncü trimester serum BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (85). Bu çalışmadan farklı olarak kendi çalışmamızda normal sağlıklı gruptaki gebelerde ikinci trimester ile birinci trimester serum BDNF düzeylerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Buna karşıt olarak Christian ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan ve 144 gebenin dahil edildiği çalışmada serum BDNF düzeyleri, birinci trimesterden ikinci trimestere geçerken ve ikinci trimesterden nc trimestere geçerken anlamlı düzeyde azalmıştır. Postpartum dönemde ise serum BDNF düzeyleri gebelikte birinci trimesterdaki değerlerin üzerine çıkmıştır. Buna sebep olarak da BDNF'nin uteroplasental bariyerden geçerek plasenta ve fetüs tarafından kullanılması ne sürülmüştür (86). Yukarıdaki iki çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda ise ne HEG grubunda ne de kontrol grubunda birinci trimester ile ikinci trimester arasında serum BDNF değerleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

Mevcut literatürde HEG ile BDNF düzeylerinin ilişkisini araştıran sadece 1 adet çalışma bulunmaktadır. Cendek ve arkadaşlarının 2023'de yayınladıkları çalışmada, 32'si HEG ve 41'i de normal sağlıklı gebe olmak üzere, 73 gebede birinci trimesterde serum BDNF düzeylerini incelediler. Serum BDNF düzeyleri, HEG grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($349,1 \pm 94,6$ pg/mL'ye karşı $292,3 \pm 86,01$ pg/mL; $p = 0,009$). Yazarlar bu bulgularıyla BDNF'nin HEG döneminde beyin koruyucu etki gösterebilmek ve MSS'yi hastalığın sonuçlarından koruyabilmek adına yükseldiğini ne sürmüşlerdir. Serum BDNF değerlerinin HEG grubunda daha yüksek olmasını açıklayabilecek başka bir hipotez de HEG tanılı gebelerde birinci trimesterde görülen yeme alışkanlıklarındaki değerlikler veya iştah kaybına karşı gelişen kompanseuar bir süreç olabileceğidir (80). Bu çalışmadan farklı olarak kendi çalışmamızda ilk trimesterde HEG grubu ile kontrol grubunda serum BDNF düzeylerini benzer bulduk.

Bildiğimiz kadarıyla bu alışma HEG'in aktif semptomatik döneminde (birinci trimester) ve HEG şikayetleri geçtikten sonra (ikinci trimester) serum BDNF düzeylerini inceleyen ilk çalışmadır.

Gruplardaki katılımcı sayısının az olması, serum BDNF düzeylerine ilk iki trimesterde sadece 1 kez bakılmış olması ve nc trimesterde ise hiç bakılmamış olması bu çalışmanın önemli kısıtlayıcı faktörleridir. Ayrıca katılımcıların neonatal sonuçlarının da bilinmemesi bu çalışma için başka bir kısıtlayıcı faktördür.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, HEG ve kontrol gruplarının serum BDNF düzeyleri hem birinci hem de ikinci trimesterde benzer bulundu. Ayrıca, her iki grup içinde birinci ve ikinci trimester serum BDNF seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Mevcut bulgularla serum BDNF düzeylerindeki değişikliklerin HEG'e neden olup olmadığı veya hastalığın kendisinden etkilenip etkilenmediği net olarak söylenemez. HEG'in patofizyolojisinde BDNF molekülünün rolünün anlaşılabilmesi için geniş serili çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.



KAYNAKLAR

1. Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 2005;11(5):527-39.
2. Bustos M, Venkataramanan R, Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy - What's new? *Auton Neurosci* 2017;202:62-72.
3. Lee NM, Saha S. Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40(2):309-34.
4. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci* 2015; 6:1164-78.
5. Kerner SG. BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO J*. 15 Mart 2000;19(6):1290-300.
6. Saito S, Watanabe K, Hashimoto E, Saito T. Low serum BDNF and food intake regulation: A possible new explanation of the pathophysiology of eating disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Mart 2009;33(2):312-6.
7. Goodwin TM. Hyperemesis Gravidarum. *Obstet Gynecol Clin North Am*. Eylöl 2008;35(3):401-17.
8. London V, Grube S, Sherer DM, Abulafia O. Hyperemesis Gravidarum: A Review of Recent Literature. *Pharmacology*. 2017;100(3-4):161-71.
9. Austin K, Wilson K, Saha S. Hyperemesis Gravidarum. *Nutr Clin Pract*. Nisan 2019;34(2):226-41. E
10. Tan A, Lowe S, Henry A. Nausea and vomiting of pregnancy: Effects on quality of life and day-to-day function. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. Haziran 2018;58(3):278-90.
11. Jansen LAW, Koot MH, Van'T Hooft J, Dean CR, Bossuyt PMM, Ganzevoort W, vd. The windsor definition for hyperemesis gravidarum: A multistakeholder international consensus definition. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Kasım 2021;266:15-22.
12. Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Tata LJ. Hospital admission for hyperemesis gravidarum: a nationwide study of occurrence, reoccurrence and risk factors among 8.2 million pregnancies. *Hum Reprod*. Ağustos 2016;31(8):1675-84.
13. Ismail SK, Kenny L. Review on hyperemesis gravidarum. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Ekim 2007;21(5):755-69.
14. Ioannidou P, Papanikolaou D, Mikos T, Mastorakos G, Goulis DG. Predictive factors of Hyperemesis Gravidarum: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Temmuz 2019;238:178-87.
15. 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*. 01 Ocak 2009;47(2).
16. Kimura M, Amino N, Tamaki H, Ito E, Mitsuda N, Miyai K, vd. Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible role of hCG with higher stimulating activity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Nisan 1993;38(4):345-50.

17. Lei ZM, Rao CV, Kornyei JL, Licht P, Hiatt ES. Novel expression of human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptor gene in brain. *Endocrinology*. Mayıs 1993;132(5):2262-70.
18. Goodwin TM. Nausea and vomiting of pregnancy: An obstetric syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. Mayıs 2002;186(5):S184-9.
19. 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*. Mayıs 1987;156(5):1137-41.
20. Sun S, Qiu X, Zhou J. Clinical analysis of 65 cases of hyperemesis gravidarum with gestational transient thyrotoxicosis. *J Obstet Gynaecol Res*. Haziran 2014;40(6):1567-72.
21. Kuşcu NK, Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. *Postgrad Med J*. 01 Şubat 2002;78(916):76-9.
22. Gungor S, Gurates B, Aydin S, Sahin İ, Kavak SB, Kumru S, vd. Ghrelin, obestatin, nesfatin-1 and leptin levels in pregnant women with and without hyperemesis gravidarum. *Clin Biochem*. Haziran 2013;46(9):828-30.
23. Zhang Y, Cantor RM, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM, Mullin PM, vd. Familial aggregation of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol*. Mart 2011;204(3):230.e1-230.e7.
24. Fejzo MS, Ching C, Schoenberg FP, Macgibbon K, Romero R, Goodwin TM, vd. Change in paternity and recurrence of hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Ağustos 2012;25(8):1241-5.
25. Fejzo MS, Sazonova OV, Sathirapongsasuti JF, Hallgrímsdóttir IB, Vacic V, MacGibbon KW, vd. Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum. *Nat Commun*. 21 Mart 2018;9(1):1178.
26. Fejzo M, Arzy D, Tian R, MacGibbon K, Mullin P. Evidence GDF15 Plays a Role in Familial and Recurrent Hyperemesis Gravidarum. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. Eylül 2018;78(09):866-70.
27. Evdokimova V, Tognon CE, Benatar T, Yang W, Krutikov K, Pollak M, vd. IGFBP7 Binds to the IGF-1 Receptor and Blocks Its Activation by Insulin-Like Growth Factors. *Sci Signal*. 18 Aralık 2012;5(255).
28. Lerner L, Tao J, Liu Q, Nicoletti R, Feng B, Krieger B, vd. MAP3K11/GDF15 axis is a critical driver of cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. Eylül 2016;7(4):467-82.
29. Fejzo M, Fasching P, Schneider M, Schwitulla J, Beckmann M, Schwenke E, vd. Analysis of GDF15 and IGFBP7 in Hyperemesis Gravidarum Support Causality. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. Nisan 2019;79(04):382-8.
30. Minagawa M, Narita J, Tada T, Maruyama S, Shimizu T, Bannai M, vd. Mechanisms Underlying Immunologic States during Pregnancy: Possible Association of the Sympathetic Nervous System. *Cell Immunol*. Ağustos 1999;196(1):1-13.
31. Leylek OA, Toyaksi M, Erselcan T, Dokmetas S. Immunologic and Biochemical Factors in Hyperemesis gravidarum with or without Hyperthyroxinemia. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;47(4):229-34.
32. Kjeldgaard HK, Eberhard-Gran M, Benth JŠ, Nordeng H, Vikanes ÅV. History of depression and risk of hyperemesis gravidarum: a population-based cohort study. *Arch Womens Ment Health*. Haziran 2017;20(3):397-404.

33. Swallow B, Lindow S, Masson E, Hay D. Psychological health in early pregnancy: relationship with nausea and vomiting. J Obstet Gynaecol. Ocak 2004;24(1):28-32.
34. Simsek Y, Celik O, Yilmaz E, Karaer A, Yildirim E, Yologlu S, vd. Assessment of anxiety and depression levels of pregnant women with hyperemesis gravidarum in a case-control study. J Turk Ger Gynecol Assoc. 01 Mart 2012;2012(1):32-6.
35. Cevrioglu AS, Mustafa Altindis, 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. Nisan 2004;30(2):136-41.
36. Inal HA. The Prevalence of *Helicobacter pylori* in the Stools of Pregnant Women with Hyperemesis Gravidarum. Anatol J Fam Med. 2023; Erişim adresi: <https://ajfamed.org/jvi.aspx?un=ANATOLJFM-27136>
37. Brzana RJ, Koch KL. Gastroesophageal Reflux Disease Presenting with Intractable Nausea. Ann Intern Med 01 Mayıs 1997;126(9):704-7.
38. Larrey D, Rueff B, Feldmann G, Degott C, Danan G, Benhamou JP. Recurrent jaundice caused by recurrent hyperemesis gravidarum. Gut. 01 Aralık 1984;25(12):1414-5.
39. Campbell K, Rowe H, Azzam H, Lane CA. The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy. J Obstet Gynaecol Can. Aralık 2016;38(12):1127-37.
40. Ebrahimi N. Optimal management of nausea and vomiting of pregnancy. Int J Womens Health. Ağustos 2010; 2:241-8.
41. Molassiotis A, Russell W, Hughes J, Breckons M, Lloyd-Williams M, Richardson J, vd. The Effectiveness of Acupressure for the Control and Management of Chemotherapy-Related Acute and Delayed Nausea: A Randomized Controlled Trial. J Pain Symptom Manage. Ocak 2014;47(1):12-25.
42. Ebrahimi N, Maltepe C, Bournissen FG, Koren G. Nausea and Vomiting of Pregnancy: Using the 24-hour Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE-24) Scale. J Obstet Gynaecol Can. Eylül 2009;31(9):803-7.
43. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: A prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. Am J Obstet Gynecol. Nisan 2000;182(4):931-7.
44. Giugale LE, Young OM, Streitman DC. Iatrogenic Wernicke Encephalopathy in a Patient With Severe Hyperemesis Gravidarum. Obstet Gynecol. Mayıs 2015;125(5):1150-2.
45. Walch A, Duke M, Auty T, Wong A. Profound Hypokalaemia Resulting in Maternal Cardiac Arrest: A Catastrophic Complication of Hyperemesis Gravidarum? Case Rep Obstet Gynecol [. 29 Temmuz 2018;2018:1-4.
46. Tian R, MacGibbon K, Martin B, Mullin P, Fejzo M. Analysis of pre- and post-pregnancy issues in women with hyperemesis gravidarum. Auton Neurosci. Ocak 2017;202:73-8.
47. Buchanan GM, Franklin V. Hamman and Boerhaave syndromes – diagnostic dilemmas in a patient presenting with hyperemesis gravidarum: a case report. Scott Med J. Kasım 2014;59(4):e12-6.
48. Koren G, Ornoy A, Berkovitch M. Hyperemesis gravidarum—Is it a cause of abnormal fetal brain development? Reprod Toxicol. Ağustos 2018;79:84-8.
49. Terrault NA, Williamson C. Pregnancy-Associated Liver Diseases. Gastroenterology. Temmuz 2022;163(1):97-117.e1.

50. Koretz R, Rotblatt M. Complementary and alternative medicine in gastroenterology: The good, the bad, and the ugly. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Kasım 2004;2(11):957-67.
51. Bischoff SC, Renzer C. Nausea and nutrition. *Auton Neurosci*. Ekim 2006;129(1-2):22-7.
52. Boyd JJ. The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. Ocak 2003 25(1):13.
53. Abdel-Aziz H, Windeck T, Ploch M, Verspohl EJ. Mode of action of gingerols and shogaols on 5-HT₃ receptors: Binding studies, cation uptake by the receptor channel and contraction of isolated guinea-pig ileum. *Eur J Pharmacol*. Ocak 2006;530(1-2):136-43.
54. Fischer-Rasmussen W, Kjær SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Ocak 1991;38(1):19-24.
55. Naeimi Rad M, Lamyian M, Heshmat R, Asghari Jaafarabadi M, Yazdani S. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy of KID21 Point (Yomen) Acupressure on Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Iran Red Crescent Med J*. 15 Kasım 2012;14(11):699-703.
56. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Obstet Gynecol*. Temmuz 1991;78(1):33-6.
57. Bender DA. Non-nutritional uses of vitamin B₆. *Br J Nutr*. Ocak 1999 ;81(1):7-20.
58. McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, Kutcher JS. Bendectin and birth defects: I. A meta-analysis of the epidemiologic studies. *Teratology*. Temmuz 1994;50(1):27-37.
59. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. Ocak 2018;131(1):e15-30.
60. Badell ML, Ramin SM, Smith JA. Treatment Options for Nausea and Vomiting During Pregnancy. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. Eylül 2006;26(9):1273-87.
61. Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol*. Mayıs 2002;186(5):S256-61.
62. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy Outcome Following First Trimester Exposure to Antihistamines: Meta-Analysis. *Am J Perinatol*. Mart 1997 14(03):119-24.
63. Gordon A, Platt J. Nausea and Vomiting in Pregnancy. İçinde: *Integrative Medicine*. Elsevier; 2012. s. 491-497.e2.
64. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Straub L, Gray KJ, Zhu Y, Paterno E, vd. Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. *JAMA*. 18 Aralık 2018;320(23):2429.
65. 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*. Ekim 1998;179(4):921-4.
66. Shepard TH, Brent RL, Friedman JM, Jones KL, Miller RK, Moore CA, vd. Update on new developments in the study of human teratogens. *Teratology*. Nisan 2002;65(4):153-61.
67. 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*. Mayıs 1996;174(5):1565-8.

68. Sánchez-Ferrer ML, Prieto-Sánchez MT, Orozco-Fernández R, Machado-Linde F, Nieto-Díaz A. Central pontine myelinolysis during pregnancy: Pathogenesis, diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol.* 03 Nisan 2017;37(3):273-9.
69. Spruill SC, Kuller JA. Hyperemesis Gravidarum Complicated by Wernicke's Encephalopathy: *Obstet Gynecol.* Mayıs 2002;99(5, Part 2):875-7.
70. Flöck A, Weber SK, Ferrari N, Fietz C, Graf C, Fimmers R, vd. Determinants of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in umbilical cord and maternal serum. *Psychoneuroendocrinology.* Ocak 2016;63:191-7.
71. Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol Neurobiol.* Nisan 2018;38(3):579-93.
72. Autry AE, Monteggia LM. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuropsychiatric Disorders. *Pharmacol Rev.* Nisan 2012;64(2):238-58.
73. Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC, Dierckx RAJO, Bromberg E, De Vries EFJ. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Mol Neurobiol.* Mayıs 2019;56(5):3295-312.
74. Blugéot A, Rivat C, Bouvier E, Molet J, Mouchard A, Zeau B, vd. Vulnerability to Depression: From Brain Neuroplasticity to Identification of Biomarkers. *J Neurosci.* 07 Eylül 2011;31(36):12889-99.
75. Van Der Meij A, Comijs HC, Dols A, Janzing JGE, Oude Voshaar RC. BDNF in late-life depression: Effect of SSRI usage and interaction with childhood abuse. *Psychoneuroendocrinology.* Mayıs 2014;43:81-9.
76. Gliwińska A, Czubilińska-Łada J, Więckiewicz G, Świętochowska E, Badeński A, Dworak M, vd. The Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Diagnosis and Treatment of Epilepsy, Depression, Schizophrenia, Anorexia Nervosa and Alzheimer's Disease as Highly Drug-Resistant Diseases: A Narrative Review. *Brain Sci.* 18 Ocak 2023;13(2):163.
77. Dmítrzak-Węglarz M, Skibinska M, Słopien A, Tyszkiewicz M, Pawlak J, Maciukiewicz M, vd. Serum Neurotrophin Concentrations in Polish Adolescent Girls with Anorexia Nervosa. *Neuropsychobiology.* 2013;67(1):25-32.
78. Rosas-Vargas H, Martínez-Ezquerro JD, Bienvenu T. Brain-Derived Neurotrophic Factor, Food Intake Regulation, and Obesity. *Arch Med Res.* Ağustos 2011;42(6):482-94.
79. Chow R, Wessels JM, Foster WG. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression and function in the mammalian reproductive Tract. *Hum Reprod Update.* 18 Haziran 2020;26(4):545-64.
80. Demir Cendek B, Tokgoz Cakir B, Bedir Fındık R, İbanoglu MC, Yildirim M, Celik HT, vd. The evaluation of serum brain-derived neurotrophic factor levels in pregnant women with hyperemesis gravidarum. *Ginekol Pol.* 09 Haziran 2023;VM/OJS/J/93229.
81. Zwipp J, Hass J, Schober I, Geisler D, Ritschel F, Seidel M, vd. Serum brain-derived neurotrophic factor and cognitive functioning in underweight, weight-recovered and partially weight-recovered females with anorexia nervosa. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* Ekim 2014;54:163-9.
82. Keeler JL, Robinson L, Keeler-Schäffeler R, Dalton B, Treasure J, Himmerich H. Growth factors in anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional and longitudinal data. *World J Biol Psychiatry.* 14 Eylül 2022;23(8):582-600.

83. Trinh S, Keller L, Herpertz-Dahlmann B, Seitz J. The role of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*. Mayıs 2023;151:106069.
84. Shobeiri P, Bagherieh S, Mirzayi P, Kalantari A, Mirmosayyeb O, Teixeira AL, vd. Serum and plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in individuals with eating disorders (EDs): a systematic review and meta-analysis. *J Eat Disord*. 18 Temmuz 2022;10(1):105.
85. Garcés MF, Sanchez E, Torres-Sierra AL, Ruíz-Parra AI, Angel-Müller E, Alzate JP, vd. Brain-derived neurotrophic factor is expressed in rat and human placenta and its serum levels are similarly regulated throughout pregnancy in both species. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Temmuz 2014;81(1):141-51.
86. Christian LM, Mitchell AM, Gillespie SL, Palettas M. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) across pregnancy and postpartum: Associations with race, depressive symptoms, and low birth weight. *Psychoneuroendocrinology*. Aralık 2016;74:69-76.

