



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA EĞTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**HİPEREMEZİS GRAVİDARUM TANILI GEBELERDE
SÜPEROKSİT DİSMUTAZ SEVİYELERİ VE HASTALIĞIN
ŞİDDETİYLE KORELASYONU**

Dr. İdil AKALIN KADIRHAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA EğTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM ANABİLİM DALI

**HİPEREMEZİS GRAVİDARUM TANILI GEBELERDE
SÜPEROKSİT DİSMUTAZ SEVİYELERİ VE HASTALIğIN
şİDDETİYLE KORELASYONU**

Dr. İdil AKALIN KADIRHAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIşMANI

Prof.Dr. Yusuf ÜSTÜN

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman yolumu aydınlatan, sabrını hiç esirgemeyen, bu mesleği sevdiiren, mesleki hayatımda daima rehber kabul edeceğim ve öğrencisi olmaktan onur duyacağım kıymetli hocam, tez danışmanım ve klinik şefimiz sayın Prof. Dr. Yusuf ÜSTÜN'e,

Tüm bu süreçte mesleki duruşu ile örnek olan, zengin bilgi ve deneyimini hiç esirgmeden paylaşan değerli hocam sayın Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN'e,

Asistanlık eğitimim boyunca sabırla öğreten desteğini gösteren Doç. Dr. Murat GÖZÜKÜÇÜK ve Doç. Dr. Utku AKGÖR başta olmak üzere tüm kıymetli uzmanlarıma,

Birlikte zorlu yollardan geçtiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım boyunca tüm zorluklarda varlığını hissettiren kıymetli arkadaşlarım Dr. Volkan ALAN ve Dr. Mustafa Kağan ERDEM'e,

Bu yolculukta dostluğunu her zaman hissettiren değerli arkadaşlarım Op. Dr. Büşra GÜNGÖR ve Dr. Nazlı CEYHAN'a,

Her zaman arkamda olan koşulsuz sevgisiyle büyüten, hayal kurduran, daima destekleyen, bugünlere getiren canım annem ve babama,

Ablaları olduğum için gurur duyduğum, her zaman yanımda olan biricik kardeşlerime,

Varlığıyla daima güç veren desteğini hiç esirgemeyen biricik hayat arkadaşım, meslektaşım Op. Dr. Ömer KADIRHAN'a sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İdil AKALIN KADIRHAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İ
İÇİNDEKİLER	İİ
KISALTMALAR	V
TABLOLAR DİZİNİ	Vİİ
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	Vİİİ
ÖZET.....	İX
ABSTRACT	Xİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HİPEREMEZİS GRAVİDARUM	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Klinik Özellikler.....	4
2.1.3. Şiddet Değerlendirmesi	4
2.1.4. Hiperemesis Gravidarum: Etiyoloji ve Patogenez.....	6
2.1.5. Etiyoloji ve Patogenez.....	6
2.1.5.1. Hormonlar	7
2.1.5.2. Genetik Faktörler	10
2.1.5.3. Gastrointestinal Sistemle İlişkili Faktörler	11
2.1.5.4. İmmünolojik Faktörler.....	13
2.1.5.5. Psikolojik Faktörler.....	14
2.1.5.6. Enfeksiyonlar	14
2.1.6. Ayırıcı Tanılar	16
2.1.6.1. Gastrointestinal Sistem	16

2.1.6.2. Endokrin Bozukluklar.....	17
2.1.6.3. Nörolojik Nedenler	18
2.1.6.4. Psikiyatrik Etkenler.....	18
2.1.6.5. Metabolik ve Diğer Sistemik Hastalıklar.....	19
2.1.6.6. Obstetrik Durumlar	20
2.1.7. Tedavi ve Yönetim	21
2.1.7.1. Destekleyici Tedavi ve Genel Önlemler.....	21
2.1.7.2. Medikal Tedavi Seçenekleri	22
2.1.7.3. Sıvı ve Elektrolit Dengesinin Sağlanması	23
2.1.7.4. Nutrisyonel Destek ve Takip	24
2.1.7.5. Hospitalizasyon ve İzlem	25
2.1.8. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar.....	25
2.1.8.1. Maternal Komplikasyonlar	26
2.1.8.2. Fetal ve Obstetrik Komplikasyonlar	30
2.2. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ VE OKSİDATİF STRES	33
2.2.1. Serbest Oksijen Radikalleri: Tanım ve Biyokimyasal Özellikler	33
2.2.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları	34
2.2.3. Hücrel Hasar Mekanizmaları	35
2.2.4. Oksidatif Stres: Tanımı ve Önemi.....	37
2.2.5. Antioksidan Savunma Sistemleri	38
2.3. SÜPEROKSİT DİSMUTAZ (SOD)	39
2.3.1. Tanım ve Biyokimyasal Önemi.....	39
2.3.2. SOD İzotipleri ve Hücre İçi Dağılım	40
2.3.2.1. CuZnSOD (SOD1).....	40

2.3.2.2. MnSOD (SOD2)	40
2.3.2.3. Ekstrasellüler SOD (EcSOD, SOD3).....	41
2.3.3. SOD'un Çalışma Mekanizması	41
2.3.4. SOD ile İlişkili Hastalıklar ve Klinik Önemi	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Etik Kurul Onayı	44
3.2. Çalışma Popülasyonu	44
3.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri	44
3.4. Çalışmaya Alınmama Kriterleri	45
3.5 Çalışma Protokolü ve Methodu.....	46
3.6. İstatistiksel Yöntem	47
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ	61
7. EKLER	63
8. ÖZGEÇMİŞ FORMU	65
9. KAYNAKÇA	66

KISALTMALAR

•OH	: Hidroksil radikali
ACOG	: Amerikan Kadın Doğum ve Jinekoloji Derneği
AUC	: Area under curve
BMI	: Vücut kitle indeksi
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GDF15	: Growth differentiation factor 15
GERH	: Gastroözofageal reflü hastalığı
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GSH	: Glutasyon
GTH	: Gestasyonel trofoblastik hastalıklar
H.PYLORİ	: Helicobakter Pylori
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
Hcg	: Human Koryonik Gonadotropin
HG	: Hiperemezis Gravidarum
IGFBP17	: İnsulin-like growth factor binding protein 7
IUGR	: İntrauterin gelişme geriliği
LBW	: Düşük doğum ağırlığı
MAO	: Monoamin Oksidaz
MDA	: Malondialdehit
OSI	: Oksidatif stres indeksi
PUQE	: Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea
ROC	: Receiver-operating Characteristic
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
TAK	: Total antioksidan kapasite
Th	: T helper
TOS	: Toplam oksidatif durum

TPN : Total parenteral beslenme
TSH : Tiroid Stimulan Horman
VTE : Venöz tromboembolizm



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. PUQE Skor Tablosu	5
Tablo 2. Hiperemezis Gravidarumda Ayırıcı Tanı	21
Tablo 3. Çalışmaya dâhil edilen tüm gebelerin demografik özellikleri ve SOD verileri.	49
Tablo 4. Hiperemezis Gravidarumlu olmayan gebeler ile Hiperemezis Gravidarumlu olan gebelerin demografik özellikleri ve SOD seviyelerinin karşılaştırılması.	49
Tablo 5. SOD seviyelerinin ROC analizi.	51
Tablo 6. Hiperemezis Gravidarumlu gebelerin PUQE skoruna göre sınıflandırılmış grupların demografik özellikleri ve SOD seviyelerinin karşılaştırılması.	52
Tablo 7. Hiperemezis Gravidarumlu gebelerin PUQE skoruna göre sınıflandırılmış grupların keton pozitiflik sayılarının karşılaştırılması.	54
Tablo 8. Hiperemezis Gravidarumlu gebelerin PUQE skoruna göre sınıflandırılmış grupların keton pozitiflik varlığının karşılaştırılması.	55
Tablo 9. Hiperemezis Gravidarumlu gebelerin keton pozitifliği varlığına göre SOD seviyeleri karşılaştırılması.	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Mitokondriyal solunum zinciri ve oksidatif fosforilasyon.....	34
Şekil 2. Serbest oksijen radikallerinin başlıca hücresel hedefleri ve neden oldukları hasar mekanizmaları. Lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı, oksidatif stresin temel biyomoleküler sonuçlarıdır	37
Şekil 3. SOD enziminin çalışma mekanizması	41
Şekil 4. Hiperemezis Gravidarumlu olan gebeler ile Hiperemezis Gravidarumlu olmayan gebelerin SOD seviyelerinin karşılaştırılması.....	51
Şekil 5. SOD seviyelerinin ROC eğrisi.....	52
Şekil 6. Hafif, orta ve şiddetli HG'li gebelerin SOD seviyelerinin karşılaştırılması	54

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, hiperemezis gravidarum (HG) tanısı alan gebelerde serum süperoksit dismutaz (SOD) düzeylerini belirlemek ve bu düzeylerin hastalık varlığı ile klinik şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Ayrıca, SOD düzeylerinin HG tanısındaki ayırt edici değerini ortaya koymak ve hastalık patofizyolojisindeki potansiyel rolünü irdelemek hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 20.06.2025-30.08.2025 tarihleri arasında yürütülen, prospektif vaka-kontrol tasarımına sahip bir klinik araştırmadır. Araştırma için 18.06.2025 tarihli 2025/552 sayılı etik kurul onayı alınmış olup tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam temin edilmiştir. Çalışmaya, gebeliğin ilk yarısında HG tanısı almış 44 gebe ile benzer gestasyonel haftada olup herhangi bir hastalık öyküsü bulunmayan 44 sağlıklı gebe dahil edilmiştir (n=88). HG tanısı, Amerikan Kadın Doğum ve Jinekoloji Derneği (ACOG) kriterlerine göre; şiddetli bulantı kusma ile birlikte, %5'ten fazla kilo kaybı, günde üçten fazla kusma atağı, ketonüri veya elektrolit-asit baz bozukluklarından en az birinin bulunması ile konulmuştur. Dışlama kriterleri; çoğul gebelik, sistemik hastalıklar (endokrin, gastrointestinal, nörolojik, psikiyatrik vb.), ilaç kullanımı, sigara veya alkol tüketimi gibi HG'ye eşlik edebilecek diğer nedenleri kapsamaktadır. Dahil edilen gebeler 18– 35 yaş aralığında, nullipar ve vücut kitle indeksi (BMI) <25 kg/m² olacak şekilde seçilmiştir. Veri toplama sırasında demografik bilgiler (yaş, gebelik haftası, boy, kilo, BMI) doğrudan hasta dosyasından ve yüz yüze görüşmelerle elde edilmiştir. Başvuru esnasında alınan venöz kan örneklerinden jelli tüplerde alınan kanlar santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve SOD düzeyleri validasyonu yapılmış ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kiti ile ölçülmek üzere -80°C'de saklanarak dış laboratuvara gönderilmiştir. HG grubundaki hastaların semptom şiddeti, Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) skoru ile değerlendirilmiş ve puanlara göre hafif (3–6 puan), orta (7–12 puan) ve şiddetli (13–15 puan) olarak sınıflandırılmıştır. Veriler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 yazılımı ile analiz edilmiştir. Parametrik veriler için Bağımsız t-testi, parametrik olmayan

veriler için Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanılmıştır. SOD biyobelirtecinin tanı gücü, ROC (Receiver-operating Characteristic) eğrisi analizi ile değerlendirilmiş; cut-off değeri, sensitivite, spesifite ve AUC (Area Under Curve) hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya dâhil edilen toplam 88 gebenin 44'ü HG tanımlı gebeler, 44'ü sağlıklı gebeler grubundan oluşmaktadır. İki grup yaş, boy, kilo, BMI ve gebelik haftası açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$). İki grup SOD seviyeleri açısından karşılaştırıldığında HG grubunda serum SOD seviyeleri, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük izlendi (182,02 ng/ml vs. 210,42 ng/ml; $p = 0,002$). Yapılan ROC analizi sonucunda SOD için 183,13 ng/ml cut-off değeri belirlendi; bu değer ile %90,9 sensitivite ve %52,3 spesifite elde edildi (AUC=0,689; $p = 0,002$). HG'li gebeler PUQE skoruna göre hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırıldı. Üç grup yaş, boy, kilo, BMI ve gebelik haftası açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$). Üç grup SOD seviyeleri açısından karşılaştırıldığında SOD seviyelerinin, şiddet arttıkça istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaldığı saptandı ($p < 0,001$). HG'li gebeler ketonüri varlığı açısından iki gruba ayrıldı. İki grup SOD seviyeleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$).

SONUÇ: Bu çalışma, HG tanımlı gebelerde serum SOD düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğunu ve bu azalmanın hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermektedir. ROC analizi ile belirlenen cut-off değeri, SOD'un HG tanısında yüksek duyarlılıkla kullanılabilmesini ortaya koymuştur. Bulgular, SOD'un HG'nin oksidatif stresle ilişkili patofizyolojisinin anlaşılmasında ve hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir. Daha geniş örneklemliler, prospektif ve çok merkezli çalışmalarla bu bulguların doğrulanması, SOD'un klinik kullanım potansiyelini güçlendirecektir.

Anahtar Kelimeler: Hiperemesis Gravidarum, SOD, PUQE Skoru, Ketonüri, Gebelik

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study was to determine serum superoxide dismutase (SOD) levels in pregnant women diagnosed with hyperemesis gravidarum (HG) and to evaluate the relationship between these levels and both the presence and clinical severity of the disease. In addition, it was intended to reveal the discriminative value of SOD levels in the diagnosis of HG and to explore their potential role in the disease pathophysiology.

MATERIALS AND METHODS: This prospective case-control clinical study was conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara Training and Research Hospital, University of Health Sciences, between June 20, 2025, and August 30, 2025. Ethical approval (No: 2025/552, dated June 18, 2025) was obtained, and written informed consent was received from all participants. A total of 88 pregnant women were included: 44 with HG in the first half of pregnancy and 44 healthy pregnant women matched for gestational age. The diagnosis of HG was made according to the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) criteria: severe nausea and vomiting accompanied by >5% weight loss, more than three vomiting episodes per day, ketonuria, or at least one electrolyte/acid-base disturbance. Exclusion criteria included multiple pregnancy, systemic diseases (endocrine, gastrointestinal, neurological, psychiatric, etc.), drug use, smoking, or alcohol consumption. All participants were between 18 and 35 years old, nulliparous, and had a body mass index (BMI) <25 kg/m². Demographic data (age, gestational week, height, weight, BMI) were obtained from patient files and face-to-face interviews. Venous blood samples were collected at admission, and serum was separated by centrifugation from blood collected in gel tubes. Serum SOD levels were measured using a validated enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit and stored at -80°C until analysis in an external laboratory. In the HG group, symptom severity was assessed using the Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) score and classified as mild (3–6 points), moderate (7–12 points), or severe (13–15 points). Statistical analysis was performed using IBM SPSS

Statistics for Windows, Version 20.0. Independent t-test was used for parametric variables, Mann–Whitney U test for non-parametric variables, and Chi-square test for categorical variables. The diagnostic performance of SOD was evaluated by receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis, and cut-off value, sensitivity, specificity, and area under the curve (AUC) were calculated. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS: Of the 88 pregnant women included, 44 were in the HG group and 44 were in the healthy control group. No statistically significant differences were observed between the groups in terms of age, height, weight, BMI, or gestational week ($p > 0.05$). Serum SOD levels were significantly lower in the HG group compared with the control group (182.02 ng/mL vs. 210.42 ng/mL; $p = 0.002$). ROC analysis identified a cut-off value of 183.13 ng/mL for SOD, yielding 90.9% sensitivity and 52.3% specificity (AUC=0.689; $p = 0.002$). When the HG group was stratified by PUQE score into mild, moderate, and severe categories, no significant differences were found among the groups in age, height, weight, BMI, or gestational week ($p > 0.05$). However, SOD levels decreased significantly with increasing disease severity ($p < 0.001$). When HG patients were divided according to the presence of ketonuria, there was no statistically significant difference in SOD levels between the groups ($p > 0.05$).

CONCLUSION: This study demonstrates that serum SOD levels are significantly lower in pregnant women with HG, and this reduction is associated with disease severity. The cut-off value identified by ROC analysis indicates that SOD can be used with high sensitivity in the diagnosis of HG. These findings support the potential role of SOD as a biomarker in understanding the oxidative stress–related pathophysiology of HG and in evaluating disease severity. Confirmation of these results in larger, prospective, multicenter studies would strengthen the clinical applicability of SOD.

Keywords: Hyperemesis gravidarum, superoxide dismutase, PUQE score, ketonuria, pregnancy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik, fizyolojik süreçler açısından oldukça karmaşık bir dönem olup, hormonal, immünolojik ve metabolik sistemlerde belirgin değişimlerle karakterizedir. Bu değişimlerin bir sonucu olarak, gebelerin yaklaşık %50–80’inde erken gebelik döneminde bulantı ve kusma şikayetleri ortaya çıkmaktadır. Ancak bu semptomların şiddetli ve inatçı bir hal alması durumunda, klinik tablo HG olarak tanımlanır. HG, ciddi kilo kaybı, dehidratasyon, elektrolit bozuklukları ve hastaneye yatış gerektiren durumlarla seyreden ve gebelikte maternal-fetal morbiditeyi artıran önemli bir klinik sorundur.

HG’nin etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olup, olası mekanizmalar arasında hormonal değişiklikler, genetik yatkınlık, gastrointestinal motilite bozuklukları, tiroid fonksiyon anomalileri ve psikolojik faktörler gibi çeşitli etmenler yer almaktadır. Son yıllarda, bu durumun altında yatan olası mekanizmalardan biri olarak oksidatif stres kavramı dikkat çekmektedir. Gebelikte artan metabolik talep ve plasental gelişimle birlikte reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi artmakta ve antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz kalması durumunda oksidatif stres oluşmaktadır. Bu durum, hücrel hasara yol açarak çeşitli gebelik komplikasyonlarının gelişiminde rol oynayabilmektedir.

SOD, vücutta oluşan süperoksit radikallerini hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene çevirerek oksidatif hasara karşı koruma sağlayan başlıca antioksidan enzimlerden biridir. SOD aktivitesindeki değişiklikler, oksidatif stres yükünü ve dolayısıyla hücrel savunma mekanizmalarının yetersizliğini yansıtabilir. Literatürde, çeşitli gebelik komplikasyonları ile SOD düzeyleri arasında anlamlı ilişkiler gösterilmiş olup; preeklampsi, gestasyonel diyabet ve erken doğum gibi durumlarda bu enzim düzeylerinin belirgin şekilde değiştiği rapor edilmiştir. Bununla birlikte, HG’de SOD düzeylerinin nasıl bir değişim gösterdiğine dair bilgiler oldukça sınırlıdır.

HG'nin şiddetinin belirlenmesinde kullanılan klinik araçlardan biri olan PUQE skoru, semptomların ciddiyetini objektif olarak değerlendirme imkânı

sunmaktadır. Oksidatif stres ile semptom şiddeti arasında olası bir korelasyonun varlığı, hem patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasına katkı sağlayabilir hem de tanısal ve prognostik açıdan yol gösterici olabilir.

Bu çalışma, HG tanısı alan gebelerde serum SOD düzeylerini, sağlıklı gebelerle karşılaştırarak gruplar arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını ortaya koymayı amaçlamaktadır. Ayrıca HG'li olgularda, oksidatif stres göstergesi olan bu enzimin hastalığın şiddetini yansıtan PUQE skoru ile ilişkisi değerlendirilerek, SOD'nin hastalık prognozunda belirleyici bir biyobelirteç olup olmayacağı araştırılmıştır. Elde edilen veriler istatistiksel analiz yöntemleriyle değerlendirilmiştir.

Bu bağlamda çalışmada şu araştırma sorularına yanıt aranmıştır:

1. HG tanısı alan gebelerde serum SOD düzeyleri, sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermekte midir?
2. SOD düzeyleri ile PUQE skorları arasında korelasyon mevcut mudur ve bu ilişki HG şiddetini yansıtacak biçimde anlamlı mıdır?
3. SOD düzeyleri, HG'nin tanı ve prognozunda potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilir mi?

Bu çalışmadan elde edilecek bulguların, HG patofizyolojisinde rol oynayan oksidatif stres mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlaması ve bu sayede hastalığın tanı, izlem ve tedavi süreçlerinde yeni yaklaşımların geliştirilmesine bilimsel zemin oluşturması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPEREMEZİS GRAVİDARUM

2.1.1. Tanım

HG, gebeliğin ilk trimesterinde başlayan ve şiddetli, inatçı bulantı-kusma atakları ile karakterize, maternal sistemik komplikasyonlara yol açabilen ciddi bir klinik durumdur. Bu tablo, fizyolojik gebelik bulantısından farklı olarak günlük yaşamı belirgin şekilde bozar, oral alımı engeller ve tıbbi müdahale gerektirebilir. HG tanısı; hastaneye yatış gerektiren düzeyde bulantı ve kusma ile birlikte %5'ten fazla kilo kaybı, ketonüri, dehidratasyon ve elektrolit dengesizlikleri gibi objektif parametrelere dayanır (1).

ACOG, HG tanısının aşağıdaki kriterlerden biri veya birkaçı ile desteklenebileceğini belirtmiştir (2):

- Gebelik öncesi kilonun en az %5'inden fazlasının kaybı
- Günde üçten fazla kusma epizodu
- Ketonüri varlığı
- Elektrolit anormallikleri (hipokalemi, hiponatremi vb.)
- Serum kreatinin artışı veya hemokonsantrasyon

HG sıklığı çeşitli popülasyonlarda %0.3 ile %2 arasında değişmektedir (3). Hafif veya orta dereceli gebelik bulantı ve kusması, gebelerin %50–80'inde görülürken; HG, daha nadir fakat maternal-fetal sonuçları açısından daha riskli bir durumdur. Genellikle 4–7. gebelik haftalarında başlamakta, 9–13. haftalar arasında en yoğun seyri göstermekte ve vakaların çoğunda 20. haftaya kadar gerilemektedir. Ancak bazı olgularda doğum sonuna dek devam edebilir (4).

2.1.2. Klinik Özellikler

HG'nin klinik tablosu; şiddetli bulantı, sık tekrarlayan kusmalar ve buna bağlı gelişen sistemik komplikasyonlarla karakterizedir. Hastalar genellikle sürekli mide bulantısından yakınır ve gün içinde defalarca kusarlar. Kusmalar sabahları daha belirgin olmakla birlikte günün herhangi bir saatinde de ortaya çıkabilir. İleri olgularda kusmalar, sıvı ve gıda alımını neredeyse tamamen imkânsız hâle getirecek yoğunlukta olabilir.

Bu durum sonucunda hastalarda sıvı kaybına bağlı dehidratasyon, hipotansiyon, taşikardi, ketonüri ve elektrolit bozuklukları gelişebilir. Kusma sıklığına bağlı olarak hipokalemi, hiponatremi, metabolik alkaloz ya da asidoz gibi metabolik düzensizlikler görülebilir. Oral alımın azalmasıyla birlikte kilo kaybı, özellikle de pregravidal kilonun %5'inden fazlası dikkat çekici bir klinik göstergedir. Uzun vakalarda karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hipovitaminöz ve nadiren Wernicke ensefalopatisi gibi ciddi nörolojik komplikasyonlar da gelişebilir (5).

Fizik muayenede halsizlik, cilt turgorunda azalma, mukozalarda kuruluk, ortostatik hipotansiyon ve taşikardi gibi dehidratasyon bulguları izlenebilir. Laboratuvar tetkiklerinde hematokrit artışı, ketonüri, BUN ve kreatininde yükselme gibi parametreler tabloyu destekleyici niteliktedir.

Semptomlar genellikle gebeliğin 4–7. haftaları arasında başlar, 9–13. haftalarda şiddetlenir ve büyük ölçüde 20. haftadan sonra gerileme eğilimi gösterir. Ancak bazı olgularda semptomlar doğum sonuna kadar devam edebilir. Bu değişken seyir, hastalığın tanı ve yönetiminde bireyselleştirilmiş yaklaşımı zorunlu kılmaktadır (4).

2.1.3. Şiddet Değerlendirmesi

HG'nin klinik yönetiminde, hastalık şiddetinin doğru şekilde değerlendirilmesi tanı, tedavi planlaması ve izlem açısından büyük önem taşır. Subjektif semptomların nesnel ölçütlerle değerlendirilmesini sağlayan

ölçeklerden biri olan PUQE skoru, bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır.

PUQE skoru, hastanın son 24 saat içinde yaşadığı bulantı süresi, kusma sayısı ve öğürme (retching) sayısını değerlendirerek puanlandırır (Tablo 1) (6). Her bir parametre 0 ila 5 puan arasında değerlendirilir ve toplam skor 3 ila 15 arasında değişir. Skorlama sonucunda elde edilen toplam puan, hastalığın şiddetini şu şekilde sınıflandırır:

- 3–6 puan: Hafif şiddette
- 7–12 puan: Orta şiddette
- 13–15 puan: Şiddetli HG

PUQE, ilk olarak 2002 yılında Motherisk Programı tarafından geliştirilmiş ve daha sonra 24 saatlik izlem formatına uyarlanarak pratik hale getirilmiştir (7). Günümüzde, hem klinik değerlendirmede hem de araştırmalarda, semptomların ciddiyetini objektif biçimde tanımlamak amacıyla geçerliliği kanıtlanmış, basit ve güvenilir bir araç olarak kullanılmaktadır.

PUQE skorlamasının HG yönetimine katkısı; tedaviye yanıtın izlenmesi, hastaneye yatış gereksiniminin değerlendirilmesi ve semptom şiddetine göre bireyselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasına olanak sağlamasıdır. Ayrıca bazı çalışmalarda, yüksek PUQE skorlarının maternal anksiyete düzeyi, kilo kaybı miktarı ve tedavi süresi ile korele olduğu gösterilmiştir (8).

Tablo 1. PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea) Skor Tablosu

Soru	0 Puan	1 Puan	2 Puan	3 Puan	4 Puan	5 Puan
Son 24 saatte toplam kaç saat bulantı hissettiniz?	Hiç	<1 saat	1-2 saat	2-3 saat	3-4 saat	>4 saat
Son 24 saatte kaç kez kustunuz?	0	1	2	3-4	5-6	≥7
Son 24 saatte kaç kez öğürdünüz ama kusmadınız?	0	1-2	3-4	5-6	7-8	≥9

Tablo 1’de gösterildiği üzere, Bu değerlendirme ile elde edilen toplam skor, 3–6 puan arasında ise hafif, 7–12 puan arasında ise orta, 13–15 puan arasında ise şiddetli HG olarak kabul edilmektedir.

2.1.4. Hiperemezis Gravidarum: Etiyoloji ve Patogenez

HG’nin etiopatogenezi günümüzde hâlâ tam olarak aydınlatılamamış olup, çok faktörlü bir mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Bulgular; hormonal, genetik, gastrointestinal, psikolojik ve çevresel faktörlerin bir arada etkili olabileceğini göstermektedir. Bu faktörlerin her biri, bulantı ve kusma şiddetini artıran fizyolojik veya nörohormonal değişikliklere yol açarak HG gelişimini tetikleyebilir.

Yapılan çalışmalarda, hCG ve östrojen gibi hormon düzeylerindeki artışın; genetik yatkınlık, gastrointestinal motilite bozuklukları ve psikososyal stresle birleşerek bireyden bireye değişen bir klinik tablo ortaya çıkardığı gösterilmiştir. Bu nedenle HG, yalnızca tek bir biyolojik nedene bağlanamayacak kadar karmaşık bir durumdur.

2.1.5. Etiyoloji ve Patogenez

HG’nin etiopatogenezi halen tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte, mevcut literatür bu durumun multifaktöriyel bir temele dayandığını göstermektedir. Hormonal, genetik, gastrointestinal ve psikososyal faktörlerin birlikte veya ayrı ayrı etkili olduğu; her bireyde farklı biyolojik ve çevresel etkileşimlerin klinik tabloyu şekillendirdiği düşünülmektedir (9).

Özellikle gebeliğe özgü hormonal değişiklikler başta koryonik gonadotropin (hCG) olmak üzere hiperemezis gelişiminde sıkça suçlanan başlıca faktörler arasında yer almaktadır. Bunun yanında ailesel öykü varlığı, ikiz gebelik gibi genetik temelli risk faktörleri ile gastrointestinal sistemin yavaşlaması, psikolojik stres ve anksiyete gibi durumların da HG gelişiminde etkili olabileceği bildirilmiştir (10, 11).

Güncel yaklaşımlar, HG’nin oluşumunda merkezi sinir sistemi, endokrin sistem ve gastrointestinal sistem arasındaki kompleks nörohormonal etkileşimleri

vurgulamaktadır. Bu nedenle hastalık patogenezi tek bir mekanizmayla açıklanamayacak kadar karmaşık olup, multidisipliner bir değerlendirme gerektirmektedir (12).

2.1.5.1. Hormonlar

HG'nin etiopatogenezinde hormonal değişimlerin merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir. Gebeliğin erken dönemlerinde fizyolojik olarak yükselen bazı hormonların özellikle hCG, östrojen, progesteron ve tiroid hormonları bulantı ve kusmanın başlamasında ve şiddetinin artmasında etkili olduğu öne sürülmektedir. Bu hormonların hem merkezi sinir sistemi, hem de gastrointestinal sistem üzerindeki etkileri üzerinden HG semptomlarının ortaya çıkışını tetikleyebileceği düşünülmektedir (12, 13). Ayrıca, bu hormon düzeylerinin normal gebelerde de arttığı bilirse de, HG'li bireylerde artışın daha ani, yoğun ya da dokulara duyarlılık açısından farklı olduğu ileri sürülmektedir.

2.1.5.1.1. Koryonik Gonadotropin (hCG)

hCG, gebelikte plasenta tarafından sentezlenen ve ilk trimesterde hızla yükselen glikoprotein yapısında bir hormondur. hCG düzeyleri genellikle gebeliğin 9–12. haftaları arasında en yüksek seviyeye ulaşır ve bu dönem, HG semptomlarının en yoğun yaşandığı zaman dilimiyle örtüşmektedir (5). Bu paralellik, hCG'nin HG patogenezinde rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir.

hCG'nin HG'ye katkısı çeşitli mekanizmalarla açıklanmaktadır. Öncelikle, hCG'nin mide boşalmasını yavaşlattığı ve gastrointestinal sistem motilitesini baskıladığı düşünülmektedir. Ayrıca hCG'nin merkezi sinir sistemi üzerinde, özellikle bulantı ve kusma refleksini kontrol eden medulla oblongata bölgesinde, uyarıcı etkiler gösterebileceği öne sürülmektedir (1).

Klinik gözlemler de bu ilişkiyi destekler niteliktedir: molar gebelik ve çoğul gebelik gibi durumlarda hem hCG düzeylerinin hem de HG insidansının artması, hCG'nin etiopatogenezdeki muhtemel etkisini güçlendirmektedir (14). Bununla birlikte, her yüksek hCG düzeyine sahip gebelerde HG gelişmemesi, hormon düzeyinin

yanı sıra bireysel duyarlılık ve reseptör yanıtının da önemli olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, hCG'nin HG patofizyolojisindeki rolü tam olarak netleşmemiş olmakla birlikte, semptom başlangıcı ve şiddetiyle olan korelasyonu nedeniyle bu hormon halen en güçlü suçlanan biyolojik faktörlerden biri olmaya devam etmektedir.

2.1.5.1.2. Östrojen

Gebelik süresince progresif olarak artan östrojen düzeylerinin, HG gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Östrojen, gastrointestinal sistem üzerinde çeşitli etkiler gösterir; özellikle mide boşalmasını yavaşlatarak ve bağırsak motilitesini azaltarak bulantı hissini artırabilir. Bu etkiler, HG hastalarında sıkça karşılaşılan mide dolgunluğu ve dispepsi şikâyetlerini açıklamada önemlidir (12).

Östrojenin HG ile ilişkisini destekleyen klinik gözlemler de mevcuttur. Yüksek doz östrojen içeren oral kontraseptiflerin kullanımında benzer gastrointestinal semptomların görülmesi ve çoğul gebeliklerde artan östrojen düzeylerine paralel olarak HG sıklığının yükselmesi bu ilişkiyi kuvvetlendirmektedir. Ayrıca bazı bireylerde östrojen metabolizmasına veya duyarlılığına bağlı genetik farklılıklar, bu hormonun etkilerinin kişiden kişiye değişmesine neden olabilir.

Her ne kadar östrojenin tek başına HG gelişiminde yeterli bir neden olmadığı düşünülse de, hCG ile sinerjistik etki göstererek bulantı-kusma semptomlarının ortaya çıkışında katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir. Östrojenin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri de, nörohormonal mekanizmalar aracılığıyla HG semptomatolojisine katkı sağlayabilir.

2.1.5.1.3. Progesteron

Progesteron, gebelik süresince korpus luteum ve daha sonra plasenta tarafından salgılanan, uterusun relaksasyonunu sağlayarak gebeliğin devamlılığında önemli rol oynayan bir steroiddir. Ancak bu hormonun düzeyindeki artışın, gastrointestinal sistem üzerine belirgin etkiler göstererek HG'nin patogenezinin

katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (9).

Progesteron, düz kas gevşetici etkisi nedeniyle mide boşalmasını geciktirir, özofageal sfinkter tonusunu azaltır ve intestinal motiliteyi yavaşlatır. Bu fizyolojik değişiklikler, HG hastalarında sık görülen erken tokluk hissi, abdominal distansiyon ve reflü benzeri yakınmaların altında yatan temel mekanizmalardan biri olabilir (15). Ayrıca progesteronun merkezi sinir sistemi üzerindeki dolaylı etkilerinin de, bulantı hissinin artmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Bununla birlikte, progesteronun HG gelişimindeki etkisi, genellikle diğer hormonlarla birlikte multifaktöriyel bir mekanizma içinde değerlendirilmektedir. hCG ve östrojenle birlikte sinerjistik etkiler oluşturabileceği, özellikle bireysel hormon duyarlılıklarının klinik tabloyu modüle edebileceği belirtilmektedir (13).

Sonuç olarak, progesteron HG'nin tek başına nedeni olmasa da, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi üzerindeki etkileri aracılığıyla hastalığın semptomlarını şiddetlendiren önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir.

2.1.5.1.4. Tiroid Hormonları

Tiroid hormonlarının HG patogenezindeki yeri, özellikle hCG ile olan biyolojik etkileşim üzerinden açıklanmaktadır. hCG'nin alfa alt birimi, tiroid stimulan hormon (TSH) ile benzerlik gösterdiğinden, yüksek hCG düzeyleri tiroid bezini uyararak geçici bir tirotoksikoz tablosuna yol açabilir. Bu durum "gestasyonel tirotoksikoz" olarak tanımlanır ve çoğu zaman ilaç tedavisi gerektirmeyen, kendi kendini sınırlayan bir süreçtir (16).

Gestasyonel tirotoksikoz, genellikle TSH düzeyinde baskılanma, serum serbest T4 düzeyinde hafif artış, ve belirgin HG semptomları ile birlikte seyreder. Bu klinik tablo Graves hastalığından ayırt edilmelidir; çünkü gestasyonel tirotoksikozda tiroid otoantikörleri negatif olup, tipik olarak ikinci trimesterde gerileme eğilimi gösterir (17). Bu nedenle tanı sürecinde, tiroid fonksiyon testlerinin dikkatli yorumlanması ve gerekirse tiroid otoantikörlerinin değerlendirilmesi önem arz eder.

Bazı çalışmalarda, HG'li olgularda tiroid fonksiyon bozukluklarının daha sık gözleendiği ve serbest T4 düzeylerinin semptom şiddetiyle korele olabileceği bildirilmiştir (18). Ancak bu durumun, tiroid hormonlarının doğrudan bir neden mi yoksa sekonder bir yanıt mı olduğu halen tartışmalıdır.

Sonuç olarak, tiroid hormonları HG'nin doğrudan nedeni olmamakla birlikte, hCG aracılığıyla oluşan fizyolojik tiroid aktivasyonunun, semptomların ortaya çıkmasında ve şiddetlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

2.1.5.2. Genetik Faktörler

HG'nin etiopatogenezinde genetik yatkınlık, son yıllarda artan sayıda çalışmanın odak noktası haline gelmiştir. Aile öyküsü varlığı, ikiz çalışmaları ve genetik analiz verileri, HG'nin yalnızca çevresel ya da hormonal faktörlerle değil, aynı zamanda kalıtsal bileşenlerle de ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (19).

Epidemiyolojik çalışmalarda, HG öyküsü olan birinci derece akrabaların varlığında hastalık riskinin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. Özellikle kardeşlerde veya annede HG öyküsü bulunan kadınların, benzer semptomlarla gebelik geçirme olasılığının anlamlı ölçüde yüksek olduğu bildirilmektedir (20). Bu bulgu, HG'nin ailevi kümelenme eğilimi gösterdiğine işaret etmektedir.

İkiz çalışmaları da genetik etkilerin önemini desteklemektedir. Monozigotik ikizlerde HG görülme oranının dizigotik ikizlere göre daha yüksek olması, genetik bileşenin çevresel faktörlerden bağımsız olarak etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Moleküler düzeyde yapılan bazı çalışmalarda, HG ile ilişkili olabilecek genetik varyasyonlar da tanımlanmıştır. Özellikle GDF15 (growth differentiation factor 15) ve IGFBP7 (insulin-like growth factor binding protein 7) genlerinin, HG gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmektedir (10). Bu genler plasental sinyal iletiminde görev almakta olup, merkezi sinir sistemi üzerinde iştah ve bulantı mekanizmaları ile ilişkili etkiler gösterebilir. Bu bağlamda, genetik düzeydeki farklılıkların HG semptomlarının başlamasında, süresinde ve şiddetinde belirleyici

olabileceği düşünülmektedir.

Bununla birlikte, genetik yatkınlık HG'nin tek başına nedeni olarak kabul edilmemekte; hormonal, immünolojik ve çevresel faktörlerle birlikte etkileşim içinde olduğu kabul edilmektedir.

2.1.5.3. Gastrointestinal Sistemle İlişkili Faktörler

HG'nin etiopatogenezinde gastrointestinal sistemin rolü uzun süredir araştırılmaktadır. Gebeliğin erken dönemlerinde hormonal değişimlere bağlı olarak gelişen gastrointestinal motilite bozuklukları, mide boşalmasında gecikme, ve sfinkter tonusunda azalma gibi fizyolojik değişikliklerin, HG semptomlarının şiddetlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir (21). Özellikle mide ve duodenum hareketlerindeki yavaşlama, bulantı, dolgunluk hissi ve kusma gibi semptomların ortaya çıkmasında belirleyici olabilir.

Ayrıca bazı çalışmalarda, HG olgularında gastroözofageal reflü hastalığı (GERH), fonksiyonel dispepsi ve gastrik retansiyon gibi durumların daha yüksek oranlarda bildirildiği görülmektedir. Bu bulgular, HG'nin yalnızca hormonal bir bozukluk olmadığını, aynı zamanda gastrointestinal sistem fizyolojisinde oluşan değişikliklerin de süreci etkileyebileceğini ortaya koymaktadır.

2.1.5.3.1. Gastrik Boşalma ve Motilite Bozuklukları

Gebelikte artan progesteron ve östrojen düzeylerinin düz kas gevşetici etkisi nedeniyle, gastrointestinal sistemde belirgin fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Bu değişikliklerden biri de mide boşalmasının gecikmesi ve intestinal motilitenin azalmasıdır. Özellikle antral peristaltizmin yavaşlaması ve mide içeriğinin duodenuma geçiş süresinin uzaması, HG semptomlarının ortaya çıkmasında etkili olabilecek önemli mekanizmalardan biridir (22).

Çalışmalar, HG tanısı alan gebelerde gastrik boşalma süresinin anlamlı şekilde uzadığını ve bu durumun erken tokluk, mide dolgunluğu, bulantı ve kusma şikayetlerine katkı sağladığını göstermektedir. Bu fizyolojik yavaşlamanın, bazı bireylerde semptomları tolere edilemez düzeye taşıdığı ve HG'nin klinik tablosunu

ağırlaştırdığı düşünülmektedir.

Ayrıca motilite bozukluklarının, vagal sinir aktivitesinde artışa yol açarak medulla oblongata'daki kusma merkezini daha hassas hâle getirdiği öne sürülmektedir. Bu durum, özellikle boş mideyle uyanan HG hastalarında sabah saatlerinde semptomların şiddetlenmesini açıklayabilir.

Motilite üzerine yapılan elektrogastrografik ve skintigrafik çalışmalarda da, HG olgularında gastrik disritmi veya hipomotilite paternlerinin daha sık gözlemlendiği raporlanmıştır.

2.1.5.3.2. Gastroözofageal Reflü ve Sfinkter Tonusu

Gebeliğin fizyolojik süreci, özellikle artan progesteron ve östrojen düzeylerinin düz kaslar üzerindeki gevşetici etkisiyle birlikte, gastrointestinal sistemde belirgin değişikliklere yol açar. Bu etkilerden biri, alt özofageal sfinkter tonusunda azalma olup, GERH gelişimini kolaylaştırmaktadır. HG tanısı alan olgularda bu reflü eğiliminin daha sık görüldüğü ve semptomların şiddetini artırdığı bildirilmektedir (23).

Özellikle sık kusma atakları, mide içeriğinin özofagusa geçişini kolaylaştırır ve mukozal iritasyona neden olur. Bu durum, özofajit gibi sekonder sorunlara yol açarak ağırlı yutma, mide yanması ve retrosternal rahatsızlık gibi bulguları HG tablosuna ekleyebilir. Ayrıca gastrik asit maruziyeti ile birlikte bulantı refleksinin santral olarak daha kolay tetiklenmesi, HG'nin şiddetlenmesinde rol oynayabilir (24).

Yapılan klinik gözlemler, HG olgularında semptom kontrolünde antiemetik tedaviye ek olarak asit baskılayıcı ajanların (örneğin proton pompa inhibitörleri) kullanılmasının, GERH semptomlarının gerilemesine ve genel hasta konforunun artmasına katkı sağladığını göstermiştir (25).

Bu veriler, GERH mekanizmalarının HG'nin yalnızca sonucu değil, aynı zamanda semptomlarını şiddetlendiren bir bileşeni olabileceğini ortaya koymaktadır.

2.1.5.3.3. Helicobacter pylori (H.PYLORİ) Enfeksiyonu

H.pylori, mide mukozasında kronik inflamasyona yol açabilen spiral yapılı bir bakteridir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu enfeksiyonun gebelikte bulantı ve kusma semptomlarını şiddetlendirebileceğini, hatta bazı olgularda HG gelişimi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (26). H. pylori'nin mide asit dengesini ve mukozal bütünlüğü bozarak, HG'ye yatkın bireylerde semptomların ortaya çıkışını kolaylaştırabileceği düşünülmektedir.

HG'li olgularda H. pylori enfeksiyonu prevalansının, kontrol gruplarına kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğuna işaret eden meta-analizler mevcuttur (26). Ancak bu ilişkiyi açıklamak için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.1.5.4. İmmünolojik Faktörler

Gebelik, immünolojik açıdan karmaşık ve dinamik bir süreçtir. Maternal immün sistemin, fetal antijenlere karşı tolerans geliştirmesi gerekirken aynı zamanda enfeksiyonlara karşı etkin savunma yanıtı da sürdürebilmesi beklenir. Bu dengede yaşanan sapmaların, gebeliğe özgü bazı patolojilerin gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmektedir. HG de bu kapsamda değerlendirilen ve olası immünolojik mekanizmalarla ilişkilendirilen klinik tablolardan biridir (27).

Bazı çalışmalarda, HG tanısı alan gebelerde proinflamatuvar sitokinlerin özellikle TNF- α , IL-6 ve IL-8 gibi düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Bu durum, sistemik inflamatuvar yanıtın HG patofizyolojisinde etkili olabileceği fikrini desteklemektedir (28). Artan sitokin düzeyleri hem gastrointestinal sistem fonksiyonlarını hem de merkezi sinir sistemi üzerinden bulantı-kusma reflekslerini etkileyebilecek potansiyele sahiptir.

Ayrıca HG olgularında T helper (Th) hücreleri arasındaki denge de değişmiş olabilir. Bazı hipotezlere göre Th1 ağırlıklı bir immün yanıt, plasental invazyonu ve maternal toleransı olumsuz etkileyerek HG'ye yatkınlık oluşturabilir (29). Bununla birlikte, immünolojik hipotezler henüz kesin kanıtlarla desteklenmiş değildir ve farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar da rapor edilmiştir.

Sonuç olarak, HG'nin etiolojisinde immünolojik yanıtın doğrudan ya da dolaylı katkı sağladığı düşünülmektedir. Ancak bu ilişkinin açıklığa kavuşabilmesi için daha kapsamlı, prospektif ve hücresel düzeyde yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.1.5.5. Psikolojik Faktörler

HG'nin etiopatogenezinde psikolojik etmenlerin rolü uzun süredir tartışılmaktadır. Önceleri HG, psikosomatik bir hastalık olarak değerlendirilmiş; hastalığın esas nedeninin gebelikle ilgili içsel çatışmalar ya da emosyonel stres olduğu öne sürülmüştür. Ancak bu yaklaşım, günümüzde yerini daha bütüncül ve biyopsikososyal modele bırakmıştır (30).

Güncel çalışmalar, HG tanısı alan gebelerde anksiyete, depresyon ve stres düzeylerinin kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durum, psikolojik durumun HG semptomlarını şiddetlendirebileceğini veya tersi şekilde HG'nin uzun süreli seyri için ruhsal durumu olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir (31). Özellikle ağır bulantı ve kusma atakları, gebelik deneyimini zorlaştırmakta, sosyal izolasyona, iş gücü kaybına ve yaşam kalitesinde belirgin azalmaya yol açabilmektedir.

Bununla birlikte, HG'nin psikolojik nedenli mi yoksa psikolojik sonuçlu mu olduğu sorusu net olarak yanıtlanabilmiş değildir. Bazı araştırmalar, HG'nin başlı başına psikiyatrik hastalıkların değil, ağır fizyolojik ve hormonal stresin bir sonucu olduğunu; psikolojik etkilerin ise sekonder geliştiğini ileri sürmektedir (32).

Sonuç olarak, HG'li hastaların değerlendirilmesinde psikolojik faktörler göz ardı edilmemeli, gerekirse multidisipliner yaklaşım çerçevesinde psikososyal destek sağlanmalıdır. Bu yaklaşım, hem semptomların şiddetini azaltmak hem de tedaviye olan uyumu artırmak açısından önem taşımaktadır.

2.1.5.6. Enfeksiyonlar

HG'nin etiopatogenezinde enfeksiyöz ajanların rolü uzun süredir araştırılmaktadır. Bazı patojenlerin gastrointestinal sistem mukozasında inflamasyon

yaratarak ya da sistemik sitokin yanıtını tetikleyerek bulantı-kusma semptomlarını şiddetlendirebileceği öne sürülmektedir. Bu mekanizmalar aracılığıyla HG gelişiminde enfeksiyonların doğrudan veya dolaylı katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

2.1.5.6.1. Helicobacter pylori

H. pylori , insan mide mukozasında kronik inflamasyon oluşturan, Gram-negatif ve mikroaerofilik özellikte spiral şekilli bir bakteridir. Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışmada, bu patojenin HG gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. HG'li olgularda H. pylori enfeksiyonunun daha yüksek sıklıkta görülmesi, bu ilişkiye dair dikkat çeken bulgulardan biridir (26).

Olası mekanizmalar arasında, H. pylori'nin mide asiditesini ve mukozal bütünlüğü bozarak bulantı ve kusma refleksini kolaylaştırması; ayrıca lokal ve sistemik sitokin yanıtını tetikleyerek santral bulantı merkezlerini etkileyebileceği düşünülmektedir. İnflamatuvar sitokinler (örneğin IL-6, TNF- α), gastrointestinal dismotilitateye katkı sağlayarak HG semptomlarını şiddetlendirebilir (33).

Literatürde yer alan sistematik derlemeler ve meta-analizler, H. pylori enfeksiyonu ile HG arasında anlamlı düzeyde korelasyon olduğunu bildirmiştir (26). Ancak bu ilişki her çalışmada gösterilememiştir ve nedensellik bağlantısı halen tartışmalıdır. Ayrıca tanı yöntemlerindeki farklılıklar; örneğin serolojik testler, üre nefes testi ya da endoskopik biyopsi sonuçları arasında heterojenliğe yol açabilmektedir.

Tüm bu veriler ışığında, H. pylori enfeksiyonunun HG etiyojisinde tek başına belirleyici olduğu söylenemese de, özellikle tedaviye dirençli vakalarda göz önünde bulundurulması gereken önemli bir etkidir.

2.1.5.6.2. Diğer Olası Etkenler

H. pylori dışında bazı viral enfeksiyonların da HG ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Özellikle sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüsü (EBV) ve herpes simpleks virüsü (HSV) gibi latent enfeksiyonların gebelikte yeniden aktive

olarak gastrointestinal sistem fonksiyonlarını etkileyebileceği düşünülmektedir. Ancak bu konuda mevcut veriler sınırlı ve çelişkilidir.

Öte yandan, son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, gastrointestinal mikrobiyota dengesindeki değişikliklerin (disbiyozis) de HG ile ilişkili olabileceğine dikkat çekmektedir. Normal gebelikte bile değişen mikrobiyal flora, HG'li olgularda daha belirgin sapmalar gösterebilir. Bu durumun, inflamatuvar yanıtı modüle ederek bulantı-kusma şikayetlerini etkileyebileceği öne sürülmektedir (34).

Bu enfeksiyonların HG ile ilişkisini ortaya koymak için daha geniş çaplı, prospektif ve moleküler düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır. Mevcut veriler, bu etkenlerin nadiren etkili olabileceğini düşündürse de, özellikle tedaviye dirençli vakalarda değerlendirme dışı bırakılmamalıdır.

2.1.6. Ayırıcı Tanılar

HG, gebeliğin erken dönemlerinde görülen aşırı bulantı ve kusma ile karakterize nadir fakat ciddi bir klinik tablodur. Ancak bu semptomlar, HG'ye özgü olmayıp çok sayıda sistemik hastalığın da ortak belirtisi olabilir. Bu nedenle HG tanısı, diğer olası nedenler titizlikle dışlandıktan sonra konulmalıdır.

Ayırıcı tanı sürecinde öncelikle hastanın ayrıntılı anamnezi alınmalı; semptomların başlangıç zamanı, seyri, tetikleyici faktörler, eşlik eden sistemik bulgular ve tedaviye yanıt düzeyi dikkatle değerlendirilmelidir. Fizik muayene bulguları, temel laboratuvar testleri ve gerektiğinde görüntüleme yöntemleri ile desteklenen sistematik yaklaşım, doğru tanıya ulaşmada büyük önem taşır.

HG ile karışabilecek başlıca tablolar arasında gastrointestinal hastalıklar, endokrin bozukluklar, nörolojik patolojiler, metabolik durumlar, psikiyatrik bozukluklar ve obstetrik farklılıklar yer alır.

2.1.6.1. Gastrointestinal Sistem

Gebelikte görülen bulantı ve kusmanın en sık nedenlerinden biri HG olsa da, bazı gastrointestinal hastalıklar da benzer semptomlarla karşımıza çıkabilir. Özellikle

GERH, peptik ülser, kolelitiazis, pankreatit ve bağırsak tıkanıklıkları gibi durumlar, HG ile karışabilecek önemli ayırıcı tanılardır (35).

GERH'de bulantıya genellikle göğüste yanma, yemek sonrası artan reflü semptomları ve regürjitasyon eşlik ederken; peptik ülser hastalığında epigastrik ağrı, melena veya açlıkla artan mide yanması ön plandadır (35). Safra taşları ve pankreatit durumlarında karın ağrısı, hassasiyet ve enzim yüksekliği ayırıcı nitelikte olabilir (36). Bağırsak tıkanıklıklarında ise karında distansiyon, gaz-gaita çıkışında azalma ve ileri düzeyde kusma gözlenir (37).

Bu hastalıklar, klinik öykü ve fizik muayene bulgularının yanı sıra, laboratuvar testleri, karın ultrasonografisi ve gerekirse ileri görüntüleme yöntemleriyle dışlanmalıdır. Gastrointestinal sistem kaynaklı nedenlerin ihmal edilmesi, HG tanısında gecikmeye ve tedavi başarısızlığına yol açabilir.

2.1.6.2. Endokrin Bozukluklar

HG ile benzer bulantı ve kusma semptomlarına yol açabilen bazı endokrinolojik hastalıklar, ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle hipertiroidi, gestasyonel trofoblastik hastalıklar(GTH), adrenal yetmezlik ve nadiren diabetik ketoasidoz, HG'yi taklit edebilecek klinik tablolar arasında yer alır (5, 38).

HG olgularında TSH düzeylerinde fizyolojik olarak baskılanma görülebilir. Ancak bu baskılanma, gerçek bir hipertiroidizm tablosundan ayırt edilmelidir. Patolojik hipertiroidide sıklıkla taşikardi, kilo kaybı, tremor ve ısı intoleransı gibi sistemik belirtiler eşlik eder. Ayrıca serbest T4 düzeylerinde belirgin artış saptanır ve tedavi gerektirebilir (5).

GTH (özellikle mol hidatiform), trofoblastik dokudan yoğun hCG salınımına neden olarak HG benzeri ağır bulantı ve kusma tablosuna yol açabilir. Bu durumun ayırıcı tanısında, ultrasonografi ile plasental yapıların değerlendirilmesi ve hCG düzeylerinin aşırı yüksek olması dikkate alınmalıdır (38).

Adrenal yetmezlik (Addison hastalığı) ise bulantı, kusma, yorgunluk,

hiponatremi ve hipotansiyon ile kendini gösterebilir. Özellikle inatçı kusma ile birlikte elektrolit bozukluğu ve hipotansiyon varlığında bu tablo akla getirilmelidir (39).

Tüm bu durumların ayırt edilmesi, HG tanısının doğruluğu ve uygun yönetim stratejisinin belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

2.1.6.3. Nörolojik Nedenler

HG tanısı konulmadan önce, özellikle kusmaya eşlik eden nörolojik belirtilerin varlığı durumunda bazı nörolojik hastalıkların dışlanması gereklidir. Migren, intrakraniyal hipertansiyon, vestibüler disfonksiyonlar, santral sinir sistemi tümörleri ve nadiren ensefalit gibi patolojiler, gebelikte bulantı-kusma ile karışabilecek nörolojik nedenler arasında yer alır (40).

Migren, gebelikte sık görülen ve özellikle aura ile birlikte olduğunda şiddetli bulantı ve kusmaya neden olabilen bir durumdur. Migren atağı genellikle tek taraflı baş ağrısı, fotofobi ve fonofobi ile birlikte seyreder. HG ile karışmaması için baş ağrısının karakteri mutlaka sorgulanmalıdır (41).

İntrakraniyal basınç artışı veya intraserebral kitleler, sabahları belirginleşen dirençli kusmalarla birlikte baş ağrısı, görme bozuklukları veya fokal nörolojik defisitler gösterebilir. Bu bulguların varlığında, nörolojik muayene ve gerekli durumlarda beyin görüntülemesi (BT/MR) tanı açısından kritik rol oynar.

Vestibüler sistem bozuklukları da vertigo, baş dönmesi ve bulantı-kusma ile seyredebilir. Bu semptomlar HG ile karıştırılabileceğinden, denge ve hareketle ilişki sorgulanmalı, nörolojik muayene dikkatle yapılmalıdır.

Sonuç olarak, HG'yi taklit edebilecek nörolojik durumlar nadir olsa da, klinik kuşku uyandıran bulgular varlığında bu olasılıklar mutlaka araştırılmalıdır.

2.1.6.4. Psikiyatrik Etkenler

Gebelikte görülen bulantı ve kusmanın yalnızca organik değil, bazı

durumlarda psikiyatrik etkenlerle ilişkili olabileceği bilinmektedir. Özellikle anksiyete bozuklukları, majör depresyon, somatizasyon bozukluğu ve psikojenik kusma gibi durumlar, HG ile karışabilecek psikiyatrik tablolar arasında yer alır (32).

Psikojenik kusma, genellikle bilinçli kontrolün dışında gerçekleşen, organik bir neden saptanamayan ve sıklıkla stres ya da duygusal travmalarla tetiklenen bir durumdur. Bu olguların tanısında, ayrıntılı psikiyatrik değerlendirme ve fiziksel hastalıkların dışlanması büyük önem taşır (42).

HG ile psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişki çift yönlü olabilir. HG semptomlarının yarattığı fiziksel yorgunluk, sosyal izolasyon ve işlev kaybı; hastalarda ikincil depresyon ve anksiyete gelişimine neden olabilir (31). Bu nedenle, HG tanısı alan hastalarda psikiyatrik değerlendirme sadece ayırıcı tanı amacıyla değil, aynı zamanda psikososyal destek planlaması için de gereklidir.

Gerektiğinde psikiyatri uzmanı görüşü alınması, hem yanlış tanıların önüne geçilmesine hem de hastaların yaşam kalitesinin artırılmasına katkı sağlar.

2.1.6.5. Metabolik ve Diğer Sistemik Hastalıklar

HG ile benzer semptomlara yol açabilen bazı metabolik ve sistemik hastalıklar, özellikle elektrolit dengesizlikleri, üre yükselmesi, laktik asidoz veya ketoasidoz ile seyreden tablolar nedeniyle ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır (12).

En önemli metabolik ayırıcı tanılardan biri diyabetik ketoasidoz (DKA)'dur. Tip 1 diyabetli gebelerde insülin eksikliği ve artmış keton üretimi sonucunda gelişen DKA, bulantı, kusma, karın ağrısı, mental konfüzyon ve hiperventilasyon ile karakterizedir. Acil tanı ve tedavi gerektiren bu tablo, kan şekeri ve keton düzeylerinin değerlendirilmesiyle ayırt edilir (43).

Üremi, özellikle ileri böbrek yetmezliği olan olgularda bulantı ve kusmanın belirgin bir nedenidir. Serum kreatinin ve üre düzeylerinin yükselmesiyle ilişkili olan bu durumda ağızda kötü koku, halsizlik ve hematolojik anormallikler eşlik edebilir (44).

Addison hastalığı (primer adrenal yetmezlik) da HG ile karışabilecek, nadir ancak önemli sistemik bir durumdur. Bu hastalıkta kortizol ve aldosteron eksikliği nedeniyle hipotansiyon, hiponatremi, hipoglisemi ve kusma gelişebilir. Tanı, düşük kortizol düzeyleri ve ACTH stimülasyon testi ile konulur (39).

Tüm bu metabolik ve sistemik hastalıklar, klinik öykü ve laboratuvar incelemeleriyle dikkatlice araştırılmalı; HG dışındaki organik nedenler ekarte edilmeden tanı kesinleştirilmemelidir.

2.1.6.6. Obstetrik Durumlar

HG ile benzer bulantı ve kusma semptomlarına neden olabilecek bazı obstetrik durumlar da ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle GTH ve çoğul gebelikler, bu kapsamda önem taşır (38).

Molar gebelik (hidatiform mol), plasental trofoblast hücrelerinin anormal proliferasyonu ile karakterize bir GTH formudur ve genellikle çok yüksek hCG düzeyleri ile seyrederek. Bu durum, şiddetli ve dirençli bulantı-kusma ataklarına yol açabilir. Tanı genellikle ultrasonografide "kar yağdı manzarası" görünümünü ve anormal derecede artmış hCG düzeyleri ile konur (38).

Benzer şekilde, çoğul gebeliklerde de artan trofoblastik dokuya bağlı olarak hCG seviyeleri normal tekil gebeliklere göre daha yüksektir. Bu fizyolojik durum, bulantı ve kusmanın daha yoğun yaşanmasına neden olabilir. Ancak bu durumda genellikle sistemik komplikasyonlar daha az belirgindir ve fetal kalp atımlarının birden fazla olması tanıyı kolaylaştırır (5).

Bu nedenle, HG tanısı konulmadan önce obstetrik nedenler mutlaka dışlanmalı; erken dönem ultrasonografi, hCG düzeyleri ve klinik öykü dikkatle değerlendirilmelidir.

Tablo 2. Hiperemezis Gravidarumda Ayırıcı Tanı

Hastalık/Klinik Durum	HG'den Ayırt Edici Özellikler
Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GERD)	Reflü, göğüste yanma hissi, yemek sonrası semptomların artması
Peptik Ülser Hastalığı	Epigastrik ağrı, melena, mide asidinin artışı
Kolelitiazis	Sağ üst kadranda ağrı, yağlı yemek sonrası kötüleşme
Pankreatit	Şiddetli karın ağrısı, amilaz/lipaz yüksekliği
Bağırsak Tıkanıklıkları	Karında distansiyon, gaz çıkışında azalma
Hipertiroidi	Taşikardi, terleme, kilo kaybı, tiroid fonksiyon testlerinde anormallik
Diyabetik Ketoasidoz	Hiperglisemi, aseton kokulu nefes, ketonüri
Addison Hastalığı	Hipotansiyon, hipoglisemi, hiperkalemi
Intrakraniyal Basıncı Artışı	Şiddetli baş ağrısı, bilinç değişiklikleri, papilödem
Migren	Tekrarlayan baş ağrısı, fotofobi, öncesinde aura
Serebral Venöz Tromboz	Şiddetli baş ağrısı, nörolojik defisitler
Anksiyete ve Depresyon	Depresif ruh hali, stresle tetiklenen kusma
Psikojenik Kusma	Uyaran olmaksızın tekrarlayan kusmalar, emosyonel stres ile ilişki
Multipl Gebelik	Ultrason ile birden fazla fetüs varlığı
Molar Gebelik	HCG düzeylerinde aşırı yükseklik, ultrason bulgularında molar doku

Tablo 2’de, HG ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken temel hastalık gruplarını ve bu durumların HG’den klinik olarak nasıl ayırt edilebileceğini özetleyen başlıca karakteristik bulguları içermektedir.

2.1.7. Tedavi ve Yönetim

HG, gebeliğin ilk trimesterinde görülen şiddetli bulantı ve kusma ataklarıyla maternal sağlığı ciddi biçimde etkileyebilen kompleks bir klinik tablodur. Yönetim stratejileri; semptom kontrolünü sağlamak, sıvı-elektrolit dengesizliklerini düzeltmek ve beslenme yetersizliğini önlemek üzerine kuruludur. Tedavi basamakları, hastalığın şiddetine ve hastanın genel durumuna göre bireyselleştirilmeli; gerekirse multidisipliner yaklaşımla desteklenmelidir.

2.1.7.1. Destekleyici Tedavi ve Genel Önlemler

HG tedavisinin ilk basamağını, semptomların hafifletilmesini hedefleyen yaşam tarzı değişiklikleri ve destekleyici yaklaşımlar oluşturur. Özellikle hafif ve orta şiddette seyreden olgularda, farmakolojik tedaviye geçilmeden önce bu basit önlemlerle belirgin iyileşmeler sağlanabilir (13).

- **Diyet modifikasyonları**, bu yaklaşımlar arasında en temel adımlardan

biridir. Hastalara, küçük porsiyonlar hâlinde, sık aralıklarla beslenmeleri ve yağlı, baharatlı, kokulu veya mideyi rahatsız eden gıdalardan kaçınmaları önerilir. Sabah bulantılarını azaltmak için yataktan kalkmadan önce kraker veya tuzlu bisküvi gibi kuru gıdaların tüketilmesi faydalı olabilir. Ayrıca, sıvı alımının katı gıdalardan ayrı zamanlarda yapılması da önerilmektedir (1).

- **Çevresel tetikleyicilerin azaltılması**, semptomların yönetiminde önemli rol oynar. Özellikle güçlü kokular, hava değişiklikleri ve stres gibi dış faktörlerin etkisiyle bulantı şiddetlenebileceğinden, bu uyaranlardan kaçınılması tavsiye edilir. Gerekirse iş veya ev ortamında geçici düzenlemelere gidilebilir.

- **Psikososyal destek**, hastalığın yönetiminde göz ardı edilmemesi gereken bir diğer bileşendir. Özellikle uzun süren semptomlar, hastalarda izolasyon, kaygı ve çaresizlik hissine neden olabilir. Bu nedenle hastaların duygusal açıdan desteklenmesi, güven verici bir yaklaşım sergilenmesi ve gerektiğinde psikolojik danışmanlık sunulması önemlidir (45).

Bu basit önlemler, çoğu zaman HG'nin hafif formlarında semptom kontrolünü sağlarken, daha şiddetli olgularda ise farmakolojik ve parenteral destek öncesinde ilk adımı oluşturur.

2.1.7.2. Medikal Tedavi Seçenekleri

a. Piridoksin (Vitamin B6) ve Doksilamin

Piridoksin, ilk trimesterde güvenle kullanılabilen ve bulantı semptomlarını hafiflettiği gösterilen bir vitamindir. Genellikle doksilamin ile kombinasyon hâlinde kullanılır. Bu kombinasyon, ACOG tarafından birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Yan etkileri genellikle hafif olup, sedasyon yapabilir (1).

b. Antihistaminikler

Antihistaminik ilaçlar (meklizin, dimenhidrinat, hidroksizin), H1 reseptörlerini bloke ederek merkezi sinir sisteminde antiemetik etki gösterir. Hafif-orta şiddette HG olgularında tercih edilir. Uyku hali gibi yan etkileri olabilir (46).

c. Dopamin Antagonistleri

Metoklopramid ve prometazin gibi dopamin D2 reseptör antagonistleri, hem antiemetik hem de mide boşalmasını hızlandırıcı etkileriyle öne çıkar. Prometazin, özellikle gece kullanıldığında sedatif etkisi nedeniyle tercih edilebilir. Metoklopramid ise tardiv diskinezi gibi nadir fakat ciddi yan etkilere yol açabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır (47).

d. 5-HT₃ Reseptör Antagonistleri (Ondansetron)

Ondansetron, kemoterapiye bağlı bulantılarda yaygın olarak kullanılan güçlü bir antiemetiktir. HG olgularında da etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda gebeliğin erken döneminde kullanımına bağlı kardiyak ve oral doğumsal defekt riskinin artabileceği ileri sürülmüştür; bu nedenle dikkatli değerlendirilmelidir (48).

e. Kortikosteroidler

Metilprednizolon gibi kortikosteroidler, diğer tedavilere yanıt vermeyen şiddetli HG vakalarında kısa süreli olarak kullanılabilir. Ancak erken dönemde kullanımı yarık damak-dudak gibi konjenital malformasyon riskini artırabileceğinden, 10. gebelik haftasından önce verilmemelidir. Kar-zarar analizi yapılmadan başlanmamalıdır (5).

2.1.7.3. Sıvı ve Elektrolit Dengesinin Sağlanması

HG olgularında yoğun kusma ve azalmış oral alıma bağlı olarak gelişen dehidratasyon, hipovolemi ve elektrolit dengesizlikleri, tedavi sürecinin öncelikli hedeflerinden biridir. Bu nedenle intravenöz sıvı ve elektrolit replasmanı, orta ve şiddetli HG vakalarının yönetiminde temel bir basamaktır (49).

İlk tercih genellikle izotonik salin (0.9% NaCl) veya Ringer laktat solüsyonlarıdır. Özellikle hiponatremi, hipokalemi ve hipokloremi gibi elektrolit bozuklukları varsa, sıvı tedavisine ek olarak potasyum ve gerekirse magnezyum desteği yapılmalıdır. Glukoz içeren solüsyonların, B1 vitamini (tiamin) desteği

olmadan verilmesi Wernicke ensefalopatisi riskini artırabileceğinden, özellikle açlık öyküsü olan hastalarda glukoz tedavisi öncesi profilaktik tiamin uygulanmalıdır (4, 50).

Sıvı replasmanı, hastanın klinik yanıtına göre düzenlenmeli; idrar çıkışı, vital bulgular ve laboratuvar parametreleri ile tedavi etkinliği yakından izlenmelidir. İnatçı vakalarda sıvı tedavisi birkaç gün sürebilir; ancak uzun süreli intravenöz tedavilerde damar yolu komplikasyonları açısından dikkatli olunmalıdır.

2.1.7.4. Nutrisyonel Destek ve Takip

HG olgularında uzun süren yetersiz oral alım ve malnütrisyon, hem maternal hem de fetal sağlığı tehdit edebilir. Bu nedenle, beslenme durumu değerlendirilerek uygun nutrisyonel destek stratejileri belirlenmeli ve gerektiğinde enteral veya parenteral yollarla destek sağlanmalıdır (51).

Hafif ve orta şiddette HG olgularında, oral alımı desteklemek amacıyla hastaya küçük hacimli, sık aralıklı, düşük yağlı ve yüksek karbonhidratlı öğünler önerilir. Semptomların azalmasına paralel olarak oral alım kademeli olarak artırılmalıdır. Yüksek kalorili sıvı takviyeleri de bu süreçte kullanılabilir (1).

Ciddi malnütrisyon gelişen veya oral alımın sürdürülemediği durumlarda, enteral beslenme tercih edilmelidir. Nazogastrik veya nazoduodenal tüpler aracılığıyla uygulanan enteral destek, bağırsak bütünlüğünü koruma avantajı nedeniyle parenteral beslenmeye göre önceliklidir. Ancak şiddetli kusması devam eden olgularda bu yöntem yeterli olmayabilir.

Total parenteral beslenme (TPN), yalnızca tüm diğer yollarla yeterli beslenmenin sağlanamadığı, ağır ve dirençli HG vakalarında uygulanmalıdır. TPN, enfeksiyon, tromboz ve hepatotoksisite gibi komplikasyonlar açısından dikkatle izlenmelidir (52).

Nutrisyonel desteğe ek olarak, folik asit, vitamin B1 (tiamin) ve çinko gibi mikrobelerin eksikliğinin düzeltilmesi de önerilir. Özellikle uzun süren tedavilerde vücut ağırlığı, elektrolit düzeyleri ve serum proteinleri takip edilmelidir.

2.1.7.5. Hospitalizasyon ve İzlem

HG olgularının bir kısmı, ayaktan tedavi ile kontrol altına alınabilse de; belirli klinik kriterlerin varlığında hastaneye yatış ve yoğun tedavi gereklidir. Yatış kararı, hastanın genel durumu, hidrasyon seviyesi, elektrolit dengesizliği ve oral alım yeterliliği gibi faktörlere dayanılarak verilmelidir (1).

Hospitalizasyon endikasyonları arasında şunlar yer alır:

- Şiddetli dehidratasyon ve hipovolemi bulguları
- Elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hiponatremi, hipokloremi)
- Ketozis veya kilo kaybının >%5 olması
- Oral alımın sürdürülememesi
- Ciddi yorgunluk, mental durum değişiklikleri veya senkop
- Evde tedavinin başarısız olması ve kötü sosyoekonomik koşullar
- Diğer ciddi ayırıcı tanıların dışlanması ihtiyacı (molar gebelik, NCS tümörü vb.)

Yatış sürecinde, intravenöz sıvı ve elektrolit desteği, antiemetik tedavi ve gerektiğinde nutrisyonel destek planlanır. Ayrıca PUQE skoru, kilo takibi, biyokimya parametreleri ve idrar çıkışı düzenli olarak izlenmelidir (51).

Klinik stabilizasyon sağlandıktan sonra hasta taburcu edilmeden önce evdeki bakım koşulları değerlendirilmelidir. Semptomların tekrarlaması durumunda erken başvuru teşvik edilmeli ve hastaya kapsamlı bilgilendirme yapılmalıdır. Bazı olgularda ayaktan takip için günlük sıvı desteği, psikolojik destek veya evde sağlık hizmetleri gerekebilir (9).

2.1.8. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

HG, gebelikte görülen fizyolojik bulantı-kusma sürecinin sınırlarını aşarak

hem anne hem de fetus üzerinde ciddi sonuçlara yol açabilen bir klinik tablodur. Uzamış semptomlar, dehidratasyon, elektrolit bozuklukları ve yetersiz beslenmeye bağlı olarak çok yönlü maternal komplikasyonlar gelişebilirken; bu durum fetal beslenme ve gelişmeyi de sekteye uğratarak olumsuz obstetrik sonuçlara neden olabilir. Bu başlık altında, HG'nin maternal ve fetal düzeydeki potansiyel etkileri sistematik şekilde ele alınacaktır.

2.1.8.1. Maternal Komplikasyonlar

HG, yalnızca gebeliğe özgü bulantı ve kusma şikayetlerinin şiddetli bir formu olarak değil, aynı zamanda çoklu sistemleri etkileyebilen ciddi bir maternal sağlık sorunu olarak değerlendirilmelidir. Uzamış kusma, oral alımın azalması ve tedaviye geç kalınması durumunda sıvı-elektrolit dengesizliklerinden nörolojik bozukluklara, gastrointestinal hastalıklardan psikolojik hastalıklara kadar uzanan çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu durumlar, hem maternal prognozu hem de tedavi sürecinin yönetimini doğrudan etkileyerek klinik izlemin kapsamını genişletir. Bu başlık altında HG'nin neden olabileceği başlıca maternal komplikasyonlar sistematik olarak ele alınacaktır.

2.1.8.1.1. Dehidratasyon ve Elektrolit Bozuklukları

HG'de tekrarlayan ve yoğun kusmalar, oral alımın ciddi ölçüde azalmasıyla birlikte vücutta sıvı kaybına yol açar. Bu durum yalnızca dehidratasyonla sınırlı kalmaz; aynı zamanda önemli elektrolit dengesizliklerinin gelişmesine neden olur. Vücut sıvı kompartımanlarındaki hacim azalması, hemodinamik stabiliteyi bozarak maternal sağlığı tehdit eden sonuçlar doğurabilir.

- **Hipokalemi:** Kusma yoluyla gastrointestinal sistemden potasyum kaybı, serum potasyum düzeylerinin düşmesine yol açar. Bu durum kas güçsüzlüğü, kardiyak aritmiler ve hiporefleksi gibi klinik bulgularla kendini gösterebilir.
- **Hiponatremi:** Aşırı sıvı kaybına karşılık su tüketiminin artması ya da uygunsuz antidiüretik hormon salınımı, serum sodyum düzeylerini düşürebilir. Sonuçta mental konfüzyon, baş ağrısı ve nöbet riski artar.

- **Metabolik alkaloz:** Mide asidinin kaybı, bikarbonat artışıyla birlikte metabolik alkaloz gelişimine neden olabilir. Bu tablo özellikle hipokalemi ile birlikte seyredebilir.

- **Ketoasidoz:** Uzamış açlık durumlarında enerji ihtiyacının karşılanabilmesi için yağ yıkımı artar ve keton cisimcikleri oluşur. Sonuçta ortaya çıkan ketoasidoz hem anne hem de fetus açısından ciddi metabolik riskler taşır.

Bu dengesizliklerin erken tanınması ve uygun sıvı-elektrolit replasmanı ile düzeltilmesi, hem komplikasyon gelişimini önlemek hem de annenin klinik stabilitesini sağlamak açısından kritik öneme sahiptir.

2.1.8.1.2. Vitamin Eksiklikleri ve Malnütrisyon

HG, oral alımın ciddi derecede azalmasına ve gastrointestinal emilimin bozulmasına bağlı olarak makro ve mikro besin ögesi eksikliklerine yol açabilir. Uzamış açlık süreci, metabolik rezervlerin hızla tükenmesine neden olurken, eksikliklere bağlı sistemik komplikasyonlar gelişebilir. Bu tablolar, maternal morbiditeyi artırdığı gibi fetal gelişimi de sekteye uğratabilir.

- **Tiamin (Vitamin B1) eksikliği:** HG'ye bağlı olarak uzun süreli karbonhidrat kısıtlaması ve dekstroz içeren sıvıların tiamin desteği olmaksızın uygulanması, Wernicke ensefalopatisi riskini doğurur. Bu nörolojik tablo, oftalmopleji, ataksi ve konfüzyon triadı ile karakterizedir ve tedavi edilmezse kalıcı sekel ya da ölümle sonuçlanabilir (50, 53).

- **Demir ve vitamin B12 eksikliği:** Kronik yetersiz beslenme anemiyi tetikleyebilir. Demir eksikliği mikrositik, vitamin B12 eksikliği ise makrositik anemiye neden olabilir. Her iki durumda da maternal taşikardi, yorgunluk, dispne ve egzersiz intoleransı gibi klinik bulgular izlenir (54).

- **Protein-enerji malnütrisyonu:** Uzun süren hipokalorik durumlarda serum albümin düzeyleri düşer. Hipoproteinemiye bağlı periferik ödem, zayıf yara iyileşmesi ve immün yanıt zayıflığı gibi komplikasyonlar görülebilir.

- **Çinko, folik asit ve vitamin D eksiklikleri:** Bu elementlerin eksikliği immün disfonksiyon, mukozal bütünlük kaybı ve kemik mineralizasyon bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir (9).

HG tanılı hastalarda mikronutrient eksiklikleri erken dönemde taranmalı; intravenöz veya enteral yolla uygun replasman sağlanmalı ve özellikle tiamin desteği, glukoz tedavisinden önce verilmelidir.

2.1.8.1.3. Gastrointestinal Komplikasyonlar

HG olgularında uzamış ve tekrarlayan kusma atakları, gastrointestinal sistem üzerinde hem fonksiyonel hem de yapısal bazı komplikasyonlara yol açabilir. Bu komplikasyonlar hastaların semptomlarının şiddetini artırmakla kalmaz, aynı zamanda ek morbidite riskini de beraberinde getirir.

- **Mallory-Weiss yırtıkları:** Kusma sırasında intraabdominal basıncın ani artışına bağlı olarak özofagusun distal mukozasında lineer yırtıklar meydana gelebilir. Bu durum hematemez ile klinik bulgu verebilir ve endoskopik değerlendirme gerektirebilir (22).

- **GERH:** Sürekli mide içeriğinin özofagusa geri kaçması, mukozal irritasyon ve özofajit gelişimiyle sonuçlanabilir. Gebelikte artan progesteron düzeylerinin alt özofageal sfinkter tonusunu azaltması da bu tabloyu kolaylaştırır (55).

- **Özofajial irritasyon ve disfaji:** Mide asidinin tekrarlayan teması, özofagus mukozasında erozyon ve irritasyon oluşturabilir; hastalarda retrosternal yanma, yutma güçlüğü ve odinofaji gibi semptomlar gelişebilir.

2.1.8.1.4. Gastrit:

Sürekli kusmaya bağlı olarak mide mukozasında irritasyon gelişebilir. Açlık durumunda artan gastrik asidite, nonspesifik mide ağrısı, dispepsi ve bazen hematemez gibi bulgularla kendini gösterebilir.

2.1.8.1.5. Kardiyovasküler ve Hemodinamik Komplikasyonlar

HG, ciddi sıvı kaybı ve yetersiz beslenmeyle seyreden bir durum olduğundan, maternal kardiyovasküler sistem üzerinde belirgin hemodinamik değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler, hem klinik semptomatolojiyi ağırlaştırır hem de ileri komplikasyonlara zemin hazırlayabilir.

- **Hipovolemiye bağlı dolaşım bozuklukları:** Yoğun sıvı kaybı, plazma volümünün azalmasına neden olur. Bu durum, ortostatik hipotansiyon, taşikardi ve şiddetli olgularda hipovolemik şok gibi bulgularla kendini gösterebilir. Hemodinamik stabilitenin bozulması fetal perfüzyonun azalmasına ve uteroplental dolaşımın etkilenmesine neden olabilir (1).

- **Venöz tromboembolizm (VTE):** Uzun süreli immobilité, dehidratasyon ve gebeliğe bağlı hiperkoagülabilité durumu, HG olgularında derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) gelişme riskini artırır. Tromboembolik komplikasyonlar, tüm gebelikteki maternal ölümlerin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Bu nedenle özellikle şiddetli HG nedeniyle hastaneye yatırılan ve uzun süreli yatak istirahati gereken hastalarda profilaktik antitrombotik tedavi göz önünde bulundurulmalıdır (4, 56).

- **Elektrolit dengesizliklerine bağlı kardiyak etkiler:** Özellikle hipokalemi ve hipomagnezemi durumlarında ventriküler aritmiler görülebilir. QT uzaması, taşiaritmi ve EKG değişiklikleri, sıvı-elektrolit bozukluklarının kardiyak yansımaları arasındadır.

HG olgularında hemodinamik durumun yakından izlenmesi, sıvı tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve VTE profilaksisinin uygun hastalarda zamanında başlatılması, maternal sağlığın korunmasında hayati öneme sahiptir.

2.1.8.1.6. Psikososyal ve Mental Sağlık Etkileri

HG, yalnızca fiziksel semptomlarıyla değil, aynı zamanda kadınların psikolojik sağlığı ve yaşam kalitesi üzerindeki derin etkileriyle de önemli bir obstetrik sorundur. Hastalık süreci boyunca yaşanan yoğun bulantı, kusma ve yetersiz beslenme gibi fiziksel şikayetler; sosyal izolasyon, çaresizlik hissi ve psikiyatrik semptomların gelişimiyle sonuçlanabilir.

- **Depresyon ve anksiyete:** HG tanısı alan kadınlarda depresif semptomlar, duygudurum bozuklukları ve yüksek anksiyete düzeyleri sık bildirilmiştir. Bu durumun, hastalığın şiddetiyle ve süresiyle doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca HG nedeniyle hastaneye yatış sayısı arttıkça anksiyete ve depresyon riskinin de arttığı rapor edilmiştir (45, 57).
- **Travmatik gebelik deneyimi:** Uzamış hastane yatışları, beslenememe, sürekli mide bulantısı ve yaşam kalitesinde ciddi düşüşler, birçok kadında travmatik bir gebelik sürecine neden olabilir. Bazı çalışmalarda, bu kadınların gelecekte gebelikten kaçınma davranışı geliştirdiği ve post-travmatik stres bozukluğu (PTSD) kriterlerini karşıladığı bildirilmiştir (58).
- **Sosyal ve ailevi etkiler:** Sürekli yatak istirahati, iş kaybı ve ev içi sorumlulukların aksaması, hem kadın hem de ailesi için sosyal ve ekonomik yük oluşturmaktadır. Partner desteği eksikliği veya hastalığın çevre tarafından anlaşılması da izolasyon hissini artırabilir.

2.1.8.2. Fetal ve Obstetrik Komplikasyonlar

HG, özellikle şiddetli ve tedaviye dirençli olgularda fetal gelişim üzerinde olumsuz sonuçlara yol açabilir. Progresif kilo kaybı, uzun süren hipokalori, elektrolit dengesizlikleri ve yetersiz plasental perfüzyon; intrauterin büyüme kısıtlılığı(IUGR), düşük doğum ağırlığı (LBW) ve erken doğum gibi komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, maternal malnütrisyonun derecesi ile fetal prognoz arasındaki korelasyon da dikkat çekicidir.

2.1.8.2.1. Düşük Doğum Ağırlığı ve İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı (IUGR)

HG, özellikle maternal kilo kaybı ve yetersiz beslenmenin belirgin olduğu olgularda fetal büyüme ve gelişimi olumsuz etkileyebilir. Progresif maternal malnütrisyon ve hipovolemi, uteroplasental dolaşımı bozarak fetal besin ve oksijen alımını sınırlar. Bunun sonucunda LBW ve IUGR gelişme riski artar (4).

Özellikle ilk trimesterde başlayan ve ikinci trimestere kadar devam eden şiddetli HG vakalarında, gebelik sonunda doğan bebeklerin doğum ağırlıkları belirgin şekilde düşük bulunmuştur. Yapılan kohort çalışmaları, >5 kg maternal kilo kaybı yaşayan gebelerde LBW insidansının anlamlı şekilde arttığını göstermektedir (59). Fetal büyümenin etkilenmesi, perinatal morbidite ve nörogelişimsel sorunların da temelini oluşturabilir.

Bu nedenle HG tanısı almış gebelerde maternal kilo takibi, fetal biyometri ölçümleri ve plasental doppler incelemeleri ile fetal büyümenin yakından izlenmesi önerilmektedir.

2.1.8.2.2. Preterm Doğum ve Erken Membran Ruptürü

- HG, özellikle şiddetli seyreden ve tedaviye geç yanıt veren olgularda preterm doğum riskini artırabilir. Bu ilişki, maternal malnütrisyon, elektrolit dengesizlikleri ve artmış inflamatuvar yanıtın plasental-fetal ünite üzerindeki olumsuz etkileriyle açıklanmaktadır (14).

- Maternal hipokalori ve kronik stres durumlarının, plasental yetmezlik, servikal yetersizlik ve membran zayıflığı gibi mekanizmalar yoluyla erken membran ruptürü ve preterm eylem riskini artırdığı bildirilmiştir. HG nedeniyle hastaneye yatış sayısı, hastalığın süresi ve maternal kilo kaybı gibi parametreler ile preterm doğum arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (60).

2.1.8.2.3. Fetal Distres ve Oligohidramnios

- HG olgularında, maternal sıvı kaybı ve beslenme yetersizliği yalnızca fetal büyümeyi değil, amniyotik sıvı hacmini ve fetal iyi olma halini de

etkileyebilir. Uzamış hipovolemi, uteroplental perfüzyonun azalmasına neden olarak fetal hipoksi, oligohidramnios ve hatta intrauterin distres gelişimine zemin hazırlayabilir (61).

- Oligohidramnios, genellikle ikinci veya üçüncü trimesterde maternal dehidratasyon ve yetersiz fetal idrar üretimine bağlı olarak ortaya çıkabilir. Amniyotik sıvı volümündeki azalma, fetal hareket kısıtlılığına, iskelet sistemi deformitelerine ve pulmoner hipoplaziye neden olabilir. Ayrıca bu tablo, doğum sırasında fetal kalp atım paternlerinde değişikliklere ve non-reassuring fetal durum gelişimine neden olabilir (62).

2.1.8.2.4. Nörogelişimsel Etkiler

- HG, intrauterin dönemde fetüsün maruz kaldığı besin eksikliği ve maternal stres yoluyla nörogelişim üzerinde kalıcı etkiler bırakabilecek bir klinik tablodur. Özellikle ilk trimesterde uzun süreli maternal hipokalori, tiamin gibi temel nörotrofik vitaminlerin eksikliği ve hipotalamo-hipofizer aksa etki eden stres hormonlarının artışı, fetal beyin gelişimini olumsuz etkileyebilir (63).

- Son yıllarda yapılan gözlemsel çalışmalar, HG öyküsü olan gebeliklerden doğan çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), duygudurum regülasyon bozuklukları ve diğer nörogelişimsel sorunların daha sık görüldüğünü bildirmiştir (64). Bu etkiler, doğrudan beslenme eksikliğiyle ilişkili olabileceği gibi intrauterin stres yanıtı ve maternal kortizol düzeylerindeki artışla da ilişkilendirilmektedir (51).

- Dolayısıyla HG'nin yalnızca kısa vadeli gebelik komplikasyonlarına değil, aynı zamanda çocukluk ve ergenlik dönemine uzanan nörogelişimsel sonuçlara neden olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve bu gebelikler doğum sonrası dönemde yakından izlenmelidir.

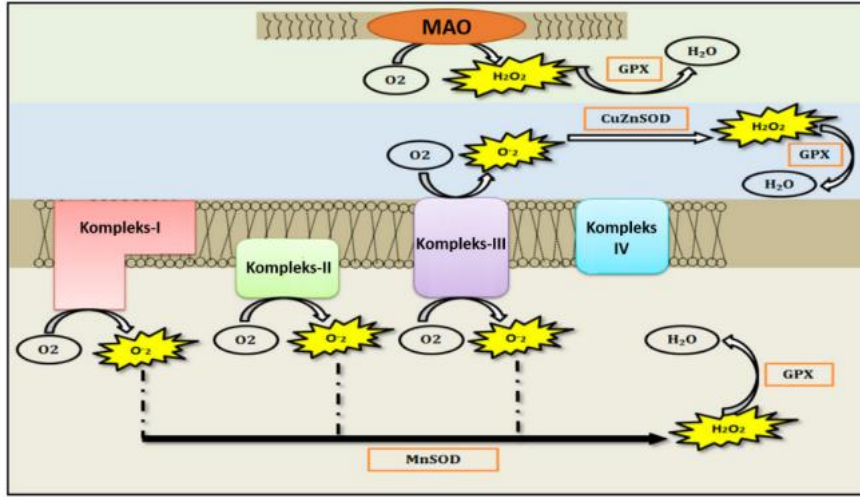
2.2. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ VE OKSİDATİF STRES

2.2.1. Serbest Oksijen Radikalleri: Tanım ve Biyokimyasal Özellikler

Serbest oksijen radikalleri (SOR), bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, yüksek reaktiviteye sahip oksijen türevleridir. Bu moleküller, hücre metabolizmasının doğal bir ürünü olarak oluşur ve düşük düzeylerde hücre sel sinyal iletimi, gen ekspresyonu ve savunma yanıtlarının düzenlenmesinde görev alırken; fazla üretildiklerinde biyolojik yapılara zarar vererek oksidatif stres oluşumuna yol açar (65).

SOR'lar en çok mitokondriyal solunum zinciri sırasında, özellikle Kompleks I ve Kompleks III'ten elektron sızıntısı sonucu üretilir. Bu süreçte süperoksit anyonu (O_2^-) oluşmakta, ardından SOD enzimleri tarafından hidrojen, H_2O_2 dönüştürülmektedir. Mitokondri içi ortamda görev yapan MnSOD, sitoplazmada bulunan CuZnSOD ve ardından gelen Glutasyon Peroksidaz (GPx) enzimleri, bu zararlı ara ürünleri suya indirger. Mitokondri dışı kaynaklardan biri olan MAO (Monoamin Oksidaz) enzimi de benzer şekilde H_2O_2 üretimine katkı sağlar (Şekil 1)(66).

SOR'lar lipid peroksidasyonu, protein modifikasyonu ve DNA hasarı gibi mekanizmalarla hücre bütünlüğünü bozar. Bu nedenle vücudun antioksidan savunma sistemleri başta SOD, GPx ve katalaz gibi enzimatik yapılar olmak üzere serbest radikal düzeylerini dengelemekle görevlidir. Bu sistemin bozulması durumunda oksidatif stres gelişmekte ve çeşitli dejeneratif hastalıklara zemin hazırlamaktadır (67).



Şekil 1. Mitokondriyal solunum zinciri ve oksidatif fosforilasyon

Mitokondriyal elektron taşıma zincirinden kaynaklanan SOR (O_2^- , H_2O_2) ve bu molekülleri detoksifiye eden başlıca enzimatik antioksidan sistemler (SOD, GPx). Kompleks I ve III SOR oluşumunun temel kaynaklarıdır. MnSOD mitokondriyal matrikste; CuZnSOD ve GPx sitozolde yer alır. MAO ise mitokondri zarında yer alan bir diğer kaynaktır.

2.2.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları

SOR, hem **endojen** hem de **eksojen** kaynaklardan oluşabilir. Endojen kaynaklar, organizmanın fizyolojik metabolizmasının bir parçası olarak sürekli üretim gösterirken; eksojen kaynaklar çevresel faktörlerden köken alır (68).

Endojen Kaynaklar

1. Mitokondriyal Elektron Taşıma Zinciri

○ En önemli SOR kaynağıdır. Elektron taşıma zincirinde **Kompleks I** ve **Kompleks III** seviyelerinde elektron kaçağı meydana gelerek süperoksit anyonu (O_2^-) oluşur.

2. Enzimatik Reaksiyonlar

○ NADPH oksidaz, ksantin oksidaz, siklooksijenaz, lipoksijenaz ve

MAO gibi oksidoredüktaz enzimleri SOR üretiminde rol oynar.

3. **Fagositik Hücre Aktivasyonu**

○ Nötrofiller ve makrofajlar, immün yanıt sırasında NADPH oksidaz aracılığıyla yüksek miktarda SOR üretir.

4. **Peroksizomal Oksidatif Reaksiyonlar**

○ Yağ asidi oksidasyonu sırasında H_2O_2 oluşur.

Eksojen Kaynaklar

1. **Çevresel Kirlilik ve Sigara Dumanı**

○ Ozon, azot dioksit, ağır metaller ve sigara dumanındaki serbest radikaller doğrudan oksidatif strese neden olur.

2. **İyonizan ve Ultraviyole (UV) Radyasyon**

○ Suyu parçalayarak hidroksil radikali ($\bullet OH$) üretir.

3. **Kimyasal Maddeler ve İlaçlar**

○ Bazı kemoterapötikler (ör. doksorubisin) ve toksinler mitokondriyal fonksiyonları bozarak SOR üretimini artırır.

Endojen ve eksojen kaynaklardan üretilen serbest radikaller, antioksidan savunma kapasitesini aştığında oksidatif stres gelişir ve hücrel hasar ortaya çıkar (67).

2.2.3. Hücrel Hasar Mekanizmaları

SOR, yüksek reaktiviteye sahip olmaları nedeniyle biyomoleküller ile etkileşime girerek hücrel yapıyı bozabilir. Bu hasar mekanizmaları üç temel başlıkta incelenir: lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA zedelenmesi (68, 69).

1. Lipid Peroksidasyonu

Hücre zarında yer alan çoklu doymamış yağ asitleri, serbest radikallerin en önemli hedeflerinden biridir. Süperoksit ve özellikle •OH, lipid zincirlerinden hidrojen atomu kopararak zincirleme peroksidasyon reaksiyonlarını başlatır. Sonuçta malondialdehit (MDA) gibi toksik yan ürünler oluşur ve membran bütünlüğü bozulur.

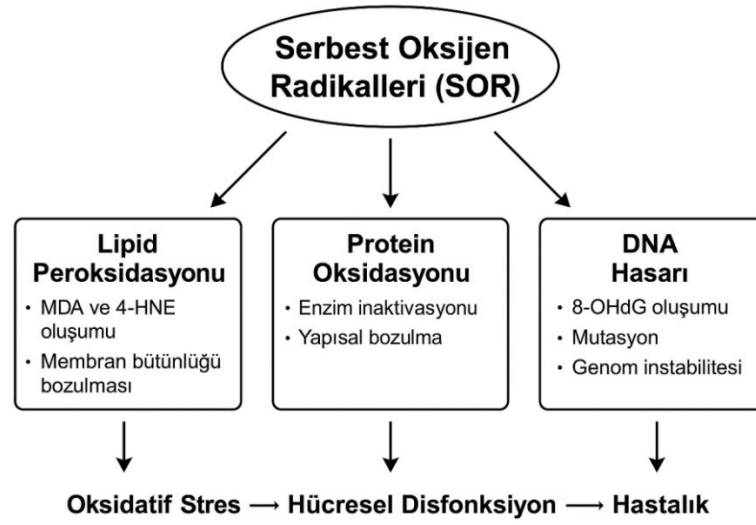
2. Protein Oksidasyonu

SOR'lar, proteinlerdeki yan zincir aminoasit gruplarına saldırarak oksidatif modifikasyonlara neden olur. Bu durum proteinlerin yapısal stabilitesini, enzimatik aktivitelerini ve hücre içi sinyal iletimini bozar. Özellikle metiyonin ve sistein gibi kükürt içeren aminoasitler oksidasyona duyarlıdır.

3. DNA Zedelenmesi

•OH başta olmak üzere reaktif oksijen türleri, DNA bazlarında oksidatif modifikasyonlar ve tek/çift zincir kırıkları oluşturabilir. Bu değişiklikler mutasyonlara, genomik instabiliteye ve potansiyel olarak karsinogeneze yol açabilir. 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin oluşumu, oksidatif DNA hasarının iyi bilinen bir biyomarker'ıdır.

Bu hasar mekanizmaları, antioksidan savunma sistemleri tarafından dengelenemediğinde oksidatif stres ilerler ve hücrel fonksiyon kayıpları ile sonuçlanır (70).



Şekil 2. Serbest oksijen radikallerinin başlıca hücresel hedefleri ve neden oldukları hasar mekanizmaları. Lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı, oksidatif stresin temel biyomoleküler sonuçlarıdır (68-70).

2.2.4. Oksidatif Stres: Tanımı ve Önemi

Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türlerinin (RNS) üretimi ile organizmanın antioksidan savunma kapasitesi arasındaki denge bozulması olarak tanımlanır (71). Bu dengesizlik, serbest radikal düzeylerinin artmasına ve hücresel yapı taşlarının lipidler, proteinler ve nükleik asitler oksidatif hasara uğramasına yol açar.

Fizyolojik koşullarda, ROS üretimi ve antioksidan savunma sistemleri arasında dinamik bir denge bulunur. Bu denge, hücre içi sinyal iletimi, gen ekspresyonu ve immün yanıt gibi normal biyolojik süreçlerin sağlıklı şekilde devam etmesi için gereklidir (65). Ancak antioksidan kapasitenin yetersiz kalması veya serbest radikal üretiminin aşırı artması durumunda oksidatif stres gelişir.

Oksidatif stres, yaşlanma süreci, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, kanser ve çeşitli obstetrik komplikasyonlar dahil olmak üzere pek çok patolojinin patogenezinde rol oynar (72). Gebelikte gelişen oksidatif stres ise plasental fonksiyonları bozarak preeklampsi, IUGR ve erken doğum gibi olumsuz obstetrik sonuçlara katkıda bulunabilir.

2.2.5. Antioksidan Savunma Sistemleri

Antioksidan savunma sistemleri, reaktif oksijen türleri ve reaktif azot türlerinin neden olduğu oksidatif hasarı önlemek veya sınırlamak amacıyla işlev gören biyolojik mekanizmalardır (68). Bu sistemler, oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı hücre bütünlüğünü korumak için enzimatik ve enzimatik olmayan bileşenlerden oluşur.

1. Enzimatik Antioksidanlar

- **Süperoksit Dismutaz (SOD)**
 - Süperoksit anyonunu (O_2^-) H_2O_2 dönüştürür.
 - **CuZnSOD** sitoplazmada, **MnSOD** mitokondride, **EcSOD** ise hücre dışı sıvılarda bulunur.
- **Katalaz (CAT)**
 - Hidrojen peroksiti su ve oksijene parçalayarak detoksifiye eder.
 - Özellikle peroksizomlarda yoğun olarak bulunur.
- **Glutasyon Peroksidaz (GPx)**
 - H_2O_2 ve lipid hidroperoksitleri glutasyon (GSH) kullanarak suya veya ilgili alkollere indirger.
 - Selenyum bağımlı bir enzimdir.
- **Glutasyon Redüktaz (GR)**
 - Oksitlenmiş glutasyonu (GSSG) NADPH kullanarak tekrar indirgenmiş formuna GSH dönüştürür; böylece GPx döngüsünü sürdürür.
- **Peroksiredoksinler (Prx)**
 - H_2O_2 , peroksinitrit ve organik peroksitleri detoksifiye eden tiol-özgül

antioksidan enzimlerdir.

- **Tiyoredoksin Sistemi (Trx/TrxR)**

- Tiyoredoksin (Trx) ve tiyoredoksin redüktaz (TrxR) ile birlikte disülfid bağlarını indirger, protein redoks homeostazını düzenler.

- **Heme Oksijenaz (HO-1)**

- Oksidatif stres yanıtında indüklenir, hem molekülünü biliverdin, serbest demir ve karbon monoksite parçalayarak antioksidan etki gösterir.

2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

- **Vitamin C** : Suda çözünen güçlü bir antioksidandır; serbest radikalleri doğrudan nötralize eder.

- **Vitamin E** : Lipid fazında yer alır, membran lipidlerini oksidasyona karşı korur.

- **Glutasyon** : Hücre içi redoks dengesinin korunmasında temel rol oynayan tripeptit yapıli bir antioksidandır.

- **Karotenoidler ve Flavonoidler**: Bitkisel kaynakli bileşikler olup serbest radikal temizleyici özellik gösterirler.

Bu savunma sistemleri, fizyolojik koşullarda ROS üretimi ile detoksifikasyonu arasında dengeyi sağlar. Ancak antioksidan kapasitenin azalması veya ROS üretiminin artması durumunda bu denge bozulur ve oksidatif stres gelişir (73).

2.3. SÜPEROKSİT DİSMUTAZ (SOD)

2.3.1. Tanım ve Biyokimyasal Önemi

SOD, aerobik metabolizma sırasında oluşan süperoksit anyonunu (O_2^-), H_2O_2 'ye ve moleküler oksijene (O_2) dönüştüren temel antioksidan enzimlerden

biridir (74). Bu reaksiyon, organizmanın oksidatif stres ile mücadelesinde ilk ve en kritik basamaklardan birini oluşturur.

Fizyolojik koşullarda, mitokondriyal elektron transport zinciri ve çeşitli oksidoredüktaz enzimleri aracılığıyla düşük düzeyde sürekli süperoksit üretimi gerçekleşir. SOD, bu reaktif türün birikimini önleyerek lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı gibi oksidatif hasar mekanizmalarının tetiklenmesini engeller (75).

SOD aktivitesi, hücrel redoks homeostazının korunmasında merkezi bir role sahiptir. H_2O_2 oluşumu sonrasında, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi diğer antioksidan enzimler devreye girerek bu molekülü suya indirger. Dolayısıyla SOD, antioksidan savunma sisteminin zincirleme reaksiyonlarında bir başlangıç noktasıdır (68).

2.3.2. SOD İzotipleri ve Hücre İçi Dağılım

Memelilerde SOD enzimi üç ana izotip halinde bulunur: CuZnSOD (SOD1), MnSOD (SOD2) ve Ekstrasellüler SOD (EcSOD, SOD3). Bu izotipler, yapısal özellikleri, metal kofaktörleri ve hücre içindeki lokalizasyonları açısından farklılık gösterir (75).

2.3.2.1. CuZnSOD (SOD1)

CuZnSOD, sitoplazmada ve hücre çekirdeğinde en yüksek konsantrasyonda bulunan izotiptir. Yapısında bir bakır (Cu) ve bir çinko (Zn) iyonu bulunur. Bakır iyonu katalitik aktiviteden, çinko iyonu ise enzimin yapısal stabilitesinden sorumludur. Bu izotip, süperoksit anyonunun büyük kısmını detoksifiye eden başlıca SOD formudur (76).

2.3.2.2. MnSOD (SOD2)

MnSOD, mitokondriyal matriksin ana antioksidan enzimidir ve yapısında mangan (Mn) iyonu bulunur. Mitokondriler, hücrede ROS üretiminin en yoğun olduğu organeller olduğu için MnSOD, oksidatif hasarın önlenmesinde kritik bir

savunma hattı oluşturur. MnSOD eksikliği durumunda, mitokondriyal disfonksiyon ve ciddi oksidatif stres gelişebilir (77).

2.3.2.3. Ekstrasellüler SOD (EcSOD, SOD3)

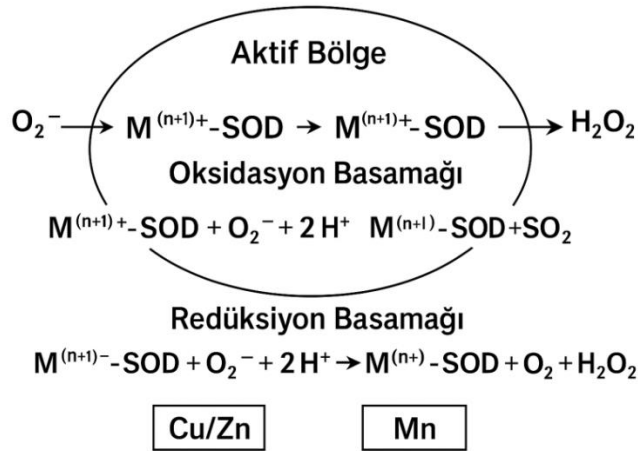
EcSOD, hücre dışı sıvılarda (plazma, lenf, interstisyel sıvı) bulunur ve bağ dokusuna yüksek affinite gösterir. Yapısında bakır ve çinko iyonları taşır, ancak CuZnSOD'dan farklı olarak glikozillenmiş bir yapıya sahiptir. Özellikle damar endoteli ve akciğer dokusunda yüksek düzeyde eksprese edilir ve vasküler oksidatif stresi sınırlar (76).

2.3.3. SOD'un Çalışma Mekanizması

SOD, süperoksit anyonunun (O_2^-) detoksifikasyonunda görev alan bir metaloproteindir. Enzimin katalitik aktivitesi, ardışık iki basamakta gerçekleşir (76) :

1. **Oksidasyon Basamağı** $M^{n+}-SOD + O_2^- \rightarrow M^{n+1}-SOD + H_2O_2$
2. **Redüksiyon Basamağı** $M^{n+1}-SOD + O_2^- + 2H^+ \rightarrow M^{n+}-SOD + O_2 + H_2O_2$

Burada **M** kofaktör metali ifade eder: CuZnSOD ve EcSOD'da bakır (Cu), MnSOD'da mangan (Mn) bulunur. Bu reaksiyon sonucunda iki süperoksit anyonu (O_2^-), bir H_2O_2 ve bir oksijen (O_2) molekülüne dönüştürülür. Oluşan H_2O_2 , katalaz veya glutatyon peroksidaz gibi enzimler aracılığıyla suya ve oksijene indirgenir (68).



Şekil 3. SOD enziminin çalışma mekanizması

2.3.4. SOD ile İlişkili Hastalıklar ve Klinik Önemi

SOD, oksidatif stresin kontrolünde merkezi bir rol oynadığı için çok sayıda hastalığın patogeneğinde doğrudan veya dolaylı olarak etkili olabilir. SOD düzeylerindeki azalma veya fonksiyonel bozukluk, reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimine ve buna bağlı hücrel hasarın artmasına yol açar (68).

1. Kardiyovasküler Hastalıklar:

Ateroskleroz, hipertansiyon ve iskemik reperfüzyon hasarında SOD aktivitesinde azalma bildirilmiştir. Endotel disfonksiyonunun önlenmesinde EcSOD'un damar yüzeyindeki koruyucu etkisi kritik önemdedir (78).

2. Nörodejeneratif Hastalıklar:

Amyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi bazı nörodejeneratif hastalıklar, SOD1 gen mutasyonları ile ilişkilidir. Bu mutasyonlar, protein agregasyonuna ve motor nöron dejenerasyonuna yol açar (79).

3. Metabolik ve Enflamatuvar Hastalıklar:

Diyabet, obezite ve kronik inflamatuvar durumlarda SOD aktivitesinin azaldığı, buna karşılık oksidatif stres belirteçlerinin arttığı gösterilmiştir.

4. Kanser:

SOD düzeylerindeki değişiklikler, tümör mikroçevresindeki redoks dengesini etkileyerek hücre proliferasyonu, apoptoz ve metastaz süreçlerini modüle edebilir.

5. Obstetrik ve Jinekolojik Hastalıklar:

Gebelik, fizyolojik olarak hafif derecede artmış oksidatif stresle karakterizedir. Bu artış, plasental gelişim, trofoblast invazyonu ve maternal immün adaptasyon gibi süreçlerde rol oynar (80). Ancak antioksidan savunma kapasitesinin yetersiz kaldığı durumlarda, aşırı oksidatif stres gebelikte patolojik tablolara zemin hazırlayabilir.

Preeklampsi, oksidatif stresin en iyi tanımlandığı obstetrik komplikasyonlardan biridir. Plasental hipoperfüzyon ve hipoksi-reperfüzyon olayları ROS üretimini artırır, bu da endotel disfonksiyonuna yol açar. Yapılan çalışmalar, preeklampitik gebelerde hem MnSOD hem de CuZnSOD aktivitelerinin azaldığını göstermiştir (81).

IUGR da oksidatif stresle ilişkilidir. Plasentada artmış ROS üretimi, trofoblast fonksiyonlarını bozarak fetal besin ve oksijen transferini sınırlar. Bu süreçte SOD'un koruyucu etkisinin azalması, IUGR patogenezinde katkıda bulunur (82).

Preterm doğum vakalarında ise oksidatif stresin hem inflamatuvar yanıtı tetiklediği hem de fetal membranlarda yapısal bütünlüğü bozarak doğum eylemini başlattığı öne sürülmektedir. SOD düzeylerinin azalması, bu oksidatif hasarın ilerlemesini kolaylaştırabilir.

HG, artan oksidatif stres ve azalmış antioksidan kapasite ile ilişkilidir. Bu savunma bozukluğunun en göstergesi, SOD gibi enzim aktivitelerinin düşmesidir:

- Klasik bir karşılaştırmalı çalışma, HG tanısı olan gebe kadınlarda serum SOD, GSH-Px ve katalaz aktivitelerinin, sağlıklı gebelere kıyasla anlamlı şekilde azaldığını ve aynı süreçte lipid peroksidasyon belirteci olan MDA düzeylerinin anlamlı şekilde yükseldiğini göstermiştir (83).

- Ayrıca başka bir çalışmada, HG'li kadınlarda toplam oksidatif durum (TOS) yükselmiş; buna karşın toplam antioksidan durum (TAS) düşmüş ve bu dengesizlik oksidatif stresin göstergesi olarak değerlendirilmiştir (84).

Bu veriler, HG'nin antioksidan sistem zayıflığı ile seyreden bir oksidatif stres durumu olduğunu açıkça göstermektedir. Özellikle SOD aktivitesi, bu hastalıktaki oksidatif dengenin merkezinde yer almaya devam etmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18.06.2025 tarihli toplantısında alınan 2025/552 no'lu kararınca etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışmamız Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiştir, veriler yalnızca bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı veriler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

3.2. Çalışma Popülasyonu

Çalışmamız bir vaka-kontrol araştırmasıdır. Çalışma popülasyonu G Power 3.1 programı kullanılarak %95 güç ve 0.05 tip I hata ile her HG'li olmayan gebe grubu sayısı 44, HG'li gebe grubu sayısı 44 olmak üzere toplam 88 kişi olarak hesaplanmıştır.

20.06.2025-30.08.2025 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 5-16 hafta gebelik haftaları arasında 18-35 yaş arası 44 HG tanılı gebe ve 44 sağlıklı gebe çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu grupların verileri hastane bilgi sistemi, dosya, arşiv taramaları, hasta mahremiyeti gözetilerek ve hasta kimlik bilgileri saklı tutularak elde edilmiştir. Hastalara çalışmanın amacı anlatılarak görüşülmüş, yazılı onamları alınmıştır.

3.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Çalışma Grubu:

1. 18-35 yaş aralığında
2. 5-16 hafta arası gebeler
3. Literatüre uygun HG tanısı almış olan gebeler
4. Nullipar
5. BMI: 25 altı olanlar

Kontrol Grubu:

1. 18-35 yaş aralığında
2. 5-16 hafta arası gebeler
3. Nullipar
4. Literatüre uygun HG tanısı almamış olan gebeler
5. BMI: 25 altı olanlar

3.4. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

Çalışma Grubu

1. Literatüre uygun tanı alan HG tanısı almamış olan gebeler
2. 18 yaş altı 35 yaş üstü
3. 5 hafta altı 16 hafta üstü gebeler
4. BMI 25 üstü olanlar
5. Çoğul gebelik
6. Vestibüler hastalık
7. Hiperparatiroidi
8. Hipertiroidi
9. Gastroenterit
10. Hepatit
11. Safra yolu hastalıkları
12. Piyelonefrit
13. Kronik böbrek hastalığı
14. Kronik karaciğer hastalıkları
15. Kronik kalp hastalıkları
16. Sigara ve alkol kullanımı
17. Böbrek tutulumu olduğu bilinen damar hastalıkları
18. Bulantı ve kusmaya sebep olabilecek migren
19. Gebelik öncesi teşhis konulan psikiyatrik hastalıklar

Kontrol Grubu:

1. Literatüre uygun tanı alan HG tanısı almış olan gebeler
2. 18yaş altı 35 yaş üstü
3. 5 hafta altı 16 hafta üstü gebeler
4. BMI 25 üstü olanlar
5. Çoğul gebelik
6. Vestibüler hastalık
7. Hiperparatiroidi
8. Hipertiroidi
9. Gastroenterit
10. Hepatit
11. Safra yolu hastalıkları
12. Piyelonefrit
13. Kronik böbrek hastalığı
14. Kronik karaciğer hastalıkları
15. Kronik kalp hastalıkları
16. Sigara ve alkol kullanımı
17. Böbrek tutulumu olduğu bilinen damar hastalıkları
18. Bulantı ve kusmaya sebep olabilecek migren
19. Gebelik öncesi teşhis konulan psikiyatrik hastalıklar

3.5 Çalışma Protokolü ve Methodu

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gerçekleştirildi. HG tanısı alan gebelerde serum SOD seviyeleri incelendi. 5-16 gebelik haftası arasında bulunan, 18-35 yaş arasında, nullipar ve BMI <25 kg/m² olan gebeler hasta grubuna dâhil edildi. Benzer demografik özelliklere sahip sağlıklı gebeler ise kontrol grubunu oluşturdu. HG tanısı, literatürde yaygın olarak kabul gören ACOG tanımına uygun olarak, gebeliğin ilk yarısında ortaya çıkan şiddetli bulantı ve kusmaya ek olarak vücut ağırlığında %5'ten fazla kayıp, günde üçten fazla kusma atağı, idrarda ketonüri

veya elektrolit- asit baz bozukluklarından en az birinin varlığı esas alınarak konuldu.

Tüm katılımcılardan çalışma öncesinde bilgilendirilmiş gönüllü olur onamı alındı. HG tanısı alan gebelerde hastalık şiddeti PUQE skoru kullanılarak değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda 3-6 puan hafif, 7-12 puan orta ve 13-15 puan şiddetli HG olarak sınıflandırıldı.

Kan örnekleri, rutin gebelik takipleri sırasında alınan ve artan numunelerden sağlandı; katılımcılardan ekstra kan alımı yapılmadı. Örnekler sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne alınarak 3500 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri -80°C'de saklandı. Serum SOD düzeyleri, ticari olarak temin edilen insan SOD ELISA kitleri kullanılarak dış laboratuvarında ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Katılımcılara ait demografik veriler, gebelik haftası, BMI, obstetrik özgeçmiş, PUQE skorları ve laboratuvar bulguları standart veri toplama formlarına kaydedildi.

Çalışmada kullanılan ELISA kitleri, biyokimya tüpleri, ependorf tüpleri ve dış laboratuvar ölçüm giderleri araştırmacı tarafından karşılandı ve hastane kaynaklarından yararlanılmadı.

3.6. İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız iki grup için Bağımsız t-testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında normallik ve varyans homojenliği varsayımlarını sağlayan verilerde Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ve ikili alt grup karşılaştırmalarında Tukey HSD testi, normallik ve/veya varyans homojenliği varsayımlarını sağlamayan verilerde ise Kruskal-Wallis testi ve ikili alt grup analizlerinde Mann-Whitney U testi uygulandı.

Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı.

HG tanısı alan gebelerde SOD seviyeleri hastalığın şiddetini yansıtan PUQE skoru ile olan ilişkisini değerlendirmek amacıyla Pearson korelasyon analizi gerçekleştirildi.

Çalışmada ayrıca, SOD parametrelerinin HG tanısında ayırt edici değerlerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı ve bu parametreler için kesme (cut-off) değerleri, sensitivite, spesifite ve AUC değerleri hesaplandı.

İstatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya toplam 88 gebe dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen tüm gebelerin demografik özellikleri ve SOD verileri Tablo 3'te özetlenmiştir. ,

Tablo 3. Çalışmaya dâhil edilen tüm gebelerin demografik özellikleri ve SOD verileri.

	Ortalama±SD	Medyan (Min-Max)
Yaş	27,49±3,77	28 (17-34)
Boy(cm)	162,67±4,37	163 (150-172)
Kilo(kg)	59,47±6,94	60,50 (39-72)
BMI (kg/m²)	22,44±2,25	22,82 (15,62-27,59)
Gebelik Haftası	10,19±2,73	9 (6-16)
Süperoksit Dismutaz(ng/ml)	195,10±60,76	205,18 (16,28-322,51)

Veriler ortalama±SD ve Medyan (Min-Max) olarak verildi.

Çalışmaya dâhil edilen gebeler HG'li olmayan ve HG'li olanlar olarak iki gruba ayrıldı. HG'li olmayan 44, HG'li olan 44 gebenin demografik özelliklerinin ve SOD seviyelerinin karşılaştırılması Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Hiperemezis Gravidarumlu olmayan gebeler ile Hiperemezis Gravidarumlu olan gebelerin demografik özellikleri ve SOD seviyelerinin karşılaştırılması.

	Hiperemezis Gravidarumlu Olmayan Gebeler (n=44)	Hiperemezis Gravidarumlu Olan Gebeler (n=44)	p
Yaş	26,95±3,54	28,02±3,95	0,185 ^a
Boy(cm)	163,16±4,15	162,18±4,58	0,297 ^a
Kilo(kg)	60,16±6,56	58,77±7,31	0,352 ^a
BMI (kg/m²)	22,56±2,00	22,33±2,49	0,626 ^a
Gebelik Haftası	10 (6-16)	9 (6-16)	0,936 ^b
Süperoksit Dismutaz(ng/ml)	210,42 (147,11-322,51)	182,02 (16,28-269,55)	0,002^b

Veriler ortalama±SD ve Medyan (Min-Max) olarak verildi. a: Bağımsız t testi, b: Mann-Whitney U testi.

Her iki grup yaş açısından karşılaştırıldığında HG'li olmayan gebeler grubunun yaş ortalaması 26,95±3,54 ve HG'li olan gebeler grubunun yaş ortalaması 28,02±3,95 olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir

($p>0,05$).

Her iki grup boy açısından karşılaştırıldığında HG'li olmayan gebeler grubunun boy ortalaması $163,16\pm 4,15$ cm ve HG'li olan gebeler grubunun boy ortalaması $162,18\pm 4,58$ cm olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

Her iki grup kilo açısından karşılaştırıldığında HG'li olmayan gebeler grubunun kilo ortalaması $60,16\pm 6,56$ kg ve HG'li olan gebeler grubunun kilo ortalaması $58,77\pm 7,31$ kg olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

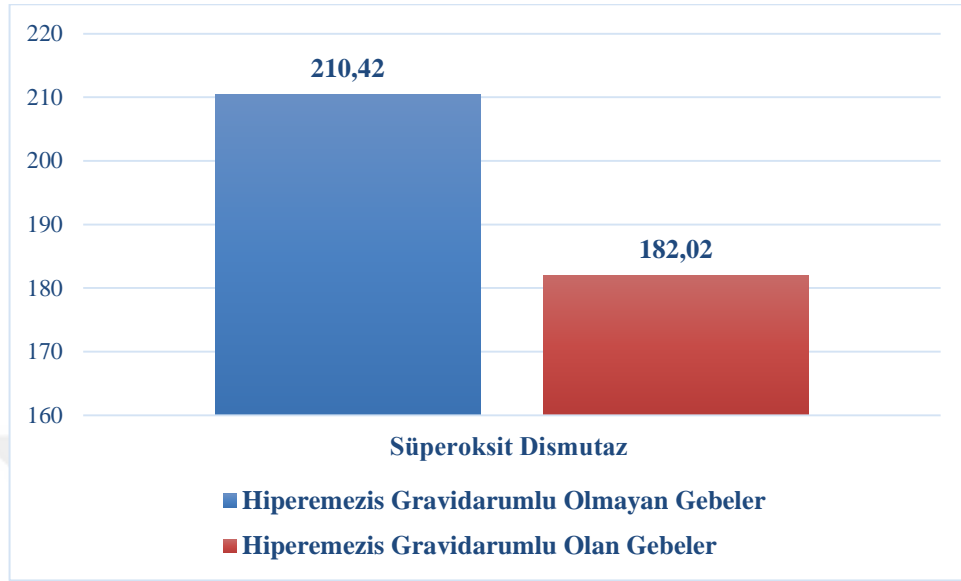
Her iki grup BMI açısından karşılaştırıldığında HG'li olmayan gebeler grubunun BMI ortalaması $22,56\pm 2,00$ kg/m² ve HG'li olan gebeler grubunun BMI ortalaması $22,33\pm 2,49$ kg/m² olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

Her iki grup gebelik haftası açısından karşılaştırıldığında HG'li olmayan gebeler grubunun gebelik haftası medyanı 10 (6-16) ve HG'li olan gebeler grubunun gebelik haftası medyanı 9 (6-16) olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

Her iki grup SOD açısından karşılaştırıldığında HG'li olmayan gebeler grubunun SOD medyanı 210,42 ng/ml (147,11-322,51) ve HG'li olan gebeler grubunun SOD medyanı 182,02 ng/ml (16,28-269,55) olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,05$).

HG'li olan gebeler ile HG'li olmayan gebelerin SOD seviyelerinin karşılaştırılması Şekil 4'te verilmiştir.

Şekil 4. Hiperemezis Gravidarumlu olan gebeler ile Hiperemezis Gravidarumlu olmayan gebelerin SOD seviyelerinin karşılaştırılması

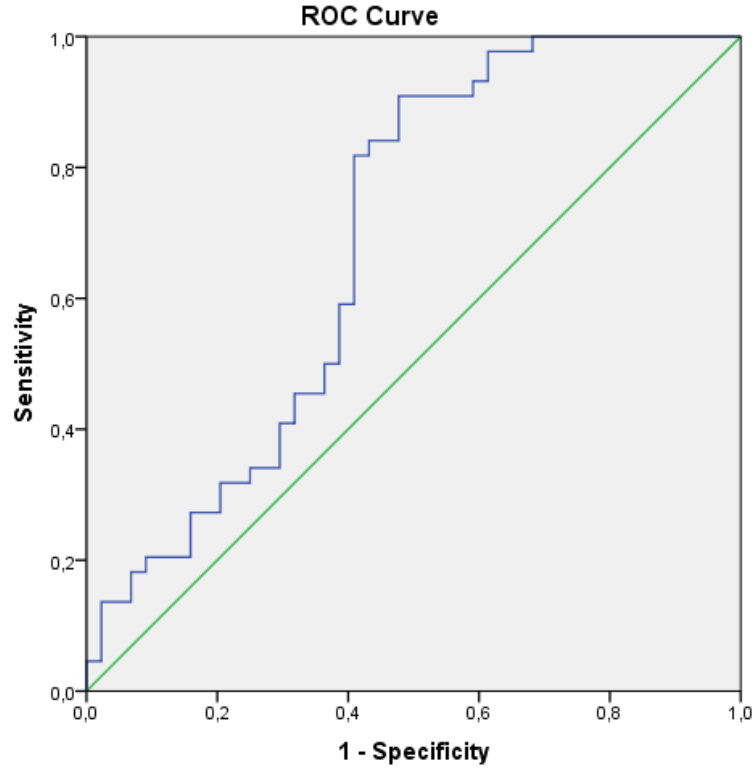


SOD seviyelerinin ROC analizi Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. SOD seviyelerinin ROC analizi.

	Kesme Puanı (Cut off value)	AUC	95 % CI	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	P değeri
Süperoksit Dismutaz	>183,1350	0,689	0,575-0,802	90,9	52,3	0,002

Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkan SOD değerinin ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda SOD için 183,1350 ng/ml cut-off değeri baz alındığında sensitivitesi %90,9 ve spesifitesi %52,3 olup SOD değerinin HG’li olan gebeler seçeneğini öngörmeye tanısal değeri olduğu tespit edilmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. SOD seviyelerinin ROC eğrisi.

Araştırmaya dâhil edilen HG hastalarında toplam PUQE skor sistemine göre hafif (3-6 puan), orta (7-12 puan), şiddetli (13- 15 puan) olarak kendi içlerinde üç gruba ayrıldı. Her üç grubun demografik özellikleri ve SOD seviyeleri Tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. Hiperemezis Gravidarumlu gebelerin PUQE skoruna göre sınıflandırılmış grupların demografik özellikleri ve SOD seviyelerinin karşılaştırılması.

	Hafif (3-6) (n=14)	Orta (7-12) (n=19)	Şiddetli (13-15) (n=11)	p
Yaş	28 (20-34)	30 (17-31)	30 (23-33)	0,267
Boy(cm)	161 (153-168)	162 (150-169)	165 (155-168)	0,244
Kilo(kg)	59 (39-72)	60 (46-70)	60 (53-70)	0,592
BMI (kg/m²)	22,82 (15,62-27,59)	22,58 (17,53-25,24)	22,77 (19,36-24,97)	0,867
Gebelik Haftası	9 (7-14)	9 (6-16)	11 (7-16)	0,128
Süperoksit Dismutaz (ng/ml)	237,63 (43,22- 269,55)	181,12 (101,48- 254,91)	122,02 (16,28- 187,99)	<0,001

Veriler Medyan (Min-Max) olarak verildi. p: Kruskal Wallis Testi.

Her üç grup yaş açısından karşılaştırıldığında hafif derece HG tanısı alan gebelerin yaş medyanı 28 (20-34), orta derece HG tanısı alan gebelerin yaş medyanı 30 (17-31) ve şiddetli derece HG tanısı alan hastaların yaş medyanı 30 (23-33) olup, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

Her üç grup boy açısından karşılaştırıldığında hafif derece HG tanısı alan gebelerin boy medyanı 161 cm (153-168), orta derece HG tanısı alan gebelerin boy medyanı 162 cm (150-169) ve şiddetli derece HG tanısı alan gebelerin boy medyanı 165 cm (155-168) olup, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

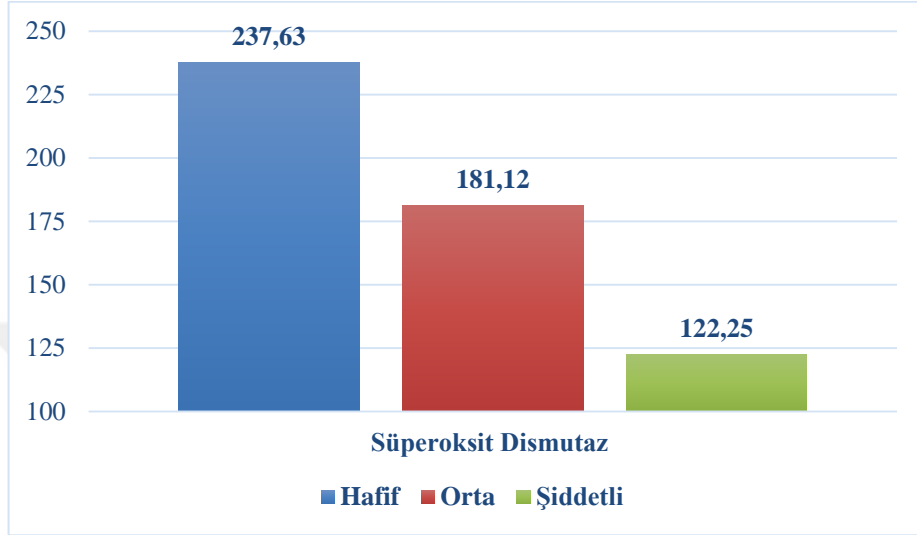
Her üç grup kilo açısından karşılaştırıldığında hafif derece HG tanısı alan gebelerin kilo medyanı 59 kg (39-72), orta derece HG tanısı alan gebelerin kilo medyanı 60 kg (46-70) ve şiddetli derece HG tanısı alan gebelerin kilo medyanı 60 kg (53-70) olup, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

Her üç grup BMI açısından karşılaştırıldığında hafif derece HG tanısı alan gebelerin BMI medyanı 22,82 kg/m² (15,62-27,59), orta derece HG tanısı alan gebelerin BMI medyanı 22,58 kg/m² (17,53-25,24) ve şiddetli derece HG tanısı alan gebelerin BMI medyanı 22,77 kg/m² (19,36-24,97) olup, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

Her üç grup gebelik haftası açısından karşılaştırıldığında hafif derece HG tanısı alan gebelerin gebelik haftası medyanı 9 (7-14), orta derece HG tanısı alan gebelerin gebelik haftası medyanı 9 (6-16) ve şiddetli derece HG tanısı alan gebelerin gebelik haftası medyanı 11 (7-16) olup, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

Her üç grup SOD açısından karşılaştırıldığında hafif derece HG tanısı alan gebelerin SOD medyanı 237,63 ng/ml (43,22-269,55), orta derece HG tanısı alan gebelerin SOD medyanı 181,12 ng/ml (101,48-254,91) ve şiddetli derece HG tanısı alan gebelerin SOD medyanı 122,02 ng/ml (16,28-187,99) olup, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,05$) (Şekil 6).

Elde edilen anlamlı farkın, hafif grubun hem orta hem de şiddetli gruba üstünlüğü ile orta grubun şiddetli gruba üstünlüğünden kaynaklandığı, Mann-Whitney U testi ile yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda belirlenmiştir ($p<0,05$).



Şekil 6. Hafif, orta ve şiddetli HG'li gebelerin SOD seviyelerinin karşılaştırılması

HG tanısı alan ve çalışmaya dâhil edilen 44 hastanın 21 tanesi (%47.7) keton pozitif tespit edilmiş olup PUQE sınıflamasına göre hafif HG, orta HG ve şiddetli HG olarak grupların kendi içerisinde keton pozitiflik oranları Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Hiperemesis Gravidarumlu gebelerin PUQE skoruna göre sınıflandırılmış grupların keton pozitiflik sayılarının karşılaştırılması.

		Hafif (3-6) (n=14)	Orta (7-12) (n=19)	Şiddetli (13-15) (n=11)
Keton Pozitifliği Sayısı	0	9 (64,4)	11 (57,8)	3 (27,3)
	1	3 (21,4)	3 (15,8)	2 (18,2)
	2	1 (7,1)	1 (5,3)	0 (0,0)
	3	1 (7,1)	4 (21,1)	5 (45,4)
	4	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)

Veriler n (%) olarak verildi.

PUQE sınıflamasına göre hafif HG, orta HG ve şiddetli HG olarak grupların kendi içerisinde keton pozitiflik varlığı Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Hiperemezis Gravidarumlu gebelerin PUQE skoruna göre sınıflandırılmış grupların keton pozitiflik varlığının karşılaştırılması.

		Hafif (3-6) (n=14)	Orta (7-12) (n=19)	Şiddetli (13-15) (n=11)	P
Keton Pozitifliği	Yok	9 (64,3)	11 (57,9)	3 (27,3)	0,149
	Var	5 (35,7)	8 (42,1)	8 (72,7)	

Veriler n (%) olarak verildi. p: ki-kare testi.

Her üç grup keton pozitifliği açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0,149).

HG'li olan gebelerin keton pozitifliği varlığına göre iki gruba ayrıldığında SOD seviyeleri karşılaştırılması Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Hiperemezis Gravidarumlu gebelerin keton pozitifliği varlığına göre SOD seviyeleri karşılaştırılması.

Keton Pozitifliği	Yok (n=23)	Var (n=21)	P
Süperoksit Dismutaz (ng/ml)	217,44 (23,74-269,55)	177,87 (16,28-256,68)	0,072

Veriler Medyan (Min-Max) olarak verildi. p: Mann-Whitney U Testi.

Her iki grup SOD açısından karşılaştırıldığında keton negatif grubun SOD medyanı 217,44 ng/ml (23,74-269,55) ve keton pozitif grubun SOD medyanı 177,87 ng/ml (16,28-256,68) olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p>0,05).

5. TARTIŞMA

HG, gebeliğin erken döneminde ortaya çıkan, şiddetli bulantı-kusma, kilo kaybı ve sıvı-elektrolit dengesizlikleri ile seyreden, maternal ve fetal sağlığı olumsuz etkileyebilen ciddi bir gebelik komplikasyonudur. HG'nin patofizyolojisi multifaktöriyel olup hormonal değişiklikler, genetik yatkınlık, gastrointestinal motilite bozuklukları, immünolojik faktörler ve psikolojik stresin yanı sıra inflamasyon ve oksidatif stres mekanizmalarının da rol oynadığı gösterilmiştir (12).

Gebelik, artan metabolik aktivite ve plasental gelişime bağlı olarak fizyolojik düzeyde oksidatif stresin arttığı bir durumdur. Ancak HG'de bu oksidatif denge bozulur, reaktif oksijen türleri (ROS) aşırı üretilir ve antioksidan savunma kapasitesinde azalma meydana gelir (85). ROS'lar lipit, protein ve DNA yapılarında hasara yol açarak hücrel fonksiyonları bozar, inflamatuvar yanıtı güçlendirir ve plasental-perinatal komplikasyonlara zemin hazırlar (86). Bu süreçte antioksidan savunma sisteminin temel bileşenleri arasında yer alan SOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimler oksidatif hasarın sınırlandırılmasında kritik rol oynar. Yapılan çalışmalar, HG'de antioksidan kapasitenin belirgin şekilde azaldığını ve oksidatif stresin hastalığın şiddeti ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (87).

SOD, antioksidan savunma sisteminin ilk basamağında yer alan ve süperoksit radikalini H_2O_2 'ye dönüştürerek oksidatif hasarı azaltan temel bir enzimdir. Hücre içi (SOD1), mitokondriyal (SOD2) ve ekstrasellüler (SOD3) izoformlarıyla farklı hücrel kompartmanlarda görev yapar (75). HG'de SOD düzeylerinin değerlendirilmesi, oksidatif stresin hastalık patofizyolojisindeki rolünü anlamak, biyobelirteç olarak potansiyel kullanımını araştırmak ve hastalık şiddeti ile ilişkisini belirlemek açısından önem taşır. SOD gibi spesifik moleküllerin analizi, yalnızca tanısal açıdan değil, hastalığın prognozunu öngörülmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesi bakımından da değerli bilgiler sağlayabilir (88).

HG'de oksidatif stresin rolünü değerlendiren çalışmaların sayısı sınırlı olmakla birlikte, mevcut bulgular hastalığın patogenezinde oksidatif dengenin bozulduğunu göstermektedir. Çoğu araştırma, lipid peroksidasyonu ürünleri ve total antioksidan kapasite ölçümleri üzerinden değerlendirme yapmış olup, SOD gibi

spesifik enzimatik antioksidanların incelendiği çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu durum, HG’de antioksidan savunma sistemlerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

HG’de oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizmalarını inceleyen araştırmalardan biri, Güney ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yürütülmüştür (89). Bu çalışmada 25 HG tanılı gebe ile 25 sağlıklı gebe karşılaştırılmış, serum MDA düzeyleri ve total antioksidan potansiyel (TAP) seviyeleri spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür. Bulgular, HG grubunda MDA düzeylerinin anlamlı derecede yüksek, TAP düzeylerinin ise anlamlı şekilde düşük olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar, bu verilerin HG’de oksidatif stresin arttığını ve antioksidan savunma mekanizmalarının zayıfladığını ortaya koyduğunu belirtmiştir.

Kebapçılar ve arkadaşlarının 2018 yılında yayımladığı çalışmada, 33 HG’li gebe ile 30 sağlıklı gebe değerlendirilmiştir (90). Katılımcılarda *H.pylori* seropozitifliği, serum MDA düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri ölçülmüştür. Sonuçlar, HG grubunda SOD, GSH-Px ve CAT aktivitelerinin anlamlı olarak düşük, MDA düzeylerinin ise anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca, *H. pylori* seropozitifliğinin oksidatif stres parametrelerine anlamlı bir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, HG’de oksidatif stresin belirgin şekilde arttığını ve antioksidan kapasitenin azaldığını vurgulamıştır.

Biberoglu ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı araştırmada ise 40 HG’li gebe ile 40 sağlıklı gebe karşılaştırılmıştır (85). Bu çalışmada serum TOS, total antioksidan kapasite (TAK) ve oksidatif stres indeksi (OSI) parametreleri ölçülmüştür. Bulgular, HG grubunda TAK düzeylerinin anlamlı derecede düşük, TOS ve OSI değerlerinin ise anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermiştir. Araştırma sonuçları, HG’de oksidatif stres yükünün arttığını ve antioksidan savunma kapasitesinin yetersiz kaldığını desteklemektedir.

Fait ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı çalışmada, HG tanısı alan gebelerde plazma indirgenmiş GSH düzeyleri sağlıklı gebelerle karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, HG grubunda GSH düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu saptanmış, tedavi sonrası ise bu seviyelerin normal değerlere döndüğü

gözlemlenmiştir. Araştırmacılar, bu bulguların HG'nin erken döneminde belirgin bir oksidatif stres yanıtı geliştiğini ve antioksidan savunma sisteminin baskılandığını gösterdiğini belirtmiştir. Bu sonuç, HG patofizyolojisinde oksidatif stresin rolünü destekleyen önemli kanıtlardan biri olarak değerlendirilmektedir (91).

Mevcut literatür, HG'nin patogenezinde oksidatif stresin önemli bir rol oynayabileceğini ve antioksidan savunma mekanizmalarının bu süreçte yetersiz kalabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak, özellikle SOD gibi temel antioksidan enzimlerin HG'deki düzeylerini değerlendiren çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Yapılan araştırmaların çoğu, oksidatif stres belirteçlerini ve genel antioksidan kapasiteyi incelemiş olsa da, SOD düzeylerinin hastalık şiddeti ile doğrudan ilişkisini değerlendiren kapsamlı veri azdır. Bu nedenle, çalışmamızda SOD düzeylerinin HG tanımlı gebeler ile sağlıklı gebeler arasında karşılaştırılması ve hastalık şiddetiyle olası ilişkilerinin ortaya konulması, mevcut bilgi birikimine önemli bir katkı sağlamayı hedeflemiştir.

Çalışmamızda, HG tanısı alan gebelerde serum SOD düzeyleri sağlıklı gebelere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,002$). HG'li olmayan gebelerde medyan SOD değeri 210,42 ng/ml iken, HG'li grupta bu değer 182,02 ng/ml olarak saptanmıştır. Yapılan ROC analizi sonucunda 183,13 ng/ml cut-off değeri baz alındığında %90,9 sensitivite ve %52,3 spesifite elde edilmiş, AUC değeri 0,689 olarak hesaplanmıştır ($p=0,002$). Bu bulgular, SOD düzeylerinin HG varlığını ayırt etmede yüksek duyarlılığa sahip bir biyobelirteç olabileceğini ve klinik tanıda yardımcı olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Düşük SOD düzeylerinin HG'de antioksidan kapasitenin azalmasına ve artmış oksidatif stres yüküne işaret etmesi, bu biyobelirtecin aynı zamanda hastalığın patofizyolojisine de ışık tutabileceğini göstermektedir.

Ayrıca, SOD düzeyleri ile hastalık şiddetini yansıtan PUQE skorları arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$). Analizler, hastalık şiddeti arttıkça SOD düzeylerinin anlamlı biçimde azaldığını göstermiştir. Bu bulgu, SOD'un yalnızca HG varlığının belirlenmesinde değil, aynı zamanda hastalığın klinik şiddetinin derecelendirilmesinde de önemli bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla SOD, HG'nin patofizyolojisinde rol oynayabilecek

oksidatif stres mekanizmalarını yansıtmasının yanı sıra, klinik pratikte şiddet sınıflandırmasında da potansiyel olarak kullanılacak değerli bir parametre olarak öne çıkmaktadır.

Çalışmamızda HG tanısı alan gebeler, ketonüri varlığına göre iki gruba ayrılarak serum SOD düzeyleri karşılaştırılmıştır. Keton pozitif ve keton negatif gruplar arasında SOD düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu bulgu, SOD düzeyinin HG tanısı ve şiddetinin belirlenmesinde anlamlı bir parametre olmasına rağmen, ketonüri gibi klinik bulgularla doğrudan ilişkili olmayabileceğini düşündürmektedir. Ketonüri varlığı, HG'nin klinik seyrinde önemli bir belirti olmakla birlikte, oksidatif stresin biyokimyasal göstergelerinden biri olan SOD düzeyindeki değişiklikleri tek başına yansıtmayabilir.

Öte yandan, çalışmamızın bazı sınırlılıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Öncelikle, tek merkezli ve sınırlı sayıda hasta ile yürütülmüş olması, sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Daha geniş örneklemler ve çok merkezli çalışmalar, bulgularımızın doğrulanması açısından önem taşımaktadır.

İkinci olarak, SOD düzeyleri yalnızca serum örneklerinden değerlendirilmiş olup, idrar, amniyotik sıvı veya plasental doku gibi farklı biyolojik örneklerde yapılacak ek analizler HG patofizyolojisindeki rolünü daha kapsamlı ortaya koyabilir.

Ayrıca, çalışmamızda SOD ölçümleri tek bir zaman noktasında yapılmıştır; gebeliğin farklı evrelerinde yapılacak seri ölçümler, antioksidan savunma kapasitesinin hastalık sürecindeki dinamik değişimini daha net gösterebilir.

Son olarak, klinik şiddetin değerlendirilmesinde kullanılan PUQE skoru, hasta beyanına dayalı subjektif bir ölçek olup, bireyler arası algısal farklılıklara açık olabilir. Bu nedenle, gelecekteki çalışmalarda objektif biyokimyasal parametrelerle desteklenmiş şiddet değerlendirme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir.

Buna rağmen, çalışmamız HG'nin tanısında ve hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde SOD düzeylerinin potansiyel önemine dikkat çekmektedir.

Bulgularımız, HG'li gebelerde serum SOD düzeylerinin anlamlı şekilde düşük olduğunu, ROC analiziyle belirlenen cut-off değerinin tanısal anlam taşıdığını ve SOD düzeyleri ile PUQE skorları arasındaki negatif korelasyonun hastalık şiddeti arttıkça antioksidan kapasitenin azaldığını göstermektedir. Bu bulgular, SOD'un HG'nin oksidatif stresle ilişkili patofizyolojisinin anlaşılmasında ve klinik olarak hem tanısal hem de prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılmasında değerli olabileceğini desteklemektedir. Ancak, bu ilişkinin klinik uygulamalara yansımaları netleştirmek için daha geniş örneklemliler, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ

Bu çalışmada, HG tanısı alan gebelerde serum SOD düzeyleri sağlıklı gebeler ile karşılaştırılmış ve bu biyobelirtecin hastalık varlığı ile klinik şiddet arasındaki ilişkisi değerlendirilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre, HG grubunda SOD düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,002$). Bu azalma, HG'nin patofizyolojisinde oksidatif stresin rolü olabileceğini desteklemektedir.

ROC analizi sonuçlarına göre, SOD için belirlenen 183,13 ng/ml cut-off değeri ile %90,9 sensitivite ve %52,3 spesifite elde edilmiş, AUC değeri 0,689 olarak hesaplanmıştır ($p=0,002$). Bu bulgular, SOD düzeylerinin HG tanısında yüksek duyarlılığa sahip bir biyobelirteç olabileceğini ve klinik tanıda yardımcı olarak kullanılabilceğini göstermektedir.

PUQE skoru ile yapılan analizlerde, SOD düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$). Hastalık şiddeti arttıkça SOD düzeylerinin belirgin şekilde azaldığı görülmüştür. Bu sonuç, SOD'un yalnızca tanı aşamasında değil, aynı zamanda hastalığın klinik ciddiyetinin değerlendirilmesinde de potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilceğini düşündürmektedir.

HG'li gebelerin ketonüri varlığı açısından yapılan değerlendirmede, keton pozitif ve keton negatif HG'li gebeler arasında SOD düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu bulgu, SOD'un HG'nin varlığı ve şiddeti ile ilişkili olmasına rağmen, ketonüri gibi klinik bulgularla doğrudan ilişkili olmayabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma, HG'li gebelerde serum SOD düzeylerinin belirgin biçimde azaldığını, bu azalmanın hastalık şiddeti ile anlamlı ilişki gösterdiğini ve SOD'un HG tanısında yüksek duyarlılıkla kullanılabilcek potansiyel bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymuştur. Elde edilen veriler, SOD'un hem HG'nin oksidatif

stresle ilgili patofizyolojisinin anlaşılmasında hem de klinik şiddetinin değerlendirilmesinde önemli bir parametre olabileceğini desteklemektedir. Gelecekte gerçekleştirilecek prospektif, çok merkezli, geniş hasta gruplu ve zaman serili araştırmalar, SOD'un hastalık yönetimindeki rolünü daha net ortaya koyacak; böylece HG'nin oksidatif stres odaklı mekanizmalarının daha iyi aydınlatılması, tanı ve tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesine katkı sağlayacaktır.



7. EKLER

BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Hiperemezis Gravidarum Tanılı Gebelerde Superoksit Dismutaz Seviyeleri ve Hastalığın Şiddetiyle Korelasyonu			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Sakarya Mah. Ulucanlar Cad.No:89 Altındağ/Ankara			
	TELEFON	0312 595 31 89			
	FAKS	0312 363-33 96			
	E-POSTA	aeahetikkurul06@gmail.com			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Yusuf ÜSTÜN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Prospektif	<input checked="" type="checkbox"/>	Retrospektif	<input type="checkbox"/>
		Tanımlayıcı			<input type="checkbox"/>
		Gözlemsel Çalışma			<input type="checkbox"/>
		Kesitsel Çalışmalar			<input type="checkbox"/>
		Kohort Çalışmaları (Prospektif, Retrospektif, Çift yönlü)			<input type="checkbox"/>
		Olgu- Kontrol Çalışmaları			<input checked="" type="checkbox"/>
Kalitatif Analizler				<input type="checkbox"/>	
Anket Çalışmaları				<input type="checkbox"/>	
Deneysel Çalışmalar (Doğrudan Müdahale İçermeyen, İlaç ve Tıbbi Cihaz Çalışması Olmayan Diğer ise belirtiniz:				<input type="checkbox"/>	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	
	ULUSAL	<input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	ILAN	<input type="checkbox"/>			

BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hiperemesis Gravidarum Tanılı Gebelerde Superoksit Dismutaz Seviyeleri ve Hastalığın Şiddetiyle Korelasyonu
-----------------------	---

KARAR BİLGİLERİ	YILLIK BELİRDEM	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DÖNER	<input type="checkbox"/>	
	Karar No: 552/2025	Tarih: 18/06/2025	

Yukarıda bilgileri verilen SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nden Prof. Dr. Yusuf ÜSTÜN tarafından yapılması planlanan ve Dr. İdil AKALIN KADIRHAN'ın Tez çalışması olan "Hiperemesis Gravidarum Tanılı Gebelerde Superoksit Dismutaz Seviyeleri ve Hastalığın Şiddetiyle Korelasyonu" isimli bilimsel araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu Yürügesi, 171 Klinik Uygulamaları Koleksi

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: Prof. Dr. Uğur KOÇER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlgili	Katılım
Prof. Dr. Uğur KOÇER	Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrah	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Özgür SOYDAN	Farmakoloji	Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Hilpa BAŞAR	Asistan ve Rehabilitasyon	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Burcu DUYUR SAKIT	Fizik Tıp ve Rehabilitasyon	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Hatice ÇELİK	Klinik Beslenme Bilimi, Ağır Yıkıcı ve Çene Cerrahisi	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Pınar Seher ÖZTÜRKÜN	Biyoloji	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Aziz Murat BARLAS	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Nartec ÖMÜD	Ölü Hastalıkları	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Seyhan DEMİR KARABULUT	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	Bağcılar Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Rakıye ÜNSAL SAÇ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Ercan DEMİRTAŞ	Acul Tıp	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>
Uzm. Dr. Erkan İCİYUKDEMİRCİ	Halk Sağlığı Uzmanı	Ankara İl Sağlık Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>

8. ÖZGEÇMİŞ FORMU

1. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: İdil AKALIN KADIRHAN

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Altındağ/ANKARA

İletişim bilgileri:

Yabancı dili: İngilizce

2. Eğitimi

Mezun olduğu üniversite: Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi (2016)

Mezun olduğu lise: Afyonkarahisar Anadolu Öğretmen Lisesi (2010)

3. Ünvanları

Tıp Doktoru (2017)

4. Mesleki Deneyimi

Şırnak Merkez Toplum Sağlığı Merkezi: Pratisyen hekim (2017-2021)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın
Hastalıkları ve Doğum Kliniği: Asistan hekim

9. KAYNAKÇA

1. Niebyl JR. Nausea and vomiting in pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(16):1544-50.
2. ACOG A. practice bulletin No. 189: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;131.
3. Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Deb S, King R, Tata L. Clinical management of nausea and vomiting in pregnancy and hyperemesis gravidarum across primary and secondary care: a population-based study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2019;126(10):1201-11.
4. McCarthy FP, Lutomski JE, Greene RA. Hyperemesis gravidarum: current perspectives. *International journal of women's health*. 2014;719-25.
5. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1998;41(3):597-605.
6. 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. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*. 2009;31(9):803-7.
7. Koren G, Boskovic R, Hard M, Maltepe C, Navioz Y, Einarson A. Motherisk—PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;186(5):S228-S31.
8. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(1):71. e1-. e7.
9. McParlin C, O'Donnell A, Robson SC, Beyer F, Moloney E, Bryant A, et al. Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: a systematic review. *Jama*. 2016;316(13):1392-401.
10. Liu C, Zhao G, Qiao D, Wang L, He Y, Zhao M, et al. Emerging progress in nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum: challenges and opportunities. *Frontiers in Medicine*. 2022;8:809270.
11. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Berard A. Nausea and vomiting of

pregnancy: what about quality of life? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2008;115(12):1484-93.

12. Verberg M, Gillott D, Al-Fardan N, Grudzinskas J. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Human reproduction update*. 2005;11(5):527-39.
13. Goodwin TM. Nausea and vomiting of pregnancy: an obstetric syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;186(5):S184-S9.
14. Bailit JL. Hyperemesis gravidarium: epidemiologic findings from a large cohort. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;193(3):811-4.
15. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *The British Journal of General Practice*. 1993;43(371):245.
16. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;167(3):648-52.
17. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine reviews*. 1997;18(3):404-33.
18. 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. *Clinical endocrinology*. 1993;38(4):345-50.
19. 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. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2008;141(1):13-7.
20. Zhang Y, Cantor RM, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM, Mullin PM, et al. Familial aggregation of hyperemesis gravidarum. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;204(3):230. e1-. e7.
21. Steinlauf AF, Present DH. Medical management of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics*. 2004;33(2):361-85.
22. Koch KL, Frissora CL. Nausea and vomiting during pregnancy. *Gastroenterology Clinics*. 2003;32(1):201-34.
23. Chortatos A, Haugen M, Iversen PO, Vikanes Å, Eberhard-Gran M, Bjelland

- EK, et al. Pregnancy complications and birth outcomes among women experiencing nausea only or nausea and vomiting during pregnancy in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2015;15(1):138.
24. Heitmann K. Treatment of nausea and vomiting during pregnancy-with special focus on attitudes to and use of pharmacological treatment. 2016.
 25. Matok I, Levy A, Wiznitzer A, Uziel E, Koren G, Gorodischer R. The safety of fetal exposure to proton-pump inhibitors during pregnancy. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57(3):699-705.
 26. Sandven I, Abdelnoor M, Nesheim BI, Melby KK. Helicobacter pylori infection and hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2009;88(11):1190-200.
 27. Tian R, MacGibbon K, Martin B, Mullin P, Fejzo M. Analysis of pre-and post-pregnancy issues in women with hyperemesis gravidarum. *Autonomic Neuroscience*. 2017;202:73-8.
 28. Goldenberg R, Das A, Meis P. Maternal-fetal medicine. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80:120-5.
 29. Bao L, Hao C, Wang J, Wang D, Zhao Y, Li Y, et al. High-dose cyclophosphamide administration orchestrates phenotypic and functional alterations of immature dendritic cells and regulates Th cell polarization. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:775.
 30. Simpson SW, Goodwin TM, Robins SB, Rizzo AA, Howes RA, Buckwalter DK, et al. Psychological factors and hyperemesis gravidarum. *Journal of women's health & gender-based medicine*. 2001;10(5):471-7.
 31. Tan PC, Vani S, Lim BK, Omar SZ. Anxiety and depression in hyperemesis gravidarum: prevalence, risk factors and correlation with clinical severity. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2010;149(2):153-8.
 32. Mitchell-Jones N, Lawson K, Bobdiwala S, Farren JA, Tobias A, Bourne T, et al. Association between hyperemesis gravidarum and psychological symptoms, psychosocial outcomes and infant bonding: a two-point prospective case-control multicentre survey study in an inner city setting. *BMJ open*. 2020;10(10):e039715.

33. Shirin H, Sadan O, Shevah O, Bruck R, Boaz M, Moss SF, et al. Positive serology for *Helicobacter pylori* and vomiting in the pregnancy. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2004;270(1):10-4.
34. Koren G, Madjunkova S, Maltepe C. The protective effects of nausea and vomiting of pregnancy against adverse fetal outcome—a systematic review. *Reproductive toxicology*. 2014;47:77-80.
35. Tan PC, Jacob R, Quek KF, Omar SZ. Pregnancy outcome in hyperemesis gravidarum and the effect of laboratory clinical indicators of hyperemesis severity. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2007;33(4):457-64.
36. Ruffle JK, Bajgoric S, Samra K, Chandrapalan S, Aziz Q, Farmer AD. Cannabinoid hyperemesis syndrome: an important differential diagnosis of persistent unexplained vomiting. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2015;27(12):1403-8.
37. McCarthy FP, Khashan AS, North RA, Moss-Morris R, Baker PN, Dekker G, et al. A prospective cohort study investigating associations between hyperemesis gravidarum and cognitive, behavioural and emotional well-being in pregnancy. *PloS one*. 2011;6(11):e27678.
38. Sebire N, Fisher R, Foskett M, Rees H, Seckl M, Newlands E. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2003;110(1):22-6.
39. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(2):364-89.
40. Böer B, Hoopmann M, Hübner M, Yazdi B, Kagan K, Abele H. Hyperemesis gravidarum. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2011;71(01):26-37.
41. Granella F, Sances G, Zanferrari C, Costa A, Martignoni E, Manzoni GC. Migraine without aura and reproductive life events: a clinical epidemiological study in 1300 women. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1993;33(7):385-9.
42. Kellner R. Psychosomatic syndromes, somatization and somatoform disorders. *Psychotherapy and psychosomatics*. 1994;61(1-2):4-24.

43. Kamalakannan D, Baskar V, Barton D, Abdu T. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Postgraduate Medical Journal*. 2003;79(934):454-7.
44. Lang F. Hormones—late complications of prolonged hyperglycemia (diabetes mellitus). Silbernagl S, Lang F *Color atlas of pathophysiology* New York: Thieme Stuttgart. 2000:290-1.
45. Poursharif B, Korst LM, MacGibbon KW, Fejzo MS, Romero R, Goodwin TM. Elective pregnancy termination in a large cohort of women with hyperemesis gravidarum. *Contraception*. 2007;76(6):451-5.
46. Einarson A, Maltepe C, Boskovic R, Koren G. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy: an updated algorithm. *Canadian family physician*. 2007;53(12):2109-11.
47. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: a prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(4):931-7.
48. Anderka M, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Hernández-Díaz S, Rasmussen SA, et al. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2012;94(1):22-30.
49. Abramowitz A, Miller ES, Wisner KL. Treatment options for hyperemesis gravidarum. *Archives of women's mental health*. 2017;20(3):363-72.
50. Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, Basso G, Facchinetti F. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. *Obstetrical & gynecological survey*. 2006;61(4):255-68.
51. Mullin PM, Ching C, Schoenberg F, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM, et al. Risk factors, treatments, and outcomes associated with prolonged hyperemesis gravidarum. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012;25(6):632-6.
52. Galván M, Corvalán C, Kain J, Uauy R, Buss C, Davis E, et al. O-2A-1 Birth weight versus child order: which one is more important for intellectual development at 5y?
53. Broussard CN, Richter JE. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterology Clinics of North America*. 1998;27(1):123-51.
54. Lee NM, Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterology*

- Clinics of North America. 2011;40(2):309.
55. Ali RAR, Egan LJ. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2007;21(5):793-806.
 56. James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2009;29(3):326-31.
 57. Christodoulou-Smith J, Gold JI, Romero R, Goodwin TM, MacGibbon KW, Mullin PM, et al. Posttraumatic stress symptoms following pregnancy complicated by hyperemesis gravidarum. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2011;24(11):1307-11.
 58. El-Dirani Z, Araz K, Bazzi O, O'Leary N, Kent G, Nana M, et al. Interventions Initiated Before and After Pregnancy for Women who Experience Severe Nausea and Vomiting of Pregnancy: A Scoping Review. *Maternal and Child Health Journal*. 2025:1-10.
 59. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(2 Part 1):285-92.
 60. Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Gibson J, Szatkowski L, Tata LJ. Adverse maternal and birth outcomes in women admitted to hospital for hyperemesis gravidarum: a population-based cohort study. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2018;32(1):40-51.
 61. Gillispie V, Longo S. Hyperemesis gravidarum. *Evidence-based Obstetrics and Gynecology*. 2019:225-32.
 62. Tan PC, Zaidi SN, Azmi N, Omar SZ, Khong SY. Depression, anxiety, stress and hyperemesis gravidarum: temporal and case controlled correlates. *PloS one*. 2014;9(3):e92036.
 63. Fejzo M, Kam A, Laguna A, MacGibbon K, Mullin P. Analysis of neurodevelopmental delay in children exposed in utero to hyperemesis gravidarum reveals increased reporting of autism spectrum disorder. *Reproductive Toxicology*. 2019;84:59-64.
 64. Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, van der Post JA, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2011;118(11):1302-13.
 65. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress

- and antioxidant defense. *World allergy organization journal*. 2012;5(1):9-19.
66. Al Shahrani M, Heales S, Hargreaves I, Orford M. Oxidative stress: mechanistic insights into inherited mitochondrial disorders and Parkinson's disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2017;6(11):100.
 67. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(1):44-84.
 68. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*: Oxford university press; 2015.
 69. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2014;2014(1):360438.
 70. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *The FASEB journal*. 2003;17(10):1195-214.
 71. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox biology*. 2015;4:180-3.
 72. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2011;25(3):287-99.
 73. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative stress. *Annual review of biochemistry*. 2017;86(1):715-48.
 74. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase: an enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). *Journal of Biological chemistry*. 1969;244(22):6049-55.
 75. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free radical biology and medicine*. 2002;33(3):337-49.
 76. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Oxygen and Living Processes: An Interdisciplinary Approach*. 1981:250-72.
 77. Li Y, Huang T-T, Carlson EJ, Melov S, Ursell PC, Olson JL, et al. Dilated cardiomyopathy and neonatal lethality in mutant mice lacking manganese

- superoxide dismutase. *Nature genetics*. 1995;11(4):376-81.
78. Fukai T, Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxidants & redox signaling*. 2011;15(6):1583-606.
 79. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 1993;362(6415):59-62.
 80. Myatt L, Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochemistry and cell biology*. 2004;122(4):369-82.
 81. Raijmakers M, Peters W, Steegers E, Poston L. Amino thiols, detoxification and oxidative stress in pre-eclampsia and other disorders of pregnancy. *Current pharmaceutical design*. 2005;11(6):711-34.
 82. Gupta S, Agarwal A, Banerjee J, Alvarez JG. The role of oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: a systematic review. *Obstetrical & gynecological survey*. 2007;62(5):335-47.
 83. Güney M, Oral B, Mungan T. Serum lipid peroxidation and antioxidant potential levels in hyperemesis gravidarum. *American journal of perinatology*. 2007;24(05):283-9.
 84. Yilmaz S, Ozgu-Erdinc AS, Demirtas C, Ozturk G, Erkaya S, Uygur D. The oxidative stress index increases among patients with hyperemesis gravidarum but not in normal pregnancies. *Redox Report*. 2015;20(3):97-102.
 85. Biberoglu E, Kirbas A, Dirican A, Genc M, Avci A, Doganay B, et al. Alterations in lipid peroxidation and T-cell function in women with hyperemesis gravidarum. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2016;36(1):93-6.
 86. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reproductive biology and endocrinology*. 2012;10(1):49.
 87. Poston L, Igosheva N, Mistry HD, Seed PT, Shennan AH, Rana S, et al. Role of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94:S1980-S5.
 88. Mihiu D, Sabău L, Costin N, Ciortea R, Măluțan A, Mihiu CM. Implications of maternal systemic oxidative stress in normal pregnancy and in pregnancy complicated by preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal*

Medicine. 2012;25(7):944-51.

89. Laloğlu E, Aksoy AN, Özkaya AL. Hiperemesis Gravidarumlu Hastalarda Oksidatif Stres ve Serum Hem Oksijenaz-1 Düzeyleri Arasındaki İlişki. Kafkas Journal of Medical Sciences. 2021;11(EK-1):157-62.
90. Beyazit F, Türkön H, Pek E, Ozturk FH, Ünsal M. Elevated circulating nitric oxide levels correlates with enhanced oxidative stress in patients with hyperemesis gravidarum. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2018;38(5):668-73.
91. Fait V, Sela S, Ophir E, Khoury S, Nissimov J, Tkach M, et al. Hyperemesis gravidarum is associated with oxidative stress. American journal of perinatology. 2002;19(02):093-8.