



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL İLİ (FATİH) KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
Eğitim Görevlisi: Doç.Dr.A.Birtan BORAN**

HİPEREMEZİS GRAVİDARUM TANISI ALAN 10-14 HAFTALIK GEBELERDE MATERNAL SERUM PAPP-A VE HCG SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Anıl TURHAN ÇAKIR

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
Tıpta Uzmanlık Tezi**

İSTANBUL - 2013

ÖNSÖZ

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki uzmanlık eğitimimde büyük katkısı olan sayın hocam Doç.Dr.A.Birtan Boran'a, Op.Dr.Güler Ateşer'e, Op.Dr.Zehra Doğan'a ve tüm uzmanlarıma, çalışma ortamını paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma özellikle Dr.Kemal Dinç'e, hemşire, ebe ve personelimize;

Tez yazım aşamasında bana yardımcı olan ebe arkadaşım Meral Kurt'a ve kardeşim Hande Turhan'a;

Her zaman desteğini arkamda hissettiğim dedem Hasan Afşar ve anneannem Hatice Afşar'a;

Bugünlere gelmemde hiç şüphesiz en büyük payı olan anneme, sevgili babama, bir tanecik kardeşime, elimi hiç bırakmayan eşime ve mutluluk kaynağım canım oğluma sabır destek ve güvenleri için teşekkür ederim.

Dr.Anıl TURHAN ÇAKIR

İstanbul 2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hiperemesis Gravidarum Etiyolojisi	3
2.1.1. Endokrin faktörler	3
2.1.1.1. hCG	4
2.1.1.2. Tiroid hormonları	4
2.1.1.3. Östrojen	5
2.1.1.4. Progesteron	5
2.1.1.5. Sürrenal korteks hormonları	5
2.1.1.6. Diğer endokrin faktörler	6
2.1.2. Allerjik İmmunolojik Faktörler	6
2.1.2.1. Histamin	6
2.1.2.2. İmmun yanıt (kompleman sistemi/immunglobulinler)	6
2.1.3. Metabolik Nedenler	7
2.1.4. Özofageal ve Gastrik Nöromusküler Disfonksiyon	7
2.1.4.1. Özofagus	7

2.1.4.2. Gastrointestinal Disfonksiyon.....	8
2.1.5. Enfeksiyöz Nedenler	8
2.2. Hiperemesis Gravidarum Fiziopatolojisi	10
2.3. Hiperemesis Gravidarumda Ayırıcı Tanı.....	11
2.4. Hiperemesis Gravidarumda Prognoz	12
2.5. Hiperemesis Gravidarumda Komplikasyonlar.....	13
2.6. Hiperemesis Gravidarumda Tedavi.....	13
2.6.1. Non-farmakolojik tedavi	14
2.6.1.1. Diyet tedavisi	14
2.6.1.2. Zencefil	14
2.6.1.3. Alternatif tıp.....	14
2.6.1.4. Psikoterapi	15
2.6.2. Farmakolojik tedavi.....	15
2.6.2.1. Pyridoxine (vitamin B6) ve Doxylamine.....	15
2.6.2.2. Antiemetikler	15
2.6.2.3. Antihistaminikler ve antikolinerjikler.....	15
2.6.2.4. Motilite ilaçları	15
2.6.2.5. Kortikosteroidler	16
2.6.2.6. İntravenöz sıvı elektrolit replasmanı.....	16
2.6.2.7. Enteral ve parenteral beslenme	16
2.7. Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A).....	18
2.7.1. PAPP-A geni	18
2.7.2. PAPP-A bölümlerinin yapısı ve fonksiyonları.....	19
2.7.3. Proteaz olarak PAPP-A	19
2.7.4. İn vitro PAPP-A Regülasyonu	20
2.7.5. İn vivo PAPP-A yapımının regülasyonu	21
2.7.6. PAPP-A geni bloke fareler	21
2.7.7. PAPP-A'nın klinik kullanımı	22
2.7.7.1. Spontan abortus ve PAPP-A	22

2.7.7.2. Ektopik gebelik ve PAPP-A	23
2.7.7.3. Preeklampsi ve PAPP-A	23
2.7.7.4. SGA fetüs ve PAPP-A	23
2.7.7.5. Diabetik gebelik ve PAPP-A	23
2.7.7.6. Çoğul gebelikler ve PAPP-A	24
2.7.7.7. Konjenital anomalili gebelikler ve PAPP-A	24
2.7.7.7.1. Trisomi 21	24
2.7.7.7.2. Trisomi 18	25
2.7.7.7.3. Diğer kromozomal anormallikler	26
2.7.7.8. Akut koroner sendrom ve PAPP-A	27
2.8. İnsan Koryonik Gonadotropin Hormonu (hCG)	27
3. HASTALAR VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	39
7. KAYNAKLAR	40

KISALTMALAR

PAPP-A	: Pregnancy Associated Plasma Protein-A
hCG	: Human Chorionic Gonodotropin
TSH	: Thyroid Stimulan Hormon
Hct	: Hematokrit
Hg	: Hemogram
MoM	: Multiple of Medians (Ortancanın Katları)
TNF	: Tumor Necrosis Factor
IL	: İnterlökin
IGF	: İnsülin like Growth Factor (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü)
IGFBP	: İnsülin like Growth Factor Binding Protein (IGF Bağlayıcı Protein)
SGA	: Small for Gestational Age (Gestasyonel Yaşa Göre Küçük)
SAT	: Son Adet Tarihi
TGF	: Transforming Growth Factor (Dönüştürücü Büyüme Faktörü)
HG	: Hiperemesis Gravidarum
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ft3	: Serbest triiyodotironin
ft4	: Serbest tetraiyyodotironin

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

TABLO - 1: Bulantı-kusma ile ilgili hastalık ve bozukluklar	11
TABLO - 2: Gebelik bulantı kusmasında farmakolojik tedavi	17
TABLO - 3: Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları	31
TABLO - 4: Hasta ve kontrol gruplarının kan grubu dağılım yüzdeleri	32
TABLO - 5: Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	35

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

ŞEKİL - 1: Hasta ve kontrol gruplarının kan grubu dağılımı	32
ŞEKİL - 2: Hasta ve kontrol gruplarının hemogram ve hematokrit değerlerinin ortalaması	33
ŞEKİL - 3: Hasta ve kontrol gruplarının AST ve ALT değerlerinin ortalaması	33
ŞEKİL - 4: Hasta ve kontrol gruplarının fT3, fT4 ve TSH değerlerinin ortalaması	34
ŞEKİL - 5: Hasta ve kontrol gruplarının PAPP-A ve hCG değerlerinin ortalaması	35

ÖZET

Araştırmamızdaki amacımız hiperemesis gravidarum ile ilk trimester maternal serum PAPP-A ve hCG arasındaki ilişkiyi saptamak. Bu çalışma vaka-kontrol çalışması olarak planlandı.

Çalışma grubu, Ocak 2010-Ekim 2012 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde hiperemesis gravidarum tanısı alan 10-14 haftalık 54 gebeden oluşmaktayken, kontrol grubu ise normal gebelik takibi için polikliniğe başvuran, herhangi bir şikayeti olmayan 10-14 haftalık 54 gebeden oluşmaktadır. Hemoglobin, Hct, TSH, fT3, fT4, AST, ALT, PAPP-A, hCG değerleri, yaşları ve kan grupları retrospektif olarak dosyalardan taranıp karşılaştırıldı.

Çalışma grubundaki gebelerin kontrol grubu ile kıyaslandığında daha yüksek medyan hCG MOM değerlerine sahip olduğu gözlemlendi. Kontrol grubunda hCG ortalaması $1,10 \pm 0,569$ iken çalışma grubunda $1,55 \pm 1,140$ idi. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p < 0.05$). Benzer şekilde PAPP-A değerleri de çalışma grubundaki gebelerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı ($p < 0.05$). Kontrol grubunda medyan PAPP-A MOM değerleri ortalaması $1,36 \pm 0,887$ iken çalışma grubunda $1,00 \pm 0,611$ idi.

Anahtar kelimeler: PAPP-A, hCG, Hiperemesis gravidarum

ABSTRACT

The aim of this study is to determine the relationship between hyperemesis gravidarum and maternal serum PAPP-A and hCG levels. This study was designed as a case-control study.

54 pregnant women in 10-12 weeks of gestation age, who applied to Istanbul Education and Research Hospital between 2010 January and 2012 October, are in the hyperemesis gravidarum group. 54 pregnant women in 10-14 weeks of gestation age, who applied to hospital for routine control with no complain, are in the control group. Their Hemoglobin, Hct, TSH, fT3, fT4, AST, ALT, PAPP-A, hCG levels, blood groups and ages of the patients were retrospectively compared by scanning the files of the patients.

We have observed that the hyperemesis gravidarum group has more high levels of median hCGMOM levels as compared with the control group. In the control group, the average of hCG is $1,10 \pm 0,569$, whereas in the hyperemesis group, the average of hCG is $1,55 \pm 1,140$. We have found the relationship as significant statistically. As similar to that, there is a statistically significant relationship between that PAPP-A levels are higher in the hyperemesis group. In the control group the median PAPP-A MOM levels average is $1,36 \pm 0,887$, whereas in the hyperemesis group the median levels average is $1,00 \pm 0,611$.

Keywords: PAPP-A, hCG, Hyperemesis Gravidarum

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik bulantı kusması gebeliğin birinci trimesterinde gebelerin yaklaşık %50 ile %80'ninde görülmekte ve kadınların sosyal, profesyonel ve ailevi yaşantıları üzerinde olumsuz etkilere yol açmaktadır (1). Hiperemesis gravidarum ise kilo kaybına (vücut ağırlığının %5'i dolaylarında) yol açacak düzeyde aşırı bulantı, kusma ve dehidratasyon, ketozis, elektrolit ve asit-baz dengesizliği, bazen de hepatik ve renal yetmezlik ile seyredebilen bir klinik tablodur (2).

Hiperemesis gravidarumun etiyolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Bulantı ve kusmaların hCG nin kanda arttığı dönemlerde görülmesi, çoğul gebelikler ve gestasyonel trofoblastik hastalıklarda hiperemesis gravidarum insidansında artış olması, etiyolojide hCG'nin etkili olabileceğini göstermektedir (3-5).

Pregnancy-associated Plasma Protein-A (PAPP-A) 1974 yılında gebe kadınlarının kanında yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve plasenta kaynaklı olduğu düşünülen dört proteinden biri olarak izole edildi (6). Biyolojik fonksiyonu 25 yıl bilinmemesine rağmen, hamilelerde down sendromu taramasında kullanım alanı buldu (7). 1990'lı yıllarda pek çok laboratuvar çeşitli hücre kültürlerinde İnsulin-like Growth Factor Binding Protein-4 (IGFBP-4)'e karşı proteaz kabiliyeti olan bir protein bildirdi (8-10). Bu proteaz IGFBP-4 bölmek için İnsülin-like growth faktör 1 veya 2 (IGF) gereksinim duymaktaydı. Lawrence ve ark 1999'da IGF ye bağımlı IGFBP-4 proteazını insan fibroblast kültür ortamından izole edildiği ve PAPP-A olarak tanımlandığı bildirildi (11).

Tümör nekroz faktör (TNF) α ve interlökin (İL) 1- β gibi doku hasarına karşı salınan pro-inflamatuar sitokinler, insan fibroblastında PAPP-A yapımını uyarır (12). IGFBP-4'ün, IGF'lere karşı afinitesi yüksektir ve IGF bağlayarak onların IGF I reseptörle etkileşmesini engelleyerek hücre büyümesini önler ayrıca IGFBP'lerinin de inhibitörüdür. PAPP-A, IGFBP-4 ortasından bölerek IGF lere olan afinitesini ciddi bir şekilde azaltır. IGF'lerin, trofoblastların desiduaya invazyonunun regülasyonunda önemli bir rol oynadığına inanılır (13). Birçok çalışmada 1.trimester taramasında düşük PAPP-A seviyeleri ile, herhangi bir kromozomal anomali olmadan, SGA fetüs, erken doğum, ve preeklampsi arasında ilişki saptanmıştır (14-16).

Bugüne kadar hiperemesis gravidarumlu gebelerde maternal serum PAPP-A seviyesini araştıran ancak bir çalışma vardır. PAPP-A'nın gebelik fizyolojisindeki rolü ve hiperemesis gravidarum gelişme mekanizmasındaki önemini anlayabilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Biz de araştırmamızda hiperemesis gravidarum ile PAPP-A ve hCG arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPEREMEZİS GRAVIDARUM ETYOLOJİSİ

Gebelik bulantı kusması gebeliğin birinci trimesterinde gebelerin yaklaşık %50 ile %80'ninde görülmekte ve kadınların sosyal, profesyonel ve ailevi yaşantıları üzerinde olumsuz etkilere yol açmaktadır (1). Hiperemesis gravidarum ise kilo kaybına (vücut ağırlığının %5'i) yol açacak düzeyde aşırı bulantı, kusma ve dehidratasyon, ketozis, elektrolit ve asit-baz dengezsizliği, bazen de hepatik ve renal yetmezlik ile seyredabilen bir klinik tablodur (2). Hiperemesis gravidarumun klinik bulguları tipik olarak gebeliğin 4. İle 8. haftaları arasında başlayıp, genellikle 20.gebelik haftasından önce sonlanmaktaysa da, nadiren bulguların gebelik boyunca devam ettiği inatçı vakalarla da karşılaşılabilir. Hiperemesis gravidarum insidansının toplumdan topluma değişmekle birlikte, genellikle %0,5-%1 civarında olduğu kabul edilmektedir (17).

Hiperemesis Gravidarumun etyolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Ancak hiperemesis gravidaruma yol açtığı, ya da şiddetlendirdiği kabul edilen etkenler vardır. Bunları 6 ana başlık altında inceleyeceğiz.

2.1.1. Endokrin faktörler

Birçok araştırmacı bulantı ve kusma etiyolojisinde hormonların etkili olduğu hipotezi ile yola çıkmışlardır. Doğum kontrol haplarını kullanırken veya yüksek hormonal seviyelerin kaydedildiği durumlarda (örneğin: molar gebelik, çoğul gebelik) bulantı ve kusmanın daha sık ve ağır görülmesi bu teoriyi kuvvetlendirmiştir (18).

2.1.1.1. hCG

Sinsityotrofoblastlarca üretilir. Glikoprotein yapıdadır. Gebeliğin ilk trimestrinde hCG kanda yüksek seviyededir. 60-80'inci günlerde en yüksek seviyede olup doruğa ulaşırlar (100.000 mIU/ml). Sonra seviye geriler ve 16. haftadan itibaren 4.000-10.000 mIU/ml seviyesinde doğuma kadar plato çizer. Bulantı ve kusmaların aynı dönemde görülmesi, çoğul gebelikler ve gestasyonel trofoblastik hastalıklarda Hiperemesis Gravidarum insidansında artış olması, etiyolojide hCG'nin etkili olabileceğini göstermektedir. Burmucic ve ark. 1987 yılında yaptıkları çalışmada ilk trimestr sağlıklı gebelerle Hiperemesis Gravidarumlu hastalardaki idrar hCG atılımını kıyaslamışlar. Sonuç olarak Hiperemesis Gravidarumlu hastalardaki idrar hCG atılımını %86 oranında daha fazla bulunmuştur. Bazı çalışmalarda ise HG ile hCG arası bağlantı saptanmamıştır. Bütün bu görüşler hCG nin Hiperemesis Gravidarumun etyolojisinde kesin olmasa bile etkili olduğunu düşündürmektedir. Klinik tecrübelerimiz ve bilimsel veriler göstermiştir ki hCG seviyelerinin belirgin yüksek olduğu çoğul gebelikler ve gestasyonel trofoblastik hastalıklarda HG kliniğinin daha sık görülmektedir (3-5).

2.1.1.2. Tiroid hormonları

Erken gebelik dönemlerinde ayrıca bazı görüşler hCG nin bir tiroid stimulan hormon gibi davranıp gestasyonel bulantı ve kusmaya neden olduğunu savunmuşlardır. HG'lu gebelerin 2/3'ünde geçici bir hipertiroidi oluşmaktadır. hCG ile tiroid stimulan hormon (TSH) hem yapısal hem de etkiledikleri reseptörler yönüyle benzerlik göstermektedir. Artan hCG'nin serbest T4' u arttırıp, TSH'nin seviyesini azalttığını Mori ve Tareen ve ark.'nın çalışmalarında gösterilmiştir. Ayrıca serbest T4 ve TSH seviyelerinin normale döndüğünde semptomların gerilediğini raporlarında belirtmişlerdir. hCG nin tirotropik etkisi gösterilmek suretiyle HG tablosu açıklanmıştır. HG ile birlikte görülen geçici hipertiroidizm genellikle ikinci trimestr ortalarına doğru kendiliğinden gerilediğinden, antitiroid tedavisi bu hastalara önerilmemektedir. Bununla birlikte nabız ritmi 120 atım/dakika üzerinde seyreden ve palpable tiroid bezi olan hastalarda Graves hastalığı ayırıcı tanıda mutlaka ekarte edilmelidir (18-20).

2.1.1.3. Östrojen

Östrojen ve metabolitlerinin kusmayı arttırıcı etkisi mevcuttur (örn: oral kontraseptifler). Santral sinir sistemine direkt etkisi ve mide boşalımı üzerine yavaşlatıcı etkisi bunu açıklayabilir. Gebeliğin ilk haftalarında dramatik olarak hCG ile birlikte östrojenin yükselişi ilgili araştırmacıları meraklandırmış ve çalışmalar yoğunlaşmıştır. Veriler östrojen ve/veya hCG nin bulantı ve kusmada etkili olduğunu göstermiştir. Bazı çalışmalar da ise östrojen ve/veya hCG nin bulantı ve kusmada etkisiz olduğunu göstermiştir. Son yıllarda bir teoride yüksek östrojen seviyelerinin olfaktor sinirleri daha sensitive hale getirdiği görüşündedir. Gebelik sırasında koku ve tat alma duyusunu değiştirdiği ve bulantı kusma üzerine etkisi olabileceği hipotezi mevcuttur (18, 21-22).

2.1.1.4. Progesteron

Erken gebelik döneminde progesteronun ana kaynağı korpus luteumdur. Samsioe ve ark. çalışmasında corpus luteumun büyüklüğünün progesteron seviyesi ve semptomlarla korele bulmuştur. Ayrıca corpus luteumun sağda oluşu portal vene daha fazla drenaja neden olarak yüksek bir progesteron seviyesine yol açmaktadır. Bu gebelerde bulantı ve kusma daha ağır olmaktadır. Progesteron tek başına veya östrojenle birlikte bulantı kusmaya neden olabilir. Gill ve ark. ise yaptıkları çalışmada yüksek progesteron seviyesinin motilin adlı hormone inhibe ettiğini göstermişlerdir. Motilinin inhibisyonu gastrik boşalma zamanını kısaltarak bu semptomlara neden olabilir. Progesteronun düz kas kontraksiyonunu azaltarak mide motilitesini ve dolayısıyla mide boşalımını olumsuz yönde etkilediği sonucuna varabiliriz (18, 23-24).

2.1.1.5. Sürrenal korteks hormonları

Hiperemesis Gravidarumdaki semptomların sürrenal yetmezliği ile paralellik gösterdiği bazı araştırmacılarca bildirilmiştir. Her iki hastalıkta da karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki bozukluklar (ketonüri, hipokloremi, su elektrolit dengesizliği) ve bunun sonucu ortaya çıkan klinik semptomlar (adinami, hipotoni, bulantı, kusma vb) birbirlerine çok benzemektedirler (25). Tedavide sürrenal ekstreleri, kortizon kullanılmıştır.

2.1.1.6. Diğer endokrin faktörler

Vasopressin, testosteron, serum lipitleri, lipoproteinleri, tissue polipeptid antijeni (tpa), serum safra asitleri, gama glutamil transferaz, büyüme hormon (GH), prolaktin, kortizol, serum bakır ve civa, dihidroepiandrosteronsulfat (DHEA-S), serotonin, schwangerschaftsprotein ve maternal serum prostaglandin E2 ile ilgili araştırmalar ve teoriler mevcuttur (18, 26).

2.1.2 Psikosomatik-Nörotik Teoriler

Günümüzde Hiperemesis Gravidarumun etyolojisinde psişik faktörlerin yeri araştırılmaktadır. Özellikle heyecanlı ve psikostabil kadınlardaki semptomlar daha belirgindir. Wolkind ve ark'nın çalışmalarında sosyal ve psikolojik acıdan gebeleri incelemişler ve sonuç olarak istenen gebelik olsun olmasın hiperemesis gravidarumun eşleri tarafından ilgi göremeyen gebelerde daha fazla olduğunu saptamışlardır. Uddenberg ve ark'nın yaptığı çalışmada ise depresyon parametreleri çok olan gebelerde daha sık bulantı ve kusmaya rastlanmıştır. Palmer ve ark'nın çalışmalarında bulantı ve kusma ile psişik ve sosyal korelasyon bulamamışlardır. Fitzgerald ve ark'nın çalışmasında ise sosyal farka ve psikiyatrik semptomlara rastlanmamıştır, fakat istenmeyen gebeliklerde daha fazla bulantı ve kusmaya rastlanmıştır (18, 27-30).

2.1.2. Allerjik İmmunolojik Faktörler

2.1.2.1. Histamin

Yapılan araştırmalar, Hiperemesis Gravidarumda kandaki histamin miktarının diğer gebelerden fazla olduğunu ortaya çıkarmıştır. Tedavide antihistaminiklerin başarılı olması bu teoriyi desteklemiştir. Bazı teorilere göre de korpus luteum sekresyonlarına karşı bir trofoblastik dokuca düzenlenen allerjik bir cevaptır (18, 31, 32).

2.1.2.2. İmmun yanıt (kompleman sistemi/immunglobulinler)

Doğal immün sistemin önemli çözünebilir bir komponenti olan kompleman sistemi, plazma enzimleri, düzenleyici proteinler ve belli bir kaskat içerisinde aktive edilerek hücre lizisine yol açan proteinler serisidir. Bazı araştırmacılar gebelik süresince immün yanıtı izlemişlerdir. Gebeliğin devamı için granülositler, natural killer hücreler ve ekstratimik

hücrelerin aktivasyonunun gerekli olduğunu belirtmişlerdir. Leylek ve ark. HG'lu gebelerde immünoglobulinlerin, C3, C4 ve lenfosit seviyelerinin sağlıklı gebelere göre daha yüksek seviyelerde olduğunu göstermişlerdir (33).

2.1.3. Metabolik Nedenler

Etiyolojide metabolik teorilerden bahsetmek gerekirse vitamin B6 eksikliğinden bahsetmeliyiz. Vitamin B6 eksikliği sonucu gebelikte bulantı kusma şikayetleri olması ayrıca tedavide pyridoxine kullanımı ile semptomların gerilemesinden de anlaşılmaktadır (6). Janrnfelt-Samsoie ve ark. düşük karaciğer kapasiteli kadınlarda seks steroid metabolizmasının azalması sonucu semptomların daha ağır görüldüğünü belirtmişlerdir. Ayrıca bu kadınların hikayelerinde oral kontraseptiflere intolerans, safra kesesi hastalıkları vb. düşük karaciğer kapasitesine yol açabilen durumlar mevcuttur (18,35-38).

2.1.4. Özofageal ve Gastrik Nöromuskuler Disfonksiyon

Gebelikte görülen hormonal değişikliklere bağlı olarak gastrointesitinal sistemde düz kaslarda kontraksiyon inhibisyonu oluşur. Bunun sonucu olarak da özofageal, gastrik ve ince barsak motilitesinde azalma olur. Bu durumun gebelikte görülen bulantı ve kusmanın patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmüştür.

2.1.4.1. Özofagus

Hormonal değişiklikler alt özofageal sfinkter basıncında azalmaya yol açmaktadır. Retrosternal yanma şikayeti olan gebelerin yarısında alt özofageal sfinkter basıncı azalmaktadır (39). Van Thiel ve ark. nın yaptığı çalışmada sfinkter tonusunun 36. haftada en aza indiği, doğum sonrası ise giderek normale donduğu saptanmıştır (40). Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda yalancı gebelik oluşturulmuş alt özofagus sfinkter tonusunun anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (41). Östrojen ve progesteron birlikte verildiğinde tonustaki azalma daha belirgin olmuştur. Oral kontraseptif kullanan kadınlara alt özofagus sfinkter basıncı ölçülmüş, östrojen ve progesteronun kombine kullanıldığı durumda basıncın daha da azaldığı saptanmıştır (42).

2.1.4.2. Gastrointestinal Disfonksiyon

Gebeliğin erken dönemlerinde artan progesteron düzeyi düz kas inhibisyonuna yol açar ve mide boşalması gecikir. Daha ileri dönemlerde ise uterusun basısı ile gastrointestinal semptomlar ortaya çıkar. 1960'lardan önce gebelerde yapılan radyolojik çalışmalarda doğum öncesi ve sonrası mide boşalmasında farklılık saptanmamıştır (39). Daha sonra Schade ve ark.ları gebelerde abortus öncesi ve abortustan 6 hafta sonra mide boşalmasını sintigrafik olarak değerlendirmişler, gebe olmayan kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında anlamlı bir fark bulamamışlardır (43). Davison ve ark.ları ise fenol kırmızısı ve dilüsyon metodu kullanarak yaptıkları çalışmada doğum eylemi sırasında sıvıların mideden boşalmasında gecikme olduğunu göstermişlerdir (44). Mide boşalma süresinin indirekt bir yolu da parasetamoldür. Parasetamol mideden hızla geçerek ince barsaklarda emilir. Parasetamolun serumdaki tayini ile yapılan çalışmalarda gebelerle gebe olmayanlar arasında fark saptanmamıştır (45). Gastrik dismotilitenin de gebelerdeki gastrointestinal semptomlardan sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Karın duvarına yerleştirilen elektrotlarla gastrik miyoelektriksel aktivite saptanabilir. Normalde, elektrogastrogramda midenin proksimalinden distal antruma doğru dakikada 3 elektriksel aktivite görülür. Elektrogastrogram kullanılarak yapılan çalışmalarda, bulantı-kusması olan gebelerde normalden farklı miyoelektriksel aktivite olduğu gebelik sonrası ise bu durumun normale donduğu gösterilmiştir (46, 47). Laktuloz nefes testi yöntemi ile yapılan çalışmalarda gebelerde ikinci ve üçüncü trimestirde progesteron artışı ile ilişkili olarak ince barsak geçiş zamanında artış olduğu saptanmıştır (48). Ancak, bulantı ve kusmanın özellikle ilk trimestirde olması sebebi ile bu durumun gebeliğe bağlı bulantı kusma patogenezinde yeri olmadığı düşünülmektedir.

2.1.5. Enfeksiyöz Nedenler

1998 yılında yayınlanan bir araştırmanın sonuçlarına göre H.pylori enfeksiyonu ile hiperemesis gravidarum arasında kuvvetli bir ilişki olduğu iddia edilmiştir. Araştırmada H.pylori'ye karşı serumda oluşan Ig G türü özgül antikorlar yönünden Hiperemesis Gravidarum'lu grupta % 90'nın üzerinde pozitiflik saptanırken, kontrol grubunda bu oran %50'nin altında bulunmuştur. Koçak ve ark.'ın benzer hasta kontrol grupları üzerinde

yaptıkları araştırmanın sonuçları da bu bulguları destekler niteliktedir. H.pylori ile Hiperemesis Gravidarum arasında bir ilişki kurulmuş olması mantıklı bir yaklaşımdır. Çünkü H.pylorinin akut ve kronik gastrit, gastrik-duodenal ülser, gastrik adenokarsinom gibi mide rahatsızlıklarının oluşumunda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Araştırmacılar gebelik nedenli artan steroid hormonunun humoral ve hücrel immünite üzerine etkisiyle ya da vücutta sıvı-elektrolit dengesi üzerindeki etkileriyle gastrik asiditeyi değiştirerek, subklinik H.pylori enfeksiyonunun belirgin hale gelmesine yol açtığı öne sürmüşlerdir (17).

Günümüzde H.pylori tanısı için klinik pratikte en sık kullanılan yöntemlerden biri kanda H.pyloriye karşı oluşmuş antikorların (Ig G, Ig A) saptanmasına dayanan serolojik testlerdir. Ancak bu testlerin bazı dezavantajları vardır. H.pylori Ig G seroloji pozitifliği aktif enfeksiyonun yanı sıra, yıllar önce geçirilmiş hatta eradike edilmiş enfeksiyonun da göstergesi olabilmektedir. Bu nedenle aktif H.pylori enfeksiyonunu saptanması için gastroskopik biyopsi, üre soluk ve gaita antijen testlerinin kullanılması önerilmektedir. Literatürde H.Gravidarumlu gebelerde H.pylori enfeksiyonunu göstermek amacıyla yukarıda sıralanan testleri uygulayan az sayıda araştırma bulunmaktadır. Bağış ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, klasik destekleyici tedaviye dirençli 20 H.gravidarumlu ve asemptomatik 10 gönüllü gebe üzerinde gastroskopik gözlem sonrası biyopsi almışlardır. Histopatolojik incelemede H.gravidarumlu 20 gebeden 19'unda (%95), asemptomatik gebelerin ise yarısında (%50) H.pylori saptanmıştır (p:0.009). Yine Cevrioğlu ve arkadaşlarının 27 H.gravidarumlu ve 97 asemptomatik gebeden aldıkları gaita örneklerini H.pylori gaita antijen testi pozitiflik oranları yönüyle karşılaştırdıklarında, iki grup arasında önemli derecede farklılık olduğunu (sırasıyla %40.7 ve %12.4, p:0.001) ortaya koymuşlardır (17).

Sonuç olarak midede H.pylori enfeksiyonunun varlığı gebelerde dispeptik şikayetlerin oluşmasını uyarabildiği gibi, gebelik bulantı kusmaları da subklinik bir H.pylori enfeksiyonunun belirgin hale gelmesine neden olabilir. Tedaviye dirençli bulantı kusma ile birlikte belirgin dispeptik yakınmaları ve epigastrik ağrı şikayetleri olan gebelerde aktif H.pylori enfeksiyonunun araştırılması, pozitiflik saptananlarda H.pylori eradikasyonunun da tedavi seçenekleri arasında sunulması mantıklı bir yaklaşım gibi görünmektedir (17).

2.2. HİPEREMEZİS GRAVİDARUM FİZYOPATOLOJİSİ

Şiddetli gebelik kusmalarında dehidratasyon, organizmanın yedek depolarının harcanması, elektrolit metabolizmasında bozukluklar ana başlıklar halinde izlenmektedir. Kusmalarla ekstrasellüler sıvı kaybı sonucu kanda hipovolemi ve hemokonsantrasyon başlar. Hematokrit yükselir, idrar miktarı azalır. Başlangıçta yüksek olan idrar dansitesi sonraları düşer. Böbrek tubuluslarında dejenerasyon başlar. Dışarıdan beslenemediğinden depo enerji kaynaklarını yakan organizmada hızla kilo kaybı gelişir. Glikojen depoları tükendikçe yağ depoları kullanılmaya başlanır. Yağ metabolizmasının ürünü olan keton cisimleri açığa çıkar. Açlık asidozu meydana gelir. Kusmalarla ortaya çıkan hipokloremik alkaloz zamanla daha ön plana geçer. Açığa çıkan potasyum oligüri nedeniyle atılamadığından ileri vakalarda hiperpotasemi nedenli genel adinami, apati, patolojik EKG bulguları görülür. Karaciğer fonksiyonlarındaki bozukluğa bağlı olarak transaminazlar artar, hipoproteinemi özellikle hipoalbuminemi görülür. Billirubin yükselmesiyle ikter izlenir. Böbrek fonksiyonlarında bozulma sonucu olarak kanda ürik asit, BUN, kreatinin yüksektir (18, 34, 49-54)

Temel semptomlar persiste eden inatçı bulantı ve kusmadır. Başlangıçta su ve elektrolit kaybı ile ilgilidir. Sürekli kilo kaybı hiperemesise gidişin on belirtisidir. Tanıda gebelik öncesi kilonun en az %5 ini vermiş olmak ve ketonüri kriterdir. Sonra sırasıyla hipovolemi, dehidratasyon, çarpıntı, hipotansiyon, mukozalarda kuruma, ketozis, asetonüri izlenir. Hastanın nefesinde aseton kokusu dikkati çeker. Bu safhada tanı konulmalıdır. Sarılık, hiperpireksi, konfüzyon, koma izlenebilir. Wernike ensefalopatisi gelişebilir. Semptomları diplopi, nistagmus, dezoryantasyon, deluzyon, koordine olmayan hareketlerdir. Tiamin eksikliği nedenlidir ve tedavi edilmez ise koma gelişebilir. Hepatorenal yetmezlik oluştuğunda tablo exitus ile sonuçlanabilir. Annede hipovolemi, plasental kan akımını etkiler. Fetüsün gelişimi ve oksijenizasyonu tehlikeye girer (18, 34, 49-53, 55).

2.3. HİPEREMEZİS GRAVİDARUMDA AYIRICI TANI

HG'un tanısı gebelikte bulantı kusmaya neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanmasıyla konulmaktadır. Dirençli bulantı kusmayla başvuran gebelerde detaylı bir öykü, iyi bir fizik muayeneden sonra laboratuvar testleri istenmelidir.

Gebelikte bulantı ve kusma nedeni olabilecek gastrointestinal ve diğer nedenler şunlardır (56) (Tablo I).

TABLO - 1: Bulantı-kusma ile ilgili hastalık ve bozukluklar

Mekanik Obstruksiyon Mide, duodenum, ince barsak, kolon Hepatobilier kanal hastalıkları Pankreatik kanal hastalıkları	Peptik Hastalık Özofagus, GÖRD Mide-Gastrit, Ülser, Helicobacter Pylori Duodenum-Duodenit, Ülser
Peritoneal irritasyon Gastrik, Ovarian Karsinoma Hipernefroma Paraneoplastik Sendrom	Metabolik-Hormonal Diabetes Mellitus Üremi Hiperkalsemi Addison Hastalığı Hipertiroidizm, Hipotiroidizm Gebelik, Progesteron, Östrojen
İlaçlar Levodopa, Digitalis, Fenitoin, Kardiak antiaritmikler, NSAİD Antibiyotikler, Kemoterapi İlaçları Morfin, Nikotin, Progesteron Östrojen.	İdiyopatik Bulantı ve Kusma İdiyopatik Gastroparezi Gastrik Disritmiler Siklik Kusma Sendromu
Postoperatif Diabetes Mellitus Üremi Hiperkalsemi Addison Hastalığı Hipertiroidizm-Hipotiroidizm Gebelik, Progesteron, Östrojen	İntestinal Psödoobstruksiyon Skleroderma İdiyopatik Amiloidoz
Santral Sinir Sistemi Hastalıkları Migren Enfeksiyonlar Tümörler Epilepsi Vestibulersinir-Beyinsapı lezyonları Parkinson Hastalığı	Psikolojik Hastalıklar Anoreksia Nevroza Bulimia Nevroza Psikojenik bulantı-kusma İskemik Gastroparezi

2.4. HİPEREMEZİS GRAVİDARUMDA PROGNOZ

İlk defa 18.yüzyılda gebelikte görülen bulantı ve kusmaların olum sebebi olabileceği bildirilmiştir. Günümüzde hiperemesis gravidarum nadir bir olum sebebidir. Bununla beraber, sıvı, elektrolit dengesi ve metabolik bozuklukların öneminin fark edilmediği 1940 dan önce anne ölümlerine yol açabilmekteydi. İngiltere’de 1931-1940 yılları arası hiperemesis gravidarumdan dolayı olum oranı milyon doğumda 159 iken bu oran 1951-1960 arası sadece 3 olmuştur.

Hiperemesis gravidarum sonuçları tartışmalıdır. Çoğu çalışmada fetal ve maternal morbidite ve mortalite üzerinde olumsuz etkisi olmadığı bildirilmiştir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında hiperemesisli olgularda spontan abortus oranının artmadığı ve olu doğum oranının daha düşük olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (61-65). Prematürite sıklığı ve ortalama gebelik süresi açısından hiperemesisli olgularla normal gebeler arasında bir farklılık görülmediği bildirilmiştir (62, 64). Başka baş bir çalışmada 14813 gebe değerlendirilmiş, hiperemesis ile konjenital malformasyon arasında bir ilişki bulunamamıştır (61). Prospektif bir çalışmada 20. gebelik haftasında kadar 16398 gebe incelenmiş kusma ile konjenital malformasyon arasında belirgin bir ilişki saptanamamıştır (66).

Ancak, bunların yanında, özellikle hiperemesis gravidarumda semptomlarla gebelik sonuçları arasında negatif korelasyon saptanan çalışmalar da mevcuttur. Vaka kontrollü bir çalışmada, Zhang ve Chai 1867 hiperemesisli gebeyi çalışma grubuna almışlar, hiperemesis ile fetal gelişim geriliği, preeklampsi, düşük doğum ağırlığı arasında ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır (67). Retrospektif başka bir çalışmada, 3068 hiperemesisli gebe incelenmiş, yine hiperemesis gravidarum ile erken doğum ve düşük doğum ağırlığı arasında ilişki olduğu ortaya konmuş. Ancak bunun perinatal surviyi etkilemediği bildirilmiştir. Konjenital malformasyon oranının hafif olarak arttığı saptanmıştır (68). Bu malformasyonlar kalça displazisi, inmemiş testis ve Down sendromudur. Diğer çalışmalarda da hiperemesisli anne çocuklarında santral sinir sistemi defektleri, iskelet malformasyonları, deri anormallikleri saptanmıştır (62). Gross ve ark. yaptıkları çalışmada

gebelik öncesi ağırlıklarının %5 inden daha fazlasını kaybeden hiperemesisli gebelerin bebeklerinde düşük doğum ağırlığı ve gelişim geriliği olduğunu ortaya koymuşlardır (63).

Sonuç olarak, belirgin kilo kaybı olan, elektrolit ve metabolik bozuklukları olan hiperemesisli gebeler, semptomları kontrol altına alınmaz, elektrolit anormallikleri düzeltilmezse, düşük doğum ağırlığı, gelişim geriliği ve fetal anomaliler açısından risk altındadırlar.

2.5. HİPEREMEZİS GRAVİDARUMDA KOMPLİKASYONLAR

Maternal komplikasyonlar iki başlık halinde incelenebilir. Kilo kaybı, dehidratasyon, malnütrisyona bağlı asidoz, kusmaya bağlı alkaloz, hipokalemi, kas güçsüzlüğü, tetani, K vitamini yetmezliğine bağlı koagülasyon bozuklukları ve psikolojik bozukluklar tedavisi nispeten daha kolay olan selim komplikasyonlar içine girmektedir (56). En sık rastlanan ciddi komplikasyon Wernicke Ensefalopatisidir. Klasik triadı oftalmopleji, ataksi ve konfüzyondur. Hiperemesisteki Wernicke ensefalopatisinin nedeni tiaminsiz dekstroz replasmanıdır. Replasman mayilerine mutlaka B1 (tiamin) vitamini eklenmelidir. Diğer ciddi komplikasyonlar ise santral pontin myelinosis, dalak rüptürü, Mallory-Weiss yırtıkları, özofagus rüptür, pnömotoraks, B6 ve B12 vitamin eksikliğine bağlı periferik nöropati şeklinde sıralanabilir. Santral Pontin Myelinosis ve Wernicke Ensefalopatisi gebelik birlikte görülebilir. Hiponatremi (plazma sodyumu < 120 mEq/L), uyuşukluk, kasılmalar ve solunum durmasına yol açabilir (18, 34, 69-72).

2.6. HİPEREMEZİS GRAVİDARUMDA TEDAVİ

Kesin bir tedavi protokolü yoktur. Tedavi kişiye özel olmalıdır. Hasta ne zaman ne yemek isterse onu yemelidir. Hastalara psikolojik destek şarttır. Tedavide uygulanan yöntemler non-farmakolojik ve farmakolojik olarak ikiye ayrılmaktadır.

Non-farmakolojik tedavi:

- a)Diyet tedavisi
- b)Zencefil
- c)Alternatif tıp
- d)Psikoterapi

Farmakolojik tedavi:

- a)Pyridoxine (vitamin B6) ve Doxylamine
- b)Antiemetikler
- c)Antihistaminikler ve Antikolinergikler
- d)Motilite ilaçları
- e)Kortikosteroidler
- f)İntravenoz sıvı, elektrolit replasmanı
- g)Enteral ve Parenteral Beslenme

Klinik tablonun nispeten hafif seyirli olduğu gebelik bulantı kusmalarında başlangıçta diyet değişiklikleri, anti emetik –vitamin kompleksleri tercih edilirken, HG olgularında yataklı tedavi, sıvı-elektrolit replasmanı, total parenteral nütrisyon (TPN) veya enteral beslenme seçenekleri ön plandadır. Tedavi sırasında günlük aldığı çıkardığı sıvı takibi ve kilo ölçümü yapılmalıdır.

2.6.1. Non-farmakolojik tedavi**2.6.1.1. Diyet tedavisi**

Yağlı besinler mide boşalmasını geciktirir. Sebze ve lifli gıdaların sindirimi uzun sürer. Limon ve portakal suları mide asidini artırır. Demir preparatları gastrik irritandır. Bu tip besinlerden uzak durup başlıca protein ve karbonhidrat ağırlıklı beslenmeye hasta yönlendirilmelidir. Porsiyonlar küçük, yemek araları sık olmalıdır. Koch ve ark basamaklı diyeti önermektedirler. Başlangıçta az az tuzlu tavuk suyu gün içinde tedrici olarak artırılır ve 1500 ml’ye tamamlanır. Sonraki günlerde patates ve tavuk diyete eklenir (73).

2.6.1.2. Zencefil

Alternatif tedavi ajanıdır. Günlük 1 gr (4X250 mg) önerilmektedir. Fetotoksik etkisi tespit edilmemiştir (74).

2.6.1.3. Alternatif tıp

Akupunktur alternatif tedavidir. Kochen ve ark ile Rosen ve ark nın yaptıkları çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir (57, 58).

2.6.1.4. Psikoterapi

Anksiyete, depresyon, uyku bozuklukları hiperemezis gravidaruma eşlik edebilir. Trisiklik antidepresanlar, serotonin geri alım inhibitörleri gebeliğin ilk trimestirinde rölâtif olarak kontraendikedirler. Benzodiazepinlerin de ilk iki trimestir boyunca teratojenik riskleri mevcuttur. Medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda psikoterapi uygulanabilir.

2.6.2. Farmakolojik tedavi

2.6.2.1. Pyridoxine (vitamin B6) ve Doxylamine

Pyridoxine (vitamin B6) tek ajan olarak kullanılabildiği gibi Doxylamine ile kombine preparatları da mevcuttur. Araştırmaya göre günde 3 kere 25 mg lık tabletler halinde alınan Pyridoxine'nin gebelik bulantı kusmalarını anlamlı olarak azalttığı tespit edilmiştir (75). Vitamin desteği şarttır. Özellikle Pyridoksin'in etkinliği bilinmektedir. Antiemetiklerle en çok kombine edilen ajan pyridoksin (B6) dır. Günlük tedavi dozu 10-50 mg 3X1 olarak başlanır (75).

2.6.2.2. Antiemetikler

Pyridoxine (vitamin B6) ve Doxylamine preparatlarından fayda görmeyen hastalara antiemetik başlanır. Antiemetiklere yanıt bireyseldir. Siu ve ark'nın yaptığı bir çalışmada i.v. sıvı replasmanı ve promethazine-metoclopramide kombinasyonuna cevapsız bir hastada serotonin reseptör antagonisti (5HT-3) ondansetron tedavisi ile şikayetler gerilemiştir (76). Buna karşın Sullivan ve ark'nın yaptığı prospektif randomize kontrollü çalışmada ondansetronun prometazine üstünlüğü gösterilememiştir (77).

2.6.2.3. Antihistaminikler ve antikolinerjikler

Diphenhydramin, meclizine, dimenhydrinatın kullanıldığı çalışmalarda plaseboya üstünlükleri gösterilmiştir (78).

2.6.2.4. Motilite ilaçları

Methklopramide alt özafagus sfinkter basıncını artırır. HG tedavisinde etkili olduğu saptanmıştır (79).

2.6.2.5. Kortikosteroidler

Oral ve parenteral yolla uygulanan steroid tedavisinin HG'lu hastaların iyileşme sürecini hızlandırdığını ve aynı nedenlerle tekrar hastaneye yatırılma sayısını azalttığı gösterilmiştir (80, 81). Yost ve ark HG'lu hastaları standart tedavi alan (Prometazine 25mg ve Metoclopramide 3X10mg/gun-oral) ve standart tedaviye ek olarak kortikosteroid kullananlar şeklinde iki gruba ayırmışlardır. Sonuç olarak kortikosteroid kullanan grubun tedavi başarısı yönüyle diğer gruba üstünlüğü gösterilememiştir (82).

2.6.2.6. İntravenöz sıvı elektrolit replasmanı

Yeterli sıvı alamayan ketotik her kadın hastanede tedavi edilmelidir. Uzun süren kusmalar hipokloremik metabolik alkalozaya yol açar. Tanı konulunca hastanın sıvı elektrolit açığı kapatılmalıdır. Hastalara parenteral sıvı takılmalıdır. Birçok hasta İ.V. hidrasyondan sonra iyileşme tarif eder. Kullanılan sıvılar ringer laktat ,salin olabilir. Genellikle başlangıçta saatte 200-300 ml verilir 2 litre ile hidrasyon sağladıktan sonra, hastanın idrar çıkışına göre sıvı verilmelidir. Wernicke Ensefalopatisini önlemek için dekstrolu sıvılar verilmeden önce normal serum fizyolojik (SF) (%0,9 sodyum klorür; 150mmol/L Na) veya Hartman solüsyonu (%0,6 sodyum klorür; 131mmol/L Na), ringer laktat gibi elektrolit içeren mayilerle başlanmalıdır. Gerekli ise potasyum klorür eklenebilir. Hızlı şekilde sodyumu yükseltmek santral pontin myelinosis gelişimine neden olabilir. Dekstrozlu sıvı tedavisi öncesi 100mg İ.V. B1 vitamini (tiamin) uygulanmalıdır (56). HG olgularında yataklı tedavi, sıvı elektrolit replasmanı, seçenekleri on plandadır. Tedavi sırasında günlük aldığı çıkardığı sıvı takibi, serum elektrolit takibi ve kilo ölçümü yapılmalıdır (18).

2.6.2.7. Enteral ve parenteral beslenme

Yukarıda önerilen tedavi rejimlerine rağmen şikayetleri devam eden hastada son çare olarak enteral ve parenteral beslenme seçenekleri düşünülmelidir. Bu tedavi rejimlerinde hastanın günlük kalori ihtiyacını karşılayacak elektrolit, protein, yağ ve karbonhidrat içeren sıvılar saatte 100 ml hızla verilmelidir. Enteral beslenme parenterale tercih edilmelidir. Genelde endoskop içinden geçirilerek jejunuma katater yerleştirilir (83).

Nazogastrik tüpü tolere edemez ise perkütan gastrostomi yapılır (84). Parenteral beslenmede amino asitler, glukoz, yağ emülsiyonları, vitamin ve elektrolitler bulunmalıdır. Gerekirse potasyum desteği yapılmalıdır. Parenteral nutrisyon ise tedavinin son basamaklarındandır. Total parenteral beslenme (TPN) tercih edilmemelidir, zira komplikasyonları çok ciddidir (85).

TABLO - 2: Gebelik bulantı kusmasında farmakolojik tedavi

İLAÇ	DOZ	GEBELİK KATEGORİSİ
Pyridoxine (vitaminB6)	3X25mg/gun-oral	A
Doxylamine	1x25mg/gun-oral	A
Antiemetikler		
Chlorpromazine	2-4X10-25mg/gun-oral	C
Prochlorperazine	3-4X5-10mg/gun-oral	C
Prometazine	4-6X12,5-25mg/gun-oral	C
Trimethobenzamide	3-4X250mg/gun-oral	C
Ondansetron	2-3X8mg/gun-oral	B
Droperidol	6-8X0,5-2mg/gunİV-İM	B
Antihistaminik Antikolinerjikler		
Diphenhydramine	3-6X25-50mg/gun-oral	B
Meclizine	4-6X25mg/gun-oral	B
Dimenhydrinate	4-6X50-100mg/gun-oral	B
Motilite İlaçları		
Metclopramide	3X5-10mg/gun-oral	B
Kortikosteroid		
Metilprednisolon	3x16mg/gun-oral	C
Alternatif Tedavi		
Zencefil	1gr/gun-oral,4gun	

İV:intra venoz

İM:intra muskuler

2.7. PREGNANCY ASSOCIATED PLASMA PROTEIN-A (PAPP-A)

Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) 1974 yılında gebe kadınlarının kanında yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve plasenta kaynaklı olduğu düşünülen dört proteinden biri olarak izole edildi (6). Biyolojik fonksiyonu 25 yıl bilinmemesine rağmen kendisine hamilelerde Down sendromu taramasında kullanım alanı buldu (7). 1990'lı yıllarda pek çok laboratuvar çeşitli hücre kültürlerinde İnsulin-like growth factor binding protein-4 (IGFBP-4) karşı proteaz kabiliyeti olan bir protein bildirdi (8-10). Bu proteaz IGFBP-4 bölmek için İnsulin-like Growth Factor 1 veya 2 (IGF) gereksinim duymaktaydı. Lawrence ve ark. 1999'da IGF ye bağımlı IGFBP-4 proteazını insan fibroblast kültür ortamından izole edildiği ve PAPP-A olarak tanımlandığı bildirildi (11). Daha sonraları, PAPP-A'nın damar düz kasından, yumurtalıkta granülosa hücrelerinden, plasentada trofoblastlardan ve pek çok hücre tarafından sentezlenebildiği, yani yalnızca gebelik ile ilişkili olmadığı anlaşıldı (11, 86-89). İn vitro ve PAPP-A geni bloke fare çalışmaları IGFBP proteazının lokal IGF konsantrasyonunu ayarlama da önemli rolü olduğunu ima etmektedir (90).

2.7.1. PAPP-A geni

İnsanda PAPP-A geni 9q33.1 geninde lokalizedir. Farede 4. kromozomdadır (91).

İnsanda PAPP-A geni 200 kb DNA içerir. DNA 72 ile 1063 arasında nükleotid içeren 22 exon ile 705 nükleotid ile 32.5 kb DNA içeren 21 introndan oluşmaktadır. İlk sentezlenen PAPP-A 1626 amino asitten oluşmaktadır. Matür PAPP-A ise 1546 amino asitten oluşmaktadır. İlk sentezlenen proteinden 22 amino asitlik putative sinyal ve 58 amino asitlik pro-protein ayrılır (92-94). Pro-protein için herhangi bir fonksiyon tanımlanmamıştır. Ne PAPP-A'nın kıvrılması nede salgılanması ile ilgili gözükmemektedir (95).

PAPP-A'nın amino asit dizilimi dikkat çekici bir şekilde memelilerde benzerdir. İnsan PAPP-A'sı fare veya sıçanın ki ile amino asit benzerliği % 91'e yaklaşmaktadır (96). Diğer memelilerle mukayese edildiğinde PAPP-A kodlayan genin pek az bölümünde değişim mevcuttur (97). Fugu rubripes ve Tetraodon nigroviridis cinsi memeli olmayan

omurgalı balıklarda bu benzerlik oranı % 60 ve %50 dir. *Drosophila melanogaster* veya *Caenorhabditis elegans* gibi omurgasızlarda ise PAPP-A geni tespit edilememiştir.

2.7.2. PAPP-A bölümlerinin yapısı ve fonksiyonları

PAPP-A proteini 5 majör bölgeden oluşur. N terminal bölge, ilk 243 rezidüyü kapsar ve laminin alfa zincirinde 5 adet bulunan modüle benzeyen yapı içerdiğinden “Laminin G-like” bölge diye adlandırılır (98). Bu bölge neurexin, seks hormonu bağlayan globülin (SHBG), pentraxinler ve sialidaslar da bulunur (99). LG proteinleri kendi aralarında çok az benzer amino asit dizisi içerir fakat 14 döngü yapmış 2 beta tabakasının oluşturduğu LG katlantısı sayesinde tanınırlar. Dışa doğru çıkıntı yapan loplari sayesinde bu bölge protein, steroid ve glikan yapısında pek çok ligant bağlar. LG modül muhtemelen PAPP-A stabilize eder ve PAPP-A'nın aktivitesi için gereklidir. Daha sonraki majör bölge “metzincin proteolitik” diye adlandırılır ve PAPP-A'nın IGFBP bölmesinden sorumludur. Metzincinler 4 ayrı subgruba bölünürler fakat PAPP-A buların hiçbirine uymadığında Pappalysins diye adlandırılan 5. Subgrup tanımlanmıştır (100-102). Bu grupta IGFBP-5 proteazı PAPP-A2 de bulunur ve PAPP-A ile % 45 amino asit benzerliği mevcuttur (103). PAPP-A pappalysin-1, PAPP-A2 pappalysin-2 de denmektedir. Ulilysin de bu grubun üyesidir ve 3 boyutlu yapısı yeni tanımlanmıştır (104, 105). Ve bu üç boyutlu yapı PAPP-A daha iyi anlamamıza yardım edecektir. Üçüncü Majör bölge 593 ila 1134 rezüdüler arasındadır ve görevi bilinmemektedir. Dördüncü majör bölge Complement control proteindir (CCP) ve hücre yüzeyine bağlanmaktan sorumludur 5 adet globüler yapıdan oluşmuştur (106, 107). Son majör bölge C terminalidir ve ikisi metzincin proteolitik bölgede bulunan Lin-12/Notch repeats (LNRs) nin üçüncüsünü barındırır (97). LNR lerin kalsiyum bağlama özelliği vardır (108, 109).

2.7.3. Proteaz olarak PAPP-A

IGFBP-4, IGFlere karşı afinitesi yüksektir ve IGF bağlayarak onların IGF I reseptörle etkileşmesini engelleyerek hücre büyümesini önler ayrıca IGFBP lerinin de inhibitörüdür. PAPP-A, IGFBP-4 ortasından bölerek IGF lere olan afinitesini ciddi bir şekilde azaltır (9, 11, 86, 110-112). PAPP-A, IGFBP-4 bölebilmesi için IGF gereksinim duyar. Bu yardımda IGF II, IGF I'e nazaran daha potenttir (8, 9, 113). IGF II, PAPP-A'nın

kofaktörü değildir IGF II bağlayan IGFBP-4 bölünmeye daha yatkın hale gelmektedir (114).

Son çalışmalarda PAPP-A'nın IGFBP-2 ve IGFBP-5 de substrat olarak kullandığı gösterildi. İlk substratta IGF ihtiyaç duyarken ikincisinde ihtiyaç duymamaktadır. Bu farklılığın LRN modülleri sayesinde algılandığı sanılmaktadır (109). LRN modülü çıkarılan PAPP-A IGFBP-4 karşı preteolitik kabiliyetini yitirirken IGFBP-5 karşı bölme kabiliyetini korumaktadır. Enzimatik olarak aktif PAPP-A iki benzer üniteden oluşmaktadır. Ve bir ünitenin C terminali ile diğer ünitenin N terminali yan yana gelmektedir. Böylece C terminalindeki LNR3 ünitesi ile Metzincin proteolytic bölgedeki LNR1 veya LNR2 ünitesinin etkileştiği düşünülmektedir (109). Diğer metzincinslerde olduğu gibi PAPP-A kendisini bölebilmektedir. Bu bölme işlemi PAPP-A'yı 50 ve 150 kDa'lık iki parçaya ayırır. İkiye ayrılma LNR2 modülünün bulunduğu yerden olmaktadır (115).

2.7.4. İn vitro PAPP-A Regülasyonu

Tümör nekroz faktör (TNF) α ve interlekin (İL) 1- β gibi doku hasarına karşı salınan pro-inflamatuar sitokinler, insan fibroblastında PAPP-A yapımını uyarır (116). Sitokinlerle artırılan PAPP-A yapımı, nükleer faktör aktivasyonu ile ilişkilidir. TNF- α ve İL-1 β ile uyarılan PAPP-A yapımı; N-acetyl sistein gibi antioksidan maddelerle ön işleme tutulan İnsan fibroblastların da azaltılabilir. Muhtemelen proinflamatuar sitokinlerle meydana getirilen etkinin bir bölümü oksidatif stres ile ilişkilidir. TNF- α ve İL-1 β insan osteoblast kültüründe de PAPP-A yapımını uyarır (117). Fakat bu kültür ortamında PAPP-A yapımını en çok Transforming Growth factor (TGF)- β uyarır (110). IGF'lerin yanında TGF- β ve bu molekülle ilişkili olan bone morfometric proteins (BMPs) kemiğin büyümesine lokal olarak etki eden önemli faktörlerdir (118). TGF- β ile uyarılmış PAPP-A yapımı IGF mevcudiyetini IGFBP-4'den bölünmesi ile de kontrol eder ve kemik yapımını kolaylaştırır (110). İntra selüler cAMP miktarını artıran forskolin, prostaglandin E2 gibi maddelerde osteoblastlarda PAPP-A yapımını artırır (117). Bu durum Parathormonun (PTH) cAMP üzerinden etki etmesi ile kemikte IGF I ve IGFBP-4 sunumunu artırması oldukça dikkat çekicidir (119, 120).

Koroner arter düz kas hücresinde PAPP-A yapımı $\text{IL-1}\beta$, $\text{TNF-}\alpha$ ve de aterosklerotik plakla ilişkili olan IL-6 gibi sitokinlerce uyarılır. Koroner arter düz kas hücrelerini üzümlük kabuğu ve kırmızı şarapta bulunan bir polyphenol olan resveratrol ile karşılaştırdığımızda sitokin ile uyarılan PAPP-A yapımını ve IGFBP-4 bölünmesini azaltır.

Bu durum Fransızların aterosklerotik diyet ile beslenmelerine karşı beklenenden az koroner kalp hastalığı görülmesini yani “Fransız paradoksunu” açıklayabilir (121). Aynı zamanda PAPP-A koroner hastalıklarda yüksek bulunmasını ve bu yüksekliğinin neden kötü prognostik değer taşıdığını açıklayabilir.

2.7.5. İn vivo PAPP-A yapımının regülasyonu

İn vivo PAPP-A üretimi, ilk kez koroner anjioplasti yapılan domuzlarda çalışıldı (122). Bu modelde PAPP-A piki hasardan 7-28 gün sonra yani neointimal yapım fazına denk geldi. Buna benzer PAPP-A piki farede de vasküler hasar sonrası gösterildi (123). PAPP-A üretimi insan derisinin yaralanmasını takiben deri bağ dokusunda aktive olan makrofaj ve miyofibroblastlarda artar. Bu durumda PAPP-A epidermiste de artar (124). Bu bulgular PAPP-A'nın doku iyileşmesi ve şekillenmesinde lokal olarak önemli rol oynadığını gösterir. PAPP-A'nın kadınlarda ovumun folliküler gelişiminde, plasental büyüme ve fonksiyonlarda rol oynadığı bilinmektedir (117, 118, 125). PAPP-A ateroskleroz gibi kronik olaylarda da rol aldığı aterosklerotik plakta bulunan aktive makrofaj ve düz kas hücrelerinde gösterilmiştir (126, 127).

2.7.6. PAPP-A geni bloke fareler

PAPP-A'nın invivo rolünün tam olarak anlayabilmek için PAPP-A geni bloke fareler üretilmiştir (90). Bu fareler tabii hallerinin % 60-70 büyüklüğünde doğmuşlardır. Bu durum farede IGFBP-4 proteaz aktivitesinin tamamı olmasa da büyük kısmının PAPP-A tarafından sağlandığını düşündürmektedir. Bu farelerde kan dolaşımında IGF I oranında bir değişme tespit edilmesinin sebebi ise PAPP-A'nın lokal olarak iş gördüğü yani IGF'ler üzerine endokrin aktiviteden ziyade otokrin-parakrin aktivitesinin olduğu yönündedir.

PAPP-A geni bloklu fareler IGF II üretemeyen farelere oldukça benzer (128). Bu durum IGF II nin embriogenezisde optimal vücut gelişimi için öneme sahip olduğunu göstermektedir (129). Eğer PAPP-A, IGFBP-4'ü bölerek lokal IGF II konsantrasyonunu

artırıyor ise bu aktivitenin eksikliğinde IGF II sentezleyemeyen farelere benzer farelerin doğması gayet makuldür. Eğer P APP-A geni bloklu farelerde fetal delişim esnasında IGF II miktarını artırabilir isek bu fareleri normal yapılarında doğurabileceğiz. Farede IGF II H19 geninin promoter bölgesinin mutasyonu IGF II transkripsiyonunu artıracaktır. Bu fareleri PAPP-A bloklu fareler ile eşleştirerek. H19 mutasyonuna sahip PAPP-A geni bloklu fareler elde ettiğimizde, bu fareler normal boydadırlar (130). Bu bulgu embriogeneziste PAPP-A'nın IaGF II'nin konsantrasyonunu ayarlama anahtar rolü oynadığını göstermektedir. Aynı şekilde PAPP-A'nın doğum sonrasında IGF I konsantrasyonunu ayarlama önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Karotis arteri bağlanan fareler yaklaşık 28 gün sonunda bağlanan arter düz kasının intima doğru proliferasyon olması sebebi ile arter lümeni tama yakın tıkanır. Fakat aynı deney PAPP-A geni bloke farelerle yapıldığında fareler bu neointimal hiperplaziye dirençlidirler (123). Ayrıca bu farelerden alınan vasküler düz kas hücreleri in vitro ortamda IGFBP-4 mevcudiyetinde IGF I ile oluşturulan migrasyon ve proliferasyona dirençlidirler. IGF I önemli bir kemik büyüme faktörüdür. Osteoblast ve kondrositler PAPP-A sentezleyebilmektedirler (103, 105, 131, 132). PAPP-A geni bloke farelerde kemik kırıkları zor iyileşmektedir (133).

2.7.7. PAPP-A'nın klinik kullanımı

PAPP-A'nın tanımlanması ve izolasyonu sonrası ilk klinik çalışmalar plasental fonksiyonun bir indeksi olarak klinik kullanılabilirliğini ve düşük tehdi, ektopik gebelik ve diğer gebelik sonuçlarını öngörebilirliğini araştırmayı amaçladılar. 1990 dan bu yana PAPP-A'ya olan özel ilgi onun ilk trimester Down sendromu taraması ile olan ilişkisi üzerine yoğunlaşmıştır.

2.7.7.1. Spontan abortus ve PAPP-A

İki prospektif çalışma umut vaat edici sonuçlara ulaşmıştır (134, 135). Fetal kardiyak aktivite olmadığında maternal serum PAPP-A seviyesi azalır. Kalp atımı saptanması sonrası abortus olursa PAPP-A seviyeleri 10.persentilin altına iner. Anormal sonuçlar fetus daha canlı iken spontan abortusun klinik olarak ilerlemesinden haftalar öncesinde tespit edilmeye başlanır. Otörler gebelik proteinleri arasında sadece PAPP-A'nın düşük nedeniyle sonlandırılan gebeliklerle kan numunesi alındığı anda ultrasonik fetal kalp

aktivitesi olmayan gebelikleri ayırt edebileceğini bildirmişlerdir. Ruge ve ark. 7 ve 20. gestasyonel hafta arası fetal canlılığı ultrasonik olarak konfirme edilmiş vajinal kanama nedeniyle hastaneye başvuran 128 gebe yayınladılar (136). Normal kadınlara göre vajinal kanaması olanlarda serum seviyeleri çok düşüktü. Ancak daha sonra abortuslar dikkate alındığında başvuru anındaki anormal test sonuçlarının prediktif değerinin %18.7 olduğunu buldular. Seri ölçümler PAPP-A konsantrasyonlarında hem doğum yapan hem de abort yapanlarda tahmin edilen ondallıklarda PAPP-A artışı saptadılar. Böylece düşük tehdidi semptomları olanlarda başvuru anındaki anormal değerlerin prognozunu değerlendirilmesinde prediktif değeri azdır.

2.7.7.2. Ektopik gebelik ve PAPP-A

PAPP-A seviyeleri ektopik gebelikte azalır gibi gözükmektedir (Bischof et al, 1983). Extrauterin gebeliklerin %50 sinde PAPP-A seviyeleri intrauterin gebeliklerin normal seviyesinin 10 uncu persentilinden az idi ve geri kalanlarda periferik dolaşımda PAPP-A tespit edilememişti.

2.7.7.3. Preeklampsi ve PAPP-A

Lin ve ark. PAPP-A seviyelerinin preeklampsi vakalarında arttığını bildirdiler (137). Sonraki çalışmalar daha ağır preeklampsi vakalarında değişimin daha bariz olduğunu ve PAPP-A artışının hipertansiyon ve proteinüriyi öncelediğini buldular (138).

2.7.7.4. SGA fetüs ve PAPP-A

Birçok çalışmada düşük PAPP-A seviyeleri ile SGA fetüs arasında ilişki saptanmıştır (16). Bunun sebebi trofoblastların desiduaya invazyonunun regülasyonunda önemli rol oynayan IGF'lerin düşük PAPP-A seviyeleri ile salınımlarının azalması ile ilgili gibi gözükmektedir. IGF seviyelerinin azalması plasental perfüzyonun bozulmasına sebep olmaktadır (13).

2.7.7.5. Diabetik gebelik ve PAPP-A

PAPP-A seviyeleri plasental makrozomi ve daha kilolu yenidoğanlarla ilişkisine rağmen diabetik gebelerde diabetik olmayanlardan hafifçe ama önemsiz derecede daha

düşüktür (137). Pedersen ve arkadaşlarının çalışmalarında 8-14 hafta diabetik gebelerde önemli derecede PAPP-A düşüklüğü gözlemlenmiştir (138). Serum PAPP-A seviyeleri ile White klasifikasyonuna göre belirlenmiş DM ciddiyeti-süresi veya HbA1c'ye göre belirlenmiş ortalama kan değerleri arasında korelasyon bulunamamıştır. Ama fetal gelişimin normalden saptığının bilindiği bir durum olan maternal diabet ile komplike gebeliklerde PAPP-A ile doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon vardır. Diabetik annelerde ilk trimester PAPP-A seviyelerinin düşük olduğu ispatlanmıştır ve bu durum biyokimyasal taramaların sonuçlarının değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulmalıdır.

2.7.7.6. Çoğul gebelikler ve PAPP-A

Lin ve ark. geç gebelikte, ikiz gebeliklerde istatistiksel olarak yüksek PAPP-A seviyeleri buldular (139). Westergaard ve ark. gebeliğin ikinci yarısında ikiz gebelerde PAPP-A seviyesi tekizlerdeki benzer olduğunu ama %89-97'sinin 90. persentil üzerinde olduğunu bildirdiler (140). İlk trimester çoğul gebeliklerde PAPP-A ile ilgili daha az bilgi vardır. Brambati ve ark. (141) 1.5 MoM bulurken Spencer ve ark. (142, 143) PAPP-A seviyelerini tekizlerden 1.86 kat daha fazla buldular. Sonuç olarak çoğul gebeliklerde genelde artmış PAPP-A seviyeleri görülür ama hatırı sayılır oranda tekizlerdekiyle örtüşen konsantrasyonlar mevcuttur.

2.7.7.7. Konjenital anomalili gebelikler ve PAPP-A

2.7.7.7.1. Trisomi 21

Trisomi 21 (Down sendromu) etkilenen yenidoğanların uzun süre yaşayabildiği en sık görülen kromozom anormalliyedir. Trisomi 21' li gebelerin serumlarında seviyeleri anormal olarak yüksek ya da düşük bir çok madde gözlenmiştir. PAPP-A'nın önemi Down Sendromunun ilk trimesterde major biyokimyasal markerı olması nedeniyle giderek artmaktadır. Down Sendromlu fetus varlığında ilk trimester PAPP-A seviyesi ciddi oranda düşmektedir. Gebelik ilerledikçe normal ile Down Sendromlu gebelikler arasındaki PAPP-A farkı da giderek azalmaktadır. Bu nedenle PAPP-A Down Sendromu taraması için ikinci trimesterde marker olarak kullanılamaz (144).

Retrospektif ve vaka-kontrol çalışmaları 9 ile 13'üncü haftalar arası ölçüldüğünde PAPP-A ve serbest beta-human koryonik gonadotropinin potansiyel marker olarak öne çıktığı gözlenmiştir. 1995 de Wald ve arkadaşları multisentrik çalışmalarında PAPP-A ve serbest b-HCG 'nin birlikte yaş ile beraber kullanılmaları durumunda %5 yanlış pozitiflik ile %62 tarama hızına ulaştıklarını gösterdiler (145). Krantz ve ark. 22 down sendromlu 483 kontrol vakalı çalışmalarında %5 pozitiflikle %68 tarama oranı buldular (146). 9. ve 13. haftalar arası gebeleri inceleyen bir diğer prospektif çalışma PAPP-A ve serbest beta-HCG yaş ile beraber kullanılırsa etkilenmiş vakaların %5 yanlış pozitiflikle %56 oranında saptanacağını bildirdi (147). 1999'da Canick ve Kellner 563 Down sendromlu içeren 21 yayınlanmış çalışmanın sonuçlarına baz alarak Down sendromlu gebeliklerde median PAPP-A değerinin 0.4 MoM olduğunu gösterdiler (148). Cucle'nin metaanalizinde (Cucle and vanLith, 1999) ultrasonla nukal saydamlık (NT) ölçümü serbest beta-HCG ve PAPP-A ile kombine edilince saptama oranının %86' ya çıktığı ve dört marker serum profili ile %88 olduğu yayınlandı. Bundan yola çıkılarak ilk trimesterde NT ve biyokimya kombinasyonunun ikinci trimesterdeki sadece biyokimyasal taramadan daha sensitif olduğu bildirildi.

2.7.7.7.2. Trisomi 18

Trisom 18, Trizomi 21'den sonra en sık görülen otozomal trisomidir. Etkilenmiş gebeliklerin çok az bir kısmının canlı doğumla sonuçlandığı letal bir durum olarak belirtilir (149).

PAPP-A Trizomi 18' de Trizomi 21'den daha farklı davranıyor gibi görünmektedir. İlk trimesterde azalan ve ikinci trimesterde de azalmaya devam eden değerler gözlenmektedir (150-152). PAPP-A MoM değerleri 0.108 gibi ciddi oranda düşüktür. Medyan PAPP-A MoM değeri Trisomi 18 vakalarında gestasyonel yaş ile giderek azalır. 14-15 haftalarda medyan 0.185; 16-17 haftalarda 0.113 ve 18-19 haftalarda 0.072'dir (151). İkinci trimesterde Trizomi 18 taraması için bildirilen markerlar içinde en ayırteci olanı PAPP-A'dır. PAPP-A ve serbest beta-HCG kombinasyonu yaşla beraber %0.5 yanlış pozitiflikle vakaların %74 ünü saptayabilir (151).

2.7.7.7.3. Diğer kromozomal anormallikler

Düşük PAPP-A seviyeleri sadece Trizomi 18 ve 21’de değil ayrıca bazı diğer fetal anöploidlerde de gözlenmektedir (153). Brizot ve ark. trizomi 13 lerde PAPP-A MoM değerini 0.25 ve sex kromozomu anöploidilerinde 0.72 olarak düşük buldular (154). Yakın zamanlarda Spencer ve ark. PAPP-A ‘yı 0.248 ile trizomi 13 ile yakın değerler bulmuşlardır (142, 143). Maternal serum PAPP-A serbest beta-hCG ve NT ölçümünün yaş ile kombinasyonu trizomileri %0.5 yanlış pozitiflikle %90 oranında yakalayabilir. Trizomi 21’inkine benzer spesifik risk algoritmaları trizomi 13 için de ilk trimester tarama programlarına konulması gerektiği bildirilmiştir (142, 143).

Bersinger ve ark. Down sendromu ve diğer trizomilerde başlangıçta hem fetal hem de plasental biyosentetik aktivitenin azaldığını ama hCG, SP1 ve PAPP-A üreten plasentalın ikinci trimesterde cash up yaptığını ancak fetal markerlar olan AFP, Ue3’ün normal gebelik değerlerinden düşük kalmaya devam ettiğini öne sürdüler (155). Plasental markerların kana salınımı muhtemelen pasiftir. Büyük molekül olması ile karakterize PAPP-A yavaşça salınır bu nedenle trizomi gebeliklerin ilk trimesterinde bariz olarak düşüktür. Etkilenmiş ve etkilenmemiş gruplarda PAPP-A konsantrasyonu ilerleyen gebelik ve plasental kompenzasyon ile birbirine eşitlenir ama bu durum daha ufak moleküller olan hCG ve SP1’inkinden daha geç evrelerde olur. Trisomy 18’de, fetal gelişim geriliği sık bir bulgudur bu nedenle ikinci trimesterde düşük PAPP-A fetal ölümün habercisi olabilir (151). Brizot ve ark. trizomik gebeliklerde plasentada PAPP-A gen ekspresyonunu araştırdılar (156). Düşük serum PAPP-A seviyelerine rağmen trizomi 21 veya 18 ile etkilenmiş gebeliklerle kontroller arasında plasental doku PAPP-A mRNA ekspresyonu ve PAPP-A konsantrasyonu farkı bulunamamıştır. Ayrıca normal ve trizomik gebeliklerde plasental protein veya maternal serum PAPP-A konsantrasyonları ile plasental mRNA arasında ilişki yoktu. Brizot ve ark. trizomik gebeliklerde düşük PAPP-A seviyeleri protein salınım mekanizması, bozulmuş plasental transport veya modifiye serum PAPP-A stabilitesi gibi posttranslasyonel olaylara bağlı olabileceğini öne sürdüler (156).

2.7.7.8 Cornelia de Lange Sendromlu gebelikler ve PAPP-A

İnsanda plasental PAPP-A eksikliği Cornelia de Lange sendromuyla ilişkilidir. Bu sendrom inkomplet fetal gelişim ve akabinde deformiteleri içerir.

1983’de Cornelia de Lange sendromlu bebek doğuran bir gebede maternal PAPP-A eksikliği bildirildi (157). Akabinde plasentada yapılan immunohistokimyasal çalışmalar trofoblastik dokuda hiç PAPP-A bulamadı (157). Bu bulgular Aitken ve arkadaşları tarafından Cornelia de Lange sendromlu infant doğumu ile sonuçlanan 19 gebe ile yapılan çalışmada da doğrulandı (158). Bu sendromda düşük PAPP-A seviyelerinin nedeni bilinmemektedir. Aitken ve ark. konsantrasyon aralığı ve düşme miktarına bakarak PAPP-A’nın bu sendromda spesifik bir rolü olmadığını ama anne kanında ikinci trimesterde PAPP-A ölçümü yapılmasının bu sendromun prenatal tanısında ultrasonun yanında değerli olabileceğini öne sürdüler.

2.7.7.8. Akut koroner sendrom ve PAPP-A

PAPP-A’nın diğer umut vaat edici olduğu alan kardiyolojidir. Bayes-Genis ve ark. PAPP-A’nın akut koroner sendromların belirteci olabileceğini öne sürdüler (159). PAPP-A’nın aterosklerotik plaklarda ve rüptüre anstabil erode plakların extraselüler matriksinde bulunduğunu ama stabil plaklarda ifade olmadığını buldular. Serum PAPP-A seviyeleri myokard enfarktüsli hastalar ve anstabil anjinalılarda önemli ölçüde artarken stabil anjinalarda artmamaktaydı. Serum PAPP-A seviyelerinin hastaları plak instabilitesi gelişiminin başlarında saptayabileceğini öne sürdüler.

2.8. İNSAN KORYONİK GONADOTROPİN HORMONU (HCG)

İnsan koriyonik gonadotropin hormonu gebelik hormonu olarak bilinir. Glikoprotein yapısında (36,000–40,000 dalton molekül ağırlığında) olup insan hormonları arasında en yüksek (%30) karbonhidrat oranına sahip hormondur. Karbonhidrat bileşeni ve özellikle terminal sialik asit bölgesi hormonu katabolizmadan korur. İntakt hCG’nin plazma yarı ömrü 36 saattir.

hCG’nin biyolojik aktivitesi Luteinizan Hormon (LH) ile çok benzerlik gösterir. hCG plasentada üretilir ayrıca fetal böbrek ve diğer fetal dokularda da β subüniti veya intakt

hCG molekülü şeklinde üretilir (160). Birçok malign tümör özellikle trofoblastik neoplazmlar bazen büyük miktarlarda olmak üzere hCG üretir. Erkek ve gebe olmayan kadınlar da özellikle ön hipofizde olmak üzere çok düşük miktarda hCG üretilir. Ancak her zaman için idrarda ve kanda hCG tespit edilmesi gebelik yönünde değerlendirilir.

HCG molekülü α subüniti (92 aminoasit) ve β subünitinin (145 aminoasit) kovalent bağlanması ile oluşur. İn vitro ortamda ayrılabilen elektrostatik ve hidrofobik kuvvetler ile bir arada tutunurlar. İzole haldeki subünitler biyolojik olarak aktif olmadıklarından LH reseptörlerine tutunamazlar. hCG yapısal olarak LH, FSH ve TSH'ya benzer. Bu hormonların α subünitlerinin aminoasit dizilimi benzerdir.

hCG'nin α ve β zincirleri ayrı ayrı sentezlenir. 6. kromozomdaki tek bir gen hCG, LH, FSH ve TSH'nın α subünitlerini kodlar. 19. kromozomdaki yedi farklı gen ise β -hCG ve β -LH'yı kodlar (161).

hCG'nin hücrel üretimi gestasyonel zamana göre farklılık gösterir. 5. haftadan önce hem sinsityotrofoblast ve hem de sitotrofoblastlardan üretilir (162). Daha sonraki zamanda maternal serum seviyeleri kendi pik değerlerine ulaştığında hCG tama yakın sinsityotrofoblastlardan üretilir (163).

Maternal plazmada ve idrarda değişik formlarda hCG vardır. Bu formların bazıları enzimatik degradasyondan ve diğerleri de hücrel sentez ve işlem basamaklarındaki modifikasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu formlar biyoaktivite ve immünoreaktivite açısından büyük farklılıklar göstermektedir. Serbest β subünitlerin dolaşımdaki miktarı gebelik haricinde tespit edilemeyecek kadar küçüktür. Bu β subunit sentezinin hız kısıtlayıcı basamağından kaynaklanmaktadır. Serbest α subüniti maternal plazmada ve plasentada bulunur. Plazma seviyesi gebeliğin 36. haftasına kadar kademeli ama durmadan ilerler ve gebeliğin geri kalanında plato çizir. Bu özelliği ile tam hCG sentez hızı gebeliğin 8-10. haftalarında maksimum olduğu için α subünitinin plasental kütleyi yansıttığı söylenebilir. Ayrıca 10. haftada intakt hCG küçük bir miktarda bulunurken son trimesterde %30- 50 oranlarına ulaşır (164).

hCG dolaşımında yüksek oranda birbiriyle bağlantılı, çok sayıda test kitlerinde çapraz reaktiviteye sahip isoformlar şeklinde bulunmaktadır. Son adet tarihinden 60-80 gün sonra

100,000 mIU/mL ile en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşır. Maternal serum seviyesi gebeliğin 10.-12. haftasından sonra düşmeye başlar ve nadiren bu azalma başlangıcı 20. haftayı bulur. Sonraki gebelik haftalarında bu azalmış seviyelerde devam eder. Fetal kandaki hCG seviyeleri anne plazmasında olduğu gibidir. Fetal plazmadaki hCG seviyesi ise maternal plazmadakinin %3'ü kadardır. Gebelik sürecinde amniotik sıvıdaki hCG konsantrasyonu azalır. Terme yakın dönemde maternal plazma hCG seviyesinin 50 de biri seviyelerine düşer. hCG idrarda da değişik formlarda bulunur. İdrarda bulunan ana hCG formu terminal degradasyona uğramış olan β -Kore fragmentidir. Gebeliğin 10. haftasında en yüksek seviyesindedir.

İkinci trimesterde yüksek saptanan hCG seviyeleri Down Sendromunun belirtici olabilir ki bu tarama testi olarak kullanılabilir. Bu yükseklik normal gebelerdeki ile karşılaştırıldığında daha az matür plasentadan kaynaklanabilir. Bununla ilişkili olarak ektopik gebelikte ve spontan abortlarda hCG seviyeleri düşük bulunur.

hCG'nin en iyi bilinen biyolojik fonksiyonu progesteron üretimini devam ettirebilmesi için korpus luteumun kurtarılması ve korunmasıdır. Plazma hCG konsantrasyonu hCG ile uyarılmış korpus luteumun progesteron salınımı sona erdikten sonra en yüksek seviyesine ulaşmaktadır. Sürekli ve artan hCG üretimine rağmen progesteronun luteal sentezi 6. hafta gibi azalmaya başlar. hCG fetal testiküler testosteron sentezini uyarır. Bu uyarım hCG'nin en yüksek olduğu dönemde en yüksek seviyededir. Seksüel farklılaşmanın en kritik döneminde sinsityotrofoblastlarca salınan hCG fetal plazmada LH benzeri etki ile testiküler Leydig hücrelerinde erkek seksüel farklılaşmasını düzenler.

hCG maternal tiroid bezini uyarıcı etki yapar. Tiroid bezinde LH-hCG reseptörlerinin varlığı saptanmıştır (165). Maternal tiroidi uyarıcı etkisini hem LH-hCG reseptörlerini hem de TSH reseptörlerini uyarıcı etkisi ile yapar.

hCG korpus luteumdan relaksin hormon salınımını da düzenler (166). Myometrium ve uterin vasküler dokuda LH-hCG reseptörleri bulunmuştur. Bu bulgulara dayanarak hCG'nin uterin vasküler dilatasyonu ve myometrial düz kas relaksasyonunu düzenlediğine yönelik hipotezler ileri sürülmüştür (167).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak çalışmaya başlandı.

Bu çalışma retrospektif vaka-kontrol çalışması olarak planlandı. Çalışma grubu; Ocak 2010-Ekim 2012 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Hiperemesis Gravidarum tanısı alan 10-14 haftalık 54 gebeden oluşmaktayken, kontrol grubu ise normal gebelik takibi için polikliniğe başvuran, herhangi bir şikayeti olmayan 10-14 haftalık 54 gebeden oluşmaktaydı.

Özgeçmişlerinde tanısı konan gastrit, nefrolitiazis, kolelitiazis, gastroenterit gibi diğer kusma sebebi olabilecek hastalıkları olan gebeler, hipertiroidi tespit edilen gebeler ve çoğul gebeliği olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Gebelik haftaları SAT ve USG ölçümleri esas alınarak tespit edildi.

Gebelerin hemoglobin, hematokrit, TSH, fT3, fT4, AST, ALT değerleri ve kan grupları dosyalardan taranarak kayıt edildi. PAPP-A ve hCG değerleri ilk trimester prenatal tarama testinden, kayıtlardan taranarak, elde edildi. Plazma seviyeleri gestasyonel yaşa spesifik MoM değerleri ile ifade edildi.

Bu çalışmada özel istatistiksel paket program kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırılmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlarda anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

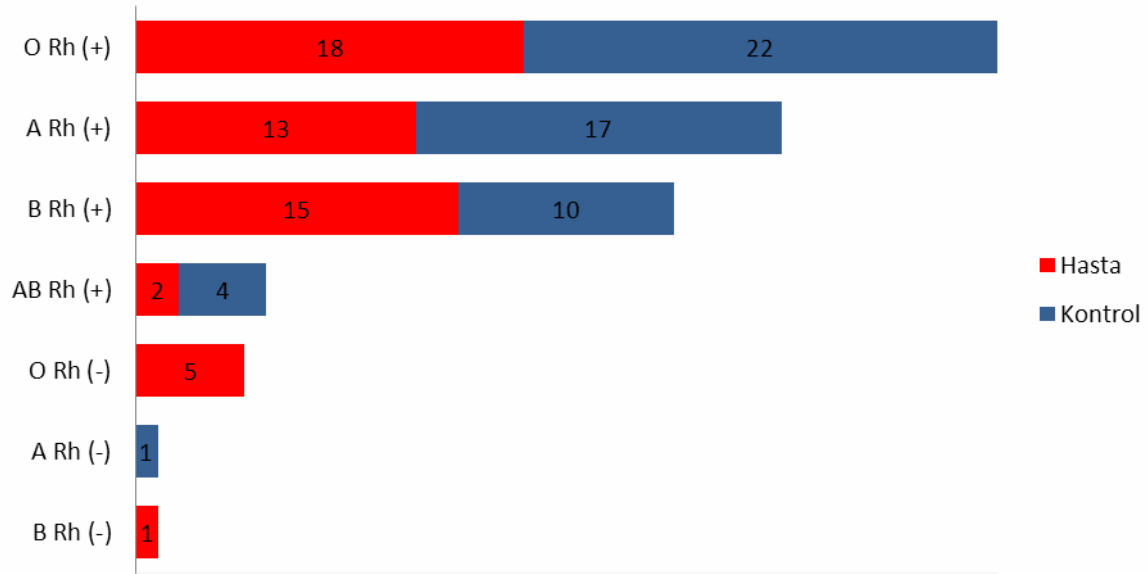
Araştırmamızda hiperemesis gravidarum tanısı alan 10-14 haftalık gebeler (çalışma grubu) ile normal gebelik takibi için polikliniğe başvuran, herhangi bir şikayeti olmayan 10-14 haftalık gebelerin (kontrol grubu) demografik özellikleri incelendiğinde çalışma grubunun yaş ortalaması $27,62 \pm 5,037$ yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması $28,33 \pm 5,051$ yıl idi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,283$).

TABLO - 3: Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları

	Min Yaş	Max Yaş	ORT $\pm$ SS
Hasta	16	36	$27,62 \pm 5,037$
Kontrol	20	38	$28,33 \pm 5,051$

* $p=0,283$

Çalışma grubunun kan grupları incelendiğinde en fazla 0Rh(+)’lik [18 gebe (%33,3)] ve 2.olarak BRh(+)’lik [15 gebe (%27,8)] bulundu. Kontrol grubunda ise benzer şekilde 0Rh(+)’lik [22 gebe (%40,7)] en fazla idi. 2.olarak 17 gebe (%31,5) ile ARh(+) ‘di. Fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,523$).



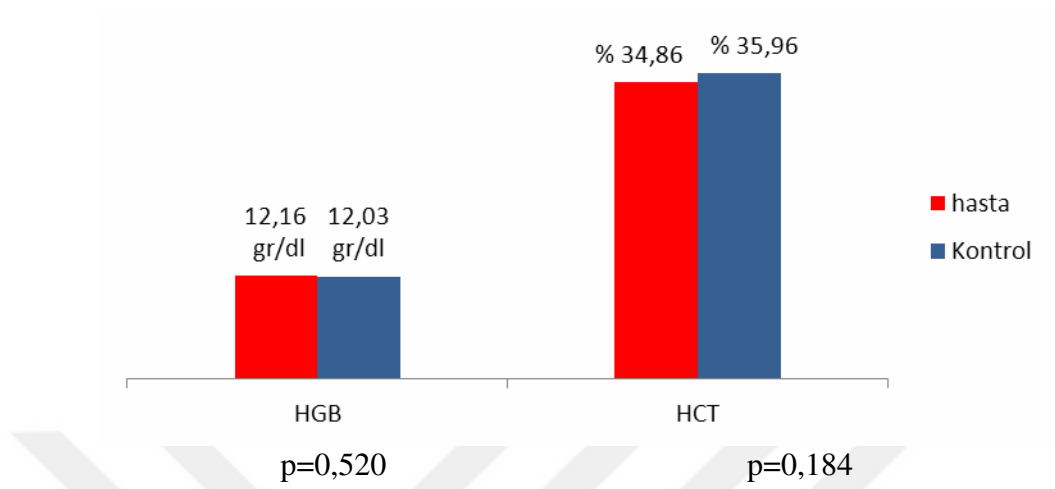
ŞEKİL - 1: Hasta ve kontrol gruplarının kan grubu dağılımı

TABLO - 4: Hasta ve kontrol gruplarının kan grubu dağılım yüzdeleri

Kan Grupları	Hasta	% Dağılım	Kontrol	% Dağılım
O Rh (+)	18	33%	22	41%
A Rh (+)	13	24%	17	31%
B Rh (+)	15	28%	10	19%
AB Rh (+)	2	4%	4	7%
O Rh (-)	5	9%	0	0%
A Rh (-)	0	0%	1	2%
B Rh (-)	1	2%	0	0%

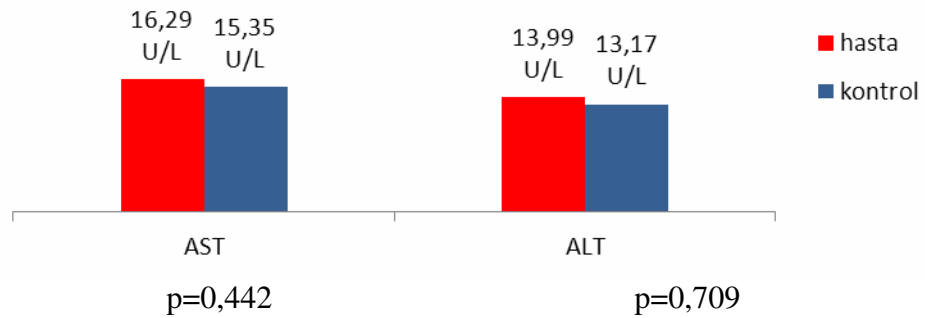
*p= 0,523

Çalışma grubunun hemoglobin değerleri ortalaması $12,16 \pm 1,172$ gr/dl, hematokrit değerleri ortalaması $\%34,86 \pm 5,367$ iken kontrol grubunun hemoglobin değerleri ortalaması $12,03 \pm 0,950$ gr/dl, hematokrit değerleri ortalaması $\%35,96 \pm 2,640$ idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,520$ $p=0,184$).



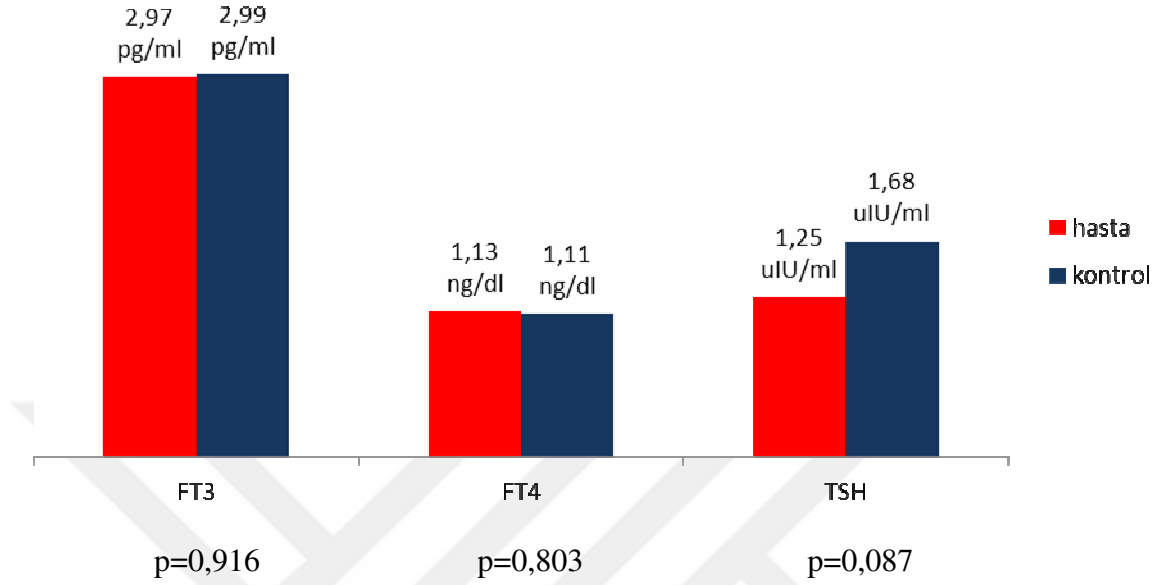
ŞEKİL - 2: Hasta ve kontrol gruplarının hemogram ve hematokrit değerlerinin ortalaması

AST ve ALT parametreleri incelendiğinde çalışma grubunda AST değerinin ortalamasının $16,29 \pm 5,102$ U/L, ALT değerinin ortalamasının $13,99 \pm 7,682$ U/L olduğu; kontrol grubunda ise AST değerinin ortalamasının $15,35 \pm 6,697$ U/L, ALT değerinin ortalamasının $13,17 \pm 13,635$ U/L olduğu görüldü. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,442$ $p=0,709$).



ŞEKİL - 3: Hasta ve kontrol gruplarının AST ve ALT değerlerinin ortalaması

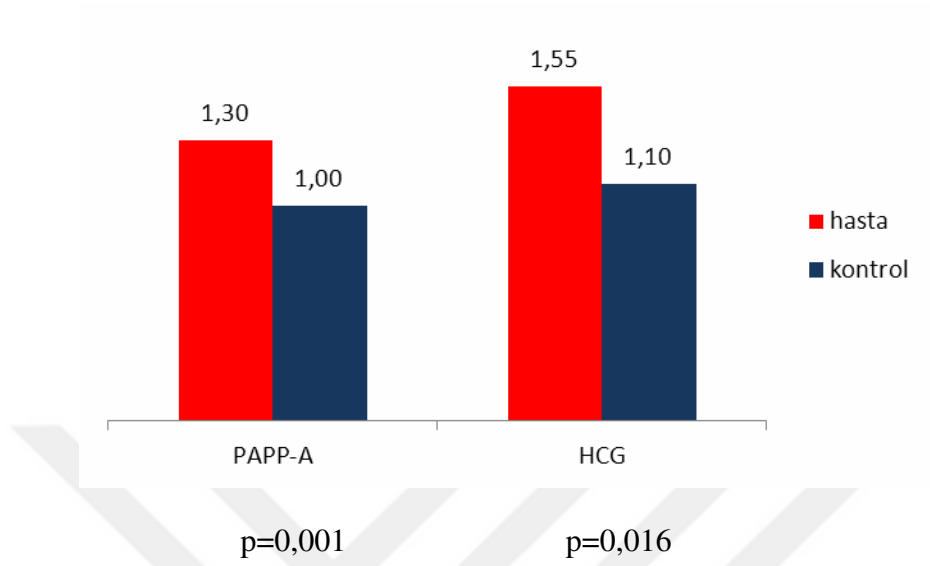
Çalışma grubunda fT3 ortalaması $2,97 \pm 0,945$ pg/ml, fT4 ortalaması $1,133 \pm 0,328$ ng/dl, TSH ortalaması $1,248 \pm 1,186$ uIU/ml iken kontrol grubunda fT3 ortalaması $2,99 \pm 0,346$ pg/ml, fT4 ortalaması $1,11 \pm 0,140$ ng/dl, TSH ortalaması $1,68 \pm 1,336$ uIU/ml idi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla $p=0,916$, $p=0,803$, $p=0,087$).



ŞEKİL - 4: Hasta ve kontrol gruplarının fT3, fT4 ve TSH değerlerinin ortalaması

Çalışma grubundaki gebelerin kontrol grubu ile kıyaslandığında daha yüksek medyan hCG MoM değerlerine sahip olduğu gözlemlendi. Kontrol grubunda hCG ortalaması $1,10 \pm 0,569$ iken çalışma grubunda $1,55 \pm 1,140$ idi. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,01$).

Benzer şekilde PAPP-A değerleri de çalışma grubundaki gebelerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı. Kontrol grubunda medyan PAPP-A MoM değerleri ortalaması $1,36 \pm 0,887$ iken çalışma grubunda $1,00 \pm 0,611$ idi ($p=0,016$).



ŞEKİL - 5: Hasta ve kontrol gruplarının PAPP-A ve hCG değerlerinin ortalaması

TABLO - 5: Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta(ort±ss)	Kontrol(ort±ss)	p
PAPP-A	1,36±0,887	1,00±0,611	0,016
HCG	1,55±1,140	1,10±0,569	0,010
HGB	12,16±1,172	12,03±0,950	0,520
HCT	34,86±5,367	35,96±2,640	0,184
AST	16,29±5,102	15,35±6,697	0,442
ALT	13,99±7,682	13,17±13,635	0,709
FT3	2,97±0,945	2,99±0,346	0,916
FT4	1,133±0,328	1,11±0,140	0,803
TSH	1,248±1,186	1,68±1,336	0,087

5. TARTIŞMA

Araştırmamızda Hiperemesis Gravidarum ile yüksek serum PAPP-A ve hCG arasında ilişki saptadık.

Hiperemesis Gravidarumun etiyolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Fakat hCG hiperemesis gravidarum gelişmesi ile ilişkili en muhtemel endokrin faktördür. Bulantı ve kusmaların hCG nin kanda pik yaptığı dönemlerde görülmesi, çoğul gebelikler ve gestasyonel trofoblastik hastalıklarda hiperemesis gravidarum insidansında artış olması bu teoriyi desteklemektedir (3-5).

Kauppila ve ark. (168) yaptıkları çalışmada 7-14 haftalık hiperemesis gravidarumlu gebelerde hCG seviyeleri normal gebelere göre anlamalı yüksek bulunmuştu.

Burmucic ve ark. (169) yaptıkları çalışmada ilk trimester sağlıklı gebelerle hiperemesis gravidarumlu hastalardaki idrar hCG atılımını kıyaslamışlar. Sonuç olarak hiperemesis gravidarumlu hastalardaki idrar hCG atılımını %86 oranında daha fazla bulunmuştur.

Goodwin ve ark. (170) yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre hiperemesis gravidarumlu gebelerde free β -hCG değerlerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.

Masson ve ark. (171) yaptıkları çalışmada hastaları 4 gruba ayırmışlardır. Asemptomatik gruba göre bulantısı olan grupta ve bulantı+kusması olan grupta hCG değerleri daha yüksek saptanmıştır. 4. grup olan hiperemesis gravidarum grubunda ise hCG değerleri asemptomatik gruba göre yüksek saptanmamıştır.

Tan ve ark. (172) yaptıkları çalışmada hCG nin hiperemesis gravidarumun şiddetini etkilediğini savunmuşlardır. Yüksek hCG seviyeleri ile hastanede uzun süre yatma arasında ilişki saptamışlardır.

hCG ile hiperemesis gravidarum arasındaki ilişkiyi savunan bu çalışmaların yanı sıra Panesar ve arkadaşları (173) gibi farklı yaklaşan çalışmalar da vardır. Panesar ve ark. yaptıkları tiroit hormonları ve hCG nin hiperemesis gravidarumlu hastalarda incelendiği çalışmada, hiperemesis gravidarum grubunda hCG değerleri yüksek saptanmasına rağmen lojistik regresyon analizleri sonrası fT4 ve sTSH anlamlı bağımsız değişkenlerken hCG' nin olmadığını saptamışlardır.

PAPP-A maternal plazmada yüksek konsantrasyonlarda bulunan plasenta kaynaklı bir proteindir (174). 1990'lı yıllarda insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-4 [İnsulin-like growth factor binding protein-4 (IGFBP-4)]'e karşı proteaz etkinliği olduğu tespit edilmiştir (175, 176). IGFBP-4'ü bölmek için insülin benzeri büyüme faktörü 1 [İnsulin-like growth factor (*IGF*)-1)] veya IGF-2'ye gereksinim duyar. PAPP-A damar düz kası hücreleri, over granülosa hücreleri, plasentada trofoblastlardan ve diğer pek çok hücre tarafından sentezlenebilir. Sadece gebeliğe özgü bir protein değildir (177, 178). IGFBP proteazının lokal IGF konsantrasyonunu ayarlama da önemli rolü olduğunu düşündüren çalışmalar vardır (179). IGFBP-4'ün IGF'lere karşı afinitesi yüksektir. IGF bağlayarak onların IGF-1 reseptörleriyle etkileşmesini engelleyerek hücre büyümesini önler. Tümör nekroz faktör (TNF) α ve interleükin (IL) 1- β pro-inflamatuar sitokinler olup insan fibroblastında PAPP-A yapımını uyarır (180). Bu sitokinlerle uyarılan PAPP-A yapımı; *N*-asetil sistein gibi antioksidan maddelerle ön işleme tutulan insan fibroblastlarında azaltılabilir. Sitokinlerle meydana getirilen etkinin bir bölümü oksidatif stres ile ilişkilidir.

Gebelikte serbest radikal aktivitesindeki artma ve antioksidan savunma sistemindeki bozulmaya bağlı lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres artar. Hiperemesis gravidarumlu gebelerde normal gebelere göre düşük antioksidan enzim aktivitesi ve oksidan strese artma bildirilmiştir (181-183). Hiperemesis gravidarumdaki oksidatif

stresteki artma ve antioksidan aktivitesindeki azalma PAPP-A ekspresyonunun yükselmesine sebep olabilir.

Derbent ve arkadaşları (184) da yaptıkları araştırmada, 115 hiperemesis gravidarumlu gebede, 1.trimester tarama programına katılan herhangi bir şikayeti olmayan 110 gebeye göre PAPP-A değerleri daha yüksek saptamıştır.

Çalışma grubundaki hasta sayısı artırılarak ve prospektif çalışmalar yapılarak çalışmamızın desteklenmesi gerekmektedir.



6. SONUÇ

Ocak 2010-Ekim 2012 tarihleri arasında hiperemezis gravidarum tanısı alan 10-14 haftalık gebeler ile normal gebelik takibi için polikliniğe başvuran 10-14 haftalık gebeler çalışmaya alındı. Hemogloblin, Hct, TSH, fT3, fT4, AST, ALT, PAPP-A, hCG değerleri, yaşları, ve kan grupları retrospektif olarak dosyalardan taranıp karşılaştırıldı.

Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında hemogloblin, Hct, TSH, fT3, fT4, AST, ALT değerleri ile yaşları ve kan grupları arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı.

Hiperemezis gravidarum tanısı alan gebelerde kontrol grubuna göre hCG ve PAPP-A değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu.

Pro-inflamatuvar sitokinler ile uyarılan PAPP-A yapımı antioksidan maddelerle azaltılabilir. Hiperemezis gravidarumlu gebelerde normal gebelere göre düşük antioksidan enzim aktivitesi ve oksidan strese artma bildirilmiştir. Bu bilgiler ışığında Hiperemezis gravidarumdaki oksidatif streste artma ve antioksidan aktivitesindeki azalma PAPP-A seviyesinin yükselmesine sebep olmaktadır.

Hiperemezis gravidarum gelişim mekanizmasını anlayabilmek için PAPP-A'nın gebelik fizyolojisindeki rolünü analiz eden, daha fazla hasta sayısı ile yapılan ve prospektif olarak planlanan çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Lacroix R, Easton E, Melack R: Nausea and vomiting during pregnancy: a prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 931-937
2. Fairweather DV: Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102: 135-137
3. Snell LH , Haughey BP , Buck G , Marecki MA. Metabolic Crisis Hyperemesis Gravidarum *J Perinat Neonatal Nurs.* 1998 Sep;12(2):26-37. Review.
4. Jarnfelt-Samsoie A. Nausea and vomiting in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1987 Mar;1(1):51-60.
5. Arısan , K. Gebelerin Küçük Şikayetleri. *Propedotik Kadın Doğum* , 2.baskı, İstanbul 1997 Nobel Tıp:304-5.
6. Lin TM, Halbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S, Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 118 (1974) 223–236.
7. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK, Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters, *N. Engl. J. Med.* 341 (1999) 461–467
8. Conover CA, Kiefer MC, Zapf J, Posttranslational regulation of insulin-like growth factor binding protein-4 in normal and transformed human fibroblasts: insulin-like growth factor dependence and biological studies, *J. Clin. Invest.* 91 (1993) 1129– 1137.

9. Durham SK, Kiefer MC, Riggs BL, Conover CA, Regulation of insulin-like growth factor binding protein 4 by a specific insulin-like growth factor binding protein 4 proteinase in normal human osteoblast-like cells: implications in bone cell physiology, *J. Bone. Miner. Res.* 9 (1994) 111–117.
10. Parker A, Gockerman A, Busby WH, Clemmons DR, Properties of an insulin-like growth factor-binding protein-4 protease that is secreted by smooth muscle cells, *Endocrinology* 136 (1995) 2470–2476.
11. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT ve ark, The insulin-like growth factor (IGF)- dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy associated plasma protein-A, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96 (1999) 3149–3153.
12. Resch ZT, Chen BK, Bale LK ve ark. Pregnancy-associated plasma protein A gene expression as a target of inflammatory cytokines, *Endocrinology* 145 (2004) 1124–1129.
13. Kirgegaard I. Uldbjerg N, Petersen OB, Topping N. Henriksen TB. 2010. PAPP-1, free beta-hCG, and early fetal growth identify two pathways leading to preterm delivery. *Prenat Diagn* 30: 956-963
14. Spencer CA, Allen VM, Flowerdew G, Dooley K, Dodds L. 2008. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn* 28: 1029-1036
15. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dallenbach R, ve arkadaşları 2009. Potential markers of preeclampsia-a review. *Reprod Biol Endocrinol* 14(7): 70-84
16. Smith GC, Shah I, Crossley JA, et al. 2006. Pregnancy-associated plasma protein A and alpha-fetoprotein and prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 107: 161–166.
17. Cevrioğlu A, Koçak İ. Hiperemesis Gravidarum. ed: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. 1.baskı. İstanbul: Güneş kitabevi, 2006: 619-626
18. Snell LH , Haughey BP , Buck G , Marecki MA. Metabolic Crisis Hyperemesis Gravidarum *J Perinat Neonatal Nurs.* 1998 Sep;12(2):26-37. Review.
19. Mori M, Amino N, Tamaki H, Miyai K, Tanizawa O. Morning sickness and thyroid function in normal pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1988;72:355-359.
20. Tareen A, Baseer A, Jaffry H, Shafiq M. Thyroid hormone in hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynecol.* 1995;21:497-501.
21. Jarnfelt-Samsoie A. Nausea and vomiting in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1987 Mar;1(1):51-60.

22. Kauppila A, Heikinheimo M, Lohela H, Ylikorkara O. HCG and pregnancy specific 31 glycoprotein in predicting pregnancy outcome and in association with early pregnancy vomiting. *Gynecol Obstet Invest.* 1984;18:49-53.
23. Samsioe G, Crona N, Enk L, Jarnfelt-Samsioe A. Does position and size of corpus luteum have any effect on nausea of pregnancy? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986;65:427-429.
24. Gill R, Bowes K, Kingma Y. Effect of progesterone on canine colonic smooth muscle. *Gastroenterology.* 1985;88:1941-1947.
25. Kauppila A. The function of the anterior pituitary and adrenal cortex axis in hyperemesis gravidarum. *Br.J.Obstet.Gynecol.* 1976;83:11.
26. Kuscü NK, Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. *Postgrad Med J.* 2002 Feb;78(916):76-9. Review.
27. Wolkind S, Zajicek E. Psycho-social correlates of nausea and vomiting in pregnancy. *J Psychosom Res.* 1978;22:1-5.
28. Uddenberg N, Nilsson A, Almgren P. Nausea and vomiting in pregnancy: Psychological and psychosomatic aspects. *J Psychosom Res.* 1971;15:269-276.
29. Palmer R. A psychosomatic study of vomiting of early pregnancy. *J Psychosom Res.* 1973;17:303-308.
30. Fitzgerald C. Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1968;102:135-171.
31. Baylis J, Leeds A, Challacombe D. Persistent nausea and food aversions in pregnancy. *Clin Allergy.* 1983;1:263-269.
32. Starks G. Pregnancy-induced hyperemesis: A reassessment of therapy and proposal of a new etiologic theory. *Mo Med.* 1984;81: 253-256.
33. Leylek OA, Toyakşi M, Erselcan T, Dokmetas S. Immunologic and biochemical factors in hyperemesis gravidarum with or without hyperthyroxinemia: *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47(4):229-34.
34. Emelianova S, Mazzotta P, Eiarson A, Karen G. Prevalence and severity of nausea and vomiting of pregnancy.
35. Stuijvenberg M, Schabort I, Labadarios D, Nel J. The nutritional status and treatment of patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1585-1591.

36. Schuster K, Bailey L, Dimperio D, Mahan C. Morning sickness and vitamin B⁶ status of pregnant women. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1985;39:75-79.
37. Lumeng L, Cleary R, Wagner R, Yu P, Li T. Adequacy of vitamin B⁶ supplementation during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 1976;29:1376-1383.
38. Jarnfelt-Samsioe A, Eriksson B, Leissner K, Samsioe G. Gallbladder disease related to use of oral contraceptives and nausea in pregnancy. *South Med J.* 1985;78:1040-1043.
39. Broussard Crystal N, Richter Joel E. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterology Clinics of North America* 1998;27(1):123-151
40. Van Thiel DH, Gavalier JS, Stremple. Lower esophageal pressure in women using sequential oral contraceptives. *Gastroenterology* 1976;71:232
41. Schulze K, Christensen J. Lower sphincter of the opossum esophagus in pseudopregnancy. *Gastroenterology* 1977 73;1082
42. Mathias JR, Clench MH. Relationship of reproductive hormones and neuromuscular disease of gastrointestinal tract. *Dig Dis* 1998;16:3-13
43. Schade RR, Pelekanos MJ, Tauxe VN. Gastric emptying during pregnancy *Gastroenterology* 1984;86: A1234
44. Davison JS, Davison MC, Hay DM. Gastric emptying in late pregnancy and labor. *J Obstet gynaecol Br Commonw* 1970;77:37
45. Macfie AG, Magides AD, Richmond MN. Gastric emptying in pregnancy. *Br J Anaesth* 1991;67:54
46. Koch KL, Stern RM, Vasey M. Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. *Dig Dis Sci* 1990;35:961
47. Riezzo G, Pezzola F, Darconza G. Gastric myoelectrical activity in the first trimester of pregnancy. Acute electrogastrographic study. *Am J Gastroenterol* 1992;87:702
48. Atanackovic G, Wolpin J, Koren G. Determinants of the need for hospital care among women with NVP. *Clin invest Med* 2001;24:90-3
49. Carroll C. Hyperemesis gravidarum. In: Rivlin ME, Martin RW, (eds) .*Manual of Clinical Problems in Obstetrics and Gynecology* 5th ed Philadelphia 2000 Lippincott 130-4
50. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD (eds) *Williams Obstetrics*, 21st ed. New York 2001 McGraw Hill chapter 48 :1275-6

51. Bovone S , Pernoll M. Normal Pregnancy and Prenatal Care. In: DeCherney AH, Nathan L (eds) . Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment 9th ed. New York 2003 McGraw Hill :195
52. Cunningham FG,Gant NF,Leveno KJ,Gilstrap LC,Hauth JC,Wenstrom KD (eds) Williams Obstetrics,21st ed. New York 2001McGraw Hill chapter 10 :242
53. Frigo P ,Lang C,Reisenberger K. Hyperemesis gravidarum associated with Helicobacter pylori seropositivity.. Obstet Gynecol 1998;91:615-617.
54. O'Connell MP, Poon P, Lindow SW, Robinson DW. Chronic hypokalemia secondary to Hyperemesis gravidarum . J. Obstet. Gynecol.1999 Sep;19(5):532
55. Usalan C, Ozarslan E. Hypotension and intractable vomiting in the first trimester of pregnancy. Postgrad Med. J. 1999 Oct;75(888):623-5.
56. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum . Clin. Obstet. Gynecol.1998;41:597-605.
57. Rosen T,Veciana M,Miller HS, Stewart L, Rebarber A,Slotnic N: A randomised controlled trial of nerve stimulation for relief of Nausea and vomiting. Obstet. Gynecol 2003;102:129-35.
58. Koch K, Creasy G, Dwyer A. Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. Dig Dis Sci:1990;35:8-14.
59. Quilan JD, Hill DA: Nausea and vomiting during pregnancy. American Family Physician. 2003;68:121-28.
60. Eliakim R,Abulafia O,Sherrer DM. Hyperemesis gravidarum:a current review. Am J Perinatol 2000;17:207-18.
61. Fairweather DV. Nausea and vomiting in pregnancy. Am J obstet Gynecol 1968;102:135
62. Depue RH, Bernstein L, Ross RK. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome and other maternal factors: Sero-epidemiologic study. Am J Obstet Gynecol 1987;156:1137-41
63. Gross S, Librach C, Cecutti A. Maternal weight loss associated with hyperemesis gravidarum: A predictor of fetal outcome. Am J Obstet Gynecol 1989;160:906
64. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. Obstet Gynecol 1985;66:612
65. Medalie JH. Relationship between nausea and/or vomiting in early pregnancy and abortion. Lancet 1997;2:117

66. Klebanoff MA, Mils JL. Is vomiting during pregnancy teratogenic? *Br Med J* 1986;292:724
67. Zhang J, Cai W. Severe vomiting during pregnancy: Antenatal correlates and fetal outcomes. *Epidemiology* 1991;2:454
68. Kalen B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study *Eur J Obstet Gynecol reprod Biol* 1987;26:291
69. Spruill SC, Kuller JA. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke's encephalopathy. *Obstet. Gynecol* 2002;99:875-78.
70. Gorbach JJ, Counselman FL, Mendelson MH. Spontaneous pneumomediastinum secondary to Hyperemesis gravidarum *J. Emerg. Med.* 1997;15:639-43.
71. Tekin B, Tanır M, Şener T, Hassa H. Wernicke's encephalopathy induced by Hyperemesis gravidarum associated with hyperthyroidism. *T. Klin. Jineköl. Obst.* 2002;12:171-3.
72. Bergin PS, Harvey P. Wernicke's encephalopathy and Central Pontine Myelinosis With Hyperemesis gravidarum. *BMJ*:1992;305:517-18.
73. Koch K, Kenneth L, Christine L. Nausea and vomiting during pregnancy. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2003;32:201-4.
74. Goodwin TM. Human chorionic gonadotrophin and Hyperemesis gravidarum. In :Koren G, Bishai R.(EDS) *Nausea and vomiting during pregnancy*. Transcontinental Inc.:2000. p.15-22.
75. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J: Vitamin B6 is effective therapy for Nausea and vomiting of pregnancy: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Obstet. Gynecol* 1991;78:33-6.
76. Siu SSS, Yip SK, Cheung CW, Lau TK: Treatment of intractable Hyperemesis gravidarum by ondansetron. *Eur J Obstet. Gynecol and Reprod Biol* 2002;105:73-4.
77. Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC: A pilot study of intravenous ondansetron for Hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet. Gynecol* 1996;174:1565-8.
78. Leathem A: Safety and efficiency of antiemetics used to treat Nausea and vomiting of pregnancy. *Clin Pharm.* 1986;5:660-8.
79. Harrington RA, Hamilton CW, Brogden RN, Linkewich JA, Romankiewicz JA, Heel RC: Methoclopramide: An updated review. *Drugs* 1983;25:451-94.

80. Safari HR, Fassett MJ, Alsulyman OM, Goodwin TM. The efficacy of methylprednisolone in the treatment of Hyperemesis gravidarum: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet. Gynecol* 1998;179:921-4.
81. Nelson-Piercy C, Fayers P, De Swiet M. Randomised double-blind placebo-controlled trial of corticosteroids for the treatment of Hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2001;108:9-15.
82. Yost NP, McIntire DD, Wians FH, Ramin SM, Balko JA, Leveno KJ: A Randomised/ double-blind placebo-controlled trial of corticosteroids for Hyperemesis due to pregnancy. *Obstet. Gynecol* 2003;102:1250-54.
83. Vaisman N, Kaidar R, Levin I, Lessing JB. Nasojejunal feeding in Hyperemesis gravidarum: a preliminary study. *Clin Nut* 2004;23:53-7.
84. Godil A, Chen YK. Percutaneous endoscopic gastrostomy for nutrition support in pregnancy associated Hyperemesis gravidarum and anorexia nervosa. *J Parenter Enter Nutr* 1998;22:238-41.
85. Ziehl-Frisk D, Jen KL, Rick J. Use of parenteral nutrition to maintain adequate nutritional status in Hyperemesis gravidarum. *J Perinatol* 1990;10:390-95.
86. Byun D, Mohan S, Yoo M ve ark, Pregnancy-associated plasma protein-A accounts for the insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-4 (IGFBP-4) proteolytic activity in human pregnancy serum and enhances the mitogenic activity of IGF by degrading IGFBP-4 in vitro, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86 (2001) 847–854.
87. Bayes-Genis A, Schwartz RS, Lewis DA ve ark, Insulin-like growth factor binding protein-4 protease produced by smooth muscle cells increases in the coronary artery after angioplasty, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21 (1999) 335–341.
88. Conover CA, Oxvig C, Overgaard MT ve ark. Evidence that the insulin-like growth factor binding protein-4 protease in human ovarian follicular fluid is pregnancy associated plasma protein-A, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84 (1999) 4742–4745.
89. Giudice LC, Conover CA, Bale L ve ark, Identification and regulation of the IGFBP-4 protease and its physiological inhibitor in human trophoblasts and endometrial stroma: evidence for paracrine regulation of IGF II bioavailability in the placental bed during human implantation, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87 (2002) 2359–2366.

90. Conover CA, Bale LK, Overgaard MT ve ark. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein-A: a critical growth regulatory factor during fetal development, *Development* 131 (2003) 1187–1194.
91. Pilz A, Woodward K, Povey S, Abbott C, Comparative mapping of 50 human chromosome 9 loci in the laboratory mouse, *Genomics* 25 (1995) 139–149.
92. Kristensen T, Oxvig C, Sand O ve ark Amino acid sequence of human pregnancy-associated plasma protein-A derived from cloned cDNA, *Biochemistry* 33 (1994) 1592–1598.
93. Haaning J, Oxvig C, Overgaard MT ve ark Complete cDNA sequence of the preproform of human pregnancy-associated plasma protein-A: evidence for expression in the brain and induction by cAMP, *Eur. J. Biochem.* 237 (1996) 159–163.
94. Boldt HB, Glerup S, Overgaard MT ve ark Definition, expression, and characterization of a protein domain in the N-terminus of pregnancy-associated plasma protein-A distantly related to the family of laminin G-like models, *Protein Expr. Purif.* 48 (2006) 261–273.
95. Overgaard MT, Haaning HJ, Boldt HB ve ark., Expression of recombinant human pregnancy-associated plasma protein-A and identification of the proform of eosinophil major basic protein as its physiological inhibitor, *J. Biol. Chem.* 275 (2000) 31128–31133.
96. Soe R, Overgaard MT, Thomsen AR ve ark. Expression of recombinant murine pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and a novel variant (PAPP-Ai) with differential proteolytic activity, *Eur. J. Biochem.* 269 (2002) 2247–2256.
97. Mazerbourg, Zapf J, Bar RS ve ark. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-4 proteolytic degradation in bovine, equine, and porcine preovulatory follicles: regulation by IGFs and heparin-binding domain-containing peptides, *Biol. Reprod.* 63 (2000) 390–400.
98. Deutzmann R, Huber J, Schmetz KA ve ark Structural study of long arm fragments of laminin: evidence for repetitive C-terminal sequences in the A-chain, not present in the B-chains, *Eur. J. Biochem.* 177 (1988) 35–45.
99. Rudenko G, Hohenester E, Muller YA, LG/LNS domains: multiple functions – one business end *Trends Biochem. Sci.* 26 (2001) 363–368.
100. Boldt HB, Overgaard MT, Laursen LS ve ark. Mutational analysis of the proteolytic domain of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): classification as a metzincin, *Biochem. J.* 358 (2001) 359–367.

101. Stocker W, Grams Baumann FU ve ark. The metzincins: topological and sequential relations between the astacins, adamalysins, serralysins, and matrixins (collagenases) define a superfamily of zinc-peptidases, *Protein Sci.* 4 (1995) 823–840.
102. Butler GS, Tam EM, Overall CM, The canonical methionine 392 of matrix metalloproteinase 2 (gelatinase A) is not required for catalytic efficiency or structural integrity, *J. Biol. Chem.* 279 (2004) 15615–15620.
103. Overgaard MT, Boldt HB, Laursen LS ve ark. Pregnancy-associated plasma protein-A2 (PAPP-A2), a novel insulin-like growth factor-binding protein-5 proteinase, *J. Biol. Chem.* 276 (2001) 21849–21853.
104. Tallant C, Garcia-Castellanos R, Seco J ve ark. Molecular analysis of ulilysin, the structural prototype of a new family of metzincin metalloproteases, *J. Biol. Chem.* 281 (2006) 17920–17928.
105. Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ, Notch signaling: cell fate control and signal integration in development, *Science* 284 (1999) 770–776.
106. Reid KB, Day AJ, Structure-function relationships of the complement components, *Immunol. Today* 10 (1989) 177– 180.
107. Soares DC, Gerloff DL, Syme NR ve ark. Large-scale modelling as a route to multiple surface comparisons of the CCP module family, *Protein Eng. Des. Sel.* 18 (2005) 379–388.
108. Aster JC, Simms WB, Zavala-Ruiz Z, ve ark. The folding and structural integrity of the first LIN-12 module of human notch1 are calcium-dependent, *Biochemistry* 38 (1999) 4736–4742.
109. Boldt HB, Kjaer-Sorensen K, Overgaard MT ve ark. The Lin12-notch repeats of pregnancy-associated plasma protein-A bind calcium and determine its proteolytic specificity, *J. Biol. Chem.* 279 (2004) 38525–38531. neighboring short consensus repeats, *J. Biol. Chem.* 277 (2002) 47225–47234.
110. Ortiz CO, Chen BK, Bale LK ve ark. Transforming growth factor- β regulation of the insulin-like growth factor binding protein-4 protease system in cultured human osteoblasts, *J. Bone Miner. Res.* 18 (2003) 1066– 1072.
111. Conover CA, Durham SK, Zapf J, Masiarz FR, Kiefer MC, Cleavage analysis of insulin like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 proteolysis and expression of protease-resistant IGF binding protein-4 mutants, *J. Biol. Chem.* 270 (1995) 4395–4400.

112. Jia D, Heersche JNM, Pregnancy-associated plasma protein-A proteolytic activity in rat vertebral cell cultures: stimulation by dexamethasone – a potential mechanism for glucocorticoid regulation of osteoprogenitor proliferation and differentiation, *J. Cell. Physiol.* 204 (2005) 848–858.
113. Irwin JC, Dsupin BA, Giudice LC, Regulation of insulin-like growth factor-binding protein-4 in human endometrial stromal cell cultures: evidence for ligand-induced proteolysis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80 (1995) 619–626.
114. Byun D, Mohan S, Kim C ve ark. Studies on human pregnancy-induced insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-4 proteases in serum: determination of IGF II dependency and localization of cleavage site, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85 (2000) 373–381.
115. Bergmann U, Tuuttila A, Stetler-Stevenson WG, Tryggvason K, Autolytic activation of recombinant human 72 kilodalton type IV collagenase, *Biochemistry* 34 (1995) 2819–2825.
116. Resch ZT, Chen BK, Bale LK ve ark. Pregnancy-associated plasma protein A gene expression as a target of inflammatory cytokines, *Endocrinology* 145 (2004) 1124–1129.
117. Conover CA, Chen BK, Resch ZT, Regulation of pregnancy-associated plasma protein-A expression in cultured human osteoblasts, *Bone* 34 (2004) 297–302.
118. Mohan S, Linkhart TA, Jennings JC, Baylink DJ. Identification and quantification of four distinct growth factors stored in human bone matrix, *J. Bone Miner. Res.* 2 (1987) 44–47.
119. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E, Cyclic AMP induces insulin-like growth factor I synthesis in osteoblast-enriched cultures, *J. Biol. Chem.* 265 (1990) 15353–15356.
120. Mohan S, Bautista CM, Wergedal J, Baylink DJ, Isolation of an inhibitory insulin-like growth factor (IGF) binding protein from bone cell-conditioned medium: a potential local regulatory of IGF action, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86 (1989) 8338–8342.
121. Conover CA, Bale LK, Harrington SC ve ark. Cytokine stimulation of pregnancy-associated plasma protein A expression in human coronary artery smooth muscle cells: inhibition by resveratrol, *Am. J. Physiol.* 290 (2006) C183–C188.

122. Bayes-Genis A, Schwartz RS, Lewis DA ve ark, Insulin-like growth factor binding protein-4 protease produced by smooth muscle cells increases in the coronary artery after angioplasty, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21 (1999) 335–341.
123. Resch ZT, Simari RD, Conover CA, Targeted disruption of the PAPP-A gene is associated with diminished smooth muscle cell response to insulin-like growth factor-I and resistance to neointimal hyperplasia following vascular injury, *Endocrinology* 147 (2006) 5634–5640.
124. Chen BK, Leiferman KM, Pittelkow MR ve ark. Localization and regulation of pregnancy-associated plasma protein A expression in healing human skin, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88 (2003) 4465–4471.
125. Sun IY, Overgaard MT, Oxvig C, Giudice LC. Pregnancy-associated plasma protein A proteolytic activity is associated with the human placental trophoblast cell membrane. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87,5235–5240
126. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT ve ark. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes, *N. Engl. J. Med.* 345 (2001) 1022–1029.
127. Sangiorgi G, Mauriello, Bonanno AE ve ark. Pregnancy-associated plasma protein-A is markedly expressed by monocyte-macrophage cells in vulnerable and ruptured carotid atherosclerotic plaques, *J. Am. Coll. Cardiol.* 47 (2006) 2201– 2211.
128. DeChiara TM, Efstratiadis A, Robertson EJ, A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting, *Nature* 345 (1990) 78–80.
129. Burns JL, Hassan AB, Cell survival and proliferation are modified by insulin-like growth factor II between days 9 and 10 of mouse gestation, *Development* 128 (2001) 3819–3830.
130. Bale LK, Conover CA, Disruption of insulin-like growth factor-II imprinting during embryonic development rescues the dwarf phenotype of mice null for pregnancy-associated plasma protein-A, *J. Endocrinol.* 186 (2005) 325–331.
131. Van de Velde E, Staquet MR, Breynaert R, Walbaum R, Saint Aubert P, Farriaux JP. L'adescendance des mères trisomiques 21 *J Genet Hum* 1973; 21:187.
132. Hourvitz A, Widger AE, Lopes Teixeira Filho F ve ark. Pregnancy-associated plasma protein-A gene expression in human ovaries is restricted to healthy follicles and corpora lutea, *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 85(2000)4916–4920.

133. Miller BS, Bronk JT, Nishiyama T ve ark. Absence of PAPP-A causes delayed fracture healing in mice, in: Proceedings of the 86th Endocrine Society Meeting, June 16–19, 2004, New Orleans, LA, p. 492
134. Westergaard JG, Sinosich MJ, Bugge M, Madsen LT, Teisner B, Grudzinskas J.G. Pregnancy-associated plasma protein A in predic- tion of early pregnancy failure. *Amer J Obstet Gynecol* 1983 b; 145: 67—69.
135. Westergaard JG, Teisner B, Sinosich MJ, Madsen LT, Grudzinskas JG. Does ultrasonic examination render biochemical tests obsolete in the prediction of early pregnancy failure. *Brit J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 77—83.
136. Ruge S, Pedersen JF, Sorensen S, Lange AP. Can pregnancy-associa- ted plasma protein A (PAPP-A) predict the outcome of pregnancy in women with threatened abortion and confirmed fetal viability. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69: 589—595.
137. Klopper A. Biological and clinical aspects of PAPP-A. 333—344. In: Grudzinskas JG, Teisner B, Seppala M (Eds): *Pregnancy Proteins*. Aca- demic Press Australia 1982.
138. Pedersen JF, Sorensen S, Molsted-Pedersen L. Serum levels of hu- man placental lactogen, pregnancy-associated plasma protein A and en- dometrial secretory protein 14 in first trimester of diabetic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 155—158.
139. Lin TM, Halbert SP, Spellacy WN, Berne BH. Plasma concentrati- ons of four pregnancy proteins in complications of pregnancy. *Amer J Obstet Gynecol* 1977; 128: 43 808—810.
140. Westergaard JG, Teisner B. Pregnancy associated plasma protein A in normal and abnormal late pregnancy. 345—354. In: Grudzinskas JG, Teisner B, Seppala M (Eds): *Pregnancy Proteins*. Academic Press Aus- tralia, 1982.
141. Brambati B, Macri JN, Tului L, Hallahan TW, Krantz DA, Alberti E. First trimester fetal aneuploidy screening: maternal serum PAPP-A and free beta hCG. 135—147. In: Grudzinskas G, Warfe RHT (Eds): *Screening for Down syndrome in the first trimester*. London, RCOG Press 1997.
142. Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free beta-hCG and PAPP-A, combined with fetal nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn* 2000; 20: 91—95.
143. Spencer K, Ong C, Skentou HW, Liao AH, Nicolaides K. Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000; 20: 411—416.

144. Berry E, Aitken DA, Crossley JA, Macri JN, Connor JM. Screening for Down's syndrome: changes in marker levels and detection rates between first and second trimester. *Brit J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 811—817.
145. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw AK. First trimester serum screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1995; 15: 1227—1240.
146. Krantz DA, Larsen JW, Buchanan PD, Macri JN. First trimester Down syndrome screening: free beta human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein A. *Amer J Obstet Gynecol* 1996; 174: 612—616.
147. Forest JC, Massé J, Moutquin JM. Screening for Down syndrome during first trimester: a prospective study using free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Clin Biochem* 1997; 30: 333—338.
148. Canic JA, Kellner LH. First trimester screening for aneuploidy: serum biochemical markers. *Semin Perinatol* 1999; 23: 359—368.
149. Carter PE, Pearn JH, Bell J, Martin N, Anderson NG. Survival in trisomy 18. *Clin Genet* 1985; 27: 59—61.
150. Bersinger NA, Leporrier N, Herrou M, Leymarie P. Maternal serum pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) but not pregnancy-specific beta-1-glycoprotein (SP1) is a useful second-trimester marker for fetal trisomy 18. *Prenat Diagn* 1999; 19: 537—541.
151. Spencer K, Crossley JA, Green K, Worthington DJ, Brownbill K, Aitken DA. Second trimester levels of pregnancy associated plasma protein-A in cases of trisomy 18. *Prenat Diagn* 1999 a; 19: 1127—1134.
152. Spencer K, Soute V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10—14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999 b; 13: 231—237.
153. Ochshorn Y, Kupfermanc MJ, Wolman I, Orr-Urtreger A, Jaffa AJ, Yaron Y. First trimester PAPP-A in the detection of non-Down syndrome aneuploidy. *Prenat Diagn* 2001; 21: 547—549.
154. Brizot ML, Snijders RJM, Bersinger NA, Khun P, Nicolaides KH. Maternal serum pregnancy associated plasma protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 918—922.

155. Bersinger A, Zakher A, Huber U, Pescia G, Schneider, H. A sensitive enzyme immunoassay for pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): a possible first trimester method of screening for Down syndrome and other trisomies. *Arch Gynecol Obstet* 1995; 256: 186—192.
156. Brizot ML, Hyett JA, Mckie AT, Bersinger NA, Rarzaneh F, Nicolaides KH. Gene expression of human pregnancy-associated plasma protein-A in placenta from trisomic pregnancies. *Placenta* 1996; 17: 33—36.
157. Westergaard JG, Chemnitz J, Teisner B, Poulsen HK, Ipsen L, Beck B, Grudzinkas JG. Pregnancy-associated plasma protein A: a possible marker in the classification and prenatal diagnosis of Cornelia de Lange syndrome. *Prenat Diagn* 1983 c; 3: 225—23.
158. Aitken DA, Ireland M, Berry E, Crossley JA, Macri, JN, Burn J, Connor JM. Second trimester pregnancy associated plasma protein A levels are reduced in Cornelia de Lange syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999; 19: 706—710.
159. Bayes-Genis A, Conover ChA, Overgaard MT, Bailey KRE, Christiansen M, Holmes DR, Virmani R, Oxvig C, Schwartz RS. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 2001; 345: 1022—1029.
160. Goldsmith PC, McGregor WG, Raymoure WJ, et al. Cellular localization of chorionic gonadotropin in human fetal kidney and liver, *J Clin Endocrinol Metab* 57(3),654-61,1983.
161. Miller-Lindholm AK, LaBenz CJ, Ramey J, et al. Human chorionic gonadotropin-beta gene expression in first trimester placenta, *Endocrinology* 138(12),5459-65,1997.
162. Maruo T, Matsuo H, Murata K, et al. Gestational age-dependent dual action of epidermal growth factor on human placenta early in gestation, *J Clin Endocrinol Metab* 75(5),1362-7,1992.
163. Beck T, Schweikhart G, Stolz E. Immunohistochemical location of HPL, SP1 and beta-HCG in normal placentas of varying gestational age, *Arch Gynecol* 239(2),63-74,1986.
164. Cole LA, Jacobs M, Isozaki T, et al. Screening for Down syndrome using urine hCG free beta-subunit in the second trimester of pregnancy, *Prenat Diagn* 17(12),1107-11,1997.
165. Tomer Y, Huber GK, Davies TF. Human chorionic gonadotropin (hCG) interacts directly with recombinant human TSH receptors, *J Clin Endocrinol Metab* 74(6),1477-9,1992.

166. Duffy DM, Hutchison JS, Stewart DR, et al. Stimulation of primate luteal function by recombinant human chorionic gonadotropin and modulation of steroid, but not relaxin, production by an inhibitor of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase during simulated early pregnancy *J Clin Endocrinol Metab* 81(6):2307-13,1996.
167. Kurtzman JT, Wilson H, Rao CV. A proposed role for hCG in clinical obstetrics, *Semin Reprod Med*,19(1):63-8,2001.
168. Kauppila A, Huhtaniemi I, Ylikorkala O. Raised serum hCG concentrations in hyperemesis gravidarum. *Br Med J*. 1979 June 23; 1(6179): 1670-1671
169. Burmucic R, Weiss PA. Hyperemesis gravidarum and excretion of chorionic gonadotropin in collected 24-hour urine. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1987 feb; 47(2): 111-2
170. Goodwin TM, Hershman JM, Cole L. 1994. Increased concentration of the free beta-subunit of human chorionic gonadotropin in hyperemesis gravidarum. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73: 770–772.
171. Masson GM, Anthony F, Chau E. 1985. Serum chorionic gonadotrophin (hCG), schwangerschaftsprotein 1 (SP1), progesterone and oestradiol levels in patients with nausea and vomiting in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 92: 211–215.
172. Tan PC, Tan NC, Omar SZ. Effect of high levels of hCG and estradiol on the severity of hyperemesis gravidarum. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47(2): 165-171
173. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Are thyroid hormones or hCG responsible for hyperemesis gravidarum? A matched paired study in pregnant Chinese women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:519-524
174. Lin TM, Halbert SP, Kiefer D, et al, Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins, *Am. J. Obstet. Gynecol* 118,223–236,1974.
175. Conover CA, Kiefer MC, Zapf J, Posttranslational regulation of insulin-like growth factor binding protein-4 in normal and transformed human fibroblasts: insulin-like growth factor dependence and biological studies, *J Clin Invest* 91,1129– 1137,1993.
176. Parker A, Gockerman A, Busby WH, et al, Properties of an insulin-like growth factor-binding protein-4 protease that is secreted by smooth muscle cells, *Endocrinology* 136,2470–2476,1995.

177. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT et al, The insulin-like growth factor (IGF)- dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy associated plasma protein-A, *Proc. Natl Acad Sci USA* 96,3149–3153,1999.
178. Giudice LC, Conover CA, Balel et al, Identification and regulation of the IGFBP-4 protease and its physiological inhibitor in human trophoblasts and endometrial stroma: evidence for paracrine regulation of IGF II bioavailability in the placental bed during human implantation, *J Clin Endocrinol Metab* 87,2359–2366,2002.
179. Conover CA, Bale LK, Overgaard MT et al, Metalloproteinase pregnancy-associated plasma proteinA critical growth regulatory factor during fetal development, *Development* 131,1187–1194,2003.
180. Resch ZT, Chen BK, Bale LK et al. Pregnancy-associated plasma protein A gene expression as a target of inflammatory cytokines, *Endocrinology* 145,1124–1129,2004.
181. Ustun Y, Engin-Ustun Y, Dokmeci F, Soylemez F. 2004. Serum concentrations of lipids and apolipoproteins in normal and hyperemetic pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 15: 287–290.
182. Guney M, Oral B, Mungan T. 2007. Serum lipid peroxidation and antioxidant potential levels in hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol* 24: 283–289.
183. Aksoy H, Aksoy AN, Ozkan A, Polat H. 2009. Serum lipid profile, oxidative status, and paraoxonase 1 activity in hyperemesis gravidarum. *J Clin Lab Anal* 23: 105–109.
184. Derbent A, Yanık F, Simavli S, Atasoy L, Ürün E, Kuşçu Ü, Turhan N. First trimester maternal serum PAPP-A and free β -HCG levels in hyperemesis gravidarum. *Prenat Diagn* 2011; 31: 450–453.