



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANIYE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**HİPEREMEZİS GRAVİDARUM TANILI GEBELERDE
SERUM OREXIN A DÜZEYLERİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gözde Konak

TIPTA UZMANLIK TEZ

İSTANBUL-2024



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**HİPEREMEZİS GRAVİDARUM TANILI GEBELERDE
SERUM OREXIN A DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. GÖZDE KONAK

Tez Danışmanı: Doç.Dr. İBRAHİM KALE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bize yol gösteren, hastalarla olan iletişimini örnek aldığım klinik şefimiz sayın hocam Prof. Dr. Murat Muhcu'ya,

Disiplini, klinik bilgi ve tecrübesi, hastalara olan yaklaşımıyla hepimize örnek olan, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum sayın hocam Doç. Dr. Ayşegül Özel'e,

Tez sürecinde her zaman desteğini gördüğüm, akademik ve klinik bilgilerini bizlere sabırla aktaran tez danışmanım Doç.Dr. İbrahim Kale'ye,

Hem jinekolojik onkoloji alanındaki uzmanlığı hem de cerrahi becerileriyle üzerimde büyük emeği olan, hekimliğini ve disiplinini örnek aldığım Doç. Dr. Cem Yalçinkaya'ya,

Uzmanlık eğitim sürecimde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bana cerrahiye öğreten bütün uzmanlarımıza,

Zorlu geçen asistanlık sürecini dostluğu ve desteğiyle kolaylaştıran başta Dr. Sabina Damirova olmak üzere eşkıdemlerime ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca varlığıyla bana huzur veren, desteğini asla esirgemeyen canım annem Hatun Gazioğlu'na, akademik ve sosyal başarılarıyla bana rol model olan ablam Dr. Saadet Konak Ünal'a, kendimi her zaman güvende hissettiren abim Muratcan Konak'a, sonsuz desteklerini her daim hissettiğim bana kardeş olan Cansu Konak, Özgür Ünal'a ve yaşam enerjilerim, en değerlilerim, yeğenlerim; Demir, Derin ve Yaman'a

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gözde KONAK

İSTANBUL-2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vi
GRAFİK LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. HİPEREMEZİS GRAVİDARUM.....	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	2
2.1.2. Risk Faktörleri	3
2.1.3. Etiyopatogenez	4
2.1.4. Klinik Bulgular	9
2.1.5. Tanı ve Laboratuvar Bulguları	11
Gastrointestinal sistem	13
Genitoüriner sistem	13
Metabolik nedenler	13
Nörolojik patolojiler	13
Gebelikte ilgili durumlar	13
Diğer.....	13
2.1.6. Tedavi.....	14
2.2. OREXIN A	21
2.2.1. Tanım ve Molekülün Yapısı	21
2.2.2. Orexin Reseptörleri	23
2.2.3. Orexin'in Fonksiyonları:	23
2.2.4. Orexinlerin Gebelikteki Rolü	26
3. MATERYAL VE METOD.....	27

3.1. Hasta Grubu ve Analiz	27
3.2. İstatistiksel Yöntem.....	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	37
7.KAYNAKLAR	38



KISALTMALAR

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists – Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Birliği

AKŞ: Açlık kan şekeri

ALT: Alanin aminotransferaz

AN: Anoreksiya Nervosa

AST: Aspartat aminotransferaz

BUN: Kan Üre Azotu

CRL: Crown rump length – baş popo uzunluğu

GERD: Gastroözefageal Reflü

GIS: Gastrointestinal sistem

Hcrt-1: Hipokretin 1

Hcrt-2: Hipokretin 2

HDL: High density lipoprotein – yüksek dansiteli lipoprotein

HEG: Hiperemesis gravidarum

Hg: Hemoglobin

H.Pylori : Helikobakter pilori

LC: Locus Coeruleus

LES: Alt özefagus sfinkteri

LDL: Low density lipoprotein – düşük dansiteli lipoprotein

mRNA: Messenger ribonucleic acid

MSS: Merkezi sinir sistemi

NPY1: Nöropeptid Y1

NREM: Non-Rapid Eye Movement

OXR1: Orexin 1 Reseptörü

OXR2: Orexin 2 Reseptörü

Plt: Platelet – trombosit

REM: Rapid Eye Movement

sT3: Serbest triiyoditironin

sT4: Serbest tiroksin

TSH: Tiroid stimulan hormon

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut kitle indeksi

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

β-hCG : Beta human chorionic gonadotropin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. HEG risk faktörleri

Tablo 2. Kılavuzlara göre HEG tanı kriterleri

Tablo 3. HEG ayırıcı tanı

Tablo 4. PUQE 24 skollama sistemi

Tablo 5. Tedavide yeri olan ilaçların gebelik kategorileri

Tablo 6. Gebelikte vitamin ve minerallerin önerilen günlük alım dozları

Tablo 7. HEG ve kontrol grubunun demografik veriler açısından karşılaştırılması.

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

Tablo 9. Her iki grubun kan alındığındaki gebelik yaşı, örnek alınan haftadaki VKİ ve Orexin A düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 10. Maternal Serum Orexin A konsantrasyonu ile HEG ile ilişkili parametreler arasındaki ilişki.

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. HEG klinik bulgular ve komplikasyonlar

Şekil 2 Orexin A ve Orexin B'nin Amino Asit Dizilimleri

Şekil 3 Orexin A'nın Dokulardaki Fonksiyonları

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Hormonların gebelik sürecinde değişimi

Grafik 2. HEG etyogenezinde rolü olduğu düşünülen hormonlar

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda hiperemesis gravidarum (HEG) tanısı almış olan gebelerde serum Orexin-A düzeylerini araştırmayı amaçladık.

Materyal – Metot: Vaka kontrol biçimindeki bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yapıldı. 7 ile 14. gebelik haftaları arasında hiperemesis gravidarum tanısı almış 44 gebe HEG grubunu oluşturdu. HEG grubu ile yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) ve gebelik haftasına göre eşleştirilmiş 44 sağlıklı gebe de kontrol grubunu oluşturdu. Her iki grup serum Orexin A düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Katılımcılardan alınan serum örneklerinde Orexin A düzeyleri Human Orexin A ELISA ticari kiti kullanılarak ELISA yöntemiyle çalışıldı. Her iki grup serum Orexin A düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: HEG grubu ve kontrol grubunun demografik veriler açısından benzerdi. Her iki grupta da hemoglobin, hematokrit, lökosit sayısı, LDL kolesterol, trigliserid, ALT, üre, kreatinin, TSH, T3, T4, Estradiol, progesteron düzeyleri benzer bulunmuştur ($p>0,05$). HEG grubunda AST düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). HDL ve total kolesterol düzeyleri ise HEG grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$, $p=0,006$, sırasıyla). Medyan Orexin A düzeyleri HEG grubunda 231,4 ng/L olarak tespit edilirken, kontrol grubunda 234,8 ng/L olarak bulundu ($p=0,940$).

Sonuç: Bu çalışmada HEG grubu ile kontrol grubunda serum Orexin A düzeyleri benzer bulundu. Katılımcı sayısı kesin bir sonuca varmak için oldukça az olmasına rağmen serum Orexin A'nın HEG gelişiminde rol almadığını düşünmekteyiz. Ancak bu bulgunun yapılacak olan geniş serili çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Bulantı, gebelik, hiperemesis gravidarum, iştah, kusma, orexin A

ABSTRACT

Objective: In our study, we aimed to evaluate the levels of Orexin-A molecules in maternal blood taken from pregnant women who have been diagnosed with hyperemesis gravidarum in our hospital.

Material and Method: This case-control study was conducted in the Obstetrics and Gynecology Clinic of Health Sciences University Ümraniye Training and Research Hospital. A total of 44 pregnant women diagnosed with hyperemesis gravidarum between 7 and 14 weeks of pregnancy formed the HEG group. Another 44 healthy pregnant women, matched with the HEG group by age, body mass index (BMI), and gestational age, formed the control group. Serum Orexin A levels were compared between the two groups. Orexin A levels in serum samples obtained from the participants were measured using the Human Orexin A ELISA commercial kit by the ELISA method. The two groups were compared in terms of serum Orexin A levels. Participants thyroid function tests, fasting blood glucose, hemogram values,

Results: The HEG group and the control group were similar in terms of demographic data. Hemoglobin, hematocrit, leukocyte count, LDL cholesterol, triglycerides, ALT, urea, creatinine, TSH, T3, T4, estradiol, and progesterone levels were found to be similar in both groups ($p>0.05$). AST levels were significantly higher in the HEG group compared to the control group ($p<0.001$). HDL and total cholesterol levels were found to be lower in the HEG group compared to the control group ($p<0.001$, $p=0.006$, respectively). The median Orexin A levels were 231.4 ng/L in the HEG group and 234.8 ng/L in the control group ($p=0.940$).

Conclusion: In this study, serum Orexin A levels were found to be similar between the HEG group and the control group. Although the number of participants was quite small to draw a definitive conclusion, we believe that serum Orexin A does not play a role in the development of HEG. However, this finding needs to be supported by larger-scale studies.

Key words: Appetite, hyperemesis gravidarum, nausea, pregnancy, orexin, vomiting

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperemezis gravidarum (HEG), gebeliğin 22. haftasının öncesinde başlayan şiddetli bulantı ve aşırı kusma ile tanımlanır (1). Bulantı ve kusma her zaman HEG olarak sınıflandırılmaz; gebeliğin erken döneminde en sık tanı konulan durumun bu olduğu bilinmektedir. HEG'nin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da hormonal faktörlerin ve bunların kombinasyonlarının rol oynayabileceği düşünülmektedir (2).

Gebelikte bulantı ve kusma, %70-80 oranında rapor edilen en yaygın şikayetler arasında yer alır. HEG ise, gebe kadınların yalnızca %0,3-2'sinde görülmektedir. Bu oranlar arasındaki fark, HEG'in tanı kriterleri üzerinde bir görüş birliği olmamasından kaynaklanabilir. Şikayetlerin gebeliğin 16. haftasından önce başlaması, besin ve sıvı alımını ciddi şekilde kısıtlayacak düzeye ulaşması ve buna bağlı olarak toplam vücut ağırlığının %5 veya daha fazlasının kaybedilmesi, HEG tanısını düşündürmektedir (1).

HEG tedavisinde farmakolojik ve nonfarmakolojik yaklaşımlar kullanılmaktadır. Farmakolojik tedavilerde öncelikle sıvı desteği sağlanması ve bulantı-kusma semptomlarının hafifletilmesi amacıyla çeşitli ilaçların kullanımı ön plandadır. Bu semptomatik tedavi yöntemleri, hastanın sıvı-elektrolit dengesinin korunmasını ve yaşam kalitesinin artırılmasını hedefler (3).

Orexin molekülü keşfedildiğinden beri hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Hem orexinlerin hem de reseptörlerinin merkezi sinir sistemi dışında periferik dokularda da üretildiği ve çeşitli fizyolojik görevleri ortaya konulmuştur (4). Özellikle uyku uyanıklık siklusu ve iştah kontrolü üzerine etkisi kanıtlanmış olan Orexin molekülünün; nöroendokrin sistem, kardiyovasküler sistem ve enerji metabolizması üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir (5). İştah merkezi olarak bilinen lateral hipotalamik alan, oreksinerjik liflerle uyarıldığında iştah artışı sağlanırken, bu bölgenin hasar görmesi durumunda iştah kaybı yaşanır.

Biz de bu çalışmamızda bulantı kusması olan ve iştah kaybı yaşayan HEG tanısı almış gebelerin serum Orexin seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna oranla daha düşük olup olmadığını görmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPEREMEZİS GRAVİDARUM

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

HEG, gebeliğin 22. haftasının öncesinde başlayan şiddetli bulantı ve aşırı kusma ile tanımlanır (1). Bulantı ve kusma her zaman HEG olarak sınıflandırılmaz; gebeliğin erken döneminde en sık tanı konulan durumun bu olduğu bilinmektedir. HEG'nin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da hormonal faktörlerin ve bunların kombinasyonlarının rol oynayabileceği düşünülmektedir (2). HEG teriminin ve bu hastalığın tıbbi tarihinin incelenmesi çok zordur çünkü bu terim ve hastalığın anlayışı zaman içinde büyük ölçüde gelişmiştir. Şu anda hyperemesis'e atfedilen semptomlar nedeniyle gerçekleşen maternal ölüm raporları çok eski tarihlere dayanmaktadır. Ancak tıbbi literatürde, Antoine Dubois'un, Napoleon Bonaparte ve ikinci eşi İmparatoriçe Marie Louise'nin danışman cerrahı ve başobstetrisyen olarak, hastalığı 1852 yılında tanımlayan ilk doktor olduğu belirtilmektedir (3). Bugün genellikle kabul gören ve en yaygın tanımlama, gebeliğin 16. haftasından önce ortaya çıkan, başka bir nedene bağlanamayan ilerleyici bulantı ve kusma ile birlikte ketonüri, %5'ten fazla kilo kaybı ve elektrolit dengesizliği gibi belirtilerdir (6). Bu tanımlama, Receiver Operating Characteristic, Alıcı işlem karakteristikleri (ROCG) kılavuzunda da desteklenmektedir. ROCG ve American College of Obstetricians and Gynecologists – Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Birliği (ACOG) tanımlamalarının yanı sıra, Windsor tanımı da önerilmiş olup daha esnek bir yaklaşım sunmaktadır. Windsor tanımı, HEG için 16. haftadan önce başlayan, bulantı ve kusma ile karakterize edilen ve günlük yaşamı ciddi şekilde etkileyen durumları kapsayan genel şartları içermektedir (7).

HEG terimi, gebeliğin şiddetli semptomlarını tanımlamak için kullanılır; bu semptomlar arasında en objektiflerinden biri gebelik öncesi vücut ağırlığının %5'ini aşan kilo kaybı da olmasıdır (8). Şiddetli semptomlar günlük yaşamı olumsuz etkileyebilir, anksiyeteye ve depresyona yol açabilir, iş performansını azaltabilir ve bazı hastalar için gebeliği sonlandırmayı veya ileriye dönük hamilelikten kaçınmayı düşündürebilir (9).

Bulantı ve kusma, Batı ülkelerinde ve şehirlerde daha yaygın görünürken, Afrika ve Asya'da daha az sıklıkla karşılaşılan bir durumdur (10). Genç ve ilk kez gebe kalan kadınlarda ileri yaş ve çok eşli bireylere göre bu semptomların daha sık görüldüğü düşünülmektedir (11). Tanı kriterlerinin net bir şekilde kabul görmemiş olması nedeni yapılan mevcut çalışma verilerinde tutarsızlık bulunmaktadır (12).

2.1.2. Risk Faktörleri

Gebeliklerin %80'inde bulantı ve kusma görülmesine rağmen, bu her zaman HEG tanısı almaz. HEG gelişimini etkileyen risk faktörlerini incelediğimizde, bu konu ile ilgili küçük örneklem gruplarıyla yapılan çalışmaların olduğunu görüyoruz. Risk faktörlerini maternal ve fetal olarak iki kategoriye ayırabiliriz (13). Maternal faktörler arasında demografik özellikler olarak genç anne yaşı, düşük sosyoekonomik düzey yer alır. Ayrıca, annenin komorbid hastalıkları arasında diyabet (pregestasyonel ve gestasyonel), hipertansiyon (pregestasyonel ve gestasyonel), tiroit ve paratiroid bezi bozuklukları, *Helicobacter pylori* (H. Pylori) enfeksiyonu, anemi, genetik yatkınlık, daha önceki gebelikte HEG öyküsü, multiparite, yüksek β -human koriyonik gonadotropin (β -HCG) düzeyleri ve düşük vücut kitle indeksi (VKİ) sayılabilir (13). Bunların yanı sıra annenin sigara kullanımının HEG geliştirme riskini arttırdığı (14), veya azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (10). Kız kardeşleri ve anneleri gebeliklerinde HEG tanısı almış kadınların gebeliklerinde HEG geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu da HEG'in genetik temeli olabileceğini göstermektedir (15).

Fetal faktörlere bakıldığında, dişi fetuslara gebe olan kadınlarda HEG riskinin daha yüksek olduğu görülmektedir (2). Ayrıca, çoğul gebeliklerde HEG gelişme riskinin yüksek olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır. Abortus ile sonuçlanan gebeliklerde, abortus öncesi dönemde HEG gelişme riskinin yüksek olduğu da öne sürülmektedir (13).

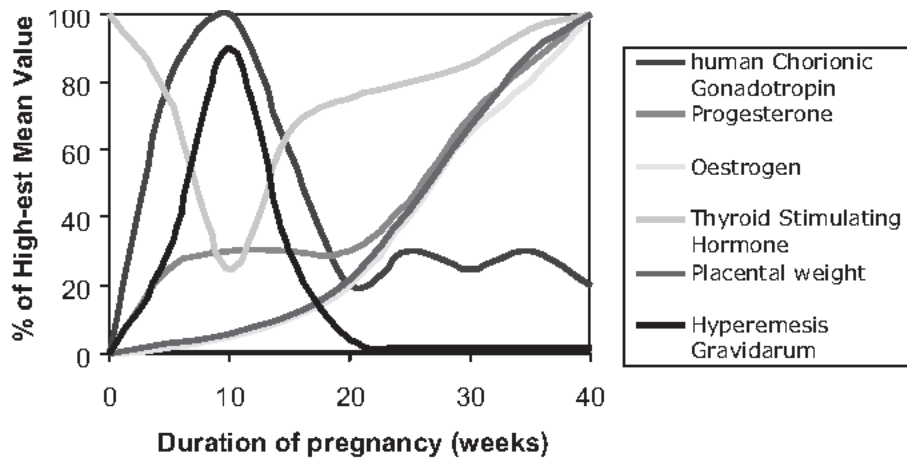
Tablo 1. HEG risk faktörleri (14).

Yüksek ilişkili risk faktörleri	Düşük ilişkili risk faktörleri
H. pylori VKİ Genetik predispozisyon Dişi embriyo Multiparite Önceki gebelikte HEG öyküsü Hipertiroidizm β-HCG	Depresyon Sigara

2.1.3. Etiyopatogenez

HEG etiyopatogenezi net olarak belirlenememiş olsada, güncel olarak araştırılan konular arasındadır. Genetik, endokrin ve gastrointestinal nedenlerle ilişkili olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Önceleri maternal psikiyatrik sebeplere bağlı olabileceği düşünülürken, artık fizyolojik nedenlerle bağlantısı daha çok araştırma konusu olmuştur. Tek bir sebebi olmayan bu hastalık multifaktöriyel olarak nitelendirilir (2).

2.1.3.1. Metabolik ve Endokrin faktörler



Grafik 1. Hormonların gebelik sürecinde değişimi (16).

2.1.3.1.1 Human koryonik gonadotropin (hCG)

Gebeliğin erken dönemlerinde, serum β -hCG konsantrasyonunun pik yaptığı dönem ile bulantı kusmanın en sık görüldüğü dönem benzer zamanlara denk gelmektedir. Bu durum, gebelikte bulantı-kusma ve HEG patofizyolojisinde β -hCG'nin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. β -hCG, bu etkiyi doğrudan beyindeki kusma merkezini uyararak gerçekleştirebileceği gibi, dolaylı olarak diğer hormonların (tiroid hormonları, estradiol) salgısını artırarak da yapıyor olabilir (17).

β -hCG serum konsantrasyonları birinci trimesterde zirve yapar ve bu dönem, genellikle HEG gözlemlendiği zamandır. Hiperemesis gravidarum hastalarında serum β -hCG seviyelerinin, bulantı ve kusma yaşayan diğer hamilelere göre daha yüksek olduğunun gözlemlenmesi ve semptomların, çoğul gebelikler ve hidatidiform mol gibi yüksek β -hCG seviyeleri ile ilişkili durumlarda daha şiddetli seyretmesi, bu hormonun olası etiyolojik rolünü desteklemektedir (18). Bununla birlikte, β -hCG seviyelerinin yüksek olduğu koriokarsinom gibi durumlarda bulantı ve kusmanın nadiren görüldüğü bilinmektedir (2). Bu gözlem dikkate alındığında, sadece belirli β -hCG izoformlarının HEG ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. β -hCG'nin farklı izoformlarının, yarılanma ömrü ve reseptör bağlanma kapasiteleri farklılık göstermektedir (19).

2.1.3.1.2. Östrojen

Yüksek östrojen düzeylerinin HEG ile bağlantılı olabileceği öne sürülmektedir. Oral kontraseptif kullanan kadınlarda bulantı ve kusma semptomlarının sık görülmesi bu hipotezi güçlendiren bir bulgu olarak değerlendirilmektedir. Bunun yanı sıra, östrojenin mide boşalmasını yavaşlatması ve bağırsaklardaki geçiş hızını düşürmesi de bir diğer etkisidir (3). Fakat bazı araştırmalar HEG hastalarında gastrointestinal motilite ve geçiş hızının beklenenden farklı olarak yavaş değil, hızlanmış olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, östrojenin HEG ile ilişkili rolünün daha düşük düzeyde olabileceği yönünde değerlendirilmesine yol açmaktadır (16).

2.1.3.1.3. Progesteron

Korpus luteumun hormonal aktivitesinin birinci trimesterde, yani HEG vakalarının en sık görüldüğü dönemde en yüksek olduğu göz önüne alındığında, araştırmacılar HEG ile progesteron seviyeleri arasında bir ilişki olup olmadığını

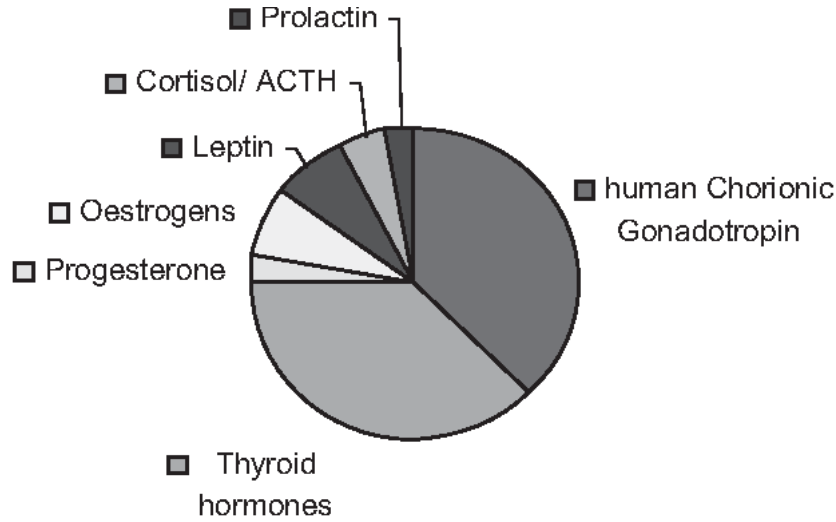
incelemişlerdir. Birçok araştırmacı, HEG hastalarında anormal serum progesteron seviyeleri bulmuştur. Jarnfelt-Samsioe'nin yaptığı literatür taramasında, erken gebelikte bulantı ve kusma yaşayan kadınlarda, seçili hormonlar arasında ölçülen progesteron seviyelerinin belirgin şekilde daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Buna karşılık, bazı araştırmacılar, gebelik haftasına göre eşleştirilmiş kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, nispeten küçük bir HEG hastası grubunda anlamlı derecede daha yüksek progesteron seviyeleri tespit etmişlerdir. Ancak, tüm araştırmacılar progesteron seviyesi ile bulantı veya kusmanın şiddeti arasında bir ilişki bulamamıştır. Örneğin, prospektif kohort çalışmalarında, bulantı ve kusma yaşayan kadınlarda progesteron tedavisi sonrasında semptomlarda belirgin bir iyileşme görülmediği rapor edilmiştir (16).

2.1.3.1.4. Tiroit hormonları

Gebeliğin ilk trimesterinde tiroid bezinin stimülasyonu sık karşılaşılan bir durumdur ve buna bağlı olarak tirotoksikoz da yaygın şekilde görülebilir (1). Tiroit stimulan hormon (TSH) ve β -hCG, aynı alfa alt birimine sahiptir. Bu benzerlik nedeniyle bazı hastalarda β -hCG, TSH reseptörleri ile çapraz reaksiyona girerek tiroksin (T4) hormonunun salgılanmasını uyarır ve serum TSH seviyesini baskılar. Gebeliğin ilk trimesterinde görülen hipertiroidizmin en yaygın nedeni de bu mekanizmadır (20). Yapılan çalışmalarda, HEG tanısıyla hastaneye yatırılan hastaların %30-60'ında T4 hormon konsantrasyonunun arttığı ve buna bağlı olarak TSH seviyelerinin baskılandığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, tiroid hormonlarının HEG üzerindeki etkisini ortaya koymaktadır. HEG olgularında semptomların azaldığı dönemlerde genellikle 20. haftada tiroid hormon seviyelerinin de korelasyon göstererek normale döndüğü belirtilmiştir (21).

2.1.3.1.5. Leptin

Leptinin, farklı sinyal yolları aracılığıyla vücut ağırlığını düzenlediği ve plasentadan da salgılandığı bilinmektedir (22). Bir randomize kontrollü çalışmada, HEG tanısı almış gebelerde leptin seviyelerinin düşük olduğu ve bir diğer açlık regülasyon hormonu olan nesfatin-1'in ise arttığı gözlemlenmiştir. Literatürdeki mevcut çalışmalar, açlık ve iştah ile ilgili hormonlar ile HEG arasındaki ilişkinin ilgi çekici olduğunu ve bu konunun daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyduğunu göstermektedir (23).



Grafik 2. HEG etyogenezinde rolü olduğu düşünölen hormonlar (16).

2.1.3.2. H. pylori ve gastrik faktörler

Helicobacter pylori (H. pylori), coğrafi faktörler, sosyoekonomik düzey ve aile öyküsü gibi etkenlere bağılı olarak değışkenlik gösteren, gram negatif bir basildir ve dünya genelinde yüksek oranda kolonizasyonu görölmektedir. Gebelerde de coğrafi faktörlere bağılı olarak kolonizasyon düzeylerinde değışkenlik gözlemlenmektedir (24). Birçok vaka-kontrol çalışması, HEG ile H. pylori enfeksiyonu arasında anlamlı pozitif bir ilişki göstermiştir (24). Ayrıca, Golberg ve ark. (2007) tarafından yapılan 14 vaka-kontrol çalışmasının sistematik incelemesinde, H. pylori enfekte hamile kadınlarda HEG prevalansının enfekte olmayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (25). Buna karşın, H. pylori ile dispepsi arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik yapılan çoğu çalışma, hastalığın klinik semptomları ile H. pylori enfeksiyonu arasında anlamlı bir korelasyon gösterememiştir (26). Sadece iki çalışma, CagA-pozitif H. pylori suşları ile gebelikteki gastrointestinal problemler arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Noyan ve ark. (2004) tarafından yapılan çalışmada, CagA-seropozitiflik ile gebelikte dispepsi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ancak, H. pylori seroprevalansı, dispeptik şikayetleri olan hamile kadınlarda biraz daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (27). Kuzey Amerika'da yapılan başka bir çalışmada, H. pylori'nin HEG patofizyolojisinde doğrudan bir rol oynamasa da, coğrafi olarak farklı oranlarda olmakla birlikte HEG ve H. pylori arasında yüksek derecede korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Aynı çalışmada, H. pylori tedavisinin gebelikte güvenli olduğu ve HEG ile komplike

gebeliklerde tedavinin faydalı olabileceği gösterilmiştir. Bu bulgular, 2015 yılında yayınlanan ACOG rehberinde de desteklenmektedir (25).

Gebelik sürecinde alt özefagus sfinkteri (lower esophageal sphincter, LES) basıncının düştüğü bilinmektedir. Östrojen ve progesteronun LES üzerindeki etkileri, bu basıncın azalmasına katkıda bulunan faktörler arasındadır ve gebelikte gastroözefageal reflü hastalığına (GERD) zemin hazırlamaktadır (28). LES basıncının azalması, yanma hissiyle birlikte gebelikte bulantı ve kusmayla kombine semptomlara neden olabilir. Antiasit tedaviler, bu semptomları hafifletebilir ve dolaylı yoldan bulantı ve kusmaları azaltabilir, bu nedenle bu tedaviler önerilmektedir (29).

2.1.3.3. Genetik faktörler

Daha önce yapılan çalışmalar, şiddetli bulantı ve/veya kusma veya hiperemesis gravidarum'dan etkilenen hastaların kadın akrabaları arasında hiperemesis gelişme riskinin arttığını göstermiştir. Bu bulgular, gebelikte bulantı ve kusma ile hiperemesis gravidarum için genetik bir bileşenin varlığını öne sürmektedir (30).

Literatürde GDF15 ve IGFBP7 genlerinin HEG patogenezinde rol oynayabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır (18). GDF15 geni, büyüme faktörü 15'i kodlayan genidir. Geniş bir örneklem grubunda yapılan genom ile ilişki çalışmasında (genome-wide association study - GWAS), GDF15'in hiperemesis gravidarum (HEG) patogenezinde genetik bir rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada, HEG semptomları bulunan hastalarda büyüme faktörü 15'in düzeylerinin anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir (31).

Area postrema, beyin sapında bulunur ve kusma ile ilgili sinyal iletimlerinin gerçekleştiği bölgedir. Aynı zamanda iştah ve besin alımını da düzenler ve vücuttaki kusma merkezini oluşturur. GDF15, bu bölgeye ulaşır, reseptörü olan GFRAL'a bağlanarak besin alımı isteğini, iştahı azaltır. HEG durumunda GDF15'in bulantı ve kusma üzerindeki etkileri tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olsa da, yüksek GDF15 düzeylerinin bu semptomlarla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (32). Başka bir çalışmada ise GDF15'in yanı sıra, IGFBP7 gen lokusuna yakın bir bölgede bulunan başka bir genin de HEG patofizyolojisinde rol oynayabileceği önerilmiştir. Bu gen lokusu, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 7'yi (IGFBP7) kodlamaktadır ve HEG'de düzeyinin artışının anlamlı olduğu bulunmuştur (33).

IGFBP7, uterin implantasyon ve desidualizasyonda görevlidir ve implantasyon sonrası düzeyleri GDF15 gibi artış gösterir. Kaşektik hastalarda biyobelirteç olarak kullanılan bu molekülün, HEG patofizyolojisi ile de yakından ilişkili olabileceği düşünülmektedir (34).

2.1.3.4 Serum Proteinleri

Bahsedilen risk faktorlerine ek olarak serumda dolaşan bazı proteinlerin HEG gelişiminde katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. 2022 yılında yayımlanan bir çalışmada, A Disintegrin ve Trombospondin Motifli Metalloproteinaz ailesinin bir üyesi olan ADAMTS-1 molekülünün serum düzeylerinin yüksek olmasının HEG ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (35). Başka bir çalışmada ise, yüksek serum Phoenixin-14 konsantrasyonlarının HEG gelişiminde rol oynayabileceği ifade edilmiştir (36). Uçar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum Spexin düzeylerinin HEG tanısı almış olan hastalarda daha yüksek olduğu ve bu molekülün HEG patofizyolojisinde rolü olabileceği ifade edilmiştir (37).

2.1.3.5. Diğer

HEG ve gebelikte bulantı ve kusmayı açıklamak için birkaç diğer teori daha öne sürülmüştür. Bu teoriler arasında spesifik besin eksiklikleri (örneğin, çinko, vitamin B6), lipid seviyelerindeki değişiklikler, otonom sinir sistemi değişiklikleri ve bağışıklık düzensizlikleri bulunmaktadır (38). Ayrıca, psikologlar bulantının depresyonun somatik bir semptomu olabileceğini belirtmişlerdir, ancak depresyon aynı zamanda şiddetli veya uzun süreli bulantıya bir reaksiyon olarak da ortaya çıkabilir (39).

2.1.4. Klinik Bulgular

Kusmanın eşlik ettiği veya etmediği bulantı genellikle gebeliğin 5-6. haftasında başlar, yaklaşık 9. haftada zirveye ulaşır ve genellikle 16-20. haftalarda azalır. Hastaların %60'ı, bulantının başlamasından altı hafta sonra asemptomatik hale gelir. Ancak, semptomlar hastaların %15-20'sinde üçüncü trimester boyunca devam ederken, %5'inde doğuma kadar sürmektedir (40).

Gebeliğin hafif bulantı ve kusmasının halk arasında "sabah bulantısı" olarak adlandırılmasına rağmen, semptomlar günün herhangi bir saatinde ortaya çıkabilir,

yalnızca akşam saatlerinde görülebilir ve genellikle (yaklaşık %80) gün boyunca devam eder (41).

Bulantı ve kusma, hastanın yaşam kalitesini ciddi şekilde etkiler. Bunun yanında maternal beslenmenin bozulması, daha riskli sonuçlara sebebiyet verebilecek komplikasyonların oluşmasına neden olabilir (32). Bunlardan en önemlisi nutrisyonel dengesizliklerdir. En sık olarak B1 vitamini (tiamin) eksikliği görülür. Bu durum Wernicke ensefalopatisi, ataksi, hızlı göz hareketleri ve mental durum değişiklikleri ile karakterizedir. Bunun yanı sıra, elektrolit bozuklukları da görülebilir. Bunlar genellikle hipokalemi ve hiponatremi şeklinde ortaya çıkar ve elektrokardiyogramda (EKG) anormalliklere yol açabilir (42). Dehidratasyon, HEG hastalarında sık karşılaşılan bir diğer önemli sorunlardan biridir. Dehidratasyon, hipokaleminin şiddetini artırır ve kardiyak aritmilere yol açabilir. Bu aritmiler, derinleşen hipokalemi ile birlikte ventriküler fibrilasyon ve kardiyak arrest gibi ciddi sonuçlara neden olabilir (43). Dehidratasyonun bir diğer sonucu, kan akımının yavaşlamasıdır. Bu durum tromboz ve emboli riskini artırabilir. Ayrıca, azalmış besin alımı, dehidratasyon ve elektrolit dengesizlikleri sonucunda kas güçsüzlüğü de gelişebilir (44).

Şiddetli HEG hastalarında barotravmaya bağlı özefagus yaralanmaları görülebilir. Bu hastalarda kusmanın yanı sıra hematemez de ortaya çıkabilir ve bu bulgu Mallory-Weiss sendromunu akla getirmelidir. Bu durum özefagus rüptürüne kadar gidebilir pnömomediastinum gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilir. Bunun literatürdeki ismi Boerhaave sendromudur (45).

HEG'in fetal etkilerine bakıldığında ortaya çıkan komplikasyonların temelinde beslenme yetersizliği ön plandadır. HEG tanısı almış gebeliklerde düşük doğum ağırlığı, SGA ve preterm doğum oranındaki artış gözlenmiştir. Şiddetli HEG vakalarında, özellikle B1 vitamini eksikliği sonucu Wernicke ensefalopatisi geliştirenlerde fetal ölümler görülebilmektedir (46).

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

HEG klinik bulgular ve komplikasyonlar (47)

2.1.5. Tam ve Laboratuvar Bulguları

Bulantı kusması olan gebelerde ilk değerlendirmede maternal kalp hızı, kan basıncı, kilo takibi, laboratuvar testleri, fetal kardiyak aktivite varlığı, fetus sayısı ve molar gebelik şüphesi açısından ultrason muayenesi gereklidir. Laboratuvar bulguları HEG tanı ve tedavisinde önemli rol oynar. İdrarda keton pozitifliği en sık karşılaşılan bulgudur. Bunun yanı sıra Kan Üre Azotu (BUN), Kreatinin ve Hematokrit değerlerinde yükselme beklenen bulgulardır. Elektrolit inbalansı nedeni hiponatremi ve hipokalemi de gelişebilir.

Ağır dehidratasyon durumunda hiperkloremik metabolik alkaloz ve metabolik asidoz da görülebilir. Protein alımı yetersiz hastalarda hipoalbüminemi görülür. Ayrıca, vitamin ve mineral eksiklikleri, özellikle B1 vitamini (tiamin), demir, kalsiyum ve folat eksiklikleri de sıkça gözlemlenmektedir (48).

HEG nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %50'sinde anormal karaciğer değerleri gözlemlenmektedir (49). En belirgin anormallik, serum aminotransferaz seviyelerindeki artıştır. Alanin aminotransferaz (ALT), genellikle aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerinden daha yüksek bir dereceye çıkar. Bununla birlikte, her iki enzim için seviyeler genellikle sadece hafif yükselir (50). Karaciğer enzim yüksekliğinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, hipovolemi, malnutrisyon ve laktik asidoz gibi etkenlere bağlı olabileceği düşüncesi mevcuttur. Bu enzim yükseklikleri genellikle kusmanın azalması ve hastalığın iyileşmesi sonucunda normale seviyelerine iner (51). Olguların %10-15 kadarında amilaz ve lipaz seviyeleri

yüksek olabilir. Bunun nedeni olarak bulantı kusmaya sekonder olarak artan tükürük salgısı olduğu düşünülmektedir (40).

Bulantı ve kusma şikayetleri ile başvuran hastalarda kilo kaybı, ketonüri varlığı ve gestasyonel haftanın HEG ile uyumlu olması tanıya yönelik önemli ipuçları sağlar. Ancak HEG tanısı koymak için bu bulguların mutlaka mevcut olması gerekmemektedir. Literatürde HEG tanısı konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Farklı kılavuzlar, tanı koyarken farklı semptomlar, parametreler ve ek kriterler önermektedir (8).

Tablo 2 Kılavuzlara göre HEG tanı kriterleri (52).

Kılavuz	Gerekli Kriter	Ek Kriter
RCOG Green Top Kılavuzu	• Uzun süren bulantı ve/veya kusma • 1. Trimesterde görülen • Başka bir nedene bağlanamayan	• %5 kilo kaybı • Elektrolit imbalansı • Dehidratasyon
ACOG Practice Kılavuzu	• Gebelikte persistan kusma	• Ketonüri • %5 kilo kaybı • Elektrolit imbalansı • Tiroid ve karaciğer anormallikleri
SOGC Clinical Practice Kılavuzu	• Gebelikte persistan kusma	• %5 kilo kaybı • Elektrolit imbalansı • Ketonüri

Belirtilen guidelinelerin dışında Windsor tanımlaması da kilo kaybı olmaksızın persiste bulantı kusmaları olan gebelere HEG tanısı koyulmasını kolaylaştırmıştır. Bu tanı yaklaşımına göre, kilo kaybı olup olmaksızın, 16. gebelik haftasından önce başlayan ve ilerleyici şekilde devam eden bulantı ve kusmalar, besin alımının azalması ve hastanın günlük yaşamını olumsuz etkileyen semptomlar, HEG tanısı için yeterli kabul edilmektedir (7).

HEG tanısı koymadan önce gebelikte bulantı kusmaya sebep olabilecek diğer nedenlerle ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Bu patolojiler; gastrointestinal sistem hastalıkları, metabolik veya endokrin bozukluklar, nörolojik patolojiler, genitoüriner sistem enfeksiyonları, ilaçlara bağlı bulantı ve kusma, molar gebelik gibi sıralanabilir (Tablo 3)

Tablo 3. HEG ayırıcı tanı (53)

Gastrointestinal sistem	Genitoüriner sistem	Metabolik nedenler
Gastroenterit Akalazya Gastroparezi Hepatit İntestinal obstrüksiyon Peptik ülser H.pylori Pankreatit Appandisit	Piyelonefrit Üremi Ovaryen torsiyon Böbrek taşları	Diabetik ketoasidoz Porfiria Addison hastalığı Hipertiroidizm Hipotiroidizm
Nörolojik patolojiler	Gebelikle ilgili durumlar	Diğer
Pseudotümör serebri Vestibüler lezyonlar Migren Tümörler	Akut yağlı karaciğer Preeklampsi	İlaçlar Psikiyatrik nedenler Enfeksiyonlar

2.1.6. Tedavi

HEG tedavisinde temel amaç, bulantı ve kusma semptomlarının giderilmesidir. Tedavi uygulanırken anne ve fetus açısından risklerin en aza indirgenmesi için fayda-zarar değerlendirmesi yapılması gereklidir. Tedavi yaklaşımını belirlemede, semptomların şiddetini, sürekliliğini ve ilerleyici olup olmadığını değerlendirmek amacıyla çeşitli skollama sistemleri kullanılır. Bunlar arasında en yaygın olanı, The Pregnancy Unique Quantification of Emesis (PUQE)-24 skollama sistemidir. Bu sistem, HEG hastalarında bulantı, kusma ve öğürme semptomlarını 24 saatlik periyotlarla değerlendirerek, semptomların şiddetini ve hastaların bu semptomlar nedeniyle yaşadığı fiziksel ve psikolojik etkileri objektif olarak değerlendirmemize olanak tanır (54). (Tablo 4)

SORU	1 PUAN	2 PUAN	3 PUAN	4 PUAN	5 PUAN
Son 24 saat içerisinde ne kadar süreyle bulantı hissiniz devam etti?	Hiç	1 saatten az	2-3 saat	4-6 saat	6 saatten fazla
Son 24 saat içerisinde kaç kez kustunuz?	Hiç	1-2 kez	3-4 kez	5-6 kez	7 ve daha fazla
Son 24 saat içerisinde herhangi bir şey yemeden kaç kez öğürme hissi yaşadınız?	Hiç	1-2 kez	3-4 kez	5-6 kez	7 ve daha fazla

Hafif tip: ≤6 puan Orta tip: 7-12 puan Ağır tip:13-15 puan

Tablo 4. PUQE 24 skollama sistemi (54)

PUQE-24 skrolama sistemine göre, hafif tipte HEG vakaları genellikle hastane yatışına gerek kalmadan basit diyet değışiklikleri ile tedavi edilebilir. Orta şiddetteki vakalarda ise destekleyici beslenme tedavisi gerekli olabilir. Semptomların iyileşmemesi durumunda antiemetik ilaçların kullanımı uygundur. Ağır formda HEG ise genellikle hastaneye yatış ve daha yoğun bir tedavi yaklaşımı gerektirir. Tedavi yöntemleri kesin sınırlarla belirlenmemekle birlikte, hastanın klinik durumuna, hekimin tercihlerine ve semptomların düzelme derecesine göre değışiklik gösterebilir (32).

Diyet ve beslenme tedavilerinin yanı sıra, hastaların semptomlarını hafifletmek amacıyla farmakolojik tedavi yaklaşımları da mevcuttur. Ancak bu tedavilerin ne zaman başlatılması gerektiği ve süresi konusunda net bir karar birliği bulunmamaktadır. Antiemetik ilaçlar ile birlikte B6 vitamini tedavisinin birlikte kullanımı, semptomların kontrolünde fayda sağlamaktadır (55). Oral alımı olmayan hastalarda intravenöz tedavi seçeneği endikedir.

HEG tanısı alan hastalarda semptomlara yönelik tedavilerin yanı sıra, replasman tedavileri de büyük önem taşır. Gebelik planlayan kadınlara, gebelik öncesinde hidrasyon ve vitamin ile mineral destekleri sağlamak, HEG tanısı almış olan hastalarda beslenme desteği ihtiyaını azaltabilir. Bu yaklaşımlar, hem gebelik öncesi hem de gebelik sürecinde hastanın genel sağlık durumunu iyileştirerek HEG semptomlarının yönetimine katkıda bulunabilir (6). Tedavi sürecinde, hastanın durumu ve semptomların seyrine göre karar alınmalıdır. Uygun tedavi uygulanan hastalarda genellikle 1 hafta içinde iyileşme gözlemlenmektedir. Semptomlar genellikle 16. gebelik haftasına kadar azalır ve çoğu vakada 20. haftada tamamen kaybolur (56).

2.1.6.1. Diyet ve yaşam tarzı değışiklikleri

Hastalarda mide bulantısını arttırabilecek aşırı mide doluluğunu önlemek amacıyla, yemekler ve atıştırmalıklar her 1-2 saatte bir, yavaş ve küçük porsiyonlar halinde tüketilmelidir. Özellikle açlık hissi oluşmadan önce veya acıktıkları anda beslenmek, bulantı semptomlarını hafifletmeye yardımcı olabilir(57) . Kahve, baharatlı, yoğun kokulu, yağ içeriği yüksek, asidik veya fazla tatlı yiyeceklerden kaçınılmalı; bunların yerine protein ağırlıklı, tuzlu, az yağlı, yumuşak veya kuru

atıştırıcılık ve yemekler tercih edilmelidir. Özellikle nane şekerleri yemek sonrası mide bulantısını hafifletmek için etkili olabilir. Bu tür besinler, sindirimi kolaylaştırarak mide bulantısı ve rahatsızlık hissini azaltabilir (58).

Diyet değişikliklerinin yanı sıra çevresel tetikleyicilerden kaçınmak, bulantı ve kusma semptomlarının azaltılmasında önemli bir rol oynar. Havasız odalar, güçlü kokular (örneğin, parfüm, kimyasallar, yiyecek kokuları, duman), yüksek sıcaklık, nem, gürültü, yanıp sönen ışıklar ve araç kullanımı gibi görsel veya fiziksel hareketler bu tetikleyiciler arasında sayılabilir. Ayrıca, hızla pozisyon değiştirmek, yeterince dinlenmemek veya uyku yetersizliği de semptomları şiddetlendirebilir. Bu faktörlerin kontrol altına alınması, gebelikte bulantı ve kusma semptomlarının hafifletilmesinde etkili bir müdahaledir (59).

Bazı ilaçlar, bulantı ve kusma yan etkileri nedeniyle HEG semptomlarını şiddetlendirebilir. Özellikle demir preparatları mide mukozasını irrite ederek bulantı ve kusmayı artırabilir. Bu nedenle, semptomlar kontrol altına alınmaya kadar demir preparatlarının kullanımına ara verilmesi önerilir, ancak folik asit kullanımına devam edilmelidir. Ayrıca, diğer vitamin takviyeleri de tolere ediliyorsa tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Hastalara bu takviyeleri daha rahat tolere edebilecekleri alternatif formlar sunulmalıdır; sıvı preparatlar ya da su ile alınan tabletler tolere edilemiyorsa, çiğnenebilir tabletler veya farklı farmasötik formlar tercih edilebilir (53). HEG hastalarında sıkça gözlenen hipersalivasyon, tükürüğün yutulması durumunda bulantı ve kusma isteğini artırabilir. Bu nedenle, fazla tükürüğün ağızdan atılması ve ağız hijyeninin korunması amacıyla düzenli aralıklarla ağızın durulanması, bulantı semptomlarının hafifletilmesi açısından faydalı bir müdahale olabilir (53).

Zencefil ve zencefil preparatlarının tüketiminin farklı toplumlarda bulantı ve kusmayı hafifletmede etkili olduğu ve HEG semptomlarının gerilemesine yardımcı olabileceği gösterilmiştir. Zencefilin antiemetik özellikleri, özellikle gebelikte güvenli bir alternatif olarak değerlendirilmektedir ve bu konuda çeşitli çalışmalar olumlu sonuçlar ortaya koymuştur (60). Zencefilin antiemetik etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da, seratonerjik 5-HT reseptör antagonisti etkisi gösterdiği, gastrointestinal motiliteyi düzenlediği ve gastrik asit salgısını azalttığı düşünülmektedir. Bu özellikleriyle, özellikle hafif dereceli HEG vakalarında

semptomların hafifletilmesinde tedavi edici bir rol oynayabileceği öne sürülmektedir(61) .

2.1.6.2. Farmakolojik tedavi

2.1.6.2.1 Piridoksin (B6 vitamini)

HEG hastalarında farmakolojik tedavi yaklaşımında en sık kullanılan ajanlar arasında vitamin B6 preparatları yer almaktadır. Randomize kontrollü çalışmalar, B6 vitamininin 10-25 mg doz aralığında 8 saatte bir kullanımının semptomları azalttığını göstermiştir. Özellikle, 25 mg B6 vitamininin 8 saatte bir oral alımı, 72 saat sonunda hafif vakalarda semptomların şiddetini azaltmakla kalmayıp, orta ve ağır dereceye ilerlemesini de durdurma potansiyeline sahiptir (62). Günlük önerilen maksimum dozu 200 mg/gündür. Bu doz, vitamin B6'nın etkili ve güvenli bir şekilde bulantı ve kusma semptomlarını yönetmek amacıyla kullanılmaktadır. 500 mg/gün'den fazla dozlarda kronik piridoksin alımı, duyuşal nöropati gibi yan etkilere yol açabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, tedavi sürecinde dozajın dikkatli bir şekilde ayarlanması önemlidir(63) . Vitamin B6, insan vücudunda 150'tan fazla enzimin katalizörü olarak işlev görür. Amino asitlerin, yağ asitlerinin, nükleik asitlerin, nörotransmitterlerin ve karbonhidratların metabolizmasında önemli bir rol oynar. Bu yüzden, nutrisyonel eksikliklerde yerine konması gerekir. HEG hastalarında da, eksikliğini gidermek ve tedaviye destek olmak amacıyla bu vitaminin kullanımı öngörülmektedir (64).

2.1.6.2.2. Piridoksin (B6 vitamini) ve Doksilamin

B6 vitamininin tek başına etkili olmadığı durumlarda, B6 vitamini ile birlikte doksilaminin kombine kullanımının semptomları azaltmada daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu kombinasyon, bulantı ve kusma tedavisinde daha iyi sonuçlar sağlamaktadır (65). Bu kombine preparat, 10 mg piridoksin HCl (Vitamin B6) ve 10 mg doksilamin süksinat içermektedir. Doksilamin, antihistaminik bir molekül olup, antiemetik etkisini histamin H1 reseptörlerini antagonize ederek gösterir (66). Kullanım sıklığı ve dozu değişkenlik gösterse de, 24 saat boyunca etkili olabilmesi için genellikle günde dört doz kullanımı önerilmektedir. İlacın etkisi sindirimden 4-6 saat sonra başlar. Bu nedenle, gece yatmadan önce iki doz, sabah bir doz ve öğlen bir doz şeklinde kullanım önerilmektedir. Gece dozu, sabah semptomlarını hafifletmeye

yardımcı olur; sabah dozu, öğlen semptomlarını kontrol altına alır; öğlen dozu ise akşam semptomlarını önler. Bu düzenleme, 24 saat süren bir etkinlik sağlar (67).

2.1.6.2.3. Antihistaminikler

Antihistaminikler indirekt bir şekilde etkilerini vestibüler sistemdeki kusma merkezini baskılayarak etki gösterirler. Doğrudan etkileri ise H1 muskarinik reseptörlerini bloke ederek antiemetik etki oluşturmalarına dayanır (68). Bunun dışında meklizin, dimenhidrinat ve difenhidramin de kullanılan ajanlardır.

Kılavuzlarda gebelik döneminde kullanımı için net bir doz belirtilmemekle birlikte önerilen dozajlar şu şekildedir:

- Difenhidramin: 25-50 mg oral yolla her 4-6 saatte bir, 10-50 mg intravenöz veya intramusküler olarak her 4-6 saatte bir,
- Meklizin: 25 mg oral yolla her 4-6 saatte bir,
- Dimenhidrinat: 50-100 mg oral veya rektal yolla her 4-6 saatte bir (68).

Antihistaminiklerin sık karşılaşılan yan etkileri asedasyon, ağız kuruluğu, baş dönmesi ve kabızlık olarak belirtilmiştir (69). 24 çalışmayı kapsayan ve 200 binden fazla kadının değerlendirildiği bir meta-analizde, antihistaminiklerin ilk trimesterde kullanımının güvenli olduğu belirlenmiştir (70).

2.1.6.2.4. Dopamin antagonistleri

Bu grupta Benzamidler (metoklopramid), Fenotiyazinler (prometazin ve proklorperazin) ve Butirofenonlar (droperidol) bulunmaktadır. Bu ilaçlar Gastrointestinal motilitenin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu ilaçların etkileri, dopaminerjik mekanizmaların rolüne dayanmaktadır. Dopamin reseptör agonistleri midede gastrik motiliteyi inhibe ederken, dopamin reseptör antagonistleri gastrik motiliteyi ve mide boşalmasını uyarak antiemetik etkiler oluşturur. D2 reseptörleri aracılığıyla dopamin, kusma sinyalini kusma merkezine iletir. Dopamin antagonistleri bu reseptörlerin etkinliğini azaltarak antiemetik etki sağlar ve aynı zamanda gastrik motiliteyi inhibe eden dopamin reseptörlerinin etkisini azaltarak mide boşalmasını hızlandırır, böylece bulantı ve kusma semptomlarının azalmasına yardımcı olur (71).

Prometazin, proklorperazin ve metoklopramid HEG’de kullanılan dopamin antagonistleridir. Metoklopramid, güçlü bir periferik D2 reseptör antagonistidir ve alt özefagus sfinkteri basıncını artırarak mide boşalma süresini kısaltarak bulantı ve kusma üzerinde tedavi edici etkiler gösterir (68). Kullanım ve dozajıyla ilgili rehberlerde kesin bir bilgi bulunmamakla birlikte, gebelerde de erişkin dozunda kullanılabileceği önerilmektedir. Her ülkenin farklı tedavi protokolleri uyguladığı göz önüne alındığında, bu ajanların tedavide ihtiyaç halinde ikinci seçenek olarak kullanılması önerilmektedir (72).

- Prometazin: 12.5-25 mg, her 4-6 saatte bir oral veya rektal yolla,
- Proklorperazin: 5-10 mg, günlük oral yolla veya 10-25 mg, her 6 saatte bir rektal yolla,
- Metoklopramid: 5-10 mg, her 6 saatte bir oral veya intravenöz yolla önerilmektedir (68).

2.1.6.2.5. Serotonin antagonistleri

Özellikle kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmaların tedavisinde etkili olan serotonin antagonistleri, bu etkisi nedeniyle gebelik bulantı ve kusmalarında da kullanılmaya başlanmıştır. Serotonin antagonistleri, santral ve periferik 5-HT enzim blokajı yoluyla etki gösterir. Bu blokaj, kemoreseptör trigger zonunda inhibisyona neden olarak bulantı ve kusmayı azaltır (68). HEG tedavisinde kullanılan serotonin antagonisti ondansetrondur fakat onun da kullanımı tartışmalıdır (73). Kullanım dozu olarak 8 saatte bir 4-8mg po veya iv olarak önerilmektedir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalar ondansetronun metaklopramide HEG tedavisinde belirgin bir üstünlüğü olmadığını göstermiştir (74). Ondansetron kullanımına ilişkin yapılan çalışmalarda, yarı damak-dudak ve ventriküler septal defekt riskinde artışa yol açabileceği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle, ondansetronun kullanımıyla ilgili kararların, semptomların şiddeti ve hastanın durumu dikkate alınarak, risk ve fayda değerlendirmesi temelinde verilmesi uygun görünmektedir (75).

2.1.6.2.6. Kortikosteroidler

Şiddetli HEG vakalarında kortikosteroidlerin kullanımı mevcuttur (68). Metilprednizolon 48mg/gün 2-3 gün şeklinde kullanılmaktadır. 3 gün sonunda tedavi durdurulmalıdır (76). Steroidlerin ilk trimesterde kullanımının teratojenik etkiler oluşturabileceği ve yarık damak-dudak riskini 3-4 kat artırabileceği bilinmektedir. Bu nedenle, steroidlerin tedavide kullanılmasının, risk ve fayda değerlendirmesi yapılarak yalnızca şiddetli HEG vakalarında tercih edilmesi daha uygun bulunmaktadır (77).

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

Tablo 5 Tedavide yeri olan ilaçların gebelik kategorileri (74) .

2.1.6.3. Nutrisyon ve replasman tedavileri

Destekleyici tedavilerin amacı, dehidratasyonu ve elektrolit inbalansını gidermektir. Bu bağlamda, salin, laktatlı Ringer solüsyonu birlikte kullanımı önerilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, %5 dekstroz solüsyonunun bulantı ve kusma semptomlarını arttırabileceğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, %5 dekstroz solüsyonu yerine salin ve laktatlı Ringer solüsyonu kombinasyonunun tercih edilmesi daha uygun olabilir (3).

Serum elektrolit düzeyi mutlaka kontrol edilmeli eksiklik durumunda özellikle sodyum, potasyum, magnezyum, fosfat minerallerinin uygun dozajda replasmanı yapılmalıdır. Wernicke ensefalopatisi riski nedeniyle tedaviye 100mg/gün Tiamin eklenmesi uygundur. Uzamış hospitalizasyon süresi ve oral beslenme yetersizliğinin mevcut olduğu durumlarda parenteral nütisyon tedavileri denenmelidir (78).

Nutrient	Recommended Daily Allowance
Calcium	1000 mg/d ages 19 and older
Iron	27 mg/d
Folate	600 mcg/d
Vitamin D	600 IU/d
Thiamin	1.4 mg/d
Niacin	18 mg/d
Riboflavin	1.4 mg/d

Tablo 6 Gebelikte vitamin ve minerallerin önerilen günlük alım dozları (2).

2.1.6.4. Akupunktur, akupresür ve diğer tedaviler

Akupunktur ve akupresürün bulantı ve kusmayı azalttığını kanıtlayan yeterli veri bulunmamaktadır. Fakat, bu yöntemlerin zararsız olması ve etkin plasebo etkisi göz önüne alındığında, hasta isteğine göre denenebileceği belirtilmektedir (38).

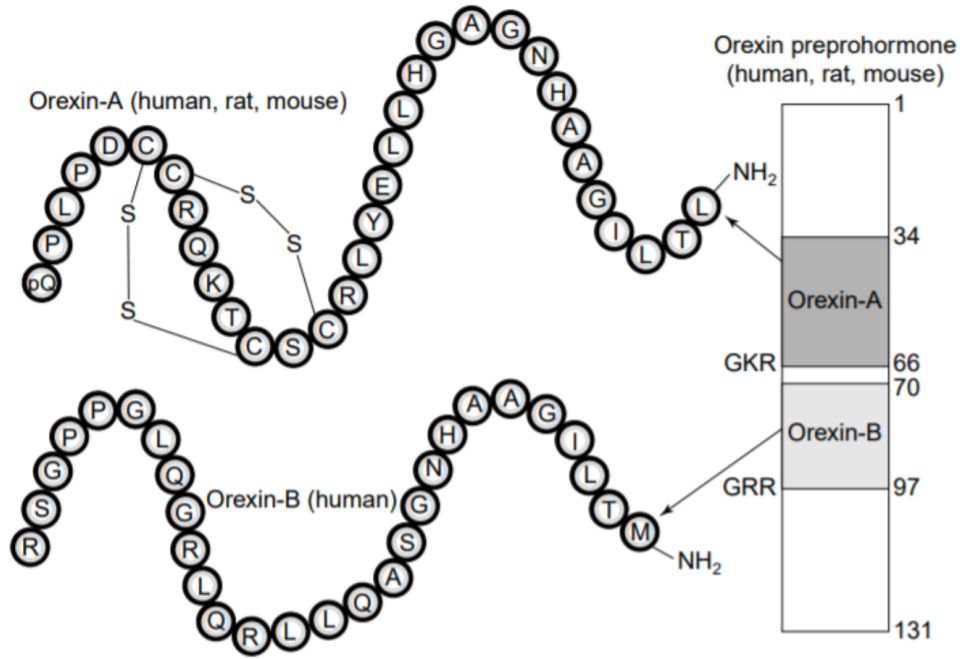
2.2. OREXIN A

2.2.1. Tanım ve Molekülün Yapısı

Oreksinler, yakın zamanda tanımlanmış olan hipotalamik nöropeptitlerdir ve uyku ile uyanıklık sikluslarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadıkları düşünülmektedir (79). Bu nöropeptitlerin keşfi, farklı teknikler kullanan iki grup tarafından bağımsız olarak rapor edilmiştir. de Lecea ve arkadaşları, nükleotid dizileme yöntemiyle pre-prohipokretin adlı ön-hormonu ve onun peptid ürünleri olan hipokretin-1 (Hcrt-1) ve hipokretin-2 (Hcrt-2)'yi tanımlamışlardır. Oreksinler; Orexin A ve Orexin B, Sakurai ve arkadaşları tarafından, orphan reseptör klonlama tekniği kullanılarak neredeyse aynı anda keşfedilmiştir. (80,81). Beslenme üzerine uyarıcı etkisi olması nedeni Yunanca iştah anlamına gelen ‘Orexis’ ismini vermişlerdir (81). Orexin, Orexin A ve Orexin B olarak ikiye ayrılır ve her iki peptid de hipotalamik

nöronlar tarafından salgılanan ortak bir öncül peptidten türetilir. Orexin A'nın yapısının memeliler arasında yüksek derecede korunmuş olması, onun önemli bir rol oynadığını önermektedir (82). Orexin B'nin amino asit dizisi ise, farklı türler arasında birçok farklılık göstermektedir (83).

Orexin A ve B 131 amino asitlik prepro-oreksinin yıkımıyla oluşur (84). Prepro-oreksin geni, 17q21 kromozomu üzerinde bulunmaktadır (85). Kan ve doku örneklerinde, Orexin A düzeyinin Orexin B'ye kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu fark, Orexin A'nın Orexin B'ye göre daha stabil bir molekül olmasından kaynaklanmaktadır. Orexin A'nın yağda yüksek çözünürlüğe sahip olması, kan-beyin bariyerini kolayca aşmasına olanak tanır. Orexin B'nin yağda çözünürlüğü daha düşük olduğu için kan-beyin bariyerini pasif difüzyon yoluyla geçemez ve kanda hızlı bir şekilde metabolize edilir (86).



Şekil 2 Orexin A ve Orexin B'nin Amino Asit Dizilimleri (4).

2.2.2. Orexin Reseptörleri

Orexin 1 reseptörü (OX1R) insanlarda 1. Kromozomda bulunur ve 425 amino asit uzunluğundadır, Orexin 2 reseptörü (OX2R) ise 6. Kromozomda bulunur ve 444 amino asit uzunluğundadır. Bu iki reseptör arasında genel olarak %64 oranında bir dizilim benzerliği bulunmaktadır (85). Bu reseptörler, OX1R ve OX2R, G-protein bağlı reseptörler olarak tanımlanmış ve sıçan beynindeki mRNA analizleri, bu reseptörlerin yoğun bir dağılım sergilediğini göstermiştir (87).

OX1R, Orexin A'ya yüksek afinitesi olan bir reseptördür, oysa OX2R her iki oreksin için de seçici değildir(85).

OX1R ve OX2R, farklı fizyolojik fonksiyonlar ile ilişkili reseptörlerdir. OX1R, genellikle enerji metabolizması ve beslenme ile OX2R ise uyku ve uyanıklık döngülerinin düzenlenmesiyle ilişkilidir (87).

Orexin üreten hücreler hipotalamusta bulunur. En yoğun bulunduğu bölge noradrenerjik locus coeruleus (LC) üzeridir. Bazal ganglia, talamik bölgeler, medüller retiküler formasyon ve soliter traktus çekirdeğinde de önemli yoğunlukta bulunur. Ayrıca, kortikal bölgeler, merkezi ve anterior amigdaloid çekirdekler ile koku alma bulbusunda da az da olsa bulunmaktadır (88).

Yapılmış olan çalışmalarda santral sinir sistemi dışında OX1R'nin kahverengi adipoz dokuda, OX2R'nin ise adrenal medullada üretildiği gösterilmiştir (89,90) .

2.2.3. Orexin'in Fonksiyonları:

Orexin molekülü keşfedildiğinden beri hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Hem orexinlerin hem de reseptörlerinin merkezi sinir sistemi dışında periferik dokularda da üretildiği ve çeşitli fizyolojik görevleri ortaya konulmuştur (Şekil 3). Özellikle, orexinlerin insan metabolizmasındaki rollerine ilişkin çalışmalar hala sürmektedir (4). Orexin ekspresyonunun vücutta yaygın bir şekilde bulunması ve spesifik bağlantıları olması nedenli uyku uyanıklık siklusu ve iştah kontrolü dışında nöroendokrin sistem, kardiyovasküler sistem ve enerji metabolizması üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca insülin, leptin, katekolamin gibi hormonların salınımında düzenleyici bir rol oynayarak reproduktif sistemde de etkili oldukları anlaşılmıştır (5).

2.2.3.1 Uyku Uyanıklık Döngüsü

Merkezi sinir sisteminin birçok bölgesinde bulunan oreksinerjik nöronlar, çeşitli fizyolojik fonksiyonların devamında rol oynamaktadır. Bu nöronların yoğun şekilde innerve ettiği yapılardan biri olan lokus seruleus, özellikle uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde önemli bir görev üstlenir (91) .

Uyku/uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde rol oynayan hipotalamik bölgelerde oreksinerjik nöronların bulunması, orexinlerin uyku düzeninde etkili olduğunu göstermektedir. Orexin nöronlarının aktivitesi, uykunun REM ve NREM dönemlerinde farklılık göstermektedir. Bu nöronlar, uykudan uyanıklığa geçişin gerçekleştiği REM döneminde daha aktifken, derin uyku aşaması olan NREM döneminde ise daha az aktiftir. Bu farklılık, orexinlerin uyku ve uyanıklık durumlarını düzenlemedeki rolünü ortaya koymaktadır (92).

2.2.3.2 Beslenme Metabolizması

İştah merkezi olarak bilinen lateral hipotalamik alan, oreksinerjik liflerle uyarıldığında iştah artışı sağlanırken, bu bölgenin hasar görmesi durumunda iştah kaybı yaşanır. Oreksinerjik nöronlar bu alanda nöropeptid-Y reseptörlerini uyardığı için, nöropeptid-Y'nin beslenme üzerindeki etkilerine dolaylı olarak katkıda bulunduğu gösterilmiştir (91).

Beslenme regülasyonunda önemli bir rol oynayan ventromedial hipotalamus, lateral hipotalamus, perifornikal ve arkuat nükleusta orexin reseptörlerinin bulunması, bu peptidlerin iştah kontrolü ve enerji dengesinin sağlanmasında kritik bir fonksiyona sahip olduğunu göstermektedir. Bu bölgelerdeki orexin reseptörlerinin varlığı, orexinlerin metabolik süreçlerin ve beslenme davranışlarının düzenlenmesindeki etkisini vurgulamaktadır (93).

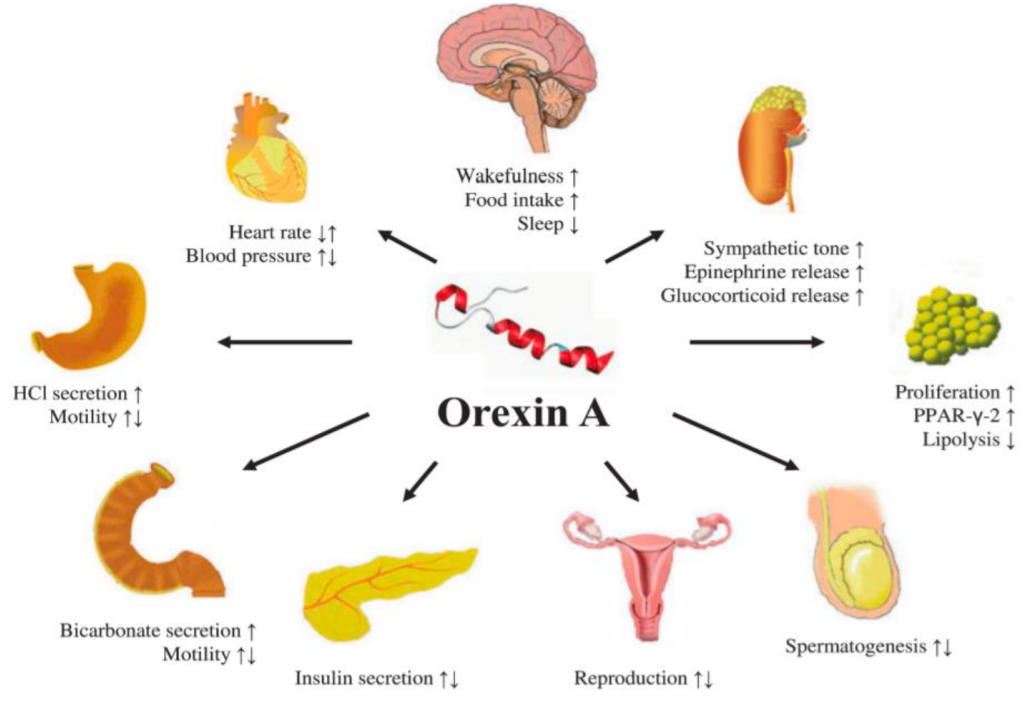
Orexinlerin besin tüketimi üzerindeki rolü konusunda çeşitli tartışmalar mevcuttur. Bazı görüşler, orexinlerin sadece akut dönemlerde işlevselliğinin arttığını savunmaktadır. Diğer yandan, orexinlerin iştahı artırıcı etkisinin uyanıklık süresiyle doğru orantılı olduğu öne sürülmektedir. Bu yaklaşıma göre, uyanıklık süresi uzadıkça vücutta enerji açığı oluşmakta ve organizma bu açığı kapatmak amacıyla besin alımını artırmaktadır. Bu durum, orexinlerin enerji metabolizması ve beslenme davranışı üzerindeki etkisinin uyanıklık süreleriyle bağlantılı olabileceğini göstermektedir (85).

Diğer çalışmalarda da orexin mRNA ekspresyonunun açlık durumunda arttığı kanıtlanmıştır. Yapılan deneylerde, aç bırakılan farelerde pre-proorexin mRNA düzeylerinin yükseldiği ve bunun sonucunda yiyecek alımının arttığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular, orexin sisteminin beslenme davranışında önemli bir rol oynadığını desteklemektedir (94).

2.2.3.3 Kardiyovasküler Sistem

Orexinlerin bir diğer önemli etkisi, kardiyovasküler sistem üzerindeki düzenleyici rolüdür. Lateral hipotalamik alanda bulunan oreksinerjik nöronlar, sempatik sinir sistemindeki otonomik etkileri aracılığıyla kan basıncını ve kalp hızını düzenler. Bu etkiler, orexinlerin kardiyovasküler fonksiyonların kontrolündeki rolünü vurgular (95,96).

Bu etkiyi destekleyen deneysel çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada, deney farelerine Orexin A ve Orexin B enjekte edilerek kan basıncı üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Orexin A enjekte edilen farelerde 3. günün sonunda sistolik kan basıncında bir artış gözlemlenirken, Orexin B enjekte edilen farelerde kan basıncında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (97). Samson ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada orexinlerin farelerde kan basıncını artırıcı etkisini gözlemlenmiştir (98).



Şekil 3 Orexin A'nın Dokulardaki Fonksiyonları (99).

2.2.4. Orexinlerin Gebelikteki Rolü

Orexinlerin üreme sistemi ve uterus üzerindeki etkilerini araştırmak için yapılan çalışmalar oldukça yenidir. Literatürde, orexinlerin insanlar üzerindeki etkilerine dair yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak, hayvan çalışmalarında orexinlerin enerji metabolizması ve üreme sistemi arasındaki bağlantıda rol oynadığı düşünülmüş ve bu peptidlerin endometrium, myometrium ve plasentada üretildiği gösterilmiştir (100). Orexinlerin hipotalamo-hipofizer gonadal aks üzerinde nöroendokrin fonksiyonu olduğu belirtilmiştir. Hipofiz bezinde lokal olarak orexin üretiminin ve spesifik reseptörlerinin bulunması, orexinlerin hipofiz üzerinde doğrudan otokrin ve/veya parakrin etkilerde bulunabileceğine işaret etmektedir. Bu durum, orexinlerin hipofiz bezi aracılığıyla hormonal dengeyi ve üreme fonksiyonlarını düzenlemedeki potansiyel rollerini desteklemektedir (101). Orexin A, periferik organlar arasında özellikle insan plasentasının sinsityotrofoblastik ve desidual hücrelerinde tespit edilmiştir. Orexin A'nın dolaşım yoluyla fetusa ulaştığı ve bu şekilde fetal büyümeyi ve gebelik sonuçlarını etkilediği düşünülmektedir (102).

Janas Kozik ve arkadaşları anoreksia nervosa tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada serum Orexin A seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir (103). Biz de bu çalışmadan yola çıkarak iştah kontrolünde görev aldığı bilinen Orexin A molekülünün HEG patofizyolojisinde rolü olabileceğini düşündük. Yaptığımız bu çalışmada HEG tanısı almış olan gebelerin serum Orexin A düzeylerinin normal sağlıklı olan gebelere kıyasla daha düşük olacağını hipoteze ettik.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Grubu ve Analiz

Bu vaka kontrol tipteki çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışmanın HEG grubunu 7 ile 14. gebelik haftaları arasında HEG tanısı almış, 18-39 yaş aralığında bulunan 44 gebe dahil edildi. HEG grubuyla yaş, VKİ ve gebelik haftasına göre eşleştirilmiş, 44 sağlıklı gebe de kontrol grubunu oluşturdu.

Pregestasyonel hastalığı olan gebeler (hepatik, üriner, kardiyolojik, otoimmün hastalığı olanlar ile gebelik öncesi hipertansiyon, diyabet gibi kronik hastalık tanısı almış gebeler, malignitesi olanlar), 19 yaşından küçük ve 39 yaşından büyük olan gebeler, çoğul gebelikler, 7 haftadan küçük ve 14 haftadan büyük gebelikler, abortus imminens gibi bir gebelik komplikasyonu yaşamış olan gebeler, sürekli ilaç kullanması gereken gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Katılımcıların boy ve kilosu ölçülerek VKİ'leri hesaplandı. Obstetrik öyküleri sorgulanarak tabloya kaydedildi. Transabdominal ultrason ile fetal baş-popo uzunluğu (crown-rump length, CRL) ölçüldü ve tabloya kaydedildi.

Sabah 8 saatlik açlık sonrasında periferik venöz kan örnekleri alındı. Bu örneklerden TSH, T3, T4, açlık kan şekeri, hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, BUN, kreatinin, estradiol, β -hCG, progesteron, HDL, LDL, trigliserid ve total kolesterol değerleri ölçüldü. Ayrıca tam idrar tahlilinde keton ve protein düzeyleri incelendi.

Katılımcıların serum Orexin A düzeyinin belirlenmesi için sabah 8 saatlik açlıktan sonra periferik venöz kan numunesi alındı. Toplanan numuneler 2000 devirde 20 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen süpernatant ependorflara alındı ve -80 derecede saklandı. Alınan serum örnekleri çalışılacağı gün soğuk zincir yöntemiyle dış merkez Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Tic. Ltd. Şti. Ataşehir, İstanbul, Türkiye laboratuvarına gönderildi. Serum örneklerinde Orexin A düzeyleri Fine Test ticari marka (Human Orexin A ELISA Kit (Katalog numarası: 201-12-1297, sensitivite: 5.125Ng/L, assay range: 7ng/L-2000ng/L) ticari kiti kullanılarak

ELISA yöntemi ile Diagnostic Automation, Inc. DAR800 cihazı ve KCjunior yazılımı kullanılarak çalışıldı.

Katılımcılara yapılacak çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verildi ve çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden katılımcılardan onam formu alındı. Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma hastanesi Etik Kurulu'na onay verildi. Onay formu numarası:216518290, Onay tarihi: 25/05/2023

3.2. İstatistiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 29 (*Statistical Package for the Social Sciences*) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlanıldı.

Normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Independent t test, normal dağılım göstermeyen iki grup karşılaştırmalarında ise Man Whitney U test kullanıldı.

Kategorik verilerin grupları arası karşılaştırılmasında Chi-Square test kullanıldı. Sayısal verilerin birbiri ile olan ilişkilerinin tespiti için ise Korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi

Literatürde HEG ve serum Orexin A düzeyleri ile ilgili yapılmış bir çalışma olmadığı için bu çalışmanın power analizi G*power programı ile hesaplanamadı. Çalışmanın power analizi evreni bilinen basit rastgele örneklemede örneklem genişliği tahmini yöntemiyle hesaplandı.

Buna göre 01/01/2023- 01/09/2023 tarihleri arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesinde HEG tanısı almış toplam 32 hasta yatışı yapıldı. Bu 32 HEG hastası ile yapılan evreni bilinen basit rastgele örneklemede örneklem genişliği tahminine göre çalışmaya alınacak en az katılımcı sayısının her bir grup için 26 olduğu hesaplandı. Çalışma sırasındaki kayıplar da göz önüne alındığında her bir gruba 44 katılımcı dahil edildi. Çalışma süresince herhangi bir kayıp olmadığı için çalışma 88 katılımcı (44'ü HEG grubu, 44'ü kontrol grubu) üzerinden yapıldı.

$$n = \frac{Nt^2pq}{d^2(N-1) + t^2pq}$$

N: Evrendeki birey sayısı

n: Örneklem alınacak birey sayısı

p: İncelenen olayın görülüş sıklığı

q: İncelenen olayın görülmeşiş sıklığı

t: Belirli serbestlik derecesinde ve saptanan yanılma düzeyinde t tablosundan bulunan teorik değeri

d: Olayın görülüş sıklığına göre yapılmak istenen $\pm$ sapma

$$n = \frac{(32)(1.96)^2(0.10)(0.90)}{(0.05)^2(32-1) + (1.96)^2(0.10)(0.90)}$$

n= 26 herbir gruptaki minimum katılımcı sayısı

4. BULGULAR

Araştırma 01/09/2023- 01/05/2024 tarihleri arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesinde %50'si (n=44) HEG, %50'si (n=44) kontrol olmak üzere toplam 88 olgu ile yapıldı. Olguların genel yaş ortalaması $29,27 \pm 4,7$ 'dir. Yaşları 19 ila 39 arasında olduğu görüldü.

HEG grubu ve kontrol grubu yaş, gebe kalındığındaki VKİ, gravida, parite ve daha önceden HEG öyküsü açısından benzerdi ($p=0,122$, $p=0,423$, $p=0,162$, $p=0,280$, $p=0,070$, sırasıyla). Gebelik başından beri olan kilo kaybı HEG grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 7).

Tablo 7. HEG ve kontrol grubunun demografik veriler açısından karşılaştırılması.

		HEG Grubu (n=44)	Kontrol Grubu (n=44)	p
Yaş	Ort $\pm$ Ss	$28,7 \pm 4,2$	$29,9 \pm 5,2$	^a 0,122
Gebe Kalındığındaki VKİ (kg/m ²)	Ort $\pm$ Ss	$26,0 \pm 4,7$	$25,2 \pm 4,6$	^a 0,423
Kilo Kaybı (kg)	Medyan (Min-Max)	3 (0,7-15)	0 (0-0)	^b <0,001
Gravida	Medyan (Min-Max)	2 (1-5)	2 (1-8)	^b 0,162
		n (%)	n (%)	
Daha Önceden HEG Öyküsü	Var	13 (29,5)	6 (13,6)	^c 0,070
	Yok	31 (70,5)	38 (86,4)	
Parite	Nullipar	21 (47,7)	16 (36,4)	^c 0,280
	Multipar	23 (52,3)	28 (63,6)	

^a Independent t test; ^b Man Whitney U test; ^c Chi-Square test; VKİ: vücut kitle indeksi

HEG ve kontrol grubunun ultrasonografik bulgular ve laboratuvar sonuçları açısından karşılaştırıldı. HEG ve kontrol grubu fetal CRL ölçümleri açısından benzerdi ($p=0,983$). Hemoglobin, hematokrit ve lökosit sayısı her iki grupta benzerdi ($p=0,912$, $p=0,288$, $p=0,993$, sırasıyla). Açlık kan şekeri düzeyleri, HEG grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük izlendi ($p=0,050$). Total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri kontrol grubunda HEG grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,006$, $p<0,001$, sırasıyla). LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri her iki grupta benzerdi ($p=0,288$, $p=0,059$, sırasıyla). Aspartat aminotransferaz düzeyi HEG grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Alanin aminotransferaz, üre, kreatinin, estradiol, progesteron, TSH, sT3, sT4 düzeyleri her iki grupta benzerdi ($p=0,067$, $p=0,179$, $p=0,294$, $p=0,248$, $p=0,989$, $p=0,116$, $p=0,206$, $p=0,398$, sırasıyla). HEG ve kontrol gruplarında tam idrar tahlili karşılaştırıldığında HEG grubunda keton pozitifliği izlenirken, kontrol grubunda keton pozitifliği izlenmedi ($p<0,001$) (Tablo 8).

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

		HEG grubu (n=44)	Kontrol grubu (n=44)	p
	Ort ± Ss	38,2 ± 20,1	38,3 ± 18	
Crl (mm)	Medyan (Min-Max)	41,3 (6-76)	43,5 (6-74)	^b 0,983
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	Medyan (Min-Max)	83 (67-119)	87 (67-112)	^b0,050
Hemoglobin (g/dL)	Ort ± Ss	12,1 ± 1,4	12,1 ± 1,3	^a 0,912
Hematokrit (%)	Ort ± Ss	35,5 ± 3,6	36,3 ± 3,3	^a 0,288
WBC (10 ³ /uL)	Medyan (Min-Max)	8,4 (4,3-16,8)	8,3 (5,2-13,4)	^b 0,993
Total Kolesterol (mg/dL)	Ort ± Ss	145,2 ± 28,6	163,1 ± 31,4	^a0,006
HDL (mg/dL)	Medyan (Min-Max)	44 (28-73)	56 (39-105)	^b<0,001
LDL (mg/dL)	Ort ± Ss	81,5 ± 23,8	87,3 ± 26,9	^a 0,288
Trigliserid (mg/dL)	Medyan (Min-Max)	83,5 (25-183)	94,5 (51-201)	^b 0,059
AST (U/L)	Medyan (Min-Max)	20 (10-59)	15 (10-33)	^b<0,001
ALT (U/L)	Medyan (Min-Max)	17 (5-75)	13,5 (7-47)	^b 0,067
Üre (mg/dL)	Ort ± Ss	17 ± 5,7	18,5 ± 5	^a 0,179
Kreatinin(mg/dL)	Medyan (Min-Max)	0,5 (0,3-0,7)	0,5 (0,3-0,7)	^b 0,294
TSH (mIU/L)	Medyan (Min-Max)	1 (0-3,8)	1,4 (0,3-4,9)	^b 0,116
ST3 (ng/dL)	Medyan (Min-Max)	3,2 (1,9-4,5)	3,2 (2,6-3,7)	^b 0,206
ST4 (ng/dL)	Ort ± Ss	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3	^a 0,398
Estradiol (ng/L)	Medyan (Min-Max)	1594 (100-6560)	1352 (387-7500)	^b 0,248
Progesteron	Ort ± Ss	20,1 ± 6,8	20,1 ± 7,1	^a 0,989
Tit Keton (mg/dL)	Medyan (Min-Max)	1,5 (1-3)	0 (0-0)	^b<0,001
Tit Protein (mg/dL)	Medyan (Min-Max)	0 (0-2)	0 (0-0)	^b 0,317

^a Independent t test; ^b Man Whitney U test; CRL: Crown rump length – baş popo uzunluğu, WBC:

Beyaz küre, HDL: High density lipoprotein – yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Low density

lipoprotein – düşük dansiteli lipoprotein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin

aminotransferaz, TSH: Tiroid stimulan hormon, Tit: Tam idrar tahlili

Serum Orexin A düzeyleri için kan örneği alındığı zamanki VKİ ve gebelik haftası HEG ve kontrol gruplarında benzerdi (p=0,172, p=0,987, sırasıyla). HEG ve

kontrol grupları arasında serum Orexin A düzeyleri benzerdi (231,4 Ng/L ve 234,8 Ng/L, sırasıyla, p=0,940) (Tablo 9).

Tablo 9. HEG ve kontrol grubunun kan örneği alındığındaki VKİ, gebelik haftası ve serum Orexin A düzeyleri açısından karşılaştırılması.

		HEG grubu (n=44)	Kontrol grubu (n=44)	p
Örnek Alındığındaki VKİ (kg/m ²)	Ort ± Ss	24,9 ± 4,7	26,3 ± 4,8	^a 0,172
Gebelik Haftası	Medyan (Min-Max)	11,1 (6,7-13,7)	11,2 (6,4-13,6)	^b 0,987
Orexin A (Ng/L)	Medyan (Min-Max)	231,4 (6,7-739,3)	234,8 (10,5-1122,7)	^b 0,940

VKİ: vücut kitle indeksi

HEG ile ilişkili parametrelerin serum Orexin A ile korelasyon analizi yapıldı. Gravida ve parite ile Orexin A arasında anlamlı ve negatif yönde bir ilişki saptandı (p=0.012, p=0.008, sırasıyla). Diğer hiçbir parametre ile serum Orexin A arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Maternal Serum Orexin A ile HEG’le ilişkili parametrelerin korelasyon analizi

	r	p
Gebe Kalındığındaki VKI (kg/m ²)	-0,051	0,741
Kilo Kaybı (kg)	0,089	0,564
Örnek Alındığındaki VKI (kg/m ²)	-0,02	0,895
Gravida	-0,374	0,012
Parite	-0,396	0,008
CRL (mm)	0,033	0,831
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	-0,154	0,317
AST (U/L)	0,076	0,626
ALT (U/L)	0,185	0,23
Üre (mg/dL)	-0,032	0,834
Kreatinin (mg/dL)	-0,149	0,336
LDL (mg/dL)	-0,03	0,846
HDL (mg/dL)	-0,051	0,741
Trigliserid (mg/dL)	0,177	0,249
Total Kolesterol (mg/dL)	0,011	0,943
TSH (mIU/L)	0,152	0,323
Serbest T3 (ng/dL)	0,188	0,222
Serbest T4 (ng/dL)	-0,263	0,085
Hemoglobin (g/dL)	0,218	0,156
Hematokrit (%)	0,241	0,115
WBC (10 ³ /uL)	0,287	0,059
Tit Keton (mg/dL)	0,26	0,088
Tit Protein (mg/dL)	0,078	0,615
Estradiol (ng/L)	0,197	0,2
Progesteron	-0,041	0,79

Spearman korelasyon analiz, CRL: Crown rump length – baş popo uzunluğu, WBC: Beyaz küre, HDL: High density lipoprotein – yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein – düşük dansiteli lipoprotein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, TSH: Tiroid stimulan hormon, Tit: Tam idrar tahlili

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada HEG'i olan ve olmayan gebelerde serum Orexin A düzeyleri araştırıldı. Çalışmanın başındaki hipotezimizin aksine her iki grupta serum Orexin A düzeyleri benzer bulundu.

Orexin agonistleri ve reseptör antagonistleri ile yapılan mikroenjeksiyon deneyleri, Orexin'in besin alımını teşvik etmedeki rolünü desteklemekte ve bunun esas olarak Orexin A ve OX1R aracılığıyla, Orexin'in sentezlendiği hipotalamusun aynı bölgelerinde gerçekleştiğini göstermektedir. Yapılan 3 farklı çalışmada Orexin A peptidinin, farelerde hipotalamusun perifornikal, lateral, dorsomedial ve paraventriküler bölgelerine enjekte edildiğinde yem alımını artırdığı bulunmuştur (94,104,105). Mayannavar ve ark. farelerde yaptığı bir çalışmada hipotalamus dışındaki alanlarda, Orexin A'nın nükleus akumbens kabuğuna enjeksiyonundan sonra farelerde besin alımını teşvik ettiği gözlemlenmiştir (106). Y. Ishii ve arkadaşları yüksek dozlarda (30mg/kg) ve sistemik olarak OXR1 antagonisti enjeksiyonu vererek yaptığı çalışmada enjeksiyon sonrası farelerde yem alımının azaldığını gözlemlemişlerdir (107).

Orexin nöron aktivitesi ve bu nöropeptidin beyindeki üretiminin kan glikoz seviyeleriyle ilgili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Araştırmalar, orexin nöronlarının genellikle uzun süreli açlık, kısıtlı beslenme ve hipoglisemi sırasında meydana gelen yiyecek arayış davranışını teşvik ettiğine dair kanıtlar sunmaktadır (81,108). Fujiki ve ark. farelerde yaptığı çalışmada 48 veya 72 saatlik bir açlık sonrasında orexinin gen ifadesi ve beyin peptid düzeylerinin yükseldiğini bildirilmişlerdir (109). Literatürde orexin nöronlarının aktivitesinin ve peptid düzeylerinin, hipoglisemi durumunda arttığını gösteren (110) ve glikoz seviyeleri yiyecek alımı ile yükseldiğinde orexinin beyin peptid düzeylerinin normale döndüğünü (91) gösteren hayvan deneyi çalışmaları vardır. Kendi çalışmamızda ise HEG grubunda serum açlık glikoz seviyeleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olmasına rağmen, her iki grupta ortalama açlık kan şekeri düzeyleri normal

sınırlardaydı. Bundan dolayı kendi çalışmamızda hipogliseminin serum Orexin A düzeylerine olan etkisi hakkında bir yorum yapmak mümkün olmadı.

Literatürde anoreksiya nervosalı bireylerde serum Orexin A düzeylerini araştıran birkaç çalışma mevcuttur. Ancak bu çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bunlardan ilki Komaki ve arkadaşlarının 2001’de yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada araştırmacılar obez olmayan erişkin bireylerde 10 günlük açlık süresince Orexin A’nın plazma seviyelerindeki değişimleri incelediler. Açlığın üçüncü, yedinci ve onuncu gününde serum Orexin A seviyelerinin giderek arttığını raporladılar. Yeniden beslenme sürecinin üçüncü ve yedinci gününde bakılan serum Orexin A düzeylerinin düşüşe geçtiğini ve açlık öncesi seviyeye indiğini gösterdiler (111). Bu çalışmadan farklı olarak kendi çalışmamızda HEG grubu ile kontrol grubunda serum Orexin A düzeylerini benzer bulduk.

Bir diğer çalışma ise Janas-Kozik ve ark. 2006 yılında anoreksiya nervosa tanılı hastalarda yapmış olduğu çalışmadır. Bu çalışmada araştırmacılar anoreksiya nervosası olan bireyler ile sağlıklı bireylerde serum orexijenik peptid düzeylerini araştırdılar. Bu çalışma sonucunda anoreksiya nervosası olan grupta serum Orexin A düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük tespit ettiler (112). 2011 yılında ise yine Janas-Kozik ve ark. anoreksia nervosalı bireylerde, anoreksiya nervosa tedavisinin serum Orexin A düzeylerine olan etkilerini incelediler. Bu çalışmada araştırmacılar sağlıklı kontrol grubu ile anoreksiya nervosa hastalığı olan grubun bazal dönem ve tedavi sonrası ikinci, üçüncü ve altıncı aylarındaki serum Orexin A seviyelerini karşılaştırdılar. Bazal dönemde anoreksiya nervosa tanılı hasta grubunun serum Orexin A seviyesini sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük olduğunu buldular. İlginç bir şekilde anoreksiya nervosa hastalarının tedaviyle beraber şikayetlerinin gerilediği ikinci, üçüncü ve altıncı aylarda serum Orexin A düzeylerinin bazal döneme göre daha da düştüğünü tespit ettiler (103). Yukarıdaki iki çalışmadan farklı olarak kendi çalışmamızda HEG grubu ile kontrol grubunda serum Orexin A düzeylerini benzer bulduk.

Öte yanda Bronsky ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada anoreksiya nervosa tanılı hastaların serum Orexin A seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu, tedaviyle birlikte düştüğünü fakat yine de kontrol grubundan daha

yüksek seviyede seyrettiğini bulmuşlardır (113). Bronsky ve ark. bu farklı sonucu Orexin A'nın serum seviyeleri ile hipotalamik ifade düzeylerini tam olarak yansıtmayabileceğini belirterek açıklamışlardır. Ayrıca Orexin A gibi nöropeptidlerin gün boyunca sirkadyen salınımları olmasının bu çalışmanın sınırlayıcı unsurlarından olduğunu vurgulamışlardır. Bu çalışmadan farklı olarak kendi çalışmamızda serum Orexin A düzeylerini HEG grubu ile kontrol grubunda benzer bulduk.

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma literatürdeki HEG'de serum Orexin A düzeylerini araştıran ilk çalışmadır. Ancak bu çalışmanın kısıtlılıkları mevcuttur. Gruplardaki katılımcı sayısının az olması, serum Orexin A düzeylerinin sadece bir kez değerlendirilmiş olması ve HEG grubunda hastalığın şikayetleri geriledikten sonraki serum Orexin A düzeylerinin çalışılmamış olması önemli kısıtlayıcı faktörlerdir. Ayrıca Orexin A'nın santral sinir sistemindeki ekspresyonu ile serum düzeyleri arasında farklılıklar olabilir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada HEG grubu ile kontrol grubunda serum Orexin A düzeyleri benzer bulundu. Katılımcı sayısı oldukça kısıtlı olmakla beraber serum Orexin A'nın HEG gelişiminde rol almadığını düşünmekteyiz. Ancak bu sonucun ileride yapılacak olan geniş serili çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Bustos M, Venkataramanan R, Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy - What's new? *Auton Neurosci* [Internet]. Ocak 2017 [a.yer 18 Temmuz 2024];202(1):62-72. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1566070216300480>
2. Austin K, Wilson K, Saha S. Hyperemesis Gravidarum. *Nutr Clin Pract* [Internet]. Nisan 2019 [a.yer 18 Temmuz 2024];34(2):226-41. Erişim adresi: <https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ncp.10205>
3. London V, Grube S, Sherer DM, Abulafia O. Hyperemesis Gravidarum: A Review of Recent Literature. *Pharmacology* [Internet]. 2017 [a.yer 22 Temmuz 2024];100(3-4):161-71. Erişim adresi: <https://karger.com/PHA/article/doi/10.1159/000477853>
4. Samson WK, Resch ZT. The hypocretin/orexin story. *Trends Endocrinol Metab* TEM. Eylül 2000;11(7):257-62.
5. Steininger TL, Kilduff TS, Behan M, Benca RM, Landry CF. Comparison of hypocretin/orexin and melanin-concentrating hormone neurons and axonal projections in the embryonic and postnatal rat brain. *J Chem Neuroanat*. Haziran 2004;27(3):165-81.
6. Practice Bulletin No. 153: Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. Eylül 2015 [a.yer 22 Temmuz 2024];126(3):e12-24. Erişim adresi: <https://journals.lww.com/00006250-201509000-00048>
7. Jansen LAW, Koot MH, Van't Hooft J, Dean CR, Bossuyt PMM, Ganzevoort W, vd. The windsor definition for hyperemesis gravidarum: A multistakeholder international consensus definition. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. Kasım 2021 [a.yer 22 Temmuz 2024];266:15-22. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211521004486>
8. Koot MH, Boelig RC, Van't Hooft J, Limpens J, Roseboom TJ, Painter RC, vd. Variation in hyperemesis gravidarum definition and outcome reporting in randomised clinical trials: a systematic review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. Kasım 2018;125(12):1514-21.
9. Tan A, Lowe S, Henry A. Nausea and vomiting of pregnancy: Effects on quality of life and day-to-day function. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. Haziran 2018;58(3):278-90.
10. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. Haziran 1993;43(371):245-8.
11. Davis M. Nausea and vomiting of pregnancy: an evidence-based review. *J Perinat Neonatal*

Nurs. 2004;18(4):312-28.

12. Fejzo MS, Ingles SA, Wilson M, Wang W, MacGibbon K, Romero R, vd. High prevalence of severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum among relatives of affected individuals. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Kasım 2008;141(1):13-7.
13. Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Tata LJ. Hospital admission for hyperemesis gravidarum: a nationwide study of occurrence, reoccurrence and risk factors among 8.2 million pregnancies. *Hum Reprod Oxf Engl.* Ağustos 2016;31(8):1675-84.
14. Ioannidou P, Papanikolaou D, Mikos T, Mastorakos G, Goulis DG. Predictive factors of Hyperemesis Gravidarum: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Temmuz 2019;238:178-87.
15. Zhang Y, Cantor RM, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM, Mullin PM, vd. Familial aggregation of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol.* Mart 2011;204(3):230.e1-7.
16. Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update.* 2005;11(5):527-39.
17. Lei ZM, Rao CV, Kornyei JL, Licht P, Hiatt ES. Novel expression of human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptor gene in brain. *Endocrinology.* Mayıs 1993;132(5):2262-70.
18. Fejzo MS, Sazonova OV, Sathirapongsasuti JF, Hallgrímsdóttir IB, Vacic V, MacGibbon KW, vd. Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum. *Nat Commun.* 21 Mart 2018;9(1):1178.
19. Jordan V, Grebe SK, Cooke RR, Ford HC, Larsen PD, Stone PR, vd. Acidic isoforms of chorionic gonadotrophin in European and Samoan women are associated with hyperemesis gravidarum and may be thyrotrophic. *Clin Endocrinol (Oxf).* Mayıs 1999;50(5):619-27.
20. Sun S, Qiu X, Zhou J. Clinical analysis of 65 cases of hyperemesis gravidarum with gestational transient thyrotoxicosis. *J Obstet Gynaecol Res.* Haziran 2014;40(6):1567-72.
21. Kuşcu NK, Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. *Postgrad Med J.* Şubat 2002;78(916):76-9.
22. Señaris R, Garcia-Caballero T, Casabiell X, Gallego R, Castro R, Considine RV, vd. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology.* Ekim 1997;138(10):4501-4.
23. Gungor S, Gurates B, Aydin S, Sahin I, Kavak SB, Kumru S, vd. Ghrelin, obestatin, nesfatin-1 and leptin levels in pregnant women with and without hyperemesis gravidarum. *Clin Biochem.* Haziran 2013;46(9):828-30.
24. Cardaropoli S, Rolfo A, Todros T. *Helicobacter pylori* and pregnancy-related disorders. *World J Gastroenterol.* 21 Ocak 2014;20(3):654-64.

25. Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and Helicobacter pylori infection: a systematic review. *Obstet Gynecol.* Eylül 2007;110(3):695-703.
26. Mintz Y. Comment to: dyspeptic complaints after 20 weeks of gestation are not related to Helicobacter pylori seropositivity Tanriverdi HA, Ustundag Y, Tekin IO, Barut A *Med Sci Monit.* 2005; 11(9): CR445-CR448. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* Aralık 2005;11(12):LE21.
27. Noyan V, Apan TZ, Yucel A, Sagsoz N. Cytotoxin associated gene A-positive Helicobacter pylori strains in dyspeptic pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 15 Ekim 2004;116(2):186-9.
28. Van Thiel DH, Wald A. Evidence refuting a role for increased abdominal pressure in the pathogenesis of the heartburn associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 15 Haziran 1981;140(4):420-2.
29. Gill SK, Maltepe C, Mastali K, Koren G. The effect of Acid-reducing pharmacotherapy on the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol Int.* 2009;2009:585269.
30. Lindström VS, Laitinen LM, Nurmi JMA, Koivisto MA, Polo-Kantola P. Hyperemesis gravidarum: Associations with personal and family history of nausea. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Eylül 2023;102(9):1176-82.
31. Fejzo MS, Arzy D, Tian R, MacGibbon KW, Mullin PM. Evidence GDF15 Plays a Role in Familial and Recurrent Hyperemesis Gravidarum. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* Eylül 2018;78(9):866-70.
32. Fejzo MS, Trovik J, Grooten IJ, Sridharan K, Roseboom TJ, Vikanes Å, vd. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Nat Rev Dis Primer.* 12 Eylül 2019;5(1):62.
33. Evdokimova V, Tognon CE, Benatar T, Yang W, Krutikov K, Pollak M, vd. IGFBP7 binds to the IGF-1 receptor and blocks its activation by insulin-like growth factors. *Sci Signal.* 18 Aralık 2012;5(255):ra92.
34. Lerner L, Tao J, Liu Q, Nicoletti R, Feng B, Krieger B, vd. MAP3K11/GDF15 axis is a critical driver of cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* Eylül 2016;7(4):467-82.
35. Timur B, Guney G. The role of serum ADAMTS-1 levels in Hyperemesis Gravidarum. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. Aralık 2022 [a.yer 17 Eylül 2024];22(1). Erişim adresi: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-022-04832-7>
36. Çimenli S, Kale İ, Muhcu M. Investigation of Serum Phoenixin-14 Concentration in Pregnant Women Diagnosed with Hyperemesis Gravidarum. *Z Geburtshilfe Neonatol.* Ekim 2023;227(5):347-53.
37. Uçar IA, Kale İ, Yalçınkaya C, Muhcu M. Investigation of serum spexin concentrations in pregnant women diagnosed with hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 02 Ocak 2024 [a.yer 17 Eylül 2024];37(1). Erişim adresi:

38. Lee NM, Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. Haziran 2011;40(2):309-34, vii.
39. Dekkers GWF, Broeren MAC, Truijens SEM, Kop WJ, Pop VJM. Hormonal and psychological factors in nausea and vomiting during pregnancy. *Psychol Med*. Ocak 2020;50(2):229-36.
40. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol Clin North Am*. Eylül 2008;35(3):401-17, viii.
41. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: A prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *Am J Obstet Gynecol*. Nisan 2000;182(4):931-7.
42. Giugale LE, Young OM, Streitman DC. Iatrogenic Wernicke encephalopathy in a patient with severe hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol*. Mayıs 2015;125(5):1150-2.
43. Walch A, Duke M, Auty T, Wong A. Profound Hypokalaemia Resulting in Maternal Cardiac Arrest: A Catastrophic Complication of Hyperemesis Gravidarum? *Case Rep Obstet Gynecol*. 2018;2018:4687587.
44. Tian R, MacGibbon K, Martin B, Mullin P, Fejzo M. Analysis of pre- and post-pregnancy issues in women with hyperemesis gravidarum. *Auton Neurosci Basic Clin*. Ocak 2017;202:73-8.
45. Buchanan GM, Franklin V. Hamman and Boerhaave syndromes - diagnostic dilemmas in a patient presenting with hyperemesis gravidarum: a case report. *Scott Med J*. Kasım 2014;59(4):e12-16.
46. Lane AS, Stallworth JL, Eichelberger KY, Trofatter KF. Vitamin K Deficiency Embryopathy from Hyperemesis Gravidarum. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2015;2015:324173.
47. Terrault NA, Williamson C. Pregnancy-Associated Liver Diseases. *Gastroenterology*. Temmuz 2022;163(1):97-117.e1.
48. Jain SK, Shah M, Ransonet L, Wise R, Bocchini JA. Maternal and neonatal plasma transthyretin (prealbumin) concentrations and birth weight of newborn infants. *Biol Neonate*. 1995;68(1):10-4.
49. Abell TL, Riely CA. Hyperemesis gravidarum. *Gastroenterol Clin North Am*. Aralık 1992;21(4):835-49.
50. Larrey D, Rueff B, Feldmann G, Degott C, Danan G, Benhamou JP. Recurrent jaundice caused by recurrent hyperemesis gravidarum. *Gut*. Aralık 1984;25(12):1414-5.
51. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med*. 22 Ağustos 1996;335(8):569-76.
52. Campbell K, Rowe H, Azzam H, Lane CA. The Management of Nausea and Vomiting of

Pregnancy. J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC. Aralık 2016;38(12):1127-37.

53. Ebrahimi N, Maltepe C, Einarson A. Optimal management of nausea and vomiting of pregnancy. Int J Womens Health. 04 Ağustos 2010;2:241-8.

54. Ebrahimi N, Maltepe C, Bournissen FG, Koren G. Nausea and vomiting of pregnancy: using the 24-hour Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE-24) scale. J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC. Eylül 2009;31(9):803-7.

55. Maltepe C, Koren G. Preemptive treatment of nausea and vomiting of pregnancy: results of a randomized controlled trial. Obstet Gynecol Int. 2013;2013:809787.

56. Einarson A, Maltepe C, Boskovic R, Koren G. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy: an updated algorithm. Can Fam Physician Med Fam Can. Aralık 2007;53(12):2109-11.

57. Bischoff SC, Renzer C. Nausea and nutrition. Auton Neurosci Basic Clin. 30 Ekim 2006;129(1-2):22-7.

58. Koretz RL, Rotblatt M. Complementary and alternative medicine in gastroenterology: the good, the bad, and the ugly. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. Kasım 2004;2(11):957-67.

59. Arsenault MY, Lane CA, MacKinnon CJ, Bartellas E, Cargill YM, Klein MC, vd. The management of nausea and vomiting of pregnancy. J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC. Ekim 2002;24(10):817-31; quiz 832-3.

60. Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc. Şubat 2008;46(2):409-20.

61. Abdel-Aziz H, Windeck T, Ploch M, Verspohl EJ. Mode of action of gingerols and shogaols on 5-HT₃ receptors: binding studies, cation uptake by the receptor channel and contraction of isolated guinea-pig ileum. Eur J Pharmacol. 13 Ocak 2006;530(1-2):136-43.

62. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind placebo-controlled study. Obstet Gynecol. Temmuz 1991;78(1):33-6.

63. Bender DA. Non-nutritional uses of vitamin B6. Br J Nutr. Ocak 1999;81(1):7-20.

64. Madjunkova S, Maltepe C, Koren G. The delayed-release combination of doxylamine and pyridoxine (Diclegis®/Diclectin®) for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. Paediatr Drugs. Haziran 2014;16(3):199-211.

65. McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, Kutcher JS. Bendectin and birth defects: I. A meta-analysis of the epidemiologic studies. Teratology. Temmuz 1994;50(1):27-37.

66. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea And

Vomiting Of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* Ocak 2018;131(1):e15-30.

67. Koren G, Clark S, Hankins GDV, Caritis SN, Umans JG, Miodovnik M, vd. Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy; a randomized placebo controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 18 Mart 2015;15:59.

68. Badell ML, Ramin SM, Smith JA. Treatment options for nausea and vomiting during pregnancy. *Pharmacotherapy.* Eylül 2006;26(9):1273-87.

69. Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol.* Mayıs 2002;186(5 Suppl Understanding):S256-261.

70. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol.* Mart 1997;14(3):119-24.

71. Gordon A, Platt J. Nausea and Vomiting in Pregnancy. İçinde: *Integrative Medicine* [Internet]. Elsevier; 2012 [a.yer 11 Eylül 2024]. s. 491-497.e2. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781437717938001059>

72. Einarson A, Koren G, Bergman U. Nausea and vomiting in pregnancy: a comparative European study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Ocak 1998;76(1):1-3.

73. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Straub L, Gray KJ, Zhu Y, Paterno E, vd. Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. *JAMA* [Internet]. 18 Aralık 2018 [a.yer 11 Eylül 2024];320(23):2429. Erişim adresi: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.18307>

74. Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol.* Mayıs 1996;174(5):1565-8.

75. Potts J, Genov G, Segec A, Raine J, Straus S, Arlett P. Improving the Safety of Medicines in the European Union: From Signals to Action. *Clin Pharmacol Ther.* Mart 2020;107(3):521-9.

76. Safari HR, Fassett MJ, Souter IC, Alsulyman OM, Goodwin TM. The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* Ekim 1998;179(4):921-4.

77. Shepard TH, Brent RL, Friedman JM, Jones KL, Miller RK, Moore CA, vd. Update on new developments in the study of human teratogens. *Teratology.* Nisan 2002;65(4):153-61.

78. Spruill SC, Kuller JA. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke's encephalopathy. *Obstet Gynecol.* Mayıs 2002;99(5 Pt 2):875-7.

79. Sutcliffe JG, de Lecea L. The hypocretins: excitatory neuromodulatory peptides for multiple homeostatic systems, including sleep and feeding. *J Neurosci Res.* 15 Ekim 2000;62(2):161-8.

80. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, vd. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 06 Ocak 1998;95(1):322-7.
81. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, vd. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 20 Şubat 1998;92(4):573-85.
82. Grady FS, Boes AD, Geerling JC. A Century Searching for the Neurons Necessary for Wakefulness. *Front Neurosci*. 2022;16:930514.
83. Wong KKY, Ng SYL, Lee LTO, Ng HKH, Chow BKC. Orexins and their receptors from fish to mammals: a comparative approach. *Gen Comp Endocrinol*. 01 Nisan 2011;171(2):124-30.
84. Kirchgessner AL. Orexins in the brain-gut axis. *Endocr Rev*. Şubat 2002;23(1):1-15.
85. Kukkonen JP, Holmqvist T, Ammoun S, Akerman KEO. Functions of the orexinergic/hypocretinergic system. *Am J Physiol Cell Physiol*. Aralık 2002;283(6):C1567-1591.
86. Kastin AJ, Akerstrom V. Orexin A but not orexin B rapidly enters brain from blood by simple diffusion. *J Pharmacol Exp Ther*. Nisan 1999;289(1):219-23.
87. Ebrahim IO, Howard RS, Kopelman MD, Sharief MK, Williams AJ. The hypocretin/orexin system. *J R Soc Med*. Mayıs 2002;95(5):227-30.
88. Gautvik KM, de Lecea L, Gautvik VT, Danielson PE, Tranque P, Dopazo A, vd. Overview of the most prevalent hypothalamus-specific mRNAs, as identified by directional tag PCR subtraction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 06 Ağustos 1996;93(16):8733-8.
89. Rodgers RJ, Ishii Y, Halford JCG, Blundell JE. Orexins and appetite regulation. *Neuropeptides*. Ekim 2002;36(5):303-25.
90. Smart D, Jerman J. The physiology and pharmacology of the orexins. *Pharmacol Ther*. 2002;94(1-2):51-61.
91. Cai XJ, Liu XH, Evans M, Clapham JC, Wilson S, Arch JRS, vd. Orexins and feeding: special occasions or everyday occurrence? *Regul Pept*. 15 Mart 2002;104(1-3):1-9.
92. Eggermann E, Serafin M, Bayer L, Machard D, Saint-Mleux B, Jones BE, vd. Orexins/hypocretins excite basal forebrain cholinergic neurones. *Neuroscience*. 2001;108(2):177-81.
93. Lubkin M, Stricker-Krongrad A. Independent feeding and metabolic actions of orexins in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 18 Aralık 1998;253(2):241-5.
94. Sweet DC, Levine AS, Billington CJ, Kotz CM. Feeding response to central orexins. *Brain Res*. 13 Mart 1999;821(2):535-8.
95. Williams G, Bing C, Cai XJ, Harrold JA, King PJ, Liu XH. The hypothalamus and the control of energy homeostasis: different circuits, different purposes. *Physiol Behav*. 2001;74(4-

5):683-701.

96. Dun NJ, Le Dun S, Chen CT, Hwang LL, Kwok EH, Chang JK. Orexins: a role in medullary sympathetic outflow. *Regul Pept.* 22 Aralık 2000;96(1-2):65-70.
97. Lin Y, Matsumura K, Tsuchihashi T, Abe I, Iida M. Chronic central infusion of orexin-A increases arterial pressure in rats. *Brain Res Bull.* 15 Mart 2002;57(5):619-22.
98. Samson WK, Gosnell B, Chang JK, Resch ZT, Murphy TC. Cardiovascular regulatory actions of the hypocretins in brain. *Brain Res.* 12 Haziran 1999;831(1-2):248-53.
99. Heinonen MV, Purhonen AK, Mäkelä KA, Herzig KH. Functions of orexins in peripheral tissues. *Acta Physiol Oxf Engl.* Nisan 2008;192(4):471-85.
100. Dobrzyn K, Smolinska N, Kiezun M, Szeszko K, Rytelwska E, Kisielewska K, vd. The in vitro effect of progesterone on the orexin system in porcine uterine tissues during early pregnancy. *Acta Vet Scand.* 26 Kasım 2018;60(1):76.
101. Nitkiewicz A, Smolinska N, Przala J, Kaminski T. Expression of orexin receptors 1 (OX1R) and 2 (OX2R) in the porcine ovary during the oestrous cycle. *Regul Pept.* 10 Aralık 2010;165(2-3):186-90.
102. Nakabayashi M, Suzuki T, Takahashi K, Totsune K, Muramatsu Y, Kaneko C, vd. Orexin-A expression in human peripheral tissues. *Mol Cell Endocrinol.* 31 Temmuz 2003;205(1-2):43-50.
103. Janas-Kozik M, Stachowicz M, Krupka-Matuszczyk I, Szymshal J, Krysta K, Janas A, vd. Plasma levels of leptin and orexin A in the restrictive type of anorexia nervosa. *Regul Pept.* 07 Haziran 2011;168(1-3):5-9.
104. Kotz CM, Teske JA, Levine JA, Wang C. Feeding and activity induced by orexin A in the lateral hypothalamus in rats. *Regul Pept.* 15 Mart 2002;104(1-3):27-32.
105. Dube MG, Kalra SP, Kalra PS. Food intake elicited by central administration of orexins/hypocretins: identification of hypothalamic sites of action. *Brain Res.* 25 Eylül 1999;842(2):473-7.
106. Mayannavar S, Rashmi KS, Rao YD, Yadav S, Ganaraja B. Effect of Orexin-A infusion in to the Nucleus Accumbens on consummatory behaviour and alcohol preference in male Wistar rats. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2014;58(4):319-26.
107. Ishii Y, Blundell JE, Halford JCG, Upton N, Porter R, Johns A, vd. Anorexia and weight loss in male rats 24 h following single dose treatment with orexin-1 receptor antagonist SB-334867. *Behav Brain Res.* 28 Şubat 2005;157(2):331-41.
108. Goforth PB, Myers MG. Roles for Orexin/Hypocretin in the Control of Energy Balance and Metabolism. *Curr Top Behav Neurosci.* 2017;33:137-56.
109. Fujiki N, Yoshida Y, Ripley B, Honda K, Mignot E, Nishino S. Changes in CSF hypocretin-1

(orexin A) levels in rats across 24 hours and in response to food deprivation. *Neuroreport*. 17 Nisan 2001;12(5):993-7.

110. Bayer L, Colard C, Nguyen NU, Risold PY, Fellmann D, Griffond B. Alteration of the expression of the hypocretin (orexin) gene by 2-deoxyglucose in the rat lateral hypothalamic area. *Neuroreport*. 28 Şubat 2000;11(3):531-3.

111. Komaki G, Matsumoto Y, Nishikata H, Kawai K, Nozaki T, Takii M, vd. Orexin-A and leptin change inversely in fasting non-obese subjects. *Eur J Endocrinol*. Haziran 2001;144(6):645-51.

112. Janas-Kozik M, Krupka-Matuszczyk I, Krzystanek M, Tomasik-Krótki J. [The plasma levels of orexigenic peptides and human platelets phospholipase D activity in anorexia nervosa patients]. *Wiadomosci Lek Wars Pol* 1960. 2006;59(7-8):453-7.

113. Bronsky J, Nedvidkova J, Krasnicanova H, Vesela M, Schmidtova J, Koutek J, vd. Changes of orexin A plasma levels in girls with anorexia nervosa during eight weeks of realimentation. *Int J Eat Disord*. Eylül 2011;44(6):547-52.

