



T.C.

AMASYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ENFLAMATUAR MARKERLARIN HİPEREMEZİS
GRAVİDARUM İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zehra Dilara ARSLAN

AMASYA-ŞUBAT 2024

T.C.

AMASYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ENFLAMATUAR MARKERLARIN HİPEREMEZİS
GRAVİDARUM İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zehra Dilara ARSLAN

Tez Danışmanı

Dr. Öğretim Üyesi Aysun TEKELİ TAŞKÖMÜR

AMASYA- ŞUBAT 2024

Sevgili aileme ithafen



TEZ ONAY SAYFASI

Dr. Zehra Dilara ARSLAN tarafından hazırlanan “ENFLAMATUAR MARKERLARIN HİPEREMEZİS GRAVİDARUM İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” başlıklı çalışma aşağıdaki jüri tarafından 14/02/2024 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliği ile Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri

İmza

Danışman : Dr. Öğretim Üyesi Aysun TEKELİ TAŞKÖMÜR

Üye : Prof. Dr. Osman Fadıl KARA

Üye : Prof. Dr.Davut GÜVEN

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Tıpta Uzmanlık Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini ve yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

14/02/2024

Prof. Dr. Cafer POLAT

Tıp Fakültesi Dekanı

ETİK BEYAN

Amasya Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlamış olduğum tez çalışmada;

- Tez içerisinde sunmuş olduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun bir biçimde sunduğumu,
- Atıfta bulunmuş olduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanmış olduğum verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunmuş olduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabul ettiğimi beyan ederim.

14/02/2024

Zehra Dilara ARSLAN

İmza

ÖZET

ENFLAMATUAR MARKERLARIN HİPEREMEZİS GRAVİDARUM İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Zehra Dilara ARSLAN

Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi,
Şubat/2024

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Aysun TEKELİ TAŞKÖMÜR

Amaç: Hiperemesis gravidarum (HG) patofizyolojisi halen tartışmalıdır. Fakat son zamanlarda yapılan çalışmalarda patogenezinde inflamasyonun nasıl bir rol oynadığı açıklanamamasına rağmen HG ile inflamasyon belirteçleri arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle biz bu çalışmamızda HG'nin inflamasyon markerlarından olan prokalsitonin (PRK), nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve platelet-lenfosit oranı (PLO) ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal-metod: Bu çalışma prospektif kontrollü bir çalışmadır. 1 Haziran 2020-22 Ocak 2023 tarihleri arasında HG tanısı alan 82 hastanın demografik özellikleri (yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, parite, geçirilmiş cerrahi, akut/kronik hastalık), serum PRK, nötrofil, lenfosit, platelet seviyeleri, NLO, PLO, obstetrik ve neonatal sonuçları sağlıklı 82 gebenin sonuçlarıyla karşılaştırıldı. HG'li gebeler idrarlarındaki keton seviyelerine göre sınıflandırılarak çalışma grubu kendi içerisinde tekrar karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar demografik özellikleri açısından homojendi ($p>0,05$). PRK ve PLO değerleri kontrol grubuna göre HG'li grupta anlamlı olarak yükseldi ($p<0,001$ ve $p=0,013$; sırasıyla). Obstetrik ve neonatal

sonuçlardan yenidoğan ağırlığı ve 1. dk Apgar skoru kontrol grubuna göre HG'li grupta anlamlı olarak düşüktü ($p=0,013$ ve $p=0,043$; sırasıyla). HG'li grubun idrar keton seviyesine göre sınıflandırılarak yapılan karşılaştırmada idrarında +3 ketonu olan grupta PRK ve PLO seviyeleri anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$, $p=0,041$; sırasıyla). Lenfosit seviyeleri +3 keton olan grupta anlamlı olarak düşüktü ($p=0,048$). Obstetrik ve neonatal sonuçların karşılaştırılmasında anlamlılık yoktu ($p>0,05$).

Sonuç: HG'li grupta enflamasyon belirteçlerinden PRK ve PLO'nun yüksek çıkması HG'nin patogenezinde enflamasyonun rol alabileceğini göstermektedir. HG, düşük yenidoğan ağırlığı ve düşük 1. dk Apgar skoru için risk artışına neden olabilir.

Anahtar Kelimeler: *Hiperemesis gravidarum, prokalsitonin, nötrofil-lenfosit oranı, platelet-lenfosit oranı*

ABSTRACT**EVALUATION OF INFLAMMATORY MARKERS IN PREGNANCIES
WITH HYPEREMESIS GRAVIDARUM**

Dr. Zehra Dilara ARSLAN

Amasya University, Faculty of Medicine

Department of Obstetrics and Gynecology Specialization Thesis,

February/2024

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Aysun TEKELİ TAŞKÖMÜR

Objective: The pathophysiology of Hyperemesis gravidarum (HG) is still controversial. However, although the role of inflammation in its pathogenesis could not be explained in recent studies, it has been shown that there is an important relationship between HG and inflammation markers. Therefore, in this study, we wanted to evaluate the relationship between HG and inflammation markers procalcitonin (PRK), neutrophil-lymphocyte ratio (NLO) and platelet-lymphocyte ratio (PLO).

Material and Method: This study is a prospective controlled study. Between 1 June 2020 and 22 October 2022, demographic characteristics (age, height, weight, body mass index, educational status, parity, previous surgery, current chronic disease), PRK, neutrophil, lymphocyte, platelet levels, NLO, PLO, obstetric and neonatal outcomes of 82 patients diagnosed with HG were compared with the results of 82 healthy pregnant women. Pregnant women with HG were classified according to the ketone levels in their urine and the study group was also compared within itself.

Result: The groups were homogeneous in terms of demographic characteristics ($p>0,05$). PRK and PLO values were significantly higher in the group with HG compared to the control group ($p<0,001$ and $p=0,013$;

respectively). Among obstetric and neonatal outcomes, infant weight and 1st Apgar score were significantly lower in the HG group compared to the control group ($p=0,013$ and $p=0,043$; respectively). In the comparison made by classifying the patients with HG according to their urinary ketone level, PRK and PLO levels were significantly higher in the group with +3 ketones in their urine ($p<0,001$, $p=0,041$; respectively). Lymphocyte levels were significantly lower in the group with +3 ketones in their urine ($p=0,048$). There was no significance in the comparison of obstetric and neonatal outcomes ($p>0,05$).

Conclusion: High levels of inflammation markers PRK and PLO in the group with HG indicate that inflammation may play a role in the pathogenesis of HG. HG may increase the risk for low infant weight and low 1th Apgar score.

Keywords: *Hyperemesis gravidarum, procalcitonin, neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio*

ÖN SÖZ

Uzmanlık eğitimi aldığım süreç boyunca bana bilgi, deneyim ve tecrübeleri ile yol gösteren, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Osman Fadıl Kara'ya,

Yine bilgileri, becerileri ve tecrübeleri ile her türlü konuda desteğini gösteren, cerrahi nosyonu kazanmamda en büyük emek sahibi, tezimi yazdığım süreçte emeğini esirgemediğini gösteren değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Aysun Tekeli Taşkömür'e

Uzmanlık eğitimin sürecinde gelişimime katkıda bulunan bilgi ve birikimlerinden faydalandığım Doç. Dr. Banuhan Şahin'e, Doç. Dr. Pervin Karlı'ya, Op. Dr. Mustafa Boyacı'ya, Op. Dr. Ruhi Doğan'a, Doç. Dr. Yavuz Pırhan'a, Dr. Öğr. Üyesi Sezai Kantar'a, Dr. Öğr. Üyesi Suat Evirgen'e, Op. Dr. Metin Şentürk'e, Op. Dr. Merve Aydın'a, Op. Dr. Esra Güner'e, Op. Dr. Hürrem Ataç Şentürk'e, Op. Dr. Fatıma Türker'e

Kliniğimizde birlikte huzurlu, dostane bir şekilde çalıştığımız asistan arkadaşlarım Op. Dr. Cahidenur Selveroğlu, Dr. Sami Oğuz'a, doğumhane ekibime, servis hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Ve tabi ki tüm hayatım boyunca bu yaşıma gelmemde bana emek veren, anneme, babama, hep yanımda olan her zaman beni destekleyen kardeşime, abime ve hayat boyu bana destek olan her anımda yanımda olan sevgili eşime en içten teşekkürlerimi sunarım.

Zehra Dilara ARSLAN

14/02/2024

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN SAYFASI.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3

I. BÖLÜM

1.HİPEREMEZİS GRAVİDARUM	3
1.1.Tarihçesi.....	3
1.2.Tanımı	3
1.3.Prevalansı	4
1.4.Tanı Kriterleri.....	4
1.5.Risk Faktörleri.....	5
1.6.Etiyopatogenezi	6
1.6.1.Genetik Faktörler	7
1.6.2.Psikolojik Faktörler	7
1.6.3.Helicobacter Pylori	8
1.6.4.Gastrointestinal Sistemdeki Değişiklikler	8
1.6.5. Hormonal Faktörler.....	9
1.6.6.İnflamatuvar Faktörler	10
1.7.Ayırıcı Tanı	11

1.8.Tedavisi.....	12
1.8.1. Farmakolojik Tedavi.....	13
1.8.1.1.İntravenöz Hidrasyon	13
1.8.1.2.Antiemetikler	14
1.8.1.3.Metoklopramid.....	15
1.8.1.4.Antihistaminikler	15
1.8.1.5.Kortikosteroidler	16
1.8.2.Alternatif Tedavi.....	16
1.8.2.1.Diyet	16
1.8.2.2.Psikolojik Destek	17
1.8.2.3.Akupunktur Ve Hipnoterapi	17
1.8.2.4.Zencefil.....	18
1.8.2.5.Pridoksin Ve Tiamin	18

II. BÖLÜM

2.HİPEREMEZİS GRAVİDARUM FETAL ETKİLER.....	21
2.1. İntrauterin Gelişme Geriliği.....	21
2.2. Düşük Doğum Ağırlığı	22
2.3.Preterm Eylem/Doğum	22
2.4.Ölü Doğum	23
2.5. Apgar Skoru	23
3.HİPEREMEZİS GRAVİDARUM MATERNAL ETKİLER	25
3.1.Santral Pontin Miyelinozis	25
3.2.Özofagus Rüptürü	26
3.3.Wernicke Ensefalopatisi.....	26

3.4.Depresyon Ve Travma Sonrasi Stres Bozukluğu	27
3.5.Elektrolit Bozukluğu Ve Malnütrisyon	27
3.6.Maternal Mortalite	27

III. BÖLÜM

4. ENFLAMATUAR MARKERLER.....	28
4.1.Prokalsitonin	28
4.2.Nötrofil Lenfosit Oranı	28
4.3.Trombosit Lenfosit Oranı	29
MATERYAL VE METOT	29
BULGULAR.....	32
TARTIŞMA	39
KAYNAKÇA.....	42
ÖZ GEÇMİŞ	71

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.4.1. Modifiye PUQE skorlaması	5
Tablo 1.5.1. Hiperemesis gravidarum risk faktörleri	6
Tablo 1.7.1. Hiperemesis gravidarum ayırıcı tanı.....	11
Tablo 2.6.1. Apgar Skoru.....	24
Tablo 1: Grupların demografik özellikler, sigara, alkol kullanımı, tanı haftası ve akciğer gelişimine yönelik steroid uygulaması açısından karşılaştırılması.....	32
Tablo 2: Grupların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması.....	33
Tablo 3: Grupların obstetrik ve neonatal sonuçlarının karşılaştırılması.....	34
Tablo 4: Hiperemesis gravidarumlu hastalarda keton düzeylerine göre oluşturulan grupların demografik özellikler, sigara, alkol kullanımı, tanı haftası ve akciğer gelişimi için steroid uygulanması açısından karşılaştırılması.	36
Tablo 5: Hiperemesis gravidarumlu hastalarda keton düzeylerine göre oluşturulan grupların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması.	37
Tablo 6: Hiperemesis gravidarumlu hastalarda keton düzeylerine göre oluşturulan grupların obstetrik ve neonatal sonuçlarının karşılaştırılması.....	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.8.2.3.1. P6 akupunktur noktası.....	18
Şekil 1.8.1.1.Gebelik bulantı kusması tedavi algoritması.....	20



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar	Açıklama
HG	Hiperemesis gravidarum
NLO	Nötrofil lenfosit oranı
PLO	Platelet lenfosit oranı
PRK	Prokalsitonin
PUQE	Bulantı ve kusmanın gebeliğe özgü ölçümü
ACOG	American Obstetri ve Jinekoloji Derneği
H. pylori	Helicobacter Pylori
GDF15	Büyüme farklılaşma faktörü 15
HCG	Human koryonik gonadotropin
GİS	Gastrointestinal sistem
TSH	Tiroid stimülan hormon
pH	Power of hydrogen
BK	Beyaz küre sayısı
RDW	Kırmızı küre dağılım genişliği
CRP	C-reaktif protein
NK	Natural killer
IL-6	İnterlökin-6
GET	Gebeliğin elektif terminasyonu
PE	Preterm Eylem
PD	Preterm Doğum
SPM	Santral Pontin Miyelinosis
WE	Wernicke Ensefalopatisi

GDM	Gebelik Diabetes Mellitus
IUGG	İntrauterin gelişme geriliği
İV	İntravenöz
Rh	Rhesus
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
IL	İnterlökin
PPROM	Preterm prematür membran rüptürü
DDA	Düşük Doğum Ağırlığı
SGA	Gebelik haftasına göre küçük bebek
VKI	Vücut kitle indeksi
CPD	Baş pelvis uyumsuzluğu

GİRİŞ ve AMAÇ

Bulantı, beraberinde kusma olsun ya da olmasın gebeliğin sık görülen semptomudur. Bulantı ve kusmanın şiddeti hafif ise gebeliğin normal fizyolojik değişikliği olarak düşünülebilir (1). Fakat bulantı ve kusmanın şiddetli olması, gebelerde ciddi kilo kaybı, ketonüri, sıvı-elektrolit bozukluğuna, asit-baz dengesizliğine neden olur ve Hiperemesis Gravidarum (HG) tanısı alır (2, 3). Ciddi formlarında insidansı %0,3-3 arasında değişmektedir (4). Çok şiddetli formlarında hastaneye yatış gerekir. Bu hastalar mortal seyredebilecek hastalıklar olan Santral Pontin Myelinoliz (SPM) ve Wernicke Ensefalopatisi (WE) açısından risk taşırlar (5). Fetal etkiler olarak ise intrauterin gelişme geriliğine (IUGG) , düşük doğum ağırlığına (DDA), prematüriteye, düşük Apgar skoruna neden olabilir (6, 7). Bu yüzden HG'nin ciddi formlarının erken tanı koyulup tedavi edilmesi maternal ve fetal iyilik hali için önemlidir.

Patofizyolojisi halen tartışmalıdır. Patofizyolojisinde fizyolojik faktörler, hormonal değişiklikler, anormal gastrik motilite, H. Pylori enfeksiyonu, hepatik disfonksiyon, genetik yatkınlık gibi teoriler öne sürülmüştür (8, 9). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda patogenezinde inflamasyonun nasıl bir rol oynadığı açıklanamamasına rağmen HG ile inflamasyon belirteçleri arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (10–12). Bu belirteçler arasında inflamatuvar sitokinler (tümör nekrozis faktör-alfa, interlökin-6 vb), ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği, NLO, kırmızı kan hücre dağılımı, PLO sayılabilir. Biz de bu çalışmada patofizyolojisinde inflamatuvar sürecin rol aldığı düşünülen HG tanısının konulmasında inflamatuvar belirteçlerden olan PRK, NLO ve PLO arasındaki ilişkiyi değerlendirmek istedik.

PRK, kalsitonin hormonun prekürsörüdür ve sağlıklı kişilerde ölçülemeyecek seviyelerde bulunmaktadır. Ancak özellikle bakteriyel

enfeksiyonlarda açığa çıkan sitokinlerle birlikte kandaki seviyesinde artış görülür (13, 14). Ancak son dönemlerde yapılan çalışmalarda PRK başka hastalıklarla da anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Son dönem böbrek hastalığında, konjestif kalp yetmezliğinde, siroz, akut böbrek hasarları, intraserebral hemorajiler ve postoperatif anastomoz kaçakları bunlar arasında sayılabilir (15–21).

Nötrofiller immün sistemin savunmadaki birincil hücreleridir ve kemik iliğinde sentezlenir. İmmün sistem savunması haricinde çok sayıda sitokin, kemokin ve büyüme faktörünün üretiminden de sorumlu olduğu ortaya çıkmıştır (22). Nötrofiller gibi plateletler de, inflamasyonun başındaki sitokinlerin salınımını çoğaltır ve çoğalan sitokinler yeni nötrofil ve platelet sentezini artırır bu da inflamasyonun artmasına neden olur. NLO gibi PLO da kanser (23) ve inflamasyonla giden hastalıklarla (24) anlamlı ilişki göstermektedir.

Biz de bu çalışmada patofizyolojisinde kronik inflamasyon olduğu düşünülen HG’de PRK düzeyini, NLO ve PLO’yu değerlendirmek istedik. HG ile bu parametrelerin ilişkisinin birlikte değerlendirildiği çalışma sayısı oldukça azdır. Biz de bu yüzden yapmış olduğumuz bu çalışmanın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

GENEL BİLGİLER

1.HİPEREMEZİS GRAVİDARUM

1.1 TARİHÇESİ

HG'nin tarihsel tıp literatürü, Napolyon Bonapart ve ikinci eşi Marie Louise'in doktoru Antoine Dubois'e dayanmaktadır. Bu hastalık ilk kez 1852'de tanımlandı. Dubois'in, sendromu ilk kez Fransız Tıp Akademisi'ndeki konuşması sırasında "gebeliğin zararlı kusması" bulgusundan bahsederken tanımladığı düşünülüyor (25). 1897 yılında "HG" terimi, Dr. C.S. Bacon tarafından Dr. Dubois'e aktarıldığı zaman kullanılmaya başlandı. Bu literatür, bu duruma gebeliğin normal bir özelliği olmaktan ziyade tıbbi bir komplikasyon olarak değerlendirilmesinde önemli bir dönüm noktası olmuştur. Orijinal tanımlamanın ardından, 1900 yıllarında literatür, "kusma refleksinin irritasyonu" gibi hipotezler de dahil olmak üzere olası hastalık etiyojilerine ilişkin önerilerle zenginleşti (26).

1.2.TANIMI

Bulantı ve kusma gebeliğin erken dönemlerinde çok sık görülen semptomlardır (27). HG için dünyaca kabul edilen bir tanımlama henüz yoktur. Genel olarak HG, erken gebelik haftasında görülen, gebelikten önceki kilonun %5'i ve daha fazlasının kaybına sebep olan ve bu bulantı ve kusmanın hastaneye yatış gerektirecek şiddette olması ile tanımlanmaktadır. HG'ye bağlı semptomlar 9. Gebelik haftasında en üst seviyeye çıkarken 20. gebelik haftasına doğru semptomlar giderek azalır (28). Sıklıkla erken gebelik haftalarında (4-8. haftada) görülmeye başlar ve 16. haftaya kadar devam eder. Bazı gebeliklerde ikinci trimesterde sonlanmaz gebelik boyunca devam edebilir. Ender gebeliklerde de geç gebelik dönemlerinde görülebilir (9). HG'de görülen semptomlar günlük yaşamı ciddi derecede kısıtlar. Çoğu zaman bu semptomlar dehidratasyon ve kilo kaybına neden olur.

HG, erken gebelik döneminde hastaneye yatışın en sık nedenidir (26) ve bu hastalık kadın sağlığı açısından ciddi önem teşkil eder. Görülen bu semptomlar kadınların gelecekteki aile planlamasını bile etkileyebilmektedir (29).

1.3. PREVALANSI

Sağlıklı gebeliklerin %50-70'inde bulantı ve kusma şikayetleri görülür. Fakat bunların %0,3-2'sinde HG tablosu oluşur. Bu şiddetli bulantı, kusmalar ve ciddi kilo kayıpları hastaneye yatış gerektirir (30).

1.4. TANI KRİTERLERİ

ACOG (Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği)'un gebelik bulantı kusmaları ile ilgili yayımladığı en son klavuzuna (2015) göre, HG'nin kabul edilmiş tek bir tanımı hala bulunmamaktadır (26).

HG tanı kriterleri:

- Günde üç ve daha fazla sayıda şiddetli bulantı-kusma
- İdrarda keton pozitifliği
- Gebelik öncesi kilonun %5 ve daha fazlasının kaybı
- Elektrolit bozuklukları (hipokalemi ve hiponatremi)
- Asit-baz dengesizlikleri (hipokloremik metabolik alkaloz)
- Ortostatik hipotansiyon, taşikardi, kuru cilt, ruh hali değişiklikleri ve uyuşukluk gibi şiddetli dehidratasyon belirtileri
- Amilaz, lipaz ve karaciğer fonksiyon testlerinde hafif yükselme olarak gösterilmektedir (26, 30, 31).

Son zamanlarda, HG'yi kategorize etmek için PUQE (bulantı ve kusmanın gebeliğe özgü ölçümü) skoru adı verilen bir skorlama sistemi oluşturuldu. Bu skorlama sistemi, günlük bulantı ataklarının sayısına, günlük kusma ataklarının sayısına ve günlük öğürme ataklarının sayısına göre puanlanmaktadır (32).

Tablo 1.4.1. Modifiye PUQE skorlaması

Bir günde ortalama kaç kez bulantı ve mide rahatsızlığı hissediyorsunuz?				
Hiç	≤1 saat	2-3 saat	4-6 saat	> 6 saat
1	2	3	4	5
Bir günde ortalama kaç kez kusma şikayetiniz oluyor?				
Hiç	1-2 kez	3-4 kez	5-6 kez	≥7 kez
1	2	3	4	5
Bir günde ortalama kaç kez öğürme şikayetiniz oluyor?				
Hiç	1-2 kez	3-4 kez	5-6 kez	≥7 kez
1	2	3	4	5

Modifiye PUQE skorlamasında gebenin günde kaç kez bulantı yaşadığı, kaç kez kusma yaşadığı, kaç kez öğürme yaşadığı sorgulanarak 3-15 arasında bir puanlama yapılır. Yapılan bu skorlamaya göre gebenin bu skorlamada toplamda almış olduğu puan ≤ 6 ise Hafif HG; 7-12 arasında ise Orta HG; ≥ 13 ise Ağır HG olarak tanımlanır (9).

1.5. RİSK FAKTÖRLERİ

HG oluşumu mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte oluşumunda rol aldığı düşünülen risk faktörleri mevcuttur (33).

Bu faktörler Tablo 1.5.1.de gösterilmektedir.

Düşük vücut kitle indeksi
Yüksek HCG seviyesi
Yüksek östrojen seviyesi
Aile öyküsü
Dişi fetüs
Sigara içmemek
Çoğul gebelik
Monozigot ikiz gebelik
Psikiyatrik hastalık öyküsü
Gastrointestinal hastalık öyküsü

Düşük vücut kitle indeksi (VKİ), HG gelişiminde bir risk faktörüdür. Yüksek VKİ ya da obezite de HG için risk faktörü olsa da HG nedeniyle hastaneye yatış oranı daha düşüktür (34, 35). HG olan gebelerde HCG ve östrojen düzeyi daha yüksektir (36, 37). Dişi fetüslerde erkek fetüslere göre artmış risk vardır (38). Sigara içime gebelikte çok sayıda hastalık için risk teşkil etmesine rağmen HG sigara içen gebelerde daha az görülmektedir (39). Çoğul gebeliklerde, tekil gebeliklere oranla HG riski daha fazladır. Çoğul gebelerin de monozigot olanlarında risk daha çok artmıştır (31, 40).

1.6. ETİYOLOJİSİ

HG kliniğine neden olabileceği düşünülen çok sayıda faktör sayılsa bile etiyopatogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Etiyolojik nedenler arasında genetik, HCG, östrojen, progesteron düzeyi, tiroid bozuklukları, H. Pylori

enfeksiyonu, gastrointestinal faktörler, inflamatuvar faktörler ve psikolojik nedenler gösterilebilmektedir (31, 41, 42, 43).

1.6.1.GENETİK FAKTÖRLER

HG etiyojisinde yer aldığı düşünölen faktörlerden biri de genetik faktörlerdir. Annesinin gebeliğinde HG olan bireylerin kızlarında da HG gelişme riski artar (44). Annesinin gebelik sürecinde ya da kız kardeşinin gebeliğinde HG olanlarda risk artmış bulunmuştur. Önceki gebeliklerinde HG'si olan kadınlarda da HG riski artmıştır (4). HG etiyojisine yönelik yapılan ilk genetik çalışma, plasenta ve iştah hormonu geni olan GDF15 (Büyüme farklılaşma faktörü 15)'in genetik bir etken olup olmadığına yönelik yapılan çalışmadır. Yapılan çalışma GDF15'in HG için genetik bir risk faktör olduğunu göstermiştir (45). Anormal gen ekspresyon düzeylerinin HG'nin etiyojisine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

1.6.2. PSİKOLOJİK FAKTÖRLER

Son yıllarda, gebeliğin fizyolojik yüküne bağı olan stresin psikolojik yansıması olarak HG semptomlarının görüldüğü ileri sürölmüştür (46). Gebelikte psikiyatrik bozuklukların görölme oranı % 14 olarak bildirilmiştir (47). HG'li gebelerde yaşam kalitesinin ciddi bir şekilde bozulduğı bu gebelerin psikiyatrik açıdan da değeriendirilmeleri gerektiğı önerilmektedir (48). HG'li gebelerde anksiyete ve depresyon fazlalığı HG'si olmayan gebelere kıyasla anlamlı derecede yüksektir (49). Doğum öncesi anksiyete veya stres seviyesi yüksek olan gebelerde abortus ve preterm doğum görölme riski oranları daha yüksektir (50, 51). HG'li gebelerde anksiyete ve depresyona bağı bazı semptomlar postpartum da görölmeye devam edebilmektedir (52). Antenatal dönemde maternal stres yaşayan gebelerin, çocuklarında görölen dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi semptomlar arasında ilişki olabileceğı öne sürölmektedir (53).

Sonuçta HG olan gebelere yaklaşımda anksiyete ve depresyon sıklığının artmış olduğu düşünülerek tedavisi planlanırken psikiyatrik yönden de hastanın değerlendirilmesi ve tedavisinin planlanması gerekmektedir (54).

1.6.3. HELİCOBACTER PYLORİ

Gebeliğin erken evresinde, steroid hormonlarındaki artış, intraselüler ekstraselüler volüm değişikliği oluşur ve bu da mide pH'ında değişikliğe yol açar. Mide pH'ındaki bu değişiklik gebelerde H. Pylori enfeksiyonu artışı ile ilişkilendirilmektedir (55). Yapılan son yayınlarda H. pylori enfeksiyonu ile HG arasında olası bir ilişki olabileceği vurgulanmıştır. Ancak çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. H. pylori ile HG arasındaki ilişki merak uyandırıcı olsa da H. pylori enfeksiyonunun semptomlarla mutlaka ilişkili olmadığını belirtmek gerekmektedir (56). HG'deki semptomların HG'ye yönelik yapılan tedavilerle gerilememesi de H.pylori enfeksiyonunun varlığını düşündürmektedir (57).

H. pylori tedavisi, hastaların çoğunda H. pylori'yi ortadan kaldırır, ancak HG semptomlarını kesin olarak azaltmamaktadır. Gebelikte H. pylori'nin değerlendirilmesi veya tedavisi için şu anda herhangi bir kılavuz bulunmamaktadır. Vaka raporları ve vaka serileri, H. pylori'nin tedavisinin gebelikte bulantı ve kusmayı azaltabileceğini ve tedavi edilemeyen semptomları olan hastalarda dikkate alınması gerektiğini göstermektedir (58). Bununla birlikte, ilaç güvenliği endişeleri göz önüne alındığında, gebelik sırasında tedavinin başlatılıp başlatılamayacağı ve ne zaman başlatılacağı konusunda net görüş birliği yoktur (59). Gebelikte H. Pylori enfeksiyonunun, gebelik ve emzirme tamamlandıktan sonra hastaların iki hafta boyunca üçlü ilaç alması ile tedavi edilmesi önerilmektedir (31).

1.6.4. GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Gebelikte gastrointestinal sistemde alt özofageal sfinkterin gevşemesi, gastrik boşalmanın yavaşlaması ve gastrointestinal sistem transit zamanının

uzaması görülür. Bu değişiklikler gastroözofageal reflü, dispepsi ve bulantıya neden olabilir. Bu fizyolojik değişikliklerin HG etiyolojisinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (60).

1.6.5. HORMONAL FAKTÖRLER

HCG, tiroid hormonları, östrojen, progesteron hormonlarının HG etiyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir. HCG hormonu gastrointestinal sistem sekresyonlarını arttırarak bulantı ve kusmaya neden olur. HG, serum HCG düzeyleri yüksek olanlar gebelerde daha sık görülür (36, 61). Ayrıca yüksek HCG düzeyi, TSH benzeri etki ile reseptör etkinliğini arttırarak HG gelişiminde rol alabilmektedir (36, 62, 63). HG gelişiminin, HCG seviyelerindeki yükselmeye bağlı olduğu belirtilmiştir. HCG seviyelerinin daha yüksek olduğu molar gebelikler ve çoğul gebeliklerde HG'nin daha yüksek oranlarda görülmesi HG ile HCG arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (64).

HG'si olan gebelerde serum serotonin düzeyleri HG olmayan gebelere oranla daha yüksek seviyelerde bulunmuş ve bu yükseklik ile PUQE skora puanı arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. HG etiyolojisinde serotonin yüksekliğinin de yer alabileceğini düşünülmektedir (65).

HG ile östrojen ve progesteron düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren bir metaanalize göre çalışmaların bir kısmında östrojen ve progesteron düzeyi HG hastalarında artmış bulunmuşken bir kısım çalışmada ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Netice itibarıyla HG ile serum östrojen ve progesteron düzeyleri arasında tutarsız bir ilişki olduğu ifade edilmektedir (12).

Gebeliğin ilk trimesterinde tiroid bezi fizyolojik olarak stimüle olur ve tiroid bezinin yapısı ve fonksiyonu değişir (66). Salgıladığı hormon miktarı artar, bu durum da gebeliğin geçici tirotoksikozuna neden olur. Bu geçici tirotoksikoz durumu HG olan hastaların 2/3'ünde saptanmıştır (67). HG olan

gebelerde T4 düzeyi yüksek ve TSH düzeyleri düşük görülür. Yüksek konsantrasyondaki HCG'nin TSH reseptörlerini uyarmasına bağlı olarak tiroid fonksiyonunda bu değişiklikler görülür. Bu fizyolojik durum geçici gestasyonel hipertiroidizme sebep olur ve klinik bulgu gözlenmez (68).

Serum TSH düzeyi HG olan gebelerde düşüktür (67, 69). HG'deki tiroid hiperfonksiyonu genellikle antitiroid ilaçlarla tedavi gerektirmez çünkü hafiftir ve serum HCG konsantrasyonu düştükçe geriler (70).

1.6.6. İNFLAMATUAR FAKTÖRLER

Etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte HG tanısında immünolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (71). Gebelik boyunca desidua ve fetüsü gebenin immün sisteminin zararından korumak için immün sistemde değişiklikler izlenir. Bu immün sistemdeki değişikliklerde görülebilecek herhangi bir aksaklık gebelikle ilgili komplikasyonlara neden olmaktadır (61). Gebenin immün sistemi fetüse tamamen immün tolerans gösterdiğinde trofoblastların desidua invazyonu fazla olurken, yeterli immün tolerans göstermediğinde ise abortus, preeklampsi, HG gibi obstetrik hastalıklar görülebilmektedir (72).

HG'nin etiyolojisinde enflamasyonun önemli rol oynadığı düşünülmektedir (73). Bazı inflamatuvar belirteçlerin HG olan gebelerde HG olmayan gebelere oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bunlardan bazıları Beyaz küre sayısı (BK), NLO, kırmızı küre dağılım genişliği (RDW), PLO ve C-reaktif protein (CRP)'dir. Bunların düzeylerinin HG olan gebelerde daha yüksek olduğu görülmüştür (10, 73).

Uterusun desidua hücrelerindeki natural killer (NK) ve sitotoksik T hücre aktivasyonunun HG olan gebelerde HG olmayan gebelere göre daha baskın olduğu belirlenmiştir. Bu bulgulara göre HG'de immün sistemin aşırı aktive olduğu görülmektedir (71). HG olan gebelerde inflamatuvar sitokin olan

interlökin-6 (IL-6) seviyelerinin daha yüksek olduğu ve HCG düzeyleriyle korele olduğu gösterilmiştir (74). NLO ve CRP düzeylerinin HG olan gebelerde daha yüksek olduğu görülmüştür (75). Enflamatuar belirteçlerden olan NLO, PLO düzeyleri HG hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (76). BK, NLO, PLO ve RDW değerlerinin HG olan gebelerde daha yüksek olduğu belirlenmiş ve gebeliğin ikinci trimesterinde bile HG olan gebelerde yüksek düzeyde devam ettiği saptanmıştır (77). NLO ve PLO'nun HG tanısında anlamlı inflamatuvar markerler olduğu, RDW'nin ise ketonüri düzeyi ile korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (78). HG etiyolojisinde inflamatuvar markerlerin yükseldiği ve HG tanısında yol gösterici olabileceği gösterilmiştir.

1.7. AYIRICI TANI

Tablo 1.7.1. HG ayırıcı tanı

Obstetrik ve jinekolojik hastalıklar	Preeklampsi, Molar gebelik, HELLP Sendromu, Gebeliğin akut yağlı karaciğeri, Leiomyom dejenerasyonu, Over torsiyonu
Gastrointestinal sistem hastalıkları	Gastroözofagial reflü, Kolesistit, Gastroenterit, Kolelitiazis, Hepatit, Pankreatit, Peptik ülser, Akut Apandisit, İleus
Endokrin hastalıklar	Hipertiroidi, Addison Hastalığı, Diyabetik Ketoasidoz, Hiperkalsemi
Santral sistem hastalıkları	Santral sinir sistemi tümörleri, Meniere Hastalığı, Psödotümör cerebri, Vestibüler Lezyon
Diğer nedenler	Renal taş, Pyelonefrit, İlaç yan etkisi, Porfiri, Üremi

Bulantı ve kusma şikayeti ile gelen gebelerin değerlendirilmesinde çok sayıda hastalık akılda bulundurulmalıdır. Geniş kapsamlı bir anamnez alınmalı, fizik muayene yapılmalıdır. Ultrasonografi ile fetüsün iyilik halinin

değerlendirilmesi yapılmalıdır. Ekartasyonda düşünülen hastalıklara yönelik hedeflenen laboratuvar incelemeleri ve batın görüntülemeleri yapılmalıdır (4, 9). Bu hastalıkların ekartasyonu sonrası HG tanısı konulan hastanın tedavisine başlanmalıdır.

1.8. TEDAVİSİ

Bulantı kusma şikayeti yaşayan gebelerin çoğuna semptomları artıran yiyeceklerden, kokulardan veya aktivitelerden kaçınmaları konusunda danışmanlık verilmelidir (79, 80). Sık sık ve az miktarda beslenmelidir (81). Karbonhidrat açısından zengin yiyeceklerden oluşan atıştırmalıklar mide bulantısını azaltabileceği için bu tür gıdaları tüketmeleri önerilmektedir (82).

Yaşam tarzı değişiklikleri önerileri

- 1.Yeterli hidrasyon sağlanmalı; günde minimum 2 litre su tüketmelidir (83).
- 2.Sürekli aç karnına olmaktan kaçınmalı; her 1-2 saatte bir, gün boyunca hafif yiyeceklerden oluşan, sık sık küçük öğünlerle beslenmelidir (83, 84).
- 3.Midenin çok fazla dolu olması önlenmelidir (katıları sıvıyla karıştırmamalı, büyük öğünlerden ve çok yağlı yiyeceklerden kaçınmalıdır) (83).
- 4.Güçlü tada sahip, kokulu yiyeceklerden (örneğin baharatlı, metalik tatlar) kaçınmalıdır (83, 84).
- 5.Öğün aralarında fındık ve protein açısından yüksek besinler tüketmelidir (82).
- 6.Gebeliğin erken döneminde demir içeren ilaçlar ve multivitaminler bırakılmalı (83, 84) ve bunun yerine folik asit kullanılmalıdır. Anne ve bebeğin demire en çok ihtiyaç duyduğu 12. haftadan sonra demir içeren vitaminler almaya devam edilmelidir. Geçmişte veya mevcut anemisi olan

gebelerin, doğum öncesi vitaminleri kesilmemeli, bunları bölünmüş dozlarda almaya devam etmeleri önerilmektedir.

7.Metalik tadı azaltmaya yardımcı olmak için buz parçaları, dondurmalar ve çok soğuk içecekler tüketilebilir (83, 84).

8.Sabah yataktan çıkmadan önce basit kuru karbonhidratlar (kraker, bisküvi vb.) yenilebilir (83, 84).

Hastaneye yatış endikasyonları arasında fazla miktarda kilo kaybı, elektrolit anormallikleri ve rehidrasyondan sonra şiddetli veya kalıcı kusma yer alır. Yatışlı tedavi, uygun elektrolit replasmanı ile birlikte intravenöz hidrasyonu içerir. Semptomların rehidrasyondan sonraki 1-2 gün içerisinde azalmaya başlayıp geçmesi beklenmektedir (85).

1.8.1 FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

1.8.1.1. İntravenöz hidrasyon

HG nedeniyle hastaneye yatan gebeye ilk yapılması gereken sıvı kaybı ve elektrolit dengesizliğinin düzeltilmesi olmalıdır. Hasta katabolik durumdadır ve tedavide yeterli kalori alımı sağlanmalıdır. Hasta oral beslenmeyi tolere edebilene kadar parenteral tedavisine devam edilmelidir. İntravenöz salin infüzyonu yapılmalıdır ancak kalori ihtiyacının da karşılanması gerekmektedir. Gebenin yaklaşık 2.200-2.500 kcal/gün ihtiyacı vardır ve bu sağlanmadığı takdirde yağ depolarının tükenmesinin ardından protein tüketimi görülür. Bu durum da fetal büyümeyi olumsuz yönde etkiler (86).

Tedavi Salin veya Ringer laktat solüsyonu intravenöz sıvı tedavisinin temelini oluşturur. Serum sodyum düzeyinin hızlı bir şekilde düzeltilmesi SPM'e neden olabileceği için genellikle %0,9 NaCl kullanılır (9). Dextroz içeren solüsyonlar da tedavide kullanılabilir fakat B1 vitamin eksikliği

kaynaklı WE riski nedeniyle ilk önce tiamin (B1 vitamini) verilmesi önerilir (87). İntravenöz hidrasyon tedavisi mide bulantısı ve kusmayı hafifletebilir, ancak intravenöz infüzyonu destekleyecek antiemetik ilaçlar da tedaviye eklenmelidir. Salin (%0,9 sodyum klorür; 150 mmol/L sodyum) veya Hartmann çözeltisi (%0,6 sodyum klorür; 131 mmol/L sodyum) HG tedavisi için uygun çözeltilerdir ve gerektiğinde potasyum klorür tedaviye eklenir. Şiddetli hiponatremi vakalarında bile çift kuvvetli salin (2N salin) kullanımına yer yoktur, çünkü serum sodyum seviyelerinin çok hızlı bir şekilde düzeltilmesi SPM riskine neden olur. Sıvı ve elektrolit rejimleri günlük olarak düzenlenmeli ve serum sodyum ve potasyum düzeylerine günlük bakılmalıdır (88).

1.8.1.2 Antiemetikler

HG tedavisinde çok sayıda antiemetik ilaç kullanılmaktadır. Klorpromazin, prometazin, proklorperazin, ondansetron, droperidol bu tedavide kullanılan ilaçlardan bazılarıdır. Antiemetik tedavinin fetusa zararlı etkileri olabileceği için bu ilaçların organogenezin tamamlandığı 12-14. haftadan sonra kullanılması önerilir (88).

Ondansetronun gebelik kategorisi B, diğer antiemetik ilaçların gebelik kategorisi C'dir. Kemoreseptör triger zondaki 5-hidroksitriptamin (5-HT₃) reseptörlerinin uyarılması sonucu bulantı ve kusma oluşur (89). Ondansetron 5-HT₃ reseptör antagonistidir. Mide boşalmasını hızlandırarak HG tedavisinde yer alır. Ondansetron sık olarak kullanılan ve HG'de plaseboya göre etkili bulunmuş bir ilaçtır (90). Ondansetronun etkinliği prometazine benzerdir (91). Ondansetronun HG tedavisinde kullanımının güvenliği ve etkinliği net değildir (92). Tedaviye organogenez döneminden sonra başlandığı ve gebelik boyunca ondansetron kullanılan bir vaka sunumunda fetüste herhangi bir zararlı etkiye rastlanmamıştır (93). Ondansetronun ikinci basamak tedavi olarak kullanılmasını önerilmektedir (94). Ondansetron fetüste IUGG, prematur

doğum(PD) , konjenital anomali gibi etkiler yapabilmektedir (95). İlk trimesterde ondansetronun güvenliğini gösteren çalışmalarında gruplar arasında konjenital doğum defekti, abortus, prematürite, terminasyon açısından fark görülmemiştir (96). Antiemetik tedavisi verilen gebelerin çok az bir kısmında doğum defekti ve erken doğum izlenmiştir ve antiemetik tedavinin prematürite, SGA ve konjenital malformasyon ihtimalini azalttığı belirtilmiştir (97).

1.8.1.3.Metoklopramid

Metoklopramid, dopamin reseptör antagonistidir. Apomorfinin santral ve periferik etkilerini baskılayarak etki eden bir ilaçtır (98). Alt özefagus sfinkter basıncını artırır, besinlerin gastrik pasajını hızlandırır (99). Günde 3 kez 25 mg prometazin ve 10 mg metoklopramidin tedavide kullanımının HG tedavisinde benzer etkide olduğu ancak metoklopramidin uyuşukluk, sersemlik, distoni gibi yan etkilerinin daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (100). Droperidol ve difenhidraminin kombine kullanımı hastalarda HG için hastaneye yatış süresini kısaltır (101). Metoklopramidin difenhidramin ile kombine kullanımı sadece metoklopramid tedavisinden daha faydalıdır (100, 102). Metoklopramidin gebelik kategorisi B olması nedeniyle HG tedavisinde kullanımı güvenlidir.

1.8.1.4. Antihistaminikler

Antihistaminikler, vestibüler sistemde bulunan bulantı reseptörlerini bloke ederek etki gösterirler. H1 reseptörünün bloke edilmesi bulantı merkezinin uyarılmasını azaltır (103). Yapılan bir metaanaliz ilk trimesterde sabah bulantısı için kullanılan H1 blokerlerin gebelerde teratojenik riski artırmadığını ve koruyucu bir etkiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Antihistaminikler kusmayı önleyerek fetüs için daha iyi metabolik koşullar sağlar. Vitamin tedavisi vb tedavilerle şikayetleri gerilemeyen gebelerde antihistaminikler güvenle kullanabilir (103).

Piridoksin-doksilamin kombinasyonunun plaseboya kıyasla yapılan bir çalışmada HG tedavisinde gebelerde kullanımı güvenli ve etkili bulunmuştur (104). Doksilamin pridoksin kullanımında fetal malformasyon görülmemiştir (93).

1.8.1.5. Kortikosteroidler

Kortikosteroid tedavisinin HG gebelerin bulantı kusma şikayetlerini azalttığı ve sürekli hastaneye yatış oranını azalttığı gösterilmiştir (105,106). Kortikosteroidler, beyindeki kemoreseptör trigger zone'a etki ederek bulantıyı inhibe eder. Ayrıca steroidler öforik etki sağlayarak, immün sistemi baskılayarak ve iştahı açarak HG'li hastalarda etki eder (106). HG hastalarına verilen tedavilere kortikosteroid eklenmesinin tedavide etkinliği gösterilmemiştir (107).

Yapılan tedaviye rağmen şikayetlerinde gerileme olmayan gebelerde, dirençli inatçı bulantı kusmalarda gastrik malignitelerin atlanmaması için gastrik malignitelere yönelik tetkikler yapılmalı endoskopi akılda bulundurulmalıdır (28).

1.8.2. ALTERNATİF TEDAVİLER

1.8.2.1. Diyet

Gebelik nedeniyle bulantı kusması olan gebelerin ilk tedavisi diyet değişiklikleridir. Etkilenen gebelere sık sık, az miktarda yemeleri ve bulantıya sebep olacak koku ve yiyeceklerden kaçınmaları öğretilmelidir. Katı yiyeceklerin tadı hafif olmalı, karbonhidrat düzeyi yüksek ve yağ düzeyi düşük olmalıdır. Tuzlu yiyecekler (örneğin tuzlu krakerler, patates cipsi) genellikle sabahın erken saatlerinde tolere edilebilir ve ekşi ve mayhoş sıvılar (örneğin limonata) genellikle sudan daha iyi tolere edilir (108).

Aile üyeleri, bulantısı ve kusması olan gebelere yemek zamanlarını ve diğer ev rutinlerini değiştirmeleri gerekebileceği konusunda bilgilendirilmelidir (109).

1.8.2.2. Psikolojik destek

HG, psikolojik hastalıklarla kesin bir şekilde ilişkilendirilmese de, bazı gebeler depresyona girebilir veya başka duygulanım değişiklikleri sergileyebilir. Bu kadınların aile üyelerinden, hekimlerden ve hemşirelik personelinden uygun desteği alması önemlidir. Gebe depresyondaysa, aile içi şiddetten şüpheleniliyorsa veya madde bağımlılığı veya psikiyatrik hastalık kanıtı mevcutsa mutlaka psikiyatriye konsülte edilmelidir (108).

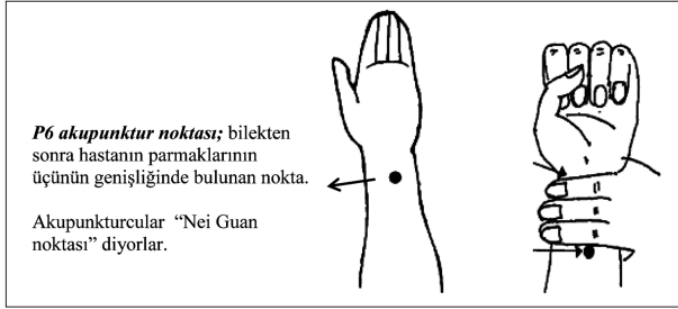
1.8.2.3. Akupunktur ve hipnoterapi

Akupunktur, somatoviseral refleksi aktifleştirerek gastrointestinal sistemi aktive eder gastrik boşalmaya hızlandırır ve HG tedavisinde etkili olur (110). Çeşitli çalışmalar akupunkturun bulantı tedavisi için kullanılmasını önermektedir (111, 112). Akupunkturun en sık uygulandığı yer, volar yüzeyde bileğin üç parmak yukarısında bulunan perikardium-6 veya Neiguan noktasıdır. Neiguan noktası akupunktur gebeliğin erken döneminde gebelik bulantısını kontrol etmede yararlı olduğunu göstermiştir; ancak yapılan bazı çalışmalar da gebelerde akupunkturun faydası olmadığını göstermiştir (113). HG'si olan gebelere akupunktur, günde 3 kez 30 dakika uygulanmış ve akupunkturun bulantı kusmayı azattığı ancak beslenmeyi etkilemediği gözlenmiştir (110).

Akupunkturun HG için tedavi etkinliği çalışmalarda yetersizdir. Ancak akupunktur bilinen yan etkileri olmayan, farmakolojik olmayan bir tedavi seçeneğidir.

HG tedavisi için hipnoterapinin etkinliğini gösteren çeşitli vaka çalışmaları vardır fakat HG tedavisinde yeri net olmamakla birlikte çalışmaların artırılması gerekmektedir (114–116).

Şekil 1.8.2.3.1. P6 akupunktur noktası



1.8.2.4. Zencefil

Sabah bulantısı için alternatif bir tedavi olan zencefil, çaylarda, reçellerde, zencefilli gazozda ve kapsül formunda kullanılmıştır. Avrupa'da yapılan bir araştırma zencefil tozunun (günde 1 g) HG semptomlarını azaltmada plasebodan daha etkilidir (117). Zencefil kullanımıyla ilişkili fetal anomalilere ilişkin yayınlanmış bir rapor bulunmamaktadır. Zencefil kökünün tromboksan sentetaz inhibitörü içerdiği ve bu inhibitörün fetüste testosteron reseptörüne bağlanmayı engelleyebileceği gösterilmiştir (118).

HG tedavisine yönelik alternatif yaklaşımlar arasında zencefil gibi bitkiler, akupunktur ve masaj yer alır (79, 119, 120). Zencefil kapsülleri HG ataklarını azaltır (121–123). Zencefilin mide bulantısını azalttığı fakat kusmayı azaltmadığını bulunmuştur (124).

1.8.2.5. Pridoksin ve Tiamin

HG tedavisinde vitamin olarak Pridoksin (B6) ve tiamin (B1) kullanılır. Pridoksin veya B6 vitamini takviyesinin mide bulantısını azalttığı ancak

kusmayı azaltmadığı görülmüştür (125, 126). HG semptomları, B6 Vitamini takviyesi, zencefil ve akupunkturla tedaviye benzer şekilde bulantı ve kusmada azalma sağlar (125, 127–130). Tedavi edici etkinin mekanizması belirsizdir ve B6 vitamini düzeyi ile mide bulantısının şiddeti arasında herhangi bir korelasyon gözlenmemiştir (131). B6 Vitamini minimal yan etkilere sahiptir ve bu etkiler fetal malformasyonlarla ilişkili değildir (132). Pridoksinin 3*1 kez 10-25 mg dozlarda kullanımının bulantı kusma semptomlarını azalttığı ve HG'den koruduğu bildirilmiştir (132). İlaç dozu günlük doz 200 mg'a kadar herhangi bir yan etki beklenmeden arttırılabilir (83). HG'li hastalarda tedavide 1,5 mg/dl tiamin önerilir. Oral alınamazsa intravenöz (İV) verilebilmektedir.

HG'ye yaklaşımda tedavi algoritması aşağıda şekildeki gibi gösterilmiştir. Bu şemaya göre basamak tedavisi uygulanarak HG tedavisi planlanmalıdır (83).

10 mg piridoksinle kombine 10 mg doksilamin günde 4 tablet (1 sabah 1 öğle 2 gece) semptomların şiddetine göre dozu ayarla

Her 4-6 saatte bir Dimenhidrinat 50-100 mg ekle (200 mgye kadar çıkartılabilir) (kusma sıkısa 10 mg pridoksinle kombine 10 mg doksilaminden 30-45 dk önce al) ya da prometazin 4-6 saatte bir 12.5-25 mg

Dehidratasyon
yok

Dehidratasyon
var

Aşağıdakilerden herhangi birini ekle

- Klorpromazin 4-6 saatte bir 10- 25mg*
- Metoklopramid 8 saatte bir 5-10 mg*
- Ondansetron 6-8 saatte bir 4-8 mg*
- Proklorperazin 6-8 saatte bir 5-10 mg*
- Prometazin 4-6 saatte bir 12,5-25 mg*

Rehidratasyon tedavisine başla

- İV hidrasyon*
- İV vitamin takviyesi*
- Dimenhidrinat 4-6 saatte bir 50 mg İV*

Aşağıdakilerden herhangi birini ekle

- Klorpromazin 4-6 saatte bir 25-50 mg*
- Metoklopramid 8 saatte bir 5-10 mg*
- Proklorperazin 6-8 saatte bir 5-10 mg*
- Prometazin 4-6 saatte bir 12,5-25 mg*

Aşağıdakilerden birini ekle

- Metilprednizolon 8 saatte bir 15-20 mg ya da 24 saatte 1 mg/sa*
- Ondansetron 12 saatte bir 8 mg*

2.HİPEREMEZİS GRAVİDARUM FETAL ETKİLER

HG, yalnızca gebeyi değil fetüsü de olumsuz etkileyen bir hastalıktır. HG ile beraber gebenin toplamda yediden daha az kilo almış olmasının prematürite ve düşük doğum ağırlığı (DDA) riskini artırdığı belirtilmiştir (6,133). HG'li olgularda prematür doğum (PD), gebelik haftasına göre küçük bebek (SGA), DDA'lı bebek (107), düşük APGAR skoru gelişebilmektedir (7). İnmemiş testis, Down sendromu, santral sinir sistemi anomalileri gibi fetal anomaliler HG'li gebelerin bebeklerinde daha sık görülür (7). Gebelik kusmaları fetüs için teratojen değildir ancak tedavi edilmeyen elektrolit dengesizlikleri, malnutrisyon, maternal kilo kaybı teratojeniktir (134).

HG'nin fetal etkiye neden olacak komplikasyonları, SGA, yenidoğanlar ve preterm doğum/eylem (PD/PE) dir (6, 7). HG'de bozulan uteroplental perfüzyona bağlı olarak erken dönemde preeklampsi, SGA görülme olasılığının yükseldiği bildirilmiştir. HG gebelerde preeklampsi riskinin artması nedeniyle gebeliğin birinci trimesterinde uterin arter Doppler ultrasonografi bakılması önerilir (135). HG gebelerde SGA görülmesi ihtimali artmıştır ve yenidoğanın iyilik halini göstermede önemli bir belirteç olan 1. dakika Apgar skorlarının HG'si olan gebelerde düşük olduğu fakat 5. dakika Apgar skorları arasında belirli bir fark olmadığı belirtilmiştir (136, 137).

2.1. İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ

İntrauterin gelişme geriliği (İUGG), gebelik haftasına göre fetüsün ağırlığının 10. persentilin altında olduğu fetal gelişim bozukluğudur (138, 139). İUGG olgularının çoğu uteroplental yetmezlikten kaynaklanır. Plasentadan fetüse yeterli besin ve oksijen transferinin olmaması, kromozomal anomaliler ve intrauterin enfeksiyonlar İUGG'ye sebep olur. İUGG, simetrik İUGG ve asimetrik İUGG olmak üzere ikiye ayrılır. Simetrik İUGG'de fetüs ölçümleri aynı oranlarda küçük, asimetrik İUGG'de ise abdomen çapı ölçümleri baş ve ekstremitelere ölçümlerinden bağımsız olarak daha küçüktür.

Simetrik İUGG etiolojisinde genetik hastalıklar, konjenital anomaliler ve intrauterin enfeksiyonlar gösterilebilir. Asimetrik İUGG ise maternal hastalıklar ve plasental yetmezlikler ya da çoğul gebelikler, uteroplazental yetmezlik ile ilişkilidir (140).

2.2. DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIĞI

Düşük Doğum Ağırlığı (DDA)/SGA(gebelik haftasına göre küçük bebek) gebelik haftasına göre fetüs ağırlığının 10. persentilden az olması olarak tanımlanır. Konstitüsyonel olarak normal fetüsler, annenin boyu, kilosu, etnik kökeni, parite gibi faktörler sebebiyle doğum ağırlığı 10. persentilden azdır ve bu yenidoğanlarda perinatal mortalite ve morbiditede artış görülmemektedir (141).

HG olan gebelerde, doğum ağırlığı ve doğum haftasının etkilenmediğini gösteren çalışmaların yanı sıra PD'ye, DDA'ya neden olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur (6, 142).

2.3. PRETERM EYLEM/DOĞUM

Preterm eylem (PE), gebeliğin 20– 37 haftaları arasında, servikte açıklık ve silinmeye neden olacak şiddet ve sıklıkta uterin kasılmaların varlığı şeklinde tanımlanır. Gebeliğin 20-37 hafta aralığında sona ermesi preterm doğum (PD) olarak tanımlanır (143). Doğum sınırı yenidoğanın ≥ 22 hafta veya ≥ 500 g ağırlığı olarak belirlenmiştir (144). PE'nin sebepleri arasında genital enfeksiyonlar, sigara, alkol kullanımı, vitamin eksiklikleri, kötü ve dengesiz beslenme alışkanlıkları, gebelik süresinde cinsel ilişki, gebelikte görülen kanama, plazminojen aktivasyonu ve düşük sosyal ve ekonomik faktörler sebebi ile yetersiz klinik takip sayılabilir (145). Gebelikte görülen enfeksiyonlar PE'nin en sık nedenidir. Amniyotik sıvının mikrobiyal invazyonu lökosit artışı ve sitokin salınımına neden olmakta; bu da nötrofil aktivasyonunu artırıp, servikal olgunlaşmayı ve serviksin açılmasını, fetal membranların açılmasını ve prostaglandin salınımını artırmakta böylece uterin

kontraksiyonları uyarmaktadır. Uterusun artan kasılması doğum eylemini başlatmakta ve PD oluşmaktadır (146).

Yapılan çalışmalarda HG olan gebelerde prematürite, PE'nin daha sık görüldüğü belirtilmiştir (136).

2.4.ÖLÜ DOĞUM

Ölü doğum oranı gebeliklerin yaklaşık %0,5'inde gözlenmektedir. Bu oran ve nedenleri ülkelere göre farklılıklar gösterebilmektedir (147). İntrauterin enfeksiyonlar, Rh immunizasyonu, preeklampsi, diyabet gibi ölü doğuma neden olacak hastalıklar antenatal bakım ve tedaviler sayesinde daha az görülmektedir. Ancak intrauterin enfeksiyonlar, letal malformasyonlar, fetal büyüme geriliği ve dekolman plasenta gebelikte fetal ölüme sebep olmaktadır (148). İntrauterin ölümlerin büyük bir kısmına konjenital anomaliler neden olur. Konjenital anomalilerin sebebi de kromozom bozukluğudur (149). Ölü doğumların nedenlerinin tespiti artmakla birlikte bir kısmında intrauterin ölümlerin ölüm nedeni her zaman bulunmayabilir (149). Bütün ölü doğumların içerisindeki nedeni belirlenemeyen ölü doğum oranı %12- %50 arasındadır; plasental anomaliler %23.6, fetal yapısal-genetik anormallikler %13.7, enfeksiyon, %12.9, göbek kordonu anormallikleri %10.4, hipertansif bozukluklar %9.2 olarak belirlenmiştir. Açıklanamayan fetal ölümlerin oranının yaklaşık olarak %24-40 olduğu belirlenmiştir (150).

Yapılan çalışmalarda, HG ile ölü doğum arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanırken, bazı çalışmalarda da HG ile ölü doğum oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (6, 151).

2.5. DÜŞÜK APGAR SKORU

Apgar skorlaması, postpartum yenidoğanın fiziki durumunu değerlendirip, resüsitasyon ihtiyacını belirlemek ve acil müdahale ihtiyacını belirlemek için kullanılır. Bu test basit bir testtir ve kolayca tekrarlanabilir. Apgar skorunu belirlemede beş parametre kullanılır ve her parametre 0'dan

2'ye kadar puanlanır. Skor kalp atım hızı, solunum, cilt rengi, kas tonusu ve refleks ölçümlerine göre yapılır (152). Toplam puanlar 0-10 arasındadır. Toplam 7 puan ve üzeri Apgar skoru “normal” olarak kabul edilir. 7 puanın altında olan Apgar skoru deprese yenidoğan canlılığını gösterir. Apgar skorlaması, doğum sonrası 1. dakika ve 5. dakikada yapılır. Nadiren gereklilik görülürse, doğumdan 10. 15. ve 20. dakikada da tekrarlanabilir (153, 154). Birinci dakika Apgar skoru ani resüsitasyon ihtiyacını gösterir ve 5. Dk Apgar skoru yenidoğan mortalitesinin ve yenidoğanda görülen nörolojik sonuçların bir göstergesidir. Apgar skorları gebelik yaşı, yenidoğan ağırlığı, annenin kullandığı ilaçlar, ilaç kullanımı, anestezi alınması ve konjenital anomalilere göre değişiklik gösterebilir. Puanın çeşitli bileşenleri de subjektiftir ve değerlendiriciler arası değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle Apgar skoru, bir bebeğin fiziksel durumu hakkında subjektif bilgi sağlaması açısından sınırlıdır fakat resüsitasyona verilen tepkinin ölçülmesinde faydalıdır (155,156).

Tablo 2.6.1. Apgar Skoru

KRİTER	0	1	2
Kalp atım hızı	Yok	100'ün altı	100
Solunum	Yok	Yavaş ve düzensiz	Düzenli, ağlıyor
Kas tonusu	Gevşek	Bazı ekstremiteler fleksiyon	Bütün ekstremiteler fleksiyon
Cilt rengi	Tüm vücut mavi ve soluk	Vücut pembe kollar ve bacaklar mavi	Tüm vücut pembe
Refleksler	Uyarılara tepki yok	Yüzünü buruşturdu	Ağlıyor

HG olan gebelerin obstetrik sonuçları değerlendirildiğinde yenidoğan yoğun bakım gereksiniminde artış saptanmıştır (151).

3.HİPEREMEZİS GRAVİDARUM MATERNAL ETKİLER

HG'de görülen şiddetli bulantı kusma, kilo kaybı, elektrolit bozuklukları, böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Şiddetli kusmalara bağlı olarak özefagusta Mallory-Weiss yırtığı, özefageal rüptür görülebilmektedir (157, 158). HG tedavi edilmezse kusmalara bağlı Wernicke ensefalopatisi (WE), santral pontin myelinozis (SPM) gibi nörolojik semptomlar görülebilir. Çok nadir olarak da aşırı bulantı ve kusma, gebeliğin elektif terminasyonuna (GET) kadar gidebilir. HG nedeniyle gebeliklerin %15'inin GET'e neden olduğu bildirilmiştir (159).

HG'nin gebede ciddi psikolojik etkileri vardır. HG olan gebelerde depresyon, anksiyete ve stres daha fazladır (160).

HG'li kadınlarda sıklıkla kanda üre ve hematokrit artışı ve vakaların %15-25'inde hiponatremi, hipokalemi ve hipokloremi görülür (161). Elektrolit anormallikleri İV sıvı replasmanı ile düzeltilir; ancak ciddi vakalarda sürekli kilo kaybı enteral veya total parenteral beslenmeyi gerektirir (162, 163). HG'li hastaların %15 ile %50'sinde serum aminotransferazları ve total bilirubin seviyeleri yükselmiştir (164).

HG'de tiamin haricinde siyanokobalamin (vitamin B12) ve piridoksin (vitamin B6) gibi vitamin eksiklikleri de görülebilir (87).

3.1.SANTRAL PONTİN MİYELİNOZİS (SPM)

SPM hipokalemi, hipernatremi ve HG'deki hiperozmolaliteye bağlı olarak görülür. SPM, HG'de hiponatremiye ve hiponatreminin hızlı düzeltilmesine bağlı meydana gelir. Hiponatremi (plazma sodyum konsantrasyonu <120 mEq/L), mide bulantısı, kusma, uyuşukluk, stupor,

komaya neden olabilir. Hem ciddi hiponatremi hem de hiponatreminin hızlı bir şekilde düzeltilmesi SPM'ye yol açar. Bu durum bazal pons santralinde myelin hasarına sebep olur. Bu hasar ise piramidal traktus bulgularına, spastik quadriparezi, pseudobulber palsi ve bilinç kaybına sebep olur. Nadir görülen bu komplikasyon dönüşümsüz beyin hasarına neden olabilir mortal seyredebilir. Elektrolitlerin değiştirilmesi ve glukoz homeostazisi de SPM'yi önlemek için önemlidir. SPM ve WE gebelikte birlikte görülebilmektedir (165).

3.2.ÖZOFAGUS RÜPTÜRÜ

HG'de görülen aşırı bulantı kusmaya bağlı komplikasyonlar arasında Mallory-Weiss sendromu (kusmaya bağlı özofagus basıncında akut artış) ve özofagus rüptürü (şiddetli kusmaya bağlı olarak) gösterilebilir (157). Özofagusta görülen bu kanamalar kendi kendine durabileceği gibi kanama masif olarak devam ederek gebe hayatı için tehlikeli bir durum da olabilmektedir.

3.3.WERNİCKE ENSEFALOPATİSİ (WE)

WE, HG olan gebelerde aşırı bulantı kusmaya bağlı Tiamin eksikliği nedeniyle meydana gelir. Bu nedenle HG'li gebeler için tiamin takviyesi çok önemlidir. WE erken tedavi edilirse potansiyel olarak geri döndürülebilir bir hastalıktır (166). WE'de konfüzyon, görme bozukluğu ve ataksi görülür ve bu semptomların hepsi aynı anda görülmeyebilir. Bu yüzden HG olan gebelerde nörolojik semptomlar da eşlik ediyorsa bu tanı akılda bulundurulmalıdır (167). Bu semptomlar aylar sonra düzelebilir de fakat kalıcı hasar da bırakabilir. Uzun süreli bulantı kusması olan gebelerde tedavide tiamin takviyesi unutulmamalıdır (9).WE'de karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve tiamin bağımlı enzim olan alyuvar transketolaz seviyesinde azalma görülebilir. Tanı manyetik rezonans görüntüleme, aqueductus ve dördüncü ventrikül çevresinde simetrik lezyonların görülmesi ile konulur (168).

3.4. DEPRESYON VE TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU

HG semptomlarının uzun süre devam etmesi, uzun süreli ilaç kullanımı, HG semptomları nedeniyle sürekli hastaneye yatış, aile içi sıkıntılar, gebe ve aile için yıpratıcı bir süreç olur. Sürekli bulantı ve kusma gebelerde davranışsal ve bilişsel bozukluklara, depresyona, strese ve travma sonrası stres bozukluğuna neden olabilir. HG olan gebelerin %50,5'sinde psikiyatrik bir problem olduğu yapılan bir çalışmada tespit edilmiştir (46). Şiddetli bulantı ve kusma gebenin sosyal yaşantısını etkiler ve anksiyete, uykusuzluk ve ağır depresyona sebep olabilmektedir.

3.5. ELEKTROLİT BOZUKLUĞU ve MALNÜTRİSYON

Şiddetli bulantı kusmaya bağlı hastalarda aşırı sıvı kaybına bağlı dehidratasyon, ketonüri, hemokonsantrasyon, elektrolit bozukluklar, anemi, kilo kaybı ve malnutrisyon meydana gelir. Bulantı kusmaya bağlı serum sodyum ve klor seviyesinde azalma sonrası hipokloremik metabolik alkaloz gelişir. Mitokondriyal yağ asidi oksidasyon bozukluğuna bağlı gebelerin %50'sinde karaciğer fonksiyon testlerinde hafif seviyede artış görülür (169). Bu durum hemen düzeltilmelidir. Düzeltilmediği takdirde hem gebede hem de yenidoğanda ciddi yan etkilere neden olabilmektedir (9).

3.6. MATERNAL MORTALİTE

Günümüzde yapılan tedaviler ile maternal mortalite görülmemektedir. HG nedeniyle üç anne ölümü (ikisi WE'ye bağlı, biri de (aspirasyona bağlı) geliştiği) raporlanmıştır (9,170). Bununla birlikte, direkt anne ölümüne günümüzde artık rastlanmasa da HG'nin venöz tromboemboli, pulmoner emboli ve preeklamps gibi birçok hastalık için risk faktörü olması nedeniyle dolaylı olarak anne ölümü ile ilişkili olabilir (9).

III. BÖLÜM

3. ENFLAMATUAR MARKERLER

3.1. PROKALSİTONİN

Prokalsitonin (PRK), kalsitoninin prekürsörü (prohormon) bir peptittir ve tiroid bezi parafoliküler hücrelerinden salgınır (171). PRK proinflatuvarıdır ve nötrofiller ile lenfositlerdeki CD16 ve CD14 yüzey proteinlerinin artmasıyla inflamasyonu tetikler (172). PRK, bakteriyel enfeksiyonları tanımlamada spesifik olarak kullanılan bir belirteçtir. PRK, bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak salınan endotoksin veya araçılara (yani interlökin (IL)-1 β , tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve IL-6) yanıt olarak üretilir ve bakteriyel enfeksiyonların şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (173). PRK enfeksiyonda 6-12 saat içinde artar ve enfeksiyon kişinin bağışıklık sistemi veya antibiyotik tedavisi ile kontrol altına alınmaya başlandığında dolaşımdaki PRK seviyeleri her gün yarıya düşer (174). PRK bakteri yükü (175,176) ve enfeksiyonun ciddiyeti ile ilişkilidir (177–179).

PRK düzeyinin enfeksiyon dışı kronik inflamasyonla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (180). Bu ilişki obstetride preeklampsi, eklampsi olan gebelerde PRK düzeyinin arttığı gösterilmiştir (181). GDM olan gebelerde PRK düzeyinin sağlıklı gebelere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (182).

Preterm prematür membran rüptürlü (PPROM) gebelerde PRK düzeyine bakılmış, PPRÖM olan olan gebelerde sağlıklı term gebelere göre prokalsitonin düzeyi daha yüksek bulunmuştur (183).

3.2. NÖTROFİL LENFOSİT ORANI

Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), inflamasyon biyolojik belirteci olarak kullanılmaktadır. Periferik kan sayımında nötrofil sayısının, lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır (184). Dolaşımdaki lökositlerin inflamasyona verdiği fizyolojik yanıt, nötrofillerde artış ve lenfosit sayısında azalmadır bu da

NLO'nun çok sayıda hastalıkta biyobelirteç olarak kullanılmasını sağlamıştır (185). Daha yüksek NLO düzeyi, daha fazla inflamatuvar yanıtla ilişkilidir (186). Çok sayıda yayın, NLO PLO değerlerini kardiyoloji, onkoloji, cerrahi ve gastroenteroloji bölümlerinde birçok hastalıkta araştırmıştır (187–189). Jinekoloji ile ilgili literatürde, NLO ve PLO jinekolojik kanserlerde ve overyen hiperstimülasyon sendromu, prematür overyen yetmezlik ve endometriozis gibi üreme morbiditelerinde değerlendirilmiştir (190–193). Obstetride, HG, GDM, preeklampsi, gebelikle ilişkili intrahepatik kolestaz ve diğer hastalıklarda NLO'nin arttığı bildirilmiştir (75, 194–196).

3.3.TROMBOSİT LENFOSİT ORANI

Trombosit-lenfosit oranı (PLO), inflamasyon biyolojik belirteci olarak kullanılmaktadır. İmmün sistemde trombosit ve lenfositler önemli rol oynamakla birlikte PLO sitokin bağımlı immün yanıtta önemlidir (194). Periferik kan sayımında platelet sayısının, lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır. Kronik inflamatuvar süreçlerde megakaryositik hücreler giderek çoğalır ve ciddi apoptoz nedeniyle lenfosit sayılarında azalma görülür. Sonuç olarak, toplam kan sayımından elde edilen PLO gibi belirteçler ciddi kronik inflamatuvar hastalıklarda etkilenebilir (78, 197, 198). PLO yaygın olarak bulunabilen, etkili ve kolayca hesaplanan belirteçtir. Kardiyovasküler hastalıklar ve maligniteler gibi birçok hastalık için tanıda kullanılabilmektedir (199, 200).

Literatürde inflamasyonla PLO ilişkisini gösteren çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar vardır (78, 198).

MATERYAL VE METOT

Çalışmanın etik kurul onayı Amasya Üniversitesinin etik kurulundan alınmıştır. Etik kurul onay numarası 111'dir.

Bu çalışma prospektif kontrollü bir çalışmadır. 1 Haziran 2020-22 Ocak 2023 tarihleri arasında HG tanısı alan 82 hastanın demografik özellikleri (yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, parite, geçirilmiş cerrahi öyküsü, kronik hastalık, sigara alkol kullanımı, tanı haftası, steroid uygulaması) serum PRK, nötrofil, lenfosit, platelet seviyeleri, NLO, PLO obstetrik ve neonatal sonuçları sağlıklı 82 gebenin sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

20. gebelik haftasından önce görülen, gebelikten önceki kilonun %5'i ve üzerinde kilo kaybına neden olan ve hastaneye yatış gerektirecek şiddette (dehidratasyon, ketonüri, elektrolit bozuklukları ve asit-baz dengesizliği, hepatik ve renal yetmezlik) kusması olan gebelere HG tanısı konuldu (201).

Hipertansif hastalığı olan, diyabetes mellütusu olan, trombofili öyküsü olan, abortus imminens tanısı alan, otoimmün hastalıklar, renal, kardiyak, hepatik hastalığı olan, gebelikte preeklamps, GDM, HELLP sendromu öyküsü olan, enflamasyonu tetikleyebilecek hastalığı (kollajen doku hastalığı, annede enfeksiyöz hastalıkların olması gibi) olan, fetal anomalisi olan, bulantı yapan hastalığı olan (idrar yolu enfeksiyonu, pyelonefrit, migren gibi) gebeler hem çalışma hem de kontrol gruplarına dahil edilmedi. Yapılan ultrasonografide fetal kardiyak atımı pozitif olan ve HG tanısı alan gebeler çalışmaya dahil edildi. Fetal kalp atımı hiç pozitif olmayan gebeler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen gebeler çalışma hakkında bilgilendirildi ve onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmada gebenin ve fetüsün değerlendirilmesinde Mindray DC-7 Ultrason cihazı kullanıldı. Fetüse yönelik ultrasonografi tek klinisyen hekim (A.T.T.) tarafından yapıldı. Yapılan ultrasonografi ile gebeliklerin haftası, fetüsün gelişimi, fetal kardiyak aktivitesi, amniyon sıvı miktarı, gebelik kesesi değerlendirildi. Her iki grubun demografik özellikleri açısından (yaş, parite, boy, kilos, son adet tarihi, eğitim durumu, geçirilmiş cerrahi öyküsü, kronik hastalık, gebelikte steroid uygulanıp uygulanmadığı, sigara ve alkol kullanımı)

sorgulandı. Serum PRK, nötrofil, lenfosit, trombosit seviyelerini, NLO ve PLO'larını değerlendirebilmek için bir hemogram tüpüne, karaciğer ve renal fonksiyonlar gibi parametreleri değerlendirebilmek için bir biyokimya tüpüne ve serum PRK düzeyini ölçmek için biyokimya tüpüne kan örneği alındı. Toplamda üç ayrı tüpe kan örneği alınmış oldu. İdrardaki keton seviyesini belirlemek için idrar örneği alındı.

Nötrofil, lenfosit, trombosit düzeyleri lazer optik ile (X N-1000, Simens, Japon), PRK elektrokemilüminesans immünolojik test ile (Cobas e 411, Roche, Japon), idrar tetkiki digital flowcell ile (FUS 200, Driu, Çin) ile çalışıldı.

Her iki gruptaki gebelerin obstetrik (yenidoğan ağırlığı, doğum haftası, doğum türü, sezaryen endikasyonları, preterm doğum, IUGG, DDA, postmatürite) ve neonatal (bebek yoğun bakımı ihtiyacı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları) sonuçları not edildi.

Her iki grubun serum PRK, NLO, PLO, obstetrik ve neonatal sonuçları karşılaştırıldı. HG'lu gruptaki gebelerin idrarlarındaki keton seviyelerine göre üç gruba sınıflandırıldı. Bu üç grubun demografik özellikleri, serum PRK, NLO, PLO, obstetrik ve neonatal sonuçları ayrıca karşılaştırıldı.

Power Analizi

Örneklem büyüklüğü Çağlayan ve arkadaşlarının çalışmaları dikkate alınarak G*Power 3.1 programı kullanılarak hesaplandı (11). etki büyüklüğü ($w=0,951$) ve çift kuyruklu hipotez yöntemi. Güven aralığı %95, hata payı ise %5 olarak belirlendi. Hesaplama sonucunda kontrol grubunda 80, deney grubunda 80 olmak üzere toplam 160 gebe olması gerektiği belirlendi.

İstatistik Analizi

Veriler IBM SPSS V23 programıyla analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher's Exact testi

kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin ikili gruplara göre karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız İki Örneklem T testi kullanıldı. Üç veya daha fazla grup için normal dağılım gösteren verileri karşılaştırmak için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), normal dağılım göstermeyen veriler için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ idi.

BULGULAR

Tablo 1: Grupların demografik özellikler, sigara, alkol kullanımı, tanı haftası ve akciğer gelişimine yönelik steroid uygulaması açısından karşılaştırılması

	Çalışma grubu n (82)	Kontrol grubu n (82)	P
Yaş (yıl)	27,84 ± 4,92 (18 - 42)	27,82 ± 6,47 (18 - 43)	0,696
Kilo (kg)	64,65 ± 14,22 (45 - 130)	65,27 ± 13,35 (41 - 109)	0,612
Boy (cm)	161,07 ± 5,40 (146 - 172)	160,91 ± 6,12 (148 - 180)	0,861
VKI (kg/m²)	24,93 ± 5,45 (16,26 – 48,93)	25,24± 5,20 (16,80 – 42,58)	0,539
Parite			
* Nullparite	45 (45,9%)	38 (46,3%)	0,274
* Multipartite	37 (45,1%)	44 (53,7%)	
Eğitim			
* İlkokul	13 (15,9%)	10 (12,1%)	0,836
* Ortaokul	20 (24,4%)	24 (29,3%)	
* Yüksek okul	26 (31,7%)	24 (29,3%)	
* Üniversite	23 (28,0%)	24 (29,3%)	

Geçirilmiş cerrahi öyküsü	17 (20,7%)	10 (12,2%)	0,140
Kronik hastalık	9 (11,0%)	5 (6,1%)	0,264
Sigara	2 (2,4%)	2 (2,4%)	1,00
Alkol	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Tanı haftası	9,88 ± 2,68	10,24 ± 2,52	0,228
Steroid uygulaması	5 (6,1%)	5 (6,1%)	1,00

p değerleri bağımsız *t* testi (boy), Mann-Whitney *U* testi (yaş, kilo, BMI ve tanı haftası) ve *ki-kare* testi ile hesaplandı.

Her iki grup demografik özellikler, sigara ve alkol kullanımı, tanı haftası ve akciğer gelişimi için steroid uygulaması açısından karşılaştırıldı ve gruplar arasında fark yoktu ($p < 0,05$).

Serum PRK seviyesi HG'li grupta $0,050 \pm 0,013$ ng/mL iken kontrol grubunda $0,043 \pm 0,013$ ng/mL'di. PLO değeri HG'li grupta $128,80 \pm 35,56$ iken kontrol grubunda $116,81 \pm 45,56$ ydı. HG'lu gebelerde Serum PRK ve PLO değeri kontrol grubundaki gebelere göre anlamlı yüksekti ($p < 0,001$ ve $p = 0,013$; sırasıyla) (Tablo 2). Gruplar arasında NLO değeri açısından anlamlı farklılık yoktu ($p = 0,488$) (Tablo 2).

Tablo 2: Grupların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	P
	n (82)	n (82)	
Prokalsitonin (ng/mL)	$0,050 \pm 0,013$	$0,043 \pm 0,013$	<0,001

Nötrofil ($\times 10^9$ /L)	6,02 $\pm$ 1,89	6,28 $\pm$ 2,00	0,429
Lenfosit ($\times 10^9$ /L)	2,06 $\pm$ 0,63	2,54 $\pm$ 2,66	0,141
Platelet ($\times 10^9$ /L)	249,64 $\pm$ 54,35	238,23 $\pm$ 51,34	0,212
NLO	3,08 $\pm$ 1,16	3,04 $\pm$ 1,42	0,488
PLO	128,80 $\pm$ 35,56	116,81 $\pm$ 45,56	0,013
İdrar ketonürisi			
0	0 (0,0%)	82 (100,0%)	<0,001
+1	41 (50,0%)	0 (0,0%)	
+2	24 (29,3%)	0 (0,0%)	
+3	17 (20,7%)	0 (0,0%)	

p değerleri Mann Whitney U testi ve Ki-Kare testi (idrarda ketonlar) kullanılarak hesaplandı.

Tablo 2’de görüldüğü gibi HG’li çalışma grubunda 41 (50,0%) gebenin idrarında keton +1 pozitifken, 24 (29,3%) gebede +2, 17 (20,7%) gebede +3 pozitifti. HG’li grup bu keton seviyelerine göre üç gruba ayrılarak tekrar karşılaştırılması yapıldı.

Tablo 3: Grupların obstetrik ve neonatal sonuçlarının karşılaştırılması

	Çalışma grubu n (82)	Kontrol grubu n (82)	P
Yenidoğan kilosu (g)	3073,35 $\pm$ 509,45	3252,68 $\pm$ 447,23	0,013
Doğum haftası	38,38 $\pm$ 1,76	38,79 $\pm$ 1,67	0,112
Doğum türü * Vajinal doğum	50 (61,0%)	44 (53,7%)	0,344

* Sezaryen	32 (39,0%)	38 (46,3%)	
Sezaryen endikasyonu			
* Vajinal doğum	50 (61,0%)	44 (53,7%)	0,798
* Eski Sectio	16 (19,5%)	18 (22,0%)	
* Fetal distress	9 (11,0%)	12 (14,6%)	
* CPD	5 (6,1%)	6 (7,3%)	
* Uzamış eylem	2 (2,4%)	1 (1,2%)	
* Dekolman Plasenta	0 (0,0%)	1 (1,2%)	
Preterm doğum	12 (14,6%)	7 (8,5%)	0,222
Intrauterin gelişme geriliği	9 (11,0%)	4 (4,9%)	0,148
Düşük doğum ağırlığı	9 (11,0%)	5 (6,1%)	0,264
Postmatürite	6 (7,3%)	6 (7,3%)	1,00
Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı	10 (12,2%)	4 (4,9%)	0,094
1. Dk Apgar	8,57 ± 0,68	8,78 ± 0,52	0,043
5. Dk Apgar	9,76 ± 1,15	9,80 ± 0,39	0,544

p değerleri Mann Whitney U testi (bebek ağırlığı, doğum haftası, 1. dakika Apgar skorları ve 5. dakika Apgar skorları) ve Ki-kare testi ile hesaplandı. IUGR: İntrauterin gelişme geriliği, RDS: Respiratuar distress sendrom

Grupların obstetrik ve neonatal sonuçları karşılaştırılması Tablo 3'te olduğu gibidir. Bu karşılaştırmada yenidoğan ağırlığı ve 1. dakika Apgar skoru kontrol grubuna göre HG'li grupta anlamlı düşük izlendi ($p=0,013$ ve $p=0,043$; sırasıyla).

Tablo 4: Hiperemezis gravidarumlu hastalarda keton düzeylerine göre oluşturulan grupların demografik özellikler, sigara, alkol kullanımı, tanı haftası ve akciğer gelişimi için steroid uygulanması açısından karşılaştırılması.

İdrar ketonürisi	+1 n (41)	+2 n (24)	+3 n (17)	P
Yaş (yıl)	28,12 ± 4,69	26,83 ± 5,16	28,59 ± 5,20	0,471
Kilo (kg)	66,29 ± 16,04	61,83 ± 11,96	64,65 ± 12,49	0,481
Boy (cm)	161,71 ± 5,19	160,17 ± 5,85	160,82 ± 5,34	0,533
VKI (kg/m2)	25,36 ± 6,06	24,15 ± 4,83	24,99 ± 4,90	0,695
Parite				
* Nullparite	23 (56,1%)	15 (62,5%)	7 (41,2%)	0,391
* Multipartite	18 (43,9%)	9 (37,5%)	10 (58,8%)	
Eğitim				
* İlkokul	4 (9,8%)	4 (16,7%)	5 (29,5%)	0,368
* Ortaokul	10 (24,4%)	6 (25,0%)	4 (23,5%)	
* Yüksek okul	17 (41,4%)	5 (20,8%)	4 (23,5%)	
* Üniversite	10 (24,4%)	9 (37,5%)	4 (23,5%)	
Geçirilmiş cerrahi öykü	11 (26,8%)	3 (12,5%)	3 (17,6%)	0,365
Kronik hastalık	6 (14,6%)	1 (4,2%)	2 (11,8%)	0,425
Sigara	1 (2,4%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)	0,696
Alkol	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Tanı haftası	10,03 ± 3,14	9,52 ± 2,13	10,01 ± 2,22	0,747
Steroid tedavisi	4 (9,8%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)	0,284

p değerleri Kruskal Wallis ve Ki-kare testi ile hesaplandı.

Tablo 4’de bu grupların demografik özellikler, sigara ve alkol kullanımı, tanı haftası ve akciğer gelişimi için steroid uygulananı açısından karşılaştırıldı. Fakat gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 5: Hiperemesis gravidarumlu hastalarda keton düzeylerine göre oluşturulan grupların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması.

İdrar ketonürisi	+1 n (41)	+2 n (24)	+3 n (17)	P
Prokalsitonin (ng/mL)	0,045 ± 0,01 ^a	0,050 ± 0,00 ^a	0,063 ± 0,00 ^b	<0,001
Nötrofil (×10⁹ /L)	5,99 ± 2,41	6,22 ± 1,69	5,82 ± 1,54	0,794
Lenfosit (×10⁹ /L)	2,21 ± 0,72 ^a	1,97 ± 0,54 ^{ab}	1,79 ± 0,37 ^b	0,048
Platelet (×10⁹ /L)	255,60 ± 63,60	231,33 ± 37,52	261,11 ± 45,67	0,137
NLO	2,87 ± 1,32	3,28 ± 1,06	3,31 ± 0,83	0,274
PLO	125,63 ± 44,12 ^a	120,87 ± 22,28 ^a	147,64 ± 18,04 ^b	0,041

p değerleri Kruskal Wallis testi ile hesaplandı.

Tablo 5’te laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması yapıldı. Serum PRK seviyesi keton +3 olan grupta diğer iki gruba göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Diğer iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 5).

Serum lenfosit düzeyi keton +3 olan grupta keton+1 olan gruba göre anlamlı düşüken ($p=0,048$) keton +2 olan grupla aralarında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$)(Tablo5).

PLO seviyesi keton +3 olan grupta diğer iki gruba göre anlamlı yüksekti ($p=0,041$). Diğer iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 5).

Tablo 6: Hiperemesis gravidarumlu hastalarda keton düzeylerine göre oluşturulan grupların obstetrik ve neonatal sonuçlarının karşılaştırılması

İdrar ketonürisi	+1 n (41)	+2 n (24)	+3 n (17)	P
Yenidoğan kilosu (g)	3176,59 ± 575,87	2955,42 ± 390,42	2990,88 ± 458,58	0,182
Doğum haftası (hf)	38,29 ± 1,92	38,55 ± 1,61	38,34 ± 1,63	0,856
Doğum şekli				
* Vajinal doğum	29 (70,7%)	12 (50,0%)	9 (52,9%)	0,191
* Sezaryen	12 (29,3%)	12 (50,0%)	8 (47,1%)	
Sezeryan endikasyon				
* Vajinal doğum	30 (73,2%)	12 (50,0%)	8 (47,1%)	0,344
* Eski Sectio	5 (12,2%)	6 (25,0%)	5 (29,4%)	
* Fetal distress	5 (12,2%)	3 (12,5%)	1 (5,9%)	
* CPD	1 (2,4%)	2 (8,3%)	2 (11,8%)	
* Uzmanış eylem	0 (0,0%)	1 (4,2%)	1 (5,9%)	
Preterm doğum	7 (17,1%)	3 (12,5%)	2 (11,8%)	0,821
IUGG	4 (9,8%)	3 (12,5%)	2 (11,8%)	0,937
DDA	5 (12,2%)	2 (8,3%)	2 (11,8%)	0,885
Postmatürite	2 (4,9%)	2 (8,3%)	2 (11,8%)	0,640

Yenidoğan yoğum bakım ihtiyacı	5 (12,2%)	1 (4,2%)	4 (23,5%)	0,175
1. Dk Apgar	8,61 ± 0,66	8,63 ± 0,64	8,41 ± 0,79	0,556
5. Dk Apgar	9,76 ± 0,48	9,88 ± 0,33	9,59 ± 0,50	0,145

p değerleri Kruskal Wallis ve Ki-kare testi ile hesaplandı.

HG'li gebelerin idrarındaki keton seviyesine göre oluşturulan üçlü grup obstetrik ve neonatal sonuçlarına göre karşılaştırıldı. Fakat gruplar arasında obstetrik ve neonatal sonuçlar açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 6).

TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmalarda inflamasyon belirteçleri ile HG arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkinin varlığı HG'nin patofizyolojisinde inflamasyonun rol alabileceğini gösterir. Bu ilişkinin netleşmesi etyolojisi henüz bilinmeyen HG'nin etyopatogenezinin anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca neden olduğu olumsuz maternal ve fetal etkilerin önceden anlaşılıp önlem alınmasını sağlayabilir. İnflamatuvar sitokinler (tümör nekrozis faktör-alfa, interlökin-6 vb), ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği, NLO, kırmızı kan hücre dağılımı, PLO ile HG arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalar yapılmıştır (11, 12, 75) PRK ile HG arasındaki ilişkinin değerlendirildiği henüz bir çalışma yoktur. Bu nedenle biz de bu çalışmada HG ile PRK, NLO ve PLO arasındaki ilişkiyi değerlendirmek istedik. Çalışmamızda ayrıca HG'nin obstetrik ve neonatal sonuçlarını ve HG'nin keton seviyesine göre gruplandırmasını yaparak çalışma sonuçlarını tekrar değerlendirdik.

PRK kalsitonin prekürsörüdür ve inflamatuvar süreçlerde yer alan bir prohormondur. Şiddetli inflamasyon sırasında PRK, monositler ve parankimal dokular dahil olmak üzere hemen hemen tüm hücre tiplerinden salgılanır

(202). Bu da inflamatuvar süreçte PRK'nin için hem diagnostik hem de prognostik amaçlı kullanılabilecek bir marker özelliği kazandırmaktadır. Gebelerde PRK'nin preeklampsi tanısı için potansiyel bir belirteç olduğu ve seviyesi ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişki belirtilmektedir (203). PPROM'da da PRK seviyeleri yüksek bulunmuştur (183). Bu çalışmalar dışında gebelikte ortaya çıkan hastalıklar ile PRK arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çok fazla çalışma yoktur. Biz de çalışmamızda HG'li hastalarda PRK seviyesi ve ketonüri şiddeti ile olan ilişkisini değerlendirdik. HG'li gebelerde PRK seviyesi kontrol grubuna göre yüksekti. İdrarında +3 ketonu olanlarda diğer seviye ketonürilere göre anlamlı yüksek çıktı ($p=$) (tablo).

Yapılan birçok çalışmada HG'li gebelerde kontrol gruplarına göre yüksek NLO ve PLO değerleri saptanmış bu hastalık bu parametrelerin hastalığın tanısında diagnostik marker olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (75, 78, 204, 205). Ketonüri seviyesi ile hastalığı şiddeti arasında ilişki var diyen çalışmaların (75, 204) yanı sıra olmadığını belirten çalışmalar da vardır (78, 205). Çok sayıda yayın, NLO PLO değerlerini kardiyoloji, onkoloji, cerrahi ve gastroenteroloji bölümlerinde birçok hastalıkta araştırmıştır (187–189). Jinekoloji ile ilgili literatürde, NLO ve PLO jinekolojik kanserlerde ve ovaryen hiperstimülasyon sendromu, prematür ovaryen yetmezlik ve endometriozis gibi üreme morbiditelerinde değerlendirilmiştir (190–193). Obstetride, HG, GDM, preeklampsi, gebelikle ilişkili intrahepatik kolestaz ve diğer hastalıklarda NLO'nin arttığı bildirilmiştir (75, 194–196). Bizim yaptığımız çalışmada kontrol gebe grubuna göre HG'li gebelerde PLO anlamlı yüksekken NLO ile anlamlı ilişki yoktu. PLO değer yüksekliği ketonüri şiddetiyle de ilişkili bulundu. NLO ile ilişkisi tespit edilmedi.

HG gebeliklerin obstetrik ve neonatal sonuçlarına olan etkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. HG'nin DDA'ya, düşük Apgar skoru için risk teşkil ettiği belirtilmektedir (6, 7). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde HG

grupta yenidoğan ağırlığı ve 1. Dakika Apgar skorunun kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğunu tespit ettik. Ketonüri seviyesine göre ayırarak oluşturduğumuz üç grubun (grup 1: idrarda +1 keton, grup 2: idrarda +2 keton, grup 3: idrarda +3 keton) obstetrik ve neonatal sonuçlarına göre karşılaştırmasını yaptığımızda bu açıdan PRK'nin ketonüri şiddetine göre obstetrik neonatal sonuçları açısından gruplar arasında fark yoktu.

Çalışmadaki vaka sayısının artması çalışma gücünü arttırabilirdi. Özellikle ketonüri seviyelerine göre obstetrik ve neonatal sonuçların daha anlamlı olmasını sağlayabilirdi. Bu çalışmamızın limitasyonudur. HG ile PRK seviyelerinin çalışılması, NLO ve PLO ile eş zamanlı olarak obstetrik ve neonatal sonuçlarının değerlendirilmesi çalışmamızın güçlü yanıdır.

Serum PRK ve PLO değerlerinin HG'de yüksek çıkması HG'nin etyopatonezinde enflamasyonun rol alabileceğini gösterebilir. Bu parametrelerin idrardaki ketonüri seviyeleriyle artış göstermesi HG şiddetinin artabileceğini ön görmemize yarayabilir. HG düşük yenidoğan ağırlığı ve düşük 1. dakika Apgar skoru için risk teşkil edebilir. Fakat bu risk idrardaki ketonüri ile ilişkili değildir.

KAYNAKÇA

1. Lacasse, A., Rey, E., Ferreira, E., Morin, C., & Bérard, A. (2008). Nausea and vomiting of pregnancy: what about quality of life?. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 115(12), 1484–1493.
2. Godsey, R. K., & Newman, R. B. (1991). Hyperemesis gravidarum. A comparison of single and multiple admissions. *The Journal of reproductive medicine*, 36(4), 287–290.
3. Brzana, R. J., & Koch, K. L. (1997). Gastroesophageal reflux disease presenting with intractable nausea. *Annals of internal medicine*, 126(9), 704–707.
4. Eliakim, R., Abulafia, O., & Sherer, D. M. (2000). Hyperemesis gravidarum: a current review. *American journal of perinatology*, 17(4), 207–218.
5. Netravathi, M., Sinha, S., Taly, A. B., Bindu, P. S., & Bharath, R. D. (2009). Hyperemesis-gravidarum-induced Wernicke's encephalopathy: serial clinical, electrophysiological and MR imaging observations. *Journal of the neurological sciences*, 284(1-2), 214–216.
6. Bailit J. L. (2005). Hyperemesis gravidarium: Epidemiologic findings from a large cohort. *American journal of obstetrics and gynecology*, 193(3 Pt 1), 811–814.
7. Veenendaal, M. V., van Abeelen, A. F., Painter, R. C., van der Post, J. A., & Roseboom, T. J. (2011). Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 118(11), 1302–1313.

8. Buckwalter, J. G., & Simpson, S. W. (2002). Psychological factors in the etiology and treatment of severe nausea and vomiting in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 186(5 Suppl Understanding), S210–S214.
9. Bülbül M, Kaplanoğlu M, Arslan Yıldırım E, Yılmaz B. (2017). Hiperemesis Gravidarum. *aktd.* 26(3):269-296. doi: 10.17827/aktd.303579
10. Kurt, R. K., Güler, A., Silfeler, D. B., Özçil, M. D., Karateke, A., & Hakverdi, A. U. (2014). Relation of inflammatory markers with both presence and severity of hyperemesis gravidarum. *Ginekologia polska*, 85(8), 589–593.
11. Caglayan, E. K., Engin-Ustun, Y., Gocmen, A. Y., Sarı, N., Seckin, L., Kara, M., & Polat, M. F. (2016). Is there any relationship between serum sirtuin-1 level and neutrophil-lymphocyte ratio in hyperemesis gravidarum?. *Journal of perinatal medicine*, 44(3), 315–320.
12. Niemeijer, M. N., Grooten, I. J., Vos, N., Bais, J. M., van der Post, J. A., Mol, B. W., Roseboom, T. J., Leeflang, M. M., & Painter, R. C. (2014). Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 211(2), 150.e1–150.e1515.
13. Assicot, M., Gendrel, D., Carsin, H., Raymond, J., Guilbaud, J., & Bohuon, C. (1993). High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet (London, England)*, 341(8844), 515–518.
14. Harbarth, S., Holeckova, K., Froidevaux, C., Pittet, D., Ricou, B., Grau, G. E., Vadas, L., Pugin, J., & Geneva Sepsis Network (2001). Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in

- critically ill patients admitted with suspected sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 164(3), 396–402.
15. Choi, J. J., & McCarthy, M. W. (2018). Novel applications for serum procalcitonin testing in clinical practice. *Expert review of molecular diagnostics*, 18(1), 27–34.
 16. Akçay Ş, Doğrul I, Sezer S, Haberal M.(2016). Role of Procalcitonin in Differential Diagnosis of Pneumonia and Pulmonary Congestion Associated With End-Stage Renal Failure. *Experimental and Clinical Transplantation : Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 71-73. PMID: 27805517.
 17. Canbay A,Celebi O, Celebi S, Aydogdu A, Diker E. (2015) Procalcitonin: a marker of heart Failure, *Acta Cardiologica*, 70:4, 473-478. <https://doi.org/10.1080/AC.70.4.3096896>.
 18. Narendra, D. K., & Hanania, N. A. (2017). Procalcitonin in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: Is It Ready for Primetime Use?. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(12), 1757–1758.
 19. Zielińska-Borkowska, U., Dib, N., Tarnowski, W., & Skirecki, T. (2017). Monitoring of procalcitonin but not interleukin-6 is useful for the early prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 55(7), 1053–1059.
 20. Jeeha, R., Skinner, D. L., De Vasconcellos, K., & Magula, N. P. (2018). Serum procalcitonin levels predict acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 23(12), 1090–1095.
 21. Sato, S., Sato, S., Tsuzura, H., Ikeda, Y., Hayashida, S., Takahashi, S., Amano, N., Murata, A., Shimada, Y., Iijima, K., Nagahara, A., &

- Genda, T. (2020). Elevated serum procalcitonin levels and their association with the prognosis of patients with liver cirrhosis. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 32(9), 1222–1228.
22. Mantovani, A., Cassatella, M. A., Costantini, C., & Jaillon, S. (2011). Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nature reviews. Immunology*, 11(8), 519–531.
 23. Feng, J. F., Huang, Y., & Chen, Q. X. (2014). Preoperative platelet lymphocyte ratio (PLR) is superior to neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as a predictive factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World journal of surgical oncology*, 12, 58.
 24. Boilard, E., Nigrovic, P. A., Larabee, K., Watts, G. F., Coblyn, J. S., Weinblatt, M. E., Massarotti, E. M., Remold-O'Donnell, E., Farndale, R. W., Ware, J., & Lee, D. M. (2010). Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science (New York, N.Y.)*, 327(5965), 580–583.
 25. Demir C. Güncel Kadın Hastalıkları ve Doğum Çalışmaları IV. (2022)
 26. London, V., Grube, S., Sherer, D. M., & Abulafia, O. (2017). Hyperemesis Gravidarum: A Review of Recent Literature. *Pharmacology*, 100(3-4), 161–171.
 27. Jansen, L. A. W., Koot, M. H., Van't Hooft, J., Dean, C. R., Bossuyt, P. M. M., Ganzevoort, W., Gauw, N., Van der Goes, B. Y., Rodenburg, J., Roseboom, T. J., Painter, R. C., & Grooten, I. J. (2021). The windsor definition for hyperemesis gravidarum: A multistakeholder international consensus definition. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 266, 15–22.
 28. Tola E. (2014). Hiperemesis gravidarum tedavisinde güncel yaklaşımlar.

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.5(2):72-6.

29. Nijsten, K., Dean, C., van der Minnen, L. M., Bais, J. M. J., Ris-Stalpers, C., van Eekelen, R., Bremer, H. A., van der Ham, D. P., Heidema, W. M., Huisjes, A., Kleiverda, G., Kuppens, S. M., van Laar, J. O. E. H., Langenveld, J., van der Made, F., Papatsonis, D., Pelinck, M. J., Pernet, P. J., van Rheenen-Flach, L., Rijnders, R. J., ... Painter, R. C. (2021). Recurrence, postponing pregnancy, and termination rates after hyperemesis gravidarum: Follow up of the MOTHER study. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 100(9), 1636–1643.
30. Laloğlu, E., Aksoy, An, & Lazoğlu Özkaya, A. (2020). Hiperemesis Gravidarumlu Hastalarda Oksidatif Stres ve Serum Hem Oksijenaz-1 Düzeyleri Arasındaki İlişki. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, 11(EK-1), 157-162.
31. Lee, N. M., & Saha, S. (2011). Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterology clinics of North America*, 40(2), 309–vii.
32. Ebrahimi, N., Maltepe, C., Bournissen, F. G., & Koren, G. (2009). Nausea and vomiting of pregnancy: using the 24-hour Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE-24) scale. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, 31(9), 803–807.
33. Emekçi Özay, Ö. Ve Özay, Ac (2019). Hiperemesis Gravidarumun Gestasyonel Diyabet ve Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 50(1), 50-53.
34. Helseth, R., Ravlo, M., Carlsen, S. M., & Vanky, E. E. (2014). Androgens and hyperemesis gravidarum: a case-control study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 175, 167–171.

35. Fell, D. B., Dodds, L., Joseph, K. S., Allen, V. M., & Butler, B. (2006). Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 107(2 Pt 1), 277–284.
36. Goodwin, T. M., Hershman, J. M., & Cole, L. (1994). Increased concentration of the free beta-subunit of human chorionic gonadotropin in hyperemesis gravidarum. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 73(10), 770–772.
37. Depue, R. H., Bernstein, L., Ross, R. K., Judd, H. L., & Henderson, B. E. (1987). Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome, and other maternal factors: a seroepidemiologic study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 156(5), 1137–1141.
38. Tan, P. C., Jacob, R., Quek, K. F., & Omar, S. Z. (2006). The fetal sex ratio and metabolic, biochemical, haematological and clinical indicators of severity of hyperemesis gravidarum. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 113(6), 733–737.
39. Vikanes, A., Grijbovski, A. M., Vangen, S., Gunnes, N., Samuelsen, S. O., & Magnus, P. (2010). Maternal body composition, smoking, and hyperemesis gravidarum. *Annals of epidemiology*, 20(8), 592–598.
40. Delbaere, I., Verstraelen, H., Goetgeluk, S., Martens, G., Derom, C., De Bacquer, D., De Backer, G., & Temmerman, M. (2008). Perinatal outcome of twin pregnancies in women of advanced age. *Human reproduction (Oxford, England)*, 23(9), 2145–2150.
41. Sandven, I., Abdelnoor, M., Nesheim, B. I., & Melby, K. K. (2009). Helicobacter pylori infection and hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 88(11), 1190–1200.

42. Katon, W. J., Ries, R. K., Bokan, J. A., & Kleinman, A. (1980). Hyperemesis gravidarum: a biopsychosocial perspective. *International journal of psychiatry in medicine*, 10(2), 151–162.
43. Goodwin T. M. (2002). Nausea and vomiting of pregnancy: an obstetric syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*, 186(5 Suppl Understanding), S184–S189.
44. Vikanes, A., Skjaerven, R., Grjibovski, A. M., Gunnes, N., Vangen, S., & Magnus, P. (2010). Recurrence of hyperemesis gravidarum across generations: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 340, c2050.
45. Fejzo, M. S., Sazonova, O. V., Sathirapongsasuti, J. F., Hallgrímsdóttir, I. B., Vacic, V., MacGibbon, K. W., Schoenberg, F. P., Mancuso, N., Slamon, D. J., Mullin, P. M., & 23andMe Research Team (2018). Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum. *Nature communications*, 9(1), 1178.
46. Swallow, B. L., Lindow, S. W., Masson, E. A., & Hay, D. M. (2004). Psychological health in early pregnancy: relationship with nausea and vomiting. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 24(1), 28–32.
47. Andersson, L., Sundström-Poromaa, I., Bixo, M., Wulff, M., Bondestam, K., & Åström, M. (2003). Point prevalence of psychiatric disorders during the second trimester of pregnancy: a population-based study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 189(1), 148–154.
48. Kim, D. R., Connolly, K. R., Cristancho, P., Zappone, M., & Weinrieb, R. M. (2009). Psychiatric consultation of patients with hyperemesis gravidarum. *Archives of women's mental health*, 12(2), 61–67.

49. Simşek, Y., Celik, O., Yılmaz, E., Karaer, A., Yıldırım, E., & Yoloğlu, S. (2012). Assessment of anxiety and depression levels of pregnant women with hyperemesis gravidarum in a case-control study. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 13(1), 32–36.
50. Nakano, Y., Oshima, M., Sugiura-Ogasawara, M., Aoki, K., Kitamura, T., & Furukawa, T. A. (2004). Psychosocial predictors of successful delivery after unexplained recurrent spontaneous abortions: a cohort study. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 109(6), 440–446.
51. Wadhwa, P. D., Garite, T. J., Porto, M., Glynn, L., Chicz-DeMet, A., Dunkel-Schetter, C., & Sandman, C. A. (2004). Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth, and fetal growth restriction: a prospective investigation. *American journal of obstetrics and gynecology*, 191(4), 1063–1069.
52. Poursharif, B., Korst, L. M., Fejzo, M. S., MacGibbon, K. W., Romero, R., & Goodwin, T. M. (2008). The psychosocial burden of hyperemesis gravidarum. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 28(3), 176–181.
53. Talge, N. M., Neal, C., Glover, V., & Early Stress, Translational Research and Prevention Science Network: Fetal and Neonatal Experience on Child and Adolescent Mental Health (2007). Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why?. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 48(3-4), 245–261.
54. Özen O, Mihmanlı V, Çetinkaya N, Yumuşak R, Çiftçi Y, Gökçen İ.(2013). Hiperemesis Gravidarumlu Gebelerde Anksiyete ve Depresyon İlişkisi ve Sıklığının Değerlendirilmesi. *Okmeydanı Tıp Derg.* 29(3):143–6.

55. Cevrioglu, A. S., Altindis, M., Yilmazer, M., Fenkci, I. V., Ellidokuz, E., & Kose, S. (2004). Efficient and non-invasive method for investigating *Helicobacter pylori* in gravida with hyperemesis gravidarum: *Helicobacter pylori* stool antigen test. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 30(2), 136–141.
56. Verberg, M. F., Gillott, D. J., Al-Fardan, N., & Grudzinskas, J. G. (2005). Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Human reproduction update*, 11(5), 527–539.
57. Lanciers, S., Despinasse, B., Mehta, D. I., & Blecker, U. (1999). Increased susceptibility to *Helicobacter pylori* infection in pregnancy. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 7(4), 195–198.
58. Li, L., Li, L., Zhou, X., Xiao, S., Gu, H., & Zhang, G. (2015). *Helicobacter pylori* Infection Is Associated with an Increased Risk of Hyperemesis Gravidarum: A Meta-Analysis. *Gastroenterology research and practice*, 2015, 278905.
59. Koch, K. L., & Frissora, C. L. (2003). Nausea and vomiting during pregnancy. *Gastroenterology clinics of North America*, 32(1), 201–vi.
60. Fejzo, M. S., Ingles, S. A., Wilson, M., Wang, W., MacGibbon, K., Romero, R., & Goodwin, T. M. (2008). High prevalence of severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum among relatives of affected individuals. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 141(1), 13–17.
61. Verberg, M. F., Gillott, D. J., Al-Fardan, N., & Grudzinskas, J. G. (2005). Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Human reproduction update*, 11(5), 527–539.

62. Wilson, R., McKillop, J. H., MacLean, M., Walker, J. J., Fraser, W. D., Gray, C., Dryburgh, F., & Thomson, J. A. (1992). Thyroid function tests are rarely abnormal in patients with severe hyperemesis gravidarum. *Clinical endocrinology*, 37(4), 331–334.
63. Yoshimura, M., & Hershman, J. M. (1995). Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 5(5), 425–434.
64. Chong, W., & Johnston, C. (1997). Unsuspected thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum in Asian women. *Postgraduate medical journal*, 73(858), 234–236.
65. Cengiz, H., Dagdeviren, H., Caypinar, S. S., Kanawati, A., Yildiz, S., & Ekin, M. (2015). Plasma serotonin levels are elevated in pregnant women with hyperemesis gravidarum. *Archives of gynecology and obstetrics*, 291(6), 1271–1276.
66. Joosen, A. M., van der Linden, I. J., de Jong-Aarts, N., Hermus, M. A., Ermens, A. A., & de Groot, M. J. (2016). TSH and fT4 during pregnancy: an observational study and a review of the literature. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 54(7), 1239–1246.
67. Goodwin, T. M., Montoro, M., & Mestman, J. H. (1992). Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *American journal of obstetrics and gynecology*, 167(3), 648–652.
68. Practice Bulletin No. 148: Thyroid disease in pregnancy. (2015). *Obstetrics and gynecology*, 125(4), 996–1005.
69. Atmaca U, Atalay Ma, Sıdal B, Ateş U. (2012) Hiperemesis

Gravidarum. Gerçek Hipertiroidizm Mi, Geçici Hipertiroidizm Mi? Jgon.9(36):1492-7.

70. Grigoriu, C., Cezar, C., Grigoras, M., Horhoianu, I., Parau, C., Vîrtej, P., Lungu, A., Horhoianu, V., & Poiana, C. (2008). Management of hyperthyroidism in pregnancy. *Journal of medicine and life*, 1(4), 390–396.
71. Minagawa, M., Narita, J., Tada, T., Maruyama, S., Shimizu, T., Bannai, M., Oya, H., Hatakeyama, K., & Abo, T. (1999). Mechanisms underlying immunologic states during pregnancy: possible association of the sympathetic nervous system. *Cellular immunology*, 196(1), 1–13.
72. Sekizawa, A., Sugito, Y., Iwasaki, M., Watanabe, A., Jimbo, M., Hoshi, S., Saito, H., & Okai, T. (2001). Cell-free fetal DNA is increased in plasma of women with hyperemesis gravidarum. *Clinical chemistry*, 47(12), 2164–2165.
73. Engin-Ustun, Y., Tonguç, E., Var, T., Deveer, R., Yilmaz, N., Danisman, N., Besli, M., & Mollamahmutoglu, L. (2013). Vaspın and C-reactive protein levels in hyperemesis gravidarum. *European review for medical and pharmacological sciences*, 17(1), 138–140.
74. Kusu, N. K., Yildirim, Y., Koyuncu, F., Var, A., & Uyanik, B. S. (2003). Interleukin-6 levels in hyperemesis gravidarum. *Archives of gynecology and obstetrics*, 269(1), 13–15.
75. Kurt, R. K., Güler, A., Silfeler, D. B., Özçil, M. D., Karateke, A., & Hakverdi, A. U. (2014). Relation of inflammatory markers with both presence and severity of hyperemesis gravidarum. *Ginekologia polska*, 85(8), 589–593.

76. Tayfur, C., Burcu, D. C., Gulten, O., Betul, D., Tugberk, G., Onur, O., Engin, K., & Orcun, O. (2017). Association between platelet to lymphocyte ratio, plateletcrit and the presence and severity of hyperemesis gravidarum. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 43(3), 498–504.
77. Yıldırım M, Demir Cendek B, Desdicioglu R, Yavuz Avşar A.(2016) The Existence of Continuous Systemic Inflammation in Pregnant Women with Hyperemesis Gravidarum. *Kıbrıs J Med Sci* 1(3):46-50.
78. Çintesun, E., Akar, S., Gul, A., Çintesun, F. N. I., Sahin, G., Ezveci, H., Akyürek, F., & Çelik, Ç. (2019). Subclinical inflammation markers in hyperemesis gravidarum and ketonuria: A case-control study. *Journal of laboratory physicians*, 11(2), 149–153.
79. Davis M. (2004). Nausea and vomiting of pregnancy: an evidence-based review. *The Journal of perinatal & neonatal nursing*, 18(4), 312–328.
80. Matthews, A., Haas, D. M., O'Mathúna, D. P., & Dowswell, T. (2015). Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(9), CD007575.
81. Bischoff, S. C., & Renzer, C. (2006). Nausea and nutrition. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*, 129(1-2), 22–27.
82. Jednak, M. A., Shadigian, E. M., Kim, M. S., Woods, M. L., Hooper, F. G., Owyang, C., & Hasler, W. L. (1999). Protein meals reduce nausea and gastric slow wave dysrhythmic activity in first trimester pregnancy. *The American journal of physiology*, 277(4), G855–G861.
83. Einarson, A., Maltepe, C., Boskovic, R., & Koren, G. (2007). Treatment of nausea and vomiting in pregnancy: an updated algorithm. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 53(12), 2109–2111.

84. Arsenault, M. Y., Lane, C. A., MacKinnon, C. J., Bartellas, E., Cargill, Y. M., Klein, M. C., Martel, M. J., Sprague, A. E., & Wilson, A. K. (2002). The management of nausea and vomiting of pregnancy. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, 24(10), 817–833.
85. Summers A. (2012). Emergency management of hyperemesis gravidarum. *Emergency nurse : the journal of the RCN Accident and Emergency Nursing Association*, 20(4), 24–28.
86. Tamay AG, Kuşçu NK. (2011). Hyperemesis gravidarum: Güncel durum, Kadın Hastalıkları ve Doğum Dergisi.31:8, 708-712.<https://doi.org/10.3109/01443615.2011.611918>
87. Goodwin T. M. (1998). Hyperemesis gravidarum. *Clinical obstetrics and gynecology*, 41(3), 597–605.
88. Nelson-Piercy C. (1998). Treatment of nausea and vomiting in pregnancy. When should it be treated and what can be safely taken?. *Drug safety*, 19(2), 155–164.
89. Hornby P. J. (2001). Central neurocircuitry associated with emesis. *The American journal of medicine*, 111 Suppl 8A, 106S–112S.
90. World M. J. (1993). Ondansetron and hyperemesis gravidarum. *Lancet (London, England)*, 341(8838), 185.
91. Sullivan, C. A., Johnson, C. A., Roach, H., Martin, R. W., Stewart, D. K., & Morrison, J. C. (1996). A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. *American journal of obstetrics and gynecology*, 174(5), 1565–1568.
92. Festin M. (2014). Nausea and vomiting in early pregnancy. *BMJ clinical evidence*, 2014, 1405.

93. Mazzotta, P., & Magee, L. A. (2000). A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs*, 59(4), 781–800.
94. Tan, P. C., & Omar, S. Z. (2011). Contemporary approaches to hyperemesis during pregnancy. *Current opinion in obstetrics & gynecology*, 23(2), 87–93.
95. Ferreira, E., Gillet, M., Lelièvre, J., & Bussi res, J. F. (2012). Ondansetron use during pregnancy: a case series. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la therapeutique des populations et de la pharmacologie clinique*, 19(1), e1–e10.
96. Einarson, A., Maltepe, C., Navioz, Y., Kennedy, D., Tan, M. P., & Koren, G. (2004). The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 111(9), 940–943.
97. Asker, C., Norstedt Wikner, B., & K ll n, B. (2005). Use of antiemetic drugs during pregnancy in Sweden. *European journal of clinical pharmacology*, 61(12), 899–906.
98. Miller, L. G., & Jankovic, J. (1989). Metoclopramide-induced movement disorders. Clinical findings with a review of the literature. *Archives of internal medicine*, 149(11), 2486–2492.
99. Harrington, R. A., Hamilton, C. W., Brogden, R. N., Linkewich, J. A., Romankiewicz, J. A., & Heel, R. C. (1983). Metoclopramide. An updated review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs*, 25(5), 451–494.
100. Tan, P. C., Khine, P. P., Vallikkannu, N., & Omar, S. Z. (2010). Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis

- gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*, 115(5), 975–981.
101. Nageotte, M. P., Briggs, G. G., Towers, C. V., & Asrat, T. (1996). Droperidol and diphenhydramine in the management of hyperemesis gravidarum. *American journal of obstetrics and gynecology*, 174(6), 1801–1806.
 102. Lacasse, A., Lagoutte, A., Ferreira, E., & Bérard, A. (2009). Metoclopramide and diphenhydramine in the treatment of hyperemesis gravidarum: effectiveness and predictors of rehospitalisation. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 143(1), 43–49.
 103. Seto, A., Einarson, T., & Koren, G. (1997). Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *American journal of perinatology*, 14(3), 119–124.
 104. Koren, G., Clark, S., Hankins, G. D., Caritis, S. N., Umans, J. G., Miodovnik, M., Mattison, D. R., & Matok, I. (2015). Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy; a randomized placebo controlled trial. *BMC pregnancy and childbirth*, 15, 59.
 105. Safari, H. R., Fassett, M. J., Souter, I. C., Alsulyman, O. M., & Goodwin, T. M. (1998). The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized, double-blind, controlled study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 179(4), 921–924.
 106. Nelson-Piercy, C., Fayers, P., & de Swiet, M. (2001). Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. *BJOG : an international journal*

of obstetrics and gynaecology, 108(1), 9–15.

107. Yost, N. P., McIntire, D. D., Wians, F. H., Jr, Ramin, S. M., Balko, J. A., & Leveno, K. J. (2003). A randomized, placebo-controlled trial of corticosteroids for hyperemesis due to pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 102(6), 1250–1254.
108. Jueckstock, J. K., Kaestner, R., & Mylonas, I. (2010). Managing hyperemesis gravidarum: a multimodal challenge. *BMC medicine*, 8, 46.
109. Quinla, J. D., & Hill, D. A. (2003). Nausea and vomiting of pregnancy. *American family physician*, 68(1), 121–128.
110. Carlsson, C. P., Axemo, P., Bodin, A., Carstensen, H., Ehrenroth, B., Madegård-Lind, I., & Navander, C. (2000). Manual acupuncture reduces hyperemesis gravidarum: a placebo-controlled, randomized, single-blind, crossover study. *Journal of pain and symptom management*, 20(4), 273–279.
111. Hyde E. (1989). Acupressure therapy for morning sickness. A controlled clinical trial. *Journal of nurse-midwifery*, 34(4), 171–178.
112. Norheim, A. J., Pedersen, E. J., Fønnebø, V., & Berge, L. (2001). Acupressure treatment of morning sickness in pregnancy. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Scandinavian journal of primary health care*, 19(1), 43–47.
113. O'Brien, B., & Naber, S. (1992). Nausea and vomiting during pregnancy: effects on the quality of women's lives. *Birth (Berkeley, Calif.)*, 19(3), 138–143.
114. Fuchs, K., Paldi, E., Abramovici, H., & Peretz, B. A. (1980). Treatment of hyperemesis gravidarum by hypnosis. *The International journal of clinical and experimental hypnosis*, 28(4), 313–323.

115. McCormack D. (2010). Hypnosis for hyperemesis gravidarum. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 30(7), 647–653.
116. Simon, E. P., & Schwartz, J. (1999). Medical hypnosis for hyperemesis gravidarum. *Birth (Berkeley, Calif.)*, 26(4), 248–254.
117. Fischer-Rasmussen, W., Kjaer, S. K., Dahl, C., & Asping, U. (1991). Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 38(1), 19–24..
118. Backon J. (1991). Ginger in preventing nausea and vomiting of pregnancy; a caveat due to its thromboxane synthetase activity and effect on testosterone binding. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 42(2), 163–164.
119. Aikins Murphy P. (1998). Alternative therapies for nausea and vomiting of pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 91(1), 149–155.
120. Niebyl, J. R., & Goodwin, T. M. (2002). Overview of nausea and vomiting of pregnancy with an emphasis on vitamins and ginger. *American journal of obstetrics and gynecology*, 186(5 Suppl Understanding), S253–S255.
121. Keating, A., & Chez, R. A. (2002). Ginger syrup as an antiemetic in early pregnancy. *Alternative therapies in health and medicine*, 8(5), 89–91.
122. Ozgoli, G., Goli, M., & Simbar, M. (2009). Effects of ginger capsules on pregnancy, nausea, and vomiting. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, 15(3), 243–246.
123. Mohammadbeigi, R., Shahgeibi, S., Soufizadeh, N., Rezaie, M., & Farhadifar, F. (2011). Comparing the effects of ginger and

metoclopramide on the treatment of pregnancy nausea. *Pakistan journal of biological sciences : PJBS*, 14(16), 817–820.

124. Viljoen, E., Visser, J., Koen, N., & Musekiwa, A. (2014). A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutrition journal*, 13, 20.
125. Ensiyeh, J., & Sakineh, M. A. (2009). Comparing ginger and vitamin B6 for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy: a randomised controlled trial. *Midwifery*, 25(6), 649–653.
126. Vutyavanich, T., Wongtra-ngan, S., & Ruangsri, R. (1995). Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*, 173(3 Pt 1), 881–884.
127. Chittumma, P., Kaewkiattikun, K., & Wiriyasiriwach, B. (2007). Comparison of the effectiveness of ginger and vitamin B6 for treatment of nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized double-blind controlled trial. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet*, 90(1), 15–20.
128. Jamigorn, M., & Phupong, V. (2007). Acupressure and vitamin B6 to relieve nausea and vomiting in pregnancy: a randomized study. *Archives of gynecology and obstetrics*, 276(3), 245–249.
129. Smith, C., Crowther, C., Willson, K., Hotham, N., & McMillian, V. (2004). A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 103(4), 639–645.
130. Sripramote, M., & Lekhyananda, N. (2003). A randomized comparison of ginger and vitamin B6 in the treatment of nausea and vomiting of

- pregnancy. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*, 86(9), 846–853.
131. Schuster, K., Bailey, L. B., Dimperio, D., & Mahan, C. S. (1985). Morning sickness and vitamin B6 status of pregnant women. *Human nutrition. Clinical nutrition*, 39(1), 75–79.
 132. Shrim, A., Boskovic, R., Maltepe, C., Navios, Y., Garcia-Bournissen, F., & Koren, G. (2006). Pregnancy outcome following use of large doses of vitamin B6 in the first trimester. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 26(8), 749–751.
 133. Dodds, L., Fell, D. B., Joseph, K. S., Allen, V. M., & Butler, B. (2006). Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstetrics and gynecology*, 107(2 Pt 1), 285–292.
 134. Tsang, I. S., Katz, V. L., & Wells, S. D. (1996). Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 55(3), 231–235.
 135. Bolin, M., Åkerud, H., Cnattingius, S., Stephansson, O., & Wikström, A. K. (2013). Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 120(5), 541–547.
 136. Roseboom, T. J., Ravelli, A. C., van der Post, J. A., & Painter, R. C. (2011). Maternal characteristics largely explain poor pregnancy outcome after hyperemesis gravidarum. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 156(1), 56–59.

137. Vikanes, Å. V., Støer, N. C., Magnus, P., & Grjibovski, A. M. (2013). Hyperemesis gravidarum and pregnancy outcomes in the Norwegian Mother and Child Cohort - a cohort study. *BMC pregnancy and childbirth*, 13, 169.
138. Lubchenco, L. O., Hansman, C., Dressler, M., & Boyd, E. (1963). Intrauterine Growth As Estimated From Liveborn Birth-Weight Data At 24 To 42 Weeks Of Gestation. *Pediatrics*, 32, 793–800.
139. Divon, M. Y., Chamberlain, P. F., Sipos, L., Manning, F. A., & Platt, L. D. (1986). Identification of the small for gestational age fetus with the use of gestational age-independent indices of fetal growth. *American journal of obstetrics and gynecology*, 155(6), 1197–1201.
140. Doubilet, P. M., & Benson, C. B. (1995). Sonographic evaluation of intrauterine growth retardation. *AJR. American journal of roentgenology*, 164(3), 709–717.
141. Battaglia, F. C., & Lubchenco, L. O. (1967). A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *The Journal of pediatrics*, 71(2), 159–163.
142. Kuru, O., Sen, S., Akbayır, O., Goksedef, B. P., Ozsürmeli, M., Attar, E., & Saygılı, H. (2012). Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Archives of gynecology and obstetrics*, 285(6), 1517–1521.
143. Blencowe, H., Cousens, S., Chou, D., Oestergaard, M., Say, L., Moller, A. B., Kinney, M., Lawn, J., & Born Too Soon Preterm Birth Action Group (2013). Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive health*, 10 Suppl 1(Suppl 1), S2.
144. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on

- Practice Bulletins—Obstetrics (2016). Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstetrics and gynecology*, 128(4), e155–e164.
145. Owen, J., Goldenberg, R. L., Davis, R. O., Kirk, K. A., & Copper, R. L. (1990). Evaluation of a risk scoring system as a predictor of preterm birth in an indigent population. *American journal of obstetrics and gynecology*, 163(3), 873–879.
 146. Goldenberg, R. L., Hauth, J. C., & Andrews, W. W. (2000). Intrauterine infection and preterm delivery. *The New England journal of medicine*, 342(20), 1500–1507.
 147. Stanton, C., Lawn, J. E., Rahman, H., Wilczynska-Ketende, K., & Hill, K. (2006). Stillbirth rates: delivering estimates in 190 countries. *Lancet (London, England)*, 367(9521), 1487–1494.
 148. MacDorman, M. F., & Kirmeyer, S. (2009). Fetal and perinatal mortality, United States, 2005. *National vital statistics reports: from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*, 57(8), 1–19.
 149. Özcan, A., Kalo, M., Kopuz, A. Y., Turan, V., Vd. (2015). İntrauterin Ölü Doğum Olgularında Önlenebilir Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. *Bozok Tıp Dergisi*, 5(1), 32-36.
 150. Dudley, D. J., Goldenberg, R., Conway, D., Silver, R. M., Saade, G. R., Varner, M. W., Pinar, H., Coustan, D., Bukowski, R., Stoll, B., Koch, M. A., Parker, C. B., Reddy, U. M., & Stillbirth Research Collaborative Network (2010). A new system for determining the causes of stillbirth. *Obstetrics and gynecology*, 116(2 Pt 1), 254–260.
 151. Fiaschi, L., Nelson-Piercy, C., Gibson, J., Szatkowski, L., & Tata, L. J.

- (2018). Adverse Maternal and Birth Outcomes in Women Admitted to Hospital for Hyperemesis Gravidarum: a Population-Based Cohort Study. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 32(1), 40–51.
152. Berglund, S., Pettersson, H., Cnattingius, S., & Grunewald, C. (2010). How often is a low Apgar score the result of substandard care during labour?. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 117(8), 968–978.
 153. Casey, B. M., McIntire, D. D., & Leveno, K. J. (2001). The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *The New England journal of medicine*, 344(7), 467–471.
 154. Papile L. A. (2001). The Apgar score in the 21st century. *The New England journal of medicine*, 344(7), 519–520.
 155. Committee Opinion No. 644: The Apgar Score. (2015). *Obstetrics and gynecology*, 126(4), e52–e55.
 156. Simon, L. V., Hashmi, M. F., & Bragg, B. N. (2023). APGAR Score. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
 157. Jueckstock, J. K., Kaestner, R., & Mylonas, I. (2010). Managing hyperemesis gravidarum: a multimodal challenge. *BMC medicine*, 8, 46.
 158. Kuşcu, N. K., & Koyuncu, F. (2002). Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. *Postgraduate medical journal*, 78(916), 76–79.
 159. Bailit J. L. (2005). Hyperemesis gravidarium: Epidemiologic findings from a large cohort. *American journal of obstetrics and gynecology*, 193(3 Pt 1), 811–814.
 160. Tan, P. C., Zaidi, S. N., Azmi, N., Omar, S. Z., & Khong, S. Y. (2014).

- Depression, anxiety, stress and hyperemesis gravidarum: temporal and case controlled correlates. *PloS one*, 9(3), e92036.161. Abramowitz A, Miller ES, Wisner KL. Treatment options for hyperemesis gravidarum.
162. Ayyavoo, A., Derraik, J. G., Hofman, P. L., & Cutfield, W. S. (2014). Hyperemesis gravidarum and long-term health of the offspring. *American journal of obstetrics and gynecology*, 210(6), 521–525.
 163. Levine, M. G., & Esser, D. (1988). Total parenteral nutrition for the treatment of severe hyperemesis gravidarum: maternal nutritional effects and fetal outcome. *Obstetrics and gynecology*, 72(1), 102–107.
 164. Morali, G. A., & Braverman, D. Z. (1990). Abnormal liver enzymes and ketonuria in hyperemesis gravidarum. A retrospective review of 80 patients. *Journal of clinical gastroenterology*, 12(3), 303–305.
 165. Bergin, P. S., & Harvey, P. (1992). Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis associated with hyperemesis gravidarum. *BMJ (Clinical research ed.)*, 305(6852), 517–518.
 166. Galvin, R., Bråthen, G., Ivashynka, A., Hillbom, M., Tanasescu, R., Leone, M. A., & EFNS (2010). EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *European journal of neurology*, 17(12), 1408–1418.
 167. Ismail, S. K., & Kenny, L. (2007). Review on hyperemesis gravidarum. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 21(5), 755–769.
 168. Zuccoli, G., Gallucci, M., Capellades, J., Regnicolo, L., Tumiatì, B., Giadàs, T. C., Bottari, W., Mandrioli, J., & Bertolini, M. (2007).

- Wernicke encephalopathy: MR findings at clinical presentation in twenty-six alcoholic and nonalcoholic patients. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 28(7), 1328–1331.
169. Outlaw, W. M., & Ibdah, J. A. (2005). Impaired fatty acid oxidation as a cause of liver disease associated with hyperemesis gravidarum. *Medical hypotheses*, 65(6), 1150–1153.
 170. Jewell, D., & Young, G. (2003). Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*, (4), CD000145.
 171. Hacımustafaoğlu M. (2017). Procalcitonin as a Acute Phase Reactant. *J Pediatr Inf* 11(4): 196-197
 172. Wei, J. X., Verity, A., Garle, M., Mahajan, R., & Wilson, V. (2008). Examination of the effect of procalcitonin on human leucocytes and the porcine isolated coronary artery. *British journal of anaesthesia*, 100(5), 612–621.
 173. Gogos, C. A., Drosou, E., Bassaris, H. P., & Skoutelis, A. (2000). Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *The Journal of infectious diseases*, 181(1), 176–180.
 174. Becker, K. L., Nylén, E. S., White, J. C., Müller, B., & Snider, R. H., Jr (2004). Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(4), 1512–1525
 175. Schuetz, P., Mueller, B., & Trampuz, A. (2007). Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection

- due to coagulase-negative staphylococci. *Infection*, 35(5), 352–355.
176. Schuetz, P., Christ-Crain, M., Albrich, W., Zimmerli, W., Mueller, B., & ProHOSP Study Group (2010). Guidance of antibiotic therapy with procalcitonin in lower respiratory tract infections: insights into the ProHOSP study. *Virulence*, 1(2), 88–92.
 177. Christ-Crain, M., Stolz, D., Bingisser, R., Müller, C., Miedinger, D., Huber, P. R., Zimmerli, W., Harbarth, S., Tamm, M., & Müller, B. (2006). Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 174(1), 84–93.
 178. Schuetz, P., Suter-Widmer, I., Chaudri, A., Christ-Crain, M., Zimmerli, W., Mueller, B., & Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy and Hospitalisation in Patients with Lower Respiratory Tract Infections (ProHOSP) Study Group (2011). Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *The European respiratory journal*, 37(2), 384–392.
 179. Müller, F., Christ-Crain, M., Bregenzer, T., Krause, M., Zimmerli, W., Mueller, B., Schuetz, P., & ProHOSP Study Group (2010). Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest*, 138(1), 121–129.
 180. Kafkas, N., Venetsanou, K., Patsilina, S., Voudris, V., Antonatos, D., Kelesidis, K., Baltopoulos, G., Maniatis, P., & Cokkinos, D. V. (2008). Procalcitonin in acute myocardial infarction. *Acute cardiac care*, 10(1), 30–36.
 181. Sapmaz, E., Bulut, V., Çelik, A., Akbulut, H., İlhan, F. ve Hanay, F. (2006). Preeklampsia vakalarında Nötrofil, İnterlökin-8 ve Prokalsitonin Düzeylerinin İncelenmesi. *J Clin Obstet Gynecol*, 16(4), 119-123.

182. Baldane S, İpekci S, Kebapçılar A, Abusoglu S, Ozturk B, Unlu A,, Celik C, Kebapçılar L. (2018)Gestasyonel Diabetes Mellitus tanısında Bir Biyobelirteç Olarak Serum Prokalsitonin düzeyi. *Cukurova Medical Journal*, 43(1), 62-66.
183. Torbé A. (2007). Maternal plasma procalcitonin concentrations in pregnancy complicated by preterm premature rupture of membranes. *Mediators of inflammation*, 2007, 35782.
184. Wang, X., Zhang, G., Jiang, X., Zhu, H., Lu, Z., & Xu, L. (2014). Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis*, 234(1), 206–213.
185. Riché, F., Gayat, E., Barthélémy, R., Le Dorze, M., Matéo, J., & Payen, D. (2015). Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Critical care (London, England)*, 19, 439.
186. Gırağaç, A., & Demirer, Z. (2016). The neutrophil-to-lymphocyte ratio in clinical practice. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*, 10(3-4), 141.
187. Lee, S. K., Lee, S. C., Park, J. W., & Kim, S. J. (2014). The utility of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting severe cholecystitis: a retrospective cohort study. *BMC surgery*, 14, 100.
188. Haram, A., Boland, M. R., Kelly, M. E., Bolger, J. C., Waldron, R. M., & Kerin, M. J. (2017). The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review. *Journal of surgical oncology*, 115(4), 470–479.

189. Seropian, I. M., Romeo, F. J., Pizarro, R., Vulcano, N. O., Posatini, R. A., Marenchino, R. G., Berrocal, D. H., & Belziti, C. A. (2018). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as predictors of survival after heart transplantation. *ESC heart failure*, 5(1), 149–156.
190. Ethier, J. L., Desautels, D. N., Templeton, A. J., Oza, A., Amir, E., & Lheureux, S. (2017). Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio prognostic of survival outcomes in gynecologic cancers? A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic oncology*, 145(3), 584–594.
191. Verit, F. F., Cetin, O., Yildirim, O., Keskin, S., Yucel, O., & Yalcinkaya, S. (2014). Neutrophil to lymphocyte ratio is superior to platelet to lymphocyte ratio as an early predictor of moderate/severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 34(7), 639–643.
192. Ilhan, G., Atmaca, F. F. V., Altan, E., Zebitay, A. G., Sozen, H., Akyol, H., & Kurek Eken, M. (2016). Evaluation of Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio and Red Blood Cell Distribution Width-Platelet Ratio for Diagnosis of Premature Ovarian Insufficiency. *Journal of family & reproductive health*, 10(4), 211–216.
193. Tokmak, A., Yildirim, G., Öztaş, E., Akar, S., Erkenekli, K., Gülşen, P., Yilmaz, N., & Uğur, M. (2016). Use of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Combined With CA-125 to Distinguish Endometriomas From Other Benign Ovarian Cysts. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 23(6), 795–802.
194. Sargın, M. A., Yassa, M., Taymur, B. D., Celik, A., Ergun, E., & Tug, N. (2016). Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios:

- are they useful for predicting gestational diabetes mellitus during pregnancy?. *Therapeutics and clinical risk management*, 12, 657–665.
195. Serin, S., Avcı, F., Ercan, O., Köstü, B., Bakacak, M., & Kıran, H. (2016). Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia?. *Pregnancy hypertension*, 6(1), 22–25.
 196. Kirbas, A., Biberoglu, E., Daglar, K., İskender, C., Erkaya, S., Dede, H., Uygur, D., & Danisman, N. (2014). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 180, 12–15.
 197. Nikolsky, E., Grines, C. L., Cox, D. A., Garcia, E., Tcheng, J. E., Sadeghi, M., Mehran, R., Lansky, A. J., Na, Y., & Stone, G. W. (2007). Impact of baseline platelet count in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial). *The American journal of cardiology*, 99(8), 1055–1061.
 198. Toprak, E., Bozkurt, M., Dinçgez Çakmak, B., Özçimen, E. E., Silahlı, M., Ender Yumru, A., & Çalışkan, E. (2017). Platelet-to-lymphocyte ratio: A new inflammatory marker for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 18(3), 122–126.
 199. Nording, H. M., Seizer, P., & Langer, H. F. (2015). Platelets in inflammation and atherogenesis. *Frontiers in immunology*, 6, 98.
 200. Balta, S., & Ozturk, C. (2015). The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets*, 26(7), 680–681.

201. McCarthy, F. P., Lutomski, J. E., & Greene, R. A. (2014). Hyperemesis gravidarum: current perspectives. *International journal of women's health*, 6, 719–725.
202. Mangogna, A., Agostinis, C., Ricci, G., Romano, F., & Bulla, R. (2019). Overview of procalcitonin in pregnancy and in pre-eclampsia. *Clinical and experimental immunology*, 198(1), 37–46.
203. Artunc-Ulkumen, B., Guvenc, Y., Goker, A., & Gozukara, C. (2015). Relationship of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and procalcitonin levels with the presence and severity of the preeclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 28(16), 1895–1900.
204. Soysal, C., Işıksalan, M. M., Bıyık, İ., Erten, Ö., & İnce, O. (2021). The relationship between inflammation markers and ketonuria in hyperemesis gravidarum. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 47(9), 3078–3083.
205. Kan, E., Emektar, E., Corbacioglu, K., Safak, T., Sariaydin, T., & Cevik, Y. (2020). Evaluation of relationship between inflammatory markers and hyperemesis gravidarum in patients admitted to emergency department. *The American journal of emergency medicine*, 38(2), 292–295.