T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

HİPEREMEZİS GRAVİDARUMLU GEBELERDE SERUM KİSSPEPTİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Cemal Arda Taş

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA-2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

HİPEREMEZİS GRAVİDARUMLU GEBELERDE SERUM KİSSPEPTİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Cemal Arda Taş

Tez Danışmanı: Doçent Dr. Hasan Ali İnal

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA-2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**

TEŞEKKÜR ..... **iii**

KISALTMALAR ..... **v**

TABLO LİSTESİ ..... **vii**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **viii**

ÖZ ..... **ix**

ABSTRACT ..... **x**

1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1 HİPEREMEZİS GRAVİDARUM 3
2.1.1 TARİHÇE VE EPİDEMİYOLOJİ 3
2.1.2 ETYOPATOGENEZ *4*
2.1.2.1 METABOLİK VE ENDOKRİNOLOJİK ETKENLER 4
2.1.2.2 GENETİK NEDENLER 5
2.1.2.3 İMMÜNOLOJİK NEDENLER 6
2.1.2.4 BESLENME ALIŞKANLIKLARI 6
2.1.2.5 DENGE SİSTEMİNDEKİ SORUNLAR 6
2.1.2.6 GİS MOTİLİTE DİSFONKSİYONU 6
2.1.3 HEG RİSK FAKTÖRLERİ 7
2.1.4 HEG FİZYOPATOLOJİSİ 8
2.1.5 HEG' DE AYIRICI TANI 9
2.1.6 HEG TANISININ KOYULMASI 10
2.1.7 PROGNOZ 14
2.1.8 KOMPLİKASYONLAR 14
2.1.9 TEDAVİ 15
2.1.9.1.Diyet Düzenlenmesi ve Yaşam Tarzı Değişikliği 15
2.1.9.2 Zencefilli Gıdalar 16
2.1.9.3 Akupunktur, Akupreser , Alternatif Tıp 16
2.1.9.4 Psikolojik Destek ve Tedavi 16
2.1.9.5 Pridoksin 16
2.1.9.6 Pridoksin ile birlikte Doksilamin 17
2.1.9.7 Histamin-1 (H1) Antagonisti (Antiemetikler) 17
2.1.9.8 Dopamin Antagonisti Ajanlar 17
2.1.9.9 Serotonin Reseptör Blokerleri (Antagonistler) 17
2.1.9.10 Kortikosteroidler 18
2.1.9.11 GİS Motilite Arttırıcı Ajanlar 18
2.1.9.12 İV Sıvı- Elektrolit Destek Tedavisi 18
2.1.9.13 Enteral ve Paranteral Nütrisyon 18

3.KİSSPEPTİN **21**

4. GEREÇ YÖNTEM **25**

4.1. MATERNAL SERUM KİSSPEPTİN-54 DEĞERLENDİRİLMESİ İÇİN KULLANILAN YÖNTEM 26
4.2 SERUM KİSSPEPTİN ÖLÇÜMÜ 27
4.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 27

5. BULGULAR **29**

6.TARTIŞMA **36**

7. SONUÇ 41
KAYNAKÇA 42

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tüm bilgi ve becerisini esirgemeden aktaran, tecrübelerinden ve görüşlerinden çok şey öğrendiğim, sadece meslek hayatında değil her konuda yardımcı ve yol gösterici, tez hazırlama sürecinin başından sonuna kadar yardımcı olan saygıdeğer hocam Doçent Dr. Hasan Ali İNAL'a çok teşekkür ederim.

Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Burak KARADAĞ başta olmak üzere klinik eğitim ve cerrahi yeterliliğim için büyük katkı sağlayan sadece uzmanlık eğitimi değil hekimlik ve hayat becerileri katan çok değerli saygıdeğer hocalarım; Dr. Özgür ÖZDEMİR, Doç. Dr. Metin KABA, Dr. Bekir Sıtkı İSENLİK'e sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Asistanlık boyunca her türlü cerrahi vaka, teknik ve klinik konuları bize yüksek standartlar ile öğreten, hekimlik hayatım boyunca gerek cerrahi ve klinik beceriler gerekse hasta ve hekim ilişkileri konusunda örnek alacağım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Işın ÜREYEN ve Doç. Dr. Tayfun TOPTAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Perinatoloji kliniğindeki tüm bilgi ve deneyimlerini bize esirgemeden aktaran sayın Doç. Dr. And YAVUZ ve Op. Dr. Hasan Berkan SAYAL hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecimde katkıları bulunan ancak kısa süre çalışabildiğim saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Aysel UYSAL, Doç. Dr. Işıl KÖLELİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin biyokimya kısmının çalışılmasında yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Güzin AYKAL'a ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı doktorları ve çalışanlarına tüm emekleri için teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince beraber çalıştığımız sayın uzman hekimlerimize teşekkürlerimi sunarım.

Dört yıl boyunca her anı birlikte geçirdiğimiz, zorluklara beraber göğüs gerdiğimiz, birbirimizden çok şey öğrendiğimiz sayın eş kıdemlerim başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Beni bugünlere getirmek için tüm fedakarlıkları gösteren, her anımda yanımda olan, bugünleri görmem de en büyük etken olan, haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili annem Saniye TAŞ, babam Adem TAŞ ve kardeşlerim Coşkun TAŞ ve Ege TAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık hayatımın bana kattığı en güzel ve özel kişi olan, tanıştığımız günden beri her ne olursa olsun yanımda olan, asistanlık hayatımda ve tez yazma sürecimde hiçbir fedakarlığı esirgemeyen, hayatıma girdiği için her an kendimi çok şanslı hissettiren güzel eşim Dr.Bilgesu ADIGÜZEL TAŞ'a ve sevgili ailesine çok teşekkür ediyorum.

Dr. Cemal Arda TAŞ

KISALTMALAR

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

BUN: Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu)

DM: Diabetes Mellitus

E2: Östradiol

E3: Estriol

EKG: Elektrokardiyografi

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon

fT4: Serbest Tiroksin

GİS: Gastrointestinal Sistem

GÜS: Genitoüriner Sistem

HCG: Human Coryonik Gonadotropin

HDL: High Density Lipoprotein

HEG: Hiperemezis gravidarum

hs-CRP: High Sensitive C-Reaaktif Protein

IgG: Immunglobulin G

IL: İnterlökin

İ.M: İntramuskuler

İ.V: İntravenöz

LH: Lüteinize Edici Hormon

mcg: Mikrogram

mg/dL: Miligram/Desilitre

mg: Miligram

ml: Mililitre

NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı

PGE2: Prostoglandin E2

PLR: Platelet Lenfosit Oranı

PO: Peroral

PUQE: Pregnancy Unique Quantifilication of Emesis and Nausea

RCOG: Royal Collage of Obstetricians and Gynecologists

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SOGC: Society of Obstetricians and Gynecologist of Canada

SSS: Santral Sinir Sistemi

TSH: Tiroid Stimülan Hormon

USG: Ultrason

VKI: Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. HEG için risk faktörleri 7
Tablo 2. HEG'in ayırıcı tanısında dışlanması gereken durumlar. 9
Tablo 3. HEG Tanı Kriterleri 10
Tablo 4. PUQE Testi 12
Tablo 5. Modifiye PUQE Testi 12
Tablo 6. Rhodes Testi 13
Tablo 7. HEG'de tedavi seçenekleri 19
Tablo 8. Katılımcıların sosyodemografik ve obstetrik özellikleri 30
Tablo 9. Katılımcıların laboratuvar sonuçları 33
Tablo 10. Kisspeptin'in sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değeri 35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.Kisspeptinin implantasyon ve desidualizasyondaki rolü 23

Şekil 2. Çalışmamızın Akış Şeması 29

Şekil 3. Serum Kisspeptin'in ROC Eğrisi..... 35

ÖZ

Amaç: Bu tıpta uzmanlık tez çalışması Hiperemezis Gravidarumlu (HEG) gebelerde serum kisspeptin-54 seviyelerini araştırarak HEG tanısında ve tedavisinin takibinde bir biyomarker olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma prospektif kohort araştırması olup Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Antalya Eğitim ve Araştırma Kadın Doğum Kliniği'nde Nisan-Ağustos 2024 tarihleri arasında HEG tanısı alan (Grup-1, n=40) ve sağlıklı (Grup-2, n=40) toplam 80 gebe dâhil edilmiştir.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi, özgeçmiş, soygeçmiş, eğitim durumu, ekonomik düzey, yaşanılan yer, meslek, sigara ve alkol kullanımı, ilaç alışkanlığı gibi sosyodemografik veriler, düşük sayısı, dilatasyon küretaj sayısı, gebelik haftası gibi obstetrik özellikler ile hemogram, hematokrit, lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet, serbest T4, albümin, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, üre, kreatinin, hs-C-reaktif protein ve sodyum gibi laboratuvar değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken (p>0,05), gebelik sayısı [2 (1-3) vs 1 (1-2); p<0,001], doğum sayısı [1 (0-2) vs 1 (1-2); p<0,001] ,yaşayan çocuk sayısı [1 (0-2) vs 0 (0-0); p<0,001], Rhodes Skoru [8,6±1,8 vs 20,8±3,1; p<0,001],Rhodes semptom şiddeti [(hafif 40 (%100) vs 6 (%15,0); orta (0 (%0) vs 24 (%65,0); ağır 0 (%0) vs 8 (%20); p<0,001], PUQE skoru [3,30±0,64 vs9,18±2,24; p<0,001] ve PUQE semptom şiddeti [(hafif 40 (%100) vs 3 (%7,5); 0 (%0) vs 33 (%82,5) ; ağır 0 (%0) vs 4 (%10); p<0,001], serum TSH (1,41±0,68 vs 1,95±0,63; p=**0,008**), Potasyum (4,04±0,16 vs 3,85±038; p=**0,005**) ve Kisspeptin seviyeleri (244,19±74,64 vs 419,15±84,74; **p<0.001**) anlamlı idi. ROC analiz testinde (AUC:0,874) HEG tanısında serum kisspeptin istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: <0,001) ve cut off değeri ≥ 286,28 [%95 CI (Güven Aralığı) 0,797-0,946, duyarlılık % 81,3, özgüllük %86,4]. Serum kisspeptinin pozitif öngörü değeri %87,5 ve negatif öngörü değeri ise %80,5 idi.

Sonuç: Serum kisspeptin HEG için umut verici bir biyomarker olup, HEG'li gebelerin tanısında ve tedavisinin takibinde maternal serum kisspeptin düzeylerinin bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini işaret etmektedir. Bu çalışmadaki sonuçların geçerliliğinin onaylanması için daha fazla sayıda katılımcı içeren prospektif kohort çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Biyobelirteç, hiperemezis gravidarum, serum kisspeptin-54

ABSTRACT

Objective: This study aims to investigate the serum kisspeptin-54 levels in pregnant women with Hyperemesis Gravidarum (HEG) to determine whether it can be used as a biomarker in the diagnosis and management of HEG.

Materials and Methods: This is a prospective cohort study including a total of 80 pregnant women diagnosed with HEG (Group-1, n=40) and healthy controls (Group-2, n=40) at the Obstetrics Clinic of the Health Sciences University (SBÜ) Antalya Training and Research Hospital between April and August 2024.

Results: No statistically significant differences were observed between the groups in terms of sociodemographic data such as age, body mass index, education level, economic status, residence, occupation, smoking and alcohol use, and medication habits, as well as obstetric characteristics including number of miscarriages, dilation and curettage, gestational week, and laboratory values such as hemoglobin, hematocrit, leukocytes, neutrophils, lymphocytes, platelets, free T4, albumin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, urea, creatinine, hs-C-reactive protein, and sodium ($p>0.05$). However, significant differences were found in terms of pregnancy number [2 (1-3) vs 1 (1-2); $p<0.001$], number of deliveries [1 (0-2) vs 1 (1-2); $p<0.001$], number of living children [1 (0-2) vs 0 (0-0); $p<0.001$], Rhodes score [8.6±1.8 vs 20.8±3.1; $p<0.001$], Rhodes symptom severity [(mild 40 (100%) vs 6 (15.0); moderate (0 (0%) vs 24 (65.0); severe 0 (0%) vs 8 (20); $p<0.001$], PUQE score [3.30±0.64 vs 9.18±2.24; $p<0.001$], and PUQE symptom severity [(mild 40 (100%) vs 3 (7.5); moderate (0 (0%) vs 33 (82.5); severe 0 (0%) vs 4 (10); $p<0.001$], serum TSH (1.41±0.68 vs 1.95±0.63; $p=0.008$), potassium (4.04±0.16 vs 3.85±0.38; $p=0.005$), and kisspeptin levels (244,19±74,64 vs 419,15±84,74; **$p<0.001$**). ROC analysis (AUC: 0.874) showed that serum kisspeptin was statistically significant for diagnosing HEG (p: <0.001) with a cutoff value of ≥ 286,28 [95% CI (Confidence Interval) 0.797-0.946, sensitivity 81.3%, specificity 86.4%]. The positive predictive value of serum kisspeptin was 87.5% and the negative predictive value was 80.5%.

Conclusion: Serum kisspeptin appears to be a promising biomarker for HEG, indicating that maternal serum kisspeptin levels could be used as a biomarker for the diagnosis and monitoring of HEG. Further prospective cohort studies with larger sample sizes are needed to validate the results of this study.

Keywords: Biomarker, Hyperemesis Gravidarum, Serum Kisspeptin-54

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğin 16. haftasından erken dönemde herhangi bir nedene bağlı olmayan ve %5'ten fazla kilo kaybına sebebiyet veren bulantı ve kusma Hiperemezis Gravidarum (HEG) olarak adlandırılmakta olup, bu klinik tabloya sıvı-elektrolit ve asit-baz düzensizliği, dehidratasyon, ketozis ile hepatik ve renal disfonksiyon eşlik edebilmektedir.

HEG %0.3-3.5 oranında gebelikte görülmekte olup, ilk trimesterde en sık görülen obstetrik komplikasyonlardandır. Zamanında ve etkili müdahale edilmez ise HEG bir takım olumsuz maternal ve perinatal sonuçlara neden olabilmektedir.

HEG'in etyopatogenezinde artmış human koryogonadotropin (hCG), estriol(E3), progesteron, tiroid hormonları, adrenal hormonlar, PGE2, human plasental laktojen (hPL), kortizol, serotonin gibi endokrinolojik nedenler, genetik yatkınlık, immünolojik nedenler, düzensiz beslenme alışkanlıkları, denge sistemi sorunları ve gastrointestinal sistem bozuklukları sorumlu tutulmaktadır.

HEG gebelikte %0.3-3.5 oranında görülmekte olup; daha önceki gebelikte HEG öyküsü, hipertiroidi, psikiyatrik rahatsızlıklar, molar gebelik, çoğul gebelik, kız fetüs, Helikobakter Pylori enfeksiyonu, artmış VKİ, sigara, depresif durum, astım ve 20 yaş altı gebelikler bilinen en önemli risk faktörleridir.

HEG'de bulantı ve kusma arttıkça dehidratasyon gelişmekte, sıvı-elektrolit ile asit-baz bozukluğu görülmekte, hemokonsantrasyon olmakta, glikojen depoları hızla tükenip enerji kaynağı olarak lipid depoları tüketilmekte ve bu durum ketonüriye neden olmaktadır. Ciddi HEG'de ise oligoüri, renal tübüler dejenerasyon, hipotansiyon, tüm mukozolarda kuruluk, Mallory Weiss sendromu, Boerhave sendromu ve en son Wernicke Ensefalopatisi gelişmektedir. HEG'de bulantı ve kusmanın şiddetinin değerlendirilmesinde Rhodes ve The Pregnancy Quentification of Emesis and Nause (PUQE-24) sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır.

HEG'de ayırıcı tanıda akalazya, pankreatit, peptik ülser gibi GİS patolojileri, pyelonefrit, böbrek taşı gibi genitoüriner sistem patolojileri, hipotiroidi, hipertiroidi, porfiria gibi metabolik nedenler, psödotümör serebri, migren gibi nörolojik patolojiler ve ilaç kullanımına dikkat edilmelidir.

HEG tanısı konulmasında ACOG, RCOG VE SOGC ulusal klinik kılavuzlarından faydalanılmaktadır.

HEG'in prognozu verilen medikal ve tıbbi tedavi ile genellikle iyidir. HEG'de nonfarmakalojik tedavi seçenekleri arasında diyet düzenlemesi, yaşam tarzı değişikliği, zencefilli gıda ve ajanlar, akupunktur, akupresser gibi alternatif tıbbi yöntemlerle psikolojik destek ve psikoterapi yer almaktadır. Farmakolojik tedavide ise pridoksin, pridoksin ile birlikte doksilamin, histamin reseptör antagonistleri, dopamin antagonisti ajanlar, serotonin reseptör blokörleri, kortikosteroidler, antiasit ve proton pompa inhibitörleri öncelikli olarak kullanılmaktadır. Bu medikal tedaviye yanıt vermeyen HEG olgularında İV sıvı-elektrolit replasman tedavisi ve en sonunda ise enteral ve paranteral nütrisyona geçilmelidir.

Kisspeptin, bir Kiss nöropeptid ailesi üyesi olup biyolojik etkisini G protein yapılı reseptör (GPR-54) aracılığı ile yapmaktadır. Kisspeptinler hipotalamustan GnRH, hipofizden gonadotropin sekresyonunu arttırmakta olup pubertenin başlaması ile ilgisi bulunmaktadır.

Kisspeptin SSS, over ve testis, GİS, karaciğer, akciğer, böbrek ve kalp gibi birçok dokuda ekspresse edilmekte iken gebelikteki en önemli kaynağı ise plasentadır.

Gebelikte kisspeptin bir büyüme hormonu gibi etki göstermekte olup trofoblastik invazyon ve implantasyona katkıda bulunmaktadır.

Anormal trofoblastik invazyonun olduğu preeklampsi, GDM ve plasenta previada serum kisspeptin düzeyleri azalmaktadır. Kisspeptin fetüsün anne tarafından reddedilmesini önlemek için maternal bağışıklığın intoleransına destek olmaktadır.

Gebelikte primer kaynağı plasenta olan ve plasental fonksiyonun bir göstergesi olan kisspeptinin azalmış seviyeleri; düşük plasental hacmi de göstermektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 HİPEREMEZİS GRAVİDARUM

Gebelerde tüm sistemlerde bir takım fizyolojik değişiklikler gerçekleşmektedir. Gastrointestinal sistemde (GİS) meydana gelen fizyolojik değişiklikler sonucu bulantı ve kusma en sık semptom olarak karşımıza çıkmaktadır. Gebeliğin 16. haftasından erken dönemde herhangi bir nedene bağlı olmayan ve %5'ten fazla kilo kaybına sebebiyet veren bulantı ve kusma hiperemezis gravidarum (HEG) olarak adlandırılmakta olup, bu klinik tabloya sıvı elektrolit ve asit-baz düzensizliği, dehidratasyon, ketozis ile hepatik ve renal disfonksiyon eşlik edebilmektedir. Yeni bir tanım olan Windson sınıflamasına göre ise 16. gebelik haftasından önce bulantı ve kusma ile beraber görülen, olağan işleri yapamayacak kadar beslenme kısıtlaması durumu HEG olarak kabul edilmektedir (1). Gebeliğin bulantı ve kusması 16. gebelik haftasından önce gebelerin %50-80' ini etkileyebilen bir klinik durum iken, HEG ise %0.3-3.5 oranında gebelikte görülmekte olup, ilk trimester de en sık karşılaşılan obstetrik komplikasyonlardandır. Zamanında ve etkili bir müdahale edilmezse HEG bir takım olumsuz maternal ve perinatal sonuçlara neden olabilmektedir (2). Klinik olarak HEG gebelikle birlikte genellikle gebeliğin 5. haftasında başlar, 12-13. gebelik haftasında bulantı ve kusma zirveye ulaşır ve 18-20. gebelik haftasından sonra ise bu semptomlar genellikle kaybolmaktadır.

2.1.1 TARİHÇE VE EPİDEMİYOLOJİ

Gebelikte bulantı ve kusma ile ilişkili ilk veriler milattan önce 2000' li yıllara kadar uzanmakta olup şehirleşmenin artmasıyla birlikte görülme sıklığı da artmıştır. Toplumdan topluma farklılıklar görülmekte olup batı toplumunda yaygın görülen HEG, Asya ve Japonya da ise oldukça nadir izlenmektedir. Gebelerin %50-80'inde özellikle tekrarlayan bulantı ve kusma görülmekte olup, HEG ise %0.3-3 oranında izlenmekte ve ilk trimester gebeliklerinin hospitalizasyon nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (3,4).

2.1.2 ETYOPATOGENEZ

HEG in etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olup multifaktöriyel bir rahatsızlık olduğuna ve bir takım olası etkenlerin rol oynayabileceğine inanılmaktadır.

2.1.2.1 METABOLİK VE ENDOKRİNOLOJİK ETKENLER

Human Koryonik Gonadotropin (hCG)

Glikoprotein yapıda bir hormon olan hCG plasental sinsityotrofoblastlar tarafından üretilmekte, korpus luteum tarafından gebeliğin ilk trimesterinde salgılanmakta ve gebeliğin devamında rolü olduğu bilinmektedir. hCG 10. gebelik haftasında pik seviyeye ulaşmakta ve beyindeki kusma merkezinin stimüle ederek direkt etki ile, ayrıca tiroid ve estradiol (E2) salınımını uyararak da indirekt etki ile HEG'e neden olabilmektedir (5).

HEG' in sık olarak görüldüğü molar gebelik, trizomi 21 ve koryokarsinom gibi durumlarda artan hCG'nin HEG'e neden olduğu düşünülmektedir (6). Ancak hCG'nin farklı izoformları olduğu için her gebede yüksek hCG konsantrasyonları benzer HEG semptomlarına neden olmamaktadır (6).

Serum hCG seviyeleri 12. gebelik haftasından sonra azalmakta olup HEG'in semptomlarının şiddeti de bu gebelik haftasından sonra azaldığı için hCG'nin HEG etyopatogenezinde bir rolü olduğuna dair güçlü bir kanıt olarak karşımıza çıkmaktadır (6).

Estriol (E3)

Gebeliğe özgü östrojen hormonu olan E3 santral sinir sisteminde olfaktör siniri tat ve koku duyusu açısından daha duyarlı hale getirerek HEG etyopatogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. Çünkü özellikle ilk trimester, gebelikte tat ve kokuya en hassas olan dönem olup, bulantı ve kusmayı tetiklemektedir.

Progesteron

HEG semptomları ile progesteron sekresyon kaynağı korpus luteumun büyüklüğü arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. Eğer korpus luteum sağ overde ise portal vene daha fazla progesteron salınacağı için HEG semptomları da o kadar şiddetli olmaktadır. Ayrıca gastrik boşalım üzerine etkili olan motilinin progesteron tarafından baskılanması ve yine progesteronun düz kas kontraksiyonunu

inhibe etmesi mide boşalmasını geciktirmekte ve bulantı ve kusmayı arttırmaktadır (7).

Tiroid Stimülan Hormon(TSH), Triiyodotironin (T3), Tiroksin (T4)

TSH ile hCG'nin alfa subünitleri benzer olduğu için gebeliğin özellikle ilk üç ayında hCG'nin artması ile birlikte, genel bir tiroksin yükselmesi meydana gelmektedir. İlk trimesterde artan HEG semptomları gebeliğin ikinci trimesterinde azalan tiroksin ile birlikte azalmakta olup tiroid hormonlarını düşürücü medikal tedavilerin başlanması için maternal taşikardi (120 atım/dakika) ve palpabl tiroid bezi ile guatr hastalığının olması gerekmektedir (5).

Adrenal Hormonlar

Özellikle primer adrenal yetersizlik olan Addison hastalığında yağ ve karbonhidrat metabolizması bozulmakta, sıvı-elektrolit düzensizliği ve asit-baz denge düzensizliği ile birlikte idrarda keton ve hipokloremi görülmekte olup, bu durum HEG semptomlarını ve şiddetini arttırmaktadır (7).

Prostoglandin E2 (PGE2)

hCG plasentadan PGE2 sentez ve sekresyonunu uyarmakta, ilk trimester sonunda pik yapan PGE2 konsantrasyonu ile HEG semptom ve bulguları arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır (8).

Diğer Muhtemel Endokrinolojik Nedenler

Plasentadan salgılanan human plasental laktojen (hPL), serotonin, kortizol, vazopressin, lipoprotein ve yüksek serum lipitlerinin HEG'in semptomlarının görülme sıklığını ve prevalansını arttırdığı iddia edilmektedir (8).

2.1.2.2 GENETİK NEDENLER

Genetik faktörlerin HEG etyopatogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir. HEG'li annelerin kızlarında ve kız kardeşlerinde, ayrıca monozigotik ikiz kız kardeşlerde HEG görülme sıklığı artmıştır (9).

2.1.2.3 İMMÜNOLOJİK NEDENLER

Fetüs gebe bir anne için allojenik bir uyarıcı olup, gebeliğin sağlıklı bir şekilde devamı için granülosit, natürel killer hücreler ve diğer immün hücreler arasında bir uyumun olması gerekmektedir.

Bu immünolojik ahengin bozulması, aktivasyonunu değiştirmesi HEG semptomlarının şiddetini arttırabilmektedir. Kompleman 3 ve 4, ayrıca serum lenfosit seviyelerinin HEG'de arttığı görülmektedir (10).

2.1.2.4 BESLENME ALIŞKANLIKLARI

Gebelerin sigara, kafein, alkol, asitli ve baharatlı yiyecek ve içeceklerden uzak durması, bulantı ve kusmaların azalmasına neden olmaktadır. Üstelik bu tür beslenme alışkanlıkları bakır, çinko ve selenyum gibi eser element eksikliğine neden olabilmekte dolayısı ile fetüsün doğumundan sonra nörolojik ve psikolojik gelişimini olumsuz etkileyebilmektedir (11).

2.1.2.5 DENGE SİSTEMİNDEKİ SORUNLAR

Santral sinir sisteminde (SSS) bulunan denge merkezinde kişinin üç düzlemdeki hareketlerini algılayan reseptörler, gebelikte artan hCG seviyeleri ile etkilenebilmekte ve dolayısı ile gebede denge bozuklukları ile bulantı ve kusmaya neden olabilmektedir (12).

Ayrıca genellikle artan östrojenin koku merkezini etkilediği, buna bağlı olarak da gebelerin et, sigara, kahve, parfüm gibi kokulara duyarlı hale geldiği ve HEG'li gebelerde bulantı ve kusmayı arttırdığı, Kallman Sendromu durumunda neredeyse hiç HEG olgusu görülmediği bilinmektedir (13).

HEG insidansını planlı gebelik, eşler arası uyum, motivasyon ve ilgi, gebenin kendisini rahat hissetmesi ve destek görmesi azaltmaktadır. Heyecanlı ve psikolojik stres ise gebelerde HEG insidansını arttırmaktadır (14).

2.1.2.6 GİS MOTİLİTE DİSFONKSİYONU

Gebelikte özellikle artan progesteron GİS motilitesini azaltmakta, özefagial, gastrik ve ince bağırsaklardaki hareketleri yavaşlatmakta, gastroözefagial reflü oluşabilmekte ve bu durumda bulantı ve kusmayı arttırmaktadır (15,16).

Enfeksiyon, özellikle de Helikobakter pylori (H. pylori) enfeksiyonu akut veya kronik gastrit, gastroduodenal ülser veya gastrik karsinomaya neden olabilmektedir. Gebelikte hormon düzeyleri değiştiği için mide içeriği değişmekte ve daha kolay H. pylori enfeksiyonu olmaktadır (17). Bu durumda özellikle HEG'e neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda H. pylori enfeksiyonu ile HEG arasında ilişki gözlemlenmiştir. HEG'li gebelerden alınan mide biyopsisinde H. pylori IgG antikoru %90 olarak bulunmuşken, HEG olmayan gebelerde bu oran %50'ler civarındadır. Gaitada ise bu oranlar sırası ile %40'a, %12'dir (18).

HEG'li gebelerde eğer H. pylori enfeksiyonu tanısı konulmuş ise eradikasyon tedavisi verilmelidir.

2.1.3 HEG RİSK FAKTÖRLERİ

Multifaktöriyel bir hastalık olduğu kabul edilen HEG için risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Daha önce HEG öyküsü, hipertiroidi, psikiyatrik hastalık, molar gebelik, çoğul gebelik, kız fetüs, H. pylori enfeksiyonu, genetik yatkınlık ve artmış VKİ HEG için yüksek risk oluştururken; sigara, depresif durum, astım, 20 yaş altı gebelikler ve erkek fetüs ise düşük risk oluşturmaktadır (Tablo1).

Tablo 1. HEG için risk faktörleri

Yüksek riskli durum	**Düşük riskli durum**
HEG öyküsü	Sigara
Hipertiroidizm	Hafif depresif durum
Ağır psikiyatrik hastalık	Astım
Molar gebelik	20 yaş altı gebelik
Çoğul gebelik	Erkek fetüs
Kız fetüs	
Helikobakter pylori enfeksiyonu	
Genetik yatkınlık	
Artmış VKİ	

2.1.4 HEG FİZYOPATOLOJİSİ

HEG'in şiddeti arttıkça kusmalar artmakta, bu durum da dehidratasyona, sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesizliğine neden olmakta, hemokonsantrasyon gelişmekte, beslenememeye bağlı glikojen depolarının hızlı tüketilmesi sonucu lipid depoları enerji kaynağı olarak kullanılmakta, keton cisimcikleri oluşmakta ve ketonüri izlenmektedir. Dehidratasyona bağlı gelişen oligoüri, renal tübüllerde bir takım dejenerasyonlara neden olabilmektedir (19).

Kusmanın artması sonucu potasyum kaybı oluşmakta ve bu durumda hipokloremik alkaloza neden olmaktadır. İleri aşamalarda nadirde olsa oligoüriye bağlı serum potasyum düzeyleri artmakta ve hiperpotasemi gelişmekte, bu durumda elektrokardiyografide bir takım değişikliklere, apatik ve adinamik bir duruma neden olmaktadır. HEG'in daha da ilerlemesi sonucu karaciğer fonksiyon testlerinde özellikle transaminazlarda yükselme olmakta ve serum albümin düzeyleri düşmektedir.

Kusma arttıkça gelişen hipovolemi hipotansiyon, ağız ve mukozalarda kuruluğa ve artan hemokonsantrasyonda tromboemboli riskinde artışa neden olmaktadır (20).

Gebenin kusması öğürme tarzına dönüşmüş ise alt özefagusta ülsere, laserasyonlara ve kanamaya neden olmakta olup bu durum Mallory Weiss Sendromu olarak adlandırılmaktadır. Kusmaya bağlı karın içi basınç artışı sonucu plevral hasar oluşabilmekte ve pnömomediastinuma neden olabilmekte olup, bu klinik duruma da Boerhave Sendromu denilmektedir (21).

Eğer bu klinik durum geliştikten sonra gerekli tıbbi müdahale ve tedavi yapılmaz ise tablo daha da ağırlaşmakta; nistagmus, görme bozukluğu, deliryum gelişebilmekte ve tiamin eksikliğine bağlı Wernicke Ensofalopatisi denilen ileri derecede nistagmus ve delüzyon klinik tabloya eşlik etmektedir. Tüm bu klinik tablolara yeterince müdahale edilmediği zaman ise hepatorenal sendrom gelişmektedir (22).

2.1.5 HEG' DE AYIRICI TANI

Gebelerde birçok klinik durum bulantı ve kusmaya neden olabildiği için HEG'in ayırıcı tanısı sistematik bir yönteme göre yapılmalıdır (Tablo 2).

Tablo 2. HEG'in ayırıcı tanısında dışlanması gereken durumlar.

Gastrointestinal sistem	**Genitoüriner sistem**	**Metabolik nedenler**
• Gastroenterit • Akalazya • Gastroparezi • Hepatit • İntestinal obstrüksiyon • Peptik ülser • Helikobakter Pylori enfeksiyonu • Pankreatit • Apandisit	• Pyelonefrit • Üremi • Over torsiyonu • Böbrek taşları	• Diabetik ketoasidoz • Porfiria • Addison hastalığı • Hipertiroidizm • Hipotiroidizm
Nörolojik patolojiler	**Gebelikle alakalı durumlar**	**İlaçlar**
• Pseudotümör serebri • Vestibüler lezyonlar • Migren • Tümörler	• Akut yağlı karaciğer • Preeklampsi	• İlaçlar • Psikiyatrik nedenler • Enfeksiyonlar

GİS'ten kaynaklanan gastroenterit, akalazya, gastroparezi, hepatitler, intestinal obstrüksiyonlara neden olan durumlar, peptik ülser, pankreatit, apandisit; genitoüriner sistemden kaynaklanan pyelonefrit, üremi, over torsiyonu, böbrek taşları; porfiria,

Addison hastalığı, hipo ve hipertiroidizm, diabetik ketoasidoz gibi metabolik nedenler; pseudotümör serebri, vestibüler lezyonlar, migren, tümör gibi nörolojik nedenler, akut yağlı karaciğer, enfeksiyonlar ve ilaçlar da son olarak HEG'in ayırıcı tanısında düşünülmelidir.

2.1.6 HEG TANISININ KOYULMASI

Öncelikle HEG'in kendisi ve yakınından ayrıntılı bir öykü alınmalı, anne, hala, teyze ve kız kardeşlerinde bulantı kusma olup olmadığı, kaç yaşında olduğu, multipl gebelik olup olmadığı, molar gebelik olup olmadığı, hipotiroidi ve hipertiroidi öyküsü, GİS'e ait şikayetlerinin olup olmadığı, patolojik herhangi bir rahatsızlığı var mı yok mu sorgulanmalıdır.

İkinci olarak detaylı bir fizik muayene yapılmalıdır. Çünkü bu bize endokrinolojik ve GİS'e ait patolojilerin dışlanmasında yardımcı olacaktır.

Sağ subkostal bölgede ağrı ve hassasiyet durumunda safra kesesi ile ilgili akut kolesistit, epigastriumda sırta yansıyan bir ağrı pankreasa ait bir patolojiyi, fışkırır şekilde bir kusma nörolojik bir patolojiyi, retrosternal bölgede heatburn denilen yanma gastroözefagial regürjitasyona bağlı patolojileri düşündürmelidir.

HEG için American College of Obstetrician and Gynegology (ACOG), Royal College of Obstetrician and Gynegology (RCOG), Society of Obstetrician and Gynegology of Canada (SOGC) kılavuzlarının tanı kriterleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. HEG Tanı Kriterleri

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

		• Tiroid ve karaciğer anormallikleri
SOGC Clinical Practice Kılavuzu	• Gebelikte persistan kusma	• %5 kilo kaybı • Elektrolit imbalansı • Ketonüri

Uluslararası kuruluşlar göz önünde bulundurulduğunda ACOG'un gebelikte persistan kusma gerekli kriter iken, ketozis, en az %5 kilo kaybı, elektrolit düzensizliği ile tiroid ve karaciğer fonksiyon test anormallikleri ek kriterlerdir (23).

RCOG'a göre ise gerekli kriterler uzun süren bulantı ve kusma, birinci trimesterde görülmesi ve altta yatan başka bir nedenin olmamasıdır. Ek kriterler ise en az %5 kilo kaybı, elektrolit düzensizliği ve dehidratasyondur (24).

SOGC ise gebelikte persistan kusmayı esas kriter kabul ederken, en az %5 kilo kaybı, elektrolit düzensizliği ve ketonüriyi ek kriterler olarak kabul etmektedir (25).

Yukarıda özetlenen uluslararası kuruluşlara ek olarak Windson tanımlaması da bulunmakta olup, kilo kaybından bağımsız 16.gebelik haftasından önce günlük olağan aktiviteleri engelleyen progresif bulantı ve kusmalar HEG tanısı için yeterlidir (1).

HEG'de klinik tablo laboratuvar testleri ile desteklenmelidir. Bunun için serum üre ve kreatinin, ALT, AST, TSH, albümin ve sodyum, potasyum, kalsiyum gibi elektrolit düzeylerine bakılmalıdır (7).

HEG'de bulantı ve kusmayı değerlendirirken Rhodes ve The Pregnancy Unique Quantifilication of Emesis and Nasuea (PUQE-24) ölçeklendirme sınıflaması önerilmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. PUQE Testi

1. Son 12 saat içerisinde kaç kez bulantı ya da mide rahatsızlığı hissettiniz? ( ) Hiç ( ) 1 kez ( ) 2-3 kez ( ) 4-6 kez ( ) 7 veya daha fazla (1 puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)
2. Son 12 saat içerisinde hiç kustunuz mu? ( ) Hiç ( ) 1 kez ( ) 2-3 kez ( ) 4-6 kez ( ) 7 veya daha fazla (1 puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)
3. Son 12 saat içerisinde kaç kez öğürdünüz veya bir şey çıkarmadan kuru bulantınız oldu? ( ) Hiç ( ) 1 kez ( ) 2-3 kez ( ) 4-6 kez ( ) 7 veya daha fazla (1 puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)
Üç sorunun toplam puanı ≤6 ise hafif GBK, 7-12 ise orta GBK, ≥13 ise ağır GBK olarak değerlendirilir. GBK: gebeliğe bağlı bulantı ve kusma

Tablo 5. Modifiye PUQE Testi

Bir günde ortalama ne kadar bulantı ve mide rahatsızlığı hissediyorsunuz?				
Hiç	≤1 h (saat)	2-3 h (saat)	4-6 h (saat)	>6 h (saat)
1	2	3	4	5
Bir günde ortalama kaç kez öğürme ve kusmanız oluyor?				
Kusma yok	1-2 kez	3-4 kez	5-6 kez	≤7
1	2	3	4	5
Bir günde ortalama kaç kez öğürme veya bir şey çıkarmadan kuru kusma var?				
Yok	1-2 kez	3-4 kez	5-6 kez	≥7 kez
1	2	3	4	5

Tablo 6. Rhodes Testi

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

( ) Hiç	( ) 1-2 kez	( ) 3-4 kez	( ) 5-6 kez	( ) 7 veya daha fazla
(1puan)	(2 puan)	(3 puan)	(4 puan)	(5 puan)

Bu ölçeklendirmelerden Rhodes'e göre 8 ve altında puanlarda bulantının olmadığı, 9-18 arası hafif, 18-32 arası orta ve 33-40 arası ise ağır seviyede bulantı ve kusma düşünülmelidir.

PUQE sınıflandırma skoruna göre ise 3-6=hafif, 7-12=orta, 13-15= ağır düzeyde semptomlardan söz edilmektedir.

2.1.7 PROGNOZ

Tarihsel gelişim süreci içinde HEG 1700'lü yıllarda ciddi sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesizliğine bağlı mortaliteye neden olabilirken, tetkiklerin gelişmesi, tanı ve tedavi seçeneklerinin ilerlemesi ile birlikte 1950'li yıllarda maternal mortalite azalmıştır. Günümüzde ise yok denecek kadar azdır.

Literatürde HEG'in maternal ve fetal sonuçlarına ilişkin tartışmalar olup bazı yazarlar olumsuz herhangi bir etkinin bulunmadığını söylemekte iken (26), bazı otörler ise prematürite, preterm eylem, abortus, FGR, gebeliğin hipertansif hastalıklarında artış, SGA'lı bebek ve konjenital anomalilere neden olabileceğini iddia etmişlerdir (27).

2.1.8 KOMPLİKASYONLAR

Ciddi HEG annede sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesizliği, dehidratasyon, metabolik alkaloz, kilo kaybı, K vitamin eksikliği ve kanama bozuklukları, Mallory Weis Sendromu, pnömotoraks, Boerhave sendromu, Wernicke ensefalopatisi ve hepatorenal sendroma neden olabilmektedir. SGA, prematürite, APGAR skor düşüklüğü, fetal anomali ve aritmiler karşımıza çıkabilen fetal komplikasyonlar arasındadır (28).

2.1.9 TEDAVİ

HEG'de kesinleşmiş bir tedavi bulunmayıp semptomların şiddetine göre tedavi bireyselleştirilmelidir. Bulantı ve kusmaya neden olabilecek besin ve gıdalardan uzak durmalı, HEG'li gebeye psikiyatrik olarak hem yakınları destek olmalı hem de profesyonel yardım verilmelidir.

HEG'de tedavi non farmakolojik ve farmakolojik medikal tedavi olarak incelenebilir. Diyet düzenlenmesi ve yaşam tarzında değişiklik, zencefilli gıdalar, psikoterapi ve alternatif tıp non farmakolojik tedaviler arasında yer almaktadır.

Vitamin B6 (pridoksin), doksilamin, antiemetikler, antikolinerjikler, GİS motilitesini arttıran ilaçlar, kortikosteroidler, İV elektrolit replasmanları, enteral ve parenteral nütrisyon ise farmakolojik tedavilerden sayılabilirler.

NON FARMAKOLOJİK TEDAVİ

2.1.9.1.Diyet Düzenlenmesi ve Yaşam Tarzı Değişikliği

Gebelerde öğün sayısı arttırılarak sık sık ve az az yemeleri tavsiye edilmelidir. Gebenin kendisi hangi gıda ve besinin bulantı ve kusmaya neden olduğunu bildiği veya tahmin ettiği için bu gıdalardan uzak durmaları söylenmelidir. Aşırı yağlı, şekerli, baharatlı ve asitli gıda, besin ve içeceklerden uzak durmalı, nohut, leblebi, sade beyaz peynir gibi hafif tuzlu gıdalar tüketmeli ve protein içeriği yüksek besinleri tercih etmelidir (29,30).

Yemek yedikten sonra regürjitasyonu önlemek için hemen yatmamalı en az bir saat oturmalıdır. Yatarken de sola dönük yatmaları mide boşalmasını geciktirdiği için önerilmez, sağa dönük uyumaları tavsiye edilmektedir.

Gebeliğin ilk trimesterinde başlanılan vitaminlerin kokusuna HEG'li gebelerin hassasiyeti artmıştır. Bu vitaminlerin kullanımında özellikle HEG'de bulantı ve kusma sabah olduğu için, bu saatlerde tüketilmemeli, gece yatmadan alınmalıdır. Vitaminleri çiğnemek yerine yutmak alternatif bir yöntem olabilir.

İlk trimester sonunda başlanılan demir ve türevleri de gastrointestinal sistemde irritasyona bağlı olarak bulantı ve kusmayı arttırmaktadır. Demir ve benzeri ilaçlar yemekten iki sat önce veya dört saat sonra alınmalıdır. Bu önlemlere rağmen hala bulantı ve kusmaya neden oluyorlar ise geçici süre tüketilmemeli ve ara verilmelidir.

Bu diyet değişikliklerinin yanında bir de çevresel yaşam stili değişiklikleri HEG'de önerilmelidir. HEG'li gebe kapalı alanlar yerine açık havada dolaşmalı, rahatsız edici parfüm, deodorant ve spreylerden uzak durmalı, koku ve tahrişe neden olan her türlü kimyasal maddelere yaklaşılmamalı ve uzak durmalı, özellikle yemek kokusu bulantı ve kusmayı tetikleyebileceği için uzun süre mutfakta durmamalı, kalabalık ortamlara girmemeli, aşırı loş ve aşırı parlak uyarıcı yanıp sönen ışıklı ortam ve mekanlardan uzak durmalı, günlük en az 30-45 dakika doğal ortamlarda yürümesi tavsiye edilmelidir (31).

2.1.9.2 Zencefilli Gıdalar

HEG'de zencefil kullanımı oldukça popüler olup bulantı ve kusmayı azaltıcı etkisi bulunmaktadır. Ancak günlük maksimum doz 1 gramı geçmeyecek şekilde tüketilmelidir. Zencefilin bilinen bir teratojenik ve anomali yapıcı etkisi bulunmamaktadır.

2.1.9.3 Akupunktur, Akupreser, Alternatif Tıp

Gastrik motiliteyi hızlandırdığı bilinen akupunkturun HEG'de bulantı ve kusmayı azalttığı, benzer şekilde vücutta kas sistemindeki küçük myelinli sinirleri uyararak santral sinir sistemini uyarımını sağlayan Akupresserin'de HEG'in semptomlarını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (32).

2.1.9.4 Psikolojik Destek ve Tedavi

HEG'li gebeye yalnız olmadığı hissinin verilmesi bulantı ve kusmalar üzerine olumlu etki göstermektedir. HEG'deki bulantı ve kusmanın kendisi de uyku bozukluğu, anksiyete ve depresyona neden olabileceği için HEG'li tüm gebelere psikoterapi verilmelidir.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

2.1.9.5 Pridoksin

Güvenilir bir yan etki profiline sahip olan pridoksinin günde üç veya dört defa 10-25 mg dozda ve günlük maksimum doz 200 mg'ı geçmeyecek şekilde kullanılması önerilmektedir. Eğer 500 mg/gün dozu geçerse duyusal nöropati gelişebilmektedir. Pridoksinin HEG'de tam etki mekanizması bilinmemekte olup bulantı ve kusmayı azalttığı gösterilmiştir (33).

2.1.9.6 Pridoksin ile birlikte Doksilamin

HEG'de pridoksinin bulantı ve kusmayı azaltmadığı durumlarda doksilamin ile kombinasyonu önerilmektedir. Gece yatmadan 10 mg pridoksin ve 10 mg doksilaminin yavaş salınımlı tableti başlangıç tedavisi şeklinde kullanılmalıdır. Eğer bulantı ve kusmalarda azalma olmazsa; tedaviye sabah ve öğlen birer tablet eklenebilir. Şu an için yeni kullanıma sunulan 20 mg pridoksin ve 20 mg doksilamin içeren preparatlarda önerilmektedir.

2.1.9.7 Histamin-1 (H1) Antagonisti (Antiemetikler)

Dimenhidrinat, difenhidramin ve meklizin bu grup ajanlardan olup hem H1 reseptörlerini inhibe ederek hem de santral sinir sistemindeki kusma merkezini uyaran faktörleri inhibe ederek ve denge sistemini aktifleyerek bulantı ve kusmayı azaltmaktadır. Ayrıca muskarinik reseptör blokajı etkisiyle de bulantı ve kusmayı azaltmaktadırlar. Bilinen en önemli yan etki EKG'de QT aralığını uzatması, ağız mukozası kuruluğu, sedasyon, uykuya meyil ve konstipasyondur. H1 antagonistleri antiemetik grupta olup maternal ve fetal yan etki potansiyelleri yok denecek kadar azdır.

2.1.9.8 Dopamin Antagonisti Ajanlar

HEG'de bulantı ve kusmada kullanılan dopamin antagonistleri; metoklopromid (benzamid), droperidol (butirofenon) ve fenotiyazinlerdir (prometazin, proklorperazin). Bu tür ilaçlar gastrik motiliteyi ve gastrik boşalma üzerine pozitif etki vererek bulantı kusmayı azaltmaktadır (34). Ayrıca özefagusun alt sfinkter basıncını arttırarak reflüye bağlı semptomları da azaltmaktadır. En çok kullanılan ajan metoklopromid olup peroral (PO), intravenöz (IV) ,intramusküler (IM) şekilde günde üç defa 5 ila 10 mg dozunda kullanılmaktadır.

2.1.9.9 Serotonin Reseptör Blokerleri (Antagonistler)

Bu grup içerisinde ondansetron, dolosetron ve granisetron bulunmakta olup, 5-hidroksitriptamin-3 reseptörünü bloke ederek etki göstermektedirler. Yarık damak-dudak ve ventriküler septal defekt riski bulunduğu için gebeliğin 10. haftasından sonra kullanılması önerilmektedir. Günde üç defa 4 veya 8 mg hem oral hem de İV şekilde kullanılabilirler (35).

2.1.9.10 Kortikosteroidler

Kortikosteroidler ciddi HEG olgularında tercih edilmelidirler. SSS'deki kemoreseptör triger zondaki bulantı ve kusma merkezini direk inhibe edici etkileri bulunmakta olup, ayrıca immünsüpresif etki ile iştahı arttırmakta ve kişinin modunu öforizan hale çevirmektedir. SSRI grubu 10. gebelik haftasından önce yarık damak-dudak ve ventriküler septal defekt risk artışına neden olabildikleri için kullanımı tercih edilmemelidir (36).

Metilprednizolon 16 mg İV günde üç defa tercih edilmekte olup, alternatif olarak İV hidrokortizon 100 mg 2x1/gün de kullanılabilmektedir. Hiperglisemisi olan gebelerde dikkatli olunmalıdır. İntravenöz tedavi başlandıktan sonra 40 mg prednizolon oral tedaviye geçilmeli ve üçer günlük 20 mg, ardından dört gün 10 mg ve en son bir hafta 5 mg şeklinde doz azaltılarak tedavi sonlandırılmalıdır (34).

2.1.9.11 GİS Motilite Arttırıcı Ajanlar

HEG'de tedaviye GİS motilitesini arttırıcı dopamin antagonistleri ile birlikte antiasit içeren ajanlarda eklenebilir. Böylelikle gastrit üzerine olumlu etki ile bulantı ve kusmayı azaltmaktadır. Antiasitler tedavide yetersiz ise protein pompa inhibitörleri denenebilir (37). Ancak alüminyum, kalsiyum içeren antiasitler tercih edilmeli, bizmut ve bikarbonat içeren antiasitler olası fetal yan etki riskleri nedeni ile kullanılmamalıdır (38).

2.1.9.12 İV Sıvı- Elektrolit Destek Tedavisi

HEG'li gebede bulantı ve kusma hipovolemiye neden olursa İV olarak 2000 ml ringer laktat içerisine pridoksin konulup verilmelidir. Şayet elektrolit düzensizliği de var ise izotonik kullanılmalı, potasyum eksik ise de hem ringer laktat hem de izotonik sıvılar içerisine potasyum konularak kullanılabilir. HEG'de dekstrozlu sıvılar tiamin eksikliğine neden olabileceği için tercih edilmemelidir (39).

2.1.9.13 Enteral ve Paranteral Nütrisyon

HEG'li gebenin yukarıda anlatılan non farmakolojik ve farmakolojik tedavilere rağmen bulantı ve kusması devam ediyor ise maternal ve fetal morbidite ve mortaliteyi azaltmak için enteral veya paranteral nütrisyona geçilmelidir.

Enteral tedavi yönteminde özel bir tüp, mide veya duodenuma yerleştirilir ve hazır özel besinler bu tüp yardımıyla hastaya verilir. Paranteral beslenmede ise santral venöz katater yardımı ile hastaya özel hazırlanmış sıvılar İV yolla verilir. Paranteral beslenmede intravenöz katater nedeniyle tromboz ve enfeksiyon riski olduğu için hem dikkatli olunmalı hem de bakımları düzenli yapılmalıdır (40).

HEG'de tüm tedavi seçenekleri Tablo 7 de özetlenmiştir.

Tablo 7. HEG'de tedavi seçenekleri

İlk basamak tedavi: Non-farmakolojik tedavi seçenekleri
Zencefil kapsül
P6 akubasınç (akupresure)
Semptom devam ederse →
A-)Farmakolojik seçenekler
Vitamin B6 10-25 mg + Doksilamin 12.5 mg günde 3-4 kez
Veya
Vitamin B6 10 mg + Doksilamin 10 mg günde 2-4 kez
Veya
Vitamin B6 20 mg + doksilamin 20 mg günde 1-2 kez
Semptomlar devam ederse → Tedaviye eklenir:
Dimenhidrinate 25-50 mg 4-6 x 1 (Doksilamin ile birlikte kullanılıyorsa günde 200 mg'ı geçmemeli)
veya
Difenhidramin 25-50 mg 4-6 x 1
Veya
Proklorperazin 25 mg 2 x 1 rektal
veya Prometazin 12.5-25 mg 4-6 x 1 oral veya rektal

Dehidratasyon yok ve semptomlar devam ediyor ise:



Aşağıdakilerden birini ekle Metoklopramid 5-10 mg 3-4 x 1 oral veya I.M veya Ondansetron 4 mg oral 4x1 veya Prometazin 12.5-25 mg 4-6 x 1 oral, rektal veya İ.M veya Trimetobenzamin 200 mg 3-4 x 1 İ.M

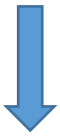
Dehidratasyon var ise;

İ.V. replasman yap (3 haftadan uzun süren semptom varlığında Wernicke Ensefalopatisi riskinden dolayı tiamin eklenmeli)

Semptomlar devam ediyor ise;

Aşağıdakilerden birini ekle Dimenhidrinat 50 mg 50 ml salin içerisinde 20 dk'da gidecek şekilde 4-6 x 1 İ.V veya Metoklopramid 5-10 mg 3 x 1 İ.V veya Ondansetron 8 mg 15 dk içerisinde 2x1 İ.V veya Prometazin 12.5-25 mg 4-6 x 1 İ.V

Semptomlar devam ediyor ise;



Aşağıdakiler eklenmeli Klorpromazin 25-50 mg İ.V veya İ.M 4-6 X 1 veya 10-25 mg oral 4-6 x 1 İ.V veya Metilprednizolon 16 mg 3x1 oral veya İ.V 3 gün 2 hafta içerisinde doz azaltılması ve en düşük etkili dozun elde edilmesi hedeflenmeli. Fayda var ise total kullanım süresi 6 haftayı geçmemeli

3.KİSSPEPTİN

Kisspeptin nöropeptid ailesinden bir üye olup Kiss-1 geninde 1.kromozom kısa kolunda kodlanmaktadır. İlk olarak Kiss-1 geni tümör supressör gen olarak tanımlanmış olup, melanom ve meme kanserinde metastazı baskıladığı gösterilmiştir (41). Kisspeptinler biyolojik fonksiyonlarını G protein yapılı reseptör-54 (GPR-54=KISS-1R) aracılığıyla göstermektedir. GPR-54 reseptörüne bağlanan kisspeptinler hücresel motiliteyi ve proliferasyonu baskılamaktadır. GPR54 ileti sistemi migrasyonu önlediği için kisspeptin-54 metastin olarak da isimlendirilmiştir ve antimetastatik özelliklere sahiptir.

Kiss-1 geni 145 aminoasitten oluşan bir peptit sentez etmekte ve sentez edilen bu peptit ise kisspeptin 54'e dönüşmektedir. GPR54'e bağlanan kisspeptin fosfolipaz C' yi aktive etmekte ve hücre içi inozitol trifosfat ve kalsiyum düzeylerini artırmakta, hücre dışı sinyal ile de düzenlenen kinaz (ERK) ve p38 mitojen aktiveli protein kinaz aktive olmaktadır. Kisspeptinlerin dolaşımda dört aktif formu bulunmakta olup en yaygın olanı Kisspeptin-54'dür (42).

Kisspeptinler vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) salınımını inhibe etmekte ve trofoblastik hücrelerde metalloproteinaz 1 ve 3'ün ise ekspresyonunu azaltmaktadır. Dolayısı ile kisspeptinler VEGF ve metalloproteinazların aktivitesini azaltmaktadır (43).

Kisspeptinler hipotalamustan GNRH sekresyonunu, hipofizden de gonadotropinlerinin (FSH-LH) sekresyonunu arttırmaktadır. Dolayısı ile pubertenin başlamasında ve ürogenital sistem üzerine Kisspeptinin etkisi bulunmaktadır (41). İV Kisspeptin infüzyonu sonucu plazma LH seviyesi erkeklerde iki kat artmakta, kadınlarda ise derialtı enjeksiyonu ile LH seviyesi yedi kat artmaktadır. GPR-54 reseptör mutasyonu hipogonadotropik hipogonadizme yol açmakta olup puberte de gecikmektedir. Kısaca kisspeptinler gebeliği olmayan kadınlarda pubertenin başlamasında, GnRH ve gonadotropin salınımında ve ovulasyonda etkisi olan bir nöroprotein aile üyesidir (44).

GEBELİKTE KİSSPEPTİN

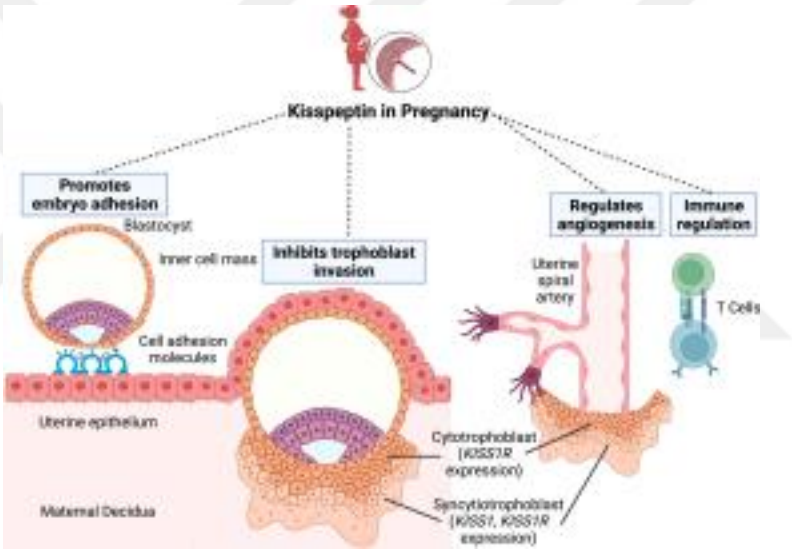
Kisspeptin santral sinir sistemi, kadınlarda over, erkeklerde testis, GİS, karaciğer, pankreas, akciğer, kalp ve böbrek gibi pek çok farklı dokuda eksprese edilmekte olup, gebelerde en büyük kaynağı ise plasentadır (45).

Gebe olmayan kadınlarda ve erkeklerde ortalama serum kisspeptin düzeyi 1,3 pmol/L'dir. Gebelikte kisspeptin düzeyi artmakta olup, doğum ile birlikte ise normal değerlere dönmektedir (46).Gebeliğin başında sinsityotrofoblastlar tarafından sekrete edilen kisspeptinler gebeliğin ilerlemesiyle birlikte sitotrofoblastlarca sekrete edilmektedir.

Kisspeptin gebeliğin başında bir büyüme hormonu gibi etki göstererek trofoblastik implantasyonu ve invazyonu sağlamaktadır. Anormal trofoblastik invazyonun olduğu plasenta previa, preeklampsi gibi gebeliğin hipertansif hastalıkları, GDM'li gebelerde serum kisspeptin düzeyleri normal gebelere göre daha düşük bulunmuştur (44,47). Kisspeptin-KISS1R sinyal yolağının bozulması sonucu gebelerde iştah artışı, kilo alımı ve glikoz intoleransı sonucu GDM gelişmektedir (44).

Kisspeptin implantasyon ve desidualizasyonda kilit bir rol oynamakta, hücre adezyon molekülleri ile etkileşim yoluyla ve lösemi inhibitör faktör (LIF) aracılığı ile

stromal desidualizasyonu uyararak embriyonun endometriyuma tutunmasını desteklemektedir (48) (Şekil 1). Kisspeptin, trofoblastların göç ve invazyonunu matris metalloproteinazlar (MMP) 2 ve 9'u inhibe ederek sınırlandırmaktadır. Ayrıca kisspeptin angiogenezis ve uterin spiral arterlerin modellemesini de düzenlemektedir. Kisspeptinin bir diğer önemli mekanizması da fetüsün reddedilmesini önlemek için gerekli olan maternal bağışıklığın toleransına katkıda bulunmasıdır (47,49).



Şekil 1.Kisspeptinin implantasyon ve desidualizasyondaki rolü

Serum kisspeptin seviyeleri abort yapan kadınlarda sağlıklı gebelere göre %60-80 oranında belirgin şekilde azalmıştır. KISS-1 seviyeleri de tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınların plasentasında, isteğe bağlı gebeliği sonlandıran kadınlara göre daha az oranda bulunmaktadır (50,51,52).

Literatürdeki çalışmaların çoğunluğunda preeklampside dolaşımdaki kisspeptin seviyelerinin normotansif gebelere göre azalmaktadır, bu da kisspeptinin plasental disfonksiyonun bir göstergesi olduğunu düşündürmektedir. Ancak, trofoblast

invazyonunu inhibe eden ve spiral arterlerin transformasyon bozukluğuna neden olan KISS-1'in preeklampside arttığı görülmektedir, bu da kisspeptinin preeklampsi patofizyolojisindeki rolünü desteklemektedir (51).

GDM'li gebelerde, plasental KISS-1 ve KISS-1R üçüncü trimesterde artmıştır, ancak dolaşımdaki kisspeptin seviyeleri ise düşük bulunmuştur (53,54,55,56). Kisspeptin, ratlarda oksitosini uyararak doğumu başlatma potansiyeline sahip bir hormon olarak gösterilmiştir ve bundan dolayı preterm doğumda potansiyel bir rolü olabilir (57).

FGR'li gebeliklerde kisspeptin seviyeleri sağlıklı gebeliklere göre anlamlı şekilde düşük olduğu gösterilmiştir (51,58). Düşük serum kisspeptin seviyeleri azalmış plasental kütleyi yansıtabilir.

4. GEREÇ YÖNTEM

Bu araştırma prospektif bir tıpta uzmanlık tez çalışması olup Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Kadın Hastalıkları Kliniği'nde yapılmıştır. Helsinki Deklarasyon prensiplerine uygun olarak yapılan çalışma sürecinde araştırmacılar arasında bir çıkar çatışması yaşanmamıştır.

Prospektif gözlemsel bir araştırma olan çalışmamıza 1 Nisan 2024 -1 Ağustos 2024 tarihleri arasında yapılmış olup HEG tanısı olan (n=40) ve aynı gebelik haftasına sahip herhangi bir şikayeti olmayan sağlıklı (n=40) toplam 80 katılımcı dâhil edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri;

- Yaş aralığının 18 - 35 arası olması,

- Sağlıklı, fetal gelişim üzerine olumsuz etkiye sahip kronik hastalığı (hipertansiyon, diyabetese mellitus vb..) olmayan gebeler

- Gebeliğin 20.haftasından önce semptomların görülmesi,

Hariç tutulma kriterleri;

- Yaş aralığının 18'den küçük, 35'den büyük olması,
- Eşlik eden ek kronik hastalık olması
- Obezite (VKİ>35 kg/m²)

HEG; gebelikte gözlenen inatçı bulantı kusmaya kilo kaybı, sıvı-elektrolit düzensizliği ve böbrek fonksiyon bozukluğunun eşlik edebileceği, fetal ciddi etkilere neden olabilen bir gebelik komplikasyonu olarak tarif edilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen katılımcı gebelerin USG (Hitachi, HI-VISION Avius, Japan) ile değerlendirmesi tek bir klinisyen hekim tarafından (Dr. Cemal Arda Taş) yapılmıştır.

Çalışmaya dâhil edilen katılımcılara çalışma ile ilgili önce sözel olarak bilgi verilmiş, ardından bilgilendirilmiş onam formu okutulmuş ve daha sonra kendi ıslak imza ile onam alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen gebelerden tanı ve ilk başvuru anında biyokimya tüpüne 2 ml kan alınarak 5000 devirde 10-15 dk santrifüj edilip -80 derecede saklanmıştır. Toplanan ve -80 derecede saklanan kanlar Biyokimya laboratuvarında Human Kisspeptin-54 ELISA Kit ile 5-2000 ng/ml standard curve range ile sensitivite 2.45 ng/ml alınarak çalışıldı.

Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan başvuru anındaki yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ), özgeçmiş, soygeçmiş, eğitim durumu (okur-yazar değil, ilköğretim, lise, üniversite), ekonomik düzey (düşük, orta, yüksek), yaşadığı yer (köy, ilçe, il), meslek (ev hanımı, memur, işçi), sigara kullanımı, alkol kullanımı, ilaç alışkanlığı gibi sosyodemografik veriler, gebelik sayısı, doğum sayısı, yaşayan çocuk sayısı, düşük sayısı, dilatasyon-küretaj sayısı, gebelik haftası, başvuru şikâyeti (kanama, kasık ağrısı, yok), CRL gibi obstetrik öyküsü ile hemogram, hematokrit, lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet, serbest T4, albümin, ALT, AST, BUN, kreatinin, hs-CRP, sodyum, potasyum ve serum Kisspeptin gibi laboratuvar verileri veri tabanına kaydedildi.

Olgulardan ilk başvuru esnasında alınmış olan hemogram, hematokrit, lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet, serbest T4, albümin, ALT, AST, BUN, kreatinin, hs-CRP, sodyum, potasyum gibi kan parametrelerinin değerlendirilmesi Coulter LH – 750 cihazı (Beckman Coulteri Brea; CA, USA) ile yapıldı. Nötrofil - Lenfosit oranı (NLR) mutlak nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile Platelet – Lenfosit oranı (PLR) ise mutlak nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile vücut kitle indeksi (VKİ) ise boyun metre cinsinden karesinin vücut ağırlığına bölünmesi şeklinde hesaplandı.

4.1. Maternal Serum Kisspeptin-54 Değerlendirilmesi için Kullanılan Yöntem

Serum Kisspeptin-54 testi için venöz kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası sabah saat 8.00-10.00 arasında 5.0 ml hacimli jelli pıhtı aktivatörlü tüplere (Vacusera, İzmir, Türkiye) alındı. Numuneler 5-6 kez alt üst edilip pıhtılaşması için oda sıcaklığında 30 dk bekletildi ve ardından 4000 rpm'de 6°C de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum ependorf tüplere ayrıldı ve çalışılıncaya kadar -80°C buzdolabına kaldırıldı. Serum Kisspeptin-54 ölçümü ETİMAX 3000 cihazında (DiaSorin, İtalya) SEA885Hu Enzyme-linked immunosorbent assay kit (Wuhan USCN Business Co. Ltd.) kullanılarak ölçüldü.

4.2 Serum Kisspeptin Ölçümü

Bu testin ölçümünde yarışmalı enzim immunoassay tekniği kullanılmıştır. Bu kit, bir Enzim Bağlı İmmünosorbent Testi (ELISA) kitidir. Testin ölçümü yapılan kitte sağlanan plaka, Human Kisspeptine özgü bir antikorla önceden kaplanmıştır. Numunede bulunan Kisspeptin-54 eklendi ve kuyucuklar üzerinde kaplanmış antikorlara bağlandı. Ardından biyotinlenmiş Human Kisspeptin-54 antikoru eklendi ve numunedeki KISS-54'e bağlandı. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş KİSS-54 antikoruna bağlandı. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP, yıkama adımı sırasında yıkanarak uzaklaştırıldı. Daha sonra substrat çözeltisi eklendi ve Human Kisspeptin-54 miktarıyla orantılı olarak renk değişikliği izlendi. Reaksiyon asidik durdurma solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırıldı ve absorbans 450 nm dalga boyunda ELISA yöntemiyle Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında ETİ-MAX 3000 cihazında (DiaSorin S.P.A. İtalya) ölçüldü. Numunelerdeki Human Alarin konsantrasyonu daha sonra numunelerin optik dansitesinin standart eğriyle karşılaştırılmasıyla belirlendi.

Human Kisspeptin-54 düzeyi ölçümünde, BT LAB Human Kisspeptin 54 ELİSA kiti (Katalog No:E3121Hu) kullanıldı.

Kitin ölçüm aralığı 5-2000 ng/mL, analitik duyarlılığı 2.45 ng/ml idi. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi. Düşük, orta ve yüksek seviyeli Serum Kisspeptin-54 içeren 3 numune'de çalışma içi CV<% 8, çalışmalar arası CV<%10 idi.

4.3. İstatistiksel Yöntem

Örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında G Power programı kullanıldı. Kontrol ve çalışma grubu arasında primer sonuç olan serum Kisspeptin-54 seviyesi farkı %10, anlamlılık düzeyi %5, güç de %80 planlanarak her bir grup için minimum 40 katılımcının çalışmaya dâhil edilmesi planlanmıştır. İki grup arasındaki %10'luk fark pilot çalışmamızdan ve klinik tecrübemiz ile belirlenmiştir.

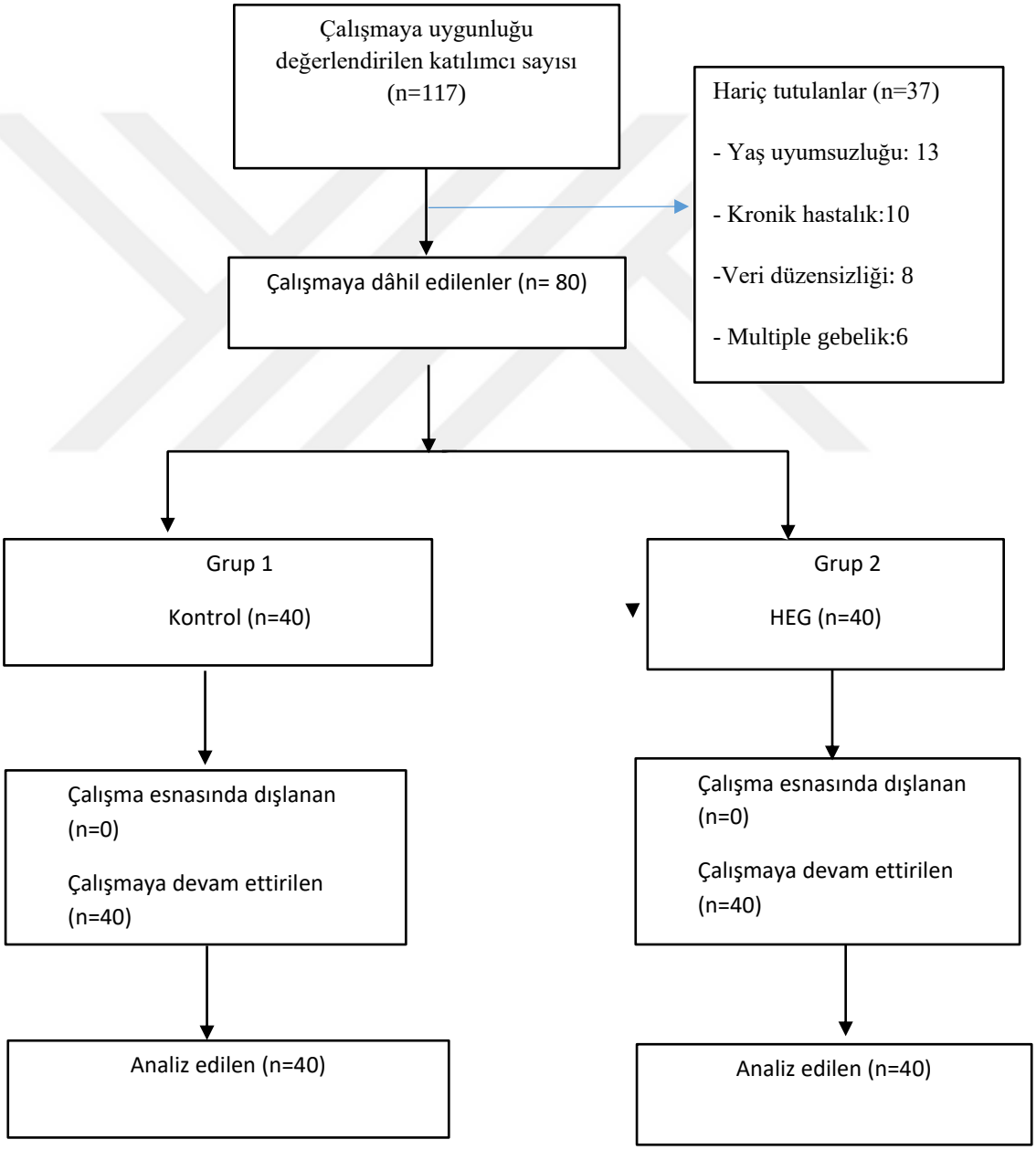
Veriler SPSS 25.0 istatistik yazılımı kullanılarak analiz edildi. Ölçüm verilerine varyans homojenliği ve normallik testleri uygulandı. Veriler normal dağılıma uyuyorsa, istatistiksel olarak ortalama ± standart sapma (Ortalama ± SD) kullanılarak tanımlandı. Normallik ve varyans homojenliği kriterlerini karşılayan veriler için iki grup arasındaki karşılaştırmalar için iki bağımsız örneklem t-testi

kullanıldı. Veriler normallik ve varyans homojenliği kriterlerini karşılamıyorsa, istatistiksel tanımlama için medyan (25. yüzdelik, 75. yüzdelik) [M (P25, P75)] kullanıldı. Grup karşılaştırmaları için parametrik olmayan testler kullanıldı; iki grup arasındaki karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verileri oranlarla temsil edildi ve gruplar arasındaki karşılaştırma için Ki-kare testi veya Fisher'ın kesin olasılık yöntemi kullanıldı. Serum Kisspeptin-54 bağımsız değişkenin cut-off değeri ROC eğrisi analizi ile hesaplandı. Testlerimizde $p<0,05$ durumunda istatistiksel anlamlılık var olarak kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

1 Nisan 2024 - 1 Ağustos 2024 tarihleri arasında HEG'li (n=40) ve aynı gebelik haftasına sahip herhangi bir şikâyeti olmayan sağlıklı sağlıklı (n=40) toplam 80 katılımcı çalışmaya dâhil edildi.

Şekil 2. Çalışmamızın Akış Şeması



Tablo 8. Katılımcıların sosyodemografik ve obstetrik özellikleri

		Kontrol (Grup 1) (n=40)	**HEG (Grup 2) (n=40)**	**p**
Yaş (yıl)		28,15±4,64	28,51±4,6	0,725
VKI (Vücut Kitle İndeksi, kg/m^2)		26,30±4,08	25,41±5,06	0,389
Eğitim Seviyesi (n, %)	**Okur-yazar değil**	0 (%0)	0 (%0)	0,722
	İlkokul	5 (%12,5)	7 (%17,5)	
	Lise	25 (%62,5)	23 (%57,5)	
	Üniversite	10 (%25,0)	10 (%25,0)	
Ekonomik Düzey (n, %)	**Düşük**	32 (%80,0)	33 (%82,5)	0,691
	Orta	5 (%12,5)	5 (%12,5)	
	Yüksek	3 (%7,5)	2 (%5,0)	
Yaşadığı Yer (n, %)	**Köy**	8 (%20,0)	10 (%25,0)	0,663
	Kasaba	16 (%40,0)	15 (%37,5)	
	Şehir	16 (%40,0)	15 (%37,5)	
Meslek	**Ev Hanımı**	23 (%57,5)	18 (%45,0)	0,181
	Memur	6 (%15,0)	5 (%12,5)	
	İşçi	11 (%27,5)	17 (%42,5)	
Sigara Kullanımı (n, %)		6 (%15,0)	12 (%30,0)	0,180
Alkol Kullanımı (n, %)		3 (%7,50)	7 (%17,50)	0,311
İlaç Kullanımı (n, %)		2 (%5,0)	4 (%10,0)	0,675

Gebelik Sayısı		2 (1-3)	1 (1-2)	**<0,001***
Doğum Sayısı		1 (0-2)	1(1-2)	**<0,001***
Yaşayan Çocuk Sayısı		1 (0-2)	0 (0-0)	**<0,001***
Düşük		0 (0-0)	0 (0-0)	0,328
Dilatasyon-Küretaj		0 (0-0)	0 (0-0)	0,654
Gebelik Yaşı (Hafta)		11,2±2,5	10,2±3,1	0,124
USG'e göre		10,6±3,2	10,1±3,1	0,342
Rhodes Skoru		8,6±1,8	20,8±3,1	<0,001*
Rhodes Semptom Şiddeti (n,%)	**≤8 Semptom Yok**	-	-	**<0,001***
	9-17 Hafif	40 (%100)	6 (%15,0)	
	18-32 Orta	-	24 (%65,0)	
	33-40 Ağır	-	8 (%20,0)	
PUQE Skor		3,30±0,64	9,18±2,24	**<0,001***
PUQE Semptom Şiddeti (n,%)	**3-6 Hafif**	40 (%100)	3 (%7,5)	**<0,001***
	7-12 Orta	-	33 (%82,5)	

	13-15 **Ağır**	-	4 (%10)	

*İstatiksel olarak anlamlı

Tablo 8'de katılımcıların sosyodemografik yapısı ve obstetrik özellikleri sunulmuştur. Gruplar arasında yaş (28,15±4,64 vs 28,51±4,6 ; p:0,725), VKİ (26,30±4,08 vs 25,41±5,06 ; p=0,389), eğitim düzeyi [okur-yazar değil 0 (%0), ilköğretim 5 (%12,5), lise 25 (%62,5), üniversite 10 (%25,0) vs okur-yazar değil 0 (%0), ilköğretim 7 (%17,5), lise 23 (%57,5), üniversite 10 (%25,0); p=0,722], ekonomik düzey [düşük 32 (%80,0), orta 5 (%12,5), yüksek 3 (%7,5) vs düşük 33 (%82,5), orta 5 (%12,5), yüksek 2 (%5,0); p=0,691], yaşadığı yer [köy 8 (%20,0), ilçe 16 (%40,0), il 16 (%40,0) vs köy 10 (%25,0), ilçe 15 (%37,5), il 15 (%37,5); p=0,663], meslek [ev hanımı 23 (%57,5), işçi 11 (%27,5), memur 6 (%15,0) vs ev hanımı 18 (%45,0), işçi 17 (%42,5), memur 5 (%12,5); p: 0,181], sigara kullanımı [6 (%15) vs 12 (%30,0); p=0,180], alkol kullanımı [3 (%7,50) vs 7 (%17,50); p=0,311], ilaç kullanımı [2 (%5,0) vs 4 (%10,0); p=0,675], düşük [0 (0-0) vs 0 (0-0); p=0,328], dilatasyon-küretaj [0 (0-0) vs 0 (0-0); p=0,654], USG'e göre [10,6±3,2 vs 10,1±3,1 ; p=0,342] ve gebelik yaşı [11,2±2,5 vs 10,2±3,1; p=0,124], açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış iken, gebelik sayısı [2 (1-3) vs 1 (1-2); p<0,001], doğum sayısı [1 (0-2) vs 1 (1-2); p<0,001] ,yaşayan çocuk sayısı [1 (0-2) vs 0 (0-0); p<0,001], Rhodes Skoru [8,6±1,8 vs 20,8±3,1; p<0,001],Rhodes semptom şiddeti [(hafif 40 (%100) vs 6 (%15,0); orta (0 (%0) vs 24 (%65,0); ağır 0 (%0) vs 8 (%20); p<0,001], PUQE skoru [3,30±0,64 vs9,18±2,24; p<0,001] ve PUQE semptom şiddeti [(hafif 40 (%100) vs 3 (%7,5); 0 (%0) vs 33 (%82,5) ; ağır 0 (%0) vs 4 (%10); p<0,001] açısından değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmuştur.

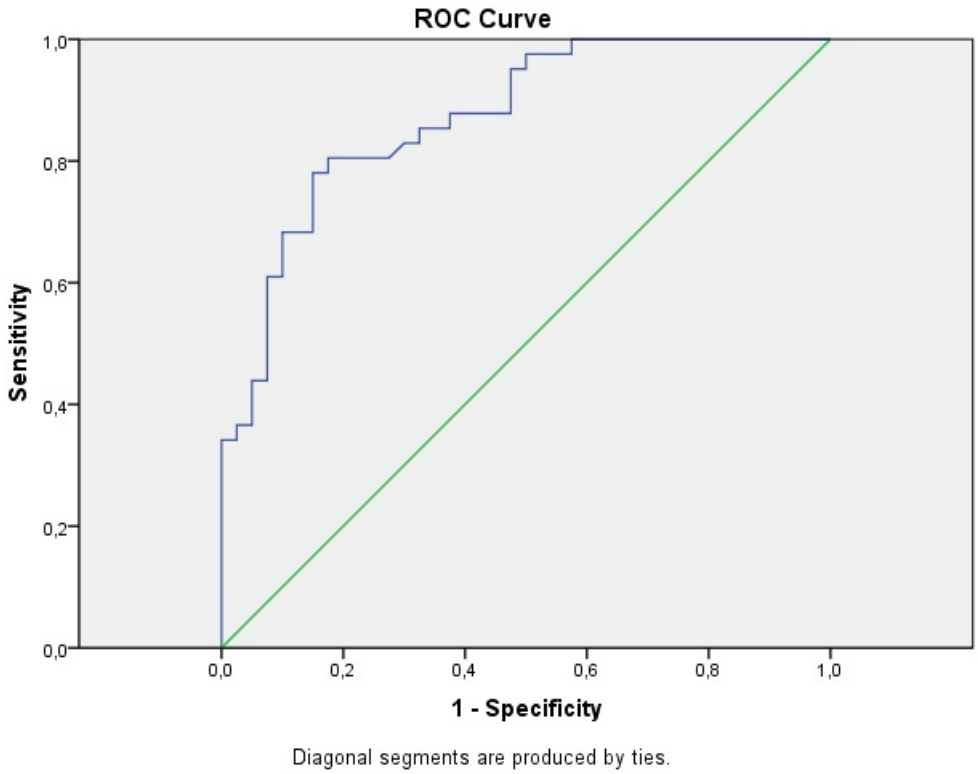
Tablo 9. Katılımcıların laboratuvar sonuçları

	Kontrol (Grup 1) (n=40)	**HEG (Grup 2) (n=40)**	**p**
Hb (g/dl)	12,1±0,9	12,2±0,8	0,146
Htc (%)	36,03±2,68	36,59±2,57	0,346
WBC (10^3/mm^3)	9,69±1,93	9,07±2,33	0,196
Nötrofil (10^3/mm^3)	6,67±1,61	6,30±2,05	0,388
Lenfosit (10^3/mm^3)	1,95±0,57	2,21±0,70	0,684
Platelet (10^3/mm^3)	243,23±52,33	250,63±37,47	0,469
Monosit (10^3/mm^3)	0,66±0,20	0,65±0,22	0,733
NLR	3,95±1,14	3,18±1,18	0,124
PLR	135,62±49,58	137,94±60,22	0,451
Pan-İmmün inflamatuvar değer	614,69±129,38	579,51±105,54	0,671
hs-CRP (mg/L)	4,87±1,29	5,40±1,37	0,416
TSH (uIU/ml)	1,41±0,68	1,95±0,63	**0,008***
Serbest T4 (ng/dl)	0,79±0,16	0,83±0,14	0,253
Albumin (g/L)	39,37±6,53	38,75±6,94	0,124
ALT (U/L)	18,42±5,68	15,92±4,37	0,146
AST (U/L)	18,25±5,41	18,47±6,13	0,484

BUN (mg/dl)	7,93±2,05	8,75±2,14	0,174
Kreatinin (mg/dl)	0,65±0,07	0,67±0,08	0,246
Sodyum (mmol/L)	135,92±6,33	133,12±6,02	0,106
Potasyum (mmol/L)	4,04±0,16	3,85±0,38	0,005*
Kisspeptin-54 (ng/ml)	244,19±74,64	419,15±84,74	**<0,001***

*İstatiksel olarak anlamlı

Tablo 9'da katılımcıların laboratuvar sonuçları verilmiştir. Gruplar arasında serum Hb (12,1±0,9 vs 12,2±0,8; p=0,146), Htc (36,03±2,68 vs 36,59±2,57 p=0,346), WBC (9,69±1,93 vs 9,07±2,33; p=0,196), Nötrofil (6,67±1,61 vs 6,30±2,05; p=0,388), Lenfosit (1,95±0,57 vs 2,21±0,70; p=0,684), Platelet (243,23±52,33 vs 250,63±37,47; p=0,469), Monosit (0,66±0,20 vs 0,65±0,22; p=0,733) NLR (3,95±1,14 vs 3,18±1,18; p=0,124), PLR (135,62±49,58 vs 137,94±60,22; p=0,451), pan-immün inflamatuvar değer (614,69±129,38 vs 579,51±105,54; p=0,671) Serbest T4 (0,79±0,16 vs 0,83±0,14; p=0,253), Albumin (39,37±6,53 vs 38,75±6,94; p=0,124), ALT (18,42±5,68 vs 15,92±4,37; p=0,146), AST (18,25±5,41 vs 18,47±6,13; p=0,484), BUN (7,93±2,05 vs 8,75±2,14; p=0,174), Kreatinin (0,65±0,07 vs 0,67±0,08; p=0,246), hs-CRP (4,87±1,29 vs 5,40±1,37; p=0,416), Sodyum (135,92±6,33vs 133,12±6,02; p=0,106) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamışken, serum TSH (1,41±0,68 vs 1,95±0,63; p=**0,008**), Potasyum (4,04±0,16 vs 3,85±038; p=**0,005**) ve Kisspeptin seviyeleri (244,19±74,64 vs 419,15±84,74; **p<0.001**) açısından anlamlı bir fark saptanmıştır.



Şekil 3. Serum Kisspeptin'in ROC Eğrisi

ROC analizinde eğri altındaki alan (AUC: 0,874) serum Kisspeptin için istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: <0,001) ve cut off değeri ≥286,28 [%95 CI (Güven Aralığı) 0,797-0,946, duyarlılık %81,3, özgüllük %86,4]. Serum Kisspeptin'nin pozitif öngörü değeri %87,5, negatif öngörü değeri ise %80,5 idi (Tablo 10).

Tablo 10. Kisspeptin'in sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değeri

	AUC	**p**	**Alt sınır**	**Üst sınır**	**Sensitivite**	**Spesifite**	**PPD**	**NPD**
Kisspeptin-54	0,874	<0,001	0,797	0,946	%81,3	%86,4	%87,5	%80,5

AUC: Area under curve, PPD: pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer

6.TARTIŞMA

Bu tıpta uzmanlık tez çalışması HEG'li gebeler ile aktif bir şikâyeti olmayan sağlıklı gebelerin kan parametrelerini ve serum Kisspeptin düzeylerinin karşılaştırılmasını amaçlamıştır. Bu çalışma sonucunda gruplar arasında sosyodemografik, klinik ve obstetrik özellikler ile inflamasyonu gösteren serum kan parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış iken serum serum kisspeptin düzeyleri sağlıklı normal gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak (244,19±74,64 vs 419,15±84,74) bulunmuştur.

Klinik obstetrik pratikte sık karşılaşılan obstetrik açıdan acil bir durum olan HEG'in fizyopatolojisi ve etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olup hCG'nin anormal yüksekliği, artmış serum östrojen ve progesteron seviyeleri, artmış tiroid fonksiyon testleri, artmış PGE2 ve son zamanlarda çok araştırma konusu olan helikobakter pylori enfeksiyonu olası nedenler arasında gösterilmektedir. Beta-hCG'nin en yüksek olduğu gebelik haftaları 12.-13. haftalar olup, bu haftalarda HEG'in semptomlarının şiddeti en fazla olmaktadır (59). Ayrıca beta-hCG'nin alfa subünitesi TSH'a benzediği için aşırı derecede artan hCG tiroid hormonlarını artırarak HEG'teki bulantı ve kusmaları artırmaktadır (19,60). Gebeliğin özellikle erken dönemlerinde oldukça artan serum östrojeni hem SSS üzerine direk etki ile hem de GİS üzerine özellikle mide içeriğinin duedonuma geçişini yavaşlatarak, artmış progesteron hormonu ise bir düz kas gevşeticisi olarak başta mide olmak üzere tüm GİS motilitesini yavaşlatmakta ve HEG semptomlarına neden olabilmektedir (61). Günümüzde oldukça popüler olup, üzerinde çok sayıda araştırma yapılan Helikobakter pylorinin gastrik ve duedonal ülser yanında HEG ile yakından bağlantılı olduğu ve bulantı ve kusmaları artırdığı gösterilmiştir (19). Bu çalışmada HEG'li gebelerde TSH düzeyi sağlıklı gebe grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuşken, serbest tiroid hormonları ise her iki grup için benzerdi.

Gebelikte HEG klinik açıdan preterm doğum, preeklampsi gibi gebeliğin hipertansif hastalıkları, plasenta dekolmanı gibi olumsuz maternal sonuçlara ve düşük, prematürite ve prematüriteye bağlı RDS gibi klinik durumlara ve FGR gibi de olumsuz perinatal sonuçlara neden olabileceği için klinik yönetimi oldukça önemlidir (62). Bu olumsuz maternal ve fetal sonuçlar hem maternal hem de perinatal morbiditeyi ve mortaliteyi arttırabilmektedir. HEG'in neden olabileceği bu olumsuz sonuçların

azaltılması ve önlenebilmesi için HEG'e zamanında ve gerekli tıbbi müdahale yapılmalıdır. Yapılan bu etkin medikal tedavi ve müdahale maternal - fetal morbidite ve mortaliteyi azaltarak hem kişinin maddi ve manevi kaybının önüne geçecek hem de topluma ve ülkeye sosyoekonomik bir yük getirmeyecektir.

Gebelikte HEG tanısının konulmasında ve tedavisinin takibinin yapılmasında spesifik bir biyomarker bulunmamakta olup yapmış olduğumuz bu tez çalışması literatürde bir ilk olup, elde ettiğimiz sonucun bu konu ile ilgili literatüre ve bilime önemli bir katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

HEG'te medikal tedavinin amacı bulantı ve kusma gibi semptomları azaltarak yaşam kalitesini artırmak, bozulmuş olan sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesini düzelterek genel durumu stabilleştirmek, kusmanın neden olduğu eksik vitaminleri yerine koyarak maternal hayatı tehdit edebilecek komplikasyonların önüne geçmektir.

Literatürde yapılan bazı çalışmalarda HEG'li gebeler ile sağlıklı gebeler arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken (63), başka bir çalışmada kusmaya bağlı olarak VKİ'nin HEG'li gebelerde istatistiksel olarak anlamlı düştüğü saptanmıştır (64). Çalışmamızda ise ilk araştırma ile benzer şekilde VKİ açısından HEG'li gebeler ile sağlıklı gebeler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. HEG ilk gebelikte daha sık olarak gözlenmekte olup (65), bu tez çalışmasında da literatür ile benzer şekilde HEG primigravid gebelerde daha sık izlenmiştir.

İnflamatuar durumlarda anlamlı olarak yükselen NLR ve PLR preeklampsi gibi gebeliğin hipertansif hastalıklarında, gebeliğin kolestazında, akciğer, karaciğer, meme, over, kolon ve rektum kanserlerinde, koroner arter rahatsızlıklarında, crohn ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarında, akut kolesistit ve pankreatit durumunda artmaktadır (66, 67). Tuba uterinanın primer kanserinde beş yıllık survival süresinin tespitinde de oldukça faydalı bir prognostik faktör olan NLR ve PLR, vulva ve vajen kanserlerinde de lenf nodu metastazı açısından klinik pratikte kullanılmaktadır (68). Ayrıca NLR ve PLR gebelikteki akut apandisiti preoperatif dönemde öngörebilmede sırasıyla NLR için %80 sensitiviteye ve %85 spesifiteye, PLR için ise %100 sensitivite ve %45 spesifisiteye sahiptir. Akut pankreatit için de prognozda kullanılabileceği iddia edilmektedir (69). Abortus imminens ve spontan abortusta da NLR ve PLR normal sağlıklı gebelere göre artmıştır (70).

Gestasyon yaşına göre düzeltilmiş yüksek serum Kisspeptin seviyelerinde abortus riski %1'den az iken (51), %5 altındaki kisspeptin seviyelerinde ise bu risk %85'lere çıkabilmektedir (50). Abortus imminens riskini değerlendirmek için ideal olan b-hCG ile serum kisspeptin seviyelerinin kombine edilerek değerlendirilmesidir (71, 72). Kisspeptin seviyeleri gebelikte abortusta belirgin şekilde azalmakta iken abortus imminenste ise ilk trimester boyunca serum seviyeleri sabit kalabilmektedir. Kisspeptin seviyeleri erken gebeliklerde (< 6 hafta) hafifçe yükselmeye başlamakta olup mevcut analiz yöntemleriyle tespit edilmesi zor olabilmektedir. Bu nedenle, erken gebelik haftalarında kisspeptin'in b-hCG seviyeleri ile birlikte ölçülmesi potansiyel olarak daha faydalı olacaktır. Abortus tanısındaki mevcut zorluklar ve mevcut biyomarkerlerin eksikliği göz önüne bulundurulduğunda, plazma kisspeptinin önemli bir potansiyel marker olabileceği düşünülmektedir.

Gebeliğin hipertansif hastalıklarında dolaşımdaki kisspeptin seviyeleri literatürde değişkenlik göstermekte olup genellikle gebeliğin hipertansif hastalıklarında alt tipi, şiddeti ve başlangıcına göre değişmektedir. Çalışmaların çoğu preeklampsili gebelerde norrmotansif gebelere göre dolaşımdaki kisspeptin seviyelerinin azaldığını raporlamaktadır (73, 74, 54,75, 76), bu nedenle de serum kisspeptinin plasental disfonksiyonu yansıttığı düşünülmektedir. Ayrıca, dolaşımdaki kisspeptin seviyeleri ile preeklampsi şiddeti arasında negatif bir korelasyon bulunmakta olup şiddetli preeklampsili gebelerde düşük serum kisspeptin seviyelerinin azalmış plasental kütleyi yansıttığına inanılmaktadır (77,78,79). Ayrıca, preeklampsi ve önceden hipertansiyonu olan gebelerde, PIH (Gebelik Hipertansiyonu) ile karşılaştırıldığında kisspeptin seviyeleri azalmıştır (54). Kisspeptin sağlıklı bir plasentasyonu gösterdiğinden dolayı, ilk trimesterde anormal plasentasyon ile karakterize edilen geç gebelik komplikasyonlarını tanımak için bir potansiyel biyomarker olarak kullanılabilir. Gebeliğin hipertansif hastalıklarında serum kisspeptin seviyeleri azalmaktadır. Bu tür hastalıklardaki kisspeptin seviyeleri, VKİ, hastalık şiddeti, başlangıç zamanı ve eşlik eden FGR gibi faktörlerden etkilenebilmekte ve bu durum da kisspeptinin diagnostik kullanımını sınırlayabilmektedir.

Pankreatik β-hücrelerinde bulunan kisspeptin reseptörleri gebelik esnasında β-hücre adaptasyonunda rol oynamaktadır. Dışarıdan kisspeptin uygulaması, pankreatik

beta hücrelerinin glukoz bağımlı düzenlenmesi üzerinde değişken fizyolojik etkiler yaratmaktadır. Örneğin, KISS-1 peptidi (KP-145) (80), KP-13 (81) ve KP-10 (81,82), hem hayvan hem de insan adacıklarında glukoz uyarımlı insulin salınımını (GSIS) artırmaktadır. KP-54, intravenöz glukoz tolerans testi (IVGTT) sonrasında sağlıklı erkeklerde GSIS'yi artırmakta ve bu test yüksek glukoz seviyelerine neden olmaktadır (83). Öte yandan, Vikam ve arkadaşları, KP-13 ve KP-54'ün düşük glukoz konsantrasyonlarında (2.8–11.1 mmol/l) insülin salınımı üzerinde doz bağımlı inhibitör etkiler yarattığını, ancak yüksek glukoz konsantrasyonlarında böyle bir etki gözlemlenmediğini bulmuşlardır (84). Ayrıca, KP-10'un kronik olarak verilmesi, gebe olmayan dişi farelerde GSIS'i artırmakta ve glukoz toleransını iyileştirmektedir (85). İlginç bir şekilde, hiperlipidemi, bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve kilo alımı sadece KISS-1R dişi farelerde gelişmekte, bu da kisspeptin'in metabolizma ve glukoz homeostazı üzerindeki etkilerinde cinsiyet farklılıkları olabileceğini öngörmektedir (86).

İnsanlarda GDM durumunda, plasental KISS-1 ve KISS-1R üçüncü trimesterde artmıştır (35, 45), buna karşın dolaşımdaki kisspeptin seviyeleri ya düşük bulunmuş (54, 56) ya da anlamlı bir değişiklik göstermemektedir (77, 87). Son olarak, Bowe ve arkadaşları, üçüncü trimesterde kisspeptin seviyeleri ile 60 dakikada ağızdan glukoz uyarımlı insülin seviyeleri ve OGTT üzerindeki serum insülini arasında pozitif bir korelasyon göstermiştir (56).

Genel olarak mevcut kanıtlar dolaşımdaki kisspeptin seviyelerinin abortus, ektopik gebelik, FGR, GDM'de anlamlı şekilde azaldığını, preterm doğum ve gestasyonel trofoblastik hastalık gibi durumlarda ise arttığını göstermektedir.

Bu çalışmada HEG'de serum kisspeptin düzeyleri kontrol grubundaki sağlıklı gebelere göre anlamlı (244,19±74,64 vs 419,15±84,74) bulunmuştur ve ROC analizi sonucuna göre HEG'i öngörebilmedeki tanısal değerini 286,28 olarak anlamlı bulunmuştur (AUC: 0,874, CI: 0,797-0,946, sensitivite: %81,3, spesifite: %86,4, PPD: %87,5, NPD: %80,5).

Bu tıpta uzmanlık prospektif kohort tez araştırmasının güçlü bir özelliği sosyodemografik, klinik, obstetrik ve laboratuvar verileri bakımından gruplar arasında homojenizasyon sağlanmış olup bias oranı da düşüktür. Araştırmanın bir diğer güçlü

tarafı da çalışmaya dâhil edilen olgular Türkiye'nin orta Anadolu bölümünden alındığı için elde edilen sonuçlar Türkiye geneline yansıtılabilir. Bu çalışmanın potansiyel kısıtlaması bir referans tersiyer merkezde yapılmasıdır.

7. SONUÇ

HEG'li gebeler ile aktif bir şikâyeti olmayan sağlıklı gebelerin kan parametrelerini, inflamasyon markerlarını ve serum kisspeptin düzeylerinin karşılaştırdığımız bu tıpta uzmanlık tez çalışmamızda sosyodemografik, klinik ve obstetrik özellikler ile inflamasyon belirteçleri olan hs-CRP, NLR, PLR ve pan-inflamatuvar indeks açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaz iken, serum kisspeptin seviyeleri HEG'li gebelerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuç bize HEG'in etyopatogenezinde inflamasyonun rol oynadığını göstermekte olup. Özetle, dolaşımdaki kisspeptin HEG için umut verici bir biyomarker olup, HEG'li gebelerin tanısında ve tedavisinin takibinde maternal serum kisspeptin düzeylerinin bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini işaret etmektedir Bu çalışmadaki sonuçların geçerliliğinin onaylanması için daha fazla sayıda katılımcı içeren prospektif kohort çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Jansen LAW, Koot MH, Van't Hooft J, Dean CR, Bossuyt PMM, Ganzevoort W, Gauw N, Van der Goes BY, Rodenburg J, Roseboom TJ, Painter RC, Grooten IJ. The windsor definition for hyperemesis gravidarum: A multistakeholder international consensus definition. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021 Nov;266:15-22. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.09.004. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34555550.
2. McIlwraith EK, Zhang N, Belsham DD. The Regulation of Phoenixin: A Fascinating Multidimensional Peptide. J Endocr Soc. 2021 Dec 24;6(2):bvab192. doi: 10.1210/jendso/bvab192. PMID: 35059547; PMCID: PMC8763610.
3. Ismail SK, Kenny L. Review on hyperemesis gravidarum. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;21(5):755-69. doi: 10.1016/j.bpg.2007.05.008. PMID: 17889806.
4. Källén B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1987 Dec;26(4):291-302. doi: 10.1016/0028-2243(87)90127-4. PMID: 3691940.
5. Lei ZM, Rao CV, Kornyei JL, Licht P, Hiatt ES. Novel expression of human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptor gene in brain. Endocrinology. 1993 May;132(5):2262-70. doi: 10.1210/endo.132.5.8477671. PMID: 8477671.
6. Jordan V, Grebe SK, Cooke RR, Ford HC, Larsen PD, Stone PR, Salmond CE. Acidic isoforms of chorionic gonadotrophin in European and Samoan women are associated with hyperemesis gravidarum and may be thyrotrophic. Clin Endocrinol (Oxf). 1999 May;50(5):619-27. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00702.x. PMID: 10468928.
7. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. Hum Reprod Update. 2005 Sep-Oct;11(5):527-39. doi: 10.1093/humupd/dmi021. Epub 2005 Jul 8. Erratum in: Hum Reprod Update. 2007 Mar-Apr;13(2):207. PMID: 16006438.
8. Zhang M, Sun W, Qian J, Tang Y. Fasting exacerbates hepatic growth differentiation factor 15 to promote fatty acid β-oxidation and ketogenesis via activating XBP1 signaling in liver. Redox Biol. 2018 Jun;16:87-96. doi:

10.1016/j.redox.2018.01.013. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29482168; PMCID: PMC5952356.

9. Sun S, Qiu X, Zhou J. Clinical analysis of 65 cases of hyperemesis gravidarum with gestational transient thyrotoxicosis. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Jun;40(6):1567-72. doi: 10.1111/jog.12372. PMID: 24888917.
10. Leylek OA, Toyaksi M, Erselcan T, Dokmetas S. Immunologic and biochemical factors in hyperemesis gravidarum with or without hyperthyroxinemia. Gynecol Obstet Invest. 1999;47(4):229-34. doi: 10.1159/000010111. PMID: 10352382.
11. Dökmeci F, Engin-Ustün Y, Ustün Y, Kavas GO, Kocatürk PA. Trace element status in plasma and erythrocytes in hyperemesis gravidarum. J Reprod Med. 2004 Mar;49(3):200-4. PMID: 15098890.
12. Koch KL, Stern RM, Vasey M, Botti JJ, Creasy GW, Dwyer A. Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. Dig Dis Sci. 1990 Aug;35(8):961-8. doi: 10.1007/BF01537244. PMID: 2384042.
13. Heinrichs L. Linking olfaction with nausea and vomiting of pregnancy, recurrent abortion, hyperemesis gravidarum, and migraine headache. Am J Obstet Gynecol. 2002 May;186(5 Suppl Understanding):S215-9. doi: 10.1067/mob.2002.123053. PMID: 12011889.
14. Kuo SH, Wang RH, Tseng HC, Jian SY, Chou FH. A comparison of different severities of nausea and vomiting during pregnancy relative to stress, social support, and maternal adaptation. J Midwifery Womens Health. 2007 Jan-Feb;52(1):e1-7. doi: 10.1016/j.jmwh.2006.10.002. PMID: 17207743.
15. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: A prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. Am J Obstet Gynecol. 2000 Apr;182(4):931-7. doi: 10.1016/s0002-9378(00)70349-8. PMID: 10764476.
16. Riezzo G, Pezzolla F, Darconza G, Giorgio I. Gastric myoelectrical activity in the first trimester of pregnancy: a cutaneous electrogastrographic study. Am J Gastroenterol. 1992 Jun;87(6):702-7. PMID: 1590304.
17. Cevriolu A KeÇM, Akyürek C,, Çelik Ç HA. Hiperemesis Gravidarum. 1baskı İstanbul: Güneş kitabevi, 2006: 619-626. 2006

18. Tuzcuoğlu S, İnal HA, Soysal ME. The Prevalence of Helicobacter pylori in the Stools of Pregnant Women with Hyperemesis Gravidarum. The Anatolian Journal of Family Medicine. 2023;6(2):69-74.
19. Frigo P, Lang C, Reisenberger K, Kölbl H, Hirschl AM. Hyperemesis gravidarum associated with Helicobacter pylori seropositivity. Obstet Gynecol. 1998 Apr;91(4):615-7. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00709-6. PMID: 9540952.
20. Walch A, Duke M, Auty T, Wong A. Profound Hypokalaemia Resulting in Maternal Cardiac Arrest: A Catastrophic Complication of Hyperemesis Gravidarum? Case Rep Obstet Gynecol. 2018 Jul 29;2018:4687587. doi: 10.1155/2018/4687587. PMID: 30151287; PMCID: PMC6087565.
21. Buchanan GM, Franklin V. Hamman and Boerhaave syndromes - diagnostic dilemmas in a patient presenting with hyperemesis gravidarum: a case report. Scott Med J. 2014 Nov;59(4):e12-6. doi: 10.1177/0036933014556051. Epub 2014 Oct 22. PMID: 25338772.
22. Usalan C, Ozarslan E. Hypotension and intractable vomiting in the first trimester of pregnancy. Postgrad Med J. 1999 Oct;75(888):623-5. doi: 10.1136/pgmj.75.888.623. PMID: 10621910; PMCID: PMC1741386.
23. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018 Jan;131(1):e15-e30. doi: 10.1097/AOG.0000000000002456. PMID: 29266076.
24. Wise J. Women with nausea and vomiting in pregnancy should be offered more support, say RCOG guidelines. BMJ. 2016 Jun 22;353:i3509. doi: 10.1136/bmj.i3509. PMID: 27338617.
25. Sacks S, Abenhaim HA. How evidence-based is the information on the internet about nausea and vomiting of pregnancy? J Obstet Gynaecol Can. 2013 Aug;35(8):697-703. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30859-8. PMID: 24007704.
26. MEDALIE JH. Relationship between nausea and/or vomiting in early pregnancy and abortion. Lancet. 1957 Jul 20;273(6986):117-9. doi: 10.1016/s0140-6736(57)91892-5. PMID: 13450343.

27. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. Obstet Gynecol. 1985 Nov;66(5):612-6. PMID: 3903578.
28. Quinla JD, Hill DA. Nausea and vomiting of pregnancy. Am Fam Physician. 2003 Jul 1;68(1):121-8. PMID: 12887118.
29. Bischoff SC, Renzer C. Nausea and nutrition. Auton Neurosci. 2006 Oct 30;129(1-2):22-7. doi: 10.1016/j.autneu.2006.07.011. Epub 2006 Aug 28. PMID: 16935033.
30. Koretz RL, Rotblatt M. Complementary and alternative medicine in gastroenterology: the good, the bad, and the ugly. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004 Nov;2(11):957-67. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00461-6. PMID: 15551247.
31. Arsenault MY, Lane CA, MacKinnon CJ, Bartellas E, Cargill YM, Klein MC, Martel MJ, Sprague AE, Wilson AK. The management of nausea and vomiting of pregnancy. J Obstet Gynaecol Can. 2002 Oct;24(10):817-31; quiz 832-3. English, French. PMID: 12405123.
32. Naeimi Rad M, Lamyian M, Heshmat R, Jaafarabadi MA, Yazdani S. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy of KID21 Point (Youmen) Acupressure on Nausea and Vomiting of Pregnancy. Iran Red Crescent Med J. 2012 Nov;14(11):697-701. doi: 10.5812/ircmj.2153. Epub 2012 Nov 15. PMID: 23397064; PMCID: PMC3560537.
33. Bender DA. Non-nutritional uses of vitamin B6. Br J Nutr. 1999 Jan;81(1):7-20. PMID: 10341670.
34. Judith A Smith P, BCOP, CPHQ, FCCP, FHOPA, FISOPPKarin A Fox, M.D., M.Ed., FACOG, FAIUMShannon M Clark, MD, MMS. Nausea and vomiting of pregnancy: Treatment and outcome. https://wwwuptodatecom/contents/nausea-and-vomiting-ofpregnancy-treatment-and-outcome. 2023.
35. Oliveira LG, Capp SM, You WB, Riffenburgh RH, Carstairs SD. Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2014 Oct;124(4):735-742. doi: 10.1097/AOG.0000000000000479. PMID: 25198265.

36. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, Friesen MH, Jacobson S, Kasapinovic S, Chang D, Diav-Citrin O, Chitayat D, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. Teratology. 2000 Dec;62(6):385-92. doi: 10.1002/1096-9926(200012)62:6<385::AID-TERA5>3.0.CO;2-Z. PMID: 11091360.
37. Gill SK, Maltepe C, Mastali K, Koren G. The effect of Acid-reducing pharmacotherapy on the severity of nausea and vomiting of pregnancy. Obstet Gynecol Int. 2009;2009:585269. doi: 10.1155/2009/585269. Epub 2009 Jul 1. PMID: 19960057; PMCID: PMC2778456.
38. Siu SS, Yip SK, Cheung CW, Lau TK. Treatment of intractable hyperemesis gravidarum by ondansetron. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002 Oct 10;105(1):73-4. doi: 10.1016/s0301-2115(02)00116-1. PMID: 12270570.
39. Shridas P, Tannock LR. Role of serum amyloid A in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol. 2019 Aug;30(4):320-325. doi: 10.1097/MOL.0000000000000616. PMID: 31135596; PMCID: PMC7249237.
40. Peled Y, Melamed N, Hiersch L, Pardo J, Wiznitzer A, Yogev Y. The impact of total parenteral nutrition support on pregnancy outcome in women with hyperemesis gravidarum. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014 Jul;27(11):1146-50. doi: 10.3109/14767058.2013.851187. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24093458.
41. Durmaz A, Dikmen N. Kimyasal Öpücük; Kisspeptin. Arşiv. 2007;16(3):172 –184
42. Quinton R, Biology of Kisspeptins - Quinton R (ed): Kallmann Syndrome and Hypogonadotropic Hypogonadism. Front Horm Res. Basel, Karger. 2010 (39): 25-36
43. Szydełko-Gorzkowicz M, Poniedziałek-Czajkowska E, Mierzyński R, Sotowski M, Leszczyńska-Gorzelak B. The Role of Kisspeptin in the Pathogenesis of Pregnancy Complications: A Narrative Review. Int J Mol Sci. 2022 Jun 14;23(12):6611. doi: 10.3390/ijms23126611. PMID: 35743054; PMCID: PMC9223875.

44. Musa E, Matjila M, Levitt NS. Kisspeptins and Glucose Homeostasis in Pregnancy: Implications for Gestational Diabetes Mellitus-a Review Article. Reprod Sci. 2022 Feb;29(2):321-327. doi: 10.1007/s43032-020-00437-7. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33398849.
45. Reynolds RM, Logie JJ, Roseweir AK, McKnight AJ, Millar RP. A role for kisspeptins in pregnancy: facts and speculations. Reproduction. 2009 Jul;138(1):1-7. doi: 10.1530/REP-09-0026. Epub 2009 Mar 31. PMID: 19336473.
46. Clarke H, Dhillo WS, Jayasena CN. Comprehensive Review on Kisspeptin and Its Role in Reproductive Disorders. Endocrinol Metab (Seoul). 2015 Jun;30(2):124-41. doi: 10.3803/EnM.2015.30.2.124. PMID: 26194072; PMCID: PMC4508256.
47. Francis VA, Abera AB, Matjila M, Millar RP, Katz AA. Kisspeptin regulation of genes involved in cell invasion and angiogenesis in first trimester human trophoblast cells. PLoS One. 2014 Jun 12;9(6):e99680. doi: 10.1371/journal.pone.0099680. PMID: 24923321; PMCID: PMC4055688.
48. Hu KL, Chang HM, Zhao HC, Yu Y, Li R, Qiao J. Potential roles for the kisspeptin/kisspeptin receptor system in implantation and placentation. Hum Reprod Update. 2019 May 1;25(3):326-343. doi: 10.1093/humupd/dmy046. PMID: 30649364; PMCID: PMC6450039.
49. Williams Z. Inducing tolerance to pregnancy. N Engl J Med. 2012 Sep 20;367(12):1159-61. doi: 10.1056/NEJMcibr1207279. PMID: 22992082; PMCID: PMC3644969.
50. Park DW, Lee SK, Hong SR, Han AR, Kwak-Kim J, Yang KM. Expression of Kisspeptin and its receptor GPR54 in the first trimester trophoblast of women with recurrent pregnancy loss. Am J Reprod Immunol. 2012 Feb;67(2):132-9. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01073.x. Epub 2011 Oct 13. PMID: 21996032.
51. Abbara A, Al-Memar M, Phylactou M, Kyriacou C, Eng PC, Nadir R, Izzi-Engbeaya C, Clarke SA, Mills EG, Daniels E, Huo L, Pacuszka E, Yang L, Patel B, Tan T, Bech P, Comninos AN, Fourie H, Kelsey TW, Bourne T, Dhillo WS. Performance of plasma kisspeptin as a biomarker for miscarriage improves with gestational age during the first trimester. Fertil Steril. 2021

Sep;116(3):809-819. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.04.031. Epub 2021 May 27. PMID: 34053677; PMCID: PMC8445632.

52. Yuksel S, Ketenci Gencer F. Serum kisspeptin, to discriminate between ectopic pregnancy, miscarriage and first trimester pregnancy. J Obstet Gynaecol. 2022 Aug;42(6):2095-2099. doi: 10.1080/01443615.2022.2028747. Epub 2022 Feb 12. PMID: 35152832.
53. Kapustin RV, Drobintseva AO, Alekseenkova EN, Onopriychuk AR, Arzhanova ON, Polyakova VO, Kvetnoy IM. Placental protein expression of kisspeptin-1 (KISS1) and the kisspeptin-1 receptor (KISS1R) in pregnancy complicated by diabetes mellitus or preeclampsia. Arch Gynecol Obstet. 2020 Feb;301(2):437-445. doi: 10.1007/s00404-019-05408-1. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31811415.
54. Cetković A, Miljic D, Ljubić A, Patterson M, Ghatei M, Stamenković J, Nikolic-Djurovic M, Pekic S, Doknic M, Glišić A, Bloom S, Popovic V. Plasma kisspeptin levels in pregnancies with diabetes and hypertensive disease as a potential marker of placental dysfunction and adverse perinatal outcome. Endocr Res. 2012;37(2):78-88. doi: 10.3109/07435800.2011.639319. PMID: 22489921.
55. Loegl J, Nussbaumer E, Cvitic S, Huppertz B, Desoye G, Hiden U. GDM alters paracrine regulation of feto-placental angiogenesis via the trophoblast. Lab Invest. 2017 Apr;97(4):409-418. doi: 10.1038/labinvest.2016.149. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28112754.
56. Bowe JE, Hill TG, Hunt KF, Smith LI, Simpson SJ, Amiel SA, Jones PM. A role for placental kisspeptin in β cell adaptation to pregnancy. JCI Insight. 2019 Oct 17;4(20):e124540. doi: 10.1172/jci.insight.124540. PMID: 31619585; PMCID: PMC6824306.
57. Seymour AJ, Scott V, Augustine RA, Bouwer GT, Campbell RE, Brown CH. Development of an excitatory kisspeptin projection to the oxytocin system in late pregnancy. J Physiol. 2017 Feb 1;595(3):825-838. doi: 10.1113/JP273051. Epub 2016 Oct 2. PMID: 27589336; PMCID: PMC5285723.
58. . Abulfadle KA, Khalil SS, Elnagar WM. Serum Kisspeptin-10 Levels in Pregnant Women Complicated With Intrauterine Growth Restriction With or

Without Preeclampsia. Med J Cairo Univ (2018) 86(6):1975–82. doi: 10.21608/mjcu.2018.56929

59. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. Obstet Gynecol. 1995 Nov;86(5):775-9. doi: 10.1016/0029-7844(95)00268-V. PMID: 7566847.
60. Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM. Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. Thyroid. 2009 Aug;19(8):863-8. doi: 10.1089/thy.2009.0079. PMID: 19505185.
61. Kauppila A, Heikinheimo M, Lohela H, Ylikorkala O. Human chorionic gonadotrophin and pregnancy-specific beta-1-glycoprotein in predicting pregnancy outcome and in association with early pregnancy vomiting. Gynecol Obstet Invest. 1984;18(1):49-53. doi: 10.1159/000299048. PMID: 6611286.
62. Broussard CN, Richter JE. Nausea and vomiting of pregnancy. Gastroenterol Clin North Am. 1998 Mar;27(1):123-51. doi: 10.1016/s0889-8553(05)70350-2. PMID: 9546087.
63. Aka N, Atalay S, Sayharman S, Kiliç D, Köse G, Küçüközkan T. Leptin and leptin receptor levels in pregnant women with hyperemesis gravidarum. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2006 Aug;46(4):274-7. doi: 10.1111/j.1479-828X.2006.00590.x. PMID: 16866785.
64. Demir B, Erel CT, Haberal A, Oztürk N, Güler D, Koçak M. Adjusted leptin level (ALL) is a predictor for hyperemesis gravidarum. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006 Feb 1;124(2):193-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.11.012. Epub 2005 Jul 26. PMID: 16051421.
65. Roseboom TJ, Ravelli AC, van der Post JA, Painter RC. Maternal characteristics largely explain poor pregnancy outcome after hyperemesis gravidarum. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 May;156(1):56-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.01.010. Epub 2011 Feb 2. PMID: 21288626.
66. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakır O, Zararsız G, Kücük H, Gürsoy S, Yurci A, Güven K, Yücesoy M. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. J Clin Lab Anal. 2013 Jan;27(1):72-6. doi: 10.1002/jcla.21564. Epub 2013 Jan 4. PMID: 23292894; PMCID: PMC6807407.

67. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, Foulis AK, Horgan PG, McMillan DC. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. Eur J Cancer. 2011 Nov;47(17):2633-41. doi: 10.1016/j.ejca.2011.03.028. Epub 2011 Jul 1. PMID: 21724383.
68. Gungorduk K, Ertas IE, Ozdemir A, Akkaya E, Telli E, Taskin S, Gokcu M, Guzel AB, Oge T, Akman L, Toptas T, Solmaz U, Dogan A, Terek MC, Sanci M, Ozsaran A, Simsek T, Vardar MA, Yalcin OT, Ozalp S, Yildirim Y, Ortac F. Prognostic Significance of Retroperitoneal Lymphadenectomy, Preoperative Neutrophil Lymphocyte Ratio and Platelet Lymphocyte Ratio in Primary Fallopian Tube Carcinoma: A Multicenter Study. Cancer Res Treat. 2015 Jul;47(3):480-8. doi: 10.4143/crt.2014.058. Epub 2014 Nov 17. PMID: 25622588; PMCID: PMC4506112.
69. Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr. 2017 Nov;11 Suppl 1:S127-S131. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.021. Epub 2016 Dec 12. PMID: 28017281.
70. Bas FY, Tola EN, Sak S, Cankaya BA. The role of complete blood inflammation markers in the prediction of spontaneous abortion. Pak J Med Sci. 2018 Nov-Dec;34(6):1381-1385. doi: 10.12669/pjms.346.15939. PMID: 30559789; PMCID: PMC6290208.
71. Jayasena CN, Abbara A, Izzi-Engbeaya C, Comninos AN, Harvey RA, Gonzalez Maffe J, Sarang Z, Ganiyu-Dada Z, Padilha AI, Dhanjal M, Williamson C, Regan L, Ghatei MA, Bloom SR, Dhillo WS. Reduced levels of plasma kisspeptin during the antenatal booking visit are associated with increased risk of miscarriage. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Dec;99(12):E2652-60. doi: 10.1210/jc.2014-1953. PMID: 25127195; PMCID: PMC4255122.
72. Sullivan-Pyke C, Haisenleder DJ, Senapati S, Nicolais O, Eisenberg E, Sammel MD, Barnhart KT. Kisspeptin as a new serum biomarker to discriminate miscarriage from viable intrauterine pregnancy. Fertil Steril. 2018 Jan;109(1):137-141.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.029. PMID: 29307393; PMCID: PMC5771501.

73. Armstrong RA, Reynolds RM, Leask R, Shearing CH, Calder AA, Riley SC. Decreased serum levels of kisspeptin in early pregnancy are associated with intra-uterine growth restriction and pre-eclampsia. Prenat Diagn. 2009 Oct;29(10):982-5. doi: 10.1002/pd.2328. PMID: 19582702.
74. Matjila M, Millar R, van der Spuy Z, Katz A. Elevated placental expression at the maternal-fetal interface but diminished maternal circulatory kisspeptin in preeclamptic pregnancies. Pregnancy Hypertens. 2016 Jan;6(1):79-87. doi: 10.1016/j.preghy.2015.11.001. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26955777.
75. Adali E, Kurdoglu Z, Kurdoglu M, Kamaci M, Kolusari A, Yildizhan R. Metastin levels in pregnancies complicated by pre-eclampsia and their relation with disease severity. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Dec;25(12):2671-5. doi: 10.3109/14767058.2012.708369. Epub 2012 Jul 23. PMID: 22769053.
76. Madazli R, Bulut B, Tuten A, Aydin B, Demirayak G, Kucur M. First-trimester maternal serum metastin, placental growth factor and chitotriosidase levels in pre-eclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012 Oct;164(2):146-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.06.016. Epub 2012 Jul 5. PMID: 22770630.
77. Abbara A, Al-Memar M, Phylactou M, Daniels E, Patel B, Eng PC, Nadir R, Izzi-Engbeaya C, Clarke SA, Mills EG, Hunjan T, Pacuszka E, Yang L, Bech P, Tan T, Comninos AN, Kelsey TW, Kyriacou C, Fourie H, Bourne T, Dhillo WS. Changes in Circulating Kisspeptin Levels During Each Trimester in Women With Antenatal Complications. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Jan 1;107(1):e71-e83. doi: 10.1210/clinem/dgab617. PMID: 34427658; PMCID: PMC8684464.
78. Ziyaraa MA, Hamdan FB, Mousa LR. Correlation of Kisspeptin-10 level and fetal well-being in preeclamptic patients. Taiwan J Obstet Gynecol. 2016 Dec;55(6):840-846. doi: 10.1016/j.tjog.2015.10.028. PMID: 28040130.
79. Krielessi V, Papantoniou N, Papageorgiou I, Chatzipapas I, Manios E, Zakopoulos N, Antsaklis A. Placental Pathology and Blood Pressure's Level in Women with Hypertensive Disorders in Pregnancy. Obstet Gynecol Int. 2012;2012:684083. doi: 10.1155/2012/684083. Epub 2012 May 7. PMID: 22645615; PMCID: PMC3356772.

80. Hauge-Evans AC, Richardson CC, Milne HM, Christie MR, Persaud SJ, Jones PM. A role for kisspeptin in islet function. Diabetologia. 2006 Sep;49(9):2131-5. doi: 10.1007/s00125-006-0343-z. Epub 2006 Jul 7. PMID: 16826407.
81. Bowe JE, Foot VL, Amiel SA, Huang GC, Lamb MW, Lakey J, Jones PM, Persaud SJ. GPR54 peptide agonists stimulate insulin secretion from murine, porcine and human islets. Islets. 2012 Jan-Feb;4(1):20-3. doi: 10.4161/isl.18261. Epub 2011 Dec 23. PMID: 22192948.
82. Bowe JE, King AJ, Kinsey-Jones JS, Foot VL, Li XF, O'Byrne KT, Persaud SJ, Jones PM. Kisspeptin stimulation of insulin secretion: mechanisms of action in mouse islets and rats. Diabetologia. 2009 May;52(5):855-62. doi: 10.1007/s00125-009-1283-1. Epub 2009 Feb 17. PMID: 19221709.
83. Izzi-Engbeaya C, Comninos AN, Clarke SA, Jomard A, Yang L, Jones S, Abbara A, Narayanaswamy S, Eng PC, Papadopoulou D, Prague JK, Bech P, Godsland IF, Bassett P, Sands C, Camuzeaux S, Gomez-Romero M, Pearce JTM, Lewis MR, Holmes E, Nicholson JK, Tan T, Ratnasabapathy R, Hu M, Carrat G, Piemonti L, Bugliani M, Marchetti P, Johnson PR, Hughes SJ, James Shapiro AM, Rutter GA, Dhillo WS. The effects of kisspeptin on β-cell function, serum metabolites and appetite in humans. Diabetes Obes Metab. 2018 Dec;20(12):2800-2810. doi: 10.1111/dom.13460. Epub 2018 Aug 16. PMID: 29974637; PMCID: PMC6282711.
84. Vikman J, Ahrén B. Inhibitory effect of kisspeptins on insulin secretion from isolated mouse islets. Diabetes Obes Metab. 2009 Nov;11 Suppl 4:197-201. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01116.x. PMID: 19817802.
85. Bowe JE, Hill TG, Hunt KF, Smith LI, Simpson SJ, Amiel SA, Jones PM. A role for placental kisspeptin in β cell adaptation to pregnancy. JCI Insight. 2019 Oct 17;4(20):e124540. doi: 10.1172/jci.insight.124540. PMID: 31619585; PMCID: PMC6824306.
86. Tolson KP, Marooki N, Wolfe A, Smith JT, Kauffman AS. Cre/lox generation of a novel whole-body Kiss1r KO mouse line recapitulates a hypogonadal, obese, and metabolically-impaired phenotype. Mol Cell Endocrinol. 2019 Dec 1;498:110559. doi: 10.1016/j.mce.2019.110559. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31442544; PMCID: PMC6814569.

87. Arslan E, Gorkem U, Togrul C. Is There An Association Between Kisspeptin Levels And Gestational Diabetes Mellitus? Gynecol Obstet Reprod Med (2020) 26(3):179–83. doi: 10.21613/GORM.2019.946