T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

HİPEREMEZİS GRAVİDARUM TANISI ALAN HASTALARDA ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. Bahriye Öznur ÖĞÜÇBİLEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA / 2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

HİPEREMEZİS GRAVİDARUM TANISI ALAN HASTALARDA ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. Bahriye Öznur ÖĞÜÇBİLEK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sevcan SARIKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA / 2025

İÇİNDEKİLER

TABLO DİZİNİ iii
ŞEKİL DİZİNİ iv
TEŞEKKÜR v
KISALTMALAR vii
ÖZET viii
ABSTRACT ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. HİPEREMEZİS GRAVİDARUM 3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji 3
2.1.2. Tanı Kriterleri 3
2.1.3. Risk Faktörleri 6
2.1.4. Etiyopatogenez 7
2.1.4.1. Genetik Faktörler 7
2.1.4.2. Psikolojik Faktörler 9
2.1.4.3. Metabolik ve Endokrin faktörler 9
2.1.4.3.1. Human koryonik gonadotropin (hCG) 10
2.1.4.3.2. Östrojen 10
2.1.4.3.3. Progesteron 11
2.1.4.3.4. Tiroit hormonları 11
2.1.4.3.5. Leptin 12
2.1.4.3.6. Diğer Endokrin Faktörler 12
2.1.4.4. H. pilori ve gastrik faktörler 12
2.1.5. Ayırıcı Tanı 13
2.1.6. Prognoz ve Komplikasyonlar 13
2.1.7. Tedavisi 14
2.1.7.1 Diyet ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri 16
2.1.7.2 Zencefil 17
2.1.7.3 Akupunktur 17
2.1.7.4 Psikoterapi 18
2.1.7.5. Farmakolojik tedavi 19
2.1.7.5.1 Piridoksin (Vitamin B6) 19

2.1.7.5.2 Doksilamin-Piridoksin.....19
2.1.7.5.3 H1 Antagonisti (Antihistaminikler) 19
2.1.7.5.4 Dopamin Antagonistleri 20
2.1.7.5.5 Seratonin Antagonistleri 21
2.1.7.5.6 Kortikosteroidler 21
2.1.7.6. Nütrisyon ve replasman tedavileri 22
2.1.7.7. Tromboprofilaksinin rolü 23
2.2. ENDOPLAZMİK RETİKULUM.....23
2.2.1 Endoplazmik Retikulum Stresi 23
2.2.2 Katlanmamış Protein Yanıtı (UPR) 24
2.2.3 PERK Sinyal Yolağı.....25
2.2.4 ER Stres ve Apoptoz 27
2.2.5 Transkripsiyonel Uyarı Yolağı (CHOP).....27
3.GEREÇ VE YÖNTEM 28
3.1 Sarf Malzemeleri, Kitler ve Ekipmanlar.....28
3.2. Çalışma Tasarımı ve Etik Onay 28
3.3.Araştırmanın Evreni Türü ve Örneklem Seçimi 29
3.4 Örnek Toplama.....29
3.5. ELISA Kullanılarak ER Stres Parametrelerinin Ölçümü 29
3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi 31
4.BULGULAR 32
5. TARTIŞMA.....49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 57
7.KAYNAKÇA 58

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Rhodes testi..... 5

Tablo 2:PUQE Testi..... 6

Tablo 3: HEG Risk Faktörleri 7

Tablo 4:HEG 'de Ayırıcı Tanılar.....13

Tablo 5:HEG Tedavi Modaliteleri.....15

Tablo 6: Grupların yaş ve antropometrik özelliklerin karşılaştırılması 32

Tablo 7: Grupların obstetrik özgeçmişlerinin karşılaştırılması 33

Tablo 8: Grupların AST ve ALT değerlerinin karşılaştırılması 33

Tablo 9: Grupların Na ve K değerlerinin karşılaştırılması.....33

Tablo 10: Grupların TSH değerlerinin karşılaştırılması 34

Tablo 11: Grupların hemogram değerlerinin karşılaştırılması 35

Tablo 12: Grupların ER stres belirteçlerinin karşılaştırılması.....38

Tablo 13: Grupların kan gruplarının karşılaştırılması.....39

Tablo 14: Grupların idrar analizi sonuçlarının karşılaştırılması.....40

Tablo 15: Grupların idrar analizi sonuçlarının karşılaştırılması.....41

Tablo 16: Hasta grubunda ATF- ve PERK değerinin korelasyonu 43

Tablo 17: Ölçülen parametrelerin HEG tanısını belirlemedeki spesifite ve sensitiviteleri.....45

Tablo 18: Hasta grubunda gebelik haftası ve keton durumuna göre ATF-4 değerinin karşılaştırılması.....46

Tablo 19: Hasta ve kontrol gruplarında gebelik haftası ile ATF-4, PERK ve Na korelasyonu 46

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: GDF15 ile bulantı-kusmanın ilişkisi..... 8

Şekil 2: HEG Tedavi Modaliteleri 15

Şekil 3: Perikardiyum 6 veya Neiguan noktası.....18

Şekil 4: UPR ve ERAD (111) 24

Şekil 5: Katlanmamış Protein Yanıtı (UPR) (114).....25

Şekil 6: PERK Sinyal Yolağı (120).....26

Şekil 7: ER Stresinde Apopitoz Yolakları (121).....27

Şekil 8: Grupların kilolarının karşılaştırılması.....32

Şekil 9: Grupların Na değerlerinin karşılaştırılması.....34

Şekil 10: Grupların TSH değerlerinin karşılaştırılması.....35

Şekil 11: Grupların WBC değerlerinin karşılaştırılması 36

Şekil 12: Grupların LY (%) değerlerinin karşılaştırılması 36

Şekil 13: Grupların NE (%) değerlerinin karşılaştırılması 37

Şekil 14: Grupların EO (%) değerlerinin karşılaştırılması 37

Şekil 15: Grupların NE # değerlerinin karşılaştırılması 38

Şekil 16: Grupların ATF-4 değerlerinin karşılaştırılması.....39

Şekil 17: Grupların keton pozitifliklerinin karşılaştırılması.....40

Şekil 18: Grupların keton pozitifliklerinin karşılaştırılması 42

Şekil 24: Gebelik haftası ile ATF-4 korelasyonu.....47

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime olan katkıları ve her zaman arkamızda olduğu için başta klinik eğitim sorumlumuz kıymetli Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan GÜNENC'e,

Bir hocadan çok daha fazlası olan, kendinden daha çok biz asistanları önceleyen, derdimizle dertlenen, mutluluğunu mutluluğumuza bağlayan, gece gündüz farketmeden yanımızda olan, maddi manevi desteğini hiç esirgemeyen, hekimliğini, eğitimciliğini, ablalığını sonuna kadar örnek almak istediğim canım hocam ve tez öğrencisi olmakla gurur duyduğum biricik tez danışmanım Doç. Dr. Sevcan SARIKAYA'ya ve kıymetli eşi Mehmet SARIKAYA'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimleriyle yol gösteren, bilgi birikimi ve güler yüzüyle en iyi şekilde yetişmemiz için desteğini esirgemeyen her zorlukta yardımımıza koşan, hatalarımıza bile olgunlukla yaklaşan, zorluklarla mücadeleyi bize öğreten, kliniğimize çok emek veren kıymetli hocam Doç. Dr. Nur Gözde KULHAN'a,

Asistanlığım boyunca hastalarına verdiği değeri örnek aldığım, hastaların tıbbi problemlerinin yanında insani hallerini, duygusal problemlerini de unutmamam gerektiğini hatırlatan, hekimlik sanatını öğrendiğim hem mesleki hem duygusal problemlerimde kapısını çalmaya çekinmediğim ve eğitimime verdiği büyük destekten dolayı kıymetli hocam Dr. Öğr Üyesi Ümmügülsüm ESENKAYA'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, desteğini arkamda hissettiğim, çoğu zaman ismimizden ziyade sevgi sözcükleriyle hitap ederek içimizi ısıtan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Dilay GÖK KORUCU 'ya,

Asistanlığımın ilk günlerinden itibaren emeğini üzerimde fazlaca hissettiğim hem mesleki hem hayat tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen abla yakınlığındaki kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Melike Geyik BAYMAN'a,

Dört yıllık asistanlık sürecimde klinik tecrübelerini bizimle paylaşıp eğitimimize büyük katkıda bulunan değerli uzmanlarımız Op Dr Halime GÖKTEPE'ye, Op Dr Mete BERTİZLİOĞLU'na,

Yanında kısa süre durmuş olsam da perinatoloji adına çok şey öğrendiğim, bir abi olarak yaklaşan mesleki tecrübelerini seve seve aktaran güler yüzlü yandalcımız Doç. Dr. Erzat TOPRAK'a,

Beraber başladığım tüm zorlu yolları beraber el ele yürüdüğüm beraber gülüp

beraber ağladığım sadece eş kıdemim değil dostlarım olan klinikteki en büyük şanslarımdan biri olarak gördüğüm, derdimle dertlenen, mutluluğuma mutlu olan kardeşlerim sevgili Şeyma, Hülya, Ebru, Seyran, Muhammet, Osman ve Kenan'a,

İsimlerini tek tek yazmak uzun olacağı için yazamasam da aslında çok büyük teşekkürü hak eden büyüğünden küçüğüne her anlamda çok şey öğrendiğim, çalışma hayatımı da Konya günlerimi de güzelleştiren birbirinden güzel asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık serüvenimde ve hayatımın daha nice zamanlarında hep destek olan, stresli tez dönemimde sevgisiyle, tecrübesiyle, bilgisiyle varlığını hep hissettiğim candan arkadaşım Özlem ALBAY'a,

Mesleğimize adım attığımız ilk günden itibaren yanımda olan beraber çalıştığım için kendimi çok şanslı hissettiğim, muhabbetimizi iş arkadaşlığından kardeşliğe döndüren, tez sürecimde de sonuna kadar elinden gelenin en iyisiyle destek olan canım arkadaşım Şeyma ÖZKAN 'a,

Sadece tez sürecimde değil hayatımın her anında güler yüzleriyle anlayışları ve içten samimi destekleri ile ikinci ailem olan Şükran KILIÇ'a, Gizem Sultan YAĞMURLU'ya, İsmail YAĞMURLU'ya ve Yurdagül YAĞMURLU'ya,

Bugünlere gelmemde emeği olan,bilgileriyle, sevgileriyle bana her daim destek olan tüm öğretmenlerime,

Adını aldığım ve bununla ömrüm boyunca gurur duyduğum,ömrü yettiğince tüm eğitim sürecimde şefkat ve merhametiyle destek olan, ahlaki açıdan her zaman örnek aldığım nur yüzlü gül yüzlü canım babaannem Bahire ÖĞÜÇBİLEK 'e,

Hayatımın her döneminde; sevgi, sabır, şefkat ve merhametleriyle yanımda olan, hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, mesleğimi en güzel şekilde hakkıyla yapmam için öğüt veren, merhameti öncelemeyi öğreten, haklarını ödeyemeyeceğim, aslında bugünleri görmesini en çok istediğim canım babam başta olmak üzere anneme, ablama, kardeşime ve tüm aileme,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists
RCOG : Royal Collage of Obstetricians and Gynecologist
SCOG : Society of Obstetricians and Gynecologist of Canada
hCG : Human chorionic gonadotropin
β-hCG : Beta human chorionic gonadotropin
HEG : Hiperemezis gravidarum
H.Pylori : Helikobakter pylori
GİS : Gastrointestinal sistem
GÖR : Gastroözofageal reflü
KOK : Kombine oral kontrasptif
TSH : Tiroid stimulan hormon
TSHR : Tiroit Stimüle Edici Hormon Reseptörü
VKİ : Vücut kitle indeksi
WBC : White blood cell – beyaz kan hücresi – lökosit
AST :Aspartat transaminaz
ALT : Alanin transaminaz
PUQE : The Pregnancy Unique Quantifilication of Emesis and Nausea
GDF15 : Growth differentiating factor 15-Büyüme farklılaşma faktörü 15
ER :Endoplazmik Retikulum
ERAD : Endoplasmic Reticulum Associated Degradation
mRNA : Messenger ribonucleic acid
UPR : Unfolded Protein Response
PERK :Protein Kinaz R Benzeri Endoplazmik Retikulum Kinazı
ATF6 : Activating Transcription Factor 6
ATF4 : Activating Transcription Factor 4
CHOP : C/EBP Homologous Protein
eIF2α : Eukaryotic Initiation Factor 2 alfa
IRE1 :İnositol Gerektiren Enzim 1
BİP : Binding Immunoglobulin Protein
ISR :Entegre Stres Tepkisi
ROS **:**Reaktif Oksijen Türleri
GFRAL **:**Glial cell line-derived neurotrophic factor family receptor alpha-like
HSP70 **:**Isı- şok proteini

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, hiperemezis gravidarum (HEG) tanısı alan gebelerde, endoplazmik retikulum stresinin temel belirteçlerinden biri olan PERK (Human Phospho Extracellular Signal Regulated Kinase) ve ATF4 (Human Activating Transcription Factor 4) seviyelerini değerlendirmek ve bu seviyeleri sağlıklı gebelerle karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine 1 Ağustos 2024 ve 31 Kasım 2024 tarihler arasında başvuran 18-45 yaş aralığındaki hastalar dahil edilerek yapılan prospektif bir çalışmadır.Gebeliğin ilk 16 haftasında HEG tanısı alan 85 hasta ve aynı haftalarda sağlıklı gebeliği olan 85 hasta olmak üzere 170 hasta çalışmaya dahil edildi. Laboratuvar verileri hastaların rutin olarak alınan tetkiklerinden arta kalan atık kanlarından elde edilmiştir. Elde edilen kanlardan endoplazmik retikulum stresi markerlarından ATF4 ve PERK markerlarının çalışılmıştır. Elde edilen bulgular her iki grup arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grubunda demografik verileri benzerdi. ($p>0,05$). Gruplar arasında gravide ($p=0,132$), parite ($p=0,252$), abortus ($p=0,443$) sayısı ve gebelik haftası ($p=0,360$) açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. HEG olan grupta hastaların kilosu kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,025$). Hasta grubunda olanların Na değeri kontrol grubunda olanların değerinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,001$). Hasta grubunda olanların TSH değeri kontrol grubunda olanların değerinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,001$). Hasta grubunda olanların ATF-4 değeri kontrol grubunda olanların değerinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,002$). Gruplar arasında PERK değeri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,965$). ATF-4 ve PERK değerlerinin HEG varlığını predikte edebilmeleri ROC analizi ile araştırılmış ve cut-off değerleri belirlenmiştir. ATF-4 için 4,263 değeri cut-off olarak alındığında %45,9 sensitivite, %77,6 spesifite saptanmış ve iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür. PERK için 1,98 değeri cut-off olarak alındığında %28,2 sensitivite, %85,9 spesifite saptanmış ve kötü bir belirleyici olduğu görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamız HEG'in moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını sağlamış ve bu belirteçlerin potansiyel terapötik hedefler olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstererek literatüre önemli katkı sağlamıştır. HEG'in tanı ve tedavi süreçlerinde ER stres belirteçlerinin klinik olarak izlenmesinin önemli olabileceğini söyleyebiliriz. Gelecekte, daha geniş popülasyonlar üzerinde yapılacak çalışmalar ve uzun dönem sonuç analizleri, bu bulguların doğrulanmasına ve HEG yönetiminde yenilikçi yaklaşımlar geliştirilmesine katkıda bulunabilir. ER stres yollarının ayrıntılı incelenmesi, HEG'nin patofizyolojisi ile ilgili daha derin bir anlayış sağlayarak, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına zemin hazırlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Hiperemezis gravidarum, Endoplazmik retikulum stresi, PERK, ATF4, Adaptif stres yanıtı, Apoptotik mekanizmalar

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the levels of PERK (Human Phospho Extracellular Signal Regulated Kinase) and ATF4 (Human Activating Transcription Factor 4), which are key markers of endoplasmic reticulum stress, in pregnant women diagnosed with hyperemesis gravidarum (HEG) and to compare these levels with those of healthy pregnant women.

Materials and Methods: Our study is a prospective study conducted with patients aged 18-45 who applied to the Obstetrics and Gynecology Clinic of Konya City Hospital between July 1, 2024, and November 31, 2024. A total of 170 patients were included in the study, comprising 85 patients diagnosed with HEG during the first 16 weeks of pregnancy and 85 healthy pregnant women at the same gestational period. Laboratory data were obtained from residual blood samples left over from routine tests of the patients. From these samples, markers of endoplasmic reticulum stress, ATF4 and PERK, were analyzed. The findings obtained were statistically compared between the two groups.

Results: The demographic data of both groups were similar ($p>0.05$). No significant differences were observed between the groups in terms of gravida ($p=0.132$), parity ($p=0.252$), abortion count ($p=0.443$), or gestational age ($p=0.360$). The weight of patients in the HEG group was found to be significantly lower than that of the control group ($p=0.025$). The sodium (Na) levels of the patient group were significantly lower than those of the control group ($p=0.001$). The TSH levels in the patient group were significantly lower than those in the control group ($p=0.001$). Similarly, the ATF-4 levels in the patient group were significantly lower than those in the control group ($p=0.002$). However, no significant difference was observed between the groups in terms of PERK levels ($p=0.965$).

The ability of ATF-4 and PERK levels to predict the presence of HEG was analyzed using ROC analysis, and their cut-off values were determined. For ATF-4, a cut-off value of 4.263 was identified, with a sensitivity of 45.9% and a specificity of 77.6%, indicating it as a good predictor. For PERK, a cut-off value of 1.98 was identified, with a sensitivity of 28.2% and a specificity of 85.9%, indicating it as a poor predictor.

Conclusion: Our study has contributed significantly to the literature by providing a better understanding of the molecular mechanisms of HEG and demonstrating that these markers should be considered potential therapeutic targets. We can state that monitoring ER stress markers clinically may be important in the diagnosis and treatment processes of HEG. In the future, studies conducted on larger populations and long-term outcome analyses could help validate these findings and contribute to the development of innovative approaches for HEG management. A detailed investigation of ER stress pathways may offer a deeper understanding of the pathophysiology of HEG, paving the way for personalized treatment approaches.

Keywords: Hyperemesis gravidarum, Endoplasmic reticulum stress, PERK, ATF4, Adaptive stress response, Apoptotic mechanisms

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bulantı ve kusma gebeliklerin büyük çoğunluğunda görülen semptomlardır (1). Bulantı ve kusma semptomları genellikle fertilizasyondan sonraki 2-4 hafta içinde başlar, 9. ile 16. gebelik haftaları arasında en yüksek seviyeye ulaşır ve genellikle 22. gebelik haftasına kadar azalarak kaybolur (2). Her bulantı ve kusma vakası hiperemezis gravidarum (HEG) olarak tanımlanamaz, ancak gebelikte bulantı ve kusma şikayetiyle en sık tanı koyduğumuz durum HEG'dir. HEG'in patofizyolojisine bakıldığında, bu durumun tam olarak aydınlatılamadığı görülmektedir. Bununla birlikte, hastalığın temelinde hormonal faktörler ve bu faktörlerin çeşitli kombinasyonlarının rol oynayabileceği tahmin edilmektedir (1). HEG patogenezinde genetik faktörlerin predispozan rol oynayabileceği belirtilmektedir. Human chorionic gonadotropin (hCG), östrojen ve progesteron gibi reprodüktif hormonların tek başına ya da farklı kombinasyonları rol oynayabileceği gibi; tirod hormonlarının da etkisi de önem arz etmektedir. Gastrointestinal dismolitite ve helikobakter pilori gibi gastrik faktörlerin de üzerinde durulmaktadır. Tüm bunların yanında son yıllarda plasental volümün de HEG mekanizmasında yer aldığı öne sürülmektedir. Bulantı ve kusma gebelikte %70- 80 oranında raporlanan en sık şikayetlerdendir. HEG ise gebe kadınların %0,3- 2'sinde görülen bir hastalıktır. Bu oranların arasındaki fark HEG in tanı kriterleri ile alakalı bir görüş birliğinin olmaması olabilir. Şikayetlerin gebeliğin 16. haftasından önce başlaması, besin ve sıvı alımını kısıtlayacak derecede olması ve buna bağlı olarak toplam vücut ağırlığının %5 veya daha fazlasının kaybı bizi HEG tanısına yaklaştırmaktadır (2). HEG'de uygulanan tedavi yaklaşımları farmakolojik ve nonfarmakolojik olarak iki yaklaşım sunmaktadır. Farmakolojik tedaviler hususunda sıvı desteği sağlanması ve bulantı kusma semptomlarının azaltılması amacıyla çeşitli ajanların kullanımı gibi semptomatik tedaviler ön plandadır. Bunun yanında psikoterapi, davranış terapileri ve akupunktur gibi alternatif tedavi yöntemleri de dikkat çekmektedir (3).

Tüm bu bilgiler ışığında HEG uzun yıllardır var olan ve patofizyolojisi, tanısı ve tedavisi tam olarak aydınlatılamamış bir hastalık olduğunu görmekteyiz. Bu nedenle literatürde daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Endoplazmik retikulum (ER), lipid ve protein sentezi, protein katlanması, kalsiyum homeostazı gibi çeşitli fonksiyonları gerçekleştiren bir organeldir (4). Birçok çevresel ve genetik faktör insan hücresi ER fonksiyonlarını bozarak protein katlanması

ve posttranslayonel modifikasyonu olumsuz etkiler (5). ER‘de katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin artışı ve birikimi, organelin homeostazında değişikliklere yol açarak fonksiyonlarının bozulmasına ve ER stresine neden olur. Katlanmamış proteinler, hidrofobik aminoasit kalıntılarını açığa çıkararak protein kümelerinin oluşmasına eğilim gösterir. Bu toksik protein kümelerinin birçok hastalıkla ilişkili olduğu bilinmektedir. ER stresi, nörodejeneratif hastalıklar, metabolik hastalıklar, arterioskleroz, diabetes mellitus ve obezite gibi durumlarda görülmektedir. Ayrıca, ER stresinin kanserle de ilişkili olduğu belirtilmiştir (4).

Patofizyolojisi hala net olarak ortaya koyulamayan HEG’de ER stresi ile ilişkili kapsamlı bir çalışmanın bulunmaması, bu hastalığın altında yatan mekanizmaların aydınlatılmasına duyulan ihtiyacı göstermektedir. Bu bağlamda, ATF4 ve PERK protein ekspresyon seviyelerinin değerlendirilmesi yoluyla ER stres yanıtının HEG patofizyolojisindeki rolü araştırılacaktır. Elde edilen bulguların, HEG’in moleküler düzeyde daha iyi anlaşılmasına katkı sağlaması ve olası terapötik hedeflerin belirlenmesi için temel oluşturması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPEREMEZİS GRAVİDARUM

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Kusmanın eşlik ettiği ya da etmediği bulantı gebeliğin ilk haftalarında sıklıkla görülür. Hafif semptomlar normal gebelik fizyolojisinin parçası olarak değerlendirilebilir fakat semptomlar kalıcı ya da şiddetli olduğu zaman olumsuz sonuçlar doğurabileceği unutulmamalıdır (6). HEG, semptomların şiddetini tanımlamak için kullanılan terimdir. Global olarak net kabul görmüş tanımı yoktur. Genellikle HEG gebeliğin 16. haftasından önce başlayan ve başka bir sebeple ilişkilendirilemeyen %5 ve daha fazla kilo kaybına neden olan bulantı ve kusma olarak tanımlanır. Buna ek olarak ketozis, dehidratasyon, elektrolit bozukluğu, hepatik ve renal yetmezlik tablosunun oluşması eşlik edebilir. Son yıllarda Windson tanımı daha genel bir tanım olarak tercih edilmekte olup gebeliğin 16. haftasından önce başlayan bulantı ve kusma ile birlikte gündelik aktiviteleri kısıtlayan yeme ve içmedeki yetersizlik olarak ifade edilmektedir (7). Şiddetli semptomlar, bireylerin günlük işlerini zorlaştırabilir, psikolojik sorunlara yol açabilir, iş performansını etkileyebilir ve bazı hastalar için gebelikten kaçınma ya da mevcut gebeliği sonlandırma düşüncelerini tetikleyebilir (8). HEG genellikle 16.gebelik haftasından sonra azalma, 20. gebelik haftasından sonra kaybolma eğilimindedir. Fakat nadiren de olsa geç gebelik haftalarına kadar inatçı bulantı ve kusmalar devam edebilir (9).

Bulantı şikayeti gebelerin %70-80 'ini etkilese de gerçek HEG istatistiklere göre gebelerin sadece yüzde 0,3-3'ünü etkilemektedir. İlk trimesterde hospitalizasyonun en sık sebebidir (10).

2.1.2. Tanı Kriterleri

Anamnez, gebelikle ilgili bulantı ve kusmanın nedenlerini daha iyi anlayabilmek için çok önemlidir.

Anamnez alınırken dikkate alınması gereken başlıca noktalar şunlardır:

1. Genetik Yatkınlık: Anne, teyze ve kız kardeşlerin bulantı ve kusma öyküleri sorgulanmalı, ailede benzer problemler olup olmadığı incelenmelidir.
2. Gebelik Özellikleri: Gebelik yaşı, önceki gebelikler, çoğul gebelik varlığı gibi faktörler değerlendirilmelidir.
3. Geçmiş Tıbbi Öykü: Mol hidatiform, kromozomal anomali öyküsü gibi geçmişte yaşanan problemler sorgulanmalıdır.

4. Endokrin ve Diğer Sistem Hastalıkları: Guatr gibi endokrin hastalıklar, dispeptik şikayetler ve psikolojik sorunlar araştırılmalıdır.

5. Genetik Hastalıklar: Anne adayında genetik hastalıklar olup olmadığı sorgulanmalıdır.

American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG), Royal Collage of Obstetricians and Gynecologist (RCOG), Society of Obstetricians and Gynecologist of Canada (SCOG) klavuzları birbirine benzer tanı kriterleri yayınlamışlardır.

ACOG'un gebelikte bulantı ve kusma ile ilgili yayınladığı son klavuza göre (2015) gerekli kriter olan persistan kusmaya ek olarak ketonüri, %5 kilo kaybı, elektrolit imbalansı, tiroid ve karaciğer anormalliklerinin eşlik etmesi istenmektedir (11). Bu klavuzlar dışında uluslararası bir fikir birliği, tanı için dört basitleştirilmiş kriterden oluşan Windson tanımlamasını önermiştir (7).

1. Gebeliğin ilk haftalarında, 16. haftadan önce semptomlar başlar.

2.Bulantı ve/veya kusma çok şiddetli olabilir.

3.Hasta yemek yeme ve içme konusunda zorlanır.

4. Günlük yaşamı etkileyen ciddi kısıtlamalar yaşanır.

Rhodes ve PUQE (The Pregnancy Unique Quantifilication of Emesis and Nausea) sınıflama sistemi de HEG'de bulantı ve kusma şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan farklı diğer iki sistemdir.

Esas olarak kemoterapi sonrası ortaya çıkan bulantı-kusmaların değerlendirilmesi için 1984 yılında geliştirilmiş Rhodes puanlama sistemi daha sonraları gebelikte bulantı kusma için uyarlanmış ve onaylanmıştır (12).

Tablo 1: 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 mu ? ( )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)

Rhodes testinin değerlendirmesinde toplam puan 8 ve altında ise semptom yok, 9-18 ise hafif, 19-32 ise orta, 33-40 ise ağır düzeyde bulantı kusma olarak değerlendirilmiştir.

Rhodes testi çok sayıda sorudan oluştuğu için kullanışlı olmadığı düşünülmüştür. Rhodes puanlama sisteminden esinlenerek hazırlanan, daha basit sorguların etkinliğini irdeleyen çalışmalar sonucunda PUQE testi ortaya çıkmıştır (13).

Tablo 2:PUQE Testi

1. Son 12 saat içerisinde mide bulantısı süreniz ne kadar ? ( ) 0 ( ) ≤1 saat ( ) 2-3 saat ( ) 4-6 saat ( ) >6 saat (1 puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)
2. Son 12 saaat içerisinde kaç kez kusma atağı geçirdiniz ? ( ) 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 içinde kaç kez öğürdünüz ya da bir şey çıkarmadan sadece kuru bir mide bulantısı yaşadınız? ( ) 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

Son 12 saat içerisindeki değerlendirme zor olabileceği için yakın dönemde geliştirilen Modifiye PUQE skorlamasında gebenin günde kaç kez bulantı hissettiği, kaç kez kusma atağı yaşadığı, kaç kez öğürme ya da kuru bulantı yaşadığı sorgulanarak 3-15 arasında bir puanlama yapılır. Gebenin bu skorlamada toplamda almış olduğu puan ≤6 ise Hafif HEG; 7-12 arasında ise Orta HEG; ≥13 ise Ağır HEG olarak tanımlanır (14).

2.1.3. Risk Faktörleri

HEG ile ilgili risk faktörlerine dair yapılan araştırmalar, genellikle sınırlı sayıda hasta üzerinde yürütülmüş ve elde edilen bulgular tatmin edici olmamıştır (15). HEG patofizyolojisi net olarak bilinmese de oluşumda rol oynadığı düşünülen risk faktörleri mevcuttur (16). Bu risk faktörlerini maternal ve fetal kaynaklı olarak gruplandırabiliriz (17).

Tablo 3: HEG Risk Faktörleri

MATERNAL KAYNAKLI	FETAL KAYNAKLI
Önceki gebelikte HEG öyküsü	Dişi fetus
Yüksek östrojen seviyesi	Çoğul gebelik
Yüksek HCG seviyesi	Monozigot ikiz gebelik
Düşük vücut kitle indeksi	Molar gebelik
Genetik predispozisyon	
Psikiyatrik hastalık öyküsü	
Gastointestinal hastalık öyküsü	
Multiparite	
Hipertiroidizm	

Yüksek VKİ, her ne kadar HEG için bir risk faktörü olsa da, HEG nedeniyle hastaneye yatış oranı daha azdır (18). İlginç bir şekilde, çalışmalarda sigara içmek koruyucu faktör gibi görünmektedir (19).

2.1.4. Etiyopatogenez

Multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülen HEG etyopatogenezi net olarak aydınlatılamamış olup bir takım faktörler suçlanmıştır.Baskın olan teorilerden aşağıda bahsedilmiştir.

2.1.4.1. Genetik Faktörler

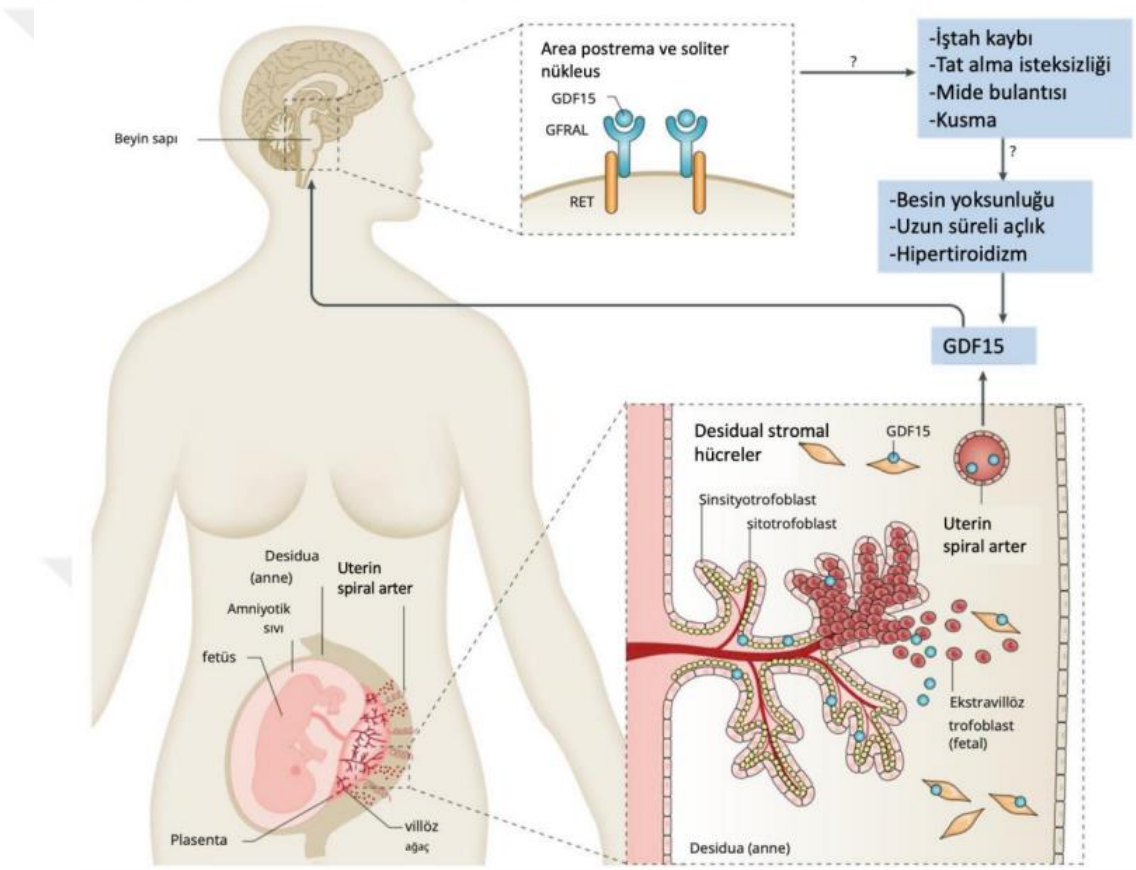
Gebeliğinde şiddetli bulantı kusma yaşayan hastaların akrabalarında HEG gelişme riskinde artışın olduğunu gösteren çalışmalar ışığında gebelik ve HEG'in genetik bileşeni olduğu tahmin edilmektedir (20-22). İkizler üzerinde 1992 yılında yapılan bir araştırma da ,HEG oranının monozigotik ikizlerde dizigotik kontrollere göre iki kat daha yüksek görüldüğü tespit edilmiştir (22).

Yakın dönemde , Fejzo ve çalışma arkadaşları HEG gelişiminde maternal genetik yatkınlığın olası rolünü araştırdılar. Aynı partnerle hamileliği sürdüren kadınlar ile partner değişikliği yapanlar arasında HEG görülme sıklığının benzer olması, paternal genlerin etkisinin sınırlı olduğunu ve hastalığa yatkınlığın büyük ölçüde anneden geldiğini düşündürmektedir (23).

GDF15(growth differentiating factor 15), plasental trofoblast hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir ve proteininin, hipotalamus ve beyin sapının postrema (kusma merkezi) alanındaki nöronların aktivasyonu yoluyla plasentasyonu teşvik

ettiği ve fizyolojik vücut ağırlığını ve iştahı düzenlediği görülmektedir. İnsanlarda, fetoplasental birimin anne kanındaki GDF15'in ana kaynağı olduğunu doğrulayan bir çalışma, daha yüksek GDF15 seviyelerinin daha şiddetli bulantı ve gebeliğin kusması ile ilişkili olduğunu bulmuştur.

IGFBP7(Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7) de plasentasyon, iştah ve kaşekside de rol oynayan bir proteindir. GDF15 ve IGFBP7'nin plasentasyon ve iştah üzerindeki ikili rolü, bu moleküllerin upregülasyonunun hem daha yüksek bulantı ve kusma sıklığıyla hem de düşük riskinin azalmasıyla ilişkili olmasını açıklayabilir. Gelecekte, GDF15 ve IGFBP7'nin üretimini veya etkilerini hedef alan ilaçlar, güvenlik ve etkinlikleri kanıtlandığı takdirde, gebelikte bulantı ve kusmanın tedavisinde kullanılabilir (24).



Şekil 1: GDF15 ile bulantı-kusmanın ilişkisi

GDF15, plasenta tarafından yüksek seviyelerde üretilen ve 8-10 hücreli blastosist aşamasında eksprese edilen bir hormondur. Genetik varyantlar, besin yoksunluğu, uzun süreli açlık ve hipertiroidizm gibi faktörler GDF15 seviyelerinin değişmesine katkıda bulunur. GDF15, area postrema ve soliter nükleusa ulaştığında,

iştah kaybı ve tat alma isteksizliğini tetikleyen GFRAL(Glial cell line-derived neurotrophic factor family receptor alpha-like) reseptörüne bağlanır. Normalde GDF15, vücudun fiziksel stres altındayken GFRAL'ı aktive eder, ancak bu yol aşırı aktif hale geldiğinde mide bulantısı ve kusmaya neden olabilir. GFRAL'ın genetik varyantları da HEG ile ilişkilidir. Teorik olarak, HEG ile etkilenen gebeliklerde, area postremada GDF15-GFRAL yolunun anormal derecede yüksek sinyalizasyonu, iştah kaybı, tat almama, mide bulantısı ve kusmaya yol açabilir, ancak bu durum henüz kesin olarak kanıtlanmamıştır kusmaya yol açabilir (25).

2.1.4.2. Psikolojik Faktörler

Kadınların psikolojik yapısı, inatçı bulantı ve kusma şikayetlerinin şiddetlenmesine katkıda bulunabilir. Emosyonel olgunlaşmamışlık, anneye bağımlılık ve gebelik anksiyetesi olan kadınlarda, gebeliğe bağlı bulantı ve kusma daha sık görülmektedir. Ayrıca birçok çalışma, HEG ile anksiyete bozuklukları ve majör depresif bozukluklar arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Annagür ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, HEG tanısı konmuş kadınlarda gebeliğin ilk trimesterinde anksiyete bozukluğu prevalansı %25,5, duygu durum bozukluğu prevalansı ise %14,9 olarak bulunmuştur. Bu kadınların üçte ikisinde hastalık, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde de devam etmiştir (26). Bununla birlikte, bazı çalışmalar psikolojik belirtilerin HEG nedeniyle artan fiziksel yükten kaynaklandığını ortaya koymaktadır. Magtira ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, HEG ile ilişkili psikolojik sekellerin büyük olasılıkla uzun süreli şiddetli bulantı-kusma, tedavi süreci ve hastanede yatışın bir sonucu olduğu ve hastalığın etiyolojisinde önemli bir rol oynamadığı ileri sürülmüştür (27). Şu anda, depresyon, anksiyete ve HEG ile ilişkili diğer psikiyatrik bozuklukların, katkıda bulunan faktörlerden ziyade HEG'e ikincil olduğu düşünülmektedir (28).

2.1.4.3. Metabolik ve Endokrin faktörler

Gebelik esnasında, maternal kandaki hormon seviyeleri, maternal hormonlar ve plasentadan salgılanan hormonlar nedeniyle gebelik öncesine göre oldukça farklılık gösterir. HEG'in nedenleri arasında bu hormonal değişimlerin yer alabileceği düşünülse de, hastalığın kaynağı olarak tek bir hormonun rol oynadığına dair kesin bir kanıt bulunamamıştır (29).

Gebelikle ilişkili hormonlar düz kasları gevşetir, bu da gastrointestinal geçiş süresini yavaşlatır ve mide boşalmasını değiştirebilir ve/veya geciktirebilir. Hormonların, özellikle de östrojenin, semptomların şiddetinde rol oynadığını

destekleyen çeşitli kanıtlar olmasına rağmen, seks steroid hormonlarının seviyelerinin tipik olarak bulantı, kusma veya HEG semptomlarının ortadan kalkmasından çok sonra, üçüncü trimesterde zirveye ulaşması bu teoriyle çelişmektedir (30, 31).

2.1.4.3.1. Human koryonik gonadotropin (hCG)

Sinsityotrofoblastlarca üretilen glikoprotein yapıda bir hormondur. Gebeliğin ilk trimesterinde kanda en yüksek seviyesine ulaşan hCG, gebeliğin 8-10. haftalarında pik yapıp sonra geriler ve 16. haftadan itibaren 4.000- 10.000 mIU/ ml seviyesine inerek doğuma kadar plato çizer (32). HEG fizyopatolojisindeki etkisi iki ana mekanizma üzerinden etkili olabilir; bunlardan ilki doğrudan beyindeki kusma merkezini uyarması, ikincisi dolaylı olarak tiroid ve estradiol salınımını arttırmasıdır (33). HEG olan hastalarda, bulantı ve kusması olan diğer gebelere kıyasla serum hCG konsantrasyonunun daha yüksek olduğu ve semptomların çoğul gebelikler ve hidatidiform mol gibi yüksek hCG seviyeleriyle ilişkili durumlarda daha şiddetli olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular, hCG hormonunun olası bir etiyolojik rolünü desteklemektedir (34). Fakat bazı gebelerde yüksek hCG seviyesine rağmen bulantı ve kusma görülmemesi bu görüşü zayıflatmaktadır. Bu çelişkili durumun spesifik hCG izoformlarının veya hCG reseptör mutasyonlarının varlığından kaynaklanabileceği üzerinde durulmaktadır (35). Bu hipotezi destekleyici olarak, yüksek serum hCG düzeylerinin gözlendiği molar gebelikler ve trizomi 21 gibi klinik durumlarda HEG prevelansi artmakta iken, koryokarsinomda ise değişmemesini örnek verebiliriz (36). Buna ek olarak, hCG'nin dolaşımda çok daha yüksek miktarlarda bulunduğu çoğul gebelik ve mol hidatiform gibi durumlarda bulantı ve kusma semptomlarının daha uzun süreli ve şiddetli olması da hCG ile HEG arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Aynı şekilde, bazı araştırmalar sigara içmenin hCG ve östrojen seviyelerini düşürdüğünü ve bu nedenle sigara içen hamile kadınlarda bulantı ve kusma şikayetlerinin daha az görüldüğünü göstermiştir (37).

2.1.4.3.2. Östrojen

Gebelikte maternal kandaki östrojen düzeyi artar.Artış gösteren bu östrojenin gebelikte bulantı kusmaya neden olabileceği iddia edilmiştir. Östrodiol seviyesi yüksek olan gebelerde daha sık bulantı ve kusma görülürken östrodiol seviyeleri düşük olan kadınlarda daha az görülür (38, 39). Östrojenin düz kaslarda gevşemeye neden olarak gastrointestinal sistemi yavaşlatıp mide boşalmasını yavaşlattığı bulunmuştur (40). Ayrıca östrojen olfaktör siniri daha duyarlı hale getirerek gebelikte tat ve koku

duyusunu değiştirip bulantı ve kusmanın arttırabileceği de iddia edilmektedir (41). Kombine oral kontrasptif (KOK) hapların sık görülen yan etkisi olan bulantı ve kusma östrojen doz bağımlıdır.KOK kullanımında bulantı kusma yaşayanların, gebeliğinde de daha fazla bulantı ve kusma yaşadığı saptanmıştır. Dişi fetusun HEG için risk faktörü olması da östrojen yüksekliğine bağlanmıştır (42). Yapılan meta analiz çalışmalarının bir kısmında HEG yaşayan gebelerde östrojen düzeyi yüksek çıkarken bir kısmında anlamlı fark bulunamamıştır. Sonuç olarak östrojenin gebelik bulantı ve kusmasındaki etkisi konusundaki iddialar netliğe kavuşmamıştır (43).

2.1.4.3.3. Progesteron

Progesteron da β-hCG gibi, birinci trimesterde pik yapar ve bu nedenle HEG'in endokrin etiyolojisinde rol oynadığı düşünülmesine rağmen bu konuda yapılan çalışmalarda ortak karara varılamamıştır (44). Progesteronun etkisi de gastrointestinal sistemi yavaşlatmasına, mide boşalmasının gecikmesine neden olmasına bağlanmıştır (40). İyatrojenik endojen veya eksojen yükselmiş progesteron seviyeleri olan gebeliklerde HEG insidansında artış görülmemiştir. Bu bilgiler ışığında progesteron tek başına HEG etyolojisinde etkin görülmemektedir (45).

2.1.4.3.4. Tiroit hormonları

Gebeliğin erken döneminde artış gösteren hCG ile tiroid stimulan hormon (TSH) alfa subunitleri benzerlik göstermektedir. Bu sebeple β-hCG, TSH reseptörüyle etkileşime geçebilir, serbest tiroksin (T4) üretimini artırabilir ve serum TSH düzeylerini düşürebilir (28). HEG hastalarının yaklaşık %60'ında tiroid disfonksiyonu ile HEG semptomları arasındaki bağlantı, tiroid stimüle edici hormon reseptörünün (TSHR) bu durumda rol oynayabileceği şeklindeki varsayımları ortaya çıkardı. HEG ve gestasyonel tirotoksikozda TSHR mutasyonlarının tespit edilmesi, bu hipotezi desteklemektedir (46, 47). Laboratuvar bulgularındaki değişikliklere rağmen, geçici gebelik tirotoksikozu bulunan HEG olan gebeler klinik olarak ötiroid durumundadır. Bu hastalarda tiroid hastalığı öyküsü, guatr veya antitiroid antikorları saptanmamıştır ve genellikle bu gebelerde 20. gebelik haftasından önce değişen laboratuvar bulguları da normale döner (48, 49).

Tiroid hormonlarının HEG ile ilişkisi desteklense de etiyolojideki rolü tam olarak ortaya koyulamamıştır.

Ek olarak, hipertiroidizmli hastalarda GDF15 seviyelerinin belirgin şekilde yükseldiği gözlemlenmiştir. Ayrıca, fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, tiroid

hormon tedavisinin GDF15 ekspresyonunu artırdığı tespit edilmiştir. Bu bulgular, tiroid disfonksiyonunun yüksek GDF15 seviyelerine katkıda bulunabileceğini ve bu mekanizmanın HEG patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (50).

2.1.4.3.5. Leptin

Leptin, vücudun enerji depolarını (özellikle yağ) ve enerji dengesini (kilo kaybı veya korunması) gösteren bir peptit hormonudur. Başlıca yağ hücrelerinden, plasentadan ve daha az oranda bağırsaktan salgılanır (51). Yapılan kontrollü randomize HEG olan gebede leptin seviyesi daha düşük bulunmuştur (52). Leptin, plasentada hCG artışıyla birlikte HEG üzerinde etkili olabilir. Ayrıca kortizol, insülin ve tiroid hormonları gibi diğer hormonlarla etkileşime girerek de bu durumu etkileyebilir (28, 53). Açlık hormonları ile HEG arasındaki ilişki ilgi çekici olup daha çok çalışmaya ihtiyaç duymaktadır (52).

2.1.4.3.6. Diğer Endokrin Faktörler

HEG patogenezinde diğer bazı hormonların(serum lipitler, lipoproteinler, vazopressin, safra asitleri, büyüme hormonu, prolaktin, kotizol, serotonin) rolü araştırılmıştır, ancak tutarlı bir ilişki bulunamamıştır (54).

2.1.4.4. H. pilori ve gastrik faktörler

H. pylori enfeksiyonu olan bireylerin çoğunda şiddetli bulantı ve kusma görülmese de, enfeksiyon bazı hastalarda hastalığın gelişiminde rol oynayabilir. Epidemiyolojik araştırmalardan elde edilen meta-analiz sonuçları, H. pylori enfeksiyonu ile HEG veya gebeliğin bulantı-kusma semptomları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, çalışmalar arasında belirgin bir farklılık mevcuttur ve çoğu araştırma aktif H. pylori enfeksiyonu ile önceki enfeksiyonlar ya da farklı H. pylori suşları arasında ayrım yapmamıştır (43). Bazı vaka çalışmalarında, bulantı ve kusmanın dirençli olduğu hastalara H. pylori tedavisi verilmiş ve sonucunda semptomların gerilediği gözlemlenmiştir (50). ACOG tedaviye yanıt vermeyen dirençli HEG'de H. pylori enfeksiyonuna yönelik tanı testi yapılmasını önermektedir (56). Bununla birlikte, ilaç güvenliği ile ilgili endişeler nedeniyle, gebelik sırasında H. pylori tedavisine başlanıp başlanmayacağı ve hangi dönemde başlanması gerektiği konusunda net bir görüş birliği bulunmamaktadır (57).

HEG hastalarında gastrik motilite anormal olabilir; bu durum, gecikmiş veya düzensiz (disritmik) gastrik motilite olarak kendini gösterebilir (58). Motilite bozuklukları üzerine yapılan araştırmalar çelişkili bulgular sunmuştur. Bu da bu

anormalliklerin hastalığın güçlü bir göstergesi olmadığını düşündürmektedir.

Gebelikte alt özofageal sfinkter gevşer ve bu durum gastroözofageal reflünün (GÖR) artmasına yol açar. Mide asiditesi de artabilir. GÖR, mide ekşimesine ve bazı kişilerde bulantıya neden olur (59). Ancak, eğer hiperemezisin mekanizması bu olsaydı, semptomların gebelik ilerledikçe kötüleşmesi gerekirken, genellikle iyileşme gösterir. Yine de, gebelikte bulantı ve kusma şikayetleri devam eden hastalar eşlik eden GÖR hastalığı açısından değerlendirilmelidir.

2.1.5. Ayırıcı Tanı

Tablo 4:HEG 'de Ayırıcı Tanılar (60)

GİS hastalıkları	**Obstetrik ve Jinekolojik Nedenler**	**Santral nedenler**	**Genitoüriner nedenler**	**Endokrin nedenler**	**Diğer nedenler**
•Gastroenterit	•Preeklampsi	•Pseudotümör serebri	• Piyelonefrit	•Diabetik ketoasidoz	• İlaçlar
•Akalazya	• Akut yağlı karaciğer	•Vestibüler lezyonlar	• Üremi	• Porfiria	•Psikiyatrik nedenler
•Gastroparezi		• Migren	•Ovaryen torsiyon	•Addison hastalığı	•Enfeksiyonlar
•Hepatit		• Tümörler	•Böbrek taşları	•Hipertiroidizm	•Radyoterapi
•İntestinal obstrüksiyon		•Demiyelinizan bozukluklar		•Hipotiroidizm	
•Peptik ülser					
•Helikobakter Pylori enfeksiyonu					
•Pankreatit					
•Appandisit					
•İrritabl bağırsak sendromu					

2.1.6. Prognoz ve Komplikasyonlar

HEG'in ilk olarak 18. yüzyılda şiddetli bulantı kusma sebebiyle ölüme yol açabileceği bildirilmiştir. 1940 yılı öncesinde, sıvı ve elektrolit dengesizliği ile metabolik bozuklukların yeterince fark edilmediği dönemlerde, bu durum anne

ölümlerine yol açabilmekteydi. Ancak günümüzde sıvı ve elektrolit dengesinin öneminin anlaşılması ve gelişen tıbbi şartlar ile birlikte, HEG nadir bir ölüm nedeni haline gelmiştir (61).

Şiddetli HEG'de kilo kaybı, dehidratasyon ve buna bağlı olarak kan stazının artması nedeniyle tromboz ve emboli, malnütrisyona bağlı asidoz, metabolik alkaloz, hipokalemi ve hiponatremiye bağlı kardiyak aritmi ,azalan besin alımına bağlı kas güçsüzlüğü, K vitamin eksikliği ve bağlı kanama bozuklukları , barotravmaya bağlı Mallory Weis yırtıkları, özafagus rüptürü, pnömotoraks, karaciğer ve böbrek yetmezliği, hiponatremi ve hiponatreminin hızlı tedavisinin sonucunda gelişen santral pontin myelinozis, B1 vitamin (tiamin) eksikliğine bağlı olarak olarak ortaya çıkan, ataksi, hızlı göz hareketleri ve mental durum değişikliği ile seyreden Wernicke Ensefalopatisi, posttravmatik stres bozukluğu farklı derecelerde önem arzeden maternal komplikasyonlardır (62).

HEG'in fetüs üzerindeki etkisi hakkında iki farklı görüş bulunmaktadır. İlk görüşe göre, HEG'in fetüs üzerinde zararlı bir etkisi yoktur. Aksine, gebelerde teratojenik etkinin en fazla gözlendiği birinci trimesterde ortaya çıkan bulantı ve kusma, anne ve fetüsü gıdalardaki zararlı maddelerden koruyabilir (63, 64).

HEG'in fetüs üzerine etkisi konusunda ikinci görüş ise olumsuz fetal ve perinatal sonuçlarda neden olabileceği görüşüdür. HEG ile komplike olmuş gebeliklerde yapılan sistematik bir inceleme ve meta-analizine göre düşük doğum ağırlığı, prematürite, düşük APGAR skorları, fetal anomali ve aritmi fetal komplikasyonlardır (65). Semptomların ağır seyrettiği vakalarda fetal kayıplar da yaşanabilmektedir. Fetal ölümler genellikle, B1 vitamini eksikliğine bağlı olarak Wernicke ensefalopatisi gelişen HEG hastalarında meydana gelmektedir (66). Ayrıca ciddi fetal ve perinatal sonuçlar için yetersiz ve çelişkili veri bulunmasına rağmen İsveç'te yapılan büyük bir nüfus çalışmasında erken preeklampsi, Plasenta dekolmanı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (67). Bashiri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada genel popülasyona kıyasla HEG'li gebelerde spontan düşük oranı daha az bulunmuş olsa da perinatal sonuçlarda bir fark bulunmamıştır (68).

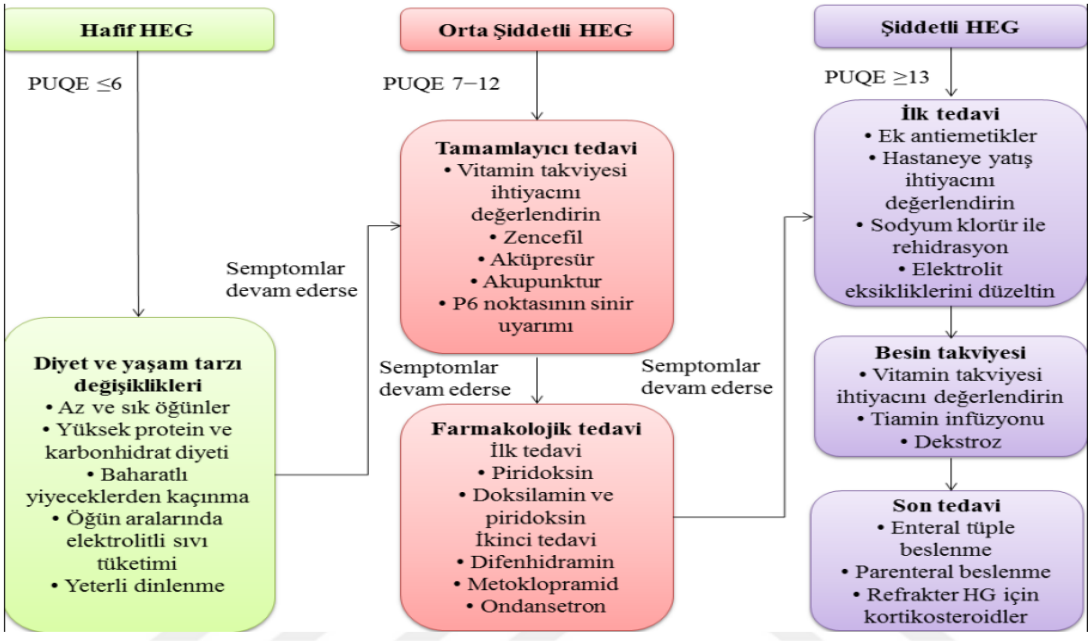
2.1.7. Tedavisi

Gebelikte bulantı ve kusma tedavisinin amacı, anne ve fetüs için riskleri en aza indirirken semptomları hafifletmektir. Tedavi seçenekleri yaşam tarzı değişikliklerinden ilaç tedavisine ve parenteral beslenmeye kadar geniş bir yelpazede yer alır. Semptomların şiddeti, uygun tedavi yaklaşımını belirlemede önemli rol oynar.

Yapılan bir çalışmada, gebelik sırasında ve özellikle erken dönemlerinde multivitamin kullanan kadınların, ilerleyen dönemlerde HEG için müdahale gereksinimlerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (69). HEG genel olarak ayaktan tedaviye yanıtsızdır, bu nedenle hastaneye yatış gerektirebilir (41). Bir araştırmada, HEG'in annenin hastanede daha uzun süre kalmasına ve fetal tedavi ihtiyacıyla ilişkili olmasına bağlı olarak ciddi ekonomik bir yük getirdiği bildirilmiştir (41). Bu nedenle HEG'in etkin tedavisi önem arz etmektedir.

Tablo 5:HEG Tedavi Modaliteleri

NONFARMKOLOJİK TEDAVİLER	FARMAKOLOJİK TEDAVİLER
Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri	Piridoksin (vitamin b6)
Zencefil	Pridoksin+doksilamin
Alternatif tıp	Antiemetikler
Psikoterapi	Antiemetikler+antikolinerjikler
	Motilite arttırıcı ajanlar
	Kortikosteroidler
	Intravenöz sıvı ve elektrolit replasmanı
	Entereral ve paranteral beslenmesi



Şekil 2: HEG Tedavi Modaliteleri

2.1.7.1 Diyet ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri

1.Mide boşken bulantının artabileceğini göz önünde bulundurarak, yemek yemeyi ya aç hissetmeden önce ya da açlık hisseder hissetmez gerçekleştirmeli ve öğün atlanmamalı (70).

2.Sabah yataktan kalkmadan önce ve gece boyunca atıştırmalıklar yemek de faydalı olabilir (örneğin, gece tuvalet için kalkmadan önce kraker üzerine fıstık ezmesi veya peynir). Protein içeren gıdalar, yalnızca karbonhidrat içerenlere kıyasla bulantıyı önleme konusunda daha etkilidir (70, 71).

3.Mideyi aşırı doldurmaktan kaçınmak ve bazı hastalarda bulantıyı artırabilecek mide gerilmesini önlemek için öğünleri ve atıştırmalıkları yavaşça ve küçük porsiyonlar halinde, her bir ile iki saatte bir tüketmeli (72).

4. Yemek sonrasında bulantıyı azaltmak için ağızı su ile çalkalamak, dişleri fırçalamak veya nane şekeri emmek faydalı olabilir (73).

5. Hangi yiyeceklerin iyi tolere edildiği belirlenmeli ve bu yiyecekler tüketilmeli.Bazı hastalara yardımcı olabilecek diyet düzenlemeleri arasında kahve, baharatlı, kokulu, yüksek yağlı, asidik veya çok tatlı yiyecekleri diyetlerinden çıkarmak ve bunun yerine protein ağırlıklı, sade, düşük yağlı, kuru ve/veya tuzlu atıştırmalıklar veya öğünler tüketmek yer alır (örneğin, kuruyemişler, krakerler, tahıl gevreği, tost, pirinç) (70).

6. Genel popülasyonda, gecikmiş mide boşalması (gastroparezi) ile ilişkili bulantı, düşük yağlı yiyecekler, çözünür lif ve sıvılardan (püre haline getirilmiş yiyecekler dahil) oluşan bir diyetle iyileşir, çünkü bu tür gıdalar mide tarafından daha kolay boşaltılır. Ancak, mide boşalmasının ve fonksiyon bozukluğunun, gebelikte bulantı ve kusma yaşayan hastalardaki semptomlara ne ölçüde katkıda bulunduğu bilinmemektedir (74).

7. Mide dolgunluğu hissini azaltmak için sıvıları, katı gıdaların tüketiminden en az 30 dakika önce veya sonra içmeyi tercih etmeli (72).

8. Çevresel tetikleyicilerden uzak durmak, diyet değişiklikleriyle birlikte HEG semptomlarını hafifletmede önemli bir rol oynar. Bazı tetikleyiciler arasında havasız odalar, çeşitli kokular (örneğin, parfüm, kimyasallar, yiyecek kokuları, duman), ısı, nem, gürültü, ve görsel ya da fiziksel hareketler (örneğin, titreyen ışıklar, araç sürüşü) sayılabilir (75).

9. Yemekten hemen sonra uzanmak ve sol tarafa yatmak, mide boşalmasını

geciktirebileceği için potansiyel olarak bulantıyı artıran faktörlerdir (72).

10. Hızla pozisyon değiştirmek ve yeterince dinlenmemek/uyumamak da semptomları kötüleştirebilir (76).

11. Soğuk katı yiyecekler, genellikle sıcak katı yiyeceklerden daha iyi tolere edilir çünkü daha az koku yayar ve hazırlama süresi daha kısa olur (yani, hastalar kendi yemeklerini hazırlıyorsa, tetikleyiciye maruz kalma süresi daha kısa olur) (72).

12. Doğum öncesi vitaminlerin, yiyeceklerle birlikte veya hemen sonra, özellikle yatmadan önce veya sabah kahvaltısından sonra bir atıştırmalık ile alınması faydalı olabilir (77). Bazı hastalar, çiğnenebilir prenatal vitaminlerin tablet veya kapsüllerden daha iyi tolere edildiğini belirtmektedir. Demir, mide tahrişine neden olabilir ve bulantı ile kusmayı tetikleyebilir, bu yüzden semptomlar düzelene kadar demir içeren doğum öncesi vitaminlerden veya takviyelerden kaçınılmalıdır. Doğum öncesi vitaminler kesilirse, vitaminler tekrar tolere edilene kadar, özellikle ilk trimester boyunca, folik asit (günde 400 ila 800 mcg) içeren bir takviye kullanılması önerilir (78).

2.1.7.2 Zencefil

Yapılan çalışmalarda zencefilden zengin besinlerin (zencefil lolipopları, zencefil çayı, zencefil kökü veya şurubu içeren yiyecekler veya içecekler) HEG semptomlarını azaltabileceği gösterilmiştir (79). Toz zencefil, standart bir farmakolojik dereceli preparat olarak mevcut olmasa da, yaygın olarak kullanılan dozlar hakkında bazı bilgiler mevcuttur. Eğer bir tıbbi uzmanın önerisi doğrultusunda reçete edilirse, yaygın bir dozaj günde dört kez alınan 250 mg'lık kapsüller şeklinde toplam 1 ila 1.5 gram arasında olabilir. Ayrıca, 24 saat boyunca 0.5 ila 2.5 gram arasında değişen dozlar da kullanılmış ve bu dozajlarda fetal anomali riskini arttırmadığı gözlemlenmiştir (80, 81).

Randomize çalışmaların meta-analizlerine göre, zencefilin mide bulantısını iyileştirme konusunda plaseboya kıyasla etkili olduğu bulunmuştur. Ancak, bu çalışmalar zencefilin kusmayı önemli ölçüde azaltmadığını göstermiştir. Bu da zencefilin mide bulantısı için potansiyel bir tedavi olabileceğini, ancak kusma üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını ortaya koymaktadır (79, 82).

2.1.7.3 Akupunktur

El bileğinin iç yüzünden 4-5 cm (üç parmak) üzerinden, palmaris longus ve fleksör carpi radialis tendonu arasında ve median sinirin hemen üzerinde bulunan

pericardium-6 Neipuen noktasına uygulanan basınç ya da masajın gastrik motilite üzerine olumlu etkisi olduğu bilinmektedir (83).

Bu önlemlerle ilgili mevcut kanıtlar sınırlıdır ve mevcut çalışmalar bazı metodolojik zayıflıklar içermektedir. Veriler, bu önlemlerin kesin bir fayda sağladığını tam olarak desteklemese de, bir hasta bu önlemlerden birini veya daha fazlasını denemek isterse, kullanımlarını caydırmayız. Çünkü bu önlemler plasebo etkisiyle bile yararlı olabilir ve genellikle zararlı olma olasılıkları düşüktür.

P6 akupresür bileklikleri kendi kendine uygulanan popüler bir müdahale haline gelmiştir. Ancak, gebeliğin erken döneminde bulantı ve kusmayı hafifletmek için yapılan müdahalelerin randomize çalışmalarını içeren sistematik bir incelemede, P6 akupresür bilekliğinin veya P6 akupunktur uygulamasının plasebodan önemli ölçüde daha etkili olmadığı bulunmuştur. Bu bulgu, bu tür müdahalelerin etkisinin sınırlı olabileceğini göstermektedir (84).



Şekil 3: Perikardiyum 6 veya Neiguan noktası

Bununla birlikte P6 acupressure, auricular acupressure, P6 acupuncture, sham acupuncture, traditional akupunkturun HEG tedavisinde etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.

2.1.7.4 Psikoterapi

Psikoterapi, mide bulantısı, hamilelik ve diğer rastlantısal durumların yol açtığı stresi azaltmada faydalı bir tamamlayıcı tedavi olabilir (85). Psikoterapi,

psikolojik kaygı kaynakları tespit edilip ele alındığında özellikle etkili olabilir.

2.1.7.5. Farmakolojik tedavi

2.1.7.5.1 Piridoksin (Vitamin B6)

Bulantının ilk farmakolojik tedavisi olarak piridoksin önerilmektedir. Piridoksin, mide bulantısını hafifletebilir, güvenli bir kullanım profiline sahiptir ve yan etkileri minimaldir. Ayrıca, reçetesiz olarak da kolayca erişilebilir.

Yapılan çalışmalarda, piridoksinin HEG'de mide bulantısının şiddetini azaltmada etkili olduğu, ancak kusma üzerinde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu, potansiyel olarak bir doz yanıt etkisini yansıtır ve daha yüksek bir doz, daha kötü semptomları olanlarda daha fazla etki gösterir. Tipik pridoksin dozu, gerektiğinde her altı ila sekiz saatte bir oral olarak 10 ila 25 mg'dır (86).

2.1.7.5.2 Doksilamin-Piridoksin

Mide bulantısını hafifletmek için tek başına piridoksin tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda, doksilamin ve piridoksin kombinasyonu tercih edilmektedir. Bu formülasyonlar dünya genelinde farklı isimlerle bulunabilir. Tedaviye başlangıç dozu, her biri 10 mg doksilamin ve 10 mg piridoksin içeren iki uzatılmış salınımlı tabletin yatmadan önce alınmasıdır. Eğer bulantı daha ciddi seviyedeyse, doz sabah bir tablet, öğleden sonra bir tablet ve yatmadan önce iki tablet olmak üzere günde dört tablete kadar çıkarılabilir. Ayrıca, 20 mg doksilamin süksinat ve 20 mg piridoksin içeren uzatılmış salınımlı tek tablet seçenekleri de mevcuttur (87). Plasebo kontrollü randomize çalışmaların meta-analizinde, bu kombinasyonun gebelikte bulantı ve kusma tedavisinde mütevazı bir etki gösterdiği kanıtlanmıştır. Ayrıca, bu kombinasyonun tek başına kullanılan her iki tedaviye kıyasla daha etkili olduğu görülmüştür (84). Randomize yapılan çalışmada dört tabletlik dozlarda verilen kombinasyon tedavisinin yan etki riskinde artış olmadığı gösterilmiştir (88).

2.1.7.5.3 H1 Antagonisti (Antihistaminikler)

Bulantı kusma tedavisinde antihistaminiklerin birincil mekanizması, H1 reseptöründe histaminin doğrudan inhibisyonudur; İkincil mekanizma, kusma merkezinin uyarılmasını azaltarak vestibüler sistem üzerinde dolaylı bir etkidir. Ek olarak, bu ajanlar muskarinik reseptörü inhibe eder ve bu da emetik yanıta aracılık edebilir.

İkinci basamak tedavi ajanları olarak difenhidramin veya dimenhidrinat önerilmektedir. Bu ilaçlar, diğer tedavilere kıyasla ya anneye yönelik daha az yan

etkilere sahip oldukları ya da daha yerleşik bir fetal güvenlik profili sundukları için tercih edilmektedir. Antihistaminiklerin yaygın yan etkileri arasında sedasyon, ağız kuruluğu, baş dönmesi ve kabızlık yer alır. Ayrıca, ondansetron veya QT aralığını uzatan diğer ilaçları kullanan hastalarda antihistaminiklerden kaçınılmalıdır.

Antihistaminiklerin güvenliği, histamin 1 (H1) antihistaminik kullanımı ile majör malformasyonlar arasındaki ilişkiyi inceleyen bir meta-analizde doğrulanmıştır (84). Difenhidramin, gerektiğinde her dört ila altı saatte bir 25 mg dozunda oral, intravenöz veya intramüsküler olarak, ya da her altı ila sekiz saatte bir 50 mg olarak aynı yollarla uygulanabilir. Eğer hasta doksilamin kullanıyorsa, yan etki riskini azaltmak için günlük toplam difenhidramin dozu 100 mg'ı aşmamalıdır. Alternatif olarak, doksilamin tamamen etkisizse, bu ilacı durdurmak da bir seçenek olabilir.Difenhidramin, hamilelikte bulantı ve kusmanın yanı sıra alerji semptomları (rinit, kaşıntı) ve uykusuzluk tedavisinde yaygın olarak kullanılır; Mevcut güvenlik verileri genellikle bunun bir teratojen olmadığını savunur (89).

Dimenhidrinat, gerektiğinde her dört ila altı saatte bir 25 ila 50 mg oral yolla uygulanabilir. Alternatif olarak, her dört ila altı saatte bir 20 dakika boyunca intravenöz olarak 50 mg ya da rektal yolla 50 mg (mevcutsa) uygulanabilir. Eğer hasta doksilamin kullanıyorsa, yan etki riskini azaltmak amacıyla günlük toplam dimenhidrinat dozu 200 mg'ı aşmamalıdır. Aksi takdirde, dimenhidrinat tamamen etkisizse, doksilamin tedavisi durdurulabilir.

Mevcut güvenlik verileri, dimenhidrinatın teratojen olmadığını desteklemektedir ve genellikle güven verici kabul edilmektedir (90, 91).

2.1.7.5.4 Dopamin Antagonistleri

Bu alanda öne çıkan üç ana sınıf ilaç şunlardır: Benzamidler (metoklopramid), Fenotiyazinler (prometazin ve proklorperazin) ve Butirofenonlar (droperidol). Bu ilaçların kullanımı, gastrointestinal motilitenin düzenlenmesinde dopaminerjik mekanizmaların rol oynadığı gözlemiyle desteklenmektedir. Dopamin reseptör agonistleri, mide motilitesini inhibe ederken, dopamin reseptör antagonistleri gastrik motiliteyi ve boşalmayı artırarak antiemetik etkiler gösterir (92). Kullanım dozu ile alakalı kesin öneri olmamakla beraber gebelerde de erişkin dozajında kullanılması uygun görülmüştür.

Prometazin için 12.5- 25 mg her 4-6 saatte oral ya da rektal, Proklorperazin için 5-10 mg günlük oral ya da 10-25 mg rektal her 6 saatte, Metoklopramid için 5-10 mg her 6 saatte oral ya da intravenöz şeklinde önerilmektedir (93). Bu ilaçların ihtiyaç

durumunda 2. Sırada kullanılması önerilmektedir.

2.1.7.5.5 Seratonin Antagonistleri

Ondansetron,granisetron ve dolasetron , 5-hidroksitriptamin-3 (5-HT3) serotonin reseptöründe seçici antagonistlerdir. Bu ilaç sınıfı, ince bağırsak ve nervus vagus siniri üzerine direkt periferik etki yaparak ve beynin area postrema bölgesindeki kemoreseptör trigger zon inhibisyonunu sağlayarak merkezi etkiyle gastrik boşalmayı artırırlar, bulantı ve kusmayı önlerler (94).

Yapılan çalışmalarda Ondansetronun ikinci basamak tedavi olarak kullanılması önerilmiştir. Ondansetronun gebelik katagorisi FDA tarafından grup B olarak değerlendirilmişti (95). Ancak yine de ondansetron , HEG'li gebelerde özellikle onuncu gebelik haftasından sonra tercih edilmelidir. Çünkü onuncu gebelik haftasından önce kullanımı, damak-dudak yarığı ve ventriküler septal defekt risklerinde artışla ilişkilendirilmiştir, ancak veriler küçük bir örneklem boyutu ve potansiyel hatırlama raporlama yanlılığı ile sınırlıdır (90). Gebeliğin onuncu haftasından önce diğer iki ilaç kombinasyonuna yanıt alınamıyorsa tercih edilmelidir. Ondansetron sekiz saatte bir, 4 veya 8 mg dozunda ağızdan ya da parenteral olarak uygulanmalıdır (96).

Ondansetronun 16 mg'ın üzerindeki dozları, özellikle kişisel ya da ailede uzun QT sendromu, hipokalemi, hipomagnezemi, kalp yetmezliği gibi altta yatan aritmi risk faktörleri olan hastalarda ve QT uzamasına yol açan diğer ilaçların kullanıldığı durumlarda QT aralığını uzatabilir. Ayrıca, çoklu dozlarda ya da intravenöz ondansetron uygulamasında da bu risk artabilir. Bu tür hastalarda elektrokardiyografik ve elektrolit takibi önerilmektedir (97).

2.1.7.5.6 Kortikosteroidler

Anneye ait yan etkiler ve bebeğe olan faydası net olarak bilinmemekle bereaber, hastanın mevcut intravenöz antiemetik rejimine kısa süreli kortikosteroidler eklenebilir. Kortikosteroidler genellikle intravenöz olarak verilir ve ardından hastanın durumuna bağlı olarak birkaç gün boyunca oral veya intravenöz olarak azaltılır. Kortikosteroidler, tedavi yanıtının olmaması durumunda azaltılmadan kesilebilir. Kortikosteroid kullanımı hiperglisemiye yol açabilir; bu nedenle, önceden var olan ve gebelik diyabeti olan hastalarda kan şekeri düzeyleri izlenmelidir. İntravenöz olarak 125 mg metilprednizolon ve ardından oral prednizonun kademeli olarak azaltılması rejimi kullanılmıştır (98). İntravenöz tedaviden sonra, bir gün boyunca günde 40 mg

oral prednizon, ardından üç gün boyunca günde 20 mg, ardından üç gün boyunca günde 10 mg ve ardından yedi gün boyunca günde 5 mg oral prednizon kademeli olarak verilebilir. Bu rejim altı haftalık bir süre boyunca üç defaya kadar tekrarlanabilir. Üç gün boyunca günde üç kez oral olarak 16 mg metilprednizolon ve ardından iki hafta boyunca kademeli olarak, her üç günde bir dozun yarıya indirilmesi şeklinde verilen tedavinin etkinliği yapılan bir randomize çalşımada gösterilmiştir (99). Hidrokortizon, üç gün boyunca günlük 300 mg intravenöz dozun kullanıldığı, ardından iki gün boyunca 200 mg intravenöz dozun ve ardından iki gün daha 100 mg intravenöz dozun azaltıldığı ve tedavinin etkin olduğu başka bir çalışmada gösterilmiştir. Kortikosteroid kullanımı, erken dönemdeki çalışmalarda 10. gebelik haftasından önce uygulandığında yarık damak-dudak riskinin hafifçe artmasıyla ilişkilendirilmiştir. 10 haftadan sonra uygulandığında, damak oluşmuştur ve kusur geliştirme riski altında değildir. Son kanıtlar sınırlı olsa da, fetal damak oluştuğunda, gebeliğin altıncı ve dokuzuncu haftaları arasında kortikosteroid kullanırken ortak karar alma ve hasta danışmanlığı önemlidir. Gebelik sırasında maternal bozuklukların tedavisi için tercih edilen kortikosteroidler, betametazon ve deksametazonun aksine, plasenta bunları kolayca inaktive ettiği için hidrokortizon veya prednizon'dur (100).

2.1.7.6. Nütrisyon ve replasman tedavileri

İki saat boyunca 2 litreye kadar IV kristaloid ile agresif bir şekilde rehidrate ediyoruz. Tedavide genellikle akut böbrek hasarı riskinin az olması nedeniyle Ringer Laktat tercih edilir (101).

Optimum sıvı replasman için ortak bir hasta yönetimi yoktur. HEG olan hastalarda %5 dekstroz-%0,9 salin ve %0,9 salin solüsyonu ile intravenöz replasman sıvı tedavisinin tek bir küçük randomize çalışmasında, önemli klinik sonuçlarda (kusma, elektrolit anormalliklerinin çözülmesi, hastanede kalış süresi, intravenöz antiemetik süresi) anlamlı bir fark bildirilmemiştir, ancak bulantı %5 dekstroz grubunda daha hızlı iyileşmiştir; tüm katılımcılar ayrıca rehidratasyondan önce intravenöz olarak tiamin ve antiemetik almıştır (102).

Hiponatremi tedavisi

Asemptomatik veya semptomatik hafif hiponatremisi (serum sodyum seviyesi >120 mEq/L) olan ve tedavi edilmemiş hiponatremi veya hiponatreminin aşırı hızlı düzeltilmesinden kaynaklanan komplikasyon riski düşük olan hastalar için yukarıda açıklandığı gibi izotonik/normal salin veya izotonik/ Ringer laktat infüzyonu yeterlidir. Elektrolitleri izlerken hiponatremiyi yavaşça düzeltmek gerekir.

Hipokalemi tedavisi

Asemptomatik hafif hipokalemisi olan hastalarda (serum potasyum seviyesi 3,0 ila 3,4 mEq/L), hipokaleminin şiddetine bağlı olarak günde iki ila dört kez intravenöz sıvılarda 10 ila 20 mEq potasyum klorür uygulanır. Ayrıca dört saat boyunca 40 mEq/L IV olarak da uygulanabilir. Semptomatik hastalara ve serum potasyumu 3,0 mEq/L'den az olanlara potasyum klorür daha hızlı verilmelidir: Bu hastalara 20 mEq/saat veya altı saat boyunca 60 mEq uygulanabilir. Yanıtı belirlemek için serum potasyum seviyesinin ardışık olarak izlenmesi esastır.

2.1.7.7. Tromboprofilaksinin rolü

Hiperemesis, venöz tromboembolizm için bir risk faktörü olabilse de, bir kılavuz hiperemesis nedeniyle hastaneye kaldırılan hastalara düşük molekül ağırlıklı heparin tromboprofilaksisi önerse de düşük kanıta dayalı olması nedeni ile klinik pratikte rutin olarak uygulanmamaktadır (103).

2.2. ENDOPLAZMİK RETİKULUM

ER, çekirdek ile hücre zarı arasında uzanan karmaşık kanallar ağına sahip bir organeldir. Hücre içi madde taşınmasında, hücrede üretilen proteinlerin üçte birinden fazlasının sentezi, katlanması ve yapısal olgunlaşması,translokasyonu süreçlerinde ve hücre içi kalsiyum depolanmasında, kalsiyum homeostazisinin korunmasında kritik bir rol oynar (104,105).

ER, plazma membranı, Golgi aygıtı ve lizozomlarda depolanacak proteinlerin büyük bir kısmının üretildiği merkezdir. Bu proteinler, ER membranına bağlı ribozomlar tarafından sentezlenir ve daha sonra ER lümenine taşınır. Lümene girdikten sonra proteinler, kendilerine özgü üç boyutlu yapıya katlanır ve glikozilasyon ya da disülfür bağlarının oluşumu gibi çeşitli post-translasyonel modifikasyonlardan geçer. Bu süreçler, ER'ye özgü şaperonlar, glikozilasyon enzimleri ve oksidoredüktazlar gibi spesifik enzimlerle katalize edilir (106).

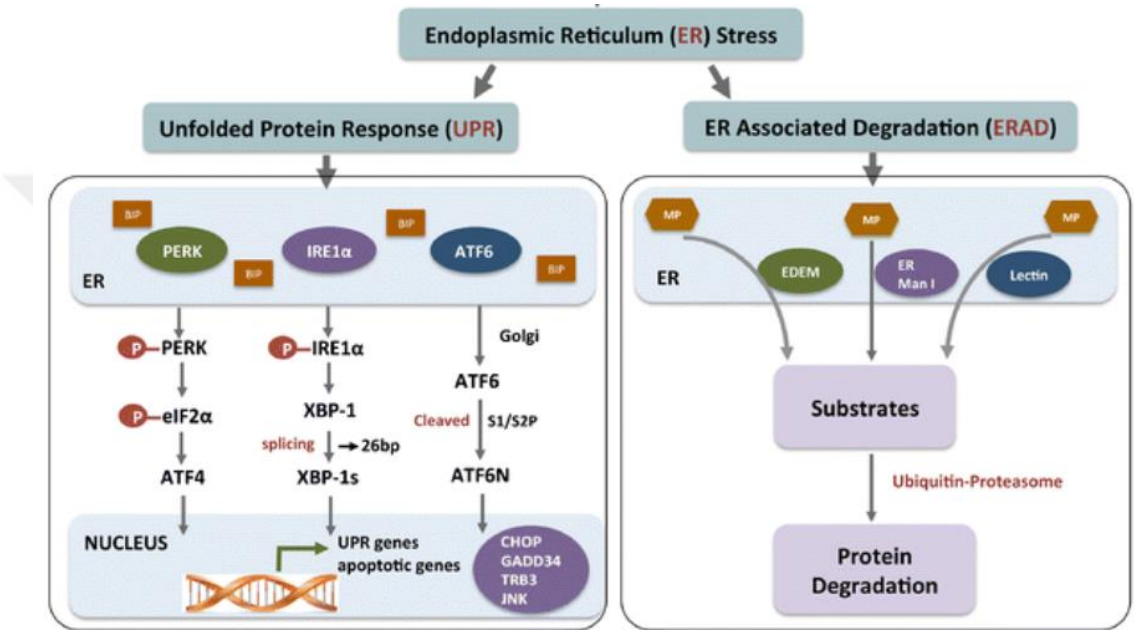
Hücredeki biyokimyasal süreçlerin sürdürülebilmesi ve canlılığın devamı, proteinlerin doğru şekilde işlev görmesine bağlıdır. Proteinlerin işlevselliği, kendilerine özgü doğru üç boyutlu yapılarında saklıdır ve bu yapının oluşumu, şaperon adı verilen yardımcı proteinler tarafından desteklenir (107).

2.2.1 Endoplazmik Retikulum Stresi

Proteinlerin işlevsel üç boyutlu yapılarına ulaşmaları için gerçekleşen katlanma süreci, çok aşamalı ve oldukça karmaşık bir mekanizmadır. Ancak sıcaklık,

pH değişimleri, oksidatif stres ve enfeksiyon gibi çeşitli faktörler, bu süreçte aksamalara yol açabilir. Bu durum, ER'de protein katlanma kapasitesinin azalmasına ve katlanmamış ya da yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine neden olarak ER stresini tetikler (108).

Proteinlerin doğru üç boyutlu yapıya ulaşmalarını sağlamak için bir kontrol mekanizması bulunur. Bu mekanizma, katlanma problemi olan molekülleri tespit eder ve hatalı katlanmış proteinleri işaretler. İşaretlenen proteinler, ER ilişkili bozunma (ERAD) süreci aracılığıyla parçalanarak hücre içi denge korunur(109,110).



Şekil 4: UPR ve ERAD (111)

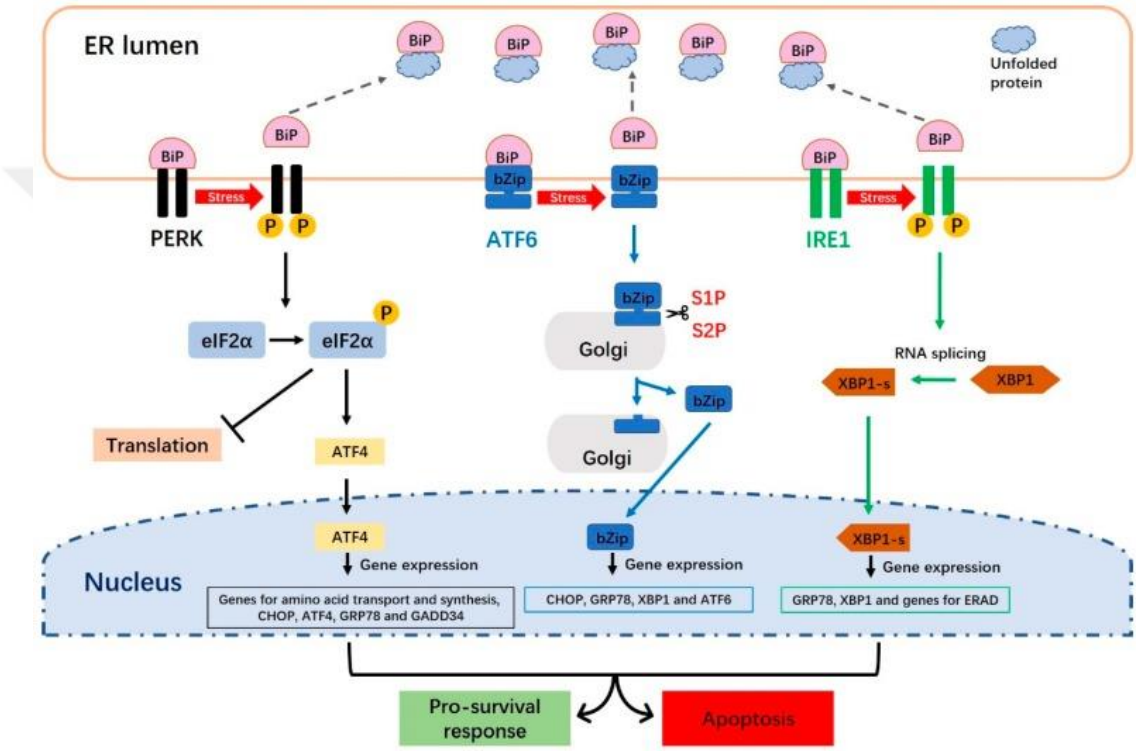
2.2.2 Katlanmamış Protein Yanıtı (UPR)

Hücrede ER stersi fizyolojik sınırı aştığında, üç farklı transmembran proteini aktivasyonunu sağlayarak görevini gerçekleştiren UPR yolağı devreye girmektedir. Aktive olan bu proteinler; Protein Kinaz R Benzeri Endoplazmik Retikulum Kinazı (PERK), Aktive Edici Transkripsiyon faktörü 6 (ATF6), İnositol Gerektiren Enzim 1 (IRE1) olup herbirinin etki mekanizması farklılık göstermektedir.

UPR sistemi aktive olduğunda, PERK yolu, mRNA translasyonunu baskılayarak hücredeki iş yükünü azaltır. IRE1 yolu, ER'nin protein katlama kapasitesini artırarak katlanmamış proteinlerin işlenmesine yardımcı olur. ATF6 yolu ise, protein katlanma kapasitesini artıran ve yanlış katlanmış proteinlerin yıkımını sağlayan genlerin transkripsiyonunu artırır. Bu yollar, hücrenin stresle başa çıkmasına

ve homeostazı korumasına yardımcı olur (112).

Normalde, bu transmembran proteinleri, ısı-şok proteini (HSP70) olan Binding Immunoglobulin Protein (BİP) şaperonuna bağlı olarak inaktiftir. BİP, yeni sentezlenen proteinlere geçici olarak bağlanır ve proteinlerin katlanma işlemi tamamlandığında ayrılır. Ancak katlanma süreci kusurlu olursa, BİP proteinlerden ayrılmaz. ER'de kusurlu proteinlerin aşırı birikmesi durumunda, BİP, üç reseptör proteinden ayrılır ve bu kusurlu proteinlerle birleşir. Sonuç olarak, UPR yolu aktive olur ve BİP, bu yolağın başlatıcı proteinidir (113).



Şekil 5: Katlanmamış Protein Yanıtı (UPR) (114).

2.2.3 PERK Sinyal Yolağı

Normal şartlarda, PERK ve BİP, ER zarında birbirine bağlı halde stabil bir yapı oluşturur. Ancak hücrede stres fizyolojik sınırı aştığında, PERK, BİP'ten ayrılır ve bu ayrılma, ökaryot translasyon başlatan faktör 2 alfanın (eIF2α) aktifleşmesini tetikler. Bu aktivasyon, polipeptit sentezini durdurarak hücredeki protein üretimini sınırlar (115).

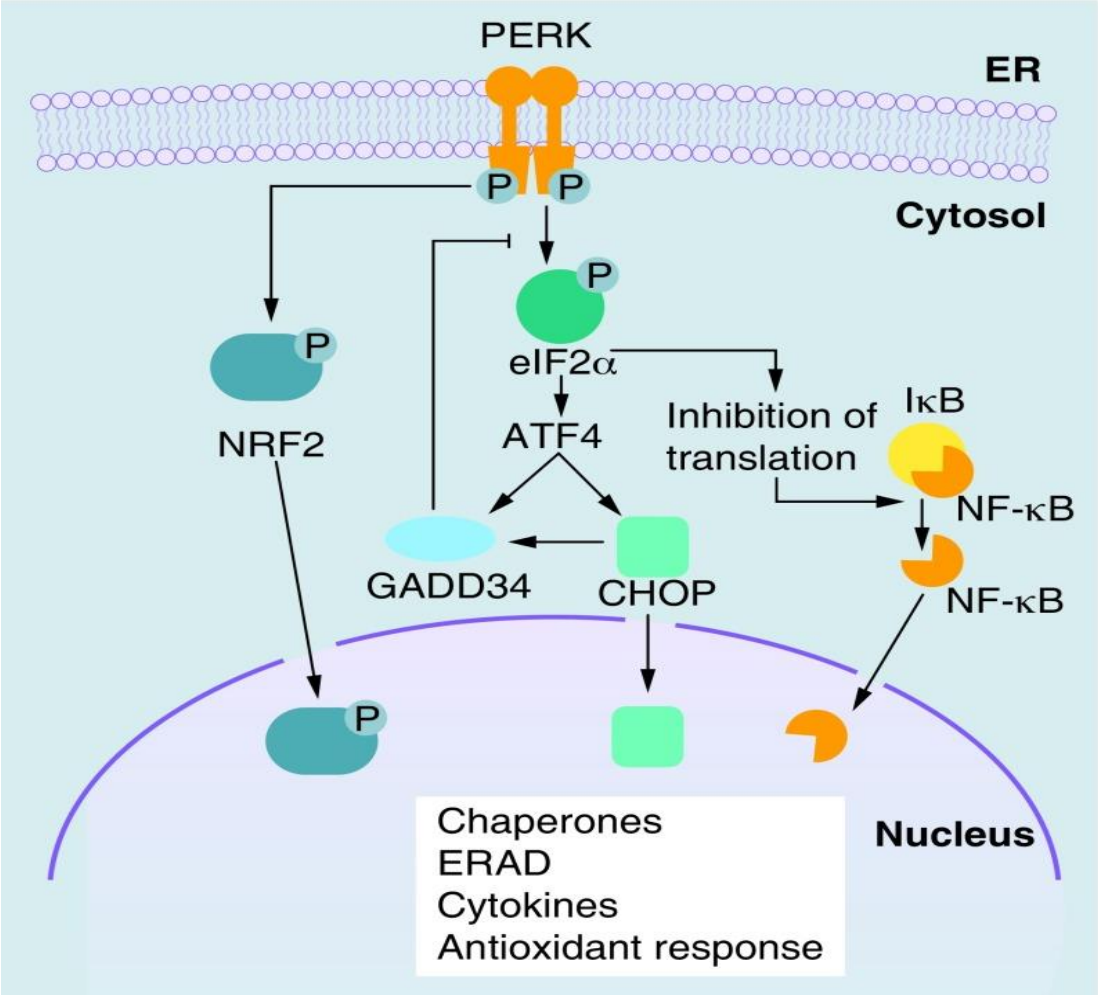
PERK tarafından aktive edilen eIF2α, transkripsiyon faktörü ATF4'ü aktive eder. ATF alt ailesinin bir üyesi olan transkripsiyon faktörü 4 (ATF4), birçok genin transkripsiyonunu düzenleyerek streslere adaptasyonda çok önemli bir rol oynayan ana

bir düzenleyicidir (116).

ATF4'ün temel rollerinden biri, Entegre Stres Tepkisi (ISR) adı verilen bir gen ekspresyon programını indüklemektir. Bu program, amino asit metabolizması, hücre farklılaşması, metastaz, anjiyogenez, oksidatif strese karşı direnç ve ilaç direnci gibi süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar (117).

ATF4, hücrenin yaşamını sürdürmesine veya ölümüne karar veren önemli bir düzenleyicidir. Yüksek düzeyde stres altında aktive olan ATF4, C/EBP homolog proteini (CHOP) yoluyla apoptozu tetikleyerek hücre ölümünü başlatır (118).

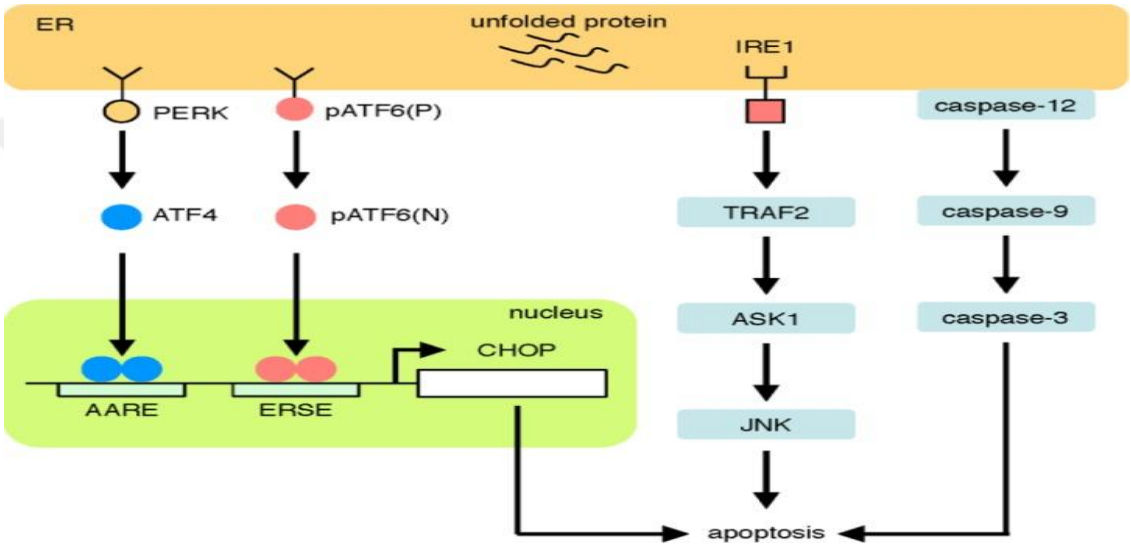
Kısmen düşük stres koşullarında aktive olan ATF4, protein sentezini yeniden düzenleyen genleri ve otofaji mekanizmalarını harekete geçirerek hücrenin hayatta kalmasını destekleyebilir. Bu mekanizmalar, hücrenin enerji ve kaynaklarını koruyarak stresin etkilerini azaltmasına yardımcı olur (119).



Şekil 6: PERK Sinyal Yolağı (120).

2.2.4 ER Stres ve Apoptoz

Yanlış katlanmış proteinlerin ER lümeninde birikimi, ER stresini düzeltmek amacıyla UPR sinyal yolunun aktive olmasına neden olur. Ancak, yanlış katlanmış proteinlerin miktarı aşırı derecede artar ve stres düzeltilmezse, UPR sinyali bu durumu yönetmekte yetersiz kalır ve apoptozis yolağı devreye girer. ER stresi ile ilişkili apoptozisin oluşumunda üç ana yolak rol oynar ve bu süreçte BCL2 protein ailesi önemli bir katkı sağlar. Bu üç yolak; Transkripsiyonel Uyarı Yolağı (CHOP), JNK Yolağı, Kaspaz Aktivasyonu'dur (121).



Şekil 7: ER Stresinde Apopitoz Yolakları (121)

2.2.5 Transkripsiyonel Uyarı Yolağı (CHOP)

DNA hasarına yanıt veren bir faktör olan CHOP, ER stres kaynaklı apoptozisin önemli bir mediatörü olarak görev yapar. Protein katlanmasının baskılandığı durumlarda CHOP'un uyarılması, protein sentezindeki artışı tetikleyerek oksidatif stres ve proapoptotik sinyalleri şiddetlendirir. Şiddetli ya da uzun süreli ER stresinde, UPR'nin üç kolu da CHOP transkripsiyonunu indükleyebilir; ancak PERK-eIF2α-ATF4 yolunun, CHOP protein ekspresyonunun artırılması için kritik olduğu gösterilmiştir. Bu süreçte, BiP proteini PERK'i aktive etmek üzere serbest bırakılır, bu da ATF4'ü tetikleyerek CHOP düzeylerinin artışına yol açar. CHOP, apoptozu esas olarak anti-apoptotik gen BCL2'nin ekspresyonunu azaltarak indükler (122,123).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Sarf Malzemeleri, Kitler ve Ekipmanlar

- **Sarf Malzemeleri ve Reaktifler:**
- Serum ayırıcı tüpler (kan alma için).
- BT Lab ELISA kitleri:

PERK (Protein Kinaz RNA Benzeri ER Kinaz) ELISA Kiti.

ATF4 (Aktive Edici Transkripsiyon Faktörü 4) ELISA Kiti.

- Yıkama tamponu, TMB substrat çözeltisi, durdurma çözeltisi (BT Lab ELISA kitleri içinde sağlanır).
- Standart çözeltiler (ELISA kitlerine dahildir).
- Steril pipet uçları (10 µL, 200 µL ve 1000 µL).
- 96 kuyulu ELISA plakaları (spesifik antikorlarla önceden kaplanmış).
- **Laboratuvar Ekipmanı:**
- ELISA inkübasyon adımları için inkübatör (37°C'ye ayarlı).
- Mikroplaka okuyucu (450 nm'de optik yoğunluğu ölçebilen).
- Santrifüj (serum ayırma için uygun, 3000 rpm).
- Vorteks karıştırıcı.
- Mikropipetler (10-1000 µL aralığı).
- Yıkama adımları için otomatik plaka yıkayıcı
- Reaktif depolaması için buzdolabı (4°C).
- Uzun süreli serum saklama için -80°C dondurucu.

3.2. Çalışma Tasarımı ve Etik Onay

Çalışmamız T.C. Karatay Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafınca 06.06.2024 tarih ve 2024/047 karar sayısı ile etik açıdan onay almıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalardan sözlü bilgilendirmeye ek olarak gönüllü / hasta katılım formları ile yazılı onamları alınmıştır.

Çalışmamız Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine 1 Ağustos 2024 ve 31 Kasım 2024 tarihler arasında başvuran 18-45 yaş aralığındaki hastalar dahil edilerek yapılan prospektif bir çalışmadır. Gebeliğin ilk 16 haftasında HEG tanısı alan 85 hasta ve aynı haftalarda sağlıklı gebeliği olan 85 hasta olmak üzere

170 hasta çalışmaya dahil edildi. Laboratuvar verileri hastaların rutin olarak alınan tetkiklerinden arta kalan atık kanlarından elde edilmiştir. Elde edilen kanlardan ER stresi markerlarından ATF4 ve PERK markerlarının çalışılmıştır. Elde edilen bulgular her iki grup arasında istatistksel olarak karşılaştırıldı.

3.3.Araştırmanın Evreni Türü ve Örneklem Seçimi

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1- 18-45 yaş arasında 16 hafta altı HEG tanısı alan gebeler

2- 18-45 yaş arasında 16 hafta altında sağlıklı gebeliği tespit edilen ve 24. Haftadan sonraki takiplerinde de gebeliği sağlıklı devam ettiği tespit edilen gebeler

Çalışmanın dışlama kriterleri;

1- Çoğul gebeliği olanlar

2- Kronik bir hastalığı olan hastalar (diabetius mellitus, hipertansiyon, romatalojik hastalıklar, hematolojik hastalıklar,hipertroidi ,hipotroidi, ,tanı almış karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi sistemik hastalıkları olan hastalar v.b)

3- Sigara ve alkol alanlar

4- Kronik ilaç kullanımı olanlar

5- Uyuşturucu madde bağımlılığı olan gebeler.

3.4 Örnek Toplama

Kan örnekleri rutin klinik değerlendirmelerin bir parçası olarak toplanmış, rutin bakımın ötesinde herhangi bir ek prosedür uygulanmamıştır. Örnekler atık kan olarak sınıflandırılmış ve etik olarak işlenmiştir. Kan örnekleri toplandıktan sonra Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'na taşınmış ve örnek bütünlüğünü korumak için soğuk zincir protokolleri takip edilmiştir. Kan örnekleri serumu ayırmak için 4°C'de 10 dakika boyunca 3000 rpm'de santrifüj edilmiştir. Elde edilen serumlar steril tüplere alınmış ve analiz gününe kadar -80°C'de saklanmıştır.

3.5. ELISA Kullanılarak ER Stres Parametrelerinin Ölçümü

Saklanan serum örnekleri iki ER stres belirteci için analiz edilmiştir: Protein Kinaz RNA Benzeri ER Kinaz (PERK) ve Aktive Edici Transkripsiyon Faktörü 4 (ATF4). Analizler, BT Lab tarafından sağlanan ticari enzim bağlantılı immünosorbent test (ELISA) kitleri kullanılarak ve üreticinin protokolü takip edilerek gerçekleştirilmiştir.

PERK proteini için Cat. No E7165Hu, ATF4 proteini için Cat. No E7443Hu numaralı kitler kullanılarak ölçüm yapılmıştır.

ELISA prosedürü aşağıdaki şekilde gerçekleştirilmiştir:

- Reaktiflerin ve Standartların Hazırlanması:

Tüm reaktifler, standart çözeltiler ve serum numuneleri tahlile başlamadan önce oda sıcaklığına dengelenmiştir.

Kit talimatlarına göre seri seyreltme yoluyla sağlanan standartlar kullanılarak bir standart eğri hazırlanmıştır.

- Örnek ve Standart Yükleme:

Her serum numunesinden 40 µL, standart çözeltiden 50 µL PERK ve ATF4 için spesifik antikorlarla önceden kaplanmış 96 kuyucuklu bir mikroplakanın belirlenmiş kuyucuklarına eklenmiştir.

Ardından, standart kuyucuklar hariç her bir kuyucuğa 10 µL biyotin-konjuge antikor eklenmiştir.

- HRP Konjugatının Eklenmesi:

Her kuyucuğa 50 µL horseradish peroksidaz (HRP)-streptavidin çözeltisi eklenmiştir.

Plaka hafifçe çalkalanmış ve 60 dakika boyunca 37°C'de inkübe edilmiştir.

- Yıkama:

Kuyucuklar, bağlanmamış maddeleri uzaklaştırmak için sağlanan yıkama tamponundan 200 µL ile beş kez yıkanmıştır. Tampon, her yıkamadan sonra plaka emici kağıt üzerine vurularak tamamen uzaklaştırılmıştır.

- Substrat Reaksiyonu:

Yıkama tamponuyla beş kez yıkandıktan sonra her bir kuyucuğa 50 µL substrat A, 50 µL substrat B çözeltisi eklenmiştir.

Plaka karanlıkta 37°C'de 15 dakika inkübe edilmiş ve bu sırada analit konsantrasyonuyla orantılı olarak mavi bir renk oluşmuştur.

- Reaksiyonun Durdurulması:

Enzimatik reaksiyon, her bir kuyucuğa 50 µL durdurma çözeltisi (sülfürik asit) eklenerek durduruldu ve renk maviden sarıya döndü.

- Ölçüm:

Her bir kuyucuğun optik yoğunluğu (OD), durdurma çözeltisi eklendikten sonraki 5 dakika içinde bir mikroplaka okuyucu kullanılarak 450 nm'de ölçülmüştür.

- Sonuçların Hesaplanması:

Standartların OD değerleri kullanılarak bir standart eğri oluşturulmuş ve serum numunelerindeki PERK ve ATF4 konsantrasyonları buna göre hesaplanmıştır.

Elde edilen sonuçlar istatistik analiz yapılıp gruplar arası karşılaştırmalı olarak incelendi ve çalışma sonuçlandırıldı.

3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U-testi, ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis analizi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. ATF-4 ve PERK değerinin HEG tanısındaki değerini ölçmek için Receiver operating characteristic (ROC) eğrileri çizildi Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

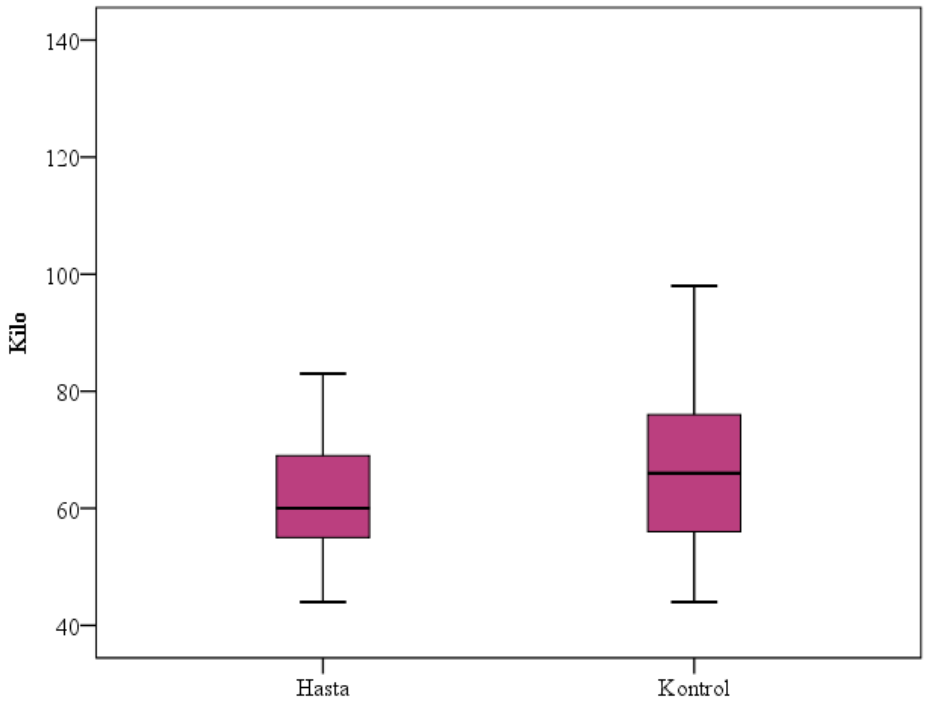
4.BULGULAR

Çalışmaya 85 hasta ve 85 kontrol olmak üzere toplam 170 kadın dahil edilmiştir. Hasta grubunda olanların yaş ortancası 25,00 (18,00-43,00) iken kontrol grubunda olanların yaş ortancası 26,00 (18,00-44,00) olup aralarında anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,403). Hasta grubunda olanların kilosu kontrol grubunda olanların kilosundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p=0,025). Gruplar arasında boy (p=0,244) ve VKİ (p=0,067) açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 6, Şekil 8).

Tablo 6: Grupların yaş ve antropometrik özelliklerin karşılaştırılması

	Hasta (n=85)	**Kontrol (n=85)**	p*
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
Yaş	25,00 (18,00-43,00)	26,00 (18,00-44,00)	0,403
Boy	161,00 (150,00-176,00)	163,00 (153,00-176,00)	0,244
Kilo	60,00 (44,00-98,00)	66,00 (44,00-127,00)	**0,025**
VKİ	23,31 (15,37-36,00)	24,98 (16,77-48,05)	0,067

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.



Şekil 8: Grupların kilolarının karşılaştırılması

Gruplar arasında gravide (p=0,132), parite (p=0,252), abortus (p=0,443) sayısı ve gebelik haftası (p=0,360) açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 7).

Tablo 7: Grupların obstetrik özgeçmişlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=85)	**Kontrol (n=85)**	p*
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
Gravide	2,00 (1,00-8,00)	2,00 (1,00-8,00)	0,132
Parite	0,00 (0,00-5,00)	1,00 (0,00-6,00)	0,252
Abortus	0,00 (0,00-3,00)	0,00 (0,00-6,00)	0,443
Gebelik haftası	10,00 (4,00-18,00)	9,00 (4,00-14,00)	0,360

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Gruplar arasında AST (p=0,086) ve ALT (p=0,717) açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 8).

Tablo 8: Grupların AST ve ALT değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=85)	**Kontrol (n=85)**	p*
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
AST	17,00 (8,00-78,00)	16,00 (10,00-35,00)	0,086
ALT	14,00 (5,00-83,00)	13,00 (6,00-97,00)	0,717

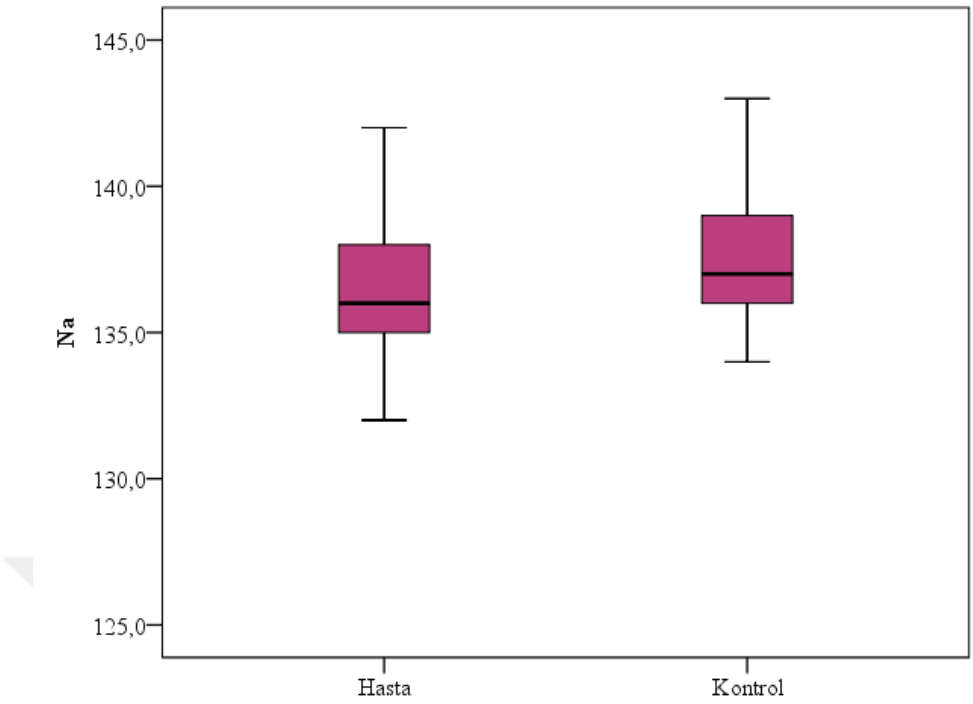
*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hasta grubunda olanların Na değeri kontrol grubunda olanların değerinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p=0,001). Gruplar arasında K açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,260)(Tablo 9, Şekil 9).

Tablo 9: Grupların Na ve K değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=85)	**Kontrol (n=85)**	p*
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
Na	136,00 (128,00-142,00)	137,00 (134,00-143,00)	**0,001**
K	4,00 (2,60-5,10)	4,00 (3,50-4,80)	0,260

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.



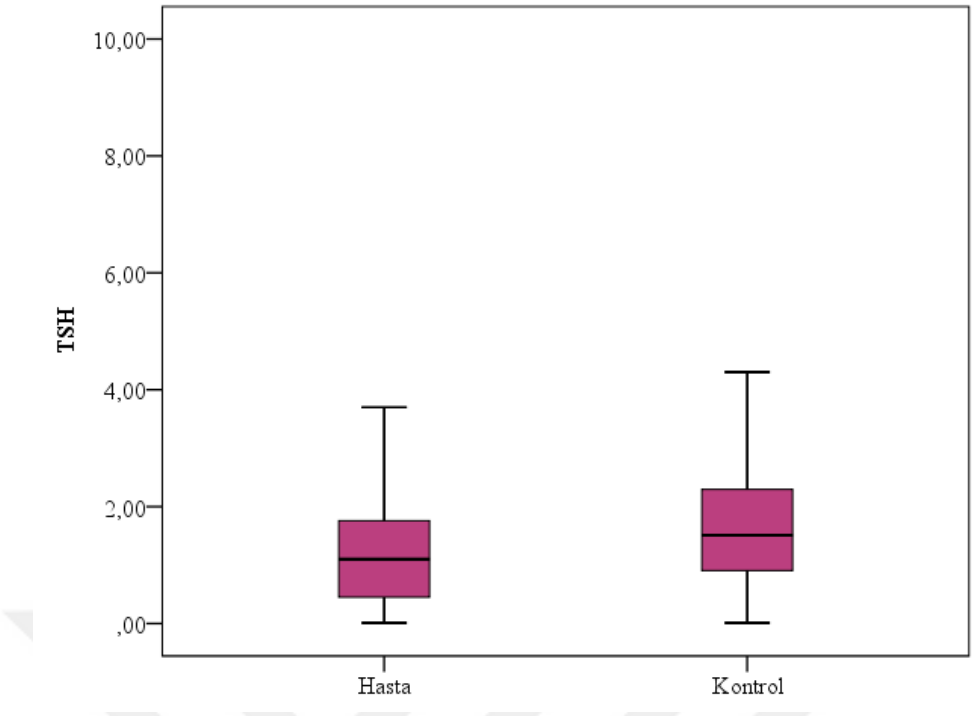
Şekil 9: Grupların Na değerlerinin karşılaştırılması

Hasta grubunda olanların TSH değeri kontrol grubunda olanların değerinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p=0,001)(Tablo 10, Şekil 10).

Tablo 10: Grupların TSH değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=85)	**Kontrol (n=85)**	p*
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
TSH	1,10 (0,01-8,25)	1,51 (0,01-5,70)	**0,001**

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.



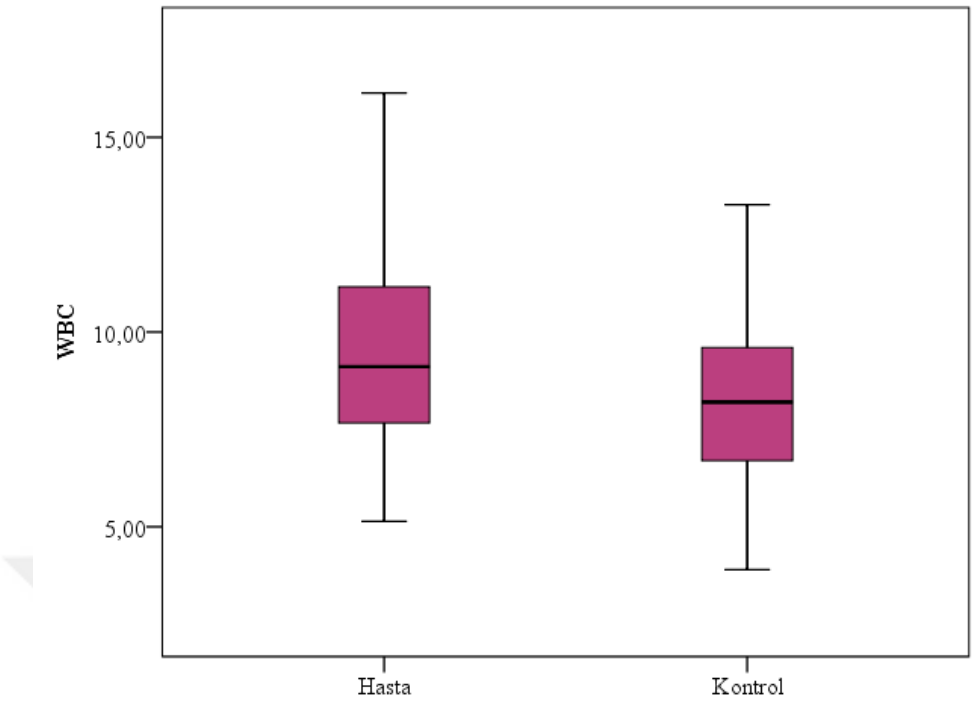
Şekil 10: Grupların TSH değerlerinin karşılaştırılması

Hasta grubunda olanların WBC (p=0,001), NE% (p=0,014) ve NE# (p=0,001) değeri kontrol grubunda olanların değerinden anlamlı şekilde yüksek; LY% (p=0,011) ve EO% (p=0,033) değeri ise anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Gruplar arasında diğer hemogram parametreleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0,05)(Tablo 11, Şekil 11-15).

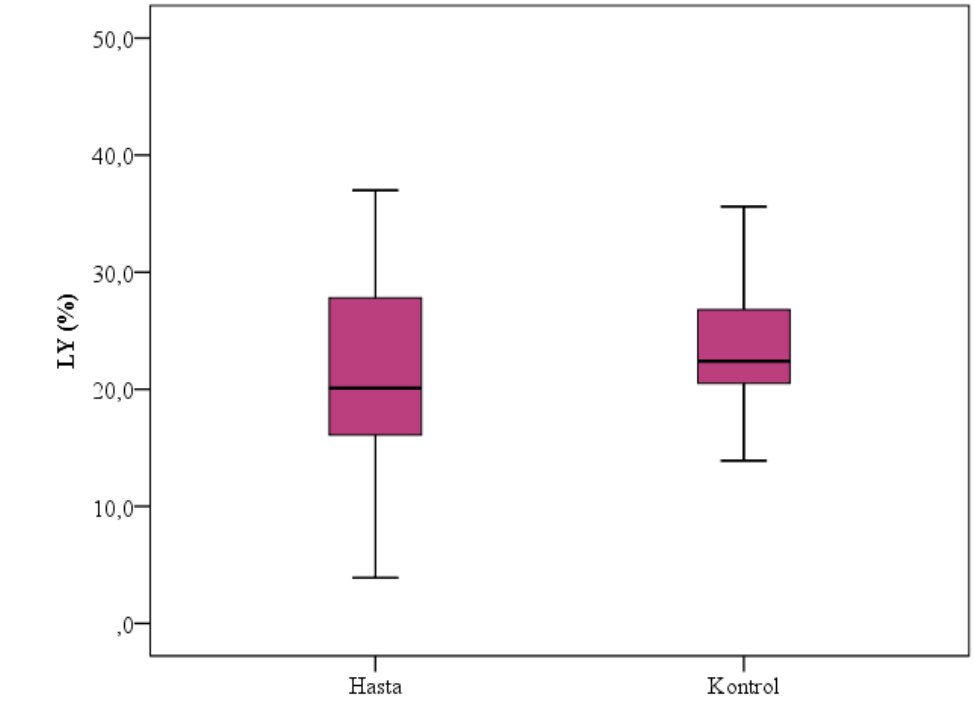
Tablo 11: Grupların hemogram değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=85)	**Kontrol (n=85)**	p*
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
WBC	9,11 (5,14-16,14)	8,20 (3,90-14,20)	**0,001**
RBC	4,50 (3,78-5,51)	4,60 (3,70-5,90)	0,374
PLT	260,00 (112,00-435,00)	256,00 (128,00-367,00)	0,375
MPV	10,60 (9,00-13,30)	10,60 (8,50-13,60)	0,622
HB	12,90 (9,60-15,10)	13,10 (10,30-15,30)	0,338
HCT	38,00 (32,30-46,00)	38,70 (31,10-43,70)	0,588
MCV	85,80 (70,10-96,00)	84,50 (62,30-94,70)	0,624
MCH	28,50 (16,00-32,00)	28,80 (18,40-33,90)	0,397
MCHC	33,40 (29,70-36,30)	33,80 (28,10-35,90)	0,069
LY%	20,10 (3,90-47,00)	22,40 (9,60-35,60)	**0,011**
NE%	72,60 (43,00-94,20)	70,00 (52,50-84,20)	**0,014**
MO%	6,40 (1,00-11,20)	6,20 (3,90-13,60)	0,758
BA%	0,20 (0,00-1,10)	0,20 (0,00-1,10)	0,295
EO%	0,80 (0,00-3,20)	0,90 (0,00-6,50)	**0,033**
LY#	1,95 (0,27-4,00)	1,72 (0,89-4,90)	0,569
NE#	6,86 (2,86-13,30)	5,56 (2,05-9,70)	**0,001**
MO#	0,54 (0,09-8,70)	0,49 (0,01-1,00)	0,055
BA#	0,02 (0,00-0,20)	0,01 (0,00-0,30)	0,111
EO#	0,07 (0,00-0,23)	0,07 (0,00-0,60)	0,087

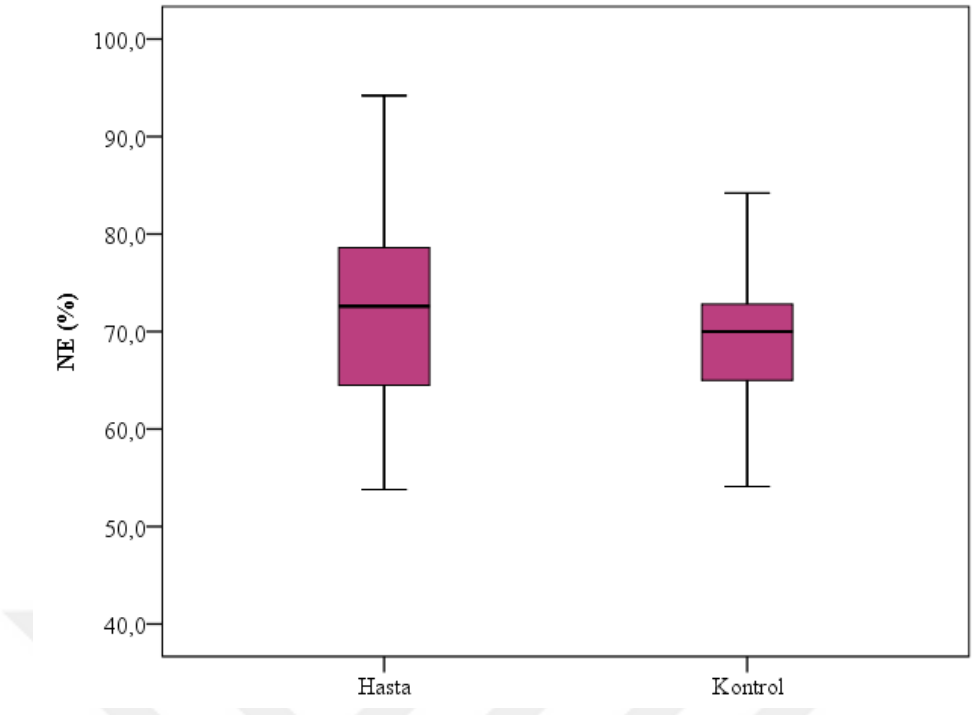
*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.



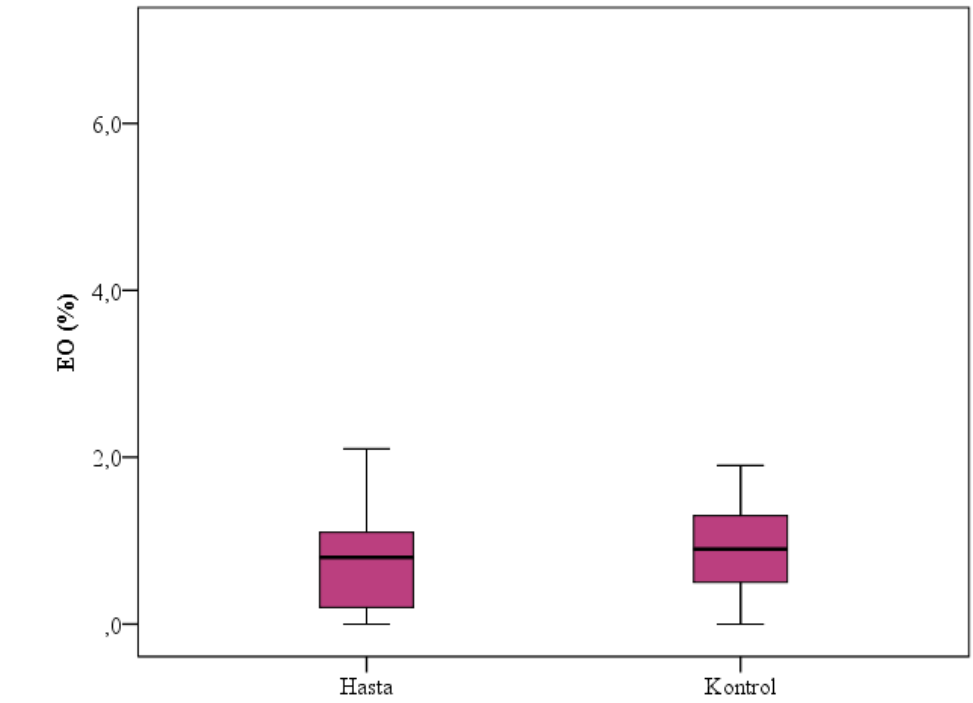
Şekil 11: Grupların WBC değerlerinin karşılaştırılması



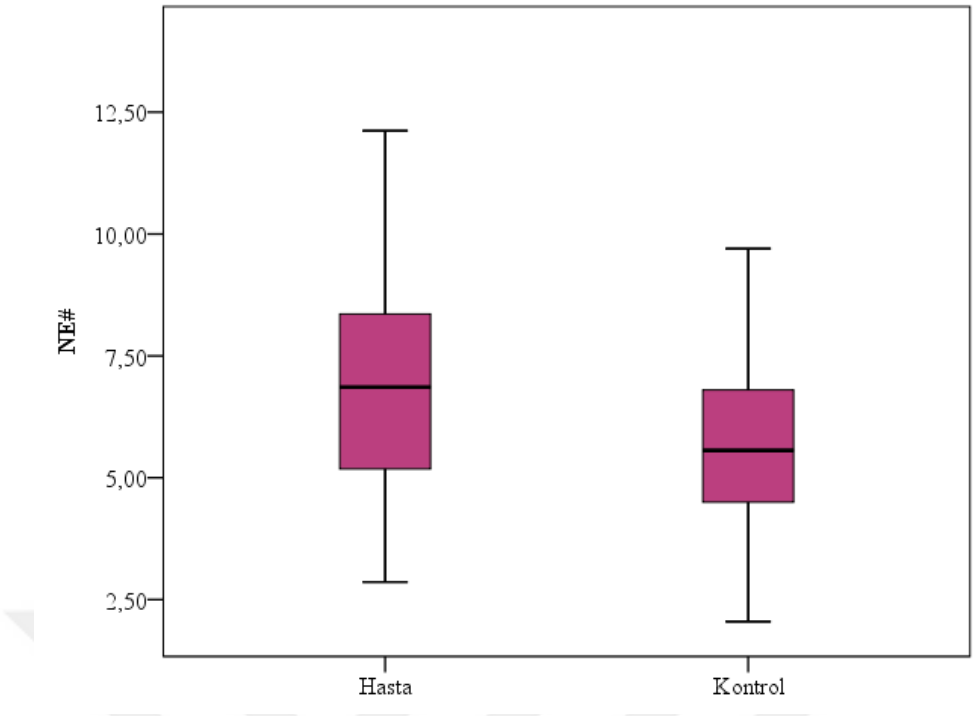
Şekil 12: Grupların LY (%) değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 13: Grupların NE (%) değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 14: Grupların EO (%) değerlerinin karşılaştırılması



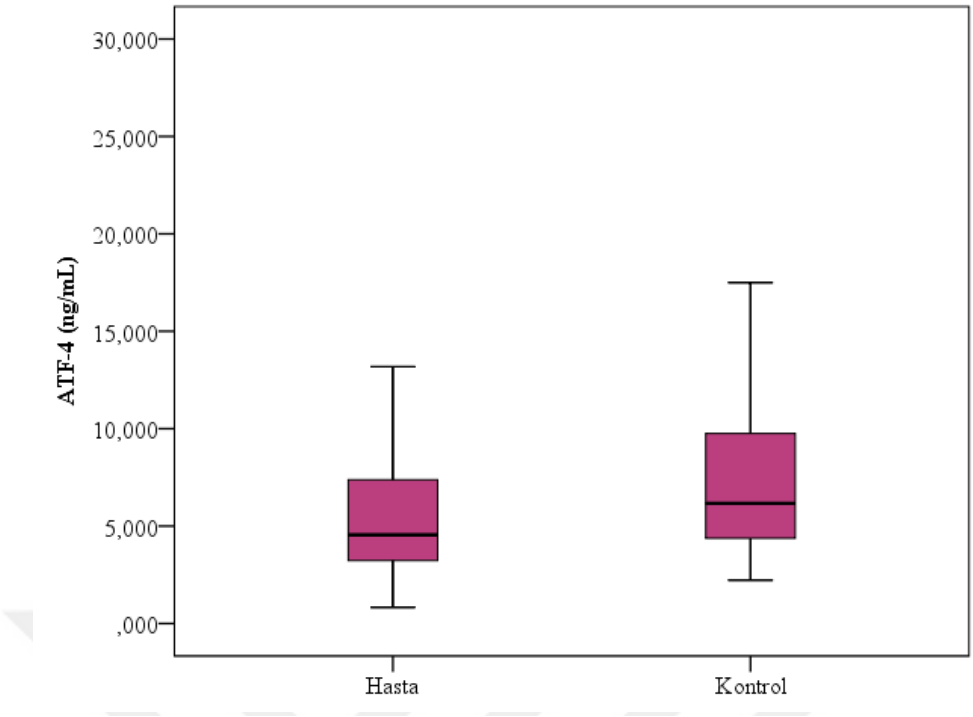
Şekil 15: Grupların NE # değerlerinin karşılaştırılması

Hasta grubunda olanların ATF-4 değeri kontrol grubunda olanların değerinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p=0,002). Gruplar arasında PERK değeri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,965)(Tablo 12, Şekil 16).

Tablo 12: Grupların ER stres belirteçlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=85)	**Kontrol (n=85)**	p*
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
ATF-4 (ng/mL)	4,55 (0,82-42,86)	6,16 (2,23-29,27)	**0,002**
PERK (ng/mL)	3,73 (0,16-15,37)	3,29 (0,67-19,36)	0,965

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.



Şekil 16: Grupların ATF-4 değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar arasında kan grupları açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,665)(Tablo 13).

Tablo 13: Grupların kan gruplarının karşılaştırılması

	Hasta (n=85)		**Kontrol (n=85)**		**p***
	n	%	n	%	
0RH-	2	2,4	3	3,5	0,665
0RH+	25	29,4	25	29,4	
ABRH-	1	1,2	1	1,2	
ABRH+	7	8,2	3	3,5	
ARH-	4	4,7	5	5,9	
ARH+	28	32,9	37	43,5	
BRH-	2	2,4	1	1,2	
BRH+	16	18,8	10	11,8	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

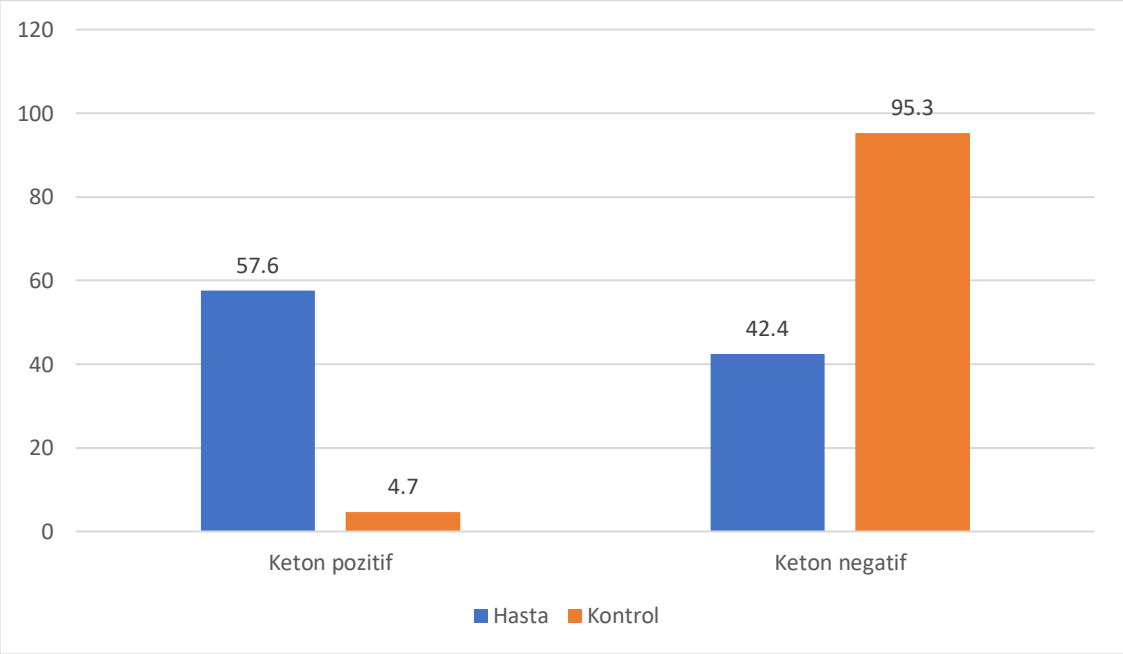
Hasta grubunda keton pozitifliği oranı (%57,6) kontrol grubunda olanların keton pozitiflik oranından (%4,7) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,001). Hasta grubunda olanların %45,9'unda, kontrol grubunda olanların %56,5'inde lökosit

pozitifliği görülmüş olup aralarında anlamlı farklılık yoktur (p=0,167). Hasta grubunda olanların %60'ında, kontrol grubunda olanların %71,8'inde bakteri pozitifliği görülmüş olup aralarında anlamlı farklılık yoktur (p=0,106)(Tablo 14, Şekil 17).

Tablo 14: Grupların idrar analizi sonuçlarının karşılaştırılması

		Hasta (n=85)		**Kontrol (n=85)**		**p***
		n	%	n	%	
Keton pozitifliği	Pozitif	49	57,6	4	4,7	**<0,001**
	Negatif	36	42,4	81	95,3	
Lökosit pozitifliği	Pozitif	39	45,9	48	56,5	0,167
	Negatif	46	54,1	37	43,5	
Bakteri pozitifliği	Pozitif	51	60,0	61	71,8	0,106
	Negatif	34	40,0	24	28,2	

*Kikare analizi uygulanmıştır.



Şekil 17: Grupların keton pozitifliklerinin karşılaştırılması

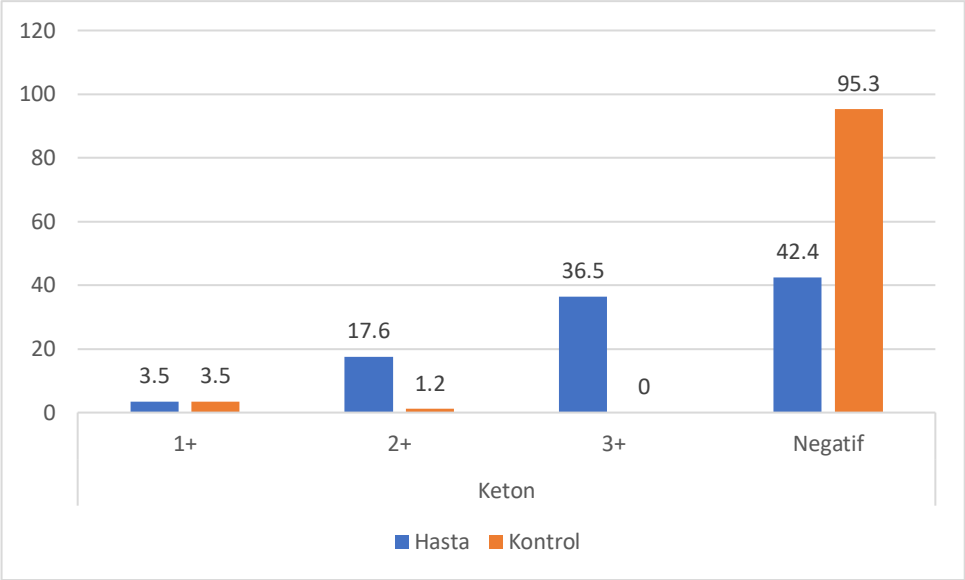
Hasta grubunda bulunanların %3,5'inde keton 1 pozitiflik, %17,6'sında keton 2 pozitiflik, %36,5'inde keton 3 pozitiflik varken %42,4'ü negatiftir. Kontrol grubunda bulunanların %3,5'inde keton 1 pozitiflik, %1,2'sinde keton 2 pozitiflik varken %95,3'ü negatiftir. Gruplar arasında keton açısından anlamlı farklılık vardır

(p<0,001). Hasta grubunda bulunanların %15,3'ünde lökosit 1 pozitiflik, %12,9'unda lökosit 2 pozitiflik, %17,6'sında lökosit 3 pozitiflik varken %54,1'i negatiftir. Kontrol grubunda bulunanların %21,2'sinde lökosit 1 pozitiflik, %15,3'ünde lökosit 2 pozitiflik, %20'sinde lökosit 3 pozitiflik varken %43,5'i negatiftir. Gruplar arasında lökosit açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,557). Hasta grubunda bulunanların %12,9'unda bakteri 1 pozitiflik, %5,9'unda bakteri 2 pozitiflik, %27,1'inde bakteri 3 pozitiflik, %2,4'ünde bakteri 4 pozitiflik ve %11,8'inde eser miktarda bakteri varken %40'ı negatiftir. Kontrol grubunda bulunanların %21,2'sinde bakteri 1 pozitiflik, %18,8'inde bakteri 2 pozitiflik, %17,6'sında bakteri 3 pozitiflik, %1,2'sinde bakteri 4 pozitiflik ve %12,9'unda eser miktarda bakteri varken %28,2'si negatiftir. Gruplar arasında bakteri açısından anlamlı farklılık vardır (p=0,047)(Tablo 15, Şekil 18, 19).

Tablo 15: Grupların idrar analizi sonuçlarının karşılaştırılması

		Hasta (n=85)		**Kontrol (n=85)**		**p***
		n	%	n	%	
Keton	1+	3	3,5	3	3,5	**<0,001**
	2+	15	17,6	1	1,2	
	3+	31	36,5	0	,0	
	Negatif	36	42,4	81	95,3	
Lökosit	1+	13	15,3	18	21,2	0,557
	2+	11	12,9	13	15,3	
	3+	15	17,6	17	20,0	
	Negatif	46	54,1	37	43,5	
Bakteri	1+	11	12,9	18	21,2	**0,047**
	2+	5	5,9	16	18,8	
	3+	23	27,1	15	17,6	
	4+	2	2,4	1	1,2	
	Eser	10	11,8	11	12,9	
	Negatif	34	40,0	24	28,2	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

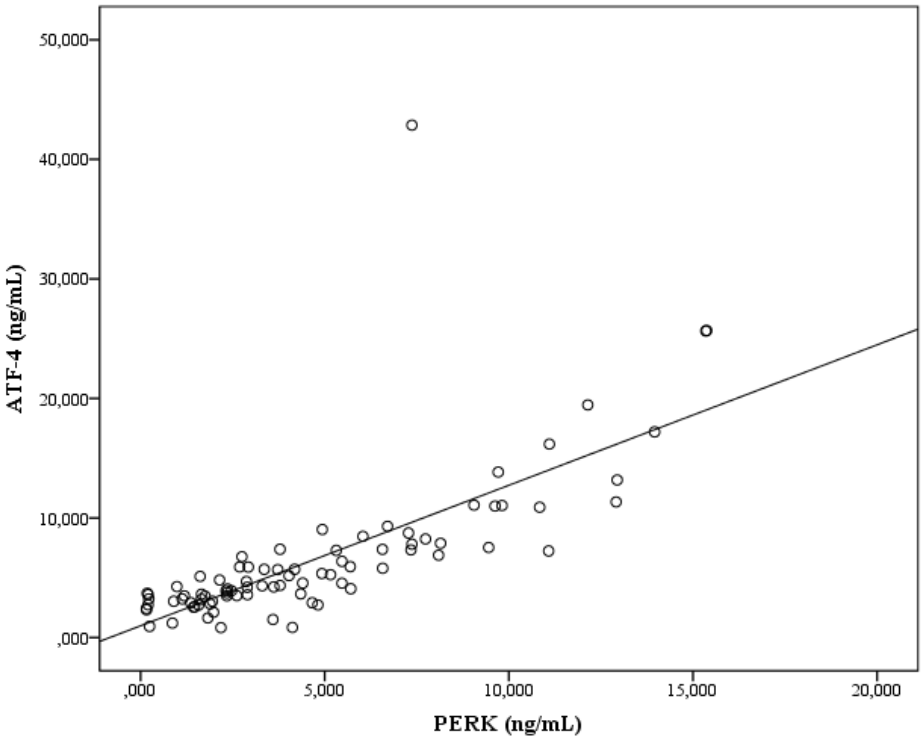


Şekil 18: Grupların keton pozitifliklerinin karşılaştırılması

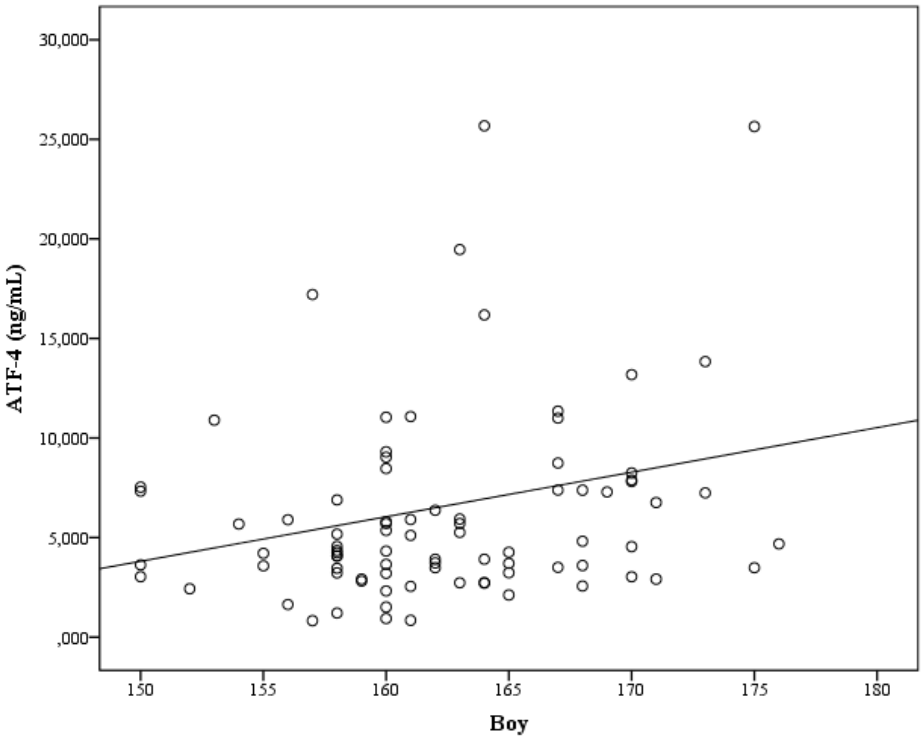
Hasta grubunda ATF-4 değeri ile PERK değeri ve boy arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon görülmüştür (Tablo 16, Şekil 20, 21).

Tablo 16: Hasta grubunda ATF- ve PERK değerinin korelasyonu

n=85	ATF-4 (ng/mL)		PERK (ng/mL)	
	r	p	r	p
PERK (ng/mL)	**,837**	**,000**		
Gravide	,012	,914	-,007	,951
Parite	,029	,795	,016	,888
Abortus	-,083	,448	-,068	,534
Gebelik haftası	-,184	,092	-,146	,183
Yaş	,072	,515	,117	,286
Boy	**,229**	**,035**	,121	,270
Kilo	,031	,782	,006	,954
VKİ	-,053	,630	-,038	,733
AST	,152	,165	,179	,101
ALT	,092	,403	,064	,561
NA	,112	,307	,160	,143
K	,063	,565	,100	,363
WBC	-,069	,532	-,089	,419
RBC	-,021	,850	,080	,467
PLT	-,083	,449	-,099	,367
MPV	,144	,187	,049	,656
HB	-,014	,902	,119	,279
HCT	,001	,996	,101	,359
MCV	,010	,929	,013	,908
MCH	-,021	,845	,029	,793
MCHC	-,015	,891	,052	,639
LY%	,085	,439	,059	,592
NE%	-,118	,281	-,094	,390
MO%	,100	,361	,104	,342
BA%	,130	,235	,122	,265
EO%	,063	,567	,035	,750
LY#	,074	,502	,022	,843
NE#	-,072	,515	-,082	,458
MO#	,090	,414	,056	,613
BA#	,107	,332	,083	,451
EO#	,073	,505	,035	,749
TSH	,169	,128	,160	,152



Şekil19:ATF-4 ile PERK değerinin korelasyonu



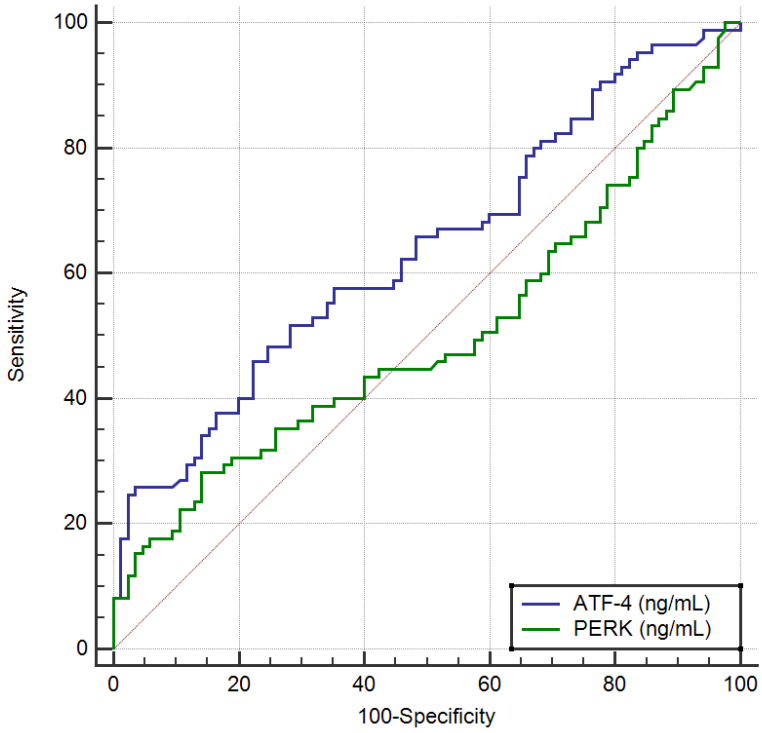
Şekil 20:ATF-4 ile boy değerinin korelasyonu

ATF-4 ve PERK değerlerinin HEG varlığını predikte edebilmeleri ROC analizi ile araştırılmış ve cut-off değerleri belirlenmiştir. ATF-4 için 4,263 değeri cut-off olarak alındığında %45,9 sensitivite, %77,6 spesifite saptanmış ve iyi bir belirleyici

olduğu görülmüştür. PERK için 1,98 değeri cut-off olarak alındığında %28,2 sensitivite, %85,9 spesifite saptanmış ve kötü bir belirleyici olduğu görülmüştür (Tablo 17, Şekil 22).

Tablo 17: Ölçülen parametrelerin HEG tanısını belirlemedeki spesifite ve sensitiviteleri

	Alan	p	%95 güven aralığı		Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
			Alt sınır	Üst sınır				
ATF-4 ≤4,263	0,638	**0,001**	0,561	0,710	45,9	77,6	67,2	58,9
PERK ≤1,98	0,502	0,966	0,424	0,579	28,2	85,9	66,7	54,5



Şekil 21:HEG tanısı için ATF-4 ve PERK değerinin ROC Eğrisi

Hasta grubunda gebelik hastası grubuna (p=0,097), keton pozitifliğine (p=0,282) ve keton durumuna (p=0,451) göre ATF-4 açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 18).

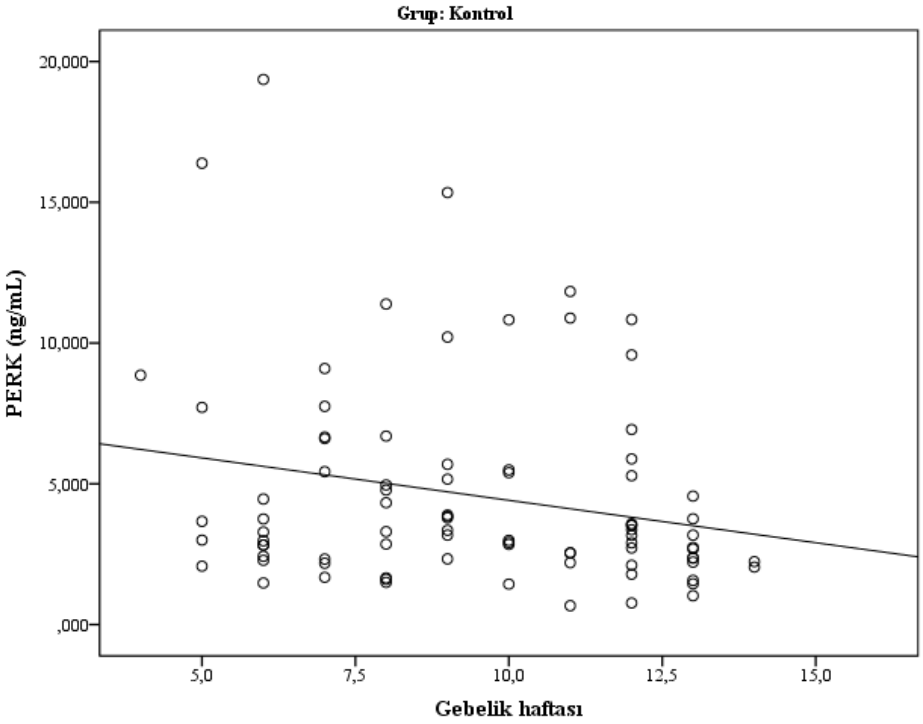
Tablo 18: Hasta grubunda gebelik haftası ve keton durumuna göre ATF-4 değerinin karşılaştırılması

		ATF-4 (ng/mL)	**p***
		Ortanca (min-maks)	
Gebelik haftası grubu	<10 hf	5,53 (,82-42,86)	0,097
	≥10 hf	4,24 (,84-25,64)	
Keton pozitifliği	Pozitif	4,26 (,82-42,86)	0,282
	Negatif	5,48 (,84-25,68)	
Keton	1+	5,68 (4,26-7,29)	0,451**
	2+	4,55 (1,51-42,86)	
	3+	3,91 (,82-19,46)	
	Negatif	5,48 (,84-25,68)	

Hasta grubunda gebelik haftası ile ATF-4, PERK ve Na arasında anlamlı korelasyon görülmemiştir. Kontrol grubunda gebelik haftası ile PERK arasında negatif yönde anlamlı korelasyon vardır (Tablo 19, Şekil 23).

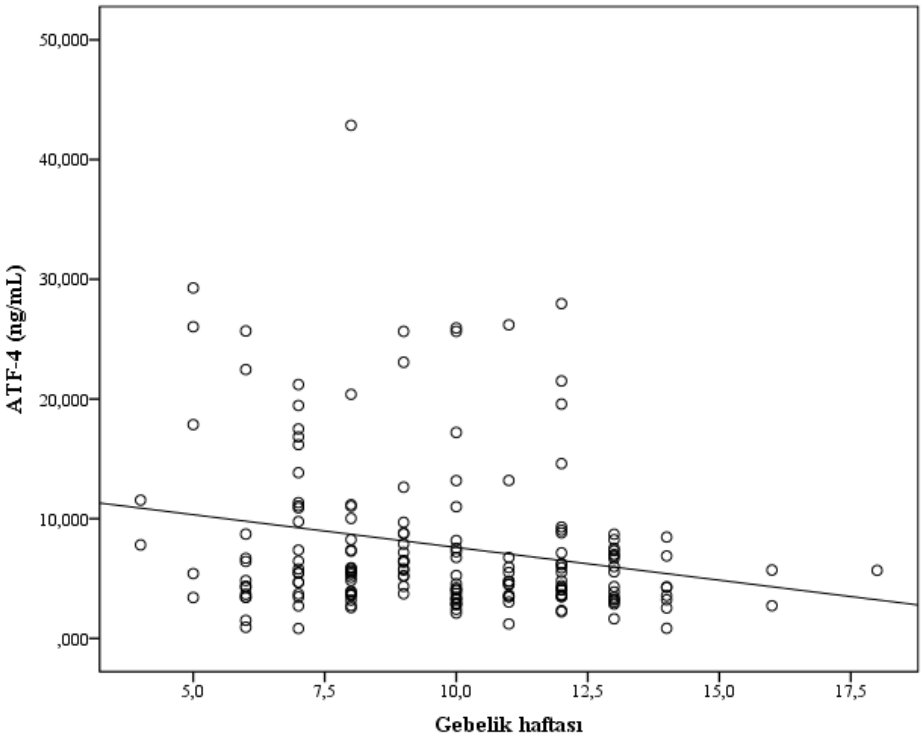
Tablo 19: Hasta ve kontrol gruplarında gebelik haftası ile ATF-4, PERK ve Na korelasyonu

		Hasta grubu	Kontrol grubu
		Gebelik haftası	Gebelik haftası
ATF-4 (ng/mL)	r	-0,184	-0,187
	p	0,092	0,086
PERK (ng/mL)	r	-0,146	**-0,225***
	p	0,183	**0,039**
NA	r	0,092	0,054
	p	0,402	0,624

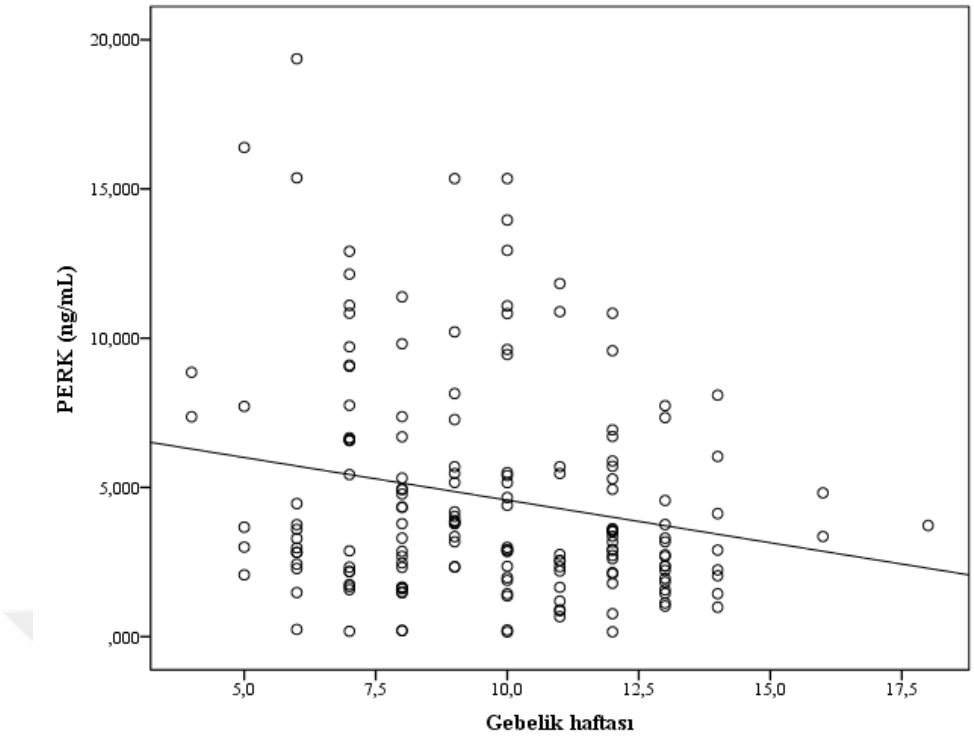


Şekil 22: Kontrol grubunda gebelik haftası ile PERK korelasyonu

Yapılan korelasyon analizine göre gruplar bütününde gebelik haftası ile ATF-4 (r=-0,202; p=0,008) ve PERK (r=-0,167; p=0,029) arasında negatif yönde anlamlı korelasyon görülmüştür (Şekil 24, 25).



Şekil 19: Gebelik haftası ile ATF-4 korelasyonu



Şekil 24: Gebelik haftası ile PERK korelasyonu

5. TARTIŞMA

HEG, gebelik sırasında nadir görülen ancak şiddetli bulantı ve kusma ile karakterize edilen bir durumdur. Bu şiddetli bulantı kusmanın hem gebelerin sosyal hayatını çok olumsuz etkilemesi hem de erken gebelik döneminde hastane yatış endikasyonlarının çoğunluğunu oluşturması HEG ile ilgili yapılan çalışmalarda kaydedilen gelişmelerin çok kıymetli olduğunu ortaya koymaktadır. Etiyolojisi tam olarak açıklanamamış olan bu durum, hormonal, genetik, metabolik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklanıyor olabilir. Bu bağlamda, son yıllarda hücresel stresin HEG patofizyolojisindeki rolü araştırılmaya başlanmıştır (124).ER stresi hücresel stresi gösteren parametrelerden biri olup, hücrelerde protein katlama ve salgılama mekanizmalarındaki bozukluklara yanıt olarak ortaya çıkar ve hücresel homeostazın bozulmasına yol açabilir. Bu stres yanıtı, adaptif bir mekanizma olan UPR yolu ile düzenlenir.

Mevcut literatürde, HEG ile ER stresi arasındaki doğrudan ilişkiyi inceleyen spesifik bir çalışma bulunmaması, bu konuda yapılan ilk çalışma olması bizim çalışmamızı kıymetli kılmaktadır.

Literatürde bu konu ile ilgili doğrudan bir çalışma olmasa da 2014 yılında Yiming Li ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada CHOP'un besin tükenmesi durumlarında, özellikle glikoz yoksunluğu ve amino asit açlığıyla indüklendiği gösterilmiştir (125). Literatürde, lösin açlığı gibi koşullarda ATF4 ekspresyonunun arttığı ve ER stres yoluyla CHOP'un ekspresyonunda önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir (126). Bu mekanizmalar üzerine yapılan çalışmalar, ATF4'ün ER stresi ve amino asit yanıt elemanlarıyla ilişkisini anlamada kritik bir katkı sağlamıştır. Bu çalışmamızda ER stresinin HEG ile ilişkisinin, hem metabolik hem de moleküler mekanizmalar üzerinden çalışmaya değer bir alan olabileceğini, ATF4 ve PERK'in bu bağlamdaki düzeylerinin incelenmesinin önemli bir bilimsel katkı sağlayabileceğini düşünerek ER stres yolaklarından biri olan PERK ve onun downstream düzenleyicisi ATF4 düzeylerini HEG vakalarında ve sağlıklı gebelerde karşılaştırdık. PERK-ATF4 yolunun HEG'in moleküler patofizyolojisine olan potansiyel katkısını değerlendirdik. Bulgular, HEG ve kontrol grupları arasında belirgin farklar olduğunu ortaya koymuş ve HEG patofizyolojisinin ve potansiyel tanısal yaklaşımlarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamıştır.

ER, protein sentezi, katlanması ve hücresel metabolizmanın düzenlenmesinde

önemli bir role sahiptir. Ancak, hücre içi dengenin bozulduğu durumlarda yanlış katlanmış proteinlerin birikmesi ER stresine yol açar. Hücreler bu stresi azaltmak için UPR adı verilen bir mekanizmayı devreye sokar. UPR'nin temel bileşenleri arasında IRE1, PERK ve ATF6 yer alır. Bu mekanizmalar, hücresel stresin derecesine bağlı olarak adaptif ya da apoptotik süreçleri tetikleyebilir (127).

PERK, ER stresinin erken evresinde aktifleşir ve eIF2α'yı fosforile ederek genel protein sentezini azaltır. Bunun yanı sıra, ATF4 gibi spesifik transkripsiyon faktörlerinin üretimini artırır. ATF4, stres koşullarında adaptasyonu kolaylaştırmak için antioksidan yanıt ve amino asit metabolizmasını düzenleyen genlerin ekspresyonunu artırır (128).

Gebelikle ilgili yapılan çalışmalarda; obstetrik patolojilerin çoğunda (preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, gebeliğin intrahepatik kolestazı,gestasyonel diyabet vb.) ATF4 seviyelerinin artmış olduğu görülmüştür (124,128).

Yapılan bir çalışmada Luwei ve ark. Spontan abortusu olan hastaların koryon villus dokusunda ATF-4 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlar ve bunun hipoksi sonucu gelişen oksidatif strese bağlı PERK-eIF2a-ATF4-CHOP yolunun tetiklenmesi ve CHOP yukarı regülasyonuna neden olmasına bağlamışlardır (129).

Çalışmamızda, hasta grubunda ATF-4 seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Bu farklılık, HEG'e özgü metabolik yolların veya adaptif mekanizmaların varlığını düşündürmektedir. HEG'de hormonal ve metabolik değişimlerin yanı sıra oksidatif stresin de önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Artan hCG'nin, tiroid hormonları üzerindeki etkileri ve inflamatuar süreçlerin tetiklenmesi, hücresel stres yanıtını artırabilir. Çalışmamızda ATF4 seviyelerinin HEG grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olması ($p=0,002$), bu süreçlerin adaptif bir yanıt yerine disfonksiyonel bir stres yanıtını tetiklediğini düşündürmektedir (130,131).

ER, protein katlanmasının yanı sıra hücresel homeostazın korunmasında önemli bir rol oynar. Ancak ER stresinin şiddetli veya kronik olduğu durumlarda, bu sistemin adaptif kapasitesi aşılır ve patolojik sonuçlar ortaya çıkabilir. ER stresine yanıt olarak, PERK yolağı aktifleşir ve eIF2α'nın fosforilasyonu yoluyla genel protein sentezini baskılarken ATF4 üretimini artırır. ATF4, stres koşullarına adaptasyonu destekleyen genlerin ekspresyonunu düzenler. Ancak, uzun süreli ve yoğun ER stresi altında ATF4 üretimi tükenebilir ve bu durum, adaptif mekanizmaların başarısızlığına

işaret eder (128).

Çalışmamızda ATF4 seviyelerinin HEG grubunda düşük bulunması (p=0,002), ER stresinin başlangıçta adaptif bir yanıt oluşturduğunu ancak bu yanıtın devam eden hücresel stresle birlikte sürdürülemediğini göstermektedir. ER stresinin aşırı aktivasyonu, ATF4 üretiminin tüketilmesine yol açabilir ve bu durum inflamatuar yanıtların şiddetlenmesi ve oksidatif stresin artmasıyla sonuçlanabilir (127).

PERK seviyelerindeki anlamlı bir farklılık bulunmaması, ER stres belirteçlerinin HEG'de homojen bir şekilde etkilenmediğini öne süren sınırlı verilerle uyumludur (127). PERK'in HEG grubunda anlamlı bir değişiklik göstermemesi (p=0,965), ER stresinin tüm bileşenlerinin eşit derecede etkilenmediğini göstermektedir. Bununla birlikte, literatürde PERK ve ATF4'ün gebelikle ilişkili inflamatuar süreçlerdeki farklı rolleri olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur (128,132).

PERK ve ATF4, ER stres yanıtında birbirleriyle ilişkili olmasına rağmen farklı mekanizmalarla düzenlenebilen bağımsız bileşenlerdir. PERK, ER stresine yanıt olarak eIF2α'yı fosforile ederek protein sentezini baskılar ve ATF4 üretimini artırır. Ancak, PERK aktivasyonu, ATF4'ün uzun vadeli sürdürülebilirliğini garanti etmez (128).ATF4'ün ekspresyonu, mRNA stabilitesi, translasyonel düzenleme ve proteazomal yıkım gibi faktörlerle etkilenir (133).HEG hastalarında, PERK'in aktivasyonu ATF4 seviyelerinin başlangıçta artmasına neden olabilirken, uzayan stres koşulları ve enerji dengesizlikleri, ATF4 tükenmesine yol açabilir. Bu farklılık, HEG grubunda ATF4 ve PERK seviyelerinin bağımsız olarak değişmesinin bir nedeni olabilir. PERK, ER üzerindeki yükü azaltmak için uzun süreli aktive kalabilirken, ATF4'ün adaptif yanıtları sağlayacak kadar sürdürülebilirliği azalabilir. Bu durum, HEG'deki inflamasyon ve oksidatif stresin kronikleşmesiyle daha belirgin hale gelebilir

ATF4, ER stresine yanıt olarak PERK yoluyla sentezlenen bir transkripsiyon faktörüdür. ATF4'ün mRNA stabilitesi, hücresel stres koşullarında adaptif yanıtı sürdürmek için kritik öneme sahiptir. Ancak, HEG hastalarında uzamış ve şiddetli ER stresinin ATF4 mRNA stabilitesini olumsuz etkileyebileceği ve böylece ATF4 seviyelerinin azalmasına yol açabileceği düşünülmektedir (128).

Bu durum, ATF4'ün pro-adaptif yanıtlarındaki yetersizlik ile apoptoz ve hücresel disfonksiyonun artmasına katkıda bulunabilir (133).

HEG hastalarında artmış oksidatif stres ve inflamatuar yanıtlar, ATF4 mRNA

stabilitesinin azalmasına neden olabilecek faktörler arasında yer alır. Örneğin, reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi, mRNA parçalanmasını hızlandırarak ATF4 seviyelerinin sürdürülebilirliğini zorlaştırabilir (128,133). Bunun yanı sıra, stres granüllerinin artışı ve translasyonel durma mekanizmaları, ATF4'ün hücresel stres yanıtlarını düzenlemedeki etkinliğini sınırlandırabilir (130).

HEG'de görülen şiddetli bulantı ve kusma, sıklıkla dehidrasyon ve elektrolit dengesizliklerine yol açar. Özellikle sodyum, potasyum ve klor seviyelerindeki değişiklikler, hücresel metabolizma ve stres yanıtlarında önemli bir rol oynayabilir. Elektrolit dengesizliği, ER homeostazını bozarak ER stresini artırabilir ve bunun sonucunda PERK yolağı aktive olabilir. Çalışmamızda da HEG grubunda sodyum seviyelerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu (p= 0,001), HEG grubunda PERK seviyelerinin daha yüksek olduğu ancak bunun istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı olmadığı görüldü.

Çalışmamızda, gebelik haftası arttıkça ATF4 ve PERK seviyelerinin azaldığı görülmüştür. Bu durum, ER stres yanıtlarının gebeliğin ilerleyen dönemlerinde değişen metabolik ihtiyaçlara ve hormonal adaptasyonlara yanıt olarak farklılaştığını göstermektedir. Gebelik ilerledikçe, hücresel enerji talebi artar ve bu durum ER üzerindeki yükü artırarak stres yanıtlarını etkileyebilir (128). Bunun yanı sıra, artan hCG seviyeleri ve plasenta gelişimi sırasında metabolik değişimler, PERK ve ATF4 yollarının regülasyonunda önemli rol oynayabilir (130).

ATF4, ER stresine yanıt olarak adaptif süreçleri başlatan bir transkripsiyon faktörü olsa da, uzun süreli stres koşullarında mRNA stabilitesinde azalma ve translasyonel baskı gibi mekanizmalar nedeniyle tükenebilir (133).

Khalili ve arkadaşlarının yaptığı bir meta- analizde HEG hastalarında TSH seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır (134). Çalışmamızda HEG grubunda TSH seviyelerinin düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, ATF4 ve PERK aktivitesindeki değişimlerle ilişkili olabilir. TSH düzeylerinin azalması, tiroid disfonksiyonu ve artan hCG seviyeleri ile bağlantılıdır. Yüksek hCG seviyeleri, tiroid hormonlarının artmasına yol açarak negatif geri bildirim mekanizması ile TSH seviyelerini düşürebilir (130,131).

Tiroid hormonlarının metabolik hızı artırarak ER üzerindeki yükü artırdığı ve bu durumun PERK yolağını aktive ederek ATF4 seviyelerinde geçici bir artışa neden olabileceği öne sürülmektedir. Bununla birlikte, uzun süreli ER stresi ve tiroid hormonlarının etkisi, ATF4'ün tükenmesine yol açabilir. ER stresinin kronikleşmesi,

adaptif yanıtların yerini pro-apoptotik yanıtların almasına neden olabilir. Bu mekanizma, HEG'deki düşük TSH seviyeleri ile ATF4 tükenmesi arasındaki potansiyel ilişkiyi açıklayabilir (133).

Yılmaz ve arkadaşlarının HEG'de oksidatif stres durumu değerlendirdiği bir çalışmada, 6-10 haftalık gebelik haftasındaki kadınlar arasında, TAS (total antioksidan statü) düzeyleri HEG'de kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ancak gebeliğin 11. haftasından sonra bu fark görülmemiştir. Bu nedenle, erken gebelik döneminde HEG'li hastalarda artmış oksidatif stresin, yüksek hCG seviyelerinin nedeni olabileceği düşünülmüştür. Artan hCG'nin, tiroid hormonları üzerindeki etkileri ve inflamatuar süreçlerin tetiklenmesi, hücresel stres yanıtını artırabilir. Çalışmamızda ATF4 seviyelerinin HEG grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olması (p=0,002), bu süreçlerin disfonksiyonel bir stres yanıtını tetiklediğini düşündürmektedir (135).

Çalışmamızda HEG grubunda keton pozitifliğinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Keton pozitifliği, vücudun enerji ihtiyacını karşılamak için yağ asitlerini metabolize ettiğini ve bunun sonucu olarak keton cisimlerinin biriktiğini gösterir. Bu metabolik durum, ER stresini artırarak PERK yolağının aktivasyonuna yol açabilir. PERK, protein katlanma yükünü azaltmak ve hücresel enerji dengesini sağlamak için adaptif mekanizmaları başlatır (128). Keton pozitifliğinin uzun süre devam etmesi, ER üzerindeki yükün artmasına ve ATF4 seviyelerinin tükenmesine neden olabilir. ATF4'ün azalması, ER stresinin adaptif yanıtlarının yetersiz hale geldiğini ve pro-apoptotik yanıtların devreye girdiğini düşündürmektedir. Özellikle, keton pozitifliği ile ilişkilendirilen oksidatif stres ve inflamasyon, ER stres yanıtlarını daha da şiddetlendirebilir (127). ER, protein sentezi ve katlanmasının yanı sıra lipid metabolizması ve amino asit homeostazının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. Hücresel stres koşullarında ER, enerji gereksinimlerini karşılamak için yağ asitlerini mobilize eder ve bu süreç, aşırı yağ asidi oksidasyonu ve oksidatif stresle ilişkilidir (128). HEG'de artan enerji gereksinimleri ve besin yetersizliği, ER yükünü artırarak atılan yağ miktarında artışa ve amino asit dengesizliklerine yol açabilir. Atılan yağ miktarındaki artış, ER'de oksidatif stresin şiddetlenmesine neden olarak PERK aktivitesini tetikleyebilir. PERK, eIF2α'yı fosforile ederek genel protein sentezini azaltır ve ATF4 üretimini artırır. Ancak çalışmamızda ATF4 seviyelerinin HEG grubunda düşük bulunması (p=0,002), ER stres yanıtının yetersiz kaldığını ve adaptif mekanizmaların tam anlamıyla devreye giremediğini düşündürmektedir (128,132).

Amino asitlerin ER stresine yanıt olarak düzenlenmesi, özellikle serin, glisin ve sistein gibi antioksidan savunma mekanizmalarının bir parçası olan bileşenlerin rolüne dikkat çeker. HEG'de bu amino asitlerin eksikliği, ATF4 ile ilişkili adaptif yanıtların azalmasına neden olabilir (133). Ayrıca, PERK aktivitesinin sınırlı olması, bu amino asitlerin ER homeostazını desteklemedeki etkinliğini azaltabilir.

Çalışmamızda HEG grubunda beyaz kan hücresi (WBC) ve nötrofil seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum, inflamatuar yanıtların HEG patofizyolojisindeki rolüne işaret etmektedir. İnflamasyon sırasında nötrofillerin aktivasyonu, ROS üretimini artırabilir ve bu durum ER stresini şiddetlendirebilir. ER stresi, PERK yolağını aktive ederek ATF4'ün başlangıçta yükselmesine neden olur. Ancak uzayan inflamasyon ve ROS birikimi, ATF4 seviyelerinin tükenmesine yol açabilir (127).ER stres yanıtında kritik bir rol oynayan eIF2α, PERK yolağı üzerinden fosforilasyonla aktive edilen bir protein transkripsiyon faktörüdür. eIF2α'nın mutasyonları, ER stresine yanıt olarak başlatılan protein sentezinin düzenlenmesini bozabilir. Bu durum, ATF4 seviyelerinin kontrolsüz artmasına veya tükenmesine yol açarak hücresel adaptasyon mekanizmalarını olumsuz etkileyebilir (128).HEG'de eIF2α mutasyonlarının rolü henüz doğrudan araştırılmamış olsa da, bu mutasyonların hücresel enerji metabolizmasını ve inflamatuar yanıtları etkileyebileceği öne sürülmektedir (127,133).

HEG'de görülen kronik inflamasyon, oksidatif stres ve enerji dengesizlikleri, eIF2α'nın disfonksiyonel olma olasılığını artırabilir. Özellikle nötrofil ve WBC yüksekliği ile ilişkili olan inflamatuar süreçler, ER üzerindeki yükü artırarak eIF2α yolağının bozulmasına katkıda bulunabilir. Bu mekanizma, PERK yolağı üzerinden ATF4 tükenmesi ve pro-apoptotik yanıtların devreye girmesiyle sonuçlanabilir (130,131).

Nötrofil yüksekliği ve buna bağlı inflamasyon, ER stresine adaptif yanıtların başarısız olmasına ve pro-apoptotik yanıtların devreye girmesine neden olabilir. Bu süreç, HEG semptomlarının şiddetlenmesine ve metabolik bozuklukların artmasına katkıda bulunabilir. ATF4'ün azalması, ER stresinin yönetilmesini zorlaştırarak inflamatuar döngünün devamlılığını sağlayabilir (130,131).

PERK yolağı, ER stresine yanıt olarak aktive edilir ve protein katlanma yükünü hafifletmeye çalışır. HEG grubunda PERK seviyelerinin kontrol grubu ile anlamlı fark göstermemesinin birkaç potansiyel sebebi olabilir:

1. **Kompensatuar Aktivasyon Mekanizmaları:** PERK, ER stresinin erken

aşamalarında aktif hale gelir ve hücresel dengeyi sağlamak için çeşitli adaptif yanıtları başlatır. Ancak HEG hastalarında bu yolağın devam eden stres koşulları altında sabit bir aktivite seviyesinde kaldığı ve dolayısıyla kontrol grubu ile anlamlı bir fark yaratmadığı düşünülebilir. Adaptif yanıtların sınırlı olması, PERK'in uzun süreli aktivasyonunu daha dengeli bir düzeye çekmiş olabilir (128).

2. **Stresin Doz Bağımlılığı:** ER stresinin şiddeti ve süresi, PERK aktivitesinin dinamiklerini belirleyebilir. Hafif veya orta derecede ER stresinde PERK aktivasyonu stabilize olabilir, ancak şiddetli ve kronik ER stresi altında PERK seviyeleri sabit bir eşik değerinde kalabilir. Bu, HEG ve kontrol grupları arasında gözlemlenen farkın sınırlı olmasına neden olabilir (130).
3. **PERK ve ATF4 Yolağı Bağımsızlığı:** PERK yolağının aktivasyonu her zaman ATF4 seviyelerinin değişimiyle ilişkilendirilmez. ATF4 üretimi translasyonel düzenlemelere daha bağımlı olduğundan, PERK'in aktivitesi yüksek olsa bile ATF4 seviyelerinin farklılaşması mümkündür. HEG hastalarında PERK aktivitesinin devam ettiği ancak ATF4'ün sürdürülemediği bir senaryo bu durumu açıklayabilir (127).
4. **Heterojen Hücresel Yanıtlar:** PERK aktivasyonu, hücre tipine ve dokuya özgü olarak farklı yanıtlar oluşturabilir. Plasental dokular gibi HEG'da etkilenen dokularda, PERK seviyelerinin adaptif yanıtını sınırlayan diğer yolağın baskın olması veya farklı mekanizmaların devreye girmesi olasıdır.
5. **Örneklem Sayısı ve İstatistiksel Güç:** PERK seviyelerindeki farklılıklar, küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiş olabilir. PERK'in biyolojik varyabilitesi de bu durumu açıklayabilir.
6. **İnflamasyon ve Oksidatif Stresin Dengelenmesi:** HEG hastalarında artan inflamasyon ve oksidatif stres, PERK'in adaptif yanıtlarını maskeleyebilir. Bu durum, PERK'in hücresel dengeyi koruma çabalarını gölgede bırakmış olabilir (128).

Çalışmanın Güçlü Yönleri

1. **Yenilikçi Yaklaşım:** Bu çalışma, HEG'da ER stres belirteçleri olan PERK ve ATF4 seviyelerini prospektif olarak değerlendiren ilk çalışmadır. Bu durum, çalışmayı literatürdeki diğer araştırmalardan ayıran önemli bir yenilik sunmaktadır.

2. **Prospektif Tasarım:** Çalışmanın prospektif tasarımı, verilerin ileriye dönük olarak toplanmasını sağlamış ve gözlemsel hataları en aza indirerek sonuçların güvenilirliğini artırmıştır.
3. **Klinik ve Moleküler Yaklaşımın Birleştirilmesi:** Hem klinik hem de biyokimyasal parametrelerin bir arada değerlendirilmesi, HG'nin mekanizmalarını çok boyutlu bir şekilde anlamaya olanak tanımaktadır.
4. **Gebelik Haftasına Dayalı Dinamik Analiz:** Gebelik haftası ile PERK ve ATF4 seviyelerinin ilişkisinin incelenmesi, bu belirteçlerin zamanla nasıl değiştiğine dair değerli bilgiler sunmuştur.
5. **ER Stresinin Adaptif ve Maladaptif Yanıtlarının Ayrıştırılması:** Çalışma, ATF4 ve PERK'in bağımsız regülasyon mekanizmalarına ışık tutarak ER stresinin adaptif ve maladaptif yanıtlarını ayrıntılı bir şekilde analiz etmiştir.
6. **Gelecek Çalışmalar İçin Rehberlik:** Bulgular, HEG moleküler patofizyolojisinin anlaşılması için gelecekte yapılacak araştırmalara rehberlik edebilecek önemli ipuçları sunmaktadır.

Çalışmanın Sınırlamaları

1. **Tek Merkezli Tasarım:** Çalışmanın tek bir merkezde yürütülmüş olması, bulguların genelleştirilebilirliğini sınırlayabilir. Çeşitli coğrafi bölgelerdeki farklı hasta popülasyonlarının dahil edilmesiyle sonuçların daha geniş bir bağlama uygulanabilirliği sağlanabilir.
2. **Örneklem Büyüklüğü:** Çalışmanın örneklem büyüklüğü, daha küçük alt grupların değerlendirilmesinde yeterli istatistiksel güce ulaşmayı engelleyebilir. Daha büyük hasta gruplarını içeren çalışmalar, sonuçların doğruluğunu artırabilir.
3. **Uzun Dönem Klinik Sonuçların Eksikliği:** PERK ve ATF4 seviyelerinin uzun vadeli klinik sonuçlara etkisi değerlendirilmemiştir. Bu durum, belirteçlerin HEG'un uzun dönem etkileri üzerindeki rolünü açıklamayı zorlaştırmaktadır.
4. **Diğer ER Stres Yolaklarının Değerlendirilmemesi:** Çalışma, ER stres yanıtının yalnızca PERK ve ATF4 bileşenlerine odaklanmıştır. IRE1 ve ATF6 gibi diğer önemli yolağın değerlendirilmemesi, ER stresinin bütüncül bir şekilde anlaşılmasını sınırlayabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, HEG'de ER stresinin rolünü anlamak için yeni bir bakış açısı sunmaktadır. ATF4 ve PERK seviyelerindeki değişimlerin detaylı analizi, HEG'in moleküler mekanizmalarına ışık tutmuş ve bu belirteçlerin potansiyel terapötik hedefler olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermiştir. Bulgularımız, HEG'in erken tanısı ve yönetimi için ER stres belirteçlerinin izlenmesinin klinik fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu sonuçların daha geniş bir hasta popülasyonunda doğrulanması ve uzun dönem sonuçlarının incelenmesi, gelecekteki araştırmalar için önemli bir alan oluşturmaktadır. Bu bağlamda, PERK ve ATF4 arasındaki bağımsız regülasyon mekanizmalarının daha ayrıntılı incelenmesi, HEG'in yönetiminde yenilikçi tedavi yaklaşımlarına zemin hazırlayabilir.

7.KAYNAKÇA

1. Austin K, Wilson K, Saha S. Hyperemesis Gravidarum. Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr. Nisan 2019;34(2):226-41.
2. Bustos M, Venkataramanan R, Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy - What's new? Auton Neurosci. Ocak 2017;202:62-72.
3. London V, Grube S, Sherer DM, Abulafia O. Hyperemesis Gravidarum: A Review of Recent Literature. Pharmacology. 2017;100(3-4):161-71.
4. Tatar, Musa, and Tuğba Tatar. "Endoplazmik retikulum stresi ve ilişkili hastalıklar." Osmangazi Tıp Dergisi 41.3 (2018): 294-303.
5. Oakes SA, Papa FR. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology. Annu Rev Pathol. 2015;10:173-94. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104649. Epub 2014 Oct 27. PMID: 25387057; PMCID: PMC5568783.
6. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Nausea and vomiting of pregnancy: what about quality of life? Bjog. 2008;115(12):1484-93.
7. Jansen LAW, Koot MH, Van't Hooft J, Dean CR, Bossuyt PMM, Ganzevoort W, et al. The windsor definition for hyperemesis gravidarum: A multistakeholder international consensus definition. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021;266:15-22.
8. Tan A, Lowe S, Henry A. Nausea and vomiting of pregnancy: Effects on quality of life and day-to-day function. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2018;58(3):278-90.
9. Gabra A. Updates in Management of Hyperemesis Gravidarum. Crit Care Obs Gynecol. 2018;4(10.21767):2471-9803.1000162.
10. McIlwraith EK, Zhang N, Belsham DD. The Regulation of Phoenixin: A Fascinating Multidimensional Peptide. J Endocr Soc. 2022;6(2):bvab192.
11. 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.
12. O'Brien B, Zhou Q. Variables related to nausea and vomiting during pregnancy. Birth. 1995;22(2):93-100.
13. Koren G, Boskovic R, Hard M, Maltepe C, Navioz Y, Einarson A. Motherisk-PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2002;186(5 Suppl Understanding):S228-31.

14. Bülbül M, Kaplanoğlu M, Yıldırım EA, Yılmaz B. Hiperemezis gravidarum. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2017;26(3):269-96.
15. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. Obstet Gynecol. 1985;66(5):612-6.
16. Özay ÖE, Özay AC. Hiperemezis Gravidarumun Gestasyonel Diyabet ve Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi. Zeynep Kamil Tıp Bülteni. 2019;50(1):50-3.
17. Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Tata LJ. Hospital admission for hyperemesis gravidarum: a nationwide study of occurrence, reoccurrence and risk factors among 8.2 million pregnancies. Hum Reprod. 2016;31(8):1675-84.
18. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. Obstet Gynecol. 2006;107(2 Pt 1):277-84.
19. Weigel MM, Weigel RM. The association of reproductive history, demographic factors, and alcohol and tobacco consumption with the risk of developing nausea and vomiting in early pregnancy. Am J Epidemiol. 1988;127(3):562-70.
20. Lindström VS, Laitinen LM, Nurmi JMA, Koivisto MA, Polo-Kantola P. Hyperemesis gravidarum: Associations with personal and family history of nausea. Acta Obstet Gynecol Scand. 2023;102(9):1176-82.
21. Vikanes A, Grjibovski AM, Vangen S, Gunnes N, Samuelsen SO, Magnus P. Maternal body composition, smoking, and hyperemesis gravidarum. Ann Epidemiol. 2010;20(8):592-8.
22. Zhang Y, Cantor RM, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM, Mullin PM, Fejzo MS. Familial aggregation of hyperemesis gravidarum. Am J Obstet Gynecol. 2011;204(3):230.e1-7.
23. Fejzo MS, Ching C, Schoenberg FP, Macgibbon K, Romero R, Goodwin TM, Mullin PM. Change in paternity and recurrence of hyperemesis gravidarum. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2012;25(8):1241-5.
24. Fejzo M, Rocha N, Cimino I, Lockhart SM, Petry CJ, Kay RG, et al. GDF15 linked to maternal risk of nausea and vomiting during pregnancy. Nature. 2024;625(7996):760-7.
25. Fejzo MS, Trovik J, Grooten IJ, Sridharan K, Roseboom TJ, Vikanes Å, et al. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):62.

26. Annagür BB, Tazegül A, Gündüz S. Do psychiatric disorders continue during pregnancy in women with hyperemesis gravidarum: a prospective study. Gen Hosp Psychiatry. 2013;35(5):492-6.
27. Magtira A, Schoenberg FP, MacGibbon K, Tabsh K, Fejzo MS. Psychiatric factors do not affect recurrence risk of hyperemesis gravidarum. J Obstet Gynaecol Res. 2015;41(4):512-6.
28. Austin K, Wilson K, Saha S. Hyperemesis Gravidarum. Nutr Clin Pract. 2019;34(2):226-41.
29. Özkavak OO. Hiperemezis gravidarumda serum ghrelin, obestatin, leptin ve motilin düzeyleri ve bunun helicobacter pylori ile olan ilişkisinin incelenmesi.
30. Lagiou P, Tamimi R, Mucci LA, Trichopoulos D, Adami HO, Hsieh CC. Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone: a prospective study. Obstet Gynecol. 2003;101(4):639-44.
31. O'Leary P, Boyne P, Flett P, Beilby J, James I. Longitudinal assessment of changes in reproductive hormones during normal pregnancy. Clin Chem. 1991;37(5):667-72.
32. Güngören A, Bayramoğlu N, Duran N, Kurul M. Association of Helicobacter pylori positivity with the symptoms in patients with hyperemesis gravidarum. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2013;288:1279-83.
33. Lei ZM, Rao CV, Kornyei JL, Licht P, Hiatt ES. Novel expression of human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptor gene in brain. Endocrinology. 1993;132(5):2262-70.
34. Kimura M, Amino N, Tamaki H, Ito E, Mitsuda N, Miyai K, Tanizawa O. Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible role of hCG with higher stimulating activity. Clin Endocrinol (Oxf). 1993;38(4):345-50.
35. Yamazaki K, Sato K, Shizume K, Kanaji Y, Ito Y, Obara T, et al. Potent thyrotropic activity of human chorionic gonadotropin variants in terms of 125I incorporation and de novo synthesized thyroid hormone release in human thyroid follicles. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(2):473-9.
36. 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;50(5):619-27.

37. Öz İŞ, Boran AB, Ateşer G, Bacanakgil BH, YILDIRIM SG. Hiperemezis gravidarumlu gebelerde psikolojik belirti taraması. Batı Karadeniz Tıp Dergisi. 2017;1(3):76-83.
38. Depue RH, Bernstein L, Ross RK, Judd HL, Henderson BE. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome, and other maternal factors: a seroepidemiologic study. Am J Obstet Gynecol. 1987;156(5):1137-41.
39. Bernstein L, Pike MC, Lobo RA, Depue RH, Ross RK, Henderson BE. Cigarette smoking in pregnancy results in marked decrease in maternal hCG and oestradiol levels. Br J Obstet Gynaecol. 1989;96(1):92-6.
40. Walsh JW, Hasler WL, Nugent CE, Owyang C. Progesterone and estrogen are potential mediators of gastric slow-wave dysrhythmias in nausea of pregnancy. Am J Physiol. 1996;270(3 Pt 1):G506-14.
41. London V, Grube S, Sherer DM, Abulafia O. Hyperemesis Gravidarum: A Review of Recent Literature. Pharmacology. 2017;100(3-4):161-71.
42. Goldzieher JW, Moses LE, Averkin E, Scheel C, Taber BZ. A placebo-controlled double-blind crossover investigation of the side effects attributed to oral contraceptives. Fertil Steril. 1971;22(9):609-23.
43. Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, Bais JM, van der Post JA, Mol BW, et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2014;211(2):150.e1-15.
44. Goodwin TM. Nausea and vomiting of pregnancy: an obstetric syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2002;186(5 Suppl Understanding):S184-9.
45. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. Hum Reprod Update. 2005;11(5):527-39.
46. Sun S, Qiu X, Zhou J. Clinical analysis of 65 cases of hyperemesis gravidarum with gestational transient thyrotoxicosis. J Obstet Gynaecol Res. 2014;40(6):1567-72.
47. Coulon AL, Savagner F, Briet C, Vernin M, Munier M, Chabre O, Rodien P. Prolonged and Severe Gestational Thyrotoxicosis Due to Enhanced hCG Sensitivity of a Mutant Thyrotropin Receptor. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(1):10-1.
48. Kuşcu NK, Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. Postgrad Med J. 2002;78(916):76-9.

49. Goodwin TM, Hershman JM. Hyperthyroidism due to inappropriate production of human chorionic gonadotropin. Clin Obstet Gynecol. 1997;40(1):32-44.
50. Zhao J, Li M, Chen Y, Zhang S, Ying H, Song Z, et al. Elevated Serum Growth Differentiation Factor 15 Levels in Hyperthyroid Patients. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:793.
51. Trasande L, Cronk C, Durkin M, Weiss M, Schoeller DA, Gall EA, et al. Environment and obesity in the National Children's Study. Environ Health Perspect. 2009;117(2):159-66.
52. Gungor S, Gurates B, Aydin S, Sahin I, Kavak SB, Kumru S, et al. Ghrelins, obestatin, nesfatin-1 and leptin levels in pregnant women with and without hyperemesis gravidarum. Clin Biochem. 2013;46(9):828-30.
53. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. Science. 1995;269(5223):543-6.
54. 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;16:87-96.
55. Nashaat EH, Mansour GM. Helicobacter pylori and Hyperemesis Gravidarum continuous study (2). Nature and Science. 2010;8(8):22-6.
56. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018;131(1):e15-e30.
57. Koch KL, Frissora CL. Nausea and vomiting during pregnancy. Gastroenterol Clin North Am. 2003;32(1):201-34, vi.
58. Lee NM, Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. Gastroenterol Clin North Am. 2011;40(2):309-34, vii.
59. Brzana RJ, Koch KL. Gastroesophageal reflux disease presenting with intractable nausea. Ann Intern Med. 1997;126(9):704-7.
60. Quigley EM, Hasler WL, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. Gastroenterology. 2001;120(1):263-86.
61. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. Hyperemesis gravidarum: a current review. Am J Perinatol. 2000;17(4):207-18.
62. Rosen T, de Veciana M, Miller HS, Stewart L, Rebarber A, Slotnick RN. A randomized controlled trial of nerve stimulation for relief of nausea and vomiting in pregnancy. Obstet Gynecol. 2003;102(1):129-35.

63. Sherman PW, Flaxman SM. Nausea and vomiting of pregnancy in an evolutionary perspective. Am J Obstet Gynecol. 2002;186(5 Suppl Understanding):S190-7.
64. Flaxman SM, Sherman PW. Morning sickness: a mechanism for protecting mother and embryo. Q Rev Biol. 2000;75(2):113-48.
65. Quinla JD, Hill DA. Nausea and vomiting of pregnancy. Am Fam Physician. 2003;68(1):121-8.
66. Lane AS, Stallworth JL, Eichelberger KY, Trofatter KF. Vitamin K Deficiency Embryopathy from Hyperemesis Gravidarum. Case Rep Obstet Gynecol. 2015;2015:324173.
67. Bolin M, Åkerud H, Cnattingius S, Stephansson O, Wikström AK. Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. Bjog. 2013;120(5):541-7.
68. Bashiri A, Neumann L, Maymon E, Katz M. Hyperemesis gravidarum: epidemiologic features, complications and outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1995;63(2):135-8.
69. Källén B, Lundberg G, Aberg A. Relationship between vitamin use, smoking, and nausea and vomiting of pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003;82(10):916-20.
70. Newman V, Fullerton JT, Anderson PO. Clinical advances in the management of severe nausea and vomiting during pregnancy. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 1993;22(6):483-90.
71. Duncan JW, Harding VJ. A report on the effect of high carbohydrate feeding on the nausea and vomiting of pregnancy. Can Med Assoc J. 1918;8(12):1057-69.
72. Bischoff SC, Renzer C. Nausea and nutrition. Auton Neurosci. 2006;129(1-2):22-7.
73. Koretz RL, Rotblatt M. Complementary and alternative medicine in gastroenterology: the good, the bad, and the ugly. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2(11):957-67.
74. Moosavi S, Min YW, Wong M, Rezaie A. Gastroparesis in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2023;228(4):382-94.
75. Heinrichs L. Linking olfaction with nausea and vomiting of pregnancy, recurrent abortion, hyperemesis gravidarum, and migraine headache. Am J Obstet Gynecol. 2002;186(5 Suppl Understanding):S215-9.

76. Arsenault MY, Lane CA, MacKinnon CJ, Bartellas E, Cargill YM, Klein MC, et al. The management of nausea and vomiting of pregnancy. J Obstet Gynaecol Can. 2002;24(10):817-31; quiz 32-3.
77. Einarson A, Maltepe C, Boskovic R, Koren G. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy: an updated algorithm. Can Fam Physician. 2007;53(12):2109-11.
78. Gill SK, Maltepe C, Koren G. The effectiveness of discontinuing iron-containing prenatal multivitamins on reducing the severity of nausea and vomiting of pregnancy. J Obstet Gynaecol. 2009;29(1):13-6.
79. Hu Y, Amoah AN, Zhang H, Fu R, Qiu Y, Cao Y, et al. Effect of ginger in the treatment of nausea and vomiting compared with vitamin B6 and placebo during pregnancy: a meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(1):187-96.
80. Schwertner HA, Rios DC, Pascoe JE. Variation in concentration and labeling of ginger root dietary supplements. Obstet Gynecol. 2006;107(6):1337-43.
81. Crichton M, Davidson AR, Innerarity C, Marx W, Lohning A, Isenring E, Marshall S. Orally consumed ginger and human health: an umbrella review. Am J Clin Nutr. 2022;115(6):1511-27.
82. Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. Nutr J. 2014;13:20.
83. 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;14(11):697-701.
84. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(9):Cd007575.
85. Henker FO, 3rd. Psychotherapy as adjunct in treatment of vomiting during pregnancy. South Med J. 1976;69(12):1585-7.
86. Bender DA. Non-nutritional uses of vitamin B6. Br J Nutr. 1999;81(1):7-20.
87. Koren G, Hankins GD, Clark S, Caritis SN, Miodovnik M, Umans JG, Mattison DR. Effectiveness of doxylamine-pyridoxine for morning sickness. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(5):664-6.
88. Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Umans JG, Miodovnik M, et al. Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination

for nausea and vomiting of pregnancy; a randomized placebo controlled trial. BMC Pregnancy Childbirth. 2015;15:59.

89. Etwel F, Faught LH, Rieder MJ, Koren G. The Risk of Adverse Pregnancy Outcome After First Trimester Exposure to H1 Antihistamines: A Systematic Review and Meta-Analysis. Drug Saf. 2017;40(2):121-32.
90. Li Q, Mitchell AA, Werler MM, Yau WP, Hernández-Díaz S. Assessment of antihistamine use in early pregnancy and birth defects. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013;1(6):666-74.e1.
91. Mazzotta P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. Drugs. 2000;59(4):781-800.
92. Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2010;115(5):975-81.
93. Badell ML, Ramin SM, Smith JA. Treatment options for nausea and vomiting during pregnancy. Pharmacotherapy. 2006;26(9):1273-87.
94. Kashifard M, Basirat Z, Kashifard M, Golsorkhtabar-Amiri M, Moghaddamnia A. Ondansetrone or metoclopromide? Which is more effective in severe nausea and vomiting of pregnancy? A randomized trial double-blind study. Clin Exp Obstet Gynecol. 2013;40(1):127-30.
95. Anderka M, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Hernández-Diaz S, Rasmussen SA. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2012;94(1):22-30.
96. 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;124(4):735-42.
97. Freedman SB, Uleryk E, Rumantir M, Finkelstein Y. Ondansetron and the risk of cardiac arrhythmias: a systematic review and postmarketing analysis. Ann Emerg Med. 2014;64(1):19-25.e6.
98. Yost NP, McIntire DD, Wians FH, Jr., Ramin SM, Balko JA, Leveno KJ. A randomized, placebo-controlled trial of corticosteroids for hyperemesis due to pregnancy. Obstet Gynecol. 2003;102(6):1250-4.

99. Safari HR, Fassett MJ, Souter IC, Alsulyman OM, Goodwin TM. The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized, double-blind, controlled study. Am J Obstet Gynecol. 1998;179(4):921-4.
100. Bondok RS, El Sharnouby NM, Eid HE, Abd Elmaksoud AM. Pulsed steroid therapy is an effective treatment for intractable hyperemesis gravidarum. Crit Care Med. 2006;34(11):2781-3.
101. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. N Engl J Med. 2018;378(9):829-39.
102. Tan PC, Norazilah MJ, Omar SZ. Dextrose saline compared with normal saline rehydration of hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2013;121(2 Pt 1):291-8.
103. Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Gibson J, Szatkowski L, Tata LJ. Adverse Maternal and Birth Outcomes in Women Admitted to Hospital for Hyperemesis Gravidarum: a Population-Based Cohort Study. Paediatr Perinat Epidemiol. 2018;32(1):40-51.
104. Anelli T, Sitia R. Protein quality control in the early secretory pathway. Embo j. 2008;27(2):315-27.
105. Ma Y, Hendershot LM. ER chaperone functions during normal and stress conditions. J Chem Neuroanat. 2004;28(1-2):51-65.
106. Tu BP, Weissman JS. Oxidative protein folding in eukaryotes: mechanisms and consequences. J Cell Biol. 2004;164(3):341-6.
107. Sevier CS, Kaiser CA. Formation and transfer of disulphide bonds in living cells. Nat Rev Mol Cell Biol. 2002;3(11):836-47.
108. Gestwicki JE, Garza D. Protein quality control in neurodegenerative disease. Prog Mol Biol Transl Sci. 2012;107:327-53.
109. Hoseki J, Ushioda R, Nagata K. Mechanism and components of endoplasmic reticulum-associated degradation. J Biochem. 2010;147(1):19-25.
110. Kincaid MM, Cooper AA. ERADicate ER stress or die trying. Antioxid Redox Signal. 2007;9(12):2373-87.
111. Fan Y, Lee K, Wang N, He JC. The Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Diabetic Nephropathy. Curr Diab Rep. 2017;17(3):17.

112. Lian IA, Løset M, Mundal SB, Fenstad MH, Johnson MP, Eide IP, et al. Increased endoplasmic reticulum stress in decidual tissue from pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without pre-eclampsia. Placenta. 2011;32(11):823-9.
113. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. Cell. 2010;140(6):900-17.
114. Lin T, Lee JE, Kang JW, Shin HY, Lee JB, Jin DI. Endoplasmic Reticulum (ER) Stress and Unfolded Protein Response (UPR) in Mammalian Oocyte Maturation and Preimplantation Embryo Development. Int J Mol Sci. 2019;20(2).
115. Rozpędek W, Markiewicz Ł, Diehl JA, Pytel D, Majsterek I. [The role of the adaptive stress response in the pathogenesis of neurodegenerative diseases, cancer and diabetes mellitus type 2]. Pol Merkur Lekarski. 2015;39(234):393-7.
116. Wek RC, Jiang HY, Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. Biochem Soc Trans. 2006;34(Pt 1):7-11.
117. Harding HP, Zhang Y, Zeng H, Novoa I, Lu PD, Calfon M, et al. An integrated stress response regulates amino acid metabolism and resistance to oxidative stress. Mol Cell. 2003;11(3):619-33.
118. Hu H, Tian M, Ding C, Yu S. The C/EBP Homologous Protein (CHOP) Transcription Factor Functions in Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis and Microbial Infection. Front Immunol. 2018;9:3083.
119. Shi Y, Jiang B, Zhao J. Induction mechanisms of autophagy and endoplasmic reticulum stress in intestinal ischemia-reperfusion injury, inflammatory bowel disease, and colorectal cancer. Biomed Pharmacother. 2024;170:115984.
120. Galluzzi L, Diotallevi A, Magnani M. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in infection by intracellular parasites. Future Sci OA. 2017;3(3):Fso198.
121. Wakabayashi S, Yoshida H. The essential biology of the endoplasmic reticulum stress response for structural and computational biologists. Comput Struct Biotechnol J. 2013;6:e201303010.
122. Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, Samali A. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. EMBO Rep. 2006;7(9):880-5.
123. Shen X, Zhang K, Kaufman RJ. The unfolded protein response--a stress signaling pathway of the endoplasmic reticulum. J Chem Neuroanat. 2004;28(1-2):79-92.

124. Lee CL, Veerbeek JHW, Rana TK, van Rijn BB, Burton GJ, Yung HW. Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Proinflammatory Cytokine-Mediated Inhibition of Trophoblast Invasion in Placenta-Related Complications of Pregnancy. Am J Pathol. 2019 Feb;189(2):467-478. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.10.015. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30448406; PMCID: PMC6360351.

125. Yiming Li, Yunshan Guo, Juan Tang, Jianli Jiang, Zhinan Chen, New insights into the roles of CHOP-induced apoptosis in ER stress, *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, Volume 46, Issue 8, August 2014, Pages 629–640.

126. Bruhat, A., Jousse, C., Carraro, V., Reimold, A. M., Ferrara, M., & Fafournoux, P. (2000). Amino acids control mammalian gene transcription: activating transcription factor 2 is essential for the amino acid responsiveness of the CHOP promoter. *Molecular and cellular biology*.

127. Almanza A, Carlesso A, Chintha C, Creedican S, Doultsinos D, Leuzzi B, Luís A, McCarthy N, Montibeller L, More S, Papaioannou A, Püschel F, Sassano ML, Skoko J, Agostinis P, de Belleroche J, Eriksson LA, Fulda S, Gorman AM, Healy S, Kozlov A, Muñoz-Pinedo C, Rehm M, Chevet E, Samali A. Endoplasmic reticulum stress signalling - from basic mechanisms to clinical applications. FEBS J. 2019 Jan;286(2):241-278. doi: 10.1111/febs.14608. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30027602; PMCID: PMC7379631.

128. Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. Science. 2011 Nov 25;334(6059):1081-6. doi: 10.1126/science.1209038. PMID: 22116877.

129. Chai L, Ling K, He X, Yang R. Expression of ATF4 and VEGF in chorionic villus tissue in early spontaneous abortion. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Oct;170(2):434-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.07.005. Epub 2013 Jul 24. PMID: 23891064.

130. Jee SB, Sawal A. Physiological Changes in Pregnant Women Due to Hormonal Changes. Cureus. 2024 Mar 5;16(3):e55544. doi: 10.7759/cureus.55544. PMID: 38576690; PMCID: PMC10993087.

131. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. Br J Gen Pract. 1993 Jun;43(371):245-8. Erratum in: Br J Gen Pract 1993 Aug;43(373):325. PMID: 8373648; PMCID: PMC1372422.

132.Ruiz, Roberta J. RN, PhD*; Fullerton, Judith CNM, PhD†; Dudley, Donald J. MD‡. The Interrelationship of Maternal Stress, Endocrine Factors and Inflammation On Gestational Length. Obstetrical & Gynecological Survey 58(6):p 415-428, June 2003. | DOI: 10.1097/01.OGX.0000071160.26072.DE.

133. Schönthal AH. Endoplasmic reticulum stress: its role in disease and novel prospects for therapy. Scientifica (Cairo). 2012;2012:857516. doi: 10.6064/2012/857516. Epub 2012 Dec 23. PMID: 24278747; PMCID: PMC3820435

134. Farshbaf-Khalili, A., Salehi-Pourmehr, H., Najafipour, F., Alamdari, N. M., Pourzeinali, S., & Ainehchi, N. (2023). Is hyperemesis gravidarum associated with transient hyperthyroidism? A systematic review and meta-analysis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, *62*(2), 205-225.

135. Yilmaz, S., Ozgu-Erdinc, A. S., Demirtas, C., Ozturk, G., Erkaya, S., & Uygur, D. (2014). The oxidative stress index increases among patients with hyperemesis gravidarum but not in normal pregnancies. *Redox Report*, *20*(3), 97–102. https://doi.org/10.1179/1351000214Y.0000000110