



**T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HİPEREMEZİS GRAVİDARUM ETYOPATOGENEZİNDE TOTAL
SİALİK ASİTİN YERİ:
PROSPEKTİF, KLİNİK ÇALIŞMA**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Sevgi SARI DEMİR
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Özcan BALAT**

ARALIK 2012

**T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HİPEREMEZİS GRAVİDARUM ETYOPATOGENEZİNDE TOTAL
SİALİK ASİTİN YERİ:
PROSPEKTİF, KLİNİK ÇALIŞMA**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Sevgi SARI DEMİR
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Özcan BALAT**

ARALIK 2012

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

TEZİN ADI
HİPEREMEZİS GRAVİDARUM ETYOPATOGENEZİNDE TOTAL SİYALİK ASİTİN
YERİ

DR. SEVGİ SARI DEMİR

TARİH
26.12.2012

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....

Prof. Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının 'Tıpta Uzmanlık' derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza).....

Doç. Dr. Ebru ÖZTÜRK

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile 'Tıpta Uzmanlık' tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(imza).....

Prof. Dr. Özcan BALAT

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

- 1- Prof. Dr. Özcan BALAT
- 2- Prof. Dr. A. İrfan KUTLAR
- 3- Prof. Dr. Avni GÖKALP
- 4- Prof. Dr. Mehmet CESUR
- 5- Doç. Dr. Ebru ÖZTÜRK

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZİN ADI
HİPEREMEZİS GRAVİDARUM ETYOPATOGENEZİNDE TOTAL SİALİK ASİTİN
YERİ**

DR.SEVGİ SARI DEMİR

**TARİH
26.12.2012**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....

Prof. Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının 'Tıpta Uzmanlık' derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza).....

Doç. Dr. Ebru ÖZTÜRK

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile 'Tıpta Uzmanlık' tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(imza).....

Prof. Dr. Özcan BALAT

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

- 1- Prof. Dr. Özcan BALAT
- 2- Prof. Dr. A. İrfan KUTLAR
- 3- Prof. Dr. Avni GÖKALP
- 4- Prof. Dr. Mehmet CESUR
- 5- Doç. Dr. Ebru ÖZTÜRK

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Özcan BALAT, Prof. Dr. İrfan KUTLAR'a,

Yine bilgi, beceri ve tecrübeleri ile her türlü konuda destek olan sayın Doç. Dr. Ebru DİKENSÖY, Doç. Dr. Bahar CEBESÖY, Yrd. Doç. Dr. M. Gürol UĞUR' a,

Hem tez çalışmam sırasında hemde uzmanlık eğitimim boyunca bana yardımcı olan sayın Doç. Dr. Ebru ÖZTÜRK'e,

Tezimin uygulama aşamalarında bana yardımcı olan Arş. Gör. Dr. Reyhan GÜNDÜZ ve Arş. Gör. Dr. Mustafa ÖRKMEZ'e, Doç. Dr. Seyithan TAYSI' ye tezimin istatistiksel verilerinin değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Seval KUL 'a,

Kliniğimizde birlikte çalıştığımız tüm diğer asistan arkadaşlarım, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Ve tabiki tüm hayatım boyunca bana emek veren anneme, babama, hep yanımda olan beni destekleyen eşime, birtanecik kardeşime ve biricik oğlum Demirhan'a

Teşekkür Ederim

Dr. Sevgi SARI DEMİR

Gaziantep 2013

II. İÇİNDEKİLER

Önsöz	I
İçindekiler	II
Özet	IV
Abstract	V
Kısaltmalar	VI
Tablo Listesi	VIII
Şekil Listesi	IX
1- Giriş ve Amaç	1
2- Genel Bilgiler	3
2.1. Hiperemesis Gravidarum	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyopatogenez	4
2.1.4. Teşhis, klinik özellikleri ve laboratuvar	8
2.1.5. Ayırıcı Tanı	11
2.1.6. Komplikasyonlar	12
2.1.7. Tedavi	12
2.1.8. Prognoz	14
2.2. Sialik Asit	15
2.2.1. Sialik Asit Yapısı	15
2.2.2. Sialik Asit Metabolizması	16
2.2.3. Sialik Asit Fonksiyonları	18
2.2.4. Sialik Asitin İnsan Vücudunda Tanımlandığı Yerler	20
2.2.4. A. Serum ve Plazma	20

2.2.4.B. İdrar	21
2.2.4.C. Mukoza Epitel ve Sekresyonlar	21
2.2.5. Desialisasyon	22
2.2.6. Çeşitli Klinik Tablolarda Sialik Asit Seviyeleri	22
3- Gereç ve Yöntem	24
3.1. Total Sialik Asit Seviyesi Çalışma Prosedürü	25
3.2. İstatistik Yöntemi	25
4- Bulgular	27
4.1. Yaş	27
4.2. Gebelik Haftası, CRL Ölçümü	27
4.3. Vücut Kitle İndeksi	28
4.4. Obstetrik Parametreler	28
4.5. HCG, TSH Seviyeleri	29
4.6. Laboratuvar Değerleri	29
4.7. Sialik Asit Değerleri	31
4.8. Sialik Asit ve HCG 'nin bazı bulgularla korelasyonları	32
5- Tartışma	36
6- Sonuç ve Öneriler	41
7-Kaynaklar	43

III. ÖZET

HİPEREMEZİS GRAVİDARUM ETYOPATOGENEZİNDE TOTAL SİYALİK ASİTİN YERİ PROSPEKTİF, KLİNİK ÇALIŞMA

Dr. Sevgi SARI DEMİR, Uzmanlık Tezi,

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

Prof.Dr. Özcan Balat, Ocak 2013, 58 sayfa

Amaç: Bu çalışmada amacımız, hiperemesis gravidarum erken tanısı ve oluşumuna yönelik önlemler alınıp hastalıktan korunulabilmesi için serum total sialik asit (TSA) seviyesinin etyopatogeneze rol alıp almadığının saptanmasını araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Çalışmada, hiperemesis gravidarum tanısı almış gebelerin serum total sialik asit seviyeleri sağlıklı gebelerdeki düzeyler ile karşılaştırıldı. Bunun için, hiperemesis gravidarumlu 30 hasta ile sağlıklı 30 adet ek hastalığı olmayan gebe seçildi. İki grup serum total sialik asit, insan koryonik gonadotropin hormon (hCG), Tiroid stimulan hormon (TSH), vücut kitle indexi (VKİ), ultrasonografik olarak ölçülen baş-popo mesafesi (CRL), c reaktif protein (crp), beyaz küre hücreleri (wbc) gibi bazı biyokimyasal parametreler açısından değerlendirildi. İstatistiksel analizler yapıldı. P değeri < 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiperemesis gravidarumlu gebelerde TSA seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. p: 0,003 idi. hCG, TSH, crp, wbc seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. VKİ'lerine bakıldığında hiperemesis gravidarum grubunda VKİ'leri daha düşük saptandı. p: 0,007 idi. Gravida sayıları da arttıkça hiperemesis gravidarum kliniği oluşturma oranının azaldığı gözlemlendi (p: 0,02). Son olarak hiperemesis gravidarumlu hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında TSA seviyeleri ile VKİ'leri arasında (p: 0,040) ve hCG ile TSH seviyeleri arasında (p: 0,028) negatif yönde zayıf korelasyon saptandı.

Sonuç: Sonuç olarak bu çalışma hiperemesis gravidarum etyopatogenezinde sialik asitin rol oynayabileceğini ortaya koyan literatürdeki ilk çalışmadır. Sialik asitin hiperemesis gravidarumun öngörülmesinde ya da tedavisindeki yerini ortaya oyabilmek için bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hiperemesis gravidarum, total sialik asit, insan koryonik gonadotropin hormon

III. ABSTRACT

EVALUATION OF THE TOTAL SIALIC ACID ROLE IN PATHOGENESIS OF HYPEREMEZIS GRAVIDARUM; PROSPECTIVE CLINICAL STUDY

Sevgi SARI DEMİR, MD, Residency Theses ,
Department of Obstetric and Gynecology,
Supervisor: Doç. Dr. Ebru ÖZTÜRK, 2013 January, 58 pages

Objectives: The aim of our study to detection of serum total sialic acid level role in the hyperemesis gravidarum, for early diagnosis and precautions.

Material and Methods: In this study, compare serum total sialic acid levels in hyperemesis gravidarum pregnant and healthy pregnant. Total sialic acid levels of 30 women with hyperemesis gravidarum whom has no any additional disease are compared with 30 healthy pregnant women. Two groups were evaluated at the aspect of some biochemical parameters as serum total sialic acid, human chorionic gonadotropin hormone (hCG), thyroid stimulating hormone (TSH), body mass index (BMI), fetus crown rump length (CRL), c reactive protein (crp), white blood cell levels (wbc). İstatistical analyses were performed . P value <0.05 was accepted as significant.

Results: Hyperemesis gravidarum pregnant's total sialic acid levels are higher than control group and values was statistically significant (p: 0,003). And there were no any significant differences between hCG, TSH, crp, wbc levels between two group. BMI of the disease group was lower than control group (p: 0,007). As gravida increases, hyperemesis clinical signs and symptoms were observed lesser (p: 0,02). Finally, women with hiperemesis gravidarum compared with control group had negatively weak correlation between TSA levels and BMI values (p: 0,040) and between hCG and TSH levels (p: 0,028) .

Conclusion: This study is first study in litherature, suggesting sialic acid may play role at the etiopatogenesis of the hypermesis gravidarum. More studies are needed to determine the value of sialic acid at the prediction and treatment of hiperemesis gravidarum

Key Words: hyperemesis gravidarum, total sialic acid, human chorionic gonadotropin hormone

V. KISALTMALAR

β hCG : İnsan Koryonik Gonadotropin Hormon

SA : Sialik Asit

FSH : Folikül Stimule Edici Hormon

LH : Luteinizan Hormon

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

TSH : Tiroid Stimulan Hormon

PGE2 : Prostoglandin E2

h. pylori : Helikobakter Pylori

C3 : Kompleman 3

C4 : Kompleman 4

PON-1 : Paraxonase - 1

IUMF : İn Utero Mort Fetus

KCL : Potasyum Klorür

Neu : Nöraminik Asit

NANA : N Asetil Nöraminik Asit

SİT : Sialil Transferaz

LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein

TSA : Total Sialik Asit

LSA : Lipide Bağlı Sialik Asit

SSA : Serbest Sialik Asit

IL : İnterlökin

TNF : Tümör Nekroz Faktör

α : Alfa

β : Beta

EKG : Elektrokardiyogram

Crl : Baş-popo mesafesi

Wbc : Beyaz küre hücreleri

crp : C reaktif protein

IFCC : Uluslar arası Klinik Kimya Federasyonu

hCG : İntakt Hcg

hCG n : Nicked hCG

hCG β n : Nicked β alt üniteli hcg

hCG β cf : Kor Fragmanlı β alt üniteli hcg

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Puqe Testi

Tablo 2 : Rhodes Testi

Tablo 3 : Hiperemesis Gravidarum Ayırıcı Tanısı

Tablo 4 : Gebelikte bulantı-kusma tedavisinde kullanılan ilaçların FDA sınıflamasına göre kategorileri

Tablo 5: Yaş, gebelik haftası ile CRL ölçümlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları

Tablo 6 : Obstetrik parametreler arası median değerleri 50th (25th-75)

Tablo 7: HCG, TSH ile f T4 ölçümlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları

Tablo 8: Hemoglobin, beyaz küre hücreleri (lökosit), trombosit ve CRP ölçümlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları

Tablo 9: VKİ ve sialik asit ölçümlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları

Tablo 10: Spearman Rank korelasyon testi için korelasyon katsayısı yorumları

Tablo 11: Kontrol grubunda HCG ve Sialik asit ile diğer verilerin korelasyonu

Tablo 12: İki grup arasında HCG ve Sialik asit ile diğer verilerin korelasyonu

Tablo 13: Çalışma grubunda HCG ve Sialik asit ile diğer verilerin korelasyonu

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : Sialik asitlerin temel yapısı

Şekil 2: Sialik asit metabolizması

Şekil 3 : Hücre membran yapısında sialik asit

Şekil 4: Hasta ve kontrol gruplarında sialik asit değęerlerinin karşılaştırılması

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Gastrointestinal sistem gebelik sürecinde sık olarak etkilenmekte ve bununla ilgili en sık gözlenen semptom bulantı-kusma olmaktadır (1). Şiddeti değişmekle beraber gebelerde % 50-70 sıklıkta görülen bir yakındır (2). Gebelikte bulantı-kusma yakınması çoğu kez son adet tarihinden itibaren 5. haftada başlar ve 8-12. haftalarda zirveye ulaşır daha sonra kendiliğinden azalarak 16. haftaya gelmeden ortadan kalkar. Ancak gebelerin %10'unda semptomlar tüm gebelik boyunca sürmektedir (3). Hastaların %1-2'sinde de çok daha ağır bir klinik tablo olan hiperemesis gravidarum karşımıza çıkar. Her ne kadar hiperemesis gravidarum için kesin tanı kriterleri belirtilmemiş olsa da hastalarda asit- baz bozukluğu, elektrolit dengesizliği (özellikle de hipopotasemi), dehidratasyon (kan üre azotu, kreatinin bozukluğu) ve hipernatremi, ketonüri ve %5'den fazla kilo kaybı görülür (4,5).

Klinik tabloya neden olan faktörün serumdaki yüksek steroid hormonlar ve yüksek serum insan koryonik gonadotropin hormon (β hCG) konsantrasyonları olduğu düşünülmektedir ayrıca etyolojide alerjen faktörler ile metabolik, nörotik ve psikosomatik bozuklukların rolü olduğu düşünülmüştür, ancak sebep tam olarak aydınlatılamamıştır (6). Hiperemesis gravidarum olası bazı risk faktörleri arasında; plasental dokunun arttığı durumlar (çoğul gebelik, gestasyonel trofoblastik hastalık), aile hikayesi, önceki gebeliklerinde hiperemesis gravidarum öyküsü, ilk gebelik, genç yaş, düşük sosyoekonomik düzey ve obezite sayılmaktadır (7).

Sialik asit (SA), nöraminik asitin asetile edilmiş türevlerine verilen genel addır. Sialik asitin vücutta hücreler arası etkileşimi sağlamak, hücre membranlarını korumak, transmembran transportu, glomerüllerin bazal membranlarının permeabilitesini düzenlemek, hücresel adezyonlara katılmak gibi fonksiyonları vardır (8).

İleri evre ovarian tümörlerde, beyin tümörlerinde, lösemide, akciğer kanserinde, serviks kanserinde, hipofarinks ve larinks kanserinde, kolorektal kanserlerde, habis plevral efüzyonlarda, malin melanomda, mide kanserlerinde,

meme kanserlerinde, safra kesesi habis tümörlerinde, tiroid kanserlerinde, hodgkin hastalığında, sarkomlarda ve endometrial kanserlerde artmış serum total sialik asit seviyeleri saptanmıştır (8). Ayrıca kronik glomerülonefrit, Behçet hastalığı, crohn hastalığı gibi inflamatuvar bozukluklarda da arttığı saptanmıştır. Tüm bunlara rağmen günümüz ölçüm şartlarında SA artışının tespiti ve klinik potansiyeli kısıtlı olup artışıları non spesifik olduğundan tanısal amaçlı kullanımı sınırlıdır.

SA α (alfa) subunitleri aynı olan LH (luteinizan hormon), FSH (folikül stimule edici hormon), hCG gibi hormonların β (beta) subunitlerinde farklı miktarlarda bulunarak yarı ömürlerini değiştirmektedir (9).

Hiperemesis gravidarum kliniği molar gebelik, çoğul gebelikler gibi β hCG seviyelerinin normalden yüksek seyrettiği durumlarda daha sık ortaya çıktığından serum total SA seviyelerinin hiperemesis gravidarum etyopatogenezi ile ilişkili olabileceği düşünülerek serum seviyeleri araştırılmak istendi.

Bu çalışmadaki amaç, hiperemesis gravidarum erken tanısı ve oluşumuna yönelik önlemler alınıp hastalıktan korunulabilmesi için serum total sialik asit seviyesinin etyopatogeneizde rol alıp almadığının saptanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 HİPEREMEZİS GRAVİDARUM

2.1.1 Tanım

Gastrointestinal sistem gebelik sürecinde sık olarak etkilenmekte ve bununla ilgili en sık gözlenen semptom bulantı-kusma olmaktadır (1). Hiperemesis gravidarum gebelikte görülen bulantı- kusmanın daha ağır tabloda görülen halidir. Kilo kaybına (vücut ağırlığının %5'i) yol açacak düzeyde aşırı bulantı-kusma ve dehidratasyon, ketozis, elektrolit ve asit baz dengesizliği, bazen de hepatik ve renal yetmezlik ile seyreden bir klinik tablodur (10). Genellikle gecikmiş birinci ve ikinci menstrüel periyod arasında başlar ve 14 ile 16. haftaya kadar devam eder (11). Genellikle 20. gebelik haftasından önce sonlanmaktaysa da nadiren bulguların gebelik boyunca devam ettiği inatçı vakalarla da karşılaşılabilir (12).

2.1.2 Epidemiyoloji

Gebelerde görülen bulantı-kusmanın şiddeti değişmekle beraber %50-70 sıklıkta görülen bir yakındır (2). Daha ağır bulantı-kusma tablosuyla seyreden hiperemesis gravidarum insidansının toplumdan topluma değişmekle birlikte, genellikle %0.5-1 civarında olduğu kabul edilmektedir (13).

Grijbovski ve arkadaşları, hiperemesis gravidarumun popülasyonlara göre görülme insidansının değişken olduğunu, etnik veya ailevi eğiliminin olduğunu göstermişlerdir (14). Gelişmiş batı ülkelerinde ve şehirde yaşayanlarda daha sık görülmekle birlikte Afrika, Alaska, Japonlar hariç Asya toplumlarında ise daha az görülmektedir (15).

Risk faktörleri vücut kitle indeksinin (VKI) artması (16), çoğul gebelik (17), trofoblastik hastalıklar (18), önceki gebeliklerde hiperemesis gravidarum olması (17,19) ve nulliparitedir (16). Sigara içimi (16) ve ileri maternal yaş ile hiperemesis gravidarum arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Hiperemesis gravidarum ile gebeliğin indüklediği hipertansiyon veya preeklampsisi arasında bir ilişki bulunamamıştır (19).

Yapılan bir çalışmada ilk gebeliklerinde hiperemesis gravidarum saptanan hastaların ikinci gebeliklerinde risk aynı partnerle %16 iken partner değiştirilmesi durumunda %10.9 olarak bulunmuştur (20). Dodds ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada gebeliğinde hiperemesis nedeniyle hastaneye yatırılan bir kadının bir sonraki gebeliğindeki hastaneye yatış oranını yaklaşık %20 olarak bulmuştur (14).

2.1.3 Etyopatogenez.

Hiperemesis gravidarumda patogenez tam olarak anlaşılamamıştır. Gebeliğin erken dönemindeki hormonal değişikliklerin, bazı metabolik bozuklukların, gastrointestinal sistemdeki motilite bozukluğunun, psikososyal faktörlerin ve son zamanlarda *Helicobacter pylori* (h.pylori) patogenezde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Hiperemesis gravidarum insidansı çoğul gebelikte ve molar hastalıkta yüksek olduğundan β hCG düzeyi ile ilişkisi öne sürülmüş ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (16,21,22,23).

Etyopatogenezinde rol alabilecek nedenler aşağıda sıralanmıştır;

Human Koryonik Gonadotropin

Gebeliğin ilk haftalarında korpus luteumdan progesteron salgılanmasının sürdürülmesi için β -hCG giderek artan miktarlarda üretilip 60 ila 80. günlerde en yüksek seviyesine ulaşır. Gebeliğin ikinci 3 ayından itibaren progesteron üretimi tamamen plasenta tarafından karşılandığından artık β -hCG ye ihtiyaç kalmaz ve doğuma kadar serumda çok düşük miktarlarda bulunur. β -hCG seviyesinin pik yaptığı dönem bulantı-kusmanın arttığı dönemdir. Çoğul gebelik ve mol hidatiform gibi β -hCG nin alışıldandan çok daha fazla miktarlarda dolaşımda olduğu hallerde, bulantı-kusma yakınmalarının daha uzun süreli ve şiddetli olması bu savı desteklemektedir (24). Ayrıca bazı çalışmalarda β -hCG düzeyinin yüksek olduğu trizomi 21'li gebeliklerde de bulantı-kusmanın fazla olduğu bildirilmiştir (25). Sigara içmek gebelikte tavsiye edilmeyen bir alışkanlık olsa da β -hCG düzeylerini azalttığından bu hastalarda bulantı-kusmanın daha az görüldüğü de öne sürülmüştür (26).

Östrojen

Yapılan çalışmalarda gebelikteki bulantı-kusma ile östrojen düzeyleri arasındaki ilişki ortaya konamasa da kombine oral kontraseptif kullanımı sırasında

bulantı-kusmadan yakınanlarda, gebelikte de bulantı-kusma yakınmasının daha fazla olduğu belirtilmiştir (27).

Östrojen ve metabolitlerinin kusmayı artırıcı etkisi mevcuttur. Santral sinir sistemine direk etkisi ve mide boşalımı üzerine yavaşlatıcı etkisi bunu açıklayabilir (28).

Bir teoride yüksek östrojen seviyelerinin olfaktör sinirleri daha sensitif hale getirdiği görüşündedir. Gebelik sırasında koku ve tat alma duyusunu değiştirdiği ve bulantı-kusma üzerine etkisi olabileceği hipotezi mevcuttur (29-32) .

Progesteron

Progesteron tek başına veya östrojenle birlikte bulantı-kusmaya neden olabilir. Progesteronun mide düz kas kontraksiyonu ve motilitesini azalttığı, bu nedenle mide boşalmasını geciktirerek bulantı-kusmaya neden olduğu bildirilmiştir (33).

Erken gebelik döneminde progesteronun ana kaynağı korpus luteumdur. Samsioe ve arkadaşları çalışmalarında korpus luteumun büyüklüğünün progesteron seviyesi ve semptomlarla korele olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca korpus luteumun sağda oluşu portal vene daha fazla drenaja neden olarak yüksek bir progesteron seviyesine yol açmaktadır. Bu gebelerde bulantı-kusma daha ağır olmaktadır.

Gill ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada yüksek progesteron seviyesinin motilin adlı hormonu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Motilinin inhibisyonu gastrik boşalma zamanını kısaltarak bu semptomlara neden olabilir (28,34,35).

Tiroid Hormonları

Hipertiroidinin bulantı-kusmayla olan ilişkisi doğrudan tiroid bezinin fazla çalışmasından ziyade, β hCG' nin moleküler olarak tiroid stimulan hormona (TSH) olan benzerliği sayesinde, ikincil olarak ortaya çıkan bir durumdur. Yapılan çalışmalarda hiperemesis gravidarum tablosundaki gebelerin 2/3'ünde geçici bir hipertiroidi olduğu saptanmıştır(36). Ve yine yapılan çalışmalarda gebelerdeki yüksek β hCG seviyesi ile hipertiroidizmin bulantı-kusma ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (37). Gebelikte görülen bulantı-kusmayla birlikte olan geçici hipertiroidinin genellikle ikinci trimester ortalarına doğru kendiliğinden gerilediği

saptandığından bu hastalara antitiroid tedavi önerilmemektedir. Ancak şiddetli taşikardik olan ve palpabl tiroid bezi olan hastalarda Graves Hastalığı düşünülmeli ve tanı kesinleştirildiği takdirde antitiroid tedaviye başlanmalıdır (38).

Prostaglandin E2 (PGE2)

Plasental PGE2 sentezi β hCG tarafından stimule edilir. Gebeliğin 9-12. haftalarında pik yapar. Yapılan bir çalışmada, bulantı kusması olan 18 gebede semptomatik ve asemptomatik dönemde PGE2 düzeyi araştırılmış ve serum PGE2 düzeylerinin semptomatik dönemde anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (39).

Gastrointestinal Disfonksiyon

Gebelikte görülen hormonal değişikliklere (Özellikle artan progesterona bağlı olarak) bağlı olarak gastrointestinal sistem düz kaslarında kontraksiyon inhibisyonu oluşur. Sonuçta motilitede azalma ortaya çıkar, peristaltizm azalır. Aynı zamanda bu hormonal değişiklikler alt özefageal sfinkter basıncında azalmaya yol açmaktadır. Retrosternal yanma şikayeti olan gebelerin yarısında neden bu basınç azalmasıdır (40).

Normal gastrik peristaltizmin bozulduğu durumlar bulantıya yol açar. Nedeni tam olarak anlaşılamasa da gebelikte bulantı-kusması olanlarda da benzer şekilde mide disritmisi saptanmıştır (41).

Helicobakter Pylori Enfeksiyonu

Gebelikte bulantı-kusmanın etyolojisinde en çok suçlanan mikrobiyolojik ajandır. H. pylori gram negatif, mikroaerofilik, hareketli bir bakteridir. Akut gastrit, kronik gastrit, gastrik ve duodenal ülserler, gastrik adenokarsinoma, gastrik lenfoma gibi pek çok mide hastalığının oluşumuna neden olur. Frigo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada h. pylori enfeksiyonu ile hiperemesis gravidarum arasında kuvvetli bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (42). Yine benzer bir çalışmada gebelik nedenli artan steroid hormonların humoral ve hücrel immunité üzerine etkisiyle ya da vücutta sıvı-elektrolit dengesi üzerindeki etkileriyle gastrik asiditeyi değiştirerek, subklinik h.pylori enfeksiyonunun belirgin hale gelmesine yol açtığını öne sürmüşlerdir (43).

İmmünolojik Nedenler

İmmün yanıtın aşırı aktivasyonunun hiperemezis gravidarumuda içine alan birçok hastalığın nedeni olabileceğini, hiperemeziste kan ve uterin natural killer hücre ve ekstratimik T hücrelerinin arttığı saptanmıştır (44). Ayrıca immünglobulinlerin, C3 (kompleman 3), C4 (kompleman 4) ve lenfosit seviyelerinin sağlıklı gebelere göre daha yüksek seviyelerde olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (45).

Psikolojik Nedenler

Etyolojiye yönelik en eski açıklamalar psikanalistler tarafından yapılmıştır. Bu durumu konversiyon yada somatizasyon olarak yorumlamışlardır (46). Bulantı-kusmanın özellikle aileden ve ev ortamından kaynaklanan psikolojik çatışmalar nedeni ile gebeliğe karşı bir tepki olarak geliştiği düşünülmektedir.

Diğer Nedenler

Beslenme bozukluğu, vestibüler sistemde meydana gelen değişiklikler, genetik yatkınlık nedenler arasında sayılmaktadır.

Schiff ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bilinmeyen nedenlerle dişi fetus riski 1,5 kat artırmaktadır (14).

Hiperemezis gravidarum hastalarda azalmış paraoksonase-1 (PON-1) aktivitesinin oksidatif stres ve enflamasyonu artırdığı gösterilmiştir (47).

Kusmalarla extrasellüler sıvı kaybı sonucu kanda hipovolemi ve hemokonsantrasyon başlar. Hematokrit yükselir, idrar miktarı azalır. Başlangıçta yüksek olan idrar dansitesi sonraları düşer. Böbrek tubuluslarında dejenerasyon başlar. Dışarıdan beslenemediğinden depo enerji kaynaklarını yakan organizmada hızla kilo kaybı gelişir. Glikojen depoları tükendikçe yağ depoları kullanılmaya başlanır. Yağ metabolizmasının ürünü olan keton cisimleri açığa çıkar. Açlık asidozu meydana gelir. Kusmalarla ortaya çıkan hipokloremik alkaloz zamanla daha ön plana geçer. Açığa çıkan potasyum oligüri nedeniyle atılamadığından ileri vakalarda hiperpotasemi nedeni genel adinami, apati, patolojik elektrokardiografi (EKG) bulguları görülür. Karaciğer fonksiyonlarındaki bozukluğa bağlı olarak transaminazlar artar, hipoproteinemi özellikle hipoalbuminemi görülür. Bilirubin yükselmesiyle ikter izlenir.

Böbrek fonksiyonlarında bozulma sonucu kanda ürik asit, BUN, kreatinin yükselir (6,28,47-52).

2.1.4 Teşhis, Klinik Özellikler ve Laboratuvar

Hiperemesis gravidarum sıklıkla gecikmiş birinci ve ikinci menstrüel periyod arasında başlar ve 14 ile 16. haftaya kadar devam eder (11). Genellikle 20. gebelik haftasından önce sonlanmaktaysa da nadiren bulguların gebelik boyunca devam ettiği inatçı vakalarla da karşılaşılabilir (12).

Asit-baz bozukluğu, elektrolit dengesizliği, dehidratasyon, ketonüri, %5'ten fazla kilo kaybı görülür (5). Spesifik bir muayene bulgusu yoktur. Teşhis konulduğunda muhakkak çoğul gebelikle ve hidatiform mol ekarte edilmelidir.

Hiperemesis gravidarumun iyileşme süreci yavaştır ve bu süreç içerisinde sık sık relapslar göstererek hospitalizasyon gerektirebilir (10).

Kendine özgü laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte asit-baz bozukluğu, elektrolit dengesizliği, ketonüri görülür. İdrar yolu enfeksiyonu da bulantı-kusma nedeni olabileceğinden bu hastalarda idrar tahlili de istenmelidir.

Bulantı-kusmanın şiddetinin değerlendirilmesinde Rhodes ve Puqe skoru testleri önerilmiştir (tablo 1,2). Rhodes testinin değerlendirilmesinde 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. Puqe testinin değerlendirilmesinde toplam puan 3-6 ise hafif, 7-12 ise orta, 13-15 ise ağır düzeyde bulantı kusma olarak değerlendirilmiştir.

1. Son 12 saat içerisinde kaç kez bulantı ya da mide rahatsızlığı hissettiniz?

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

2. Son 12 saat içerisinde hiç kustunuz mu?

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

3. Son 12 saat içerisinde kaç kez öğürdünüz veya bir şey çıkarmadan kuru bulantınız oldu?

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

Tablo-1: Puçe testi (53)

1. Son 12 saat içerisinde hiç kustunuz mu?

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

3. Son 12 saat içerisinde kusma nedeniyle ne kadar sıkıntı duydunuz ?

☐ Hiç ☐ Hafif ☐ Orta ☐ Fazla ☐ Şiddetli
(1 puan) (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
(1 puan) (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
(1 puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)

6. Son 12 saat içerisinde her kustuğunuzda ne kadar miktarda kustunuz?

☐ Hiç ☐ yarım fincan ☐ yarım-2 fincan ☐ 2-3 fincan ☐ 3 fincandan fazla
(1 puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)

7. Son 12 saat içerisinde kaç kez bulantı ya da mide rahatsızlığı hissettiniz?

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

8. 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
(1 puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan) (5 puan)

Tablo 2: Rhodes testi (54)

2.1.5 Ayırıcı Tanı

Hiperemesis gravidarum ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar tablo halinde aşağıda özetlenmiştir.

Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	Gastroenterit Bilier sistem hastalıkları Hepatit İntestinal Tıkanıklıklar Pankreatit Peptik ülser Apandisit
Genitoüriner Hastalıklar	Pyelonefrit Üremi Dejenere myom Torsiyon Böbrek taşı
Metabolik Hastalıklar	Diyabetik Ketoasidoz Porfiri Addison Hastalığı

	Hipertiroidi
Nörolojik Hastalıklar	Pseudotümör serebri Vestibuler lezyonlar Migren Santral sistem sistemi tümörleri
Gebelikle İlişkili Hastalıklar	Akut yağlı karaciğer Preeklampsi
İlaç Toksisitesi	

Tablo 3: Hiperemesis Gravidarum Ayırıcı Tanısı (55)

2.1.6 Komplikasyonlar

Anneye ait komplikasyonları iki başlık altında toplayabiliriz. Kilo kaybı, dehidratasyon, malnütrisyonu bağlı asidoz, kusmaya bağlı alkaloz, hipokalemi, kas güçsüzlüğü, tetani, K vitamini yetmezliğine bağlı koagülasyon bozuklukları ve psikolojik bozukluklar tedavisi nispeten daha kolay olan selim komplikasyonlar içine girmektedir (55).

Hayatı tehdit eden komplikasyonlar arasında ise Wernicke ansefalopatisi, santral pontin myelinozis (osmotik demyeliniasyon sendromu) , Mallory-Weiss yırtıkları, ösefagus rüptürü, pnömotoraks, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri sayılabilir (56).

Hiperemesisde anemi ve periferik nöropatiye yol açan siyanokobalamin eksikliği görülebilir (55).

Tsang ve arkadaşlarının bebeğe ait komplikasyonları baz alan çalışmasında ortalama doğum ağırlığı, doğumdaki gebelik haftası, preterm doğum oranları, Apgar skorları, perinatal mortalite ve fetal anomali oranları yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık saptayamamışlardır (57). Hatta Profet hiperemesis gravidarumlu annenin az beslenerek besinlerin içindeki teratojenik maddelere fetusun maruziyetini azalttığını öne sürmüştür. (58). Yapılan son çalışmalarda ise düşük doğum tartısı, in utero mort fetalıs (IUMF) bildirilmiştir. (59).

2.1.8 Tedavi

Hiperemesis gravidarumda etyoloji tam olarak bilinemediğinden kesin bir tedavi protokolü yoktur. Esas olan intravenöz sıvılarla hipovoleminin ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesidir. Dehidratasyon düzelene dek ağızdan hiçbir şey verilmemelidir. Daha sonra tolere edebildiği kadar az ve sık aralıkla beslenmelidir. Semptomlar inatçı bir karakter kazanır, anne ve fetus için risk oluştursa antiemetikler verilmelidir.

İntravenöz sıvı elektrolit replasmanı

Uzun süren kusmalar hipokloremik metabolik alkalozu yol açar. Tanı konduğunda sıvı ve elektrolit açığı parenteral sıvı takılarak kapatılmalıdır. Kullanılan sıvılar ringer laktat, salin olabilir. Gerekli ise mayilere potasyum klorür (KCl)

eklenebilir. Dekstrozlu sıvı öncesi Wernicke Ensefalopatisini önlemek için B1 vitamini uygulanmalıdır (55).

Diyet Tedavisi

Hastalar gastrik boşalmayı yavaşlatan, sindirimi uzun süren besinlerden uzak durmalıdır. Başlıca protein ve karbonhidrat ağırlıklı beslenmelidir. Porsiyonlar küçük, yemek aralıkları sık olmalıdır.

İlaç Tedavisi

İlaç kullanımı ancak hasta yeterli sıvı alamıyor ve beslenemiyorsa önerilmektedir.

En çok kullanılan ilaçlar klasik H1 reseptörü antihistaminikler ve vitamin B6 dır. Buklizin, siklizin, dimenhidrinat, doksilamin, hidroksizin ve meklizin antiemetik özelliğe sahiptir.

Pridoksin ve doksilamin preparatlarından fayda görmeyen hasta grubuna antiemetikler başlanabilir. Klorpromazin, prometazin, ondansetron bu amaçla kullanılabilir.

Metoklopramid in de alt ösefagus sfinkter basıncını artırarak hiperemesis gravidarumda etkili olduğu saptanmıştır (60).

Steroid tedavisinin de hastaların iyileşme sürecini hızlandırdığını ve aynı nedenlerle tekrar hastaneye yatırılma sayısını azalttığını gösteren çalışmalarda vardır (61,62).

Çeşitli bitkilerin bulantı-kusmanın kontrolünde etkili olduğu öne sürülmüştür. Bunların içinde en çok adı geçen ve en etkili bulunan zencefildir. Günlük 1 gram (4×250 mg) alınan zencefilin semptomlarının giderilmesinde plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir (63).

Akupunktur alternatif bir tedavi yöntemidir.Yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir (64,65).

Önerilen tedavi rejimlere rağmen şikayetleri devam eden hastalarda enteral ve parenteral beslenme seçenekleri düşünülmelidir.

İLAÇ ADI	KATEGORİSİ
Vitamin B6	A
Promethazine	C
Prochlorperazine	C
Doxylamine	B
Dimenhydrinate	B
Chlorpromazine	C
Droperidol	C
Diphenhydramine	B
Trimethobenzamide	C
Metoklopramid	B
Ondansetron	B
Metilprednizolon	C
Meklizin	B

Tablo 4: Gebelikte bulantı-kusma tedavisinde kullanılan ilaçların FDA sınıflamasına göre kategorileri (66,67)

2.1.8 Prognoz

18. yüzyılda, gebelikteki bulantı ve kusmalar maternal ölüm sebeplerinden biri olarak kabul edilmiştir (68). Yine 1940' lardan önce elektrolit ve asit-baz dengesinin yeterince iyi bilinmemesi sebebiyle sıkça ölümlere sebep olmuştur. İngiltere' de 1931 ile 1940 yılları arasında 1 milyon doğuma karşılık 159 maternal mortalite rapor edilmiştir (40). Bugün hiperemesis gravidarum sebebiyle maternal mortalite yoktur.

Bugün hiperemesis gravidarumda gebelik prognozu hala tartışmalıdır. Çalışmaların çoğu fetal ve maternal morbidite ve mortalite açısından diğer gebeliklerden farklı olmadığını ortaya koymaktadır. Bu hastalarda normal gebeliklerle karşılaştırıldığında spontan abortusların artmadığı (68,69,7), ölü doğumların daha az görüldüğü (16,7) bildirilmiştir. Yine gebeli süresi, prematürite, konjenital anomali açısından fark olmadığı gösterilmiştir (16,68,7,57).

Buna karşılık semptomlarla prognoz arasında negatif korelasyon olduğunu bildiren çalışmalarda mevcuttur (16,69,70). Hiperemesis gravidarum gebelik prognozu açısından pozitif prediktör olarak görülse de ileri kilo kaybı (69), elektrolit bozuklukları

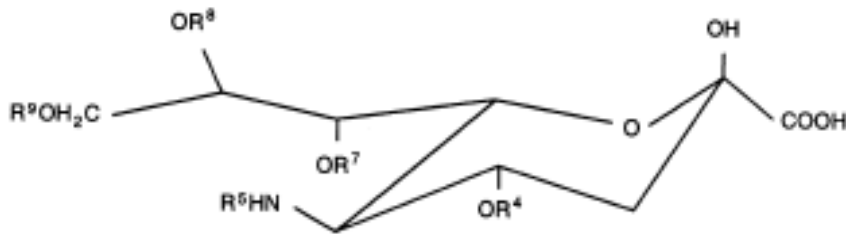
(40) ile seyrettiği ve bu bozuklukların düzeltilmediği durumlarda düşük doğum ağırlığı, gelişme geriliği ve fetal anomaliler açısından risk faktörü oluşturabileceği bildirilmiştir (71,69,72).

2.2 SİALİK ASİT (SA)

2.2.1 Sialik Asit Yapısı

Sialik asit ismi tükürük anlamına gelen yunanca "sialos" kelimesinden türetilmiştir. SA için ana molekül nöraminik asit (Neu) olup doğada serbest formda bulunmamaktadır. SA molekülü ilk kez 1930'ların sonunda dokuz karbonlu N-asetil nöraminik asitin (NANA) keşfiyle ortaya konmuştur (73,74). SA'nin isimlendirmesi ilk olarak 1957 yılında Blix ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Nöraminik asitin N ve O açıl türevlerini içeren yapıları doğal biyolojik materyalden izole edilmiştir (74,75). Molekülün bağlı, serbest formlarının yapısı ve sterokimyasal özellikleri 1960'ların sonunda açıklanabilmiş ve bugüne kadar keşfedilen SA türevleri sürekli artış göstermiştir (73).

Sialik asitler, hücre membranı ve plazmada, diğer hücre bölgelerinde glikoproteinlerin ve glikolipitlerin önemli komponentlerinden olan, aynı zamanda ketozlar sınıfında yer alan dokuz karbonlu nöraminik asitin asetilenmiş ve glikozillenmiş türevleridir (76). İnsan dokularında yer alan temel SA türevi, beşinci karbon atomu asetilenmiş N-asetil nöraminik asit (NANA) tir (77).



Şekil 1: Sialik asitlerin temel yapısı (77)

Sialik asitler genellikle kompleks karbonhidratların non-redüktan uçlarında yer alırlar. Glikoprotein ve glikolipit oligosakkarit yan zincirlerin terminal pozisyonlarında ve çok değişken sializasyon paternlerinde bulunurlar. Serbest SA'ler organizmalarda

çok nadirdir ve genellikle protein ve lipitlere bağılı oligosakkaritlerin terminal ucunda antitripsin, haptoglobulin, seruloplazmin, fibrinojen, kompleman proteinleri, ve transferinde bulunur (78,79).

Genellikle dış ve iç lizozomal membranlarda karbonhidrat ana ve yan zincirlerinin terminal pozisyonunda ve C-2-OH yapısıyla bir sonraki sakkaritin (genellikle galaktoz, N-asetil galaktozamin ve siyalik asitin kendisidir.) C-3, C-4 veya C-6 kısmına bağlanır. Bu nedenle SA'ler hücreyle temasa giren biyokimyasal bileşikler veya diğer hücrelerin karşılaştığı ilk moleküllerdir.

2.2.2 Sialik Asit Metabolizması

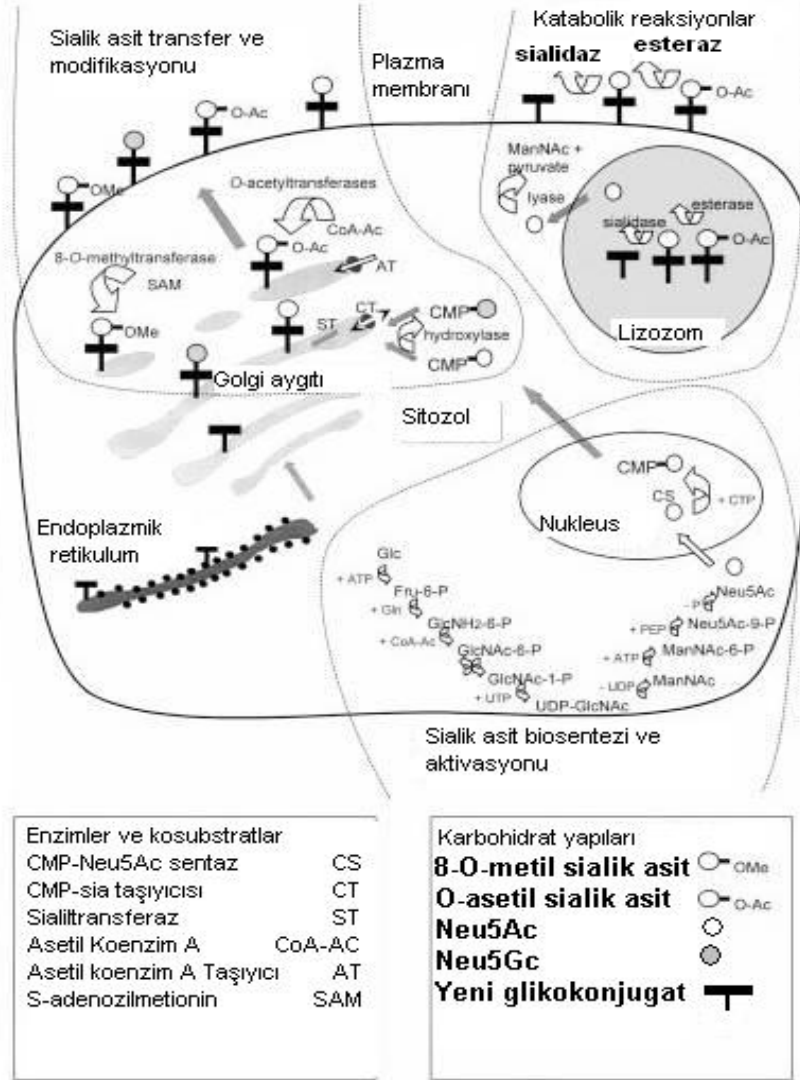
Sialik asit sentezi sitozolde başlar. İlk sentezlenen molekül bir amino şekerdir ve amino şekerin öncüsü fruktoz-6-fosfat'tır. Azot atomları ise glutaminin amid grubundan gelir. Bu reaksiyon glutamin fruktoz-6-fosfat aminotransferaz tarafından katalizlenir ve geri dönüşümsüzdür. Sialik asit, pirüvik asit ve N-Asetil-D-mannozamin'den N-asetilnöraminik asit aldolazın katalitik aktivitesi ile sentezlenir.

Sialik asitlerin polisakkaritler, glikoproteinler veya glikoproteinlere transferi sialil transferaz (SİT) ile sağlanır (80). Sialil transferazlar aynı zamanda nükleotide bağılı SA' in glikokonjugatlara transferini sağlar. Esterazlar SA'lerdeki O-asetil grubunu hidrolize ederler.

Memeli hücrelerinde, glikokonjugatların terminal ucunda bulunan SA kalıntılarının hidrolizi sialidaz enzimiyle gerçekleşir (81). Sialidaz, SA katabolizmasında anahtar enzimdir ve memeliler gibi yüksek organizmaların yanı sıra protozoalar, virüsler ve bakteriler gibi basit organizmalarda da bulunur (77). Sialidaz enzimi, sialillnmiş glikokonjugatlardaki bağ tiplerine bağılı olarak; (2-3) bağlarını hızlı, (2-6) bağlarını daha yavaş hidroliz eder (81).

Sialidazlar 2 tiptedir: İlki makromoleküllerin içindeki sialik asit rezidülerini hidrolize eder, diğeri ise glikoproteinleri, gangliozitleri, oligosakkaritleri ve polisakkaritleri terminal SA kalıntılarının uzaklaştırılması, sialoglikokonjugatın dolaşımdaki ömrünü, antijenik ekspresyon ve reseptör tarafından tanınma gibi önemli biyolojik süreçleri etkileyebilir (81-83). Subsellular lokalizasyon gösteren sialidazın; substrat spesifikliğı, ısıya dayanıklılık, katyonlar tarafından inhibisyona duyarlılık ve kinetik özellikleri temel alınarak farklı tiplerinin bulunduğu gösterilmiştir (82,83).

Serumdaki sialik asit molekülleri plazmadan böbrekler aracılığı ile glomerüler filtrata geçer ve tübüllerde reabsorbsiyona uğramadan idrar yoluyla atılır (84).



Şekil 2: Sialik asit metabolizması (80)

2.2.3 Sialik Asitin Fonksiyonları

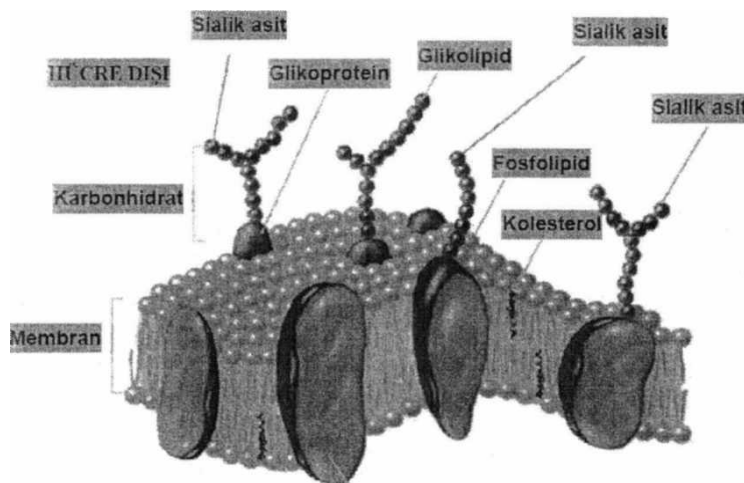
Canlı hücre ve organizmalardaki moleküler ve hücrel etkileşimlerin kontrolünde S A'ler önemli görevlere sahiptir. Hücre membranlarındaki eksternal lokalizasyonları ve

glukokonjugatlardaki periferel durumları onların önemini artırır (Şekil 3-85). Sialik asitlerin %98-99'u glikoproteinlere, ufak bir bölümü lipidlere bağılıdır (82).

Sialik asitlerin fonksiyonlarını 4 ana başlık altında toplayabiliriz (77,83,86):

Sialik asitlerin negatif yüklerinden dolayı fonksiyonları: Terminal durumdaki SA'lerin hücre adezyonuna katıldığı kabul edilir (82). Nöraminik asitin birinci pozisyonundaki karboksil grubu, fizyolojik pH'da moleküle güçlü bir organik asit kadar negatif bir yük kazandırır (NANA için $pK_a=2,6$) (77). Sialik asitin negatif yükünün itici elektrostatik gücü; hücre membranının yapısal bütünlüğünün korunmasında etkilidir. Kültür ortamında membran SA'lerinin, elektrostatik itmeden dolayı trombositler, eritrositler ve kanser hücrelerinde hücre agregasyonunu önlediği bildirilmiştir (87). Yapılan çalışmalar; eritrosit membranının sialidaz ile muamele edildikten sonra, eritrositlerin ömrünün 120 günden 2 saate düştüğünü göstermiştir. Bu da SA içeriğinin, bu hücrelerin yaşam süresiyle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (88). Yeni doğanda eritrositlerin yaşam süresiyle eritrosit membran SA'inin yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (87). Ayrıca SA'in negatif yükünün sinir hücrelerinin aktivitesinde de rol oynadığı ortaya konmuştur (82).

Makromoleküllere ve hücrelere katyonik bileşiklerin bağlanmasını da S A'ler kolaylaştırmaktadır. Özellikle kas hücrelerinde, SA kalıntıları Ca^{+2} bağlayıcı olarak görevlidir (90).



Şekil 3 : Hücre membran yapısında sialik asit (85)

Makromoleküler yapılarda ve reseptör bileşeni olarak sialik asitler: Sialik asitler birçok hücre yüzey reseptörünün esansiyel bileşeni olarak bulunurlar. İnsülin, serotonin, opiat, östrojen, interferon ve LDL(düşük yoğunluklu lipoprotein) reseptörlerinin yapısında SA varlığına rastlanmıştır (77,82,91).

Hücreye tetanoz, difteri, botulismus, kolera, tubokürrar gibi çeşitli toksinlerin bağlanması ve dolayısıyla birçok viral enfeksiyon SA içeren reseptörler aracılığıyla gerçekleşir (82).

Makromoleküler yapılardada SA'lerin çeşitli etkileri vardır. Sialik asit bölgeleri tüm glikoproteinlerin intrinsik akışkanlığını artırır. Bu nedenle solunum, sindirim, ürogenital sistem, göz içi sıvısı ve eklem sıvısı gibi müsin yapıdaki salgıların akışkanlığı üzerine önemli bir etkisi vardır. Submandibular bez glikoproteinlerinden SA'lerin kısmen uzaklaştırılması ile akışkanlıklarının çok azaldığı gözlenmiştir (82).

İnsan endometriumunda SA içeren bir glikoprotein bulunduğ ve sperm membranına spesifik şekilde bağlanarak sperm depolanmasında rol oynadığı gösterilmiştir (92).

Sialik asitlerin maskeleye etkisi: Maskeleye özelliğ SA'lerin en önemli görevlerinden birisidir. SA, maskeleye etkisiyle oligosakkarid zincirlerinin ve glukokonjugat moleküllerinin protein ve lipid kısımlarının antijenikliğini azaltırlar. Sialik asit enzimatik olarak uzaklaştırıldığında ya da karboksil grupları bir alkole indirgendiğinde antijeniklik değışir veya anlamlı derecede artar (93).

Sialik asitler maskeleye etkisi ile eritrosit, lenfosit ve trombositlerin yaşam süreleri, immunglobulinlerin aktiviteleri, LDL'nin metabolik klirensi gibi birçok biyolojik olayı kontrol ederler. Sialik asitlerin maskeleye etkisi üreme sisteminde de görülür. Plasentanın trofoblast hücrelerinin yüzeyinde bulunan SA'çe zengin glikoprotein tabakasının, fetüslle anne arasında bir immün bariyer oluşturduğ ve annenin fetüslle karşı antikor oluşturmasını önlediğ gösterilmiştir (94).

Sialik asitlerin belirteç olarak önemi: Hücre membranları, hücrenin büyümesi ve neoplastik hareketleri için SA'e ihtiyaç duyarlar (82). Yapılan çalışmalar SA'in normal gebelik

süresince doğrusal bir artış gösterdiğini ve bu artışın fetüsün anne tarafından reddedilmesini önleyici bir etken olduğunu göstermiştir (94).

Negatif yükü sayesinde SA, hücre biyolojisinde glikoproteinlerin konformasyonlarını etkiler, mikroorganizmalar, toksinler ve hormonlar için reseptör görevi yapar, diğer molekül ve hücrelerin immünolojik tanıma bölgelerini maskeler (77,95).

Glikoprotein ve gangliozidlerde yer alan SA kalıntılarının, inflamatuvar hastalıklar ve kanser ile ilişkili hücresel tanıma ve immünolojik reaksiyonlarda önemli rolü olduğu bildirilmiştir (82). Kanser ve renal hastalıklarda da SA düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (84,96).

2.2.4. Sialik Asitin İnsan Vücûdunda Tanımlandığı Yerler

2.2.4.A.Serum Ve Plazma:

Serumdaki SA'lerin %80'i N-asetil nöraminik asit, %20'si N-asetil-9-O-L-laktil nöraminik asit şeklindedir. Az miktarda da N-asetil-9-O-asetilnöraminik asit de mevcuttur (97,98). Serum ve plazmadaki total sialik asit (TSA) seviyesi 1.58-2.22 mmol/l (0.52- 0.73 gr/l serbest ve bağlı total SA), serbest sialik asit (SSA) seviyesi 0.5-3 umol/l ve lipide bağlı form 10-50 umol/l (99). Serumdaki SA'lerin çoğu glikoproteinlere bağlıdır (yaklaşık 2 mmol/l). SA bu molekülleri değişik derecelerde asidik yapar ve bu da elektroforetik mikro heterojeniteye neden olur. İnsanda glikoproteinlerde SA oranı genellikle % 3 ve % 7 arasında değişir. Serum ve plazma SA konsantrasyonları arasında gerçek bir farklılık yoktur (97). Bazı çalışmalarda yaşlanmayla beraber serum SA konsantrasyonların da hafif bir artış olduğu bildirilmiştir (100-101). Gebelikte de serum SA konsantrasyonlarında artış bildirilmiştir (102). Menopozla bağlı değişim izlenmemiştir (103).

2.2.4.B. İdrar:

İdrarda 24 saatlik örneklerde serbest, bağlı ve total SA düzeylerinde yaşa bağlı bir artış gözlenmiştir (99). Salla hastalığı SA için defektif lizozomal membran transport sisteminin olduğu ve idrarda serbest SA seviyesinin normalin 5 ila 10 katma çıktığı bir durumdur. Siyalüri ise nadir görülen, aşırı SA sentezi sonucu serbest SA seviyelerinin 70 ila

200 katına çıktığı bir klinik tablodur. Sialidozis glikoproteinlerdeki terminal SA'leri ayıran lizozomal sialidazdaki genetik anomaliler sonucunda ortaya çıkan ve yüksek S A seviyeleri ile seyreden bir hastalıktır (104). Böbrek yapılarından köken alan glikoproteinler idrarda da bulunabilir. Tübüllerden köken alan nöraminik asit içeren Tamm-Horsfall proteini buna bir örnektir. Proteinürisi olan hastalarda bu nedenle SA seviyelerinde artış görülebilir (105).

2.2.4.C. Mukoza Epitel ve Sekresyonlar:

Pek çok epitel yapıda ve salgıda SA mevcuttur. Tükrük bezleri, mide, kolon, serviks, safra kesesi salgıları, mekonyum, kıkırdak doku, bazal membran, sinoviyal sıvı, sperm ve terde varlığı gösterilmiştir (99).

2.2.4.D. Sinir Sistemi:

Merkezi sinir sisteminde de gangliozitlerdeki glikolipit yapısına bağlı olarak bulunur.

2.2.5. Desialilasyon

Desialilasyon; SA kalıntılarının sialidaz enzimi aracılığıyla bir glikoproteinden uzaklaştırılmasıdır. Glikoproteinlerin antijenik özellikleri, reseptörler tarafından tanınma, fonksiyonunu yerine getirmedeki yapısal etkinlikleri ve dolaşımda kalma gibi çeşitli biyolojik süreçleri desialilasyondan etkilenebilir (106). Total hücre SA'inin %70'i plazma membranının dış yüzeyindeki glikoproteinlerin ve gangliozidlerin yapısında bulunan S A'tir. S A burada membranının negatif yükünden sorumlu olup katyon bağlanması, transport ve permabilite gibi membranla ilgili birçok temel işlevden sorumludur (86). Sialik asitlerin negatif yüklü karboksil grupları, hücre membranında Ca^{+2} 'un bağlanma yerlerinden biridir. Kas hücresinin desialilasyona uğraması sonucunda kalsiyumun membrana bağlanması azalır, hücreye girişi artar ve membran polaritesi azalır. Miyokart hücrelerinin yüzeyinde bol miktarda SA vardır ve bu SA'ler miyokardiyal kastaki Ca^{+2} alışverişini kontrol ederler (82,107).

Sialoglikoproteinlerin çoğu, SA'ten dolayı proteolitik ajanlara karşı dirençlidir. Örneğin; fibronektin ve dopamin-(3-hidroksilaz, desialilasyona uğramaları sonucu

proteazların etkisine maruz kalırlar ve biyolojik görevlerini yerine getiremezler (82). Sialik asitler hücre yüzeyinin negatif yükünün yaklaşık %50'sinden sorumludurlar. Bu nedenle membran glikolipid ve glikoproteinlerinin karbonhidrat zincirlerinin bileşimindeki en ufak bir değişim membran fonksiyonunda önemli değişikliklere sebep olur (82,107).

2.2.6.Çeşitli Klinik Tablolarda Sialik Asit Seviyeleri

Kanserlerde Sialik Asit Konsantrasyonları

İleri evre ovarian tümörlerde, beyin tümörlerinde, lösemide, akciğer kanserinde, serviks kanserinde, hipofarinks ve larinks kanserinde, kolorektal kanserlerde, habis plevral efüzyonlarda, malign melanomda, mide kanserlerinde, meme kanserlerinde, safra kesesi habis tümörlerinde, tiroid kanserlerinde, hodgkin hastalığında, sarkomlarda ve endometrial kanserlerde artmış serum total SA seviyeleri saptanmıştır (82). Tümör yüküyle artış arasında pozitif korelasyon ve hatta bazı çalışmalarda klinik daha ortaya çıkmadan önce serum SA seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (109). Sialik asit seviyelerinin birçok çalışmada tedavi sonrası normal seviyelere indiği, nüks soması ise tekrar yükseldiği bulunmuştur. Bu bulgulara rağmen günümüz ölçüm metotlarıyla SA artışının tespiti ve klinik potansiyeli kısıtlıdır. Ayrıca kanser için spesifitesi düşük olarak bulunmuştur (99).

İnflamatuvar Bozukluklar Ve Akut Faz Reaksiyonlarında Sialik Asit Seviyeleri

Kronik glomerulonefrit, böbrek yetmezliği, Behçet hastalığı, Crohn hastalığı, subakut granümatöz tiroidit, tip 1-2 Diyabetes Mellitus, miyokart infarktüsü, karotiste ateroskleroz ve alkolizmde kandaki seviyelerinde artış saptanmıştır. İnflamasyon sırasında IL-1(interlökin-1) makrofajlardan salınarak karaciğerden artmış akut faz proteini salgılanmasına neden olur. Akut faz proteinleri olan a-1 asitglikoprotein, a-1 antikomtripsin ve a-2 makroglobulin SA içerirler ve konsantrasyonlarındaki artış total SA konsantrasyonlarındaki artışla sonuçlanır. Başka bir çalışmada da TNF-a (tümör nekroz faktör) ve IL-6'nın endojen kardiyo vasküler risk faktörleri ile olan ilişkileri incelenmiş ve her iki sitokininde SA ile pozitif ilişkisi tanımlanmıştır (110), fakat habis hastalıklardakine benzer şekilde inflamatuvar süreçlerdeki artışı da non-spesifik olduğu bulunmuş ve tanısal amaçlı kullanımı kısıtlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ekim 2011 ile Mayıs 2012 arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran 30 adet hiperemesis gravidarum tanısı almış hasta (hasta grubu) ve 30 adet herhangi bir şikayeti olmayan 14 hafta altı sağlıklı gebe (kontrol grubu) dahil edildi. Çalışmaya katılanlar bilgilendirilip onam formları alındı. Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 25.10.2011 tarihli 10-2011/ 198 karar nolu onayı alındı.

Hiperemesis gravidarum tanısı bulantı-kusma şikayeti olan ve altta bulantı kusma yapabilecek nedeni saptanmayan idrar tetkikinde keton pozitifliği olan gebelere kondu. Bu gebeler hasta grubuna dahil edildi. Kontrol grubuna ise bulantı-kusma şikayeti olmayan sağlıklı gebeler alındı. Her iki gruba da seçilen gebelerin kronik hastalıkları (diabetes mellitus, kronik hipertansiyon, guatr) yoktu.

Her iki grup başvurularından ayrıntılı öykü alındı ve sistemik fizik ve obstetrik muayeneleri yapıldı. Tüm fizik ve obstetrik muayeneler gözlemci farkını ortadan kaldırmak için aynı kişi tarafından yapıldı. Olguların hepsinin demografik verileri (yaş, gravida, parite, abortus ve kürtaj), şikayetleri, son adet tarihi biliniyor ve erken dönem ultrasonografi ile korele ise ya da bilinmiyorsa erken dönem ultrasonografisine dayanarak saptanan gestasyonel yaşları, önceki gebelik öyküsü (varsa) kayıt altına alındı. Her hastadan ayrı ayrı laboratuvar tetkikleri olarak hemogram, tam idrar tetkiki, biyokimyasal testleri, tiroid fonksiyon testleri, hCG ve serolojik testlerden c reaktif protein (crp) istendi. Yine her hastanın ultrasonografi ile baş-popo mesafesi (crl) ve fetal kalp atımlarına bakıldı.

3.1.Total Sialik Asit Seviyesi Çalışma Prosedürü

Çalışma için hasta, hasta yakınlarından bilgilendirilmiş onay formu alındıktan sonra hastalardan ve kontrol grubundan 10-12 saat açlık sonrası 08:00-10:00 arası antekübital venden 5 mL kan alındı. Numuneler 15 dk 1000 g santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Çalışma günü gelinceye kadar -80 °C de saklandı.

Sialik asit ölçümleri kantitatif sandwich enzim immünassay tekniği ile (Cusabio Biotech Co.) ELx 800 cihazında (Biotek Inc, USA) gerçekleştirdi.

Çalışma günü numuneler erimesi için -80 °c den -20 ve +4 °c alındıktan sonra oda sıcaklığında 30-45 dk bekletildi. 100 µl standart ve örneklerle spesmenler oluşturuldu. 37 °c de 2 saat inkübe edildi. Ardından spesmenlerin yerleştirildiği kuyucuklar yıkanmadan temizlendi. Her kuyucuğa 100 µl biotin antikoru eklenip 37 °c de 1 saat inkübe edildi. Oda sıcaklığına getirilip görüntüsü düzelene kadar karıştırıldı. Kuyucuklar aspire edilip yıkandı. 200 µL wash buffer yıkama tamponu ile yıkandı. İşlem sonrası yıkama tamponu aspire edilip temizlendi. 100 µl HRP avidin 'i kuyucuklara ekleyip 37 °c de 1 saat inkübe edildi. Yeniden aspirasyon–yıkama işlemi uygulandı. 90 µl TMB substratı kuyucuklara eklenip 37 °c de 15-30 dakika inkübe edildi. Son olarak 50 µl durdurma solusyonu eklenip 5 dakika içinde her birinin optik yoğunlukları ölçüldü.

3.2. İstatistik Yöntemi

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki korelasyonun belirlenmesinde Spearman Rank korelasyon testi kullanılmıştır. Tanıtıcı istatistik olarak frekans, yüzde ve ortalama±std.sapma, medyan [çeyreklikler arası fark] değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 11,5 paket programı kullanılmış ve $P \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 60 kişi dahil edildi. Bunlar hiperemesis gravidarum tanısı konulan 30 hastadan oluşan bir grup (hasta grubu), herhangi bir medikal problemi olmayıp ilk trimester gebelik nedeni ile takip edilen 30 sağlıklı gebeden oluşan kontrol grubu idi. Her iki grupta seçilirken sistemik hastalığı olanlar dahil edilmedi, çalışma dışında tutuldu.

4.1. Yaş

Çalışma kapsamındaki hasta grubunun yaş ortalaması $27,17 \pm 5,63$ olup minimum ve maksimum değerleri sırası ile 17 ve 39 idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması $28,63 \pm 6,21$ olup minimum ve maksimum değerleri sırası ile 20 ve 43 idi. Gruplar arasında yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenemedi ($p=0,342$) (Tablo 5)

4.2. Gebelik Haftası, Crl Ölçümü

Gebelik haftasına hasta grubu ve kontrol gruplarında bakıldığında ortalama 9 hafta ile 9,2 hafta idi. İstatistiksel değerlendirmede iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,923$) (tablo 5).

Ultrasonografik olarak Crl ölçümlerine bakıldığında hasta grubu ortalama 8,8 hafta, kontrol grubu ise 8,7 hafta idi. Bu parametrede de iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,923$) (Tablo 5).

4.3. Vücut Kitle İndeksi

Çalışma kapsamındaki hasta grubunun VKİ ortalaması $22,53 \pm 2,77$ iken kontrol grubunun $25,09 \pm 4,19$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,007$) (Tablo 5).

Değişken	Hasta	Kontrol	P
Yaş	$27,17 \pm 5,63$	$28,63 \pm 6,21$	0,342
Gebelik haftası (hafta)	$9 \pm 2,77$	$9,2 \pm 2,89$	0,923
Crl (hafta)	$8,8 \pm 2,77$	$8,7 \pm 3,12$	0,734
VKİ (kg/m^2)	$22,53 \pm 2,77$	$25,09 \pm 4,19$	0,007

Tablo 5: Yaş, gebelik haftası

CRL, VKİ ölçümlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları

4.4. Obstetrik Parametreler

Gruplar arası obstetrik parametrelerdeki (gravida, parite, abortus, yaşayan) farklılık açısından tanıtıcı istatistik kullanılmış olup veriler tablo 6'da belirtilmiştir. 2 gruptan gebelik sayısı arttıkça hiperemesis olma olasılığının azaldığı saptanmıştır.

Obstetrik parametreler	Hasta	Kontrol	P
Gravida	2 (1-4)	3,5 (2-5)	0,022
Parite	1 (0-3)	1 (1-3)	0,184
Abortus	0 (0-0,25)	0 (0-1,25)	0,35
Yaşayan	1 (0-2,25)	1 (0-2)	0,428

Tablo 6 : Obstetrik parametreler arası median değerleri 50th (25th-75)

4.5. hCG, TSH Seviyeleri

hCG seviyelerine bakıldığında ortalama değerleri hasta grubunda 89955, kontrol grubunda 94121 idi. İstatistiksel değerlendirmede iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.101$) (Tablo 7).

TSH, fT4 seviyeleri ise sırası ile hasta grubunda ortalama 1,66/1,24 iken kontrol grubunda 1,69/1,62 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,139/0,267$) (Tablo 7).

Değişken	Hasta	Kontrol	P
hCG (mIU/ml)	89955,4 ± 48889,9	94121,8 ± 161035	0,101
TSH (µIU/ml)	1,66 ± 0,966	1,69 ± 1,424	0,139
f T4 (ng/dl)	1,24 ± 0,275	1,62 ± 0,175	0,267

Tablo 7: hCG, TSH ile f T4 ölçümlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları

4.6. Laboratuvar Değerleri

Hasta ve kontrol gruplarının hemoglobin, trombosit, beyaz küre hücreleri, crp düzeyleri ayrı ayrı değerlendirilmiştir (Tablo 8).

Hemoglobin düzeyleri hasta ve kontrol gruplarına bakıldığında sırasıyla ortalama 12,95 ve 13,03 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,325$).

Trombosit düzeyleri hasta ve kontrol gruplarına bakıldığında sırasıyla ortalama 262633 ve 258966 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,835$).

Beyaz küre hücrelerine hasta ve kontrol gruplarına bakıldığında sırasıyla ortalama 9176 ve 8286 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,130$).

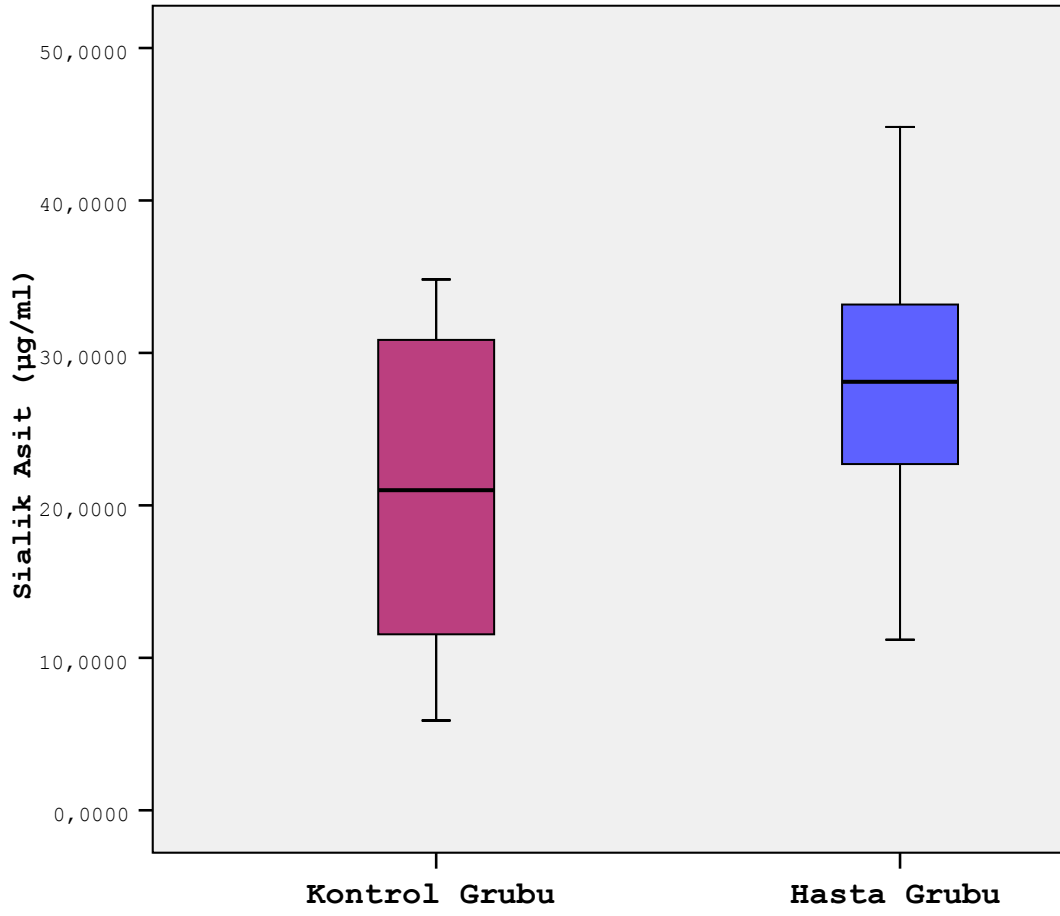
Crp düzeyleri hasta ve kontrol gruplarına bakıldığında sırasıyla ortalama 7,4 ve 5,09 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,143$).

Değişken	Hasta	Kontrol	P
Hemoglobin (gr/dl)	12,95 $\pm$ 0,879	13,03 $\pm$ 1,058	0,325
Lökosit (sayı/ml)	9176,67 $\pm$ 2422,26	8286,67 $\pm$ 2048,1	0,130
Trombosit (sayı/ml)	262633,33 $\pm$ 75731	258966,6 $\pm$ 58841	0,835
Crp (mg/l)	7,42 $\pm$ 14,89	5,09 $\pm$ 3,39	0,143

Tablo 8: Hemoglobin, beyaz küre hücreleri (lökosit), trombosit ve CRP ölçümlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları

4.7. Sialik Asit Değerleri

Hasta ve kontrol gruplarının SA seviyeleri de karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda sialik asit seviyesi ortalama 28,370 $\mu\text{g/ml}$ saptanırken kontrol grubunda 20,978 $\mu\text{g/ml}$ olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,003$) (Şekil 4) (Tablo 9).



Şekil 4: Hasta ve kontrol gruplarında sialik asit değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	Hasta	Kontrol	P
Sialik Asit (µg/ml)	28,370 ± 8,69	20,978 ± 9,96	0,003

Tablo 9: Sialik asit ölçümlerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları

4.8. Sialik Asit ve hCG ‘nin bazı bulgularla korelasyonları

Sialik asit seviyeleri ve hCG ölçümlerinin TSH, CRP, lökosit, VKİ, TİT ile korelasyonları Spearman Rank korelasyon testi ile saptanmıştır. Tablolarda belirtilen R değerleri için yorum Tablo 10’da verilmiştir.

Korelasyon katsayısı	Yorumu
0,8 - 1,0	Çok güçlü ilişkili
0,6 – 0,8	Güçlü ilişkili
0,4 – 0,6	Orta şiddette ilişkili
0,2 – 0,4	Zayıf ilişkili
0,0 – 0,2	Çok zayıf yada ilişki yok

Tablo 10: Spearman Rank korelasyon testi için korelasyon katsayısı yorumları

Kontrol grubu kendi içinde değerlendirildiğinde veriler arası korelasyon saptanmamıştır (Tablo 11). TİT’de keton varlığı bu grupta olmadığından dahil edilmemiştir.

Veriler	P – R değerleri	Sialik Ast	Hcg
sialik asit (µg/ml)	R	1,000	0,185
	P		0,327
hCG (mIU/ml)	R	0,185	1,000
	P	0,327	
CRP (mg/l)	R	-0,061	-0,0107
	P	0,748	0,574
WBC (sayı/ml)	R	-0,211	-0,029
	P	0,262	0,880
VKİ (kg/m ²)	R	-0,228	-0,024
	P	0,225	0,902
TSH (µIU/ml)	R	0,004	-0,054
	P	0,984	0,777

Tablo 11: Kontrol grubunda hCG ve Sialik asit ile diğer verilerin korelasyonu

Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde sialik asit ile VKİ arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon gözlenmiştir ($R=-0,266$, $P=0,040$). hCG ile ise TSH arasında negatif yönde zayıf ($R=-0,284$, $P=0,028$), TİT ile arasında pozitif yönde zayıf ($R=0,384$, $P=0,036$) korelasyon gözlenmiştir. Sialik asit ile hCG, TSH, CRP, WBC, TİT arasında ve hCG ile CRP, WBC, VKİ arasında korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 12).

Veriler	P – R değerleri	Sialik Ast	hCG
sialik asit ($\mu\text{g/ml}$)	R	1,000	0,120
	P		0,363
hCG (mIU/ml)	R	0,120	1,000
	P	0,363	
CRP (mg/l)	R	-0,037	-0,165
	P	0,781	0,208
WBC (sayı/ml)	R	-0,013	0,085
	P	0,921	0,516
VKİ (kg/m^2)	R	-0,266	-0,085
	P	0,040	0,518
TSH ($\mu\text{IU/ml}$)	R	0,010	-0,284
	P	0,939	0,028
TİT	R	0,056	0,384
	P	0,771	0,036

Tablo 12: İki grup arasında hCG ve Sialik asit ile diğer verilerin korelasyonu

Hasta grubu kendi içinde değerlendirildiğinde ise sialik asitle diğer veriler arası korelasyon izlenmezken hCG ile TSH arasında negatif yönde orta şiddette ($R=0,498$, $P=0,005$) korelasyon , TİT arasında ise pozitif yönde zayıf ($R=0,384$, $P=0,036$) korelasyon izlenmiştir (Tablo 13).

Veriler	P – R değerleri	Sialik Ast	hCG
sialik asit ($\mu\text{g/ml}$)	R	1,000	-0,148
	P		0,435
hCG (mIU/ml)	R	-0,148	1,000
	P	0,435	
CRP (mg/l)	R	0,099	-0,104
	P	0,602	0,583
WBC (sayı/ml)	R	0,043	0,171
	P	0,822	0,386
VKİ (kg/m^2)	R	0,014	-0,027
	P	0,943	0,888
TSH ($\mu\text{IU/ml}$)	R	0,246	-0,498
	P	0,191	0,005
TİT	R	0,056	0,384
	P	0,771	0,036

Tablo 13: Çalışma grubunda hCG ve Sialik asit ile diğer verilerin korelasyonu

5. TARTIŞMA

Bulantı-kusma şiddeti değişmekle beraber gebelerde % 50-70 sıklıkta görülen bir yakındır (2). Hiperemesis gravidarum ise gebelikte görülen bulantı-kusmanın daha ağır tabloda görülen halidir. Kilo kaybına (vücut ağırlığının %5'i) yol açacak düzeyde aşırı bulantı-kusma ve dehidratasyon, ketozis, elektrolit ve asit baz dengesizliği, bazen de hepatik ve renal yetmezlik ile seyreden bir klinik tablodur (10). Görülme sıklığı %0,5 – 1' dir (13).

Hiperemesis gravidaruma neden olabilecek pek çok faktör öne sürülse de patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Etiyopatogenezinde yer alabilecek nedenler;

- **β hCG** seviyesinin en fazla olduğu dönem bulantı- kusmanın arttığı dönemdir. Çoğul gebelik ve mol hidatiform gibi β-hCG nin alışıldan çok daha fazla miktarlarda dolaşımında olduğu hallerde, bulantı-kusma yakınmalarının daha uzun süreli ve şiddetli olması bu savı desteklemektedir (24).

- **Östrojen** ve metabolitlerinin santral sinir sistemine direkt ve mide boşalması üzerine olan yavaşlatıcı etkileri ile kusmayı artırıcı etkinlikleri mevcuttur (28).

- **Progesteronun** mide düz kas kontraksiyonu ve motilitesini azalttığı, bu nedenle mide boşalmasını geciktirerek bulantı-kusmaya neden olduğu bildirilmiştir (33).

- βhCG' nin moleküler olarak **TSH**'ya olan benzerliği nedeni ile bulantı-kusma buna ikincil olarak ortaya çıkabilen bir durumdur. Yapılan çalışmalarda hiperemesis gravidarum tablosundaki gebelerin 2/3'ünde geçici bir hipertiroidi olduğu saptanmıştır(36).

- Plasental **PGE2** sentezi βhCG tarafından stimule edilir. Serum PGE2 düzeylerinin bulantı- kusmanın fazla olduğu dönemlerde anlamlı olarak yüksek olduğunu gösteren çalışmalara rastlanmıştır (39).

- **h. pylori** Akut gastrit, kronik gastrit, gastrik ve duodenal ülserler, gastrik adenokarsinoma, gastrik lenfoma gibi pek çok mide hastalığının oluşumuna neden olur. Bir çalışmada H. pylori enfeksiyonu ile hiperemesis gravidarum arasında kuvvetli bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (42).

- Gastrointestinal disfonksiyon
- İmmünolojik nedenler
- Psikolojik nedenler
- Beslenme bozukluğu, vestibüler sistem değişiklikleri, genetik yatkınlık

Son yıllarda üzerinde çalışmaların yoğunlaştığı SA serum ve dokularda bulunan glikolipid ve glikoproteinlerin terminal oligosakkarit zincirlerinin önemli bir komponentidir (87). SA büyük bir çoğunluğu proteinlere (%85-90), ufak bir kısmı ise lipidlere bağlı (LSA) olarak bulunur (82). Bu iki fraksiyon total sialik asidi oluşturur (111,112,113).

SA α subunitleri aynı olan LH, FSH, hCG gibi hormonların β subunitlerinde farklı miktarlarda bulunarak yarı ömürlerini değiştirmektedir (9).

Hiperemesis gravidarum kliniği molar gebelik, çoğul gebelikler gibi β hCG seviyelerinin normalden yüksek seyrettiği durumlarda daha sık ortaya çıktığından serum total SA seviyelerinin hiperemesis gravidarum etyopatogenezi ile ilişkili olabileceği düşünülerek serum seviyeleri araştırılmak istendi. Literatürde hiperemesis gravidarum ve sialik asit seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

Bu çalışmadaki amaç, hiperemesis gravidarum erken tanısı ve oluşumuna yönelik önlemler alınıp hastalıktan korunulabilmesi için serum total sialik asit seviyesinin etyopatogeneizde rol alıp almadığının saptanmasıdır.

Hiperemesis gravidarum olan ve olmayanlar arasında total sialik asit seviyeleri arasında istatistiksel olarak fark yoktur hipotezinden yola çıkarak demografik özellikleri benzer 30 adet hiperemesis gravidarum tanısı almış hasta ile 30 adet sağlıklı ilk trimester kontrol grubu kan örneklerindeki TSA seviyeleri karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. hCG ' ler arası ise anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Uluslararası klinik kimya federasyonu (IFCC) nin verilerine göre hCG nin 6 subuniti bulunmaktadır (114). İntakt Hcg (hCG), nicked hcg (hCG n), human chorionic gonadotropin α subunit (hCG α), human chorionic gonadotropin β subunit (hCG β), human chorionic gonadotropin nicked β subunit (hCG β n), human chorionic

gonadotropin β core fragmanı (hCG β cf) bu sub nitlerdir. Gebelerde hCG ve hCG β sub nitlerinin serumda daha fazla oranda bulundukları saptanmıştır (115).

Bu hcg farklılıklarından yararlanılarak Down sendromunun taramasına yönelik çalışmalar da yapılmaktadır. J.A. Talbot ve K. Spencer'in yaptığı çalışmada sialik asit spesifik lectin imm nosay tekniği kullanılarak ölçülen hiperglikolize hCG' nin ilk ve ikinci trimester Down taramalarında kullanıldığı taktirde ek değere sahip olmadığı söylenmiştir (116,117). Ancak Jaime M.Sutton ve arkadaşlarının yaptığı Down sendromu taramasında invaziv trofoblast antijen türü (hiperglikolize hCG) isimli çalışma bunu desteklememektedir (118).

Peled Y ve arkadaşlarının (119), Al-Yatama M arkadaşları (120), Tan PC ve arkadaşlarının (121) yaptığı çalışmalarda hiperemezis gravidarumlu hastalarda hCG seviyelerinin yüksek seyrettiği izlenirken Aka N ve arkadaşlarının (122) yaptığı çalışmada hCG ler arası anlamlı farklılık saptanmamıştır.Bizim  alışmamızda da iki grup arasında hCG ler arası anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Roseboom TJ ve arkadaşları (123) ile Aka N ve arkadaşları (122) tarafından yapılan çalışmalarda hiperemezis gravidarumlu hasalar ve kontrol grupları arasında VKI ler açısından anlamlı farklılık saptanmazken Demir B ve arkadaşları (124) ile Vilming B ve arkadaşları (125) tarafından yapılan çalışmalarda VKI nin hiperemezis gravidarumlularda daha düşük olduğu saptanmıştır.Bizim  alışmamızda da hiperemezis gravidarumlu hasta grubunda VKI istatistiksel olarak anlamlı daha düşük çıkmıştır.

Roseboom TJ ve arkadaşlarının (123) yaptığı çalışmada hiperemezis gravidarumun sıklıkla primiparlarda görüldüğü belirtilmiş olup bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Yilmaz FM ve arkadaşlarının (126)  alışmasında VKI fazla olan obez çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık çıkmasa da, sialik asit seviyelerin daha düşük olduğu saptanmışken Browning LM ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (127) VKI fazla olan metabolik sendromlu hastalarda sialik asit seviyelerinin de inflamatuvar fenotipe bağlı yüksek olduğu saptanmıştır. Bizim  alışmamızda da hiperemezis gravidarumlu hasta grubunda sialik asit seviyeleri ile VKI arsında negatif yönde korelasyon olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda hCG seviyeleri ile TSH seviyeleri arasında negatif yönde bir korelasyon saptanmıştır. Literatürde bunu destekleyen bazı çalışmalar mevcuttur. Lockwood CM ve arkadaşları (128) yaptıkları çalışmada hCG konsantrasyonları

200000 IU/L nin üzerinde iken TSH seviyelerin %67 süprese olduğu, 400000 IU/L nin üzerinde ise %100 suprese olduğu saptanmıştır. Parkes IL ve arkadaşları da (129) yaptığı çalışmada hCG' nin TSH reseptörleri üzerindeki stimilatör etkisinin ile periferik tiroid hormonlarını artırarak tiroid fizyolojisini değiştirdiğinden bahsetmektedirler. Yoshimura M ve Hershman JM nin (130) daha önce yaptıkları bir çalışmada ise yalnızca hCG ve TSH molekülleri arasında değil reseptörleri arasında da yapısal homoloji olduğu söylenmiştir.

Laurence ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sialik asitten zengin glikolize hCG' nin erken gebelikte hCG' ye bağlı immunoreaktiviteden sorumlu olduğu gösterilmiştir (131). Bizim çalışmada hCG' nin en yüksek seviyelerde olduğu ilk trimesterde görülen, etiyopatogenezinde immünolojik sebeplerin de sorumlu tutulduğu hiperemesis gravidarum grubunda total sialik asit seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek çıkması hiperemesis gravidarum etiyopatogenezinde sialik asitin rol oynadığını diğer çalışmalarla uyumlu olarak desteklemektedir. Bizim çalışmamızda gruplar arasında hCG seviyeleri açısından fark izlenmezken sialik asit seviyeleri arasında fark izlenmesi hiperemesis gravidarum patogenezinde hcg miktarından çok hCG yapısının rol oynadığını düşündürmektedir. Jordan V ve arkadaşlarının (132) yaptığı çalışmada hiperemesis gravidarumlu hastalarda; uzun yarı ömürlü asidik hCG izoformlarının etyolojide rol oynayabileceği ve TSH reseptörlerinde artışa neden olarak serum tiroid hormon seviyelerini arttırabileceği söylenmiştir. Jaime M. Sutton' ın yaptığı çalışmada hCG ölçümlerinde çeşitli yöntemlerin kullanılmasının test sonuçlarında varyasyonlara yol açtığı ve bunun da uzun yıllardır problem yarattığı belirtilmiştir (133). Çalışmamızdaki hCG seviyeleri arasında fark tespit edilmemesinin bir nedeninin de bu olabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak bu çalışma hiperemesis gravidarum etiyopatogenezinde sialik asitin rol oynayabileceğini ortaya koyan literatürdeki ilk çalışmadır. Sialik asitin hiperemesis gravidarumun öngörülmesinde ya da tedavisindeki yerini ortaya oyabilmek için bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Etyopatogenezinde farklı hormonların ve etkenlerin suçlandığı; patogenezi tam olarak aydınlatılamayan, şiddetli bulantı- kusmalar, kilo kaybı ve elektrolit dengesizlikleri ile karakterize hiperemesis gravidarumda total sialik asit seviyelerini tespit edip, sonuçların serum hCG, TSH, Ft4, crp gibi kimyasal parametreler ve VKİ ile ilişkilerini değerlendirdiğimiz çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şunlardır:

- 1- Hiperemesis gravidarumlu grup ve kontrol grubu arasında total sialik asit seviyeleri arasında farklılık izlendi.
- 2- Hiperemesis gravidarumlu hasta grubu ve kontrol grubunda VKİ' ne bakıldığında anlamlı fark gözlenmiş olup, hasta grubunda daha düşük saptanmıştır.
- 3- Her iki grupta TSH, ft4, crp, wbc gibi parametrelerde anlamlı farklılık saptanmadı.
- 4- Gravida sayısı ile hiperemesis gravidarum kliniği gelişmesi arasında ters ilişki olduğu saptandı.
- 5- İki grupta hCG' ler arası anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun nedeninin subunitleri yada ölçüm metodları ile ilişkili olabileceği düşünüldü.
- 6- Hiperemesis gravidarumlu grup ve kontrol grubu arasında sialik asitle VKİ arasında ve hCG ile TSH arasında negatif yönde korelasyon izlendi. hCG ve TSH arasındaki bu ilişkinin hCG' nin TSH reseptör artışı ile tiroid hormon seviyelerini artırmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda elde edilen bulgularla total sialik asit seviyelerinin ilerde hiperemesis gravidarumun öngörülmesi hatta tedavinin erken planlanmasında rutin

kullanıma girebilir. Ancak daha geniş hasta gruplarını kapsayan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Jewel D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
2. Black FO. Maternal susceptibility to nausea and vomiting of pregnancy: Is the vestibular system involved? *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186: 204-9
3. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract* 1993; 43:245-48.
4. Attard CL, Kohli MA, Coleman S et. The burden of illness of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol.*; 186:220-7.
5. Miller F. Nausea and vomiting in pregnancy: The problem of perception – Is it really a disease? *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186, 182-3.
6. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD (eds) *Williams Obstetrics*, 21. Ed. New York 2001 Mc Graw Hill chapter 10: 242
7. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG, Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 612-16.
8. Sillanauke P, Ponnio M, IP. Occurrence of sialic acids in healthy humans and different disorders. *Eur J Clin Invest.* 1999;29:413-425
9. Laphorn AJ, Harris DC, Littlejohn A, Lustbader JW, Canfield RE, Machin KJ, Mogan FJ, Isaacs NW, Crystal structure of human chorionic gonadotropin, *Nature* 369:455, 1994.
10. Fairweather DV: Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102: 135-137

11. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY (eds) Williams Obstetrik 23. Baskı İstanbul 2011. Nobel Tıp:210.
12. Hod M, Orvieto R, Kaplan B, Friedman S, Ovadia J: Hyperemesis gravidarum: a review J Reprod Med 1994;39:605-612.
13. Kallen B: Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1987;26:291-302.
14. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY (eds) Williams Obstetrik 23. Baskı İstanbul 2011. Nobel Tıp:1051.
15. Semmens JP. Female sexuality and life situations: an etiologic psycho-socio-sexual profile of weight gain and nausea and vomiting of pregnancy. Obstet Gynecol 1971;38:555-63.
16. Depue RH, Bernstein L, Ross RK. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome and other maternal factors: Sero-epidemiologic study. Am J Obstet Gynecol 1987;156:1137-41.
17. Fairweather DV: Nausea and vomiting in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1968; 102: 135.
18. Jarnfelt-Samsioe A, Samsioe G, Velinder G. Nausea and vomiting in pregnancy. A contribution to its epidemiology. Gynecol Obstet INVEST 1983;16:221.
19. Hod M, Orvieto R, Kaplan B. Hyperemesis gravidarum: A Review. J Reprod Med 1994;39:605.
20. Vida G, Sulyok E, Ertl T, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Boger SM (2007). Plasma asymmetric dimethylarginine concentration during the perinatal period. Neonatology 92(1):8-13.
21. Kauppila A, Ylikorkola O, Jarvinen PA. The function of the anterior pituitary-adrenal cortex axis in hyperemesis gravidarum. Br J Obstet Gynecol 1976;83:11.

22. Kaussen M: Treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am Fam Physician* 1993;48:1279.
23. Schoeneck FJ. Gonadotropine hormone concentrations in hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1943;43:308.
24. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DE, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1995;86: 775-9.
25. Kallen B. Hyperemesis gravidarum during pregnancy and delivery outcome: a registry study. In: Koren G, Bishai R, editors. *Nausea and vomiting of pregnancy: state of the art*. Toronto: Motherisk, the Hospital for sick children;2000. P. 36-40.
26. Cuckle HS, Wald NJ, Denham JW. The effect of smoking in pregnancy on maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated estriol, human chorionic gonadotropin, progesterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels. *Br J Obstet Gynecol*. 1990;97:272-6.
27. Jarnfelt-Samsioe A, Eriksson B, Leissner K, Samsioe A. Gallbladder disease related to use of oral contraceptives and nausea in pregnancy. *South Md J*. 1985; 78: 1040-3.
28. Snell LH, Haughey BP, Buck G, Marecki MA. Metabolic Crisis Hyperemesis gravidarum.
29. Jarnfelt-Samsioe A. Nausea and vomiting in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 1987 Mar;1(1):51-60.
30. Jarnfelt-Samsioe A, Bremme K, Eneroth P. Steroid hormones in emetic and non emetic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1986 Feb;21(2):87-99.
31. Depue RH, Bernstein L, Ross RK, Judd HL, Henderson BE. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome and the other maternal factors: a seroepidemiologic study, *Am J Obstet Gynecol*. 1987 May;156(5):1137-41.

32. Kauppila A, Heikinheimo M, Lohela H, Ylikorkara O. Hcg and pregnancy specific glycoprotein in predicting pregnancy outcome and in association with early pregnancy vomiting. *Gynecol Obstet Invest.* 1984; 18; 49-53.
33. Walsh JW, Hasler WL, Nugent CE: Progesterone and estrogen are potential mediators of gastric slow-wave dysrhythmias in nausea of pregnancy. *Am J Physiol* 1996;270;506-14.
34. Samsoie g, Cronan, Enk L, Jarnfelt-Samsioe A. Does position and size of corpus luteum have any effect on nausea of pregnancy? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986;65:427-429.
35. Gill R, Bowes K, Kingma Y. Effect of progesterone on canine colonic smooth muscle. *Gastroenterology.* 1985;88:1941-1947.
36. Goodwin TM, Monrö M, Messtman JH: Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: Clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:64-652
37. Goodwin TM, Hershman JM, Cole L: Increased concentration of the free human chorionic gonadotropin in hyperemesis gravidarum. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994-73:770-772
38. Tan JYL, Loh KC, Yeo GSH, Chee YC: Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet. Gynaecol* 2002; 109: 683-688
39. Nort RA, Whitehead R, Larkins RG. Stimulation by human chorionic gonadotropin of prostoglandin synthesis by early human placental tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 60-70
40. Broussard Crystal N, Richter Joel E. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterology Clinics of North America* 1998;27:123-151
41. Koch KL. A noxious trio: nausea, gastric dysrhythmias and vasopressin. *Neurogastroenterol Motil.* 1997;9:141,142

42. Frigo P, Lang C, Reisenberger K: Hyperemesis gravidarum associated with h.pylori seropositivity. *Obstet Gynecol* 1998;91:615-617
43. Koçak I, Akçan Y, Ustun C, Cengiz L, Yanık F; H.pylori seropositivity IN patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynecol Obstet* 1999;66:251-254
44. Minagawa M, Narita J, Tada T: Mechanisms underlying immunologic states during pregnancy: possible association of the sympathetic nervous system. *Celi Immunol* 1999;47:229-234
45. Leylek OA, Toyaksi M, Ercelsan T: Immunologic and biochemical factors in hyperemesis gravidarum with or without hyperthyroxinemia. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:229-234
46. Iancu I, Kotler M, Spilvak B, Radvan M, VVeizman A: Pyschiatric aspects of hyperemesis gravidarum. *Psychoter Psychom* 1994;61:143-149
47. *Clinical Problems in Obstetric and Gynecology* 5. Edi Philadelphia 2000 Lippincott 130-4.
48. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD (eds) *Willams Obstetrics*, 21. Ed. New York 2001 McGraw Hill chapter 48: 1275-6.
49. Bovone S, Pernoll M. Normal Pregnancy and Prenatal Care. In: DeCherney AH, Nathan L (eds). *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment* 9. Ed. New York 2003 McGraw Hill:195.
50. Emelianova S, Mazzotta P, Eiarson A, Karen G. Prevalence and severity of nausea and vomitting of pregnancy
51. Frigo P, Lang C, Reisenberger K. Hyperemesis gravidarum associated with *Helicobacter pylori* seropositivity.. *Obstet Gynecol* 1998;91:615-617.
52. O'Connell MP, Poon P, Lindow SW, Robinson DW. Chronic hypokalemia secondary to Hyperemesis gravidarum. *J. Obstet. Gynecol.* 1999 Sep;19(5):532

53. Koren G, Magee L, Attard C, Kohli M, Atanockovic G, Bishai R. A novel method for the evaluation of the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 94:31-36
54. Lacasse A, Rey E, Morin C, Berard A. Validity of a modified pregnancy-unique quantification of emesis and nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:71
55. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1998;597-605.
56. Spruill SC, Küller JA: Hyperemesis gravidarum complicated encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2002;99:875-878.
57. Tsang LS, Katz VL, Wells SD: Maternal and fetal outcomes in gravidarum. *Int J Obstet Gynecol* 1996;55:231-235.
58. Profet M. Protecting your baby to be. Preventing birth defects in first trimester. Reading. Massachusetts :Addison-Wesley Publishing, 1995.
59. Altunyurt S, Doğan E, Saatli B, Koçoğlu S, Demir N. Hiperemesis gravidarumun fetal doğum ağırlığı ve gebelikte maternal kilo alımına etkisi. *T. Klin. Jinek. Obst.* 2003;13:103-5.
60. Heel RC: Methoclopramide: An updated review. *Drugs* 1983;25:451-94.
61. Safari HR, Fassett MJ, Alsulyman OM, Goodwin TM. The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet. Gynecol* 1998;179:921-4.
62. Nelson-Piercy C, Fayers P, De Swiet M. Randomised double-blind placebo-controlled trial of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2001;108:9-15.
63. Niebly JR, Goodwin M. Overview of nausea and vomiting of pregnancy with an emphasis on vitamins and ginger. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:253-5.

64. Rosen T, Veciana M, Miller HS, Stewart L, Rebarber A, Slotnic N: A randomised controlled trial of nevre stimulation for relief of nausea and vomiting. *Obstet. Gynecol* 2003;102:129-35.
65. Koch K, Creasy G, Dwyer A . Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. *Dig Dis Sci*:1990;35:8-14.
66. Quinlan JD, Hill DA. Nausea and vomiting of pregnancy. *Am Fam Phy.* 2003;68:121-8
67. Briggs- *Drugs in Pregnancy and Lactation* 6ed 2001.
68. Fairweather DVI: Nause and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 102: 135-175, 1968
69. Gross S, Librach C, Cecutti A: Maternal weight loss associated with hyperemesis gravidarum: a predictor of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 160: 906-909, 1989
70. Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA: A study of eight medical centers of the safety and clinical efficacy of esophagogastroduodenoscopy in 83 pregnant females with follow-up of fetal outcome with comparison to control groups. *Am J Gastroenterol* 91: 348-354, 1996
71. Godsey RK, Newman RB: Hyperemesis gravidarum: a comparison of single and multiple admissions. *J Reprod Med* 36: 287-290, 1992
72. Tincello DG, Johnstone MJ: Treatment of hyperemesis gravidarum with the 5-HT3 antagonist ondansetron. *Postgrad Med J* 72: 688-689, 1996
73. Schauer, R. , Kamerling, J.P. :Chemistry, biochemistry and biology of sialic acids.Elsevier. *Sci.* 243-402, 1997
74. Schauer, R.: Chemistry, metabolism and biological functions of sialic acids. *Avdan. Carboh. Biochem.* 40 :131-234, 1982

75. Carter, A., Martin, N.H.: Serum sialic acid levels in health and disease. *J. Clin. Pathol.* 15: 69-72, 1962
76. Surangkul, D., Pothachareon, P., Suttajit, M., Kongtawelert, P.: A Periodate-Resorcinol Microassay for the Quantitation of Total Sialic Acid in Human Serum. *Chiang. Mai. Med. Bull.* 40(3): 111-118, 2001
77. Traving C, Schauer R. Structure, function and metabolism of sialic acids. *Cell Mol Life Sci.* 1998;54(12): 1330-49.
78. Taniuchi K, Chifu K, Hayashi N, Nakamachi Y, Yamaguchi N, Miyamoto N. A new enzymatic method for the determination of sialic acid in serum and its application for a marker of acute phase reactant. *Kobe J Med Sci.* 1981;27:91-102
79. Petren S, Vesterberg O. The N-acetylneuraminic acid content of five forms of human transferrin. *Biochim Biophys Acta.* 1989; 994: 161-165.
80. Achyuthan KE, Achyuthan AM. Comparative enzymology, biochemistry and pathophysiology of human exo- α -sialidases (neuraminidases). *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2001 May;129(1):29-64.
81. Fingerhut R, van der Horst GT, Verheijen FW, Conzelmann E. Degradation of gangliosides by the lysosomal sialidase requires an activator protein. *Eur J Biochem.* 1992;208(3):623-9.
82. Schauer R. Chemistry, metabolism and biological functions of sialic acids. In: Stuart T, Horton D (Eds.). *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*. Vol. 40. New York: Academic Press Inc; 1982: p. 131-234.
83. Miyagi T, Tsuiki S. Purification and characterization of cytosolic sialidase from rat liver. *J. Biol. Chem.* 1985;260:6710-6.
84. Ozben T. Elevated serum and urine sialic acid levels in renal diseases. *Ann Clin Biochem.* 1991;28:44-48.
85. The Chemistry of Health. Chapter 3: Sugars and Fats: Are We What We Eat? *Cell Membrane*. Erisim Tarihi: 09.09.2010.

http://publications.nigms.nih.gov/chemhealth/images/ch3_plasma.jpg

86. Schauer R, Keim S, Reuter G, Roggentin P, Shaw L. Biochemistry and role of sialic acids. In: Rosenberg A (Ed.). *Biology of Sialic Acids*. Chapter 2. New York: Plenum Pres; 1995: p.7-67.
87. Ng SS, Dain JJ. Biological roles of sialic acid. In: Rosenberg A, Schengrund CL (Eds.). *Biochemistry*. New York: Plenum Press; 1976: p.59-102.
88. Jancik J, Schauer R, Streicher HJ. Influence of membrane-bound N-acetylneuraminic acid on the survival of erythrocytes in man. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem*. 1975;356(8):1329-31.
89. Calatroni A, Cordaro V, Salpietro C, Barberi I. Erythrocyte membrane sialic acid in newborn infants. *Acta Haematol*. 1984;71(3): 198-203.
90. Harding SE, Halliday J. Removal of sialic acid from cardiac sarcolemma does not affect contractile function in electrically stimulated guinea pig left atria. *Nature*. 1980;21;286(5775):819-21
91. Crook M. The determination of plasma or serum sialic acid. *Clin Biochem*. 1993;26:31-8.
92. Banerjee M, Chowdury M. Induction of capacitation in human spermatozoa in vitro by an endometrial sialic acid binding protein. *Hum Reprod*. 1995;10(12):3147-53.
93. Schauer R. Sialic acid as antigenic determinants of complex carbohydrates. *Adv Exp Med Biol*. 1988;228:47-72 .
94. Kelley LK, Ling BF, Johnson LW, Smith CH. Protein composition and structure of human placental microvillous membrane. External surface sialic acid containing extrinsic and intrinsic components. *Exp Cell Res*. 1979;123:167-76.
95. Kelm S, Schauer R. Sialic acids in molecular and cellular interactions. *Int Rev Cytol*. 1997;175:137-240.
96. Kazezoğlu C, Süer Gökmen S, Sunar B, Aygıt C, Çakır B. Benin ve melanom dışı malin deri tümörlü hastalarda serum total ve lipide bağlı siyalik asit düzeyleri. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2007;32(1):17-21.

97. Corfield AP, Wember M, Schauer R, Rott R. The specificity of viral sialidases. The use of oligosaccharide substrates to probe enzymic characteristics and strain-specific differences. *Eur J Biochem.* 1982;124:521-525.
98. Haverkamp J, Schauer R, Wember M. Neuraminic acid derivatives newly discovered in humans: N-acetyl-9-O-L-lactoylneuraminic acid, N,9-O-Diacetylneuraminic acid and N-acetyl-2,3-dehydro-2-deoxynuraminic acid. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem.* 1976 Dec;357(12): 1699-705.
99. Sillanauke P, Ponnio M, Jaaskelainen IP. Occurrence of sialic acids in healthy humans and different disorders. *Eur J Clin Invest.* 1999 May;29(5):413-25.
100. Lindberg G, Rastam L, Gullberg B, Eklund GA, Törnberg S. Serum sialic acid concentration and smoking: a population based study. *BMJ.* 1991 23; 303: 1306,1307
101. Crook M, Collins D, Lumb P. Serum total sialic acid and acute phase proteins in elderly objects. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1994; 32: 745-747
102. Khadapkar SV, Sheth NA, Bhide SV. Independence of sialic acid levels in normal and malignant growth. *Cancer Res.* 1975 Jun;35(6): 1520-3.
103. Crook M, Collins D, Lumb P, Fogelman I, Treloar A. The relationship between the female menopause and serum sialic acid, a known cardiovascular risk factor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998 Feb;76(2): 185-7.
104. Suzuki K. Sialic acid in biochemical pathology. In: Rosenberg, A ed. *Biology of the sialic acids.* New York: Plenum; 1995: 10-37.
105. Fabricius T, Scott DM, Kinne RK. Rabbit urinary tamm-horsfall glycoprotein. Chemical composition and tentative carbohydrate structure. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1989Feb;370(2):151-8.
106. Yogeswaran G. Cell surface glycolipids and glycoproteins in malignant transformation. *Adv Cancer Res.* 1983;38:289-350.
107. Frank JS, Langer GA, Nudd LM, Seraydarian K. The myocardial cell surface, its histochemistry, and the effect of sialic acid and calcium removal on its structure and cellular ionic Exchange. *CircRes.* 1977;41(5):702-714.

108. Schauer R, Corfield AP, Wember M, Danon D. A micro-method for quantitative determination of acylneuraminic acids from erythrocyte membranes. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem.* 1975;356(11): 1727-32.
109. Polivkova J, Vosmikova K, Horak L. Utilization of determining lipid-bound sialic acid for the diagnosis and further prognosis of cancer. *Neoplasma.* 1992;39(4):233-6.
110. Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, Camm AJ, Northfield TC. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart.* 1997 Sep;78(3):273-7.
111. Schauer R. Chemistry, Metabolism and Biological Function of Sialic Acids. *Adv Carbohydr Chem Biochem.* 1972;40:131-234.
112. Shamberger Rj. Serum Sialic Acid in Normals and in Cancer Patients. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1984;22:647-51.
113. Smellie RM, Beeley JG. Sialic Acids: Their Analysis and Enzymic Modification. *Biochem Soc Symp.* 1974;40:87-116.
114. Stenman UH, Tiitinen A, Alfthan H, Valmu L, The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG , *Hum Reprod Update* 2006;12:769-84.
115. Martina Montagnana, Tommaso Trenti, Rosalia Aloe, Gianfranco Cervellin, Giuseppe Lippi, Human chorionic gonadotropin in pregnancy diagnostics, *Clinica Chimica Acta*, 412(2011) 1515-1520.
116. K. Spencer, J. A. Talbot and R.A. Abushoufa, Maternal serum hyperglycosylated human chorionic gonadotropin (HhCG) in the first trimester of pregnancies affected by Down syndrome, using a sialic acid-specific lectin immunoassay, 2002;22: 656-662.
117. J. A. Talbot, K. Spencer and R. A. Abushoufa. Detection of maternal serum hCG glycoform variants in the second trimester of pregnancies affected by Down syndrome using a lectin immunoassay, 2003; 23: 1-5.
118. Jaime M. Sutton and Laurence A. Cole. Sialic acid-deficient invasive trophoblast antigen (sd-ITA): a new urinary variant for gestational Down syndrome screening. 2004; 24: 194-197.

119. Peled Y, Melamed N, Krissi H, Eitan R, Yogev Y, Pardo J. The impact of severe hyperemesis gravidarum on the triple test screening results. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Jun;25(6):637-8. Epub 2011 Aug 8.
120. Al-Yatama M, Diejomaoh M, Nandakumaran M, Monem RA, Omu AE, Al Kandari F. Hormone profile of Kuwaiti women with hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet.* 2002 Aug;266(4):218-22.
121. Tan PC, Tan NC, Omar SZ. Effect of high levels of human chorionic gonadotropin and estradiol on the severity of hyperemesis gravidarum. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(2):165-71.
122. Aka N, Atalay S, Sayharman S, Kiliç D, Köse G, Küçüközkan T. Leptin and leptin receptor levels in pregnant women with hyperemesis gravidarum. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006 Aug, 46(4):274-7.
123. Roseboom TJ, Ravelli C, Van der Post JA, Painter RC. Maternal characteristics largely explain poor pregnancy outcome after hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 May; 156(1):56-9. Epub 2011 Feb 2.
124. Demir B, Erel CT, Haberal A, Oztürk N, Güler D, Koçak M. Adjusted leptin level (ALL) is a predictor for hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 Feb 1;124(2):193-6. Epub 2005 Jul 26.
125. Vilming B, Nesheim BI. Hyperemesis gravidarum in a contemporary population in Oslo. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000 Aug;79(8):640-3.
126. Yilmaz FM, Yilmaz G, Savas Erdevi S, Dallar Y, Topkaya BC, Yücel D. Serum sialic acid, hs-CRP and oxidative stress parameters in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007 Feb;20(2):205-10.
127. Browning LM, Jebb SA, Mishra GD, Cooke JH, O'Connell MA, Crook MA, Krebs JD. Elevated sialic acid, but not CRP, predicts features of the metabolic syndrome independently of BMI in women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004 Aug;28(8):1004-10.
128. Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM. Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. *Thyroid.* 2009 Aug;19(8):863-8.

129. Parkes IL, Schenker JG, Shufaro Y. Thyroid disorders during pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Jun 12.
130. Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid*. 1995 Oct;5(5):425-34.
131. Laurence A. Cole, Sarah A. Khanlian, Jaime M. Sutton, Suzy Davies, Nicole D. Stephens. Hyperglycosylated Hcg (Invasive trophoblast Antigen, ITA) a key antigen for early pregnancy detection. *Clinical Biochemistry* 36(2003) 647-655.
132. Jordan V, Grebe SK, Cooke RR, Ford HC, Larsen PD, Stone PR, Salmond CE. Acidic isoforms of chorionic gonadotropin in European and Samoan women are associated with hyperemesis gravidarum and may be thyrotrophic. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 May;50(5):619-27.
133. Jaime M. Sutton. Charge variants in serum and urine Hcg. *Clinica Chimica Acta* 341 (2004) 199-203.