T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

EMEZİS GRAVİDARUMUN 50 GR ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ TARAMASI VE GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS ÜZERİNE ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. İnci SÜLEYMANOVA

Ankara, 2018

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

EMEZİS GRAVİDARUMUN 50 GR ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ TARAMASI VE GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS ÜZERİNE ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. İnci SÜLEYMANOVA

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Emre Erdem TAŞ

Ankara, 2018

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince paylaştığı deneyim, verdiği emek, harcadığı zaman ve nitelikli eğitim almamız konusunda her daim çaba gösteren, akademik yaşam dışında da yakın ilgisini ve manevi desteğini esirgemeyen, geleceğime her anlamda çok değerli temeller atmamı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Ayşe Filiz Yavuz'a

Tez çalışmamın planlanması içeriğinin düzenlenmesinde, yürütülmesinde ve tez sonuçlarının yorumlanmasında akademik bilgi ve deneyimleri ile büyük katkıda bulunmuş, bilimsel bilgi birikimini bana aktaran değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Emre Erdem Taş'a

Eğitimime akademik bilgi ve deneyimleri ile katkı sağlayan, destek ve önerileri ile yardımlarını esirgemeyen, klinik tecrübelerinden ve bilgi birikiminden çokça faydalandığım Doç. Dr. Hüseyin Levent Keskin'e

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi, birikimi, destekleyici tavrı, kibarlığı ile her zaman yol gösterici olan ve kendisinden çok şey öğrendiğim Uzm. Dr. Emine Çelen'e

Yanında bulunduğum her an yeni bir şeyler öğrendiğim; özverili eğitimciliği, bilgisi, deneyimi ve her zaman destekleyici tavrı ile yanımda olan sevgili ablam Uzm. Dr. Gülin Feykan Yeğin'e

Uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi, beceri ve ilgilerini esirgemeyen, her koşulda etik kuralları en önde tutan, mesleki incelikleri kazanmamda çok büyük emekleri geçen tüm saygıdeğer uzman abi ve ablalarıma

Uzmanlık eğitim sürecinin zorluluklarını paylaştığım, beraber çalışma fırsatı bulduğum, uzmanlık eğitimini tamamlamış ve halen eğitim gören başta Dr. Aybüke Tayarer ve tüm yol arkadaşlarıma

Değerli ebe ve hemşire arkadaşlarıma ve hastane personeline

Bu yolculuğa başlamama sebep olan ve her zaman manevi desteğini esirgemeyen kuzenim Zemine Şirinova'ya, bu yolculuğa birlikte başlayıp her zaman

destekleri ve özverileri ile yanımda olan değerli arkadaşlarım Süreyya Hüseynova ve Afag Ahmadova'ya

Doğduğum günden itibaren desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve başarılarımda büyük emekleri olan, gösterdikleri sabır, ilgi ve destekten dolayı canım annem, babam, abim ve eşine

Sonsuz Teşekkürler.

Dr. İnci SÜLEYMANOVA

Ankara 2018

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çalışmamızda Emezis Gravidarum'un (EG) 50 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) taraması ve gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) üzerine etkisi değerlendirilmeye çalışılmıştır. Aynı zamanda bu çalışmada EG tanısı alan ve almayan gebe gruplarının maternal demografik, klinik ve yenidoğan doğum ağırlığı üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Method: Bu retrospektif, vaka-kontrol çalışması Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2015 – 2017 yılları arasında doğumu gerçekleştirilen olgular üzerinde gerçekleştirildi. Toplam 424 olgu çalışmaya alındı. Hastanemizin bilgi sisteminden hastaların dosya kayıtları, demografik bilgileri, 50 ve 100 gr OGTT sonuçları, gebelik öyküleri tarandı ve kayıt edildi. Verilerin parametrik veya non-parametrik dağılım göstermelerine göre grupların karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem T Test veya Mann-Whitney U Test kullanıldı. Katagorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare Testi kullanıldı. Tüm testlerde $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: EG tanısı alan ve almayan olgular karşılaştırıldığında yaş, antenatal ağırlık ve yenidoğan doğum ağırlığı ortalamalarının EG tanısı alan olgularda anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi ($P< 0,05$). Diğer taraftan 50 gr OGTT sonucu pozitif olarak sonuçlanan ve EG tanısı alan olguların %44,4 (4/9)'üne GDM tanısı konulmuşken, EG tanısı almayan olguların %13,5 (7/52)'ine GDM tanısı konulmuştu. Emezis Gravidarum tanısı almayan olguların %13,5 (7/52)'ine GDM tanısı konulmuştu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0,05$).

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda EG'li gebelerde maternal yaş, antenatal ağırlık ve yenidoğan doğum ağırlığı kontrol olgulara göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur. Diğer taraftan EG tanısı alan gebeler ile kontrol olgular arasında 50 gr OGTT sonuçları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aynı zamanda 50 gr OGTT sonucu pozitif olarak sonuçlanan ve EG tanısı alan olguların %44,4'üne GDM tanısı konulmuşken, EG tanısı almayan olguların %13,5'ine GDM

tanısı konulmuştu. Sonuç olarak EG tanısı alanlarda GDM tanı oranı, EG tanısı almayanlara göre anlamlı olarak yüksekti (P = 0,05).

Çalışmamız her ne kadar retrospektif olarak planlanmış ve tek bir ünitede gerçekleştirilmiş olsa da, EG'un GDM için bir risk faktörü olabileceğini gösterilmiştir. Bu konuda yapılacak prospektif kapsamlı bir çalışma EG'un GDM üzerindeki etkisini net olarak ortaya koyabilecektir.

Anahtar kelimeler: Emezis gravidarum, gebelik, gestasyonel diyabetes mellitus, glukoz tolerans testi

ABSTRACT

Introduction and Objective: In this study, a review of Emezis Gravidarum's (EG) 50 g oral glucose tolerance test (OGTT) was made and its impacts on gestational diabetes mellitus (GDM) was evaluated. In addition, the impact of being diagnosed with EG on maternal demographic, clinic and neonatal birth weight among pregnant groups is aimed to be assessed in the study.

Materials and Method: This retrospective case-control study was conducted on cases who were given birth between 2015 and 2017 at Obstetrics and Gynecology Department of Ankara Atatürk Education and Research Hospital of Ankara Yıldırım Beyazıt University. A total of 424 cases were included in the study. File records, demographic information, 50 and 100 g OGTT results and pregnancy stories of the patients have been obtained, reviewed and recorded from the hospital's patient database. Depending on whether the data showed normal distribution, independent samples T-Test or Mann-Whitney U Test was used to compare the groups. Chi-Square Test was used to compare the categorical data. $P < 0,05$ significance level was taken for all tests.

Findings: when the cases that were and were not diagnosed with EG are compared, it was found that the mean scores for age, antenatal weight and neonatal birth weight were significantly lower in the cases diagnosed with EG ($P< 0,05$). On the other hand, while 44.4% (4/9) of the cases whose OGTT results are positive and who are diagnosed with EG were diagnosed with GDM, 13.5% (7/52) of those who are not diagnosed with EG was diagnosed with GDM. This difference was found to be statistically significant ($P < 0,05$).

Conclusion: In conclusion, it was found that maternal age, antenatal weight and neonatal birth weight was significantly lower in pregnants with EG diagnosis in comparison to the control cases. On the other hand, no significant difference was found between the pregnants with EG diagnosis and the control cases in terms of the results of 50 g OGTT. Furthermore, while 44.4% of the cases whose OGTT results are positive and who are diagnosed with Emezis Gravidarum were diagnosed with GDM, 13.5% of those who are not diagnosed with Emezis Gravidarum was

diagnosed with GDM. In conclusion the rate of GDM diagnosis among those who are diagnosed with Emezis Gravidarum was significantly higher in comparison to those who are not diagnosed with Emezis Gravidarum (P = 0,05).

Although this study was planned as a retrospective study and applied merely in a single unit, it shows that EG might be a risk factor for GDM. A prospective study to be conducted on this subject matter may clearly elicit the impacts of EG on GDM.

Keywords: Emezis Gravidarum, Pregnancy, Gestational Diabetes Mellitus, Glucose Tolerance Test

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

ÖNSÖZ i
ÖZET iii
ABSTRACT v
İÇİNDEKİLER vii
KISALTMALAR x
TABLO DİZİNİ xii
ŞEKİL DİZİNİ xiii
GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Emezis Gravidarum 3
2.1.1. Gebelikte Görülen Bulantı Kusmanın Etyolojisi 3
2.1.1.1. Enfeksiyon 3
2.1.1.2. Hormonal 4
2.1.1.3. Progesteron 4
2.1.1.4. Östrojen 5
2.1.1.5. Tiroid hormonları 5
2.1.1.6. Genetik 6
2.1.1.7. Psikolojik 6
2.1.2. Gebelikte Görülen Bulantı Kusmanın Tanısı ve Şiddetinin Değerlendirilmesi 6
2.1.2.1. Anamnez 7
2.1.2.2. Fizik muayene 7
2.1.2.3. Laboratuar 7
2.1.2.4. Skorlama testleri 7
2.1.2.4.1. Rhodes testi 8
2.1.2.4.2. Pregnancy Unique Quantification of Emesis testi 9
2.1.2.4.3. Modifiye Pregnancy Unique Quantification of Emesis testi 10

2.1.3. Gebelikte Görülen Bulantı Kusmanın Tedavisi 11
2.1.3.1. Diyet ve yaşam tarzı değişikliği 11
2.1.3.2. Vitamin desteği 11
2.1.3.3. Antiemetikler 11
2.1.3.4. Antihistaminik ve antikolinerjik ilaçlar 12
2.1.3.5. Motilite ilaçları (metoklopramid) 12
2.1.3.6. İntravenöz sıvı 12
2.1.3.7. Diğer medikasyonlar 12
2.1.3.8. Bitkisel tedavi 13
2.1.3.9. Hipnoz tedavisi 13
2.1.3.10. Akupunktur tedavisi 13
2.1.4. Gebelikte Görülen Bulantı Kusmanın Komplikasyonları 14
2.1.4.1. Maternal komplilasyonlar 14
2.1.4.2. Fetal komplikasyonlar 15
2.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus 16
2.2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojisi 16
2.2.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitusun Etiyolojisi 16
2.2.3. Gestasyonel Diyabetin Prevelansı 17
2.2.4. Gestasyonel Diyabette Tarama ve Tanı 17
2.2.4.1. İki aşamalı yaklaşım 19
2.2.4.2. Tek aşamalı yaklaşım 21
2.2.4.4. Oral glukoz tolerans testine hazırlık ve testin yapılması 22
2.2.3.3. Gebelik sonrası takip 23
2.2.4. Gestasyonel Diyabet'in Anne ve Fetusta Yarattığı Komplikasyonlar 23
2.2.4.1. Hipoglisemi/ ketoasidoz 24
2.2.4.2. Hiperglisemi 24
2.2.4.3. Enfeksiyonlar 24
2.2.4.4. Preeklampsi ve eklampsi 24
2.2.4.5. Erken gebelik kayıpları/konjenital malformasyonlar 25

2.2.4.6. Polihidroamnios 25
2.2.4.7. Erken doğum 25
2.2.4.8. Açıklanamayan fetal ölüm 26
2.2.4.9. Respiratuar distres sendromu 26
2.2.5. Gestasyonel Diyabet'in Tedavisi 27
2.2.5.1. Tıbbi beslenme tedavisi 27
2.2.5.2. Egzersiz 27
2.2.5.3. Farmakolojik Tedavi 27
2.2.5.4. İnsülin tedavisi 28
2.2.5.5. Oral antidiyabetikler 28
2.3. Amaç 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM 30
3.1. İstatistiksel Analiz 31
4. BULGULAR 32
5. TARTIŞMA 35
6. SONUÇ 40
7. KAYNAKLAR 41
8. EKLER 59
Ek-1: Etik Kurul Onayı 59
9. ÖZGEÇMİŞ 60

KISALTMALAR

ABD	**:**	Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	**:**	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADA	**:**	American Diyabetes Association
APG	**:**	Açlık Plazma Glukozu
BMI	**:**	Body Mass Index
ÇAD	**:**	Çeyreklikler Arası dağılım
DDA	**:**	Dşük Doğum Ağırlığı
DM	**:**	Diyabetes Mellitus
E2	**:**	Östrojen
EG	**:**	Emezis Gravidarum
FDA	**:**	Food Drug Administration
GDM	**:**	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GH	**:**	Growth Hormon
Gr	**:**	Gram
HAPO	**:**	Hiperglisemia and Advers Pregnancy Outcome
HBA1C	**:**	Glikolize Hemoglobin
hCG	**:**	Human chorionic gonadotropin
HEG	**:**	Hiperemezis Gravidarum
H.Pylori	**:**	Helicobacter Pylori
IADPSG	**:**	International association of diyabetes and pregnancy study groups
IUGR	**:**	Intrauterine Growth Retardation
K.Ş	**:**	Kan Şekeri
LGA	**:**	Large for Gestational Age
NDDG	**:**	National Diyabet Data Group
NTD	**:**	Neural tube defects
OGTT	**:**	Oral Glukoz Tolerans Testi
P	**:**	Progesteron
PG	**:**	PlazmaGlukozu
PRL	**:**	Prolaktin
PUQE	**:**	Pregnancy Unique-Quantification of Emesis

RDS : Respiratuar Distres Sendromu

RKŞ : Rastgele Kan Şekeri

SU : Sülfonilüreler

SPSS : Statistical Package for the Social Scienses

SS : Standart sapma

TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TRH : Thyrotropin-releasing hormone

TSH : Tiroid stimülan hormone

THHG : Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum

VKİ : Vücut kitle indeksi

WHO : World Health Organization

5-HT3 : 5-hydroxytryptamine3

TABLO DİZİNİ

Sayfa no

Tablo 2.1. Bulantı ve kusmanın şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan Rhodes testi 9

Tablo 2.2. Gebelerde bulantı ve kusmanın şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan Pregnancy Unique Quantification of Emesis testi 10

Tablo 2.3. Gebelerde bulantı ve kusmanın şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan Modifiye Pregnancy Unique Quantification of Emesis skorlama sistemi 10

Tablo 2.4. Beşinci Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştay Konferansı: Gestasyonel Diyabeti Saptamada Risk Değerlendirmesine Göre Önerilen Tarama Stratejisi 19

Tablo 2.5. Gestasyonel Diyabetes Mellitus 100 gr Oral Glukoz Tolerans TestiCarpenter ve Coustan kriterleri 20

Tablo 2.6. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanısı için Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği 75 gram Oral Glukoz Tolerans Testi Kriterleri 21

Tablo 4.1. Emezis Gravidarum tanısı alan gebeler ile kontrol gebelerin demografik ve klinik özellikleri 33

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa no

Şekil 2.1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma derneği iki aşamalı ve tek aşamalı gestasyonel diyabet taraması ve tanısı 22
Şekil 4.1. Çalışma akış şeması..... 34

GİRİŞ

Gebelikteki bulantı-kusma şiddeti değişmekle beraber, gebelerde % 50 – 70 sıklıkta görülebilen bir yakınmadır (1). Genellikle semptomlar 5-10. gestasyonel haftalarda başlamakta ve büyük bir kısmı 20. haftadan önce sonlanmaktadır. Gebelikte bulantı ve kusmanın nedeni henüz bilinmemekle birlikte patofizyolojisini açıklamaya çalışan teoriler arasında H.Pylori enfeksiyonu, hormonal, anatomik, genetik ve psikolojik nedenler olduğu düşünülmektedir. Bu durum multipl etiyolojilerin mevcut olabileceğini düşündürmekte ve bu da yönetimi daha da zorlaştırmaktadır. Gebelerin %2'sinde ise bu semptomlar ağırlaşıp, kötüleşmektedir. Emezis gravidarum (EG), yatırılarak tedavi gerektirecek beslenme bozukluğuna sebep olabilen inatçı bulantı ve kusmalar ile karakterize; dehidratasyon, ketonüri, elektrolit ve metabolik bozukluklar ve kilo kaybı ile sonuçlanan bir durumdur (2,3,4). Semptomları kontrol altına alınamayan EG'lu gebelerde ise annenin yetersiz beslenmesi düşük doğum ağırlığı, gelişime geriliği, erken doğum, fetal anomaliler ve hatta fetal ölüm ile ilişkilendirilmiştir (5, 6, 7, 8, 9). EG'nin hem anne hem de yenidoğan üzerine olan fiziksel sağlık risklerine ek olarak, annenin ruhsal sağlığını olumsuz etkileyip anne bebek bağlanmasını da olumsuz etkileyebileceği öne sürülmüştür (10).

EG tedavisi semptomların ciddiyeti ve anne üzerindeki etkilerine yöneliktir. Tedavi seçenekleri içersinde diyet düzenlmesi, yaşam tarzı değişikliği, vitamin desteği, antiemetikler, hipnoz, akupunktur ve tedaviye dirençli olgularda hastaneye yatılarak parenteral tedavi (hidrasyon ve medikasyon) yer almaktadır. Başlangıç tedavisi olarak diyet ve yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir (11).

Gebelik sırasında başlayan glukoz intoleransı ise gestasyonel diabetes mellitus (GDM) olarak tanımlanmaktadır (12). GDM'nin gebeliklerin%10'unu etkilediği bildirilmektedir (13). GDM'nin gebe ve fetüs üzerindeki morbidite ve mortalitesi, sağlıklı gebeliklere göre daha yüksektir (14). GDM'li gebelerin yenidoğanlarında makrozomi, neonatal hipoglisemi, hiperbiluribinemi, operatif doğum, omuz distosisine bağlı doğum travması komplikasyonları görülebilir. GDM'nin uzun dönem maternal komplikasyonları arasında ise hastalarda yaşamları

boyunca artmış Tip 2 diyabetes mellitus gelişme riski bulunmaktadır (15). Tüm GDM'li gebeliklerin %10 luk kesiminde ise doğum sonrası 5-10 yıllık süre zarfında aşikar diyabet geliştiği ortaya konmuştur (16).

EG'de inatçı kusmalar uzun süreli açlığa neden olmaktadır. Açlıkta vücut kan şekeri düzeylerini korumak için pankreatik Langerhans adacıklarındaki β-hücrelerinde insülin sekresyonu azalır (17). Ayrıca, açlık ve çok düşük kalorili diyetler insülin direncini ve diabetes mellitusu indükleyebilir (18).

Bizim çalışmamızın amacı öncelikli olarak EG 50 gr OGTT taraması ve gestasyonel diyabetes mellitus üzerine etkisini değerlendirmektir. Aynı zamanda bu çalışmada EG tanısı alan ve almayan gebe gruplarının maternal demografik, klinik ve yenidoğan doğum ağırlığı üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Emezis Gravidarum

Gebelikteki bulantı-kusma şiddeti değişmekle birlikte gebelerde %50 – 90'nını etkilemektedir (1). EG ise, gebelik sırasında, sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesizliğine, beslenme yetersizliğine ve genellikle hastaneye başvurmayı gerektirecek kadar olan şiddetli bulantı kusmayı tanımlamaktadır (19). EG'nin gebelerdeki prevelansının ise %0.5 – 2 olduğu bildirilmektedir (1). Daha ağır bulantı-kusma tablosuyla seyreden hiperemezis gravidarum (HEG) insidansının ise toplumdan topluma değişmekle birlikte, genellikle %0.5 - 1 civarında olduğu kabul edilmektedir (20, 21). Gebelerde şiddeti ne olursa olsun bulantı-kusma semptomları 5 – 10. gestasyonel haftalar arasında başlamakta ve büyük bir kısmı 20. gestasyonel haftadan önce sonlanmaktadır (22).

2.1.1. Gebelikte Görülen Bulantı Kusmanın Etyolojisi

Bir çok birliktelik tanımlanmış olmasına rağmen etiyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle etiyolojinin kompleks ve multifaktöryel olduğu düşünülmektedir (23). Gebelikte bulantı kusmanın patofizyolojisini açıklamaya çalışan teoriler arasında ise enfektif, hormonel, anatomik, genetik ve psikolojik nedenler bulunmaktadır. Bu durum EG hastalarının yönetimi daha da zorlaştırmaktadır.

2.1.1.1. Enfeksiyon

Gebelikte bulantı kusman etiyolojisinde en sık suçlanan mikrobiyolojik ajan Helicobacter Pylori (H. Pylori)'dir. H. Pylori gram negatif, mikroaerofilik, hareketli bir bakteridir ve akut gastrit, kronik gastrit, foliküler gastrit, gastrik ve duodenal ülserler, gastrik adenokarsinoma ve gastrik lenfoma gibi pek çok mide hastalığının oluşumuna neden olmaktadır. EG tanısı alan hastalarda yapılan 11 geniş kapsamlı çalışmanın sekizinde belirgin olarak artmış H. Pylori enfeksiyon oranı saptanmış olup kolonizasyonun şiddeti arttıkça, semptomların şiddetinin de artdığı

gösterilmiştir (24). Çoğu çalışmada aktif ve geçirilmiş enfeksiyon arasındaki ayırım ise net değildir. Vaka sunumları ve küçük serilere göre H. Pylori enfeksiyonu tedavi edilen gebelerde bulantı kusma şiddeti azalmıştır.

Bu konuda Frigo ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir araştırma oldukça ilgi çekicidir (25). Bu çalışmada H. Pylori enfeksiyonu ile EG arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir. Araştırmaya göre H. Pylori'ye karşı serumda oluşan Ig G türü antikorlar yönünden HEG olgularında %90'ın üzerinde pozitiflik saptanırken, kontrol grubunda bu oran % 50'nin altında kalmıştır. Sonuç olarak istatiksel olarak HEG tanısı alan gebelerde H. Pylori enfeksiyonu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($P<0.001$). Koçak ve arkadaşlarının benzer araştırmalarının sonuçları da bu bulguları destekler nitelikte olmuştur (26).Bu çalışmada araştırmacılar gebelik nedeni ile artan steroid hormonunun vücutta sıvı-elektrolit dengesi üzerindeki etkileriyle gastrik asiditeyi değiştirerek, subklinik H. Pylori enfeksiyonunun belirgin hale gelmesine yol açtığını öne sürmüşlerdir (25, 26).

2.1.1.2. Hormonal

Gebelikte artan beta human koryonik gonadotropin (β-hCG) sıklıkla EG'nin olası nedeni olarak belirtilir. Bunun nedeni belirtilerin serum β-hCG seviyelerinin en yüksek düzeylere ulaştığı gebeliğin ilk trimesterinde ortaya çıkmasıdır. 1990 yılından beri yayımlanan ve EG tanılı hastalarda çeşitli hormon düzeylerini karşılaştıran15 farklı çalışmanın 11'inde, serum β-hCG düzeyi EG hastalarında kontrol grupa göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (23). Dahası, bazı çalışmalarda trizomi 21, dişi fetüs, ikiz ve molar gebelik gibi β-hCG düzeyinin yüksek olduğu durumlarda da gebelikte bulantı kusmanın daha fazla olduğu gösterilmiştir (27 - 32). Ancak, serum β-hCG seviyelerinin düşüşe geçmesine rağmen bazı gebeliklerde gebelik süresi boyunca şikayetlerin devam ediyor olması bu teorinin açıklayamadığı bir noktadır.

2.1.1.3. Progesteron

Bir çok çalışmada serum progesterone seviyesi ve EG arasında ilişki bulunamamıştır (33, 34). Ancak progesteron hamilelik sırasında azalmış

gastrointestinal motiliteye neden olmaktadır (35). Bu durumunda EG'a katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (36).

2.1.1.4. Östrojen

Artmış östrojen (östradiol ve östriol) düzeylerinin gebelikte bulantı ve kusmaya neden olduğu bilinmektedir (37). Bu nedenle, dişi fetüsün varlığında şiddetli bulantı ve kusmaların artmış serum östrojen düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (38, 39).Önceki bir çalışmada da HEG olgularının asemptomatik gebelere göre östrojen etkisine daha duyarlı olabilecegi belirtilmiştir (40). Diğer taraftan sigara kullanan gebelerde atmış östrojen ve β-hCG metabolizmasının bu gebelerde daha az EG görülmesi ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (41, 42). Bu çalışmaların aksine, başka bir çalışmada yükselmiş östrojen seviyelesi ile EG arasındaki anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (43).

2.1.1.5. Tiroid hormonları

Gebelikte bulantı kusmanın çeşitli tiroid hastalıkları ile ilişkili olabileceği de belirtilmektedir. EG ile tiroid hastalıkları arasında en sık ilişkilendirilen tiroid hormon bozukluğu ise gebeliğin ilk üç ayında görülen geçici hipertiroididir.

EG ile ilişkili geçici hipertiroidizmin 18.gestasyonel haftaya kadar devam edebileceği ve tedavi gerektirmediği bilinmektedir. Bu durum, β-hCG ve tiroid stimulan hormonunun (TSH) benzer protein yapısına sahip olmasından kaynaklanmaktadır (44, 45). Yapılan 15 prospektif karşılaştırıcı çalışmanın 11'inde EG hastalarında asemptomatik kontrol olgularına göre belirgin olarak daha yüksek serum tiroksin seviyeleri olduğu bulunmuştur (23). Hem tiroksin hem de TSH seviyelerinin erken gebelikte EG tablosunun şiddeti ve elektrolit seviyeleri ile ilişkisi olduğu da gösterilmiştir (46,47).

EG ile ilişkili geçici hipertiroidizminin tanı kriterleriise şöyledir (48):

- Hiperemezis sırasında artmış tiroksin düzeyi,
- Gebelikten önce hipertiroidizm öyküsünün olmaması,
- Tiroid oto-antikorlarının negatif olması.

2.1.1.6. Genetik

EG'de genetik yatkınlık bulunduğunu gösteren kanıtlar da mevcuttur. Örneğin, monozigotik ikizlerden birinde gebelikte EG gelişmesi durumunda, diğer ikizde EG gelişme oranının genel popülasyona göre artmış olduğu gösterilmiştir (49). Benzer şekilde gebeliklerinde EG ile komplike olan gebelerin kızlarında da gebelikleri esnasında EG görülme oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir (50 – 53).

2.1.1.7. Psikolojik

EG etiyoyolojisinde çeşitli psikiyatrik hastalıkların bulunduğu da iddia edilmektedir. Bu konuda bazı psikiyatristler EG'yi konversiyon ya da somatizasyon bozukluğu olarak yorumlamışlardır (54). Diğer taraftan psikiyatristler gebeliğin başta konversiyon bozuklukları olmak üzere birçok psikiyatrik hastalık için kolaylaştıran bir faktör olarak görmektedirler (54).

EG ve HEG hastalarında yapılan çalışmalarda da, özellikle ilk basamak tedaviye dirençli olgularda grup terapisi, anti-depresan ve anti-psikotik gibi medikal tedaviler ile hipnoza yanıt alınabileceği gösterilmiştir (55 - 57). Ancak bu tedavi yöntemleri ile ilgili randomize kontrollü yeterince çalışmanın olmaması ve pek çok anti-depresan ve anti-psikotik medikal tedavinin gebelikte güvenli ilaç sınıfında bulunmaması, bu konuda net bir karara vaılmasını engellemektedir.

2.1.2. Gebelikte Görülen Bulantı Kusmanın Tanısı ve Şiddetinin Değerlendirilmesi

Gebelikte görülen bulantı ve kusma özgül bir semptom olmayıp pek çok hastalıkta görülebilmektedir. Bunlar arasında peptik ülser, hepatit, pankreatit, tiroid hastalığı, gastrointestinal obstrüksiyon ve adrenokortikal yetersizlik sayılabilir. Bu nedenle dirençli bulantı kusma şikayetiyle başvuran gebelerde detaylı bir öykü alınmalı, fizik muayeneyle tüm sistemler gözden geçirilmeli ve şüphe edilen hastalıkları ortaya koymak için gerekli laboratuvar testleri istenmelidir.

2.1.2.1. Anamnez

Anamnez alırken hastanın demografik özellikleri, özgeçmişi ve hatta önceki gebeliklerine ait obstetrik öyküleri (çoğul gebelik, molar gebelik, anöploidiler) sorgulanmalıdır (58). Ayrıca, hastalığın genetik yatkınlığı göz önünde bulundurularak, gebenin yakın aile bireylerinde EG veya HEG tanısı olup olmadığı sorgulanmalıdır.

2.1.2.2. Fizik muayene

EG'un özgün bir muayene bulgusu yoktur. Ancak HEG olgularında asit-baz defisiti, elektrolit dengesizliği (özellikle hipokalemi), dehidratasyon bağlı nörolojik bulgular görülebilir (59, 60). Ancak detaylı bir fizik muayene, ayırıcı tanıda pek çok hastalığın (örn: endokrin hastalıklar, gastrointestinal hastalıkları, nörolojik hastalıklar vs.) tanı almasını sağlayabilmektedir.

2.1.2.3. Laboratuar

EG'nin kendine özgün bir laboratuar bulgusu yoktur. HEG olgularında ise asit – baz defisiti, elektrolit dengesizliği (özellikle hipokalemi), dehidratasyon veketonüri gelişebilmektedir. Ayırıcı tanıda ise, gebelerden başta idrar yolu enfeksiyonu ve tiroid fonksiyon testleri olmak üzere gerekli laboratuvar testleri istenmelidir.

2.1.2.4. Skorlama testleri

Bulantı ve kusmanın şiddetinin değerlendirilmesinde hastanın kilo kaybı miktarı – yüzdesi (%), serum elektrolit değerleri ve serumda ve/veya idrarda ketonvarlığı sık olarak kullanılmaktadır. Ancak bulantı ve kusmanın şiddetini değerlendirmenin nesnel olarak yapılabilmesi için bazı puanlama ölçütleri de bulunmaktadır. Bu amaçla ilk olarak kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmanın değerlendirilmesi için geliştirilmiş olan Rhodes testi altın standart olarak kabul edilmektedir (61).

Rhodes testi EG ve HEG hastalarında bulantı ve kusmanın şiddetini değerlendirmede başarı ile kullanılmıştır. Ancak bu testin yapılması uzun zaman aldığı için sonradan Pregnancy Unique Quantification of Emesis and Nause (PUQE) testi geliştirilmiştir (62).

2.1.2.4.1. Rhodes testi

Gebelikte bulantı ve kusmanın şiddetini belirlemek için ilk olarak 1984 yılında geliştirilen ve kemoterapi alan hastaların bulantı ve kusmalarının şiddetini değerlendirmek için kullanılan Rhodes puanlama sistemi değerlendirilmiştir (61, 63). Rhodes testi daha sonraları gebelikte bulantı ve kusmanın şiddetini belirlemek için yeniden düzenlenmiş ve kullanımı onaylanmıştır (64, 65). Rhodes testinde özetle hastanın son 12 saat içersinde bulantı kusma sayısı ve süresi, her defada çıkarılan kusmuk miktarı ve hastanın bunlardan ne kadar rahatsızlık duyduğu sorgulanmaktadır (Tablo 2.1). Rhodes testinin değerlendirmesinde toplam test puanı sekiz ve altında ise semptom yok; 9-18 arasında ise hafif, 19-32 arasında ise orta, 33-40 arasında ise ağır düzeyde bulantı kusma olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 2.1. Bulantı ve kusmanın şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan Rhodes testi

Rhodes testi
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 [ ] Siddetli (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 [ ] Siddetli (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 [ ] Siddetli (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)

2.1.2.4.2. Pregnancy Unique Quantification of Emesis testi

Rhodes testi gebeliğe bağlı bulantı ve kusmanın değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilse de, çok fazla soru içermesi ve testin uzun sürmesi nedeni ile kullanışlı bulunmamıştır. Bu nedenle Rhodes puanlama sisteminden esinlenerek hazırlanan ancak daha basit sorgular ile bulantı ve kusmanın şiddetini değerlendiren testler geliştirilmiştir. Bu testlerden biri olan PUQE testinin Rhodes testi kadar değerli ve hassas olduğu saptanmıştır (63,66). PUQE testi kısaca bulantı ataklarının sayısını, kusma sayısını ve öğürme sayısını sorgulamaktadır ve gebelerin son 12 saatini değerlendirmektedir (Tablo2.2). Toplam test 3 ve 15 puan arasında derecelendirilir. Altı puan ve altındaki değerler hafif EG, 7-12 arasında orta EG, 13 ve üzeri ise şiddetli EG olarak sınıflandıraılır.

Tablo 2.2. Gebelerde bulantı ve kusmanın şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan Pregnancy Unique Quantification of Emesis testi

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

[ ] Hiç [ ] 1 kez [ ] 2-3 kez [ ] 4-6 kez (1 puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan)

2. Son 12 saat içerisinde hiç kustunuz mu?

[ ] Hiç [ ] 1-2 kez [ ] 3-4 kez [ ] 5-6 kez (1 puan) (2 puan) (3 puan) (4 puan)

[ ] 7 veya daha fazla (5 puan)

[ ] 7 veya daha fazla (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)

2.1.2.4.3. Modifiye Pregnancy Unique Quantification of Emesis testi

Modifiye PUQE testi klasik PUQE testi ile aynı sorgulamakları yapmakla birlikte, rahatsızlığın son 12 saatini değil de tüm ilk trimesteri sorgulamaktadır (66) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Gebelerde bulantı ve kusmanın şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan Modifiye Pregnancy Unique Quantification of Emesis skorlama sistemi

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

2.1.3. Gebelikte Görülen Bulantı Kusmanın Tedavisi

EG'nin tedavisi semptomların ciddiyeti ve gebe üzerindeki etkilerine yöneliktir. Tedavi seçenekleri arasında diyet düzenlemesi, yaşam tarzı değişikliği, vitamin desteği, antiemetikler, hipnoz ve akupunktur yer almaktadır. Bu tedavi çeşitlerine yanıt alınamayan hastalar ise mutlaka hastaneye yatırılarak tedavi edilmeli; hastaların sıvı, elektrolit ve asit –baz dengesi düzenlenmelidir (67).

2.1.3.1. Diyet ve yaşam tarzı değişikliği

Karbonhidrattan zengin, yağ ve asitten fakir diyetin EG semptomlarını hafiflettiği gösterilmiştir (68). Proteinden zengin diyetlerin de EG şiddetini azaltabileceği belirtilmektedir (48). Ayrıca hastaların elektrolit imbalansını önlenmesi için elektrolitler açısından dengeli yiyecek ve içecekler tavsiye edilmelidir.

Yaşam tarzı değişiklikleri ise hem ev hem de iş yaşamında yapılabilecek düzenlemeleri içermektedir. Örneğin hastanın stresten uzak kalmasını sağlayacak düzenlemeleri yapması için teşvik edilmeli, gerekli durumlarda ise psikolojik danışmanlık verilmelidir (68).

2.1.3.2. Vitamin desteği

Yapılan çalışmalarda pridoksin ve tiamin desteğinin EG'lu hastaların semptomlarında hafifleme sağlıdığı ve plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir (69).

2.1.3.3. Antiemetikler

Antiemetik tedavinin erken gebelikte bulantıyı azalttığı ve plaseboya üstün olduğu bildirilmiştir (70). Ancak antiemetik tedavinin fetusa olabilecek zararlı etkilerinden korunmak için mümkünse 12 – 14. gestasyonel haftadan önce medikal tedaviden kaçınılmalıdır (71). Antiemetik tedavide kullanılan başlıca ilaçlar ise klorpromazin, proklorperazin, prometazin, trimetobenzamid, ondansetron,

droperidol'dür (72 - 75). Bu ilaçlardan ondansetronun Food & Drug Administration (FDA) gebelik kategorisi "B" iken, diğer ilaçların gebelik kategorisi "C" dir.

2.1.3.4. Antihistaminik ve antikolinerjik ilaçlar

Antihistaminik ilaçlardan sadece buklizin, siklizin, dimenhidrinat, difenhidramin, doksilamin, hidroksizin ve meklizin antiemetik özelliğe sahiptir. Difenhidramin, meklizin ve dimenhidrinatın kullanıldığı araştırmalarda plaseboyla karşılaştırıldığında gebelik bulantı kusmalarının azaltılmasında daha etkili oldukları gösterilmiştir (76). Antihistaminiklerin FDA kategorisi ise "B" dir.

Antikolinerjik ilaçlardan bulantı-kusma tedavisinde kullanılan ilaçlar ise disiklomin ve skopolamindir. Her iki ilacın FDA kategorisi"A" olup yapılan çalışmalarda ise plaseboya göre üstünlükleri gösterilememiştir.

2.1.3.5. Motilite ilaçları (metoklopramid)

Metoklopramid FDA kategorisi "B" olan dopamin reseptör antogonisti bir ilaçtır. Yapılan çalışmalarda metpamid tedavisinin EG'da semptomları plaseboya göre anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir (77 – 79).

2.1.3.6. İntravenöz sıvı

Kaybolan intravaskuler volümu kazanmak için intravenöz (iv) sıvı verilir. Ortalama günde üç litre iv sıvı desteği verilmelidir. Normal salin (%0 9 NaCl), Hartman solusyonu ve KCl verilirken santral pontin myelinolizisi önlemek için hızlı infuzyondan kaçınılmalıdır (63).

2.1.3.7. Diğer medikasyonlar

Diazepam FDA gebelik kategorisi "D" olan benzodiazepin grubu bir antidepresan ve anksiyolitiktir. Diazepam ve EG üzerine yapılan çalışmalarda, diazepamın EG semptomlarını hafiflettiği ve hastanede yatış süresini kısalttığı gösterilmiştir (80, 81).

Kortikosteroidler FDA gebelik kategorisi “C” olan antienflamatuvar, antialerjik, immünsupresif etkili ilaç grubudur. Kortikosteroidlerin bulantı kusmayı azaltmadaki etkisi beyindeki kusma merkezine direkt etki ile olmaktadır. Steroid ve prometasinin karşılaştırıldığı bir çalışmada steroidlerin daha etkili oduğu bulunmuştur (82).

Mirtazapin FDA gebelik kategorisi “C” olan antidepresan ilaçtır. Yapılan bir çalışmada mirtazapin gibi antidepresan ilaçların EG septomlarını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (83).

2.1.3.8. Bitkisel tedavi

Gebelik bulantı kusmalarında zencefil alternatif bir tedavi ajanıdır. Zencefilin gastrointestinal sistem motilitesini arttırarak ve kemoreseptör trigger zonda stimulasyonu azaltarak etki ettiği ve EG’de semptomları azaltmada plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (84, 85).

2.1.3.9. Hipnoz tedavisi

Hipnoz ile psikolojik semptomlar kontrol altına alınabilmektedir. Simon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise hipnoz ile HG hastalarının semptomlarında azalma olduğu tespit edilmiştir (86).

2.1.3.10. Akupunktur tedavisi

Çin tıbbında el bileğinin iç yüzünün 4-5 cm (üç parmak) üzerindeki perikardium-6 (PC-6) Neiguan noktasına akupunktur uygulanarak mide rahatsızlıkları, bulantı ve kusma tedavi edilebilmektedir. Yapılan bir çalışmada akupunkturun EG hastalarında semptomları anlamlı olarak azalttığı, ancak besin alımına etki etmediği görülmüştür (87).

2.1.4. Gebelikte Görülen Bulantı Kusmanın Komplikasyonları

2.1.4.1. Maternal komplilasyonlar

HEG olan hastaların %60'ından fazlasında tiamin, riboflavin, pridoksin, vitamin A, retinol bağlayıcı proteinin eksikliği saptanmaktadır. Hastalarda siyanookobalamin ve pridoksin eksikliğine bağlı olarak anemi ve periferal nöropati izlenebilir. Bununla birlikte bazı hastalarda şiddetli beslenme ve elektrolit bozukluğuna bağlı enteral ya da parenteral beslenmeye gereksinim duyulabilir. Yapılan bir çalışmada 819 HEG tanılı gebenin %26'sında aşırı kilo kaybı (>%15) saptanmış ve bu gebelerde de karaciğer ve safra kesesi disfonksiyonu ile retinal hemoroji tespit edilmiştir (88, 89).

Ağır HEG'li gebelerde nadir durumlarda, tiamin eksikliğine bağlı olarak Wernicke ensefalopatisi gelişebilir (90). Özellikle karbonhidrattan zengin diyet ve dekstroz infüzyonu alan hastalarda bu risk daha fazladır. Wernicke ensefalopatisinin klasik triadı olan konfüzyon, görme bozukluğu ve ataksi hastaların sadece %46,9'unda görülürken, çoğunda sadece bu belirtilerin biri görülür. Bundan dolayı HEG öyküsü ve nörolojik bulguları olan hastalarda bu tanı unutulmamalıdır (91). Wernicke ensefalopati tanısı klinik olarak konulur. Tanı altın standart olan manyetik rezonans görüntülemede dördüncü ventrikül çevresinde simetrik lezyonların görülmesi ile konur (92). Bu belirtilerin düzelmesi aylar sürebilirken, kalıcı bozukluklar da yaygındır. Tedavide özellikle uzamış kusması olan gebelerde tiamin desteği unutulmamalıdır.

Ayrıca HEG hastalarında daha sık olmak üzere EG hastalarında da bulantı kusma sonucu hiponatremi gelişebilir. Hafif hiponatremide sıklıkla anoreksi, baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi semptomlar vardır. Hiponatremi derinleştikçe kişilik değişikliği, kas krampları ve güçsüzlük, konfüzyon, ataksi, uyuşukluk, azalmış refleksler ve konvulsiyon oluşur. Hiponatreminin derinleşmesi kadar hızlı tedavisi de tehlikelidir. Osmotik demiyelinizasyon sendromu (santral pontin myelinolizis) olarak bilinen ve pontin nöronlarda ve ekstrapontin bölgelerde (internal kapsül, bazal ganglionlar, beyincik ve beyin) miyelin kaybı ile karakterize bu durum hiponatreminin hızlı tedavisi sonrasında gelişir (93). Tıbbi acil bir durum olan semptomatik hiponatremi kadar, tedavisi de potansiyel olarak tehlikeli olabilir (94, 95).

2.1.4.2. Fetal komplikasyonlar

EG'nin fetüs üzerine etkisi konusunda iki görüş bulunmaktadır. Bunlardan ilki EG'nin fetüs üzerine zararlı etkisi olmadığı, aksine anne ve fetüsü gıdalardaki zararlı maddelerden koruduğu yönündedir (96, 97). Diğer taraftan bulantı ve kusmanın bazı hormonların sekresyonunda değişikliğe neden olarak plasental gelişimi desteklediği de ileri sürülmektedir (98).Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise HG'lu gebelerde artmış erken doğum sıklığı saptanmışken, IUGR, düşük doğum ağırlığı ve abort riski açısından fark bulunamamıştır (99). Diğer taraftan bazı yazarlar EG'li gebelerde düşük oranının, konjenital anomalilerin ve preterm doğum insidansının birinci dakika düşük APGAR skorunun (< 7 puan) normal popülasyona göre azaldığını tespit etmiştir (100 – 102). Veenendaal ve arkadaşlarının yaptıkları bir metaanalizde EG'nin konjenital anomaliler üzerine de etkisinin olmadığı saptanmıştır (103). Başka çalışmalarda ise EG'un non-sendromik yarık damak riskinin de azalttığı gösterilmiştir (104).

EG'in fetüs üzerine etkisi konusunda ikinci görüş ise olumsuz fetal ve perinatal sonuçlarla ilişkili olabiliceği şeklindedir. HEG'li gebelerde yapılan çalışmalarda düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum riskinin arttığı, doğum sonrasında ise hastanede kalış süresinin uzadığı gösterilmiştir (105,106). İsmail ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ise maternal kilo alımının yetersiz olduğu gebelerde (<7 kg) preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, gestasyonel diyabet ve sezaryen doğum oranlarının anlamlı olarak arttığı izlenmiştir (91). Başka bir çalışmada ise EG'li gebelerde diyetle folik asit alımının azaldığı ve orta ve ağır EG'lu gebelerde azalmış folat düzeyine bağlı olarak nöral tüp defekti riskinin arttığı belirtilmiştir (107).

Son olarak Madendag ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı bir çalışmada HEG'in 75 gr OGTT üzerine etkisi araştırılmıştır (108). Bu çalışmada HEG ve kontrol grupları arasında açlık glukoz düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen, 75 gr OGTT sonrası HEG olgularında hem 1. hem de 2. saat serum glukoz seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (108).

2.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

2.2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojisi

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), ilk kez gebelikte ortaya çıkan diyabet veya bozulmuş glukoz toleransı olarak tanımlanmaktadır (109). American Diyabetes Association (ADA), International Association of Diyabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) ve World Health Organization (WHO) ise ilk olarak gebelik sırasında tanı konan ancak öncesinde diyabetik olduğu düşünülen kadınların, gebelik ile ilişkili insülin direncine bağlı geçici diyabetten ayrılması gerektiğini belirtmektedir. Bu örgütler, "gestasyonel diyabet" terimini gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan gebelerde, "aşikar diyabet" ya da "gebelikte diyabetes mellitus" terimlerinin ise insülin direncinin daha az olduğu gebeliğin erken döneminde ortaya çıkan diyabet için kullanmaktadırlar (110 - 112).

2.2.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitusun Etiyolojisi

Bütün dünyada GDM giderek artış gösteren ve prevalansı %1 ile %14 arasında değişen önemli bir metabolik bozuluktur. Her ne kadar GDM'nin etyolojik kökeni net olarak bilinmiyor olsa da genetik zeminde var olan patolojiden kaynaklanıdığı, çevresel ve sosyal etkenlerle ortaya çıkan bir halk sağlığı problemi olduğu düşünülmektedir (15).

GDM'nin en önemli risk faktörleri arasında önceki gebeliklerde GDM öyküsü, etnik köken, ileri anne yaşı, birinci dereceden akrabalarda diyabet öyküsü, iri bebek ya da açıklanamayan yenidoğan ölümleri ile tanımlanan kötü obstetrik öykü bulunmaktadır (96-102). GDM'nin erken aşamada tedavi edile bilmesinde koruyucu önlemlerin alınması ve taramaların rolü büyük önem taşımaktadır. Bundan dolayı GDM taraması risk faktörlerini göz önünde bulundurmalı ve evrensel olmalıdır. Çünkü bütün hastalıklarda olduğu gibi GDM'nin erken tanısı, meydana gelebilecek neonatal ve fetal komplikasyonları azaltmak için bir ön koşuldur (98).

GDM'nin risk faktrölerinin belirlenmesinde etkili olan sebeplerden bir diğeri ise polikistik over sendromudur. Endokrin bir sorun olarak nitelenen polikistik overin gebelik döneminde GDM riskini arttırdığı gösterilmiştir. (17).

GDM; gebeliğin ikinci trimesterinde kendini gösteren insülin rezistansı, insülin yüksekliği ve kompensatuvar β-hücre artışı ile karakterize metabolik bir sorundur. Gebelikte insülin direncine neden olan faktörler kesin olarak bilinmemekle birlikte maternal dolaşımda bulunan bir çok hormon ve sitokinin bununla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Eskiden gebelikteki bu insülin direnci human plasental laktojen, progesteron, östrojen, kortizol ve prolaktin gibi plasental ve maternal hormonların artışına bağlanmaktaydı. Oysa günümüzde yeni bulguların adiponektin, leptin, TNF-α ve rezistin gibi mediatörlerin rolü olduğu belirtilmektedir. Bu faktörler arasında TNF-α ve leptin plasentadan salgılanmakta, insülin direncinin gelişmesinde ana rol oynadığı düşünülmektedir (12).

2.2.3. Gestasyonel Diyabetin Prevelansı

GDM'nin prevalansı toplumlar arasında değişmekte ve %1 – 14 arasında rapor edilmektedir (113, 114). Ancak sıklığı giderek artmaktadır. Bunun en önemli nedeni ise dünya çapında artan obezite prevelansıdır (115).

Gebelikte ortaya çıkan diyabetin %90'ı GDM'dir. Geri kalan kısmını ise pregestasyonel diyabet oluşturmaktadır. GDM sıklığı ırklara göre farklılık göstermekle beraber, yaşla birlikte de artmaktadır. Bir çalışmada 25 yaş üzeri gebelerde GDM sıklığının, 25 yaş altı gebelere göre 10 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (116). Diğer taraftan, GDM tanısı almış olan kadınların %20- 50'sinde gebelikten sonraki 10 yıl içinde Tip 2 diyabetes mellitus (DM) geliştiği bildirilmektedir (117, 118).

2.2.4. Gestasyonel Diyabette Tarama ve Tanı

GDM gebeliğin en sık görülen endokrin komplikasyonu olmasına rağmen evrensel olarak kabul görmüş bir tarama yöntemi ve tanı kriterleri bulunmamaktadır. Geçmişte GDM taraması, önceki gebelik sonuçları ve ailevi tip 2 DM öyküsüne dayanan, hastanın tıbbi özgeçmiş bilgisine göre yapılmaktaydı. O'Sullivan ve Mahan tarafından ilk olarak 1964 yılında OGTT kriterleri belirlenerek GDM'nin taranması tanımlanmıştır (119). Bu kriterler yıllar içerisinde Carpenter ve Coustan, ADA ve

IADPSG tarafından gözden geçirilmiştir. Ancak ortak bir görüş birliğine varılamamıştır. Ortak bir görüşe varılamamasının nedeni ise farklı kurumların farklı GDM tarama ve kriterlerini benimsemesidir. Örneğin IADPSG Konsensus Paneli, WHO ve The Endocrine Society tek basamaklı tarama yaklaşımını benimserken, American College of Obstetricians and Gynecologists, National Institutes of Health ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) iki basamaklı yaklaşımı benimsektedir. Diğer taraftan, ADA ise tek basamaklı ya da iki basamaklı yaklaşımlardan herhangi birisinin kullanılabileceğini bildirmiştir (120).

Diğer taraftan, GDM taramasının kimlere yapılması gerektiği açısından da iki farklı yaklaşım bulunmaktadır. Genel taramada tüm gebeler taranırken, selektif tarama da risk grubundaki gebeler taranmaktadır. Beşinci Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştay Konferansı Tablo 2.4'de gösterilen selektif tarama kriterlerinin kullanılmasını önermektedir (121). Tarama, gebelikte daha önce glukoz intoleransı olduğu bilinmeyen kadınlarda 24 ve 28. gebelik haftalarında yapılmalıdır. Taramada tek ve iki aşamalı yöntemler kullanılabilmektedir.

Tablo 2.4. Beşinci Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştay Konferansı: Gestasyonel Diyabeti Saptamada Risk Değerlendirmesine Göre Önerilen Tarama Stratejisi

Risk kategorisi ve klinik karakterler	**Serum veya plazma glukoz taraması için öneriler**
Düşük Risk (aşağıdaki tüm kriterler) • GDM prevalansının düşük olduğu etnik gruba dahil olmak • <25 yaş • Birinci derec akrabalarında DM yok • Gebelik öncesi normal kilo • Normal doğum ağırlığı • Anormal glukoz metabolizma öyküsü yok • Kötü obstetrik sonuç öyküsü yok	• Tarama gerekli değildir
Orta Risk • Yüksek ve ya düşük riskli gruba dahil olmayanlar	• 24 ile 28. haftalar arasında tarama yapılır
Yüksek Risk (aşağıdakılardan biri ve ya fazlası) • Ciddi obezite (BMI > 30 kg/$m^{2)}$ • Tip 2 diyabet için güçlü aile öyküsü • Önceki gebeliklerde GDM, bozulmuş glukoz metabolizması veya glukozüri öyküsü	• İlk antepartum vizitte tarama yapılır; GDM tanısı konmazsa gebeliğin 24 ile 28.haftaları arasında tekrar edilir.

2.2.4.1. İki aşamalı yaklaşım

50 GRAM ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ

Elli gr OGTT ile GDM tarama testi insülin rezistansının en yüksek seviyede olduğu 24- 28. gestasyonel haftalar arasında yapılmalıdır. Elli gram tarama testinde günün saatine ve son öğün zamanına bakılmaksızın 50 gr glukoz 300 ml su içerisinde oral olarak verilir ve bir saat sonra venöz plazma glukozu ölçülür. Birinci saat plazma glukoz değeri 140 mg /dL ve üzerinde ise hastanın tanısal 100 gr OGTT' ye yönlendirilmesi önerilmektedir. Eğer 50 gr OGTT sonucu 200 mg /dL ve üzerinde ise doğrudan GDM tanısı konulur (121). GDM riski yüksek olan gebelerde gestasyonel haftasına bakılmaksızın 50 gr OGTT yapılmadan doğrudan 100 gr

OGTT yapılmalıdır. Her iki yaklaşımda Carpenter ve Coustan tanıkriterleri kullanılmaktadır (122).

100 GRAM ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ

Carpenter ve Coustan kriterleri 2000 yılından bu yana ADA kılavuzlarında yer almıştır. GDM için 4. Uluslararası Workshop konferansında 100 gr OGTT için glukozun eşikdeğerleri Carpenter-Coustan modifikasyonuna göre kabul edilmiştir (123). Tablo 2.5'de iki basamaklı yaklaşımda 100 gr -3 saatlik OGTT için tanısal eşik değerler gösterilmiştir. Bu eşik değerlerden en az iki değerin karşılanması veya aşılması durumunda GDM tanısı konması önerilmektedir. Bunlardan sadece bir eşik değeri yüksek olursa gestasyonel glukoz intoleransı olarak kabul edilmeli ve GDM gibi yakından takip edilmelidir (124, 125). Başka bir çalışmada gösterilmiştirki, 100 gr OGTT'de tek eşik değer yüksek bulunan gebelerde makrozomi başta olmak üzere perinatal morbidite riski de artmaktadır (126). Bu gebelerde 32-34. Haftalarda test tekrarı önerilir. Eğer OGTT'de yüksek olan tek değer açlık kan şekeri ise ve bu değer 126 mg /dL üzerinde ise başka bir gün tekrar açlık kan şekerine bakılır. Sonuç yine 126 mg /dL üzerinde ise gebeye GDM tanısı konulur. Herhangi bir saatte ölçülen kan şekeri düzeyi 200 mg /dL üzerinde ise yine GDM olarak kabul edilir (127).

Tablo 2.5. Gestasyonel Diyabetes Mellitus 100 gr Oral Glukoz Tolerans TestiCarpenter ve Coustan kriterleri

	Plazma yada serum glukoz seviyesi Carpenter /Coustan		**Plazma glukoz seviyesi National Diabetes Data Group**	
	mg/dL	**mmol/L**	**mg/dL**	**mmol/L**
AÇLIK	95	5.3	105	5.8
1.SAAT	180	10	190	10.6
2.SAAT	155	8.6	165	9.2
3.SAAT	140	7.8	145	8.0

2.2.4.2. Tek aşamalı yaklaşım

IADPSG ve WHO tarafından önerilen tek aşamalı yaklaşım 2011'den itibaren ADA tarafından da desteklenmektedir (128). Tek aşamalı yaklaşım gebeliğin 24.- 28. gestasyon haftalarında 75 gr glukoz yüklemesi ile yapılan 2 saatlik OGTT'yi içermektedir (129). Tablo 2.6'da 75 gr OGTT için eşik değerler gösterilmiştir. Bu eşik değerlerin en az birinde yükseklik görülmesi halinde GDM tanısı konulur.

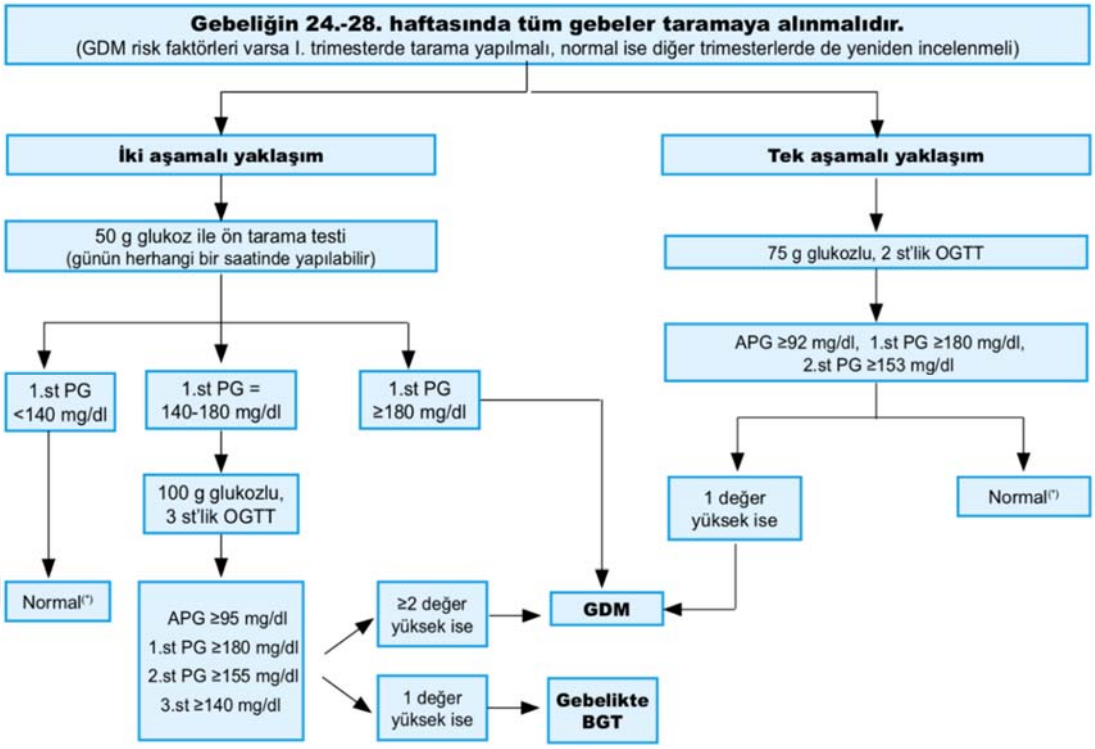
Gebelerde yapılan 75 gr OGTT sonrasında, açlık glukozunun ≥ 126 mg /dl olması ve ya 2. saat glukoz değerinin ≥ 200 mg /dl olması ve diyabetik semptomlar varlığında gebelikte aşikar diyabet tanısı konulmaktadır (130).

Tablo 2.6. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanısı için Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği 75 gram Oral Glukoz Tolerans Testi Kriterleri

Açlık	≥ 92 mg /dL (5.1 mmol/L)
1.saat	≥ 180 mg /dL (10.0 mmol/L)
2.saat	≥ 153 mg / dL (8.5 mmol/L)

TEMD'e göre GDM ihtimali yüksekolan kadınlarda ön tarama testi olmaksızın doğrudan tanı testi olarak 75 gr ile OGTT yapılabileceğini de belirtilmektedir.

TEMD'inönerdiği iki aşamalı ve tek aşamalı gestasyonel diyabet tarama ve tanısı Şekil 2.1'de sunulmuştur (131).



Şekil 2.1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma derneği iki aşamalı ve tek aşamalı gestasyonel diyabet taraması ve tanısı

2.2.4.4. Oral glukoz tolerans testine hazırlık ve testin yapılması

OGTT sırasında dikkate alınması gerekli bazı kurallar aşağıda belirtilmiştir:

- Testten önce, en az üç gün yeterli miktarda karbonhidrat (≥150 gr/gün) alınmalı ve mutlaka fizik aktivite sürdürülmelidir.
- Test en az sekiz saatlik açlık sonrası sabah uygulanır.
- Testten önceki akşam 30-50 gr karbonhidrat içeren bir öğün tüketilmesi önerilir.
- Test öncesinde ve sırasında su içilebilir, ancak çay / kahve gibi içecekler veya sigara içilmesine müsaade edilmez.
- Test sırasında kişinin istirahat halinde olması gerekir.
- Karbonhidrat toleransını bozan ilaçların kullanılması, inaktivite ve akut / kronik infeksiyon gibi durumlarda OGTT yapılmamalıdır.

- Açlık kan örneği alındıktan sonra standart olarak 75 gr anhidröz glukoz veya 82.5 gr glukoz monohidrat 250-300 ml su içinde eritilip beş dakika içinde içirilir.
- Glukozlu sıvının içilmeye başladığı an, testin başlangıcı kabul edilir. Bu noktadan iki saat sonraki kan örneği alınır.

Glukoz konsantrasyonu hemen ölçülemeyecekse, kan örneğinin sodyum florürlü (1 ml tam kan örneği için 6 mg) tüplere alınması, hemen santrifüj edilerek plazmanın ayrılması ve glukoz ölçümü yapılıncaya kadar dondurulması gerekir.

2.2.3.3. Gebelik sonrası takip

O'Sullivan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GDM tanısı olan kadınlarda 20 yıl içerisinde aşikar diyabet gelişme olasılılığının %50 olduğu bulunmuştur (132). GDM tanısı olan kadınların, postpartum 6 ila 12. haftalarda ve daha sonra farklı aralıklarala 75 gr OGTT yapılması aynı zamanda standart kriterlere göre değerlendirilmesi önerilmiştir (121). GDM öyküsü bulunan kadınlarda, yaşam boyu üç yılda bir diyabet taraması yapılması önerilmektedir (121). GDM öyküsü olan kadınlar dislipidemi, hipertansiyon, abdominal obezite metabolik sendrom ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklar açısından da risk taşımaktadırlar. Shah ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada GDM öyküsü olan kadınlarda 10 yıl içersinde kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (133). Akıncı ve arkadaşları indeks OGTT açlık kan glükozunun ≥ 100 mg /dl olmasının metabolik sendromun bağımsız bir belirteci olduğunu bildirmişlerdir (134).

2.2.4. Gestasyonel Diyabet'in Anne ve Fetusta Yarattığı Komplikasyonlar

GDM'li gebeliklerde hem gebe ve fetüs'ün morbidite ve mortalitesi sağlıklı gebeliklere göre artmaktadır (135). Maternal hiperglisemi ve fetal makrozomi ilişkili komplikasyonların arasındaki anlamlı ilişki Hyperglisemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) çalışmasında da doğrulanmıştır (136). Ancak tanının erken

konulması ve iyi glisemik kontrol ile konjenital malformasyon ve perinatal mortalitenin azaltıla bileceği de gösterilmiştir (137, 138).

2.2.4.1. Hipoglisemi/ ketoasidoz

İlk trimesterde EG'da azalmış kalori alımı sonucu gelişen ketoasidoz tablosu oldukça ciddi bir komplikasyon olup; fetal kayıp ve maternal mortaliteye neden olabilmektedir (139).

2.2.4.2. Hiperglisemi

Gebeliğin ikinci yarısında artan insülin rezistansı nedeniyle gelişmektedir. Doğum sonrası insülin direncini arttıran hormonların kaynağı olan plasentanın atılmasıyla insülin ihtiyacını azalmaktadır (139).

2.2.4.3. Enfeksiyonlar

Diyabetik hastalarda kandidal vulvovajinit ile üriner ve puerperal enfeksiyonlar sık görülmektedir. Sağlıklı gebeliklerde de görülebilen glukozürinin GDM'de daha da artması, gebeliğin idrar retansiyonuna da neden olması ile, asemptomatik bakteriüri dahil idrar yolu enfeksiyonu riskini arttırmaktadır. Bununla ilgili bir çalışmada diyabetik gebelerde %20 oranında asemptomatik bakteriüri olduğu ve bu olguların dörtte birinde idrar yolu enfeksiyonu ve hatta pyelonefrit geliştiği bildirilmiştir (140).

2.2.4.4. Preeklampsi ve eklampsi

GDM'li gebelerde sağlıklı gebelere göre preeklempsi riski artmaktadır (141). HAPO çalışmasında sekonder sonuç olarak glisemik kontrol ile preeklampsi arasında lineer bir ilişki olduğu gösterilmiştir (134).

2.2.4.5. Erken gebelik kayıpları/konjenital malformasyonlar

Sağlıklı gebelere oranla erken gebelik kayıpları GDM tanısı olan olgularda iki kat daha fazladır (142). Perikonsepsiyonel dönemde iyi glisemik kontrol düşük riskini normal popülasyona düşürmektedir (140). Diğer tarftan pregestasyonel DM'nin aksine GDM artmış konjenital malformasyon riski ile ilişkili bulunmamıştır (143).

2.2.4.6. Polihidroamnios

GDM'li gebelerde glisemik kontrol sağlanamamışsa aşırı miktarda amniotik sıvı oluşabilmektedir. Lufkinve arkadaşlarının yaptığı çalışmada polihidroamnios tanısı alan gebelerin % 85 - 88'inde maternal diyabet dışında başka bir etyoloji bulunmamıştır (144). Etiyolojisi kesin olmasa da fetal hipergliseminin fetal poliüriye neden olması ve amniotik sıvıda glukoz konsantrasyonun artmasının polihidroamniyozun nedeni olduğunu düşünülmektedir (145).

2.2.4.7. Erken doğum

Pregestasyonel DM tanısı olan gebelerin değerlendirildiği bir çalışmada preterm doğum insidansı %28 olarak bulunmuştur. Bu oran normal popülosyonla karşılaştırıldığında riskin beş kat arttığını göstermektedir (146).

Makrozomi

Diyabetik anne bebeklerinde, sağlıklı anne bebeklerine göre makrozomi riski üç kat artmakta ve görülme oranı %16 – 29 arasında değişmektedir (147). Makrozomi gelişimindeki ana neden maternal hiperglisemiye cevap olarak gelişen fetal hiperinsülinemidir. Bu fetal hiperinsülinemi ise fetusta insüline duyarlı dokular olan karaciğerde, yağ ve kas dokusunda, kalpte, adrenal bezlerde ve pankreasta hipertrofiye ve hiperplaziye neden olmaktadır. İnsülin bağımlı olmayan beyin, böbrekler ve femur boynunda ise aynı değişim görülmemektedir (147). Diyabetik annelerin makrozomik bebeklerinde iri bebeklerden (LGA) farklı olarak, iskelet

sistemi aşırı gelişmeden omuz ve gövdede aşırı yağ birikimi olmaktadır. Bunun sonucunda omuz takılması ve brakiyal pleksus yaralanmaları diyabetik anne bebeklerinde normal popülasyona göre 24 kat daha fazla görülmektedir. Cheng ve arkadaşları doğum ağırlığı 4200 üstünde olan GDM'li yenidoğanlarda omuz distozisi riskinin 76 kat arttığını hesaplamışlar (148).

2.2.4.8. Açıklanamayan fetal ölüm

Nedeni tanımlanamayan ölü doğumlar genelde 35. gebelik haftasından sonra gerçekleşmektedir. GDM'li gebelerde intrauterin ölüm insidansının ise %1 olduğu belirtilmektedir. Açıklanamayan fetal ölümlere ise uteroplasental yetmezliğin, hipergliseminin ve hiperinsülinemi sonucu gerçekleşen fetal hipermetabolik durumun neden olabileceği düşünülmektedir (149).

2.2.4.9. Respiratuar distres sendromu

RDS gelişiminin nedenlerinden biri fetal hiperinsülinizmdir. İnsülinin sürfaktan sentezini antagonize etdiği ve bunu glukokortikoid reseptörlerini bloke ederek veya fosfolipid sentezinde rol oynayan enzimleri inhibe ederek yaptığı düşünülektedir. GDM'de gebelik komplikasyonları nedeniyle prematür ve / veya sezaryenle doğum RDS gelişimini kolaylaştırır. Yapılan çalışmalarada vasküler bozukluğu olmayan diyabetik anne bebeğinde sürfaktan yapımı azalırken, vasküler komplikasyonlu anne bebeklerinde uzun süreli hipoksiye bağlı olarak akciğer matürasyonun hızlandığı ve sürfaktan yapımının arttığı görülmüştür (150 - 152).

Fetal akciğer matürasyonunu tespit etmek için kullanılan lesitin/sfingomyelin (L/S) oranının sensitivitesi diyabetik gebelerde daha düşüktür. Bundan dolayı GDM tanısı olan gebelerde L/S oranı yerine amnionsıvısında fosfotidilgliserol tayininin daha güvenilir bir test olduğu düşünülmektedir (153).

2.2.5. Gestasyonel Diyabet'in Tedavisi

2.2.5.1. Tıbbi beslenme tedavisi

Tüm gebelere tıbbi beslenme tedavisi (TBT) önerilmelidir. TBT'nin ana hedefi normoglisemiyi sağlamak, ketozisi önlemek, annenin vücut kitle indeksine göre yeterli kilo artışını sağlamak ve fetal iyileşmeye katkıda bulunmaktır. TBT üç ana ve üç ara öğünden oluşmalıdır. Gece yatarken alınan ara öğün gece ketozisini önler. Kalorinin %33-40'ı karbonhidrat, %20'si protein ve %35-40'ı yağdan oluşmalıdır. Klinik pratikte gebelerin günlük kalori gereksinimi 1800-2500 kcal/gündür. Günlük kalori ihtiyacı normal kilolularda 30 kcal/kg/gün iken, fazla kilolular 22-25 kcal/kg/gün, morbid obezler 12-14 kcal/kg/gün ve zayıf olanlarda ise 40 kcal/ kg/gün olmalıdır (154).

2.2.5.2. Egzersiz

Egzersiz kas kitlesini artırır ve dokuların insülin duyarlılığını artırarak glisemik kontrolü iyileştirmesine yardımcı olur. Açlık ve tokluk kan glukozunu azaltır. Gebelerde vücudun üst kısım kaslarını çalıştıran ve gövdeye en az mekanik stres veren egzersizler tercih edilmelidir. Yapılan egzersiz uterus kontraksiyonlarına neden olmamalı, maternal hipertansiyon yaratmamalı, fetusu strese sokmamalıdır. Sırt üstü yapılan egzersizlerden fetal hipoksiye neden olacağından kaçınılmalıdır (155).

2.2.5.3. Farmakolojik Tedavi

TBT ile normoglisemi sağlanamamışsa, APG > 95 mg/dl, 1. saat PG > 140mg/dl ve 2. saat PG > 120mg/dl ise farmakolojik tedavi başlanması önerilmektedir (156). Gebelerde farmakolojik tedavide insülin kullanılır. Ancak bazı kılavuzlarda seçilmiş oral antidiyabetiklerin de kullanılabileceği belirtilmektedir (156).

2.2.5.4. İnsülin tedavisi

GDM tedavisinde en yaygın kullanılan farmakolojik ajan insulindir. İnsülin büyük molekül ağırlığı nedeniyle plasentadan geçmez ve böylece sıkı metabolik kontrol elde edilebilir. Diyet tedavisine rağmen açlık plazma glukozu 95 mg/dl'nin üzerinde, 1. saat plazma glukozu ≥140 mg/dl ya da 2.saat plazma glukozu ≥120 mg/dl ise tedaviye insülin eklenmelidir. İnsülinin başlangıç dozu, bölünmüş dozlarda, günlük 0.7-1.0 ünite/kg olmalıdır (157). Orta ve kısa etkili insülin kombinasyonu kullanılabilir ve doz ayarlamaları günün belirli zamanlarındaki glukoz düzeylerine göre yapılır.

İnsan insülinleri en az immünojenik olan insülin preperatlarıdır ve gebelikte güvenle kullanılabilirler (158). Gebelikte hızlı etkili insülin analoglarından lispro ve aspartatı içeren anolagları kullanılabilir. Bu insülin tipleri de plasentadan geçmemektedir. İnsülin lispro kristalize insülinden daha hızlı bir etkiye sahip olup postprandial glukoz konsantrasyonlarının düzeltilmesinde daha uygun olabilir (157). Uzun etkili analog insülinlerden detemirin 2012'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından gebelikteki kullanım kategorisi C den B ye yükseltildi (159). Ancak henüz gebelikte bazal insülin olarak nötral protamin hagedorn (NPH) yerine detemirin rutin kullanımı önerilmemektedir (156). Glulisin, glarjin ve analog insülinlerin ise gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli güvenli verileri bulunmamaktadır.

2.2.5.5. Oral antidiyabetikler

Birinci kuşak Sülfonilürelerden (SU) tolbutamid ve klorpropamid plasental geçiş göstererek neonatal hipoglisemi ve makrozomi riskini artırmaktadırlar. İkinci kuşak SU grubu ilaç gliburidinin plasentadan çok az geçtiği gösterilmiştir. Gebelikte kullanılabileceği bildirilmektedir (160). Ancak gliburid kullanan GDM'li hastaların optimal kontrolü için daha sonra insüline ihtiyaç duyulacağı da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle gliburid insülin tedavisini kabul etmeyen orta-hafif derecede hiperglisemisi olan gebelerde kullanılabilir (161). Ancak uzun süreli çalışmaları bulunmadığından gebelikte rutin kullanımı önerilmemektedir. Meglitinidlerin gebelerde kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Akarboz gastrointestinal sisteme etki gösterir ve sistemik absorbsiyonu minimaldir.

Transplasental geçiş ile ilgili verileri eksik olduğundan gebelikte kullanımı önerilmemektedir (161). Metformin karaciğer ve periferik dokularda insülin duyarlılığını artırır ve hipoglisemiye neden olmaz. Metformin plasentayı geçtiğinden dolayı gebelikte kullanımı önerilmemektedir (162).

2.3. Amaç

Özetle; EG gebelerde şiddetli kusma ve bulantı ile kendini gösteren dehidratasyon, serum elektrolit bozukluğu, ketonüri ve kilo kaybına neden olan metabolik bir bozukluktur (26). EG'li gebelerin yaşadıkları kusma ve bulantıdan dolayı fiziksel aktiviteleri düşerek yaşam kaliteleri önemli oranda bozulmaktadır. Kusma ve bulantıyı engelemek için her ne kadar çeşitli medikal tedaviler uygulansa da kesin sonuca ulaşılamamaktadır. Ayrıca EG'nin fizyolojik olarak maternal, fetal ve neonatal etkileri de oldukça dikkat çekici olduğu için bu konuda son yıllarda daha fazla tanımlayıcı çalışmalar yapılmaktadır.

Bu araştırmanın birincil amacı literatüre katkı sağlamak amacı ile daha önce incelenmemiş olan EG'li gebeler ile sağlıklı gebeler arasındaki GDM tarama ve tanı testlerindeki (sırasıyla 50 gr OGTT ve 100 gr OGTT) farklılıkları tanımlamaktır.

Bu araştırmanın ikincil amacı EG'lu gebeler ile kontrol gebeler arasındaki demografik ve klinik farklılıkları incelemektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif vaka-kontrol çalışması Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2015 – 2017 yılları arasında doğumu gerçekleştirilen olgular üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma öncesi yerel etik kurul onayı alındı (Yerel Etik Kurumu Kabul No: 26379996/174) ve çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan sözel olarak bilgilendirilmiş gönüllü onamları istendi. Çalışmamız, 2013'te yeniden gözden geçirilen 1975 tarihli Helsinki Deklarasyonunu'nda tanımlanan etik standartlara uygun olarak gerçekleştirildi.

Çalışmamız için tanımlanan süre aralığında hastanemizde hem antenatal takipleri yapılan hem de doğumu gerçekleştirilen toplam 1386 gebenin tıbbi dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Gebelik öncesi diyabetes mellitus tanısı alan, antenatal takibinde 50 gr OGTT tarama testi yaptırmayan, 50 gr OGTT sonucu > 140 mg/dl olup 100 gr OGTT yaptırmayan, iletişim numaralarından ulaşılamayan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen olgular çalışma dışında tutulduktan sonra toplam 424 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm olguların demografik (yaş, gravida ve parite) ve klinik (boy [cm], antenatal ağırlık [kg], vücut kitle indeksi [VKİ, kg/m^2], gebelikte alınan ağırlık [kg], son adet tarihine göre gestasyonel doğum haftası ve yenidoğan doğum ağırlığı [gr]) özellikleri ile OGTT sonuçları (50 gr OGTT sonucu [gr/dl], yapılmışsa 100 gr OGTT sonuçları [0. saat; 1. saat; 2. saat; ve 3. saat sonuçları; gr/dl]) kaydedildi. Ayrıca EG tanısı alanların hastaneye yatış haftası ve yatış ağırlığı (kg) da kaydedildi.

Çalışmamıza alınan tüm olguların GDM taraması 24. – 28. gestasyonel haftalar arasında 50 gr oral glukoz verilerek yapılmıştı. Bu test için yükleme sonrası 1. saat serum glukoz değeri ölçülmüş, International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group önerisi doğrultusunda 140 mg/dl eşik değer olarak kabul edilmişti. Test sonucu bu değerin üzerinde sonuçlanan olgulara ise American Collage of Obstetricians and Gynecologist önerisi doğrultusunda bir gece açlık sonrası 100 gr OGTT yapılmıştı. Bu olgularda açlık, 1. saat, 2. saat ve 3. saat serum glukoz seviyeleri ölçülmüş (eşik değerler sırasıyla 95 mg/dl, 180 mg/dl, 155 mg/dl ve 140

mg/dl), en az iki değeri eşik değerler üzerinde sonuçlanmış olgular ile herhangi zamanda serum glukoz düzeyi > 200 mg/dl üzerinde sonuçlanan olgulara GDM tanısı konulmuştu.

Ardından olgular gebelikte EG tanısı alanlar ve almayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Olgulara "EG" tanısı hastaneye yatırıldıkları esnada antenatal ağırlıklarına göre ≥ %5 kayıp varlığında veya idrarda bakılan keton değerinin ≥ +3 olması ve oral alımın sağlanamaması koşulunda konulmuştu.

Son olarak, çalışmaya alınan tüm olguların demografik ve klinik özellikleri tanımlandı ve tüm olgular gebelikte EG tanısı alanlar ve almayanlar olarak iki gruba ayrıldı (sırasıyla Grup I ve Grup II). Ardından gruplar incelenen parametreler açısından karşılaştırıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS versiyon 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov – Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama ± standart sapma (en düşük – en yüksek); normal dağılıma uymayan verilerin tanımlayıcı istatistikleri ise ortanca (çeyreklikler arası dağılım - ÇAD) (en düşük – en yüksek) şeklinde sunuldu. Verilerin parametrik veya non-parametrik dağılım göstermelerine göre grupların karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem T Test veya Mann-Whitney U Test kullanıldı. Katagorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare Testi kullanıldı. Tüm testlerde $P< 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 424 olgunun yaş ortalaması 27,9 ± 5,1 (21 – 41) yıldı. Gravida ve parite ortanca değerleri ise sırasıyla 2 (2) (1-9) ve 1 (1) (0-4)'di. Tüm olguların boy ve antenatal ağırlık ortalama değerleri sırasıyla 162,1 ± 5,1 (150 – 178) cm ve 64,1 ± 11,7 (41 – 102) kg iken; VKİ, gebelikte alınan ağırlık ve son adet tarihine göre doğum haftalarının ortanca değerleri sırasıyla 23 (5) (16 – 39) kg/m^2, 11 (6) (1 – 36) kg ve 39 (2) (37 – 41) haftaydı. Yenidoğanların doğum ağırlığının ortalaması ise 3378,2 ± 378,8 (2330 – 4600) gr'dı.

Tüm olguların 50 gr OGTT sonuçlarının ortalaması 113,2 ± 26,7 (57 – 192) mg/dl idi. Tüm olgular içinde toplam 61 (%14,4) olguda tarama testi pozitif sonuçlanırken (> 140 mg/dl), 11 (%2,6) hastaya da 100 gr OGTT sonucu GDM tanısı konulmuştu.

Çalışmaya alınan olguların ise 60 tanesine (%14,1) antepartum takiplerinde EG tanısı konulmuştu. EG tanısı alan gebelerin son adet tarihine göre hastaneye yatış haftasının ortalaması 9± 2,4 (3 – 16) haftayken, tanı anında ağırlık kaybının ortalaması 2,3 ± 2,1 (0 – 10) kg'dı.

EG tanısı alan gebeler ile kontrol gebeler karşılaştırıldığında ise yaş, antenatal ağırlık ve yenidoğan doğum ağırlığı ortalamalarının EG tanısı alan olgularda anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi ($P< 0,05$). Karşılaştırılan diğer parametreler açısından gruplar arası anlamlı farklılık izlenmedi. Her iki grubun demografik ve klinik özellikleri ise Tablo 4.1'de sunulmuştur.

EG tanısı alan gebeler ile kontrol gebelerin 50 gr OGTT sonuçlarının ortalaması karşılaştırıldığında (sırasıyla 111,9 ± 24,2 (72 – 192) gr/dl ve 113,4 ± 27,2 (57 – 188) gr/dl), gruplar arası anlamlı farklılık olmadığı izlendi ($P = 0,694$). Gruplar 50 gr OGTT sonuçları pozitif veya negatif sonuçlanmasına göre karşılaştırıldığında ise EG tanısı alan gebelerin %15'inde (9/60), kontrol gebelerin ise %14,3'ünde (52/364) test pozitif olarak sonuçlanmıştı ve bu fark anlamlı değildi ($P = 0,84$). Diğer taraftan 50 gr OGTT sonucu pozitif olarak sonuçlanan ve EG tanısı gebelerin %44,4 (4/9)'üne GDM tanısı konulmuşken, kontrol gebelerin %13,5 (7/52)'üne GDM tanısı

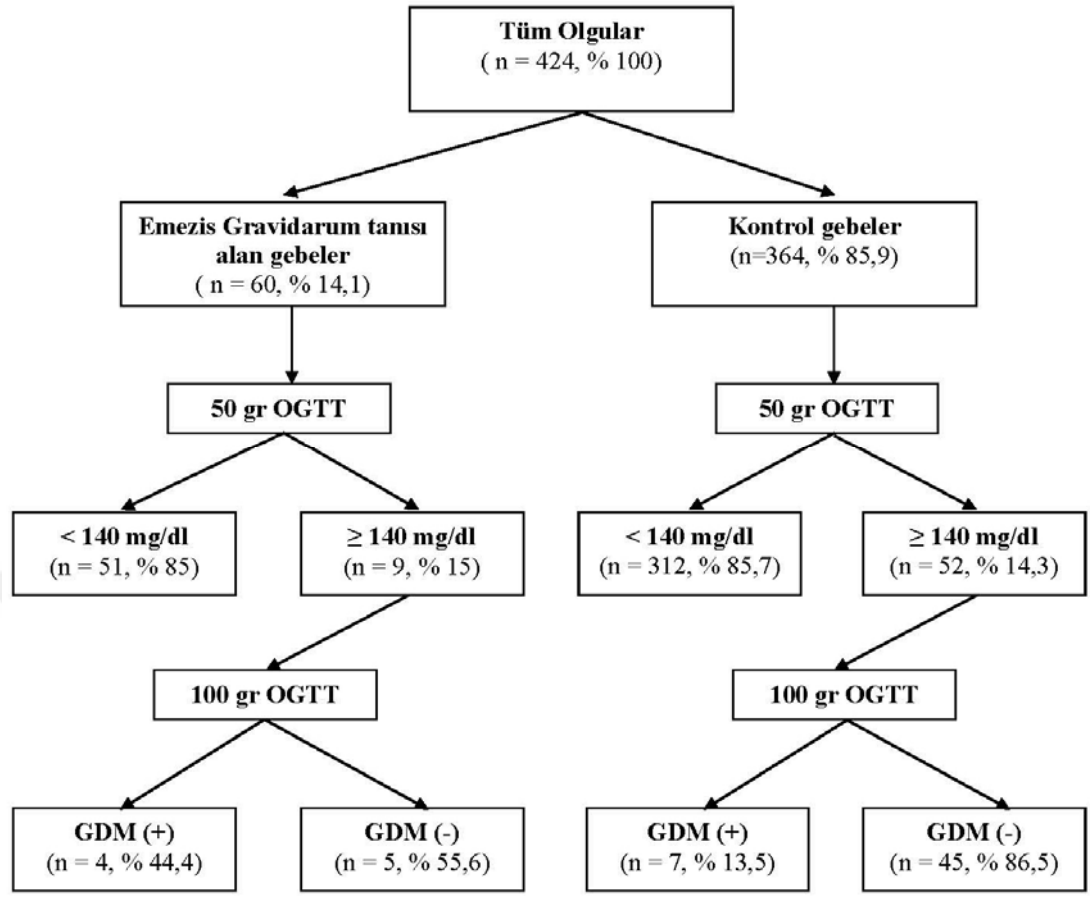
konulmuştu. Sonuç olarak EG tanısı alan gebelerde GDM tanı oranı, kontrol gebelere göre anlamlı olarak yüksekti (P = 0,047).

Çalışmaya alınan tüm olguların tanı gruplarına göre (EG tanısı alan gebeler ve kontrol gebeler) 50 gr OGTT ve 100 gr OGTT sonuçları Çalışma Akış Şeması'nda (Şekil 4.1) gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Emezis Gravidarum tanısı alan gebeler ile kontrol gebelerin demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	Grup I	Grup II	*p*
Demografik			
Yaş, ortalama± SS (en düşük – en yüksek)	26,7± 5,2 (18 – 38)	28,1± 5 (18 – 41)	0,03*
Gravida, ortanca (ÇAD) (en düşük – en yüksek)	2 (2) (1 – 5)	2 (2) (1 – 9)	0,11
Parite, ortanca (ÇAD) (en düşük – en yüksek)	1 (1) (0 – 3)	1 (1) (0 – 4)	0,31
Klinik			
Boy (cm), ortalama± SS (en düşük – en yüksek)	161,5± 3,9 (153 – 170)	162,2± 5,3 (150 – 178)	0,28
Antenatal ağırlık (kg), ortalama± SS (en düşük – en yüksek)	61± 8,4 (45 – 81)	64,6± 12,1 (41 – 102)	0,03*
VKİ (kg/m^2), ortanca (ÇAD) (en düşük – en yüksek)	22,5 (4,7) (16,9 – 31,6)	23 (5,5 (16 – 39)	0,12
Gebelikte alınan ağırlık (kg), ortanca (ÇAD) (en düşük – en yüksek)	10 (6) (5 – 30)	11 (6) (1 – 36)	0,56
Doğum haftası, ortanca (ÇAD) (en düşük – en yüksek)	38 (2) (37 – 40)	39 (3) (37 – 41)	0,45
Yenidoğan doğum ağırlığı (gr), ortalama± SS (en düşük – en yüksek)	3209± 380 (2330 – 4160)	3406± 371,6 (2340 – 4600)	<0,01*

*P<0,05
Grup I: Emezis Gravidarum tanısı alan gebeler,
Grup II: Emezis Gravidarum tanısı almayan kontrol gebeler.



Şekil 4.1. Çalışma akış şeması

5. TARTIŞMA

EG gebeliklerin % 0,5–2'sini etkileyen; gebelerde dehidratasyona, serum elektrolit bozukluğuna, ketonüriye ve kilo kaybına (gebelik öncesi göre maternal ağırlığın göre % 5 ve üzerinde kayıp) neden olan gebeliğin şiddetli bulantı ve kusmasıdır (26). Bu gebelerde inatçı bulantı ve kusmanın tedavi edilebilmesi için ise yoğun bir uğraş sergilenmektedir. Diğer taraftan EG'un maternal, fetal ve neonatal etkileri de oldukça dikkat çekicidir ve bu konuda son yıllarda daha fazla tanımlayıcı çalışma yapılmaktadır.

EG ile GDM arasındaki ilişkiyi araştırmak amacı ile yapılan bu çalışmada gebelerde sağlıklı kontrol grubu gebelere göre GDM tarama ve tanı testlerindeki (sırasıyla 50 gr OGTT ve 100 gr OGTT) farklılıklar incelenmektedir. Ayrıca bu çalışmada EG'li gebeler ile kontrol gebeler arasındaki demografik ve klinik farklılıklar da incelenmiştir.

Araştırmaya dahil edilen 424 olgunun yaş ortalaması 27,9 ± 5,1 (21 – 41) iken gravida ve parite ortanca değerleri sırasıyla 2 (2) (1-9) ve 1 (1) (0-4) olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan olguların 60 tanesine (%14,1) antepartum takiplerinde EG tanısı konulmuştu. Emezis Gravidarum tanısı alan gebelerin son adet tarihine göre hastaneye yatış haftasının ortalaması 9 ± 2,4 (3 – 16) haftayken, tanı anında ağırlık kaybının ortalaması 2,3 ± 2,1 (0 – 10) kg olduğu gözlenmiştir.

Yaş; EG ve HEG'nin meydana gelmesinde en önemli risk faktörlerinin başında gelmektedir. Weigel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada özellikle 35 yaşın üstünde ve infertil olan kadınlarda EG'nin görülme sıklığının oldukça düşük olduğunu belirtmişlerdir (101). Maternal özelliklerin, hiperemezis gravidarum sonrası kötü gebelik sonucunu büyük ölçüde açıkladığını ifade eden Rooseboom ve arkadaşları ise genç kadınların ve sosyoekonomik düzeyi düşük olan kadınların HEG'den daha fazla muzdarip olduklarını ifade etmişlerdir (7). Çalışmamızda EG tanısı alan gebelerde yaş ortalamasının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur (sırasıyla 26,7 ± 5,2'e karşı 28,1 ± 5; P = 0,03). Türk popülasyonunda HEG gelişiminde demografik özelliklerin etkisini araştıran Kamalak

ve arkadaşları bizim çalışmamıza benzer şekilde EG'li gebelerin yaş ortalamasının kontrol olgulara göre daha düşük olduğunu vurgulamışlardır (163).

Gravida ve parite açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (*p* değerleri sırasıyla 0,11 ve 0,31). Tam tersi olarak Trogstad ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ilk gebelikte HEG görülme riskinin daha fazla olduğunu ikinci ve daha sonraki gebeliklerde riskin azaldığını belirtmişlerdir (167). Norveçli anne ve çocuk kohortunda hiperemezis gravidarum ve gebelik sonuçlarını araştıran Vikanes ve arkadaşları gravida, parite ve maternal yaş arasında ilişki olmadığını ifade etmişlerdir (102). Bizim çalışmamızda da EG ve kontrol olguları arasında gravida ve parite açısından farklılık tespit edilmemiştir.

Yapılan çalışmalarda son adet tarihinin, antenatal ağırlığın, sosyoekonomik düzeyin ve yaşanılan bölgenin EG'yi etkilediği ifade edilmiştir. Demografik olarak ise düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, küçük gestasyon yaş, perinatal ölüm ve yeni doğanın hastanede kalma süresi ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir (88, 168, 169). Yapılan klinik analizler sonucunda preterm doğum ve küçük gestasyon yaşının HEG'de görülme insidansının % 30, düşük doğum ağırlığının ise % 40 oranında artırdığı belirtilmektedir (6).

Gadsby ve arkadaşlarının hamilelik boyunca karşılaşılan risk faktörlerini araştırdıkları çalışmada EG'nin 4-7. haftalar arasında ilk belirtisini göstermeye başladığını bulmuşardır (170). Weigel ve arkadaşları ise ev kadınlarının daha fazla risk altında olduğunu ifade etmişlerdir (101). Bizim çalışmamızda EG'li gebeler ile kontrol olgular klinik özellikleri açısından (boy, antenatal ağırlık, VKİ, gebelikte alınan ağırlık, son adet tarihine göre gestasyonel doğum haftası ve yenidoğan doğum ağırlığı) karşılaştırılmış ve gruplar arasında boy, VKİ, gebelikte alınan ağırlık ve son adet tarihlerine göre doğum haftaları açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (*P*> 0,05). Aksine EG'li gebelerde kontrol olgulara göre antenatal ağırlık (sırasıyla 61 ± 8,4 kg'a karşı 64,6 ± 12,1 kg) ve yenidoğan doğum ağırlığı (3209 ± 380 gr'a karşı 3406 ± 371,6 gr) anlamlı olarak düşük bulunmuştur (*P* değerleri sırasıyla 0,03 ve < 0,01). Yenidoğan açısından HEG sonuçlarını sistematik olarak gözden geçiren Veenendal ve arkadaşları da düşük doğum ağırlığı ile EG'nin ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada düşük gestasyon yaşının da EG için risk faktörü

olduğu ifade edilmiştir (6). Matsuo ve arkadaşlarının Doğu Asya popülasyonunda hiperemezis gravidarumun prevalansını araştırdıkları çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer şekilde EG'lu gebelerde antenatal maternal ağırlık kontrol olgulara göre anlamlı olarak düşük tespit edilmişken, maternal boy ve son adet tarihine göre doğum haftaları açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (164). Ancak bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak VKİ, EG'li gebelerde anlamlı olarak düşük bulunmuşken, yenidoğan doğum ağırlıkları açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (164). Diğer taraftan bizim çalışmamızda gruplar arasında gebelikte alınan ağırlık açısından anlamlı farklılık saptanmasa da gebelikte HEG'in sonuçlarını araştıran Hastoy ve arkadaşları EG'li gebelerde kontrol olgulara göre gebelikte daha az ağırlık artışı olduğunu bulmuşlardır (165). İki yüz onbeş kadın üzerinde yapılan bu çalışmaya göre HEG için en önemli risk faktörlerinden birinin gebelikte yeterince kilo alınmaması olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmalar ile bizim çalışmamız arasındaki farklılıklar ise çalışmaların farklı ırklarda yapılması nedeni ile olabileceği gibi, EG ve HEG tanısı için farklı tanı kritelerinin kullanılması, veya çalışmaların farklı dışlama kriterlerine sahip olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Bashiri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HEG'li hastaların sağlıklı geblere göre daha az gebelik oranı ve daha fazla abortus olduğu ayrıca bu gebelerde vajinal kanamanın daha sık görüldüğünü bulmuşlardır. Ancak bunun dışında HEG'li gebeler ile sağlıklı gebeler arasında klinik ya da demografik farklılıkların olmadığını ifade etmişlerdir (20).

Araştırmamızda gebelerin aldıkları kilo ile EG arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Ancak Vikanes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HEG 'li gebeler hamilelikte ortalama 12.7 kilo, kontrol grubu sağlıklı gebelerin ise 14.9 kilo aldıklarını ve farkın istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiğini ifade etmişlerdir (102). Bu konuda çalışma yapan Vilming ve arkadaşları ise EG ile hamilelikte alınan kilo ve parite arasında ilişki olduğunu, daha az kilo alan gebelerde daha yüksek oranda EG geliştiğini ifade etmişlerdir (171). Dodds ve arkadaşları ise bizim bulgularımıza paralel olarak gebelik süresinde alınan kilolar ile HEG arasında istatististiksel anlamlılık olmadığını belirtmişlerdir (169). Bu farklılığın en önemli nedeninin ırksal farklılıklar olduğu düşünülmektedir. Çünkü literatürde Asya kökenli kadınların doğumda aldıkları kilolar ile HEG arasında ilişki olduğu ifade edilirken,

Güney Amerika kökenli kadınların gebelikte aldıkları kilolar ile HEG arasında ilişki olmadığı ifade edilmektedir (172,173).

Hiperemezis gravidarumda maternal ve fetal sonuçlarını değerlendiren Tsang ve arkadaşları HEG'li gebelerde HIV enfeksiyonu, psikiyatrik ve tiroid hastalıklarının genel popülasyona göre farklı olmadığını bulmuşlardır. Ayrıca gebelik sonuçları açısından (ortalama doğum ağırlığı, ortalama gebelik yaşı, preterm doğum, Apgar skoru, perinatal mortalite ve fetal anomali) gruplar arasında istatsitksel bir farklılık olmadığını da ifade etmişlerdir (21). Bizim sonuçlarımzıda maternal antenatal ağırlık hariç diğer parametreler açısınıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Diğer taraftan çalışmamızda EG ve kontrol olguların 50 gr OGTT sonuçları karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı farklılığın olmadığı izlenmiştir (P> 0,05).

Son yıllarda özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde GDM'nin önemli ölçüde arttığı rapor edilmektedir (17). Ayrıca GDM tanısı alan gebelerin doğumdan sonra yaklaşık % 15'inde tip II DM geliştiği görülmektdir. Dolayısı ile GDM; toplum sağlığı açısından ciddi bir sağlık problemidir (171).

HEG ve EG'nin GDM ile ilişkisi glukoza dayalı metabolik sorunların başladığı yerde örtüşmektedir. Şöyle ki; yapılan bilimsel çalışmalara göre HEG gelişen diyabetik gebeler, çok ciddi metabolik problemler ve hastalıklar yönünden risk altındadırlar. Çünkü EG ve HEG, dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, ketozis aynı zamanda fetüsün gelişimi açısından tehdit oluşturduğu düşünülmektedir. Dolayısı ile GDM'ye eşlik eden HEG tanısı olan hastaların hastaneye yatırılarak sıvı ve kalori alımlarının kontrol altına alınması ayrıca uygun tedavi seçenekleirnin uygulanması gerektiği belirtimektedir (176). Diğer taraftan Ketumarn ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada GDM tanısı alan 415 olguda obezite ve artmış insülin direncinin olduğu gösterilmiştir (177).

Çalışmamızda 50 gr OGTT sonucu pozitif sonuçlanan EG'li gebelerin kontrol olgulara göre 100 gr OGTT ile daha yüksek oranda GDM tanısı aldığı (sırasıyla % 44,4'e karşı % 13,5) ve bu farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (P = 0,047). HEG'in 75 gr OGTT taraması ve GDM üzerine etkisini araştıran Madendag ve arkadaşları ilk muayenede, HEG'li ve sağlıklı grup arasında maternal yaş ve VKİ açısından anlamlı bir farklılık gözlenmediğini belirtmişlerdir. Ancak HEG

olgularında ikinci trimester sonrasında VKİ'de anlamlı bir düşüş olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca her iki grup arasında açlık serum glukoz düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamış, fakat birinci ve ikinci saat serum glukoz düzeyleri HEG grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. (108). Sonuç olarak ikinci trimesterde birçok kadında HEG'in iyileşebileceği ve yağ dokusu kaybına bağlı olarak 75 gr OGTT tarama sonuçlarının etkilenebileceği düşünülmüştür. Ohara ve arkadaşlarının HEG tanısı alan gebeler ile kontrol olgular arasında 75 gr OGTT sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmada HEG tanısı alan gebelerde anlamlı olarak daha yüksek oranda pozitif GDM tarama sonucu elde edildiği bulunmuştur (166). Ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak HEG olgularında kontrol grubuna göre GDM riskinin artmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışma ile bizim çalışmamız arasındaki farklılık, Ohara ve arkadaşlarının çalışma popülasyounu sadece HEG tanısı alan gebelerden oluşurken, bizim çalışmamızda sadece EG tanısı alan gebelerin çalışmaya dahil edilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Ancak bildiğimiz kadarı ile çalışmamız EG'li gebeler ile kontrol olgular arasında 50 gr ve 100 gr OGTT sonuçlarını karşılaştıran ilk çalışmadır.

Yapılan çalışma sonuçları incelendiğinde HEG ve GDM'nin demografik özellikler ile endokrinolojik alt yapıdan etkilendikleri görülmektedir. Ancak insülin metabolizmasının hem HEG hem de GDM üzerinde tek başına etkili olmadığı, klinik ve demografik özelliklerin de bu hastalıkların etyopatogenezinde büyük rol oynadığı düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Bu araştırma EG'nin 50 gr OGTT taraması ve GDM üzerine etkisini araştırmak amacı ile yapılmıştır.

Tek bir etkene bağlı olmayan HEG; biyolojik, psikolojik ve sosyo-kültürel faktörlerin karmaşık bir etkileşimi olarak görülmektedir. Ayrıca literatür ile kıyaslandığında EG'nin meydana gelmesinde etnisitenin ve ırksal farklılıkların da rolü olduğu görülmektedir.

GDM ise daha çok endokrin metabolizma ile ilişkili bir hastalıktır ve zamanında tedavi edilmediğinde tip II DM ile sonuçlanabilmektedir. GDM ile EG'nin ilişkili olduğu çok az çalışma bulunmaktadır. Her iki hastalık demografik faktörler ile insülin metabolizmasından etkilenmektedir. Ancak etkilenme şekilleri ve düzeyleri farklılık göstermektedir. Gebelik yaşının küçük ve gebelik esnasında az kilo alımı EG için en yüksek risk faktörlerini oluştururken gebelik öncesi ve sonrasında fazla kilolu olma da GDM için bir risk faktörüdür. Dolayısı ile her iki hastalık metabolik olarak insülin metabolizmasının dengeli çalışmasında kesişmektedirler.

Sonuç olarak çalışmamızda EG'li gebelerde maternal yaş, antenatal ağırlık ve yenidoğan doğum ağırlığı kontrol olgulara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Diğer taraftan EG tanısı alan gebeler ile kontrol olgular arasında 50 gr OGTT sonuçları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda EG tanısı alanların %15'inde, almayanların ise %14,3'ünde GDM tarama testi pozitif olarak sonuçlanmıştır. Bu fark da anlamlı bulunmamıştır. Diğer taraftan 50 gr OGTT sonucu pozitif olarak sonuçlanan ve EG tanısı alan olguların %44,4'üne GDM tanısı konulmuşken, EG tanısı almayan olguların %13,5'ine GDM tanısı konulmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0,05$).

Çalışmamız her ne kadar retrospektif olarak planlanmış ve tek bir ünitede gerçekleştirilmiş olsa da, EG'nin GDM için bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. Bu konuda yapılacak prospektif kapsamlı bir çalışma EG'un GDM üzerindeki etkisini net olarak ortaya koyabilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Black FO. Maternal susceptibility to nausea and vomiting of pregnancy: is the vestibular system involved? American journal of obstetrics and gynecology. 2002; 186.5: 204-209.
2. Ebrahimi N, Maltepe C, Einarson A. Optimal management of nausea and vomiting of pregnancy. International journal of women's health. 2010; Aug 4.2:241-248.
3. Tamay AG, Kuşçu NK. Hyperemesis gravidarum: current aspect. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2011; 31.8: 708-712.
4. Nausea FM. Vomiting In Early Pregnancy. Clin Evid. 2009; 3: 1405.
5. Yanıkkerem E, Çalım Sİ, Göker A, Koltan SO, KoyuncuFM. Hiperemezis gravidarum'lu gebelerin hastalıkları hakkında düşünceleri ve gereksinimleri. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2012; 1.4:269-283.
6. Veenendaal M. van Abeelen AF, Painter RC, van der Post JA, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2011; 118.11: 1302-1313.
7. Roseboom TJ, Ravelli AC, van der Post JA, Painter RC. Maternal characteristics largely explain poor pregnancy outcome after hyperemesis gravidarum. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2011; 156.1: 56-59.
8. Lamondy AM. Hyperemesis gravidarum and the role of the infusion Nurese. Journal of Infusion Nursing. 2006; 29.2: 89-100.
9. Bailit JL. Hyperemesis gravidarium: Epidemiologic findings from a large cohort. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2005; 193.3: 811-814.

10. McCormack D, Geraldine SH, Christopher GM. The impact of hyperemesis gravidarum on maternal mental health and maternal–fetal attachment. Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology. 2011; 32.2: 79-87.

11. Ismail SK, Louise K. Review on hyperemesis gravidarum. Best practice & research Clinical gastroenterology. 2007; 21.5: 755-769.

12. Kirwan JP, Haugel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE ve ark. TNF-α is a predictor of insülin resistance in human pregnancy. Diabetes 2002; 51: 2207-12.

13. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2005; 28: 37-42.

14. Petitt DJ, Bennett PH, Knowler WC, Baird HR, Aleck KA. Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy: long-term effects on obesity and glucose tolerance in the offspring. Diabetes 34. Supplement 2, 1985: 119-122.

15. Cheung NW, Byth K. Population health significance of gestational diabetes. Diabetes care. 2003; 26.7: 2005-2009.

16. O'sullivan JB. Subsequent morbidity among gestational diabetic women. Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn. 1984:174–180.

17. Gremlich S, Nolan C, Roduit R, Burcelin R, Peyot ML, Delghingaro-Augusto V, ve ark. Pancreatic islet adaptation to fasting is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor α transcriptional up-regulation of fatty acid oxidation. Endocrinology. 2005; 146.1: 375-382.

18. Koffler M, Eldad SK. Starvation diet and very-low-calorie diets may induce insulin resistance and overt diabetes mellitus. Journal of Diabetes and its Complications. 1996;10.2: 109-112.

19. Fairweather DV. Nausea and vomiting in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1968; 102:135–175

20. Bashiri A, Neumann L, Maymon E, Katz M.Hyperemesis gravidarum: epidemiologic features, complications and outcome. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 1995; 63.2: 135-138.

21. Tsang IS, Katz VL, Wells SD. Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 1996; 55.3: 231-235.

22. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 2006; 107.2: 277-284.

23. Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. Human reproduction update. 2005; 11.5: 527-539.

24. Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and Helicobacter pylori infection: a systematic review. Obstetrics & Gynecology. 2007; 110.3: 695-703.

25. Frigo P, Lang C, Reisenberger K, Kölbl H, Hirschl AM. Hyperemesis gravidarum associated with Helicobacter pylori seropositivity. Obstetrics & Gynecology. 1998;91.4: 615-617.

26. Kocak I, Akcan Y, Üstün C, Demirel C, Cengiz L, Yanık FF. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 1999; 66.3: 251-254.

27. Danzer H,Braustein GD, Rasor J, Forsythe A, Wade ME. Maternal serum human chorionic gonadotropin concentrations and fetal sex prediction. Fertility and sterility. 1980; 34.4: 336-340.

28. Goodwin TM, Jerome MH, Laurence C. Increased concentration of the free β-subunit of human chorionic gonadotropin in hyperemesis gravidarum. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 1994; 73.10: 770-772.

29. Askling J,Erlandsson G, Kaijser M, Akre O, Ekbom A.Sickness in pregnancy and sex of child. The Lancet 354.9195 1999: 2053.

30. Basso O, Olsen J.Sex ratio and twinning in women with hyperemesis or pre-eclampsia. Epidemiology. 2001; 12.6: 747-749.

31. James WH. The associated offspring sex ratios and cause (s) of hyperemesis gravidarum. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2001; 80.4: 378-378.

32. Steier JA, Bergsjø PB, Thorsen T, Myking OL. Human chorionic gonadotropin in maternal serum in relation to fetal gender and utero-placental blood flow. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2004; 83.2: 170-174.

33. Masson GM, Anthony F, Chau E. Serum chorionic gonadotrophin (hCG), schwangerschaftsprotein 1 (SP1), progesterone and oestradiol levels in patients with nausea and vomiting in early pregnancy. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 1985; 92.3: 211-215.

34. 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. Obstetrics & Gynecology. 2003; 101.4: 639-644.

35. Lee NM, Sumona S. Nausea and vomiting of pregnancy. Gastroenterology Clinics. 2011; 40.2: 309-334.

36. Walsh JW, Hasler WL, Nugent CE, Owyang C. Progesterone and estrogen are potential mediators of gastric slow-wave dysrhythmias in nausea of pregnancy. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. 1996; 270.3: G506-G514.

37. 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. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 1987; 156.5: 1137-1141.

38. Schiff MA, Susan DR, Janet RD. The sex ratio of pregnancies complicated by hospitalisation for hyperemesis gravidarum. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2004; 111.1: 27-30.

39. James, WH. The associated offspring sex ratios and cause (s) of hyperemesis gravidarum. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2001; 80.4: 378-378.

40. Jarnfelt-Samsioe A. Nausea and vomiting in pregnancy: a review." Obstetrical & gynecological survey. 1987; 42.7: 422-427.

41. 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. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 1989; 96.1: 92-96.

42. Baron JA, Carlo LV, Fabio L. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. American journal of obstetrics and gynecology. 1990; 162.2: 502-514.

43. Fairweather DV, Nausea and vomiting during pregnancy. Obstetrics and gynecology.1978; annual 7: 91-105.

44. Rodien P,Jordan N, Lefèvre A, Royer J, Vasseur C, Savagner F, ve ark. Abnormal stimulation of the thyrotrophin receptor during gestation.Human reproduction update. 2004; 10.2: 95-105.

45. Yoshimura M, Jerome MH. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. Thyroid. 1995; 5.5: 425-434.

46. Tsuruta E, Tada H, Tamaki H, Kashiwai T, Asahi K, Takeoka K, Mitsuda N, Amino N. Pathogenic role of asialo human chorionic gonadotropin in gestational thyrotoxicosis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1995; 80.2: 350-355.

47. 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. Clinical Endocrinology1993; 38.4: 345-350.

48. Mylonas I, Gingelmaier A, Kainer F.Nausea and vomiting in pregnancy. Dtsch Arztebl. 2007;104:A1821–1826.

49. Corey LA, Berg K, Solaas MH, Nance WE. The epidemiology of pregnancy complications and outcome in a Norwegian twin population.Obstetrics and gynecology. 1992; 80.6: 989-994.

50. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, JaggerC. Pregnancy nausea related to women's obstetric and personal histories. Gynecologic and obstetric investigation. 1997; 43.2: 108-111.

51. Vellacott ID, Cooke EJA, James CE. Nausea and vomiting in early pregnancy. International Journal of Gynecology & Obstetrics.1988; 27.1: 57-62.

52. Fejzo MS, Roberto R, Goodwin TM. Patients with a history of hyperemesis gravidarum have similar symptoms during egg stimulation and develop ovarian hyperstimulation syndrome: case series. Fertility and sterility. 2010; 93.1: 267-269.

53. Vikanes Å, Skjærven R, Grjibovski AM, Gunnes N, Vangen S, Magnus P. Recurrence of hyperemesis gravidarum across generations: population based cohort study. BMJ. 2010; 340: c2050.

54. Iancu I,Kotler M, Spivak B, Radwan M, Weizman A.Psychiatric aspects of hyperemesis gravidarum. Psychotherapy and psychosomatics. 1994; 61.3-4: 143-149.

55. Munch S. Chicken or the egg? The biological–psychological controversy surrounding hyperemesis gravidarum. Social Science & Medicine. 2002; 55.7: 1267-1278.

56. Simon EP, Schwartz J.Medical hypnosis for hyperemesis gravidarum. Birth. 1999; 26.4: 248-254.

57. Ditto A, Morgante G, la Marca A, De Leo V.Evaluation of treatment of hyperemesis gravidarum using parenteral fluid with or without diazepam. Gynecologic and obstetric investigation. 1999; 48.4: 232-236.

58. Sheehan P. Hyperemesis gravidarum: assessment and management. Australian family physician. 2007; 36.9: 698-701.

59. Attard CL, Kohli MA, Coleman S, Bradley C, Hux M, Atanackovic G, Torrance GW. The burden of illness of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States. American journal of obstetrics and gynecology. 2002; 186.5: 220-227.

60. Miller F.Nausea and vomiting in pregnancy: the problem of perception—is it really a disease? American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2002; 186.5: S182-S183.

61. Rhodes VA, Phyllis MW, Mary HJ. Development of reliable and valid measures of nausea and vomiting. Cancer Nursing. 1984; 7.1: 33-42.

62. 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. American journal of obstetrics and gynecology. 2002; 186.5: 228-231.

63. Koren G, Magee L, Attard C, Kohli M, Atanackovic G, Bishai R, ve ark. A novel method for the evaluation of the severity of nausea and vomiting of pregnancy. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2001;94.1: 31-36.

64. O'brien B, Qiuping Z. Variables related to nausea and vomiting during pregnancy. Birth. 1995; 22.2: 93-100.

65. O'brienB, Relyea MJ, Taerum T. Efficacy of P6 acupressure in the treatment of nausea and vomiting during pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology.1996; 174.2: 708-715.

66. Lacasse A,Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A.Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology. 2008; 198.1: 71-e1.

67. Khadijah IS, Kenny L.Review on hyperemesis gravidarum. Best practice & research Clinical gastroenterology.2007; 21.5: 755-769.

68. Jueckstock JK, Kaestner R, Mylonas I. Managing hyperemesis gravidarum: a multimodal challenge. BMC medicine. 2010; 8: 46.

69. Shrim A,Boskovic R, Maltepe C, Navios Y, Garcia-Bournissen F, Koren G.Pregnancy outcome following use of large doses of vitamin B6 in the first trimester. Journal of obstetrics and gynaecology. 2006; 26.8: 749-751.

70. Leathem AM. Safety and efficacy of antiemetics used to treat nausea and vomiting in pregnancy. Clinical pharmacy.1986; 5.8: 660-668.

71. Nelson-Piercy C.Treatment of nausea and vomiting in pregnancy. Drug safety. 1998; 19.2: 155-164.

72. Sheean PM, Carol AB. Exploring the clinical characteristics of parenteral nutrition recipients admitted for initial hematopoietic stem cell transplantation. Journal of the American Dietetic Association. 2007; 107.8: 1398-1403.

73. World MJ. Ondansetron and hyperemesis gravidarum. Lancet (London, England). 1993; 341.8838: 185.

74. Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. American journal of obstetrics and gynecology. 1996; 174.5: 1565-1568.

75. Ferreira E,Gillet M, Lelièvre J, Bussières JF. Ondansetron use during pregnancy: a case series. J Popul Ther Clin Pharmacol. 2012; 19.1: e1-e10.

76. Leathem AM. Safety and efficacy of antiemetics used to treat nausea and vomiting in pregnancy. Clinical pharmacy. 1986; 5.8: 660-668.

77. Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. Obstetrics & Gynecology. 2010; 115.5: 975-981.

78. Tan PC, Siti ZO. Contemporary approaches to hyperemesis during pregnancy. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2011; 23.2: 87-93.

79. Lacasse A, Lagoutte A, Ferreira E, Bérard A. Metoclopramide and diphenhydramine in the treatment of hyperemesis gravidarum: effectiveness

and predictors of rehospitalisation. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2009; 143.1: 43-49.

80. Ditto A, Morgante G, la Marca A, De Leo V.Evaluation of treatment of hyperemesis gravidarum using parenteral fluid with or without diazepam. Gynecologic and obstetric investigation. 1999; 48.4: 232-236.

81. Reichmann JP, Kirkbride MS. Nausea and vomiting of pregnancy: cost effective pharmacologic treatments. Managed care (Langhorne, Pa.). 2008; 17.12 : 41-45.

82. 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. American journal of obstetrics and gynecology. 1998; 179.4: 921-924.

83. Schwarzer V, Heep A, Gembruch U, Rohde A.Treatment resistant hyperemesis gravidarum in a patient with type 1 diabetes mellitus: neonatal withdrawal symptoms after successful antiemetic therapy with mirtazapine. Archives of gynecology and obstetrics. 2008; 277.1: 67-69.

84. Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. European Journal of Obstetrics & Gynecology. 1991; 38.1: 19-24.

85. Teraporn V, Kraisarin T, Ruangsri R. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy:: Randomized, double-masked, placebo-controlled trial.Obstetrics & Gynecology. 2001; 97.4 : 577-582.

86. Simon EP, Schwartz J. Medical hypnosis for hyperemesis gravidarum. Birth. 1999; 26.4: 248-254.

87. Carlsson CP, Axemo P, Bodin A, Carstensen H, Ehrenroth B, Madegård-Lind I, ve ark. Manual acupuncture reduces hyperemesis gravidarum: a placebo-controlled, randomized, single-blind, crossover study. Journal of pain and symptom management. 2000; 20.4 : 273-279.

88. Paauw, JD, Bierling S, Cook CR, Davis AT. Hyperemesis gravidarum and fetal outcome. Journal of parenteral and enteral nutrition. 2005; 29.2: 93-96.

89. Fejzo MS, Poursharif B, Korst LM, Munch S, MacGibbon KW, Romero R, ve ark. Symptoms and pregnancy outcomes associated with extreme weight loss among women with hyperemesis gravidarum. Journal of women's health. 2009; 18.12: 1981-1987.

90. Di Gangi S, Gizzo S, Patrelli TS, Saccardi C, D'Antona D, Nardelli GB. Wernicke's encephalopathy complicating hyperemesis gravidarum: from the background to the present. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2012; 25.8: 1499-1504.

91. Khadijah IS, Kenny L.Review on hyperemesis gravidarum. Best practice & research Clinical gastroenterology. 2007; 21.5: 755-769.

92. Zuccoli G, Gallucci M, Capellades J, Regnicolo L, Tumiati B, Giadás TC, ve ark. Wernicke encephalopathy: MR findings at clinical presentation in twenty-six alcoholic and nonalcoholic patients. American Journal of Neuroradiology. 2007; 28.7: 1328-1331.

93. Burneo J, Vizcarra D,Miranda H.Central pontine myelinolysis and pregnancy: a case report and review of literature. Revista de neurologia. 2000; 30.11: 1036-1040.

94. Bergin PS, Harvey P. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis associated with hyperemesis gravidarum. BMJ: British Medical Journal. 1992; 305.6852: 517.

95. Peeters A, Van de Wyngaert F, Van Lierde M, Sindic CJ, Laterre EC. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis induced by hyperemesis gravidarum." Acta Neurol. Belg.1993; 93(5): 276-282.

96. Sherman PW, Flaxman SM. Nausea and vomiting of pregnancy in an evolutionary perspective. American journal of obstetrics and gynecology. 2002; 186.5: S190-S197.

97. Flaxman SM, Sherman PW. Morning sickness: a mechanism for protecting mother and embryo. The Quarterly review of biology. 2000; 75.2: 113-148.

98. Huxley RR. Nausea and vomiting in early pregnancy: its role in placental development. Obstetrics & Gynecology. 2000; 95.5: 779-782.

99. Duman NB, Ozcan O, Bostanci MÖ. Hyperemesis gravidarum affects maternal sanity, thyroid hormones and fetal health: a prospective case control study. Archives of gynecology and obstetrics. 2015; 292.2: 307-312.

100. Nulman I, Rovet J, Barrera M, Knittel-Keren D, Feldman BM, Koren G. Long-term neurodevelopment of children exposed to maternal nausea and vomiting of pregnancy and diclectin. The Journal of pediatrics. 2009; 155.1: 45-50.

101. Weigel RM, Weigel MM. Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. A meta-analytical review. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 1989; 96.11: 1312-1318

102. Vikanes AV, Stoer NC, Magnus P, Grjibovski AM. Hyperemesis gravidarum and pregnancy outcomes in the Norwegian mother and child cohort–a cohort study. BMC pregnancy and childbirth. 2013; 13.1: 169.

103. Veenendaal MV, Van Abeelen AF, Painter RC, van der Post JA, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2011; 118.11: 1302-1313.

104. Czeizel AE, Sárközi A, Wyszynski DF. Protective effect of hyperemesis gravidarum for nonsyndromic oral clefts. Obstetrics & Gynecology. 2003; 101.4: 737-744.

105. Bailit JL. Hyperemesis gravidarium: epidemiologic findings from a large cohort. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2005; 193.3: 811-814.

106. Paauw JD, Bierling S, Cook CR, Davis AT. Hyperemesis gravidarum and fetal outcome. Journal of parenteral and enteral nutrition. 2005; 29.2: 93-96.

107. Lu QB, Wang ZP, Gao LJ, Gong R, Sun XH, Wang Mve ark. Nausea and vomiting in early pregnancy and the risk of neural tube defects: a case-control study. Scientific reports. 2015; 5: 7674.

108. Madendag Y, Sahin E, Madendag CI, Eraslan SM, Tayyar AT, Ozdemir F, ve ark. The effect of hyperemesis gravidarum on the 75 g oral glucose tolerance test screening and gestational diabetes mellitus. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2018; 31.15: 1989-1992.

109. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes mellitus (Practice Bulletin No. 137). Obstet Gynecol 2013; 122: 406-416.

110. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes care 2010; 33.3: 676-682.

111. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2014; 37. Supplement 1: S81-S90.

112. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. 2013.

113. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley EG. Management of gestational diabetes mellitus. American family physician. 2003; 68.9: 1767-1772.

114. Moyer VA. Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. Annals of internal medicine. 2014; 160.5: 330-338.

115. Bloomgarden ZT. Gestational diabetes mellitus and obesity. 2010: e60-e65.

116. Marquette GP, Klein VR, Niebyl JR. Efficacy of screening for gestational diabetes. American journal of perinatology. 1985; 2.01: 7-9.

117. BellamyL, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2009; 373.9677: 1773-1779.

118. Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. Obstetrics & Gynecology. 2003;101.2: 380-392.

119. Cheung KW, Wong SF. Gestational diabetes mellitus update and review of literature. Reproductive Sys Sex Disord. 2012; 2: 002.

120. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes care 36.Suppl 1. 2013: S11.

121. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, ve ark. Summary and recommendations of the fifth international workshop-

conference on gestational diabetes mellitus. Diabetes care 30. Supplement 2 2007: 251-260.

123. Oats JJ. Fourth International Workshop-conference on Gestational Diabetes Mellitus: Overview and commentary on first session. Diabetes care. 1998; 21: B58.

124. Jensen DM, Molsted-Pedersen L, Beck-Nielsen H, Westergaard JG, Ovesen P, Damm P. Screening for gestational diabetes mellitus by a model based on risk indicators: a prospective study. American journal of obstetrics and gynecology. 2003; 189.5: 1383-1388.

125. Jovanovic L, Peterson CM. Screening for gestational diabetes: optimum timing and criteria for retesting. Diabetes. 1985; 34 (2): 21-23.

126. Ramos GA, Jacobson GF, Kirby RS, Ching JY, Field DR. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetics with markedly elevated oral glucose challenge test and fasting hyperglycemia. Journal of perinatology. 2007; 27.5: 262.

127. Jovanovic L, Peterson CM.Screening for gestational diabetes: optimum timing and criteria for retesting. Diabetes. 1985; 34 (2): 21-23.

128. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care.2014; 37.Supplement 1: S81-S90.

129. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, ve ark. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. NIH consensus and state-of-the-science statements. 2013; 29.1: 1-31.

130. Oats JJ. Fourth International Workshop-conference on Gestational Diabetes Mellitus: Overview and commentary on first session. Diabetes care. 1998; 21: B58.

131. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. 2014:27-8.

132. O'Sullivan JB. Body Weight and Subsequent Diabetes Mellitus. Jama.1982; 248: 949-952.

133. Shah BR, Retnakaran R, Both GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. Diabetes care. 2008; 31.8: 1668-1669.

134. Akinci B, Celtik A, Yener S, Yesil S. Prediction of developing metabolic syndrome after gestational diabetes mellitus. Fertility and sterility. 2010; 93.4: 1248-1254.

135. Petitt DJ, Bennett PH, Knowler WC, Baird HR, Aleck KA. Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy: long-term effects on obesity and glucose tolerance in the offspring. Diabetes. 1985; 34.Supplement 2: 119-122.

136. Hapo Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. New England Journal of Medicine. 2008; 358.19: 1991-2002.

137. Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA, Smith AF. Can prepregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? BMJ. 1990; 301.6760: 1070-1074.

138. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD. Preconception care of diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies. Jama. 1991; 265.6: 731-736.

139. İsmail D, Ozlem O. Diabetes mellitus ve gebelik. Kadın hastalıkları ve doğum bilgisi 1. 2006: 435-450.

140. Cunnigham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gılstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Diyabetes. Williams Obstetrics. 2014:955-1146.

141. Yogev Y, Xenakis EMJ, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. American journal of obstetrics and gynecology. 2004; 191.5: 1655-1660.

142. Ningham FG. Diabetes. Eds: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF ve ark. Williams Obstetrics. 21th Edition. McGraw-Hill Companies 2001; 567-618.

143. Alan H, DeCherney, Nathan L, Laufer N, Roman AS. Current Diagnosis & Treatment Obstetrics & Gynecology. United States of America. 2007.

144. Lufkin EG, Nelson RL, Hill LM, Melton LJ, O'Fallon WM, Evans AT. An analysis of diabetic pregnancies at Mayo Clinic, 1950–79. Diabetes Care. 1984; 7.6: 539-547.

145. Dashe JS, Nathan L, McIntire DD, Leveno KJ. Correlation between amniotic fluid glucose concentration and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. American journal of obstetrics and gynecology. 2000; 182.4: 901-904.

146. Yang J, Cummings EA, O'connell C, Jangaard K. Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. Obstetrics & Gynecology. 2006; 108.3: 644-650.

147. Thomas RM. Diabetes in pregnancy. Eds: Creasy RK, Resnik R, Maternal Fetal Medicine. 2004; 5th Edition:1023-1061.

148. Cheng YK, Lao TT, Sahota DS, Leung VK, Leung TY. Use of birth weight threshold for macrosomia to identify fetuses at risk of shoulder dystocia among Chinese populations. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2013; 120.3: 249-253.

149. Lowy C, Garner P.Type I diabetes and pregnancy. The Lancet. 1995; 346.8980: 966-967.

150. Çimen D. Diyabetik anne bebeklerinde sağ ve sol ventriküln sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının geleneksel ve doku Doppler yöntemi ile ölçümü. Diss. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi.2009.

151. Robert MF, Neff RK, Hubbell JP, Taeusch HW, Avery ME. Association between maternal diabetes and the respiratory-distress syndrome in the newborn. New England Journal of Medicine. 1976; 294.7: 357-360.

152. Koroners SB, Ellzey HSB.Neonatal Decision Making. B.C. Decker. Am Impirint of Mosby Year Book Inc. 1993: 8-9.

153. Moore TR. A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology. 2002; 186.4: 641-650.

154. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG ve ark. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes care. 2008; 31: 61-78.

155. Ruderman NB, Schneider SH. Diabetes, exercise, and atherosclerosis. Diabetes Care. 1992; 15.11: 1787-1793.

156. Coustan DR, Jovanovic L. Gestational diabetes mellitus: glycemic control and maternal prognosis. Waltham, Mass: UpToDate (2014).

157. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes mellitus (Practice Bulletin No. 137). Obstet Gynecol. 2013; 122: 406-416.

158. Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, Baptiste-Roberts K, Bennett WL, Bolen S, ve ark. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. Evid Rep Technol Assess (Full Rep) 2008; 162: 1-96.

159. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brøndsted L, Jovanovic L. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. Diabetes care. 2012;35(10):2012-2017.

160. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. New England Journal of Medicine. 2000; 343.16: 1134-1138.

161. Nicholson W, Baptiste-Roberts K. Oral hypoglycaemic agents during pregnancy: the evidence for effectiveness and safety. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2011; 25.1: 51-63.

162. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2005; 83.5: 1575-1578.

163. Kamalak Z, Koşuş N, Koşuş A, Hızlı D, Ayrım A, Kurt G. Is there any effect of demographic features on development of hyperemesis gravidarum in the Turkish population? Turkish Journal of Medical Sciences.2013; 43.6: 995-999.

164. Matsuo K, Hyperemesis gravidarum in Eastern Asian population.Gynecologic and obstetric investigation.2007; 64.4: 213-216.

165. Hastoy A, Tran PL, Lakestani O, Barau G, Gerardin P, Boukerrou M. L'hyperémèse gravidique: quelles conséquences sur la grossesse? Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 44.2 2015: 154-163.

166. Ohara R, Obata-Yasuoka M, Abe K, Yagi H, Hamada H, Yoshikawa H. Effect of hyperemesis gravidarum on gestational diabetes mellitus screening. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2016; 132.2: 156-158.

167. Trogstad LI, Stoltenberg C, Magnus P, Skjærven R, Irgens L. Recurrence risk in hyperemesis gravidarum. BJOG. 2005;112:1641-1645.

168. Hahn S, Huppertz B, Holzgreve W: Fetal cells and cell free fetal nucleic acids in maternal blood: new tools to study abnormal placentation?. Placenta 2005; 26: 515-526.

169. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B: Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. Obstet Gynecol. 2006, 107: 285-292.

170. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. Br J Gen Pract 1993; 43: 245–8.

171. Vilming B, Nesheım BI. Hyperemesis gravidarum in a contemporary population in Oslo. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 2001;13:345-346.

172. Vangen S, Stoltenberg C, Stray-Pedersen B: Complaints and complications in pregnancy: a study of ethnic Norwegian and ethnic Pakistani women in Oslo. Ethn Health. 1999; 4: 19-28.

173. Vikanes AV, Grjibovski A, Vangen S, Magnus P: Variations in prevalence of hyperemesis gravidarum by country of birth: a study of 900,074 births in Norway, 1967–2005. Scand J Public Health. 2008; 36: 135-142.

174. Yang X, Tian H, Zhang F, Zhang C, Li Y. A randomised translational trial of lifestyle intervention using a 3-tier shared care approach on pregnancy outcomes in Chinese women with gestational diabetes mellitus but without diabetes. Journal of Translational Medicine. 2014; 12: 290.

175. Kim C, Mcewen LN, Goewey J, Piette JD, Ferrara A. Risk perception for diabetes among women with histories of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2007; 30(9): 2281-2287.

176. Türkmen H, Yalnız H, Karaca BS. Gestatıonal Dıabetes Mellıtus And Mıdwıfery Care. International Refereed Journal of Gynaecological Disease and Maternal Child Health. 2015;2: 6-15.

177 Ketumarn N, Boriboonhirunsarn D. Characteristics of abnormal oral glucose tolerance test in GDM diagnosis and clinical correlation. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine . 2018; 31: 16-21.