



Hiperemesis Gravidarumlu Hastalarda Oksidatif Stres ve Serum Hem Oksijenaz-1 Düzeyleri Arasındaki İlişki

The Relationship Between Serum Heme Oxygenase-1 Level and Oxidative Stress in Patients with Hyperemesis Gravidarum

Esra Laloğlu¹, Ayşe Nur Aksoy², Alev Lazoğlu Özkaya³

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı; ²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Erzurum; ³Ardahan Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Kars, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Hyperemesis gravidarum (HEG) is characterized by severe and persistent nausea vomiting. The factors involved in the etiology of HEG aren't known exactly. Heme oxygenase (HO) is a stress protein whose synthesis increases with oxidative stress and is highly expressed from placenta. Also, malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) levels are measured as oxidative stress marker in many studies. There is increasing evidence that oxidative stress may play a role in the pathophysiology of HEG in literature. In our study, we aimed to investigate HO-1 levels and oxidative stress status in serum of HEG patients.

Material and Method: The study included 25 HEG patients and 25 healthy pregnant women without any signs and symptoms of HEG and matched for age, gestational age and body mass index were defined as control group. Serum HO-1 and NO levels were measured with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Serum MDA levels were measured with spectrophotometric method.

Results: No significant difference was determined between the groups in terms of age, gestational age and body mass index ($p>0.05$). In the HEG group, median (minimum-maximum) serum HO-1, NO and MDA levels were 3.03 (2.27–3.89) ng/mL, 5.25 (2.75–18.75) micromol/ml and 21.82 (17.95–29.59) micromol/mL compared to 2.74 (0.24–3.06) ng/mL, 5.75 (1.75–9.75) micromol/mL and 16.41 (10.41–26.86) micromol/mL in the healthy individuals. Serum HO-1, NO and MDA levels were higher in the HEG group compared to the control group but there were significant differences between HEG and control groups in terms of serum HO-1 and MDA levels ($p=0.007$ and $p=0.004$). Furthermore, when the patient and control groups were analyzed together, a significant, positive correlation was determined between serum HO-1 and MDA levels ($r=0.38$, $p=0.014$).

Conclusion: Serum HO-1, NO and MDA concentrations increase in HEG, so we thought that there was a relation between oxidative stress and HEG.

Key words: heme oxygenase; hyperemesis gravidarum; oxidative stress

ÖZET

Amaç: Hiperemesis gravidarum (HEG) şiddetli ve inatçı bulantı kusmalarla karakterizedir. HEG'nin etyolojisinde rol alan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Heme Oksijenaz (HO) oksidatif stres ile sentezi artan ve yüksek oranda plasentadan eksprese edilen bir stres proteini'dir. Ayrıca birçok çalışmada malondialdehid (MDA) ve nitrik oksit (NO) düzeyleri oksidatif stres belirteci olarak ölçülmektedir. Literatürde oksidatif stresin HEG patofizyolojisinde rol oynayabileceğine dair artan kanıtlar vardır. Çalışmamızda HEG hastalarının serumunda HO-1 düzeylerini ve oksidatif stres durumunu araştırmayı hedefledik.

Materyal ve Metot: HEG tanısı almış 25 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak; yaş, gebelik haftası ve vücut kitle indeksi benzer olan 25 sağlıklı gebe çalışmaya dahil edildi. Serum HO-1 ve NO düzeyleri "enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)" yöntemiyle ölçüldü. Serum MDA düzeyleri spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Bulgular: Yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında yaş, gebelik haftası ve vücut kitle indeksi bakımından farklılığın olmadığı bulundu ($p>0,05$). HEG grubunda median (minimum-maksimum) serum HO-1, NO ve MDA düzeyleri sırasıyla 3,03 (2,27–3,89) ng/mL, 5,25 (2,75–18,75) micromol/ml ve 21,82 (17,95–29,59) micromol/mL iken, sağlıklı grupta sırasıyla 2,74 (0,24–3,06) ng/mL, 5,75 (1,75–9,75) micromol/ml ve 16,41 (10,41–26,86) micromol/mL idi. HEG grubunda serum HO-1, NO ve MDA düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yüksek bulundu. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak HO-1 ve MDA düzeylerinde anlamlıydı ($p=0,007$; $p=0,004$ sırasıyla). Ayrıca hasta ve kontrol grubu beraber analiz edildiğinde, serum HO-1 ve MDA düzeyleri arasında anlamlı derecede pozitif bir korelasyon tespit edildi ($r=0,38$, $p=0,014$).

Sonuç: Sonuç olarak HEG tablosunda serum HO-1, NO ve MDA düzeyleri artmaktadır. Bu nedenle HEG'nin oksidatif stresle ilişkili olduğu kanısına vardık.

Anahtar kelimeler: heme oksijenaz; hiperemesis gravidarum; oksidatif stres

İletişim/Contact: Esra Laloğlu, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye • **Tel:** 0561 610 55 81 • **E-mail:** esra.laloglu@atauni.edu.tr • **Geliş/Received:** 9.09.2020 • **Kabul/Accepted:** 18.11.2020

ORCID: Esra Laloğlu, 0000-0001-5189-3564 • Ayşe Nur Aksoy, 0000-0002-3793-9797 • Alev Lazoğlu Özkaya, 0000-0002-2033-3692

Giriş

Hipermesis gravidarum (HEG) gebeliğin 4–8. haftasında başlayan, 14–16. haftasına kadar devam eden, şiddetli ve inatçı bulantı-kusma, sıvı kaybı, asit-baz bozukluğu, beslenme yetersizliği, kilo kaybı ile karakterize bir sağlık problemidir. Sağlıklı bir gebelikte bulantı ve kusmaların görülme sıklığı %50–70 iken, bunların %0,3–2 kadarı HEG tablosunu oluşturmaktadır. Ancak HEG tablosunda görülen bulantı ve kusmalar hastanede yatış gerektirebilen ciddi kilo kayıpları ile seyretmektedir¹.

Etyopatogenezi tam aydınlatılmamış olmakla beraber yapılan çalışmalarda psikosomatik etkiler^{2,3}, östrojen, progesteron, human koryonik gonadotropin düzeylerinde artışla karakterize hormonal dalgalanmalar, gastrik motilite bozukluğu, dengeli beslenememe, lipid profilinde oluşan değişiklikler, genetik özellikler, tiroid ve karaciğer hastalıkları, otonom sinir bozukluğu, astım, allerji, helicobakter pilori (HP) enfeksiyonu immün sistemin aşırı aktivasyonu ve serotonin patogenezi suçlanan faktörler arasındadır^{4–8}.

Gebelik boyunca hem dokuların artmış oksijen ihtiyacı, hem de yüksek metabolik turnover nedeniyle oksidatif stres artmaktadır. HEG'li hastalarda normal gebeliklere oranla daha yüksek reaktif oksijen ürün aktivitesi ve buna bağlı oksidatif stres artışı, daha düşük antioksidan kapasitesi tespit edilmiştir^{9,10}.

Heme oxygenase (HO) hem metabolizmasında hız kısıtlayıcı enzim olmakla beraber HO-1, HO-2 ve HO-3 olmak üzere üç izoformu mevcuttur¹¹. Hsp32 olarak da bilinen HO-1, plasental trofoblastlardan sentezlenmekte olup¹², ekspresyonu ağır metaller, oksidatif stres, UV radyasyon ve lipopolisakkarit tarafından uyarılan bir stres proteinidir¹². Fetüsün oksijen ihtiyacını hem proteinleri aracılığıyla karşılayan plasentanın gelişiminde ve fonksiyonunda HO-1'in önemi büyüktür¹³. HO-2 beyin ve testislerde bulunurken, HO-3'ün fonksiyonu tam olarak bilinmemekle beraber enzimin inaktif olduğuna inanılmaktadır¹⁴.

Günümüzde yapılan çalışmalarda malondialdehyde (MDA), nitrik oksit (NO) gibi oksidatif stres belirteci olarak birçok marker kullanılmaktadır. MDA, lipid peroksidasyonunun son ürünü olup, oksidatif hasar belirteci olarak kullanılmaktadır¹⁵. Bir diğer sık kullanılan oksidatif stres belirteci ise, L-arjinin aminoasidinin oksidatif deaminasyonu sonucu sentezlenen NO'dur¹⁶.

Literatürde HEG'nin patofizyolojisinde oksidatif stresin rol oynadığına dair birçok yayın mevcuttur.

Bu çalışmada HEG tanısı almış gebelerde oksidatif stres belirteci olarak HO düzeylerinin araştırılması planlandı. Ayrıca HEG tanısı almış gebelerdeki serum HO-1, MDA, NO seviyeleri ve lipid profilinin sağlıklı gebelerdeki değerler ile karşılaştırılması planlandı.

Materyal ve Metod

Araştırmanın Şekli, Yapıldığı Yer

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 07 sayılı toplantı ve 49 karar numarası ile etik kurul onamı alınarak ve Helsinki kriterlerine uygun olarak ortalama 6 ay süresince gerçekleştirildi. Çalışma öncesi katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onamları alındı.

Çalışma Evreni ve Dahil Edilme Kriterleri

Nenehatun Kadın Doğum Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne müracaat eden, 6–13 gebelik haftasına sahip, HEG tanısı almış 25 hasta (Grup 1) çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak, benzer sosyodemografik özelliklere sahip 25 sağlıklı gebe (Grup 2) çalışmaya dâhil edildi. Sigara içenler, alkol kullananlar, çoğul gebeliği olanlar, hipertansiyon veya diyabet gibi kronik hastalığı olanlar, tiroid hastaları, psikiyatrik bozukluğu olanlar çalışma dışı bırakıldı. Gebelikte şiddetli bulantı ve kusma varlığı, %5'den fazla kilo kaybı olması ve idrar tetkinde ketonüri saptanması, HEG tanı kriteri olarak kullanıldı¹⁷.

Katılımcıların yaş, gestasyonel yaş, vücut kitle indeksi kaydedildi. Gestasyonel yaş tayini için son menstrüel kanamanın ilk günü sorgulandı ve ultrasonografi ile doğrulandı.

Kan Örneklerinin Elde Edilmesi ve Laboratuvar Analizleri

Çalışma için kan örnekleri, sabah aç olarak, antikoagülan kullanılmaksızın antekübital venden alındı. Alınan tüm kan örnekleri 4500 g'de santrifüj edildi ve ayrılan serumlar MDA, NO ve HO-1 ölçümleri yapılabildiği kadar -80C'de bekletildi. Serum total kolesterol (TC), triaçilgliserol (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) düzeyleri biyokimya laboratuvarında enzimatik kolorimetrik yöntemle Olympus AU 2700 otoanalizörde ölçüldü (Beckman Coulter, Tokyo, Japan).

Serum HO-1 (EKS-800, Stressgen/Assay Designs, Ann Arbor, MI, USA) ve NO (Cayman chemical, Ann Arbor, MI, USA) seviyeleri ELISA yöntemi ile üretici firmanın talimatlarına göre ölçüldü ve sırasıyla ng/ml ile $\mu\text{mol/mL}$ biriminde sunuldu. Serum MDA seviyeleri Ohkawa ve ark.¹⁸ tarafından tanımlanmış olan yöntemle göre ölçüldü ve $\mu\text{mol/mL}$ biriminde sunuldu.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS software 20,0 (SPSS Inc. IL, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Yaş, BMI, gebelik haftası gibi sosyodemografik özellikler ile serum lipid profili normal dağılıma uyuyordu ve gruplar arasında bağımsız örneklemelerde *t*-testi ile karşılaştırma yapıldı. Serum HO-1, NO ve MDA düzeyleri normal dağılıma uymadığı için Mann Whitney U testi ile gruplar arasında karşılaştırma yapıldı. Serum HO-1, NO ve MDA düzeylerindeki ilişki Spearman korelasyon testi ile araştırıldı. Sosyodemografik özellikler ile serum lipid profiline ait numerik veriler ortalama \pm standart sapma olarak sunuldu. Serum HO-1, NO ve MDA düzeylerine ait numerik veriler medyan (minimum, maksimum) olarak sunuldu ve $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Grupların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de verildi. Gebelik haftası, yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$). HEG'li hastalar ile sağlıklı gebelere ait lipid profil bilgileri Tablo 2'de verildi. Serum TC, TG, HDL-C ve LDL-C düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).

Grupların serum HO-1, NO ve MDA düzeyleri Tablo 2'de verildi. Serum HO-1, NO ve MDA düzeyleri kontrol grubuna kıyasla HEG'li grupta daha yüksek bulundu. Ancak istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ise sadece serum HO-1 ve MDA düzeyleri açısından anlamlı bir fark tespit edildi ($p = 0,007$; $p = 0,004$). Serum NO düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p = 0,094$).

Ayrıca hasta ve kontrol grubu beraber analiz edildiğinde, serum HO-1 ve MDA düzeyleri arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon tespit edildi ($r = 0,38$; $p = 0,014$) (Şekil 1).

Tablo 1. Grupların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

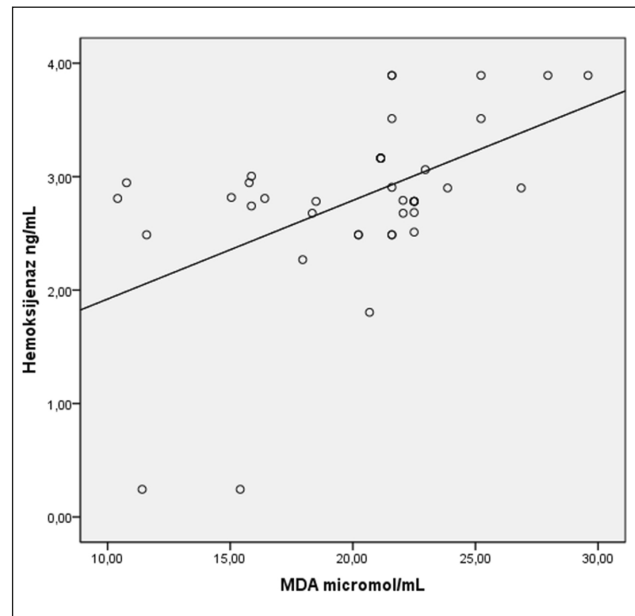
HEG (n=25) Kontrol (n=25) P değeri
Yaş (yıl) 30,52 \pm 4,4 27,83 \pm 3,8 0,58
VKİ (kg/m ²) 22,50 \pm 0,9 23,54 \pm 1,3 0,24
Gebelik Haftası (hafta) 12,32 \pm 0,9 12,45 \pm 1,3 0,38

Değerler ortalama \pm standart sapma olarak sunuldu.
HEG, Hiperemesis gravidarum; VKİ, Vücut kitle indeksi.

Tablo 2. Gruplardaki lipid profili, HO, NO ve MDA değerlerinin karşılaştırılması

	HEG (n=25)	Kontrol (n=25)	P değeri
TC (mg/dL)	167,21 \pm 15,4	170,11 \pm 23,2	0,15
TG (mg/dL)	106,12 \pm 12,8	110,18 \pm 15,6	0,92
HDL-C (mg/dL)	49,27 \pm 11,3	52,71 \pm 13,1	0,27
LDL-C (mg/dL)	113,62 \pm 15,1	118,43 \pm 12,5	0,41
HO (ng/mL)	3,03 (2,27–3,89)	2,74 (0,24–3,06)	0,007*
NO ($\mu\text{mol/mL}$)	5,25 (2,75–18,75)	5,75 (1,75–9,75)	0,094
MDA ($\mu\text{mol/mL}$)	21,82 (17,95–29,59)	16,41 (10,41–26,86)	0,004*

Değerler ortalama \pm standart sapma veya median (minimum-maksimum) olarak sunuldu.
HEG, Hiperemesis gravidarum; HO, Heme oxygenase; NO, Nitrik oksit; MDA, Malondialdehide;
TC, Serum total kolesterol; TG, triaçilgliserol; HDL-C, Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol;
LDL-C, Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol.
* $p < 0,05$.



Şekil 1. Gruplardaki serum HO ve MDA düzeyleri arasındaki korelasyon.

Tartışma

Bu çalışmada HEG tanısı almış hastalarda oksidatif stres markeri olarak, serum HO-1 ve MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi. Literatüre baktığımızda birçok hastalığın patofizyolojisinde rol alan oksidatif stres ve lipid bozuklukları ile HEG arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur^{9,10,17,19-21}. Ancak bu çalışma HEG'li hastalarda serum HO-1 düzeyini araştıran ilk çalışmadır.

Sağlıklı bir insanda oksidan ve antioksidan sistemler denge halindedir. HEG'li hastalarda bu dengenin bozulması oksidatif stres artışıyla sonuçlanmaktadır²². Verit ve ark.²³, HEG'li gebe grubunda ve sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grubunda serum paraoksonaz-1 ve lipid hidroksiperoksid (LOOH) düzeylerini ölçmüşlerdir. HEG'li gebelerde PON-1 aktivitesini daha düşük bulurken, serum LOOH düzeyini daha yüksek bulmuşlardır. HEG'li gebelerde azalmış PON-1 aktivitesini artmış oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkilendirmişlerdir.

Sistein ve glisinden sentezlenen glutamik asit, dokularda indirgenmiş glutasyon ve okside glutasyon olmak üzere iki formda bulunmaktadır. HEG'li hastalarda reaktif oksijen ürünlerinin artışı hücresel harabiyete neden olur ve indirgenmiş glutasyon konsantrasyonu düşer. Fait ve ark.¹⁰ ise HEG'li gebelerde plazma indirgenmiş glutasyon düzeyini düşük bulmuşlardır ve etiyolojide oksidatif stresin rol oynadığını desteklemişlerdir.

Beyazit ve ark.²⁴, HEG'li grupta serum NO, MDA, total oksidan (TOS), total antioksidan (TAS) düzeylerini ölçmüşlerdir. Oksidatif stres düzeyi ile ilişkili olan NO ve oksidatif stres indeksini HEG'li grupta kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulurken, antioksidan seviyesini gösteren total antioksidan düzeyini düşük bulmuşlardır. Bulgular ışığında gebelerde oluşan HEG tablosundan artmış oksidatif stresin sorumlu olduğunu savunmuşlardır. Sarı ve ark.²⁵ ise oksidatif belirteç olarak HEG'li hastalarda iskemi modifiye albümin düzeylerine bakmışlardır. HEG'li hastalarda artmış iskemi modifiye albümin düzeylerinin, iskemik bir intrauterin ortamdan kaynaklanabileceğini iddia etmişlerdir. Bu çalışmaların sonuçlarına benzer olarak, çalışmamızda HEG tanısı almış hastalardaki serum HO ve MDA düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı.

Etyopatogeneizde suçlanan faktörlerden HP, mide mukozasını kolonize eden, reaktif oksijen türlerinin

üretimini artıran ve askorbik asit gibi plazma antioksidanlarını azaltan Gram-negatif bir bakteridir. Güney ve ark.²⁶ HEG tanılı hasta grubunda ve sağlıklı gebe ile sağlıklı ve gebe olmayan kadınlardan oluşan kontrol grubunda yapmış oldukları bir çalışmada serum MDA, lipid peroksidasyon ve HP'ye karşı oluşan spesifik immünglobülin G (IgG) düzeylerini, süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CT) enzim aktivitelerini ölçmüşlerdir. Her grupta HP 'ye karşı IgG' si pozitif ya da negatif kişi olmakla beraber, seropozitifliği HEG'li gebelerde kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Gebe olmayanlara kıyasla, MDA düzeylerinin, gebelerde özellikle HEG'li grupta daha yüksek olmak üzere önemli derecede arttığı görülmüştür. Antioksidan savunma sisteminde görevli olan SOD, GSH-Px ve CT enzim aktivitelerinin sağlıklı gebelerde arttığını, HEG'li gebelerde ise azaldığını belirtmişlerdir. Ancak HP'nin pozitif ya da negatif olmasının, oksidan ve antioksidan düzeyini etkilemediğini tespit etmişlerdir. Sonuç olarak HP enfeksiyonundan bağımsız olarak, oksidatif stres ürünlerinin artış, antioksidanların ise azalması ile karakterize olan HEG 'yi bir oksidatif stres tablosu olarak adlandırmışlardır.

HEG tanı kriterleri günde üçten fazla şiddetli ve inatçı bulantı-kusmaları, ketonüri ve %5'den fazla olan kilo kayıplarını içermektedir¹⁷. Bu hastalar ciddi bulantı ve kusmalar nedeniyle yeterli ve dengeli beslenememektedir. Antioksidan içerikli besin maddeleri ile beraber antioksidan mekanizmalar üzerinde etkili vitamin ve minerallerin de yeterli alınmaması HEG etyolojisinde suçlanmaktadır. Çünkü bu durum oksidan ve antioksidan dengesini bozarak oksidatif stres artışına neden olmaktadır. Ege ve ark.²⁷ sağlıklı gebelere kıyasla HEG'li hastaların serum miyeloperoksidaz, katalaz ve ferooksidaz aktivite düzeyini değerlendirmişlerdir. Bu üç enzim antioksidan savunma mekanizmalarında yer almaktadır. HEG'li hastalarda miyeloperoksidaz düzeylerini düşük, ferooksidaz düzeylerini ise benzer bulmuşlardır. Yetersiz gıda alımının HEG hastalarında bağışıklık sistemini baskıladığı ve bunun antioksidan seviyelerinde önemli bir rol oynadığı kanısına varmışlardır.

HEG patogenezinde suçlanan bir diğer neden gebelikte lipid profilinde meydana gelen değişikliktir. Sağlıklı bir gebelikte en fazla serum trigiserit düzeyi olmakla beraber lipid ve lipoproteinlerin düzeyinde bir artış söz konusudur. Yapılan çalışmalarda gebeliğe bağlı bulantı ve kusmaların yağ asidi oksidasyon

bozukluğu olanlarda özellikle L-3-hidroksiacyl-CoA dehidrogenaz ve hepatik karnitin palmitoiltransferaz (CPT I) eksikliği olanlarda görülme sıklığının arttığı öne sürülmüştür^{28,29}. Çalışmamızda serum TC, TG, HDL-C, LDL-C düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulamadık. Engin-Ustun ve ark.³⁰, HEG'li grup ile kontrol grubu arasında TC, TG, HDL-C, LDL-C düzeyleri bakımından bir farklılık bulamazken, Aksoy ve ark.⁹ ise çalışmalarında her iki grup arasında total kolesterol, trigliserit, LDL-C ve Apo-B düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulamamıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada HEG tanısı alan hastalarda oksidatif stres belirteci olarak HO-1 ve MDA değerlerinin anlamlı olarak arttığını gözlemledik. Sonuçlarımız patogenezi tam aydınlatılmamış olan HEG tablosunda oksidatif stresin önemini ortaya koymaktadır. Çalışmamızın kısıtlayıcı özelliği ise vaka sayımızın az olmasıdır. HEG'li hastalardas serum NO düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Bu durumun vaka sayımızın az olmasıyla ilişkili olduğu kanısındayız. Bu nedenle bulgularımızın desteklenmesi için daha çok sayıda hasta içeren daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Özdemir F, Bodur S, Nazik E, Nazik H, Kanbur A. Hiperemesis Gravidarum Tanısı Alan Gebelerin Sosyal Destek Düzeyinin Belirlenmesi. *TAF Prev Med Bull* 2010;9(5):463-470.
- Sonkusare S. Hyperemesis gravidarum: a review. *Med J Malaysia* 2008;63(3):272-6;quiz 7.
- Carlsson CP, Axemo P, Bodin A, Carstensen H, Ehrenroth B, Madegard Lind I et al. Manual acupuncture reduces hyperemesis gravidarum: a placebo controlled, randomized, single blind, crossover study. *J Pain Symptom Manage* 2000;20(4):273-279.
- Köken G, Coşar E, Şahin F, Dağıstan T, Yeşildağar E, Yılmaz M. Erken gebelikte bulantı ve kusmaya etki eden faktörler. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 2009;6(2):92-96.
- Munch S, Korst LM, Hernandez GD, Romero R, Goodwin TM. Health-related quality of life in women with nausea and vomiting of pregnancy: the importance of psychosocial context. *J Perinatol* 2011;31(1):10-20.
- Büyükkurt S, Demir SC, Özgünen FT, Cüneytî, Kadayıfçı O, Güzel AB. Gebelikte bulantı-kusma yakınması olan hastanın değerlendirilmesi ve tedavi seçenekleri. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2008;18:106-116.
- Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. Hyperemesis gravidarum: a current review. *Am J Perinatol* 2000;17(4):207-218.
- Rodien P, Jordan N, Lefevre A, Royer J, Vasseur C, Savagner Fet al. Abnormal stimulation of the thyrotrophin receptor during gestation. *Hum Reprod Update* 2004;10(2):95-105.
- Aksoy H, Aksoy AN, Ozkan A, Polat H. Serum lipid profile, oxidative status, and paraoxonase 1 activity in hyperemesis gravidarum. *J Clin Lab Anal* 2009;23(2):105-109.
- Fait V, Sela S, Ophir E, Khoury S, Nissimov J, Tkach M et al. Hyperemesis gravidarum is associated with oxidative stress. *Am J Perinatol* 2002;19(2):93-98.
- Wunder C, Potter RF. The hemeoxygenase system: its role in liver inflammation. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2003;3(3):199-208.
- Gall T, Balla G, Balla J. Heme, Heme Oxygenase, and Endoplasmic Reticulum Stress—A New Insight into the Pathophysiology of Vascular Diseases. *Int J Mol Sci* 2019;20(15):3675.
- Barber A, Robson SC, Myatt L, Bulmer JN, Lyall F. Heme oxygenase expression in human placenta and placental bed: reduced expression of placenta endothelial HO-2 in preeclampsia and fetal growth restriction. *The FASEB Journal* 2001;15(7):1158-1168.
- Hayashi S, Omata Y, Sakamoto H, Higashimoto Y, Hara T, Sagara Y et al. Characterization of rat heme oxygenase-3 gene. Implication of processed pseudogenes derived from heme oxygenase. *Gene* 2004;336(2):241-250.
- Su D, Li P, Wang X, Zhang W, Zhang Y, Wu C et al. Observing Malondialdehyde-Mediated Signaling Pathway in Cerebral Ischemia Reperfusion Injury with a Specific Nanolight. *Anal Chem* 2020;92:2748-2755.
- Alan C, Kurt HA, Topaloğlu N, Ersay AR, Cakir DU, Baştürk G. Nitric oxide and asymmetric dimethyl arginine (ADMA) levels in an experimental hydronephrotic kidney caused by unilateral partial ureteral obstruction. *Int Braz J Urol* 2016;42(3):614-620.
- Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 2005;11:527-39.
- Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95:351-8.
- Onaran Y, Kafali H, Duvan Cİ, Keskin E, Celik H, Erel O. Relationship between oxidant and antioxidant activity in hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:825-8.
- Biberoglu EH, Kirbas A, Dirican AÖ, Genc M, Avcı A, Doganay B et al. Alterations in lipid peroxidation and T-cell function in women with hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol* 2016;36:93-6.
- Bulanık M, Şimşek Y. Hiperemesis Gravidarum Etiyolojisinde Psikolojik Komponent: Kritik Bir Derleme. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2016;18(3):151-156.
- Lee NM, Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40(2):309-334.
- Verit FF, Erel O, Celik H. Paraoxonase-1 activity in patients with hyperemesis gravidarum. *Redox Rep* 2008;13(3):134-8.

24. Beyazit F, Türkön H, Pek E, Ozturk FH, Ünsal M. Elevated circulating nitricoxide levels correlates with enhanced oxidative stress in patients with hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol* 2018;38(5):668–673.
25. Sari N, Ede H, Engin-Ustun Y, Göçmen AY, Çağlayan EK. Hyperemesis gravidarum associated with increased maternal serum ischemia-modified albumin. *J Perinat Med* 2017;45(4):421–425.
26. Guney M, Oral B, Mungan T. Serum lipid peroxidation and antioxidant potential levels in hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol* 2007;24:283–289.
27. Ege S, Bademkiran MH, Peker N, Erdem S, Bağlı I, Köçeroğlu R et al. Evaluation of catalase, myeloperoxidase and ferroxidase values in pregnant women with hyperemesis gravidarum. *Ginekol Pol* 2019;90(11):651–655.
28. Outlaw WM, Ibdah JA. Impaired fatty acid oxidation as a cause of liver disease associated with hyperemesis gravidarum. *Med Hypotheses* 2005;65:1150–3.
29. Innes AM, Seargeant LE, Balachandra K, Roe CR, Wanders RJ, Ruiter JP et al. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency presenting as maternal illness in pregnancy. *Pediatr Res* 2000;47:43–5.
30. Engin-Ustun Y, Tonguç E, Var T, Deveer R, Yılmaz N, Danisman N et al. Vaspin and C-reactive protein levels in hyperemesis gravidarum. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2013;17:138–140.