


Araştırma Makalesi | Research Article

HİPEREMEZİS GRAVIDARUM ENFLAMATUAR BİR SÜREÇ Mİ?

IS HYPEREMESIS GRAVIDARUM AN INFLAMMATORY PROCESS?

 Canan Soyer Çalıřkan¹,  Huri Güvey^{1*},  Samettin Çelik¹,  Burak Yařar¹,  Bahadır Yazıcıođlu²,  Eda Türe²,

 Hasan Ulubařođlu¹

¹Sađlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Samsun, Türkiye. ²Sađlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Samsun, Türkiye.



ÖZ

Amaç: Hiperemesis gravidarum (HG), inatçı bulantı kusmayla seyreden, maternal morbidite ve mortaliteye neden olabilen etiyojisi tam olarak ortaya konulamamış bir durumdur. Hastalığın etiyojisinde enflamatuar süreçlerin yer aldığı düşünölmektedir. Biz de çalışmamızda HG tanısı alan ve sağlıklı gebelerde enflamatuar belirteçler olan beyaz küre sayısı (BK), monosit/lenfosit oranı (MLR), C-reaktif protein (CRP) ve ferritin düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmamıza 2017 Ocak -2018 Temmuz tarihleri arasında Samsun Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'ne başvuran HG olan 99 gebe ve vaka grubuyla benzer özelliklere sahip sağlıklı 101 gebe dahil edildi. Bu gebelerin BK, MLR, CRP ve ferritin düzeyleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Bulgularımıza göre HG görölen gebelerin kusma sayıları, kilo kaybı miktarı daha yüksektir ($p<0,001$; $p<0,01$). Ayrıca gravida ($p=0,03$), parite ($p=0,02$), yaşayan çocuk ($p=0,02$) ve abort ($p=0,01$) sayıları da HG grubunda daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). HG olgularının %31,3'ünde ($n=31$) keton (+) iken, %26,2'sinde ($n=31$) keton (++), %42,4'sinde ($n=42$) keton (+++) olarak saptanmıştır. HG olan gebelerde BK ($p=0,03$) ve MLR ($p=0,001$) seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek saptanırken ($p<0,05$), ferritin ($p=0,14$) ve CRP ($p=0,34$) seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca keton +++ olan hastalarda ++ olanlara göre ferritin ($p=0,01$) ve CRP ($p=0,01$) seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda BK ve MLR düzeyleri HG olan hastalarda yüksek saptanmış olup HG'nin enflamatuar bir zemini olduğunu desteklemektedir ancak prospektif daha büyük örnekleme yapılacak çalışmaların konuyla ilgili katkıda bulunacağını düşünölmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hiperemesis gravidarum, enflamasyon, beyaz küre, monosit/lenfosit oranı, C-reaktif protein

ABSTRACT

Objective: Hyperemesis gravidarum (HG) is a condition that associated with intractable nausea and vomiting, causing maternal morbidity and mortality and its etiology remains unclear. It is considered that inflammatory processes take place in the etiology of the disease. In our study, we aimed to evaluate white blood cell count (WBC), monocyte to lymphocyte ratio (MLR), C-reactive protein (CRP), and ferritin levels in pregnant that has HG compared with healthy controls.

Methods: We included to our study 99 pregnant that has HG and 101 healthy pregnant that has similar characteristics with study group who applied to Samsun Obstetrics and Gynecology Hospital and Health Sciences University Samsun Educational and Research Hospital Obstetrics and Gynecology Department between January 2017 and July 2018. WBC, MLR, CRP and ferritin levels of these pregnant were evaluated retrospectively.

Results: According to our findings pregnant who had HG had higher vomiting count and weight loss than healthy controls ($p<0.001$; $p<0.01$). Also gravida ($p=0.03$), parity ($p=0.02$), living child ($p=0.02$) and abort ($p=0.01$) counts of hyperemesis patients were higher than healthy controls. 31.3% ($n=31$) of HG cases had (+) keton, 26.2% ($n=26$) had (++) keton and 42.4% ($n=42$) had (+++) keton in urine. While WBC ($p=0.03$) and MLR ($p=0.001$) levels of HG patients were found significantly higher ($p<0.05$), there was no significant difference between ferritin ($p=0.14$) and CRP ($p=0.34$) levels of the groups. Also ferritin ($p=0.01$) and CRP ($p=0.01$) levels of keton (+++) cases were found higher than keton (++) cases respectively ($p<0.05$).

Conclusion: The WBC and MLR levels were detected higher in HG group in our study which supports the idea that HG has inflammatory background, but we consider that studies which are prospective and have larger sampling would contribute to the literature about the issue.

Keywords: Hyperemesis gravidarum, inflammation, white blood cell count, monocyte to lymphocyte ratio, C-reactive protein

*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Huri Güvey; Kemalpaşa Mahallesi, 165. Sokak, No:15/1, Serdivan, Sakarya, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (533) 565 53 58 e-posta/e-mail: hurigüvey@gmail.com

Başvuru/Submitted: 02.03.2020

Kabul/Accepted: 26.05.2020

Online Yayın/Published Online: 27.06.2020

Giriş

Hiperemesis gravidarum (HG) tanı kriterleri ve etnik kökene göre gebeliklerin %0,3 - %3'ünü etkileyen nadir durumlardandır. Persistan ve ciddi bulantı kusmayla seyrederek ve dehidratasyon, elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hiponatremi gibi), %5'ten fazla kilo kaybı ve ketozise sebep olur.^{1,2} HG'nin klinik tanısı gebede bulantı kusmaya neden olabilecek diğer etiyojilerin (metabolik, gastrointestinal, iatrojenik, enfeksiyöz, nörolojik) dışlanmasıyla konur. Gebeliğin ilk trimesterinde en sık hastaneye yatış sebebidir ve tedavi maliyetlerinin yanı sıra maternal morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir.³

Hiperemesis gravidarum'un etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte patogeneizde enflamasyonun önemli rol oynadığı düşünülmektedir.⁴ Son zamanlarda yapılan çalışmalarda enflamatuvar belirteçlerin HG olan gebelerde sağlıklı gebelere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Beyaz küre sayısı (BK), nötrofil/lenfosit oranı (NLR), kırmızı küre dağılım genişliği (RDW), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve C-reaktif protein (CRP) bunlardan bir kaçını oluşturmaktadır.^{4,5}

Ferritin demiri depolayan, transportta rol almayan bir protein olup yaygın olarak vücuttaki demir durumunu öğrenmek için kullanılır. Ferritin esas olarak hücre içinde bulunurken serumda sadece bir kısmı serbest olarak bulunur. Bu durum aslında ferritinin vücuttaki demir parametrelerini göstermekte iyi bir belirteç olmadığını işaret etmektedir. Enflamatuvar süreçlerde hücrel yıkıma bağlı olarak hücre içindeki ferritin açığa çıkar ve serum ferritin seviyeleri yükselir. Bu mekanizmadan dolayı yüksek ferritin değeri aslında enflamatuvar bir sürecin göstergesidir.⁶

Biz de çalışmamızda bu bilgiler ışığında HG etiyojisinde olması muhtemel enflamatuvar proseslerin varlığını, HG tanısı alan gebeler ve sağlıklı gebeler arasında serum ferritin, BK, MLR ve CRP değerlerindeki değişimi göstererek kanıtlamaya çalıştık.

Yöntem

Çalışmaya 2017 Ocak - 2018 Temmuz tarihleri arasında Samsun Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'ne başvuran 200 hasta dahil edilmiştir. İlk trimesterde bulantı ve kusma şikayeti olan, idrarda keton pozitif olan 5 ile 19 gebelik haftası arasında 99 hasta HG (vaka grubu) grubuna alınırken, 101 adet vaka grubuyla benzer yaş grubunda olan, aynı coğrafi bölgede yaşayan ve benzer gebelik haftasında sağlıklı gebe kontrol grubuna dahil edildi. Başlıca başka bir metabolik ve enfeksiyöz bulantı yapıcı herhangi bir hastalığı olanlar, çoğul gebeliği olanlar vaka grubuna dahil edilmedi. Çalışmaya dahil olan gebelerden hastaneye başvuru esnasında antekübital venden 5cc kan alındı. Tam kan parametreleri Coulter LH 780 Hematology Analyzer (Beckman Coulter Ireland Inc, Mervue, Galway, Ireland) cihazında, ferritin ve CRP

seviyeleri ise Cobas C501 Analyzer (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Switzerland) cihazında analiz edildi. Monosit/lenfosit oranı (MLR) monosit sayısının lenfosit sayısına oranlanmasıyla hesaplandı. Vücut kitle indeksi (VKİ) ise kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boy uzunluğunun karesine oranlanmasıyla hesaplandı. Keton incelemesi spot idrarda yapıldı ve +, ++, +++ olarak sınıflandırıldı. Çalışma retrospektif vaka kontrol çalışması olarak planlandı. Gebelerin yaş, boy, VKİ, gravida, parite, abort sayıları, gestasyon haftası, kusma sayısı, kilo kaybı miktarı, idrarda keton varlığı ve derecesi, serum ferritin, hemoglobin, MLR, CRP ve BK seviyelerine bakıldı.

Araştırmanın yapılması için ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulunun GOKA 2019/2/3 sayılı etik kurul onayı gözetilmiştir.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel yöntemler ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız örneklem t testi ve tek yönlü varyans analizi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni ve Bonferroni-Dunn testleri kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 200 hastanın yaşları 17 ile 42 arasında değişmekte olup, ortalama $27,69 \pm 5,48$ yıldır. Gestasyon haftaları 5 ile 19 hafta arasında değişmekte olup, ortalama $10,09 \pm 0,33$ haftadır. Olguların %50,5'inde ($n=101$) gebelik bulantı kusması görülmezken, %49,5'inde ($n=99$) HG görülmektedir. HG olgularının gestasyon haftaları daha düşüktür ($p=0,01$) ve VKİ de daha düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p < 0,01$). Gravida ($p=0,03$), parite ($p=0,02$), yaşayan çocuk sayıları ($p=0,02$) ve abort sayıları ($p=0,01$) HG grubunda daha yüksek saptanmıştır. HG görülen olgularda kusma sayıları, kilo kaybı miktarı daha yüksektir ($p < 0,001$; $p < 0,01$). HG olgularının idrarında %31,3'ünde ($n=31$) keton (+) iken, %26,2'sinde ($n=26$) keton (++) , %4,4'ünde ($n=42$) keton (+++) olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Hiperemesis gravidarum varlığına göre olguların ferritin ($p=0,14$) ve CRP ($p=0,34$) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Hiperemesis gravidarum grubunda ortalama BK ($p=0,03$; $p < 0,05$), MLR düzeyi ($p < 0,001$; $p < 0,05$) yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak hemoglobin seviyesi kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p < 0,001$; $p < 0,05$).

Tablo 1. Tanımlayıcı özelliklere göre gebelik bulantı kusması varlığının değerlendirilmesi

	Toplam (n=200)	Gebelik bulantı kusması (-) (n=101)	Gebelik bulantı kusması (+) (n=99)	p
Yaş (yıl)				
Medyan (Min-Maks)	27 (17-42)	27 (19-42)	27 (17-40)	0,24 ^a
Boy (m)				
Ort±SS	156,6±9,3	158,57±10,3	154,5±7,8	0,003 ^a
Kilo (kg)				
Ort±SS	67,8±1,82	70,9±2,5	64,71±2,4	0,01 ^a
VK İ(kg/m²)				
Ort±SS	24,6±4,12	25,27±4,07	23,99±4,1	0,001 ^a
Gestasyon haftası				
Medyan (Min-Maks)	10 (5-19)	10 (5-19)	10 (6-15)	0,01 ^a
Gravida				
Medyan (Min-Maks)	2 (1-12)	2 (1-10)	3 (1-12)	0,03 ^b
Parite				
Medyan (Min-Maks)	1 (0-7)	1 (0-6)	1 (0-7)	0,02 ^b
Yaşayan çocuk				
Medyan (Min-Maks)	1 (0-6)	1 (0-5)	1 (0-6)	0,02 ^b
Abort				
Medyan (Min-Maks)	0 (0-6)	0 (0-3)	1 (0-6)	0,01 ^b
Kusma sayısı				
Medyan (Min-Maks)	2 (0-10)	1 (0-10)	3 (0-10)	<0,01 ^b
Ort±SS	0,77±1,19	0,43±0,97	1,36±1,30	
İdrar ketonu n (%)				
Yok	101 (50,5)	101 (100)	0 (0)	-
Var (+)	31 (15,5)	0 (0)	31 (31,31)	
Var (++)	26 (13)	0 (0)	26 (26,26)	
Var (+++)	42 (21)	0 (0)	42 (42,42)	

^aBağımsız örneklem t testi, ^bMann-Whitney U testi, Ort: Ortalama, Min: Minimum, Maks: Maksimum, SS: Standart sapma

Tablo 2. Gebelik bulantı kusması varlığına göre laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

	Gebelik bulantı kusması (Ort±SS)		p
	(-) (n=101)	(+) (n=99)	
Ferritin (µg/L)	37,52±6,24	45,46±8,40	0,14 ^b
BK (x10³/µL)	9,19±4,53	9,88±4,10	0,03 ^a
CRP (mg/L)	6,77±1,14	8,93±4,22	0,34 ^b
Hemoglobin (mg/dL)	12,03±1,34	10,8±1,5	0,001 ^a
MLR (x10³/µL)	0,19±0,05	0,41±0,23	0,001 ^a

^aBağımsız örneklem t testi, ^bMann-Whitney U testi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Keton düzeylerine göre olguların ferritin, BK ve CRP ölçümlerini değerlendirdiğimizde ise keton + ve ++ olan hastaların ferritin (p=0,06), BK (p=0,24) ve CRP (p=0,45) seviyelerinde anlamlı fark görülmemiştir (p>0,05). Keton ++ ve +++ olan hastaları karşılaştırdığımızda ise ferritin (p=0,01) ve CRP (p=0,01) değerlerinin keton +++ olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmış olup (p<0,05) BK değerleri arasında fark saptanmamıştır (p=0,22). Keton + ve +++ olan hastaları kıyasladığımızda ise ferritin (p=0,57), CRP (p=0,48) ve BK (p=0,92) seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 3).

Tartışma

Çalışmamızda hastanelerde ulaşılması kolay nispeten maliyeti az enflamatuar belirteçler olan BK, MLR, CRP ve ferritini kullandık ve hemoglobin değerlerini karşılaştırdık. Beyaz küre ve MLR değerlerini literatürdeki

birçok çalışmaya paralel olarak HG olan grupta yüksek olarak saptadık. Ancak HG tanısı alan gebe ve sağlıklı gebe grubu arasında CRP değerleri açısından hipotezimiz doğrultusunda anlamlı bir fark bulmadık. Ancak HG'nin şiddeti arttıkça idrarda keton +++ olan hastalarda keton ++ olan hastalara göre enflamasyonun da arttığını gösteren ferritin ve CRP seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. Ayrıca hemoglobin seviyesini de düşük saptadık.

Tablo 3. Keton düzeylerine göre olguların ferritin, BK ve CRP ölçümleri

	Keton	Ort±SS	Keton	p
Ferritin (µg/L)	+	47,45±15,61	++	0,06 ^b
			+++	0,57 ^b
	++	29,97±8,08	+	0,06 ^b
			+++	0,01 ^b
	+++	53,6±14,66	+	0,57 ^b
			++	0,01 ^b
BK (x10³/µL)	+	9,73±0,60	++	0,24 ^a
			+++	0,92 ^a
	++	10,38±0,88	+	0,24 ^a
			+++	0,22 ^a
	+++	9,68±0,64	+	0,92 ^a
			++	0,22 ^a
CRP (mg/L)	+	7,8±3,56	++	0,45 ^b
			+++	0,48 ^b
	++	6,23±2,01	+	0,45 ^b
			+++	0,01 ^b
	+++	11,45±9,48	+	0,48 ^b
			++	0,01 ^b

^aBağımsız örneklem t testi, ^bMann-Whitney U testi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Hiperemesis gravidarum şiddetli bulantı kusmayla, kilo kaybı, sıvı-elektrolit dengesizliği ve ketonüri ile prezente olan gebenin hayat kalitesini bozan hatta bazen morbidite ve mortalite sebebi olabilen, üzerinde önemle durulması gereken bir hastalıktır.⁷

Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte immünolojik faktörlerin rol oynadığı görüşü popülerlik kazanmıştır.⁸

Gebelik boyunca desidua ve fetüsü annenin immün sisteminin tahribatından korumak için hücrel ve humoral immünitede değişiklikler görülür. Bu süreçteki herhangi bir bozukluk gebelikte ilgili komplikasyonlara neden olur.⁹ Maternal immün sistem fetüse tamamen immün tolerans gösterdiğinde trofoblastlar desiduaı fazlaca invaze ederken, yeterli immün tolerans sağlanmadığında ise abortus, preeklampsi, HG gibi gebelik komplikasyonları gelişmektedir.¹⁰

Yapılan bir çalışmada uterin desidudadaki doğal öldürücü (natural killer NK) ve sitotoksik T hücre aktivasyonunun HG olan hastalarda normal gebelere göre daha baskın olduğu saptanmıştır. Bu bulgulara paralel olarak HG de aşırı aktive olmuş immün sistemin bir sonucu olarak görülmektedir.⁸ Kuşçu ve ark.'nın yaptığı prospektif bir çalışmada HG olan hastalarda interlökin-6 (IL-6) seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve Beta human koryonik gonadotropin (BHCG) düzeyleriyle korele olduğunu göstermiştir.¹¹ Kurt ve ark.'nın yapmış olduğu prospektif bir çalışmada NLR ve yüksek duyarlılıktaki CRP seviyelerinin HG olan grupta anlamlı

olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.⁵ Çift ve ark.'nın yaptığı 433 gebenin dahil edildiği retrospektif bir çalışmada ise enflamatuar belirteçler olan NLR, PLR ve plateletcrit (PCT) değerlerinin HG hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.¹² Beyazıt ve ark.'nın yaptığı 112 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada PLR ve NLR değerlerinin HG olan hastalarda daha yüksek olduğu saptanmış ve NLR değerleri CRP değerleriyle korele olarak bulunmuştur.¹³ Üç yüz elli beş gebenin dahil edildiği prospektif bir çalışmada BK, NLR, PLR ve RDW değerlerinin HG grubunda daha yüksek olduğu saptanmış, hatta gebeliğin geç ikinci trimesterinde dahi HG olan hastalarda yüksek seviyede kaldığı gösterilmiştir.¹⁴ Çintesun ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise NLR ve PLR'nin HG'de efektif bir belirteç olduğu, RDW'nin ise ketonüri ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.¹⁵ Ayrıca Garshasbi ve ark.'nın yaptığı prospektif bir çalışmada proenflamatuar bir sitokin olan IL-6 çalışılmış ve HG olan grupla sağlıklı gebe grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.¹⁶ Tunç ve ark.'nın yaptığı prospektif bir çalışmada ise IL-6, tümör nekroz faktör ve CRP açısından sağlıklı olan ve HG olan gebe grubu arasında fark saptanmamıştır. Ancak bu çalışmada örneklem sayısı az olup 60 hastayla sınırlıdır.¹⁷ Yılmaz ve ark.'nın yaptığı prospektif bir çalışmada da yine HG tanısı alan grup ve sağlıklı gebeler arasında CRP seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.¹⁸

Çalışma sonuçlarımızda HG ve ferritin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Ancak HG'nin şiddeti arttıkça idrarda keton +++ olan hastalarda keton ++ olan hastalara göre enflamasyonun da arttığını gösteren ferritin seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. Literatürde ferritin ve HG arasındaki ilişkiye dair herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızın bu açıdan önemli olduğunu düşünmekteyiz. Ferritin esas olarak hücre içinde bulunan ağır ve hafif zincir komponentlerinden oluşan demir moleküllerini depolayan bir proteindir. Serumda bulunan kısmı ölçülerek vücuttaki demir depoları hakkında fikir sahibi olunur. Ancak serumdaki kısmı ferritin minimal fraksiyonunu oluşturduğu için aslında demir depoları hakkında çözünmüş transferrin reseptörü kadar bilgi vermez. Ancak vücutta herhangi bir enflamasyona bağlı hücre hasarı olduğunda ferritin açığa çıkar.⁶ Ferritin enflamasyonu gösteren akut faz reaktanı olarak kullanılmaktadır.^{14,19}

Sosyoekonomik durum, diyetle alınan karbonhidrat miktarı, sigara kullanımı CRP seviyelerini etkileyebileceği için ve hastaların bazılarının demir preparatı kullanımı olduğu için bulunması muhtemel olan anlamlı farkı çalışmamızda saptayamamış olabiliriz.^{20,21} Çalışma retrospektif olarak yürütüldüğünden sonucu etkileyebilecek bu parametreler kontrol altına alınamamıştır. Ferritin ve gebelik bulantı kusması arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olmanın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Ancak ferritin ve HG arasındaki ilişkiyi daha iyi gösterecek daha büyük örneklem grubuyla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışma sonuçlarımızda MLR değerini HG olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptadık. MLR enfeksiyonlarda, otoimmün hastalıklarda ve kanser metastazlarını predikte etmekte kullanılan bir belirteçtir.²²⁻²⁴ Klinik kullanımı günümüzde çok yaygın değildir ancak önemini belirten çalışmalar gitgide artmaktadır. Wang ve ark.'nın kronik enfeksiyonlardan olan tüberkülozla MLR ilişkisini inceleyen retrospektif bir çalışmada tüberküloz tanısı koymada ve hastaların tedaviye verdiği yanıtı değerlendirmede MLR'nin tanısal değeri oldukça yüksek bir belirteç olduğu tespit edilmiştir.²⁵ Bunun dışında kronik enflamatuar bir hastalık olan kronik osteoartrit ile ilgili Gao ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada MLR'nin eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP ile korele olduğu ve hastalık için önemli bir tanısal belirteç olduğu sonucuna varılmıştır.²⁶ Bunların dışında zemininde kronik enflamasyonun da olduğu sistemik bir hastalık olan koroner arter hastalığında da MLR'nin hastalığın ağırlığıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁷ HG'yi de enflamatuar bir süreç olarak düşündüğümüzde MLR değerini HG olan hastalarda yüksek bulmamız literatürle uyumludur. Ayrıca çalışmamız MLR ve HG ile ilgili ilk çalışmadır.

Çalışmamızda hemoglobin seviyelerini HG tanılılarda daha düşük olarak saptadık. HG tanılı hastalar gıda alımını tam olarak tolere edemedikleri için beslenme bozukluğu bulguları sergileyebilirler.²⁸ HG yetersiz tedavi edildiğinde anemiye neden olabilir.²⁹ Duman ve ark.'nın yaptığı prospektif bir çalışmada HG tanılı hastaların hemoglobin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmış, bunun sebebi olarak da HG'de gelişen malnütrisyon gösterilmiştir.³⁰ Ancak Agmon ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise HG tanılı grupta hemoglobin seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış. Bunun sebebi olarak da HG'de gelişen sıvı kaybına bağlı hemokonsantrasyon gösterilmiştir.³¹

Hiperemesis gravidarum çok yaygın olmasa da görüldüğünde maternal ve fetal olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Etiyoloji tam olarak bilinmeyen bu hastalıkla ilgili bir çok teori öne sürülmektedir ve bunlardan biri enflamatuar bir süreç olduğudur. Bizim çalışmamızda da BK ve MLR düzeyleri HG olan hastalarda yüksek saptanmış olup gebelik bulantı kusmasının enflamatuar bir zemini olduğunu desteklemektedir. Ancak prospektif dizayn edilmiş daha geniş örneklemle yapılacak çalışmalarda HG ve enflamasyon ilişkisine dair daha güçlü sonuçlar elde edilebilir.

Etik Standartlara Uygunluk

Araştırmanın yapılması için ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulunun GOKA 2019/2/3 sayılı etik kurul onayı gözetilmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması tarif eden herhangi bir kişi bulunmamaktadır.

Yazar Katkısı

SÇ, CŞÇ: Fikir; BY, BY: Tasarım; HG: Makaleyi yazma; ET, HU: Denetim.

Finansal Destek

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

Kaynaklar

- American College of Obstetricians & Gynecologists. Nausea and vomiting of pregnancy. Practice Bulletin No. 153. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):e12-24. doi:10.1097/AOG.0000000000001048
- London V, Grube S, Sherer DM, Abulafia O. Hyperemesis gravidarum: A review of recent literature. *Pharmacology.* 2017;100(3-4):161-171. doi:10.1159/000477853
- Ioannidou P, Papanikolaou D, Mikos T, Mastorakos G, Goulis DG. Predictive factors of Hyperemesis Gravidarum: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.04.043
- Engin-Ustun Y, Tonguç E, Var T, et al. Vaspın and C-reactive protein levels in hyperemesis gravidarum. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(1):138-140.
- Kurt R, Güler A, Silfeler D, Özçil M, Karateke A, Hakverdi A. Relation of inflammatory markers with both presence and severity of hyperemesis gravidarum. *Polish Gynaecol.* 2015;85(8):589-593. doi:10.17772/gp/1776
- Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics.* 2014;6(4):748-773. doi:10.1039/c3mt00347g
- Austin K, Wilson K, Saha S. Hyperemesis Gravidarum. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(2):226-241. doi:10.1002/ncp.10205
- Minagawa M, Narita J, Tada T, et al. Mechanisms underlying immunologic states during pregnancy: Possible association of the sympathetic nervous system. *Cell Immunol.* 1999;196(1):1-13. doi:10.1006/cimm.1999.1541
- Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update.* 2005;11(5):527-539. doi:10.1093/humupd/dmi021
- Sekizawa A, Sugito Y, Iwasaki M, et al. Cell-free fetal DNA is increased in plasma of women with hyperemesis gravidarum. *Clin Chem.* 2001;47(12):2164-2165.
- Kuscu NK, Yildirim Y, Koyuncu F, Var A, Uyanik BS. Interleukin-6 levels in hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet.* 2003;269(1):13-15. doi:10.1007/s00404-002-0412-6
- Tayfur C, Burcu DC, Gulden O, et al. Association between platelet to lymphocyte ratio, plateletcrit and the presence and severity of hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(3):498-504. doi:10.1111/jog.13228
- Beyazit F, Öztürk FH, Pek E, Ünsal MA. Evaluation of the hematologic system as a marker of subclinical inflammation in hyperemesis gravidarum: A case control study. *Ginekol Pol.* 2017;88(6):315-319. doi:10.5603/GP.a.2017.0059
- Yildirim M, Demir Cendek B, Desdicioglu R, Yavuz Avsar AF. The Existence of Continuous Systemic Inflammation in Pregnant Women with Hyperemesis Gravidarum. *Cyprus J Med Sci.* 2017;1(3):46-50. doi:10.5152/cjms.2016.167
- Çintesun E, Akar S, Gul A, Nur F, Çintesun I, Sahin G. Subclinical inflammation markers in hyperemesis gravidarum and ketonuria : A case – control study. *J Lab Physicians.* 2019;11(2):149-153. doi:10.4103/JLP.JLP
- Garshasbi A, Ghazanfari T, Zayeri F, Kamali M. Maternal serum levels of interleukin-6 and β -hCG in women with hyperemesis gravidarum in the first trimester of pregnancy. *J Basic Clin Pathophysiol.* 2017;5(1):13-18. doi:10.22070/jbcp.2017.1953.1069
- Tunc SY, Agacayak E, Budak S, et al. Serum levels of neopterin, inflammatory markers and oxidative stress indicators in hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(6):618-624. doi:10.1111/jog.12949
- Yılmaz S, Akdağ Cırık D, Demirtaş C, Timur H, Şahin A, Danışman N, et al. Do vitamin D and high-sensitivity-C reactive protein levels differ in patients with hyperemesis gravidarum? A preliminary study. *J Turkish Soc Obstet Gynecol.* 2016;13(3):123–126.
- Ryan Wessells K, Peerson JM, Brown KH. Within-individual differences in plasma ferritin, retinol-binding protein, and zinc concentrations in relation to inflammation observed during a short-term longitudinal study are similar to between-individual differences observed cross-sectionally. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(5):1484-1492. doi:10.1093/ajcn/nqz014
- Namaste SM, Aaron GJ, Varadhan R, Peerson JM, Suchdev PS. Methodologic approach for the Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. *Am J Clin Nutr.* 2017;106:333S-347S. doi:10.3945/ajcn.116.142273
- Panagiotakos DB, Pitsavos C. Socio-economic status in relation to risk factors associated with cardiovascular disease, in healthy individuals from the ATTICA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005;12(1):68-74.
- Naess A, Nilssen SS, Mo R, Eide GE, Sjørusen H. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever. *Infection.* 2017;45(3):299-307. doi:10.1007/s15010-016-0972-1
- Conrad K, Wu P, Sieper J, Syrbe U. In vivo pre-activation of monocytes in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):1-12. doi:10.1186/s13075-015-0694-2
- Xiang J, Zhou L, Li X, et al. Preoperative monocyte-to-lymphocyte ratio in peripheral blood predicts stages, metastasis, and histological grades in patients with ovarian cancer. *Transl Oncol.* 2017;10(1):33-39. doi:10.1016/j.tranon.2016.10.006
- Wang W, Wang LF, Liu YY, Yang F, Zhu L, Zhang XH. Value of the ratio of monocytes to lymphocytes for monitoring tuberculosis therapy. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2019;2019:1-5. doi:10.1155/2019/3270393
- Gao K, Zhu W, Liu W, et al. Diagnostic value of the blood monocyte–lymphocyte ratio in knee osteoarthritis. *J Int Med Res.* 2019;47(9):4413-4421. doi:10.1177/0300060519860686
- Chen H, Li M, Liu L, Dang X, Zhu D, Tian G. Monocyte/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(26):e16267. doi:10.1097/MD.00000000000016267
- Ismail SK, Kenny L. Review on hyperemesis gravidarum. *Best Practice Res.* 2007;21(5):755-769. doi:10.1016/j.bpg.2007.05.008
- Michael O, Stephanie O. Hyperemesis gravidarum – a serious issue during pregnancy : in-depth clinical review

- and treatment modalities. *MOJ Womens Helath.* 2015;1(2):38-47. doi:10.15406/mojwh.2015.01.00010
30. Buyukkayaci N, Oguzhan D. Hyperemesis gravidarum affects maternal sanity , thyroid hormones and fetal health : a prospective case control study. *Matern Med.* 2015;292(2):307-312. doi:10.1007/s00404-015-3632-2
31. Agmon N, Sade S, Pariente G, Rotem R, Weintraub AY. Hyperemesis gravidarum and adverse pregnancy outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(2):347-353. doi:10.1007/s00404-019-05192-y