

BÖLÜM 20

HİPEREMEZİS GRAVİDARUM

Çağrı Safa BUYURGAN ¹

Halil Oktay USLUER ²

GİRİŞ

Tıp tarihinde 19. yüzyıldan bu yana “gebeliğin zararlı kusması” olarak anılmaya başlanan hiperemesis gravidarum (HG); hamilelik sırasında kilo ve sıvı kaybına yol açan, ketonüri ve/veya ketonemi ile sonuçlanan inatçı kusma anlamına gelir. Kadınların ve ailelerinin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir ve ne yazık ki tedavisi çok zor olabilir(1–3).

EPİDEMİYOLOJİ

Gebelikte bulantı ve kusma oldukça yaygındır ve bu semptomlar gebeliklerin %90'ına varan oranda bildirilmiştir (4). Araştırmalar, gebelerin yaklaşık yüzde 27 ila 30'unun sadece mide bulantısı yaşadığını, tüm gebeliklerin ise yüzde 28 ila 52'sinde kusmanın görülebileceğini göstermiştir (5). Hiperemesis gravidarum insidansı, literatürde farklı kaynaklara bağlı olarak yüzde 0,3 ila 3 arasında değişmektedir (4).

ABD'de gebeliğin ilk yarısındaki hastaneye yatışların en yaygın birinci, gebeliğin tamamı incelendiğinde ise en yaygın ikinci sebebidir (6).

ETİYOLOJİ

Hiperemesis gravidarumun etiyolojisi büyük ölçüde bilinmemektedir. Bununla birlikte, hamilelik sırasında hiperemesis gelişimi ile ilişkili risk faktörleri vardır. Bir molar veya çoğul gebelik ortamında artan plasenta kütlesi, daha yüksek hiperemesis gravidarum riski ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak; östrojen içeren ilaçların tüketimi, migren öyküsü nedeniyle hamilelik dışında mide bulantısı ve kusma yaşayan kadınların hamilelik sırasında bulantı ve kusma yaşama riski daha yüksektir. Bazı araştırmalar birinci derece akrabalarında hiperemesis gravidarum öyküsü

¹ Öğr. Gör. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp AD., cagribuyurgan88@yahoo.com.tr

² Arş. Gör. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp AD., hoktayusluer@gmail.com

olan kadınlarda hiperemezis riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir⁷.

Koruyucu faktörler, gebeliğin altı haftasından önce multivitamin kullanımı ve annenin sigara içmesi olarak saptanmıştır (7).

PATOFİZYOLOJİ

Hiperemezis gravidarumun kesin nedeni bilinmemektedir. Bununla birlikte, bu hastalık sürecinin gelişimine katkıda bulunabileceğine dair hormon değişiklikleri ve predispozan genetik etkiler gibi birkaç teori vardır:

1. Hormon Değişiklikleri

İnsan koryonik gonadotropin (hCG) seviyeleri, hiperemezis semptomlarının tipik başlangıcına denk gelen ilk trimesterde zirve yapar. Bazı araştırmalar, daha yüksek hCG konsantrasyonları ile hiperemezis arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (8).

Östrojenin gebelikte mide bulantısı ve kusmaya da katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Estradiol seviyeleri hamileliğin erken döneminde yükselir ve daha sonra azalır, hamilelikteki bulantı ve kusmanın tipik seyrini yansıtır. Ayrıca bulantı ve kusma östrojen içeren ilaçların bilinen yan etkileridir. Östrojen seviyesi arttıkça kusma insidansı da artar (9).

2. Gastrointestinal Sistemdeki Değişiklikler

Birçok çalışma hiperemezis gravidarumlu hastalarda *Helicobacter Pylori* ile artmış bir enfeksiyon oranını göstermektedir. *H. Pylori* tedavisi için teratojenik olmayan bir rejimin, hiperemezis hastalarında kusmayı azalttığı gösterilmiştir (10).

Alt yemek borusu sfinkterinin gebelikte östrojen ve progesterondaki yükselmeler nedeniyle gevşediği bilinmektedir. Bu, gebelikte gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) semptomlarının görülme sıklığının artmasına neden olur ve mide bulantısı da GÖRH'nin bir semptomu olarak ortaya çıkabilir (11).

3. Genetik

Ailesinde hiperemezis gravidarum yaşayan kadınlarda hiperemezis gravidarum riskinin arttığı gösterilmiştir.

GDF15 ve IGFBP7 isimli genler potansiyel olarak hiperemezis gravidarum gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (12).

ÖYKÜ VE FİZİK MUAYENE

Şüpheli veya doğrulanmış hiperemezis gravidarumlu kadınlarda alınan dikkatli öykü; gebelik durumunu, tahmini gebelik yaşını, önceki gebeliklerde komplikas-

yon öyküsünü, bulantı ve kusmanın sıklığını ve şiddetini, semptomlarını tedavi etmek için yapılan tüm müdahaleleri ve bunların sonuçlarını öğrenmeyi amaçlamalıdır.

Fizik muayene kan basıncı, kalp atım hızı, mukoz membran kuruluğu, kapiller dolum, cilt turgoru ve fetal kalp atım hızı (gebelik yaşına bağlı olarak) dahil olmak üzere vasküler durum incelemesini içermelidir. Önceki ve gelecekteki ağırlıklarla karşılaştırmak için hasta ağırlığı ölçülmelidir. Belirtilmişse, palpasyonla hassasiyet olup olmadığını belirlemek için karın muayenesi ve pelvik muayene yapılmalıdır.

DEĞERLENDİRME

Hiperemesis gravidarum tanısı için kabul edilmiş tek bir tanım yoktur; klinik bir tanıdır. Teşhis kriterleri, ciddi dehidratasyona neden olan kusmayı (ketonüri veya elektrolit anormallikleri ile seyreden) ve kilo kaybını (bunun için en sık belirtilen belirteç, hastanın gebelik öncesi ağırlığının en az yüzde beşinin kaybıdır) içerir. Hiperemesis gravidarumun net bir tanımı olmaması nedeniyle semptomların şiddetini daha iyi değerlendirmek için PUQE-24 skoru (Tablo 1) ve Rhodes indeksi kullanılabilir.

Tablo 1: PUQE-24 Skorlama Sistemi				
PUQE-24 Skorlama Sistemi (parantez içi puan)(10)				
1. Son 24 saatte, ne kadar uzun süre mide bulantısı veya rahatsızlık hissettiniz?				
Hiç(1)	1 saatten az(2)	2-3 saat(3)	4-6 saat(4)	6 saatten fazla(5)
2. Son 24 saatte hiç kustunuz mu?				
Kusmadım(1)	1-2 kez(2)	3-4 kez(3)	5-6 kez(4)	7 veya daha fazla kez(5)
3. Son 24 saat içinde kaç kez kusma olmadan öğürdünüz?				
Hiç(1)	1-2 kez(2)	3-4 kez(3)	5-6 kez(4)	7 veya daha fazla kez(5)

3 soru için toplam skor: Hafif <7; Orta 7-12; Ciddi >12

PUQE skoru <12 ve oral alımı yeterli görünen, dehidratasyon bulgusu olmayan hastalarda tanı için ek tetkike gerek yoktur. Beslenme teşvik edilerek oral antiemetikler, gastroözefagial reflü semptomları varsa oral antiasitler başlanabilir. Oral tedaviden fayda göreceği düşünülen hastalar aile hekimi/anne bakım sağlayıcısı takibi önerilerek taburcu edilebilir. Taburculuğunda antiemetik, antiasit ve multivitamin takviyesi başlanmalıdır (10).

PUQE skoru >12 veya dehidratasyon bulguları ve oral alım bozukluğu olan hastalarda serum elektrolitleri değerlendirilmeli ve obstetrik ultrason yapılmalıdır. IV sıvı, antiemetik ve antiasitler uygulanmalıdır. 4 saat geçmesine rağmen hala oral alım sağlanamadıysa, hastanın eşlik eden önemli komorbid hastalıkları varsa veya yakın takip gerekiyorsa yatış gerekebilir (10).

Değerlendirme, tam kan sayımı ve elektrolit değerlendirmesine ek olarak ketonüriyi saptamak için idrar tahlilini içermelidir. Hemoglobın veya hematokritte bir yükselme, dehidratasyon ortamındaki hemokonsantrasyona bağlı olabilir. Belirgin dehidratasyon azalmış glomerüler filtrasyona bağlı serum kreatinin ve kan üre nitrojeninde artışa yol açarak akut böbrek hasarına neden olabilir. Serum potasyum, kalsiyum, magnezyum, sodyum ve bikarbonat düzeyleri uzun süreli kusma ataklarından ve oral sıvı alımının azalmasından etkilenebilir. Alternatif tanıları değerlendirmek için tiroid testleri, lipaz ve karaciğer fonksiyon testi de istenebilir.

TEDAVİ VE YÖNETİM

Koruyucu tedavi, hastanın doğum öncesi vitaminlerini sadece folik asit takviyesine çevirmek, gerektiğinde zencefil takviyesi (günde 4 kez 250 mg oral) kullanmak ve akupunktur bilekliği uygulamak gibi farmakolojik olmayan müdahalelerle başlanmalıdır (13). Semptomu olan hastalarda başlangıç tedavi IV sıvılarla rehidratasyon ve antiemetikler olup, oral hidrasyonun sağlandığı görülmelidir. Uzman görüşü IV sıvılara dekstroz ve vitamin eklenmesini, Wernicke ensefalopatisinin progresyonunu önlemek için dekstroz öncesi tiamin verilmesini desteklemektedir. Semptomları devam eden hastada, birinci basamak farmakolojik tedavi B6 vitamini (piridoksin-gebelik kategorisi A) ve doksilamin (gebelik kategorisi A) kombinasyonunu içermelidir. ACOG (Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Cemiyeti) tarafından onaylanan üç doz rejimi; günde üç veya dört kez 12.5 mg doksilamin ile oral olarak 10 ila 25 mg piridoksin veya günde 4 defaya kadar 10 mg piridoksin ve 10 mg doksilamin veya günde 4 defaya kadar 20 mg piridoksin ve günde 2 defaya kadar 20 mg doksilamindir.

İkinci basamak ilaçlar, oral olarak her 4 ila 6 saatte bir 25 ila 50 mg dimenhidrinat, oral olarak her 4 ila 6 saatte bir 25 ila 50 mg difenhidramin, rektal olarak her 12 saatte bir 25 mg proklorperazin veya oral veya rektal olarak her 4 ila 6 saatte bir 12.5 ila 25 mg prometazin gibi antihistaminikler ve dopamin antagonistlerini içerir.

Hasta dehidratasyon belirtileri göstermeden semptomatik olmaya devam ederse, oral metoklopramid, ondansetron veya prometazin verilebilir. Dehidratasyon

varlığı durumunda; intravenöz metoklopramid, ondansetron veya promethazine ek olarak intravenöz sıvı bolusları veya sürekli normal salin infüzyonları verilmelidir. Elektrolitler gerektiği gibi düzeltilmelidir (11).

Şiddetli ve dirençli hiperemezis gravidarum vakaları, intravenöz veya intramüsküler 25 ila 50 mg klorpromazin veya 8 saatte bir 16 mg metilprednizolona yanıt verebilir (14). Hastanın bulantı ve kusması kontrol altına alınmadan oral alımı sağlanmamalıdır.

AYIRICI TANI

Hiperemezis gravidarum tanısı klinikdir ve büyük ölçüde bir dışlama tanısıdır. Kusma etyolojisinde altta yatan başka bir patoloji olmamasına dikkat edilmelidir. Belirgin abdominal hassasiyet, pelvik hassasiyet veya vajinal kanama varlığında alternatif tanılar için inceleme yapılmalıdır. Hiperemezis gravidarum kliniğinde karın ağrısı olması olağan dışıdır ve hasta ayırıcı tanılar açısından değerlendirilmelidir.

Benzer semptomlara sahip hastalar için potansiyel ayırıcı tanı listesi oldukça kapsamlıdır. Öncelikle düşünülmesi gerekenler Tablo 2’de özetlenmiştir (15).

Gastrointestinal Durumlar <ul style="list-style-type: none">• Gastroenterit• Gastroparezi• Akalazya• Safra yolu hastalığı• Hepatit• İleus/subileus• Peptik ülser hastalığı• Pankreatit• Apendisit	Metabolik Durumlar <ul style="list-style-type: none">• Diyabetik ketoasidoz• Porfiriya• Addison hastalığı• Hipertiroidizm• Hiperparatiroidizm Nörolojik Bozukluklar <ul style="list-style-type: none">• Psödötümör serebri• Vestibüler lezyonlar• Migrenöz baş ağrıları• Merkezi sinir sistemi tümörleri• Lenfositik hipofizit İlaç toksisitesi veya intoleransı <p>Psikojenik Durumlar Hamilelikle ilgili durumlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Gebeliğin akut yağlı karaciğeri• Preeklampsi
Genitoüriner Durumlar <ul style="list-style-type: none">• Piyelonefrit• Üremi• Over torsiyonu• Böbrek taşı• Dejenere uterin leiomyom	

Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTD) ve çoğul gebelikleri olan kadınların, gebeliğin ilk üç ayında şiddetli bulantı ve kusma ile de başvurabilecekleri için değerlendirilmesi önem taşır. Değerlendirmeye çoğu durumda tanıyı doğrulayacak bir obstetrik ultrason taraması ile başlanabilir. Karın ağrısı, senkop veya vajinal kanama ile başvurma olasılığı daha yüksek olan ve yine obstetrik ultrason ile beta-hCG seviyesi ile değerlendirilebilen ektopik gebelik atlanmamalıdır.

Preeklampsi, HELLP (hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombotikler) ve gebeliğin akut yağlı karaciğeri tipik olarak gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinin sonlarında kendini gösterir.

Gebelik sırasında bulantı ve kusmanın obstetrik olmayan nedenleri ile de karşılaşılabılır; akut batın tablosu olan hastalarda ayırıcı tanı açısından MRG (manyetik rezonans görüntüleme) faydalı olabilir.

Ayrıca koagülasyon riski artan gebelerin ayırıcı tanısında iskemik/trombotik hastalıklar da düşünölmelidir.

PROGNOZ

Hamilelikte mide bulantısı ve kusma sık göröölür. Semptomlar genellikle gebeliğin 9. haftasından önce başlar ve semptomların çoğu gebeliğin 20. haftasında düzelir. Hiperemesis gravidarumlu hastaların yaklaşık % 10'u hamilelik boyunca semptomatik olabilir. Hastaların küçük bir kısmı (yaklaşık %3) üçüncü trimesterde kusmaya devam edebilir. Her gebelikte hiperemesis olasılığının artmadığını ve HG ile seyreden bir gebelikten sonraki gebeliğin farklı seyredebileceğini bilmek güven vericidir (16).

KOMPLİKASYONLAR

Hiperemesis gravidarum hem anneyi hem fetüsü etkilediğinden, komplikasyonlar tartışılırken hem anne hem de fetüs(ler) dikkate alınmalıdır.

1. Maternal Komplikasyonlar

Şiddetli hiperemesis vakaları uygun şekilde tedavi edilmezse, vitamin eksikliği ve dehidratasyona bağlı komplikasyonlar göröölabilir. B1 vitamini eksikliğinden kaynaklanan Wernicke ensefalopatisi tedavi edilmediğinde ölüme ve kalıcı sakatlığa yol açabilir (17). Ek olarak, şiddetli ve sık kusmaya bağlı özefagus rüptürü ve pnömotoraks gibi sekonder yaralanma vakaları da göröölabilir (18,19). Hipokalemi gibi elektrolit anormalliklerinin de önemli birer morbidite ve mortalite nedeni olabileceği unutulmamalıdır. Ek olarak, hiperemizi olan gebelerin hamilelik boyunca depresyon ve anksiyete oranları daha yüksek olabilir (20).

2. Fetal Komplikasyonlar

Yakın tarihli sistematik bir inceleme; hiperemesis gravidarumun düşük doğum ağırlıklı bir çocuk sahibi olma riskinde %42, gebelik yaşına göre küçük olma riskinde %28 ve erken doğum riskinde %32 artış ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, çalışmalar hiperemesis gravidarum ile perinatal veya neonatal mortalite arasında bir ilişki göstermemiştir. Vitamin K eksikliğine bağlı kanama diyatezi gelişebilir (21,22).

SONUÇ

Hiperemesis gravidarumu olan hastalarda; intravenöz sıvı ve antiemetiklere dirençli semptomların varlığı, ayaktan tedavi başarısızlığı, şiddetli dehidratasyon bulgularının olması veya elektrolit bozukluğu gelişmesi durumunda hastalar yatılarak tedavi edilmelidir. Hiperemesis gravidarumu olan hastaların yönetimi, hem anne hem de bebek açısından multidisipliner bir ekibi içermelidir.

Hiperemesis gravidarumlu hastalarda genel durumun bozulması durumunda, yoğun bakım ünitelerine erken sevk düşünülmelidir. Şiddetli ve/veya inatçı hiperemesis gravidarum ile başvuran hastaların yönetiminde yoğun bakım uzmanları ve kritik bakım ekibi üyeleri yer almalıdır.

KAYNAKLAR

1. Erick M, Cox JT, Mogensen KM. ACOG Practice Bulletin 189: Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018 May;131(5):935.
2. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Clin Obstet Gynecol.* 1998 Sep;41(3):597-605.
3. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Nausea and vomiting of pregnancy: what about quality of life? *BJOG.* 2008 Nov;115(12):1484-93.
4. Haas DM, O'Mathuna DP, Dowswell T: Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 9: CD007575, 2015.
5. Hinkle SN, Mumford SL, Grantz KL, Silver RM, Mitchell EM, Sjaarda LA, et al; Association of Nausea and Vomiting During Pregnancy With Pregnancy Loss *JAMA Intern Med.* 2016 Nov 01;176(11):1621-1627.
6. London V, Grube S, Sherer DM, Abulafia O. Hyperemesis Gravidarum: A Review of Recent Literature. *Pharmacology.* 2017;100(3-4):161-171.
7. Fejzo MS, Ingles SA, Wilson M, Wang W, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM. High prevalence of severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum among relatives of affected individuals. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Nov;141(1):13-7.
8. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Nov;75(5):1333-7.
9. Goldzieher JW, Moses LE, Averkin E, Scheel C, Taber BZ. A placebo-controlled double-blind crossover investigation of the side effects attributed to oral contraceptives. *Fertil Steril.* 1971 Sep;22(9):609-23.
10. Lowe SA, Steinweg KE. Review article: Management of hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy. *Emerg Med Australas.* 2022 Feb;34(1):9-15.
11. Jennings LK, Mahdy H. Hyperemesis Gravidarum. 2022 Sep 6. In: *StatPearls [Internet].* Tre-

sure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.

12. Fejzo MS, Sazonova OV, Sathirapongsasuti JF, Hallgrímsdóttir IB, Vacic V, MacGibbon KW, et al; Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum. *Nat Commun.* 2018 Mar 21;9(1):1178.
13. Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutr J.* 2014 Mar 19;13:20.
14. McParlin C, O'Donnell A, Robson SC, Beyer F, Moloney E, Bryant A, et al; Treatments for Hyperemesis Gravidarum and Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Systematic Review. *JAMA.* 2016 Oct 04;316(13):1392-1401.
15. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018 Jan;131(1):e15-e30.
16. Nurmi M, Rautava P, Gissler M, Vahlberg T, Polo-Kantola P. Recurrence patterns of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Nov;219(5):469.e1-469.e10.
17. Spruill SC, Kuller JA. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke's encephalopathy. *Obstet Gynecol.* 2002 May;99(5 Pt 2):875-7.
18. Liang SG, Ooka F, Santo A, Kaibara M. Pneumomediastinum following esophageal rupture associated with hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res.* 2002 Jun;28(3):172-5.
19. Garg R, Sanjay, Das V, Usman K, Rungta S, Prasad R. Spontaneous pneumothorax: an unusual complication of pregnancy--a case report and review of literature. *Ann Thorac Med.* 2008 Jul;3(3):104-5.
20. Mitchell-Jones N, Gallos I, Farren J, Tobias A, Bottomley C, Bourne T. Psychological morbidity associated with hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2017 Jan;124(1):20-30.
21. 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.* 2011 Oct;118(11):1302-13.
22. Vandraas KF, Vikanes AV, Vangen S, Magnus P, Støer NC, Grjibovski AM. Hyperemesis gravidarum and birth outcomes--a population-based cohort study of 2.2 million births in the Norwegian Birth Registry. *BJOG.* 2013 Dec;120(13):1654-60.