

HİPEREMESİS GRAVİDARUMUN GEBELERİN BESLENME DURUMLARI, VÜCUT AĞIRLIKLARI VE KAN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Gül KIZILTAN*, Efsun KARABUDAK*, Pırıl TUNCAY*,
Pınar MERAL*, Görkem TUNCAY**, Filiz AVŞAR**

ÖZET

Bu çalışma, hiperemesis gravidarumun gebelerin vücut ağırlıkları, beslenme durumları ile bazı kan biyokimyasal parametreleri üzerindeki etkilerini saptamak amacıyla yürütülmüştür. Çalışmaya 30 hiperemesis gravidarumlu (HG) gebe ile aynı gestasyonel yaşdaki 26 kontrol grubu (KG) gebe alınmıştır. HG gebelerin gebelik öncesi döneme göre vücut ağırlıklarında ortalama $4.02 \text{ kg} \pm 1.52$ (% 6.5) ağırlık kayıpları olduğu ve %20'sinin Beden Kitle İndeksinin (BKİ) 20 kg/m^2 'nin altında olduğu saptanmıştır. HG gebelerin en fazla sabahları (%23.5) kustukları ve şiddetli kusması (> 5 kez/gün) olanların sıklığının %83.3 olduğu belirlenmiştir. HG gebelerin çok düşük enerji aldıkları ve besin gruplarından yeterli miktarlarda tüketim yapmadıkları; enerji ve besin öğeleri alımı açısından günlük diyetle alınması önerilen miktarı (RDA) karşılamadıkları saptanmıştır. Hem HG ve KG gebelerin total yağ alımlarının yüksek olduğu (enerjinin > 30); vitamin, mineral ve total sıvı alımlarının KG gebelere göre daha az olduğu saptanmıştır. HG gebelerin hastanede ortalama kalış ve tedavi süreleri 8 ± 2 gün olarak belirlenmiştir. Hastaneye yattıkları ilk gün yapılan kan ve idrar analizlerinde, %36.7'sinde hiponatremi, %26.7'sinde hipokalemi geliştiği ve % 26.7'sinde amino transferaz (ALT) $> 40 \text{ U/L}$ olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, HG gebelerin serum albümin düzey ortalaması $< 3.5 \text{ g/dl}$ ($2.9 \pm 0.24 \text{ g/dl}$) olarak belirlenmiş ve HG gebelerin tümünde 80

mg/dL'nin üzerinde ketonüri olduğu gözlenmiştir. Tiroid fonksiyonları (TSH, fT3, fT4) açısından da iki grup arasında farkın olmadığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: hiperemesis gravidarum, beslenme durumu, vücut ağırlığı, kan biyokimyasal parametreler

ABSTRACT

The Effect Of Hyperemesis Gravidarum On Nutritional Status, Body Weight And Biochemical Parameters Of Pregnants

The aim of this study is to evaluate the effects of hyperemesis gravidarum on body weight, nutritional status and some biochemical parameters of pregnant. The sample of the study consisted of 30 pregnant with hyperemesis gravidarum (HG) and 26 pregnant as control group (CG) in the same gestational age. Compared with the prepregnancy period, average weight loss of HG was $4.02 \pm 1.52 \text{ kg}$ (6.5 % of reduction) and 20 % of the HG pregnant body mass index (BMI) was below 20 kg/m^2 . Mostly, HG vomited in the morning (23.5 %) and 83.3 % had severe vomiting (> 5 episodes/day). According to basic food groups, HG pregnant had insufficient food intakes. Besides, energy and nutrient intakes were below than the Recommended Dietary Allowances (RDA). Especially, energy intake of HG group was very low. However, dietary total fat intake was high and 30 % of the energy was provided from fat, in both groups. Also, dietary vitamin, mineral and fluid intakes were less in HG group as compared to CG. HG group hospitalized and treated nearly 8 ± 2 days. The first day of the hospitalization blood and urine samples

* Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ANKARA

** Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

were analyzed. Hyponatraemia (36.7 %), hypokalemia (26.7 %) and increased (>40U/L) amino transferase (ALT) levels (26.7 %) were determined in HG group. In addition, serum albumin levels of HG group were below 3.5 g/dl (2.9 ± 0.24 g/dl) and also ketouria (>80mg/dL) were assessed in all HG group. On the other hand, there was no significant difference between groups ($p > 0.05$) in thyroid hormones profile such as; TSH, fT3 and fT4.

Key words: hyperemesis gravidarum, nutritional status, body weight, biochemical parameters

GİRİŞ

Hiperemesis gravidarum (HG), gebelikteki aşırı kusma olarak tanımlanır. Gebelikte kusma ve bulantı (sabah hastalığı) çok yaygın olmasına karşın, hiperemesis gravidarum tüm gebelerin yaklaşık %0.2-1'ini etkilemektedir. Gebeliğin 4-8. haftasında başlayıp, 14-16. haftasına kadar devam eden bir süreci içerir. HG, bir hastalık olarak kabul edilmeyip, erken gebelik döneminde vücudun mide bulantısına karşı verdiği fizyolojik cevap olarak tanımlanmaktadır. Bu problem ilk kez 4000 yıl önce tanımlanmıştır ve Hipokrat da gebeliğin erken işareti olarak belirtmiştir. HG'nin klinik semptomları; malnütrisyonu bağlı ağırlık kaybı (en az %5), dehidratasyona bağlı asidozis, kusma nedeniyle alkalosis, hipokalemi, kas zayıflığı, elektrokardiyografik anomaliler, tetani ve psikolojik bozukluklardır. Daha ciddi durumlarda hayati tehlike oluşturabilecek komplikasyonlar; özefajial rupture, Wernicke's ensefalopati, retinal hemoraji, renal hasar, intrauterin büyüme geriliği ve fetal ölüm de gelişebilmektedir (1, 2).

Hiperemesis gravidarumun etiolojisi her ne kadar net olmasa da bazı teorilerden bahsedilmektedir: trofoblastik faktörler (human chorionic gonadotropin - hCG), hipertiroidizm, yüksek progesteron düzeyleri, nörotik ve psikosomatik komponentler ile genetik faktörler gibi (1, 3, 4). Yüksek östrojen ve östrodioller ile düşük prolaktin düzeylerinin, kusma ve bulantı etyolojisindeki rolleri üzerine kanıtlar da bulunmaktadır (5, 6).

Aynı zamanda, Helicobakter pilori enfeksiyonunun da hiperemesis gravidarum ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (7, 8-10).

Gelişmiş ülkelerde, gebelikte ciddi kusmalara bağlı maternal mortalitelerde önemli azalmalar olduğu ve Asya kökenli kadınlarda, Avrupalılara göre hiperemesis gravidarum şiddeti ve insidansının daha yüksek olduğu vurgulanmaktadır (11-13). Özellikle çalışan gebelerin yaklaşık yarısının bulantı ve kusma nedeniyle iş performanslarının azaldığı ve %25'inin de hiperemesis nedeniyle çalışmadıkları bildirilmektedir (7). Aynı zamanda, bulantı ve kusmanın daha ciddi boyutlarının, düzeltilemeyen yaşam kalitesine neden olduğu da vurgulanmaktadır (14).

Bu komplikasyonun düzeltilmesinde uygulanan en yaygın tedavi yöntemleri, intravenöz hidrasyon ve antiemetik ilaçların kullanımınıdır (15). Ancak bunun yanında, pridoksin (16,17), tiamin gibi vitamin suplemantasyonu ile daha geleneksel yöntem olarak zencefil de (tromboksan sentetaz inhibitörü, testosteron reseptör bağlayıcı) (18) kullanılmakta; daha ciddi durumlarda ise enteral-parenteral beslenme desteği verilmektedir (19, 20).

Bu çalışma, hiperemesis gravidarumun gebelerin beslenme durumları, vücut ağırlıkları ve biyokimyasal kan parametreleri üzerine etkilerini saptamak amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür.

ARAŞTIRMA YÖNTEMİ ve ARAÇLAR

Örneklem

Çalışmanın örneklemini, Ekim 2003 ile Ocak 2004 tarihleri arasında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne hiperemesis nedeniyle başvuran ve hastaneye yatırılan 30 hiperemesis gravidarum grubu (HG) gebeler ile benzer yaş ve gebelik haftasında olan, bulantı ve kusma ile ilgili şikayetleri olmayan 26 kontrol grubu (KG) gebeler oluşturmuştur.

Veri Toplama

Soru kağıdı:

HG ve KG gebelere ait genel özelliklerin saptanması için 40 soru içeren ve 3 bölümden oluşan

bir soru kağıdı uygulanmıştır. Soru kağıdının 1. bölümünde; gebelerin yaşı, gebelik öncesi ve gebelikteki vücut ağırlıkları, boy uzunlukları, eğitim durumları, meslekleri vb. bilgiler yer almıştır. 2. bölümünde; parite, gravida, daha önceki hiperemesis öyküsü, kusma sıklığı, başlama zamanı ve etkileyen faktörler sorgulanmıştır. Son bölümde de, gebelerin hiperemese bağlı komplikasyonları ve genel alışkanlıklarını saptamaya yönelik sorular yer almıştır.

Besin Tüketim Sıklığı ve 24 Saatlik Besin Tüketim Kayıtları:

HG ve KG gebelerin beslenme durumunu saptamak için 45 besin ve içecek maddesini içeren besin tüketim sıklığı formu ile 24 saatlik besin tüketim kayıtları alınmış ve günlük diyetle alınması önerilen miktarı (RDA) ile karşılaştırılmıştır (21).

Biyokimyasal Analizler:

HG gebelerin hastaneye yattıkları ilk gün, KG gebelerin ise, hastaneye başvurdukları gün kan ve idrar analizleri yapılmıştır. Kan elektrolitleri (sodyum, potasyum, klor), açlık kan şekeri, hemoglobin, hemotokrit düzeyleri ile, total protein, albümin, BUN, kreatinin ve alkalen fosfataz düzeyleri Hitachi Moduler P otomatik klinik kimyasal analizöründe Roche reaktifleri kul-

lanılarak; kan lipidlerinden (total kolesterol, trigliserit, düşük dansiteli lipoprotein, yüksek dansiteli lipoprotein) düzeyleri enzimatik kalorimetrik metodu ile test edilmiştir. Karaciğer enzim (AST, ALT) düzeyleri, tiroid hormonları (TSH, FT4, FT3) ve β -hCG düzeyleri de ELISA ile analiz edilmiştir.

Verilerin Analizi

HG ile KG arasındaki farklılıklar "independent samples-t test" ile % 95 güven aralığında $p < 0.05$ istatistiksel olarak önemli kabul edilerek test edilmiştir (22).

Bireylerin besin tüketim sıklıkları ile 24 saatlik besin tüketimleri de besin analiz programı olan "BEBİS" ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR ve TARTIŞMA

Tablo 1'de gebelerin genel özellikleri verilmiştir. Gebelerin yaş ortalaması ($\pm Sx$) HG gebelerde 24 ± 4.23 yıl, KG gebelerde ise 25 ± 3.54 yıldır. HG ve KG gebelerin gebelik öncesi BKİ ortalaması ($\pm Sx$) sırasıyla 23.1 ± 2.04 kg/m² ve 23.2 ± 2.72 kg/m² olduğu saptanmıştır. Her ne kadar Rochelson ve ark (23), yaptıkları retrospektif bir çalışmada, gebelik öncesinde düşük ideal ağırlığının hiperemesisin oluşumuna zemin hazırlayacağını vurgulamışlarsa da bu çalışmaya katılan HG gebelerin sadece % 6.7'sinin gebelik öncesi

Tablo 1: Gebelerin Genel Özellikleri

Özellikler	Hiperemesis Grubu (n=30)		Kontrol Grubu (n=26)	
	X	Sx	X	Sx
Yaş (yıl)	24	4.23	25	3.54
Vücut ağırlığı (kg)	57.5 ^a	6.21	67.6 ^a	9.04
BKİ (kg/m ²)	21.6 ^b	2.11	24.8 ^b	2.41
Gebelik öncesi ağırlık (kg)	61.5	6.4	63.3	8.91
Gebelik öncesi BKİ(kg/m ²)	23.1	2.04	23.2	2.72
Gebelik Öncesine Göre Vücut ağırlık değişimi (kg)	-4.02 ^c	1.52	2.28 ^c	0.95
	Median(min-max)		Median(min-max)	
Gebelik haftası	8 (5-11)		6.5 (4-8)	
Gravida sayısı	2 (1-4)		2 (1-6)	
Parite sayısı	1 (1-3)		1 (1-2)	

^{a-c} Her bir satırda aynı harfle gösterilen ortalamalar arasındaki fark önemlidir ($p < 0.05$)

Tablo 2: Gebelerin Gebelik Öncesi ve Gebelikteki BKİ (kg/m²) Değerlerine Göre Dağılımı

BKİ	BKİ (kg/m ²)					
	<20		≥20-25≤		>25	
	n	%	n	%	n	%
HG	6	20	22	73.3	2	6.7
KG	1	3.8	11	42.3	14	53.9
GÖBKİ*						
HG	3	6.7	24	86.6	3	6.7
KG	3	11.5	18	69.2	5	19.3

*GÖBKİ : Gebelik öncesi beden kitle indeksi

Tablo 3: HG Gebelerin Kusma Durumları ve Sayılarına Göre Dağılımı

Kusma Durumu	n	%
Sabah	30	23.5
Yemekten önce	29	22.6
Yemekten sonra	24	18.8
Yemek kokusu duyunca	29	22.6
Gece yatarken	16	12.5
Kusma sayısı (kez/gün)	n	%
2-5 (orta)	5	16.7
>5 (şiddetli)	25	83.3

BKİ'lerinin 20kg/m² 'nin altında olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

Gebelikteki BKİ ortalamaları ($\pm S_x$) ise, HG gebeler için 21.6 ± 2.11 kg/m², KG gebeler içinse 24.8 ± 2.41 kg/m² olarak hesaplanmıştır. Ortalama 8. gebelik haftasında HG tanısı konulan gebelerin ortalama ağırlık kayıpları 4.02 kg (% 6.5) olarak belirlenmiş ve %20.0'sinin BKİ'lerinin 20kg/m²'nin altında olduğu saptanmıştır. Gross ve ark. (24), hiperemesis gravidarum nedeniyle gebenin gebelik öncesine göre % 5 ve üzerinde ağırlık kayıpları söz konusu olduğunda, bebek doğum ağırlığının önemli derecede düşük olabileceğini ve büyüme geriliğinin de gelişebileceğini vurgulamışlardır.

Çalışmada, HG gebelerin %14.3'ünün annesinde, %25'inin de daha önceki gebeliklerinde hiperemesis öyküsü belirlenmiştir. Önceki gebelikte yaşanan hiperemesisin aynı patofizyolojik mekanizmayı kullanarak tekrar edebileceği gibi, tamamen somatizasyondan kaynaklanan bir psikolojik mekanizmanın ürünü de olabileceği iddia edilmektedir (6).

HG gebelerin bulantı ve kusma ile ilgili şikayetlerinin genellikle (sırasıyla % 58.6, % 43.3) 5. gebelik haftasında ortaya çıktığı bildirilmiştir. Gebelerin gün içerisinde en fazla (% 23.5) sabah, en az (%12.5) da gece saatlerinde kustukları; ortalama kusma sayısının ($\pm S_x$) 7.7 ± 2.85 kez olduğu ve % 83.3'ünün de >5 kez/gün kustuğu saptanmıştır (Tablo 3). Gebelerin % 96.7'sinde kusma ile beraber mide bulantısının da olduğu belirlenmiştir. Jarnfelt-Samsioe ve ark (25), da yaptıkları çalışmada gebelerin % 50'sinin sabah saatlerinde, % 7'sinin de geceleri bulantılarının ve kusmalarının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (1). Sabah saatlerinde bulantı-kusmanın yoğunlaşması, hiperemesis etiyolojisinden de sorumlu tutulan hormonların bir kısmının

HG gebelerin bulantı ve kusma ile ilgili şikayetlerinin genellikle (sırasıyla % 58.6, % 43.3) 5. gebelik haftasında ortaya çıktığı bildirilmiştir. Gebelerin gün içerisinde en fazla (% 23.5) sabah, en az (%12.5) da gece saatlerinde kustukları; ortalama kusma sayısının ($\pm S_x$) 7.7 ± 2.85 kez olduğu ve % 83.3'ünün de >5 kez/gün kustuğu saptanmıştır (Tablo 3). Gebelerin % 96.7'sinde kusma ile beraber mide bulantısının da olduğu belirlenmiştir. Jarnfelt-Samsioe ve ark (25), da yaptıkları çalışmada gebelerin % 50'sinin sabah saatlerinde, % 7'sinin de geceleri bulantılarının ve kusmalarının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (1). Sabah saatlerinde bulantı-kusmanın yoğunlaşması, hiperemesis etiyolojisinden de sorumlu tutulan hormonların bir kısmının

Tablo 4: HG ve KG Gebelerin Sağlık Şikayetlerine Göre Dağılımı

Şikayetler	Hiperemesis Grubu (n=30)		Kontrol Grubu (n=26)	
	n	%	n	%
Yorgunluk	26	86.7	18	69.2
Anlamada güçlük	16	53.3	9	34.6
Öfke	4	13.3	9	34.6
Şişkinlik	9	30	9	34.6
Mide yanması	23	76.7	13	50
İştahsızlık	19	63.3	1	13.3
Uykusuzluk	7	23.3	5	19.2
Tat/koku duyusunda değişiklik	28	93.3	9	34.6

Tablo 5: HG ile KG Gebelerin Günlük Tükettikleri Besin Miktarı (g/gün)

BESİN GRUPLARI	Hiperemesis Grubu (n=30)		Kontrol Grubu (n=26)		t değeri
	\bar{X}	Sx	\bar{X}	Sx	
Et ve ürünleri	12	12.5	89	110.4	4.414*
Yumurta	3	9.4	24	28.6	4.118*
Süt ve türevleri	157	115.9	397	236.6	4.922*
Ekmekek ve tahıllar	78	41.6	203	88.6	6.925*
Sebze	41	68.3	300	177.5	7.387*
Meyve	47	71.5	182	247.7	2.866*
Katı ve sıvı yağ	6	7.1	43	49.5	4.074*
Şeker ve tatlılar	6	11.9	32	26.1	4.900*

* $p < 0.05$

diürinal varyasyonu ile ilişkili olabilmektedir (3). Ayrıca, HG gebelerin tat/koku duyularında değişikliklerin olduğu, kendilerini yorgun hissettikleri ve mide yanması gibi şikayetlerinin bulunduğu belirlenmiştir (Tablo 3).

Oral besin alımının oldukça kısıtlandığı ve bazen hiç olmadığı bir durum olan hiperemesis gravidarum nedeniyle, HG gebelerden yalnızca 14'ünün oral yolla beslenebildikleri saptanmıştır. Bu hastaların %43'ü kraker /gofreti, %22'si ekmeği, %21'i şeker/bal/pekmezi ve %14'ü de leblebi tüketmeyi tercih ettiklerini belirtmişlerdir. Çalışmada, HG gebelerin ağırlıklı olarak besin tüketim tercihlerinin karbonhidrattan zengin besinler yönünde olduğu görülmektedir. Oysaki çalışmalar. gebelik bulantı kusmasında, proteinden zengin yiyecek-içecek alımının bulantıyı ve gastrik disritmiyi azalttığı yönündedir. Ayrıca, sıvı gıdaların, katı gıdalara kıyasla. disritmik aktiviteyi daha fazla düzenleyebildiği belirtilmektedir (26-28).

HG ile KG gebelerin günlük tükettikleri besinlerin miktarları Tablo 5'de verilmiştir. HG gebelerin besin alım ortalamalarının (Sx) KG grubuna göre oldukça düşük olduğu saptanmış ve aradaki fark tüm besin grupları için istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$).

Özellikle HG gebelerin meyve ve sebze gibi posa içeriği yüksek olan besinlerin tüketiminden kaçındığı; iyi kalite protein olan yumurta ve peynirin tüketimlerini de kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde ($p < 0.05$) az aldıkları saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada, gebelik bulantı kusmasının et, balık, kümes hayvanları ve yumurtanın tüketildiği yerlerde daha yaygın olduğu yönündedir (29). Bu çalışmada da HG gebelerin gebelik öncesi dönemde et grubundan tükettikleri besinlerin miktarı KG gebelere göre istatistiksel açıdan önemsiz olmasına rağmen daha yüksek olarak belirlenmiştir. Yiyeceklerle alınan yağ miktarlarına bakıldığında da, gastrik boşalmayı geciktiren sıvı ve katı yağ tüketimlerinde anlamlı ölçüde yetersizlik söz konusudur ($p < 0.05$).

Her iki grubun enerji ve besin öğeleri alımları Tablo 6'da gösterilmektedir. KG gebelerin enerji alımları 2058 kkal/gün iken, HG gebelerin enerji alım ortalaması 590 kkal/gün olarak belirlenmiş ve RDA önerilerinin ancak %31'ini karşıladığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda ciddi HG sonucunda açlıkta görülen benzer metabolik durumların ortaya çıktığı bildirilmiştir. Metabolizmanın. besinle alım düzeyi durma noktasına gelen besin öğelerini kompanse edebilmek için. vücut yağ ve kas dokularında lipolizisi indükleyerek serbest yağ asitleri ile plazmayı desteklediği. sonuçta uzun süreli düşük ve çok düşük enerjili diyetlerin tüketilmesinin karaciğer glikojeninde azalma, kas kaybı, bazal metabolik hızda azalma ve ağırlık kaybıyla, yağ asit mobilizasyonu ve ketozisi oluşturduğu belirtilmiştir (30, 31). Nitekim çalışmaya katılan HG gebelerin tümünde 80mg'ın üzerinde ketonüri tespit edilmiştir.

KG gebelerin, enerji alımlarının yeterli olmasına

Tablo 6: HG ve KG Gebelerin Günlük Diyetle Aldıkları Enerji ve Besin Öğeleri Miktarı

ENERJİ ve BESİN ÖGELERİ	Hiperemesis Grubu (n=30)		Kontrol Grubu (n=26)		t değeri		
	\bar{x}	$\pm S\bar{x}$	RDA %	\bar{x}		$\pm S\bar{x}$	RDA %
Enerji (kcal)	590	± 198	31	2058	± 696	102	11.064*
Protein (g)	19.7	± 6.5	31	65.7	± 29.3	89	8.369*
Protein (enerji %)	14.1	± 3.1		13.2	± 3.4		1.012
Protein (g/kg)	0.34	± 0.11	31	0.98	± 0.43	89	7.782*
Yağ (g)	22.4	± 9.7	35	89.8	± 53.2	134	6.823*
Yağ (enerji %)	34.9	± 13.1		37.4	± 10.9		0.740
Kolesterol (mg)	63.5	± 45.7	21	204.9	± 147.8	68	4.978*
Karbonhidrat (g)	75.2	± 31.6	43	241.4	± 77.2	137	10.809*
Karbonhidrat (enerji %)	51.2	± 12.6		49.5	± 10.5		0.547
Posa (g)	6.3	± 4.3	23	26.1	± 10.9	93	9.104*

* $p < 0.05$

karşın protein (0.98g/kg) ve posa alımlarının yetersiz (RDA'nın %93'ü), yağ tüketimlerinin ise yüksek (toplam enerjinin %37.4'ü) olduğu belirlenmiştir. HG gebelerin ise, yetersiz enerji alımıyla beraber, protein (0.34g / kg), karbonhidrat (RDA'nın %43'ü) ve posa (RDA'nın %23'ü) alımlarının yetersiz olduğu saptanmıştır. HG gebelerde enerjinin toplam yağdan gelen yüzdesi her ne kadar %34.9 ile yeterli gibi görünse de tüketilen miktarın yetersiz olduğu

açıktır. Yapılan çalışmalarda, gebelik süresince diyetle karbonhidrat sınırlamalarının annede protein ve enerji yeterli alınsa bile, fetusta beyin gelişimi, glikojen düzeyleri ve nörotransmitter sentezi üzerine olumsuz etki yaptığı saptanmıştır. Ayrıca yetersiz protein alımının gebede ödem gelişmesine neden olduğu bildirilmiştir (32).

Sıvı tüketimi açısından, HG gebelerin KG gebelere kıyasla kısıtlama yaptıkları gözlenmiştir

Tablo 7: HG ve KG Gebelerin Günlük Diyetle Aldıkları Vitamin ve Mineral Miktarı

VİTAMİN ve MİNERAL	Hiperemesis Grubu (n=30)		Kontrol Grubu (n=26)		t değeri		
	\bar{x}	$\pm S\bar{x}$	RDA %	\bar{x}		$\pm S\bar{x}$	RDA %
Vitamin A (mcg)	370	± 487	48	1214	± 1001	158	4.095*
Vitamin E (mg)	4	± 3.6	27	25	± 29	169	3.900*
Vitamin B1 (mg)	0.25	± 0.02	18	0.98	± 0.41	70	9.475*
Vitamin B2 (mg)	0.50	± 0.29	36	1.36	± 0.55	97	8.006*
Niasin (mg)	2.5	± 1.49	14	10.3	± 5.51	57	7.400*
Vitamin B6 (mg)	0.39	± 0.19	21	1.35	± 0.47	71	10.224*
Vitamin B12(mcg)	0.54	± 0.63	21	2.33	± 2.24	90	4.174*
Folat (mcg)	91.9	± 42.48	15	373.9	± 139.72	62.3	10.517*
Vitamin C (mg)	25	± 23.6	29	165	± 114	194	6.533*
Kalsiyum (mg)	313	± 166	31	701	± 280	70	6.381*
Fosfor (mg)	371	± 141	53	1119	± 444	159	8.723*
Demir (mg)	3.3	± 2.3	12	15.5	± 11	93	5.886*
Çinko (mg)	2.8	± 1.1	25	10.2	± 6.1	54	6.602*

* $p < 0.05$

(sırasıyla, 801mL, 5241mL; $p<0.05$). Gebelikte yeterli sıvı alımı, genişlemiş ekstrasellüler alan, fetusun ihtiyacını karşılamak ve amniotik sıvı için gereklidir (33). Bu nedenle, çalışmadaki HG gebelere hastanede yattıkları sürece oral ve intravenöz rehidrayon tedavisi uygulanmıştır.

Tablo 7'de HG ve KG gebelerin diyetle aldıkları vitamin ve mineral miktarları gösterilmektedir. Kontrol grubu gebelerin diyetle RDA önerilerine yakın ya da üzerinde bir alım yaptıkları, ancak HG gebelerin vitamin ve mineral alımlarının tümünde bir yetersizlik olduğu saptanmıştır. Gebelik süresince, özellikle vitamin ve mineral alımı açısından yeterli beslenme, fetusta mental gelişim ve fizyolojik gelişim açısından önemlidir. Bu süreçte yetersiz beslenen gebelerin ölü doğum, prematüre ve konjenital bozuklukları olan bebek doğurma riskinin daha fazla olduğu bildirilmektedir (23).

HG gebelerin diyetle A vitamini alımları, KG gebelere göre anlamlı ölçüde düşüktür ($p<0.05$) ve RDA'nın ancak % 48'ini karşılayabildikleri saptanmıştır. KG gebeler ise, RDA'nın %158'ini karşılamaktadır. Gebelikte A vitamini yetersiz alımı, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler, mikrosefali ve görme kusurlarının oluşmasına neden olmaktadır.

HG gebelerin C vitamini tüketimlerinin de KG grubuna göre de istatistiksel açıdan anlamlı oranda düşük olduğu belirlenmiş ($p<0.05$) ve RDA'nın ancak %29'unu karşılayabildikleri saptanmıştır. C vitamini tüketimindeki yetersizlik de, hem olmayan demirin intestinal emilimini azalttığı gibi oksidasyonlarına karşı oluşan serbest radikallerin oluşumunun da anlamlı ölçüde artmasına neden olmaktadır (24).

Birçok enzim ve bağışıklık sisteminde görevi olan pridoksinin mide bulantısını giderici etkisi ilk kez 1940'larda çalışılmış ve iki randomize çalışma yapılmıştır. Sahakian ve ark (16) her 8 saatte bir 25mg pridoksin verilmesinin mide bulantısını azaltma yönünde hiçbir etkisini saptayamazken, Vutyavanich ve ark (17) ise, günde 30 mg verilmesinin mide bulantısında önemli bir azalma, ancak kusma açısından önemsiz bir aza-

alışa neden olduğunu saptamışlardır. Murphy (34) de bulantının azaltılmasında günlük 75 mg'ın üzerine çıkılması gerektiğini bildirmiştir. Ayrıca düşük serum B6 vitamin düzeyinin de kusmaya neden olduğu vurgulanmıştır (35). Yapılan bir çalışmada da erken gebelik döneminde vitamin suplesmanı yapılan kişilerde 2 kat daha az kusma görüldüğü bildirilmiştir (36). Bu çalışmadaki HG gebelerin %23.3'üne de hekim tarafından pridoksin vitamin takviyesi yapılmıştır.

Gebelikte yeterli düzeyde alınması gereken diğer vitaminlerden B12 ve folatın da HG gebeler tarafından gebelik sırasında yetersiz tüketildiği gözlenmiştir (Tablo 7). Uzun süreli B12 vitamin yetersizliği, hızla büyüyen dokulardan DNA sentezinin yapılamamasına, yetersiz folat alımı ise, düşük doğum ağırlıklı bebeklerin doğmasına, nöral tüp defektlerine ve annede de megaloblastik anemi oluşmasına neden olmaktadır (32).

Mineral alımı açısından gruplar değerlendirildiğinde ise, HG gebelerin, diyetle RDA'nın altında alım yaptıkları belirlenmiştir. HG gebelerin kontrol grubuna göre yetersiz kalsiyum aldıkları belirlenmiştir ($p<0.05$) (Tablo 7). Bu nedenle, ileri yaşlarda hiperemesislilerde osteoporozis ve osteomalasia riskinin artabileceği, fetal gelişim için de kalsiyumun yeteri kadar karşılanmaması sonucunda kemik gelişiminde bozukluklara neden olabileceği ve anne sütünün de kalsiyum içeriğinin azalabileceği belirtilmektedir (37).

Büyüme, gelişme ve protein yapısındaki enzimlerin işlevleri için gerekli olan çinkonun diyetle yetersiz alınması intrauterin büyüme geriliği, ölü doğumlar, konjenital anomalilere neden olmaktadır (37). Bu çalışmada da, HG gebelerin diyetle çinko alımlarının RDA'nın çok altında (%25.4) olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

Artan plazma hacmi ve fetusun ihtiyacının artması nedeniyle demirin gebelikte yeterli tüketilmesi gerekmektedir (33). Ancak bu çalışmaya katılan tüm gebelerin diyetle demir alımları RDA'nın altındadır. (Tablo 7).

Gebelik öncesi ve sırasında yüksek miktarda tuz alımının, sabah bulantıları ve ciddi kusmalar

açısından daha fazla risk oluşturduğu vurgulanmaktadır (38). Ancak çalışmalarda hem yetişkin hem de adolesan gebelerde, kusma nedeniyle sıvı hacmindeki azalma ve elektrolit kaybı nedeniyle tuzlu yiyeceklere ihtiyacın arttığı bildirilmiştir (39, 40). Bu çalışmadaki HG gebelerin, besinlerle ve tuzdan karşıladıkları sodyum miktarı 1288.9 921.03 mg/gün olarak belirlenirken, KG grubunun ise sodyum alımı 2815.8 986.41 mg/gün olarak saptanmıştır.

Gebelerin hastaneye kabulleri sırasında değerlendirilen kan biyokimyasal analizlerine ilişkin değerler Tablo 8'de gösterilmektedir. HG gebelerin hastanedeki kalış ve tedavi süreleri ortalaması 8 ± 2.24 gündür. Hastaların hastaneye yatırılması sırasında tümünde 80mg'm üzerinde ketonüri tespit edilirken, taburculuk için ketonürinin kaybolması kriteri aranmıştır. HG gebelere hastanede yattıkları süre içerisinde %5

glikoz, 1000 cc linge laktat ve 100 cc akebin 100 protein solüsyonu verilmiştir.

HG gebelerin kontrol grubuna göre, kusma nedeniyle düşük serum sodyum (%36.7'sinde hiponatremi) ve potasyum (%26.7'si hipokalemi) değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir ($p < 0.05$). Ancak serum klor düzeyinde gruplar arasında istatistiksel açıdan önemlilik yaratacak bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$). Oysa ki, klorür vücutta asit baz metabolizmasında görev almakta ve kusma ile birlikte azalma gösterebilmektedir (hipokloremik metabolik alkaloz) (41, 42). Bu durum, hastaların henüz asit baz dengelerinin kusmaya bağlı olarak bozulmaya başlamadan hastaneye yatırılmış olmasıyla açıklanabilir. Yine aynı nedene bağlanabilecek ikinci bir parametre de açlık kan şekeri'dir. Gruplar arası farkın saptanamaması da ($p > 0.05$) glukoneogenetik mekanizmaların etkinliğine bağlanabilir.

Tablo 8: HG ve KG Gebelerin Kan Biyokimyasal Parametrelerine Göre Dağılımı

Kan parametreleri	Hiperemesis Grubu (n=30)		Kontrol Grubu (n=26)		t değeri
	\bar{X}	S \bar{X}	\bar{X}	S \bar{X}	
Biyokimyasal Parametreler					
Hemoglobin- Hb (g/dL)	11.4	1.36	12.5	1.22	2.718*
Hematokrit- Htc (g/dL)	34.4	3.79	37.2	3.22	2.361*
Sodyum- Na (mEq/L)	128.8	2.55	135.9	2.64	3.377*
Potasyum- K (mEq/L)	3.6	0.41	3.9	0.24	3.329*
Klor- Cl (mEq/L)	102.2	1.65	102.4	1.69	0.547
Açlık Kan Şekeri- AKŞ (mg/dL)	84.2	10.82	85.2	11.89	0.299
Kan Üre Azotu- BUN (mg/dL)	30.8	5.34	15.8	4.36	9.151*
Kreatinin (mg/dL)	0.9	1016	0.8	0.15	3.324*
Aspartat Aminotransferaz- AST (mg/dL)	28.8	1.16	15	3.46	4.512*
Alanin aminotransferaz- ALT (mg/dL)	29.6	12.13	19.2	6.42	3.032*
Total kolesterol- T-kol (mg/dl)	179.5	18.91	180.8	28.94	0.186
Trigliserit- TG (mg/dl)	155.1	34.89	160	22.77	0.482
Düşük Dansiteli Lipoprotein- LDL-kol (mg/dl)	126.2	24.23	130.4	20.92	0.552
Yüksek Dansiteli Lipoprotein- HDL-kol (mg/dl)	47.2	8.52	54.8	10.83	2.545*
Total Protein- Tpro (g/dl)	6.9	0.21	7.5	0.42	5.441*
Albümin- Alb (g/dl)	2.9	0.24	3.5	0.29	5.112*
Hormonlar					
Tiroid Stimülan Hormon- TSH (μ IU/ml)	2.6	0.63	2.5	0.29	0.775
Serbest T3- fT3 (nmol/L)	2.2	0.71	2.3	0.55	0.456
Serbest T4- fT4 (nmol/L)	1.2	0.32	1.2	0.33	0.518
Human chorionic gonadotropin- β - hCG (mIU/ml)	69775.2	7284.91	74185.6	7296.22	1.663

* $p < 0.05$

Dehidratasyonla ilintili olan serum üre ve kreatinin düzeyleri de kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (her ikisi için de $p < 0.05$). Ayrıca, karaciğer yıkımının göstergesi olarak kabul edilen AST ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri açısından da gruplar arasında farkın olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). Ayrıca, HG gebelerde hipoalbuminemi (2.9 ± 0.24 g/dl) saptanmıştır. Bilindiği üzere, serum albumin düzeyi beslenme durumunun saptanmasında ve visseral protein durumunun belirlenmesinde kullanılan bir parametredir. Yapılan çalışmalarda düşük (< 3.5 g/dl) serum albumin düzeyleri ile hiperkatabolizma arasında kuvvetli korelasyonlar saptanmıştır (43, 44). Tüm bu veriler doğrultusunda, HG gebelerin katabolik fazda oldukları ve malnütrisyon riski taşıdıkları söylenebilir. Yapılan çalışmalarda da, hiperemesis nedeniyle hastaneye yatırılan gebelerin yaklaşık %50'sinde özellikle ALT düzeylerinin arttığı rapor edilmektedir (45-47).

Bilindiği gibi, gebeliğin ortaya çıkmasıyla, tiroid fonksiyonları değişmekte ve hiperemesis gravidarumlu gebelerin yaklaşık %60'ında β -hCG konsantrasyonlarının ve β -hCG hipersensitivite thyrotropin reseptörlerindeki artışa bağlı olarak transient hipertiroidizm görülebilmektedir (6, 4, 48). Yapılan çalışmalar, HG gebelerde, bazal metabolizmanın azalmasına bağlı olarak tiroid hormonunun kalorigenik etki (artmış oksijen tüketimi, enerji harcaması ve termogenezi içerir) üretebileceğini ve buna bağlı enerji harcamasında artış ve ağırlık kaybının oluşabileceğini göstermiştir (26, 49, 50). Yapılan bir çalışmada da HG gebelerin termoregülasyonlarındaki değişimler araştırılmış ve termojenik etkinin arttığı ve buna bağlı olarak esterleşmemiş yağ asitlerinin serumda artışına ve ağırlık kaybına neden olduğu saptanmıştır (51). Ancak, bu çalışmaya katılan HG gebelerin, ağırlık kayıplarına karşın, hastaneye yattıkları sürece tiroid fonksiyonlarında anlamlı bir fark yaratacak değişim bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 8).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, sabah mide bulantıları ve kusma ile karakterize olan hiperemesis gravidarumun

her ne kadar etiyojisi tam olarak bilinmese de, komplikasyonları nedeniyle gebelerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Hiperemesisli gebelerin yetersiz besin alımları nedeniyle bazı kan parametrelerinin göz önüne alınması, oral alımın olmadığı durumlarda mutlaka enteral ya da parenteral beslenme desteğinin verilmesi ve hastaların sürekli izlenmesi gereklidir. Ayrıca, gebeliğin bu erken döneminde metabolizmanın dengesini uzun süre bozan, özellikle fetus gelişiminde elzem sayılabilecek enerji ve besin öğelerinin gebelikte önerilenin oldukça altında alınmasına neden olan hiperemesis gravidarumun etkilerinin tam olarak değerlendirilmesi doğumda ve hatta daha ileride çocuğun zeka puanı ve okul başarısını da içine alacak şekilde uzun bir süreçte takibini gerektirmektedir. Ülkemizde, hiperemesis gravidarumun oluşumunda, sırasında ve tedavisinde beslenme ile olan ilişkisine dair çalışmaların yetersizliği nedeniyle daha büyük örnekleme kontrollü prospektif olarak çalışmaların yapılması ve bunların sonucunda komplikasyonların en aza indirilmesi için hem önleyici hem de tedavi edici diyet önerilerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Are thyroid hormones or hCG responsible for hyperemesis gravidarum? A matched paired study in pregnant Chinese women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(6): 519-24.
- 2- Strong TH. Alternative therapies of morning sickness. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44:4. 653-660.
- 3- Gill RC, Bowes KL, Kingma YJ. Effect of progesterone on canine colonic smooth muscle. *Gastroenterology* 1985; 88:1941-7.
- 4- Walsh JW, Hasler WL, Nugent CE, Owyang C. Progesterone and estrogen are potential mediators of gastric slow-wave dysrhythmias in nausea of pregnancy. *Am J Physiol* 1996; 270:506-14.
- 5- Depue R, Bernstein L, Judd HL, Henderson BE. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels. Pregnancy outcome and other maternal factors. A seroepidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:1137-41.
- 6- Lagiou P, Tamimi R, Mucci LA, et al. Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin. Estrogens and progesterone: A Prospective Study. *Obstet Gynecol* 2003; 101:639-44.
- 7- Mazzotta P, Stewart DE, Koren G, Magee LA. Factors associated with elective termination of pregnancy among Canadian and American women with nausea

- and vomiting of pregnancy. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2001; 22:7-12.
- 8- Koçak I, Akcan Y, Üstün C, et al. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 66:251-254.
 - 9- Wilming B, Nesheim BI. Hyperemesis gravidarum in a contemporary population in Oslo. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:640-643.
 - 10- Askling J et al. Sickness in pregnancy and sex of child. *The Lancet* 1999; 11:354. 2053.
 - 11- Erick M. Hyperolfaction and hyperemesis gravidarum: What is the relationship? *Nutr Rev* 1995; 53:10. 289.
 - 12- Kuşçu NK, Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: Current concepts and management. *Postgrad Med J* 2002; 78:76-79.
 - 13- Price A, Davies R, Heller SR, Milford-Ward A, Weetman AP. Asian women are at increased risk of gestational thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1160-3.
 - 14- Vellacott ID, Cooke EJ, James CE. Nausea, vomiting in early pregnancy. *Int J Obstet Gynaecol* 1988; 27: 55.
 - 15- Michael L, et al. A survey on the management of nausea and vomiting in pregnancy by obstetrician/gynecologists. *Primary Care Update for OB/GYNS* 2001; 8:2.69-72.
 - 16- Shakian V, et al. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Obstet Gynecol* 1991; 78(1):33-36 (abst).
 - 17- Vutyavanich T, Wongtrangan S, Ruangsri R. Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173: 881-4.
 - 18- Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri R. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo- controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 97(4):577-82.
 - 19- Roem K. Hyperemesis gravidarum- A serious complication of pregnancy. *Aust J Nutr Diet* 2001;58:4.
 - 20- Smith MH. Enteral vs Parenteral Treatment of Hyperemesis Gravidarum. A.S.P.E.N. Dietetics Section Newsletter, November, 2001.
 - 21- Institute of Medicine. Food and Nutrition Board, Dietary References Intakes, Applications in Dietary Assessment, National Academy Press, Washington, 2001.
 - 22- Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. *Biyoistatistik*. Hatiboğlu Yayınevi, 3. Bası, Ankara, 1990, 58-67.
 - 23- Rochelson B, et al. Low prepregnancy ideal weight-height ratio in women with hyperemesis gravidarum. *J Reprod Med* 2003; 48(6): 422-4 (abst).
 - 24- Gross S, Librach C, Cecutti A. Maternal weight loss associated with hyperemesis gravidarum: a predictor of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(5):1349.
 - 25- Jarnfelt-Samsioe A, Samsioe G, Velinder G. Nausea and vomiting of pregnancy: a contribution to its epidemiology. *Gynecol Obstet Invest* 1983; 16:221-229.
 - 26- Chihara H, Otsubo Y, et al. Basal metabolic rate in hyperemesis gravidarum: comparison to normal pregnancy and response to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:434-8.
 - 27- Jednak MA, Shadigian EM, et al. Protrin meals reduce nausea and gastric slow wave dysrhythmic activity in first trimester pregnancy. *Am J Physiol* 1999; 277(Gastrointest. Liver Physiol. 40): G855-G861.
 - 28- Lin ZY, Mc Callum RW, et al. Effects of pacing parameters on entrainment of gastric slow waves in patients with gastroparesis. *Am J Physiol* 1998; 274:G186-191.
 - 29- Koch KL, Frissora CL. Nausea and vomiting during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32:201-234.
 - 30- Asakura H, Watanabe S, Sekiguchi A, Power GG, Araki T. Severity of hyperemesis gravidarum correlated with serum reverse T3. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 246:57-62.
 - 31- Aksoy M. *Beslenme Biyokimyası*. Hatiboğlu Yayınevi. Ankara. 2000: 591.
 - 30- Signorello LB. et al. Saturated fat intake and risk of severe hyperemesis gravidarum. *Epidemiology* 1998; 9(6): 636-40.
 - 32- Köksal G. Gökmen H. *Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi*. Hatiboğlu Yayınevi. Ankara. 2000: 67.
 - 33- Fagen C. *Nutrition During Pregnancy and Lactation*. in: Mahan KL, Escott-Stump S (eds). *Krause's Food, Nutrition, and Diet Therapy*. 10th ed. W.B.Sounders Company. USA. 2000:167.
 - 34- Murphy PA. Alternative therapies for nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 91:149.
 - 35- Emelianova S, Mazzotta P, Einarson A, Koren G. Prevalence and severity of nausea and vomiting of pregnancy and effect of vitamin supplementation. *Clin Invest Med* 1999; 22:3. 106-10.
 - 36- Czeizel AE. Prevention of hyperemesis gravidarum is better than treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 667.
 - 37- Kolasa KM, Weismiller DG. *Nutrition During Pregnancy and Lactation*. in: Berdantier C (ed) *Handbook of Nutrition and Food*. CRC Press. USA. 2002 175.
 - 38- Crystal S, Bernstein IL. Infant salt preference and mother's morning sickness. *Appetite* 1998; 30:297-307.
 - 39- Bowen DJ. Taste and food preference changes across the course of pregnancy. *Appetite* 1992; 19:233-242.
 - 40- Crystal SR, Bowen DJ, Bernstein IL. Morning sickness and salt intake. Food cravings and Food aversions. *Physiol Behav* 1999; 67:2. 181-187.
 - 41- Al- Yatama M, et al. Hormone profile of Kuwaiti women with hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266 (4): 218-22.
 - 42- Thomas GA practical approach to hyperemesis gravidarum. *Contemporary Ob/Gyn* 2004;149:47-62.
 - 43- Llop JM, Munoz C, Badia MB, Virgili N, Tubau M, Ramon JM, Pita A, Jodar JR. Serum albumin as indicator of clinical evolution in patients on parenteral nutrition. *Multivariate study*. *Clinical Nutrition* 2001; 20 (1): 77-81.
 - 44- Prinsen BHCM, Sain-van der Velden MGM. Albumin

- turnover: experimental approach and its application in health and renal diseases *Clinica Chimica Acta* 2004; 347:1-14.
- 45- Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 569-576.
- 46- Conchillo JM, Koek GH. Hyperemesis gravidarum and severe liver elevation.(letters to the editor). *J Hepatol* 2002; 37:162-166.
- 47- Riely CA. Hepatic disease in pregnancy. *Am J Med* 1994; 96:1 (suppl 1). S18-S22.
- 48- Tan JYL, Loh KC, Yeo GSH, Chee. YC. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2002;109: 683-688.
- 49- Asakura H, Kakai A, Araki T. Correlations between interscapular deep temperature and plasma free fatty acid levels in pregnant women with hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 35-40.
- 50- Asakura H, Watanabe S, et al. Severity of hyperemesis gravidarum correlated with serum reverse T3. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 246:57-62.
- 51- Watanabe S, Asakura H, Power GG, Araki T. Alterations of thermoregulation in women with hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 267:221-226.