



Hiperemezis Gravidarumda Serum İskemi Modifiye Albümin ve İskemi Modifiye Albümin/Albümin Oranının Değerlendirilmesi

Serum Ischemia-Modified Albumin Concentration and Ischemia-Modified Albumin/Albumin Ratio in Hyperemesis Gravidarum

● Fatma Beyazıt, ● Eren Pek, ● Hakan Türkön*

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

*Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

Öz

Amaç: Hiperemezis gravidarum (HEG) erken gebelikte gözlenen, ağır bulantı ve kusma, kilo kaybı ve nutrisyonel eksikliklerle karakterize tıbbi bir durumdur. Her ne kadar bu durumun nedeni tam olarak bilinmemekte ise de HEG patogenezinde oksidatif stresin katkısı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı iskemi modifiye albüminin (İMA) ve İMA/albümin oranının (İMAO) HEG'deki tanılabilir rolünü araştırmaktır.

Yöntemler: Çalışma için bir hasta grubu ve iki kontrol grubu oluşturuldu. Gebe kadınlar HEG (n=31) yaş, gestasyonel yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) uyumlu kontrol grubu (n=30) olarak ayrıldı. İkinci kontrol grubu (n=30) ise gebe olmayan yaş ve VKİ uyumlu kadınlardan oluşturuldu. Gruplardaki serum İMA, İMAO, hemoglobin, lökosit, platelet, açlık kan şekeri, albümin, üre, kreatinin, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz ve tiroid stimule edici hormon değerleri ölçüldü.

Bulgular: HEG hastalarında serum medyan İMA düzeyleri [0,55 (0,43-0,68)] gebe kontrol grubu [0,52 (0,34-0,61)] ve sağlıklı kontrol [0,48 (0,27-0,57)] grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak yüksek idi ($p < 0,001$). İMAO düzeyleri de benzer şekilde HEG hastalarında istatistiksel olarak yüksek saptandı. İMA ve İMAO seviyeleri ile C-reaktif protein düzeyleri arasında korelasyon belirlendi.

Sonuç: HEG'de artmış olarak saptanan serum İMA ve İMAO düzeyleri artmış oksidatif stresin periferik yansıması olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Sözcükler: Hiperemezis gravidarum, iskemi modifiye albümin, iskemi modifiye albümin/albümin oranı, oksidatif stres

Abstract

Aim: Hyperemesis gravidarum (HEG) is characterized by severe nausea and vomiting, weight loss and nutritional deficiency. Although exact cause of this condition is still a matter of debate, contribution of oxidative stress to pathogenesis of HEG was demonstrated in some studies. The aim of this study was to investigate the diagnostic value of ischemia-modified albumin (IMA) concentration and IMA/albumin ratio (IMAR) in HEG patients.

Methods: One patient group and two control groups were constituted. Pregnant subjects with HEG were included in HEG group (n=31) and age-, gestational age-, and body mass index (BMI)-matched healthy pregnant women in control group (n=30). The second control group was constituted from age- and BMI-matched non-pregnant women (n=30). Serum IMA, IMAR, blood glucose, albumin, urea, creatinine, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels were measured in all subjects.

Results: Serum median IMA levels [0.55 (0.43-0.68)] was found to be elevated in HEG patients compared with pregnant [0.52 (0.34-0.61)] and non-pregnant controls [0.48 (0.27-0.57)] ($p < 0.001$). IMAR levels were also found to be significantly elevated in HEG patients compared to both control groups. According to correlation analysis, IMA and IMAR levels were only correlated with C-reactive protein levels.

Conclusion: Elevated levels of IMA and IMAR in HEG patients might be due to ischemic intrauterine environment.

Keywords: Hyperemesis gravidarum, ischemia-modified albumin, ischemia-modified albumin/albumin ratio, oxidative stress

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Fatma Beyazıt

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

Tel.: +90 286 217 10 98 E-posta: fatmabeyazit@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0667-6090

Geliş Tarihi/Received: 16 Aralık 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23 Nisan 2018

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

Giriş

Hiperemesis gravidarum (HEG) gebelik boyunca gerçekleşen tüm hospitalizasyonların 1/3'ünden sorumlu olan ve sıklıkla sıvı-elektrolit bozukluğu ve asit-baz dengesizliğine sebep olan klinik bir durumdur (1). Her ne kadar tüm gebeliklerin %70 ile %80'i arasında görülebilen gebeliğe bağlı bulantı ve kusmalar klinik olarak HEG ile benzer özellikler göstermekte ise de, HEG'de klinik tabloya sıklıkla kilo kaybı, idrarda keton pozitifliği ve dehidratasyon gibi tablolar da eşlik etmektedir (2). HEG'nin nedenini tam olarak açıklayabilecek net bir bilgi halen mevcut olmamakla birlikte, etiyoloji çoğunlukla multifaktöryel olarak değerlendirilmektedir. Günümüzde hastalık etiyopatogenezinden sıklıkla endokrin (insan koryonik gonadotropini, östradiol ve progesteron), immünolojik ve kişisel faktörler (artmış vücut ağırlığı vb.) sorumlu tutulmaktadır (3). Bunlara ek olarak lipid bozuklukları, sempatik sinir sistem aktivasyonu, hipertiroidizm, oksidatif stres yolaklarındaki aktivasyon ve *Helicobacter pylori* gibi diğer bazı patolojik faktörler hastalığın patofizyolojisinde günümüzde üzerinde sıklıkla durulan diğer faktörlerdir (4-6). Ancak tüm bu bilgilere rağmen HEG'nin klinik çeşitliliğindeki farklılıkları açıklayabilecek ve çeşitli patogenetik faktörleri tek bir çatı altında birleştirebilecek bir teori halen ortaya konmamıştır.

Gebelik döneminde gözlenen komplikasyonlarla oksidatif stres arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (6,7). Fait ve ark. (8) 2002 yılında yayınladıkları bir çalışmada bir antioksidan olan glutatyonun HEG'li hastalarda gebe olan ve olmayan kontrol grubu ile kıyaslandığında belirgin olarak düşük olduğunu göstermişlerdir. Düşük glutatyon seviyesi HEG'deki oksidatif stresin bir kanıtı olarak değerlendirilmiştir. Buna benzer şekilde HEG'de artmış oksidatif stres kanıtları gün geçtikçe artarak devam etmiş, ancak bunun aksini gösteren çalışmalar da literatürde kendine yer bulabilmiştir (1,7,9). Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde HEG patogenezinde oksidatif stresin rolünü net bir şekilde söylemek halen mümkün değildir.

İskemi modifiye albümin (İMA) esas olarak akut koroner hadiselerin erken tanısı için öne sürülmüş biyokimyasal bir belirteçtir (10,11). Ancak ilerleyen dönemlerde İMA'nın inme, mezenterik iskemik, değişik kanser tipleri gibi diğer iskemik durumlarda da düzeylerinin etkilendiği saptanmıştır (12-14). Çünkü asidoz, serbest radikal hasarı ve hipoksi gibi akut iskemik bir duruma sebep olabilecek hadiselerde, albüminin N terminal ucu modifiye olmakta ve kobalt, nikel, ve bakır gibi geçişli metalleri bağlama kapasitesi azalmaktadır. Albüminin bu modifiye şekli İMA olarak adlandırılmakta ve spektrofotometrik olarak albümin kobalt bağlama testi ile ölçülmektedir (15). İMA/ albümin oranı (İMAO) ise ölçülen İMA'nın serum albümin

düzeyine oranlanması ile elde edilen bir değerdir. Kronik karaciğer hastalarında, karaciğerin sentez kapasitesinde azalma olacağından dolayı albümin düzeyinin düşmesine bağlı olarak İMA ölçümü yanında, daha değerli bir veri olabileceği düşünülerek bazı çalışmalarda İMAO da hesaplanmıştır (16,17). Gebelik döneminde ve HEG'de serum albümin düzeylerinin etkilenebileceği göz önüne alındığında İMAO'nun bu grup hastalarda faydalı olabileceği düşünülebilir. Biz bu çalışmamızda bir oksidatif stres durumu olan HEG'de serum İMA ve İMAO düzeylerinde herhangi bir değişiklik olup olmadığını saptamayı amaçladık.

Yöntemler

Hastalar

Bu çalışma için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmış (onay no: 2017-20) ve çalışma katılımcılardan onam formu alındıktan sonra Helsinki deklarasyonuna uygun bir şekilde yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar; kadın hastalıkları ve doğum kliniğine 6-13 haftalık gebe iken başvurarak HEG tanısı alan hastalar arasından seçilmiştir. Kontrol grubu olarak hasta grup ile yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından uyumlu iki grup belirlenmiştir. Birinci kontrol grubu hasta grup ile VKİ, yaş ve gestasyonel yaş açısından uyumlu gebelerden seçilmiş, ikinci kontrol grubu ise hasta grup ile yaş ve VKİ açısından uyumlu gebe olmayan sağlıklı bireylerden seçilmiştir.

HEG tanısı koymak için kullanılan kriterler şu şekilde belirlenmiştir; gebelik dönemi boyunca devam eden şiddetli bulantı ve kusma, %5'den fazla kilo kaybı ve idrar tetkikinde ketonüri saptanmasıdır. Çalışmadan dışlanma kriterleri ise ovülasyon indüksiyonu, molar gebelik, iskemik kalp hastalığı hikayesi, diabetes mellitus, çoğul gebelik, yeme bozuklukları, sigara kullanımı, tiroid hastalıkları ve kronik hastalık hikayesidir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, gestasyonel yaş, gravida, parite, VKİ gibi demografik verileri bu çalışma için dizayn edilen veri formlarına kaydedildi. Gestasyonel yaş son menstrüel kanamanın ilk günü belirlenerek saptandı ve ultrasonografi ile konfirme edildi. VKİ değerleri çalışmaya dahil edilen her hasta için kilo/boyun karesi şeklinde hesaplandı. Kan örnekleri antekübital venden antikoagülan kullanılmadan ve bir gece açlık sonrası alındı. Hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ve temel biyokimyasal testler hastane hematoloji ve biyokimya laboratuvarında gerçekleştirilerek kayıt altına alındı.

Serum İskemi Modifiye Albümin Ölçümü

İMA düzeyi ölçümü Bar-Or ve ark.'nın (18) tanımladığı kolorimetrik metod kullanılarak yapıldı. Ölçüm için 200 µl hasta serumu cam tüplere kondu ve 50 µl %0,1 CoCl₂.6H₂O (Sigma-Aldrich, Missouri, USA) tüplere eklendi. Bu karışım yeterli kobalt albümin bağlanmasını sağlamak

için 10 dakika boyunca inkübe edildi. Sonrasında 50 µl 1,5 mg/m dithiothreitol (DTT) renklendirmek için bu karışıma eklenerek spektrofotometrede 470 nm'de ölçüm yapıldı. Numuneler, DTT içermeyen kontrol tüpleri ile mukayese edildi ve sonuçlar absorban üitesi (ABSU) olarak belirtildi.

İskemi Modifiye Albümin/Albümin Oranı Ölçümü

İMA düzeyleri serum albümin düzeylerine bölünerek İMAO düzeyleri hesaplandı. İMAO düzeyleri ABSU/g (absolü ünite/gram) şeklinde belirtildi.

İstatistiksel Analiz

Veri istatistiği SPSS (Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket) 18.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları analitik metotlar kullanılarak araştırıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama ± standart sapma, normal dağılıma uymayan değişkenler ise medyan (minimum-maksimum) şeklinde verildi. Üç grubun analiz edildiği durumlarda normal dağılıma uyan değişkenler One-Way ANOVA metodu kullanılarak, normal dağılıma uymayan veriler ise Kruskal-Wallis testi kullanılarak analiz edildi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmaya HEG tanısı almış 31 gebe kadın, benzer gebelik haftasında herhangi bir şikayeti olmayan 30 gebe kadın ve 30 gebe olmayan, sağlıklı kadın dahil edilmiştir. HEG hastalarının, gebe ve gebe olmayan kadınların medyan yaşları sırasıyla 27 (19-36), 27 (19-40) ve 28 (17-35) olarak saptanmıştır (Tablo 1). Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında yaş, gestasyonel yaş ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmaya alınan hastalar kan sayımı ve biyokimyasal parametreler açısından değerlendirildiklerinde beyaz küre değerleri dışında aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 1). HEG hastalarında lökosit değerleri anlamlı bir şekilde yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$). HEG hastalarında serum medyan İMA düzeyleri 0,55 (0,43-0,68) olarak saptanmış, gebe kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubunda bu değerler sırasıyla 0,52 (0,34-0,61) ve 0,48 (0,27-0,57) olarak bulunmuştur (Tablo 2). Serum İMA düzeyleri kontrol grupları ile kıyaslandığında HEG hastalarında belirgin bir şekilde yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$) (Şekil 1). Benzer şekilde HEG hastalarında İMAO düzeyleri her iki kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$) (Şekil 2). Çalışma gruplarındaki CRP ve sedimentasyon değerlerinin ortalamaları Tablo 2'de verilmiştir.

HEG hastalarında İMA ve İMAO düzeylerinin diğer belirteçlerle korelasyonunun incelenmesi sonucunda sadece CRP ile korelasyon saptanmış (İMA ile $r = 0,249$, $p = 0,020$; İMAO ile $r = 0,353$, $p = 0,001$), diğer belirteçlerle

İMA ve İMAO arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır (Tablo 3).

Tartışma

Bu çalışmada, HEG nedeniyle takip edilen hastalarda serum İMA ve İMAO düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı. Bununla birlikte İMA ve İMAO düzeylerinin enflamatuvar belirteçlerle arasındaki korelasyon incelendiğinde sadece CRP ile korelasyon olduğu belirlendi. Her ne kadar sadece İMA ve İMAO düzeyleri bakılarak HEG'deki oksidatif stres durumu hakkında net bir yorum yapılması doğru olmasa da, bulgularımız HEG'de gözlemlendiği belirtilen oksidatif stres durumunun İMA düzeyleri ile ilişkili olabileceği tezini desteklemektedir.

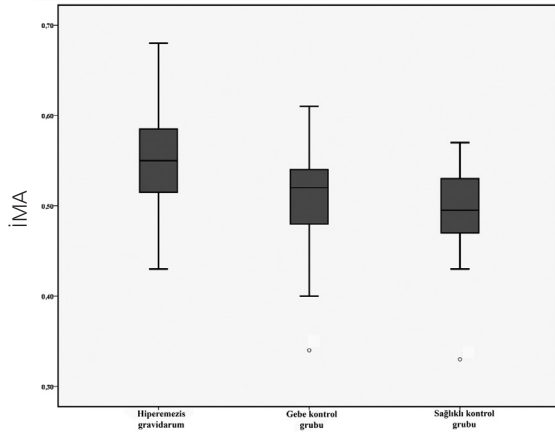
İskemi, asidoz, artmış serbest radikaller ve hipoksi gibi durumlarda arttığı saptanan İMA'nın değişik hastalıklardaki rolünü aydınlatmaya yönelik çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların temelinde de İMA'nın akut koroner hadiselerde troponin ve elektrokardiyografi ile birlikte %95'lik bir tanısal değerinin olduğunu gösteren literatür verileri yatmaktadır (19,20). Akut koroner hadiselerde tanısal değeri tartışmasız olarak saptanan İMA'nın kadın doğum pratiğindeki kullanımı ile alakalı kanıtlar son 10 yılda giderek artmaktadır. Prefumo ve ark. (21) 2007 yılında erken gebelikte maternal serum İMA düzeylerinin arttığını saptamışlar ve bunun normal trofoblast gelişiminin hipoksik intrauterin ortam ile ilişkili olduğunu bir kanıtı olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde Ustün ve ark. (22) serum İMA düzeylerinin preeklampsi şiddeti ile ilişkili olduğunu, cut-off değeri olarak 0,31 kullanıldığında %80 sensitivite ve %77,8 spesifisite ile preeklampitik gebeliklerin saptanabileceğini belirtmişlerdir. Bu bulgulara zıt olarak Iacovidou ve ark. (23) normal ve intrauterin gelişim geriliği gösteren gebeliklerde kord kanındaki İMA düzeylerinin farklı olmadığını yayınladıkları bir çalışma ile göstermişlerdir. Perinatoloji pratiğinde İMA'nın rolü ise yakın zamanlı yayınlanan bir derlemede ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir (24). Yarıc Gürsoy ve ark. (24) preeklampsi, diabetes mellitus ve intrauterin büyüme geriliği gibi komplikasyonlarla seyreden gebeliklerde, İMA seviyelerinin yükseldiğine dair yeterli kanıtın mevcut olduğunu belirtmişler, ancak inceledikleri çalışmalarda metodolojik bazı sorunlar nedeniyle bu çalışmaların sonuçlarına dikkatli yaklaşılması gerektiğini belirtmişlerdir.

Komplike gebeliklerde İMA'nın rolünü araştıran çok sayıda çalışmanın mevcudiyetine rağmen, literatürde HEG hastalarında İMA düzeyini inceleyen tek bir çalışma mevcuttur (7). Bu çalışmaya 45 HEG hastası ve bu hastalarla yaş ve VKİ açısından uyumlu 45 sağlıklı gebe kontrol hastası dahil edilmiştir. HEG hastalarında serum İMA düzeyi kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı

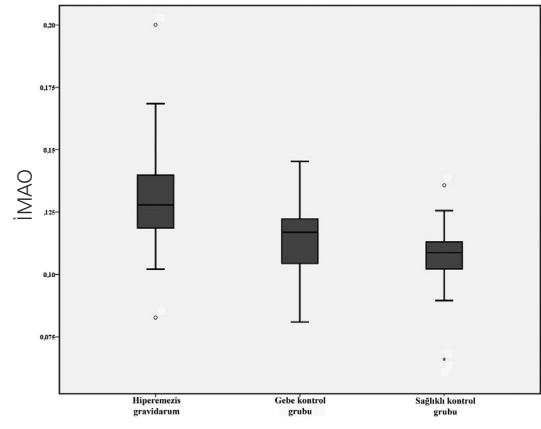
şekilde yüksek saptanmıştır. Erken gebelik döneminde uterus içinde gelişen hipoksik ortamın bu yükselmenin temel nedeni olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte yazarlar uterus içindeki hipoksik ortam sonucu ortaya çıkan oksidatif stresin, fizyolojik trofoblast gelişimi için önemli olduğunu da belirtmişlerdir. Benzer şekilde çalışmamızda, serum İMA düzeyleri kontrol grupları ile kıyaslandığında belirgin derecede yüksek saptandı. Buna ek olarak İMAO düzeylerinin de HEG hastalarında yüksek olduğunu belirledik. HEG gibi malnütrisyona neden olabilecek ve buna sekonder hipoalbüminemi geliştirebilecek hastalarda

İMAO düzeylerinin İMA düzeylerinden daha önemli olabileceği göz önüne alındığında çalışmamızın önemi daha da artmaktadır.

Karaciğer hastalıkları ve şiddetli HEG gibi klinik durumlarda serum albümin düzeyleri değişkenlik gösterebilir (25-27). Bu nedenle HEG hastalarında İMA düzeylerinin dışında İMAO düzeylerinin de değerlendirilmesi klinik olarak büyük önem arz etmektedir. İMAO, ölçülen İMA'nın serum albümin düzeyine oranlanması ile elde edilen sayısal bir değerdir. Teorik olarak serum albümin konsantrasyonunun düşük olduğu durumlarda albümin



Şekil 1. Çalışma ve kontrol grubu hastalarındaki İMA düzeylerinin box-plot olarak prezentasyonu
İMA: İskemi modifiye albümin



Şekil 2. Çalışma ve kontrol grubu hastalarındaki İMAO düzeylerinin box-plot olarak prezentasyonu
İMAO: İskemi modifiye albümin/albümin oranı

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	Hiperemesis gravidarum (n=31)	Gebe kontrol grubu (n=30)	Sağlıklı kontrol grubu (n=30)	p
Yaş (yıl)*	27 (19-36)	27 (19-40)	28 (17-35)	0,683
VKİ (kg/m ²), ort ± SS	22,11±3,04	23,19±3,92	21,41±4,02	0,419
Gestasyonel yaş (hafta), ort ± SS	9,16±1,09	10,12±1,56	-	0,765
Gravida (medyan, min-maks), ort ± SS	1,42±0,27	1,62±0,32	-	0,622
Hemoglobin* (g/dL)	12,5 (9,7-14,4)	12,7 (10,8-13,9)	12,8 (10,2-15,1)	0,192
Lökosit* (/mm ³ ×10 ³)	8,4 (6,7-13,2)	8,1 (6,3-12,9)	6,6 (4,1-10,5)	<0,001
Platelet* (/mm ³ ×10 ³)	252 (115-409)	258 (168-321)	248 (163-455)	0,809
Glukoz (mg/dL)*	90 (73-121)	97 (70-120)	96 (81-134)	0,706
Albümin (g/dL)*	4,3 (3,4-5,4)	4,4 (3,9-4,9)	4,5 (4,2-5,0)	0,501
ALT (U/L)*	11 (7-1140)	12 (7-174)	13 (7-76)	0,231
AST* (U/L)	15 (11-52)	17 (10-56)	17 (12-42)	0,159
TSH (µIU/mL)	1,37 (0,1-7,3)	1,01 (0,2-4,7)	1,62 (0,18-5,9)	0,161
Üre (mg/dL)*	18 (9-33)	17 (13-26)	20 (12-34)	0,069
Kreatinin (mg/dL)*	0,7 (0,6-0,9)	0,7 (0,6-0,9)	0,7 (0,6-1,0)	0,765

VKİ: Vücut kitle indeksi, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, TSH: Troid stimule edici hormon, ort: Ortalama, SS: Standart sapma
*Ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir

	Hiperemesis gravidarum (n=31)	Gebe kontrol grubu (n=30)	Sağlıklı kontrol grubu (n=30)	p
İMA	0,55 (0,43-0,68)	0,52 (0,34-0,61)	0,48 (0,27-0,57)	<0,001
İMAO	0,13 (0,08-0,20)	0,12 (0,08-0,015)	0,11 (0,06-0,14)	<0,001
CRP (mg/L)	4,1 (0,3-42)	3,5 (0,5-14)	1,00 (0,2-14,6)	0,005
ESH (mm/h)	14 (2-47)	14 (2-44)	12,0 (2-57)	0,302

İMA: İskemi modifiye albümin, İMAO: İskemi modifiye albümin/albümin oranı, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı
*Tüm değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir

	CRP	ESH	WBC
İMA			
r	0,249	0,122	0,199
p	0,020	0,259	0,064
İMAO			
r	0,353	0,211	0,209
p	0,001	0,063	0,052

İMA: İskemi modifiye albümin, İMAO: İskemi modifiye albümin/albümin oranı, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, WBC: Beyaz kan hücresi

molekülüne daha az kobalt bağlanmakta ve kobalt iyonları ile DTT arasında daha yoğun bir tepki oluşmaktadır. Sonuç olarak da daha düşük albümin konsantrasyonları, aynı hastalarda oransal olarak daha yüksek İMA düzeylerine sebep olabilmektedir. Bu nedenle biz bu çalışmamızda İMAO düzeylerinin de kullanılmasının uygun olacağına karar verdik. Bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde oksidatif stres durumlarında İMAO düzeylerinin yükseldiğini gösteren birçok kanıt mevcuttur (28-30). D'souza ve ark.'nın (28) preeklampatik gebeler üzerinde yaptıkları yakın zamanlı bir çalışma bu açıdan son derece önemlidir. Preeklampatik gebelerin serum ve tükürüklerinde saptanan artmış İMAO düzeyleri preeklampsi patogenezinde oksidatif stresin rolünü bir kez daha ortaya koymuştur. Bununla birlikte bu çalışmada serum İMAO düzeyi ile fetal doğum ağırlığı arasındaki negatif korelasyon dikkati çekmiştir. Yazarlar plasental kan akımındaki bozulmanın sebep olduğu oksidatif stres yollarının preeklampatik gebelerdeki fetal büyüme geriliğinin nedenlerinden bir tanesi olduğunu ve bu çalışmanın sonucuna dayanarak İMAO'nun komplike gebeliklerde tanısıl bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir.

HEG patogenezinde suçlanan bir diğer faktör de enflamasyondur (31,32). Yoneyama ve ark. (33) HEG hastalarında enflamasyonu değerlendirmek için bu hastaların plazmalarında adenosin, norepinefrin ve tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa düzeylerini incelemişlerdir. HEG hastalarındaki TNF-alfa düzeylerindeki artışlar enflamasyon açısından anlamlı kabul edilmiştir. Benzer şekilde Kaplan

ve ark. (34) da sitokin seviyelerinin HEG hastalarında yükseldiğini belirtmişlerdir. Enflamasyon belirteci olarak CRP düzeylerinin kullanıldığı çalışmalarda, CRP düzeylerinin HEG hastalarında yükseldiği net bir şekilde ortaya konmuştur (31,35). Engin-Ustun ve ark. (35) tarafından yapılan bu çalışmalardan birinde HEG hastalarında serum vaspin seviyelerinin CRP'ye benzer bir şekilde yükseldiği gösterilmiş, bunun vaspinin fetal üretime bağlı olabileceği belirtilmiştir. Biz de bu çalışmamızda HEG hastalarında kontrol grubu ile kıyaslandığında CRP düzeylerinde anlamlı bir yükseklik saptadık. Bunun HEG hastalarında süregelen subklinik enflamasyonun bir göstergesi olduğu ve hastalık şiddeti ile alakalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışma literatürde İMA ve İMAO'nun HEG hastalarında birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. Her ne kadar Sari ve ark. (7) yakın zamanlı yayınlanan bir çalışmalarında HEG hastalarında İMA seviyelerini değerlendirilmiş olsalar da, yazarlar çalışma gruplarında serum albümin düzeylerini belirtmemişler ve aynı zamanda konvansiyonel enflamasyon belirteçleri ile İMA arasındaki korelasyonu incelememişlerdir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Tüm bunlara rağmen bizim çalışmamızın da bazı kısıtlamalarının olduğu mutlaka belirtilmelidir. Bu kısıtlamalardan en önemlisi çalışmamızın istatistiksel olarak değerlendirilmesine engel olmayan relatif hasta sayısı azlığıdır. Buna ek olarak çalışma metodumuz kesitsel olduğundan gebelik devamındaki İMA değişiklikleri incelenmemiştir. Bununla birlikte çalışmamızda oksidatif stres belirteci olarak sadece İMA ve İMAO, enflamasyon belirteci olarak ise sadece CRP ve ESH değerleri kullanılmıştır. Oksidatif ve enflamatuvar yolların değerlendirilmesine daha fazla katkı sağlayacak belirteçlerin kullanılmasının çalışmanın kalitesini belirgin şekilde artıracığı gerçeği gözardı edilmemelidir. Son olarak ise gruplar arasında hemoglobin düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gibi biyokimyasal parametreler açısından anlamlı bir fark saptanmamış olması tanıda zorluk çıkaran bir faktör olarak değerlendirilebilirse de, bu biyokimyasal parametrelerin tanı kriterleri arasında yer almadığı akıldan tutulmalıdır.

Sonuç

Sonuç olarak bu çalışmada HEG patogenezindeki en önemli faktörlerden biri olan oksidatif stresin değerlendirilmesinde İMA ve İMAO seviyelerinin yararı gösterilmiştir. Ancak çalışmamızın sonuçları değerlendirilirken sözü edilen kısıtlılıklar da göz önüne alınmalı ve HEG patogenezinde İMA ve İMAO'nun rolünü araştıran ileri çalışmalar daha geniş hasta popülasyonları kullanılarak yapılmalıdır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: F.B. Dizayn: F.B. Veri Toplama veya İşleme: E.P., H.T. Analiz veya Yorumlama: E.P. Literatür Arama: H.T. Yazan: F.B., H.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Biberoglu EH, Kirbas A, Dirican AÖ, et al. Alterations in lipid peroxidation and T-cell function in women with hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol* 2016;36:93-6.
- Ismail SK, Kenny L. Review on hyperemesis gravidarum. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:755-69.
- Li L, Li L, Zhou X, Xiao S, Gu H, Zhang G. Helicobacter pylori Infection Is Associated with an Increased Risk of Hyperemesis Gravidarum: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:278905.
- Sun S, Qiu X, Zhou J. Clinical analysis of 65 cases of hyperemesis gravidarum with gestational transient thyrotoxicosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:1567-72.
- Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 2005;11:527-39.
- 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.
- Sari N, Ede H, Engin-Ustun Y, Göçmen AY, Çağlayan EK. Hyperemesis gravidarum is associated with increased maternal serum ischemia-modified albumin. *J Perinat Med* 2017;45:421-5.
- Fait V, Sela S, Ophir E, et al. Hyperemesis gravidarum is associated with oxidative stress. *Am J Perinatol* 2002;19:93-8.
- 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;42:618-24.
- Turan T, Akyüz AR, Sahin S, et al. Association between the plasma levels of IMA and coronary atherosclerotic plaque burden and ischemic burden in early phase of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21:576-83.
- Shen XL, Lin CJ, Han LL, Lin L, Pan L, Pu XD. Assessment of ischemia-modified albumin levels for emergency room diagnosis of acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2011;149:296-8.
- Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004;21:29-34.
- Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:216-20.
- Gunduz A, Turedi S, Mentese A, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med* 2008;26:202-5.
- Can Ü, Yosunkaya Ş. İskemide yeni bir marker: İskemi modifiye albumin. *Koşuyolu Heart J* 2017;20:148-52.
- Cakir M, Karahan SC, Mentese A, et al. Ischemia-modified albumin levels in children with chronic liver disease. *Gut Liver* 2012;6:92-7.
- Chen CY, Tsai WL, Lin PJ, Shiesh SC. The value of serum ischemia-modified albumin for assessing liver function in patients with chronic liver disease. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:1817-21.
- Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19:311-5.
- Dusek J, St'ásek J, Tichý M, et al. Prognostic significance of ischemia modified albumin after percutaneous coronary intervention. *Clin Chim Acta* 2006;367:77-80.
- Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003;49:581-5.
- Prefumo F, Gaze DC, Papageorghiou AT, Collinson PO, Thilaganathan B. First trimester maternal serum ischaemia-modified albumin: a marker of hypoxia-ischaemia-driven early trophoblast development. *Hum Reprod* 2007;22:2029-32.
- Ustün Y, Engin-Ustün Y, Oztürk O, Alanbay I, Yaman H. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress marker in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:418-21.
- Iacovidou N, Briana DD, Boutsikou M, et al. Cord blood ischemia-modified albumin levels in normal and intrauterine growth restricted pregnancies. *Mediators Inflamm* 2008;2008:523081.
- Yarci Gursoy A, Caglar GS, Demirtas S. Ischemia modified albumin in perinatology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;210:182-8.
- Than NN, Neuberger J. Liver abnormalities in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:565-75.
- Jamjute P, Ahmad A, Ghosh T, Banfield P. Liver function test and pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:274-83.
- Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15:897-906.

28. D'souza JM, Pai VR, Harish S, Shriyan C, D'souza N. IMA and IMAR in serum and saliva of preeclampsia—a preliminary study. *Hypertens Pregnancy* 2014;33:440-8.
29. Ellidag HY, Eren E, Yılmaz N, Cekin Y. Oxidative stress and ischemia-modified albumin in chronic ischemic heart failure. *Redox Rep* 2014;19:118-23.
30. Türkön H, Gökmen F, Çakir DÜ, et al. Increased Levels of Serum Ischemia Modified Albumin in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Clin Lab* 2016;62:645-9.
31. Verit FF, Erel O, Celik H. Paraoxonase-1 activity in patients with hyperemesis gravidarum. *Redox Rep* 2008;13:134-8.
32. Kurt RK, Güler A, Silfeler DB, Ozçil MD, Karateke A, Hakverdi AU. Relation of inflammatory markers with both presence and severity of hyperemesis gravidarum. *Ginekol Pol* 2014;85: 589-93.
33. Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R, Araki T. Plasma adenosine concentrations increase in women with hyperemesis gravidarum. *Clin Chim Acta* 2005;352:75-9.
34. Kaplan PB, Gücer F, Sayin NC, Yüksel M, Yüce MA, Yardim T. Maternal serum cytokine levels in women with hyperemesis gravidarum in the first trimester of pregnancy. *Fertil Steril* 2003;79:498-502.
35. Engin-Ustun Y, Tonguç E, Var T, et al. Vaspın and C-reactive protein levels in hyperemesis gravidarum. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:138-40.