

HİPEREMEZİS GRAVIDARUM VE HELICOBACTER PYLORI: DERLEME

Şakir KÜÇÜKKÖMÜRÇÜ *, Cüneyt ÖZAKIN **, Murat ÖZDİL *, Eser Şefik ÖZYÜREK *

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa

**Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

Bulantı ve kusma gebe kadınların %70-85'inde görülen bir durumdur. Bu semptomların daha şiddetli olduğu ve ayrıca kilo kaybı, beslenme bozukluğu, sıvı-elektrolit imbalansının eşlik ettiği klinik tabloya Hiperemesis gravidarum (H.gravidarum) denir. Bu klinik tablonun etyopatogenezi için endokrinolojik (Human koryonik gonodotropin- α hCG, progesteron, östrojen, tiroid hormonları), immunolojik, metabolik, anatomik, psikolojik faktörlerin yanısıra son yıllarda yapılan çalışmalarda Helicobacter pylori (H.pylori) enfeksiyonunun da rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.

H.pylori; spiral şekilli, kamçılı, mide antrumunda yaşayan gram negatif bir bakteridir. Salgıladığı üreaz enzimi sayesinde üreyi parçalayarak ortam pH'sını yükseltip kendine uygun bir ortam sağlar. Kronik antral gastrit, peptik ülser ve mide kanseri gibi hastalıkların etyopatogenesinde H.pylori'nin rol oynadığı kesin olarak gösterilmiştir.

Bu yazı ile biz Helicobacter pylori enfeksiyonunun hiperemesis gravidarum etyopatogenesindeki yerini literatür araştırması ile gözden geçirdik.

Anahtar kelimeler: helicobacter pylori enfeksiyonu, hiperemesis gravidarum

SUMMARY

Hyperemesis gravidarum and Helicobacter pylori: Review

70-85% of pregnant women complain of nausea and vomiting. More severe presentation of these symptoms accompanied by weight loss, malnutrition and fluid electrolyte imbalance forms the clinical picture, classically named Hyperemesis gravidarum. The pathophysiology of this clinical picture has been hypothesized to be connected with endocrinological factors (human chorionic gonadotropin, progesterone, estrogen, thyroid hormones), immunological, metabolic, anatomical, psychological factors and more recently with an infectious agent, Helicobacter Pylori (H.pylori).

H. Pylori is a spiral shaped, whip-like tailed gram negative bacteria, which is capable of surviving in the gastric antrum. Degradation of urea with the urease enzyme produced by this microorganism raises the local pH which makes the conditions more favorable for survival. H.pylori has already been shown to be etiologically related to chronic antral gastritis, peptic ulcer and gastric cancer.

Finally, with this study we reviewed all the published evidence for the causal role of H.pylori in hyperemesis gravidarum.

Key words: helicobacter pylori infection, hyperemesis gravidarum

Yazışma Adresi: Eser Ş. ÖZYÜREK, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 16059,

Görükle kampüsü / BURSA

Tel: (0224) 442 8400/ 1055, Cep Tel: 0-532-386 9198

e-mail:eozyurek@yahoo.com

Alındığı tarihi: 22. 09. 2006, kabul tarihi: 18. 10. 2006

HİPEREMEZİS GRAVIDARUM

Gastrointestinal sistem gebelik sürecinde sık olarak etkilenmekte ve bununla ilgili en sık görülen semptom bulantı-kusma olmaktadır⁽¹⁾. Bu durum gebeliğin seyrini olumsuz yönde etkileyip, yaşam kalitesinin bozulmasına, psikososyal problemlere yol açabilmektedir. Semptomlar tipik olarak 4 ile 10. gebelik haftaları arasında görülmekte olup, 20. gebelik haftasından sonra azalmaktadır. Ancak gebelerin %10'unda semptomlar tüm gebelik boyunca sürmektedir⁽²⁾. Bu semptomların daha ağır formu olan H.gravidarum, inatçı bulantı-kusma, dehidratasyon, elektrolit inbalansı, ketonüri ve gebelik öncesi vücut ağırlığının %5'inden fazla kilo kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Görülme insidansı %0,5-2'dir ve gebeliğin ilk aylarındaki en sık hospitalizasyon nedenlerinin başında gelmektedir^(3,4). H.gravidarumunun etyopatogenezi tam açıklığa kavuşmamış konulardan biridir. 1960'lı yıllardan bu yana yapılan çalışmalar incelendiğinde sebep olarak en fazla gebeliğe bağlı hormonlar sorumlu tutulmuştur (β hCG, progesteron, östrojen). Ayrıca prolaktin, tiroid ve adrenal korteks hormonlarında etken olabileceği gösterilmiştir. Bu endokrinolojik hipotezlere ek olarak immunolojik, metabolik, anatomik ve psikolojik sebepler de ileri sürülmüştür. Bu faktörler içinde üzerinde en çok durulan β hCG-H.gravidarum ilişkisidir. Semptomların serum β hCG seviyesinin en yüksek düzeylere ulaştığı gebeliğin ilk aylarında ortaya çıkması ve çoğul gebelik, trofoblastik hastalık, Trizomi 21 gibi β hCG düzeyinin arttığı durumlarda H.gravidarum tablosunun daha sık görülmesi bu ilişkiyi destekleyen örneklerdir. β hCG'nin üst gastrointestinal sistemde sekresyonu arttırdığı ve tiroid stimulan hormona benzer etkisinin patogenezi de rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bu kadar çok etken sıralanmasına rağmen, bugüne kadar bunlardan hiçbiri ile hastalığın etyopatogenezi tam olarak açıklanamamıştır⁽⁵⁾.

H.gravidarumun olası bazı risk faktörleri arasında; plasental dokunun arttığı durumlar (çoğul gebelik, gestasyonel trofoblastik hastalık), aile hikayesi, önceki gebeliklerinde H.gravidarum öyküsü, ilk gebelik, genç yaş, düşük sosyoekonomik düzey ve obezite sayılmaktadır⁽⁶⁾.

H.gravidarum tanısı genellikle bulantı-kusmaya neden olabilecek sebeplerin dışlanması ile konulmaktadır. Özellikle gebeliğin geç dönemlerinde dirençli bulantı-kusmalarda ayırıcı tanı açısından dikkatli olunmalıdır.

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar tablo I'de özetlenmiştir⁽⁷⁾.

Tablo I: Dirençli bulantı-kusmalarda ayırıcı tanı⁽⁷⁾

Gastrointestinal hastalıklar	Metabolik hastalıklar
Gastroenterit	Diabetik ketoasidoz
Biliyer sistem hastalıkları	Porfiriya
Hepatit	Hipertiroidi
İntestinal obstruksiyon	Hiperparatiroidi
Gastrik disritmiler	Addison hastalığı
Peptik ülser	Nörolojik hastalıklar
Pankreatit	Pseudotümör serebri
Apendisit	Vestibuler lezyonlar
Genitoüriner hastalıklar	Migren
Pyelonefrit	Tümörler
Üremi	Psikolojik hastalıklar
Böbrek taşı	Anoreksia nervosa
Adneksiyal torsiyon	Bulimia nervosa
Dejenere uterin leiomyom	İlaç toksisitesi- intoleransı
Gebelik ilgili durumlar	Levodopa, Digital,
Gebelik bulantı-kusması	Fenitoin, NSAID,
Gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı	Kemoterapi ilaçları,
Preeklampsi	Morfin vb.

H.gravidarumda gözlenen komplikasyonları maternal ve fetal komplikasyonlar şeklinde iki başlık altında inceleyebiliriz. Maternal komplikasyonlar arasında; kilo kaybı, dehidratasyon, sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesizliği daha kolay tedavi edilebilir komplikasyonlar olmakla beraber, nörolojik hastalıklar (Wernicke ensefalopatisi, santral pontin myelinosis), Mallory-Weiss yırtıkları, pnömotoraks, retinal hemoraji, karaciğer ve böbrek yetmezliği hayatı tehdit eden ve tedavisi daha zor komplikasyonlar arasında sayılabilir⁽⁷⁻¹⁰⁾.

H.gravidarumun fetal etkileri üzerinde bir görüş birliği yoktur. Literatürde spontan abortus, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum ve fetal anomali riskinde artışın sağlıklı gebelerden daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur^(11,12). 520739 gebenin incelendiği geniş bir kohort çalışmasında H.gravidarum (n=2466) tanısı alan olgularda kontrol grubuna göre SGA (Small for gestational age) bebeklerin istatistiksel olarak daha fazla olduğu saptanmıştır (%29,2'ye karşın %20,8, p<0.001)⁽¹³⁾.

Gebeliğe bağlı bulantı ve kusmaların tedavisi semptomların şiddetine bağlı olarak diyet tedavisinden parenteral nütrisyona kadar değişiklik göstermektedir. Tedavide uygulanan yöntemleri non-farmakolojik (diyet, zencefil, ginger, akupunktur) ve farmakolojik olarak ikiye ayırabiliriz. Farmakolojik tedavide sıklıkla vitamin (piridoksin), doksilamin, antiemetikler (klorpromazin, proklorperazin, prometazin)

antihistaminik-antikolinergikler (difenhidramin, meklizin, dimenhidrinat), motilite ilaçları (metoklopramid) ve kortikosteroid (metilprednizolon) kullanılmaktadır⁽¹⁴⁾. Klinik tablonun hafif seyirli olduğu durumlarda başlangıçta diyet rejimi değişiklikleri ve antiemetik tedavi uygulanırken; ağır olgularda yataklı tedavi, besin kısıtlaması, sıvı-elektrolit replasmanı tercih edilmektedir. Takiben küçük porsiyonlarla ağızdan beslenmeye başlanıp, zamanla besin miktarları artırılarak normal beslenmeye geçilir⁽¹⁵⁾. Hastaların izleminde günlük aldığı-çıkarıldığı ve kilo takibi yapılır. Bu tedavi uygulamaları sırasında hastalara psikolojik destek verilmesi önemlidir. Ağır vakalarda Wernicke ensefalopatisi gelişimini önlemek için dekstrozu sıvı verilmeden önce serum fizyolojik veya laktatlı ringer gibi elektrolit içeren sıvılarla birlikte B vitamin kompleksi verilmelidir. Ayrıca sodyum açığının yavaş düzeltilmesi santral pontin myelinozis gelişimini de önleyecektir.

HELICOBACTER PYLORI

H.pylori, yüzyılımızın başından bu yana insan mide salgıları içinde görülmesine karşın, kronik antral gastrit, peptik ülser ve mide kanseri arasındaki ilişki 1983 yılında anlaşılmış⁽¹⁶⁾.

H.pylori; spiral şekilli, kamçılı, hareketli, katalaz, oksidaz ve üreaz pozitif, 2-4 µm boyutlarında gram negatif bir bakteridir. H.pylori, mide antrumunda yerleşerek yaşar ve mukus içinde koloniler yapar. Üreaz enzimi sayesinde üreyi amonyağa çevirip, çevresinde bazik bir ortam oluşturmak suretiyle kendisini mide asitinin zararlı etkisinden korur. Zorunlu mikroaerofilik bir bakteri olup, üremek için %5-15'lik CO₂'li ortamlara ihtiyaç duyar^(17,18).

H.pylori, fekal-oral ve oral-oral yolla bulaşır. Bu bakteri dünyada en sık rastlanan bakteriyel enfeksiyonlar arasındadır^(19,20). Kalabalık yaşam, kötü hijyen koşulları ve düşük sosyoekonomik düzey enfeksiyon oranını arttırmaktadır. H.pylori'nin prevalansı yaş ve coğrafik lokalizasyon ile ilgilidir. Enfeksiyona yakalanma riski yaşla birlikte artmaktadır. Amerika'da 60 yaşın üzerinde prevalans %50-60'a ulaşırken, ülkemizde yapılan çalışmalarda ise %46-78 oranında prevalanslar verilmiştir^(19,21,22).

H.pylori enfeksiyonunu takiben bir dizi immünolojik reaksiyon sonucu antijenler B lenfositlerine sunulur

ve sırasıyla IgM, IgA, IgG antikorları oluşur. IgM antikorları birkaç ay içinde kaybolurken, IgG-IgA antikorları ise daha uzun süre yüksek düzeyde saptanır. Antimikrobiyal tedavi sonucu eradikasyon sağlanırsa bu antikor düzeylerinde düşme gözlenir⁽²³⁾.

Akut H.pylori enfeksiyonunda bulantı, kusma ve karın ağrısı görülür. Semptomlar 3-14 gün sürer ve takip eden günlerde kronik süperfisyel gastrit gelişir. Bu kronik enfeksiyon hali asemptomatik olarak sürebildiği gibi, fonksiyonel dispepsi (non-ülser dispepsi), peptik ülser, gastrik maligniteye (adenokarsinom, lenfoma) ilerleyebilir. EUROGAST araştırma grubunun bir çalışmasında H.pylori varlığının mide kanseri riskini 6 kat arttırdığı saptanmıştır⁽²⁴⁻²⁶⁾.

H.pylori enfeksiyonunun tanısında invaziv ve non-invaziv yöntemler kullanılabilir. Endoskopik biyopsi, hızlı üreaz testi ve histopatolojik inceleme invaziv yöntemlerdir. Bunlar daha çok aktif enfeksiyonun tanısında güvenilirdir, ancak tedaviye yanıtı değerlendirmede pratik değildir ve maliyeti de yüksektir⁽²⁷⁾. Non-invaziv yöntemler içinde seroloji, üre nefes testi ve gaita antijen testi yer alır. Seroloji, sadece venöz girişim gerektirdiğinden kolay bir tanı yöntemidir. H.pylori için IgG-IgA antikorlarının serolojik ölçümü, özellikle tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde faydalı olabilir, ancak aktif enfeksiyon tanısı için güvenilir değildir⁽²⁸⁾. Gaita antijen testi, hem aktif enfeksiyon için iyi bir belirteç, hem non-invaziv, hem de endoskopik biyopsi ve üre nefes testi ile karşılaştırıldığında maliyetinin daha düşük olması ile avantajlı bir tanı yöntemidir^(29,30).

H.pylori eradikasyonu, antimikrobiyal tedaviden 28 gün sonra H.pylori için testlerin negatif olması olarak tanımlanmaktadır. Bu eradikasyon tedavisinde antibiyotikler, bizmut tuzları, H₂ reseptör blokörleri, proton pompa inhibitörlerinin yer aldığı çeşitli kombinasyonlar kullanılmaktadır. Tek bir ilaç ile tedavi etkin olmamaktadır. Tedavide son yıllarda, proton pompa inhibitörleri+klaritromisin+amoksisilin/ metranidazol kombinasyonu ve ranitidin bizmut sitratın, klaritromisin ya da klaritromisin+amoksisilin ile kombinasyonu sık kullanılmaktadır. Tedavi süresi 1-2 haftadır. Yapılan çalışmalarda %95'e varan eradikasyon oranları bildirilmektedir⁽³¹⁾.

HİPEREMEZİS GRAVİDARUM VE HELICOBACTER PYLORI İLİŞKİSİ

İlk trimesterde gebeliklerin %70-85'inde değişik derecelerde bulantı ve kusma görülmektedir⁽¹⁾. H.gravidarum klinik olarak bu durumun en şiddetli şeklidir. H.gravidarum etyopatogenezi bugüne kadar tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Patogenezi hormonal, immunolojik, anatomik, gastrointestinal motilite bozukluğu, enfeksiyon ve psikolojik faktörlerin rolü olabileceği öne sürülmüş ancak bunların hiçbiri üzerinde ortak bir görüşe varılamamış ve yapılan çalışmalar kesin bir sonuca varmaktan uzak kalmıştır⁽⁵⁾. Son 10-15 yıldır peptik ülser hastalığı başta olmak üzere çeşitli dispeptik durumlarda H.pylori adı verilen bakterinin etyolojide rol oynadığının gösterilmesi üzerine H.gravidarumda da bu bakterinin etken olabileceği düşünülmüştür. Son yıllarda H.pylori ile H.gravidarum ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmış ancak çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Yapılan bu çalışmaların genel özellikleri ve sonuçları tablo 2'de kısaca özetlenmiştir. H.pylori prevalansı toplumdan topluma değişiklik göstermekte, prevalans gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olarak saptanmakta, artan yaşla beraber H.pylori enfeksiyon sıklığı da artmaktadır (21).

Tablo 2'de görüldüğü üzere H.gravidarum-H.pylori ilişkisi ilk defa 1998 yılında Frigo ve ark. tarafından araştırılmış ve bundan sonra gerek Türkiye'de gerekse dünyada bu konu üzerinde çalışmalar hızlanmıştır. Frigo ve ark.'nın yapmış olduğu bu ilk çalışmada 105 H.gravidarumlu gebe çalışmaya alınmış ve serumda anti H.pylori IgG konsantrasyonu ölçülüp, asemptomatik kontrol grubu (n=129) ile karşılaştırıldığında, hiperemезisi olanlarda istatistiksel olarak daha yüksek H.pylori seropozitifliği saptanmıştır (%90,5'e karşın %46,5, p<0.001). Bunun sonucunda H.pylori'nin H.gravidarum patogeneziinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür⁽³²⁾. Gebeliğin erken dönemlerindeki hormonal değişikliğin intravasküler ve ekstrasvasküler aralıktaki sıvıların yer değiştirmesine yol açtığı, bunun sonucunda oluşan mide pH değişikliğinin H.pylori enfeksiyonuna zemin hazırladığı görüşü ortaya konmuştur. H.gravidarumdaki semptomların intravenöz sıvı, yatak istirahati, vitamin B ve metaklopramid HCl ile gerilememesi de H.pylori enfeksiyonunun varlığı ile açıklanmaya çalışılmıştır⁽³³⁾. Bu ilk çalışmadan kısa bir süre sonra ülkemizde Koçak

ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hiperemезisli gebelerde H.pylori seropozitifliği yüksek olarak saptanırken (%91,5'e karşın %44,8, p<0.001), bir başka çalışmada gruplar arasında fark saptanmamıştır (%63,2'ye karşın %60, p>0.05)^(34,35).

İran'da da bu konu ile ilgili literatürde mevcut olan iki çalışmanın ikisinde de hiperemезisli gebelerde seropozitivite istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır^(36,37). ABD'de yapılan çalışmalarda ise H.gravidarum ile H.pylori arasında bir ilişkinin bulunmaması, H.pylori enfeksiyon sıklığının coğrafik ve ekonomik faktörlere bağlı olarak değişken olmasının bir sonucu olabilir^(38,39). Türkiye'de de buna benzer şekilde bölgesel farklılıklar göze çarpmaktadır. H.pylori seropozitif hiperemезisli gebelerde eradikasyon tedavisinin semptomlar üzerine olumlu etkisinin olduğunu öne süren çok az yayın mevcuttur. El Younis ve ark. H.pylori seropozitif oldukları sonradan tespit edilen H.gravidarumlu iki hastanın başka sebeplerle verilen beş günlük oral eritromisin ile semptomların kaybolduğunu bildirmişlerdir⁽⁴⁰⁾. Ancak, H.pylori eradikasyon tedavisinde gastrik mukozadaki düşük pH sebebi ile makrolidler tek başına etkin değildirler, proton pompa inhibitörleri ile kombine edilmeleri gerekir. Bunun yanında beş günlük tedavide standart tedavi süresi olan ondört günden çok kısadır. Dolayısı ile H.pylori eradikasyon ihtimali çok düşüktür. Bununla ilgili Öztöpe ve ark.'nın yapmış olduğu prospektif randomize bir çalışmada anti H.pylori IgG antikoru kontrol grubuna göre yüksek saptanan hiperemезisli gebelerin (%79,7-55/69 & %57,4-39/68, p<0.001) seropozitif olanların aynı şekilde hospitalizasyon sürelerinde uzun olduğu bulunmuştur (4,89±1-13'e karşın 3,07±0,25 gün, p<0.001). Seropozitif olan 55 H.gravidarumlu gebeye, 27'si standart tedavi (kristalloid+antiemetik) ve 28'i standart tedaviye ek olarak Amoksisilin 500mg 2x1 şeklinde ikinci bir randomizasyon yapılmıştır. Her iki grup hospitalizasyon süreleri açısından karşılaştırıldıklarında amoksisilin verilen grupta yatış süresi diğerlerine kıyasla daha kısa olmakla beraber istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (5,78±0,80'e karşın 5,32±0,98 gün, p=0.065)⁽⁴¹⁾. Tablo 2'de görüldüğü gibi 1998'den günümüze kadar yapılan çalışmaların büyük bir kısmında tanı yöntemi olarak seroepidemiolojik çalışmalarda kullanılan H.pylori spesifik immunglobulinler araştırılmıştır. Bunlardan sadece Bagis ve ark. endoskopik biyopsi, Cevrioğlu ve ark. ise serolojik yöntemlerin yanında

aktif enfeksiyon belirteci olarak gaita antijen testi kullanmışlardır. Bagis ve ark.'nın çalışmasında 20 H.gravidarum vakasına ve 10 asemptomatik gebeye endoskopik biyopsi yapmıştır. Hiperemesisli gebelerin sayısı az olmakla beraber H.pylori enfeksiyon oranı çalışma grubunda %95 (19/20), kontrol grubunda ise %50 (5/10) olarak bulunmuştur ($p<0.001$)⁽⁴²⁾. Cevrioğlu ve ark. ise hastaları iki gruba ayırarak, seroloji (IgG ve IgA) ve gaita antijen testi yöntemleri ile H.pylori enfeksiyonu araştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucuna göre seroprevalans bakımından her iki grup arasında fark gözlenmezken, aktif enfeksiyon göstergesi olan gaita antijen testi H.gravidarum olgularında istatistiksel

olarak anlamlı şekilde yüksek pozitiflik saptanmıştır (%40,7'ye karşın %12,4, $p<0.001$)⁽⁴³⁾.

Düşük sosyoekonomik seviye H.pylori enfeksiyonu için bir risk faktörüdür. Karaca ve ark. düşük sosyoekonomik seviyenin H.gravidarumlu gebe kadınlardaki H.pylori enfeksiyonu için bir risk faktörü olup olmadığını araştırmışlardır. Çalışma sonucunda H.gravidarum grubunda daha yüksek seropozitivite (%82,1'e karşın %64,4, $p<0.001$) saptanmış olup, aynı şekilde düşük sosyoekonomik seviyedeki olgularda her iki grupta anlamlı H.pylori seropozitivitesi bulunmuştur (%88,9'a karşın %68,1, $p<0.001$)⁽⁴⁴⁾. Yapılan bir çalışmada hiperemesisli vakalarda H.pylori

Tablo II: Hiperemesis gravidarum ile Helicobacter pylori ilişkisini araştıran çalışmaların sonuçları

Yazar	Tanı yöntemi	HG olgularda HP prevalansı (n)	Asemptomatik olgularda HP prevalansı (n)	Yorum
Frigo ve ark.32 (1998, Avusturya)	Serolojik test (anti HP IgG)	% 90,5 (95 / 105)	% 46,5 (60 / 129)	IgG titresi HG grubunda daha yüksek saptandı (%74,2± 23,6 & %24,3 ± 4,4 , $p<0.001$)*.
Koçak ve ark.34 (1999, Türkiye)	Serolojik test (anti HP IgG)	% 91,5 (87 / 95)	% 44,8 (52 / 116)	IgG titresi HG grubunda % 73,8 iken, kontrol grubunda %25,8 olarak bulundu ($p<0.001$)*.
Harma ve ark.35 (1999, Türkiye)	Serolojik test (anti HP IgG)	% 63,2 (31 / 49)	% 60 (21 / 35)	HG ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).
Hayakawa ve ark.46 (2000, Japonya)	Serolojik test (anti HP IgG) ve PCR (tükrük)	% 47,5 (16 / 34)	% 20,6 (6 / 29)	Hem serolojik test (% 47,5 & %20,6) hem de PCR (%61,8 & %27,1) sonucuna göre HG ve HP ilişkisi anlamlı bulunmuş ($p<0.001$)*.
Şahin ve ark.50 (2000, Türkiye)	Serolojik test (anti HP IgG)	% 61,6 (37 / 60)	% 53,3 (32 / 60)	HG ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).
Erdem ve ark.45 (2002, Türkiye)	Serolojik test (anti HP IgG)	% 85,1 (40 / 47)	% 64,1 (25 / 39)	Bu çalışmada HG ve HP arasındaki ilişki anlamlı olmakla birlikte, Semptomların başlama haftası ve süresi ile HP seropozitivitesi arasında ilişki bulunmadığı saptandı ($p<0.05$)*.
Bagis ve ark.42 (2002, Türkiye)	Endoskopi ve Histoloji	% 95 (19 / 20)	% 50 (5 / 10)	HG olgularında endoskopik biyopsi sonucu aktif HP enfeksiyonunu göstermektedir ($p<0.001$)*.
Kazerooni ve ark.36 (2002, İran)	Serolojik test (anti HP IgG)	% 81,5 (44 / 54)	% 54,7 (29 / 53)	Koçak ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde IgG titresi HG grubunda yüksek bulundu. (%69,7 & %34,5, $p<0.01$)*.
Salimi-Khayati ve ark.37 (2002, İran)	Serolojik test (anti HP IgG)	% 88,9 (48 / 54)	% 40,7 (22 / 54)	Diğer çalışmalardan farklı olarak yaş, parite, eğitim düzeyi, semptomların başlangıç haftası ve süresi açısından seropozitif ve seronegatif gruplar arasında fark saptanmadı ($p<0.001$)*.
Jacobson ve ark.38 (2003, ABD)	Serolojik test (anti HP IgG)	% 36 (19 / 53)	% 29 (44 / 153)	Bu çalışmada HG ve HP seroprevalansı arasında ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır ($p>0.05$).
Berker ve ark.48 (2003, Türkiye)	Serolojik test (anti HP IgG)	% 70 (56 / 80)	% 61,2 (49 / 80)	Bu çalışmada HG ve HP seroprevalansı arasında ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır ($p>0.05$).
Cevrioğlu ve ark.43 (2004, Türkiye)	Serolojik test (anti HP IgG-IgA) ve Gaita antijen testi (HpSA)	IgG:%85,2 (23/27) IgA:%48,1 (13/27) HpSA:%40,7 (11/27)	IgG:%73,2 (71/97) IgA:%41,2 (40/97) HpSA:%12,4 (12/97)	HpSA, HG olgularında HP enfeksiyonunu göstermede serolojik testlerden daha etkili, güvenilir ve gerçekçi sonuçlar vermektedir. Bu çalışmada sadece HpSA testi için olan sonuçlar istatistiksel anlamlılığa sahiptir ($p<0.001$)*.
Noyan ve ark.49 (2004, Türkiye)	Serolojik test (anti HP IgG ve Cag A antijen testi)	% 74,6 (53 / 71)	% 63,8 (46 / 72)	Anti HP IgG(+) saptanan HG ve kontrol grubunda Cag A antijen testi sonucunda sırası ile HG grubunda %75,5 (40/53) ve kontrol grubunda %45,7 (21/46) olarak saptandı ($p=0.002$)*.
Öztopçu ve ark.41 (2004, Türkiye)	Serolojik test (anti HP IgG)	% 79,7 (55 / 69)	% 57,4 (39 / 68)	HG vakalarının anti HP IgG (+) olan 55 olgusunun ortalama yatış süresi 4,89 ± 1,13 gün, (-) olan 14 olgunun ise 3,07 ± 0,25 gün olarak saptandı. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$)*.
Xia ve ark.47 (2004, Çin)	Serolojik test (anti HP IgG ve Cag A antijen testi)	% 88,9 (64 / 72)	% 45 (45 / 100)	Anti HP IgG(+) saptanan HG ve kontrol grubunda Cag A antijen testi sonucunda sırası ile HG grubunda %78,1 (50/64) ve kontrol grubunda %31,3 (14/45) olarak saptandı ($p<0.01$)*.
Karaca ve ark.44 (2004, Türkiye)	Serolojik test (anti HP IgG)	% 82,1 (46 / 58)	% 64,4 (58 / 90)	HP ile HG arasındaki ilişki anlamlı bulundu. Çalışmada ayrıca düşük sosyoekonomik seviyede HG'lu gebelerde HP enfeksiyonu için bir risk faktörü olduğu sonucu çıktı ($p<0.001$)*.
Lee ve ark.39 (2005, ABD)	Serolojik test (anti HP IgG)	% 65 (26 / 40)	% 66,7 (28 / 42)	Hispanik popülasyonundaki HG olgularında HP enfeksiyonu ile aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).

HG= Hiperemesis gravidarum , HP= Helicobacter pylori , Cag A= Sitotoksin ilişkili gen , PCR= Polimeraz zincir reaksiyonu , Ig=İmmunglobulin , HpSA = Helicobacter pylori gaita (stool) antijen testi * İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$)

enfeksiyon oranı daha yüksek olmasına rağmen H.pylori pozitifliği ile semptomların şiddeti ve süresi arasında direkt bir ilişki saptanamamıştır⁽⁴⁵⁾.

SONUÇ

H.pylori enfeksiyonu dünyada en sık rastlanan gastrointestinal sistem enfeksiyonudur. Epidemiyolojik çalışmalarda H.pylori prevalansının yaşla ve düşük sosyoekonomik düzey ile arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, enfekte bireylerin çoğu asemptomatik olarak kalmaktadır. H.pylori ile enfekte olan insanların bir kısmında dispeptik hastalıklar gelişirken, diğerlerinin asemptomatik kalmasının sebebi henüz netlik kazanmamıştır. H.pylori ile enfeksiyona yüksek oranda rastlanırken H.gravidarum prevalansı bunun yanında çok düşük kalmaktadır. Ayrıca, yapılan çalışmaların bazılarında, H.gravidarumlu gebelerde H.pylori kontrol gruplarına göre daha yüksek oranda saptanmışken, semptomlarla korelasyonu ortaya konamamıştır. Bunun yanında H.gravidarum, H.pylori ile enfekte olmayan gebelerde de karşımıza çıkmaktadır.

Sonuç olarak, literatürde bu konu ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, büyük bir kısmı H.gravidarum ile H.pylori arasında anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna varmışlardır. Ancak çalışmaların hemen hepsinde aktif enfeksiyon varlığını tespit etmekten uzak sadece serolojik test kullanılması H.gravidarum semptomlarının gerçekten H.pylori enfeksiyonuna bağlı olup olmadığını anlamamıza engel olmaktadır. Yinede tedaviye yanıt vermeyen ve persiste eden H.gravidarum olgularında H.pylori araştırılması ve tespit edildiğinde eradikasyonu hem semptomların iyileşmesinde hem de ileride oluşabilecek gastrointestinal sistem hastalıklarını da önleyeceği kanısındayız. Bu konudaki soru işaretlerinin iyi randomize edilmiş, aktif enfeksiyonun tanısını koyabilecek yöntemlerin kullanıldığı prospektif çalışmalarla ortadan kalkacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
2. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study

- of nausea and vomiting during pregnancy. Br J Gen Pract 1993; 43:245-48.
3. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. Pregnancy nausea related to women's obstetrics and personal histories. Gynecol Obstet Invest 1997;43:108-11.
4. Gazmararian JA, Peterson R, Jamieson DJ, Schild L, Adams MM, Deshpande AD. Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. Obstet Gynecol 2002;100:94-100.
5. Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. Human Reproduction Update 2005;11(5):527-39.
6. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. Obstet Gynecol 1985;66: 612-16.
7. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. Clin Obstet Gynecol 1998;41:597-605.
8. Spruill SC, Kuller JA. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke's encephalopathy. Obstet Gynecol 2002;99:875-78.
9. Gorbach JJ, Counselman FL, Mendelson MH. Spontaneous pneumomediastinum secondary to hyperemesis gravidarum. J Emerg Med 1997;15:639-43.
10. Hill JB, Yost NB, Wendel GD. Acute renal failure in association with severe hyperemesis gravidarum. Obstet Gynecol 2002; 100:1119-121.
11. Gross S, Librach C, Cecutti A. Maternal weight loss associated with hyperemesis gravidarum: a predictor of fetal outcome. Am J Obstet Gynecol 1989;160:906-09.
12. Tsang LS, Katz VL, Wells SD. Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum. Int J Obstet Gynecol 1996;55: 231-35.
13. Bailit JL. Hyperemesis gravidarum: Epidemiologic findings from a large cohort. Am J Obstet Gynecol 2005;193:811-14.
14. Quinlan JD, Hill DA. Nausea and vomiting of pregnancy. American Family Physician 2003;68:121-28.
15. Koch KI, Kenneth L, Christine L. Nausea and vomiting during pregnancy. Gastroenterol Clin N Am 2003;32:201-04.
16. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Letter to editor. Lancet 1983;1:1273-75.
17. Brooks GF, Janet SB, Stephen AM, Jawetz M. Melnick & Adelberg's Medical Microbiology, 21. Edition, Appleton & Lange, Connecticut, 1995:242-43.
18. Breuer T, Graham DY. Cost of diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection: When does choosing the treatment regimen based on susceptibility testing become cost effective? Am J Gastroenterol 1999;94:725-29.
19. Sandıkcı MÜ, Köksal F. Helicobacter enfeksiyonları. Topçu A,

- Söyletir G, Doğanay M. (Eds), Enfeksiyon hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1996:1005-09.
20. Graham DY. Therapy of Helicobacter pylori: current status and issues. *Gastroenterology* 2000;118:2-5.
 21. Taylor DN, Blaser MJ. The epidemiology of Helicobacter pylori infections. *Epidemiol Rev* 1991;13:42-59.
 22. Beşışık FS. Helicobacter pylori enfeksiyonu: Epidemiyoloji ve patogenez. *Flora* 1996;3:160-66.
 23. Crabtree JE, Wyatt JT, Sobala GM, et al. Systemic and mucosal humoral responses to Helicobacter pylori in gastric cancer. *Gut* 1993;34(10):1339-43.
 24. Dooley CP, Fitzgibbonz PL, Cohen H, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Eng J Med* 1989;321:1562-66.
 25. Rokkas T, Pursey C, Uzoochina E, et al. Non-ulcer dyspepsia and short-term De-Nol therapy: a placebo-controlled trial with particular reference to the role of Campylobacter pylori. *Gut* 1988;29:1386-91.
 26. The EUROGAST Study Group. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;341:1359-62.
 27. Braden B, Caspary WF. Detection of Helicobacter pylori infection: When to perform which test? *Ann Med* 2001;33:91-7.
 28. Rautelin H, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2003;8:53-60.
 29. Vaira D, Ricci C, et al. The clinical role of stool test (HpSA) in not-invasive diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Lancet* 1999;354:30-3.
 30. Altındış M, Özdemir M. Helicobacter pylori ve tanısı. *The Med J of Kocatepe* 2003;2:1-12.
 31. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41:8-13.
 32. Frigo P, Lang C, Reisenberger K, Kolbl H, Hirschl AM. Hyperemesis gravidarum associated with Helicobacter pylori seropositivity. *Obstet Gynecol* 1998;91(4):615-17.
 33. Lanciers S, Despinasse B, Mehta DI, Blecker U. Increased susceptibility to Helicobacter pylori infection in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999;7:195-98.
 34. Koçak I, Akcan Y, Üstün C, Demirel C, Cengiz L, Yanık FF. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynecol Obstet* 1999;66:251-54.
 35. Harma M, Harma M, Kesim MD. Hiperemesis gravidarumlu hastalarda Helicobacter pylori seroprevalansı. *T Klin J Gynecol Obst* 1999;9(2):105-09.
 36. Kazerooni T, Taallom M, Ghaderi AA. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynecol Obstet* 2002;79:217-20.
 37. Salimi-Khayati A, Sharami H, Mansour-Ghanaei F, Sadri S, Fallah MS. Helicobacter pylori seropositivity and the incidence of hyperemesis gravidarum. *Med Sci Monit* 2003;9:CR12-CR15.
 38. Jacobson GF, Autry AM, Somer-Shely TL, Pieper KL, Kirby RS. Helicobacter pylori seropositivity and hyperemesis gravidarum. *J Reprod Med* 2003;48:578-82.
 39. Lee RH, Pan VL, Wing DA. The prevalence of Helicobacter pylori in the Hispanik population affected by hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1024-27.
 40. El Younis CM, Abulafia O, Sherer DM. Rapid marked response of severe hyperemesis gravidarum to oral erythromycin. *Am J Perinatol* 1998;15:533-34.
 41. Öztöpcü C, Atalay C, Doğanç S, Saraçoğlu F. Hiperemesis gravidarumda Helicobacter pylori seropozitivitesi ve klinik tabloya etkisi. *Kadın Doğum Dergisi* 2004;2(3):177-80.
 42. Bağış T, Gümürdüllü Y, Kayaselçuk F, Yılmaz ES, Kılıcdağ E, Tanm E. Endoscopy in hyperemesis gravidarum and Helicobacter pylori. *Int J Gynecol Obstet* 2002;79:105-09.
 43. Cevrioğlu AS, Altındış M, Yılmaz M, Fenkçi IV, Ellidokuz E, Köse S. Efficient and non-invasive method for investigating Helicobacter pylori in gravida with hyperemesis gravidarum: Helicobacter pylori stool antigen test. *J Obstet Gynecol Res* 2004;30:136-41.
 44. Karaca Ç, Güler N, Yazar A, Çamlıca H, Demir K, Yıldırım G. Is lower socio-economic status a risk factor for Helicobacter pylori infection in pregnant women with hyperemesis gravidarum? *Turk J Gastroenterol* 2004;15(2):86-9.
 45. Erdem A, Arslan M, Erdem M, Yıldırım G, Himmetoğlu O. Detection of Helicobacter pylori seropositivity in hyperemesis gravidarum and correlation with symptoms. *Am J Perinatol* 2002;19(2):87-92.
 46. Hayakawa S, Nakajima N, Karasaki-Suzuki M, Yoshinaga H, Arakava Y, Satoh K, Yamamoto T. Frequent presense of Helicobacter pylori genome in the saliva of patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol* 2000;17(5):243-47.
 47. Xia LB, Yang J, Li AB, Tang SH, Xie QZ, Cheng D. Relationship between hyperemesis gravidarum and Helicobacter pylori seropositivity. *Chin Med J* 2004;117:301-2.
 48. Berker B, Söylemez F, Cengiz SD, Köse SK. Serologic assay of Helicobacter pylori infection. Is it useful in hyperemesis gravidarum? *J Reprod Med* 2003;48:809-12.
 49. Noyan V, Apan TZ, Yücel A, Sağsöz N. Cytotoxin associated gene A-positive Helicobacter pylori strains in dyspeptic pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;116:186-9.
 50. Sahin HG, Sahin HA, Onbaşı K, Sahin I. Hyperemesis and Helicobacter pylori. *Nagoya Medical Journal* 2000;44:65-8.