



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**HİPEREMEZİS GRAVİDARUM ETYOPATOGENEZİNDE
HELICOBACTER PYLORI ENFEKSİYONUNUN YERİ**

Dr. Murat ÖZDİL

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2007



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**HİPEREMEZİS GRAVİDARUM ETYOPATOGENEZİNDE
HELICOBACTER PYLORI ENFEKSİYONUNUN YERİ**

Dr. Murat ÖZDİL

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Şakir KÜÇÜKKÖMÜRCÜ

BURSA-2007

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET.....	i
İNGİLİZCE ÖZET.....	iii
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Hiperemesis gravidarum.....	3
Helicobacter pylori.....	10
GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
BULGULAR.....	19
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	23
KAYNAKLAR.....	30
TEŞEKKÜR.....	37
ÖZGEÇMİŞ.....	38

ÖZET

Hiperemezis gravidarum gebelik döneminin ilk aylarındaki önemli sorunlardan biridir. Etyopatogenezi hakkında yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Son yıllarda kronik gastritin en önemli etkeni olan *Helicobacter pylori* ile hiperemezis gravidarum ilişkisini inceleyen çalışmaların sayısı artmaktadır.

Bu çalışmada, *Helicobacter pylori* gaita antijen testi ve serolojik test kullanarak *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile hiperemezis gravidarum arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Hiperemezis gravidarum nedeniyle hastaneye yatırılan 41 olgu ile benzer demografik özelliklere sahip 40 asemptomatik gebe prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Olgulardan alınan serum örnekleri *Helicobacter pylori*'ye spesifik antikorlar (İmmunglobulin/IgG ve IgA) açısından; gaita örnekleri ise gaita antijen testi için incelendi. Her iki gruptan elde edilen verilerin istatistiksel analizi uygun ki-kare testleri ile yapıldı.

Her iki grup arasında sosyodemografik özellikler bakımından fark saptanmadı. *Helicobacter pylori*'ye karşı oluşan spesifik IgG pozitiflik oranı hiperemezis gravidarum grubunda %46.3 iken, asemptomatik kontrol grubunda %67.5 olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$); IgA oranları ise çalışma grubunda %4.9, kontrol grubunda %30 olarak bulundu ve bu fark kontrol grubunda anlamlı oranda daha yüksek idi ($p<0.05$). Hiperemezis gravidarumlu gebelerde aktif enfeksiyon belirteci olan gaita antijen testi pozitiflik oranı %52.5 (n=21) iken, aynı oran kontrol grubunda %36.5 (n=15) idi. Serolojik test sonuçlarının aksine gaita antijen testi çalışma grubunda daha fazla olguda pozitiflik ile sonuçlandı, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Çalışmamızın sonucunda, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tek başına hiperemezis gravidarum etyopatogenezini açıklayabilmekten uzak kaldığı görülmüştür. Ancak hiperemezis gravidarumu olan gebelerde *Helicobacter pylori* pozitifliğinin belirlenmesinde gaita antijen testi, serolojik

olarak saptanan spesifik immunglobulinlerden daha doğru belirleyici ve güvenilir sonuçlar verebileceği düşünölmüştür.

Anahtar kelimeler: Hiperemezis gravidarum, Helicobacter pylori

SUMMARY

HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN THE ETHIOPATHOGENESIS OF HYPEREMESIS GRAVIDARUM

Hyperemesis gravidarum is one of the important problems in early pregnancy period. Studies on etiopathogenesis revealed contradictory results. The number of studies about the relationship between Helicobacter Pylori - the most common cause of chronic gastritis - and hyperemesis gravidarum is increasing recently.

We aimed to study the relationship between Helicobacter pylori and hyperemesis gravidarum by using the Helicobacter pylori stool antigen test and serologic tests.

41 cases who were interned with the diagnosis of hyperemesis gravidarum and 40 asymptomatic pregnant women were prospectively included in the study. Serum samples were studied for Helicobacter pylori specific antibodies (Immunoglobulin/IgG and IgA), while stool samples were used for stool antigen test. Chi-square tests were used for statistical analysis.

There was no difference for demographic properties between two groups. The ratio of Helicobacter pylori specific IgG positiveness was 46.3% for hyperemesis gravidarum group, while it was found 67.5% for the asymptomatic group. This difference was not statistically significant ($p>0.05$). IgA ratios were 4.9% and 30% for the study and the control groups, respectively, and this difference was increased significantly in the control group ($p<0.05$). Ratio of positiveness of stool antigen test, which is predictor of active infection, was 52.5% ($n=21$) in hyperemesis gravidarum patients where it was found to be 36.5% ($n=15$) in control group. Contrary to serologic tests, stool antigen test was found to be positive for more patients in study group but this difference was not statistically significant ($p>0.05$).

As a conclusion, Helicobacter pylori infection alone was not found to be able to describe the etiopathogenesis of hyperemesis gravidarum in this

study. But, for revealing the presence of *Helicobacter pylori* in hyperemesis gravidarum patients, stool antigen test was thought to be more descriptive and confident compared to serologically determined specific immunoglobulins.

Key words: Hyperemesis gravidarum, *Helicobacter pylori*

GİRİŞ

Bulantı-kusma gebelerin %70-85'inde görülmektedir (1). Genellikle sabahları daha sık olan bulantı ve kusma, tipik olarak gebeliğin 4 ile 10. haftalarında başlamakta ve 20. gebelik haftasından itibaren azalmaktadır. Ancak %10 olguda semptomlar, tüm gebelik boyunca sürmektedir (2). Hiperemesis gravidarum ise bu rahatsızlığın daha ciddi bir formudur. Kilo kaybı, ketonüri, sıvı-elektrolit dengesizliği, beslenme bozukluğu ve dehidratasyona sebep olabilen inatçı bulantı ve kusmalarla karakterizedir. Hiperemesis gravidarumun insidansı yaklaşık %0.5-2 olarak bildirilmiş olup, gebeliğin ilk aylarındaki en sık hospitalizasyon nedenlerinin başında gelmektedir (3,4).

Hiperemesis gravidarum, etyopatogenezi henüz açıklığa kavuşmamış konulardan biridir. 1966 yılından günümüze kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde en fazla gebeliğe bağlı hormonlar sorumlu tutulmuştur. Bu endokrinolojik hipotezlere ek olarak enfeksiyon, immunolojik, psikolojik, metabolik ve anatomik faktörler üzerinde durulmuş, ancak yapılan tüm araştırmalar etyopatogenezi açıklayabilmekten uzak kalmışlardır (5).

Hiperemesis gravidarumlu hastalarda son yıllarda yapılan çalışmalarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu araştırılmaktadır (5). *Helicobacter pylori*; oral-fekal yolla bulaşan, gram negatif, spiral, kamçılı ve mikroaerofilik bir bakteridir. Mide antrumunun mukus tabakasında yaşar ve salgıladığı üreaz enzimi sayesinde üreyi parçalayarak mide pH'sını yükseltip, kendisi için uygun bir ortam hazırlar. Kronik antral gastrit, peptik ülser, gastrik kanser ve lenfoma gibi hastalıkların etyopatogenezi *Helicobacter pylori*'nin rol aldığı kesin olarak gösterilmiştir (6,7).

Hiperemesis gravidarum ve *Helicobacter pylori* ilişkisini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda hiperemesis gravidarumlu hastalarda serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antikorları, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ancak hiperemesis gravidarum grubu ile asemptomatik kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamayan çalışmalar da

mevcuttur. Yapılan çalışmaların hemen hepsinde noninvaziv tanı yöntemi olarak serolojik test (anti-Helicobacter pylori Ig) kullanılmıştır. Ancak spesifitesi ve sensitivitesi serolojik yöntemden daha yüksek olan Helicobacter pylori gaita antijen testi, sadece bir çalışmada tanı yöntemi olarak kullanılmıştır (8).

Bu çalışmada amacımız, hiperemesis gravidarum tanısı alan gebelerde ve asemptomatik kontrol grubunda antikor (seroloji) ve antijen (gaita antijen testi) saptama yöntemlerini kullanarak Helicobacter pylori enfeksiyonunun, hiperemesis gravidarum etyopatogenezindeki yerini araştırmaktır.

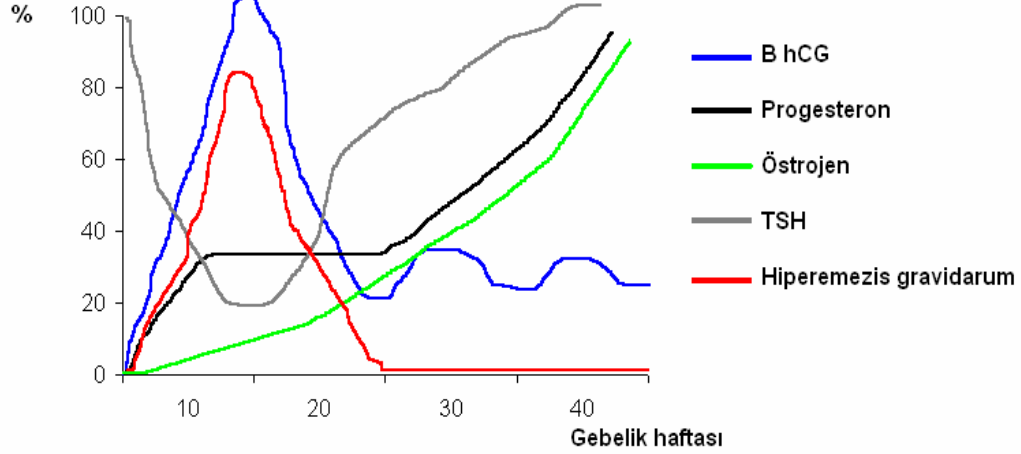
GENEL BİLGİLER

HİPEREMEZİS GRAVIDARUM

Gastrointestinal sistem, gebelikte çok sık olarak etkilenmektedir. Bununla ilgili en sık görülen semptomlar ise bulantı ve kusmadır. Bu durum gebeliğin seyrini olumsuz yönde etkileyip, yaşam kalitesinin bozulmasına, nütrisyonel ve psikososyal problemlere yol açabilmektedir (9). Bulantı ve kusma %50 oranında sabahları ve %30-40 oranında tüm gün boyunca devam etmektedir (10). 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 hiperemesis gravidarum; inatçı bulantı-kusma, dehidratasyon, sıvı-elektrolit dengesizliği, ketonüri ve gebelik öncesi vücut ağırlığının %5'inden fazla kilo kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Görülme insidansı %0,5-2 arasında değişmektedir ve gebeliğin ilk aylarındaki en sık hastanede yatma nedenlerinin başında gelmektedir (3,4).

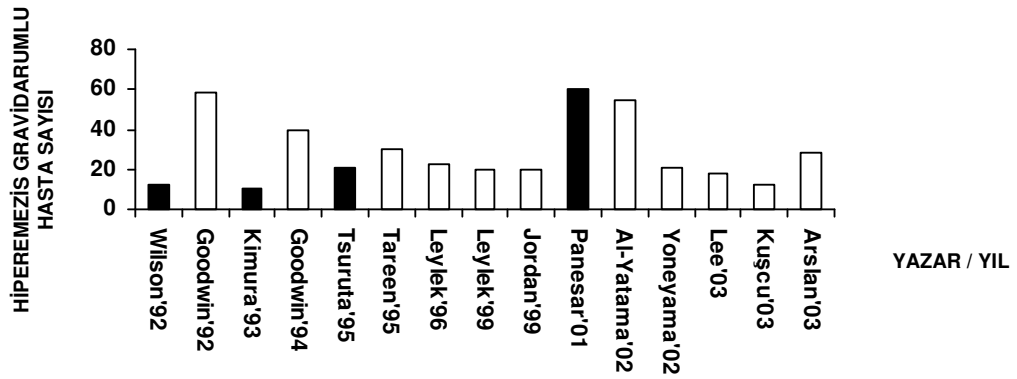
Hiperemesis gravidarumunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bu klinik tabloya yol açtığı ya da tabloyu şiddetlendirdiği kabul edilen etkenler şunlardır: Gebelik hormonları (β -Human koryonik gonodotropin/ β -hCG, östrojen, progesteron), hipertiroidi, üst gastrointestinal sistem dismotilitesi, immun sistem disfonksiyonu, beslenme bozuklukları, Helicobacter pylori enfeksiyonu ve psikolojik faktörlerdir. Bu kadar çok etken sıralanmasına rağmen, bugüne kadar bunlardan hiçbiri ile hastalığın etyopatogenezi tam olarak açıklanamamıştır (5). Bu faktörler içinde üzerinde en çok durulan β -hCG ile hiperemesis gravidarum ilişkisidir. Semptomların, serum β -hCG seviyesinin en yüksek düzeylere ulaştığı gebeliğin ilk aylarında ortaya çıkması ve çoğul gebelik, gestasyonel trofoblastik hastalık, Trizomi 21 gibi β -hCG düzeyinin arttığı durumlarda hiperemesis gravidarum tablosunun daha sık görülmesi bu ilişkiyi destekleyen örneklerdir. Ayrıca β -hCG'in üst gastrointestinal sistemde sekresyonu arttırdığı ve tiroid stimulan hormona benzer etkisi ile tiroid fonksiyonlarını arttırarak patogeneizde rol oynadığı ileri

sürülmüştür (11,12). Gebelik sırasındaki maternal hormon düzeyleri ile hiperemezis gravidarum ilişkisi şekil 1’de görülmektedir.



Şekil 1. Gebelik sürecindeki maternal hormon düzeylerinin seyri ve hiperemezis gravidarum ile ilişkisi (5)

Etyopatogenezde en çok suçlanan hormon olan β -hCG ile hiperemezis gravidarum ilişkisini araştıran çalışmaların sonuçları şekil 2’de özetlenmiştir.



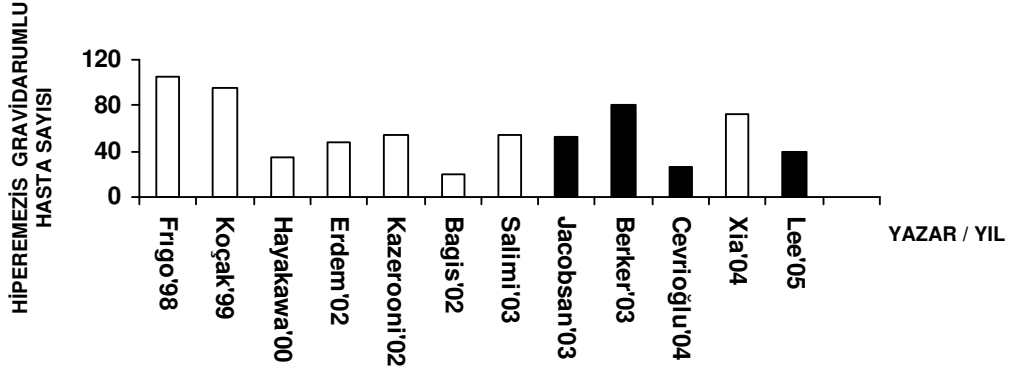
Şekil 2. Hiperemezis gravidarum etyopatogenezinde β -Human koryonik gonodotropin(β -hCG) rolünü araştıran çalışmaların sonuçları (5)

- Hiperemezis gravidarumlu hastalarda β -hCG seviyesi kontrol grubuna göre yüksek bulunan çalışmalar
- Hiperemezis gravidarum ve kontrol grubu hastalarında β -hCG seviyesi yönünden istatistiksel fark saptanmayan çalışmalar

Hiperemesis gravidarum etyopatogenezinde ayrıca progesteron (düz kas kontraksiyonunu azaltması), östrojen (gastrik disritmiyi uyarması) ve tiroid stimulan hormon (β -hCG ile benzer etki mekanizması) gibi hormonların dışında leptin, kortizol, büyüme hormonu, prolaktin ve plasental hormonlarında rolü olduğu öne sürülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır (13-18).

Gastrointestinal sistemin, değişik mekanizmalar ile gebelik bulantı ve kusmalarına yol açtığı bilinmektedir. Gebelikte hormonal faktörlere bağlı olarak özofageal sfinkter basıncında azalma olduğu ve özellikle artan progesteron düzeyi düz kas inhibisyonu yolu ile mide boşalmasında gecikmeye sebep olduğu saptanmıştır (19,20).

İlk olarak 1998 yılında yayınlanan bir araştırmanın sonucuna göre *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile hiperemesis gravidarum arasında kuvvetli bir ilişki olduğu iddia edilmiştir. Çalışmada *Helicobacter pylori*'ye karşı serumda oluşan IgG türü özgül antikorlar, hiperemesis gravidarum grubunda %90'ın üzerinde saptanırken, kontrol grubunda bu oran %50 olarak bulunmuştur (21). Bu çalışmadan sonra, bu ilişkiyi irdeleyen bir çok araştırma yapılmıştır (Şekil 3). *Helicobacter pylori* ile hiperemesis gravidarum arasında bir ilişki kurulması mantıklı bir yaklaşımdır. Çünkü *Helicobacter pylori*'nin kronik antral gastrit, peptik ülser, gastrik adenokanser gibi mide rahatsızlıklarının oluşumunda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Araştırmacılar gebelik nedeni ile artan steroid hormonların, humoral ve hücrel immunité üzerine olan etkisiyle ya da vücutta sıvı-elektrolit dengesi üzerindeki etkileri ile gastrik asiditeyi değiştirerek, sublinik *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun belirgin hale gelmesine yol açtığını öne sürmüşlerdir (21-23).



Şekil 3. Hiperemesis gravidarum etyopatogenezinde *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun rolünü araştıran çalışmaların sonuçları (5)

- Hiperemesis gravidarumlu hastalarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun anlamlı bulunduğu çalışmalar
- Hiperemesis gravidarum ve kontrol grubu hastalarında *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun benzer bulunduğu çalışmalar

Hiperemesis gravidarum etyopatogenezinde, yukarıda bahsedilen faktörlerin dışında immunolojik, psikolojik, metabolik, anatomik faktörler ve beslenme bozuklukları gibi nedenlerin de rol oynayabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (5).

Hiperemesis gravidarumun olası bazı risk faktörleri arasında; plasental dokunun arttığı durumlar (çoğul gebelik, gestasyonel trofoblastik hastalık), aile hikayesi, önceki gebeliklerinde hiperemesis gravidarum öyküsü, ilk gebelik, genç yaş, düşük sosyoekonomik düzey ve obezite sayılmaktadır (24).

Hiperemesis gravidarum, tipik olarak gebeliğin ilk trimesterinde ortaya çıkar ve nadiren tüm gebelik boyunca sürer. Semptomların şiddetli olması sebebi ile hastalarda genellikle dehidratasyon bulguları, ketozis, sıvı-elektrolit dengesizliği ve kilo kaybı görülür. Hiperemesis gravidarumda semptomatik düzelme, genellikle ilk trimesterin bitiminden önce olur. Hiperemesis gravidarum teşhisi konulduğu zaman çoğul gebelik ve gestasyonel trofoblastik hastalıklar ekarte edilmelidir. Laboratuvar incelemelerinde dehidratasyona bağlı olarak hematokrit, serum üre-kreatinin, karaciğer enzim düzeylerinde ve idrar dansitesinde artış görülür. İdrar tahlilinde ketonüri

saptanır. Ayrıca serum sodyum, potasyum ve pH değişiklikleri de saptanır (1-5).

Hiperemesis gravidarum tanısı genellikle, bulantı ve kusmaya neden olabilecek sebeplerin dışlanması ile konulmaktadır. Özellikle gebeliğin geç dönemlerindeki dirençli bulantı ve kusmalarda, ayırıcı tanı açısından dikkatli olunmalıdır. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Gebelikte dirençli bulantı-kusmalarda ayırıcı tanı (25)

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

Hiperemesis gravidarumda gözlenen komplikasyonları, maternal ve fetal komplikasyonlar şeklinde iki grupta 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 sendromu, pnömotoraks, retinal hemoraji, karaciğer ve böbrek yetmezliği hayatı tehdit eden ve tedavisi daha zor olan komplikasyonlardır (25-28). Hiperemesis gravidarumun fetus üzerine etkileri konusunda bir görüş birliği yoktur. Literatürde spontan abortus, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum ve konjenital anomali riskinde artışın sağlıklı gebelerden daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (14,29,30). Geniş bir kohort çalışmasında, hiperemesis gravidarum tanısı alan olgularda (n=2466) kontrol grubuna göre SGA (Small for gestational age) bebeklerin istatistiksel olarak daha fazla olduğu saptanmıştır (%29.2'ye karşın %20.8, $p < 0.001$) (31).

Gebeliğe bağlı bulantı ve kusmaların tedavisi semptomların şiddetine bağlı olarak, diyet tedavisinden parenteral nütrisyona kadar değişiklik göstermektedir. Tedavide uygulanan yöntemleri non-farmakolojik (diyet, zencefil, akupunktur) ve farmakolojik olarak ikiye ayırabiliriz. Farmakolojik tedavide sıklıkla vitamin (piridoksin), doksilamin, antiemetikler (klorpromazin, proklorperazin, prometazin) antihistaminik-antikolinergikler (difenhidramin, meklizin, dimenhidrinat), motilite ilaçları (metoklopromid) ve kortikosteroid (metilprednizolon) kullanılmaktadır (32-37). Gebelik bulantı ve kusmalarında kullanılan farmakolojik ajanlar ve bunların kullanım kategorileri tablo 2'de verilmiştir. 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. Hastaların izleminde günlük aldığı-çıkardığı sıvı miktarı 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. Yukarıda önerilen tedavi rejimlerinin yoğun biçimde uygulanmasına rağmen bulantı-kusması devam eden hastalarda son çare olarak, enteral ve parenteral beslenme seçenekleri devreye sokulmalıdır. Bu tedavi rejimlerinde, hastanın günlük kalori ihtiyacını karşılayacak biçimde elektrolit, protein, yağ ve karbonhidrat içeren sıvılardan, saatte ortalama 100 ml gidecek şekilde verilmektedir (38,39).

Tablo 2. Gebelik bulantı-kusmalarında farmakolojik tedavi ve gebelikteki kullanımı ile ilgili kategorileri (33)

İlaç	Doz	Gebelik kategorisi (FDA)
Vitamin B6 (Piridoksin)	3x25 mg/gün-oral	A
Doksilamin	1x25 mg/gün-oral	B
Antiemetikler		
Klorpromazin	2-4x10-25 mg/gün-oral	C
Proklorperazin	3-4x5-10 mg/gün-oral	C
Prometazin	4-6x12,5-25 mg/gün-oral	C
Trimetobenzamid	3-4x250 mg/gün-oral	C
Ondansetron	2-3x8 mg/gün-oral	B
Droperidol	6-8x0,5-2 mg/gün-IM/IV	C
Antihistaminik ve Antikolinergik		
Difenhidramin	3-6x25-50 mg/gün-oral	B
Meklizin	4-6x25 mg/gün-oral	B
Dimenhidrinat	4-6x50-100 ng/gün-oral	B
Motilite ilaçları		
Metoklopramid	3x5-10 mg/gün-IM/IV/oral	B
Kortikosteroid		
Metilprednizolon	3x16 mg/gün-oral (azaltılarak kesilir)	C

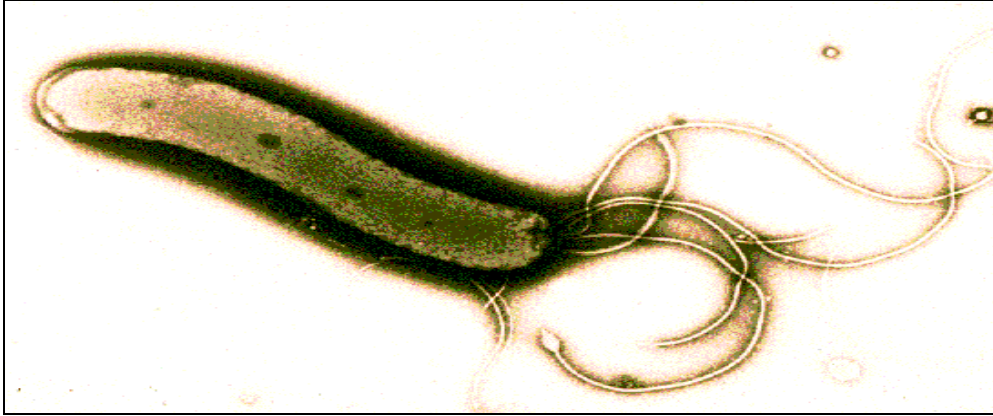
FDA= Food and Drug Administration, IM= İntramuskuler, IV= İntravevöz

* Tablo 2'deki ilaçların, konjenital anomali yapma ihtimali üzerine yapılan araştırmalarda, ilaçlardan herhangi biri için belirgin bir teratojenite riski ortaya konulamamıştır (33).

HELICOBACTER PYLORI

Helicobacter pylori mikroorganizması, yüzyılımızın başından bu yana insan mide salgıları içinde görülmesine karşın, kronik antral gastrit, peptik ülser ve mide kanseri ile arasındaki ilişki 1983 yılında anlaşılmıştır (40).

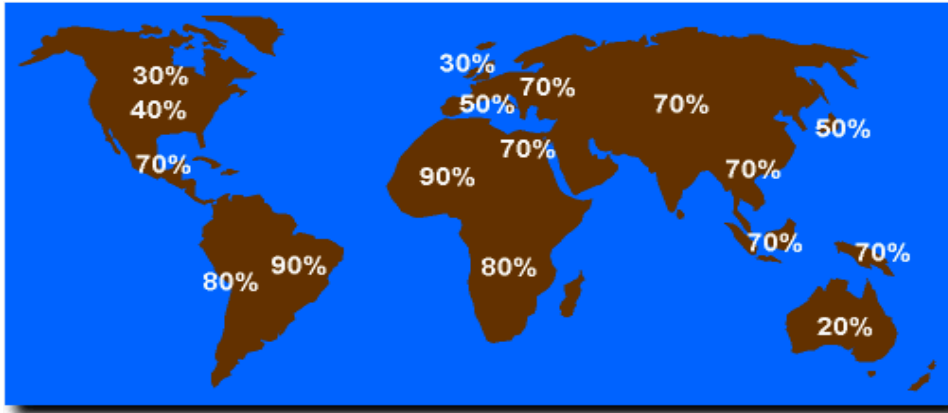
Helicobacter pylori, spiral şekilli, kamçılı, hareketli, katalaz, oksidaz ve üreaz pozitif, 2-4 µm boyutlarında gram negatif bir bakteridir (Resim 1). Helicobacter pylori, mide antrumunda yerleşerek yaşar ve mukus içinde koloniler yapar. Üreaz enzimi sayesinde üreyi amonyağa çevirip, çevresinde bazik bir ortam oluşturmak suretiyle kendisini mide asidinin zararlı etkisinden korur. Zorunlu mikroaerofilik bir bakteri olup, üremek için %5-15'lik CO₂'li ortamlara ihtiyaç duyar (41).



Resim 1. Helicobacter pylori'nin elektron mikroskopunda görünümü

Helicobacter pylori, fekal-oral ve oral-oral yolla bulaşır. Helicobacter pylori'nin insan organizmasında tek yaşayabildiği yer mide mukozasıdır. Bu bakteri dünyada en sık rastlanan bakteriyel enfeksiyon nedenleri arasındadır. Kalabalık yaşam, kötü hijyen koşulları ve düşük sosyoekonomik düzey enfeksiyon oranını arttırmaktadır. Helicobacter pylori'nin prevalansı yaş ve coğrafik lokalizasyon ile ilgilidir. Dünyadaki görülme sıklığı resim 2'de gösterilmiştir (41). EUROGAST çalışma grubu, 17 farklı coğrafi bölgeden 3194 asemptomatik kişi üzerinde, 25-34 ve 55-64 yaşları olmak üzere iki

grupta *Helicobacter pylori* seroprevalansını araştırmışlardır. Literatürde bu en yüksek sayılı çalışmanın sonuçlarına göre *Helicobacter pylori* prevalansı genç yaş grubunda %34,9 iken, yaşlı hasta grubunda %62,4 olarak bulunmuştur. Çalışmayı yapanlar, enfeksiyonun yaş ile birlikte arttığı sonucuna varmışlardır (7). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise %46-78 oranında prevalanslar verilmiş ve bu oranın ileri yaş ile birlikte arttığı belirtilmiştir (42).



Resim 2. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun dünyada görölme sıklığı (41)

Tablo 3'de gösterilen özellikler bu mikroorganizmanın virulans ve patogeneğinde önemli rol oynar. Bakterinin lipopolisakkarit yapısının, vakuol yapıcı sitotoksin (Vac A), sitotoksin ilişkili gen A (Cag A) ve nötrofil aktivasyonu bakımından farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Bakteri, lipopolisakkarit antijenlerine göre tiplendirilir. *Helicobacter pylori* bakterisi ilk olarak nonspesifik savunma sistemlerini (mukus, sindirim enzimleri, lizozim, laktoferrin ve oral kavite ile midedeki diğer antimikrobiyal komponentler) geçer. Bundan sonra bir dizi immünolojik reaksiyon sonucu bakterinin antijenleri B lenfositlerine sunulur ve sırasıyla IgM, IgA, IgG antikoru oluşur. IgM antikoru birkaç ay içinde kaybolurken, IgG-IgA antikoru ise daha uzun süre serumda saptanır. Sistemik antikor yanıtının en önemli komponenti IgG, özellikle de IgG1'dir. IgA'nın alt sınıfı olan IgA1 *Helicobacter pylori*'nin

mide epiteline yapışmasını engellerken, IgG kompleman fiksasyon ve aktivasyonunda rol oynar. Antimikrobiyal tedavi sonucu eradikasyon sağlanırsa bu antikor düzeylerinde düşme gözlenir. Aktive edilen T lenfositleri, kronik enflamasyonun genişlemesine neden olur. Enflamasyon kontrol altına alınamazsa devamlı epitel hasarı ile atrofik gastrit gelişir (41-43).

Tablo 3. Helicobacter pylori'nin bazı temel özellikleri (44)

ÖZELLİK	FONKSİYON
Spiral şekil ve Flagella	Hareket
Lipopolisakkarit	Selektif kolonizasyon
Üreaz	Gastrik ortamda yaşam sürdürme
Katalaz	Gastrik ortamda ve fagositik vakuollerde yaşama
Fosfolipaz A ve B	Mukusun ve epitel hücre membranının sindirimi
Proteaz	Mukusun ve epitel hücre membranının sindirimi
Vakuol yapıcı sitotoksin (Vac A)	Epitel hücresi zararlanması
Sitotoksin ilişkili gen A (Cag A)	Sitotoksin oluşumu
Isı şok proteinleri (Hsp A ve B)	Otoimmünitede rol oynar
Kemoatraktif proteinler	Nötrofil ve mononükleer hücreleri uyararak reaktif O ₂ bileşikleri ve interlökinlerin salınması

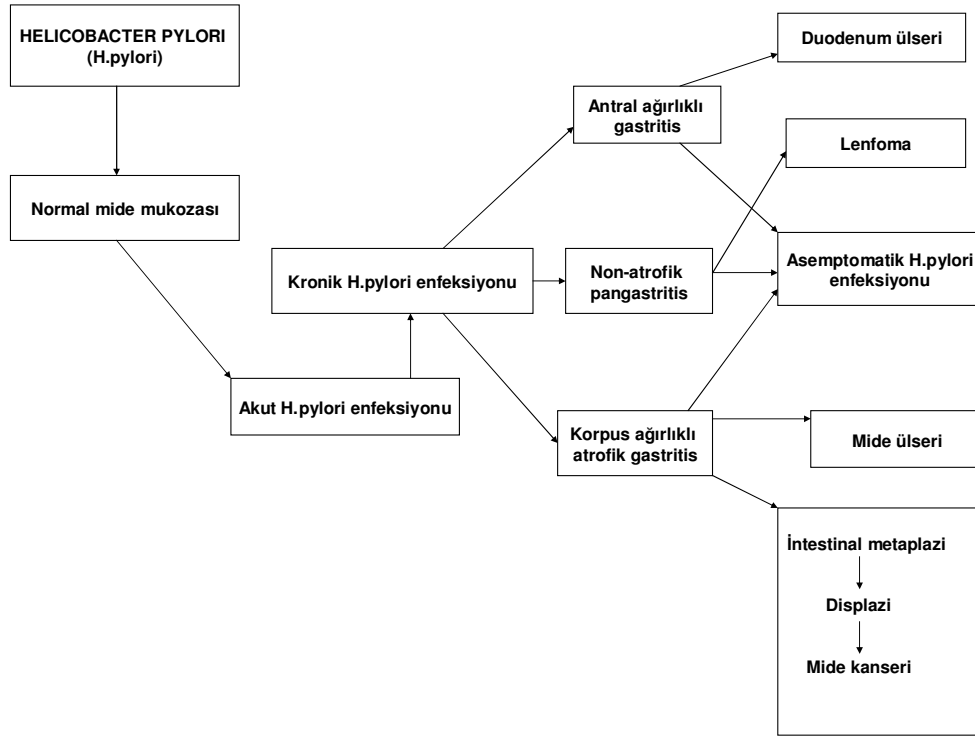
Helicobacter pylori'nin mide fizyolojisi üzerine etkilerine bakacak olursak;

1. Gastrin düzeyi artar. Bunun olası sebepleri ise;

- Helicobacter pylori, antrumdaki G hücrelerini stimüle ederek hipergastrinemi oluşturur.
- Üreaz enzimi ile ortaya çıkan NH₄, pH'ı yükseltip gastrin salınımını artırır.
- Oluşan NH₄ iyonları pH'dan bağımsız olarak gastrin düzeylerini artırabilir.
- Enfeksiyon ile gastrik mukozadan salınan sitotoksinler hipergastrinemi oluşturur.

- Antrumda D hücrelerinde azalma sonucu, somatostatinin etkisinden kurtulan G hücrelerinden gastrin sekresyonu artar.
2. Pepsinojen I ve II düzeyleri artar.
 3. Somatostatin miktarı azalır.
 - Gastrik fonksiyonlar üzerinde inhibitör etki gösteren en önemli hormondur ve Helicobacter pylori ile enfekte kişilerde somatostatin düzeyleri azalmaktadır.
 4. Gastrik asit sekresyonu artar.
 - Üreaz enzimi ile intraluminal pH'nın yükselmesi, gastrin miktarında ve mast hücrelerinden salınan histaminin artışına, parietal hücre duyarlılığında artışa ve sonuç olarak hiperasiditeye yol açar (45).

Akut Helicobacter 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 (46). EUROGAST araştırma grubunun çalışmasında, Helicobacter pylori varlığının mide kanseri riskini 6 kat arttırdığı saptanmıştır (7). Helicobacter pylori enfeksiyonunun gastrointestinal sistemdeki etkileri şekil 4'te şematize edilmiştir.



Şekil 4. Helicobacter pylori enfeksiyonunun gastrointestinal sisteme etkileri (44)

Helicobacter pylori enfeksiyonunun tanısında, invaziv ve non-invaziv yöntemler kullanılabilir. Endoskopik biyopsi, hızlı üreaz testi ve histopatolojik inceleme invaziv yöntemlerdir. Bu yöntemler, daha çok aktif enfeksiyonun tanısında güvenilir, ancak tedaviye yanıtı değerlendirmede pratik değildir ve maliyeti de yüksektirler. Non-invaziv yöntemler içinde seroloji, üre nefes testi ve gaita antijen testi yer alır. Seroloji, sadece venöz girişim gerektirdiğinden kolay bir tanı yöntemidir. Helicobacter pylori için IgG-IgA antikörlerinin serolojik ölçümü, özellikle tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde faydalı olabilir, ancak aktif enfeksiyon tanısı için güvenilir değildir. Buna karşın 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 (44,47,48). Helicobacter pylori tanısında kullanılan testler ve özellikleri tablo 4'te görülmektedir.

Tablo 4. Helicobacter pylori tanısında kullanılan yöntemler (44)

Yöntem	Örnek	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)	Yorum
Hızlı seroloji	Serum	95	85	91	98	Var ya da yok şeklinde 10 dk.'da sonuç verir.
ELISA	Serum Dışkı	95 95	95 100	96	100	AK titrasyonunu gösterir, tedavi sonrası her zaman AK düşüşü erken olmaz(12-18 ay) bu devam eden enfeksiyonu gösterebilir.
Üre nefes testi	Nefes	95-98	95-98	100	100	C ¹³ de radyasyon yok, pahalıdır. C ¹⁴ ise daha ucuz ve basittir.
Hızlı üreaz testi	Mide	90-95	98	100	87.5	20 dk.'da sonuç verir ama biyopsi gerekir.
Histoloji	Mide	98	98	99.2	94.5	Kesin sonuç verir.
Kültür(biyopsi)	Mide	90-95	100	100	97	Uzun sürer, pahalıdır.
Kültür (dışkı)	Dışkı	30-50	100	100	96	Antibiyotik duyarlılık testi için araştırma amaçlı yapılıyor.
PCR	Dışkı Mide suyu Diş taşı...	95	95	100	97	Araştırma amaçlı kullanılır.
Gaita antijen testi	Dışkı	97	99	100	96	Dışkıda H.pylori antijenini saptayan ELISA testidir.

PPD= Pozitif prediktif değer, NPD= Negatif prediktif değer, AK= Antikor, PCR= Polimeraz zincir reaksiyonu

Helicobacter pylori eradikasyonu, antimikrobiyal tedaviden 28 gün sonra Helicobacter pylori için testlerin negatif olması olarak tanımlanmaktadır. Bu eradikasyon tedavisinde antibiyotikler, bizmut tuzları, H₂ reseptör blokörleri ve 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 14 gündür. Yapılan çalışmalarda %95'e varan eradikasyon oranları bildirilmektedir (49,50).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Şubat 2006 - Mart 2007 tarihleri arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı kliniğinde yatan 41 hiperemesis gravidarum tanılı gebe ve polikliniğe başvuran 40 asemptomatik gebeyi kapsamakta idi. Çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu tarafından onaylandı ve tüm olgular çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onayları alındı.

Çalışma grubunu, oral beslenemeyen, şiddetli kusmaları ve kilo kaybı olan, idrar tahlilinde ketonüri (+++ veya 80 mg/dl) tespit edilen hiperemesis gravidarum tanısı alan 41 gebe; kontrol grubunu ise semptomu olmayan yaş, parite, gestasyonel yaş gibi değişkenler açısından çalışma grubuna benzer olan 40 gebe oluşturdu.

Kliniğimize yatırılan hiperemesis gravidarum olgularında, oral alım sonlandırıldı ve 3000 – 4000 cc/gün intravenöz sıvı ile günlük sıvı-elektrolit ihtiyaçları sağlandı. Tüm olgulara B vitamin kompleksi ve gerektiğinde intravenöz antiemetik (metoklopramid HCl) tedavisi verildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların yaş, gravida, parite, abortus, gelir düzeyleri, eğitim ve mesleki durumları kaydedildi. Gelir düzeyleri düşük, orta ve yüksek olarak 3 gruba ayrıldı. Aynı şekilde mesleki durumları (ev hanımı-çalışan) ve eğitim durumları da (ilköğretim-lise-üniversite) sınıflandırıldı. Bütün olguların gestasyonel yaşları son adet tarihleri ve ultrasonografi ile belirlendi. Hiperemesis gravidarum tanısı ile hastaneye yatırılan olgularda, asemptomatik kontrol grubundan farklı olarak kaybettikleri vücut ağırlığı (kg), hastanede kalış süreleri (gün) ve tiroid fonksiyon testleri ayrıca değerlendirildi.

Gebeliklerinde bulantı kusmaya neden olabilen çoğul gebelik, gestasyonel trofoblastik hastalık, diabetes mellitus, hipertiroidi, akut üriner sistem enfeksiyonu, hepatobiliyer sistem, üst gastrointestinal sistem hastalıkları (gastrit, peptik ülser) ve psikiatrik bozukluklar gibi hastalıklara sahip olgular çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca test sonuçlarını olumsuz

etkileyebileceğinden, *Helicobacter pylori* için eradikasyon tedavisi alan olgular da çalışmaya alınmadı.

Olgulardan bilgilendirilmiş onam alınmasını takiben, *Helicobacter pylori* ile enfekte olup olmadıkları serumda ELISA yöntemi ile *Helicobacter pylori* IgG ve *Helicobacter pylori* IgA antikorları bakılarak araştırıldı. Aktif enfeksiyon varlığı için gaitada *Helicobacter pylori* antijen testi kullanıldı.

Serolojik yöntem:

Olgulardan kuru tüplere alınan 5 ml kan örneğinden serum ayırıştırılarak ependorf tüplerine aktarıldı. Serum örneklerinde *Helicobacter pylori*'ye karşı IgG ve IgA tipi gelişen antikorları saptamak için, *Helicobacter pylori* IgG EIA (IBL, Hamburg) ve *Helicobacter pylori* IgA EIA (IBL, Hamburg) kitleri kullanıldı. Mikrobiyoloji laboratuvarında serum örnekleri test prosedür gereği 1:101 oranında dilüe edilerek test kuyucuklarına ilave edildi. Test kit prosedürüne göre çalışıldı. 450 nm dalga boyunda okunan kuyucuklar standart B'nin optik dansitesi cut-off alınarak değerlendirildi. Cut-off değerinin %20 altı ve üstü aralığı gri zon olarak değerlendirilirken cut-off değerinin %20 üstü değerler pozitif, altı değerler ise negatif olarak yorumlandı.

Gaitada *Helicobacter pylori* antijen testi:

Olgulardan alınan dışkı örnekleri, burgulu kapaklı steril kaplarda çalışılacağı zamana kadar derin donduncuda (-20 °C) saklandı. Çalışmadan önce tüm dışkı örnekleri, oda ısısına getirildikten sonra örnek alma çubuğu ile küçük bir parçası alınarak 100 µl dilüsyon sıvısı içeren tüplere aktarıldı. Tüpler vortekslenerek dışkı homojen hale getirildi ve 50 µl kadarlık kısmı Premier Platinum HpSA (Meridian, Bioscience, USA) test kitinin kuyucuklarına ilave edilerek, test kit prosedürüne göre çalışıldı. Kuyucuklar 450 nm ve 620 nm'lik dalga boyunda okunarak optik dansiteleri değerlendirildi. 450 nm dalga boyundaki optik dansite <0.140 ise negatif, optik dansite ≥0.160 ise pozitif ve 620 nm dalga boyundaki optik dansite <0.1 ise negatif, optik dansite ≥ 0.1 ise pozitif olarak yorumlandı.

İstatistiksel değerlendirme:

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi, SPSS for Windows 13.0 (Statistics for Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Analizler sırasında ki-kare ve Fischer exact ki-kare testleri kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 81 olgunun yaş ortalaması 29.5 ± 5.6 , gravida 2.3 ± 1.3 ve ortalama gestasyonel yaşları 9.5 ± 1.8 hafta idi. Hiperemesis gravidarum tanısı alan 41 gebe ve 40 asemptomatik gebe, demografik özellikler açısından incelendiğinde yaş, gravida, parite, abortus sayıları ve gebelik haftaları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Tablo 5'de çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri görülmektedir.

Tablo 5. Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Çalışma grubu Ortalama \pm SD	Kontrol grubu Ortalama \pm SD	<i>p</i>
Yaş	29.2 ± 5.1	29.9 ± 6.0	NS
Gravida	2.4 ± 1.3	2.3 ± 1.3	NS
Parite	0.8 ± 0.8	0.8 ± 0.7	NS
Abortus	0.6 ± 0.9	0.5 ± 0.9	NS
Gestasyonel hafta	9.6 ± 2.1	9.4 ± 1.5	NS

NS= Nonspesifik ($p > 0.05$), SD= Standart deviasyon

Olguların sosyokültürel durumları ve gelir düzeyleri tablo 6'de verilmiştir. Buna göre her iki grup arasında mesleki durum, eğitim ve gelir düzeyi bakımından istatistiksel bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 6. Çalışma ve kontrol grubundaki gebelerin sosyoekonomik durumları

		Çalışma grubu n	Kontrol grubu n	p
Mesleki Durum	Ev hanımı	28	32	NS
	Çalışıyor	13	8	NS
Eğitim	İlköğrenim	17	21	NS
	Lise	12	9	NS
	Yüksekokul	12	10	NS
Aylık Gelir Düzeyi	Düşük (<750 YTL)	11	18	NS
	Orta (750-1500 YTL)	12	12	NS
	Yüksek (>1500 YTL)	18	10	NS

NS= Nonspesifik ($p > 0.05$)

Hiperemesis gravidarumlu olgularda, asemptomatik kontrol grubundan farklı olarak değerlendirdiğimiz hastanede kalış süresi (gün), toplam vücut ağırlığı kaybı miktarı (kg) ve tiroid fonksiyon test sonuçları tablo 7'de görülmektedir. Buna göre hiperemesis gravidarum tanısı alan olgularda tiroid fonksiyon testlerinin sonuçları normal sınırlar içinde olup, hastanede kalış süreleri ortalama 5.2 ± 2.7 gün ve ortalama kilo kaybı miktarı ise 4.5 ± 3.0 kg olarak saptandı.

Tablo 7. Çalışma grubundaki hastaların bazı özellikleri

	Hastanede kalış süresi (gün) Ortalama\pmSD	Kilo kaybı (kg) Ortalama\pmSD	Serbest T3 (pg/ml) Ortalama\pmSD	Serbest T4 (ng/ml) Ortalama\pmSD	TSH (mIU) Ortalama\pmSD
Hiperemesis gravidarum (n = 41)	5.2 ± 2.7	4.5 ± 3.0	2.9 ± 0.7	1.3 ± 0.3	1.3 ± 1.1

T3= Triiyodotironin (1,71 – 3,71pg/ml), T4=Tiroksin (0,70 –1,48 ng/ml), TSH= Tiroid stimulan hormon (0,350 - 4,940 mIU)

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların *Helicobacter pylori* seroprevalansı (*Helicobacter pylori* IgG-IgA) ve aktif enfeksiyon göstergesi

olarak değerlendirdiğimiz *Helicobacter pylori* gaita antijen testi sonuçları tablo 8’de verilmiştir. Bu sonuca göre, çalışmaya dahil edilen olgularda *Helicobacter pylori*’ye karşı oluşan spesifik IgG antikorlarının seroprevalansı sırasıyla çalışma grubunda %46.3 (n=19) ve kontrol grubunda ise %67.5(n=27) idi. Spesifik IgA oranları ise çalışma grubunda %4.9 (n=2), kontrol grubunda ise %30 (n=12) olarak saptandı. Aktif enfeksiyonu göstergesi olan gaita antijen testi oranı ise çalışma grubunda %52.5(n=21) ve kontrol grubunda %36.5(n=15) olarak bulundu. *Helicobacter pylori*’ye karşı oluşturulan spesifik IgG pozitiflik oranı, kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha yüksek bulundu (%67.5’e karşın %46.3, $p=0.054$). Mukozal immunitenin belirteci olan IgA oranı ise, kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu (%30’a karşın %4.9, $p<0.05$). Asıl önemli olan semptomatik dönemde aktif enfeksiyonu gösteren gaita antijen testi sonuçlarında, hiperemezis gravidarum olgularında kontrol grubuna kıyasla daha fazla pozitiflik saptanmasına rağmen, bu oran istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı (%52.5 (n=21)’e karşın %36.5 (n=15), $p>0.05$).

Tablo 8. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların seropozitivite ve gaita antijen testi sonuçları

	Çalışma grubu % (n)	Kontrol grubu % (n)	p
Anti-<i>Helicobacter pylori</i> IgG (+)	% 46.3 (19)	% 67.5 (27)	0.054
Anti-<i>Helicobacter pylori</i> IgA (+)	% 4.9 (2)	% 30 (12)	0.02 *
Gaita antijen testi (+)	% 52.5 (21)	% 36.5 (15)	0.14

* $p<0.05$, istatistiksel olarak anlamlı

Hiperemezis gravidarum tanısı alan gebelerin antikor ve antijen testlerine göre değerlendirilmesi sonucunda, gaita antijen testi pozitif olan olguların negatif olanlara göre daha uzun süre hastanede kaldıkları (5.5 ± 3.1 ’e karşın 5.1 ± 2.5 gün) ve daha fazla kilo kaybettikleri (4.8 ± 3.5 ’e karşın 4.4 ± 3.2 kg) saptandı. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hastanede kalış süresi ve kilo kaybı ile Helicobacter pylori enfeksiyonu arasındaki ilişki

	Hastanede kalış süresi (gün) Ortalama ± SD	Ortalama kilo kaybı (kg) Ortalama ± SD
Anti-Helicobacter pylori IgG (+) / n=19	4.8 ± 2.7	4.1 ± 3.3
Anti-Helicobacter pylori IgG (-) / n=22	5.6 ± 2.7	5.0 ± 3.2
Gaita antijen testi (+) n=15	5.5 ± 3.1	4.8 ± 3.5
Gaita antijen testi (-) n=26	5.1 ± 2.5	4.4 ± 3.2

SD= Standart deviasyon

* $p > 0.05$

Çalışmaya dahil edilen 81 olgunun 46'sında Helicobacter pylori IgG antikoru pozitif bulundu ve çalışma genelinde seropozitivite oranı % 56.8 olarak saptandı. Diğer serolojik marker olan IgA oranı ise %17.3 (14/81) idi. Aktif enfeksiyon göstergesi olan Helicobacter pylori gaita antijen testinin pozitiflik oranı %44.4 (36/81) olarak bulundu.

TARTIŞMA VE SONUÇ

İlk trimesterde, gebeliklerin büyük bir kısmında görülen bulantı ve kusmanın en ağır formu olan hiperemesis gravidarum klinik olarak inatçı kusmalar, dehidratasyon, kilo kaybı, beslenme bozukluğu, elektrolit ve metabolik bozukluklar ile karakterizedir. Patogeneizde 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).

Çalışmamıza alınan tüm olgularda gözlenen *Helicobacter pylori* seroprevalansı olarak bulduğumuz %56.8 oranı, ülkemiz genelinde yapılmış prevalans çalışmalarındaki orana benzemekte idi (42).

Son 10-15 yıldır peptik ülser hastalığı başta olmak üzere, çeşitli dispeptik durumlarda *Helicobacter pylori* adı verilen bakterinin etyolojide rol oynadığının gösterilmesi üzerine hiperemesis gravidarum etyopatogenezinde de bu bakterinin etken olabileceği düşünülmüştür. *Helicobacter pylori* prevalansı toplumdan topluma değişiklik göstermekte, prevalans gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olarak saptanmaktadır ve artan yaşla beraber *Helicobacter pylori* enfeksiyon sıklığı da artmaktadır. Son yıllarda, *Helicobacter pylori* ile hiperemesis gravidarum ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmış ancak çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Türkiye ve dünyanın farklı bölgelerinde bu konu ile ilgili yapılan çalışmaların genel özellikleri tablo 10'da kısaca özetlenmiştir (8).

Tablo 10'da görüldüğü gibi hiperemesis gravidarum ile *Helicobacter pylori* ilişkisi ilk defa 1998 yılında Frigo ve arkadaşları 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 hiperemesis gravidarumlu gebe çalışmaya alınmış ve serumda anti-*Helicobacter pylori* IgG pozitifliği araştırılmıştır. Asemptomatik kontrol grubu (n=129) ile karşılaştırıldığında, çalışma grubunda istatistiksel olarak daha yüksek *Helicobacter pylori* seropozitifliği saptanmıştır (%90.5'e karşın %46.5,

$p<0.001$) (21). Bunun sonucunda *Helicobacter pylori*'nin hiperemesis gravidarum patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Gebeliğin erken dönemlerindeki hormonal değişikliğin intravasküler ve ekstrasvasküler aralıktaki sıvıların yer değiştirmesine yol açtığı, bunun sonucunda oluşan mide pH değişikliğinin *Helicobacter pylori* enfeksiyonuna zemin hazırladığı görüşü ortaya atılmıştır. Hiperemesis gravidarumdaki semptomların intravenöz sıvı, yatak istirahati, vitamin B ve metoklopramid HCl ile gerilememesi de *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun varlığı ile açıklanmaya çalışılmıştır (21-23).

Bu ilk çalışmadan kısa bir süre sonra ülkemizde Koçak ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, hiperemesis gravidarum olgularında *Helicobacter 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, $p>0.05$) (22,51).

İran'da da bu konu ile ilgili literatürde mevcut olan iki çalışmanın ikisinde de, hiperemesisli olgularda seropozitivite istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (52,53). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda ise, hiperemesis gravidarum ile *Helicobacter pylori* arasında bir ilişkinin bulunmaması, *Helicobacter pylori* enfeksiyon sıklığının coğrafik ve ekonomik faktörlere bağlı olarak değişken olmasının bir sonucu olabilir (54,55). Türkiye'de de bu savı destekleyen bölgesel farklılıklar göze çarpmaktadır (8).

Bizim çalışmamızda, çalışma grubunu oluşturan hiperemesis gravidarum olguları ile asemptomatik kontrol grubu arasında sosyodemografik özellikler bakımından literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde fark saptanmadı (8). Ancak tablo 10'da görülen çalışmaların büyük çoğunluğunda saptanan hiperemesis gravidarum olgularındaki yüksek seropozitivite oranı, bizim çalışmamızda görülmedi. Olgularımızda anti-*Helicobacter pylori* IgG pozitifliği çalışma grubunda %46.3 iken ilginç olarak kontrol grubunda %67.5 olarak bulundu ($p=0.054$). IgA antikor düzeyi ise, kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (%30'a

karşın %4.9, $p<0.05$). Seroprevalans incelemesi açısından bulduğumuz bu sonuçlar literatürde az sayıdaki çalışmaya benzemektedir (51,54-57).

Literatürde yayınlanan 1998'den günümüze kadar yapılan çalışmaların büyük bir kısmında tanı yöntemi olarak sero-epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan *Helicobacter pylori* spesifik immunglobulinler kullanılmıştır. Bunlardan sadece Bagis ve ark. endoskopik biyopsi, Cevrioğlu ve ark. ise bizim çalışmamızda olduğu gibi serolojik yöntemlerin yanında aktif enfeksiyon belirteci olarak gaita antijen testi ve iki çalışmada da Cag A antijen testi (sitotoksin ilişkili gen) kullanılmışlardır (58-61). Sınırlı sayıdaki bu çalışmalarda, diğer seroepidemiyolojik çalışmalardan farklı olarak *Helicobacter pylori* tanısında daha değerli olan aktif enfeksiyon tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip antijen testleri kullanılmıştır. Bagis ve ark. çalışmalarında, 20 hiperemezis gravidarum ve 10 asemptomatik olguya endoskopik biyopsi yapmışlardır. Hiperemezisli olguların sayısı az olmakla beraber *Helicobacter pylori* enfeksiyon oranı çalışma grubunda %95 (19/20), kontrol grubunda ise %50 (5/10) olarak bulunmuştur ($p<0.001$) (58). Oldukça invaziv bir işlem olan endoskopik inceleme birçok hasta tarafından kolay tolere edilebilen bir işlem değildir. Cevrioğlu ve ark. ise, bizim çalışmamıza benzer şekilde olguları iki gruba ayırarak, seroloji (IgG ve IgA) ve gaita antijen testi yöntemleri ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonu araştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucuna göre seroprevalans bakımından her iki grup arasında fark gözlenmezken (%85.2'ye karşın %73.2, $p>0.05$), aktif enfeksiyon belirteci olan gaita antijen testi hiperemezis gravidarum grubunda anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (%40,7'ye karşın %12,4, $p<0.001$). Bu çalışma, hiperemezis gravidarumlu gebe sayısı ($n=27$) az olmakla beraber *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun belirlenmesinde, gaita antijen testinin serolojik testlere üstünlüğünü gösteren güzel bir örnektir (59). Bizim çalışmamızda ise, seroprevalans oranları çalışma ve kontrol grubunda sırası ile % 46.3 ve %67.5, aktif enfeksiyon oranları ise %52.5 ve %36.5 olarak saptandı. Olgularımız arasında aktif enfeksiyon oranı çalışma grubunda daha yüksek bulundu, fakat bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu farklılığın

bölgesel *Helicobacter pylori* enfeksiyon sıklığının değişkenliğinden veya olgu sayımızın az olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz.

Helicobacter pylori seropozitif hiperemesisli gebelerde, eradikasyon tedavisinin semptomlar üzerine olumlu etkisinin olduğunu öne süren çok az yayın mevcuttur. El Younis ve ark. *Helicobacter pylori* seropozitif oldukları sonradan tespit edilen hiperemesis gravidarumlu iki olgunun başka sebeplerle verilen beş günlük oral eritromisin ile semptomlarının kaybolduğunu bildirmişlerdir (62). Ancak *Helicobacter 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 standart tedavi süresi olan ondört günden çok kısadır. Dolayısı ile *Helicobacter pylori* eradikasyon ihtimali çok düşüktür. İki farklı araştırmacının yayınladığı toplam dört hiperemesis gravidarumlu olguda, standart tedaviye cevap vermediği için eradikasyon protokolü uygulanmış ve semptomların tamamen ortadan kalktığı bildirilmiştir (63,64). Ancak bu olgularda tedavi sonrası eradikasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği araştırılmamıştır. Bu yüzden semptomlardaki gerilemenin *Helicobacter pylori* eradikasyonuna bağlı olduğu net değildir. Bununla ilgili ülkemizde yapılmış olan prospektif randomize bir çalışmada, anti-*Helicobacter pylori* IgG antikoru kontrol grubuna göre yüksek saptanan hiperemesis gravidarum tanısı alan gebelerde (%79.7-55/69 & %57.4-39/68, $p<0.001$) anti-*Helicobacter pylori* IgG pozitif olanların hastanede kalış sürelerinde uzun olduğu bulunmuştur (4.89 ± 1.13 'e karşın 3.07 ± 0.25 gün, $p<0.001$). Bu çalışmada seropozitif olan 55 hiperemesis gravidarumlu olguya, 27'si standart tedavi (kristalloid+antiemetik) ve 28'i standart tedaviye ek olarak Amoksisilin 500mg 2x1 şeklinde ikinci bir randomizasyon yapılmıştır. Her iki grup hastanede kalış 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, $p>0.05$) (65). Çalışmamızda, hiperemesis gravidarum olgularımızın ortalama hastanede kalış süresi 5.2 ± 2.7 gün olarak tespit edilmiştir. Bu oran anti-*Helicobacter pylori* IgG pozitif olgular için 4.8 ± 2.7 gün iken gaita antijen

testi pozitif olanlar için 5.5 ± 3.1 gün olarak bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Düşük sosyoekonomik seviye *Helicobacter pylori* enfeksiyonu için bir risk faktörüdür. Karaca ve ark. düşük sosyoekonomik seviyenin hiperemesis gravidarumlu gebe kadınlardaki *Helicobacter pylori* enfeksiyonu için bir risk faktörü olup olmadığını araştırmışlardır. Çalışma sonucunda, hiperemesis 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 *Helicobacter pylori* seropozitivitesi bulunmuştur (%88.9'a karşın %68.1, $p < 0.001$) (66). Bizim çalışmamızda, gruplar arasında gelir düzeyi ile seroprevalans açısından karşılaştırma yapıldığında, düşük gelir düzeyine sahip ailelerin daha fazla olduğu kontrol grubunda anlamlı olarak *Helicobacter pylori* seroprevalansı daha yüksek tespit edilmiştir (%61 - 11/18'e karşın %45.5 - 5/11, $p < 0.05$).

Sonuç olarak çalışmamızda, hiperemesis gravidarumlu olgular ile kontrol grubunu oluşturan asemptomatik olgular arasında *Helicobacter pylori* enfeksiyonu yönünden anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak çalışma kurgumuzda, diğer birçok çalışmadan farklı olarak hiperemesis gravidarumu olan gebelerde *Helicobacter pylori* enfeksiyonunu belirlemede gaita antijen testini kullandık. Çalışmamızın en önemli sonucu, geçirilmiş enfeksiyonu gösteren serolojik testlerin kontrol grubunda daha fazla pozitifliği saptanırken, aktif enfeksiyonun tespit edilmesini sağlayan gaita antijen testi pozitifliğinin hiperemesis gravidarum grubunda fazla bulunmuş olmasıdır. Bizim sonuçlarımıza bakarak gaita antijen testinin, hiperemesis gravidarum olgularında *Helicobacter pylori*'ye karşı oluşan spesifik immunglobulinlerden daha etkin, daha güvenilir ve daha gerçekçi bilgi verdiğini söyleyebiliriz.

Helicobacter pylori enfeksiyonu dünyada en sık rastlanan gastrointestinal sistem enfeksiyonudur. Epidemiyolojik çalışmalarda, *Helicobacter pylori* prevalansının yaşla ve düşük sosyoekonomik düzey ile arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, enfekte bireylerin çoğu asemptomatik olarak kalmaktadır. *Helicobacter pylori* ile enfekte olan insanların bir kısmında dispeptik hastalıklar gelişirken, diğerlerinin asemptomatik kalmasının sebebi

henüz netlik kazanmamıştır. *Helicobacter pylori* ile enfeksiyona yüksek oranda rastlanırken, hiperemesis gravidarum prevalansı bunun yanında çok düşük kalmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmaların bazılarında, hiperemesis gravidarumlu gebelerde *Helicobacter pylori* kontrol gruplarına göre daha yüksek oranda saptanmışken, bu ilişki semptomlarla orantılı olarak ortaya konamamıştır (67,68). Bunun yanında hiperemesis gravidarum, *Helicobacter pylori* ile enfekte olmayan gebelerde de karşımıza çıkmaktadır.

Literatürde bu konu ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, büyük bir kısmı hiperemesis gravidarum ile *Helicobacter pylori* arasında anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna varıldığı görülmektedir. Ancak çalışmaların hemen hepsinde aktif enfeksiyon varlığını tespit etmekten uzak sadece serolojik test kullanılması hiperemesis gravidarum semptomlarının gerçekten *Helicobacter pylori* enfeksiyonuna bağlı olup olmadığını anlamamıza engel olmaktadır. Yine de tedaviye yanıt vermeyen ve persiste eden hiperemesis gravidarum olgularında *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun araştırılması ve tespit edildiğinde eradikasyonu, hem semptomların iyileşmesini sağlayacağı hem de ileride oluşabilecek gastrointestinal sistem hastalıklarını önleyeceği kanısındayız. Bu konudaki soru işaretlerinin iyi randomize edilmiş, aktif enfeksiyonun tanısını koyabilecek yöntemlerin kullanıldığı ve olgu sayılarının fazla olduğu prospektif çalışmalarla ortadan kalkacağını düşünmekteyiz.

Tablo 10. Hiperemesis gravidarum ile Helicobacter pylori ilişkisini araştıran çalışmaların sonuçları (8)

Yazar (Yıl / Ülke)	Tanı yöntemi	HG olgularda HP prevalansı (n)	Asemptomatik olgularda HP prevalansı (n)	Sonuç
Frigo ve ark. ²¹ (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. ²² (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. ⁵¹ (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. ⁶⁹ (2000, Japonya)	Serolojik test (anti HP IgG)	% 47,5 (16 / 34)	% 20,6 (6 / 29)	Serolojik test sonucuna göre HG ve HP ilişkisi anlamlı bulunmuş (% 47.5 & %20.6, $p < 0.001$)*.
Şahin ve ark. ⁵⁷ (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. ⁵⁷ (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 ($p < 0.05$)*.
Bağış ve ark. ⁵⁸ (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. ⁵² (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. ⁵³ (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. ⁵⁵ (2003, ABD)	Serolojik test (anti HP IgG)	% 36 (19 / 53)	% 29 (44 / 153)	Bu çalışmada HG ve HP seroprevalansı arasında ilişki olmadığı sonucuna varmıştır ($p > 0.05$).
Berker ve ark. ⁵⁶ (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. ⁵⁹ (2004, Türkiye)	Serolojik test ve 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. ⁶⁰ (2004, Türkiye)	Serolojik test 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. ⁶⁵ (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. ⁶¹ (2004, Çin)	Serolojik test 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. ⁶⁶ (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. ⁵⁴ (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

* $p < 0.05$, istatistiksel olarak anlamlı

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: 245-248.
3. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. Pregnancy nausea related to women's obstetrics and personal histories. Gynecol Obstet Invest 1997; 43: 108-111.
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): 527-539.
6. Dooley CP, Fitzgibbon PL, Cohen H. Prevalence of Helicobacter pylori infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. N Eng J Med 1989; 321: 1562-1566.
7. The EUROGAST Study Group. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. Lancet 1993; 341: 1359-1362.
8. Küçükkömürçü Ş, Özakın C, Özdil M, Özyürek ES. Hiperemesis gravidarum ve Helicobacter pylori: Derleme. Uzmanlık Sonrası Eğitim ve Güncel Gelişmeler Dergisi(TJOD) 2006; 3(4): 235-241.
9. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: A prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. Am J Obstet Gynecol 2000; 182(4): 931-937.
10. Jarnfelt-Samsioe A, Samsioe G, Velinder GM. Nausea and vomiting in pregnancy- a contribution to its epidemiology. Gynecol Obstet Invest 1983; 16(4): 221-229.

11. Masson GM, Anthony F, Chau E. Serum chorionic gonadotrophin (hCG), schwangerschaftsprotein 1 (SP1), progesterone and oestradiol levels in patients with nausea and vomiting in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92(3): 211-215.
12. Goodwin TM, Hershman JM, Cole L. Increased concentration of the free beta-subunit of human chorionic gonadotropin in hyperemesis gravidarum. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73(10): 770-772.
13. Jarnfelt-Samsioe A, Bremme K, Eneroth P. Steroid hormones in emetic and non-emetic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1986; 21(2): 87-99.
14. Depue RH, Bernstein L, Ross RK, 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(5): 1137-1141.
15. 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(3): G506-514.
16. 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): 519-524.
17. Lagiou P, Tamimi R, Mucci LA, Trichopoulos D, Adami HO, Hsieh CC. Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone: a prospective study. *Obstet Gynecol* 2003; 101(4): 639-644.
18. Unsel N, Benian A, Erel CT. Leptin levels in women with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 84(2): 162-163.
19. Koch KL, Stern RM, Vasey M, Botti JJ, Creasy GW, Dwyer A. Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. *Dig Dis Sci* 1990; 35(8): 961-968.
20. Al-Amri SM. Twenty-four hour pH monitoring during pregnancy and at postpartum: a preliminary study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 102(2): 127-130.

21. Frigo P, Lang C, Reisenberger K, Kolbl H, Hirschl AM. Hyperemesis gravidarum associated with Helicobacter pylori seropositivity. *Obstet Gynecol* 1998; 91(4): 615-617.
22. 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: 251-254.
23. Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A. Age at establishment of Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma, gastric ulcer, and duodenal ulcer risk. *Cancer Res* 1995; 55(3): 562-565.
24. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 612-616.
25. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 597-605.
26. Spruill SC, Kuller JA. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke's encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 875-878.
27. Hill JB, Yost NB, Wendel GD. Acute renal failure in association with severe hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1119-1121.
28. Gorbach JJ, Counselman FL, Mendelson MH. Spontaneous pneumomediastinum secondary to hyperemesis gravidarum. *J Emerg Med* 1997; 15: 639-643.
29. Gross S, Librach C, Cecutti A. Maternal weight loss associated with hyperemesis gravidarum: a predictor of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 906-909.
30. Tsang LS, Katz VL, Wells SD. Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum. *Int J Obstet Gynecol* 1996; 55: 231-235.
31. Bailit JL. Hyperemesis gravidarum: Epidemiologic findings from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 811-814.
32. Rosen T, de Veciana M, Miller HS, Stewart L, Rebarber A, Slotnick RN. A randomized controlled trial of nerve stimulation for relief of nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102(1): 129-135.
33. Quinlan JD, Hill DA. Nausea and vomiting of pregnancy. *American Family Physician* 2003; 68: 121-128

34. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. Hyperemesis gravidarum: a current review. *Am J Perinatol* 2000; 17(4): 207-218.
35. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J. 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.
36. Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(5): 1565-1568.
37. Nelson-Piercy C, Fayers P, de Swiet M. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2001; 108(1): 9-15.
38. Vaisman N, Kaidar R, Levin I, Lessing JB. Nasojejunal feeding in hyperemesis gravidarum-a preliminary study. *Clin Nutr* 2004; 23(1): 53-57.
39. Zibell-Frisk D, Jen KL, Rick J. Use of parenteral nutrition to maintain adequate nutritional status in hyperemesis gravidarum. *J Perinatol* 1990; 10(4): 390-395.
40. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Letter to editor. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275.
41. Brooks GF, Janet SB, Stephen AM, Jawetz M: Melnick&Adelberg's Medical Microbiology, 21. Edition, Connecticut: Appleton & Lange, 1995: 242-243.
42. Beşışık FS. Helicobacter pylori enfeksiyonu: Epidemiyoloji ve patogenez. *Flora* 1996; 3: 160-166.
43. Sandıkçı MÜ, Köksal F: Helicobacter enfeksiyonları. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (Eds), Enfeksiyon hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1996: 1005-1009.
44. Altındış M, Özdemir M. Helicobacter pylori ve tanısı. *The Med J of Kocatepe* 2003; 2: 1-12.
45. McColl KE, el-Omar E, Gillen D. Interactions between H. pylori infection, gastric acid secretion and anti-secretory therapy. *Br Med Bull* 1998; 54(1): 121-138.

46. Graham DY. Therapy of *Helicobacter pylori*: current status and issues. *Gastroenterology* 2000; 118: 2-5.
47. Rautelin H, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2003; 8: 53-60.
48. Vaira D, Ricci C. The clinical role of stool test (HpSA) in not-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1999; 354: 30-33.
49. Harris A. Current regimens for treatment of *Helicobacter pylori* infection *Br Med Bull.* 1998; 54(1): 195-205.
50. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G; European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(2):167-180.
51. Harma M, Harma M, Kesim MD. Hiperemesis gravidarumlu hastalarda *Helicobacter pylori* seroprevalansı. *T Clin J Gynecol Obst* 1999; 9(2): 105-109.
52. Kazerooni T, Taallom M, Ghaderi AA. *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 79: 217-220.
53. 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.
54. 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: 1024-1027.
55. Jacobson GF, Autry AM, Somer-Shely TL, Pieper KL, Kirby RS. *Helicobacter pylori* seropositivity and hyperemesis gravidarum. *J Reprod Med* 2003; 48: 578-582.
56. 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: 809-812.

57. Şahin HG, Şahin HA, Onbaşı K, Şahin I. Hyperemesis and Helicobacter pylori. Nagoya Medical Journal 2000; 44: 65-68.
58. Bagis T, Gümürdullu Y, Kayaselçuk F, Yılmaz ES, Kılıcadağ E, Tarım E. Endoscopy in hyperemesis gravidarum and Helicobacter pylori. Int J Gynecol Obstet 2002; 79: 105-109.
59. 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: 136-141.
60. 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: 186-189.
61. 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: 301-302.
62. El Younis CM, Abulafia O, Sherer DM. Rapid marked response of severe hyperemesis gravidarum to oral erythromycin. Am J Perinatol 1998; 15: 533-534.
63. Jacoby EB, Porter KB. Helicobacter pylori infection and persistent hyperemesis gravidarum. Am J Perinatol 1999; 16: 85-88.
64. Strachan BY, Jokhi RP, Filshe GM. Persistent hyperemesis gravidarum and Helicobacter pylori. J Obstet Gynecol 2000; 20(4): 427.
65. Öztopçu C, Atalay C, Doğunç S, Saraçoğlu F. Hiperemesis gravidarumda Helicobacter pylori seropozitivitesi ve klinik tabloya etkisi. Kadın Doğum Dergisi 2004; 2(3): 177-180.
66. 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): 86-89.
67. 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.

68. Wu CY, Tseng JJ, Chou MM, Lin SK, Poon SK, Chen GH. Correlation between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal symptoms in pregnancy. *Adv Ther* 2000; 17(3): 152-158.
69. Hayakawa S, Nakajima N, Karasaki-Suzuki M, Yoshinaga H, Arakava Y, Satoh K, Yamamoto T. Frequent presence of *Helicobacter pylori* genome in the saliva of patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol* 2000; 17(5): 243-247.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman ve her konuda ilgisini ve yakın desteğini gördüğüm tez danışmanım ve değerli hocam Sayın Prof.Dr. Şakir KÜÇÜKKÖMÜRÇÜ'ye, asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman benden esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Prof.Dr. Candan CENGİZ'e, Prof.Dr. Ahmet ESMER'e, Prof.Dr. Mehpere TÜFEKÇİ'ye, Prof.Dr. Yalçın KİMYA'ya, Prof.Dr. Gürkan UNCU'ya, Prof.Dr. Osman DEVELİOĞLU'na, Doç.Dr. Hakan OZAN'a, uzmanlarım Uzm.Dr. Eser Şefik ÖZYÜREK'e, Uzm.Dr. Kemal ÖZERKAN'a, Uzm.Dr. Nur Pınar ÖZTÜRK'e, çalışmalarım sırasında her konuda bana yardım eden Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Doç.Dr. Cüneyt ÖZAKIN'a, rotasyonlarım sırasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum fakültemizin değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan büyük keyif ve mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, ayrıca tüm UÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı çalışanlarına ve hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen sevgili eşim ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Murat ÖZDİL
BURSA - 2007

ÖZGEÇMİŞ

02.06.1977 tarihinde Almanya'da dünyaya geldim. İlk öğrenimimi Sultandağı İshaklı İlkokulu'nda (Afyon), orta ve lise öğrenimimi Gönen Anadolu Öğretmen Lisesi'nde (Isparta) tamamladım ve 1995 yılında mezun oldum. Tıp eğitimimi 1995 - 2001 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde tamamladım. 2002 Nisan dönemi Tıpta Uzmanlık Sınavı ile başladığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimimin beşinci yılını doldurdum. Evliyim.

