

**T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DR. ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİNDE
HİPEREMEZİS GRAVİDARUMDA
HELİKOBAKTER PYLORİ SEROPOZİTİFLİĞİ**

Op. Dr. Lebriz Hale AKTÜN

**Halk Sağlığı Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA
2008**

**T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DR. ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİNDE
HİPEREMEZİS GRAVİDARUMDA
HELİKOBAKTER PYLORİ SEROPOZİTİFLİĞİ**

Op. Dr. Lebriz Hale AKTÜN

**Halk Sağlığı Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hilal Özcebe**

**ANKARA
2008**

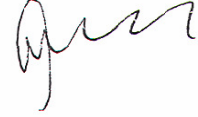
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma, jürimiz tarafından Halk Sağlığı Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

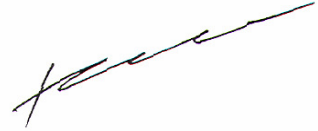
Jüri Başkanı: Prof. Dr. Hilal ÖZCEBE
(Danışman) Hacettepe Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. Ayşe AKIN
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. Remzi AYGÜN
Gazi Üniversitesi



Üye: Doç. Dr. Banu ÇAKIR
Hacettepe Üniversitesi



Üye: Doç. Dr. Dilek ASLAN
Hacettepe Üniversitesi



ONAY:

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu Kararıyla kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Hakan Sedat ORER

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Öncelikle yüksek lisans yapabilmem için gerekli izni veren ve beni her aşamada destekleyen sayın başhekimim, değerli hocam Op. Dr. Leyla Mollamahmutoğlu'na en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezin planlama aşamasından raporun tamamlanmasına kadar her aşamada benim bütün sorularımı sabırla yanıtlayan, büyük özveriyle tezi defalarca okuyan, tez yazma sürecini benim için aynı zamanda bir öğrenim sürecine dönüştüren ve yaptığım her şeyin daha iyi olması için hiçbir emeğini esirgemeyen sevgili hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Hilal Özcebe'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezin planlama aşamasında yöntemle ilgili önerileri ve katkıları nedeniyle özellikle Prof. Dr. Sabahat Tezcan'a ve Doç. Dr. Banu Çakır'a ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyelerine, araştırma görevlilerine teşekkür ederim.

Tezimin uygulama aşamasında her konuda bana destek veren başta perinatoloji klinik şefim Doç. Dr. Nuri Danışman'a ve perinatoloji kliniğinde çalışan Op. Dr. Belgin Polat, Op. Dr. Ayla Sargın, Op. Dr. Reyhan Neslihanoğlu ve klinikte görevli tüm hemşire ve posta görevlilerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin laboratuvar aşamasında büyük bir özveri ve sabırla çalışan Biyokimya Uzmanı Dr. Ümran Büyükkağnıcı ve tüm laboratuvar teknisyenlerine teşekkürlerimi sunarım.

Gerek eğitimim gerekse tezim süresince benden desteğini ve yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Dr. Nüket Erbaydar'a ve Türküler Erdost'a ve çok sevgili hocam Prof. Dr. Ayşe Akın'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak tüm hayatım boyunca başarılı olmamın en önemli sebebi olan annem ve babama, sabır, hoşgörü ve desteği için ağabeyim A. Akber Aktün'e, T. Murat Tamer'e ve iyi ve kötü zamanlarını benimle beraber yaşayan biricik oğullarım Aybars ve Buğra'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Lebriz Hale Aktün, Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Hiperemezis Gravidarumda Helikobakter Pylori seropozitifliği, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; Halk Sağlığı Tezi, Ankara, 2008.

Hiperemezis gravidarum, her 200 gebe kadının en az birini etkileyen, bulantı ve kusmanın ciddi olduğu bir formudur. Hiperemezis gravidarum tanımı tam olarak netleşmemekle beraber ciddi kusma, dehidratasyon, ketosis, elektrolit bozukluğu ve kilo kaybı ile tanımlanan klinik bir tablodur. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olan hiperemezis gravidarum etyopatogenezinde son yıllarda gastro intestinal sistem patolojilerinde varlığı gösterilmiş, gram negatif bir bakteri olan *H. pylori*'nin rol oynadığı belirtilmektedir. Bu çalışmada helikobakter pylori ile hiperemezis gravidarum arasındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Çalışmamıza 82 hiperemezis gravidarum tanısı almış gebe ile 98 gebe kontrol grubu olarak alınmıştır. ELİSA tekniği ile 180 hastanın helikobakter pylori IgG, helikobakter pylori Cag A pozitifliklerine bakıldı. Bu çalışma ile hiperemezis gravidarumlu grup ile kontrol grubu arasında helikobakter pylori seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Literatürde bu konudaki kısıtlı sayıda çalışmaların çelişkili sonuçlar vermesi ve ayrıca hastalıktan korunmak için gebelikte helikobakter pylori taraması ve eliminasyonu yapmak, Türkiye koşullarında hem pratik değil, hem de oldukça masraflı görünmektedir. Bununla birlikte bu çalışmada olduğu gibi helikobakter pylori'ye karşı oluşmuş spesifik antikorlarının yüksek oranda pozitif olması nedeniyle, risk faktörü taşıyan kadınlara (önceki gebeliklerinde şiddetli hiperemezis gravidarum öyküsü veya gastrointestinal semptomları olanlara) bir sonraki gebeliklerinden önce helikobakter pylori taramasının yapılması ve pozitif çıkanlara gebelikten önce tedavinin verilmesi, hem gebelikteki şikayetlerinin azalmasında hem de risk faktörü taşıyan bu grubun aile fertlerinin de taranarak, tedavisi, helikobakter pylori eliminasyonu açısından önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Hiperemezis gravidarum, helikobakter pylori, bulantı, kusma

ABSTRACT

Lebriz Hale Aktün, Helicobacteria Pylori Seropositivity in Hyperemesis Gravidarum in Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Public Health, Ankara, 2008. Hyperemesis gravidarum is a serious form of nausea and vomiting that affects one in 200 pregnant women. Although hyperemesis gravidarum cannot be defined exactly; heavy vomiting, dehydration, ketosis, electrolyte imbalance and weight loss are major clinical manifestations. An etiology is not clarified but recently a gastrointestinal pathogen helicobacteria pylori has taken consideration. In our study, we tried to present the relation of helicobacteria pylori and hyperemesis gravidarum. Eighty two pregnancies complicated with hyperemesis gravidarum and 98 pregnancies controls were studied. In both groups helicobacteria pylori IgG and helicobacteria pylori Cag A were studied by ELISA. As a result we did not find any statistical significance of seropositivity between two groups. In literature there are limited publications with contradictory conclusions. In Turkey it seems to be nonpractical and expensive to scan or eradicate helicobacteria pylori. In high risk population (previous hyperemesis gravidarum or evident gastrointestinal symptoms), on the other hand, helicobacteria pylori specific antibody scanning and appropriate therapy before pregnancy and follow up of the family may be feasible.

Keywords: Hyperemesis gravidarum, helicobacteria pylori, nausea, vomiting

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Onay Sayfası	iii
Teşekkür	iv
Özet	v
Abstract	vi
İçindekiler	vii
Kısaltmalar Dizini	x
Tablolar Dizini	xi
Şemalar Dizini	xiii
1.GİRİŞ	1
2.AMAÇLAR	4
3.GENEL BİLGİLER	5
3.1. Gebelikte Görülen Bulantı ve Kusmalar	5
3.1.1. Epidemiyoloji	5
3.1.2. Patogenez	6
3.1.3. Klinik ve Ayırıcı Tanı	8
3.2. Hiperemesis Gravidarum	9
3.2.1. Epidemiyoloji	10
3.2.2. Patogenez	10
3.2.3. Teşhis ve Klinik Özellikler	12
3.2.4. Prognoz	13
3.3. Gebelik Bulantı ve Kusmaları ile Hiperemesis Gravidarumda Tedavi	14
3.3.1. İlaç Tedavisi	15
3.3.2. Alternatif Tedaviler	18
3.4. Helikobakter Pylori	18
3.4.1. Tarihçe	18
3.4.2. Mikrobiyoloji	19
3.4.3. Epidemiyoloji	20
3.4.4. Patogenez	23
3.4.5. H.pylori Tanı Yöntemleri	26
3.4.6. H.pylorinin Dispepside Rolü	27

3.4.7. H.pylori Enfeksiyonunun Mide Fizyolojisi Üzerine Etkileri	28
3.4.8. Gastrik Kanser–H.pylori İlişkisi	29
3.4.9. H.pylori Enfeksiyonunda Eradikasyon Tedavisi	32
4. MATERYAL METOD	34
4.1. Araştırma Yeri ve Araştırma Merkezinin Tanıtımı	34
4.2. Araştırma Evreni	34
4.3. Araştırma Tipi	34
4.4. Araştırmaya Kabul Kriterleri	35
4.4.1.Vaka Grubunun Özellikleri	35
4.4.2. Kontrol Grubunun Özellikleri	35
4.5. Araştırmanın Değişkenleri	35
4.6. Terim- Sınıflama	36
4.7. Araştırmanın Akış Şeması	36
4.8. Veri Toplama ve Analiz	38
4.8.1.Araştırmada Kullanılacak Araç ve Gereçler	38
4.8.2.İstatistiksel Değerlendirme	39
4.9. İzinler	39
4.10. Araştırmanın Süresi	39
4.11. Araştırmanın Bütçesi	40
4.12. Araştırmanın Sınırlılıkları ve Karşılaşılan Güçlükler	40
5. BULGULAR	41
5.1. Sosyodemografik Özellikler	41
5.2. Yaşam Tarzı ve Yerleşim Yerlerine İlişkin Özellikler	43
5.3. Daha Önceki Gebeliklerine ve Aile Öykülerine İlişkin Özellikler	45
5.4. Şimdiki Gebeliklerine İlişkin Özellikler	49
5.5. H.Pylori Seropozitifliğine İlişkin Özellikler	50
6. TARTIŞMA	57
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	67
KAYNAKLAR	70
EKLER	
Ek-1 Anket Formu	
Ek-2 Aydınlanmış Onam Formu	

Ek-3 EPK Formu

Ek-4 Zaman Çizelgesi

KISALTMALAR DİZİNİ

ATP :	Adenozin trifosfat
Cag A:	Cytotoxin-associated gene A
CLO test:	Campylobacter like organism test
DNA:	Deoksiribo nükleik asit
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ELISA:	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EPK:	Eğitim Plan Koordinasyon
FDA:	Uluslararası Gıda ve İlaç Organizasyonu
FT4:	Tiroksin
GİS :	Gastrointestinal sistem
H.pylori:	Helikobakter pylori
HEG :	Hiperemesis gravidarum
hCG:	Human chorionic gonadotropin
MALT:	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
NSAID:	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
PAI:	Cag A patojenik adacığı
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PGI:	Pepsinojen I
PGII:	Pepsinojen II
PGE2:	Prostaglandin E2
TSH:	Tiroid stimulan hormon
Vac A:	Vacuolating toxin A
VKI:	Vücut kitle indeksi
Z.T.B:	Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 3.1 Bulantı ve kusmanın ayırıcı tanısı	9
Tablo 3.2 İlaçların teratojenite açısından FDA sınıflaması	15
Tablo 3.3 Bulantı ve kusmada kullanılabilen ilaçların teratojenite açısından FDA sınıflaması	18
Tablo 3.4 Araştırmaya katılan ve test için uygun olan 18 ve üzeri yaş grubundaki kişilerde Helikobakter pylori prevalansı, TURHEP-2003, Türkiye.	22
Tablo 5.1 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubunda yeralan gebelerin bazı sosyo-demografik özellikleri(01 Mart -30 Ekim 2007).	42
Tablo 5.2 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubunda yeralan gebelerin sağlık güvencelerine göre dağılımı (01 Mart -30 Ekim 2007).	42
Tablo 5.3 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubunda yeralan gebeler ailede yaşayan kişi sayısı ve evlilik sürelerine göre dağılımı (01 Mart -30 Ekim 2007).	43
Tablo 5.4 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubu gebelerin bazı yerleşim yerlerine ilişkin özellikleri (01Mart -30 Ekim 2007).	44
Tablo 5.5 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubunda yer alan gebelerin önceki gebelik öykülerine ait bazı özellikleri (01 Mart -30 Ekim 2007).	45
Tablo 5.6 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubunda yeralan gebelerin önceki gebeliklerine ait gastrointestinal yakınmalara ilişkin özellikleri (01Mart -30 Ekim 2007)	46
Tablo 5.7 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubunda yeralan gebelerin önceki gebeliklerine ait gastro intestinal yakınmalara bağlı sağlık kuruluşuna başvurmalarına ilişkin özellikleri (01 Mart -30 Ekim 2007)	47
Tablo 5.8 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubunda yeralan gebelerin aile üyelerinin mide yakınmalarına ait özellikleri (01 Mart -30 Ekim 2007).	48
Tablo 5.9 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubunda yer alan gebelerin şimdiki gebeliklerine ait bazı özellikleri (01 Mart -30 Ekim 2007).	49
Tablo 5.10 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubunda yer alan gebelerin şimdiki gebeliğindeki mide yakınmalarının olma durumu (01Mart -30 Ekim 2007)	49
Tablo 5.11 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubunun H.Pylori seropozitiflik oranlarının karşılaştırılması (01 Mart -30 Ekim 2007)	50
Tablo 5.12 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubu gebelerin H.Pylori IgG ortalama değerlerinin karşılaştırılması (01 Mart -30 Ekim 2007)	51

Tablo 5.13	ZTB'ne başvuran HEG ve kontrol grubunun yaş gruplarına göre H.Pylori seropozitiflik oranları ile ilişkisinin karşılaştırılması (01 Mart -30 Ekim 2007)	51
Tablo 5.14	ZTB'ne başvuran HEG ve kontrol grubunda gravida sayısına göre H.Pylori seropozitivitesinin dağılımı (01 Mart -30 Ekim 2007).	52
Tablo 5.15	ZTB'ne başvuran araştırmaya alınan gebelerde H.pylori seropozitifliği ile bulantı-kusma arasındaki ilişkinin dağılımı (01 Mart -30 Ekim 2007)	53
Tablo 5.16	ZTB'ne başvuran araştırmaya alınan gebelerde mide yakınması şikayetlerine göre H.Pylori seropozitifliğinin dağılımı (01 Mart -30 Ekim 2007)	54
Tablo 5.17	ZTB'ne başvuran HEG'de ve kontrol grubunda H.Pylori IgG seropozitiflik oranlarının ailede yaşayan kişi sayısı ile ilişkisinin karşılaştırılması (01 Mart -30 Ekim 2007).	54
Tablo 5.18	ZTB'ne başvuran HEG'de ve kontrol grubundaki gebelerin H.Pylori hakkında bilgi düzeylerinin karşılaştırılması (01 Mart -30 Ekim 2007)	55

ŞEMALAR DİZİNİ

	Sayfa
Şema 4.1 ZTB'nde HEG'da Helikobakter Pylori Seropozitifliği Çalışmasında Grup Eşleştirme Kriterleri (01 Mart -30 Ekim 2007)	36
Şema 4.2 ZTB'nde HEG'da Helikobakter Pylori Seropozitifliği Çalışmasının Akış Şeması (01 Mart -30 Ekim 2007)	37

1. GİRİŞ

Kadın sağlığı kapsamında kadın sağlığının önemi; kadınların dünya nüfusunun yarısını oluşturmaları, gebelik ve doğum gibi fizyolojik olayları yaşamaları, özellikle gelişmekte olan ülkelerde sağlık düzeyleri ve sosyal statülerinin düşük olması ve sağlıklarının pek çok psikososyal faktörden etkilenmesi nedeniyledir (1).

Kadın sağlığını etkileyen faktörler; biyolojik-fizyolojik özellikleri, genel sağlık durumu, doğurganlık davranışları, psiko-sosyal faktörler (toplumsal statü, eğitim, toplumsal cinsiyet) olarak sıralanabilir (2).

Dünyada her yıl 210 milyon kadın gebe kalmakta, 6 milyon perinatal ölüm, 600 bin anne ölümü olmakta, 8 milyon kadında gebelik nedeniyle yaşamsal komplikasyonlar meydana gelmekte ve daha da fazla sayıda kadında gebelik nedeniyle kronik hastalık ve sakatlıklar oluşmaktadır (3).

2000 yılında, çoğu önlenabilir nedenlere bağlı, 529.000 kadın gebelik ve doğum nedeni ile kaybedilmiştir. Dünyada genel olarak olarak anne ölümü sayısı son 10 yılda hiç değişmemiştir ve bölgesel farklılıklar çok çarpıcıdır. Anne ölümlerinin %99'u gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir. Yaşam boyu anne ölüm riski Afrika'da her 16 kadında bir şeklindedir. Endüstrileşmiş ülkelerde ise her 4000 kadında bir anne ölümü görülmektedir (3).

Anne ölümlerinin büyük çoğunluğunun doğrudan obstetrik nedenlere bağlı olduğu gelişmekte olan ülkelerde bu ölümlerin nedenlerine göre dağılımı ise; %25 kanama, %15 enfeksiyon, %12 gebelik toksemisi, %13 isteyerek düşük, %8 engellenmiş eylem, %8 doğrudan nedenler ve %19 diğer nedenlerledir (2).

Gebelik, kadın açısından fizyolojik bir olay olması nedeniyle kadın sağlığı üzerinde olumsuz bir etki yapmaması beklenmektedir. Ancak oluşan gebeliklerin yaklaşık %20'sinde sağlık sorunları yaşanmaktadır. Bulantı ve kusma gebelerin %60-80'inde gebeliğin erken döneminde görülebilen sağlık sorunları arasındadır. Genellikle sabahları görülen bulantı ve kusmalar büyük oranda ilk trimester sonunda kaybolmakta; çok az bir kısmı ise ikinci trimesterde de devam etmektedir. Bulantı ve

kusmanın en ağır şekli ise hiperemesis gravidarum (HEG) olarak tanımlanan klinik tabloya sebep olur. Bu tablo gebelerde, parenteral hidrasyon ile anormal sıvı elektrolit ve beslenme dengesini düzeltici ilaç gerektirecek kadar şiddetli olabilmektedir. HEG tanısı alan gebelerin ve ailelerinin günlük yaşamları, yanı sıra çalışıyorlarsa iş yaşamları da aksamakta, bu sağlık sorununa bağlı olarak yaşam kaliteleri de olumsuz etkilenmektedir. HEG nedeni ile gebelerin, sıklıkla hastaneye yatırılarak tedavi edilmeleri gerekmektedir. Bu vakaların hastaneye yatışları genellikle birden fazla kez olmakta ve bu durum, gerek birey gerekse kurum açısından önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır. HEG, gebenin sağlığını olumsuz etkilerken, intrauterin gelişme geriliği, fetal anomaliler ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğumlarına da yol açması sebebiyle aynı zamanda çocuk sağlığını da etkileyen bir risk faktörü olarak görülmektedir.

Hiperemesis gravidarum bütün gebeliklerin %0,3 ile 2'sinde görülmektedir (33). Ortaya çıkışından çeşitli etmenler sorumlu tutulmakla birlikte HEG etyolojisi tam aydınlatılabilmiş bir sağlık sorunu değildir. HEG etyolojisinde birden fazla etmenin rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan araştırmalar metabolik ve hormonal değişiklikler, gastrointestinal sistemdeki motilite bozuklukları, immünolojik faktörler ve psikolojik faktörler üzerinde dursa da etyopatogenezi açıklayabilmekten uzak kalmıştır. Son yıllarda, helikobakter pylori'nin (*H.pylori*) etyolojide rolü olabileceği yönünde görüşler ortaya konmuştur. *H.pylori*, spiral şeklinde mikroaerofilik, gram negatif bir bakteridir; enfeksiyonu ise dünyada en sık rastlanan gastrointestinal sistem hastalığıdır. Kronik antral gastrit, peptik ülser hastalığı ve gastrik kanser etyopatogenezi *H.pylori*'nin rol oynadığı kesin olarak gösterilmiştir (80,83).

H.pylori ve hiperemesis gravidarum ilişkisini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Yayınların bazılarında hiperemesis gravidarumlu gebelerde *H.pylori* seropozitifliğinin daha yüksek saptandığının bildirilmesine karşın diğerlerinde ise istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Ancak, hiperemesis gravidarumda *H.pylori* seropozitifliği ile semptomların ilişkisini araştıran çok az sayıda çalışma mevcuttur. *H.pylori*'nin HEG etyolojisindeki yerinin tam olarak belirlenebilmesi ve etki mekanizmasının açıklanması için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca gelişmekte olan ülkelerde bu konuda yapılmış çalışmaların sayısının az

olması, özellikle *H.pylori* sıklığının %80'ler düzeyinde olduğu düşünöldüğünde, bu ölkelerin HEG etyolojisinde *H.pylori'nin* rolünü irdeleyen araştırmalara özellikle gereksinimi olduğu düşünölmektedir (4).

Bu değerlendirmelerden yola çıkarak *H. pylori'nin* HEG'da ki rolünü araştırmak üzere bir vaka kontrol çalışması planlanmış ve yürütölmüştür.

2. AMAÇLAR

Araştırmanın yakın dönem amacı, 01 Mart -30 Ekim 2007 tarihleri arasındaki 8 aylık sürede Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesine (ZTB) başvuran ve Perinatoloji servisine yatırılan HEG tanısı alan ve Antenatal Polikliniğine gebelik takibi için gelen, HEG tanısı almayan 6-16 hafta gebeliği olan kadınlarda;

- *H.pylori* seropozitiflik prevalansını belirlemek,
- *H.pylori* seropozitifliği ile HEG arasında ki ilişkiyi belirlemek,
- *H.pylori* seropozitifliğine neden olan diğer faktörleri saptamaktır.

Araştırmanın uzun dönem amacı ise bu çalışma ile HEG ve *H.pylori* arasında ilişki bulunursa ilgili veri tabanına katkıda bulunmak ve ileride, gebelik öncesi *H.pylori* taraması ve tedavisinin yapılması yolu ile HEG şiddetinin azaltılmasına yönelik çalışmalar yapılmasına katkı sağlamak amaçlanmıştır.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. Gebelikte Görülen Bulantı ve Kusmalar

Gastrointestinal sistem gebelikten sık olarak etkilenmekte ve bununla ilgili en sık gözlenen semptom bulantı ve kusma şeklinde olmaktadır. İlk trimesterdeki gebeliklerin yaklaşık %80'inde değişik derecelerde bulantı ve kusma olur. Spektrum hafiften, hiperemesis gravidaruma kadar değişmektedir. Bu durum gebeliğin seyrini etkileyebilmekte, anne ve fetus üzerinde olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir. Aynı zamanda, yaşam kalitesinin bozulmasına, iş gücü kaybına ve psikososyal problemlere sebep olmaktadır.

3.1.1. Epidemiyoloji

Bulantı ve kusma gebeliklerin %70-80'ninde görülür (5,7). 1960'larda yapılan bir çalışmada 56.000 gebe değerlendirilmiş, bunların % 56 sında kusma olduğu ve bunun daha çok ilk gebelikte, genç kadınlarda, eğitim düzeyi düşük olanlarda, sigara içmeyenlerde ve obez olanlarda görüldüğü saptanmıştır (8). Çoğul gebeliklerde özellikle ilk trimesterde daha çok bulantı kusma görülmektedir (9). Başka bir çalışmada, ilk trimesterde %91 bulantı saptanırken, bu yüzdenin son trimesterde yalnızca %3 olduğu gösterilmiştir (10). Sabahları %50 oranında bulantı olurken, akşamları ise %7 oranında görülmekte, gebelerin %30-40'ında tüm gün boyunca devam etmektedir (10). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, gebelerin %74'ünde bulantı olduğu saptanmış, bunların %80'ninde şikayetlerin tüm gün boyunca sürdüğü belirlenmiştir (11). Bulantının ortalama süresi 35 gündür ve 22. haftaya gelindiğinde gebelerin %90'nında bulantının kaybolduğu görülmüştür (11). Yine bu çalışmada, düşük eğitim ve gelir düzeyinin gebelikteki bulantı ve kusma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Gelişmiş batı ülkelerinde ve şehirde yaşayanlarda gebelikte görülen bulantı ve kusma daha sıktır. Afrika, Alaska ve Japonya hariç Asya toplumlarında bulantı ve kusma daha az görülmektedir (12). Bu da genetik ve sosyo-ekonomik faktörlerin patogeneizde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

3.1.2. Patogenez

Gebelikte görülen bulantı kusmanın patogenezinde rol alan faktörler aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

a. Metabolik ve Endokrin Faktörler

- Human Korionik Gonadotropin (hCG)

Bulantı ve kusma mol hidatiformu olanlarda ve Down sendromlu fetüs taşıyan gebelerde daha sıktır. Bu iki durumda da hCG düzeyleri yüksektir. hCG düzeyi gebeliğin başlaması ile hızla yükselir ve ilk 8 haftada tepe yapar. Bu dönem bulantı ve kusmanın arttığı dönemdir. Ancak, hCG düzeyi ile bulantı ve kusma arasında korelasyon gösterilememiştir (13).

- Östrojen ve Progesteron

Östrojenin gebelikte görülen bulantı ve kusma ile ilişkisi olduğu belirlenmiştir. Oral kontraseptif kullanımı sonrası bulantısı olan kadınlarda gebeliklerinde bulantı ve kusmanın daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır (10). Ancak, daha sonraki çalışmalarda gebelikteki bulantı ve kusma ile östrojen düzeyi arasındaki ilişki ortaya konamadığından östrojenin rolü açık değildir. Progesteron düz kas kontraktilitesini azaltabilir ve gastrik disritmilere sebep olabilir ya da gastrik boşalmayı değiştirebilir. Bununla beraber, progesteron düzeyi ile bulantı kusma arasındaki ilişki açık değildir (14).

- Prostaglandin E2 (PGE2)

Plasental PGE2 sentezi hCG tarafından stimüle edilir ve gebeliğin 9 - 12. haftalarında tepe yapar. Yapılan bir çalışmada, bulantı-kusması olan 18 gebede semptomatik ve asemptomatik dönemde PGE2 düzeyi araştırılmış ve serum PGE2 düzeyinin semptomatik dönemde anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (15).

b. Özofageal ve Gastrik Nöromusküler Disfonksiyon

Gebelikte görülen hormonal değişikliklere bağlı olarak gastrointesitinal sistemde düz kaslarda kontraksiyon inhibisyonu oluşur. Bunun sonucu olarak da özofageal, gastrik ve ince barsak motilitesinde azalma olur. Bu durumun gebelikte görülen bulantı ve kusmanın patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür.

- Özofagus Fیزیopatolojisi

Hormonal değişiklikler alt özofageal sfinkter basıncında azalmaya yol açmaktadır. Retrosternal yanma şikayeti olan gebelerin yarısında alt özofageal sfinkter basıncı azalmaktadır (16). Van Thiel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sfinkter tonusunun 36. haftada en aza indiği, doğum sonrası ise giderek normale döndüğü saptanmıştır (17). Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda yalancı gebelik oluşturulmuş alt özofagus sfinkter tonusunun anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (18). Östrojen ve progesteron birlikte verildiğinde tonustaki azalma daha belirgin olmuştur. Oral kontraseptif kullanan kadınlarda alt özofagus sfinkter basıncı ölçülmüş, östrojen ve progesteronun kombine kullanıldığı durumda basıncın daha da azaldığı saptanmıştır (19).

- Gastrointestinal Disfonksiyon

Gebeliğin erken dönemlerinde artan progesteron düzeyi düz kas inhibisyonuna yol açar ve mide boşalması gecikir. Daha ileri dönemlerde ise uterusun basısı ile gastrointestinal semptomlar ortaya çıkar. 1960'lerden önce gebelerde yapılan radyolojik çalışmalarda doğum öncesi ve sonrası mide boşalmasında farklılık saptanmamıştır (16). Schade ve arkadaşları gebelerde abortus öncesi ve abortustan 6 hafta sonra mide boşalmasını sintigrafik olarak değerlendirmişler, gebe olmayan kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında anlamlı bir fark bulamamışlardır (20). Davison ve arkadaşları ise fenol kırmızısı ve dilüsyon metodu kullanarak yaptıkları çalışmada doğum eylemi sırasında sıvıların mideden boşalmasında gecikme olduğunu göstermişlerdir (21). Mide boşalma süresininin diğer bir göstergeside parasetamoldür. Parasetamol mideden hızla geçerek ince barsaklarda emilir. Parasetamolün serumdaki tayini ile yapılan çalışmalarda gebelerle gebe olmayanlar arasında fark saptanmamıştır (22).

Gastrik dismotilitenin de gebelerdeki gastrointestinal semptomlardan sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Karın duvarına yerleştiren elektrotlarla gastrik miyoelektriksel aktivite saptanabilir. Normalde, elektrogastrogramda midenin proksimalinden distal antruma doğru dakikada üç elektriksel aktivite görülür. Elektrogastrogram kullanılarak yapılan çalışmalarda, bulantı ve kusması olan gebelerde normalden farklı miyoelektriksel aktivite olduğu gebelik sonrası ise bu durumun normale döndüğü gösterilmiştir (23,24). Laktuloz nefes testi yöntemi ile

yapılan çalışmalarda gebelerde ikinci ve üçüncü trimesterde progesteron artışı ile ilişkili olarak ince barsak geçiş zamanında artış olduğu saptanmıştır (25). Ancak, bulantı ve kusmanın özellikle ilk trimesterde olması sebebi ile bu durumun gebeliğe bağlı bulantı ve kusma patogenezinde yeri olmadığı düşünülmektedir.

c. Psikolojik Faktörler

Patogeneizde psikolojik faktörlerin de rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bu görüşü destekleyen araştırmacılar istenmeyen gebeliklerde inkar mekanizmasının etkili olabileceği görüşünü ortaya atmışlardır (26). Semptomatik gebelerin kendi anneleri ile olan ilişkilerinin semptomatik olmayanlara göre daha kötü olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, bulantı ve kusması olan gebelerin semptomlarının stres, gebelik hakkında yetersiz bilgi, eşleri ve doktorları ile kötü kooperasyon içinde olmaları gibi faktörlerle ilişkili olduğu belirtilmiştir (27,28).

3.1.3. Klinik ve Ayırıcı Tanı

Gebelerin çoğunda bulantı ana semptomdur. Genellikle tüm gün sürer. Eğer ilk trimesterde bulantı ve kusma ile birlikte göğüste yanma ve regurjitasyon varsa teşhis gastroözofageal reflüdür. Epigastrik yanma daha çok peptik ülser hastalığına işaret eder. Gebeliğe bağlı kusma son yenilen yiyecekleri içerir. Safralı kusma veya şiddetli periumblikal ağrı, parsiyel veya komplet ince barsak obstruksiyonunu düşündürür. Gebeliğe bağlı bulantı ve kusmada abdominal ağrı yoktur. Dirençli kusma ve öğürme, karın kaslarında veya kostalarda ağrıya yol açabilir. Yağlı yiyeceklerle ortaya çıkan sağ üst kadranda ağrısı akut veya kronik kolesistiti düşündürür. Epigastriumdan sırta doğru yayılan ağrı pankreatik hastalıklara işaret edebilir. Şiddetli konstipasyon ve irritabl barsak hastalığında alt batın ağrısı, şişkinlik ve bazen kusma olur. Nörolojik bozukluğu olanlarda projektıl kusma görülebilir. Gebeliğe bağlı bulantı ve kusma tanısı genellikle klinik olarak konur. Bağırsak alışkanlıklarında değişiklik olmaması karın ağrısı olmaması, safralı kusma ve diğer alarm semptomlarının olmaması tanıyı destekleyen durumlardır (29).

Bulantı ve kusmanın ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar ve bozukluklar Tablo 3.1'de kısaca özetlenmiştir.

Tablo 3.1 Bulantı ve kusmanın ayırıcı tanısı.

Mekanik Obstruksiyon	Mide, duodenum, ince barsak, kolon, hepatobilier kanal hastalıkları, pankreatik kanal hastalıkları
Peptik Hastalık	Reflü, gastrit, ülser, H.pylori, duodenit
Peritoneal irritasyon	Ovarian karsinoma, hipernefroma, paraneoplastik sendrom
Metabolik-Hormonal Nedenler	Diabetes mellitus, üremi, hiperkalsemi, Addison Hastalığı, Hipertiroidizm, hipotiroidizm, gebelik
İlaçlar	Levodopa, digitalis, fenitoin, kardiyak antiaritmikler, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, antibiyotikler, kemoterapi ilaçları, morfin, progesteron, östrojen.
İskemik Gastroparezi	Postoperatif vagotomi, parsiyel veya total gastrektomi, fundoplikasyon, fundik rezeksiyon
İntestinal Psödoobstruksiyon	Skleroderma, amiloidoz
Santral Sinir Sistemi Hastalıkları	Migren, enfeksiyonlar, tümörler, epilepsi, beyinsapı lezyonları, parkinson hastalığı
Psikolojik Hastalıklar	Anoreksia nervoza, bulimia nervoza, psikojenik bulantı-kusma
İdyopatik Bulantı ve Kusma	İdyopatik gastroparezi, gastrik disritmiler, siklik kusma sendromu

Hastanın vital bulguları genellikle normaldir. Hiperemezis gravidarumlu olgularda ise dehidratasyon ve ortostatik hipotansiyon ortaya çıkabilir.

Gebeliğe bağlı bulantı-kusma teşhisini koymaya yarayacak tek laboratuvar bulgusu pozitif gebelik testi olabilir. Kolesistit, pankreatit ve piyelonefritte lökositoz görülür. Yüksek açlık glukozu, diabetes mellitusa işaret eder. 240 mg/dl'nin üzerindeki serum glukozu gastrik disritmi ve azalmış antral kontraksiyon ile ilişkilidir (30). Hepatit C'ye bağlı kronik hepatitte hafif artmış karaciğer enzimleri saptanabilir. Artmış tiroid stimulan hormon düzeyi (TSH), bulantı ve kusma ile ilişkili olan hipotiroidizmi gösterir. Artmış tiroksin miktarı hipertroidizme işaret eder. Görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi ve üst gastrointestinal endoskopi ayırıcı tanıda yardımcıdır.

3.2. Hiperemezis Gravidarum

Hiperemezis gravidarum 200 gebe kadından birini etkileyen gebelikteki bulantı ve kusmanın klinik olarak en şiddetlisidir. Dehidratasyona, elektrolit ve

metabolik bozukluklara, hastanede yatmayı gerektirecek beslenme bozukluğuna sebep olabilen inatçı bulantı ve kusmalar ile karakterizedir (31,32,33).

3.2.1. Epidemiyoloji

Hiperemezis gravidarum insidansı %0,3-2 arasında değişmektedir (31,32,33,34). Risk faktörleri vücut kitle indeksinin (VKI) artması (35), çoğul gebelik (32), trofoblastik hastalıklar (36), önceki gebeliklerde hiperemezis gravidarum olması (32,33) ve nulliparitedir (35). Sigara içimi ve ileri maternal yaş ile hiperemezis gravidarum arasında negatif korelasyon saptanmıştır (35). Hiperemezis gravidarum ile gebeliğin indüklediği hipertansiyon veya preeklampsi arasında bir ilişki bulunamamıştır (33).

3.2.2. Patogenez

Hiperemezis gravidarumda da patogenez tam olarak anlaşılamamıştır. Gebeliğin erken dönemindeki hormonal değişikliklerin, bazı metabolik bozuklukların, gastrointestinal sistemdeki motilite bozukluğunun, psikososyal faktörlerin ve son zamanlarda helikobakter pylorinin patogenezde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Hiperemezis gravidarum insidansı çoğul gebelikte ve molar hastalıkta yüksek olduğundan hCG düzeyi ile ilişkisi öne sürülmüş ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (35,37,38,39). Depue ve arkadaşları, hiperemezis gravidarumlu olgularda östrojen seviyesinin arttığını göstermişlerdir (14). Östrojen seviyesindeki bu yükseklik santral ve enterik nervöz sistemde nöron ve nöropeptidlerin fonksiyonlarını etkilemektedir. Östrojen nitrik asit sentetazı stimüle eder, daha fazla nitrik asit üretilir. Düz kaslarda relaksasyon olur. Bu durum gastrointestinal düz kas kontraksiyonunu etkileyebilir ve hiperemezise katkıda bulunabilir.

Hiperemezis gravidarumlu bazı olgularda tiroid fonksiyon anormallikleri geliştii gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda %40-73 oranında tiroksin (FT4) düzeyinin arttığı bildirilmiştir (40,41,42). Bu geçici bir hipertroididir. Tiroid hormonlarındaki yükseklik, artmış hCG konsantrasyonuna veya hCG'a aşırı duyarlı tirootropin reseptörlerine ya da TSH stimülasyonunu artıran varyant hCG düzeyine bağlanmaktadır (43,44). Geçici hipertroidili bu olgularda guatr genellikle bulunmaz

ve tiroid antikorları negatiftir. Genellikle, 18. haftada tiroid hormonları tedavisiz, normale döner.

Hiperemezisli olgularda immünglobulin, C3-C4 ve lenfosit miktarı gibi immünolojik faktörlerin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum patogeneizde immünolojik aktivitenin rolü olabileceğini düşündürmektedir (45).

Gebelikte artmış hormonal yüke karaciğerin adaptasyonunda yavaşlama olmasının hiperemezis gravidarum patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Karaciğer steroid hormon inaktivasyonunun yapıldığı en önemli organdır. Morali ve arkadaşları, Adams ve arkadaşları hastanede yatan olgularda %15-25 oranında serum transaminaz değerlerinde artış olduğunu göstermişlerdir (46,47) Wallstedt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, hiperemezisli olguların yarısından fazlasında transaminaz düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (48). Transaminazlar seyrek olarak normal limitlerin yaklaşık dört kat üstüne çıkmaktadırlar. Ancak tüm olgularda karaciğer enzimlerinde yükseklik görülmemektedir. Jarnfelt-Samsioe ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, serum total bilirubin ve gama glutamil transferaz düzeylerinin kusması olan gebelerde daha düşük olduğu gösterilmiştir (49).

Gebelerde lipid ve lipoprotein yüksekliğinin de etken olabileceği belirtilmiştir. Bir çalışmada, hiperemezisli olgular, kusması olmayan gebe ve gebe olmayanlarla karşılaştırılmış; serum serbest, total kolesterol, trigliserit ve fosfolipid seviyelerinin hiperemezisli olgularda daha yüksek olduğu görülmüştür (50).

Patogeneizde gastrik disritminin etkisinin olabileceği belirtilmektedir. Mide boşken normalde dakikada üç kontraksiyon olur. Hiperemezisli üç olguda bu kontraksiyon paterninin kaybolduğu gösterilmiştir (29).

Psikososyal faktörlerin hiperemezis gravidarumda rol oynadığı düşünülmüştür, ancak yapılan çalışmalar birbirini desteklememektedir. Psikolojik faktörlerin kanıtlanmış bir rolü yoktur (29).

Son zamanlarda gram (-) bir bakteri olan *Helicobacter pylori*'nin patogeneizde rolü olabileceği yönünde çelişkili çalışmalar mevcuttur. İlk çalışma, 1998 yılında Frigo tarafından bildirilmiştir (51). Bu çalışmada, hiperemezis gravidarumlu 105 hasta asemptomatik gebelerle karşılaştırılmış, hiperemezisli gebelerin serumlarındaki

H.pylori IgG konsantrasyonu asemptomatik gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuca göre *H.pylori*'nin hiperemezis gravidarum etyopatogenezinde etkisi olabileceği bildirilmiştir. Shirin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise termdeki 185 gebede *H.pylori* IgG seropozitifliğine bakılmış, *H.pylori* Ig G (+) olanların gebelikleri sırasında daha çok bulantı ve kusma görüldüğü ortaya konmuştur (52). Buna karşın 2003 yılında yapılan iki çalışmada ise *H.pylori* seropozitifliği ile hiperemezis gravidarum arasında bir ilişki saptanamamıştır (53,54).

3.2.3. Teşhis ve Klinik Özellikler

Hiperemezis gravidarum tipik olarak gebeliğin ilk trimesterinde ortaya çıkar, semptomlar 4-10. haftalar arası başlar ve 20. hafta civarında kaybolur (31). Semptomlar nadiren tüm gebelik boyunca devam eder. Semptomların şiddetli olması sebebi ile hastalarda genellikle dehidratasyon bulguları, ketozis, asit-baz bozuklukları görülür. Kilo kaybı (vücut ağırlığının %5 den fazlası) olur. Pityalizm sıklıkla görülür.

Hiperemezis gravidarum genellikle hospitalizasyonu gerektiren relapslarla seyreder. Hiperemezis gravidarum teşhisi konusunda, multipl gebelik ve hidatiform mol ekarte edilmelidir. Özellikle gebeliğin geç döneminde dirençli bulantı ve kusmalarda ayırıcı tanı açısından dikkatli olunmalıdır. Gebeliğin erken dönemindeki inatçı bulantı kusmalarda gastrointestinal bozukluklar, hipertroidi, hiperparatroidi, renal yetmezlik gibi metabolik bozukluklar göz önünde bulundurulmalıdır.

Laboratuvar bulgusu olarak, dehidratasyona bağlı idrar dansitesinde artış, ketonüri, serum kan üre nitrojeninde ve kreatinin düzeyinde artış, hematokrit düzeyinde artış genellikle görülür. Serum sodyum, potasyum ve serum pH değişiklikleri saptanır, serum aminotransferaz ve total bilirubin miktarlarında yükselme görülebilir. Nadir komplikasyon olarak Wernicke ensefalopatisi, pankreatit ve renal yetmezlik ortaya çıkabilir.

Hiperemezis gravidarum tanısı anamnez, muayene ve laboratuvar bulguları ile konur. Çoğu hastada gebeliğin 8-12. haftalarında hastaneye yatarak tedavisi gerekir. Semptomatik düzelme genellikle ilk trimesterin bitiminden önce olur.

3.2.4. Prognoz

İlk defa 18.yüzyılda gebelikte görülen bulantı ve kusmaların ölüm sebebi olabileceği bildirilmiştir. Günümüzde hiperemezis gravidarum nadir bir ölüm sebebidir. Bununla beraber, sıvı, elektrolit dengesi ve metabolik bozuklukların öneminin fark edilmediği 1940'dan önce anne ölümlerine yol açabilmekteydi. İngiltere'de 1931-1940 yılları arası hiperemezis gravidarumdan dolayı ölüm oranı milyon doğumda 159 iken bu hız 1951-1960 arası sadece 3 olmuştur.

Hiperemezis gravidarum sonuçları tartışmalıdır. Çoğu çalışmada fetal ve maternal morbidite ve mortalite üzerinde olumsuz etkisi olmadığı bildirilmiştir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında hiperemezisli olgularda spontan abortus oranının artmadığı ve ölü doğum oranının daha düşük olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (31,35,55,56,57). Prematurite sıklığı ve ortalama gebelik süresi açısından hiperemezisli olgularla normal gebeler arasında bir farklılık görülmediği bildirilmiştir (32,53). Başka bir çalışmada 14.813 gebe değerlendirilmiş, hiperemezis ile konjenital malformasyon arasında bir ilişki bulunamamıştır (32). Prospektif bir çalışmada 20. gebelik haftasında kadar 16.398 gebe incelenmiş kusma ile konjenital malformasyon arasında belirgin bir ilişki saptanamamıştır (58). Ancak, bunların yanında, özellikle hiperemezis gravidarumda semptomlarla gebelik sonuçları arasında negatif korelasyon saptanan çalışmalar da mevcuttur. Vaka kontrollü bir çalışmada, Zhang ve Chai 1.867 hiperemezisli gebeyi çalışma grubuna almışlar, hiperemezis ile fetal gelişim geriliği, preeklampsi ve düşük doğum ağırlığı arasında ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır (59). Retrospektif başka bir çalışmada, 3.068 hiperemezisli gebe incelenmiş, yine hiperemezis gravidarum ile erken doğum ve düşük doğum ağırlığı arasında ilişki olduğu ortaya konmuş. Ancak bunun perinatal dönemde hayatta kalmayı etkilemediği bildirilmiştir. Konjenital malformasyon oranının hafif olarak arttığı saptanmıştır (34). Bu malformasyonlar kalça displazisi, inmemiş testis ve Down sendromudur. Diğer çalışmalarda da hiperemezisli anne çocuklarında santral sinir sistemi defektleri, iskelet malformasyonları ve deri anormallikleri saptanmıştır (35). Gross ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gebelik öncesi ağırlıklarının %5'inden daha fazlasını kaybeden hiperemezisli gebelerin

bebeklerinde düşük doğum ağırlığı ve fetal gelişme geriliği olduğunu ortaya koymuşlardır (55).

Sonuç olarak, belirgin kilo kaybı olan, elektrolit ve metabolik bozuklukları olan hiperemezisli gebeler, semptomları kontrol altına alınmaz, elektrolit anormallikleri düzeltilmezse, düşük doğum ağırlığı, fetal gelişme geriliği ve fetal anomaliler açısından risk altındadırlar.

3.3. Gebelik Bulantı ve Kusmaları ile Hiperemezis Gravidarumda Tedavi

Gebeliğe bağlı bulantı ve kusmaların tedavisi semptomlara bağlı olarak, diyet tedavisinden parenteral beslenmeye kadar değişiklik göstermektedir. Hiperemezis gravidarum sebebi ile gebeliğin sonlandırılması ilk defa 1813 yılında bildirilmiştir. Bu durum 20. yüzyılın başlarından beri dramatik olarak azalma göstermiştir. Gebelikte ilk trimesterdeki hafif ve orta derecelerdeki bulantı ve kusmalarda genellikle konservatif diyet tedavisi önerilir. Sık ve az yeme, diyetle kolay sindirilebilir karbonhidrat verilmesi ve yağ oranının azaltılması ile semptomlar azaltılabilir. Semptomları arttıran yiyeceklerden kaçınılmalıdır. İlk trimesterde çoğu gebe tarafından kullanılan demir preparatları, bulantı, kusma ve epigastrik ağrıyı arttırdığından kesilmelidir. Konservatif önlemlere rağmen semptomları devam eden gebelerde farmakolojik tedavi uygulanması gerekebilir. Bu durumda antiemetiklerin gebelikte kullanılması hem hekimleri hem de hastaları tedirgin edebilmektedir.

İlaçların teratojenitesinin değerlendirilmesindeki en önemli iki durum, hayvan çalışmalarının insanlardaki teratojenite açısından kesin bir kriter olmaması (örneğin, Talidomidin hayvan çalışmalarında teratojenik etkisi gösterilmemiştir) diğeri ise gebeler üzerinde ilaç çalışmalarının etik olmamasıdır. Uluslararası Gıda ve İlaç Organizasyonu (FDA) tarafından, teratojenik riski belirtmek amacı ile ilaçların gebelikte kullanımı beş kategoriye ayrılmıştır (Tablo 3.2). Klasik teratojenik aralık son menstrüasyondan sonraki 31-71. günler arası veya gebeliğin ilk 10 haftası olarak tanımlanmaktadır (15,60).

Tablo 3.2 İlaçların teratojenite açısından FDA sınıflaması.

Kategori A	İnsanlarda yapılan çalışmalarda fetal risk gösterilmemiştir.
Kategori B	Hayvan çalışmalarında risk yok; fakat insan çalışmaları yetersiz ya da hayvanlarda gösterilen hafif risk insan çalışmalarında gösterilememiştir.
Kategori C	Hayvan çalışmalarında risk gösterilmiş; fakat insan çalışması yetersiz veya insan yada hayvan çalışması bulunmamaktadır.
Kategori D	İnsan çalışmalarında fetal anormallikler saptanmış; fakat potansiyel faydaları daha önemli olabilir.
Kategori X	İnsan ve hayvanlarda fetal anormallikler sebebi ile gebelikte kontrendikedir.

Hiperemesis gravidarum tedavisinde esas olan intravenöz sıvılarla hipovoleminin ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesidir. Dehidratasyon düzelene dek ağızdan hiçbir şey verilmemelidir. Daha sonra tolere edilebildiği kadar, az ve sık aralıklarla önce sıvı sonra katı gıdalara geçilmelidir. Yiyeceklerin içeriği karbonhidrat ağırlıklı olmalı yağlı yiyeceklerden kaçınılmalıdır. Bazı şiddetli olgularda tiamin eksikliğine bağlı olarak Wernicke ensefalopatisi ortaya çıkabilir, bunun için parenteral sıvılarla vitamin desteği yapılmalıdır. Bunlara rağmen semptomlar inatçı bir karakter kazanır, anne ve fetüs için risk oluşturursa antiemetikler endikedir.

3.3.1. İlaç Tedavisi

a. Antiemetikler

Çoğu çalışmada klorpromazin ve proklorperazin değerlendirilmiştir. Bir çalışmada, 141 bulantı kusması olan ve 17 hiperemesisli gebede klorpromazin kullanılmış, gebelik bulantı ve kusmalarında 1-2 gün içinde %83, hiperemesisli grupta ise %76 oranında semptomlarda düzelme olmuştur (61). Plasebo kontrollü başka bir çalışmada ise, proklorperazin verilen hastalarda semptomlardaki düzelme %69 olurken, plasebo grubunda ise %40 olarak belirlenmiştir (61). Gebelikte fenotiazinlerin kullanımında teratojenite açısından çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur. Fenotiazinler plasentayı geçer ve fetal dokularda erişkinlere göre daha yavaş elimine edilir. Bunun için, potansiyel toksisite riski vardır. Gebeliği sırasında fenotiazin kullanan 50.282 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada konjenital

malformasyon oranı normal populyasyondan farklı bulunmamıştır (62). Yine geniş kapsamlı başka bir çalışmada gebeliğinde ilk 84 günde bulantı ve kusma sebebi ile fenotiazin kullanan 1.952 olgu ilaç kullanmayanlarla karşılaştırılmış, konjenital malformasyon açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (63). Bununla beraber, Fransa’da yapılan bir çalışmada ise malformasyon bulunan infantlar ile fenotiazin kullanımını arasında ilişki belirlendiği bildirilmiştir (64). Genel görüş, bu grup ilaçların teratojenik olmadığı yönündedir.

b. Antihistaminik ve Antikolinergikler

- Meclizine ve Cyclizine: Her iki maddenin gebeliğe bağlı bulantı kusmalarda etkili olduğu bildirilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda teratojenik etkisinin olmadığı ortaya konmuştur (61,63).

- Dimenhydrinate ve Diphenhydramine: Her iki ajan 1970 öncesinde yarık dudak-damak ile ilişkisi bildirilene kadar yaygın olarak kullanılmıştır (65). Ayrıca, dimenhydrinate uterusu stimüle eder ve bazı erken doğum olguları bildirilmiştir (61). Ancak, her iki ajanı da kullanan gebeler üzerine yapılan geniş çaplı bir çalışmada konjenital malformasyon açısından bir ilişki ortaya konamamıştır (62). 3.200 gebenin tarandığı prospektif bir çalışmada da dimenhydrinate kullanımının teratojenik etkisi saptanmamıştır (66). Her iki ajanın erken gebelikte kullanımını güvenli görünmektedir.

c. Motiliteyi Arttıran Ajanlar

Metoclopramide, Avrupa’da ilk defa 1960’larda kullanılmaya başlanmıştır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda insanda kullanılan dozun 250 katına kadar kullanıldığında teratojenik olmadığı gösterilmiştir (67). Metoclopramide plasentayı geçer, fetal plazma konsantrasyonu maternal düzeyin %60-70’ine ulaşır. Anne sütü ile sekrete edilir, fakat neonatal bir yan etki bildirilmemiştir. Erişkinlerde serum prolaktin düzeyini artırmasına rağmen fetal prolaktin düzeyinde belirgin bir artış gözlenmemiştir.

d. Diğer Ajanlar

Steroidler standart tedaviye dirençli olgularda alternatif olarak kullanılabilir. İlk defa 1953 yılında hiperemesis tedavisinde steroid kullanımının semptomlarda

düzelme yol açtığı bildirilmiştir. O zamandan beri değişik formlarda steroid tedavisi kullanılmıştır. İki haftalık kısa süreli metilprednizolon tedavisinin prometazine göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (68). Kortikosteroidlerin beyin sapındaki kemoreseptör trigger zonu etkiledikleri düşünülmektedir. Steroidlerle tedavi hidrasyon ve standart antiemetiklerle tedaviye dirençli olgularda düşünülmelidir.

Droperidol yapısal olarak haloperidole benzeyen fenotiazinlerden daha potent bir dopamin antagonistidir; ancak yan etkileri daha fazladır. Diphenhydramin ise antihistaminik bir ajandır, sedatif ve antikolinerjik etkileri mevcuttur. İki ilacın kombine edilmesi ile antiemetik etki artmakta ve yan etkiler azalmaktadır. Hiperemezisli gebelerde droperidol infüzyonu ve diphenhydramine uygulanması ile plasebo grubuna göre semptomların azaldığı, hastanede kalış süresinin kısaldığı gösterilmiştir (16, 68).

Ondansetron 5-hidroksitriptamin reseptör antagonistidir. Kemoterapi, radyoterapi ve postoperatif şiddetli bulantı kusmaların tedavisinde kullanılmaktadır. Gebelerde kullanımı ile literatür bilgisi kısıtlıdır. Klasik tedavinin yetersiz olduğu hiperemezis gravidarumlu bazı olgularda kullanıldığı ve semptomları azalttığını, belirgin yan etkilerinin olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (69,70,71).

Vitamin B₆ suda eriyen B kompleks bir vitamindir. Lipid, karbonhidrat, aminoasit metabolizmasında yardımcı temel bir koenzimdir. Gebelik sırasında bu koenzim gereksinimi artar. 1940'lerden beri gebelik bulantı kusmalarında vitamin B₆ nın etkili olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada da 336 gebeye vitamin B₆ verilmiş, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında vitamin B₆ alanlarda bulantı ve kusmanın belirgin olarak azaldığı saptanmıştır (71).

Bulantı ve kusmada kullanılacak ilaçların teratojenite açısından FDA sınıflaması Tablo 3.3'de verilmiştir.

Tablo 3.3 Bulantı ve kusmada kullanılabilen ilaçların teratojenite açısından FDA sınıflaması.

Farmakolojik İsim	Kategori
Pyridoxine	A
Doxylamine	B
Cyclizine	B
Meclizine	B
Dimenhydrinate	B
Diphenhydramine	B
Metoclopramide	B
Scopolamine	C
Promethazine	C
Chlorpromazine	C
Trimethobenzamide	C
Droperidol	C
Ondansetron	C
Kortikosteroidler	C

3.3.2. Alternatif Tedaviler

Konvansiyonel tedavinin yeterli olmadığı olgularda alternatif tedaviler önerilmiştir.

Günde 1 gram ginger tozunun (*Zingiber officinale*) 4 gün uygulanması ile yapılan bir çalışmada hiperemezisli olgularda semptomların plasebo grubuna göre azaldığı gösterilmiş, yan etki saptanmamıştır. Ancak fetal gelişim üzerine yan etkisi olup olmadığı bilinmemektedir (16).

Anksiyete, depresyon, uyku bozuklukları hiperemezis gravidaruma eşlik edebilir. Trisiklik antidepresanlar, serotonin geri alım inhibitörleri gebeliğin ilk trimesterinde rölatif olarak kontrendikedirler. Benzodiazepinlerin de ilk iki trimester boyunca teratojenik riskleri mevcuttur. Medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda psikoterapi uygulanabilir.

3.4. Helikobakter Pylori

3.4.1. Tarihçe

İlk defa 1893 yılında İtalyan patolog Bizzozero tarafından köpek midesinde spiral bir bakteri bulunduğu bildirilmiştir. Salomon, 1896'da kedi ve sıçanların

midesinde benzer bakteriler olduğunu bildirmiştir. Spiral bakterinin insan midesinde bulunduğu ise ilk defa mide kanserli hastalarda 1906 yılında gösterilmiştir. Sekiz yıl sonra da mide ve duodenal ülserli vakalarda ortaya konmuştur. Doenges 1938'de postmortem 242 insan midesininin %43'ünde spiral mikroorganizmalar olduğunu saptamıştır. İki yıl sonra mide ülserli veya kanserli hastaların mide rezeksiyonlarının %37'sinde spiroketlerin varlığı bildirilmiştir. Fitzgerald ve Murphy 1950'de mide ülserli hastaların rezeksiyon materyallerinde üreaz aktivitesi üzerinde çalışmışlar ve üreazın oluşturduğu amonyumun, aside karşı mide mukozasını koruyucu etkisi olduğunu saptayarak, peptik ülser hastalarını üre ile tedavi etmişlerdir.

Liebre ve Le Fevre 1959'da tetrasiklin tedavisinden sonra midede üreaz aktivitesinin kaybolduğunu göstermişlerdir. Delluva 1968'de, bakterinin bulunmadığı hayvanlarda midede üreaz olmadığını ve bu enzimin bakteriyel orjinli olduğunu ortaya koymuştur. Steer ve Colin-Jones 1975'de normal mide mukozasında olmayan fakat mide ülserli vakaların %80'ninde midede mukus tabakası altında gram negatif spiral organizmayı saptamışlardır. Marshall ve Warren 1981'de gastritli vakalardan elde ettikleri bakteriyi kültürde üretmeye çalışmışlar ve 34 biyopsi örneğini besiyerine ekmişlerdir. Ancak 48 saatlik bir beklemeden sonra üreme olmadığı görülmüştür. 1982'de 5 günlük bir tatilden sonra 'Campylobactere benzer bakteri' ürettiği görülmüştür. Morfolojik olarak Campylobactere benzediğinden 'Campylobacter like organizm' adı verilmiştir. Mikroaerobik, kıvrımlı, gram negatif bir bakteri olduğundan, kimyasal ve DNA içeriği bakımından diğer Campylobacterlerden farklı olduğundan 1984'de Campylobacter pyloridis olarak adlandırılmıştır. 1987'de Campylobacter pylori olarak değiştirilmiştir. 1989'da ise Helikobakter pylori ismi verilmiştir (72). 1994'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından insanlarda karsinogen olduğu bildirilmiştir.

3.4.2. Mikrobiyoloji

Helikobakter pylori 2-4 µm x 0,5-1 µm boyutlarında, spiral şeklinde mikroaerofilik bir bakteridir. Isısı 33-40°C olan, hafif alkali (pH 6,9-8) olan ortamlarda çoğalır. %10 CO₂ ve %5-70 O₂ varlığında optimal ürer. Doku kesitlerinde ve yaymada, gümüş boyası, gram boyası, hemosin eosin ve giemsa ile görülür.

Mukus altında epitel hücre yüzeyinde ve lümende görülürler. Dokuda kıvrık, kültürde basil ve sirküler şekillerde görülebilir. Kılıflı, polar, demet halde ve 4-6 flagellasının bulunması; aksial flamanının olmaması; optimal hareketini visköz ortamda göstermesi; hücre çeperinin düzgün olması; üreaz ve katalaz üretmesi ile *Campylobacter*den ayrılır. Kanlı zengin besiyerinde düzgün, yarı geçirgen, pigmentsiz koloniler oluşturur, şekerleri etkilemez. Biyopsi örneği ideal olarak hemen ekilmelidir. Bu olanak yoksa taşıma besiyerleri kullanılır. Nutrient broth, Brucella broth, beyin-kalp infüzyon broth gibi bir taşıma besiyeri kullanılabilir. Oda ısısı veya +4°C'de 4-5 saat saklanır. *H.pylori* oldukça zor üreyen bir mikroorganizmadır. Besiyeri olarak Brucella agar, Mueller-Hinton, tripticase soy beyin-kalp infüzyon bazal besiyerine %7-20 taze kan eklenerek hazırlanan besiyerleri kullanılır. Zenginleştirme amacıyla nişasta, bovin serum albümin de kullanılabilir. Besiyerine diğer mikroorganizmaların üremesini engellemek için vankomisin, trimetoprim, kolistin, polimiksin B ve nalidiksik asit eklenir. Mantar üremesini engellemek için sikloheksimid, nistatin, amfoterisin B eklenebilir. Besiyeri kontrolleri 3,5 ve 7. günlerde yapılır (72).

3.4.3. Epidemiyoloji

Helikobakter pylori enfeksiyonu dünyada en sık rastlanan enfeksiyondur. Bakteri ile enfekte olanların çoğu asemptomatiktir. Gelişmiş ülkelerde erişkinlerin %20-30'u *H.pylori* ile enfekte iken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %70'dir (3). Gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon yaşamın ilk yıllarında alınmakta ve hayat boyu devam etmekte ve nüfusun %80'i 20 yaşına kadar enfekte olmaktadır. Buna göre sosyoekonomik durum, genetik özellikler, hijyen durumu, aile içi yaşam alışkanlıkları *H.pylori'nin* farklı popülasyonlardaki dağılımını yakından etkilemektedir (3). Geniş epidemiyolojik çalışmalar, erkeklerin kadınlara göre %5-20' daha fazla oranda enfekte olduklarını göstermiştir. Yapılan seroepidemiolojik çalışmalarda 0-9, 10-19 ve 20-29 yaş gruplarındaki *H.pylori* prevalansının İngiltere'de sırasıyla %5, %4 ve %19, Fransa'da %4, %16 ve %25, Cezayir'de %45, %75 ve %85 ve Hindistan'da %60, %69 ve %81 olduğu gösterilmiştir (72).

Marmara Üniversitesi'nin 2003 Türkiye Helikobakter Pylori Prevalans Araştırması (TURHEP-2003) Türkiye'yi temsil eden bir örneklem üzerinde, topluma dayalı yürütülen ilk kapsamlı helikobakter pylori prevalans çalışmasıdır. Amacı Türkiye'de 18 yaş ve üzerindeki bireylerde *H.pylori* prevalansını saptamaktır. Ayrıca kırsal ve kentsel alanlar, kadın ve erkek cinsiyetleri ve onarlı yaş grupları için de ayrı ayrı *H.pylori* prevalansını saptamak amaçlanmıştır. Araştırmada hane halkı ve hanenin alt yapısı, kişilerin sosyo-demografik özellikleri, mide yakınmaları, dispepsinin şiddeti, olası risk faktörleri ile ilgili olarak 18 yaş ve üzerindeki kişilerden oluşan bir örneklemde ayrıntılı bilgi toplanmış ve C¹³- Üre nefes testi ile *H.pylori* (+)'liği test edilmiştir. Araştırmada ikinci olarak, *H.pylori*(+)'liği için risk faktörlerinin tanımlanması, bu bulgularla birincil ve ikincil korunma yaklaşımlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Araştırma sonucuna göre Türkiye'de, 18 yaş ve üzerindeki nüfusta, C-13 nefes testi ile ölçülen *H.pylori* prevalansı %82,5'tir. *H.pylori* prevalansı erkeklerde %83,9 olup, kadınlardan daha yüksektir (%81,4). Yaş gruplarına göre *H.pylori* prevalansına bakıldığında, *H.pylori* prevalansı en yüksek "30-39" ve en düşük "70 üstü" yaş grubundadır. "18-29" yaş grubunda %82,2, "30-39" yaş grubunda %86,4, "40-49" yaş grubunda %83,2, "50-59" yaş grubunda %81,5, "60-69" yaş grubunda %79,8 ve "70 üstü" yaş grubunda %77'dir. Kırsal bölgede yaşayanlarda *H.pylori* prevalansı %84 olup, kentsel bölgede yaşayanlardan (%81,7) daha yüksektir (99) (Tablo 3.4).

Tablo 3.4 Araştırmaya katılan ve test için uygun olan 18 ve üzeri yaş grubundaki kişilerde Helikobakter pylori prevalansı, TURHEP-2003, Türkiye (99).

Özellikler	H.pylori + %
Cinsiyet	
Kadın	81,4
Erkek	83,9
Yaş grupları	
18-29	82,2
30-39	86,4
40-49	83,2
50-59	81,5
60-69	79,8
70 +	77,0
Yerleşim Yeri	
Kent	81,7
Kır	84,0
Bölge	
Batı	80,3
Güney	78,7
Orta	85,1
Kuzey	82,4
Doğu	87,8
Türkiye	82,5

Duodenal ülserli hastaların %95'inde, gastrik ülserlilerin ise %70-80'inde *H.pylori* saptanmıştır. Ülseri olmayan dispepsili hastalarda oran %50'dir. *H.pylori* taşıyan hastalarda peptik ülser riski taşımayanlara göre yüksektir. Benzer şekilde mide kanseri ve lenfomalara %90 oranında *H.pylorinin* eşlik ettiği gözlenmiştir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda duodenal ülserde *H.pylori* prevalansı %80-90, gastrik ülserde %60-75, gastritlerde %40-100, mide kanserinde %30-90, dispepside %40-80 arasında değişmektedir (73,74,75). Dispepsi dışındaki diğer hastalıklarda da

H.pylori prevalansı araştırılmış; kronik obstruktif akciğer hastalığında %30, diabetes mellitusta %70-92, hemodiyalize giren hastalarda %41-60, kronik böbrek yetmezliğinde % 25-75, karaciğer sirozunda %20 değerleri saptanmış, fakat normal popülasyona göre farklı bulunmamıştır (73,76,77).

3.4.4. Patogenez

Bakterinin patojenite özellikleri, konakçıda yerleşmesini sağlayan kolonizasyon faktörleri, kolonizasyonun devamı ve bakterinin yaşamını sağlayan devamlılık faktörleri, mide mukozasında hasar yaratan hastalık oluşturucu faktörler ile ilişkilidir (100). Sadece mide epitelinde kolonize olabilen *H.pylori* metaplastik mide epitelinin varlığında özofagus ve duodenumda da yerleşebilir (101). *H.pylori*'nin tam olarak hangi mekanizmalarla mide epitelinde zarar oluşturduğu anlaşılamamıştır. Mikroorganizma, sitotoksin, üreaz, müsinaz, lipaz, fosfolipaz A ve hemolizin gibi birçok enzim ve toksin salgılamaktadır. Organizmanın ayrıca kişinin mukus bariyerini zayıflatan bir proteaz ve doku kültüründe hücrelerde vakuollenmeye neden olan bir sitotoksin salgıladığı da bilinmektedir (Vac A). Bu sitotoksin *H.pylori* vakalarının %60'ında gösterilebilen 87 DA (Dalton Angstrom) ağırlığında bir proteindir. 128 kDA ağırlığında bir başka protein ise Cytotoxin associated gene A (Cag A) olarak adlandırılmıştır (102). Cag A proteini taşıyan suşların, Cag A taşımayanlara göre daha virulan oldukları bilinmektedir (103). Bu iki protein ve onları kodlayan gen lokusları yanında Ice A olarak isimlendirilen üçüncü bir genetik lokus da saptanmıştır (104) Bu belirteçler, birbirlerinden bağımsız olmamakla birlikte farklı mide hastalıklarında risk derecesini yansıtabilmektedir. Gelecekte *H.pylori* genotiplerinin bilinmesi farklı hastalık gruplarında risk altında bulunan kişilerin saptanmasına olanak sağlayacaktır (105).

Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalar sonucunda bakterinin *E. Coli*'ye benzeyen yapışma ayakçıkları ve bazı adhezyon proteinleri ile hücre zarına yapışabildiği ve direkt mekanik etki ile hücre ayrışmasına yol açabildiği düşünülmüştür (106). Son yıllarda enfeksiyon sırasında ortaya çıkan iltihap ve iltihap medyatörlerinin hücresel zararı oluşturduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır (107).

Patogenetik mekanizmalar kısaca aşağıdaki şekilde ayrıntılandırılabilir:

- Spirale şekil, flagel ve motilite: *H.pylori* flagelleri sayesinde sahip olduğu hareket yeteneği ve spirale şekli nedeni ile kolaylıkla mukus tabakasını delip altına geçebilir. *H.pylori*'nin hareketliliği en önemli virulans faktörü olarak karşımıza çıkar. Domuzlarda yapılan çalışmalarda en virulan suşların, en hareketli suşlar olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde flageli olmayan mutant suşların virulan olmadığı saptanmıştır (108).

- Spesifik fosfolipidlere bağlanma: Mukus tabakasının penetrasyonunu takiben, organizmalar burada bulunan fosfatidiletanolamin, gangliozid GM3 ve O kan grubu taşıyan kişilerde bulunan Lewis X antijeni gibi özel bazı fosfolipidlere bağlanarak mukus sekrete eden epitelyal hücrelerin arasındaki sıkı bileşmelerde selektif olarak kolonize olurlar (109).

- Üreaz: *H.pylori* üreaz enzimi 550 kDA ağırlığında heksamerik bir moleküldür. Ürenin amonyum iyonu ve suya hidrolizini sağlar. Üreaz enzimi, mide mukozasında konağın direnç mekanizmalarını ortadan kaldırarak (bazik bir ortam oluşturarak) bakterinin midenin asit ortamından korunmasını sağlar. Ayrıca bu bazik ortam negatif feed-back etkiyi ortadan kaldırarak, G hücrelerinden gastrin salınımını uyarır ve artan asit sekresyonu ile gastrit oluşumuna katkıda bulunur (105).

- Katalaz: *H.pylori* katalaz enzimi sayesinde nötrofillerde biriken reaktif oksijen metabolitlerinin toksik etkisinden korunur (110).

- Fosfolipaz ve proteaz: Epitelyal hücre membranları ve mukus tabakasının sindirimini sağlanması yanında mukus çözünübilirliğini artırır (110).

- Isı şoku proteinleri: *H.pylori*, iki ısı şoku proteini sentezler. Bunlar, HspA ve HspB olarak adlandırılır. Bu proteinler *H.pylori*'nin patogenezi ve immünolojisinde rol oynamaktadır. Prokaryot ve ökaryotlarda bulunan yüksek düzeyde korunmuş ATP'ye bağımlı proteaz ailesini oluştururlar (111).

- Vac A (Vacuolating cytotoxin) ve Cag A (Cytotoxin- associated protein): *H.pylori* ile ilişkili çok sayıda virulans faktörü yanında klinik tablo ile yakın ilişki gösteren iki loküs saptanmıştır (112). Cag A geni 40 Kb'lık Cag patojenik adacığının (PAI) bir parçası olan, fonksiyonu bilinmeyen büyük (120-140 kD) immunodominant bir proteini (Cag A) kodlar. Bu alan kromozomun geri kalan

kısından farklı bir yapılanmaya sahiptir ve en az 22 gen içerir. Bu genlerden birkaçının inaktivasyonu, kültüre edilmiş epitelyal hücrelerde Cag A (+) suşlarca uyarılan iltihabi yanıtı ortadan kaldırmaktadır. Cag A üretmeyen suşlarda genellikle tüm Cag PAI bulunmaz (112). Batılı ülkelerde fonksiyonel dispepsili hastaların %60-70'inde, peptik ülser'li hastaların ise tamamında Cag A (+) *H.Pylori*'nin kolonize olduğu gösterilmiştir (100). Ayrıca Cag PAI, ön planda ağır aktif gastrit ve kanser vakalarından izole edilen *H.pylori* suşlarında saptanmıştır (112).

Vac A sitotoksini kültüre memeli hücrelerinde vakuollenmeye neden olur. Hayvan modellerinde saf toksinin gastrik epitelyal hasar ve mukozal ülserasyona neden olduğu saptanmıştır. *H.pylori* türlerinin tamamının Vac A geni içermesine karşılık, bunların yalnızca %30-60'i ölçülebilir sitotoksin aktivitesine sahiptir (109). Batı ülkelerinde peptik ülser'li hastalardan izole edilen *H.pylori*'lerin %60-70'i sitotoksin aktivitesi gösterirken, fonksiyonel dispepsi hastalarında bu oran %30-50'dir (100).

Otoimmünite: Mikroorganizmaya ait bir proteini tanıyan mukozal T hücreleri ve *H.pylori* ile gastrik hücreler arasındaki immünolojik çapraz reaksiyon patogenezde immün mekanizmaların önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

- İmmun Yanıt: Uzun yıllar, hatta yaşam boyu varlığını sürdürebilen *H.pylori*, hem humoral hem de hücrel immün yanıtı neden olur. *H.pylori* antijenlerine karşı hem dolanan hem de mukozal antikorlar oluşur. Mukozal antikorlar *H.pylori* enfeksiyonunun daha duyarlı göstergeleridir (114). *H.pylori* enfeksiyonu konakta bir dizi sistemik spesifik ve nonspesifik yanıt oluşmasına neden olur. Bakteriye karşı başlıca nonspesifik savunma mekanizmaları mukus, sindirim enzimleri, lizozim, laktoferrin ve ağız boşluğu ile midedeki diğer antimikrobiyal komponentlerdir (114). *H.pylori* ile kolonizasyonu takiben, bakterinin salgıladığı kemotaktik proteinlerin de etkisi ile çok sayıda nötrofil ve lenfosit enfekte alana toplanır. Mononükleer hücreler interlökin (IL-2, IL-6, IL8), tümör nekroz faktör (TNF) ve serbest oksijen radikalleri salgılar (115). Nötrofillerden de serbest oksijen radikalleri sekrete edilir, ancak bakteri, sahip olduğu süperoksit dismutaz ve katalaz enzim aktivitesi ile bu maddelerin toksik etkisinden korunur (115). *H.pylori* ile enfekte hastaların lamina propria tabakasını infiltre eden plazma hücreleri IgG, IgA ve IgM sekrete ederler . Ig

M ilk oluşan antikordur, birkaç ay içinde azalır, daha sonra IgA ve IgG üretilir. IgM antikorları akut enfeksiyonda, reenfeksiyonda ve süperenfeksiyonda bulunur. IgG daha spesifik ve kronik enfeksiyonda daha baskındır. IgA epitelyal hücrelerden lümen, sekretuar komponentleri eklendikten sonra dimerler halinde sekrete edilir. Ig A titresi enfeksiyonu takiben kısa sürede azaldığı için, yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyonun göstergesi olabilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda hücre kültürlerinde oluşan bu antikorlar, geçirilmiş *H.pylori* enfeksiyonunun tanınmasında kullanılmaktadır (115).

3.4.5. H.Pylori Tanı Yöntemleri

H.pylori'nin tanısı için kullanılan testler başlıca iki grupta incelenebilir:

a. İnvaziv testler:

- Hızlı üreaz testi: Endoskopik biyopsi örneklerinde, bakterinin üreaz aktivitesinden yararlanılarak yapılan bir testtir. Ortamda bulunan ürenin, bakteri tarafından amonyağa çevrilmesi ile değişen ortam pH sınırın renkli bir belirteç ile gösterilmesi esasına dayanır. CLO test ilk kullanıma çıkan üreaz testidir. Bugün kullanılan hızlı üreaz testi %85'in üzerinde duyarlılık ve %95'in üzerinde özgüllük değerlerine sahiptir (117).

- Histolojik inceleme: *H.pylori*, mide mukozasında yaygın olarak yerleşmesine karşın yamalı bir dağılım gösterir. Bu nedenle endoskopik biyopsi örneklerinin alındığı alan ayrıca öneme sahiptir. Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda biyopsilerin korpus ve antrumun ortaları ile bu iki alanın küçük ve büyük kurvatura yakın bölümlerinden alınması gerekliliği üzerinde durulmaktadır (120). Histopatoloji *H.pylori* enfeksiyonunun yaygınlığını ve mukozal hasarı gösteren tek yöntemdir. Hem gastritin hem de *H.pylori*'nin tespitinde yararlıdır. Bu yöntem 'altın standart' olarak tanımlanmaktadır (72). Özgüllüğü %98 ve duyarlılığı %95'dir.

- Kültür: Kültür en iyi tanı yöntemlerinden biridir. Bakteri kanlı agar veya çikolatalı agarda, nemli ortamda en iyi ürer. Özgüllüğü %100 ve duyarlılığı %68'dir. Yapılan merkezde kültür olanakları iyi ise çok başarılı ve güvenilir bir yöntemdir. Üreme varsa tanı kesindir, ancak üreme saptanamazsa bakterinin

olmadığını göstermez. Antibiyotik duyarlılık testine olanak sağlaması da avantajdır (117).

- Polimeraz zincir reaksiyonu ve moleküler tipleme: Mukoza biyopsi örneklerinin PCR ile incelenmesi, maliyetinin yüksek olması ve koşulların zorluğu nedeni ile bugün daha çok araştırmaya yönelik çalışmalarda kullanılan bir yöntemdir. Biopsi örneklerinde, mide sıvısında ve dışkıda PCR ile *H.pylori* tesbit edilebilir. Yöntemin duyarlılığı ve özgüllüğü %95'in üzerindedir. Moleküler tiplerede kullanılan teknikler arasında PCR-RFLP (kısıtlayıcı parçacık uzunluk polimorfizmi), yüksek yinelenebilirlik özelliği nedeni ile en yararlı yöntemlerden biridir. Esas olarak üreaz genleri kullanılmıştır (72,78).

b. Non invaziv testler

- Seroloji: Özellikle prevalans çalışmaları için uygundur. *H.pylori*'ye karşı oluşan antikor cevabının tespiti esasına dayanır. Kronik *H.pylori* enfeksiyonu IgG ve IgA sekresyonu ile karakterize bir dizi lokal ve sistemik immün reaksiyona yol açar. Enfeksiyonun varlığını araştırmada daha çok IgG tayini tercih edilir. Antikor düzeyini kantitatif olarak değerlendirmek için ELİSA, kalitatif değerlendirme için ise diğer immunoassay yöntemlerinden yararlanılır. Özgüllüğü % 85-95 ve duyarlılığı % 95'tir (119).

- Üre-Nefes testi: Non invaziv, hızlı ve kolay bir testtir. Radyoaktif karbon ile işaretli üre ağızdan verilir. *H.pylori*'nin yaptığı üreazın üreyi parçalaması ve CO₂ oluşması temeline dayanır. Bir saat içinde nefesle atılan işaretlenmiş karbondioksit (CO₂) tespit edilir. Özgüllük %95 ve duyarlılık %80'dir (117). *H.pylori*'nin ilk olarak saptanışında ideal olanı endoskopi yapılması, biyopsi materyalinin kültürünün yapılması ve histopatolojik incelemedir (78).

3.4.6. Helikobakter Pylori'nin Dispepside Rolü

H.pylori mide mukus bariyerinde ilerleyerek epitel hücre yüzeyinde kolonize olur. Mukus glikoproteinleri bakteri penetrasyonunun engelleyecek ağ yapısı oluşturmalarına karşın, *H.pylori*'nin spiral yapısı ve flagellası bu glikoprotein yapıyı geçip mide mukozasına ulaşma imkanı verir. Mukozaya adezyon gerçekleşince bakteriyel antijenler, kemotaksinleri özellikle polimorfonükleer lökositler ve

makrofajları aktive eder. Sonuçta, IL 1, IL-6 , IL-8 ve tümör nekrozis faktör B salgılanır. Fagositler ayrıca toksik oksidatif radikaller ve proteolitik enzimler de salgırlarlar. Üreaz, lipaz, fosfolipaz ve VacA toksini gibi bazı toksinler epitelyal hücre hasarından sorumludur. VacA doku kültürü hücrelerinde vakuolleşmeye sebep olur. Vac A ve Cag A doku enflamasyonu ve sitokin üretiminden sorumludurlar. Bu toksinleri üreten *H.pylori* suşları midede displazi oluşumuna sebep olurlar ve ülserojenik suşlar olarak adlandırılırlar. Bakteri yüzeyindeki spesifik proteinler lökosit ve makrofaj kemotaksisine yol açar, spesifik peptidler kronik gastrit oluşmadan önceki erken enflamatuvar cevapta rol oynarlar. *H.pylori* üreaz enziminin üreyi hidrolize etmesi sonucu ortam pH'sı nötralize olur, bu da bakterinin yaşamasına imkan tanır. Fosfolipaz A2 veya C enzimleri ile fosfolipidleri parçalaması ile hücre yüzeyinin hidrofobik bariyeri ortadan kalkar ve enfeksiyonun ilk basamağı için önemli bir adım oluşturur (72,79).

3.4.7. Helicobacter Pylori Enfeksiyonunun Mide Fizyolojisi Üzerindeki Etkileri

a. Gastrin düzeyi artar: Yapılan çalışmalarda *H.pylori* ile enfekte kişilerde gastrin düzeyinde artış olduğu ve eradikasyon tedavisinden sonra hem bazal hem de yemekle uyarılmış gastrin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Gastrinin artış mekanizması ile ilgili çeşitli görüşler mevcuttur. Bunlar şu şekilde özetlenebilir (72,80,81).

- *H.pylori* enfeksiyonu genellikle midenin antrum bölümünde oluşur. Burada gastrin sekrete eden G hücreleri yoğun olarak bulunmaktadır. Antrumda yerleşen bakterinin G hücrelerini stimüle etmesi ile hipergastrinemi oluşmaktadır.

- Bakteri üreaz enzimi ile amonyak üretimine yol açmakta bu da ortam pH'sını yükseltmekte sonuçta asit sekresyonunun stimülasyonu amacıyla gastrin düzeyi yükselmektedir. *H.pylori*'nin salgıladığı bazı toksinler parietal hücrelere toksik etkide bulunmakta bunun sonucunda azalan asit sekresyonunu arttırmak amacı ile gastrin düzeyi yükselmektedir. *H.pylori* enfeksiyonu sonucu oluşan amonyum iyonlarının pH'dan bağımsız olarak gastrin düzeyini artırabilir.

- *H.pylori* enfeksiyonu ile gastrik mukozadan salınan sitokinlerin gastrin düzeyini arttırabileceği belirtilmiştir. Kültürde interferon gamma ile gastrin düzeyinde artış gösterilmiştir.

- Antrumda D hücrelerinde azalma sonucu somatostatin etkisinden kurtulan G hücrelerinden gastrin sekresyonu artar.

b. Pepsinojen I ve II düzeyi artar: Pepsin midenin fundus bezlerinden ve düodenumun Brunner bezlerinden salgılanır. Sentez edildiği hücrede pepsinojen halinde depo edilir. Pepsinojen I (PG I) fundus ve korpustaki hücrelerden, Pepsinojen II (PG II) ise kardial, fundus, korpus, antrum ve Brunner bezlerinden salgılanır. *H.pylori* enfeksiyonunda serum PG I ve PG II düzeyinin arttığı, PGI /PGII oranının azaldığı, başarılı eradikasyon tedavisi sonrası ise PG I ve II düzeylerinde azalma olduğu belirtilmektedir (72,79,80,82).

c. Somatostatin miktarı azalır: Gastrik fonksiyonlar üzerinde inhibitör etki gösteren en önemli peptid hormondur. *H.pylori* ile enfekte kişilerde somatostatin salgılayan hücrelerin azalmasına ve messenger RNA yetmezliğine bağlı somatostatin düzeyinde azalma olmaktadır (72,79,80,83).

d. Gastrik asit sekresyonu artar: Bakteriden salınan üreaz etkisi ile intraluminal pH artışı, gastrin miktarındaki artış ve mast hücrelerinden salınan histamin artışı, pariyetal hücre duyarlılığında artış gastrik asit sekresyonunun artışına yol açmaktadır (80,81).

e. Mast hücreleri aktive olur.

f. Histamin salınımı artar.

3.4.8. Gastrik Kanser-H.Pylori İlişkisi

H.pylori enfeksiyonu ile kronik gastrit ve ülser arasındaki ilişki bildirildikten sonra gastrik kanser ile ilgili çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. Lauren 1965 yılında mide karsinomunu, birbirlerinden yalnızca morfolojik özellikleri ile değil aynı zamanda klinik ve epidemiyolojik karakterleri açısından da farklılık gösteren iki gruba ayırmıştır, intestinal tip ve diffüz tip. İntestinal metaplazi ve gastrik karsinom arasındaki ilişki kesin olarak saptanamamakla birlikte çoğu araştırmacı tarafından, intestinal tip mide karsinomlarının intestinal metaplazi zemininden, diffüz tip

karsinomların ise prekürsör bir lezyon olmaksızın normal mukozadan kaynaklandığı görüşü kabul görmektedir (120).

Yapılan bazı histopatolojik çalışmalara göre kronik aktif gastrit ile başlayarak, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi ile karsinoma uzanan süreç 16-24 yıl gibi uzun sürede gerçekleşmektedir (120).

Kanser gelişiminde ana etkenin enfeksiyonun edinildiği yaş olduğu ve karsinogenez için uzun bir indüksiyon zamanı gerektiğini düşündüren sonuçlar vardır. Kuipers ve arkadaşları uzun süren *H.pylori* enfeksiyonunun kanser gelişiminde önemli bir risk faktörü olan, atrofi ve intestinal metaplaziye yol açtığını göstermişlerdir (121). *H.pylori*'nin gastrit, intestinal metaplazi ve sonra mide kanseri için önemli bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır. Japonya'da yapılan bir çalışmada genç yaşta mide kanserlilerde *H.pylori* ile güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiş, yaşın ilerlemesi ile antikörler azaldığından *H.pylori*'nin saptanamadığı öne sürülmüştür (103). Histolojik olarak intestinal tip mide karsinomunun prevalansının üçüncü Dünya ülkelerinde *H.pylori* ile birlikte artış gösterdiği epidemiyolojik çalışmalarda bildirilmektedir. Değişik çalışmalarda *H.pylori* antikörlerinin mide kanseri vakalarında kontrol grubuna oranla, anlamlı olarak yüksek bulunması önemli bir bulgudur. Kan örneklerinin alınması ile mide kanseri tanısı arasındaki zamanı Parsonnet 14,2, Nomura 19-22 yıl olarak bildirmektedir (123). Formann kontrollerde %47, mide kanserlilerde %69; Parsonnet, kontrollerde %61, mide kanserlilerde %84; Nomura, kontrollerde %76, mide kanserlilerde %94 oranında *H. Pylori* antikoru tesbit etmiştir (124,125,123).

Eurogast çalışma grubu, *H.pylori* (+) olan grupta, karsinom gelişme riskinin, *H.pylori* (-) olanlara oranla altı kat arttığını göstermiştir (126). *H.pylori* seropozitifliği ve bakterinin kolonize olduğu mide mukoza örneklerinin histopatolojik incelenmesine dayanan çalışmalar *H.pylori*'nin mide kanseri gelişimindeki rolüne ilişkin güçlü kanıtlar ortaya koymaktadır (126).

H.pylori ile kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve gastrik asit sekresyonundaki bozukluk ilişkili bulunmuştur (127). *H.pylori* enfeksiyonu kan gastrin düzeyini yükseltir (128). Bakteri, antral mukozada G ve/veya D hücreleri, oksintik mukozada ise parietal hücreler üzerinde direkt ya da indirekt (enfeksiyona

karşı gelişen iltihabi yanıtı bağlı) yollarla etkili olarak asit sekresyonunu bozar (128). Asit salgısının azalması, diyetinde bulunan nitratların N-nitroso bileşiklerine dönüşümüne ve mide ortamında oksidasyon-redüksiyon dengesinin bozulması ile mide mukozasında oksidatif zarara yol açar (128).

Normal mide, bir konsantrasyon farkına karşı lümen, nitrit ve reaktif oksijen metabolitlerinin güçlü bir inhibitörü olan askorbik asit salgılar (129). *H.pylori* enfeksiyonunun midenin askorbik asit salgısını azalttığı, midedeki tüm serbest C vitamininin, inaktif dehidroaskorbik asit şeklinde bulunduğu gösterilmiştir. Bütün bu karsinogenik faktörler *H.pylori*'nin neden olduğu epitel hücre proliferasyonu ile birleştiğinde karsinogenez için gerekli zeminin oluştuğu düşünülmektedir (130). *H.pylori* ile mide mukozasının kolonizasyonu her zaman lokal iltihap ile sonuçlanır. Kalıcı iltihap ise atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve distal yerleşimli mide kanseri riskini artırır (131). *H.pylori* enfeksiyonunun tüm dünyada yaygın olması ve çok fazla sayıda insanı etkilemesine karşın, enfekte hastaların ancak küçük bir bölümünde mide kanseri gelişmesi, özel bakteriyel ürünlerin salınmasına, konağın bakteriye cevabındaki farklılıklara ya da konak ve bakteri arasındaki etkileşim farklılıklarına bağlı olabilir. Çag adacığı içeren suşların mide mukozasında daha güçlü iltihaba neden olmasının yanısıra, daha fazla epitel zararına, dolayısıyla da daha çok hücre proliferasyonuna yol açtığı saptanmıştır (100).

Kanserlerin zemininde yatan hücresel değışiklikler ve bu değışiklikleri oluşturan biyolojik süreçler uzun zaman önce patolojinin ilgi alanına girmiştir. Deneysel bir sürecin bugünkü noktasında araştırmacıların ilgisi iki yöne kanalize olmuştur: Genler ve hücredeki efektör moleküller. Onkojen ve hücre büyüme faktörleri gibi bir takım moleküler yapılar birçok hücrenin normal yapısında bulunurlar. Bunlarda meydana gelebilecek mutasyonlar veya dışı vurumlarındaki artış tümör oluşum sürecine katkıda bulunur. Diğer yandan tümör baskılayıcı özellikte bir takım genlerin de bulunduğu ve mutasyonlar sonucu bunların da tümör oluşumunda rol oynayabilecekleri uzun süredir bilinmektedir (132).

3.4.9. Helikobakter Pylori Enfeksiyonunda Eradikasyon Tedavisi

Bakterinin gastrik mukusta yerleşmesi ve antimikrobiyal ajanın bu alana geçişinin kısıtlı olması, yaygın olarak kullanılan ilaçlara karşı direnç gelişmesi eradikasyon tedavisini olumsuz yönde etkileyen en önemli unsurlardır. *H.pylori* eradikasyonu, antimikrobiyal tedaviden 28 gün sonra *H.pylori* için testlerin negatif olması olarak tanımlanmaktadır (84).

Avrupa helikobakter pylori grubunun 1997 yılındaki Maastricht toplantısında, peptik ülseri olanlarda, peptik ülser kanaması geçirenlerde, düşük gradeli gastrik MALTOMA'da, ciddi anormallikle beraber gastrit durumunda ve gastrik kanserin erken rezeksiyonunu takiben mutlaka *H.pylori* için eradikasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir. Fonksiyonel dispepsi, gastroözofageal reflü hastalığı, NSAID tedavisi, peptik ülser cerrahisi sonrasında ise önerilebileceği belirtilmektedir. Asemptomatik bireylerde ve risk faktörü olmadığı halde gastrik kanserin önlenmesi düşüncesi ile *H.pylori* eradikasyon tedavisi verilmesinin yeri yoktur (85). *H.pylori* eradikasyon tedavisinde antibiyotikler, bizmut tuzları, H₂ reseptör blokörleri, proton pompa inhibitörlerinin yer aldığı çeşitli kombinasyonlar kullanılmaktadır. Tek bir ilaçla tedavi etkin olmamaktadır. Bizmut tuzları, metronidazol, amoksisilin, tetrasiklin, eritromisin ve klaritromisin gibi ilaçların tek başına kullanımlarında eradikasyon oranı %30 civarındadır. Daha önce ikili tedavide çeşitli kombinasyonlar denenmiştir, fakat son yıllarda omeprazol veya ranitidin bizmut sitrat'ın, amoksisilin ya da klaritromisin ile birlikte kullanılması önerilmektedir. Klaritromisin içeren kombinasyonda %80 eradikasyon oranı bildirilmektedir (85,86).

Klasik üçlü tedavide bizmut bileşikleri, metronidazol, tetrasiklin veya amoksisilin yer alır. Bizmut yerine omeprazol veya ranitidin de kullanılmıştır. Bu tedavi rejimlerinde metronidazole karşı direnç gelişimi en önemli sorunu oluşturmaktadır. *H.pylori*'nin metronidazole duyarlı olması durumunda eradikasyon yüzdesinin %90'a kadar ulaştığı belirtilirken, dirençli olması halinde bu yüzde %50'ye düşebilmektedir. Alternatif üçlü tedavi rejimlerinde proton pompa inhibitörleri olan omeprazol veya lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin veya metronidazol ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Tedavi süresi 1-2 haftadır.

Proton pompa inhibitörü yerine ranitidin bizmut sitrat da kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda %95'e varan eradikasyon oranları mevcuttur (72).

Dörtlü tedavi rejimleri de eradikasyon amacı ile kullanılmıştır. Ancak, yan etki fazlalığı, hasta uyum zorluğu dezavantaj oluşturmaktadır. *H.pylori* eradikasyon oranları da ikili veya üçlü tedavilerden daha fazla değildir (84,86).

Son yıllarda, proton pompa inhibitörü + klaritromisin + amoksisilin/metronidazol kombinasyonu ve ranitidin bizmut sitratın, klaritromisin ya da klaritromisin-amoksisilin ile kombinasyonu sık kullanılmaktadır.

4. MATERYAL METOD

4.1. Araştırma Yeri ve Araştırma Merkezinin Tanıtımı

Araştırma Sağlık Bakanlığı Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde (ZTB) Perinatoloji Kliniği, Antenatal Polikliniği ve Yüksek Riskli Gebelik Polikliniğinde yapılmıştır.

1925 yılında 5 yatakla Ankara'nın Hamamönü mevkinde kurulan hastane halen 540 fiili yatak, 435 bin poliklinik, 46 bin yatan hasta sayısı ile Balkanların en büyük özel dal hastanesidir. Hastanenin Perinatoloji Kliniği, Normal Doğum Servisi, Yüksek Riskli Gebelik Servisi, Antenatal Polikliniği, Erken Gebelik Servisi, Yakın Bakım Ünitesi, 5 Ameliyathane, 10 Doğum odası, 2 Suda Doğum Ünitesi, 5 Refakatli Doğum Odası ile hizmet vermektedir. Genetik Kliniği ve 115 yatak kapasiteli Yeni Doğan Yoğun Bakım Ünitesi ile kompleks olarak çalışmaktadır. Perinatoloji Kliniği; 3 Klinik Şefi, 3 Klinik Şef Yardımcısı, 12 Başasistan, 40 Asistan, 80 hemşiresi ile oldukça büyük bir klinik olarak hizmet vermektedir.

ZTB'nin 2007 yılı verileri; 26,500 doğum, 50,000 yatan hasta, 520,000 poliklinik ve 36,000 ameliyat sayısı olarak özetlenebilir.

Sağlık Bakanlığı-UNICEF'den 1992 yılında bebek dostu hastanesi ünvanını alan Türkiye'deki ilk hastanedir.

Hastane 1999 yılında Türkiye'de ISO9000 Kalite Güvence Sistemi belgesi alan ilk kamu hastanesidir. Ayrıca 2000 yılında Kalder'den EFQM (Avrupa Kalite Yönetimi Vakfı) Başarı ödülü alan ilk kamu kuruluşu ve hastanesi ünvanını almıştır.

4.2. Araştırma Evreni

01 Mart-30 Ekim 2007 tarihleri arasındaki 8 aylık sürede, ZTB'ne başvuran gebeler araştırma evrenini oluşturmuştur. Bu gebelerden 6-16 hafta gebeliği olan HEG tanısı alan ve Perinatoloji Kliniğine yatan 82 gebe ile yine 6-16 hafta arasında HEG tanısı almayan Antenatal Polikliniğe gelen 98 gebe çalışmaya alınmıştır.

4.3. Araştırma Tipi

Vaka-Kontrol tipinde bir araştırmadır.

4.4. Araştırmaya kabul kriterleri:

4.4.1. Vaka Grubunun Özellikleri

Öncelikle gebelerin anamnezleri alınıp son adet tarihine (SAT) ve ultrasonografi (USG) ölçümüne göre 6-16 gebelik haftasında olan, günde 3 kez ve daha fazla kusması olan, idrarda keton ölçümü pozitif saptanan gebeler araştırma grubuna alınmıştır. SAT tarihi ile USG uyumsuz olan gebeler, ektopik gebelikler, abortuslar, molar gebelikler, çoğul gebelikler ve sistemik hastalığı olan gebeler çalışma dışında bırakılmıştır.

4.4.2. Kontrol Grubunun Özellikleri

İdrarında keton saptanmayan, bulantı kusması olmayan, 6-16 gebelik haftasında sağlıklı gebeler, kontrol grubunu oluşturmuştur. Son adet tarihi ve ultrasonografi ile uyumsuz olan gebeler, ektopik gebelikler, abortuslar, molar gebelikler, çoğul gebelikler ve sistemik hastalığı olan gebeler çalışma dışında bırakılmıştır.

4.5. Araştırmanın Değişkenleri:

Her iki grup gebelik süreleri (6-16 hafta) ve yaşları (<19-33> yıl) yönünden grup eşleştirmesi yapılmıştır. Araştırmaya aldığımız gebelerin eşleştirme kriterleri Şema 4.1'de gösterilmiştir. Bağımlı ve bağımsız değişkenler;

-Bağımlı değişken :

- HEG tanısı alan gebeler

-Bağımsız değişkenler:

- H.pylori varlığı (IgG ve Cag A seropozitifliği)
- Öğrenim durumu
- Doğum yeri
- Çalışma durumu
- Sağlık güvenceleri
- Ailede yaşayan kişi sayısı
- Evlilik süresi
- Yerleşim yeri

- Oturduğu yerde yaşam süresi
- Ev tipi
- Evin mülkiyeti
- Doğum sayısı, gebelik sayısı, kürtaj, ölü doğum
- Gebelik öncesi GİS yakınmaları
- Gebelik öncesi GİS hastalığı tanısı
- Aile üyelerinde mide yakınmaları
- Şimdiki gebeliğinde mide yakınmaları

Şema 4.1 ZTB'nde HEG'da Helikobakter Pylori Seropozitifliği Çalışmasında Grup Eşleştirme Kriterleri (01 Mart-30 Ekim 2007).

	Eşleşme Kriterleri
Yaş (yıl)	≤19 20-24 25-29 ≥30
Gebelik Süresi (hafta)	6-8 9-12 13-16

4.6. Terim-Sınıflama

HEG (Hiperemesis Gravidarum): Günde 3 kez ve daha fazla kusması olan, idrarda keton ölçümü pozitif (1 ile 4 +) olanlar,

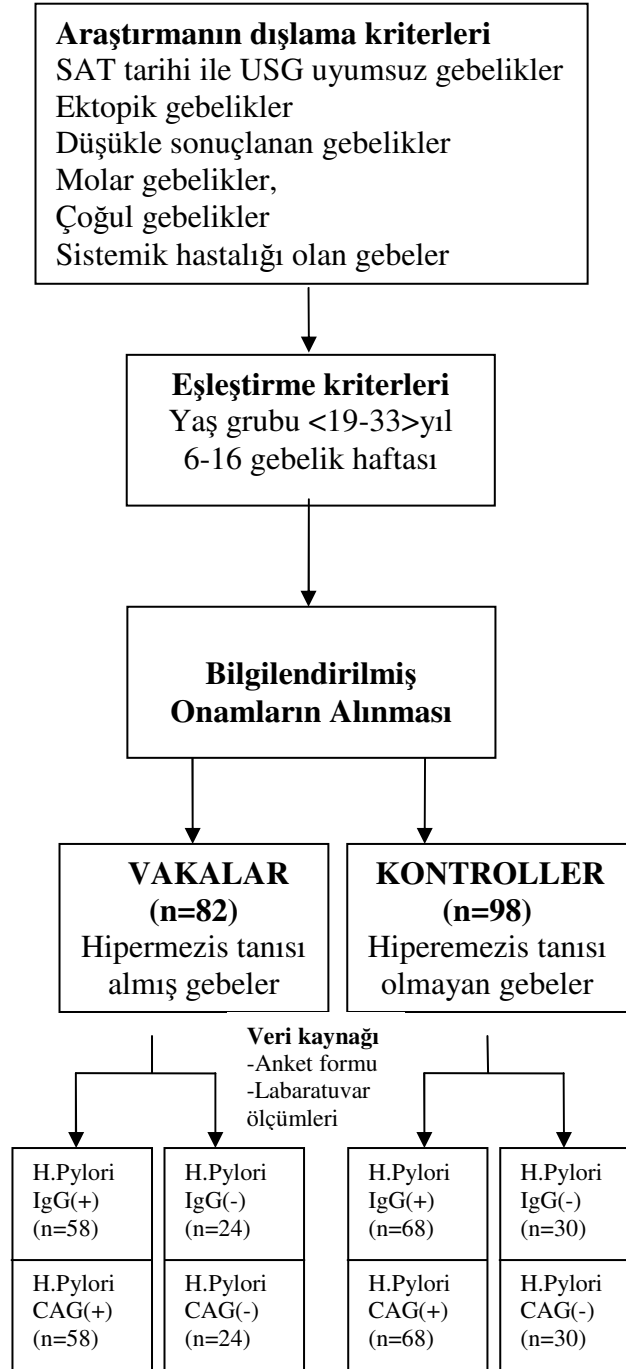
Gebelik süresinin tayini: SAT ve ultrasound incelemesi ile yapılmış olup 6-16 gebelik haftasında olanlar, vaka ve kontrol grubuna dahil edilmiştir.

4.7. Araştırmanın akış şeması

Araştırmanın akış şeması Şema 4.2'de sunulmuştur.

Şema 4.2 ZTB’nde HEG’da Helikobakter Pylori Seropozitifliği Çalışmasının Akış Şeması (01 Mart-30 Ekim 2007).

- Konu ile ilgili literatür incelenmesi
- Bilgi toplama formlarının geliştirilmesi
- Araştırma ile ilgili gerekli izinlerin alınması



4.8. Veri Toplama ve Analiz

4.8.1. Araştırmada Kullanılan Araç ve Gereç

Araştırmada, HEG tanısı alan gebelere ve kontrol grubuna araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra araştırma ile ilgili bilgiler verilerek onamları alınmıştır.(Ek-2). Kırkbir sorudan oluşan anket yüz yüze görüşme metodu kullanılarak arştırmacı tarafından uygulanmıştır(Ek-1). Araştırmada kullanılan anket formunun ön denemesi esas çalışma başlamadan önce hastanede yatan 10 gebe ile yapılmış ve ön deneme sonuçlarına göre anket formunda gerekli düzeltmelere gidilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubu tüm gebelerden açlık durumuna bakılmaksızın antekübital bölgeden 5cc venöz kan alınmıştır. Kan örnekleri 24 saat içinde santrifüj cihazında 3000 devir/dakikada 5 dakika santrifüj edildikten sonra serum ayrılarak, -20°C'de saklanmıştır. Çalışma ve kontrol grubu hastaları tamamlandıktan sonra saklanan serumların çözünmesi sağlanmıştır. ELİSA yöntemi kullanarak (*H.pylori* IgG, RADİM Eia Well İtalya) *H.pylori*ye karşı spesifik IgG ve Cag A antikorları tespit edilmiştir.

ELİSA (Enzym Linked Immunosorbent Assay) "sandviç tekniği"olarak da bilinmektedir. *H.pylori* spesifik antijenlerle kaplı özel yüzeylere, dilue edilmiş serum örnekleri eklenerek serumdaki IgG'lerin bu antijenlere bağlanmasını sağlar. Daha sonra yıkama işlemi ile IgG bağlanmamış antijenler ortamdan uzaklaştırılır. Ortama eklenen peroksidaz enzimine bağlı Anti IgG proteinleri daha önceden *H.pylori* spesifik antijenlere bağlanmış olan serum IgG antikorlarına bağlanarak onları açığa çıkarır. Enzim aktivitesi spektrofotometrik olarak belirlenir ve sonuçlar kalibrasyon eğrileri ile karşılaştırılarak elde edilir. Kantitatif çalışma için kit içerisinde bulunan standartlar kullanılır. Bu standartlarda belli derecelerde IgG seviyeleri olan serumların spektrofotometrik değerleri mevcuttur. Çalışılan hasta serumunun spektrofotometrik değerinin, bu standartlar yardımıyla oluşturulan çizelgede karşılık geldiği derece, o hastanın sahip olduğu IgG miktarını göreceli olarak (U/ml) verir.

H.pylori IgG değerlerinin ELİSA yöntemi ile çalışılmasıyla pozitif-negatif (kalitatif) sonuç alınmakla birlikte kantitatif (konsantrasyon miktarı) sonuç alınması

da mümkündür. Bu çalışmada kalitatif değerlendirme tercih edilmiştir. Çalışılan serumlarda *H.pylori* IgG değeri <15U/ml olanlar seronegatif, ≥15U/ml olanlar seronegatif olarak değerlendirilmiştir. *H.pylori* enfeksiyonu ve klinik tablo ile yakın ilişkili virulans faktörlerinden biri olan Cag A için ≥10U/ml olanlar seropozitif olarak değerlendirilmiştir.

Bu yöntemin primer enfeksiyonun tanısında %90-95 özgüllük ve duyarlılığı vardır.

4.8.2. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen veriler Mikrosoft Office 2000 Excel programına girilerek yazılmıştır. İstatistiksel hesaplamalar için SPSS 11.5 programı kullanılmıştır. Bu çalışmada istatistiksel analizler Graph Pad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirmesi tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma) yanısıra ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. *H.pylori* IgG değerlerinin normal dağılıma uymadığı gözlenmiş ve nonparametrik testlerle değerlendirilmiştir. İkili gruplarda Mann Whitney U testi, çoklu gruplarda Kruskall Wallis testi kullanılmıştır. Değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkileri Pearson Korelasyon testi ile belirlenmiştir. Karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık $\alpha = 0,05$ olarak alınmıştır.

4.9 İzinler

Çalışmaya başlamadan önce araştırma ile ilgili izin Perinatoloji Koordinatörü Doç. Dr. N. Danışman'ın onayı alındıktan sonra hastane EPK kuruluna sunulmuştur. EPK kurulunun onay belgesi Ek-3'te sunulmuştur.

Çalışmaya alınacak hastalara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra aydınlanmış onam formu imzalatılarak çalışma başlatılmıştır (Ek-1).

4.10. Araştırmanın Süresi

Araştırma 01 Mart-30 Kasım 2007 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Veri toplama aşaması 01 Mart-30 Ekim 2007 tarihleri arasında yapılmıştır. Araştırmanın zaman çizelgesi Ek-4' te sunulmuştur.

4.11. Araştırma Bütçesi

Araştırmaya alınan hastalar araştırma kapsamında yapılan laboratuvar testi için ek bir ücret ödememiştir. Araştırmada kullanılan kit araştırmacının kendi imkanları ile karşılanmıştır.

4.12. Araştırmanın Sınırlılıkları ve Karşılaşılan Güçlükler

Hastaneye şiddetli bulantı ve kusma şikayeti ile müracaat eden gebelerin bir kısmının labaratuvar sonuçlarının uygun olmamasına rağmen HEG tanısı ile yatırılması hasta seçiminde vakit kaybına neden olmuştur.

Araştırmaya alınan gebelerden hiçbir ücret alınmayacağı ve bandrol numarasının bilgisayara girilmeyeceği konusu, personelin sık değişmesi nedeniyle bilgilendirmenin tekrar tekrar yapılmasına yol açmıştır.

Gebelerin araştırmaya kabulünde doldurdıkları anket formundaki bilgilerden bir kısmını (telefon numarası, adres bilgileri gibi) o anda hatırlamayıp, eşlerine sormak istemeleri zaman ve iş gücü kaybına neden olmuştur.

5. BULGULAR

Bu çalışma ZTB'ne başvuran ve hiperemesis gravidarum tanısı alan 82 gebe (çalışma) ile semptomları olmayan ve gebelik haftası ve yaş olarak çalışma grubu ile eşleştirilen 98 gebe (kontrol) üzerinde Vaka-Kontrol çalışması olarak yapılmıştır.

Çalışmadan elde edilen bulgular;

5.1 Sosyo Demografik Özellikler

5.2 Yaşam Tarzı ve Yerleşim Yerlerine İlişkin Özellikler

5.3 Daha Önceki Gebeliklere ve Aile Öykülerine İlişkin Özellikler

5.4 Şimdiki Gebeliklerine İlişkin Özellikler

5.5 H.Pylori Seropozitifliğine İlişkin Özellikler

başlıkları altında sunulmuştur.

5.1 Sosyo Demografik Özellikler

Çalışma ve kontrol grubunun yaşları araştırmada çalışma başlangıcında eşleştirilmiş olup yaş ortalamaları sırasıyla $25,45 \pm 4,02$ (ort \pm SD) ve $26,70 \pm 4,48$ (ort \pm SD) dir. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (t=1,34; p=0,184) (Tablo 5.1).

Çalışma ve kontrol grubunun doğum yerinin özelliğide benzerdir. Her iki grup doğum yerlerine göre karşılaştırıldığında, çalışma grubunun %37'sinin ilde, %46'sının ilçede ve %13'nün ise köyde doğduğu, kontrol grubunun ise %34,9'unun ilde, %49,1 ilçede ve %16'sının ise köyde doğduğu saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($\chi^2=0,03$, p=0,844) (Tablo 5.1).

Her iki grup öğrenim ve çalışma durumu yönünden sırasıyla karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($\chi^2= 6,07$, p=0,108; $\chi^2= 0,04$, p=0,832) (Tablo 5.1).

Tablo 5.1 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubunda yeralan gebelerin bazı sosyo-demografik özellikleri (01 Mart -30 Ekim 2007).

Özellikler	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Yaş*						
≤19	8	9,7	8	8,0	16	8,9
20-24	38	46,3	52	55,0	90	50,0
25-29	22	6,8	28	27,0	50	27,8
≥30	14	7,2	10	10,0	24	13,3
Öğrenim Durumu**						
Okuryazar	6	7,3	2	2,0	8	4,4
İlköğretim mezunu	48	58,5	58	59,1	106	58,8
Lise ve dengi okul mezunu	26	31,7	32	32,6	58	32,4
Yüksekokul-fakülte mezunu	2	2,5	6	6,1	8	4,4
Doğum Yeri***						
İl	31	37,0	34	34,9	65	36,1
İlçe	39	46,0	48	49,1	87	48,4
Köy	12	13,0	16	16,0	28	15,5
Çalışma Durumu****						
Çalışıyor	12	15,0	12	13,3	24	13,4
Çalışmıyor	70	85,0	86	86,7	156	86,6
Toplam	82	100,0	98	100,0	180	100,0

*t= 1,34; s.d=2, p=0,184

** $\chi^2= 6,07$, p=0,108

*** $\chi^2= 0,03$, p=0,8441

**** $\chi^2= 0,04$, p=0,832

Çalışma ve kontrol grubundaki gebelerin sağlık güvencelerine göre dağılımları incelendiğinde;

Tablo 5.2 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubunda yeralan gebelerin sağlık güvencelerine göre dağılımı (01 Mart -30 Ekim 2007).

Özellikler	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Sağlık Güvencesi						
Yok	4	2,5	4	4,5	8	4,5
Var*						
SSK	46	58,0	58	59,0	104	58,0
Yeşil Kart	14	18,5	18	18,0	32	18,0
Bağ-Kur	14	18,5	14	14,0	28	15,0
Emekli Sandığı	4	2,5	4	4,5	8	4,5
Toplam	82	100,0	98	100,0	180	100,0

* $\chi^2= 0,01$, s.d=1, p=1,000

Çalışma grubunun %97,5'inin, kontrol grubunun ise %95,5'inin bir sağlık güvencesi olduğu görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($\chi^2=0,01$, $p=1,000$)(Tablo 5.2).

5.2 Yaşam Tarzı ve Yerleşim Yerlerine İlişkin Özellikler

Çalışma ve kontrol grubunun ailede yaşayan kişi sayısı ve evlilik süreleri incelendiğinde;

Her iki grubun %30'unda, ailede yaşayan kişi sayısının 5 kişiden fazla olduğu ve yaklaşık %70'inin de 1-5 yıldır evli olduğu görülmüş olup sırasıyla aralarında her iki bulgu için istatistiksel fark saptanmamıştır ($\chi^2= 0,1794$, $p=0,184$; $\chi^2= 1,74$, $p=0,192$) (Tablo 5.3).

Tablo 5.3 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubunda yer alan gebelerin ailede yaşayan kişi sayısı ve evlilik sürelerine göre dağılımı (01 Mart -30 Ekim 2007).

Özellikler	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Ailede yaşayan kişi sayısı*						
1-4	58	70,7	64	65,4	122	67,7
≥5	24	29,3	34	34,6	58	32,3
Evlilik Süresi**						
Bir yıldan az	5	6,0	7	7,4	12	6,6
1-5 yıl	56	68,0	66	67,3	122	67,8
≥6 yıl	21	26,0	25	25,3	46	25,6
Toplam	82	100,0	98	100,0	180	100,0

* $\chi^2= 0,1794$, $p=0,184$

** $\chi^2= 1,74$, $p=0,192$

Çalışma ve kontrol grubu gebelerin yerleşim yeri, oturduğu yerdeki yaşam süresi, ev tipi ve evin mülkiyeti incelendiğinde;

Çalışma ve kontrol grubu arasında yerleşim yeri bakımından anlamlı bir fark olmamakla birlikte, her iki grubun da yaklaşık yarısı kentsel yerleşim yerinde yaşamaktadır. ($\chi^2= 0,06$, $p=0,98$)(Tablo5.4).

Tablo 5.4 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubu gebelerin bazı yerleşim yerlerine ilişkin özellikleri (01 Mart -30 Ekim 2007).

Özellikler	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		Toplam	
	S	%	S	%	S	%
Yerleşim Yeri*						
İl	46	56,2	54	55,2	100	55,6
İlçe	34	41,4	38	38,7	72	40,0
köy	2	2,4	6	6,1	8	4,4
Oturduğu Yerde Yaşam Süresi**						
Bir yıldan az	14	17,0	16	16,4	30	16,0
1-4	42	51,3	50	51,0	92	54,0
≥5	26	31,7	32	32,6	58	30,0
Ev Tipi***						
Apartman	52	63,4	58	59,2	130	67,0
Müstakil	2	2,4	4	4,1	6	3,0
Gecekondu	28	34,2	36	36,7	64	30,0
Evin Mülkiyeti****						
Kendisinin	6	7,3	10	10,3	16	8,8
Kira	76	92,7	88	89,7	164	91,2
Toplam	82	100,0	98	100,0	180	100,0

* $\chi^2= 0,06$, $p=0,98$

** $\chi^2= 0,254$, $p=0,332$

*** $\chi^2= 2,25$, $p=0,138$

**** $\chi^2= 0,739$, $p=0,394$

Ayrıca çalışma ve kontrol grubunun oturduğu yerdeki yaşam süreleri incelendiğinde, her iki grupta da ancak %30'unun beş yıldan daha fazla aynı ilde oturduğu görülmekte olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2= 0,254$, $p=0,332$) (Tablo 5.4).

Çalışma ve kontrol grubu oturduğu ev tipi ve evin mülkiyeti bakımından karşılaştırıldığında yaklaşık her iki grubunda %60'nın apartmanda oturduğu, %90'nın kira verdiği görülmüş olup sırasıyla istatistiksel olarak sırasıyla her iki grupta da fark bulunmamıştır. ($\chi^2= 2,25$, $p=0,138$; $\chi^2= 0,739$, $p=0,394$) (Tablo 5.4).

5.3 Daha Önceki Gebeliklere ve Aile Öykülerine İlişkin Özellikler

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan gebelerin daha önceki gebelik öyküleri (gravidası, paritesi, abortus, küretaj, ölü doğum) incelenmiş olup, her iki grubun, gebelik öyküleri bakımından gravida, parite, abortus sayısı, kürtaj sayısı ve ölü doğum sayıları arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($t=1,32$, $p=0,184$; $t=1,91$, $p=0,059$; $t= -0,49$, $p=0,626$; $t= 1,50$, $p=138$; $t =1,58$, $p=0,187$)(Tablo 5.5).

Tablo 5.5 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubunda yer alan gebelerin önceki gebelik öykülerine ait bazı özellikleri (01 Mart -30 Ekim 2007).

Özellikler	Çalışma ort±SD	Kontrol ort±SD	t testi	p değeri
Gravida	1,8±0,8	2,13±1,5	1,32	0,184
Parite	0,57±0,7	0,90±0,92	1,91	0,059
Abortus	0,15±0,48	0,10±0,4	-0,49	0,626
Küretaj	0,05±0,29	0,20±0,66	1,50	0,138
Ölü doğum	0,07±0,31	0,08±0,42	1,58	0,187
Toplam Sayı	82	98		

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan gebelerin önceki gebeliklerine ait gastro intestinal yakınmalara ait bazı özellikleri incelenmiş ve her iki grup daha önceki gebeliklerinde mide yakınması yönünden karşılaştırıldığında bulantı/kusma ve reflü şikayeti çalışma grubunda yaklaşık %80-85 kontrol grubunda ise %40-45 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2= 3,701$, $p=0,01$; $\chi^2= 3,121$, $p=0,03$)(Tablo 5.6). Öte tandan her iki grup midede şişkinlik şikayeti yönünden incelendiğinde, aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildir ($\chi^2= 1,037$, $p=0,100$)(Tablo 5.6).

Tablo 5.6 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubunda yer alan gebelerin önceki gebeliklerine ait gastrointestinal yakınmalara ilişkin özellikleri (01Mart - 30 Ekim 2007).

Özellikler	Çalışma Grubu %	Kontrol Grubu %	Toplam %
Bulantı*			
Var	85,2	44,9	65,1
Yok	14,8	55,1	34,9
Kusma yakınması*			
Var	81,1	40,8	60,9
Yok	18,9	59,2	39,1
Ağıza acı su gelme durumu**			
Var	81,2	41,3	61,2
Yok	18,8	58,7	38,8
Şişkinlik yakınması***			
Var	37,7	36,1	36,9
Yok	62,3	63,9	63,1
Toplam Sayı	82	98	180

* $\chi^2= 3,701$, $p=0,01$

** $\chi^2= 3,121$, $p=0,03$

*** $\chi^2= 1,037$, $p=0,100$

Daha önceki gebeliğinde mide şikayeti olan her iki gruptaki gebelerin %75'i bir sağlık kuruluşuna başvurmuş ve yakınması olan her iki gruptaki gebelerinde %15'i gastrit/ülser tanısı almıştır. Aralarında her iki bulgu için istatistiksel fark saptanmamıştır ($\chi^2= 1,070$, $p=0,12$; $\chi^2= 0,788$, $p=1,510$)(Tablo 5.7).

Mide yakınmaları olan her iki gruptaki gebelerin %75'i alternatif tedavi, diyet almış ve yaklaşık yarısının yakınmaları geçmiş olup çalışma ve kontrol grubu arasında herhangi bir istatistiksel fark görülmemiştir ($\chi^2= 2,670$, $p=0,17$; $\chi^2= 0,678$, $p=1,05$)(Tablo 5.7).

Tablo 5.7 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubunda yer alan gebelerin önceki gebeliklerine ait gastrointestinal yakınmalara bağlı sağlık kuruluşuna başvurmalarına ilişkin özellikleri (01 Mart -30 Ekim 2007).

Özellikler	Çalışma Grubu %	Kontrol Grubu %	Toplam %
Yakınma için sağlık kuruluşuna başvurma			
Başvurmuş*	78,3	72,7	75,5
Başvurmamış	21,7	27,3	24,5
Toplam Sayı	82	98	190
Başvurulan sağlık kuruluşu			
Sağlık ocağı	24,6	20,3	22,4
Devlet hastanesi	63,3	66,9	65,1
Özel hekim/klinik	9,9	11,6	10,8
Üniversite	2,2	1,2	1,7
Toplam Sayı	64	71	135
Aldıkları tanıları			
Gastrit**	11,9	15,7	13,8
Ülser**	2,1	1,2	1,6
Diğer ⁽¹⁾	86,0	83,1	84,6
Toplam Sayı	64	71	135
Verilen tedavi			
Gastrit	9,2	10,6	9,9
Bilmiyor	13,1	15,6	14,3
Diğer*** ⁽²⁾	77,7	73,8	75,8
Toplam Sayı	64	71	135
Tedavi sonrası yakınma geçme durumu			
Geçmiş****	53,1	51,3	52,2
Geçmemiş	46,9	48,7	47,8
Toplam Sayı	64	71	135

* $\chi^2= 1,070$, $p=0,12$

** $\chi^2= 0,788$, $p=0,110$

*** $\chi^2= 2,670$, $p=0,17$

**** $\chi^2= 0,678$, $p=0,105$

⁽¹⁾Safrakesesi hastalığı, gaz sancısı, üşütme

⁽²⁾İshal tedavisi, gaz tedavisi

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan gebelerin aile üyelerinin mide yakınmalarına ait bazı özellikleri incelendiğinde;

Tablo 5.8 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubunda yer alan gebelerin aile üyelerinin mide yakınmalarına ait özellikleri (01Mart -30 Ekim 2007).

Özellikler	Çalışma Grubu %	Kontrol Grubu %	Toplam %
Aile üyelerinde			
yakınma			
Yok	52,1	57,6	54,8
Var*	47,9	42,4	45,2
Eşi	54,2	51,1	52,6
Kayınpeder	25,8	22,9	24,3
Kayınvalde	14,2	17,3	15,7
Çocuğu	0,9	1,6	1,3
Diğer ⁽¹⁾	4,9	7,1	6,1
Toplam Sayı	82	98	180
Aile üyelerinin aldığı			
tanılar			
Gastrit**	64,2	59,1	61,6
Ülser**	23,1	18,3	20,8
Diğer ⁽²⁾	12,7	22,6	17,6
Toplam Sayı	39	42	81
Aile üyelerinin mide			
yakınmalarından			
dolayı tedavi alma			
durumu			
Almış	43,4	38,9	41,1
Almamış	56,6	61,1	58,9
Toplam Sayı	39	42	81

* $\chi^2=0,978$, $p=0,235$

** $\chi^2= 1,72$, $p=0,196$

⁽¹⁾Teyze, dayı, görümce

⁽²⁾Safrakesesi hastalığı, gaz sancısı, mide-bağırsak üşütmesi.

Her iki grubun aile üyelerinin yaklaşık %45'inde mide yakınması şikayeti olduğu ve bu kişilerin yaklaşık %80'ininde gastrit/ülser tanısı aldığı görülmekle birlikte her iki grup karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak sırasıyla aralarında anlamlı fark bulunmamıştır ($\chi^2=0,978$, $p=0,235$; $\chi^2= 1,72$, $p=0,196$) (Tablo 5.8).

5.4 Şimdiki Gebeliklerine İlişkin Özellikler

Tablo 5.9 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubunda yer alan gebelerin şimdiki gebeliklerine ait bazı özellikleri (01 Mart -30 Ekim 2007).

Gebelik haftası	Çalışma ort±SD	Kontrol ort±SD	t testi	p değeri
Son Adet Tarihine göre	9,35±2,07	8,97±1,87	-0,86	0,394
Ultrasound Ölçümlerine göre	10,0±2,3	9,9±2,6	1,28	0,176

Çalışma ve kontrol grubu gebelerin ortalama gebelik haftası ve ortalama ultrasound ölçümlerine göre gebelik haftaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (t= -0,86, p=0,394; t= 1,28, p=0,176)(Tablo 5.9).

Tablo 5.10 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubunda yer alan gebelerin şimdiki gebeliğindeki mide yakınmalarının olma durumu (01 Mart-30 Ekim 2007).

Özellikler	Çalışma Grubu %	Kontrol Grubu %	Toplam %
Gebede mide yakınması			
Var*	74,3	69,6	71,9
Yok	25,7	30,4	28,1
Toplam Sayı	82	98	180

* $\chi^2=1,20$, p=0,106

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan gebelerin gebelik dönemindeki mide yakınmaları karşılaştırıldığında; mide yakınması şikayeti olan gebeler çalışma grubunda %74,3, kontrol grubunda ise %69,6 olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($\chi^2=1,20$, p=0,106) (Tablo 5.10).

5.5 H.Pylori Seropozitifliğine İlişkin Özellikler

Araştırmada HEG tanısı alan gebeler ile kontrol grubu gebelerin *H.pylori* ve *H.pylori* Cag A ile ilişkileri, anamnez, muayene ve laboratuvar bulgularının sonuçları ile karşılaştırmaları yapılmıştır.

Tablo 5.11 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubunun *H.Pylori* seropozitiflik oranlarının karşılaştırılması (01 Mart -30 Ekim 2007).

Laboratuvar	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		Toplam	
	S	%	S	%	S	%
H.Pylori IgG						
(+)	58	70,7	68	69,3	126	70,0
(-)	24	29,3	30	30,7	54	30,0
Toplam Sayı	82	100,0	98	100,0	180	100,0
H.Pylori Cag A						
(+)	58	70,7	68	69,3	126	70,0
(-)	24	29,3	30	30,7	54	30,0
Toplam Sayı	82	100,0	98	100,0	180	100,0

$$\chi^2= 208, p=0,613$$

Hiperemesis gravidarum tanısı konan 82 hastanın 58'inde (%70,7) *H.pylori* IgG pozitif olarak saptanırken, kontrol grubundaki 98 gebenin 68'inde (%69,3) *H.pylori* IgG pozitif olarak saptanmıştır. Hiperemesis gravidarum tanısı konan gebelerle, kontrol grubundaki gebeler arasında *H.Pylori* IgG pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($\chi^2= 208, p=0,613$)(Tablo 5.11).

Hiperemesis gravidarum tanısı konan 82 hastanın 58'inde(%70,5) *H.pylori* Cag A antikoru pozitifken, kontrol grubundaki 98 gebenin 68'inde(%69,4)*H.pylori* Cag A antikoru pozitif bulunmuştur. Hiperemesis gravidarum tanısı konan gebelerle, kontrol grubundaki gebeler arasında *H.pylori* Cag A antikoru pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($\chi^2= 208, p=0,613$)(Tablo 5.11).

Klinik olarak HEG olan hastalarda; *H.pylori* IgG sonuçlarına göre (+) Prediktif değer 46,03, kontrol grubunda (-) Prediktif değer ise 55,5 'dir.

Çalışma ve kontrol grubu gebelerin *H.pylori* IgG ortalama değerlerinin karşılaştırılması yapıldığında;

Tablo 5.12 ZTB'ne başvuran çalışma ve kontrol grubu gebelerin *H.Pylori* IgG ortalama değerlerinin karşılaştırılması (01 Mart -30 Ekim 2007).

Laboratuvar UR/ml	Çalışma Grubu ort±SD	Kontrol Grubu ort±SD	Mann Whitney U	p
H.pylori IgG değeri	31,57±2,879	32,29±2,598	847,5	0,653
Toplam Sayı	82	98		

Çalışma ve kontrol grubu gebelerde *H.pylori* IgG ortalamaları HEG'li grupta 31,57±2,879 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise *H.pylori* IgG ortalama değeri 32,29±2,598 olarak saptandı. Her iki gruptaki ortalamalar arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (MW=847,5; p=0,653)(Tablo 5.12).

HEG ve kontrol grubunun *H.pylori* seropozitiflik oranlarının yaş ile ilişkisi incelenerek karşılaştırılmıştır. Buna göre;

Tablo 5.13 ZTB'ne başvuran HEG ve kontrol grubunun yaş gruplarına göre *H.Pylori* seropozitiflik oranları ile ilişkisinin karşılaştırılması (01 Mart-30 Ekim 2007).

	HEG				Kontrol			
	H.Pylori IgG(+)		H.Pylori IgG(-)		H.PyloriIgG(+)		H.Pylori IgG(-)	
Yaş	S	%	S	%	S	%	S	%
19≤*	2	25,0	6	75,0	2	25,0	6	74,8
20-24**	30	79,0	8	21,2	38	73,3	14	27,2
25-29***	18	81,0	4	18,8	22	78,0	6	22,0
≥30****	8	57,0	6	43,0	6	59,7	4	40,0
Toplam Sayı	58		24		68		30	

* $\chi^2= 0,417$, p =0,311; $\chi^2=0,2$, p=0,524

** $\chi^2= 208$, p=0,619; $\chi^2= 0,49$, p=0,459

*** $\chi^2= 0,652$, p=0,817; $\chi^2=1,987$, p=0,069

**** $\chi^2= 1,203$, p=0,3; $\chi^2=1,001$, p=0,019

H.pylori IgG (+)'liği HEG ve kontrol grubunda 19≤ yaş ($\chi^2= 0,417$, p =0,311; $\chi^2=0,2$, p=0,524), 20-24 yaş ($\chi^2= 208$, p=0.619; $\chi^2= 0,49$, p=0.459) 25-29 yaş grubunda ($\chi^2=0,652$, p=0,817; $\chi^2=1,987$, p=0.069) ve ≥30 yaş grubunda ($\chi^2=1,203$,

$p=0,3$; $\chi^2=1,001$, $p=0,019$) olduğu görülmüş olup bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bununla beraber her iki grupta *H.pylori* pozitifliği 20-29 yaş grubunda yaklaşık %80 oranında bulunmuştur (Tablo 5.13).

Tablo 5.14 ZTB'ne başvuran Hiperemezis Gravidarumlu gebelerde ve Kontrol grubunda gravida sayısına göre *H.pylori* seropozitivitesinin dağılımı (01 Mart -30 Ekim 2007).

Gravida	HEG		Kontrol	
	H.PIgG(+) %	H.PIgG(-) %	H.PIgG(+) %	H.PIgG(-) %
1-3*	68,7	31,3	66,1	33,9
≥ 4 **	73,5	26,4	73,8	26,1
Toplam Sayı	58	24	68	30

* $\chi^2=1,08$, $p=0,506$; ** $\chi^2= 1,00$, $p=0,306$

Hiperemezis gravidarumlu gebelerde ve kontrol grubunda gravida ile *H.pylori* arasındaki ilişki incelenmiş olup; HEG'li ve kontrol grubunda, gravida sayısı arttıkça pozitiflik oranının da arttığı gözlenmekle birlikte bu fark sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2=1,08$, $p=0,506$; $\chi^2= 1,00$, $p=0,306$) (Tablo 5.14).

Çalışma ve kontrol grubu gebelerde *H.pylori* seropozitifliği ile bulantı-kusma arasındaki ilişki karşılaştırıldığında;

Bulantısı olan gruptaki *H.pylori* IgG(+) yüzdesi (%72,0), *H.pylori* IgG(-) yüzdesinden (%61,3) daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($\chi^2= 1,34$, $p=0,184$; $\chi^2= 0,08$, $p=0,306$) (tablo 5.15).

Tablo 5.15 ZTB'ne başvuran araştırmaya alınan gebelerde *H.pylori* seropozitifliği ile bulantı-kusma arasındaki ilişkinin dağılımları (01 Mart-30 Ekim 2007).

şikayet	<i>H.pylori</i> IgG (+) %	<i>H.Pylori</i> IgG(-) %
Bulantı şikayeti		
Yok	28,0	38,7
Var*	72,0	61,3
sabah	40,7	65,4
herzaman	59,3	34,6
Toplam sayı	126	54
Kusma şikayeti		
Yok	23,6	31,2
Var**	76,4	68,8
1-3 kez	34,6	41,6
3'den fazla	65,4	58,4
Toplam sayı	126	54

* $\chi^2= 1,34$, $p=0,184$; $\chi^2= 0,08$, $p=0,306$

** $\chi^2= 1,04$, $p=0,13$; $\chi^2= 0,102$; $p=0,012$

Tüm gebeler kusma şikayeti açısından *H.pylori* seropozitifliği ile karşılaştırıldığında, kusma olan grupta *H.pylori* pozitifliği daha fazla oranda tespit edilmiş olsada istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($\chi^2= 1,04$, $p=0,13$; $\chi^2= 0,102$; $p=0,012$) (Tablo 5.15).

Çalışma ve kontrol grubundaki gebelerde *H.pylori* seropozitifliği ile mide yakınması şikayetleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması yapıldığında;

H.pylori IgG(+) olanlarda mide yanması, reflü, epigastrik ağrı gibi gastrointestinal şikayetler %70,6, CagA (+) olanlarda ise %73,4 bulunurken, *H.pylori* IgG(-) olanlarda %69,1, CagA (-) olanlarda ise %71,3 bulunmuştur. Sonuçta *H.pylori* seropozitifliği ile gastrointestinal semptomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır($\chi^2 0,491$, $p=0,531$) (Tablo 5.16).

Tablo 5.16 ZTB'ne başvuran araştırmaya alınan gebelerde mide yakınması şikayetlerine göre H.Pylori seropozitifliğinin dağılımı (01 Mart-30 Ekim 2007).

Şikayet	H.pylori IgG (+)		H.Pylori IgG(-)		Toplam	
	S	%	S	%	S	%
Mide yanması						
Var	89	70,6	37	69,1	126	69,8
Yok	37	29,4	17	30,9	54	30,2
Toplam Sayı	126		54		180	
Reflü						
Var	89	70,5	39	71,4	128	70,9
Yok	37	29,5	15	28,6	52	29,1
Toplam Sayı	126		54		180	
Epigastrik ağrı						
Var	91	72,3	38	70,5	129	71,4
Yok	35	27,7	16	29,5	51	28,6
Toplam Sayı	126		54		180	

HEG ve kontrol grubunda *H.pylori* IgG seropozitiflik oranlarının ailede mide yakınması şikayeti olanlarla ilişkisi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($\chi^2= 1,002$; $p=0,311$).

HEG'de ve kontrol grubunda *H.pylori* IgG seropozitiflik oranlarının ailede yaşayan kişi sayısı ile ilişkisi incelendiğinde;

Tablo 5.17 ZTB'ne başvuran HEG ve kontrol grubundaki gebelerin H.pylori IgG seropozitiflik oranlarının ailede yaşayan kişi sayısı ile karşılaştırılması (01 Mart-30 Ekim 2007).

Ailede yaşayan kişi sayısı	HEG				Kontrol				Toplam	
	H.PIgG(+)		H.PIgG(-)		H.PIgG(+)		H.PIgG(-)		S	%
	S	%	S	%	S	%	S	%		
1-4	11	19,1	3	54,1	14	21,2	17	56,9	55	30,0
$\geq 5^*$	47	80,9	11	45,9	54	78,8	13	43,1	125	70,0
Toplam sayı	58		4		68		30		180	

* $\chi^2= 0,781$, $p=0,023$

ZTB'ne başvuran HEG ve kontrol grubunun *H.pylori* IgG (+)'liğinin ailede yaşayan kişi sayısının beş kişiden fazla olduğu her iki grupta da %80'lerde olduğu görülmüştür. Ailede yaşayan kişi sayısının artması ile *H.pylori* IgG(+)'liği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($\chi^2= 0,781$, $p=0,023$) (Tablo 5.17).

Araştırmada ZTB'ne başvuran HEG ve kontrol grubunda yer alan gebelerin *H.pylori* hakkında bilgi sahibi olma durumları incelenmiştir.

Tablo 5.18. ZTB'ne başvuran HEG ve kontrol grubundaki gebeleri *H.Pylori* hakkında bilgi düzeylerinin karşılaştırılması (01 Mart 2007-30 Ekim 2007).

H.Pylori hakkında	HEG		Kontrol		Toplam
	H.Py(+) %	H.Py(-) %	H.Py(+) %	H.Py(-) %	
Bilgi sahibi	5,1	4,0	4,2	5,9	5,1
Bilgi sahibi değil*	94,9	96,0	95,8	94,1	94,9
Toplam Sayı	58	24	68	30	180

* $\chi^2= 3,89$, $p=0,420$

HEG ve kontrol grubu gebelerin *H.pylori* hakkındaki bilgi düzeyleri değerlendirildiğinde her iki grupta %95'inin bu konuda bilgisi olmadığı görülmüş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($\chi^2= 3,89$, $p=0,420$) (Tablo 5.18).

Çalışma ve kontrol grubundaki gebelerde oturduğu ev tipine göre *H.pylori* IgG pozitifliği değerlendirildiğinde ise konut geliştikçe (müstakil ev > apartman > gecekond) *H.pylori* IgG pozitifliğinin azaldığı görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,45$ (orta korelasyon), $p=0,01$)(Spearman rank correlation analizi).

Çalışma ve kontrol grubundaki gebelerde yaş, parite ve gestasyonel haftasına göre *H.pylori* IgG pozitifliği değerlendirildiğinde, *H.pylori* IgG pozitifliği ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($r=0,162$ $p=0,2616$; $r=0,13$, $p=0,324$; $r=0,079$, $p=0,549$) (Spearman rank correlation analizi).

Araştırmadaki bütün gebelerin 54'ü doğum yapmıştır. Doğumların %68,5'i normal spontan vaginal doğum, %31,5'i sezaryan ile olmuştur. Doğum ağırlığı ortalama olarak HEG grubunda 3.175 ± 696 gram ve kontrol grubunda 3.207 ± 449 gram olarak saptanmıştır. Toplamda 2 erken doğum ve 1 tanede intrauterin ölü

doğum olmuştur. Doğum yapan 54 gebeden 22'sinde H.pylori seropozitif olarak bulunmuştur.

6. TARTIŞMA

2003 yılı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) verilerine göre, ülkemizde yıllık gebelik sayısı yaklaşık 780.000'dir (TNSA 2003). HEG insidansı ise %0,3-2 olarak belirtilmektedir (31,33). Son yıllarda *H.pylori* ile HEG ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmış ancak çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. *H.pylori* enfeksiyonu dünyada en sık rastlanan enfeksiyondur. Gelişmiş ülkelerde prevalans %20-30, gelişmekte olan ülkelerde %70'dir (3). Sosyoekonomik durum, genetik özellikler, hijyen ve aile içi yaşam alışkanlıkları *H.pylori'nin* farklı nüfuslardaki dağılımını önemli ölçüde etkilemektedir.

Tartışma, araştırmaya alınan çalışma ve kontrol grubu gebelerin;

- Sosyodemografik özellikleri,
- Daha önceki gebeliklerine ve aile öykülerine ilişkin özellikleri,
- Şimdiki gebeliklerine ilişkin özellikleri,
- HEG tanısı,

ile *H.Pylori* seropozitifliğine ilişkin özellikleri, başlıkları altında yapılmıştır.

Sosyodemografik Özellikler ve *H.pylori* seropozitivitesi

Epidemiyolojik çalışmalarda *H.pylori* prevalansının yaşla ve düşük sosyoekonomik düzey ile arttığı gösterilmiştir (3). *H.pylori* prevalansı toplumdaki topluma değişik hızlarda görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde prevalans daha yüksek olarak saptanmakta ve yaşla birlikte *H.pylori* prevalansı da artmaktadır (4). Yapılan seroepidemiolojik çalışmalarda 0-9, 10-19, 20-29 yaş gruplarındaki *H.pylori* prevalansının İngiltere'de sırasıyla %5, %4 ve %19, Fransa'da %4, %16 ve %25, Cezayir'de % 45, %75 ve %85, Hindistan'da % 60, %69 ve %81 olduğu gösterilmiştir (72).

Sunulan araştırmaya alınan gebelerin, yaş gruplarına göre dağılımı, 19yaş ve altında %8,9, 20-24 yaş grubunda %50,0, 25-29 yaş grubunda %27,8, 30 yaş ve üzerinde %13,3'tür.. Yaş gruplarına göre *H.pylori* IgG (+) karşılaştırıldığında *H.pylori* prevalansı 25-29 yaş grubunda en yüksek (%81) olarak bulunmuştur. Türkiye'de 2003 yılında yapılan araştırmada 18 yaş ve üzerindeki nüfustaki C-13 nefes testi ile bulunan *H.pylori* prevalansı %82,5'tir. *H.pylori* prevalansı erkeklerde,

kadınlardan biraz daha yüksektir; erkeklerde %83,9, kadınlarda %81,4'tür. Yaş gruplarına göre *H.pylori* prevalansına bakıldığında, kadınlarda prevalansın 18-29 yaş grubunda %82,2, 30-39 yaş grubunda %86,4, 40-49 yaş grubunda %83, bulunmuş olup prevalansın 30-39 yaş grubunda en yüksek olduğu görülmüştür (99). Ülkemizde endoskopik çalışmalarda sağlıklı bireylerde *H.pylori* prevalansının %20-60 arasında olduğu bildirilmiştir (73,75,87).

Araştırmaya katılan gebelerin öğrenim düzeylerinin dağılımı, okuryazar %4,4, ilköğretim mezunu %58,8, lise ve dengi okul mezunu %32,4 ve yüksek okul-fakülte mezunu %4,4 olarak saptanmıştır. Eğitim düzeyi ile *H.pylori* IgG pozitifliği karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Türkiye'de yapılan bir araştırmada, öğrenim durumlarına göre *H.pylori* prevalansı; okuryazar olmayanlarda %82,6, ilköğretim 1.kademe mezunlarında %86, ilköğretim 2. kademe mezunlarında %85,2, lise ve üzeri okullardan mezun olanlarda %75,4 olarak bulunmuştur (99).

Kişilerin gelir durumları ve dolayısıyla sosyoekonomik koşullarının, sağlıkla ilgili konularda, özelliklede yaşam kalitesinin belirlenmesinde önemli bir belirleyici faktör olduğu bilinmektedir. 1978'deki Alma-Ata Temel Sağlık Hizmetleri Deklarasyonu'ndan bu yana sağlık, yoksulluk ve eşitsizlikler arasındaki ilişki sağlık hizmetlerinin planlanmasında önemli bir yer edinmiştir. Sağlığa eşitsizlikleri etkileyen en önemli etmenlerden biri de gelir durumunun olduğu bilinmektedir. Araştırma grubumuzdaki gebelerin gelir getiren bir işte çalışıp çalışmadığı sorulduğunda %85'inin çalışmadığı tespit edilmiştir. Çalışma ve kontrol grubu arasında çalışma durumu yönünden incelendiğinde, anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Çalışma durumuna göre *H.pylori* prevalansı; çalışmayan kadınlardaki *H.pylori* prevalansının (%81,8) çalışanlardan (%80,4) fazla olduğu görülmektedir (99). Sosyo-ekonomik durumu belirleyen göstergelerden bir diğeri de sosyal güvencedir. Türkiye'de 2006 yılında yapılan Hane Halkı İş Gücü Araştırmasında, sosyal güvenceden yoksun çalışma yüzdesi %34,2 olarak saptanmıştır (118). Sunulan araştırmadaki gebelerin; %4,5'nin sağlık güvencesinin olmadığı, %58'inin SSK, %18 Yeşil kart, %15 Bağ-Kur ve %4,5 Emekli Sandığı güvencelerinin olduğu saptanmıştır. SSK'lı vakaların çoğunlukta olması ise yakın geçmişte Türkiye'de

hastanelerin tek çatı altında toplanmış olmasına bağlı olabilir. Araştırma grubumuzdaki gebelerin %96'sının sağlık güvencesi olduğu ve *H.pylori* prevalansında çalışma ve kontrol grubu arasında fark olmadığı görülmüştür. Türkiye'de sosyal güvencelerine göre kadın ve erkeklerin *H.pylori* prevalansı incelendiğinde, en düşük prevalans özel /yabancı ülke sağlık sigortası olduğu bulunmuştur (kadınlarda %57,9 ve erkeklerde %70,6). Ardından Emekli Sandığı ve Bağ-Kur'a bağlı olanlarda *H.pylori* prevalansları gelmektedir. Emekli Sandığına bağlı olan kadınlarda *H.pylori* prevalansı %74,8 iken Bağ-Kura bağlı kadınlarda *H.pylori* prevalansı %76,4'dir. Yeşil Kartlıların ve hiç sigortası olmayanlarda görülen *H.pylori* prevalansları ise diğer sosyal güvencelere göre daha yüksektir; Yeşil Kartlı kadınların *H.pylori* prevalansı %87,4 iken hiç sigortası olmayanların %84,9'dur (99).

Kişilerin çocukluklarının geçtiği yer sağlıkla ilgili araştırmalarda diğer önemli bir değişkendir. Türkiye *H.pylori* araştırmasında 12 yaşlarına kadar en uzun süre yaşadıkları yere göre prevalansları değerlendirildiğinde, en düşük prevalans çocukluk dönemini yurt dışında geçirmiş olanlarda iken en yüksek prevalans çocukluk dönemini bucak/köyde geçirmiş olanlar arasındadır. Çocukluğunda en uzun süre yurt dışında yaşamış olan kadınlarda *H.pylori* prevalansı %66,7, bucak/köyde geçirmiş olan kadınlarda *H.pylori* prevalansı %84,4'dur (99). Sunulan araştırmada, her iki grubunda, ancak %30'unun beş yıldan fazla aynı ilde oturduğu görülmüştür. Bu doğrultuda her iki grup arasında anlamlı bir fark olmamakla birlikte sonuçlar araştırma grubunun %70 kadarının göç nedeniyle kente geldiğini düşündürmektedir. Türkiye Yerinden Olmuş Nüfus ve Göç Araştırması sonuçlarına göre 20-24 yaş grubu (erkek ve kadın) nüfusun %63,1'i hayatı boyunca en az bir kez göç etmiştir (153). Araştırma grubundaki gebelerin Ankara'ya geldikleri illere bakıldığında göç nedeninin yakın bir ilde geçim kaynağı yaratmak olduğu düşünülmektedir.

Araştırmadaki gebelerin doğum yerleri ve oturduğu yer gibi fizik ve sosyal çevre özellikleri incelendiğinde; her iki grubun da yaklaşık %60'ının ilçe/köyde doğduğu ve her iki grubun da yaklaşık yarısının kentsel yerleşim yerinde yaşadığı görülmektedir. Çalışmamızda aralarında *H.pylori* pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Türkiye *H.pylori* araştırmasında ise kırsal

bölgede yaşayan kadınlarda *H.pylori* prevalansı daha yüksek bulunmuştur (kentsel bölgedeki kadınlarda %80,1 ve kırsal bölgede yaşayan kadınlarda ise %83,9) (99).

Türkiye *H.pylori* prevalans araştırmasında hane halkı nüfusu ile *H.pylori* sıklığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, hanede 1-3 kişi yaşayanların %79,3'ünde *H.pylori* (+) iken, hanede 4-5 kişi yaşayanların %81,4'ünde ve hanede 6 ve daha fazla kişi olarak yaşayanların %87,3'ünde *H.pylori* (+) olduğu saptanmıştır (99). Sunulan çalışmada, her iki grup ailenin ailede yaşayan kişi sayısı 5'den fazladır. *H.pylori* IgG (+)'liğinin ailede yaşayan kişi sayısının beş kişiden fazla olduğu her iki grupta da %80'lerde olduğu bulunmuş olup ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sosyo-ekonomik göstergelerden birisi olan yaşanan konutun sahibi olup olmama ile *H.pylori* ilişkisi çalışmada değerlendirilmiştir. Yaşadığı konut, hane halkından birisine ait olanlardan %81,6'sında C¹³ üre nefes testi (+) iken, kira ile evlerinde oturanlardan %84,5'i ve para ödemedi/lojmanda oturanların %85,3'ünde C¹³ üre nefes testi (+) bulunmuştur(99). Çalışmada her iki grup gebenin de %60'nın apartmanda oturduğu, %90'ının kira verdiği saptanmıştır. Oturduğu ev tipi ile *H.pylori* IgG pozitifliği arasındaki ilişki karşılaştırıldığında ise konut geliştikçe (müstakil ev>apartman>gecekondu) *H.pylori* IgG pozitifliğinin azaldığı görülmüş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sosyal olarak alt gelir düzeyindekilerde *H.pylori* seropozitivitesi artmaktadır.

Daha önceki gebeliklerine ve aile öykülerine ilişkin özellikleri ve *H.pylori* seropozitivitesi

Araştırmamızda çalışma ve kontrol grubundaki gebelerde, gebelik öyküleri bakımından gravida, parite, spontan abortus, kürtaj ve ölü doğum sayıları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Bununla beraber HEG ve kontrol grubunda gravida ile *H.pylori* arasındaki ilişkinin karşılaştırılmasında gravida sayısı arttıkça pozitiflik oranında arttığı gözlenmiştir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Sunulan çalışmada, her iki grubun aile üyelerinin yaklaşık %45'inde mide yakınması şikayeti olduğu ve bunların %80'inin de gastrit/ülser tanısı aldığı

görülmüştür. Bununla birlikte ailede mide yakınması şikayeti olanlar ile *H.pylori* seropozitifliği karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Türkiye’de, 18 yaş ve üzerindeki herhangi bir kronik hastalığı olan kadınlarda *H.pylori* prevalansı %79,9 iken olmayanlarda %82’dir. Mide ağrısı yakınması olan kadınların *H.pylori* prevalansı %78,7 ve olmayan kadınlarda *H.pylori* prevalansı %82,7 olarak bulunmuştur. Mide ağrısı, midede rahatsızlık ve bulantı yakınmalarından en az birisinin olması kadınların yaklaşık yarısında (%47,2) görülmektedir. Kentsel bölgede yaşayan kadınlarda, kırsal bölgede yaşayan kadınlara göre daha fazla mide yakınması vardır (%40,5 ve %36,2) (99). Yürütülen çalışmada, çalışma ve kontrol grubundaki gebelerin daha önceki gebeliklerinde mide yakınması şikayetinin olması ile karşılaştırıldığında, bulantı/kusma ve reflü şikayetinin çalışma grubunda yaklaşık %80, kontrol grubunda ise %40 olduğu bulunmuş olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Daha önceki gebeliklerinde mide yakınması şikayetinin olması gebelik sırasında HEG şiddetini arttırabileceğini düşündürmektedir. İsrail’de Shirin ve arkadaşları termdeki 185 gebede *H.pylori* seropozitifliğini araştırmışlar ve %45,9 oranında *H.pylori* IgG pozitifliği saptamışlardır(52). Bu gebelerin bulantı, kusma, epigastrik ağrı gibi dispeptik semptomlara yönelik anamnezleri alındığında ilk trimesterde kusma şikayeti daha fazla olanlarda *H.pylori* IgG pozitifliğinin de daha fazla olduğu belirlenmiştir. HEG’li hastalarda *H.pylori* pozitifliğinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu bildiren bu yayınlara karşılık diğer araştırmacılar ise farklı sonuçlar ortaya koymuşlardır. Salimi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *H.pylori* seropozitif hiperemesisli gebeler kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman, semptomların başlangıç zamanı ve süresi açısından fark olmadığı saptanmış ve *H.pylori*’nin bu hastalarda tek başına patogeneizde rol oynayamayacağı yorumu yapılmıştır (92).

Şimdiki gebeliklerine ilişkin özellikleri ve *H.pylori* seropozitivitesi

HEG gebelerde ve kontrol grubundaki gebelerde yaş, parite, gestasyonel hafta ile *H.pylori* IgG pozitifliği arasındaki ilişki karşılaştırıldığında *H.pylori* IgG pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Sunulan araştırmada çalışma ve kontrol grubunda yer alan gebelerin gebelik dönemindeki mide yakınmaları karşılaştırıldığında çalışma grubunda %74, kontrol grubunda %69 bulunmuş olup istatistiksel olarak aralarında fark saptanmamıştır.

Çin’de yapılan bir çalışmada ise HEG tanısı konan 54 gebe değerlendirilmiş, bu gebelerdeki klinik semptomların *H.pylori* seropozitifliği ile korelasyon göstermediği belirlenmiştir (94).

HEG ve *H.pylori* seropozitivitesi

H.pylori ile enfeksiyona yüksek oranda rastlanırken hiperemesis gravidarum prevalansı bunun yanında çok düşük kalmaktadır. Ayrıca, yapılan çalışmaların bazılarında, hiperemesis gravidarumlu gebelerde *H.pylori*, kontrol gruplarına göre daha yüksek oranda saptanmışken, semptomlarla korelasyonu ortaya konamamıştır.

HEG ile *H.pylori* ilişkisini araştıran çalışmalarda, genellikle hiperemesisli gebeler ile asemptomatik gebeler arasında *H.pylori* varlığı karşılaştırılmış, HEG vakalarında istatistiksel olarak daha yüksek *H.pylori* pozitifliği yeterli görülmüştür. Sunulan çalışmada 15U/ml ve üstündeki titre pozitif kabul edilmiştir. Ancak, *H.pylori*’nin HEG patogenezinde rol oynayabileceğini söylemek için sadece bu kriter yeterli değildir. *H.pylori*’nin endoskopik ya da serolojik olarak pozitifliğinin bulantı, kusma, ketonüri derecesi gibi semptom ve bulgularla da ilişkisi olup olmadığı ortaya konmalıdır (93).

HEG ile *H.pylori* ilişkisini araştıran ilk çalışma 1998 yılında Frigo ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. 105 hiperemesisli gebe çalışmaya alınmış ve serumda *H.pylori* IgG konsantrasyonu ölçülüp asemptomatik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiperemesisli olanlarda istatistiksel olarak daha yüksek *H.pylori* seropozitifliği saptanmıştır (51). Bunun sonucunda *H.pylori*’nin HEG patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür.

Sunulan araştırmadaki *H.pylori* IgG konsantrasyonu ortalamaları, HEG'li grupta $31,57 \pm 2,879$, kontrol grubunda ise *H.pylori* IgG ortalama değeri $32,29 \pm 2,598$ olarak saptanmıştır. Her iki gruptaki ortalamalar arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir. Çalışmada HEG tanısı konan 82 hastanın 58'inde (%70,7) *H.Pylori* IgG ve Cag A pozitif olarak saptanmışken, kontrol grubundaki 98 gebenin 68'inde (%69,3) *H.Pylori* IgG ve Cag A pozitif saptanmıştır. Bu sonuca göre toplam hasta grubunun (n=180) %70,0'inde *H.Pylori* IgG seropozitif bulunmuştur. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark görülmemiştir. Benzer şekilde, 2004 yılında Cevrioğlu ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada 27 Hiperemesisli ve 97 kontrol grubunda *H.Pylori* IgG pozitiflik oranlarını sırasıyla %85,2 (23), %73,2 (71), olarak tespit edilmiş, istatistiksel olarak benzer şekilde aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (150). Ülkemizde Koçak ve arkadaşları tarafından HEG 95 gebe ve 116 asemptomatik kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada *H.pylori* seropozitifliği hiperemesisli gebelerde %91,5 olarak saptanmış, kontrol grubunda ise %44,8 olarak bulunmuştur(89). Bağış ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise endoskopik ve histopatolojik değerlendirme yapılmış, hiperemesisli 20 gebenin 19'unda (%95), asemptomatik 10 gebenin 5'inde (%50) *H.pylori* pozitif olduğu bulunmuştur (90). İnan'da yapılan bir çalışmada 54 HEG vaka ve 53 asemptomatik kontrol grubu değerlendirilmiş, hiperemesisli gebelerin HEG %81,5'inde *H.pylori* IgG pozitif olarak bulunurken, asemptomatik grupta bu oran %54,7 olarak belirlenmiş ve istatistiksel olarak aradaki fark anlamlı bulunmuştur(91). Yine İnan'da yapılan başka bir çalışmada da, HEG hastalarda serolojik olarak daha yüksek *H.pylori* IgG pozitifliği bildirilmiştir (92).

Berker ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları prospektif bir çalışmada, çalışma grubu olarak 80 HEG'li hasta ve kontrol grubu olarak da 80 asemptomatik gebe alınmış; hiperemesisli olan gebelerin 56'sında (%70,0), asemptomatik grubun 49'unda (%61,2) *H.pylori* seropozitifliği saptanmıştır(53). İki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. ABD'de yapılan bir çalışmada 53 HEG ile 153 asemptomatik gebe karşılaştırılmış; ilk grupta %36 *H.pylori* seropozitifliği saptanırken diğer grupta bu oran %29 olarak belirlenmiş ve iki grubun sonuçlarının birbirine benzer olduğu bildirilmiştir(54). ABD ve Belçika'da çok merkezli yapılan

bir çalışmada 2.trimesterdeki 229 gebede ve 118 gebe olmayan asemptomatik kontrol grubunda *H.pylori* seropozitifliği sırasıyla %52,4 ve % 46,6 olarak saptanmıştır (98) .

H.pylori pozitifliği ile HEG semptomlarını değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Ülkemizde Erdem ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hipermezisli 47 gebe ve 39 asemptomatik kontrol grubu değerlendirilmiş; *H.pylori* seropozitifliği HEG’da %85,1 olarak bulunurken diğer grupta bu oranın %64,1 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Ancak, semptomların süresi, şiddeti ve *H.pylori* IgG konsantrasyonları incelendiğinde iki grup arasında fark bulunamamış; HEG’li vakalarda *H.pylori* oranı daha yüksek olmasına rağmen *H.pylori* seropozitifliği ile semptomlar ve süresi arasında doğrudan bir ilişki saptanamamıştır(93). Sunulan çalışmada çalışma ve kontrol grubu gebelerde gastrointestinal semptomlar ile *H.pylori* arasındaki ilişki tek tek irdelendiğinde; bulantısı olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında bulantısı olan gruptaki *H.pylori* IgG(+) yüzdesi (%72,0), *H.pylori* IgG(-) yüzdesinden (%61,3) daha fazla olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Tüm gebeler kusma şikayeti açısından *H.pylori* seropozitifliği ile karşılaştırıldığında yine yüzde olarak kusma olan grupta *H.pylori* seropozitifliği daha fazla oranda tespit edilmiş olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tanrıverdi ve arkadaşları; gebelikteki gastrointestinal semptomların varlığı ve şiddeti ile *H.pylori* seropozitifliği arasında bir ilişki bulamamışlardır(151). Araştırmamızda çalışma ve kontrol grubu gebelerde mide yanması, reflü, epigastrik ağrı gibi diğer gastrointestinal semptomlar ile *H.pylori* seropozitifliği karşılaştırıldığında *H.pylori* Ig G(+) olanlarda gastrointestinal şikayetler %70,6, Cag A (+) olanlarda %73,4 bulunurken *H.pylori* Ig G (-) olanlarda %69,1, Cag A (-) olanlarda ise %71,3 bulunmuştur. Sonuçta *H.pylori* seropozitifliği ile gastrointestinal semptomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Wuc-Y ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da gebelerdeki klinik semptomların *H.pylori* seropozitifliği ile korelasyon göstermediği belirlenmiştir (94).

H.pylori seropozitif HEG’li gebelerde eradikasyon tedavisi olmaksızın semptomların süresi ve sayısında azalma olduğu görülmektedir. Yürütülen çalışmada gebelere *H.pylori* ile ilgili herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. *H.pylori* seropozitif HEG’li gebelerde *H.pylori* eradikasyon tedavisinin semptomlar üzerinde olumlu

etkisinin olduğunu öne süren sadece vaka takdimi şeklinde iki yayın mevcuttur. El Younis ve arkadaşları *H.pylori* seropozitif oldukları sonradan tespit edilen iki HEG vakasında oral eritromisinle semptomlarının kaybolduğunu bildirmişlerdir(95). Sekiz ve oniki haftalık iki gebe HEG sebebi ile hastaneye yatırıldıktan sonra diş apsesi ve üst solunum yolu enfeksiyonu tanıları ile oral eritromisin tedavisi almışlar, iki vakada da bulantı- kusmanın gerilemesi üzerine *H.pylori* enfeksiyonu olabileceği düşünülerek, yapılan incelemede *H.pylori* seropozitif oldukları saptanmıştır. Başka bir sebeple verilen eritromisinin *H.pylori*'yi eradike etmiş olabileceği ve semptomların bu yüzden ya da eritromisinin mide motilitesini arttırıcı etkisinden dolayı gerilemiş olabileceği öne sürülmüştür. Ancak, *H.pylori* eradikasyon tedavisinde gastrik mukoza ve kriptlerdeki düşük pH sebebi ile makrolidler tek başlarına etkili değildirler, proton pompası inhibitörleri ile kombine edilmeleri gerekir (96,97). Bunun yanında, 5 günlük tedavi süresi standart tedavi süresi olan 14 günden çok kısadır. Dolayısıyla *H.pylori* eradikasyonu ihtimali çok düşüktür. Jacoby ve arkadaşları tarafından bildirilen 3 vakada konservatif tedavi yöntemleri ile semptomları azalmayan 8, 9 ve 13 haftalık 3 gebede *H.pylori* seropozitifliği saptanmış, 14 gün süre ile standart *H.pylori* eradikasyon tedavisi uygulanmıştır. Her üç gebede de dispeptik semptomların tamamen ortadan kalktığı bildirilmiştir (98). Ancak, tedavi sonrası *H.pylori* eradikasyonunun gerçekleşip gerçekleşmediği araştırılmamıştır.

Son olarak 2007 yılında Kanada'da yapılan bir çalışmada 1966 ile 2007 ocak ayına kadar literatürdeki HEG ile *H.pylori* ilişkisi sistematik gözden geçirilmiş ve 169 yayının, 22 tanesi incelenmiştir. Bunlardan 14 vaka-kontrol çalışmasının 10 tanesinde HEG ile *H.pylori* arasında belirgin ilişki bulunmuştur. 1,732 gebe, %95 güven aralığında OR 0.55-109.33 arasında değişkenlik göstermektedir. Çeşitli alt gruplara uygulanan değişkenlik testlerinin ,bütün gruplar için %75'in üzerinde değerler göstermesi önemlidir. Ancak çalışmalar arasındaki önemli heterojenite, çalışma sınırlamalarını belirginleştirmektedir (154).

Literatürde konu ile ilgili çalışmalar arasında bazı farkların olması, çelişkili sonuçların çıkması; bakterinin serotipinin, seçilen hasta bölgesinin özelliğinin, hasta

sayılarının yetersizliğinin, bireysel immün cevabın farklı olmasının neden olabileceğini düşündürmektedir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yürütülen araştırmanın amacı 6-16 hafta gebeliği olan HEG'li gebelerdeki *H.pylori* prevalansını ve ilişkili olabilecek faktörleri saptamaktır. Araştırmada hane halkı, kişilerin sosyo-demografik özellikleri, mide yakınmaları, dispepsinin şiddeti ve olası risk faktörleri ile ilgili olarak gebelik süreleri ve yaşları eşleştirilerek, HEG ve kontrol grubu gebelerden ayrıntılı bilgi toplanmış ve serolojik olarak *H.pylori* (+)'liği test edilmiştir.

HEG olan 82 ve HEG olmayan 98 gebenin sosyodemografik özellikleri, yaşam yeri ve yaşam tarzına ilişkin özellikleri, daha önceki gebelik ve aile öyküsüne ilişkin özellikler, şimdiki gebeliğine ilişkin özellikler ve *H.pylori* seropozitivitesine ilişkin bilgiler ilişkilendirilerek değerlendirilmiş ve sonuçlar karşılaştırılmıştır.

- ZTB'nde araştırmaya katılan çalışma ve kontrol grubu gebeler araştırmanın başında gebelik süreleri ve yaşları yönünden eşleştirilmiş olup, yaş ortalaması sırasıyla 25,45±4,02 ve 26,70±4,48 olarak bulunmuştur.

- Bu çalışmada vaka ve kontrol grubundaki gebelerin; öğrenim durumu, doğum yerinin özelliği, çalışma durumları, sağlık güvencelerinin olması, ailede yaşayan kişi sayısı, evlilik süreleri, halen yaşadıkları yerleşim yerinin özelliği, ev tipi ve daha önceki obstetrik öyküleri yönünden aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 5.1, Tablo 5.2, Tablo 5.3, Tablo 5.4, Tablo 5.5).

- Önceki gebeliklerde gastrointestinal yakınmaların olması, HEG'li grupta kontrol grubuna göre daha fazladır ve aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (Tablo5.6).

- GİS yakınması ile sağlık kuruluşuna başvuru her iki grupta da yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($\chi^2= 1,070$, $p=0,12$) (Tablo 5.7).

- Şimdiki gebelikte mevcut mide yakınmaları ise çalışma ve kontrol gruplarında benzer olarak bulunmuştur ($\chi^2=1,20$, $p=0,106$) (Tablo 5.10).

- Çalışmanın önemli bir bulgusu *H.pylori* seropozitifliğinin her iki grupta da %70'ler civarında olup arada istatistiksel anlamlı fark saptanmamasıdır ($\chi^2= 208$, $p=0,613$) (Tablo 5.11). Diğer taraftan testin pozitif dediği vakaların %46,3'ü gerçek hasta olup (pozitif prediktif değer), sağlamların ise %55,5'i gerçekten sağlamdır (negatif prediktif değer). Bu değerler oldukça düşüktür ve karar vermek için yeterli değildir.

- Çalışmada *H.pylori* seropozitifliği HEG ve kontrol grubunda incelendiğinde; yaş, gravida, bulantı, kusma, mide yanması, reflü ve epigastrik ağrı yönünden her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 5.13, Tablo 5.14, Tablo 5.15, Tablo 5.16).

- Ailede yaşayan kişi sayısı HEG ve kontrol grupları arasında benzer bulunmasına karşılık, *H.pylori* seropozitifliği hem çalışma hemde kontrol gruplarında, eğer ailedeki kişi sayısı 5'in üzerinde ise istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde artmaktadır ($\chi^2= 0,781$, $p=0,023$) (Tablo 5.17).

- Hem çalışma hemde kontrol gruplarında *H.pylori* hakkında bilgi sahibi olunması çok düşük olup aradaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur. ($\chi^2= 3,89$, $p=0,420$) (Tablo 5.18).

- Hem çalışma hem de kontrol gruplarında oturulan konut tipi geliştikçe *H.pylori* seropozitifliği azalmakta olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,45$ (orta korelasyon), $p=0,01$).

Çalışmada saptanan bu sonuçlar ışığında;

H.pylori seropozitifliği ile HEG arasında ilişki saptanamıştır. HEG vakalarının etyolojisi yönünden farklı araştırmalar sürdürülmelidir.

Önceki gebeliklerde GİS yakınma mevcudiyeti bu gebeliğin erken döneminde saptanarak HEG gelişebileceği yönünden sağlık personelinin dikkatli olması yanında gebede uyarılmalıdır. Önceki gebeliğinde GİS yakınması ve HEG olan gebeler riskli grup gibi kabul edilerek bir sonraki gebeliklerinden önce *H.pylori* taramasının yapılması ve pozitif çıkanlara gebelikten önce tedavinin verilmesi, hem gebelikteki

şikayetlerinin azalmasında hemde risk faktörü taşıyan bu grubun ailesinin taranarak tedavisi ile *H. pylori* eliminasyonu açısından önerilebilir.

Ailede yaşayan kişi sayısının beşten fazla olması *H.pylori* seropozitifliği ihtimali yönünden dikkate alınmalı ve bu grup riskli kabul edilerek gerekli tanı ve tedavi olanakları yaratılmalıdır.

Çalışma ve kontrol grubunda oturan konut tipi geliştikçe *H.pylori* IgG pozitifliğinin azalması, ailenin kalabalık olması durumunda da artması, *H.pylori* seropozitifliği ile sosyo ekonomik faktörler arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı araştırmalarla incelenmesinin uygun olacağını düşündürmektedir.

Bu tür çalışma sonuçları olabildiğince ilgili hizmet grubuna duyurulmalıdır.

Biz bu çalışmaya başladığımızda Türkiye'deki gerçek prevalansı bilmediğimizden örnek büyüklüğünü hesaplama sorunumuz yoktu. Finansal açıdan zor olduğu için maksimum örnek büyüklüğüne gittik. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda seropozitifliği %69 bulduk.1.5'luk OR göstermesi için gerekli örneklem büyüklüğü 513 vaka ve kontrol olmalıdır. En az 2.5 OR için bile 123 vaka ve kontrol ile çalışılması lazımdır. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda Türkiye prevalansı %80 bulunduğuna göre OR 1.5'a göre 716 vaka ve kontrol ile çalışmaya gidilmesi uygun olacaktır. Multicenter finansal destek ile benzer protokol çalışmalarıyla bu sayıya ulaşabilecek metaanalizin daha uygun olacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmalarla elde edilecek bulguların nihai olarak, bu alanda hizmet veren tüm sağlık çalışanları ile birlikte yeni yaklaşımlar geliştirilmesine yardımcı olabileceği beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akın A, Sevcen F, "Türkiye'de Kadın Sağlığı Düzeyi ve Aile Planlaması Uygulamalarının Durumu " Türkiye Klinikleri, Cerrahi Bilimleri, Jinekoloji Obstetrik, ,Vol:2, No:13 pp.1-14, 2006.
2. Akın A, Bahar Özvarış Ş. "Kadın Sağlığı, Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması" Halk Sağlığı Temel Bilgiler içinde (Ed.Ç.Güler, L.Akın), Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara 2006, s. 188-314.
3. State of World Population 2005 and 2006, United Nations Population Fund Publication, New York 2005 and 2006.
4. Talaro K, Foundations in Microbiology, 6th ed. Mc Graw Hill 2006.
5. Emelianova S, Mazotta P, Einarson A. Prevalence and severity of NVP and effect of vitamin supplementation . Clin Invest Med 1999;22:106-10.
6. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. . A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. Br J Gen Pract 1993;43:245-8.
7. O'Brien B, Zhou Q. Variables related to nausea and vomiting during pregnancy. Birth 1995;22:93-100.
8. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. Obstet Gynecol 1985;66:612-6.
9. Brandes JM. First trimester nausea and vomiting as related to outcome of pregnancy. Obstet Gynecol 1967;30:427-31.
10. Jarnfelt_Samsioe A, Samsioe G, Velinder G. Nausea and vomiting of pregnancy: a contribution to its epidemiology. Gynecol Obstet Invest 1983;16:221-9.
11. 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;182:931-7.
12. Semmens JP. Female sexuality and life situations: an etiologic psycho-socio-sexual profile of weight gain and nausea and vomiting of pregnancy. Obstet Gynecol 1971;38:555-63.
13. Fairweather DVI. Nausea and vomiting in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1968;102:135-75.

14. Depue RH, Bernstein L, Ross RK. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome and other maternal factors: Sero-epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1137-41.
15. North RA, Whitehead R, Larkins RG. Stimulation by human chorionic gonadotropin of prostoglandin synthesis by early human placental tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:60-70.
16. Broussard Crystal N, Richter Joel E. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterology Clinics of North America* 1998;27(1):123-151.
17. Van Thiel DH, Gavalier JS, Stremple. Lower esophageal pressure in women using sequential oral contraceptives. *Gastroenterology* 1976;71:232.
18. Schulze K, Christensen J. Lower sphincter of the oposum esopahagus in pseudopregnancy. *Gastroenterology* 1977 73;1082.
19. Mathias JR, Clench MH. Relationship of reproductive hormones and neuromuscular disease of gastrointestinal tract. *Dig Dis* 1998;16:3-13.
20. Schade RR, Pelekanos MJ, Tauxe VN. Gastric emptying during pregnancy *Gastroenterology* 1984;86: A1234.
21. Davison JS, Davison MC, Hay DM. Gastric emptying in late pregnancy and labor. *J Obstet gynaecol Br Commonw* 1970;77:37.
22. Macfie AG, Magides AD, Richmond MN. Gastric emptying in pregnancy. *Br J Anaesth* 1991;67:54.
23. Koch KL, Stern RM, Vasey M. Gastric disrhythmias and nausea of pregnancy. *Dig Dis Sci* 1990;35:961.
24. Riezzo G, Pezzola F, Darconza G. Gastric myoelectrical activity in the first trimester of pregnancy. Acutaneous electrogastrographic study. *Am J Gastroenterol* 1992;87:702.
25. Atanackovic G, Wolpin J, Koren G. Determinants of the need for hospital care among women with NVP. *Clin invest Med* 2001;24:90-3.
26. Green PHR, Stavropolos SN, Panagi SN. Characteristics of adult celiac disease in the United States: *Am J Gastroenterol* 2001;96:126-31.
27. Wolkind S, Zajicek E. Psycho-social correlation of nausea and vomiting of pregnancy. *J Psychosom Res* 1978;22:1.

28. Iatrakis GM, Sakellaopoulos GG, kourkoubas AH: Vomiting and nausea in the first twelve weeks of pregnancy. *Psychother Psychosom* 1988;49:22.
29. Koch L.K, Frissora C.L. Nausea and vomiting during pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am* 2003;32:201-234.
30. Hasler WL, Saudah HC, Dulai G. Mediation of hyperglycemia-evoked gastricslow-wave dysrhythmias by endogenous prostoglandins. *Gastroenterol* 1995;108:727-36.
31. Abell TL, Riely CA. Hyperemesis gravidarum.*Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:835.
32. Fairweather DV. Nausea and vomitng in pregnancy. *Am J obstet Gynecol* 1968;102:135.
33. Hod M, Orvieto R, Kaplan B. Hyperemesis gravidarum: A Review. *J Reprod Med*1994;39:605.
34. Kalen B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. *Eur JObstet Gynecol reprod Biol* 1987;26:291.
35. Depue RH, Bernstein L, Ross RK. Hyperemesis gravidarum in relatin to estradiol levels,pregnancy outcome and other maternal factors: Sero-epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1137-41.
36. Jarnfelt—Samsioe A, Samsioe G, Velinder G. Nausea and vomiting in pregnancy. A contribution to its epidemiology . *Gynecol Obstet INVEST* 1983;16:221.
37. Kauppila A, Ylikorkola O, Jarvinen PA. The function of the anterior pituitary-adrenal cortex axis in hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet Gynaecol* 1976 83;:11.
38. Koussen M: Treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am Fam Physician* 1993;48:1279.
39. Schoeneck FJ. Gonadotropine hormone concentrations in hyperemesis gravidarum. *Am JObstet Gynecol* 1943;43:308.
40. Bober SA, McGill AC, Tunbridge WMG. Thyroid function in hyperemesis gravidarum.*Acta Endocrinol* 1986;111:404.
41. Bouillion R, Naesens M, van Assche FA. Thyroid function in hyperemesis gravidarum.*Am J Obstet Gynecol* 1982;143:922.

42. Mori M, Amino N, Tanaki H. Morning sickness and thyroid function in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;72:355.
43. Rodien P, Bremont C, Sanson M-LR. Familial Gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N England JMed* 1998;339:1823-6.
44. Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid* 1999;9:653-7.
45. Leylek OA, Tayaksi M, Ercelsan T. Immunologic and biochemical factors in hyperemesis gravidarum with or without hyperthroxinemia. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:229-34.
46. Morali Ga, Braverman DZ: Abnormal liver enzymes and ketonuria in hyperemesis gravidarum. A retrospective review of 80 patients. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:303.
47. Adams R, Gordon J, Combes B. Hyperemesis gravidarum. Evidence of hepatic dysfunction. *Obstet Gynecol* 1968;31:569.
48. Wallstedt A, Riely CA, Shaver D. Prevalence and Characteristics of liver dysfunctions in hyperemesis gravidarum. *Clin res* 1990;38:970.
49. Jarnfelt-Samsioe A, Eriksson B, Waldenstrom J. Serum bile acids, gamma-glutamyltransferase and routine liver function tests in emetic and nonemetic pregnancies. *Gynecol Obstet Invest* 1986;21:169.
50. Jarnfelt-Samsioe A, Eriksson B, Mattsson LA. Serum lipids and lipoproteins in pregnancies associated with emesis gravidarum. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:51.
51. Frigo P, Lang C, Reisenberger K. Hyperemesis gravidarum associated With *Helicobacter pylori* seropositivity. *Obstetrics and Gynecology* 1998;91(4): 615-17.
52. Shirin H, Sadan O, Shevah O. Positive serology for *Helicobacter pylori* and vomiting in the pregnancy. *Arch gynecol Obstet* 2004;270:10-14.
53. Berker B, Soylemez F, Cengiz SD. Serologic assay of *Helicobacter pylori* is it useful in hyperemesis gravidarum? *J Reprod Med* 2003;48:809-12.
54. Jacobson G F, Autry A M, Somer-Shely T. *Helicobacter pylori* seropositivity and hyperemesis gravidarum. *J repod Med* 2003;48:578-82.
55. 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.

56. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:612.
57. Medalie JH. Relationship between nausea and/or vomiting in early pregnancy and abortion. *Lancet* 1997;2:117.
58. Klebanoff MA, Mils JL. Is vomiting during pregnancy teratogenic? *Br Med J* 1986;292:724.
59. Zhang J, Cai W. Severe vomiting during pregnancy: Antenatal correlates and fetal outcomes. *Epidemiology* 1991;2:454.
60. Nelson-Piercy C. Corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:1013.
61. Leathem A. Safety and efficacy of antiemetics used to treat nausea and vomiting of pregnancy. *Clin Pharmacy* 1986;5:660.
62. Slone D, Siskind V, Monson RR. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight and intelligence quotient score. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:486.
63. Milkovich L, Van der berg BJ: An evaluation of the teratogenicity of certain anti-nauseant drugs. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:244.
64. Rumeau-Rouquette C, Goujard J, Huel G: possible teratogenic effect of phenothiazines in human beings. *Teratology* 1977;15:57.
65. Saxen I: Cleft palate and maternal diphenhydramine intake. *Lancet* 1974;1:407.
66. Mellin G, Katzenstein M: Meclizine and fetal abnormalities. *Lancet* 1993;1:222.
67. Physicians' Desk Reference, ed 51. Montvale., Medical Economics Company, 1997.
68. Kuscu NK, Koyuncu F: Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. *Postgrad Med J* 2002;78:76-79.
69. Guikontes E, Spantideas A, Diakakis J: Ondansetron and hyperemesis gravidarum. *Lancet* 1992;340:1223.
70. Tincello DG, Johnstone MJ: Treatment of hyperemesis gravidarum with 5-HT₃ antagonist ondansetron (Zofran). *Postgrad Med J* 1996;72:688.

71. Vutyavanich T, Wongtra-ngan S, Ruangsri R: Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:881.
72. A.Özden. İşte *Helicobacter pylori*, Gastrit, peptik ülser. *Türk Gastroenteroloji Derneği Yayını*. 1996.
73. V.Göral, M.Turhanoglu, H.Değertekin ve ark. Çeşitli Üst GİS Hastalıklarında *Helicobacter Pylori* Sıklığı. *Gastroenteroloji* 1993; 4 (1): 128-131.
74. A.Özden, C.Ekinci, Ş.Dumlu ve ark. Üst Gastro-İntestinal Sisteme Ait Yakınmaları olan Olgularda *Helikobakter Piloni* Prevalansı. *Gastroenteroloji*. 1992; 3 (1): 102-108.
75. M.Cindoruk, S.Akalın, Ü.B.Doğan ve ark. Dispepsisi olan ve olmayan hastalarda *Helicobacter pylori* prevalansı ve *Helicobacter pylori* tanısında kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması. *Turk J Gastroenterol* 1996; 7: 233-236.
76. O.Akın, C.Özcan, M.Aladağ ve ark. Diabetes Mellituslu Hastalarda *Helikobakter Piloni* Sıklığı. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 1995; (Suppl) Vol 6; No:3 Sayfa 166 P-288.
77. R.Vardar, E.Vardar, H.Bozdağ ve ark. Farklı renal fonksiyonlu hastalarda *Helicobacter pylori* prealansı. *Turk J Gastroenterol* 1997; 8: 331-336.
78. F.Megraud. Diagnosis and candidates for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1997; 113: S93-S98.
79. Nobel İlaç. *Helicobacter Pylori*. 1997.
80. Drahoslava Pantoflickova, Andre L. Blum, Hans R. Koelz. *Helicobacter pylori* and functional dyspepsia: a real causal link ? *Baillieres Clinical Gastroenterology*. Vol. 12 No.3 503-532 1998.
81. K.McColl, E.El-Omar, D.Gillen. Interactions between *H.pylori* infection, gastric acid secretion and anti-secretory therapy. *British Medical Bulletin* 1998; 54 (1): 121-138.
82. G.Biasco, G M Paganelli, D Vaira et al. Serum pepsinogen I and II concentrations and IgG antibody to *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients. *J Clin Pathol*. 1993; 46: 826-828.
83. J.Y.Kang, H.H.Tay, A. Wee et al. Effect of Coolidal bismuth subcitrate on symptoms and gastric histology in non-ulcer dyspepsia. A double blind placebo controlled study. *Gut* 1990; 31: 476-480.

84. Adam Harris. Current regimens for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *British Medical Bulletin* 1998;54 (No 1): 195-205.
85. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41: 8-13.
86. Adam W. Harris, J.J.Misiewicz. Eradication of *Helicobacter pylori*. *Baillieres Clinical Gastroenterology* Vol 9 No.3, September 1995.
87. N.Okçu, M.D.Onuk, T.Buran ve ark. Erzurum ili Çevresinde Nonspesifik Gastritli Olgularda *Helicobacter Pylori* Sıklığı. *Gastroenteroloji* 1994; 5 (2) 211-213.
88. Schulze K, ChristensenJ: Lower Sphincter of the opossum esophagus in pseudopregnancy. *Gastroenterology* 1977;73:1082-1085.
89. Kocak I, Akcan Y, Ustun C: *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;66(3):251-4.
90. Bagis T, Gümürdülü Y, kayaselçuk ve ark: Endoscopy in hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;79(2): 105-9.
91. Kazerooni T, Taallom M, Ghaderi AA: *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet* 2002 ;79(3):217-20.
92. Salimi-Khayati A,Sharami H, Mansour-Ghanaei F et al: *Helicobacter pylori* aeropositivity and incidence of hyperemesis gravidarum. *Med Sci Monit* 2003;9(1):CR12-5.
93. Erdem A, Arslan M, Erdem M et al. Detection of *helicobacter pylori* seropositivity in hyperemesis gravidarum and correlation with symptoms. *Am J Perinatol* 2002;19(2):87-92.
94. Wu C-Y, Tseng J-J, Chou M-M. Correlation between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal symptoms in pregnancy. *Advan Ther* 2000;17:152-8.
95. El Younis CM, Abulafia O, Sherer DM: rapid marked response of severe hyperemesis gravidarum to oral erythromycin. *Am J Perinatol* 1998;15:553-534.
96. Glupczynski Y, Brutte A: Failure of azythromycine to eradicate *Campylobacter pylori* from the stomach because of acquired resistance during treatment. *Am J Gastroenetrol* 1990;85:98-99.

97. Hardy DJ, Hanson CW, Hensey DM et al: Susceptibility of *Campylobacter pylori* to macrolides and fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:631-636.
98. Jacoby EB, Porter KB: *Helicobacter pylori* infection and persistent hyperemesis gravidarum. *Am J perinatol* 1999;16:85-88.
99. Gülersoy NA, Çallı Ş: TURHEP 2003 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı.
100. Peek R, Miller GG, Tham KT et al. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to CaG A (+) *Helicobacter pylori* strains. *Lab Invest* 1995.71:1237-1241.
101. Elitsur Y, Triest WE . Is duodenal gastric metaplasia a consequence of *H.Pylori* infection in children? *Am J Gastroenterol* vol 92 no 12 : 2216-2219; 1997.
102. Correa P, Fox C, Fontham E, Ruiz B, Lin Y, Zavala D. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma: Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. *Cancer* 66: 2569-74, 1990.
103. Blaser MJ, Kobayashi K, Clover TL, Cao P, Feurer D, Perez-Perez GI: *Helicobacter pylori* infection in Japanese patients with adenocarcinoma of the stomach. *Int J Cancer* 55: 71W-8(2), 1994.
104. Blaser MJ. *H.Pylori* and gastric diseases, science, medicine and future. *BMJ*, 316:1507-1510, 1998.
105. Rudi J, Rudy A, Maiwald M, Kuck D, Sieg A, Stremmel W. Direct determination of *Helicobacter Pylori* vac A genotypes and *cağ A* gene in gastric biopsies and relationship to gastrointestinal disease. *The Am J Gastroenterol* vol:94 no:6, 1525-1531, 1999.
106. Wadström T, Hirno S, Boren T. Biochemical aspects of *Helicobacter Pylori* colonization of the human gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 10 (suppl 1): 17-27, 1996.
107. Crabtree JE, Taylor JO, Wyatt JL, Heatley RV. Mucosal IgA recognition of *H.Pylori* 120 kDa protein, peptic ulceration and gastric pathology. *Lancet* 338:332-335, 1991.
108. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *H.Pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 22(1) :15-19, 1993.
109. Logan RPH. Adherence of *Helicobacter Pylori* *Aliment Pharmacol Ther* 10 (suppl 1):3-15, 1996.

110. Nilius M, Malfertheiner P. Helicobacter Pylori enzymes: Aliment Pharmacol Ther 10 (suppl 1) : 65-71, 1996.
111. Kansau I, Labigne A. Heat shock proteins of H.Pylon: Aliment Pharmacol Ther 10 (suppl 1) : 51-56. 1996 .
112. Pan Z. Van der Hulst RWM. Tytgat GNJ, Dankert J, Van der Ende A. Relation between Vac A subtypes, cytotoxin activity and disease in Helicobacter Pylori - infected patients from the Netherlands. The Am J Gastroenterol vol:94 no 6 ,1517-1521, 1999.
113. Atherton JC. Peek R M. Tham KT Clinical and pathologica! importance of heterogeneity in vac A, the vacuolating cytotoxin gene of Helicobacter Pylori. Gastroenterology 112:92-99, 1997.
114. Crabtree JE, Taylor JO, Wyatt JI, Heatley RV. Mucosal IgA recognition of H.Pylori 120 kDa protein, peptic ulceration and gastric pathology. Lancet 338:332-335,1991.
115. Ernst PB, Jin Y, Reyes VE, Crowe SE. The role of local immune response in the pathogenesis of peptic ulcerformation. Scand J Gastroenterol , 29 (205): 22-28, 1994.
116. Marshall BJ. Helicobacter Pylon: Ann Gastroenterol 86:116-126, 1994.
117. Chey WD, Murthy U, Toskes P, Carpenter S et al. The 13C-Urea Blood test accurately detecs H.Pylori infection: A United States, multicenter trial Am J Gastroentero! 94 (6): 1522-1525, 1999.
118. TÜİK, Hane Halkı İş gücü Araştırması 2006 Ekim Dönemi Türkiye Sonuçları,TC.Başbakanlık Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni, Sayı 6,15 Ocak 2006.
119. Osawa H, Inoue F, Yoshido Y: İverse relation of serum H.Pylori antibody titre and extent of intestinal metaplasia. J Clin Pathol 49: 112-115, 1996.
120. Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GNJ İntestinal metaplasia and H.Pylori: An endoscopic bioptic study of the gastric antrum Gut 33:16-20, 1992.
121. Correa P. Clinical implications of recent development in gastric cancer pathology and epidemiology. Semin Oncol 1985:12:2-10.
122. Wee A, Kang JY, Ten M H.Pylori and gastric cancer: correlation with gastritis, İntestinal metaplasia and tümör histology. Gut 33:1029-1032, 1992.

123. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J. et al: Helicobacter pylori in intestinal and diffuse type gastric adenocarcinoma. J Natl Cancer Inst 83: 640, 1991.
124. Fox JG, Correa P, Taylor NS, et al. Campylobacter pylori-associated gastritis and immune response in a population at increased risk of gastric Carcinoma- Ani J Gastroenterol. 84: 775, 1989.
125. Nomura A, Stemmeman GN, Chyou P, et al. H.Pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. N Engl J Med 325:1332-1336, 1991.
126. Blaser MJ. H.Pylon and gastric diseases, science. medicine and future. BMJ, 316:1507-1510, 1998.
127. Levi S, Beardshail K, Haddad G, Playford R, Ghosh P, Çalam J: C.Pylori and duodenal ulcers : The Gastrin link. Lancet 1:1167-1168, 1989.
128. Ruiz B, Correa P, Fonham ETH, Ramaknshnan T. Antral atrophy, Helicobacter Pylon, colonization and gastric pH. Am J Clin Pathol, 105:96-101. 1996.
129. Stemmermann G, Heffelfinger SC, Noffsinger A, et al: The molecular biology of esophageal and gastric cancer and their precursors: oncogenes, tumor suppressor genes and growth factors. Hum Pathol 25:968-81, 1994.
130. Houben GMP, Stockbrugger RW: Bacteria in etiopathogenesis of gastric cancer. A review. Scand J Gastroenterol; suppl 212:13-18, 1995.
131. Parsonnet J, Friedmann GD, Wandersteen DP, Cheng Y. H.Pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 325:1127-1131, 1992.
132. Ersoy G: Mide karsinomlarında Epstein-Barr virüs varlığının in situ hibridizasyon yöntemi ile araştırılması; p53 ve EBV ekspresyonlarının histopatolojik özelliklerle ilişkisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji ABD tezi Sayfa 24, 1999.
133. E Solcia The role of H. Pylon infection in gastric Pathology. Rev Esp Pato! vol 2, No 3: 265-266, 1999 key note lecture 4 from European Congress of Pathology Barcelona , Spain 1999.
134. Semba S, Yokozaki H, Yamamoto S et al: Microsatellite instability in Scharah GJ, Sobola GM, Sanderson M et al: Gastric juice ascorbic acid effects of disease and implication for gastric carcinogenesis. Am J Clin Nutr; 53(suppl 1): 2875-2939, 1991.

135. Fan XG, Kelleher D, Fan XJ, Xia HX, Keeling PWN: H.Pylori increases proliferation of gastric epithelial. *Gut* 38:19-22, 1996.
136. Hibi K, Mitomi H, Kotzumi W, Tanabe S, Saigenji K, Okayasu I: Enhanced cellular proliferation and p53 accumulation in gastric mucosa chronically infected with H Pylori. *Am J Clin Pathol*, 108. 26-34, 1997.
137. Whitehead R: *Gastrointestinal and esophageal pathology* 2nd. Edition , Churchill Livingstone, Edinburgh UK: 496-497, 1995.
138. Fukunaga M, Monden T, Nakanishi H, et al: Immunohistochemical study p53 in gastric carcinoma. *Am J Clin Pathol* 101:177-180, 1994.
139. Wu MS, Shun CTT Wang HP, et al: Genetic alterations in gastric cancer: Relation to histological subtypes, tumor stage and H.Pylori infection. *Gastroenterology* 112: 1457-1465, 1997.
140. Starzynska T, Markiewski M, Domagala W, et al: The clinical significance of p53 accumulation in gastric carcinoma. *Cancer* 77: 2005-2012. 1996.
141. Motojima K, Furui J, Kohara N , et al: Expression of p53 in gastric carcinoma is not independently prognostic. *Surgery* 116. 890-895, 1994.
142. Hurlimann J, Saraga EP: Expression of p53 protein in gastric carcinomas: Association with histologic subtype and prognosis. *Am J Surg Pathol* 18 (12) :1247-1253, 1994.
143. Guilford P: E-cadherin down regulation in cancer: fuel on the fire. *Mol Med Today* 5:4, 172-177, 1999.
144. Terres AM, Pajares JM, OToole D, Ahern S, Kelleher D:H. Pylori infection is associated with down regulation of E-cadherin, a molecule involved in epithelial cell adhesion and proliferation control. *J Clin Pathol* 51:5, 410-412, 1998.
145. Goodwin, T.M. : Hypertension gravidarum. *Clin Obstet Gynecol*, 41: 597-605, 1998.
146. Broussard, C. N., Richert, J. E. : Nause and vomiting of pregnancy *Gastroenterol Clin North Am*, 27: 123-51, 1998.
147. Walsh, J.W., Hasler, W.L., Nugent, C.E., Owyang, C.: Progesterone and estrogen are potential mediators of gastric slow-wave dysrhythmias in nausea of pregnancy. *Am J Physiol* 270(3pt 1):G506-14, 1996.

148. Mason,G.M.,Anthony,F.,Chau,E.:Serum chorionic gonodotropin schwangerschaftaprotein 1 (SP 1),progesterone and estradiol levels in patients with nause and vomiting in early pregnancy.Br J Obst.Gynecol,92:211-5,1985.
149. Soules,M.R.,Hughes,C.,L.,Garcia,J.A.:Nause and vomiting of pregnancy:Role of HCG.Obs.Gynecol,55:696-700,1980.
150. Cevrioglu AS, Altindis M, Yilmazer M, Fenkci IV, Ellidokuz E, Kose S. Efficient and non-invasive method for investigating Helicobacter pylori in gravida with hyperemesis gravidarum: Helicobacter pylori stool antigen test. J ObstetGynaecol,Res.,2004,Apr;30(2):136-41.
151. TanrıverdiH.A.,Üstündağ Y,Tekin IO,Dyspeptic complaints after 20 weeks of gestation are not related to H.pylori seropositivity.Med.Sci.Monit 2005 Sep;11(9):CR445-8.
152. Copright WHO,2008.All Right Reserved.
153. TGYONA, Türkiye Göç ve Yerinden Olmuş Nüfus Araştırması, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Ankara, 2006.
154. Obstet Gynecol.2007 Sep;110(3):695-703.

EKLER**EK 1****ANKET FORMU****DR. ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI VE ARAŞTIRMA
HASTANESİNDE HİPEREMEZİS GRAVİDARUMDA
HELİKOBAKTER PYLORİ SEROPOZİTİFLİĞİ
ANKET FORMU**

Anket sıra no:

Görüşme tarihi:

Bandrol no:

Ev telefon no:

Ev adresi:

Cep telefon no:

1. Adı Soyadı:

2. Doğum Tarihi (yıl olarak):

3. Doğum yeriniz neresidir?

a. İl:

b. İlçe:

c. Köy:

4. Halen oturduğunuz yerin adresini söyleyiniz.

a. İl:

b. İlçe:

c. Köy:

d. Semt:

5. Kaç yıldır burada yaşıyorsunuz?
- Doğduğumdan beri
 -yıldır burada yaşıyorum.
6. Aynı evde toplam kaç kişi yaşıyorsunuz?
7. En son hangi okulu bitirdiniz?
- Okur-yazar değil
 - Okur-yazar
 - İlkokul mezunu
 - İlköğretim mezunu
 - Ortaokul mezunu
 - Lise mezunu
 - Yüksekokul mezunu
 - Fakülte mezunu
 - Yüksek lisans ve üstü
8. Gelir getiren herhangi bir işte çalışıyor musunuz?
- Evet, evde dikiş, nakış gibi işlerden para kazanıyorum.
 - Evet, günlük işlerde çalışıyorum.
 - Evet, dışarıda maaşlı işte çalışıyorum.
 - Hayır
9. Sağlıkla ilgili harcamalarınız nereden karşılanıyor?
- Eşim/kendim devlet memuruyum.
 - SSK
 - Bağ-Kur
 - Yeşil Kart
 - Özel sigorta
 - Hayır

10. Evinizin tipi nedir?
- Apartman dairesi
 - Müstakil/tapulu
 - Gecekondu
 - Müstakil/villa
 - Diğer (açıklayınız)
11. Eviniz size mi ait?
- Kira
 - Kendimizin
 - Lojman
 - Bir akrabanın
 - Diğer (açıklayınız.....)
12. Kaç yıllık evlisiniz?.....
13. Canlı doğum sayınız nedir?.....
14. İsteyerek düşük (kürtaj) yaptırdınız mı? Kaç tane?.....
15. Düşüğünüz oldu mu? Kaç tane?.....
16. Ölü doğumunuz oldu mu? Kaç tane?.....
17. Toplam gebelik sayınız....., doğru mu?
- Evet
 - Hayır
18. Son adet tarihinizi hatırlıyor musunuz? Lütfen söyler misiniz?
.....

19. Gebelik öncesi sizde şu yakınmalar var mıydı?
- Mide yakınması
 - Gastrit
 - Ülser
 - Tiroid hastalığı
 - Kc/safra yolları şikayetleri
 - Şeker hastalığı
 - Diğer.....
20. Gebelik öncesi herhangi bir ameliyat geçirdiniz mi?
- Evet, (açıklayınız.....)
 - Hayır
21. Evde yaşayan diğer kişilerde mide şikayeti olan veya tedavi olan var mı?
- Evet
 - Hayır
22. Kimin yakınması vardı?.....
23. Bu yakınması için herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurdu mu?
- Evet
 - Hayır
24. Bu yakınması için ne tanısı aldı?.....
25. Bu gebeliği istemiş miydiniz?
- Evet
 - Hayır

26. Daha önceki gebeliklerinizde aşağıdaki yakınmalar var mıydı?
- Mide bulantısı
 - Kusma
 - Ağıza acı su gelmesi
 - Şişkinlik
27. Bu yakınmanız için herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurduğunuz mu?
- Evet
 - Hayır
28. Bu yakınmanız için hangi sağlık kuruluşuna başvurduğunuz?
- Sağlık ocağı
 - Devlet hastanesi
 - SSK hastanesi
 - Özel hekim/klinik
 - Üniversite
29. Size ne tanısı kondu?
30. Ne tedavisi aldınız?
31. Tedavi sonrası yakınmalarınız geçti mi?
- Evet
 - Hayır
32. Ultrasonografiye göre gebelik haftasını yazınız.....
33. Laboratuvar sonuçlarını yazınız
- H.pylori IgG Pozitifliği
 - Var
 - Yok

- b. H.pylori Cag A Pozitifliği
 - i. Var
 - ii. Yok
- c. TSH
- d. Hemogram
- e. Hb
- f. Htc
- g. Karaciğer fonksiyon testleri
 - i. SGOT
 - ii. SGPT

34. Gebelikle ilgili yakınmalarınız?

- a. Bulantınız varmı?
- b. Kusmanız varmı?
- c. Kaç kez kusuyorsunuz? 1-3 kez :
3'den fazla:
- d. Kilo kaybı oldumu?
- e. İdrarda aseton?
80 mg dan az:
80 mg dan fazla:

35. Sigara içiyormusunuz?

- Gebelik sırasında: Adet .../gün
- Gebelik öncesinde Adet.../gün

36. Alkol kullanıyormusunuz?

- Gebelik öncesi:
- Gebelik sırasında:

37. Gebelik sırasında mide yakınmalarınız varmı?

- a. Mide yanması
- b. Mide ekşimesi
- c. Mide suyunun yemek borusuna kaçması
- d. Ağız kokusu
- e. Karında şişlik
- f. Ağızda acı tat
- g. Gaz çıkarma

38. Gebelik sırasında takip oldunuzmu?

- a. Kaç kez?
- b. Anormal bir bulgu varmıydı?

39. Doğum bilgileri?

- a. Doğum şekliniz? NDK: ENDK: C/S:
- b. Bebek bilgileri: Cinsiyeti
 Kilosu
 Anne yanına verildimi?
 Hastanede yattımı? Neden?

40. H.Pylori hakkında bilginiz varmı?

41. (H.pylori + çıkanlar)

- a. Tedavi aldınız mı?
- b. Ailedeki diğer kişiler tetkik yaptırdı mı?
- c. Kaç kişide + çıktı, tedavi aldılar mı?

EK 2**AYDINLANMIŞ ONAM FORMU****DR.ZEKAI TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI VE ARAŞTIRMA
HASTANESİNDE HİPEREMEZİS GRAVİDARUMDA
HELİKOBAKTER PYLORİ SEROPOZİTİFLİĞİ****AYDINLANMIŞ ONAM FORMU**

Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Hiperemesis Gravidarumda H.Pylori seropozitifliği ile ilgili yapılacak çalışma konusunda Dr.Hale Aktün tarafından bilgilendirildim. Bu çalışmaya katılmaya gönüllü olarak razı oluyorum.

Adı soyadı

İmza

Tarih

EK 3
EPK FORMU



Sayı:219
Konu:Çalışma Başvurusu .

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Sağlık Eğitim Ve
Araştırma Hastanesi
Baştabipliği



24/11/2006

E.P.K. KURULU KARARIDIR

Hastanemizde Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı olarak çalışmakta olan Dr.Hale Aktün'ün "Hyperemesis Gravidarum Etiyolojisinde Helikobakter Pylori Seropozitifliği" konulu çalışma başvurusu EPK Kurulu tarafından uygun bulunmuştur.

Doç.Dr. Havva ORAL
Klinik Şefi/EPK Üyesi

Doç.Dr.Nefi Darcınan
Klinik Şefi/EPK Üyesi

Op.Dr. Ümit BİLGE
Klinik Şefi/EPK Üyesi

Op.Dr.Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU
Başhekim/EPK Başkanı

EK 4
ZAMAN ÇİZELGESİ

HEG –H.Pylori Araştırma	Zaman Çizelgesi(Aylar)2007									
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Planlama aşaması										
Literatür Taraması	-----			-----			-----			
	---			----			--			
Anket Formu hazırlanması	-----									
Gerekli İzin Alınması	-----									
Araştırma Planının Sunulması	•									
Ön Denemenin Yapılması	•									
Uygulama Aşaması										
Verilerin Toplanması	-----			-----			-----			
	---			----						
Toplanan verilerin işlenmesi						-----	-----			

Analiz Aşaması										-----
Verilerin analizi										-----
Rapor Aşaması								-----		
										-