

T1613



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

HİPEREMEZİS GRAVİDARUM VE HELİCOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONU İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Esra TAMBURACI

T 1613 /A-1

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gürkan ZORLU

“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Faydalanılabilir”

Antalya, 2004

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarında değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Sayın Doç. Dr. C. Gürkán Zorlu olmak üzere çok değerli hocalarım anabilim dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Ömür TaŐkın, Sayın Prof. Dr. Mine Üner, Sayın Prof. Dr. Bilal Trak, Sayın Doç. Dr. Tayyup ŐimŐek, Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet ŐimŐek, Sayın Yrd. Doç. Dr. İnanç Mendilciođlu, Sayın Öğr. Gör. Dr. Münire Akar, Sayın Öğr. Gör. Dr. Sinan KurŐun, tez çalışmalarında katkılarını esirgemeyen Mikrobiyoloji Anabilim dalından Prof. Dr. Meral Gültekin'e ve laboratuvar ekibine ve Halk Sağlığı Anabilim dalından Dr. Özlem Gündüz'e, asistan arkadaşlarıma, tüp bebek ekibi ve anabilim dalımız hemŐirelerine teŐekkürlerimle birlikte sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Esra Tamburacı

Antalya, 2004

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2 – 11
2.1. Gebelikte Gastrointestinal Sistem Değişiklikleri	2-6
2.2. Helicobacter Pylori'nin Mikrobiyolojisi	6-7
2.3. Epidemiyolojisi	8
2.4. Patoloji – Patogenez	8-9
2.5. Helicobacter Pylori Kolonizasyonunun Klinik Özellikleri	10
2.6. Tedavi Protokolleri	10-11
3. MATERYAL METOD	12-13
4. BULGULAR	14-15
5. TARTIŞMA	16-20
6. SONUÇ ve ÖNERİ	21-22
ÖZET	23-24
KAYNAKLAR	25-31

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

H.P.	Helicobacter Pylori
H.E.G	Hiperemezis Gravidarum

TABLolar DİZİNİ

TABLO

SAYFA

3.1.	Çalışma ve Kontrol Grubunun Özellikler	13
4.1.	Çalışma ve Kontrol Grubunda H.P. Antikoru	14
	Serolojik Değerlendirilmesi	

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğin ilk dönemlerinde yükselen gebelik hormonu ile birlikte tipik sabah bulantı ve bazen kusmaları hemen tüm gebeliklerde olmaktadır. Emezise neden olabilecek nedenler araştırılmış ve gebelik döneminde değişikliklere uğrayan pek çok hormonal durum söz konusu olmuştur.

Hiperemesis gravidarum; 7 ile 15 ci gebelik haftaları arasında daha fazla olmak üzere bulantı ve kusmaların yoğun yaşandığı durumdur. Etiyolojisi bilinmemekle birlikte, multifaktöriyel olduğu; hormonal, nörolojik, metabolik, toksik ve psikolojik faktörler içerdiği düşünülmektedir. Helicobacter pylori mikroorganizması da gastrointestinal sistemde kolonize olarak bulantı kusmaların da dahil olduğu birtakım gastrointestinal şikayetlere neden olabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı hiperemesis gravidarum ile helicobakter pylori enfeksiyonu arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır. Helicobacter pylori seropozitifliğine ülkemizde oldukça sık rastlanmaktadır.

Mikroorganizma ile kolonizasyon, basit gastrointestinal şikayetlerden, gastrik lenfomaya kadar gidebilen durumlara yol açabilmektedir. Yapılan pekçok çalışmada da Helicobacter pylori açısından seropozitif gebelerin gastrointestinal şikayetlerinin, seronegatif olanlara göre daha ağır seyrettiği farkedilmiştir.

Biz de çalışmamızda hiperemesis gravidaruma neden olabilecek diğer durumlar arasından Helicobacter pylori enfeksiyonunu inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

Gebelikte gastrointestinal yakınmalar sık görülür. Bulantı ve kusma erken gebelikte çoğunlukla olur. Kolesistit, pankreatit ve apandisit benzeri semptomlar görülebileceği gibi bazen bu hastalıkların tanısı gebeliğe bağlanan yakınmalar nedeni ile gecikebilir. Bu nedenle gebeliğin oluşturduğu fizyolojik gastrointestinal değişikliklerin iyi bilinmesi gerekir.

2.1. Gebelikte Gastrointestinal Sistem Değişiklikleri

Gebelikte salya miktarı artmamıştır. Hiperemesis gravidarumlu olgularda muhtemelen salyanın yutma gücüne bağlı aşırı salya görülmektedir. Dişetinde ödem, hiperemi ve kanamaya meyil görülebilir, muhtemel nedeni mukopolisakkarit sentezi artışı ve bağ dokusu değişiklikleridir.

Ösafagus alt sfinkter basıncı azalmıştır. Bu azalma gebelik haftası ile orantılıdır ve doğum sonrası 1-7 haftada normale döner. Sfinkter basıncı azalması progesteronun kas gevşetici etkisine bağlanmaktadır. Hem ösafagus alt sfinkter gevşemesi hem de intraabdominal basınç artması mide asiti ve safra asitlerinin ösafagus içine kaçmasına neden olur; bu durum gebelikte görülen göğüste yanma hissinin (pirozis) esas sebebidir. Ayrıca gebelikte ösafagus motilitesi de azalmıştır. Tüm bunlar reflü ösafajit sıklığının artmasına neden olurlar.

Midede hidroklorik asit sekresyonu bazen artmakla birlikte genellikle azalmıştır. Pepsin sekresyonu mide asiti sekresyonuna paraleldir. Bu sekresyonun azalması, gebelikte gastrik yakınmaların azalmasına neden olur. Gebelikte mide hem hipotoniktir hem de motilitesi azalmıştır, mide boşalma zamanı uzamıştır. Bunlar progesteronun relaksasyon oluşturucu

etkisine bağlıdır. Bu nedenlerle de anestezi sırasında mide içeriğinin aspire edilme riski artmıştır.

İnce barsakların motilitesi azalmıştır. Demir ve kalsiyum absorpsiyonu gebelik öncesine oranla artmıştır. Kolon motilitesi azalmıştır ve su absorpsiyonu artmıştır bu nedenlerle de kabızlık gebelikte en sık görülen gastrointestinal yakınmalardan biridir.

Estrojen ve progesteron bilirubin metabolizmasını ve atılımını etkiler. Kolestatik sarılık gebelikte sık görülür. Bazı gebelerde kolestaz sadece kaşıntı olarak bulgu verir. Spider anjioma, kaşıntı, alkalin fosfataz düzeyinin yükselmesi, palmar eritem gebelikte fizyolojik olarak görülebilir.

Karaciğer kan akımı ve boyutları gebelikte değişmemiştir. Fibrinojen ve taşıyıcı proteinlerin sentezi artmıştır. Serum total protein miktarı, esas olarak albümindeki azalmaya bağlı olarak azalmıştır. Globulin miktarı hafif artar, albümin globulin oranı 1'e yakındır. Bilirubin düzeyi, ALT ve AST düzeyleri değişmemiştir. Alkalin fosfataz 2-4 kat artar, nedeni plasental sentez artışıdır.

Gebelik safra kesesi boyutlarını artırır ve motilitesini azaltır. Boşalma sonrası safra kesesi hacmi normalin iki katıdır, bu değişiklikler safra taşı oluşmasını kolaylaştırır.

Gebelikte gastrointestinal anatomi ve fonksiyon belirgin olarak değişir ve kadınların %75-%90'ında gastrointestinal yollara bağlanabilecek birtakım şikayetler ortaya çıkar. Bu yakınmaların çoğu hafif veya önemsizken, bazı ciddi gastrointestinal hastalıklar ve komplikasyonlara da rastlanmaktadır. Gebeliğin fizyolojik değişimleri bu komplikasyonların semptomlarını maskeleyebilir.

Kadınların %60-%80'inde gebeliğin erken döneminde bulantı ve kusma görülebilmektedir. Bunlar fizyolojik rahatsızlık diye nitelendirilecek kadar sık görülür ve genellikle hafiftir, başka belirtilere yol açmazlar. Buna karşılık, gebe kadınların 200-300'de 1'inde erken gebelik bulantı ve

kusmaları, parenteral hidrasyon ile anormal sıvı elektrolit ve beslenme dengesini düzeltici ilaç gerektirecek kadar şiddetli olabilmektedir (1).

Gebeliğin erken dönemindeki bulantı ve kusmanın tam etyolojisi henüz bilinmemektedir. Bulantı ve kusmanın belirmesi ve kaybolması insan korionik gonadotropini (hCG) düzeylerinin yükseliş ve düşüşü ile paralellik göstermekteyse de, hCG infüzyonu semptomları yeniden oluşturamamaktadır. HCG'nin trofik özellikler olarak TSH'ya benzerlik göstermesi, hCG'nin tiroid stimulan ajan olarak rol oynamasını açıklar. Bu da mol hidatiform ve koryokarsinom gibi gestasyonel trofoblastik hastalıklarda karşılaşılan klinik hipertiroidizmi açıklar (2, 3).

Hipofiz adrenal eksenin disfonksiyonu veya denge yenilenmesinin rolünün olabileceğine dair görüşler vardır. Gebeliğin başlarındaki bulantı ve kusma, adrenal yetmezliğindeki semptomları andırmakta ve bunlar da steroidler ve ACTH ile düzeltilmektedir (4). Buna rağmen, sebep-sonuç ilişkisi kanıtları yoktur ve gebelikteki bulantı ve kusmaları steroidlerle tedavi edilmemelidir.

Bazı bulgular geçici bir hipertiroksineminin erken gebelik kusmaları ile ilgili olabileceği doğrultusundadır. Emezis ile birlikte bozulan tiroid fonksiyon testleri emezisin düzelmesi ile gebe olmayanlardaki normal sınırlara döner. Yapılan çalışmalarla triiyodotironin ve tiroksin seviyelerinin yükselirken tirotropin seviyesinin düşmesi ile hipertiroidizm gösterilmiş aynı zamanda hiperemezis semptomlarının şiddeti ile de ilişkili olduğu dikkati çekmiştir. Bununla birlikte erken gebelik haftalarında serbest tiroksin düzeyinin yükselmesi ve TSH düzeyinin düşmesi her zaman tirotoksikozis tablosunu oluşturmaz ve bu nedenle de antitiroid tedavi gerektirmeyebilir.

Normal seyreden gebeliklerde tiroid fonksiyonları epey incelenmiş, serbest tiroid hormon konsantrasyonlarında değişken sonuçlar rapor edilmiştir. Bu farklılıkların değişik laboratuvar tekniklerinden kaynaklandığı anlaşıldığından, tiroksin analogu kullanılarak geliştirilen serbest tiroksin

radioimmünoassay yöntemi rutine girmiştir. Bu test serum albümin konsantrasyonundan etkilendiği için serum albümin konsantrasyonunun azaldığı ikinci ve üçüncü trimesterlerde erken gebelik haftalarından farklı değerler elde edilmektedir. Bu sebepten tiroid fonksiyonları değerlendirilirken gebelik süresi de göz önünde bulundurulmalıdır. Shah ve arkadaşları plesantal deiodinazlar nadeni ile tiroid hormon metabolizmasında gebelik süresince ve postpartum dönemde değişiklikler olduğuna dikkat çekmişler, hatta tiroid antikoru pozitif gebelerde bu titrelerde düşme gözlendiğini bildirmişlerdir. Hiperemesis gravidarumla tiroid hormonlarında supresyonu arasında bir ilişki olabileceği sonucuna varmışlardır (5).

Mori ve arkadaşları da normal gebelerde tiroid fonksiyonu ve sabah bulantılarını araştırmışlar, serum serbest tiroksin, TSH ve hCG düzeylerinin erken gebelikte emezis semptomlarının şiddeti ile korelesyon gösterdiği, aynı zamanda semptomların düzelmesi ile her iki tiroid testinin de düzeldiği gözlenmiştir. Bununla birlikte gerçek hipertiroidizm saptanan hiperemesis gravidarumlu gebelerde antitroid tedavisine ihtiyaç duyulmuştur (6). Bu sebepten gebe kadında yükselmiş serbest tiroksin seviyesi tespit edildiğinde dikkatli bir boyun muayenesi edilmeli ve graves hastalığını ekarte etmek için antitroid mikrozomal antikor ve tiroid sitümülan antikorlarına bakılmalıdır.

Kuşçu ve arkadaşları IL-6 (interlökin 6) üzerinde çalışmışlardır. IL-6'nın trofoblastik hücrelerden B-HCG salınımında rol oynayan proinflamatuvar faktör olduğu bilinmektedir. Hiperemetik gebelerde ve asemptomatik kontrol grubunda serum IL-6, tiroid hormonları ve B-HCG bakılmış ve hiperemetik grupta daha yüksek değerler elde edilmiştir (7).

Hormonal teorilere ek olarak birçok psikolojik teori ve bağlantılar ortaya atılmıştır fakat tatmin edici sonuçlar elde edilememiştir (8).

Kallen ve arkadaşları gebelikte bulantı kusma şikayeti olan gebeleri değişik faktörler açısından incelemişler; gebeliğinden önce sigara içenlerin,

gebeliğinin erken dönemlerinde vitamin kullananların ve ev dışında farklı çalışma ortamında bulunanların bu şikayetler açısından daha düşük riske sahip olduğunu, buna karşın birden fazla paritesi olan ve maternal yaşın küçük olduğu gebelerde riskin arttığını belirtmişlerdir (9).

Helicobacter pylori gastriti bugün dünyada en yaygın görülen hastalıklardan biridir. Bunun yanında H.P nin peptik ülser, mide kanseri ve mide lenfomasından sorumlu olduğu da kanıtlanmıştır. Parsonnet ve arkadaşları daha önceden HP ile enfekte olan 109 hastanın %84'ünde gastrik karsinoma tespit edilmişlerdir (10). Ayrıca koroner kalp hastalıkları, migren, ürtiker gibi birbirinden çok farklı hastalıkların oluşumunda rol aldığına ilişkin veriler de vardır.

Enfeksiyonun fekal-oral, oral-oral yolla bulaştığı düşünülmektedir. Sağlık koşullarının kötü olduğu durumlarda, sosyoekonomik düzeyi düşük ve gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyonun prevalansı daha yüksektir.

Sandıkçı ve arkadaşları ülkemizde HP prevalansını; gastrit ve peptik ülser rahatsızlığı olup, rutin üst gastroentestinal endoskopi yapılan kişilerde araştırmışlardır. Yaşları 17 ile 86 arasındaki 287 erkek ve 213 kadın hastadan oluşan 500 kişiye yapılan endoskopik biyopsi sonucunda 429'unda (%86) HP pozitif olarak tespit etmişlerdir. Bu bulgu HP ile gastrik ve peptik ülser hastalığı arasında yakın ilgi olduğuna dikkati çekmiştir (11).

2.2. *Helicobacter Pylori*'nin Mikrobiyolojisi

Helicobacter Pylori sıklıkla *Campylobacter Pylori* olarak da bilinir ki insanda ilk kez 1982 de gastrik biyopsi spesmenlerinde izole edilmiştir (12). 1989'da *Helicobacter pylori* olarak yeniden isimlendirilmiştir (13). H.Pylori küçük, oldukça motil, kıvrık, mikroaerofilik gram negatif çomaktır; gastik ve sıklıkla duodonal veya ösafagial mukozal epiteldeki mukus tabakasında bulunur (14). Gastrik antrum ve fundusun lamina propriasında hücrel infiltrasyon yaparak kolonize olur (15). Bu özelliği

ile birçok kişide idiopatik peptik ülser hastalığına sebep olur. Son zamanlarda H.Pylorinin önemli üst gastrointestinal inflamatuvar ve neoplastik hastalıklarda da risk faktörü olduğu gösterilmiştir (16).

Campylobacter'e çok yakın benzerliğinden dolayı Campylobacter familyasına ait olduğu düşünülmele birlikte; birçok farklı genotipik ve fenotipik karakteristik özellikleri vardır (17). Yeni tanımlanan diğer Helicobacter üyeleri arasında kedi ve köpeklerde H.Felis, farelerde H.Muridarum, primatlarda H.Nemestrinae bulunmaktadır (18,19). H.Heilmannii insanlardaki gastrik spirokettir. H.Fennelliae ve H.Cinaedi diyareye sebep olan intestinal organizmalardır; hastalığın klinik seyri Campylobakter'dekine benzer (20,21).

Gastrik bakteriler içinde helicobakter ailesinden H.Pylori en önemli insan patojenidir. Diğer helicobakter üyelerinden H.Hepaticus, H.Bilis, H.Rappini kolon ve bilier traktusta kolonize olmaktadır ve bu nedenle de kronik bakteremi, X-linked hypogammaglobulinemi ve immün defisit kişilerde sellülit nedeni olmaktadır.

Helicobakterler yüksek miktarlarda üreaz üretirler ve aktiviteleri için çok önemlidir. H.Pylori; oksidaz ve katalaz pozitifliği dahil çok çeşitli biyokimyasal özelliklere sahiptir. Yüksek miktarlardaki üreaz üretimi helicobakterlerin en önemli özelliğidir. Üreaz ünitesi 61 ve 28 KD (kilodalton) alt üniteler içeren bir heksadimer yapısına sahiptir ve bu kompleksin işlenmesi için tanımlanan en az sekiz farklı gen mevcuttur. Klinik olarak izole edilenlerin hepsi üreaz pozitif olmakla birlikte laboratuvar şartlarında üreaz negatif olanlar da tespit edilebilmektedir (22)

Endonükleaz aktivitesi ve PCR ile edinilen bilgilere göre H.pylori'nin kolonize olurken birden fazla genetik zincir kullanabildiği ve bunların arasında en önemlilerinden birinin bakteriyel sekresyonlarla ilgili Cag A proteinini içeren 40 kilobazlık kromozomal alandır. Diğeri de Vac A (vacuoliting cytotoxin) lokusudur ve epitel hücrelerine etkileşimi sağlayan proteinin sentezinde rol alır (23).

2.3. Epidemiyolojisi

H.Pylori dünyanın birçok bölgesinden insanlardan izole edilmiştir. Hayvan kaynakları tanımlanmakla birlikte rezervuarda besinler ve suyun olduğu bilinmektedir. Şu an ise major rezervuarın tek olmamakla birlikte insanlar olduğu görünmektedir. Bir görüş de insandan insana transportun yeterli ve uygun temizlenmeyen endoskoplar aracılığı ile olduğudur. H.Pylori özellikle çocuklarda dışkıdan izole edilmektedir. Sağlık koşullarının yeterli olmadığı gelişmekte olan ülkelerde fekal-oral yolla bulaşım insidansı çok yüksektir (24,25). Ayrıca dental plaklardan ve tükürükten PCR yöntemi ile izole edilmesi de oral-oral transportu göstermektedir (26). Bununla birlikte seksüel geçişli hastalıkları tedavi kliniklerinde ve infertilite kliniklerinde seksüel geçişin sık olmadığı görülmüştür (27).

H.Pylori kolonizasyonunun prevalansı yaş ve coğrafik dağılımla yakından ilgilidir (28,29). Kadın ve erkekler arasındaki kolonizasyon hemen hemen eşittir. Gelişmekte olan ülkelerde 10'lu yaşlarda taşıyıcılık %70 iken 20'li yaşlarda gelişmiş ülkelere benzer olur. H.Pylori esas olarak çocukluk yıllarında kazanılıyor gibi gözükmektedir (30,31).

2.4. Patoloji - Patogenez

H.Pylori gastrik ortamda hayatta kalabilme ve çoğalabilme kapasitesine sahiptir. Gastrik atrofi gibi durumlarda ise intraluminal asidite azaldığından muhtemelen kompetisyona giren organizmalar nedeniyle kolonize olamaz. Kolonizasyonu; (mukus jel içinde kalabilmeyi sağlayan) mikroaerofilizm, (motiliteyi sağlayan) spiral şekil- flagella ve (gastrik asiditeyi tamponlamak için amonyum iyonlarını sağlayan) üreaz aktivitesi ile yapar (32). Midede kolonizasyon için en önemlileri motilite ve üreaz aktivitesidir.

H.Pylori intestinal tip değil sadece gastrik tip epitel hücrelerinde yerleşir. Etkilenmiş gastrik tip epitel hücreleri gastrik antrum ve fundustadır (33). Ayrıca ösafagus ve duodenumdaki ektopik gastrik epitelyal hücrelerde de bulunabilir. Buna karşılık midede dahi olsa intestinal epitelde kolonize olamaz (34,35).

Gastrik doku daima sellüler geçirgenliğe sahiptir. Lamina propria sıklıkla mononükleer hücrelerce (lenfositler, monositler, plazma hücreleri) zengindir, fakat bezler düzgün bir mimariye sahip değildir ve H.Pylori ile enfekte değilken daha az bir mukus tabakası vardır.

Doku tahribinin mekanizması net anlaşılamamakla birlikte, bakteriyel ve konakçı faktörlerin her ikisinin de rolü olduğu düşünülmektedir. Lezyonlar; organizmanın ekstra sellüler ürünlerinin teması ve bunlara karşı verilen cevaplar yoluyla oluşuyor gibi görünmektedir. Üreaz ve deaminazlarca üretilen amonyağın ökaryotik hücelere toksik etki yapması nedeniyle nötrofillerce indüklenen hasara sebep olduğu bilinmektedir (36).

H.Pylori zincirinin %50'si invitro olarak epitelyal hücelerde vakualizasyona sebep olan Vac A proteini içermektedir. Enfekte kişilerde bu aktiviteyi nötrale eden antikolar gösterilmiştir (37,38,39). Gastrik ülserlerde gastritlere göre Vac A üretimi daha yüksek bulunmuştur. Üreaz; etkilenmiş dokularda fagositik hücelerin aktivatörü olmaktadır. Bakteriyel lipopolisakaritler de proinflamatuvar aktivite göstermekle birlikte H.Pylori de bu azdır.

H.Pylori ile kolonize olmuş kişilerin olmayanlara göre farklı gastrik sekresyonları vardır; gastrin seviyeleri yüksektir ki bu durum organizmanın eradikasyonu ile azalır (40,41). Yükselmiş gastrin ise paryetal hüceleri artırır ki bu durum duodonal ülserli hastalarda gözlenen bir bulgudur.

2.5. Helicobacter Pylori Kolonizasyonunun Klinik Özellikleri

Akut karşılaşmada kusma, ateş, üst abdomen ağrıları ile karakterize akut üst gastrointestinal hastalık semptomları olur. Semptomlar 3-14 günde sonlanır ki bu durum besin zehirlenmesi ile karıştırılır, çoğu zaman da semptomlar sessiz kalabilir. Akut karşılaşma çoğunlukla çocuklarda olur fakat hipoklorhidri 1 yıla kadar devam edebilir (42,43,44).

İn vitro olarak H.Pylori bizmut tuzları, amoksisilin, makrolidler, nitrofuranlar, tetrasiklinler ve aminoglikozidlerden oluşan antimikrobiyal ajanlara duyarlı olmakla birlikte; gelişen primer ve sekonder rezistanstan dolayı in vivo olarak aynı durum geçerli değildir. Metronidazol ve tinidazol gibi imidazollere karşı gelişen primer rezistans %20-%40 kadardır. Bu durum özellikle jinekolojik enfeksiyonlar nedeni ile tedavi alan kadınlar ve parazitik enfeksiyonlar nedeni ile tedavi alan kişilerde sıktır. Makrolidlere karşı primer direnç daha seyrek olmakla birlikte gittikçe artış göstermektedir.

2.6. Tedavi Protokolleri

Medikal tedavide birtakım sıkıntılarla karşılaşmıştır. Öncelikle birçok vakada tek ajanla eradikasyon sağlanamamış, bu nedenle de kombinasyon terapi geçerli kabul edilmiştir. İkinci olarak; in vitro olarak etkili olan ajanlar kombine kullanıldıkları halde in vivo olarak etkisiz olmuşlardır (Eritromisin gibi) Bu durumun, kullanılan birçok antibiyotiğin in vitro ortamda asidik ph da etki gösterirken in vivo ortamdaki aktivitelerinin kaybı nedeni ile olabileceği düşünülmüştür. Üçüncü olarak; tedavi için kullanılan esas ajanlara karşı sekonder direnç gelişimi ile karşılaşmıştır. Örneğin kinolonlara karşı gelişen sekonder direnç o kadar sıktır ki bu kullanımlarını sınırlar. Aynı şekilde makrolidlere ve rifampine karşı direnç geliştiği bilinmektedir, bunun yanında bizmut tuzlarına ve tetrasiklinlere karşı direnç bildirilmemiştir. Dördüncü olarak da tedavinin

geçici bir supresyonla sonuçlanmayıp, organizmanın gerçekten eradike edildiğinin kanıtlanması gerekir. Kontroller; biyopsi yöntemi veya nefes testi ile tedavi bitiminden bir ay, seroloji ile altı ay sonra yapılmalıdır.

Bizmut tuzları ile iki antibiyotiğin kombinasyonu tercih edilmektedir. Bizmut tuzlarının özellikle bakterinin yavaş gelişimi üzerine etkili olduğu gözlenmiştir (45). Bizmut tuzları, metronidazol ve amoksisilin ile yapılan üçlü kombinasyon ile eradikasyon %60- %90 azalmıştır. Tetrasiklinler de amoksisilin yerine kullanılabilir. Günde 4 kez oral olarak 1-2 tablet bizmut subsalisilat, 4 kez 500 mg tetrasiklin, 3 kez 250 mg metranidazol 14 gün süre ile kullanıldığı tedavi protokolü önerilmektedir. Duedonal ülserli hastalarda bir yıl sonundaki rekürrensleri önlemek için üçlü tedavinin yanında antiasit ilaçlar 4-6 hafta kadar kullanılmalıdır (46). Tedavide yer alabilen diğer ilaçlar omeprazol ve lansoprazol gibi proton pompa inhibitörleridir.

3. MATERYAL METOD

Nisan 2001 ve Temmuz 2003 tarihleri arasında obstetri kliniğimize başvuran gebelerden 50 hiperemezis gravidarumlu hasta ve 250 asemptomatik hasta prospektif olarak çalışmaya alındı.

Çalışma ve kontrol grubunda gestasyonel yaş, son adet tarihine göre ve real-time ultrasonografik ölçümlerle doğrulanarak 7-15'inci haftalar arası olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan tüm gebelerin yaşları 17-35 arasındaydı. Gebe muayene ünitesinde tüm hastalara gebe takip formları hazırlandı. Gravida ve parite durumları kaydedildi. Rutin biyokimya tahlilleri, kan grubu tayini, hemogram, tam idrar tahlilleri yapıldı. Guatr öyküsü de sorgulanarak, ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Son adet tarihleri kaydedilerek gebelik haftaları hesaplandı ve ilk tremester ultrasonografi yapılarak teyit edildi.

Hiperemezis gravidarum; şiddetli sabah bulantı kusmaları, (günde birden fazla kez olmak şartı ile) idrar tahlilinde en az +1 keton bulunması ve gebeliğin başlangıcından itibaren 3 kg'dan fazla kilo kaybı şeklinde tanımlandı.

Hiperemezis nedeni ile başvuran hastalardan hiperemeze neden olabilecek diğer faktörlerden de etkilenebilecek olanlar (tiroid hastalıkları, gastrointestinal hastalıklar, hepatitler, diğer enfeksiyon nedenleri, trofoblastik hastalık, çeşitli maternal hastalıklar ve psikojenik faktörler) çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma grubundaki 50 semptomatik gebe klinik semptomların başlangıcından itibaren kliniğimize başvurmuşlardı. Hemen hepsi aşırı bulantı kusması olan, oral alımı kesinlikle tolere edemedikleri ve aşırı derecede halsiz göründükleri için çoğu hospitalize edilerek takip

edilmişlerdir. Bu hastaların hemen hepsinde gebeliklerinin başlangıcından tanı aldıkları zamana kadar %15-20 oranında kilo kayıpları mevcuttu. Gestasyon haftaları 7-15 arasında değişmekte ve çoğu (%82'si) primigravid idi. Kontrol grubu ise kliniğimize başvuran asemptomatik gebelerden; yaşları ve gestasyonel haftaları çalışma grubundakilere benzer olarak seçildi.

Tablo 3.1. Çalışma ve kontrol grubunun özellikleri.

Özellikler	Hiperemezis n:50	Kontrol grubu n:250	P değeri
Yaş(ort+SD)(aralık)	23±7.6 (17-35)	25±8.7(17-35)	P>0.05
Multigravida (n)	9 (n) % 18	110 (n) % 44	P>0.05
Primigravida (n)	41 (n) % 82	140 (n) % 56	P>0.05
Gestasyon haftası (ort+SD)(aralık)	9±1.4 (7-15)	10±1.5 (7-15)	P>0.05

Çalışma ve kontrol grubu klinik özellikleri açısından benzer bulunmuştur (P>0.05).

Tüm hastaların gebe kliniğimize ilk başvurularında alınan venöz kan örneklerinde *Helicobacter pylori* antikorları çalışıldı. Mikrobiyoloji laboratuvarımızda *H.Pylori* antikorunu serum, plazma, ve tam kan örneklerinde hızlı tespit eden, bir immünokromatografik test olan Genelabs Diagnostics Assure *H.Pylori* Rapid Test kullanıldı. (Genelabs Diagnostics S.A., Switzerland) Sonuçlar antikor pozitif, negatif ve grayzone olarak elde edildi. Grayzone olanlar 2-4'üncü haftalarda tekrar değerlendirildi.

Sonuçlar ki kare ve student's testine göre istatistiksel olarak analiz edildi. P<0.001 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hiperemezis semptomları ile başvuran hasta grubunda H.Pylori enfeksiyonu prevalansı %82 (50 hastanın 41'inde) iken aseptomatik olan kontrol grubunda %44 (250 hastanın 110' unda) olarak saptandı.

Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol grubunda HP antikoru serolojik değerlendirilmesi

	HP(+)	HP(-)	Toplam
HEG	41	9	50
Kontrol	110	140	250
Toplam	161	149	300

Her iki grup arasında HP(+) liği açısından görülen farklılık anlamlı olarak bulunmuştur. (ki kare testi $P<0.001$)

Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında yaş, gestasyonel hafta, gravite-parite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (tablo 1).

Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların gebelik süresince izleminde preterm doğum riski, intrauterin gelişme geriliği, düşük tehditi ve perinatal ölüm gibi komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yoktu.

Hiperemezis gravidarum nedeni ile hospitalize edilen hastaların hastanede kalış süreleri 7-10 gün arasında idi. Doğum sonrası herhangi bir fetal malformasyon izlenmedi.

Sonuç olarak; Helicobacter pylori ile enfeksiyonun gebelik dönemindeki bulantı kusmalarda rolü olduğunu özellikle de HP seropozitif

olan kadınların gebeliklerinde bu şikayetlerin daha şiddetli seyredebilmektedir.

Helicobacter pylori enfeksiyonunun ilk trimesterdeki gebelerin hepsinde hiperemezis semptomlarını oluşturmamaktadır.

Helicobacter pylori enfeksiyonunun neden olabildiği hiperemezis gravidarum, başta endokrin problemler olmak üzere birçok başka faktörlerden de kaynaklanabilmektedir.

Helicobacter pylori ile enfeksiyon gebelik seyri boyunca ve doğum sonrasında herhangi bir komplikasyona neden olmamaktadır.

5. TARTIŞMA

Gastrik mukozada akut veya kronik enflamasyonda H.Pylori enfeksiyonunun etyolojik bir rol oynadığı kanıtlanmıştır (47). Bizim çalışmamızda da H.Pylori enfeksiyonu ile hiperemesis gravidarum arasında yakın ilişki olduğu ortaya çıkmıştır.

Gebeliğin erken dönemlerinde steroid hormonların etkisi ile gebeliğin erken dönemlerinde intrasellüler ve ekstrasellüler sıvının yer değiştirmesi sonucu oluşan dehidratasyon ve sıvı retansiyonu artışı, gastrointestinal sistemde asiditenin artmasına ve PH değişimine yol açar. PH değişikliklerinin etkisi ile bazı latent H.Pylori tiplerinin neden olduğu enfeksiyon indüklenir (48). Hiperemesis gravidarum nedeni ile hospitalize edilen hastaların destek tedavilerinde rutin olarak uygulanan ancak tam düzelme sağlamayan sıvı replasmanı, intravenöz B6 vitaminleri, metoklopramid ve yatak istirahati de bu hipotezi destekler klinik özelliklerdendir.

Ginger kökleri; dispepsi, bulantı, hiperemesis gravidarum gibi gastrointestinal şikayetler için kullanılmaktadır. Gingerin anti HP etkileri invitro olarak test edilmiş, özellikle Cag A pozitif zincirli HP lerde kemopreventif özellik gösterdiği tespit edilmiştir (49).

Başka bir çalışmada da kortikosteroidlerin kullanımı araştırılmış. Çalışma grubuna iv metilprednizolon ve oral prednizon verilirken hem kontrol hem çalışma grubuna prometazin ve metoklopropamid verilmiş ve hiperemesis nedeni ile rehospitalizasyon karşılaştırılmış. Kortikosteroid kullanımının rehospitalizasyonu azaltmadığı sonucuna varılmış (50).

Biz serumda H.Pylori enfeksiyonunu tespit eden %90'nun üzerinde güvenilir sonuç veren, hızlı ve basit bir test kullandık. Bununla birlikte aktif enfeksiyonun tespiti için kullanılan diğer testler; rapid-ürease testi, üre-breath test, kültür ve histolojidir. Altın standart ise endoskopik biyopsidir. Biz özellikle gebe kadınlarda tolere edilmesi zor ve pahalı bir yöntem olduğu için gastroskopik biyopsi yöntemini kullanmadık.

Bagis ve arkadaşları hiperemezis gravidarum ve H.Pylori enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi histolojik test kullanarak açıklamaya çalışmışlar; multipar, tiroid hastalığı olanlar ve psikolojik faktörlerin rol oynadığı semptomları olan gebeleri çalışma dışı bırakarak, 20 hiperemezisli ve 10 gönüllü asemptomatik gebeyi incelemişler. Her iki gruptan da endoskopi ile mide antrum ve korpusundan biyopsi almışlar; 20 hiperemezisli gebenin 19'unda (%95) HP histolojik olarak pozitif, kontrol grubu olan 10 gebenin 5'inde (%50) histolojik olarak pozitif saptanmış. Bununla birlikte hiperemezisli 20 gebenin 17'sinde endoskopik inceleme sonucunda pangastritis saptanmış; kontrol grubunda ise sadece 3 hastada antral gastrit saptanmış. Sonuçta bu çalışmadaki endoskopik bulgular, ana problemin pangastrit ve enterogastrik reflü olduğunu göstermiştir (51).

Burada dikkati çeken bir konu da gebelikte H.Pylori enfeksiyonunun aktivasyonudur. Bu durum gebelikte değişen mide ph sı, humoral ve hücrel immünitenin zayıflaması ile açıklanabiliyor (48).

Erdem ve arkadaşları ; hiperemezis garvidarum semptomlarının zaman ve süresi ile H.Pylori enfeksiyonunun pozitifliği arasında bir ilgi olup olmadığını araştırmışlar; 47 hiperemezisli ve 39 aseptomatik aynı gestasyonel haftadaki gebeler çalışmaya dahil edilmiş elisa yöntemi ile H.Pylori serum immunglobulin G bakılmış, HG gebelerde prevalans %85.1 ve kontrol grubunda %64.1 olarak tespit edilmiş fakat HG semptomlarının süresi ile antikor konsantrasyonu arasında ilişki gösterilememiştir (52).

Koçak ve arkadaşları da benzer bir çalışma yapmışlar ve hiperemezisli hastalarda H.Pylori seropozitivitesini serolojik olarak göstermişler; HG grubunda HP seropozitifliği %91.5, asemptomatik grupta %44.8 olarak tespit etmişler ve bizim gebe popülasyonumuzda HP infeksiyonunun hiperemezis gelişmesinde önemli bir rol oynadığı sonucuna varmışlardır (53).

Bleker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş ve yine serolojik test ile tarama yapılmıştır (54). Bizim çalışmamızda da diğer üç çalışmada olduğu gibi uygulanabilirliği kolay ve maliyeti daha ucuz olan serolojik testi, en önemli olarak da invazif olmayışından dolayı tercih ettik.

Hiperemezisle ilgili olabileceği düşünülen çeşitli faktörlerin araştırıldığı yeni çalışmalar mevcuttur:

Kallen ve arkadaşlarının çalışmasında birden fazla pariteye sahip olan gebelerde ve ev hanımlarında riskin arttığı (9), Rocholson ve arkadaşlarının çalışmasında da düşük kilo/boy oranının HG gelişiminde predispozan faktör olduğu belirtilmiş (55).

Shirin ve arkadaşlarının çalışmasında ise 185 term gebe incelenmiş; gebelik ve doğum sayıları, gebelik süresince kilo alımları, sigara içimi, gebelik öncesi ve sonrası şikayetleri sorulmuş, hepsinde HP serolojik olarak çalışılmış; ileri yaş gebelerde, multiparlarda ve ilk trimester GIS yakınması olanlarda sıklıkla tespit edilmiş. İkinci trimester GIS şikayetleri olanların daha çok sigara içenlerden oluştuğu dikkati çekmiş, çalışmanın sonunda ise HP seropozitifliğinin HG ile yakından ilgili olduğu, gebeliğin geç dönemlerindeki GIS şikayetleri ile ilgili olmadığı saptanmıştır (56).

Lagiou ve arkadaşları gebelikteki bulantı kusmaların prolaktin, östrojen, progesteron düzeyleri ile ilgili olup olamayacağını araştırmışlar ve düşük prolaktin-yüksek estradiol seviyelerinin 27'inci gebelik haftasına kadar olan bulantı kusmalarla ilgili olabileceğini belirtmişlerdir (57).

Kaplan ve arkadaşları ilk trimesterdeki gebelerde HG ile maternal serum sitokin seviyeleri arasında ilişki olabileceğini düşünmüşler ve serum IL-1b ve IL-6 düzeylerinin gebe olanlarda daha yüksek olduğu, TNF-a'nın ise hiperemesisli gebelerde yüksek olduğu tespit edilerek TNF-a'nın hiperemesis etyolojisinde rol oynayabileceği sonucuna varmışlar (58).

Son yayınların bazılarında ise HG ile HP seropozitifliği arasında anlamlı ilişki olmadığı savunulmaktadır.

Berker ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada 80 asemptomatik gebe ve 80 hiperemesisli hastada serum anti-HP IgG sonuçları %70 (HG) ve %61 (kontrol) olarak tespit edilerek H pylori seropozitifliğinin HG ile ilişkisinin anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Bu sebepten H pylori için rutin serolojik analize gerek olmadığı kanaatine varmışlar (59).

Jacobson ve arkadaşlarının hiperemesis gravidarumda HP seropozitivitesini araştıran çalışmalarında da 53 kişilik çalışma grubunda %50 ve 153 kişilik kontrol grubunda %47 oranında seropozitivite elde edilmiş ve hiperemesis gravidarum ile HP seropozitifliği arasında anlamlı bir ilişki olmadığı savunulmuş (60).

Salimi-Khayati ve arkadaşlarının çalışmasında da hiperemesis semptomlarının başlangıcı ve devamı süresince HP seropozitifliği arasında korelasyon gösterilememiş. HP enfeksiyonunun hiperemesis gravidarumda önemli rol oynadığı fakat tek kaynak olmayabileceği kanısına varılmıştır (61).

Larraz ve arkadaşlarının çalışmasında da gebelikte genelde olan kusmalarla HP enfeksiyonu arasında pek ilişki olmadığı, bunun yanında şiddetli hiperemesisli ise olabileceği sonucuna varılmıştır (62).

H.Pylori enfeksiyonunun sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde daha yüksek prevalansa sahip olduğunu bilmekteyiz. Bu nedenle bu faktör, çalışmamızın sonucunu etkilemeyerek; kliniğimize başvuran çalışma ve kontrol grubunu oluşturan hastaların çoğunluğu düşük-orta sosyoekonomik

düzeyde olması nedeni ile her iki grupta H:Pylori seropozitifliğinin yüksek çıkmasını açıklayabilir. Literatürde de hiperemezis gravidarum nedeni ile takip edilen veya tedavi gören birçok gebede H.Pylori enfeksiyonu gösterilmiştir (52, 63, 64, 65).

6. SONUÇ VE ÖNERİ

Çalışmamızda *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun gebelikteki şiddetli bulantı kusmalarla ilgili olduğu saptandı.

Hiperemesis gravidaruma neden olabilecek pek çok faktör olduğu için çalışma ve kontrol gruplarının benzer özelliklere sahip olmasına dikkat edildi. Her iki grupta gebelik sayıları, yaş, gebelik haftaları gibi klinik özellikleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Hiperemizeye yol açabilecek diğer endokrin ve gastrointestinal sistem hastalıkları ekarte edildi.

Helicobacter pylori antikorları; altın standart yöntemin gastrik biyopsi olmasına rağmen invazif olmaması nedeni ile maternal serum örneklerinden çalışıldı.

Çalışmamız içindeki tüm gebeler gebelik süresince takip edildiler ve doğum ve sonrasında herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmadı. Hiperemesis nedeni ile hospitalizasyon ve destek tedavisi dışında eradikasyon tedavisi uygulanmadı.

Bazı merkezlerde şiddetli kusmaları olan gebelerde eradikasyon tedavisi verilmesi uygun bulunmakla birlikte tam bir fikir birliğine varılamamıştır.

Son yıllarda halen tartışma konusu olmakla birlikte Center for Disease Control and Prevention tarafından metranidazolün tüm trimesterlerde kullanılabilmesi açıklanmıştır. Klaritromisin gebelikte kullanımının yeterli güvenilirlikte olmaması, amoksisilin de tekli antibiyotik tedavisi şeklinde ikili tedavide olduğu kadar etkili olmaması nedeni ile pek tavsiye edilmemektedir (66). Uygun görülen ilerde gebelik planlayan kadınların seropozitif olmaları halinde gebe kalmadan önce eradikasyon tedavisi

almaları yönündedir. Aynı zamanda bu durum önceki gebeliğinde şiddetli hiperemezis septomları gösteren hastalar için de düşünülebilir.

H.Pylori enfeksiyonu sadece anneyi değil, bebeği de etkiliyor gibi gözükmektedir. Blecker ve arkadaşlarının yaptığı araştırmalar sonucunda maternal H.Pylori enfeksiyonunun yenidoğana geçtiği gösterilmiştir (67). Geçişin insidansı da yüksek olduğu için eradikasyona önem verilmekle birlikte organogenezisin bu hastalığın dönemi ile örtüşmesi nedeni ile bu dönemde tedavi verilmesinin birtakım problemlere yol açabileceği düşünülmüştür.

ÖZET

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Gebe polikliniğine başvuran hiperemezis açısından semptomatik ve asemptomatik olan ve birinci trimesterdeki gebeler alındı. Hiperemezis gravidarum; günde birden fazla olmak üzere şiddetli sabah bulantı kusmaları, idrar tahlilinde en az +1 keton bulunması ve gebeliğin başlangıcından itibaren 3 kilogramdan fazla kilo kaybı olarak tanımlandı.

Çalışmaya alınan tüm gebelerin gebelik haftalarının, ultrason ölçümleri ile de doğrulanarak 7-15 hafta arasında olması sağlandı. Hiperemeziye neden olabilecek başka hastalıkları olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma ve kontrol grubu gebelerin klinik özellikleri arasında istatistiksel farklılık yoktu ($p>0.05$).

Tüm gebelerin venöz kan örneklerinde *Helicobacter pylori* antikorları bakıldı. Sonuçlar antikor pozitif, negatif ve grayzon olarak belirtildi.

Hiperemezis semptomları ile başvuran hasta grubunda *H.Pylori* enfeksiyonu prevalansı %82 iken, asemptomatik hasta grubunda %44 olarak saptandı. Her iki grup arasında *H.pylori* antikor (+)liği açısından görülen farklılık anlamlı bulundu (ki kare testi $p<0.001$).

Helicobacter pylori enfeksiyonu açısından kadın, erkek ve çocukların çoğunda seropozitif olduğunu bilmekteyiz. Seropozitif kadınların gebeliklerinde gebeliğin ilk üç ayında olabilen gastrointestinal şikayetler daha agresif seyredebilmektedir. Bununla birlikte bu hastaların gebelik dönemlerinde tedavileri veya doğum sonrası da eradikasyon tedavilerine pek gerek görülmemektedir. Özellikle de bulaşma yolları fekal-oral, oral-oral olduğundan eradikasyon çok zor olacaktır. Marmara Üniversitesi Tıp

Fakóltesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı ve İlsan Hexal ortaklığında T¼rkiye Helicobacter Pylori Prevalans alışması 2003 yapılmış fakat hen¼z sonuçları bildirilmemiştir. Bu konuda daha fazla çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olduğunu d¼ř¼nmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. Hyperemesis gravidarum. 2000; 17: 207-218.
2. Leylek O A, Çetin A, Toyaksi M, Erselcan T. Hypertyroidism in hyperemesis gravidarum. Int J Obstet Gynecol 1996; 55: 33-37.
3. Amir SM, Osathanondh R, Brekowitz RS et al. Human chorionic gonadotropin and thyroid function in patients with hydatiform mole. Am J Obstet Gynecol. 1984;150:723.
4. Kauppila A, Ylikorkola A, Jarvinen PA et al. The function of the anterior pituitary-adrenal cortex axis in hyperemesis gravidarum. Br J Obstet Gynecol 1976; 83: 11
5. Shah MS, Davies TF, Stagnaro-Green A. The thyroid during pregnancy: a physiological and pathological stress test. Minerva Endocrinol. 2003 Sep;28(3):233-245.
6. Mori M, MD, Amino N, MD, Tamaki HMD, Miyai K, MD, Tanizawa O, MD. 1988; 72: 355-358
7. Kuscu NK, Yıldırım Y, Koyuncu F, Var A, Uyanik BS. Interleukin-6 levels in hyperemesis gravidarum. Arch Gynecol Obstet. 2003 Nov;269 (1) :13-15. Epub 2003 Jan 24.
8. Fairweather DV. Nausea and vomiting in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1958; 102; 135-75
9. Kallen B, Lundberg G, Aberg A. Relationship between vitamin use, smoking, nausea and vomiting of pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003 Oct; 82(10): 916-920.

10. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N Eng J Med 1991;325:1127-1131.
11. Sandıkçı M U, Doran F, Koksal F, Sandıkçı S, Uluhan R, Varınlı S, Akan E. Helicobacter pylori prevalence in a routine upper gastrointestinal endoscopy population 1993; 47: 187-189.
12. Marshall BJ. History of the discovery of Campylobacter pylori. In:Blaser MJ,ed. Campylobacter pylori in Gastric and Peptic Ulcer Disease. New York; Igaku Shoin;1989:7-23.
13. Marshall BJ, Royse H, Annear DI, Gudwin CS, Pearman JW, Warren JR, Armstrong JA. Original isolation of Campylobacter pyloridis from human gastric mucosa. Microbios 1984; 39: 397-405.
14. Hazell SL, Lee A, Brady L, et al. Campylobacter pyloridis and gastritis: Association with intracellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium,J Infect Disease1986;153:658-663
15. Paul G Yardley JH. Pathology of pylori-associated gastric and esophageal lesions. In:Blaser MJ, ed. Campylobacter pylori in Gastritis and Peptic Ulcer Disease. New York: Igaku Shoin;1989:73-98
16. Blaser MJ. Science, medicine, and the future: Helicobacter pylori and gastric diseases BMJ.1998;316:1507-1510
17. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984;1:1311-1313.
18. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, et al.Transfer of Campylobacter pylori and Campylobacter mustelae comb. Nov., Respectively. Int J Syst Bacteriol 1989;39:397-405.

19. Paster BJ, Lee A, Fox JG, et al. Phylogeny of *Helicobacter felis* sp. nov, *Helicobacter mustelae*, and related bacteria. *Int J Syst Bacteriol*. 1991;41:31-38
20. Blaser MJ, *Helicobacter pylori* and related organisms. In: G.Mandell, J.E. Bennet and R.Dolin, Editors, *Principles and practice of infectious diseases*, Churchill Livingstone, Philadelphia 2000; 2285-2293
21. Atherton JC and Blaser MJ, *Helicobacter pylori* infection. In: E.Braunwald, A.Fauci, D.Kasper, S.Hauser, D.Longo and L.Jameson, Editors, *Principles of Internal Medicine* (15 th ed), McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York 2001; 960-963.
22. Cover TL The vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*. *Mol Microbiol*. 1996;20:241-246.
23. Atherton J, Cao P, Peek RM, et al. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*: Association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem*. 1995;270:1771-1777
24. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet*. 1992;340:1194-1195.
25. Pérez- Pérez GI, Bodhidatta L, Wongsrichanalai J, et al. Seroprevalance of *Helicobacter pylori* infections in Thailand. *J Infect Dis*. 1990;161:1237-1241.
26. Shames B, Krajden S, Fuksa M, et al. Evidence for the occurrence of the same strain of *Campylobacter pylori* in the stomach and dental plaque. *J Clin Microbiol*. 1989;27:2849-2850
27. Polish LB, Douglas JM, Davidson AJ. et al. Characterization of risk factors for *Helicobacter pylori* infection among men attending an STD clinic: Lack of evidence for sexual transmission. *J Clin Microbiol*. 1991;29:2139-2143.
28. Taylor DN, Blaser MJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infections. *Epidemiol Rev*. 1991;13:42-59.

29. Dooley CP, Fitzgibbons PL, Cohen H, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl Med.* 1989;321:1562-1566.
30. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States: Effect of age, race and socioeconomic status. *Gastroenterology.* 1991;100:1495-1501
31. Mitchell HM, Li YY, Hu PJ et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in southern China: Identification of early childhood as the critical period for acquisition. *J Infect Dis.* 1992;166:149-153.
32. Pérez-Pérez GI, Olivares AZ, Cover TL, et al. Characteristics of *Helicobacter pylori* variants selected for urease deficiency. *Infect Immun,* 1992;60:3658-3663
33. Price AB. Histological aspects of *Campylobacter pylori* colonization and infection of gastric and duodenal mucosa. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:21-24.
34. Smoot DT, Resau JH, Naab T, et al. Adherence of *Helicobacter pylori* to cultured human gastric epithelial cells. *Infect Immun.* 1993;61:350-355.
35. Morris A, Maher K, Thomsen L, et al. Distribution of *Campylobacter pylori* in the human stomach obtained at postmortem. *Scand J Gastroenterol.* 1988;23:257-264.
36. Suzuki M, Miura S, Suematsu M, et al. *Helicobacter pylori*-associated ammonia production enhances neutrophil-dependent gastric mucosal cell injury. *Am J Physiol.* 1992;263:G719-G725.
37. Leunk RD, Johnson PT, David BC, et al. Cytotoxic activity in broth culture filtrates of *Campylobacter pylori*. *J Med Microbiol.* 1988;26:93-97.
38. Cover TL. The vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*. *Mol Microbiol.* 1996;20:241-246.

39. Atheron J, Cao P, Peek RM, et al. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*: Association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem*. 1995;270:1771-1777.
40. Smith JTL, Pounder RF, Nwokolo CU, et al. Inappropriate hypergastrinaemia in asymptomatic healthy subjects with *Helicobacter pylori*. *Gut*. 1990;31:522-525.
41. McColl KEL, Fullarton GM, Nujimi AM, et al. Lowered gastrin and gastric activity after eradication of *Campylobacter pylori* in duodenal ulcer. *Lancet*. 1989;2:499-500.
42. Ramsey EJ, Carey KV, Peterson WL, et al. Epidemic gastritis with hypochlorhydria. *Gastroenterology*. 1979;76:1449-1457.
43. Morris A, Nicholson G. Experimental and accidental *C. Pylori* infection in Gastritis and Peptic Ulcer Disease. New York: Igaku Shoin; 1989:61-72.
44. Khanna B, Culter A, Israel NR, et al. Use caution with serologic testing for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Infect Dis*. 1998;178:460-465.
45. Millar MR, Pike J. Bactericidal activity of antimicrobial agents against slowly growing *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992; 36: 185-187.
46. Graham DY, Lew GM, Klein PD et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized, controlled study. *Ann Int Med*. 1992;116:705-708.
47. Morera Brenes B, Sierra R, Barantes R. *Helicobacter pylori* in a Costa Rican dyspeptic patient population. 1994,13:253-255.
48. S Lanciers, B. Despinasse, D.I. Mehta and U. Blecker, Increased susceptibility to *Helicobacter pylori* infection in pregnancy. *Infect Dis Gynecol*. 1999;74:195-198.

49. Mahady GB, Pendland SL, Yun GS, Lu ZZ, Stoia A. Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and the gingerols inhibit the growth of Cag A+ strains of *Helicobacter pylori*. *Anticancer Res* 2003 Sep-Oct;23(5A):3699-3702.
50. Yost NP, McIntire DD, Wians FH Jr, Ramin SM, Balko JA, Leveno KJ. *Obstet Gynecol.* 2003 Dec;102(6):1250-1254
51. Bagis T, Gumurdulu Y, Kayaselcuk F, Yilmaz ES, Kilicadag E, Tarim E. Endoscopy in hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection. *Int J Gynecol Obstet.* 2002;79:105-109
52. Erdem A, Arslan M, Erdem M, Yildirim G, Himmetoglu Ö Detection of *Helicobacter pylori* Seropositivity in Hyperemesis Gravidarum and Correlation with Symptoms. *Am J Perinatol.* 2002;19:087-092
53. Kocak I, Akcan Y, Ustun C, Demirel C, Cengiz L and Yanik FF. *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynecol Obstet.* 1999;66:251-254.
54. Blecker U, Lanciers S, Hauser B, Metha DI and Vandenplas Y. Serology as a valid screening test for *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic subject *Arch Pathol Lap Med* 1995;119:30-32.
55. Rochelson B, Vohra N, Darvishzadeh J, Pagano M. Low prepregnancy ideal weight:height ratio in women hyperemesis gravidarum. *J Reprod. Med.* 2003 Jun;48(6):422-424.
56. Shirin H, Sadan O, Shevah O, Bruck R, Boaz M, Moss SF, Everon S, Glezerman M, Avni Y. *Arch Gynecol Obstet.* 2003 May 20.
57. Lagio P, Tamimi R, Mucci LA, Trichopoulos D, Adami HO, Hsieh CC. Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens and progesterone *Obstet Gynecol.* 2003 Apr;101(4):639-644
58. Kaplan PB, Gucer F, Sayin NC, Yuksel M, Yuce MA, Yardim T. *Fertil Steril.* 2003 Mar;79(3):498-502.

59. Berker B, Soylemez F, Cengiz SD, Kose SK. Serologic assay of *Helicobacter pylori* infection. Is it useful in HG? *J Reprod Med.* 2003 Oct;48(10):809-812.
60. Jacobson GF, Autry AM, Somer-Shely TL, Pieper KL, Kirby RS. HP seropositivity and HG. *J Reprod Med.* 2003 Aug;48(8):578-582
61. Salimi-Khayati A, Sharami H, Mansour-Ghanaei F, Sadri S, Fallah MS. *Helicobacter pylori* seropositivity and the incidence of hyperemesis gravidarum. *Med Sci Monit* 2003 Jan; 9: 12-15.
62. Larraz J, Marin N, Pineiro L, Cilla G, Perez-Trallero E. Lack of relationship between infection by HP and vomiting that usually occurs during pregnancy, although possible relationship with severe forms of emesis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2002 Jul; 94(7): 417-422.
63. P. Frigo, C. Lang and K. Reisenberg, Hyperemesis gravidarum associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. *Int J Gynecol Obstet* 1998;91:615-617.
64. Kazerooni T, Taallom M and Ghaderi AA. *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. 2002;79:217-220.
65. Reymunde A, Santiago N and Perez L. *Helicobacter pylori* and severe morning sickness. *Am J of Gastroenterology.* 2001;96:2279-2280
66. Frigo P, Lang, Reisenberg K, Kolbl H and Hirsch AM. Hyperemesis gravidarum associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. *Obstet Gynecol* 1998;91:615-617.
67. Blecker U, Lanciers S and Vandenplas Y. Evaluation of *Helicobacter pylori* positivity in infants born from positive mothers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;19:87-90.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ