

S.S.K Bakırköy Doğumevi

Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi

Başhekim: Gyn.Op.Dr. Metin NURLUOĞLU

HİPEREMEZİS GRAVİDARUMDA

HELICOBACTER PYLORI İNFEKSİYONUNUN ROLÜ

(Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi)

Dr. Nilay Güler KARACA

İstanbul-1999

Kadın hastalıkları ve doğum ihtisası eğitimim süresince emeği geçen tüm hocalarıma Başhekimimiz Şef Op. Dr. Metin Nurluoğlu'nun huzurunda saygılarımı sunarım.

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında katkılarından dolayı sayın tez hocam Şef Doç. Dr. Ahmet Gülkılık'a, vakalarımın toplanması sırasında sabır ve yardımlarını esirgemeyen başta septik servisinde çalışan hemşire arkadaşlar olmak üzere, Mikrobiyoloji Şefi sayın Dr. Önder Ulucaklı'ya, laborant Arzu Tanrıverdi'ye, ihtisasım süresince birlikte çalıştığım tüm uzman ve asistan doktorlara, sonsuz teşekkürler.

Tezimin hazırlanmasındaki tüm aşamalarda benden sabır ve yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer eşim Dr. Çetin Karaca'ya ve eğitim hayatım boyunca hep yanımda olan aileme sonsuz şükranlar.

Dr. Nilay Güler KARACA

KISALTMALAR

- H. Pylori : Helicobacter pylori
HCG : İnsan korionik gonadotropini
ACTH : Adrenokortikotrop hormon
T₃ : Triiodotironin
T₄ : Tiroksin
K⁺ : Potasyum
Cl⁻ : Klorür
H⁺ : Hidrojen
EKG : Elektrokardiografi
AÖSB : Alt özefagus sfingter basıncı
RNA : Ribonükleik asit
DNA : Deoksiribonükleik asit
Ig : Immunoglobulin
C : Karbon
PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu
ATPaz : Adenozin trifosfataz
EİA : Enzim immunoassay
ELISA : Enzym- linked immunosorbant assay

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
Etiopatogenez.....	3
Fizyopatoloji.....	7
Klinik.....	9
Tedavi.....	10
Gebelikte gastrointestinal sistem değişiklikleri.....	11
Helicobacter pylori.....	12
Tanı yöntemleri.....	13
Epidemiyoloji.....	15
Tedavi.....	16
MATERYAL VE METOD.....	19
BULGULAR.....	21
TARTIŞMA.....	24
ÖZET.....	28
KAYNAKLAR.....	30

GİRİŞ VE AMAÇ

Erken gebelik dönemlerinde, gebelerdeki en büyük sorunlardan birisi bulantı ve kusma yakınmalarının olmasıdır. Emezis gravidarum adı verilen bu tabloya daha çok sabahları bulantı ve kusmaların eşlik etmesi nedeniyle sabah hastalığı adı da verilmektedir (5, 26, 54, 56). Hiperemesis gravidarumda ise kusmaların şiddetli ve sürekli hal kazanması, dehidratasyon, kilo kaybı ve elektrolit imbalansı meydana gelir (8).

Günümüz obstetrisyenlerinin sık karşılaştığı klinik antitelerden biri olan hiperemesis gravidarumun etyolojisinde hormonal, metabolik, nörolojik, allerjen ve psikosomatik faktörlerin olabileceği düşünülmüş (22, 52) ancak etyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. Son birkaç yıldır etyolojide lokal faktörlerin de etkili olabileceği düşünülmüş ve yapılan çalışmalarda özellikle H. pylori infeksiyonu üzerinde dikkatler toplanmıştır (49).

Bu çalışmadaki amacımız hiperemesis gravidarumun etyolojisinde rol alan ya da kolaylaştırıcı bir lokal faktör olabileceğini düşündüğümüz H. pylori infeksiyonunun seropozitiflik oranlarını incelemek ve bu oranların hiperemesis gravidarumla olan ilişkisini ortaya koymaktır.

GENEL BİLGİLER

Emezis gravidarum olarak adlandırılan bulantı ve kusmalar genellikle 6 ile 8. gebelik haftasında başlar ve ilk trimester sonu veya ikinci trimester başında kaybolur. Bu klinik tablo tüm gebelerin %50-70' inde görülür (5, 26, 54, 56). Gebeler daha çok sabah kahvaltısından önce birkaç kez kusarlar ve günün diğer saatlerinde pek fazla yakınmaları olmaz. Bu yüzden bu klinik tablo " sabah hastalığı" ya da " sabah kusması" olarak da adlandırılır.

Bulantı ve kusmaların yemeklerden önce ve sonra şiddetlenerek, bütün gün devam etmesiyle ortaya çıkan ağır tablo ise **hiperemesis gravidarum** adını alır. Tüm gebeliklerin %2' sinde görülür ve bu klinik tabloya kilo kaybı, dehidratasyon, ketonüri, elektrolit imbalansı eşlik eder (8). Tedavi edilmediği takdirde sinir sistemi, karaciğer ve böbreklerde tahribata neden olur. Genç yaşta, nulliparlarda, vücut ağırlığı fazla olanlarda hiperemesis gravidarumun sıklığının arttığı bildirilmektedir (4).

KUSMA FİZYOLOJİSİ

Kusma olayı, dördüncü ventrikül tabanında, retiküler formasyonda bulunan kusma merkezi tarafından kontrol edilir. Kusma merkezi anatomik olarak solunum ve salivasyon merkezine yakın olduğundan kusma sırasında tükürük salgısı ve solunum sayısı artar (56). Koku merkezinin de solunum merkezine yakın olmasından dolayı kusma olayına etkisi vardır (28).

Kusma işlemi başladığında ilk gözlenen olay; derin nefes alarak üst özofagus sfinkterinin çekilerek açılmasıdır. Mide tonüsü azalır ya da kaybolur. Duodenum ve

jejunum da tonüs artar, duodenumdaki içerik mideye döner. Bu arada kapanan glottise reaksiyon olarak öğürme oluşur. Distal antrum ve pylor kasılır, fundus gevşer. Daha sonra diyafragma alçalır, midenin kardiya kısmı yükselir ve açılır, midenin alt kısımlarındaki mide içeriği dışarı atılır (22).

ETİOPATOGENEZ

Hiperemesis gravidarumun etiolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da bazı faktörlerin etiopatogeneizde rol oynadığı kesindir. 1968' de yapılan bir sınıflamaya göre etiolojide yer alan faktörler aşağıda gösterilmiştir (22).

A- ENDOKRİN FAKTÖRLER:

- a) Östrojen
- b) Progesteron
- c) hCG (insan koryonik gonadotropini)
- d) Sürrenal korteks hormonları
- e) Önhipofiz hormonları

B- ALLERJEN FAKTÖRLER

C- NÖROTİK-PSİKOSOMATİK FAKTÖRLER

D- METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER

Yukarıdaki sınıflama göz önüne alınarak ileri sürülen görüşlerden kısaca söz edilecektir.

A-ENDOKRİN FAKTÖRLER

a) ÖSTROJEN:

Östrojen ve metabolitlerinin kusmayı artırıcı etkisi vardır. Oral kontraseptifler ve stilbesterol ile kusma iki kat daha artmaktadır. Artmış östrojenin fizyolojik etkileri net değildir. Merkezi sinir sistemi üstündeki etkilerine veya mide boşalımının azalmasına bağlı olabilir (22, 26).

b) PROGESTERON:

Hrist'e göre corpus luteum gravidarumun büyük ve fonksiyone olduğu sürede bulantı ve kusmanın görülmesi, 12. Gebelik haftasından sonra gerilemeye başlaması progesteronun etiolojide rolü olduğunu düşündürmüştür (22). Gebeliğe bağlı bulantı ve kusmalarda progesteron eksikliğinin rol alabileceği düşünülerek progesteron replasmanı yapılmış, ancak semptomlarda hiçbir düzelme saptanmamıştır (22). Karşıt olarak artmış progesteron düzeylerinin motilin inhibisyonu ile bulantı yapabileceği düşünülmüştür (12, 16, 42). Arıgüloğlu ve arkadaşlarının 40'ı hiperemesis gravidarumlu 80 olguyu içeren çalışmalarında serum progesteron düzeyleri açısından herhangi bir fark saptanmamıştır (3).

c) İNSAN KORYONİK GONADOTROPİN'i (hCG):

Gebeliğin ilk trimesterinde hCG kanda yüksek düzeydedir. hCG düzeyi 60-70' inci günlerde en yüksek düzeylerde olup 100 000 mIU/ml' ye çıkar. Daha sonra azalır ve 4. aydan itibaren 4000-20 000 mIU/ml seviyesinde doğuma kadar devam eder (26).

Bulantı ve kusmaların aynı dönemde görülmesi, çoğul gebelikler ve gestasyonel trofoblastik hastalıklarda hiperemesis gravidarum insidansında artış olması, etiolojide hCG' nin etkili olabileceğini göstermektedir (22, 32, 53, 56).

HCG' nin bulantı ve kusma üzerine olan etkisi ve hiperemesis gravidarumda hCG düzeyleri tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Kauppila ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 7-14 haftalık hiperemesis gravidarumlu gebelerde hCG düzeyinin normal gebelerden yüksek olduğunu, 15-20. haftalar arasında fark bulunmadığını göstermişlerdir. Soleus ve arkadaşları mol hidatiformlu olgular da dahil olmak üzere gebelerde hCG düzeyleri ile bulantı ve kusmanın şiddeti arasında hiçbir ilişki olmadığını iddia etmişlerdir (32, 53).

Burmucic ve arkadaşları 43 sağlıklı ve 74 hiperemesisli gebede 8-20 haftalar arasında idrarla atılan hCG değerlerini ölçmüşler ve hiperemesis gravidarum olgularında %86 oranında artmış değerler olduğunu bulmuşlar (10).

Tüm bu veriler hCG' nin hiperemesis gravidarum etiolojisinde kesin olmazsa bile etkili faktörlerden biri olabileceğini göstermektedir.

d) SÜRRENAL KORTEKS HORMONLARI:

Hiperemesis gravidarumdaki semptomların sürrenal yetmezliği ile paralellik gösterdiği Anselmino ve Döderlein gibi araştırmacılar tarafından bildirilmiş, bu nedenle hiperemesis gravidarum etiolojisinde sürrenal yetersizliğinin rolü olabileceği iddia edilmiştir.

Her iki hastalıkta da karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki bozukluklar (idrarda keton cisimlerinin çıkması, su ve elektrolit dengesinin bozulması, kandaki klor düzeyinin düşmesi, toksikoz) ve bunun sonucu ortaya çıkan klinik semptomlar (adinami, hipotoni, iştahsızlık, bulantı v.b.) birbirlerine çok benzemektedir (33).

Bu nedenle tedavide önceleri böbrek üstü ekstreleri, daha sonraları ise sürrenal gland hormonu olan kortizon kullanılmıştır (28).

e) ÖN HİPOFİZ HORMONLARI:

Eski çalışmalarda sürrenal yetersizliğine paralel olarak hiperemesis gravidarumda hipofiz ön lobunda da bir yetersizlik olduğu ileri sürülmüştür(2-9). Ancak son yıllarda , bu görüşün aksini kanıtlayan çalışmalar yayınlanmıştır. Kaupilla ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, hiperemesis gravidarumda ön hipofiz hipofonksiyonu olmadığını, ancak adreno corticotrop hormone (ACTH)' nın fazla salgılandığını göstermişlerdir. ACTH'nın salgılanması ise psişik etkilenmeye bağlanmıştır (33, 62).

f) HİPERTROİDİZM

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hiperemesis gravidarum olgularındaki nonspesifik hipertroidi bulgularına rastlanması dikkatleri bu konu üzerine yoğunlaştırmıştır. Bouillon ve arkadaşları 1982 yılında 33 ağır hiperemesis gravidarum olgusunun %73' ünde serbest tiroksin indeksinin arttığını saptamışlardır. Buna karşın olguların sadece 4' ünde T₃ indeksi yüksek bulunmuştur (7). Sonuç olarak hipertroidizmin ayırıcı tanısında hiperemesis gravidarumun da yer alması gerektiğini belirtmişlerdir.

Bober ve arkadaşları 1986' da 25 hiperemesis gravidarum olgusunun 10 tanesinde (%40) serbest T₄ düzeylerinin yüksek olduğunu saptamışlar ve hastalar klinik olarak düzeldiklerinde serbest T₄ düzeylerinin normale döndüğünü izlemişlerdir. Hiperemesis gravidarumda tiroid fonksiyonlarında geçici bir bozukluk

olabileceği ve hiperemesis gravidarumlu bir gebede tirotoksikoz tanısı konulup tedaviye başlamadan önce bozulmuş tiroid fonksiyon testlerinin geçici olabileceğinin unutulmaması gerektiğini belirtmişlerdir (63).

B-ALLERJEN FAKTÖRLER

Yapılan araştırmalar, hiperemesis gravidarumda kandaki histamin miktarının arttığını, bulantı ve kusmanın da bu etkiyle ortaya çıktığını göstermiştir. Histamin ve benzeri biojen aminler, desiduada trofoblastların sitolitik etkinlikleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Nitekim, yükselmiş kan ve serum histamin düzeyleri bulantıların kesilmesinden sonra normale dönmüştür. Bu kişilerde ailevi bir allerjik yatkınlık olduğu saptanmıştır (28).

C-NÖROTİK VE PSİKOSOMATİK FAKTÖRLER

Günümüzde hiperemesis gravidarumda psişik faktörlerin etiolojide en önemli etken olduğu görüşü kabul edilmektedir (22, 26, 56). Heyecanlı ve psikolabil gebelerdeki iç çatışmalar (şiddetli çocuk isteği, annelik ve doğumdan korku, mutsuz bir yuva, işini kaybetme tehlikesi, aile çevresine ilişkin sorunlar) şeklinde organik nevroza dönüşebilmektedir. Bu nedenle gebelik bulantı ve kusmalarını psikosomatik hastalık olarak kabul eden ve buna göre tedavi uygulamayı öneren görüş de mevcuttur (4).

D-METABOLİK FAKTÖRLER

Hiperemesis gravidarumda artan metabolizma hızı yanında, oksijen tüketimi de yaklaşık %30 artmıştır. Enerji gereksiniminin karşılanması için öncelikle karaciğerdeki glikojen depoları kullanılır. Daha sonra, glikozun yanı sıra yağ mobilizasyonu da olur ve serbest yağ asitleri yükselir (4, 1). Bu değişikliklerin karaciğer fonksiyonlarındaki artışa bağlı olduğu ileri sürülmüş, ancak bir ilişki saptanamamıştır.

HİPEREMEZİS GRAVİDARUMDA FİZYOPATOLOJİ

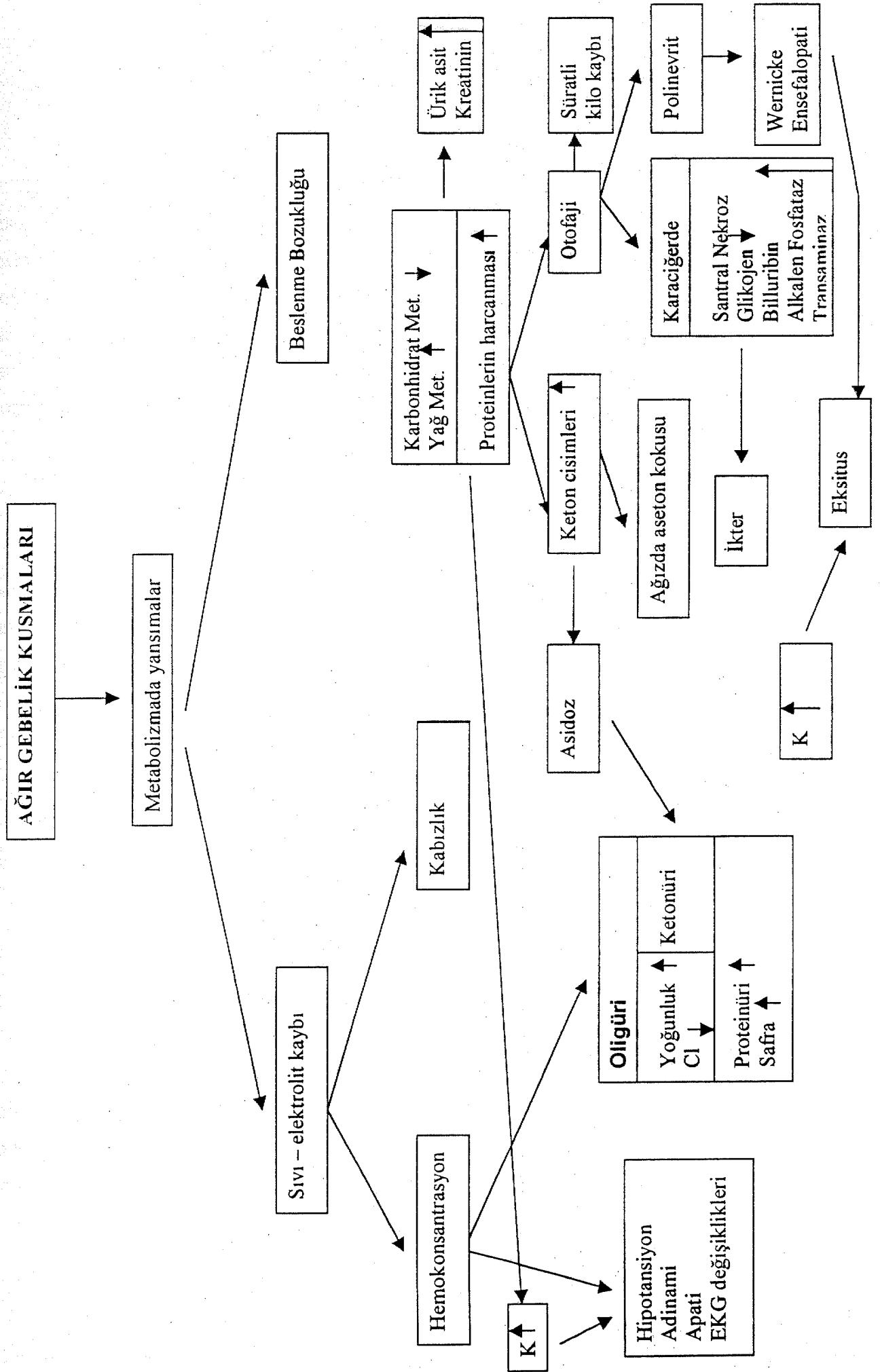
Fizyopatolojik olaylar şekil 1'de özetlenmiştir (4). Şiddetli gebelik kusmalarında aşağıdaki üç klinik tablo ortaya çıkmaktadır:

- a) Dehidratasyon
- b) Organizmanın yedek depolarının harcanması
- c) Elektrolit metabolizmasındaki bozukluklar

Kusmalarla ekstrasellüler sıvı kaybı sonucu kanda hipovolemi ve hemokonsantrasyon başlar. Hematokrit yükselir, idrar miktarı hızla azalır. Başlangıçta yüksek olan idrar dansitesi, sonraları düşer. Organizmada tuz eksikliği nedeniyle böbrek tubuluslarında dejeneresans ve kısmi nekrozlar başlar (4).

Dışarıdan beslenemediğinden kendi dokularını yakan organizmada hızla kilo kaybı gelişir. Glikojen depoları tükendikçe, yağ depoları kullanılmaya başlar. Yağ metabolizmasının ürünü olan keton cisimleri açığa çıkar. Açlık asidozu meydana gelir. Kusmalarla klor kaybı sonucu oluşan hipokloremik alkaloz, zamanla daha ön plana geçer. Açığa çıkan potasyum, oligüri nedeniyle atılamadığından, ileri olgularda potasyum artışına bağlı olarak hipotansiyon, genel adinami, apati ve patolojik EKG bulguları vardır (1, 4, 28). Karaciğer fonksiyonlarında bozukluğa bağlı olarak transaminazlar artar, hipoproteinemi, özellikle hipoalbüminemi görülür. Bilirubin yükselmesi sonucu ikter ortaya çıkar. Kanda ürik asit, kreatinin ve üre azotu yükselir (50).

ŞEKİL 1: Hiperemesis Gravidarumda Fizyopatoloji



KLİNİK

Hiperemesis gravidarum başlangıcında temel semptomlar su ve elektrolit kaybı ile ilgilidir. Sürekli kilo kaybı hiperemize gidişin ön belirtisidir. Sonra sırasıyla hipovolemi, dehidratasyon, çarpıntı, hipotansiyon, cilde elastikiyetin azalması, mukozalarda kuruma görülür. Hastanın nefesinde aseton kokusu dikkati çeker. Kilo kaybı, dehidratasyon ve ketozis oluşmadan tanının konulması gereklidir. Sarılık, hiperpreksi, konfüzyon, koma ve hepatorenal yetersizlik oluştuğunda eksitus ile sonuçlanabilir (4, 50, 51).

AYIRICI TANI

Hiperemesis gravidarum diğer kusma nedenlerinden ayırt edilmelidir. Hipertiroidi, kolanjit, viral hepatit, pankreatit, menenjit, serebral hastalıklar, mide tümörü, hiatus hernisi, zehirlenmeler, pyelonefrit, torsiyone over kistleri ile ayırıcı tanıya gidilmelidir (15, 50, 52).

PROGNOZ

Eskiden olguların tehlikeli bir döneme girişi aşağıdaki kriterlere göre saptanır ve terapötik abortus uygulanırdı (4).

- Artan ikter
- Delirium
- Nabızın devamlı 120/dk üzerinde seyretmesi
- 38 °C üstünde devamlı ateş
- Retinada kanama

Günümüzdeki tanı ve tedavi yöntemleri ile hiperemesis gravidarum, artık abortus endikasyonu oluşturmamaktadır. Hiperemesis gravidaruma bağlı olarak abortus, erken doğum, ölü doğum ve konjenital malformasyon oranında bir artış saptanmamıştır (4, 54).

TEDAVİ

Kilo kaybı ve dehidratasyon bulguları ortaya çıktığı zaman olayın ciddiyeti gözönüne alınarak hastaneye yatırmak gerekir. Amaç; dehidratasyon ve beslenme bozukluğunu önlemek, nörozu tedavi etmektir.

Hastanın izolasyonu ve mümkünse bir süre için ziyaretçilerin yasaklanması gerekir. Vücut ağırlığı saptanır. Ağızdan hiçbir şey verilmez. Damardan perfüzyonla %5 veya %10' luk glukoz solüsyonları ve serum fizyolojik verilir. Günlük idrar miktarı 1500 ml' yi buluyorsa verilen sıvı yeterlidir (4). Ağır olgularda, hipokloremik alkalozda klor içeren solüsyonlar, metabolik asidozda laktat solüsyonları kullanılır. Antiemetik ilaçlar intramüsküler veya intravenöz olarak eklenebilir.

Hasta ağız yoluyla gıda alabilecek hale geldiğinde az miktarda meyve suyu ve çay verilebilir. Önceleri bisküvi, kek, galeta, kızarmış ekmek gibi katı gıdalar verilir ve bu arada sıvı açığı yönünden perfüzyona devam edilmelidir. Genel durum düzeldikçe tamamen oral beslenmeye geçilebilir. Antiemetikler oral yoldan verilmeye devam edilir. Beslenme, sık ve küçük porsiyonlar halinde olmalıdır. Kilo kaybı durup, genel durum tamamen düzeline hasta taburcu edilir. Hastanede bulunduğu sürece hastaya sempati ile yaklaşılmalı ve mutlaka psikolojik destek sağlanmalıdır (4, 15, 50). Eş ve ailede psiko-sosyal destek verecek tarzda eğitilmelidir.

Bu standart tedavi yönteminin dışında hiperemesis gravidarum olgularında tedaviye yönelik çeşitli yöntemler denenmiştir. Charlin ve arkadaşları, 8 hiperemesis gravidarum olgusunda toplam 10 kez (2 olguda iki kez) total paranteral beslenmeyi başarı ile uygulamışlar ve özellikle standart protokollere yanıtız olgularda alternatif bir yöntem olarak önermişlerdir (11).

Gulley ve arkadaşları ise nazogastrik sonda yerleştirdikleri 30 olguda, sürekli izosmotik infüzyon yapmışlar ve klinik iyileşme sağlamışlardır. Sonuçta nazogastrik sonda ile beslenmenin ciddi olgularda semptomların gerilemesini ve daha yoğun tedavilere olan gereksinimi azalttığını vurgulamışlardır (27). Hiperemesis gravidarumun tedavisine yönelik önemli basamaklar tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1:Hiperemesis Gravidarum tedavisi

Hiperemesis gravidarum tedavisinde önemli basamaklar:*Ciddi bulantı ve kusmaya eşlik eden*

-Dehidratasyon

-Metabolik / elektrolit imbalansı

-Total vücut ağırlığının %5'den fazlasının kaybı

Bulantı ve kusma süresince tedavi ve değerlendirmede

-Hospitalizasyon

-İntravenöz hidrasyon

-Elektrolit imbalansı ve metabolik değişikliklerin düzeltilmesi

-Antiemetikler

-Nutrisyonel destek

Terapötik abortus

-Yapılan tüm tedavi yöntemlerine karşı cevap alınamaması

-Sadece anne hayatının tehlikeye girmesi

GEBELİKTE GASROİNTESTİNAL SİSTEM DEĞİŞİKLİKLERİ

Özofagus: Gebelikteki hormonal değişiklikler alt özofagus sfinkter tonusunu azaltarak sfinkteri yetersiz hale getirir. Bu durum, gebelikteki bulantı ve kusmalara neden olabilir. Azalmış alt özofagus sfinkter basıncı (AÖSB), gebeliğin ilerleyen dönemlerinde pyrosis (heartburn) tarif eden gebelerin %50' sinde giderek azalır (34). Van Thiel ve arkadaşları 4 asemptomatik gebenin 12., 24. ve 36. haftalarda AÖSB'nı incelemişler. Her üç trimesterde heartburn insidansı giderek artmış ve AÖSB'nı anormal bulunmuşlar. Bu gebelerde AÖSB'nın postpartum 4. haftada normale döndüğü gözlenmiştir.

Mide: Gebelikte seks steroid hormonlarının etkisiyle mide motilitesi ve asid salınımı azalır. Ayrıca hipotonisite meydana gelir. Böylece mide ve safra asitlerinin özefagusa reflüsü kolaylaşır. Gastrik boşalma hızı ise, gebeliğin erken dönemlerinde progesteron , geç dönemlerde ise uterus basısı nedeniyle yavaşlamıştır. Gebelikte gastrik boşalım hızı indirekt olarak midede emilime uğramayan parasetamol kullanılarak ölçülebilir. Parasetamol sadece ince barsaklardan emilir; bu nedenle seri serum parasetamol düzeyleri ölçülerek, gastrik boşalım hakkında bilgi edinilebilir (58). Macfie ve

arkadaşlarının yaptığı kontrollü, prospektif bir çalışmada 60 gebe bu yöntemle araştırılmış, ancak gastrik boşalım hızında normale göre bir fark bulunamamıştır (58).

Koch ve arkadaşları; 32 bulantısı olan veya olmayan gebede gastrik myoelektrik aktiviteyi ölçerek , bunu gebe olmayan sağlıklı kadınlarla karşılaştırmışlar. Bulantı ve kusması olan gebelerin %81' inde gastrik disritmi saptanmış ve postpartum incelendiğinde 6 olguda normal gastrik myoelektrik aktivite bulunmuştur(36).

HELICOBACTER PYLORI

Yirminci yüzyılın başında yürütülen çalışmalarda mide kanserli hastaların gastrik içeriklerinde spiral şekilli mikroorganizmaların bulunduğu, sağlıklı bireylerde ise rastlanmadığı ifade edilmiştir . Doenges, 1938'de (19) otopsi çalışmalarında insan midesinde %43 oranında bu mikroorganizmaların varlığını göstermiş; ancak o sıralar mide hastalıkları ile ilişkisini ortaya koyamamıştır. Mikrobiyoloji ve endoskopi alanındaki gelişmeler ve fiberendoskopların kullanıma girmesi ile antrumdan biyopsi alınabilmesi sayesinde, 1975 yılında Steer ve Colin Jones (55) mide ülserli hastaların %80'inde gram-negatif bir bakterinin bulunduğunu saptamışlardır. 1979' da Fung ve ark. (24) elektron mikroskopisi ile yaptıkları çalışmalarında, gastritli kişilerde sıklıkla spiral bakterilerin varlığına rastlamışlar ve bakteri oranındaki artışın gastritin şiddeti ile doğru orantılı olduğunu bildirmişlerdir.

1983 yılında, Batı Avustralya' da Warren ve Marshall (41) gastritli ve peptik ülserli hastalarda, *Campylobacter* benzeri bir organizmayı izole etmişler ve bu bakteriyi oral yoldan alarak kendilerinde akut gastritin klinik belirtilerinin yanısıra, histolojik olarak da gastrit geliştiğini göstermişlerdir. Önceleri *Campylobacter pylori* adı ile anılan bu bakterinin RNA yapısının incelenmesi sonucunda, bakterinin *Campylobacter* genusunda yer almayacağı belirtilmiş, morfolojik yapısı da gözönüne alınarak *Helicobacter* genusu içine alınmış ve 1989 yılında *Helicobacter pylori* adı verilmiştir (40)

H. pylori, insan mide mukozasında mukus tabakasına yerleşen, spiral şekilli, 0.5x3 µm. büyüklüğünde, unipolar, multiflagellaları (6) olan, gram negatif bir mikroorganizmadır. Elektron mikrograflarında düzgün yüzeyi olduğu, bir ucunda kılıflı

kirpiği bulunduğu görülmüştür. *H.pylori* en iyi mikroaerofil, nemli ortamda ve 37 °C' de ürer. 25 °C'de üreyemez. Üç günde 0.5-1 mm. çapında grimsi pigmentsiz koloniler oluşturur. pH 4.0' de üremez, pH 5.0' de üreme suboptimaldir, en iyi üremeyi ise pH 6.7-8.0 arasında gösterir. Bakterinin morfolojik olarak iki tip koksoidal formu vardır. Yoğun sitoplazması olup, sitoplazması düzgün olan kok formudur. Bu form yapay besiyerlerinde ürer, taze doku preparasyonlarında üreyenlere oranla, daha büyük ve az kıvrımlıdır. Diğer form, sitoplazması dar olup periplazmik alanı geniş olan formdur. Eskimiş kültürde, bu forma daha sık rastlanılmaktadır. Bakterinin biyokimyasal özellikleri incelendiğinde; oksidaz, katalaz, üreaz, DNaz pozitif olup, nitrat redüksiyonu, hipurat hidrolizi yapamazlar ve indol negatif olup glikozu fermente edemezler. %1 safra tuzlarında, %1 glisin ve % 3.5 NaCl'de üreyebilir (13, 25). En önemli ayırt edici özelliklerinden biri oldukça yüksek konsantrasyonlarda üreaz enzimi üretmesidir (45).

HELICOBACTER PYLORI' NİN TANI YÖNTEMLERİ

H.pylori tanısında kullanılan testler invazif ve noninvazif testler olmak üzere iki bölümde incelenebilir. Hasta için en uygun olan test metodunun seçimi, hastanın daha önce *H. pylori*' ye yönelik tedavi alıp almadığı, geçirilmiş mide rezeksiyonu varlığı veya yakın zamanda antibiyotik , bizmut ve proton pompa inhibitörlerinin kullanımının bilinmesi dışında hekimin endoskopik inceleme kararına dayanarak yapılmalıdır. Belirtilen bu parametreler tetkik sonuçlarını etkilemektedirler.

A-Invazif testler

Endoskopik biyopsi örneğinin hızlı üreaz testi, mikrobiyolojik veya histolojik inceleme ile değerlendirilmesi esasına dayanan testlerdir.

Histoloji:Endoskopi esnasında alınan mukozal biyopsi örneklerinin histolojik incelenmesinde, mide epiteli üzerinde, gram negatif spiral bakterilerin görülmesiyle tanı kolayca konabilir. %95 dolayında duyarlılığı ve özgüllüğü vardır.

Hızlı Üreaz Testi:Ortama konulan ürenin, bakteriyel üreaz etkisi ile parçalanması sonucu açığa çıkan amonyağın ve bikarbonatın oluşturduğu pH değişikliğinin saptanması amaçlanır. pH 6' nın üzerine çıkınca ortamın rengi sarıdan kırmızıya

dönüşür. Hızlı üreaz testlerinin negatif kalmasına karşın %5-10 hastada çok az sayıda H.pylori histolojik incelemede saptanabilir (9).

Kültür: Biyopsi örneklerinin kültüründe; tipik koloni morfolojisi, üreaz, katalaz ve oksidaz reaksiyonlarının pozitif olması ile tanınır. Özellikle antibiyotik duyarlılığını araştırmak gerektiğinde (antibiyotik allerjisi olan hastalara tedavi verileceği zamanlarda, önceki tedavilerde başarısız kalındığı durumlarda ve antibiyotik rezistansının söz konusu olduğu durumlarda) endikedir. Kesin tanı yöntemi olmasına karşılık, duyarlılığı düşük, pahalı bir yöntemdir. Eğer hasta bismut, antibiyotikler ve proton pompa inhibitörü gibi ilaçlar almakta ise kültür, ilaçların kesilmesinden 1-2 hafta sonraya ertelenmelidir (17).

B - Noninvazif testler: Endoskopik tetkik gerektirmezler.

Seroloji: Primer infeksiyonun tanısında ucuz ve güvenilir bir yöntemdir. %90 dolayında özgüllük ve duyarlılığı vardır. H.pylori infeksiyonu, lokal ve sistemik immün yanıtı yol açmaktadır. Gelişen Ig G ve Ig A tipi antikorların araştırılması tanıda kullanılabilir. İnfeksiyon genel olarak spontan iyileşmediğinden, artmış Ig G ve / veya Ig A tipi antikorlar aktif infeksiyonun göstergesi olarak kabul edilebilir (14). Genel olarak infeksiyonun varlığını daha iyi belirleyici bir faktör olarak serum IgG düzeyi daha çok yeğlenmektedir.

Serolojik testler, H.pylori antijenlerine karşı gelişmiş antikorları arayan testlerdir. Değişik yöntemler kullanılmaktadır. Bunlardan biri; her yerde kolaylıkla uygulanabilen, serum veya tükürükte antikor araştırılan, aglütinasyon esasına dayalı, hızlı test olup, %10 oranında yanlış pozitif sonuç verebilmektedir. Bu yüzden diğer yöntemler ile doğrulamak gerekebilir. Bir diğeri ise, ELİSA yöntemi olup EİA cihazı gerektirir. Ancak antikor titresi, nicelik olarak tayin edilebilir. H. Pylori eradike edilmiş ise, antikor titrelerinin düştüğü saptanabilir (30).

Üre soluk testi: Özgüllüğü %98 ve duyarlılığı %95 olan bir tanı yöntemidir. Hastaya C¹³ veya C¹⁴ ile işaretlenmiş üre içirilir. H.pylori' nin salgıladığı üreaz, üreyi amonyak ve karbondioksit parçalar. Yirmi dakika sonra solunum yolu ile atılan işaretli karbondioksit miktarı ölçülerek tanı konulur. H. Pylori tedavisinden sonra, eradikasyonun gösterilmesinde en uygun noninvazif tanı yöntemidir. Ancak pahalı olması, her yerde yapılamayıp ekipman gerektirmesinin yanısıra, gastrik operasyonlu ve proton pompa inhibitörü alan hastralarda (aklohidri) yanlış pozitif sonuçlar alınabilmesi, dezavantajlarını oluşturmaktadır (38).

EPİDEMİYOLOJİ

BULAŞMA

H.pylori' nin insandan insana geçişinde, önemli bir bulaşma yolu olarak fekal-oral yol üzerinde durulmaktadır. Feçesde PCR yöntemi ile gösterilmesi (39), direkt bulaşmada kirli ellerin, indirekt bulaşmada ise feçesle bulaşmış suların kullanımı, H. Pylori' nin yayılmasında fekal-oral yolun rol oynayabileceğini göstermektedir. Hayvanlarda sadece hipoklorhidrik olanların feçeslerinde bulunamayışı, ayrıca H. Pylori' nin sadece insanlarda gösterilmesi, hayvanlardan insana bulaşmanın söz konusu olmadığını göstermiştir (23). Dental plaklardan kültüre edilmesiyle oral- oral bulaşma belirtilmiş (18) ancak batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda bakterinin ağızda sanıldığı kadar sık bulunmayışı, bu yol ile geçişin sanıldığı kadar önemli olmadığını göstermiştir (6). Ülkemizde yapılmış bir çalışmada, Dolar E ve ark. (20). Ankara'da dispeptik 60 hastanın 1/3' ünde dental plakta H.pylori varlığını göstermişlerdir.

Yetişkinlerdeki H. Pylori prevalansının, çocukluğunda aynı odayı hatta yatağını paylaşanlar ile evinde sıcak su bulunmayanlarda daha yüksek olduğunun bildirilmesi, infeksiyonun yayılımında, sosyoekonomik düzeyin önemini göstermiştir (44).

Su kaynaklarında PCR ile H. Pylori DNA' sı gösterilmiştir (35) ancak bakterinin dış koşullara dayanıksız olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle PCR ile DNA' sının gösterilmesi bakterinin canlı olduğu anlamına gelmez. Üzerinde durulan diğer bir bulaşma yolu gastrik sekresyonlar ile olup, özellikle endoskopistler arasında infeksiyonun bu yolla yayıldığı kabul edilmektedir. Hastane içi bulaşma ise % 1-3 olup, en iyi merkezlerde bile olabilir (37).

Batı ülkelerindeki H.pylori prevalansına göz atacak olursak;

-Kırk yaşın altındaki kişilerin %20' si H. pylori infeksiyonundan etkilenirken, bu oran 60 yaşın üzerindekilerde %50' ye çıkmaktadır.

-Çocuklarda, H. pylori infeksiyonuna daha az sıklıkta rastlanmaktadır.

-Düşük sosyoekonomik düzey H. pylori infeksiyonunu arttırmaktadır.

-Batı ülkelerindeki yüksek prevalans bulunan yerlerdeki H. pylori infeksiyonundan, o bölgeye olan göçler sorumlu tutulmuştur.

Gelişmekte olan ülkelerde ise her yıl yaklaşık %10 civarında edinilen yeni infeksiyon ile 8 yaşından sonra prevalans %50' lere varmaktadır. 20 yaşından sonra nüfusun %85' i H. pylori ile infekte olmaktadır (43). Ülkemiz de, H. pylori infeksiyonunun oldukça sık görüldüğü ülkelerden biridir (47). İstanbul Tıp Fakültesinde, Beşışık F ve ark. 1994' te asemptomatik 400 kişinin taranmasında prevalansın %78 olduğunu göstermiştir. Değişik bölgelerden yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (48). Kötü hijyen şartları, alt yapı sorunlarının halledilmemiş olması, infeksiyonun çocukluk çağından itibaren kazanılması için uygun ortamı hazırlamaktadır (46). Tablo 2'de çeşitli ülkelerde görülen farklı yaş gruplarına göre ortaya konmuş H. Pylori prevalansı gösterilmektedir.

Tablo 2: Değişik merkezlerde farklı yaş gruplarına göre H. pylori prevalansı (%)

Ülke	n	H.pylori %	0-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70
İngiltere	498	25	6	19	19	16	40	49
USA	239	30	12	14	12	38	38	31
Fransa	1086	30	16	25	26	33	37	33
İtalya	545	37	11	29	40	49	49	
Japonya	426	50	11	25	40	78	70	80
Yunanistan	414	55	39	67				
İsrail	310	65		43	65	67	76	80
S.Arabistan	551	66	45	75	73	75	85	80
İstanbul	400	78	57	79	74	79	100	100

TEDAVİ

Günümüzde H.pylori infeksiyonu, kronik atrofik gastritin en önemli etkeni olarak kabul edilmektedir. Bakteriye duodenal ülserde %90, mide ülserinde %65 oranında rastlanmaktadır. Mide ülserindeki rolü çok iyi bilinmemekle birlikte mukozal bütünlüğün bozulması sonucu doku kaybı olabileceği hatta displazi ile malignite gelişebileceği (mide Ca, MALT lenfoma) ileri sürülmektedir. Bu infeksiyonun ortadan kaldırılması ile kronik atrofik gastritte klinik ve histopatolojik iyileşme gözlenmektedir. Duodenum ülserlilerde iyileşme süresi kısaltmakta ve nüks oranı azalmaktadır. H.

pylori tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlar proton pompa inhibitörlerinin yanısıra bizmut tuzları ve antibiyotiklerdir.

Bizmut tuzları: Yaklaşık 200 yıldır çeşitli üst gastrointestinal sistem hastalıklarında kullanılmaktadır. Etki mekanizmaları prostaglandin sentezi ve bikarbonat sekresyonunu arttırmalarının yanısıra, antibakteriyel oldukları da anlaşılmıştır. Elektron mikroskopu çalışmalarında bizmutun, mukusta bulunan H. pylori' nin hücre zarının iç ve dış yüzeyinde toplanarak mukustan ayrılmasına ve lizisine neden olduğu gösterilmiştir. Kolloidal bizmut subsitrat, bizmut subsalisilat, bizmut subnitrat... gibi bizmut tuzları tedavide kullanılır.

Geniş spektrumlu penisilin türevleri: Amoksisilin ve ampicilinin H. pylori tedavisinde yüksek dozlarda bile tek olarak kullanıldığında az etkili olduğu görülmektedir. Fakat amoksisilin, proton pompa inhibitörleri, H₂ reseptör antagonistleri, bizmut tuzları ve diğer antibiyotikler ile kullanıldığında eradikasyon oranı %80-90' lara ulaşmaktadır. Bu grup ilaçlar rezistans gelişme azlığı ve ekonomik olmaları nedeniyle H. pylori tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tetrasiklin: Doksisiklin'in, H. pylori tedavisinde tek başına 2gr/gün doz ile bir hafta boyunca kullanıldığında %6-30 eradikasyon sağladığı bildirilmektedir (57). Bu nedenle H. pylori eradikasyonunda, bizmut tuzları ve metronidazol ile birlikte 2 hafta verildiğinde %90 oranında eradikasyon sağlanmaktadır.

Nitrozaminler: Metronidazol, tinidazol, ornidazol. H. pylori infeksiyonunda daha çok metronidazol ve tinidazol kullanılmaktadır. Gelişmiş ülkelerde H. pylori suşlarının %75' i bu grup ilaçlara duyarlı bulunmaktadır. Gelişmemiş ülkelerde ise paraziter infeksiyonlar fazla olduğu için bu ajanların sık kullanımı sonucu rezistans gelişmektedir. İlk kez tinidazolün bizmut tuzları ile kombinasyonunda rezistansın oluşmadığı gözlenmiştir (59).

Makrolitler: Eritromisin, klaritromisin, roksitromisin. Bu grup antibiyotiklerden, yeni jenerasyon bir makrolit olan klaritromisin tek olarak kullanıldığında bile %40-60 civarında eradikasyon sağlar. Proton pompa inhibitörleri ile kombine kullanıldığında bu oran %80-90' lara ulaşır (60).

Kinolonlar: Siprofloksasin, ofloksasin, norfloksasin. Bu grup antibiyotikler daha fazla üriner sistem ve gastrointestinal sistem infeksiyonlarında kullanılmaktadır. Bu gruptaki ilaçların hemen hepsine rezistans geliştiği için tek başına nadir kullanılırlar. Ofloksasin + amoksisilin kombinasyonunda eradikasyon oranı %20 olarak bulunmuştur (61).

Proton pompa inhibitörleri: Omeprazol, lansoprazol. Bu ilaçlar parietel hücrelerdeki H^+/K^+ ATPaz enzimini inhibe ederek, gastrik sekresyonu diğer stimülasyonlara bağlı olmadan inhibe ederler.

Bugüne kadar gösterilmiştir ki tek ilaçla veya ikili kombinasyonlar ile ulaşılan eradikasyon oranları üçlü rejimlere oranla daha düşüktür. Ayrıca hastaları 14 günden daha uzun rejimlerle tedavi etmenin de yararı yoktur. Hatta kısa süreli tedaviler daha başarılı olmaktadır. Üçlü rejimler ile yüksek eradikasyon oranları bildirilmesi, proton pompası inhibitörleri ve iki antibiyotikten oluşan üçlü bir kombinasyon bugün için en geçerli tedavi yaklaşımıdır.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışmaya SSK Bakırköy Doğumevi Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Septik Servisi' ne, Aralık 1998- Eylül 1999 tarihleri arasında yatırılarak hiperemesis gravidarum tanısı alan 56 gebe alındı. Yakınması olmayan 90 sağlıklı gebe ise kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma grubundaki gebelerin yaş ortalaması 29.2 ± 5.3 , kontrol grubunda ise 30.6 ± 5.9 idi. Çalışma grubunda ortalama gebelik haftası 9.1 ± 2.5 , kontrol grubunda ise 8.6 ± 1.2 idi. Varyans analizi ile gruplar arasında yaş ve gebelik haftası açısından anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0.130$, $p=0.166$).

Çalışma grubundaki gebelere hiperemesis gravidarum tanısı aşağıdaki kriterlere göre konuldu:

- Günde 3 defadan fazla kusma
- Başlangıçtaki kilonun %5'den fazlasının kaybı
- Ketonüri
- Hipertroidizm gibi kusmaya sebep olan diğer hastalıklar ve psikolojik bozuklukların olmaması (52).

Çalışma ve kontrol grubunda H. pylori pozitif gebeler çalışma kapsamına alınmadı. Ayrıca hiperemesis gravidaruma neden olduğu bilinen trofoblastik hastalık gibi patolojilerin olmadığı saptanan sorunsuz gebeler çalışma grubuna alındı. Çalışma grubundaki gebelerin gestasyonel haftaları 5-16. Gebelik haftası arasında sınırlandırıldı. Kontrol grubundaki kriterler de çalışma grubu ile aynı idi, ancak hiperemesis gravidarum semptomları yoktu. Her iki gruptaki gebelere öncesinde dispeptik yakınmalarının olup olmadığı soruldu.

Her iki gruptaki gebelerden 5cc. venöz kan örneği alındı. H. pylori' ye karşı olan spesifik serum antikorları (IgG) floresan enzyme immunoassay ile araştırıldı. Clark laboratories, Inc. Jamestown, New York USA). 10 µl hasta serumu 200 µl serum dilüent ile dilüe edildikten sonra karışımdan 100 µl microplate kutucuklarına koyup 20 dakika beklenildi. Pasteur LP 35 otomatik yıkama cihazı ile 4 kez yıkandıktan (yıkama solüsyonu 1/20 oranında sulandırıldı) sonra 100 µl konjugat eklenerek 20 dakika daha beklenildi. 4 kez daha yıkandıktan sonra 100 µl kromojen substrat konarak 10 dakika sonra 100 µl stop solüsyonu eklendi. Sonuçlar microplate autoreader EL 311 SL okuma cihazında 450 nm. dalga boyunda sonuçlar okundu. Cutt-off değeri üç kalibratör değer ortalamasının kalibratör üzerindeki kalibrasyon faktörü ile çarpılarak elde edildi. Okuma cihazından elde edilen hasta absorbanları bu cut off değerine bölündü.

- 1.10 ve üzeri pozitif
- 0.9 – 1.10 şüpheli
- 0.9 ve altı ise negatif kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirmeler "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 7.5 for Windows" istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler gruplar arasında eşlenmemiş t-testi ile, nominal değişkenler "Chi-square" veya "Fischer's exact test" ile karşılaştırıldı. Sürekli ve nominal değişkenlerin hiperemesis gravidarum görülmesi üzerine etkisinin multivaryant analizle değerlendirilmesinde lojistik regresyon testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon "Pearson", nominal değerler arasındaki korelasyon ise "Kendall's tau-b" testi ile araştırıldı. "p değeri" 0.05'ten küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza katılan toplam 146 hastanın yaş ortalaması 30.1 ± 5.7 (20-43), gebelik haftası 8.8 ± 1.9 (5-16), paritesi 2.1 ± 1.5 (0-8), gravidası 3.9 ± 2.1 (1-10) idi. Total hasta grubunda hastaların %9.6'sı eğitimsiz, %70.5'i ilkokul, %6.8'i ortaokul, %11.0 lise, % 2.1 üniversite mezunu idi (Tablo 3).

Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve gebelik haftası açısından anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.130$ ve $p=0.166$).

Daha önceki gebeliklerinde hiperemesis gravidarum öyküsü olan hasta sayısı 70 (%47.9), olmayanlar ise 76 (%52.1) idi. Önceki gebeliklerinde hiperemesis gravidarum öyküsü olan olgularda bu klinik tablonun tekrarlama sıklığı, olmayanlara göre daha fazla idi ($p=0.001$) (Tablo 5).

Gebelerimizin 46'sının (%31.5) daha öncesine ait dispeptik yakınmaları var iken 100'ünde (%68.5) yoktu. Çalışma ve kontrol grubu arasında, öncesinde dispeptik yakınmalarının olup olmamasına göre istatistiksel anlamda fark saptanmadı ($p=0.464$).

104 gebede (%71.2) serolojik yöntem ile *H. pylori* pozitifliği saptanırken 42 gebede (%28.8) saptanmadı. Çalışma grubundaki *H. pylori* pozitiflik oranı %82 olup kontrol grubuna göre (%64.4) daha anlamlı idi ($p=0.025$) (Tablo 4, Şekil 2).

Gebelik sayısı, yaş, dispepsi yakınmalarının olup olmaması, *H. pylori* seropozitifliği ve gestasyonel hafta değişkenlerinin hiperemesis gravidarum görülmesi üzerine etkileri multivaryant analiz ile araştırıldığında; sadece gebelik sayısındaki artışın ve *H. pylori* seropozitifliğinin anlamlı bağımsız değişken olarak hiperemesis gravidarum gelişmesini etkilediği gözlemlendi (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p=0.012$). Öncelikle

gebelik sayısının fazla olması etkili olsa da H. pylori' nin ikinci bir neden olarak bulunması Peter Frigo ve ark. nin yaptığı çalışma ile de uyumlu bulunmuştur (49).

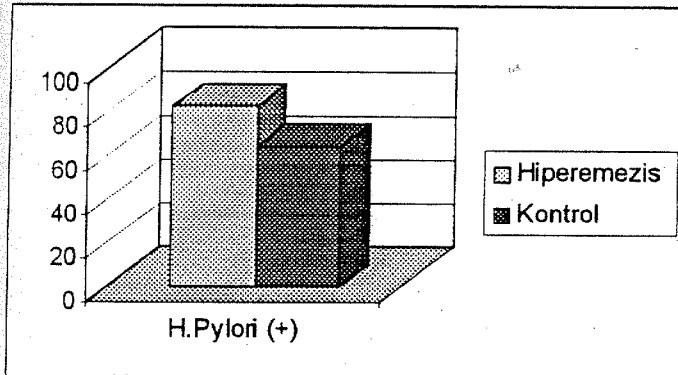
Tablo 3: Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların klinik özellikleri

	Hiperemezis	Kontrol
n	56	90
Yaş	29±5.3 (20-38)	30±5.9 (20-43)
Gebelik haftası	9.1±2.5 (5-16)	8.6±1.2 (6-13)
Parite	1.4±1.1 (0-5)	2.5±1.5 (0-8)
Gravida	3±1.7 (1-10)	4.5±2.1 (1-10)
Eğitim <5 yıl	45	72

Tablo 4: Hiperemezis gravidarum ve kontrol grubu arasında spesifik H. pylori seropozitiflik oranlarının karşılaştırılması (p=0.025)

	Hiperemezis (n=56)	Kontrol (n=90)
H. pylori (+)	%82.1 (n=46)	% 64.4 (n=58)
H. pylori (-)	%17.9 (n=10)	%35.6 (n=32)

Şekil 2: Çalışma ve kontrol gruplarında H.Pylori seropositivite yüzdeleri



Tablo 5: Daha önceki gebeliklerinde hiperemezis gravidarum olan hastaların çalışma ve kontrol grubundaki oranları ($p=0.001$)

	Hiperemezis öyküsü		
	Var	Yok	Total
Hiperemezis	%69.6 (n=39)	%30.4 (n=17)	56
Kontrol	%41.1 (n=37)	%58.8 (n=53)	90

TARTIŞMA

Gebeliklerin %50-70' de görülen bulantı ve kusmalar genellikle 6-8. gebelik haftasında başlar ve ilk trimester sonu veya ikinci trimester başında kaybolur. Bu klinik tabloya emezis gravidarum adı verilir ve daha çok sabah kahvaltısından önce olduğu için bu klinik tablo sabah hastalığı ya da sabah kusması olarak da adlandırılır.

Gebelikteki bulantı ve kusmaların bütün gün şiddetlenerek devam etmesi ile ortaya çıkan klinik tablo ise, hiperemesis gravidarum adını alır ve tüm gebeliklerin %2' sinde görülür. Kilo kaybı, dehidratasyon, elektrolit imbalansı ve ketonürinin eşlik ettiği bu ağır klinik tablo daha çok nulliparlar, vücut ağırlığı fazla olanlar ve genç anne adaylarında görülmektedir.

Hiperemesis gravidarumun etiolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da bazı faktörlerin etiolojide rol oynadığı bilinmektedir. Bulantı ve kusmaların yüksek olduğu dönemlerde artmış östrojen ve β -hCG düzeylerinin olması etiolojide bunların suçlanmasına neden olmuştur.

Östrojen ve metabolitlerinin merkezi sinir sistemine direkt etkileri veya mide boşalımını geciktirmesine bağlı olarak kusmayı arttırıcı etkisinin olduğu düşünülmektedir (22, 26).

Özellikle gebeliğin ilk trimesterinde en yüksek düzeylere çıkan β -hCG ile bulantı ve kusmaların aynı dönemde görülmesi, gestasyonel trofoblastik hastalıklarda hiperemesis gravidarumun insidansında artış olması etiolojide β -hCG'nin etkili olabileceğini göstermektedir (22, 32, 53, 56).

Burmocic ve arkadaşları 43 sağlıklı ve 74 hiperemesisli gebede 8-20. Gebelik haftaları arasında idrarla atılan β -hCG değerlerini ölçmüşler ve hiperemesis

gravidarum olgularında %86 oranında artmış değerler bulmuşlardır (10). Kauppila ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 7-14' üncü gebelik haftasında hiperemesis gravidarumlu kadınlarda β -hCG düzeyinin normal gebelerden yüksek olduğunu, 15-20. gebelik haftaları arasında fark bulunmadığını göstermişlerdir. Buna karşın, Soleus ve arkadaşları, mol hidatiformlu gebeler de dahil olmak üzere gebelerde β -hCG düzeyleri ile bulantı ve kusmanın şiddeti arasında hiçbir ilişki olmadığını iddia etmişlerdir (32, 53). Bu veriler kesin olmazsa bile, β -hCG' nin hiperemesis gravidarum etiolojisinde rol alabileceğini göstermektedir.

Hiperemesis gravidarumda su ve elektrolit dengesindeki bozukluk, idrarda keton cisimciklerinin çıkması, kandaki klor düzeyinin düşmesi ve bunun sonucu ortaya çıkan adinami, hipotoni, bulantı ve kusma gibi klinik semptomlar sürrenal yetmezliği ile paralellik gösterdiğinden, araştırmacılar hiperemesis gravidarum etiolojisinde sürrenal yetersizliğinin rolü olabileceğini iddia etmişlerdir (33). Bu nedenle tedavide böbreküstü gland hormonu olan kortizon kullanılmıştır.

Hiperemesis gravidarum etiolojisinde önhipofiz yetersizliği olabileceği ileri sürülmüş, ancak bu kanıtlanamamıştır. Artmış ACTH salgılanmasının ise, psişik etkilenmeden olabileceği söylenmiştir (33, 62).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hiperemesis gravidarum olgularının büyük çoğunluğunda serbest tiroksin indekslerinin arttığı saptanmıştır. Hastalar klinik olarak düzeldiklerinde tiroksin düzeylerinin de normale döndüğü gözlenmiştir. Araştırmacılar hiperemesis gravidarumlu olgularda tiroid fonksiyonlarında geçici bir bozukluğun olabileceğini ve hiperemesis gravidarumlu bir hastada tirotoksikoz tanısı konulup tedaviye başlamadan önce bozulmuş tiroid fonksiyon testlerinin geçici olabileceğine dikkat çekmişlerdir (52).

Hiperemesis gravidarumda, kanda artmış histamin ve benzeri biojen aminlerin yüksek düzeyleri ve bu kişilerdeki ailesel bir allerjik yatkınlıktan dolayı etiolojide allerjen faktörlerin olabileceğini de düşündürmüştür.

Psikolabil kadınlardaki iç çatışmaların (mutsuz bir yuva,işini kaybetme tehlikesi,annelik ve doğumdan korku...) organik nevroza dönüşebileceğinden gebelikteki bulantı ve kusmaların psikosomatik hastalık olarak kabul edilmesi gerektiğini savunan görüşler de mevcuttur (4).

Hiperemesis gravidarum etiolojisinde hormonal faktörlerin ön plana çıkmasına rağmen patogenezin açıklanması için bu faktörler yeterli olmamaktadır. Etiolojik faktöre yönelik olmayan sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması, koku uyarısından uzak

yatak istirahati, psikolojik destek, oral alımın kesilmesi ve antiemetik verilmesi hiperemesis gravidarumlu hastalarda semptomatik iyileşmeyi sağlamaktadır. Görüldüğü gibi hiperemesis gravidarumda tedavi, etiolojide suçlanan faktörlerin hiçbirine yönelik değildir.

Gebelik sırasında üst gastrointestinal sistemdeki fizyolojik değişimlerin ve bu bölgedeki *H. pylori* gibi lokal infeksiyonların hiperemesis gravidarum semptomlarının ortaya çıkmasını kolaylaştırıcı bir faktör olduğu yönündeki görüşler son yıllarda araştırmacıların dikkatini çekmektedir.

Gebelikte seks steroidlerinin artışına bağlı olarak alt özefagus sfinkter basıncı azalır (34) ve sfinkter tonusu azalarak yetersiz hale gelir. Mide motilitesi ve asid salınımı azalır ve hipotonisite gelişir. Bu durumda mide asidi ve safra asidlerinin özefagusa reflüsü kolaylaşarak özefajit meydana gelir. *H. pylori*' nin oluşturduğu gastrik inflamasyonun hiperemesis kolaylaştıran bir faktör olduğu Peter Frigo ve arkadaşları tarafından 1998 yılında ortaya konmuştur (49).

H. pylori, salgıladığı enzim ve serbest oksijen radikalleri ile mukusu parçalayarak motilitesi yavaşlamış, tonüsü azalmış gebe midesinin niteliğini bozarak mide mukozasının infeksiyona karşı koruyucu bir bariyer olma özelliğini azaltıyor olabilir. Bununla beraber gebelikteki azalmış asid salınımı ve *H. pylori*'nin asid yapımını azaltıcı etkisi, bakteri için uygun bir ortam hazırlayabilir.

Çalışmamızda hiperemesis gravidarumlu hasta grubunda serolojik yöntemle %82.1 oranında *H. pylori* seropozitifliği saptarken, kontrol grubunda %64.4 olarak saptadık ($p=0.025$). Bu oranlarımızın, Peter Frigo ve arkadaşlarının 1998 yılında 105 hiperemesis gravidarum ve 129 kontrol grubunda serolojik yöntemle yaptıkları çalışmanın oranlarına benzer olduğunu gördük (49). Peter Frigo' nun çalışmasında *H. pylori* seropozitifliği kontrol ya da hasta grubunda ülkelere göre de ayrımlanmıştı. Avusturya' da yaşayan hiperemesisli Türk hastalardaki *H. pylori* seropozitifliği kontrol grubundaki Türk hastalara göre daha anlamlı idi. Bu açıdan da sonuçlar bizim çalışmamız ile benzerlik göstermekte idi.

Total hasta grubumuzda ($n=146$) yaş ortalaması 30.1 ± 5.7 olup %71.2' sinde ($n=104$) serolojik yöntem ile *H. pylori* seropozitifliği saptanmıştır. Ülkemizde Beşışık ve arkadaşlarının 1994' de asemptomatik 400 kişinin taramasında aynı yaş grubunda saptadığı *H. pylori* infeksiyonunun sıklığı ile çalışmamızdaki bu değer benzerlik göstermektedir (48).

Ülkemizde Harma M. ve arkadaşları 1998 yılında yaptığı çalışmada kontrollere göre hiperemesis gravidarumlu hastalarda, H. pylori seropozitivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır (29). Bu çalışmadaki hiperemesis gravidarum ve kontrol grubundaki H. pylori seroprevalansı ülkemizde yapılmış geniş çaplı seroprevalans çalışmaları ile de benzerlik göstermemekte idi. Bizim çalışmamızdaki oranlara göre hem kontrol, hem de hiperemesis gravidarumlu gruptaki H. pylori seropozitivite oranlarının düşük olması bu araştırmacıların olgu sayılarındaki azlıktan kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca H. pylori enfeksiyonu sıklığının toplumların sosyoekonomik durumlarıyla ilişkili olduğu gözönünde bulundurulursa, çalışma grubumuzdaki hastaların düşük gelir ve eğitim düzeyine sahip olmalarının da Harma ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre yüksek seropozitiflik oranlarımızı açıklamakta yardımcı olacaktır. Erkan Alataş' ın 1998' de Malatya Askeri Hastanesinde 100 gebede yaptığı H. pylori prevalans çalışmasında %22 oranında H. pylori seropozitifliği saptamış ve bu oran batı toplumlarındaki gebelerde bildirilen oranlarla uyumlu bulunmuştur (2). Araştırmacı da bu sonucun, çalışma grubunu oluşturan gebe grubunun sosyoekonomik açıdan ülke koşullarına göre belirli bir standartın üzerinde olmasından kaynaklandığını düşünmüştür.

Ülkemiz gibi yüksek H. pylori enfeksiyonu sıklığına sahip bir ülkede, hiperemesis gravidarumlu gebe grubunda, kontrol grubuna göre yüksek seropozitiflik oranlarının saptanması bu ajan patojenin literatürle (49) uyumlu olarak hiperemesis gravidarumda etiyolojik ajan veya kolaylaştırıcı bir lokal faktör olabileceğini göstermektedir. Elyounis CM ve arkadaşları, H. pylori seropozitif hiperemesis gravidarumlu iki hastayı eritromisin ile tedavi etmişlerdir (21). Jacoby EB ve arkadaşları da 1999 'da H. pylori ile hiperemesis gravidarum arasındaki ilişkiyi tanımlayabilmek için H. pylori seropozitif hiperemesis gravidarumlu ikinci trimesterdeki üç gebeyi iki hafta süreyle antibiyotik ve proton pompa inhibitörü ile tedavi ederek hiperemesis kliniğinin düzeldiğini izlemişlerdir (31). Bu çalışmalar olgu sayılarındaki azlığa rağmen H. pylori'nin hiperemesis gravidarum ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

H. pylori seropozitif hastalarda hiperemesis gravidarumun sık görülmesinin bir nedeni de H. pylori'nin neden olabileceği peptik ulkus da olabilir. Bunun ortaya konabilmesi için etik değerler de göz önüne alınarak H.pylori seropozitif hiperemesis gravidarumlu gebelerde, endoskopik girişim uygulanarak daha geniş çaplı araştırmaların yapılması gerekmektedir.

ÖZET

Hiperemesis gravidarum tüm gebeliklerin %2'inde görülebilen, gebenin yaşam kalitesini bozan ve hatta ölümcül olabilen, klinik bir tablodur. Etiolojisi tam aydınlatılamamış olmasına karşın hormonal, metabolik, nörolojik, allerjen ve psikosomatik faktörlerin rol alabileceği kabul edilmektedir. Bu çalışma, H. pylori'nin hiperemesis gravidarumda etiyolojik bir faktör olup olmadığını araştırmak için yapıldı. Çalışmaya hiperemesis gravidarum tanısı alan 56 hasta dahil edildi. 90 sağlıklı gebe ise kontrol grubunu oluşturdu. Hiperemesis gravidarumlu hasta grubunda yaş ortalaması 29.2 ± 5.3 , gebelik haftası 9.1 ± 2.5 olup; kontrol grubunda sırasıyla 30.6 ± 5.9 , ve 8.6 ± 1.2 idi. Varyans analizi ile gruplar arasında yaş ve gebelik haftası açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.130$, $p=0.166$).

Tüm hastalardan venöz kan örneği alınarak floresan enzim immunoassay yöntemi ile H. pylori'ye karşı olan spesifik serum antikorları (IgG) araştırıldı. Elde edilen hasta absorbanları cut off değerine bölündükten sonra 1.10 ve üzeri pozitif, 0.9-1.10 arası şüpheli, 0.9 ve altı ise negatif olarak kabul edildi.

Daha öncesinde hiperemesis gravidarum öyküsü olan olgularda bu klinik tablonun tekrarlama sıklığı, olmayanlara kıyasla daha fazla idi ($p=0.001$). Çalışma ve kontrol grubu arasında öncesinde dispeptik yakınmalarının olup olmamasına göre ise istatistiksel anlamda bir fark saptanmadı ($p=0.464$). Hastaların %71.2'sinde ($n=104$) serolojik yöntem ile H. pylori seropozitifliği saptanırken, %28.8'inde ($n=42$) H. pylori seropozitifliği saptanmadı. %82.1 olarak saptanan çalışma grubundaki H. pylori

seropozitiflik oranı, %64.4 olarak bulunan kontrol grubuna göre daha anlamlı bulundu ($p=0.025$).

Sonuç olarak *H. pylori* infeksiyonunun hiperemesis gravidarum gelişiminde etiyolojik bir faktör ya da kolaylaştırıcı lokal bir etken olduğunu, bununla beraber özellikle tedaviye dirençli hiperemesis gravidarum olgularında lokal bir faktör olarak *H. pylori* infeksiyonunun da düşünülmesi gerektiğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Adams RH, Gordon J, Combes B: Hyperemesis gravidarum. Evidence of hepatic dysfunction. *Obstet. Gynecol.* 31:659,1968.
2. Alataş Erkan. Gebelikte ortaya çıkan gastrik yakınmalarda *Helicobacter Pylori*'nin rolü var mı?. *Perinatoloji Dergisi* 1998; 6:3(4): 77-79
3. Arıgüloğlu EA, Ayanoğlu A, Gökdeniz R. ve ark. Hiperemesis gravidarumda maternal serum beta-hCG, progesteron, östradiol düzeyleri. *Jinekoloji Obstetri Pediatri Dergisi* 1996;15:13-18
4. Arısan K. Emezis ve hiperemesis gravidarum, Arısan K, Doğum Bilgisi, 2. Baskı, Taş Matbaası, İstanbul, 1984:46;629
5. Beales ILP, Davey N, Scunes D. HLA Class II type and *H. pylori*- induced gastric atrophy. *Gut* 1994 (supplement 5): S 45 (abstract)
6. Bernander S, Dalen J, Gastrin B. Absence of *H. pylori* in dental plaques in *H. pylori* positive dyspeptic patients. *Eur J Clinic Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 282-5
7. Bouillon R, Maesens M, Van Assche et al. Thyroid function in patients with hyperemesis gravidarum. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982:143;922
8. Boyce RA. Enteral nutrition in hyperemesis gravidarum. *J. Am. Diet. Assoc* 1992;92(6):733
9. Brown KE, Peura DA. Diagnosis of *H. pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 105-15.

10. Burmunic R. Hyperemesis gravidarum und Ausscheidung von choriogonadotropin im 24-stunden- sammelharn. P.A.M. Weiss. Geburtsh. U. Frauenheilk. 1987;47;111
11. Charlin V , Borghesi L, Hasbun J, Von Mulenbrock R, Moreno MI. Parenteral nutrition in hyperemesis gravidarum. Nutrition. 1993; 9(1); 29
12. Christofides ND, Ghatei MA, Bloom SR, Burgerg C, Gillmer MDG. Decreased plasma motilin concentrations in pregnancy. Br. Med. J. 1982;285;1453
13. Clidna AM, McNulty CAM, Dent JC. Rapid identification of *Compylobacter pylori* by performed enzymes. J Clin Microbiol 1987; 25: 1683-86
14. Crabree JE, Taylor JD, Waytt JI. Mucosal IgA recognition of *H. pylori* 120 kDa protein, peptic ulceration and gastric pathology. Lancet 1991; 338:332-5
15. Cruishank PD. Medical and surcical comlications of pregnancy (ed. Danforth DN, Scott RC) Obstetrics and Gynecology, 5th Ed., JB Lippincott company, Philadelphia, 1986: 30; 523
16. Davies TF,Platzer M. hCG induced TSH reseptor activation and growth acceleration in FTRL-5 thyroid cells. Endocrinology. 1986;118;2149
17. Daw MA, Deegan P, Leen E. Short report: The effect of omeprazole on *H. pylori* and assosiated gastritis .Aliment pharmacol Ther 1991; 5; 435-9
18. Desai HG, Gill HH, Shankaran K. Dental plaque:A permanent reservoir of *H. pylori*? Scand J Gastroenterol 1991; 26; 1205-8
19. Doenges JL Spirochetes in gastric glands of *Macacus rhesus* and humans without definite history of related diseases. Proc Soc Exp Biol Med 1938; 38: 536-538
20. Doler ME, Ateş KB Karahan M. Dental plak; *H. pylori* için yeni bir rezervuar mı? T J Gastroenterol 1992; 3: 4: 661-663
21. El Younis CM, Abulafia O, Sherer DM. Rapid marked response of severe hyperemesis gravidarum to oral erytromycin. Am J Perinatol 1998; 15(9): 533-4
22. Fairweather DV. Nausea and vomiting in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol.1968;102;135
23. Fox JG, Blanco M, Plidoro D. Isolation of *Helicobacter mustelea* from feces of hypochlorhydric ferrets: Role of gastric pH in epidemiology of helicobacter infection. Gastroenterology 1992; 102: A 623
24. Fung WP,Papadimitriou JM,Matz LR. Endoscopic, histological and ultrastructral correlations in choronic gastritis. Am J Gastroenterol 1979; 71: 269-279

25. Goodwin GS, Blincow ED, Warren JR, Waters TE, Easton L. Evaluation of cultural techniques for isolating *Campylobacter pyloridis* from endoscopic biopsies of gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1985; 38: 1127-1131
26. Greenspan FS, Farshon PH. Basic and Clinical Endocrinology. Lange Med. Publications. Los Altos, California, 1983:318
27. Gulley RM, Vonder Pleeg N, Gulley JM. Treatment of hyperemesis gravidarum with nasogastric feeding. *Nutr. Clin. Pract.* 1993; 8(1); 33
28. Gürgüç A. Hiperemesis gravidarum. Gürgüç A. Doğum Bilgisi, 4. Baskı, Yargıçoğlu Matbaası, 1978; 2: 229
29. Harma M, Harma Mehmet, Kesim M. Hiperemesis Gravidarum'lu hastalarda *Helicobacter pylori* seroprevalansı *T Klin Gynecol Obst* 1999; 9: 105-109
30. Hirschl AM, Brandstetter G, Dragosics B. Kinetics of specific IgG antibodies for monitoring the effect of anti-*H. pylori* chemotherapy. *J Infect Dis* 1993; 168: 763-6
31. Jacoby EB, Porter KB. *Helicobacter pylori* infection and persistent hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol* 1999; 16(2): 85-6
32. Kaupilla A, Huhyanemi N et al. Raised serum human chorionic gonadotropin concentrations in hyperemesis gravidarum. *Br. Med. J.* 1979; 11; 162-70
33. Kaupilla A et al: The function of the anterior pituitary- adrenal cortex axis in hyperemesis gravidarum. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1976; 83; 11
34. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, et al: Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstetric Gynecol* 66: 612, 1985
35. Klein PD, Graham DY, Gaillour A. Water source as risk factor for *H. pylori* infection in Peruvian children. *Lancet* 1991; 337: (8756): 1503-6
36. Koch KL, Stern RM, Vasey M, et al: Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. *Dig Dis Sci* 35: 961, 1990
37. Langenberg W, Rauws EA, Oudbier JH. Patient-to-patient transmission of *H. pylori* infection by fiberoptic gastroduodenoscopy and biopsy. *J Infect Dis* 1990; 161: 507-11
38. Logan RP, Dill S, Bauer FE. The European 13 C-urea breath test for the detection of *H. pylori*. *Eur J Gastro Hepatol* 1991; 3; 915-21
39. Mapstone NP, Lynch DAF, Axon AT. The detection of *H. pylori* in faeces by the polymerase chain reaction. *Ir J Med Sci* 1992; 161: 10-29

40. Marshall BJ, Goodwin CS. Revised nomenclature of *Compylobacter pyloridis*. *Int J Syst Bacteriol* 1987; 37: 68.
41. Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacillus on gastric ephitelium in active choronic gastritis. *Lancet* 1983;1: 1273.
42. Masson GM, Antony F, Chau E. Serum chorionic gonadotrophin, schwangerschaft protein-1(SP-1), progesteron oestradiol levels in patients with nausea and vomiting early pregnancy. *British J. Obstet. And Gynecol.* 1985;95;211
43. Megraud F, Brassens Rabbe MP, Denis F. Seroepidemiology of *H. pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1870-3
44. Mendall MA, Goggin PM, Molineux N. Childhood living conditions and *H. pylori* seropozitivity in adult life. *Lancet* 1992; 339: 896-7.
45. Mobley HLT, Cortesia MJ, Rosenthal LE, Jones BD. Characterization of urease from *Copylobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 831-836
46. Özden A, Dumlu Ş, Özkan H, Dönderici Ö, Çetinkaya H, Palabıyıkoglu M, Uzunalmöğlu Ö. Transmission of *H. pylori*. *Gastroenterol* 1994; 5; 411-13
47. Özden A, Samur M, Dönderici Ö. *H. pylori* infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiolojisi. *Gastroenteroloji* 1992; 3; 664-68
48. Özden A. *H. pylori* epidemiolojisi. İşte *H. pylori*, gastrit, peptik ülser. *TGD* 1996; 18-25
49. Peter Frigo, Christine Lang, Klaus Reisenberger, Heinz Kölbl and Alexander M. Hirschl. Hyperemesis Gravidarum Assosiated With *Helicobacter pylori* Seropositivity. *Obstetrics and Gynecology* 1998; 91:4; 615-617
50. Pritchard AJ, MacDonald PC, Grant NF: Medical and surgical illnesses during pregnancy and puerperium (in), *Williams Obstetrics*, 17th. Ed. Appleton-Century-Crofts. Norwalk, Connecticut, 28:613, 1985.
51. Pritchard AJ, MacDonald PC, Grant NF: Medical and surgical illnesses during pregnancy and puerperium (in), *Williams Obstetrics*, 17th. Ed. Appleton-Century-Crofts. Norwalk, Connecticut, 9:181,1985
52. Remzi Gökdeniz Uzmanlık Tezi 1995 İstanbul. Hiperemesis gravidarum olgularında tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde TRH uyarı testinin yeri
53. Soleus MR, Huges CL, Garcia JA et al. Nausea and Vomiting of pregnancy. Role of hCG and 17-hydroxyprogesterone. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980;55;696

54. Sperberg M, Sciarra JJ. Gastrointestinal complications in pregnancy. In Deep R, Sciarra JJ. Gynecology and Obstetrics, Harper Row Publisher, Philadelphia, 1987;2;30
55. Steer HW, Colin –Jones GC. Mucozal changes in gastric ulceration and their response to carbenexolone sodium. Gut 1975; 16: 590-597
56. Thomas CK, Robert R. Maternal changes in pregnancy. In Danforth DN, Scott RC: Obstetrics and Gynecology. Fifth Edition, JB Lippincott company, Philadelphia, 1986:333
57. Vigneri S, Termini R, Scialabba A. H. pylori and chronic gastritis during omeprazole long-term treatment for duodenal ulcer. Gastroenterology 1994; 106, 4(suppl 2): 206
58. Whitehead EM, Smith M O'Sullivan G, et al: Forum: An evaluation of gastric emptying times in pregnancy and the puerperium. Anaesthesia 48: 53, 1993
59. Wotherspoon AC, Ortiz Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. H. pylori-associated gastritis and primary B- cell gastric lymphoma. Lancet 1991; 338: 1175-6
60. Wyle E, Skankey G, Kidao J. Claritromycin achieves highest gastric mucosa tissue level among anti- H. pylori antibiotics. Gastroenterol 1992; 104: A 680
61. Xia HX, Windle HJ, Marshall DG. Recrudescence of H. pylori after apparently successful eradication. Novel application of randomly amplified polymorphic DNA fingerprinting. Gut 1995; 37: 30-4
62. Ylikorkala O, Kauppila A et al: FSH, Thyrotropin, hCG and prolactin in hyperemesis gravidarum. Br. J. Obstet. Gyn. 83:528, 1976.
63. Bober SA, Mc Gill AC, Tunbridge WMG. Thyroid function in hyperemesis Acta. Endocrinol. 1986: 111; 404

T.C
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
ULUSAL TEZ MERKEZİ

TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

Referans No	10303485
Yazar Adı / Soyadı	NİLAY KARACA
T.C.Kimlik No	49273482076
Telefon	5057725307
E-Posta	karacanilay@hotmail.com
Tezin Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	HİPEREMEZİS GRAVİDARUMDA HELİCOBACTER PYLORİ İNFEKSİYONUNUN ROLÜ
Tezin Tercümesi	THE ROLE OF HELİCOBACTER PYLORİ İNFECTION İN HYPEREMEZİS GRAVİDARUM
Konu	Kadın Hastalıkları ve Doğum = Obstetrics and Gynecology
Üniversite	Sağlık Bakanlığı
Enstitü / Hastane	İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hastanesi
Anabilim Dalı	
Bilim Dalı	
Tez Türü	Tıpta Uzmanlık
Yılı	1999
Sayfa	34
Tez Danışmanları	UZMAN METİN NURLUOĞLU
Dizin Terimleri	
Önerilen Dizin Terimleri	

17.10.2019

İmza:.....