

163612

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY DOĞUMEVİ
KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TEZ DANIŞMANI:KLİNİK ŞEFİ
OP.DR.H.CEMAL ARK

HELICOBACTER PYLORI SEROPOZİTİFLİĞİNİN HİPEREMEZİS GRAVİDARUM KLİNİĞİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Funda ÖZTÜRK

İstanbul 2005

ÖNSÖZ

Yetişmemde büyük emeği olan, asistanlığım süresince ilgi ve desteğini esirgemeyen, bir baba gibi yakınlığımı hissettiğim ve her zaman saygı ile anacağım klinik şefim Op.Dr.H.Cemal Ark'a ve diğer klinik şeflerim Op.Dr.Yavuz Ceylan, Doç.Dr.Ahmet Gülkılık, Op.Dr.Ali İsmet Tekirdağ ve hastanemiz başhekimini sayın Uz.Dr.Hüseyin Aldemir'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tüm asistanlığım süresince ve tezimin yazılması aşamasında yardımlarını esirgemeyen, stresimi paylaşan ve her zaman yanımda olan eşim Uz.Dr.Halil Öztürk'e,

Hayatım boyunca attığım her adımda yanımda bulduğum değerli annem ve babama,
Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım klinik şef yardımcılara, uzman hekimlere ve beraber çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, ebe, hemşire, laborant ve tüm hastane personeline,

Tezime desteklerinden dolayı Gelişim Laboratuvarı'na,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Varlığıma anlam katan küçük kızım Yaprak Duru'ya ithafen...

KISALTMALAR

Hp: Helicobacter pylori

hCG: Human chorionic gonadotropin

PGE2: Prostaglandin E2

TSH: Tiroid stimulan hormon

VKI: Vücut kitle indeksi

FDA: Amerikan ilaç ve gıda dairesi

CLO test: Campylobacter like organism test

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

Vac A: Vacuolating toxin A

Cag A: Cytotoxin-associated gene A

MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

İÇİNDEKİLER

<u>Konu</u>	<u>Sayfa</u>
Giriş ve Amaç	1-2
Genel Bilgiler	3-27
Hastalar ve Yöntem	28-30
Bulgular	31-36
Tartışma	37-43
Özet	44-45
Kaynaklar	46-54

I

GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğin ilk trimestirinde %50-90 oranında, değişik derecelerde bulantı kusma görülmektedir. Genellikle sabahları görülen bulantı-kusmalar büyük oranda ilk trimestir sonunda kaybolmakta çok az bir kısmı ise ikinci trimestirde de devam etmektedir. Bu tablonun klinik olarak en şiddetli şeklini hiperemesis gravidarum oluşturur. Kilo kaybına, metabolik ve elektrolit bozukluklarına, beslenme bozukluğu ve dehidratasyona sebep olabilen, hospitalizasyonu gerektirebilecek derecede inatçı bulantı ve kusmalarla karakterizedir. Gebeliklerin %0,2-3 ünde hiperemesis gravidaruma rastlanıldığı bildirilmiştir.

Hiperemesis gravidarum etyolojisi ve patogenezi üzerinde şimdiye kadar çeşitli görüşler öne sürülmüş, fakat hiç birisi konuya açıklık getirememişlerdir. Metabolik ve hormonal değişiklikler, gastrointestinal sistem dismotilitesi, immünolojik faktörler, psikolojik faktörler üzerinde durulmuş, yapılan araştırmalar etyopatogenezi açıklayabilmekten uzak kalmışlardır.

Son yıllarda, *Helicobacter pylori*'nin (Hp) etyolojide rolü olabileceği yönünde görüşler ortaya konmuştur. Hp ,spiral şeklinde mikroaerofilik, gram negatif bir bakteridir; enfeksiyonu dünyada en sık rastlanan gastrointestinal sistem hastalığıdır. Kronik antral gastrit, peptik ülser hastalığı, gastrik kanser etyopatogenezinde Hp'nin rol oynadığı kesin olarak gösterilmiştir.

Hp ve hiperemesis gravidarum ilişkisini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır.Yayınların bazılarında hiperemesis gravidarumlu gebelerde Hp seropozitifliğinin daha yüksek saptandığının bildirilmesine karşın diğerlerinde ise istatikselsel bir fark bulunamamıştır. Ancak, hiperemesis gravidarumda Hp seropozitifliği ile semptomların ilişkisini araştıran çok az sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışmada amacımız, hiperemesis gravidarum tanısı konan gebelerde ve asemptomatik kontrol grubunda Hp'nin serolojik olarak değerlendirilmesi, her iki grup arasında istatistiksel fark olup olmadığının saptanması, Hp seropozitifliğinin ve IgG konsantrasyonlarının hiperemesis gravidarum kliniği ile ilişkisinin ortaya konmasıdır.



II

GENEL BİLGİLER

GEBELİKTE GÖRÜLEN BULANTI VE KUSMALAR

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

EPİDEMİYOLOJİ

Bulantı ve kusma gebeliklerin % 70-80 ninde görülür (1-3). 1960 larda yapılan bir çalışmada 56000 gebe değerlendirilmiş, bunların % 56 sında kusma olduğu ve bunun daha çok ilk gebelikte, genç kadınlarda, eğitim düzeyi düşük olanlarda, sigara içmeyenlerde, obez olanlarda görüldüğü saptanmıştır (4). Çoğul gebeliklerde özellikle ilk trimestirde daha çok bulantı kusma görülmektedir (5). Başka bir çalışmada, ilk trimestirde %91 oranında bulantı saptanırken, bu oran son trimestirde yalnızca %3 olduğu gösterilmiştir (6). Sabahları %50 oranında bulantı olurken, akşamları ise %7 oranında görülmekte, gebelerin %30-40 ında tüm gün boyunca devam etmektedir (6). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, gebelerin %74 ünde bulantı olduğu saptanmış, bunların %80 ninde şikayetlerin tüm gün boyunca sürdüğü belirlenmiştir (7). Bulantının ortalama süresi 35 gündür ve 22. haftaya gelindiğinde gebelerin % 90 nında bulantının kaybolduğu görülmüştür (7). Yine bu çalışmada, düşük eğitim ve gelir seviyesinin gebelikteki bulantı ve kusma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Gelişmiş batı ülkelerinde ve şehirde yaşayanlarda gebelikte görülen bulantı ve kusma daha siktir. Afrika, Alaska, Japonlar hariç asya toplumlarında ise daha az görülmektedir (8).

Bu durum genetik ve sosyo-ekonomik faktörlerin patogeneizde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

PATOGENEZ

1-METABOLİK VE ENDOKRİN FAKTÖRLER

Human Korionik Gonadotropin (hCG)

Bulantı ve kusma mol hidatiformu olanlarda ve Down sendromlu fetüs taşıyan gebelerde daha sıktır. Bu iki durum da yüksek hCG düzeyleri ile ilişkilidir. hCG seviyesi gebeliğin başlaması ile hızla yükselir ve ilk 8 haftada pik yapar. Bu dönem bulantı ve kusmanın arttığı dönemdir. Ancak, hCG düzeyi ile bulantı ve kusma arasında korelasyon gösterilememiştir (9).

Östrojen ve Progesteron

Östrojenin gebelikte görülen bulantı ve kusma ile ilişkisi olduğu belirlenmiştir. Oral kontraseptif kullanımı sonrası bulantısı olan kadınlarda gebeliklerinde bulantı ve kusmanın daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır (6). Ancak, daha sonraki çalışmalarda gebelikteki bulantı ve kusma ile östrojen düzeyi arasındaki ilişki ortaya konamadığından östrojenin rolü açık değildir.

Progesteron düz kas kontraktilesini azaltabilir ve gastrik disritmilere sebep olabilir ya da gastrik boşalmayı değiştirebilir. Bununla beraber, progesteron düzeyi ile bulantı kusma arasındaki ilişki açık değildir (10,11).

Prostaglandin E2 (PGE2)

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

2-ÖZOFAGEAL VE GASTRİK NÖROMUSKÜLER DİSFONKSİYON

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

Özofagus

Hormonal değişiklikler alt özofageal sfinkter basıncında azalmaya yol açmaktadır. Retrosternal yanma şikayeti olan gebelerin yarısında alt özofageal sfinkter basıncı azalmaktadır (13). Van Thiel ve ark. nın yaptığı çalışmada sfinkter tonusunun 36. haftada en aza indiği, doğum sonrası ise giderek normale döndüğü saptanmıştır (14). Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda yalancı gebelik oluşturulmuş alt özofagus sfinkter tonusunun anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (15). Östrojen ve progesteron birlikte verildiğinde tonustaki azalma daha belirgin olmuştur. Oral kontraseptif kullanan kadınlara alt özofagus sfinkter basıncı ölçülmüş, östrojen ve progesteronun kombine kullanıldığı durumda basıncın daha da azaldığı saptanmıştır (16).

Gastrointestinal Disfonksiyon

Gebeliğin erken dönemlerinde artan progesteron düzeyi düz kas inhibisyonuna yol açar ve mide boşalması gecikir. Daha ileri dönemlerde ise uterusun basısı ile gastrointestinal semptomlar ortaya çıkar. 1960'lardan önce gebelerde yapılan radyolojik çalışmalarda doğum öncesi ve sonrası mide boşalmasında farklılık saptanmamıştır (13). Daha sonra Schade ve ark.ları gebelerde abortus öncesi ve abortustan 6 hafta sonra mide boşalmasını sintigrafik olarak değerlendirmişler, gebe olmayan kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında anlamlı bir fark bulamamışlardır (17). Davison ve ark.ları ise fenol kırmızısı ve dilüsyon metodu kullanarak yaptıkları çalışmada doğum eylemi sırasında sıvıların mideden boşalmasında gecikme olduğunu göstermişlerdir (18). Mide boşalma süresininin indirekt bir yolu da parasetamoldür.

Parasetamol mideden hızla geçerek ince barsaklarda emilir. Parasetamolün serumdaki tayini ile yapılan çalışmalarda gebelerle gebe olmayanlar arasında fark saptanmamıştır (19).

Gastrik dismotilitenin de gebelerdeki gastrointestinal semptomlardan sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Karın duvarına yerleştirilen elektrotlarla gastrik miyoelektriksel aktivite saptanabilir. Normalde, elektrogastrogramda midenin proksimalinden distal antruma doğru dakikada 3 elektriksel aktivite görülür. Elektrogastrogram kullanılarak yapılan çalışmalarda, bulantı-kusması olan gebelerde normalden farklı miyoelektriksel aktivite olduğu gebelik sonrası ise bu durumun normale döndüğü gösterilmiştir (20,21).

Laktuloz nefes testi yöntemi ile yapılan çalışmalarda gebelerde ikinci ve üçüncü trimesterde progesteron artışı ile ilişkili olarak ince barsak geçiş zamanında artış olduğu saptanmıştır (22). Ancak, bulantı ve kusmanın özellikle ilk trimesterde olması sebebi ile bu durumun gebeliğe bağlı bulantı kusma patogenezinde yeri olmadığı düşünülmektedir.

3-PSİKOLOJİK FAKTÖRLER

Patogeneizde psikolojik faktörlerin de rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bu görüşü destekleyen araştırmacılar istenmeyen gebeliklerde inkar mekanizmasının etkili olabileceği görüşünü ortaya atmışlardır (23). Semptomatik gebelerin kendi anneleri ile olan ilişkilerinin semptomatik olmayanlara göre daha kötü olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bulantı kusması olan gebelerin semptomlarının stres, gebelik hakkında yetersiz bilgi, eşleri ve doktorları ile kötü kooperasyon içinde olmaları gibi faktörlerle ilişkili olduğu belirtilmiştir (24,25).

KLİNİK VE AYIRICI TANI

ANAMNEZ

Gebelerin çoğunda bulantı ana semptomdur. Genellikle tüm gün sürer. Eğer ilk trimesterde bulantı-kusma ile birlikte göğüste yanma ve regurjitasyon varsa teşhis

gastroözofageal reflüdür. Epigastrik yanma daha çok peptik ülser hastalığına işaret eder. Gebeliğe bağlı kusma son yenilen yiyecekleri içerir. Safralı kusma veya şiddetli periumblikal ağrı parsiyel veya komplet ince barsak obstruksiyonunu düşündürür.

Gebeliğe bağlı bulantı-kusmada abdominal ağrı yoktur. Dirençli kusma ve öğürme karın kaslarında veya kostalarda ağrıya yol açabilir. Yağlı yiyeceklerle ortaya çıkan sağ üst kadrın ağrısı akut veya kronik kolesistiti düşündürür. Epigastriumdan sırta doğru yayılan ağrı pankreatik hastalıklara işaret edebilir. Şiddetli konstipasyon ve irritable barsak hastalığında alt batın ağrısı, şişkinlik ve bazen kusma olur. Nörolojik bozukluğu olanlarda projektıl kusma görülebilir. Gebeliğe bağlı bulantı-kusma tanısı genellikle klinik olarak konur. Barsak alışkanlıklarında değişiklik olmaması karın ağrısı olmaması, safralı kusma ve diğer alarm semptomlarının olmaması tanıyı destekleyen durumlardır (26). Bulantı kusmanın ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalık ve bozukluklar Tablo I de özetlenmiştir.

FİZİK MUAYENE

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

LABORATUAR TESTLERİ

Gebeliğe bağlı bulantı-kusma teşhisini koymaya yarayacak tek laboratuvar bulgusu pozitif gebelik testi olabilir. Kolesistit, pankreatit ve piyelonefritte lökositöz görülür. Yüksek açlık glukozu diabetes mellitusa işaret eder. 240 mg/dl nin üzerindeki serum glukozu gastrik disritmi ve azalmış antral kontraksiyon ile ilişkilidir (27). Hepatit C ye bağlı kronik hepatitte hafif artmış karaciğer enzimleri saptanabilir. Artmış TSH düzey, bulantı ve kusma ile ilişkili olan hipotiroidizmi gösterir. Artmış tiroksin miktarı hipertiroidizme işaret eder. Görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi ve üst gastrointestinal endoskopi ayırıcı tanıda yardımcıdır.

TABLO-I:BULANTI-KUSMA İLE İLİŞKİLİ HASTALIK VE BOZUKLUKLAR

Mekanik Obstruksiyon

Mide,duodenum, ince barsak, kolon

Hepatobilier kanal hastalıkları

Pankreatik kanal hastalıkları

Peptik Hastalık

Özofagus-GÖRD

Mide-Gastrit,ülser,Helicobacter pylori

Duodenum-Duodenit, ülser

Peritoneal irritasyon

Gastrik, ovarian karsinoma

Hipernefroma

Paraneoplastik sendrom

Metabolik-Hormonal

Diabetes Mellitus

Üremi

Hiperkalsemi

Addison Hastalığı

Hipertiroidiz-Hipotiroidizm

Gebelik, progesteron, östrojen

İlaçlar

Levodopa, Digitalis, Fenitoin,

Kardiak antiaritmikler, NSAID

Antibiyotikler, Kemoterapi ilaçları,

Morfin, Nikotin, Progesteron,

Östrojen.

İskemik Gastroparezi

Postoperatif

Vagotomi

Parsiyel veya total gastrektomi

Fundoplikasyon, Fundik rezeksiyon

İntestinal Psödoobstruksiyon

Skleroderma, Amiloidoz

İdyopatik

Santar Sinir Sistemi Hastalıkları

Migren

Enfeksiyonlar

Tümörler

Epilepsi

Vestibülersinir-Beyinsapı

lezyonları

Parkinson Hastalığı

Psikolojik Hastalıklar

Anoreksia Nevroza

Bulimia Nevroza

Psikojenik bulantı-kusma

İdyopatik Bulantı ve Kusma

İdyopatik Gastroparezi

Gastrik Disritmiler

Siklik Kusma Sendromu

HİPEREMEZİS GRAVİDARUM

Hiperemezis gravidarum gebelikteki bulantı ve kusmanın klinik olarak en şiddetlisidir. Dehidratasyona, elektrolit ve metabolik bozukluklara, hospitalizasyonu gerektirecek beslenme bozukluğuna sebep olabilen inatçı bulantı ve kusmalar ile karakterizedir (28,29,30).

EPİDEMİYOLOJİ

Hiperemezis gravidarum insidansı %0,3-%2 arasında değişmektedir (28,29,30,31). Risk faktörleri VKI nin artması(32), multipl gebelik (29), trofoblastik hastalıklar(33), önceki gebeliklerde hiperemezis gravidarum olması (29,30) ve nulliparitedir (32). Sigara içimi ve ileri maternal yaş ile hiperemezis gravidarum arasında negatif korelasyon saptanmıştır (32). Hiperemezis gravidarum ile gebeliğin indüklediği hipertansiyon veya preeklampsi arasında bir ilişki bulunamamıştır (29).

PATOGENEZ

Hiperemezis gravidarumda da patogenez tam olarak anlaşılamamıştır. Gebeliğin erken dönemindeki hormonal değişikliklerin, bazı metabolik bozuklukların, gastrointestinal sistemdeki motilite bozukluğunun, psikososyal faktörlerin ve son zamanlarda Helicobacter pylorinin patogeneizde rol oynayabileceği öne sürülmüştür.

Hiperemezis gravidarum insidansı multipl gebelikte ve molar hastalıkta yüksek olduğundan hCG düzeyi ile ilişkisi öne sürülmüş ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (29,32,34,35,36)

Dupue ve ark.ları hiperemezis gravidarumlu olgularda östrojen seviyesinin arttığını göstermişlerdir (11). Östrojen seviyesindeki bu yükseklik santral ve enterik nervöz sistemde nöron ve nöropeptidlerin fonksiyonlarını etkilemektedir. Östrojen nitrik asit sentetazı stimüle eder, daha fazla nitrik asit üretilir. Düz kaslarda relaksasyon olur. Bu durum gastrointestinal düz kas kontraksiyonunu etkileyebilir ve hiperemezise katkıda bulunabilir

Hiperemezis gravidarumlu bazı olgularda tiroid fonksiyon anormallikleri geliştiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda %40-73 oranında FT4 düzeyinin arttığı bildirilmiştir (37,38,39). Bu geçici bir hipertroididir. Tiroid hormonlarındaki yükseklik , artmış hCG konsantrasyonuna veya hCG ye aşırı duyarlı tirotropin reseptörlerine ya da TSH stimülasyonunu arttıran varyant hCG düzeyine bağlanmaktadır (49,41). Geçici hipertroidili bu olgularda guvatr genellikle bulunmaz ve tiroid antikoru negatifdir. Genellikle, 18.haftada tiroid hormonları tedavisiz, normale döner.

Hiperemezisli olgularda immünglobulin, C3-C4 ve lenfosit miktarı gibi immünolojik faktörlerin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum patogeneizde immünolojik aktivitenin rolü olabileceğini düşündürmektedir.(42).

Gebelikte artmış hormonal yüke karaciğerin adaptasyonunda yavaşlama olmasının hiperemezis gravidarum patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Karaciğer steroid hormon inaktivasyonunun yapıldığı en önemli organdır. Mortali ve ark. ları, Adams ve ark. ları hospitalize olgularda %15-25 oranında serum transaminaz değerlerinde artış olduğunu göstermişlerdir (43,44) Yapılan bir çalışmada ise hiperemezisli olguların yarısından fazlasında transaminaz düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (45). Transaminazlar seyrek olarak normal limitlerin yaklaşık 4 kat üstüne çıkmaktadırlar. Ancak tüm olgularda karaciğer enzimlerinde yükseklik görülmemektedir. Başka bir çalışmada, serum total bilirubin ve gama glutamil transferaz düzeylerinin kusması olan gebelerde daha düşük olduğu gösterilmiştir (46).

Gebelerde lipid ve lipoprotein yüksekliğinin de etken olabileceği belirtilmiştir. Bir çalışmada, hiperemesisli olgular, kusması olmayan gebeler ve gebe olmayanlarla karşılaştırılmış ve serum serbest, total kolesterol, trigliserit, fosfolipid seviyelerinin hiperemesisli olgularda daha yüksek olduğu görülmüştür (47).

Patogeneizde gastrik disritminin etkisinin olabileceği belirtilmektedir. Mide boşkan normalde dakikada 3 kontraksiyon olur. Hiperemesisli üç olguda bu kontraksiyon paterninin kaybolduğu gösterilmiştir (26).

Psikososyal faktörlerin hiperemesis gravidarumda rol oynadığı düşünülmüştür, ancak yapılan çalışmalar birbirini desteklememektedir. Psikolojik faktörlerin kanıtlanmış bir rolü yoktur (26).

Son zamanlarda gram (-) bir bakteri olan *Helicobacter pylori*'nin patogeneizde rolü olabileceği yönünde çelişkili çalışmalar mevcuttur. İlk çalışma, 1998 yılında Frigo tarafından bildirilmiştir (48). Bu çalışmada, hiperemesis gravidarumlu 105 hasta asemptomatik gebelerle karşılaştırılmış, hiperemesisli gebelerin serumlarındaki Hp IgG konsantrasyonu asemptomatik gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuca göre Hp'nin hiperemesis gravidarum etyopatogenezinde etkisi olabileceği bildirilmiştir. Shirin ve ark.larının yaptıkları çalışmada ise termdeki 185 gebede Hp IgG seropozitifliğine bakılmış, Hp Ig G (+) olanların gebelikleri sırasında daha çok bulantı ve kusma görüldüğü ortaya konmuştur (49). Buna karşın son zamanlarda yapılan iki çalışmada ise Hp seropozitifliği ile hiperemesis gravidarum arasında bir ilişki saptanamamıştır (50,51).

TEŞHİS VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Hiperemesis gravidarum tipik olarak gebeliğin ilk trimestirinde ortaya çıkar, semptomlar 4-10. haftalar arası başlar ve 20. hafta civarında kaybolur (28). Semptomlar nadiren tüm gebelik boyunca devam eder. Semptomların şiddetli olması sebebi ile hastalarda

genellikle dehidratasyon bulguları, ketozis, asit-baz bozuklukları görülür. Kilo kaybı (vücut ağırlığının %5 den fazlası) olur. Pityalizm sıklıkla görülür. Hiperemesis gravidarum genellikle hospitalizasyonu gerektiren relapslarla seyreder. Hiperemesis gravidarum teşhisi konduğunda multipl gebelik ve hidatiform mol ekarte edilmelidir. Özellikle gebeliğin geç döneminde dirençli bulantı-kusmalarda ayırı tanı açısından dikkatli olunmalıdır. Gebeliğin erken dönemindeki inatçı bulantı kusmalarda gastrointestinal bozukluklar, hipertroidi, hiperparatroidi, renal yetmezlik gibi metabolik bozukluklar göz önünde bulundurulmalıdır.

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

Hiperemesis gravidarum tanısı tipik prezantasyon ve diğer sebeplerin ekarte edilmesi ile konur. Çoğu hastada gebeliğin 8-12. haftalarında hospitalizasyon gerekir. Semptomatik düzelme genellikle ilk trimestirin bitiminden önce olur.

PROGNOZ

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

Hiperemesis gravidarum sonuçları tartışmalıdır. Çoğu çalışmada fetal ve maternal morbidite ve mortalite üzerinde olumsuz etkisi olmadığı bildirilmiştir. Genel popülasyonla

karşılaştırıldığında hiperemezisli olgularda spontan abortus oranının artmadığı ve ölü doğum oranının daha düşük olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (29,32,52,53,54). Prematurite sıklığı ve ortalama gebelik süresi açısından hiperemezisli olgularla normal gebeler arasında bir farklılık görülmediği bildirilmiştir (32,53). Başka baş bir çalışmada 14813 gebe değerlendirilmiş, hiperemezis ile konjenital malformasyon arasında bir ilişki bulunamamıştır (29). Prospektif bir çalışmada 20. gebelik haftasında kadar 16398 gebe incelenmiş kusma ile konjenital malformasyon arasında belirgin bir ilişki saptanamamıştır (55).

Ancak, bunların yanında, özellikle hiperemezis gravidarumda semptomlarla gebelik sonuçları arasında negatif korelasyon saptanan çalışmalar da mevcuttur. Vaka kontrollü bir çalışmada, Zhang ve Chai 1867 hiperemezisli gebeyi çalışma grubuna almışlar, hiperemezis ile fetal gelişim geriliği, preeklampsi, düşük doğum ağırlığı arasında ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır (56). Retrospektif başka bir çalışmada, 3068 hiperemezisli gebe incelenmiş, yine hiperemezis gravidarum ile erken doğum ve düşük doğum ağırlığı arasında ilişki olduğu ortaya konmuş. Ancak bunun perinatal sürviyi etkilemediği bildirilmiştir. Konjenital malformasyon oranının hafif olarak arttığı saptanmıştır (31). Bu malformasyonlar kalça displazisi, inmemiş testis ve Down sendromudur. Diğer çalışmalarda da hiperemezisli anne çocuklarında santra sinir sistemi defektleri, iskelet malformasyonları, deri anormallikleri saptanmıştır (32). Gross ve ark.yaptıkları çalışmada gebelik öncesi ağırlıklarının %5 inden daha fazlasını kaybeden hiperemezisli gebelerin bebeklerinde düşük doğum ağırlığı ve gelişim geriliği olduğunu ortaya koymuşlardır (52).

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

GEBELİK BULANTI KUSMALARINDA VE HİPEREMEZİS GRAVİDARUMDA TEDAVİ

Gebeliğe bağlı bulantı ve kusmaların tedavisi semptomlara bağlı olarak, diyet tedavisinden parenteral nutrisyona kadar değişiklik göstermektedir. Hiperemesis gravidarum sebebi ile gebeliğin sonlandırılması ilk defa 1813 yılında bildirilmiştir. Bu durum 20. yüzyılın başlarından beri dramatik olarak azalma göstermiştir.

Gebelikte ilk trimestirdeki hafif ve orta derecelerdeki bulantı kusmalarda genellikle konservatif diyet tedavisi önerilir. Sık ve az yeme, diyetle kolay sindirilebilir karbonhidrat verilmesi ve yağ oranının azaltılması ile semptomlar azaltılabilir. Semptomları arttıran yiyeceklerden kaçınılmalıdır. İlk trimestirde çoğu gebe tarafından kullanılan demir preparatları bulantı kusma ve epigastrik ağrıyı arttırdığından kesilmelidir.

Konservatif önlemlere rağmen semptomları devam eden gebelerde farmakolojik tedavi uygulanması gerekebilir. Bu durumda antiemetiklerin gebelikte kullanılması hem hekimleri hem de hastaları tedirgin edebilmektedir. İlaçların teratojenitesinin değerlendirilmesindeki en önemli iki durum, hayvan çalışmalarının insanlardaki teratojenite açısından kesin bir kriter olmaması (örn. Talidomidin hayvan çalışmalarında teratojenik etkisi gösterilmemiştir) diğeri ise gebeler üzerinde ilaç çalışmalarının etik olmamasıdır. FDA tarafından, teratojenik riski belirtmek amacı ile ilaçların gebelikte kullanımı 5 kategoriye ayrılmıştır (Tablo II). Klasik teratojenik aralık son menstruasyondan sonraki 31-71. günler arası veya gebeliğin ilk 10 haftası olarak tanımlanmaktadır (13,57)

TABLO II: TERATOJENİTE AÇISINDAN FDA SINIFLAMASI

<u>FDA Sınıflaması</u>	<u>Tanım</u>
Kategori A	İnsanlarda yapılan çalışmalarda fetal risk gösterilmemiştir.
Kategori B	Hayvan çalışmalarında risk yok fakat insan çalışmaları yetersiz ya da hayvanlarda gösterilen hafif risk insan
Kategori C	Hayvan çalışmalarında risk gösterilmiş fakat insan çalışması yetersiz veya insan yada hayvan çalışması yok
Kategori D	İnsan çalışmalarında fetal anormallikler saptanmış fakat potansiyel faydaları daha önemli olabilir
Kategori X	İnsan ve hayvanlarda fetal anormallikler sebebi ile gebelikte kontrendike.

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

semptomlar inatçı bir karakter kazanır ve anne-fetüs için risk oluşturursa antiemetikler endikedir.

İLAÇ TEDAVİSİ

ANTIEMETİKLER

Fenotiazinler: Çoğu çalışmada klorpromazin ve proklorperazin değerlendirilmiştir. Bir çalışmada, 141 bulantı kusması olan ve 17 hiperemezisli gebede klorpromazin kullanılmış, gebelik bulantı kusmalarında 1-2 gün içinde %83, hiperemezisli grupta ise %76 oranında semptomlarda düzelme olmuştur (58). Plasebo kontrollü başka bir çalışmada ise, proklorperazin verilen hastalarda semptomlardaki düzelme %69 olurken, plasebo grubunda ise %40 olarak belirlenmiştir (58). Gebelikte fenotiazinlerin kullanımında teratojenite açısından çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur. Fenotiazinler plasentayı geçer ve fetal-neonatal dokularda erişkinlere göre daha yavaş elimine edilir. Bunun için, potansiyel toksisite riski vardır. Gebeliği sırasında fenotiazin kullanan 50282 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada konjenital malformasyon oranı normal popülasyondan farklı bulunmamıştır (59). Yine geniş kapsamlı başka bir çalışmada gebeliğinde ilk 84 günde bulantı-kusma sebebi ile fenotiazin kullanan 1952 olgu ilaç kullanmayanlarla karşılaştırılmış, konjenital malformasyon açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (60). Bununla beraber, Fransa'da yapılan bir çalışmada ise malformasyon bulunan infantlar ile fenotiazin kullanımı arasında ilişki belirlendiği bildirilmiştir (61). Genel görüş, bu grup ilaçların teratojenik olmadığı yönündedir.

ANTIİSTAMİNİK VE ANTİKOLİNERJİKLER

Meclizine ve Cyclizine: Her iki maddenin gebeliğe bağlı bulantı kusmalarda etkili olduğu bildirilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda teratojenik etkisinin olmadığı ortaya konmuştur (58,60)

Dimenhydrinate ve Diphenhydramine: 1970 öncesinde her iki ajan yarık dudak-damak ile ilişkisi bildirilene kadar yaygın olarak kullanılmıştır (62). Ayrıca dimenhydrinate uterusu stimüle eder ve bazı erken doğum olguları bildirilmiştir (58). Ancak, her iki ajanı da kullanan gebeler üzerine yapılan geniş çaplı bir çalışmada konjenital malformasyon açısından bir ilişki ortaya konamamıştır (59). 3200 gebenin tarandığı prospektif bir çalışmada da dimenhydrinate kullanımının teratojenik etkisi saptanmamıştır (63). Her iki ajanın erken gebelikte kullanımı güvenli görünmektedir.

MOTİLİTEYİ ARTTIRAN AJANLAR

Metoclopramide: Avrupa'da ilk defa 1960 larda kullanılmaya başlanmıştır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda insanda kullanılan dozun 250 katına kadar kullanıldığında teratojenik olmadığı gösterilmiştir (64). Metoclopramide plasentayı geçer, fetal plazma konsantrasyonu maternal düzeyin %60-70 ine ulaşır. Anne sütü ile sekrete edilir fakat neonatal bir yan etki bildirilmemiştir. Erişkinlerde serum prolaktin düzeyini arttırmasına rağmen fetal prolaktin düzeyinde belirgin bir artış gözlenmemiştir.

DİĞER AJANLAR

Kortikosteroidler: Steroidler standart tedaviye dirençli olgularda alternatif olarak kullanılabilir. İlk defa 1953 yılında hiperemesis tedavisinde steroid kullanımının semtomlarda düzelmeye yol açtığı bildirilmiştir. O zamandan beri değişik formlarda steroid tedavisi kullanılmıştır. İki haftalık kısa süreli metilprednizolon tedavisinin prometazine göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (65).Kortikosteroidlerin beyin sapındaki kemoreseptör trigger zonu etkiledikleri düşünülmektedir. Steroidlerle tedavi IV hidrasyon ve standart antiemetiklerle tedaviye dirençli olgularda düşünülmelidir.

Droperidol ve Diphenhydramine: Droperidol yapısal olarak haloperidole benzeyen fenotiazinlerden daha potent bir dopamin antagonistidir ancak yan etkileri daha fazladır. Diphenhydramin ise antihistaminik bir ajandır, sedatif ve antikolinergik etkileri mevcuttur. İki

ilacın kombine edilmesi ile antiemetik etki artmakta ve yan etkiler azalmaktadır. Hiperemesisli gebelerde droperidol infüzyonu ve IV bolus diphenhydramine uygulanması ile plasebo grubuna göre semptomların azaldığı, hastanede kalış süresinin kısaldığı gösterilmiştir (13, 65).

Ondansetron: Ondansetron 5-hidroksitriptamin reseptör antagonistidir. Kemoterapi, radyoterapi ve postoperatif şiddetli bulantı kusmaların tedavisinde kullanılmaktadır. Gebelerde kullanımı ile literatür bilgisi kısıtlıdır. Klasik tedavinin yetersiz olduğu hiperemesis gravidarumlu bazı olgularda kullanıldığı ve semptomları azalttığını , belirgin yan etkilerinin olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (66,67,68).

Vitamin B6 (Pyridoksin): Vitamin B6 suda eriyen B kompleks bir vitamindir. Lipid, karbonhidrat, aminoasid metabolizmasında yardımcı temel bir koenzimdir. Gebelik sırasında bu koenzim gereksinimi artar. 1940 lardan beri gebelik bulantı kusmalarında vitamin B6 nın etkili olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada da 336 gebeye vitamin B6 verilmiş, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında vitamin B6 alanlarda bulantı ve kusmanın belirgin olarak azaldığı saptanmıştır (68).

ALTERNATİF TEDAVİLER

Konvansiyonel tedavinin yeterli olmadığı olgularda alternatif tedaviler önerilmiştir.

Ginger: Günde 1 gram ginger tozunun (Zingiber officinale) 4 gün uygulanması ile yapılan bir çalışmada hiperemesisli olgularda semptomların plasebo grubuna göre azaldığı gösterilmiş, yan etki saptanmamıştır. Ancak fetal gelişim üzerine yan etkisi olup olmadığı bilinmemektedir (13).

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

**TABLO III: BULANTI VE KUSMADA KULLANILABİLEN İLAÇLARIN
TERATOJENİTE AÇISINDAN FDA SINIFLAMASI**

<u>Farmakolojik isim</u>	<u>FDA Sınıfı</u>
Pyridoxine	A
Doxylamine	B
Cyclizine	B
Meclizine	B
Dimenhydrinate	B
Dippenhydramine	B
Metoclopramide	B
Scopolamine	C
Promethazine	C
Chlorpromazine	C
Trimethobenzamide	C
Droperidol	C
Ondansetron	C
Kortikosteroidler	C

HELICOBACTER PYLORİ

TARİHÇE

İlk defa 1893 yılında İtalyan patolog Bizzozero tarafından köpek midesinde spiral bir bakteri bulunduğu bildirildi. 1896 da Salomon, kedi ve sıçanların midesinde benzer bakteriler olduğunu bildirmiştir. Spiral bakterinin insan midesinde bulunduğu ise ilk defa mide kanserli hastalarda 1906 yılında gösterilmiştir. 8 yıl sonra da mide ve duodenal ülserli vakalarda ortaya kondu. Doenges 1938 de postmortem 242 insan midesininin % 43 ünde spiral mikroorganizmalar olduğunu saptadı. İki yıl sonra mide ülserli veya kanserli hastaların mide rezeksiyonlarının % 37 sinde spiroketlerin varlığı bildirildi.

1950 de Fitzgerald ve Murphy mide ülserli hastaların rezeksiyon materyallerinde üreaz aktivitesi üzerinde çalıştılar; üreazın oluşturduğu amonyumun aside karşı mide mukozasını koruyucu etkisi olduğunu düşündüler ve peptik ülser hastalarını üre ile tedavi ettiler. 1959 da Liebre ve Le fevre tetrasiklin tedavisinden sonra midede üreaz aktivitesinin kaybolduğunu gösterdiler. 1968 de Delluva bakterinin bulunmadığı hayvanlarda midede üreaz olmadığını ve bu enzimin bakteriyel orjinli olduğunu ortaya koydu. 1975 de Steer ve Colin-Jones normal mide mukozasında olmayan fakat mide ülserli vakaların % 80 ninde midede mukus tabakası altında gram negatif spiral organizmayı saptadılar. 1981 de Marshall ve Warren gastritli vakalardan elde ettikleri bakteriyi kültürde üretmeye çalıştılar, 34 biyopsi örneğini besiyerine ektiler, ancak 48 saatlik bir beklemeden sonra üreme olmadığı görüldü. 1982 de 5 günlük bir tatilden sonra 'Campylobactere benzer bakteri' ürediği görüldü. Morfolojik olarak Campylobactere benzediğinden 'Campylobacter like organizm' adı verildi. Mikroaerobik, kıvrımlı, gram negatif bir bakteri olduğundan, kimyasal ve DNA içeriği bakımından diğer Campylobacterlerden farklı olduğundan 1984 de Campylobacter pyloridis olarak adlandırıldı. 1987'de Campylobacter pylori olarak değiştirildi. 1989'da ise Helicobacter pylori ismi verildi (69).

MİKROBİYOLOJİ

Helicobacter pylori 2-4 µm x 0.5-1 µm boyutlarında, spiral şeklinde mikroaerofilik bir bakteridir. Isısı 33-40 °C olan , hafif alkali (pH 6.9-8) olan ortamlarda çoğalır. % 10 CO₂ ve % 5-70 O₂ varlığında optimal ürer.

Doku kesitlerinde ve yaymada, gümüş boyası, gram boyası, HE ve Giemsa ile görülür. Mukus altında epitel hücre yüzeyinde, lümende görülürler. Dokuda kıvrık, kültürde basil şeklinde, kıvrık sirküler şekilde görülebilir. Kılıflı, polar, demet halde ve 4-6 flagellasının bulunması; aksial flamanının olmaması; optimal hareketini visköz ortamda göstermesi; hücre çeperinin düzgün olması; üreaz ve katalaz üretmesi ile *Campylobacter*den ayrılır.

Kanlı zengin besiyerinde düzgün, yarı geçirgen, pigmentsiz koloniler oluşturur, şekerleri etkilemez. Biopsi örneği ideal olarak hemen ekilmelidir. Bu olanak yoksa taşıma besiyerleri kullanılır. Nutrient broth, Brucella broth, beyin-kalp infüzyon broth gibi bir taşıma besiyeri kullanılabilir. Oda ısısı veya +4 °C de 4-5 saat saklanır.

Helicobacter pylori oldukça zor üreyen bir mikroorganizmadır. Besiyeri olarak Brucella agar, Mueller-Hinton , tripticase soy beyin-kalp infüzyon bazal besiyerine % 7-20 taze kan eklenerek hazırlanan besiyerleri kullanılır. Zenginleştirme amacıyla nişasta, bovin serum albümin de kullanılabilir. Besiyerine diğer mikroorganizmaların üremesini engellemek için vankomisin, trimetoprim, kolistin, polimiksin B, nalidiksik asit eklenir. Mantar üremesini engellemek için sikloheksimid, nistatin, amfoterisin B eklenebilir. Besiyeri kontrolleri 3,5 ve 7. günlerde yapılır (69).

EPİDEMİYOLOJİ

Helicobacter pylori enfeksiyonu dünyada en sık rastlanan enfeksiyondur. Bakteri ile infekte olanların çoğu asemptomatiktir. Gelişmiş ülkelerde erişkinlerin % 30-50 si Hp ile infekte iken, gelişmekte olan ülkelerde ise bu oran çok daha yüksektir. Gelişmekte olan

ülkelerde enfeksiyon yaşamın ilk yıllarında alınmakta ve hayat boyu devam etmektedir. Nüfusun % 80 i 20 yaşına kadar enfekte olmaktadır. Yapılan seroepidemiolojik çalışmalarda 0-9, 10-19, 20-29 yaş gruplarındaki Hp prevalansının İngiltere’de sırasıyla % 5-4-19, Fransa’da % 4-16-25, Cezayir’de % 45-75-85, Hindistan’da % 60-69-81 olduğu gösterilmiştir (69).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda duodenal ülserde Hp prevalansı % 80-90, gastrik ülserde % 60-75, gastritlerde % 40-100, mide kanserinde % 30-90, FD’de % 40-80 arasında değişmektedir (70,71,72).

Dispepsi dışındaki diğer hastalıklarda da Hp prevalansı araştırılmış; kronik obstruktif akciğer hastalığında %30, diabetes mellitusta % 70-92, hemodiyalize giren hastalarda % 41-60, kronik böbrek yetmezliğinde % 25-75, karaciğer sirozunda % 20 değerleri saptanmış, fakat normal popülasyona göre farklı bulunmamıştır (70,73,74).

HELICOBACTER PYLORİ NİN TANI YÖNTEMLERİ

HP nin ilk olarak saptanışında ideal olanı endoskopi yapılması, biopsi materyalinin kültürünün yapılması ve histopatolojik incelemedir (75).

Kültür en iyi tanı yöntemlerinden biridir. Bakteri kanlı agar veya çikolatalı agarda, nemli ortamda en iyi ürer. Özgüllüğü % 100, duyarlılığı % 68 dir. Yapılan merkezde kültür olanakları iyi ise çok başarılı ve güvenilir bir yöntemdir. Üreme varsa tanı kesindir, ancak üreme saptanamazsa bakterinin olmadığını göstermez. Antibiyotik duyarlılık testine imkan sağlaması da avantajdır.

Histopatoloji Hp enfeksiyonunun yaygınlığını ve mukozal hasarı gösteren tek metottur. Hem gastritin hem de Hp nin tespitinde yararlıdır. Bu yöntem ‘altın standart’ olarak tanımlanmaktadır (69). Özgüllüğü % 98, duyarlılığı % 95 dir.

Gram boyama Hp nin pratik tanısında tavsiye edilen basit bir tanı yöntemidir.

Üre nefes testinde 13 C ve 14 C işaretli üre ağızdan verilir. 1 saat içindeki solunum yoluyla atılan işaretlenmiş C02 saptanır. Hp nin yaptığı üreazın üreyi parçalaması ve C02 oluşması temeline dayanır. Özgüllük ve duyarlılık % 70-80 dir.

Üreaz testi biopsi materyalinin üreli bir ortama konması, Hp nin oluşturduğu üreazın üreyi parçalaması sonucu oluşan amonyak ve bikarbonatın ortamdaki pH yı yükseltmesi ve bunun renk indikatörü ile gösterilmesine dayanır. Dezavantajı, üreaz yapan başka bakterilerin de olmasıdır. Üreaz testi Hp de genellikle 20 dk- 1 saat içinde pozitifleşirken, diğer bakterilerde 12 saat sonra olumlu sonuç alınır. Agar disk yerine strip kullanılan yeni üreaz test tekniğinde duyarlılık daha fazladır ve sonucu almak için 24 saat yerine 2 saat beklemek yeterli olabilmektedir (75). CLO test (Campylobacter like organism test) üreaz testi esasına dayanır. Pratikte tavsiye edilir. % 75 20 dk-1 saat, % 90 6-24 saat içinde olumlu sonuç alınır. Özgüllüğü % 100 duyarlılığı 80-100 dür.

Serolojik yöntem non-invaziv bir yöntemdir. Özellikle prevalans çalışmaları için uygundur. Hp ye karşı oluşan antikor cevabının tespiti esasına dayanır. Özgüllüğü % 85-95, duyarlılığı % 95 tir.

İmmün floresan ve elektron mikroskopi araştırma amaçlı tanı yöntemleridir.

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) hızlı sonuçlanmakta ve özel transport koşulları gerektirmemektedir. Bir avantajı da retrospektif doku örneklerinden çalışma imkanı vermesidir. Gaitada, PCR tekniği ile de Hp varlığı ortaya konabilmektedir (69,75).

HELICOBACTER PYLORİ'NİN DİSPEPSİDE ROLÜ

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

polimorfonükleer lökositler ve makrofajları aktive eder. Sonuçta, IL 1 α , IL-6 , IL-8 ve tümör nekrozis faktör B salgılanır. Fagositler ayrıca toksik oksidatif radikaller ve proteolitik enzimler de salgırlar. Üreaz, lipaz, fosfolipaz, VacA toksini gibi bazı toksinler epitelyal hücre hasarından sorumludur.

VacA doku kültürü hücrelerinde vakuolleşmeye sebep olur. VacA ve CagA doku inflamasyonu ve sitokin üretiminden sorumludurlar. Bu toksinleri üreten Hp suşları midede displazi oluşumuna sebep olurlar ve ülserojenik suşlar olarak adlandırılırlar.

Bakteri yüzeyindeki spesifik proteinler lökosit ve makrofaj kemotaksisine yol açar, spesifik peptidler kronik gastrit oluşmadan önceki erken inflamatuvar cevapta rol oynarlar.

Hp üreaz enziminin üreyi hidrolize etmesi sonucu ortam pH sı nötralize olur, bu da bakterinin yaşamasına imkan tanır. Fosfolipaz A2 veya C enzimleri ile fosfolipidleri parçalaması ile hücre yüzeyinin hidrofobik bariyeri ortadan kalkar ve enfeksiyonun ilk basamağı için önemli bir adım oluşturur (69,76).

HELICOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONUNUN MİDE FİZYOLOJİSİ

ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

1-Gastrin düzeyi artar: Yapılan çalışmalarda Hp ile infekte kişilerde gastrin düzeyinde artış olduğu ve eradikasyon tedavisinden sonra hem bazal hem de yemekle uyarılmış gastrin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Gastrinin artış mekanizması ile ilgili çeşitli görüşler mevcuttur. Bunlar şu şekilde özetlenebilir (69,77,78).

- Hp enfeksiyonu genellikle midenin antrum bölümünde oluşur. Burada gastrin sekrete eden G hücreleri yoğun olarak bulunmaktadır. Antrumda yerleşen bakterinin G hücrelerini stimüle etmesi ile hipergastrinemi oluşmaktadır.
- Bakteri üreaz enzimi ile amonyak üretimine yol açmakta bu da ortam pH sını yükseltmekte sonuçta asit sekresyonunun stimülasyonu amacıyla gastrin düzeyi

yükselmektedir. Hp nin salgıladığı bazı toksinler periyetal hücelere toksik etkiye bulunmakta bunun sonucunda azalan asit sekresyonunu arttırmak amacı ile gastrin düzeyi yükselmektedir.

- Hp enfeksiyonu sonucu oluşan amonyum iyonlarının pH dan bağımsız olarak gastrin düzeyini artırabilir.

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

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

2-Pepsinojen I ve II düzeyi artar: Pepsin midenin fundus bezlerinden ve duodenumun Brunner bezlerinden salgılanır. Sentez edildiği hücrede pepsinojen halinde depo edilir. Pepsinojen I (PG I) fundus ve korpustaki hücrelerden, Pepsinojen II (PG II) ise kardial, fundus, korpus, antrum ve Brunner bezlerinden salgılanır.

Hp enfeksiyonunda serum PG I ve PG II düzeyinin arttığı , PGI/PGII oranının azaldığı, başarılı eradikasyon tedavisi sonrası ise PG I ve II düzeylerinde azalma olduğu belirtilmektedir (69,76,77,79).

3-Somatostatin miktarı azalır: Gastrik fonksiyonlar üzerinde inhibitör etki gösteren en önemli peptid hormondur. Hp ile infekte kişilerde somatostatin salgılayan hücrelerin azalmasına ve messenger RNA yetmezliğine bağlı somatostatin düzeyinde azalma olmaktadır (69,76,77,80).

4-Gastrik asit sekresyonu artar: Bakteriden salınan üreaz etkisi ile intraluminal pH artışı, gastrin miktarındaki artış ve mast hücrelerinden salınan histamin artışı, pariyetal hücre duyarlılığında artış gastrik asit sekresyonunun artışına yol açmaktadır (77,78).

5-Mast hücreleri aktive olur.

6-Histamin salınımı artar.

HELICOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONUNDA ERADİKASYON TEDAVİSİ

Bakterinin gastrik mukusta yerleşmesi ve antimikrobiyal ajanın bu alana geçişinin kısıtlı olması, yaygın olarak kullanılan ilaçlara karşı direnç gelişmesi eradikasyon tedavisini olumsuz yönde etkileyen en önemli unsurlardır. Hp eradikasyonu, antimikrobiyal tedaviden 28 gün sonra Hp için testlerin negatif olması olarak tanımlanmaktadır (81).

1997 yılında, Avrupa Helicobacter pylori Grubu'nun Maastricht toplantısında, peptik ülseri olanlarda, peptik ülser kanaması geçirenlerde, düşük gradeli gastrik MALTOMA'da, ciddi anormallikle beraber gastrit durumunda ve gastrik kanserin erken rezeksiyonunu takiben mutlaka Hp için eradikasyon tedavisi verilmesi önerilmektedir. Fonksiyonel dispepsi, gastroözofageal reflü hastalığı, NSAID tedavisi, peptik ülser cerrahisi sonrasında ise önerilebileceği belirtilmektedir. Asemptomatik bireylerde ve risk faktörü olmadığı halde gastrik kanserin önlenmesi düşüncesi ile Hp eradikasyon tedavisi verilmesinin yeri yoktur (82).

Hp eradikasyon tedavisinde antibiyotikler, bizmut tuzları, H2 reseptör blokörleri, proton pompa inhibitörlerinin yer aldığı çeşitli kombinasyonlar kullanılmaktadır. Tek bir ilaçla tedavi etkin olmamaktadır. Bizmut tuzları, metronidazol, amoksisilin, tetrasiklin, eritromisin ve klaritromisin gibi ilaçların tek başına kullanımlarında eradikasyon oranı % 30 civarındadır. Daha önce ikili tedavide çeşitli kombinasyonlar denenmiştir, son yıllarda omeprazol veya ranitidin bizmut sitrat'ın, amoksisilin ya da klaritromisin ile birlikte kullanılması önerilmektedir. Klaritromisin içeren kombinasyonda % 80 eradikasyon oranı bildirilmektedir. Klasik üçlü tedavide bizmut bileşikleri, metronidazol, tetrasiklin veya amoksisilin yer alır. Bizmut yerine omeprazol veya ranitidin de kullanılmıştır. Bu tedavi rejimlerinde metronidazole karşı direnç gelişimi en önemli sorunu oluşturmaktadır. Hp'nin metronidazole

duyarlı olması durumunda eradikasyon oranının % 90 a kadar ulaştığı belirtilirken, dirençli olması halinde bu oran % 50 ye düşebilmektedir. Alternatif üçlü tedavi rejimlerinde proton pompa inhibitörleri olan omeprazol veya lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin veya metronidazol ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Tedavi süresi 1-2 haftadır. Proton pompa inhibitörü yerine ranitidin bizmut sitrat da kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda % 95 e varan eradikasyon oranları mevcuttur. Dörtlü tedavi rejimleri de eradikasyon amacı ile kullanılmıştır. Ancak, yan etki fazlalığı, hasta uyum zorluğu dezavantaj oluşturmaktadır. Hp eradikasyon oranları da ikili veya üçlü tedavilerden daha fazla değildir (69,81,83).

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

III

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya hiperemesis gravidarum nedeniyle hospitalize edilen 60 ve hiçbir semptomu olmayan 30 olmak üzere toplam 90 gebe alındı. Çalışma grubu, hiç oral alamayan ve şiddetli kusmaları olan (günde 4 den fazla), kilo kaybı olan, idrarda keton tespit edilen vakalardan oluşmaktaydı. Özgeçmişlerinde gebelikten önce tanısı konan gastrit, nefrolitiasis veya kolelitiazis gibi diğer kusma sebebi olabilecek hastalıkları olanlar ve hipertiroidi tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İncelenen gebelerde son adet tarihlerine göre ve ultrasonografik ölçümleri alınarak gebelik haftaları tespit edildi. Anamnezde şiddetli kusmalarının kaç gün önce başladığı kaydedildi.

Hastalar tedaviye başlanmadan önce kan örnekleri alındı; ve 24 saat içerisinde santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. Bu serum örnekleri kullanılana kadar -20' de saklandı.

Hastalar hospitalize edildikten sonra oral alımları sonlandırıldı; ve intravenöz mayi ile hidrate edildiler. Mayi ile birlikte bütün gebelere B vitamini verildi ve başka bir ilaç verilmedi.

Hastaların kusmaları geçtikten sonra az yağlı ve az proteinli, bol karbonhidratlı kuru gıdaya geçildi. Bu şekilde oral alımı ile günde iki veya daha az kusması sağlanan ve idrarda ketonu negatifleşmiş olan hastalar taburcu edildi.

Hastalar taburcu edildikten sonra birer hafta ara ile telefonla aranarak kusmalarının tekrarlayıp tekrarlamadığı ve tekrarladı ise şiddeti sorgulandı. Kusmaları olan hastalar kusmaları geçene kadar aynı periyodlarla arandı. Bu şekilde semptomların tamamen geçtiği hafta tespit edildi.

Çalışmanın kontrol grubu olarak poliklinik kontrolüne gebelik takibi için başvurmuş (ve takiplerinde de bulantı kusma şikayeti olmayan) 30 gebe alındı. Bu gebelerin yaş ve parite açısından çalışma grubuna yakın olmalarına dikkat edildi. Çalışma grubundaki hiperemesis gravidarumlu hastalarla, aynı haftalara uyacak şekilde serum örnekleri alınarak aynı şartlarda saklandı. Kontrol grubuna alınan hastalarda haftalık olarak telefonla aranarak bulantı ve kusmalarının olmadığı teyid edildi.

Çalışma ve kontrol gruplarındaki hasta sayıları tamamlandıktan sonra saklanan serumların çözülmesi sağlandı. ELİSA yöntemi kullanılarak (Hp IgG, RADIM, Eia Well, İtalya) Hp ye karşı spesifik IgG antikorları tespit edildi.

ELİSA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) “sandviç tekniği” olarak da bilinir. Hp spesifik antijenlerle kaplı özel yüzeylere, dilue edilmiş serum örnekleri eklenerek serumdaki IgG’lerin bu antijenlere bağlanması sağlanır. Daha sonra yıkama işlemi ile IgG bağlanmamış antijenler ortamdaki uzaklaştırılır. Ortama eklenen peroksidaz enzimine bağlı Anti-IgG proteinleri, daha önceden Hp spesifik antijenlere bağlanmış olan serum IgG antikorlarına bağlanarak onları açığa çıkartır. Enzim aktivitesi spektrofotometrik olarak belirlenir ve sonuçlar kalibrasyon eğrileri ile karşılaştırılarak elde edilir. Kantitatif çalışma için kit içerisinde bulunan standartlar kullanılır. Bu standartlarda belirli derecelerde IgG seviyeleri olan serumların spektrofotometrik değerleri mevcuttur. Çalışılan hasta serumunun spektrofotometrik değerinin, bu standartlar yardımıyla oluşturulan çizelgede karşılık geldiği derece, o hastanın sahip olduğu IgG miktarını göreceli olarak (UR/ML) bize verir.

Hp IgG değerlerinin ELİSA yöntemi ile çalışılmasıyla pozitif-negatif (kalitatif) sonuç alınmakla birlikte kantitatif (konsantrasyon miktarı) sonuç alınması da mümkündür. Biz bu çalışmada kantitatif değerlendirmeyi tercih ettik. Çalışılan serumlarda Hp IgG değeri <15 UR/ml olanlar seronegatif, >30 UR/ml olanlar seropozitif, aradaki değerler ise şüpheli olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Hp IgG değerlerinin normal dağılıma uymadığı gözlenmiş ve nonparametrik testlerle değerlendirilmiştir. İkili gruplarda Mann Whitney-U testi, çoklu gruplarda Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Değişkenlerin birbirleri ile olan ilişkileri Pearson Korelasyon testi ile belirlenmiştir. Sonuçlarda anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

IV

BULGULAR

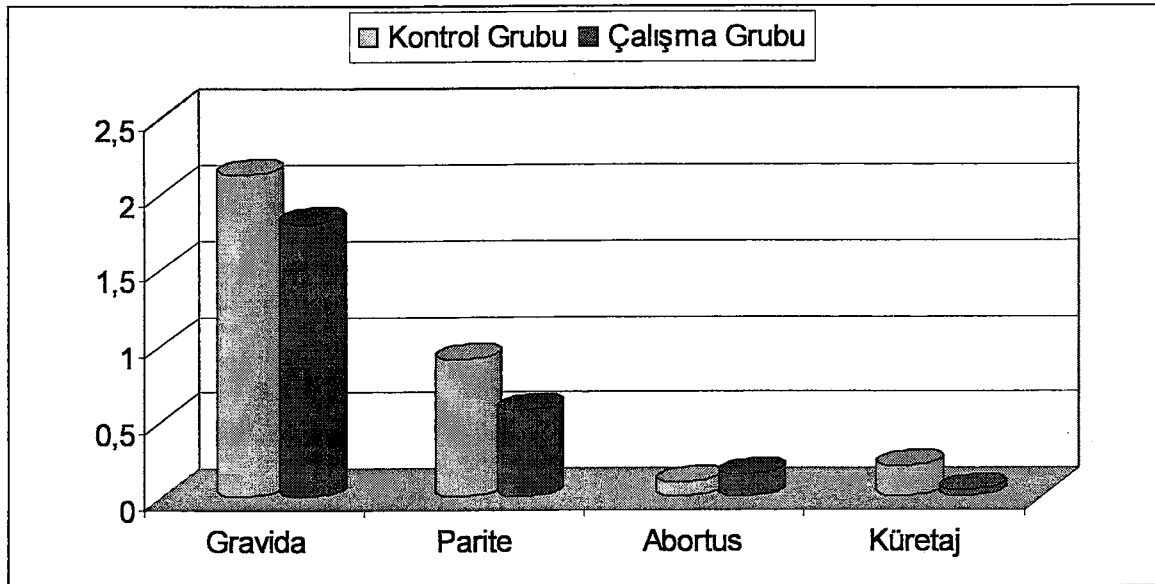
Bu çalışma grubu hiperemezisli 60 gebe ve asemptomatik 30 gebeden oluşmuştur.

Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ortalaması sırasıyla $25,45 \pm 4,02$ (ort \pm SD) ve $26,70 \pm 4,48$ (ort \pm SD) idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ($t:1,34$, $p=0,184$).

Çalışma ve kontrol gruplarındaki gravida, parite, abortus sayısı, küretaj sayısı ve gebelik haftaları açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 1, Şekil1).

Tablo 1: Kontrol ve çalışma gruplarının yaş, gravida, parite, abortus, küretaj ve gebelik haftası açısından karşılaştırılması

	Kontrol Grubu Ort \pm SS (n:30)	Çalışma Grubu Ort \pm SS (n:60)	t	p
Yaş	26,70 \pm 4,48	25,45 \pm 4,02	1,34	0,184
Gravida	2,13 \pm 1,53 (2)	1,80 \pm 0,88 (2)	1,32	0,192
Parite	0,90 \pm 0,92 (1)	0,57 \pm 0,7 (0)	1,91	0,059
Abortus	0,10 \pm 0,4 (0)	0,15 \pm 0,48 (0)	-0,49	0,626
Küretaj	0,20 \pm 0,66 (0)	0,05 \pm 0,29 (0)	1,50	0,138
Gestasyonel Hafta	8,97 \pm 1,87	9,35 \pm 2,07	-0,86	0,394

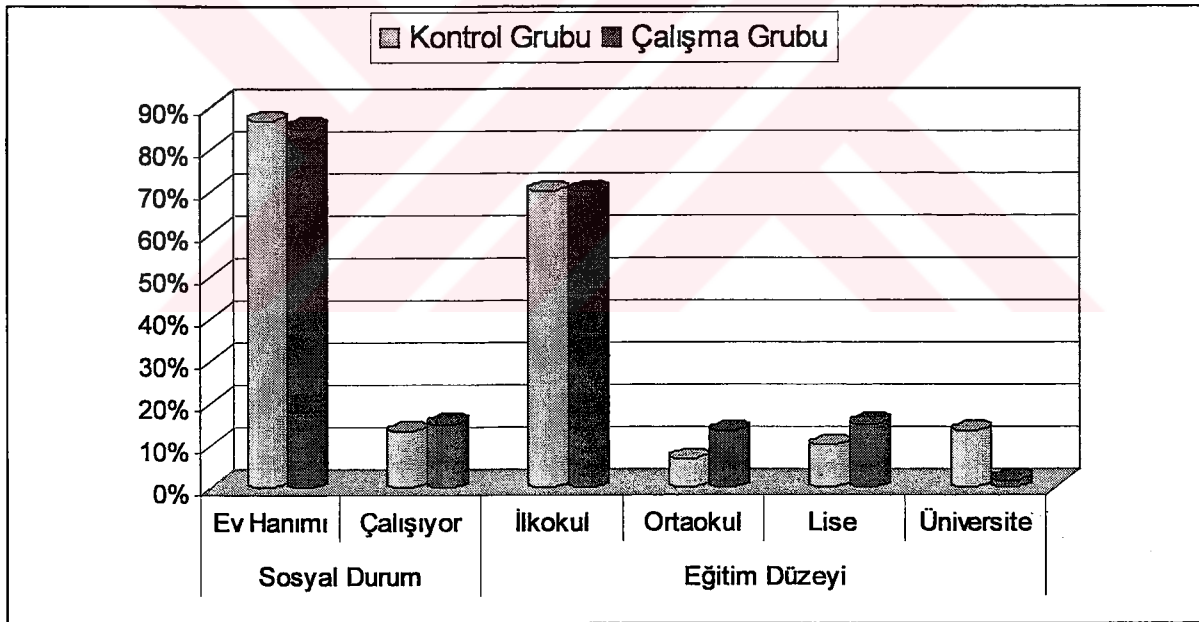


Şekil 1: Kontrol ve çalışma gruplarının gravida, parite, abortus ve küretaj sayılarına göre dağılımları

Her iki grubun eğitim düzeyi ve sosyal durumu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı saptandı. ($\chi^2.6,07$ $p=0,108$ $\chi^2.0,04$, $p=0,832$) (Tablo 2; Şekil 2)

Tablo 2: Kontrol ve çalışma grubundaki gebelerin eğitim ve sosyal durumları

		Kontrol Grubu		Çalışma Grubu		
Sosyal Durum	Ev Hanımı	26	86,7%	51	85,0%	$\chi^2.0,04$
	Çalışıyor	4	13,3%	9	15,0%	$p=0,832$
Eğitim Düzeyi	İlkokul	21	70,0%	42	70,0%	
	Ortaokul	2	6,7%	8	13,3%	
	Lise	3	10,0%	9	15,0%	$\chi^2.6,07$
	Üniversite	4	13,3%	1	1,7%	$p=0,108$

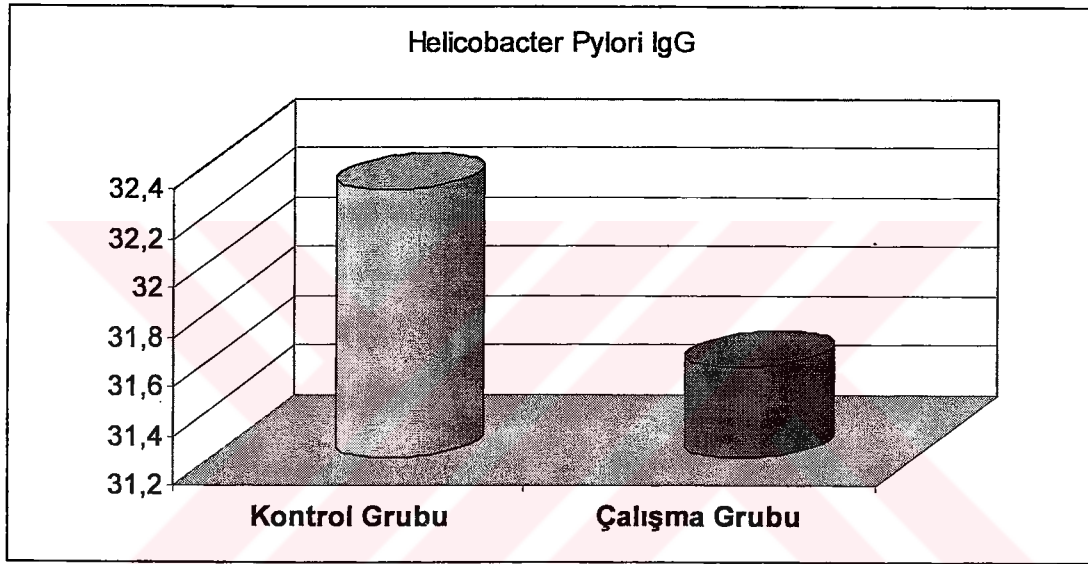


Şekil 2: Kontrol ve çalışma grubundaki gebelerin eğitim ve sosyal durumları

Kontrol ve çalışma gruplarının Hp IgG ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi (MW:847,5 , $p=0,653$). Kontrol grubunun Hp IgG değeri $32,29 \pm 25,98$ bulundu, çalışma grubunda ise bu değer $31,57 \pm 28,79$ olarak bulunmuştur (Tablo 3, şekil 3).

Tablo 3:Kontrol ve çalışma grubunun Hp IgG ortalama değerleri

	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	MW	p
	Ort±SS (n:30)	Ort±SS (n:60)		
Hp IgG	32,29±25,98	31,57±28,79	847,5	0,653

**Şekil 3:** Kontrol ve çalışma grubunun Hp IgG ortalama değerleri

Kontrol ve çalışma gruplarının Hp IgG nin dağılımları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi (χ^2 :0,504, p=0,77). (Tablo 4)

Tablo 4: Kontrol ve çalışma grubunda Hp IgG düzeylerinin dağılımı

	Kontrol Grubu		Çalışma Grubu		
	Ortalama Değeri	Ortalama Değeri	Ortalama Değeri	Ortalama Değeri	
Hp IgG	<15 UR/ml	11 36,7%	21 35 %		
	15-30 UR/ml	6 20,0%	16 26,7%		χ^2 :0,504
	>30 UR/ml	13 43,3%	23 38,3 %		p=0,777

Hp IgG değerlerinin yaş, gravida, parite ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi gözlenmedi. ($r=0,109$ $p=0,308$, $r=0,119$ $p=0,265$, $r=0,205$ $p=0,058$). (Tablo 5)

Tablo 5: Yaş, gravida ve pariteye göre Hp IgG dağılımı

		Hp IgG
Yaş	r	0,109
	p	0,308
Gravida	r	0,119
	p	0,265
Parite	r	0,205
	p	0,058

Hp IgG değerleri ile gestasyonel hafta, kusmanın başladığı hafta, kusma süresi, hastanede yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi gözlenmedi ($r=0,079$ $p=0,459$, $r=0,162$ $p=0,2616$, $r=0,13$ $p=0,324$, $r=0,123$ $p=0,379$). (Tablo 6)

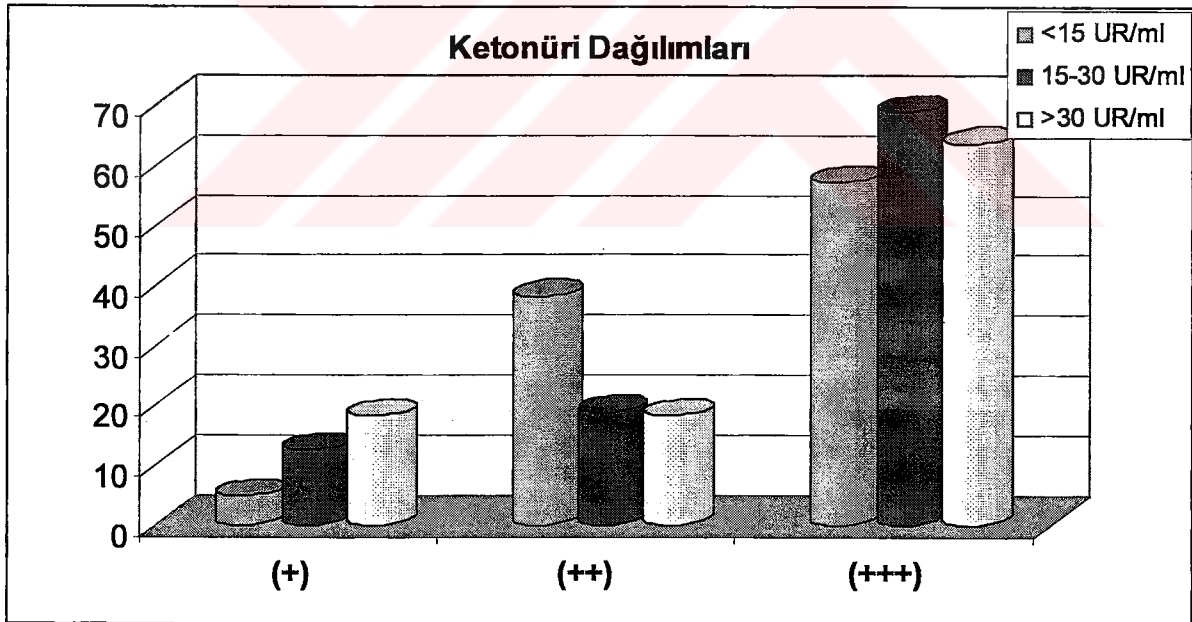
Tablo 6: Gestasyonel hafta, kusmanın başlaması, süresi ve hastanede yatış süresine göre Hp IgG değerleri

		Hp IgG
Gestasyonel Hafta	r	0,079
	p	0,459
Kusmanın Başladığı Hafta	r	0,162
	p	0,216
Kusma süresi	r	0,13
	p	0,324
Hastane Yatış Süresi	r	0,123
	p	0,379

Ketonüri pozitifliği ile Hp IgG nin dağılımları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi. ($\chi^2:3,89$, $p=0,420$). (Tablo 7, Şekil 4)

Tablo 7: Ketonüri derecesine göre Hp IgG değerleri

Ketonüri	Hp IgG			$\chi^2:3,89$ $p=0,420$
	<15 UR/ml	15-30 UR/ml	>30 UR/ml	
(+)	1 (4,8%)	2 (12,5%)	4 (18,2)	
(++)	8 (38,1%)	3 (18,8%)	4 (18,2%)	
(+++)	12 (57,1%)	11 (68,8%)	14 (63,6%)	

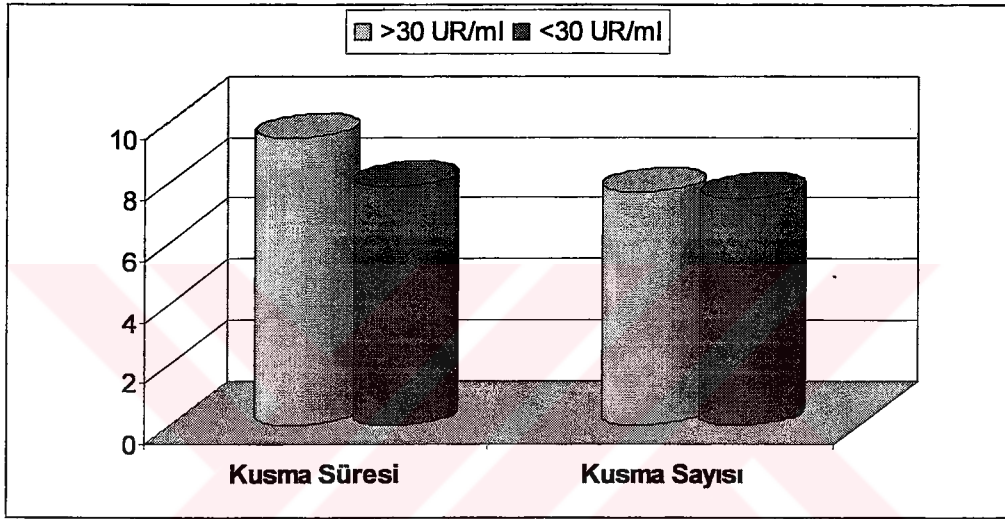


Şekil 4: Ketonüri derecesi ile Hp IgG değerleri arasındaki ilişki

Hp IgG nin >30 UR/ml, <30 UR/ml olması ile kusma süresi ve kusma sayıları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($t:1,89$ $p=0,068$, $t:0,26$ $p=0,791$). (Tablo 8, Şekil5)

Tablo 8: Kusma süresi ve sayısına göre Hp IgG değerleri

	>30 UR/ml	<30 UR/ml	t	p
	Ort±SS (n:23)	Ort±SS (n:37)		
Kusma Süresi	9,43±2,43	7,84±3,55	1,89	0,068
Kusma Sayısı	7,65±2,60	7,46±2,080	0,26	0,791

**Şekil 5:** Hp IgG değerleri ile kusma süresi ve sayısı arasındaki ilişki

V

TARTIŞMA

İlk trimestirde gebeliklerin %70-80 ninde değişik derecelerde bulantı ve kusma görölmektedir (1,30). Hiperemesis gravidarum klinik olarak bu durumun en şiddetli şeklidir. İnatçı kusmalar, dehidratasyon, elektrolit ve metabolik bozukluklar, beslenme bozukluğu ile karakterizedir. İnsidansı %0,3-2 olarak belirtilmektedir (28,29,30,31). Hiperemesis gravidarum etyopatogenezi bugüne kadar tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Patogeneizde hormonal, immünolojik, gastrointestinal motilite bozukluğu, psikolojik faktörlerin rolü olabileceği öne sürölmüş ancak bunların hiçbirini üzerinde ortak bir görüş oluşamamış ve yapılan çalışmalar kesin bir sonuca varmaktan uzak kalmıştır.

Son 10-15 yıldır peptik ülser hastalığı başta olmak üzere çeşitli dispeptik durumlarda *Helicobacter pylori* adı verilen bakterinin etyolojide rol oynadığına gösterilmesi üzerine hiperemesis gravidarumda da bu bakterinin etken olabileceği düşünölmüştür. Son yıllarda Hp ile hiperemesis gravidarum ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmış ancak çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Hp prevalansı toplumdan topluma değişiklik göstermekte, prevalans gelişmekte olan ölkelerde daha yüksek olarak saptanmakta artan yaşla beraber Hp prevalansı da artmaktadır. Yapılan seroepidemiyolojik çalışmalarda 0-9, 10-19, 20-29 yaş gruplarındaki Hp prevalansının İngiltere'de sırasıyla % 5-4-19, Fransa'da % 4-16-25, Cezayir'de % 45-75-85, Hindistan'da % 60-69-81 olduğu gösterilmiştir (69).

Ölkemizde ise endoskopik çalışmalarda sağlıklı bireylerde prevalansın %20-60 arasında olduğu bildirilmiştir (70,72,84).

ABD ve Belçika'da çok merkezli yapılan bir çalışmada 2.trimestirdeki 229 gebede ve 118 gebe olmayan asemptomatik kontrol grubunda Hp seropozitifliği sırasıyla %52,4 ve %46,6 olarak saptanmıştır (85)

Bizim çalışmamızda Hp pozitifliği Hp IgG düzeyine göre belirlenmiştir. Hp Ig G düzeyi <15 UR/ml Hp (-), 15-30 UR/ml şüpheli, >30 UR/ml ise Hp (+) olarak değerlendirildi. Buna göre Hp hiperemezis gravidarumlu vakaların %38,3 ünde; asemptomatik kontrol grubunda ise %43,3 ünde pozitif olarak saptandı. Ancak, çalışmamız epidemiyolojik amaçlı değildir, prevalans değerleri için daha geniş çaplı bir çalışma grubuna ihtiyaç grubuna vardır.

Hiperemezis gravidarum ile Hp ilişkisini araştıran ilk çalışma 1998 yılında Frigo ve ark. tarafından bildirilmiştir. 105 hiperemezisli gebe çalışmaya alınmış ve serumda Hp IgG konsantrasyonu ölçülüp asemptomatik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiperemezisi olanlarda istatistiksel olarak daha yüksek Hp seropozitifliği saptanmıştır (48). Bunun sonucunda Hp'nin hiperemezis gravidarum patogenezinde rol oynayabileceği, öne sürülmüştür. Gebeliğin erken dönemlerindeki hormonal değişikliğin intravasküler ve ekstrasvasküler aralıktaki sıvıların yer değiştirmesine yol açtığı, bunun sonucunda oluşan pH değişikliğinin Hp enfeksiyonuna zemin hazırladığı görüşü ortaya konmuştur. Hiperemezis gravidarumdaki semptomların intravenöz sıvı, yatak istirahati, vitamin B ve metaklopramid ile gerilememesi de Hp enfeksiyonunun varlığı ile açıklanmaya çalışılmıştır.

Kısa bir süre sonra ülkemizde Koçak ve ark. tarafından hiperemezis gravidarumlu 95 gebe ve 116 asemptomatik kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada Hp seropozitifliği hiperemezisli gebelerde %91,5 olarak saptanmış kontrol grubunda ise bu oran %44,8 olarak bulunmuştur (86). Bağış ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise endoskopik ve histopatolojik değerlendirme yapılmış hiperemezisli 20 gebenin 19 unda (%95), asemptomatik 10 gebenin 5 inde (%50) Hp pozitif olduğu bulunmuştur (87).

İran'da yapılan bir çalışmada 54 hiperemezis gravidarumlu vaka ve 53 asemptomatik kontrol grubu değerlendirilmiş, hiperemezisli gebelerin %81,5 inde Hp IgG pozitif olarak bulunurken asemptomatik grupta bu oran %54,7 olarak belirlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (88). Aynı ülkede, başka bir çalışmada da hiperemezis gravidarumlu hastalarda serolojik olarak daha yüksek Hp IgG pozitifliği bildirilmiştir (89).

İsrail'de Shirin ve ark. ise termdeki 185 gebede Hp seropozitifliğini araştırmışlar, %45,9 oranında Hp IgG pozitifliği saptamışlardır (49). Bu gebelerin bulantı, kusma, epigastrik ağrı gibi dispeptik semptomlara yönelik anamnezleri alındığında ilk trimestirde kusma şikayeti daha fazla olanlarda Hp IgG pozitifliğinin de daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Hiperemezis gravidarumlu hastalarda Hp pozitifliğinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu bildiren bu yayınlara karşılık diğer araştırmacılar ise farklı sonuçlar ortaya koymuşlardır.

Berker ve ark. ülkemizde yaptıkları prospektif bir çalışmada, çalışma grubu olarak 80 hiperemezis gravidarumlu hasta, kontrol grubu olarak da 80 asemptomatik gebe alınmış; hiperemezisi olan gebelerin 56 sında (%70), asemptomatik grubun 49 unda (%61,2) Hp seropozitifliği saptanmıştır (50). İki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

ABD'de yapılan bir çalışma da 53 hiperemezis gravidarumlu vaka ile 153 asemptomatik gebe karşılaştırılmış; ilk grupta %36 Hp seropozitifliği saptanırken diğer grupta bu oran %29 olarak belirlenmiş ve iki grubun sonuçlarının birbirine benzer olduğu bildirilmiştir (51).

Bizim çalışmamızda da hiperemezis gravidarumlu vakalar ve asemptomatik kontrol grubunda *Helicobacter pylori* ELİSA yöntemi ile serolojik olarak araştırıldı. İki grup arasında eğitim düzeyi, sosyal durum, yaş, gravida, parite, abortus, küretaj sayısı, gestasyonel hafta karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark olmadığı saptandı. Hp IgG nin 15 ur/ml den az olması olması seronegatif olarak, 15-30 ur/ml şüpheli serolojik değerlendirme ve 30 ur/ml den

büyük değerler ise seropozitif olarak kabul edildi. Buna göre, 60 vakanın 23 ünde (%38,3) Hp serolojik olarak pozitif saptanırken, kontrol grubundaki asemptomatik 30 gebenin 13 ünde (%43,3) seropozitiflik saptanmış ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($\chi^2=0,208$, $p=0,648$). Ayrıca, çalışma grubunda 21 vakada (%35) Hp IgG konsantrasyonu <15 ur/ml olarak bulunurken, 16 vakada (%26,7) ise Hp IgG konsantrasyonu 15-30 ur/ml olarak saptanmıştır; kontrol grubunda ise bu oranlar sırasıyla % 36,7 ve %20 dir. Her iki grup arasında da Hp IgG dağılımı açısından istatistiksel olarak fark olmadığı saptanmıştır ($\chi^2=0,504$ $p=0,777$). Hiperemezis gravidarumlu gebelerde Hp IgG ortalama konsantrasyonu $31,57\pm 28,79$ ur/ml, asemptomatik kontrol grubunda ise $32,29\pm 25,98$ ur/ml bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (MW=847,5 $P=0,653$).

Hp IgG konsantrasyonları ile yaş, gravida ve parite arasında da herhangi bir istatistiksel ilişki saptanmadı.

Hiperemezis gravidarum ile Hp ilişkisini araştıran çalışmalarda, genellikle hiperemezisli gebeler ile asemptomatik gebeler arasında Hp varlığı karşılaştırılmış, hiperemezis gravidarumlu vakalarda istatistiksel olarak daha yüksek Hp pozitifliği yeterli görülmüştür. Ancak, Hp'nin hiperemezis gravidarum patogenezinde rol oynayabileceğini söylemek için bu durum yeterli değildir. Hp'nin endoskopik ya da serolojik olarak pozitifliğinin bulantı, kusma, ketonüri derecesi gibi semptom ve bulgularla da ilişkisi olup olmadığı ortaya konmalıdır. Ayrıca, Hp eradikasyon tedavisinin de hiperemezis gravidarum kliniği üzerindeki etkisi açık değildir. *Helicobacter pylori* pozitifliği ile hiperemezis gravidarumdaki semptomları değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur.

Ülkemizde Erdem ve ark.larının yaptığı bir çalışmada hiperemezisli 47 gebe ve 39 asemptomatik kontrol grubu değerlendirilmiş; Hp seropozitifliği hiperemezis gravidarumda %85,1 olarak bulunurken diğer grupta bu oranın %64,1 olduğu saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ancak, semptomların süresi, şiddeti ve Hp IgG

konsantrasyonları incelendiğinde iki grup arasında fark bulunamamış; hiperemezis gravidarumlu vakalarda Hp oranı daha yüksek olmasına rağmen Hp seropozitifliği ile semptomlar ve süresi arasında direkt bir ilişki saptanamamıştır (90).

Salimi ve ark. yaptığı çalışmada da Hp seropozitif hiperemezisli gebelerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman semptomların başlangıç zamanı ve süresi açısından fark olmadığı saptanmış; Hp'nin bu hastalarda tek başına patogenezde rol oynayamayacağı yorumu yapılmıştır (89).

Çin'de yapılan bir çalışmada ise hiperemezis gravidarum tanısı konan 54 gebe değerlendirilmiş, bu gebelerdeki klinik semptomların Hp seropozitifliği ile korelasyon göstermediği belirlenmiştir (91).

Hp seropozitif hiperemezis gravidarumlu gebelerde Hp eradikasyon tedavisinin semptomlar üzerinde olumlu etkisinin olduğunu öne süren sadece vaka takdimi şeklinde iki yayın mevcuttur.

El Younis ve ark. Hp seropozitif oldukları sonradan tespit edilen hiperemezis gravidarumlu iki hastanın oral eritromisinle semptomlarının kaybolduğunu bildirmişlerdir (92). 8 ve 12 haftalık iki gebe hiperemezis gravidarum sebebi ile hospitalize edildikten sonra dış absesi ve üst solunum yolu enfeksiyonu tanıları ile oral eritromisin tedavisi almışlar, iki vakada da bulantı- kusmanın gerilemesi üzerine Hp enfeksiyonu olabileceği düşünülerek yapılan incelemede Hp seropozitif oldukları saptanmıştır. Başka bir sebeple verilen eritromisinin Hp'yi eradike etmiş olabileceği ve semptomların bu yüzden ya da eritromisinin mide motilitesini arttırıcı etkisinden dolayı gerilemiş olabileceği öne sürülmüştür. Ancak, Hp eradikasyon tedavisinde gastrik mukoza ve kriptlerdeki düşük pH sebebi ile makrolidler tek başlarına etkin değildirler, proton pompası inhibitörleri ile kombine edilmeleri gerekir (93,94). Bunun yanında, 5 günlük tedavi süresi, standart tedavi süresi olan 14 günden çok kısadır. Dolayısı ile Hp eradikasyonu ihtimali çok düşüktür.

Jacoby ve ark. tarafından bildirilen 3 vakada konservatif tedavi yöntemleri ile semptomları azalmayan 8,9,13 haftalık 3 gebede Hp seropozitifliği saptanmış, 14 gün süre ile standart Hp eradikasyon tedavisi uygulanmıştır. Her üç gebede de dispeptik semptomların tamamen ortadan kalktığı bildirilmiştir (95). Ancak, tedavi sonrası Hp eradikasyonunun gerçekleşip gerçekleşmediği araştırılmamıştır. Semptomlardaki gerilemenin Hp eradikasyonuna bağlı olduğu açık değildir.

Bizim çalışmamızda, hiperemesis gravidarumlu gebelerde ve kontrol grubunda Hp seropozitifliği yanında, Hp IgG konsantrasyonunun semptom ve bulgularla korelasyonu da araştırıldı. Hiperemesis gravidarumlu vakalarda Hp IgG değerleri ile gestasyonel hafta, kusmanın başladığı hafta, kusma süresi ve hastanede yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hp seronegatif ve pozitif olanlar arasında ketonüri derecesi açısından fark yoktu. Hp IgG konsantrasyonu ile ketonüri miktarı arasında bir ilişki olmadığı görüldü. Kusma süresinde olduğu gibi kusma sayısının da Hp IgG miktarı ile korelasyon göstermediği belirlendi.

Hp enfeksiyonu dünyada en sık rastlanan gastrointestinal sistem enfeksiyonudur. Epidemiyolojik çalışmalarda Hp prevalansının yaşla ve düşük sosyo-ekonomik düzey ile arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, enfekte bireylerin çoğu asemptomatik olarak kalmaktadır. Hp ile enfekte olan bireylerin bir kısmında dispeptik hastalıklar gelişirken diğerlerinin asemptomatik kalmasının cevabı açık değildir (21). Hp ile enfeksiyona yüksek oranda rastlanırken hiperemesis gravidarum prevalansı ise bunun yanında çok düşük kalmaktadır. Ayrıca, yapılan çalışmaların bazılarında, hiperemesis gravidarumlu gebelerde, Hp kontrol gruplarına göre daha yüksek oranda saptanmışken semptomlarla korelasyonu ortaya konamamıştır. Bunun yanında, hiperemesis gravidarum Hp ile enfekte olmayan gebelerde de karşımıza çıkmaktadır. Hp seropozitif hiperemesis gravidarumlu gebelerde ise eradikasyon tedavisi olmaksızın semptomların süresi ve sayısında azalma olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda, hiperemezis gravidarumlu gebeler ile kontrol grubunu oluşturan asemptomatik gebeler arasında Hp seropozitifliği açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Hp seropozitifliği ve Hp IgG konsantrasyon miktarı ile bulantı-kusmanın başladığı hafta, sayısı, süresi ve ketonüri dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.



VI

ÖZET

Hiperemesis gravidarum kilo kaybına, metabolik ve elektrolit bozukluklarına, beslenme bozukluğu ve dehidratasyona sebep olabilen, inatçı bulantı ve kusmalarla karakterizedir. Hiperemesis gravidarum etyolojisi ve patogenezi üzerinde şimdiye kadar çeşitli görüşler öne sürülmüş, fakat hiç birisi konuya açıklık getirememişlerdir. Son yıllarda, Hp'nin etyolojide rolü olabileceği yönünde görüşler ortaya konmuştur. Hp ve hiperemesis gravidarum ilişkisini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada amacımız, hiperemesis gravidarum tanısı konan gebelerde ve asemptomatik kontrol grubunda Hp'nin serolojik olarak değerlendirilmesi, her iki grup arasında istatistiksel fark olup olmadığının saptanması, Hp seropozitifliğinin ve IgG konsantrasyonlarının hiperemesis gravidarum kliniği ile ilişkisinin ortaya konmasıdır.

Bu çalışmaya hiperemesis gravidarum nedeniyle hospitalize edilen 60 ve hiçbir semptomu olmayan 30 olmak üzere toplam 90 gebe alındı. Anamnezde şiddetli kusmalarının kaç gün önce başladığı kaydedildi. Her iki grupta kan örnekleri alındı; ve 24 saat içerisinde santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. Bu serum örnekleri kullanılabildiği kadar -20° de saklandı. Hastalar hospitalize edildikten sonra oral alımları sonlandırıldı; ve intravenöz mayi ile hidrate edildiler. Mayi ile birlikte bütün gebelere B vitamini verildi ve başka bir ilaç verilmedi. Kusmanın sayısı, süresi ve ketonüri dereceleri kaydedildi. ELİSA yöntemi kullanılarak Hp'ye karşı spesifik IgG antikorları tespit edildi.

Sonuç olarak;

- Hp seropozitifliği hiperemesis gravidarumlu gebelerde %38,3; kontrol grubunda %43,3 olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı.

- Her iki grup arasında Hp IgG konsantrasyon ortalaması arasında fark saptanmadı.
- Hp IgG değerleri ile gestasyonel hafta, kusmanın başladığı hafta ,kusma süresi, hastanede yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi gözlenmedi.
- Hp seropozitifliği ile kusma süresi ve sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
- Ketonüri derecesi ile Hp IgG konsantrasyonları arasında istatistiksel bir ilişki bulunmadı.



VII

KAYNAKLAR

1. Emelianova S, Mazotta P, Einarson A. Prevalence and severity of NVP and effect of vitamin supplementation . Clin Invest Med 1999;22:106-10
2. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. . A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. Br J Gen Pract 1993;43:245-8
3. O'Brien B, Zhou Q. Variables related to nausea and vomiting during pregnancy. Birth 1995;22:93-100
4. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. Obstet Gynecol 1985;66:612-6
5. Brandes JM. First trimester nausea and vomiting as related to outcome of pregnancy. Obstet Gynecol 1967;30:427-31
6. Jarnfelt_Samsioe A, Samsioe G, Velinder G. Nausea and vomiting of pregnancy: a contribution to its epidemiology. Gynecol Obstet Invest 1983;16:221-9
7. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: a prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. Am J Obstet Gynecol 2000;182:931-7
8. Semmens JP. Female sexuality and life situations: an etiologic psycho-socio-sexual profile of weight gain and nausea and vomiting of pregnancy. Obstet Gynecol 1971;38:555-63
9. Fairweather DVI. Nausea and vomiting in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1968;102:135-75
10. Mason GM, Anthony F, Chau E. Serum chorionic gonadotropin schwanger-schaftsprotein one (sp1), progesteronee, and oestradiol levels in patients with naausea and vomiting in early pregnancy Br J Obstet Gynaecol 1985;92:211-5

11. Depue RH, Bernstein L, Ross RK. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome and other maternal factors: Sero-epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1137-41
12. North RA, Whitehead R, Larkins RG. Stimulation by human chorionic gonadotropin of prostoglandin synthesis by early human placental tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:60-70
13. Broussard Crystal N, Richter Joel E. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterology Clinics of North America* 1998;27(1):123-151
14. Van Thiel DH, Gavaler JS, Stremple. Lower esophageal pressure in women using sequential oral contraceptives. *Gastroenterology* 1976;71:232
15. Schulze K, Christensen J. Lower sphincter of the oposum esopahagus in pseudopregnancy. *Gastroenterology* 1977 73;1082
16. Mathias JR, Clench MH. Relationship of reproductive hormones and neuromuscular disease of gastrointestinal tract. *Dig Dis* 1998;16:3-13
17. Schade RR, Pelekanos MJ, Tauxe VN. Gastric emptying during pregnancy *Gastroenterology* 1984;86: A1234
18. Davison JS, Davison MC, Hay DM. Gastric emptying in late pregnancy and labor. *J Obstet gynaecol Br Commonw* 1970;77:37
19. Macfie AG, Magides AD, Richmond MN. Gastric emptying in pregnancy. *Br J Anaesth* 1991;67:54
20. Koch KL, Stern RM, Vasey M. Gastric disrhythmias and nausea of pregnancy. *Dig Dis Sci* 1990;35:961
21. Riezzo G, Pezzola F, Darconza G. Gastric myoelectricalactivity in the first trimester of pregnancy. Acutaneous electrogastrographic study. *Am J Gastroenterol* 1992;87:702

22. Atanackovic G, Wolpin J, Koren G. Determinants of the need for hospital care among women with NVP. *Clin Invest Med* 2001;24:90-3
23. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SN. Characteristics of adult celiac disease in the United States: *Am J Gastroenterol* 2001;96:126-31
24. Wolkind S, Zajicek E. Psycho-social correlation of nausea and vomiting of pregnancy. *J Psychosom Res* 1978;22:1
25. Iatrakis GM, Sakellaopoulos GG, Kourkoubas AH: Vomiting and nausea in the first twelve weeks of pregnancy. *Psychother Psychosom* 1988;49:22
26. Koch L.K, Frissora C.L. Nausea and vomiting during pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am* 2003;32:201-234
27. Hasler WL, Saudah HC, Dulai G. Mediation of hyperglycemia-evoked gastric slow-wave dysrhythmias by endogenous prostoglandins. *Gastroenterol* 1995;108:727-36
28. Abell TL, Riely CA. Hyperemesis gravidarum. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:835
29. Fairweather DV. Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968;102:135
30. Hod M, Orvieto R, Kaplan B. Hyperemesis gravidarum: A Review. *J Reprod Med* 1994;39:605
31. Kalen B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. *Eur J Obstet Gynecol reprod Biol* 1987;26:291
32. Depue RH, Bernstein L, Ross RK. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome and other maternal factors: Sero-epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1137-41
33. Jarnfelt—Samsioe A, Samsioe G, Velinder G. Nausea and vomiting in pregnancy. A contribution to its epidemiology. *Gynecol Obstet INVEST* 1983;16:221
34. Kauppila A, Ylikorkola O, Jarvinen PA. The function of the anterior pituitary-adrenal cortex axis in hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet Gynaecol* 1976 83;:11

35. Koussen M: Treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am Fam Physician* 1993;48:1279
36. Schoeneck FJ. Gonadotropine hormone concentrations in hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1943;43:308
37. Bober SA, McGill AC, Tunbridge WMG. Thyroid function in hyperemesis gravidarum. *Acta Endocrinol* 1986;111:404
38. Bouillion R, Naesens M, van Assche FA. Thyroid function in hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:922
39. Mori M, Amino N, Tanaki H. Morning sickness and thyroid function in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;72:355
40. Rodien P, Bremont C, Sanson M-LR. Familial Gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N England J Med* 1998;339:1823-6
41. Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid* 1999;9:653-7
42. Leylek OA, Tayaksi M, Ercelsan T. Immunologic and biochemical factors in hyperemesis gravidarum with or without hyperthroxinemia. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:229-34
43. Morali Ga, Braverman DZ: Abnormal liver enzymes and ketonuria in hyperemesis gravidarum. A retrospective review of 80 patients. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:303
44. Adams R, Gordon J, Combes B. Hyperemesis gravidarum. Evidence of hepatic dysfunction. *Obstet Gynecol* 1968;31:569
45. Wallstedt A, Riely CA, Shaver D. Prevalence and Characteristics of liver dysfunctions in hyperemesis gravidarum. *Clin res* 1990;38:970

46. Jarnfelt-Samsioe A, Eriksson B, Waldenstrom J. Serum bile acids, gamma-glutamyltransferase and routine liver function tests in emetic and nonemetic pregnancies. *Gynecol Obstet Invet* 1986;21:169
47. Jarnfelt-Samsioe A, Eriksson B, Mattsson LA. Serum lipids and lipoproteins in pregnancies associated with emesis gravidarum. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:51
48. Frigo P, Lang C, Reisenberger K. Hyperemesis gravidarum associated With *Helicobacter pylori* seropositivity. *Obstetrics and Gynecology* 1998;91(4): 615-17
49. Shirin H, Sadan O, Shevah O. Positive serology for *Helicobacter pylori* and vomiting in the pregnancy. *Arch gynecol Obstet* 2004;270:10-14
50. Berker B, Soylemez F, Cengiz SD. Serologic assay of *Helicobacter pylori* is it useful in hyperemesis gravidarum? *J Reprod Med* 2003;48:809-12
51. Jacobson G F, Autry A M, Somer-Shely T. *Helicobacter pylori* seropositivity and hyperemesis gravidarum. *J reprod Med* 2003;48:578-82
52. Gross s, Librach C, Cecutti A. Maternal weight loss associated with hyperemesis gravidarum: A predictor of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:906
53. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:612
54. Medalie JH. Relationship between nausea and/or vomiting in early pregnancy and abortion. *Lancet* 1997;2:117
55. Klebanoff MA, Mils JL. Is vomiting during pregnancy teratogenic? *Br Med J* 1986;292:724
56. Zhang J, CaiW. Severe vomiting during pregnancy: Antenatal correlates and fetal outcomes. *Epidemiology* 1991;2:454
57. Nelson-Piercy C. Corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:1013

58. Leathem A. Safety and efficacy of antiemetics used to treat nausea and vomiting of pregnancy. *Clin Pharmacy* 1986;5:660
59. Slone D, Siskind V, Monson RR. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight and intelligence quotient score. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:486
60. Milkovich L, Van der berg BJ: An evaluation of the teratogenicity of certain antinauseant drugs. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:244
61. Rumeau-Rougnette C, Goujard J, Huel G: possible teratogenic effect of phenothiazines in human beings. *Teratology* 1977;15:57
62. Saxen I: Cleft palate and maternal diphenhydramine intake. *Lancet* 1974;1:407
63. Mellin G, Katzenstein M: Meclizine and fetal abnormalities. *Lancet* 1993;1:222
64. Physicians' Desk Reference, ed 51. Montvale., Medical Economics Company, 1997
65. Kuscu NK, Koyuncu F: Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. *Postgrad Med J* 2002;78:76-79
66. Guikontes E, Spantideas A, Diakakis J: Ondansetron and hyperemesis gravidarum. *Lancet* 1992;340:1223
67. Tincello DG, Johnstone MJ: Treatment of hyperemesis gravidarum with 5-HT₃ antagonist ondansetron (Zofran). *Postgrad Med J* 1996;72:688
68. Vutyavanich T, Wongtra-ngan S, Ruangsri R: Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:881
69. A.Özden. İşte *Helicobacter pylori*, Gastrit, peptik ülser. Türk Gastroenteroloji Derneği Yayını. 1996.
70. V.Göral, M.Turhanoglu, H.Değertekin ve ark. Çeşitli Üst GİS Hastalıklarında *Helicobacter Pylori* Sıklığı. *Gastroenteroloji* 1993; 4 (1): 128-131.

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

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

93. Glupczynski Y, Brutte A: Failure of azythromycine to eradicate *Campylobacter pylori* from the stomach because of acquired resistance during treatment. *Am J Gastroenrol* 1990;85:98-99
94. Hardy DJ, Hanson CW, Hensey D Met al: Susceptibility of *Campylobacter pylori* to macrolides and fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:631-636
95. Jacoby EB, Porter KB: *Helicobacter pylori* infection and persistent hyperemesis gravidarum. *Am J perinatol* 1999;16:85-88

