

Hiperemezis Gravidarum Etiyopatogenezinde *Helicobacter pylori* Enfeksiyonunun Yeri

Murat ÖZDİL¹, Şakir KÜÇÜKKÖMÜRÇÜ¹, Cüneyt ÖZAKIN², Kemal ÖZERKAN¹, Başak GENÇLER¹, Orhan ORHAN¹

¹Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, Turkey

²Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, Turkey

Received 07 July 2007; received in revised form 25 September 2007; accepted 01 October 2007;
published online 10 March 2008

Özet

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

Materyal ve Metot: Hiperemezis gravidarum nedeniyle hastaneye yatırılan 41 olgu ile benzer demografik özelliklere sahip 40 asemptomatik gebe prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Olgulardan alınan serum örnekleri *Helicobacter pylori*'ye spesifik antikorlar (immünglobülin/IgG ve IgA) açısından; gaita örnekleri ise gaita antijen testi için incelendi. Her iki gruptan elde edilen verilerin istatistiksel analizi uygun χ^2 testleri ile yapıldı.

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

Tartışma: Çalışmamızın sonucunda, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tek başına hiperemezis gravidarum etiyopatogenezi ni açıklayabilmekten uzak kaldığı görülmüştür. Ancak hiperemezis gravidarumu olan gebelerde *Helicobacter pylori* pozitifliği nin belirlenmesinde gaita antijen testinin, serolojik olarak saptanan spesifik immünglobülinlerden daha doğru belirleyici ve güvenilir sonuçlar verebileceği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: hiperemezis gravidarum, *Helicobacter pylori*

Abstract

Helicobacter pylori Infection in the Ethiopathogenesis of Hyperemesis Gravidarum

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

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

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

Corresponding Author: Dr. Murat Özdil

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

Görükle Kampüsü 16059 Bursa, Türkiye

Phone : +90 224 295 00 00/1055

Mobile : +90 505 681 74 28

E-mail : muratozdil16@yahoo.com.tr]

Discussion: As a conclusion, *Helicobacter pylori* infection alone was not found to be able to describe the etiopathogenesis of hyperemesis gravidarum in this study. But, for revealing the presence of *Helicobacter pylori* in hyperemesis gravidarum patients, stool antigen test was thought to be more descriptive and confident compared to serologically determined specific immunoglobulins.

Keywords: hyperemesis gravidarum, *Helicobacter pylori*

Giriş

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

Hiperemesis gravidarum, etiopatogenezi henüz açıklığa kavuşmamış konulardan biridir. Etiopatogenez hakkında yapılan çalışmalar incelendiğinde özellikle insan koryonik gonodotropini, progesteron ve östrojen gibi gebelik hormonları sorumlu tutulmuştur. Bu endokrinolojik hipotezlere ek olarak enfeksiyon, immünolojik, psikolojik, metabolik ve anatomik faktörler üzerinde durulmuş; ancak yapılan tüm araştırmalar etiopatogenezi açıklayabilmekten uzak kalmışlardır (5).

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

Hiperemesis gravidarum ve *Helicobacter pylori* ilişkisini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda hiperemesis gravidarumlu hastalarda serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antikoruna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ancak hiperemesis gravidarum grubu ile asemptomatik kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamayan çalışmalar da mevcuttur. Yapılan çalışmaların hemen hepsinde noninvazif tanı yöntemi olarak serolojik test (anti-*Helicobacter pylori* Ig) kullanılmıştır. Ancak spesifitesi ve sensitivitesi serolojik yöntemden daha yüksek olan *Helicobacter pylori* gaita antijen testi, sadece bir çalışmada tanı yöntemi olarak kullanılmıştır (8).

Bu çalışmada amacımız, hiperemesis gravidarum tanısı alan gebelerde ve asemptomatik kontrol grubunda antikor (sero-

loji) ve antijen (gaita antijen testi) saptama yöntemlerini kullanarak *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun, hiperemesis gravidarum etiopatogenezindeki yerini araştırmaktır.

Materyal ve Metot

Çalışmamız, Şubat 2006-Mart 2007 tarihleri arasında, kliniğimizde yatarak tedavi gören 41 hiperemesis gravidarum tanılı gebeyi ve polikliniğe başvuran 40 asemptomatik gebeyi kapsamakta idi. Araştırma kurumsal etik komite tarafından onaylandı.

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

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

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

Gebeliklerinde bulantı-kusmaya neden olabilen çoğul gebelik, gestasyonel trofoblastik hastalık, diabetes mellitus, hipertiroidi, akut üriner sistem enfeksiyonu, hepatobiliyer sistem, üst gastrointestinal sistem hastalıkları (gastrit, peptik ülser) ve psikiyatrik bozukluklar gibi hastalıklara sahip olgular çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca test sonuçlarını olumsuz etkileyeceğinden, *Helicobacter pylori* için eradikasyon tedavisi alan olgular da çalışmaya alınmadı.

Olgulardan bilgilendirilmiş onam alınmasını takiben, *Helicobacter pylori* ile enfekte olup olmadıkları serumda ELISA yöntemi ile *Helicobacter pylori* IgG ve *Helicobacter pylori*

IgA antikorları bakılarak araştırıldı. Aktif enfeksiyon varlığı için gaitada *Helicobacter pylori* antijen testi kullanıldı.

Serolojik yöntem

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

Gaitada *Helicobacter pylori* antijen testi

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

İstatistiksel değerlendirme

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi, SPSS for Windows 13.0 (Statistics for Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Analizler sırasında χ^2 ve Fischer exact χ^2 testleri kullanıldı; $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmaya dahil edilen 81 olgunun yaş ortalaması 29.5±5.6, gravida 2.3±1.3 ve ortalama gestasyonel yaşları 9.5±1.8 haf-

ta idi. Hiperemesis gravidarum tanısı alan 41 gebe ve 40 asemptomatik gebe, demografik özellikler açısından incelendiğinde yaş, gravida, parite, abortus sayıları ve gebelik haftaları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Tablo 1'de çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri görülmektedir.

Olguların sosyokültürel durumları ve gelir düzeyleri Tablo 2'de verilmiştir. Buna göre her iki grup arasında mesleki durum, eğitim ve gelir düzeyi bakımından istatistiksel bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Hiperemesis gravidarumlu olgularda, asemptomatik kontrol grubundan farklı olarak değerlendirdiğimiz tiroid fonksiyon testlerinin sonuçları normal sınırlar içinde olup, hastanede kalış süreleri ortalama 5.2±2.7 gün ve ortalama kilo kaybı miktarı ise 4.5±3.0 kg olarak saptandı.

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların *Helicobacter pylori* seroprevalansı (*Helicobacter pylori* IgG-IgA) ve aktif enfeksiyon göstergesi olarak değerlendirdiğimiz *Helicobacter pylori* gaita antijen testi sonuçları Tablo 3'te verilmiştir. Bu sonuca göre, çalışmaya dahil edilen olgularda *Helicobacter pylori*'ye karşı oluşan spesifik IgG antikorlarının seroprevalansı sırasıyla çalışma grubunda %46.3 (n=19) ve kontrol grubunda ise %67.5 (n=27) idi. Spesifik IgA oranları ise çalışma grubunda %4.9 (n=2), kontrol grubunda ise %30 (n=12) olarak saptandı. Aktif enfeksiyon göstergesi olan gaita antijen testi oranı ise çalışma grubunda %52.5 (n=21) ve kontrol grubunda %36.5 (n=15) olarak bulundu. *Helicobacter pylori*'ye karşı oluşturulan spesifik IgG pozitiflik oranı, kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha yüksek bulundu (%67.5'e karşı %46.3, $p = 0.054$). Mukozal immünitenin belirteci olan IgA oranı ise, kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu (%30'a karşı %4.9, $p < 0.05$). Asıl önemli olan semptomatik dönemde aktif enfeksiyonu gösteren gaita antijen testi sonuçlarında, hiperemesis gravidarum olgularında kontrol grubuna kıyasla daha fazla pozitiflik saptanmasına rağmen, bu oran istatistiksel

	Hiperemesis grubu Ortalama ±SS	Kontrol grubu Ortalama ±SS
Yaş	29.2±5.1	29.9±6.0
Gravida	2.4±1.3	2.3±1.3
Parite	0.8±0.8	0.8±0.7
Abortus	0.6±0.9	0.5±0.9
Gestasyonel hafta	9.6±2.1	9.4±1.5

* $p > 0.05$, SS=standart sapma.

		Hiperemesis grubu n	Kontrol grubu n
Mesleki durum	Ev hanımı	28	32
	Çalışıyor	13	8
Eğitim	İlköğrenim	17	21
	Lise	12	9
	Yüksekokul	12	10
Aylık gelir düzeyi	Düşük (<750 YTL)	11	18
	Orta (750-1500 YTL)	12	12
	Yüksek (>1500 YTL)	18	10

* $p > 0.05$.

anlamlılığa ulaşamadı (%52.5'e (n=21) karşı %36.5 (n=15), $p>0.05$).

Hiperemezis gravidarum tanısı alan gebelerin antikör ve anti-tijen testlerine göre değerlendirilmesi sonucunda, gaita anti-tijen testi pozitif olan olguların negatif olanlara göre daha uzun süre hastanede kaldıkları (5.5 ± 3.1 'e karşı 5.1 ± 2.5 gün) ve daha fazla kilo kaybettikleri (4.8 ± 3.5 'e karşı 4.4 ± 3.2 kg) saptandı. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4). Ayrıca, gruplar arasında gelir düzeyi ile seroprevalans açısından karşılaştırma yapıldığında, düşük gelir düzeyine sahip ailelerin daha fazla olduğu kontrol grubunda anlamlı olarak *Helicobacter pylori* seroprevalansı daha yüksek tespit edilmiştir (%61-11/18'e karşı %45.5-5/11, $p<0.05$).

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

Tartışma

Çalışmamıza alınan tüm olgularda gözlenen *Helicobacter pylori* seroprevalansı olarak bulduğumuz %56.8 oranı, ülkemiz genelinde yapılmış prevalans çalışmalarındaki orana benzemektedir (9). *Helicobacter pylori* prevalansı toplumdan topluma değişiklik göstermekte, prevalans gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olarak saptanmaktadır ve artan yaşla beraber *Helicobacter pylori* enfeksiyon sıklığı da artmaktadır (7).

Helicobacter pylori, en sık rastlanılan gastrointestinal sistem enfeksiyon ajanı olup, eradikasyonu zorunlu olan bir patojendir. Bu bakterinin tanı yöntemleri arasında invazif (endoskopik biyopsi, hızlı üreaz testi ve histopatolojik inceleme) ve noninvazif (seroloji, üre nefes testi ve gaita antijen testi) birçok yöntem kullanılmaktadır. Seroepidemiolojik araştırmalarda, geçirilmiş enfeksiyonu belirlemek ve eradikasyon tedavisinin etkililiğini takip etmek amacıyla, sıklıkla serumda antikör testleri kullanılmaktadır ve bu antikörlerin koruyuculuğu

yoktur. Son yıllarda aktif enfeksiyonu belirlemede yüksek düzeyde sensitivite ve spesifiteye sahip, güvenilir, kolay uygulanabilen ve ucuz bir tanı yöntemi olan gaita antijen testi kullanılmaya başlanmıştır (10,11). Biz de çalışmamızda serolojik tanı yöntemi dışında aktif enfeksiyon belirteci olarak gaita antijen testini kullandık.

Son yıllarda, *Helicobacter pylori* ile hiperemezis gravidarum ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmış, ancak çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Frigo ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu ilk çalışmada, 105 hiperemezis gravidarumlu gebe çalışmaya alınmış ve serumda anti-*Helicobacter pylori* IgG pozitifliği araştırılmıştır. Asemptomatik kontrol grubu (n=129) ile karşılaştırıldığında, çalışma grubunda istatistiksel olarak daha yüksek *Helicobacter pylori* seropozitifliği saptanmıştır (%90.5'e karşı %46.5, $p<0.001$) (12). Bunun sonucunda *Helicobacter pylori*'nin hiperemezis gravidarum patogeneğinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Gebeliğin erken dönemlerindeki hormonal değişikliğin intravasküler ve ekstrasvasküler aralıktaki sıvıların yer değiştirmesine yol açtığı, bunun sonucunda oluşan mide pH değişikliğinin *Helicobacter pylori* enfeksiyonuna zemin hazırladığı görüşü ortaya atılmıştır. Hiperemezis gravidarumdaki semptomların intravenöz sıvı, yatak istirahati, vitamin B ve metoklopramid HCl ile gerilemesi de *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun varlığı ile açıklanmaya çalışılmıştır.

Bu ilk çalışmadan kısa bir süre sonra ülkemizde Koçak ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, hiperemezis gravidarum olgularında *Helicobacter pylori* seropozitifliği yüksek olarak saptanırken (%91.5'e karşı %44.8, $p<0.001$), bir başka çalışmada gruplar arasında fark saptanmamıştır (%63.2'ye karşı %60, $p>0.05$) (13,14).

İran'da da bu konu ile ilgili literatürde mevcut olan iki çalışmanın ikisinde de, hiperemezisli olgularda seropozitivite istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (15,16). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda ise, hiperemezis gravidarum ile *Helicobacter pylori* ara-

Tablo 3. Çalışma ve kontrol grubundaki olguların seropozitivite ve gaita antijen testi sonuçları			
	Hiperemezis grubu % (n)	Kontrol grubu % (n)	p
Anti- <i>Helicobacter pylori</i> IgG (+)	%46.3 (19)	%67.5 (27)	0.054
Anti- <i>Helicobacter pylori</i> IgA (+)	%4.9 (2)	%30 (12)	0.02 *
Gaita antijen testi (+)	%52.5 (21)	%36.5 (15)	0.14

* $p<0.05$, istatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 4. Hastanede kalış süresi ve kilo kaybı ile <i>Helicobacter pylori</i> enfeksiyonu arasındaki ilişki		
	Hastanede kalış süresi (gün) Ortalama \pm SS	Ortalama kilo kaybı (kg) Ortalama \pm SS
Anti- <i>Helicobacter pylori</i> IgG (+) / (n=19)	4.8 \pm 2.7	4.1 \pm 3.3
Anti- <i>Helicobacter pylori</i> IgG (-) / (n=22)	5.6 \pm 2.7	5.0 \pm 3.2
Gaita antijen testi (+) (n=15)	5.5 \pm 3.1	4.8 \pm 3.5
Gaita antijen testi (-) (n=26)	5.1 \pm 2.5	4.4 \pm 3.2

* $p>0.05$.

sında bir ilişkinin bulunmaması, *Helicobacter pylori* enfeksiyon sıklığının coğrafik ve ekonomik faktörlere bağlı olarak değişken olmasının bir sonucu olabilir (17,18). Türkiye’de de bu savı destekleyen bölgesel farklılıklar göze çarpmaktadır. Küçükkömürücü ve arkadaşları, bu konu ile ilgili literatürde yayımlanmış toplam 17 çalışmanın incelenmesi sonucunda çalışmaların büyük kısmında (12/17) hiperemesis gravidarum-*Helicobacter pylori* ilişkisinin anlamlı bulunduğu sonucuna varmışlardır (8). Bu çalışmaların büyük çoğunluğunda saptanan hiperemesis gravidarum olgularındaki yüksek seropozitivite oranı, bizim çalışmamızda görülmedi. Olgularımızda anti-*Helicobacter pylori* IgG pozitifliği çalışma grubunda %46.3 iken ilginç olarak kontrol grubunda %67.5 olarak bulundu ($p=0.054$). Mukozal immünitinin göstergesi olan ve IgG’den daha önce serumda ortaya çıkan IgA antikör düzeyi ise, kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (%30’a karşı %4.9, $p<0.05$). Seroprevalans incelemesi açısından bulduğumuz bu sonuçlar literatürde az sayıdaki çalışmaya benzemektedir (14,17-20).

Literatürde yayımlanan, 1998’den günümüze kadar yapılan çalışmaların büyük bir kısmında tanı yöntemi olarak seroepidemiolojik çalışmalarda kullanılan *Helicobacter pylori* spesifik immünglobülinler kullanılmıştır. Bunlardan sadece Bagis ve arkadaşları endoskopik biyopsi, Cevrioğlu ve arkadaşları ise bizim çalışmamızda olduğu gibi serolojik yöntemlerin yanında aktif enfeksiyon belirteci olarak gaita antijen testi ve iki çalışmada da Cag A antijen testi (sitotoksin ilişkili gen) kullanılmışlardır (21-24). Sınırlı sayıdaki bu çalışmalarda, diğer seroepidemiolojik çalışmalardan farklı olarak *Helicobacter pylori* tanısında daha değerli olan aktif enfeksiyon tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip antijen testleri kullanılmıştır. Bagis ve arkadaşları çalışmalarında, 20 hiperemesis gravidarum ve 10 asemptomatik olguya endoskopik biyopsi yapmışlardır. Hiperemesisli olguların sayısı az olmakla beraber *Helicobacter pylori* enfeksiyon oranı çalışma grubunda %95 (19/20), kontrol grubunda ise %50 (5/10) olarak bulunmuştur ($p<0.001$) (21). Oldukça invazif bir işlem olan endoskopik inceleme birçok hasta tarafından kolay tolere edilebilen bir işlem değildir. Cevrioğlu ve arkadaşları ise, bizim çalışmamıza benzer şekilde olguları iki gruba ayırarak, seroloji (IgG ve IgA) ve gaita antijen testi yöntemleri ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonu araştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucuna göre seroprevalans bakımından her iki grup arasında fark gözlenmezken (%85.2’ye karşı %73.2, $p>0.05$), aktif enfeksiyon belirteci olan gaita antijen testi hiperemesis gravidarum grubunda anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (%40,7’ye karşı %12,4, $p<0.001$). Bu çalışma, hiperemesis gravidarumlu gebe sayısı ($n=27$) az olmakla beraber *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun belirlenmesinde, gaita antijen testinin serolojik testlere üstünlüğünü gösteren güzel bir örnektir (22). Bizim çalışmamızda ise, seroprevalans oranları çalışma ve kontrol grubunda sırası ile %46.3 ve %67.5, aktif enfeksiyon oranları ise %52.5 ve %36.5 olarak saptandı. Olgularımız arasında aktif enfeksiyon oranı çalışma grubunda daha yüksek bulundu, ancak bu

oran istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu farklılığın bölgesel *Helicobacter pylori* enfeksiyon sıklığının değişkenliğinden ya da olgu sayımızın az olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz. Sitotoksin ilişkili gen (Cag A) antijeni kullanılarak yapılan çalışmaların ikisinde de antijen ve antikor testleri hiperemesisli gebelerde anlamlı oranda yüksek çıkmıştır (23,24).

Çalışmamızda, hiperemesis gravidarum olgularımızın ortalama hastanede kalış süresi 5.2 ± 2.7 gün olarak tespit edilmiştir. Bu oran gaita antijen testi pozitif olanlar için 5.5 ± 3.1 gün, negatif olanlar için ise 5.1 ± 2.5 gün olarak bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bununla ilgili ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada, anti-*Helicobacter pylori* IgG antikoru kontrol grubuna göre yüksek saptanan hiperemesis gravidarum tanısı alan gebelerde anti-*Helicobacter pylori* IgG pozitif olanların hastanede kalış sürelerinin de uzun olduğu bulunmuştur (4.89 ± 1.13 ’e karşı 3.07 ± 0.25 gün, $p<0.001$) (25).

Düşük sosyoekonomik seviye *Helicobacter pylori* enfeksiyonu için bir risk faktörüdür. Karaca ve arkadaşları, düşük sosyoekonomik seviyenin hiperemesis gravidarumlu gebe kadınlardaki *Helicobacter pylori* enfeksiyonu için bir risk faktörü olup olmadığını araştırmışlardır. Çalışma sonucunda, hiperemesis gravidarum grubunda daha yüksek seropozitivite (%82.1’e karşı %64.4, $p<0.001$) saptanmış olup, aynı şekilde düşük sosyoekonomik seviyedeki olgularda her iki grupta anlamlı *Helicobacter pylori* seropozitivitesi bulunmuştur (%88.9’a karşı %68.1, $p<0.001$) (26). Bizim çalışmamızda, gruplar arasında gelir düzeyi ile seroprevalans açısından karşılaştırma yapıldığında, düşük gelir düzeyine sahip ailelerin daha fazla olduğu kontrol grubunda anlamlı olarak *Helicobacter pylori* seroprevalansı daha yüksek tespit edilmiştir (%61-11/18’e karşı %45.5-5/11, $p<0.05$).

Sonuç olarak çalışmamızda, hiperemesis gravidarumlu olgular ile kontrol grubunu oluşturan asemptomatik olgular arasında *Helicobacter pylori* enfeksiyonu yönünden anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak çalışma kurgumuzda, diğer birçok çalışmadan farklı olarak hiperemesis gravidarumu olan gebelerde *Helicobacter pylori* enfeksiyonunu belirlemede gaita antijen testini kullandık. Çalışmamızın en önemli sonucu, geçirilmiş enfeksiyonu gösteren serolojik testlerin kontrol grubunda daha fazla pozitifliği saptanırken, aktif enfeksiyonun tespit edilmesini sağlayan gaita antijen testi pozitifliğinin hiperemesis gravidarum grubunda fazla bulunmuş olmasıdır. Literatürde bu konu ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, büyük bir kısmı hiperemesis gravidarum ile *Helicobacter pylori* arasında anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna varıldığı görülmektedir. Ancak çalışmaların hemen hepsinde aktif enfeksiyon varlığını tespit etmekten uzak sadece serolojik test kullanılması, hiperemesis gravidarum semptomlarının gerçekten *Helicobacter pylori* enfeksiyonuna bağlı olup olmadığını anlamamıza engel olmaktadır. Ayrıca, *Helicobacter pylori*

seropozitif hiperemesisli gebelerde, eradikasyon tedavisinin semptomlar üzerine olumlu etkisinin olduğunu öne süren prospektif, randomize, kontrollü çalışma bulunmamaktadır. *Helicobacter pylori* ile enfeksiyona yüksek oranda rastlanırken, hiperemesis gravidarum prevalansı bunun yanında çok düşük kalmaktadır (%0.5-2). Ayrıca yapılan çalışmaların bazılarında, hiperemesis gravidarumlu gebelerde *Helicobacter pylori* kontrol gruplarına göre daha yüksek oranda saptanmışken, bu ilişki semptomlarla orantılı olarak ortaya konamamıştır (27,28). Yine de tedaviye yanıt vermeyen ve direnen hiperemesis gravidarum olgularında *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun araştırılması ve tespit edildiğinde eradikasyonu, hem semptomların iyileşmesini sağlayacağı hem de ileride oluşabilecek gastrointestinal sistem hastalıklarını önleyeceği kanısındayız. Bu konudaki soru işaretlerinin iyi randomize edilmiş, aktif enfeksiyonun tanısını koyabilecek yöntemlerin kullanıldığı ve olgu sayılarının fazla olduğu prospektif çalışmalarla ortadan kalkacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

- Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. Br J Gen Pract 1993;43:245-8.
- Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. Pregnancy nausea related to women's obstetrics and personal histories. Gynecol Obstet Invest 1997; 43:108-11.
- Gazmararian JA, Peterson R, Jamieson DJ et al. Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. Obstet Gynecol 2002; 100:94-100.
- Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. Human Reproduction Update 2005; 11(5):527-39.
- Dooley CP, Fitzgibbon PL, Cohen H. Prevalence of helicobacter pylori infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. N Eng J Med 1989;321:1562-6.
- The EUROGAST Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. Lancet 1993;341: 1359-62.
- Küçükömürçü Ş, Özakın C, Özdil M, Özyürek ES. Hiperemesis gravidarum ve *Helicobacter pylori*: Derleme. Uzmanlık Sonrası Eğitim ve Güncel Gelişmeler Dergisi (TJOD) 2006;3(4):235-41.
- Beşışık FS. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu: Epidemiyoloji ve patogenezi. Flora 1996;3:160-166.
- Altındış M, Özdemir M. *Helicobacter pylori* ve tanısı. The Med J of Kocatepe 2003;2:1-12.
- Rautelin H, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2003;8:53-60.
- Frigo P, Lang C, Reisenberger K et al. Hyperemesis gravidarum associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. Obstet Gynecol 1998; 91(4):615-7.
- Koçak I, Akcan Y, Üstün C et al. *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. Int J Gynecol Obstet 1999;66: 251-4.
- Harma M, Harma M, Kesim MD. Hiperemesis gravidarumlu hastalarda *Helicobacter pylori* seroprevalansı. T Clin J Gynecol Obst 1999; 9(2):105-9.
- Kazerooni T, Taallom M, Ghaderi AA. *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. Int J Gynecol Obstet 2002; 79:217-20.
- Salimi-Khayati A, Sharami H, Mansour-Ghanea F et al. *Helicobacter pylori* seropositivity and the incidence of hyperemesis gravidarum. Med Sci Monit 2003;9:CR12-5.
- Lee RH, Pan VL, Wing DA. The prevalence of *Helicobacter pylori* in the hispanic population affected by hyperemesis gravidarum. Am J Obstet Gynecol 2005;193:1024-7.
- Jacobson GF, Autry AM, Somer-Shely TL et al. *Helicobacter pylori* seropositivity and hyperemesis gravidarum. J Reprod Med 2003;48: 578-82.
- Berker B, Söylemez F, Cengiz SD, Köse SK. Serologic assay of *Helicobacter pylori* infection. Is it useful in hyperemesis gravidarum? J Reprod Med 2003;48:809-12.
- Şahin HG, Şahin HA, Onbaşı K, Şahin I. Hyperemesis and *Helicobacter pylori*. Nagoya Medical Journal 2000;44:65-8.
- Bagis T, Gümürdüllü Y, Kayaselçuk F, et al. Endoscopy in hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori*. Int J Gynecol Obstet 2002;79: 105-9.
- Cevrioğlu AS, Altındış M, Yilmazer M et al. Efficient and non-invasive method for investigating *Helicobacter pylori* in gravida with hyperemesis gravidarum: *Helicobacter pylori* stool antigen test. J Obstet Gynecol Res 2004;30:136-41.
- Noyan V, Apan TZ, Yücel A, Sağsöz N. Cytotoxin associated gene A-positive *Helicobacter pylori* strains in dyspeptic pregnant women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004;116:186-9.
- Xia LB, Yang J, Li AB et al. Relationship between hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* seropositivity. Chin Med J 2004;117: 301-2.
- Öztopçu C, Atalay C, Doğanç S, Saraçoğlu F. Hiperemesis gravidarumda *Helicobacter pylori* seropozitivitesi ve klinik tabloya etkisi. Kadın Doğum Dergisi 2004;2(3):177-80.
- Karaca Ç, Güler N, Yazar A et al. Is lower socio-economic status a risk factor for *Helicobacter pylori* infection in pregnant women with hyperemesis gravidarum? Turk J Gastroenterol 2004;15(2):86-9.
- 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.
- Wu CY, Tseng JJ, Chou MM et al. Correlation between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal symptoms in pregnancy. Adv Ther 2000;17(3):152-8.