

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. LÜTFİ KIRDAR KARTAL
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1.KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
KLİNİĞİ
ŞEF:DOÇ.DR.ORHAN ÜNAL

**HİPEREMESİS GRAVİDARUM TANISI ALMIŞ
GEBELERLE SAĞLIKLI GEBELERİN
HELİCOBACTER PYLORİ
SEROPOSITİVİTESİNİN VE İMMUNOLOJİK
BELİRTEÇLERİNİN KIYASLANMASI VE
PERİNATAL SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

DR. UĞUR SUYUGÜL DOĞANÇE

İSTANBUL-2005

TEŞEKKÜR

İhtisasım boyunca iyi yetişmem için bana her konuda destek veren ,bilgi ve deneyimlerini aktaran Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Őefi Sayın Hocam Doç.Dr. Orhan Ünal'a teşekkürü bir borç bilirim.

Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Őefi Sayın Hocam Doç.Dr. Cem Turan'a bilgi ve deneyimlerini her zaman benimle paylaştığı için teşekkürü bir borç bilirim.

İhtisasım boyunca bilimsel ve manevi desteklerini hep hissettiğim Op.Dr. Birol Cengizoğlu , Op.Dr. Yasemin Karşıdağ , Op.Dr. Oluş Api , Op.Dr. Salim Korucu başta olmak üzere tüm uzman abi ve ablalarımaya teşekkür ederim.

Uzmanlık tezim sırasında desteğini gördüğüm ,tüm zorlukları aşmama yardımcı olan , bilimsel yardımı yanısıra arkadaşlığını esirgemeyen Sayın Op.Dr. Bülent Kars'a , Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde görev yapmakta olan Uzm. Dr. Serap Gencer'e , tezin lojistik desteğini sağlayan Sayın Yüksel Akkaya'ya teşekkür ederim.

İhtisasım boyunca bana her konuda destek veren ,birlikte iyi ve zor günleri aştığımız Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği asistanlarına ve diğer personeline teşekkür ederim.

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi 1.sınıfından başlayıp Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde devam eden ihtisas serüvenime her gün tanık olan ve desteğini hep hissettiğim 11 yıllık müşfik arkadaşım Dr. Gönül Kotil'e teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca bana bildiğim herşeyi öğreten akıl hocam rahmetli annem Sayın Doç.Dr. Zühal Suyugül'e ve sıkıntılarımı paylaşarak hafifleten tecrübeleri ile hayatıma ışık tutan babam Sayın Prof.Dr. Nezir Suyugül'e , kardeşliğin önemini her geçen gün daha da hissettiren Dt. Elif Suyugül'e , ihtisas eğitimim sırasında bana her zaman destek olan , bilgi ve becerilerini paylaşarak manevi desteğini hep gördüğüm eşim Sayın Dr.Dt. Alper Doğançe' ye tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ

GENEL BİLGİLER

MATERYAL VE METOD

BULGULAR

TARTIŞMA

ÖZET VE SONUÇLAR

KAYNAKLAR

GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelikte kadınların günlük yaşamını etkileyen ve yaşam kalitesini aşağıya çeken bulantı ve kusma önemli bir şikayet grubunu oluşturmaktadır. Bulantı ve kusma binlerce yıldır gebe kadınları etkilemektedir. Petrie koleksiyonunda bulunan MÖ 2000 yıllarına ait papirüste de bu durum tasvir edilmektedir. Hipokrat ve Soranus isimli tıp adamlarında gebelikteki bulantı ve kusmayı anlattığı kitaplarında rastlanmıştır.

Bulantı ve kusma gebe kadınların %60-70' ini etkiler. Bu sıklıkla 'sabah hastalığı' şeklindedir. Bulantı ve kusmaların aşırı olması ve buna dehidratasyon, kilo kaybı, ketonüri, elektrolit dengesizliği ve metabolik değişiklikler eklenmesine hiperemesis gravidarum (HG) denilmektedir (1,2,3,4,5).

HG gebeliğin ciddi bir komplikasyonudur ve %0,5- 2 sıklıkla görülür (6). Tipik olarak 4. ve 8. gebelik haftalarında başlar, 14 ila 16. gebelik haftalarına kadar sürer (7,8). Bu klinik tabloya neden olan faktörün serumdaki yüksek steroid hormonlar ve yüksek serum hCG konsantrasyonları olduğu düşünülmektedir ayrıca etyolojide allerjen faktörler ile metabolik ,nörotik ve psikosomatik bozuklukların rolü olduğu düşünülmüştür, ancak sebep tam olarak aydınlatılamamıştır (8).

Son yıllarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile hiperemesis gravidarum arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Gebeliğin hormonal değişiklikleri mide pH'ını yükselterek subklinik olan *Helicobacter pylori* (HP) enfeksiyonunun tekrar semptom vermesine neden olabilir (9). HP gastrik mukus tabakası altında yaşayan flagellalı, mikroaerofilik, spiral şekilli, gram-negatif bir bakteridir HP yaşaması için alkali bir ortam olmalıdır. HP nin gastrik kolonizasyonuna bağlı gelişen gastrit tablosu dünyada en sık karşılaşılan kronik enfeksiyondur. HP gastro ösofageal reflü, akut gastrit, dispepsi etyolojisinde yer almaktadır (10,11).

HP nin tanısında geliştirilen ve non invasif olan serolojik testler sayesinde Anti-H.pylori IgG antikoru ELISA yöntemiyle ölçülmektedir. Gebelerde kullanılacak bu non invasif, ucuz, kolay ve etkin test ile HG tanısı almış hastalardaki HP seropositivitesi tespit edilecektir. Bu sayede HG etyolojisinde HP'nin yeri daha iyi anlaşılacaktır (9-11).

GENEL BİLGİLER

HİPEREMESIS GRAVIDARUM

Gebeliğin ilk aylarında gebelerin %60-70' inde hafif bulantı ve kusma şikayetleri mevcuttur. Tipik olarak 4. ve 8. gebelik haftalarında başlar,14 ila 16. gebelik haftalarına kadar sürer (1-4,7).

Klinik tablo genellikle sabah saatlerinde ortaya çıktığından 'sabah hastalığı' veya 'morning sickness' olarak adlandırılmıştır.

Kusma olayı 4. ventrikül tabanında dorsolateral retiküler formasyonda bulunan kusma merkezi tarafından kontrol edilmektedir.4. ventriküldeki kemoreseptör trigger zone ve medulladaki kusma merkezi bulantı ve kusmayı gerçekleştirir.Kusma merkezi anatomik olarak solunum ve salivasyon merkezlerine yakın olduğundan kusma sırasında tükürük salgısı ve solunum adedi de artar (5,12,13).

Kusma esnasında mide tonusu ve peristaltizmi azalmıştır.Duedonumda ve jejunumda tonus artar, duedonumdaki gıdalar mideye döner.Eş zamanlı olarak glottiste cevap olarak

öğürme oluşur.Distal antrum ve pylor kasılır , fundus gevşer.Daha sonar diafram alçalır , mide kardial kısmı yükselir ve açılır.Sonuç olarak mide içeriği dışarı atılır (5,14).

Gebelik kusmalarının şiddetli ve devamlı bir hal alması , su ve besinlere intolerans , kilo kaybı (en az gebelik öncesi kilonun %5'i olmak üzere) , dehidratasyon ve ketonüri ile komplike ağır şekli 'Hiperemesis Gravidarum' olarak adlandırılmıştır. Hiperemesis Gravidarum gebeliğin ciddi bir komplikasyonudur ve %0,5- 2 sıklıkla görülür . Tipik olarak 4. ve 8. gebelik haftalarında başlar,14 ila 16. gebelik haftalarına kadar sürer (6-8). Eğer bu tablo tedavi edilmez ise nörolojik bozukluklara , karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında hasara ,retinal kanamaya , fetus ve hatta anne ölümüne neden olabilir. Bu klinik tabloya neden olan faktörün serumdaki yüksek steroid hormonlar ve yüksek serum hCG konsantrasyonları

olduğu düşünölmektedir ayrıca etyolojide allerjen faktörler ile metabolik ,nörotik ve psikosomatik bozuklukların rolü olduğu düşünölmüştür,ancak sebep tam olarak aydınlatılamamıştır (1,2,5,8,15). Bu klinik tablo hastanın hastanede yatırılarak tedavisini gerektirmektedir.

HİPEREMESİS GRAVİDARUMDA ETYOPATOGENEZ

Hiperemesis Gravidarumun etyolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır.Ancak bazı faktörlerin varlığı kesindir.Bulantı ve kusmaya neden olarak yükselmiş serum östrojen ve human chorionic gonadotropin (hCG) seviyeleri düşünölmüşse de bunlar arasında tam bir ilişki gösterilememiştir. Bulantı ve kusma nedeni olan organik tüm nedenler mutlaka ekarte edilmelidir.

Klasik olarak Hiperemesis Gravidarumun etyolojisinden bahsederken beş ana başlık oluşturmak doğru olacaktır (1,2,5,15,16).

Hiperemesis Gravidarumun Etiyolojisi

I-Endokrin Teoriler:

- a) hCG
- b)Tiroid hormonları
- c)Östrojen
- d)Progesterone
- e)Sürrenal korteks hormonları
- f) Üst gastrointestinal sistem (GİS) dismotilitesinde etkili endokrin teoriler
- g)Diğerleri

II-Psikosomatik-Nörotik Teoriler:

III-Allerjik İmmunolojik Teoriler:

- a)Histamin
- b)immün yanıt (kompleman sistemi/immunglobulinler)

IV-Metabolik Teoriler:

V-Enfeksiyöz Teoriler:

I-Endokrin Teoriler: Birçok araştırmacı bulantı ve kusma etyolojisinde hormonların etkili olduğu hipotezi ile yola çıkmışlardır.Doğum kontrol haplarını kullanırken veya yüksek hormonal seviyelerin kaydedildiği durumlarda (örneğin:molar gebelik,çoğul gebelik) bulantı ve kusmanın daha sık ve ağır görülmesi bu teoriyi kuvvetlendirmiştir (5).

a) hCG:Sinsisiotrofoblastlarca üretilir.Glikoprotein yapıdadır.Gebeliğin ilk trimestrinde hCG kanda yüksek seviyededir.60-80'inci günlerde en yüksek seviyede olup doruğa ulaşırlar.(100.000 mIU/ml) Sonra seviye geriler ve 16. haftadan itibaren 4.000-10.000 mIU/ml seviyesinde doğuma kadar plato çizer.Bulantı ve kusmaların aynı dönemde görülmesi ,çoğul gebelikler ve gestasyonel trofoblastik hastalıklarda Hiperemesis Gravidarum insidansında artış olması ,etyolojide hCG'nin etkili olabileceğini göstermektedir.Burmucic ve ark. 1987 yılında yaptıkları çalışmada ilk trimestr sağlıklı gebelerle Hiperemesis Gravidarumlu hastalardaki idrar hCG atılımını kıyaslamışlar.Sonuç olarak Hiperemesis Gravidarumlu hastalardaki idrar hCG atılımını %86 oranında daha fazla bulunmuştur.Bazı çalışmalarda ise HG ile hCG arası bağlantı saptanmamıştır. Bütün bu görüşler hCG nin Hiperemesis Gravidarumun Etyolojisinde kesin olmasa bile etkili olduğunu düşündürmektedir.Klinik tecrübelerimiz ve bilimsel veriler göstermiştirki hCG seviyelerinin belirgin yüksek olduğu çoğul gebelikler ve gestasyonel trofoblastik hastalıklarda HG kliniğinin daha sık görölmektedir (5,16-20).

b)Tiroid hormonları:Erken gebelik dönemlerinde ayrıca bazı görüşler hCG nin bir tiroid stimulan hormone gibi davranıp gestasyonel bulantı ve kusmaya neden olduğunu savunmuşlardır.HG'lu gebelerin 2/3'ünde geçici bir hipertiroidi oluşmaktadır. hCG ile tiroid stimulan hormon (TSH) hem yapısal hemde etkiledikleri reseptörler yönüyle benzerlik göstermektedir.Artan hCG 'nin serbest T4' ü arttırıp ,TSH'nın seviyesini azalttığını Mori ve Tareen ve ark.'nın

çalışmalarında gösterilmiştir. Ayrıca serbest T4 ve TSH seviyelerinin normale döndüğünde semptomların gerilediğini raporlarında belirtmişlerdir. hCG nin tirootropik etkisi gösterilmek suretiyle HG tablosu açıklanmıştır.HG ile birlikte görülen geçici hipertiroidizm genellikle ikinci trimestr ortalarına doğru kendiliğinden gerilediğinden ,antitiroid tedavisi bu hastalara önerilmemektedir. Bununla birlikte nabız ritmi 120 atım/dakika üzerinde seyreden ve palpable tiroid bezi olan hastalarda Graves hastalığı ayırıcı tanıda mutlaka ekarte edilmelidir (5,21,22).

c)Östrojen:Östrojen ve metabolitlerinin kusmayı arttırıcı etkisi mevcuttur. (Örn:oral kontraseptifler) Santral sinir sistemine direkt etkisi ve mide boşalımı üzerine yavaşlatıcı etkisi bunu açıklayabilir.Gebeliğin ilk haftalarında dramatik olarak hCG ile birlikte östrojenin yükselişi ilgili araştırmacıları meraklandırmış ve çalışmalar yoğunlaşmıştır. Veriler östrojen ve/veya hCG nin bulantı ve kusmada etkili olduğunu göstermiştir.Bazı çalışmalar da ise östrojen ve/veya hCG nin bulantı ve kusmada etkisiz olduğunu göstermiştir. Son yıllarda bir teoride yüksek östrojen seviyelerinin olfaktor sinirleri daha sensitive hale getirdiği görüşündedir.Gebelik sırasında koku ve tat alma duyusunu değiştirdiği ve bulantı kusma üzerine etkisi olabileceği hipotezi mevcuttur (5,16-19).

d)Progesteron:Erken gebelik döneminde progesteronun ana kaynağı korpus luteumdur.Samsioe ve ark. çalışmasında corpus luteumun büyüklüğünün progesteron seviyesi ve semptomlarla korele bulmuştur. ayrıca corpus luteumun sağda oluşu portal vene daha fazla drenaja neden olarak yüksek bir progesteron seviyesine yol açmaktadır.Bu gebelerde bulantı ve kusma daha ağır olmaktadır. Progesteron tek başına veya estrojenle birlikte bulantı kusmaya neden olabilir.

Gill ve ark. ise yaptıkları çalışmada yüksek progesteron seviyesinin motilin adlı hormone inhibe ettiğini göstermişlerdir.Motilinin inhibisyonu gastric boşalma zamanını kısaltarak bu semptomlara neden olabilir. Progesteronun düz kas kontraksyonunu azaltarak mide motilitesini ve dolayısıyla mide boşalımını olumsuz yönde etkilediği sonucuna varabiliriz (5,23,24).

e)Sürrenal korteks hormonları: Hiperemesis Gravidarumdaki semptomların sürrenal yetmezliği ile paralellik gösterdiği bazı araştırmacılarca bildirilmiştir. Her iki hastalıktada karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki bozukluklar (ketonüri,hipokloremi,su elektrolit dengesizliği) ve bunun sonucu ortaya çıkan klinik semptomlar (adinami,hipotoni bulantı,kusma vb)birbirlerine çok benzemektedirler (25). Tedavide sürrenal ekstreleri ,kortizon kullanılmıştır.

f)Üst gastrointestinal sistem (GİS) dismotilitesinde etkili endokrin teoriler:Gastrik peristaltik kasılmalar midenin fundusu ile corpusu arasında yer alan gastrik pace-maker bölgesinden başlatılır. Bu bölgede sirküler ve longitudinal kas lifleri arasında yer alan özelleşmiş Cajal hücreleri ritmik elektrik uyarılarının oluşturulmasından sorumludur. Bu merkezden depolarizasyon ve repolarizasyon dalgalarıyla oluşturulan elektrik akımları ,dakikada 3 kez dairesel ve doğrusal yönde yayılarak, normal mide peristaltizm sıklığını oluştururlar. Normal mide peristaltizmin bozulduğu durumlar (gastrik disritmiler) bulantıya yol açmaktadırlar. Koch ve ark. Farklı şiddetlerde bulantısı kusması olan gebelerde elektrogastrogram (EGG) ile gastrik myoelektrik ritmi ölçmüşler ve hasta grubta gastrik disritmi oranını istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulmuşlardır. Östrojen-progesteron kombinasyonu alan kadınlarla almayanlar arasındada EGG de saptanan benzer gastrik disritmi farklılıkları saptanmıştır (37).

g)Diğer endokrin teoriler:Vasopressin, testosteron, serum lipidleri, lipoproteinleri, tissue polipeptid antijeni (tpa), serum safra asitleri,gama glutamiltransferaz, büyüme hormone (GH), prolaktin, kortizol, serum bakır civa, dihidroepiandrostenodionsülfat (DHEA-S), serotonin, schwangerschaftsprotein ve maternal serum prostaglandin E2 ile ilgili araştırmalar ve teoriler mevcuttur (5,15).

II-Psikosomatik-Nörotik Teoriler:Günümüzde Hiperemesis Gravidarumun etyolojisinde psişik faktörlerin yeri araştırılmaktadır.Özellikle heyecanlı ve psikostabil kadınlardaki semptomlar daha belirgindir. Wolkind ve ark'nın

çalışmalarında sosyal ve psikolojik açıdan gebeleri incelemişler ve sonuç olarak istenen gebelik olsun olmasın hiperemesis gravidarumun eşleri tarafından ilgi göremeyen gebelerde daha fazla olduğunu saptamışlardır. Uddenberg ve ark'nın yaptığı çalışmada ise depresyon parametreleri çok olan gebelerde daha sık bulantı ve kusmaya rastlanmıştır. Palmer ve ark'nın çalışmalarında bulantı ve kusma ile psişik ve sosyal korelasyon bulamamışlardır. Fitzgerald ve ark'nın çalışmasında ise sosyal farka ve psikiatrik semptomlara rastlanmamıştır , fakat istenmeyen gebeliklerde daha fazla bulantı ve kusmaya rastlanmıştır (5,26-29).

III-Allerjik İmmunolojik Teoriler:

a)Histamin:Yapılan araştırmalar, Hiperemesis Gravidarumda kandaki histamin miktarının diğer gebelerden fazla olduğunu ortaya çıkarmıştır.Tedavide antihistaminiklerin başarılı olması bu teoriyi desteklemiştir. Bazı teorilere göre de korpus luteum sekresyonlarına karşı bir trofoblastik dokuca düzenlenen allerjik bir cevaptır (5,30,31).

b)İmmun yanıt (kompleman sistemi/immunglobulinler): Doğal immun sistemin önemli çözünebilir bir komponenti olan kompleman sistemi, plazma enzimleri, düzenleyici proteinler ve belli bir kaskad içerisinde aktive edilerek hücre lizisine yol açan proteinler serisidir. Bazı araştırmacılar gebelik süresince immun yanıtı izlemişlerdir. Gebeliğin devamı için granüositler, natural killer hücreler, ve ekstratimik hücrelerin aktivasyonunun gerekli olduğunu belirtmişlerdir. Leylek ve ark. HG'lu gebelerde immunglobulinlerin, C3, C4 ve lenfosit seviyelerinin sağlıklı gebelere göre daha yüksek seviyelerde olduğunu göstermişlerdir (32).

IV-Metabolik Teoriler:Etyolojide metabolik teorilerden bahsetmek gerekirse

Vitamin B6 eksikliğinden bahsetmeliyiz. Vitamin B6 eksikliği sonucu gebelikte bulantı kusma şikayetleri olması ayrıca tedavide pyridoxine kullanımı ile semptomların gerilemesinden de anlaşılmaktadır (6).

Janrnfelt-Samsoie ve ark düşük karaciğer kapasiteli kadınlarda seks steroid metabolizmasının azalması sonucu semptomların daha ağır görüldüğünü belirtmişlerdir. Ayrıca bu kadınların hikayelerinde oral kontraseptiflere intolerans, safra kesesi hastalıkları vb. düşük karaciğer kapasitesine yol açabilen durumlar mevcuttur (5,33-36).

V-Enfeksiyöz nedenler:HG'nin etyolojisine enfeksiyöz etkenlerden olan Helicobacter Pylori'yi eklemekteyiz. Çalışmamızdaki istatistiki veriler ışığında HP'yi aşağıda daha detaylı olarak inceliyeceğiz (9,89,90).

HİPEREMESİS GRAVİDARUMDA FİZYOPATOLOJİ

Şiddetli gebelik kusmalarında dehidratasyon, organizmanın yedek depolarının harcanması ,elektrolit metabolizmasında bozukluklar ana başlıklar halinde izlenmektedir (Tablo I).

Kusmalarla ekstrasellüler sıvı kaybı sonucu kanda hipovolemi ve hemokonsantrasyon başlar. Hematokrit yükselir, idrar miktarı azalır. Başlangıçta yüksek olan idrar dansitesi sonraları düşer. Böbrek tubuluslarında dejenerasyon başlar. Dışarıdan beslenemediğinden depo enerji kaynaklarını yakan organizmada hızla kilo kaybı gelişir. Glikojen depoları tükendikçe yağ depoları kullanılmaya başlanır. Yağ metabolizmasının ürünü olan keton cisimleri açığa çıkar. Açlık asidozu meydana gelir. Kusmalarla ortaya çıkan hipokloremik alkaloz zamanla daha ön plana geçer. Açığa çıkan potasyum oligüri nedeniyle atılamadığından ileri vakalarda hiperpotasemi nedenli genel adinami, apati, patolojik EKG bulguları görülür. Karaciğer fonksiyonlarındaki bozukluğa bağlı olarak transaminazlar artar, hipoproteinemi özellikle hipoalbuminemi görülür. Billirubin yükselmesiyle ikter izlenir. Böbrek fonksiyonlarında bozulma sonucu olarak kanda ürik asit, BUN, kreatinin yüksektir (1-3,5,6,8,9,38)

TABLO I :HİPEREMESİS GRAVİDARUMDA FİZYOPATOLOJİ

BULANTI VE KUSMA

I

I

METABOLİZMADA YANSIMALARI

/ I

/ I

/ I

SU-ELEKTROLİT KAYBI

BESLENME BOZUKLUĞU

DEHİDRATASYON

I

I

I

Hemokonsantrasyon

Karbonhidrat alımı azalır

Yağ ve protein

metabolizması artar

/ I

/ I

/ I

/

Hipotansiyon

Oligüri

/

/

/

Adinami apati

/

/

/

EKG değişiklikleri

/

/

/

hiperpotasemi

Keton cisimcikleri artar

karaciğerde

santral nekroz

ürik asit artar

Ketonüri

transaminaz artar

kreatin artar

I

I

Alkalem fosfataz

artar

I

I

Bilirubin artar

İKTER

I

I

Glikojen azalır.

I	I	Nöronlarda
dejenerasyon		
I	I	Polinevrit
I	I	Wernicke
ensefalopatisi		

(kusmaya bağlı alkoloza rağmen)

ASİDOZ

EXITUS

HİPEREMESİS GRAVİDARUMDA SEMPTOMLAR VE KLİNİK

Temel semptomlar persiste eden inatçı bulantı ve kusmadır. Başlangıçta su ve elektrolit kaybı ile ilgilidir. Sürekli kilo kaybı hiperemesise gidişin ön belirtisidir. Tanıda gebelik öncesi kilonun en az %5 ini vermiş olmak ve ketonüri kriterdir. Sonra sırasıyla hipovolemi ,dehidratasyon ,çarpıntı ,hipotansiyon , mukosalarda kuruma , ketozis ,asetonüri izlenir. Hastanın nefesinde aseton kokusu dikkati çeker. Bu safhada tanı konulmalıdır. Sarılık, hiperpireksi, konfüzyon, koma izlenebilir. Wernike ensefalopatisi gelişebilir. Semptomları diplopi, nistagmus, dezoryantasyon, deluzyon , kordine olmayan hareketlerdir. Tiamin eksikliği nedenlidir ve tedavi edilmez ise koma gelişebilir.Hepatorenal yetmezlik oluştuğunda tablo exitus ile sonuçlanabilir. Annede hipovolemi, plasental kan akımını etkiler. Fetusun gelişimi ve oksijenizasyonu tehlikeye girer (1-3,5,6,8,9,39).

HİPEREMESİS GRAVİDARUMDA AYIRICI TANI

HG'un tanısı gebelikte bulantı kusmaya neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanmasıyla konulmaktadır. Dirençli bulantı kusmayla başvuran gebelerde detaylı bir öykü, iyi bir fizik muayeneden sonra laboratuvar testleri istenmelidir.

Gebelikte bulantı ve kusma nedeni olabilecek gastrointestinal ve diğer nedenler şunlardır (40) (Tablo II).

Tablo II:HİPEREMESİS GRAVİDARUMDA AYIRICI TANI

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARI
Gastroenterit
Biliyer sistem hastalıkları
Hepatit
İntestinal tıkanıklık
Peptik ülser (H.pylori)
Pankreatit
Apandisit
GENİTOÜRİNER HASTALIKLAR
Pyelonefrit
Üremi
Dejenere myom
Torsiyon (adneksiyal)
Böbrek taşı
METABOLİK HASTALIKLAR
Diyabetik ketoasidoz
Porfiri
Addison hastalığı
Hipertiroidi
NÖROLOJİK HASTALIKLAR
Pseudo tümör serebri

Vestibuler lezyonlar

Migren

Santral sinir sistemi tümörleri

İLAC TOKSİSİTESİ

GEBELİKLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Akut yağlı karaciğer

Preeklampsi

HİPEREMESİS GRAVİDARUMDA KOMPLİKASYONLAR

Maternal komplikasyonlar iki başlık halinde incelenebilir. Kilo kaybı, dehidratasyon, malnütrisyona bağlı asidoz, kusmaya bağlı alkaloz, hipokalemi, kas güçsüzlüğü, tetani, K vitamini yetmezliğine bağlı koagulasyon bozuklukları ve psikolojik bozukluklar tedavisi nisbeten daha kolay olan selim komplikasyonlar içine girmektedir (40). En sık rastlanan ciddi komplikasyon Wernicke ensefalopatisidir. Klasik triadı oftalmopleji, ataksi ve konfüzyondur. Hiperemesisteki Wernicke ensefalopatisinin nedeni tiaminsiz dekstro replasmanıdır. Replasman mayilerine mutlaka B1 (tiamin) vitamini eklenmelidir. Diğer ciddi komplikasyonlar ise santral pontin myelinosis, dalak rüptürü, Mallory-Weiss yırtıkları, ösafagus rüptür, pnömotoraks, B6 ve B12 vitamin eksikliğine bağlı periferik nöropati şeklinde sıralabilir. Santral pontin myelinosis ve Wernicke ensefalopatisi gebelik birlikte görülebilir. Hiponatremi (plazma sodyumu < 120 mEq/L), uyuşukluk, kasılmalar ve solunum durmasına yol açabilir (5,6,42-45).

HG'un fetal etkileri tartışmalıdır. Profet HG'lu annenin az beslenerek besinlerin içindeki teratojenik maddelere fetusu maruziyetini azalttığını öne sürmüştür (46). Diğer yandan kilo kaybı ve malnütrisyondan düşük doğum ağırlığı, antepartum kanama, preterm doğum ve fetal anomali ile sonuçlandığını gösteren araştırmalar mevcuttur (41,47,48). Fetal komplikasyon olarak literatürde düşük doğum tartısı, in utero mort fetalis (IUMF) bildirilmiştir (41). Tsang ve ark ise

yaptıkları çalışmada her iki grup arası perinatal sonuçlar arası anlamlı fark elde edememişlerdir (49).

HİPEREMESİS GRAVIDARUMDA TEDAVİ

Kesin bir tedavi protokolu yoktur. Tedavi kişiye özel olmalıdır. Hasta ne zaman ne yemek isterse onu yemelidir. Hastalara psikolojik destek şarttır. Tedavide uygulanan yöntemler non-farmakolojik ve farmakolojik olarak ikiye ayrılmaktadır.

Non-farmakolojik tedavi:

- a)Diyet tedavisi
- b)Zencefil
- c)Alternatif tıp

Farmakolojik tedavi:

- a)Pyridoxine (vitamin B6) ve Doxylamine
- b)Antiemetikler
- c)Antihistaminikler ve antikolinergikler
- d)Motilite ilaçları
- e)Kortikosteroidler
- f)İntravenöz sıvı elektrolit replasmanı
- g)Enteral ve parenteral beslenme

Klinik tablonun nisbeten hafif seyirli olduğu gebelik bulantı kusmalarında başlangıçta diyet değişiklikleri, anti emetik –vitamin kompleksleri tercih edilirken, HG olgularında yataklı tedavi, sıvı-elektrolit replasmanı, total parenteral nutrisyon (TPN) veya enteral beslenme seçenekleri ön plandadır.Tedavi sırasında günlük aldığı çıkardığı sıvı takibi ve kilo ölçümü yapılmalıdır.

Non-farmakolojik tedavi:

a)Diyet tedavisi:Yağlı besinler mide boşalmasını geciktirir. Sebze ve lifli gıda larının sindirimi uzun sürer. Limon ve portakal suları mide asitini arttırır.

Demir preparatları gastrik irritandır. Bu tip besinlerden uzak durup başlıca protein ve karbonhidrat ağırlıklı beslenmeye hasta yönlendirilmelidir. Porsiyonlar küçük , yemek araları sık olmalıdır. Koch ve ark basamaklı diyeti önermektedirler. Başlangıçta az az tuzlu tavuk suyu gün içinde tedrici olarak arttırılır ve 1500 ml'ye tamamlanır. Sonraki günlerde patates ve tavuk diyete eklenir (50).

b)Zencefil:Alternatif tedavi ajanıdır. Günlük 1 gr (4X250 mg) önerilmektedir. Fetotoksik etkisi tespit edilmemiştir (51).

c)Alternatif tıp:Akupunktur alternatif tedavidir. Kochen ve ark ile Rosen ve ark nın yaptıkları çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir (52,53).

Farmakolojik tedavi:

a)Pyridoxine (vitamin B6) ve Doxylamine: Pyridoxine (vitamin B6) tek ajan olarak kullanılabildiği gibi Doxylamine ile kombine preparatlarıda mevcuttur. Araştırmaya göre günde 3 kere 25 mg lık tabletler halinde alınan Pyridoxine'nin gebelik bulantı kusmalarını anlamlı olarak azalttığı tespit edilmiştir (56). Vitamin desteği şarttır. Özellikle Pyridoksin'in etkinliği bilinmektedir. Antiemetiklerle en çok kombine edilen ajan pyridoksin (B6) dır.Günlük tedavi dozu 10-50 mg 3X1 olarak başlanır (56).

b)Antiemetikler: Pyridoxine (vitamin B6) ve Doxylamine preparatlarından fayda görmeyen hastalara Tablo III de görülen antiemetiklerden başlanır. Antiemetiklere yanıt bireyseldir. Siu ve ark'nın yaptığı bir çalışmada i.v. sıvı replasmanı ve promethazine-metoclopramide kombinasyonuna cevapsız bir hastada serotonin reseptör antagonisti (5HT-3) ondansetron tedavisi ile şikayetler gerilemiştir (57). Buna karşın Sullivan ve ark'nın yaptığı prospektif randomize kontrollü çalışmada ondansetronun prometazine üstünlüğü gösterilememiştir (58).

Tablo III:Gebelik bulantı kusmasında farmakolojik tedavi (40,54,55)

İLAC KATEGORİSİ	DOZ	GEBELİK
Pyridoxine (vitaminB6)	3X25mg/gün-oral	A
Doxylamine	1x25mg/gün-oral	A
Antiemetikler		
Chlorpromazine	2-4X10-25mg/gün-oral	C
Prochlorperazine	3-4X5-10mg/gün-oral	C
Prometazine	4-6X12,5-25mg/gün-oral	C
Trimethobenzamide	3-4X250mg/gün-oral	C
Ondansetron	2-3X8mg/gün-oral	B
Droperidol	6-8X0,5-2mg/günİV-İM	B
Antihistaminikantikolinerjikler		
Diphenhydramine	3-6X25-50mg/gün-oral	B
Meclizine	4-6X25mg/gün-oral	B
Dimenhydrinate	4-6X50-100mg/gün-oral	B
Motilite ilaçları		
Metoclopramide	3X5-10mg/gün-oral	B
Kortikosteroid		
Metilprednisolon	3x16mg/gün-oral	C
Alternatif tedavi		
Zencefil	1gr/gün-oral,4gün	

İV:intra venöz

İM:intra muskuler

c)Antihistaminikler ve antikolinerjikler: Diphenhydramin, meclizine, dimenhydrinatın kullanıldığı çalışmalarda plaseboya üstünlükleri gösterilmiştir (59).

d)Motilite ilaçları:Methklopramide alt ösafagus sfinkter basıncını artırır. HG tedavisinde etkili olduğu saptanmıştır (60).

e)Kortikosteroidler:Oral ve parenteral yolla uygulanan steroid tedavisinin HG'lu hastaların iyileşme sürecini hızlandırdığını ve aynı nedenlerle tekrar hastaneye yatırılma sayısını azalttığı gösterilmiştir (61,62). Yost ve ark HG'lu hastaları standart tedavi alan (Prometazine 25mg ve Metclopramide 3X10mg/gün-oral) ve standart tedaviye ek olarak kortikosteroid kullananlar şeklinde iki gruba ayırmışlardır. Sonuç olarak kortikosteroid kullanan grubun tedavi başarısı yönüyle diğer gruba üstünlüğü gösterilememiştir (63).

f)İntravenöz sıvı elektrolit replasmanı. :Yeterli sıvı alamayan ketotik her kadın hastanede tedavi edilmelidir. Uzun süren kusmalar hipokloremik metabolik alkalozaya yol açar. Tanı konulunca hastanın sıvı elektrolit açığı kapatılmalıdır. Hastalara parenteral sıvı takılmalıdır. Birçok hasta İ.V. hidrasyondan sonra iyileşme tarif eder. Kullanılan sıvılar ringer laktat ,salin olabilir. Genellikle başlangıçta saatte 200-300 ml verilip 2 litre ile hidrasyon sağladıktan sonra, hastanın idrar çıkışına göre sıvı verilmelidir. Wernicke ensefalopatisini önlemek için dekstrolu sıvılar verilmeden önce normal serum fizyolojik (SF) (%0,9 sodyum klorür; 150mmol/L Na) veya Hartman solüsyonu (%0,6 sodyum klorür; 131mmol/L Na), ringer laktat gibi elektrolit içeren mayilerle başlanmalıdır. Gerekli ise potasyum klorür eklenebilir. Hızlı şekilde sodyumu yükseltmek santral pontin myelinosis gelişimine neden olabilir. Dekstrozu sıvı tedavisi öncesi 100mg İ.V. B1 vitamini (tiamin) uygulanmalıdır (40). HG olgularında yataklı tedavi, sıvı-elektrolit replasmanı, seçenekleri ön plandadır. Tedavi sırasında günlük aldığı çıkardığı sıvı takibi, serum elektrolit takibi ve kilo ölçümü yapılmalıdır (5).

g)Enteral ve parenteral beslenme:Yukarıda önerilen tedavi rejimlerine rağmen şikayetleri devam eden hastada son çare olarak enteral ve parenteral beslenme seçenekleri düşünülmelidir. Bu tedavi rejimlerinde hastanın günlük kalori ihtiyacını karşılayacak elektrolit, protein, yağ ve karbonhidrat içeren sıvılar saatte 100 ml hızla verilmelidir. Enteral beslenme parenterale tercih edilmelidir.

Genelde endoskop içinden geçirilerek jejunuma katater yerleştirilir (64). Nasogastrik tüpü tolere edemez ise perkutan gastrostomi yapılır (65). Parenteral beslenmede amino asitler, glukoz, yağ emulsiyonları, vitamin ve elektrolitler bulunmalıdır. Gerekirse potasyum desteği yapılmalıdır. Parenteral nutrisyon ise tedavinin son basamaklarındanıdır.

Total parenteral beslenme (TPN) tercih edilmemelidir, zira komplikasyonları çok ciddidir (66).

Tüm bu tedavilere cevapsız kalan inatçı bulantı ve kusmalarda Helicobacter Pylori enfeksiyonundan şüphe edilmeli ve tanıya yönelik tedavi başlanmalıdır.

İlerleyen konularda Helicobacter Pylori ile ilgili bilgilere değinilecektir (5,15).

HELİCOBACTER PYLORİ GENEL BİLGİLER.

Son yıllarda Helicobacter pylori enfeksiyonu ile hiperemesis gravidarum arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Gebeliğin hormonal değişiklikleri mide pH'ını yükselterek sublinik olan Helicobacter pylori (HP) enfeksiyonunun tekrar semptom vermesine neden olabilir (9). HP gastrik mukus tabakası altında yaşayan flagellalı, mikroaerofilik, spiral şekilli, gram-negatif bir bakteridir. HP yaşaması için alkali bir ortam olmalıdır. HP'nin gastrik kolonizasyonuna bağlı gelişen gastrit tablosu dünyada en sık karşılaşılan kronik enfeksiyondur. HP gastro ösofageal reflü, akut gastrit, dispepsi etyolojisinde yer almaktadır (10,11). HP'nin tanısında geliştirilen ve non invazif olan serolojik testler sayesinde Anti-H.pylori IgG antikoru ELISA yöntemiyle ölçülmektedir. Gebelerde kullanılabilecek bu non invazif, ucuz, kolay ve etkin test ile HG tanısı almış hastalardaki HP seropositivitesi tespit edilecektir. Bu sayede HG etyolojisinde HP'nin yeri daha iyi anlaşılacaktır(9,11).

HELİCOBACTER PYLORİ GİRİŞ

Helicobacter pylori (HP) gastrik mukus tabakası altında, epitelle mukus arasında yaşayan, kendine özgü kemotaktik özellikleri olan, flagellalı, spiral görünümde, mikroaerofilik, gram-negatif bir bakteridir (67). HP'in gastrik kolonizasyonuna bağlı olarak gelişen gastrit tablosu, dünyada en sık karşılaşılan kronik enfeksiyondur ve insanların %50'sinde bu kronik enfeksiyon bulunmaktadır (68). HP gastritinin peptik ülser ve buna bağlı komplikasyonlar (kanama, delinme gibi) , atrofik gastrit, malign degenerasyon ve lenfoma gelişiminde etyolojik bir ajan olduğu bilinmektedir. HP, Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1. derecede karsinojenler arasında kabul edilmiştir (69,70,71,72).

Batı toplumlarında HP prevalansı düşmekte iken, gelişmekte olan ülkelerde yüksek prevalans ile sorun olmaya devam etmektedir (73). Asid baskılayıcı eşiliğinde antibiyotik tedavisi aracılığıyla HP'nin eradikasyonu ülser ve komplikasyonlarını tamamen önlenemek mümkünse de tedaviye direnç önemli ve giderek artan bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Tüm dünyada HP eradikasyon tedavisine cevap oranlarının azaldığı yönünde görüşbirliği mevcuttur (74). Ancak bahsedilen bu amaçların hepsine uyan tek bir ilaç günümüzde mevcut değildir.

Eradikasyon tedavisinde en etkin olarak bulunan ve üzerinde en çok durulan 3 antibiyotik vardır. 1) Klaritromisin: Makrolid grubu içinde en etkin antibiyotiktir, ancak pahalıdır ve bazı rezistans suşların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir; 2) Amoksisilin: Kendisine karşı primer rezistans hemen hemen hiç olmamasına karşın, gastrik dokulara difüzyonu kötüdür, ve 3) Metronidazol: Gastrik dokulara mükemmel düzeyde difüzyonu olmasına rağmen rezistans suşların ortaya çıkmasına neden olabilir. Üçlü ilk basamak tedavi rejimlerinin başarı oranları, coğrafik bölgelere göre değişiklik göstermesine rağmen, genellikle %70-80'in üzerine çıkmamaktadır. Ülkemizde yakın zamanda yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, omeprazol + klaritromisin + amoksisilin ile yapılan ilk basamak tedavide başarı oranı %43, bizmut subsitrat + klaritromisin + amoksisilin

ile sadece %61.5 olarak bulunmuştur, bu düşük oran ülkemizde sık ve kontrolsüz antibiyotik kullanımına bağlı olarak daha sık antibiyotik direnci görünmesine bağlı olabilir (75).

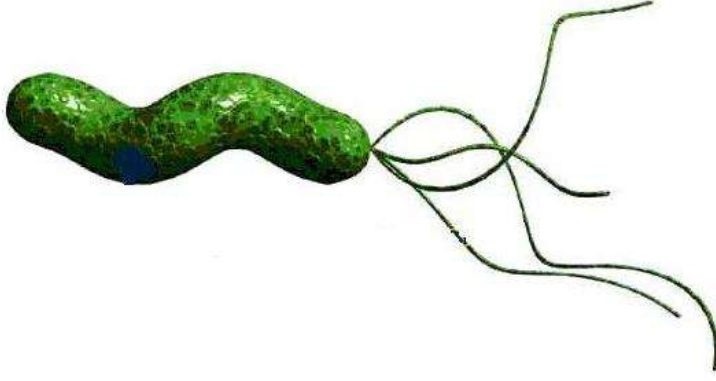
HELICOBACTER PYLORİ MİKROBİYOLOJİ

Taksonomi

Marshall ve Warren'ın bakterinin spiral benzeri görüntüleri nedeniyle “*Campylobacter-benzeri bakteri*” adını vermesinden sonra, 1989’da Goodwin ve arkadaşlarının yaptıkları genetik çalışmalar sonucunda, bahsedilen bakterinin özellikle 16S rRNA sekansları açısından tamamen yeni bir genus olarak “*Helicobacter*” adını almıştır (67).

Morfoloji

HP yaklaşık 0.5 µm çapında, 3-5 µm uzunluğunda, spiral (*helical*) şeklinde bir bakteridir. Bu bakteri genel olarak gram-negatif bakterilerin yapısal özelliklerini taşımaktadır. Doku örneklerinde ve Gram boyalı preparatlarda daha küçük ve yuvarlağımsı bir görünüşe sahip olmasına rağmen, kültüre edildiklerinde daha uzun ve daha az spiralli bir görüntüye sahip olurlar. HP'nin en önemli morfolojik özelliklerinden biri, gastrik mukus gibi visköz ortamlarda rahatça hareket etmesine olanak tanıyan 4-7 adet kılıflı flagellaya sahip olmasıdır (Şekil 1). Bir çok çalışma bakterinin flagellalar yardımıyla serbestçe hareket edebilme yeteneğinin konakta kolonize olabilmesi için şart olduğunu göstermektedir. Flagellaların etrafı mide içi asidik ortamdan etkilenmesini engellemek amacıyla protein ve lipopolisakkaridlerden oluşan bir kılıfla kaplıdır (10,11,67).



Şekil 1: HP'nin şematik görüntüsü

Fizyolojik ve Biyokimyasal Özellikleri

En önemli özelliği üreaz, katalaz ve oksidaz pozitif olmasıdır. Bu enzimler içinde özellikle üreaz oldukça bol miktarda üretilir. Üreaz enziminin gastrik biyopsi örneklerinde direkt tayini veya karbon izotoplu üre kullanılarak indirekt olarak tayini HP teşhisinde önemli testler haline gelmiştir. Üreaz enziminin, bakterinin gastrik ortamda kolonizasyonu ve çoğalması açısından oldukça önemli rolleri mevcuttur. Üreaz tarafından ortamda bulunan ürenin amonyağa çevrilmesi, bu metabolitin tamponlayıcı etkisi nedeniyle bakterinin midenin asidik ortamında kendisine yaşayabileceği kısmen nötr bir ortam oluşturmasına katkıda bulunur. Penisilin, ampisillin, sefalotin, kanamisin, gentamisin, rifampin ve tetrasikline duyarlıdır. Metronidazol ve klaritromisine karşı değişen oranda direnç bildirilmiştir. Bu nedenle başarılı bir eradikasyon tedavisi için en az iki etkili antibiyotığın bir proton pompa inhibitörü (PPI) veya bizmut bileşiğiyle kombine edilme ihtiyacı ortaya çıkmaktadır (67).

Genetik

1997 yılında Tomb JF ve ark. tarafından HP'nin genomik yapısının tamamı deşifre edilerek tanımlanmıştır (76). Bakteri tek bir sirküler kromozoma sahiptir.

HELİCOBACTER PYLORİ EPİDEMİYOLOJİ VE BULAŞMA YOLLARI

HP görülme sıklığı büyük oranda sosyoekonomik düzeyle ilişkilidir. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde orta yaşta olan bireylerde görülme sıklığı %80'inin üzerinde iken, aynı yaş grubunda bulunup gelişmiş ülkelerde yaşayan bireylerde ise %20-50 arasında değişmektedir. HP enfeksiyonu çoğu kez erken çocukluk döneminde aile içerisindeki bireylerden bakterinin oral yolla alınmasıyla kazanılır. Endüstrileşmiş ülkelerde başlıca bulaşma yolu kişiden kişiye kusmuk, tükürük veya feçes yoluyla olmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelere sular gibi diğer bulaşma yolları da önemli olabilmektedir.

Endüstrileşmiş ülkelerde hijyenik şartların giderek daha iyi hale gelmesine paralel olarak özellikle son 10 yıl içinde enfeksiyonun bulaşma hızında belirgin azalma meydana gelmiştir. Ancak hastalığın erken çocukluk döneminde kazanıldığı gözönünde bulundurulduğunda enfeksiyonun tamamen ortadan kalkması için daha birkaç nesile ihtiyaç olduğu ortaya çıkmaktadır (10,11,67,68). Helicobacter pylori (HP) ile enfekte olmada risk faktörleri Tablo IV de gösterilmiştir.

Tablo IV:Helicobacter pylori (HP) ile enfekte olmada risk faktörleri

Fakir bir ülkede dünyaya gelmek
Sosyo-ekonomik koşulların kötü olması
Kalabalık aile
Yurt yetimhane vb kalabalık ortam
Hijyenik olmayan şartlar
Tüketilen yiyecek ve içeceklerin temiz olmaması
Ebeveynlerin HP taşıması
Enfekte mide içeriğine maruziyet(hemşire,endoskopist vs)

HELİCOBACTER PYLORİ PATOGENEZ

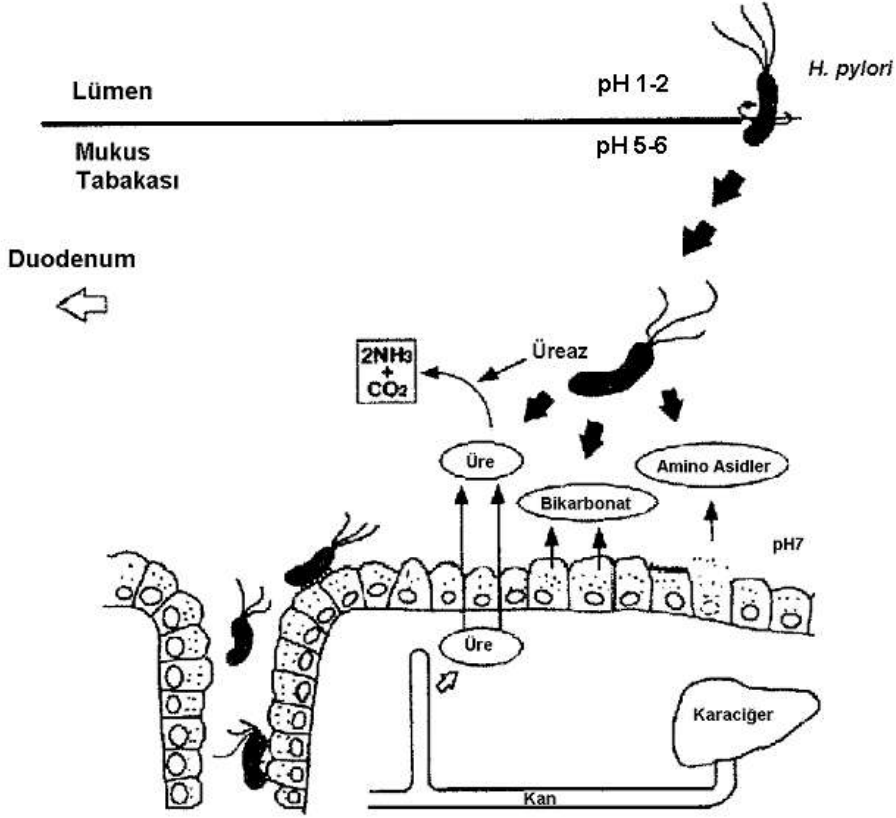
Gastrik mukozanın bakterial enfeksiyonlara karşı oldukça iyi korunmasına rağmen, HP kendine has özellikleri sayesinde (mukus içerisine girerek kendisini dış etkenlere karşı koruyucu bir ortam oluşturması, mukus içerisinde rahatlıkla hareket ederek zararlı etkenlerden uzaklaşabilmesi, epitelyal hücrelere bağlanabilmesi ve böylelikle immun savunma mekanizmalarından kaçınabilmesi gibi) inatçı bir kolonizasyona neden olur. Bu tarz bir kolonizasyonun oluşmasında ve sonrasında gastrik mukozada hasar oluşmasında çevresel faktörler ve HP'nin fenotipik özellikleri yanında, bakterinin kendisinin sentez ettiği çok sayıda farklı mediatörler de rol oynamaktadır (10,11,67,68). **Kolonizasyondan Sorumlu Olan**

Virulans Faktörleri

- 1- Flagella aracılığıyla sağlanan bakteri motilitesi
- 2- Gastrik mukus tabakası içine saklanabilme
- 3- Üreaz enzimi

Doku Hasarlanmasından Sorumlu Olan Virulans Faktörleri

- 1- Lipopolisakkarid
- 2- Lökosit çağırıcı ve aktive edici faktörler



Şekil 2. HP mide lümeninden hızla gastrik mukus tabakası içine girerek kendine has koruyucu bir ortam oluşturur.

HP'nin Üreaz Aktivitesi

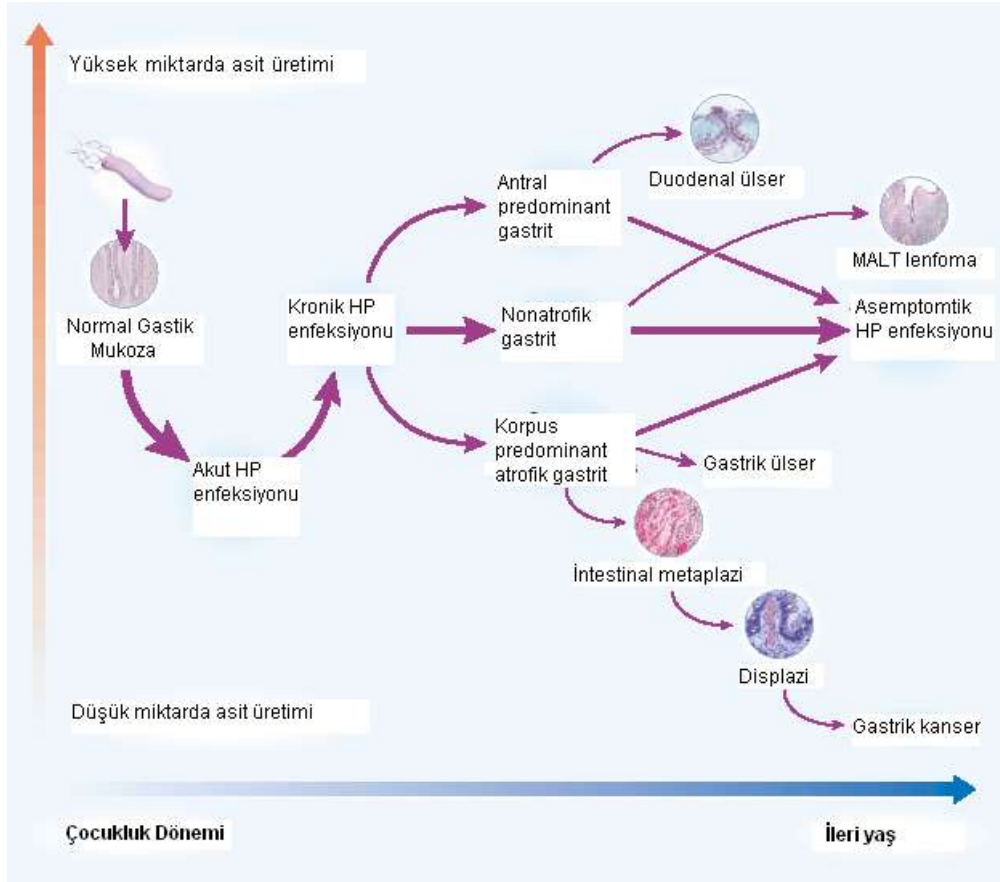
HP diğer bir çok bakteriden çok daha güçlü bir üreaz enzim sentez gücüne sahiptir. Üreaz enzimi, mukus tabakası içinde üreyi amonyak ve karbondioksit parçalayarak HP'nin yaşayabileceği alkali bir ortam oluşturur. Üreaz enziminin aktivitesi, düşük pH seviyesinde açılarak bakteri içine üre girişine izin veren ve nötral pH seviyelerinde kapanarak üre girişini engelleyen, pH'a bağımlı bir üre kanalı tarafından düzenlenir (Şekil 2) (77).

HELİCOBACTER PYLORİ'YE KARŞI GELİŞEN KONAK CEVABI

HP konakta lokal ve sistemik hem spesifik hemde non-spesifik yanıtın oluşmasına yol açmaktadır. Non invazif bu bakteri , lüminal yüzey infeksiyonu oluşturmasına rağmen mukozada yoğun inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır. HP ile enfekte olan bireylerin hemen hepsinde inatçı bir gastrik inflamasyon meydana gelir. Yani HP'nin mevcudiyeti, her zaman doku zararlanması, akut veya kronik gastritin histopatolojik bulgularıyla birliktedir. HP vücudun non-spesifik savunma mekanizmalarını geçer ve mide mukusuna ulaşır. Sahip olduğu flajella, spiral ve enzimler sayesinde mukus yapısını bozarak mide yüzey epiteline ulaşır. Bu inflamatuvar cevap başlangıçta epitel hücresinden interlökin 8 (IL-8) isimli proinflamatuvar bir sitokin salgılanması ile başlar. Bu inflamatuvar cevap nötrofiller tarafından, daha sonrasında T ve B lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar tarafından sürdürülür ve sonuçta epitelyal hücre yıkımına neden olur. HP ile enfekte bireylerde gastrik epitelyal hücreler artmış miktarda interlökin-10, interlökin-2, interlökin-6, interlökin-8 ve TNF α içerir. Bunların içerisinde interlökin-8 görünüşe göre santral bir rol oynamaktadır. HP enfeksiyonu yukarıda bahsedilen hücresel cevapların yanısıra, güçlü bir sistemik ve mukozal cevap da meydana getirir. Bu antikor üretimi enfeksiyonun eradikasyonuna neden olmamasına rağmen doku hasarına katkıda bulunur. HP antijenleri ile temasa geçen immatür B-lenfositlerinin ilk yanıtı, IgM tipi antikor iken ,sonra IgA ve IgG salınımı başlar. IgG, bakteri eradike olmadığı sürece yaşam boyu varlığını sürdürür. Fakat oluşan hümmoral yanıt eradikasyonu sağlayamamaktadır. HP ile enfekte olan bazı bireylerde gastrik parietal hücrelerde bulunan H⁺/K⁺-ATPaz'a karşı bir otoantikor cevabı gelişir. Normal mide mukozasında lenfoid topluluklar olmaz iken HP ile enfekte olan bireylerde gastrik mukozada lenfoid agregatlar vardır. Gelişen kronik atrofik gastrit hem hümmoral hmdede hücresel immunolojik yanıtın başarısızlığının ifadesidir. HP ile enfekte olan bazı bireylerde gastrik parietal hücrelerde bulunan H⁺/K⁺-ATPaz'a karşı bir otoantikor cevabı gelişir (78).

HELİCOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONUNUN KLİNİK SONUÇLARI

HP enfeksiyonunun klinik seyri oldukça farklılık gösterir. HP'nin gastrik mukozada ilk kez kolonizasyonundan sonra hastaların tümünde akut bir gastrit tablosu gelişir. Bu akut inflamasyondan sonra, kronik inflamatuvar hücrelerin hakim olduğu ve ömür boyu devam eden kronik gastrit tablosu meydana gelir. Bu aşamadan sonra hem mikrobiyal hem de konakçı faktörler tarafından belirlenmek üzere; duodenal veya gastrik ülser, mukozal atrofi, gastrik adenokarsinom veya gastrik lenfoma gibi farklı klinik tablolar ortaya çıkabilir (Şekil 3). Bu klinik tabloların ortaya çıkmasında gastritin dağılımı ve paterni oldukça etkindir. Şöyle ki, HP gastritinin en sık formu olan antral-predominant gastritli hastalarda ön planda duodenal ülser gelişirken, korpus-predominant gastrit ve multifokal atrofi olan hastalarda daha sıklıkla gastrik ülserler, gastrik atrofi, intestinal metaplazi ve sonuçta gastrik karsinoma gelişir (10,11,67,68).



Şekil 3. HP enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen klinik tablolar.

HELİCOBACTER PYLORİ'YE BAĞLI OLARAK GELİŞTİĞİ DÜŞÜNÜLEN EKSTRAİTESTİNAL HASTALIKLAR

Yapılan değişik çalışmalarda birtakım ekstraintestinal hastalıklarda HP görülme sıklığının, diğer bireylere oranla daha yüksek olduğu bildirilmiş ve değişik patojenik mekanizmalar ileri sürülmüştür (Tablo V) (81).

Tablo V: HP'nin etyolojisinde rol oynadığı düşünülen ekstraintestinal hastalıklar

- **Demir eksikliği anemisi**
- **Koroner arter hastalığı**
- **Serebrovasküler hastalıklar**
- **Migren**
- **Gebeliğe bağlı kusma**
- **Otoimmun trombositopenik purpura**
- **Ani ocuk lm**
- **Gelişme geriliği**
- **Acne rosacea**
- **Kronik rtiker**

HELİCOBACTER PYLORİ TEŞHİSE YÖNELİK TESTLER

HP enfeksiyonunun varlığını tespit edebilmek amacıyla çok sayıda farklı noninvaziv (üre nefes testleri, dışkıda HP antijen tayini ve serolojik testler) ve invaziv tanı yöntemleri (biyopsi örneğinde hızlı üreaz testleri, histolojik inceleme ve kültür) geliştirilmiştir. Bu tanı yöntemleri arasında, uygun testin seçiminde hastanın klinik durumunun (aktif kanamasının olup olmaması gibi) ve hastalığın hangi döneminde olduğunun (tedavi öncesi veya sonrası, intestinal metaplazi varlığı gibi) gözönünde bulundurulması gereklidir. Kullanılacak her bir testin kendine has spesifite ve sensivitesi bulunmaktadır, yakın zamanda ülkemizde yapılan bazı çalışmalara göre invaziv ve non-invaziv testlerin spesifitesi ve sensivitesi Tablo VI'de gösterilmiştir (82,83).

Tablo VI: HP tanısında kullanılmakta olan invaziv ve non-invaziv testlerin spesifitesi ve sensivitesi

Test	Spesifite	Sensivite
Histoloji	%100	% 86
Kültür	% 63	%100
Hızlı Üreaz Testi	% 89	% 98
Üre Nefes Testi	% 88	%100
Seroloji	% 58	% 73
Dışkıda HP antijen Testi (HpSA)	% 94	% 95

SEROLOJİK TESTLER

HP tanısında en çok kullanılan yöntemlerin başında serolojik testler gelmektedir. Testin non-invaziv olması, öncesinde herhangi bir hasta hazırlığının gerekmemesi ve hazır kitler sayesinde laboratuvar dışında da uygulanabilmesi

tercih sebebidir. Ancak bu testin uygulamasına karar verileceği zaman testin uygulandığı toplumdaki HP prevalansı ile testin spesifite ve sensitivitesi gözönünde bulundurulmalıdır (84).

HP'ye Karşı Gelişen Normal İmmün Cevap

Akut HP enfeksiyonu esnasında gelişen immün cevap hakkındaki bilgiler son derece azdır. Laboratuvar çalışanları gibi ilk defa enfeksiyonu aldığı düşünülen insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, akut HP enfeksiyonundaki immün cevabın diğer akut bakteriyel enfeksiyonlardakine benzer şekilde meydana geldiği görülmüştür. Kısaca özetlemek gerekirse, 14. günden itibaren Anti-H.pylori IgM antikoru kanda belirmeye başlarken 21. günden itibaren de Anti-H.pylori IgG antikoru ortaya çıkmaktadır. Anti-H.pylori IgM antikoru seviyesi 3. aya kadar tedricen azalarak tespit edilemeyecek seviyelere düşerken, bu süreden sonra sadece Anti-H.pylori IgG antikoru kanda tespit edilebilir. Anti-H.pylori IgA cevabı ise hastadan hastaya değişmekle beraber vakaların %80'inde serumda ve vücut salgılarında tespit edilebilmektedir (85).

Serolojik Testler

HP'nin keşfinden çok kısa süre sonra kanda mevcut olan Anti-H.pylori IgG antikoru tespitine yönelik olarak çok sayıda farklı test ortaya çıkmıştır. Genel olarak yakın zamanda kullanılmakta olan ELISA yöntemi ile %90-95 spesifite ve sensitivite ile HP varlığı tespit edilebilmektedir.

HP'nin histopatolojik incelenmesi

HP'nin histopatolojik olarak teşhisi günümüzde en sık kullanılan tanı yöntemlerinden biridir. Bu yöntem ile, tipik morfolojik ve boyanma özellikleri sayesinde HP'yi kolayca tanıma olanağı sağlanırken, aynı zamanda mevcut gastritin paterni ve buna eşlik edebilecek premalign (displastik) değişiklikler veya malign lezyonları ve ülserleri de tanımak mümkün olabilmektedir. Histolojik

yöntem ile HP teşhisinin sensitivitesi %90-95 olmasına rağmen, bu oran biyopsinin alınma bölgesine ve patoloğa bağlı olarak değişebilir (86).

HELICOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONUNUN TEDAVİSİ

HP'nin ilk keşfedildiği 1982 yılından itibaren giderek artan sayıda yapılan tedavi çalışmalarında görülmüştür ki, bakteriye ve konağa ait faktörler, bakterinin yerleşim bölgesi, kullanılan ilaçların mide ortamında stabilitesini yitirmesi veya mukus tabakası altında yerleşen bakteriye yeterince ulaşamamaları gibi çok sayıda olumsuz faktöre bağlı olarak, eradikasyon oranları, uygulanan topluma göre değişmek üzere, genellikle istenen seviyelere ulaşmamaktadır. Bu sorunun üstesinden gelmek amacıyla yapılan klinik çalışmalarda bir çok değişik antibiyotikler ve yardımcı ilaçlar tek tek veya değişik kombinasyonlar şeklinde denenmiştir. 1994 yılında yapılan "The National Institutes of Health Consensus Development Conferance" da HP enfeksiyonuna yönelik olarak ilk kez genelleştirilmiş bir ulusal tedavi klavuzu önerilmiştir. Bu klavuz 1997 yılında güncellenmiş (87).

HP Tedavi Klavuzlarında Yer Alan Antibiyotikler

İki veya daha fazla antibiyotiğin bir arada kullanılması tedavi başarı oranını artırırken aynı zamanda antibiyotiğe dirençli HP suşlarının ortaya çıkma riskini de azaltmaktadır. Bu tedavi rejimlerinde kullanılan başlıca antibiyotikler amoksisilin, klaritromisin, metronidazol, tetrasiklin ve bizmut'tur. Amoksisiline ve tetrasikline karşı primer rezistans halen oldukça düşük olmasına rağmen klaritromisin rezistansı oranı birçok Avrupa ülkesinde ve ABD'de %10 civarındadır. Metronidazol'e karşı direnç gelişmiş ülkelerde %20-30 arasında değişmekte iken, gelişmekte olan ülkelerde diğer nedenlere bağlı sık kullanılması nedeniyle çok daha yüksektir (87).

Amoksisilin

İn vitro duyarlılık testlerinde HP'ye karşı en etkin antibiyotik olarak amoksisilin görülmesine karşın, oral olarak alındığında etkinliği asidik ortamda hızla azalmaktadır. Bu nedenle klasik eradikasyon tedavilerinde bu antibiyotik ile beraber mutlaka bir antisekretuar ilacın da kullanılması gerektiği bildirilmektedir. Amoksisiline karşı rezistans gelişmesi son derece nadirdir. En sık görülen yan etkiler deri döküntüleri, kandidiazis ve ishaldir (87).

Klaritromisin

Makrolid grubu bir antiyotik olan klaritromisin, asit ortamda etkinliği azalmasına rağmen, hızla absorbe olur ve HP'ye karşı oldukça etkili bir antibiyotiktir. Klaritromisin direnci ülkeden ülkeye değişmekle birlikte %15 civarındadır. Doz arttırımı, metronidazolde olduğu gibi, dirençli vakaların tedavisinde fayda göstermez. Bu nedenle ilk basamak tedavisinde klaritromisinli rejim kullanılmasına rağmen başarılı olunamayan vakalarda ikinci basamak tedavide farklı bir antibiyotiğin kullanılması tavsiye edilmektedir. Yan etki olarak en sık ağızda tat bozukluğu ve kramp tarzında karın ağrısı meydana gelir (87).

Metronidazol

Metronidazol, HP'ye karşı oldukça etkin olan ve etkinliği gastrik pH'dan etkilenmeyen bir antibiyotiktir. Öncü ilaç olan bu antibiyotik oral olarak alındıktan sonra, etkili olabilmesi için bakteriyel nitroredüktazlar tarafından aktive edildikten sonra, aktif olarak tükrük ve gastrik sıvılara salgılanır. HP'de bulunan bir çok enzim metronidazolü inaktive edebilme yeteneğine sahiptir. Bu nedenle etkili olabilmesi için yeteri kadar yüksek dozda kullanılması gerekir. Etkinliği , klaritromisine benzemeksizin, doza paralel olarak artar. Antibiyotiğin kullanılmasında primer rezistan önemli bir sorun oluşturmaktadır. Özellikle antibiyotiğin sık kullanıldığı gelişmekte olan ülkelerde bu oranın %50'e kadar çıkabildiği bildirilmektedir, ancak bu problem kullanılan dozun arttırılması ve

klaritromisin ile birlikte kullanılması ile kısmen ortadan kaldırılabilmektedir. En sık görülen yan etkiler, ağızda metalik tat, ishal ve kusmadır. Alkol ile birlikte alındıklarında disulfiram-benzeri etkiler oluşturabilmesidir (87).

Bizmut Bileşikleri

Bizmut bileşikleri, bizmut subsalisilat ve bizmut subsitrat, topikal etkili antibakteriyel ilaçlardır ve etkilerini periplazmik alanlarda birikerek bakteri duvarının parçalanmasıyla göstermektedir. Birinci basamak tedavisinde genellikle ranitidin ile kombine halde ranitidin bizmut sitrat bileşiği olarak kullanılmasına karşın, ikinci basamak tedavisinde bir PPI ile birlikte daha yüksek dozlarda kullanılmaktadır. Önemli bir sistemik yan etkisi yoktur, dil, diş ve gaytada siyahlaşmaya neden olabilir (87).

Furazolidon

Nitrofuran grubu bir antibiyotik olan furazolidon, bir çok bakterinin, bu arada HP 'nin, hücre içi enzimleri ile etkileşime girerek geniş bir antibakteriyel etki oluşturur (87).

HP eradikasyonu amacıyla önerilen tedavi rejimleri.

İlk basamak tedavisinde, bir PPI ile klaritromisin ve amoksisilinin kullanıldığı üçlü tedavi rejimi, klaritromisin ve metronidazolün birlikte kullanılmasına tercih edilmelidir (Tablo VII). Bu konuda güçlü bulgular olmamasına karşın, tedavi yetersizliği nedeniyle daha sonra kullanılacak dördüncü tedavide metronidazolden daha fazla etki beklenildiğinden dolayı, ilk basamak tedavisinde bu ilaca karşı antibiyotik direnci gelişmesinden kaçınılmasının daha uygun olacağı düşüncesi hakimdir. Bu tedaviler planlanırken pensilin allerjisinin sorgulanması ve hastaların tedavi esnasında alkol kullanmasının engellenmesi tavsiye edilir.

Tablo VII: HP eradikasyonu amacıyla önerilen tedavi rejimleri

<p><i>İlk basamak tedavi</i></p> <p>PPI 2x1 + Klaritromisin* 500 mg 2x1 (C) + Amoksisilin 1000 mg 2x1 (A)</p> <p>veya Metronidazol 500 mg (M)*</p> <p>en az 1 hafta</p> <p>* CA ikinci basamak PPI-temelli dörtlü tedavide daha iyi sonuçlar sağlayabildiğinden, CM'e tercih edilmelidir.</p>
<p>başarısız sonuç alınmazsa</p> <p><i>İkinci basamak tedavi</i></p> <p>PPI 2x1 + Bizmut subsalisilat/subsitrata* 120 mg 4x1 + metronidazol 500 mg 3x1 + Tetrasiklin 500 mg 4x1</p> <p>en az 1 hafta</p> <p>* Eğer bizmut temin edilemiyorsa, PPI-temelli üçlü tedavi kullanılmalıdır.</p>
<p>yine başarısız sonuç alınmazsa</p> <p><u>Hasta ileri değerlendirme ve tedavi için uzman gastroenterologa yönlendirilmelidir</u></p>

PPI:proton pompa inhibitörü

Anti-HP Aşuları

HP enfeksiyonunda korunma ve tedavide belki de en ilgi çekici çalışmalar aşı üzerinde yoğunlaşmaktadır.İnsanlarda en sık kolonize olabilen ve tedavisi son derece güç ve pahalı olan bu bakteriye karşı geliştirilecek etkin bir aşı, bu önemli problemin kontrol altına alınabilmesine olanak tanıyacaktır (87).

MATERYAL VE METOD

01/10/2002-01/01/2004 tarihleri arasında Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gebe Polikliniğine başvuran toplam 206 hasta çalışmaya dahil edildi. Hiperemesis gravidarum tanısı alıp hastaneye yatırılan 107 hasta çalışma grubu ve şikayeti olmayan 99 gebe kontrol grubu olarak alındı.. Tüm hastalar 17 ila 38 yaşları arasında olup Gebelik haftaları 5 ile 13üncü gebelik haftaları arasında değişmektedir. HG tanısı alarak hastaneye yatırılan hastalarda; bulantıya eşlik eden günde en az 3 kez kusma, en az 3 kg kilo kaybı, idrarda +3 keton pozitiliği tespit edildi..Çoğul gebelikler, tiroid hastalığı olanlar, gastrointestinal hastalık hikayesi olanlar, ağır enfeksiyon geçirenler, trofoblastik hastalık olanlar ve psikososyal bozukluğu olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil tüm hastaların yazılı izinleri alınarak ilk poliklinik başvurularında venöz kanları alındı.Tam kan örneklerinin serumları ayrıldı ve çalışma gününe kadar -20°C’de saklandı. Çalışma günü serumlar oda ısısına getirildikten sonra indirekt solid faz enzim-immunoassay (ImmunoComb II,Organics) yöntemi ile anti- Helicobacter pylori IgG arandı. Antikor titreleri 20 IU/ml altında negatif, 20 IU/ml üzerinde pozitif kabul edilmiştir. Ayrıca ilk visitlerinde alınan kan örneklerinden kan grupları, tam kan sayımı (hemoglobin ,hemotokrit, beyaz küre, lenfosit, platelet, ve beyaz kürelerin ayırıcı sayımı), rutin biyokimya (Na, K, Cl, Ca, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, AST, ALT, LDH) , serbest T3, serbest T4, TSH, c3, c4, IgG, IgA, IgM bakıldı. Çalışmaya dahil tüm hastaların tam idrar tetkiklerinde keton ve lökosit bakıldı ve kaydedildi. Çalışmaya dahil tüm hastaların yaşları, gravida, parite, yaşayan çocuk sayıları, şikayetleri, ultrasonografik ölçümleri kaydedildi. Eğitim düzeyleri, doğum haftaları, doğum şekilleri, bebeklerin doğum kiloları, bebeklerin cinsiyetleri prospektif olarak takip edilip kaydedildi.

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2000 Mc Graw Hill paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. (ortalama,standart sapma)

Hiperemesis gravidarumu etkileyen değişkenler logistik regresyon analizi ile belirlenmiştir

Sonuçlar, anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak ve,%95 güven aralığında değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızdaki hiperemesis gravidarum (HG) tanısı almış gebeler ile sağlıklı gebelerin (kontrol grubu) demografik özellikleri incelendiğinde HG grubunun yaş ortalaması 23.87 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 26.72 dir. HG grubunun yaş ortalaması kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (t:4,65 p<0,0001). Gebelik haftası HG grubunda 7.41 iken kontrol grubunun ortalama gebelik haftası 8.80 dir.

HG grubunda erkek bebek 68 (%64,8) oranı kontrol grubundan 36 (%36,7) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (χ^2 :15,93 p<0,0001).

Kontrol grubunda eğitim dağılımında ortaokul ve liseden mezun olan gebe sayısı 40 (%40,4) iken bu sayı HG grubunda 5 (%4,7) olarak tespit edildi. HG grubunda eğitim düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (χ^2 :48,94 p<0,0001).

Tablo VIII de grupların demografik özellikleri gösterilmektedir.

Tablo VIII: Grupların demografik özellikleri

		KONT	
		HG*	ROL
		(n:107)	(n:99)
Yaş		23,87±4,0	26,72±
			t.-4,65
Kız		7	4,72
			p<0,0001
Cinsiyet		37 (%)	62 (%)
	Kız	35,2)	63,3)
		68 (%)	36 (%)
	Erkek	64,8)	36,7)
			p<0,0001

		27 (%)		
	OKY**	25,2)	3 (%3)	
		75 (%)	56 (%)	
	İlkokul	70,1)	56,6)	$\chi^2:48,94$
	Orta-		40 (%)	
Eğitim	Lise	5 (%4,7)	40,4)	p<0,0001

*HG:hiperemesis gravidarum

**OKY:okuması yazması yok

HG ve kontrol gruplarının kan grubu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($\chi^2:6,44$ p>0,05).

HG ve kontrol gruplarının doğum şekli dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($\chi^2:60,02$ p>0,05).

HG ve kontrol gruplarının idrar yolu enfeksiyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($\chi^2:11$ p>0,05).

Şikayetleri incelediğimizde ise HG grubunda bulantı 15 (%14), bulantı kusma 91 (%85) oranı kontrol grubundan 3 (%3) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($\chi^2:192,2$ p<0,0001).

Grupların nitel verilerinin karşılaştırılması tablo IX de gösterilmiştir.

Tablo IX : Grupların nitel verilerinin karşılaştırılması

	HG*	KONT
		ROL
	(n:107)	(n:99)

		41 (%)	45 (%)	
	0 (-)	38,2)	45,5)	
			9 (%)	
	0 (-)	8 (%7,5)	9,1)	
		39 (%)	22 (%)	
	A (+)	36,4)	22,2)	
			7 (%)	
	A (-)	6 (%5,6)	7,1)	
			7 (%)	
	B (+)	7 (%6,5)	7,1)	
				$\chi^2:6,4$
	B (-)	4 (%3,7)	4 (%4)	4
			5 (%)	p>0,0
Kan	AB (+)	2 (%1,9)	5,1)	5
Grubu	Şikayet		96 (%)	
	Yok	1 (%0,9)	97)	
				$\chi^2:19$
	Bulantı	15 (%14)	3 (%3)	2,02
	Bulantı+			p<0,0
Şikayet	Kusma	91 (%85)		001
		65 (%)	61 (%)	$\chi^2:0,0$
	NSD**	61,9)	62,2)	2
		40 (%)	37 (%)	p>0,0
Doğum	CS***	38,1)	37,8)	5
Şekli		27 (%)	27 (%)	$\chi^2:0,1$
	Var	25,2)	27,3)	1
		80 (%)	72 (%)	p>0,0
	IYE****	74,8)	72,7)	5
	Yok			

*HG:hiperemesis gravidarum

**NSD:normal spontan doğum

***CS:sezaryan doğum

****IYE:idrar yolu enfeksiyonu

HG grubunda lökosit ortalaması kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (t:5,64 p<0,0001) (Tablo X).

HG grubunda platelet, lenfosit ortalaması kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05, p<0,001$ $p<0,0001$) (Tablo X).

HG grubunda K, açlık kanşekeri ortalaması kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05, p<0,001$ $p<0,0001$) (Tablo X). Hemoglobin, hemotokrit, Na, Cl, Ca, üre, kreatinin, AST, ALT, LDH parametreleri incelendiğinde heriki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo X).

Tablo X : Grupların serumlarındaki nitel verilerinin karşılaştırılması

	HG*	KONTR OL	t	p
	(n:107)	(n:99)		
Hemoglobi	11,83±1,2	11,54±1,1	1	>
n	8	6	,74	0,05
Hemotokri	35,56±3,7	35,13±2,8	0	>
t	6	0	,92	0,05
Lökosit	9374,11±	7047,79±	5	<
	3285,26	2551,92	,64	0,0001
Platelet	204,28±6	224,81±7	-	<
	0,30	3,70	2,20	0,05
Lenfosit	25,17±6,9	20,23±7,6	1	<
	7	0	,91	0,05
Na	140,84±4,	140,71±3,	0	>
	43	99	,23	0,05
K			-	<
	4,06±0,55	4,29±0,46	3,26	0,001
Cl	106,38±7,	106,24±1	0	>
	18	1,24	,11	0,05
Ca			-	>
	9,57±0,73	9,64±0,74	0,71	0,05
Açlık Kan	81,22±20,	98,38±19,	-	<
Şekeri	35	89	6,11	0,0001
Üre	25,37±8,8	23,12±9,6	1	>
	4	6	,75	0,05

Kreatinin			0	>
	0,61±0,36	0,59±0,43	,23	0,05
AST	15,27±6,9	15,92±6,3	-	>
	3	7	0,70	0,05
ALT	15,89±10,	17,93±14,	-	>
	74	31	1,16	0,05
LDH	307,88±8	311,16±6	-	>
	9,35	6,81	0,30	0,05

*HG:hiperemesis gravidarum

Serbest T3, serbest T4, TSH parametreleri incelendiğinde heriki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo XI).

Tablo XI:Grupların tiroid fonksiyon testleri açısından incelenmesi

	HG* (n:107)	KONTR OL (n:99)	t	p
FT3			1	>
	4,16±1,60	3,79±1,34	,78	0,05
FT4	16,53±5,0		0	>
	7	16,353,05	,31	0,05
TSH			-	>
	1,74±1,13	2,12±2,32	1,51	0,05

*HG:hiperemesis gravidarum

Gruplar arası c3, c4, IgG, IgA, IgM parametreleri incelendiğinde heriki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo XII).

Tablo XII:Gruplararası immunolojik belirteç incelenmesi

	HG* (n:107)	KONTR OL (n:99)	t	p
C3			0	>
	1,37±1,16	1,25±0,63	,87	0,05

C4			0	>
	0,76±0,80	0,76±0,77	,04	0,05
IGG	14,81±8,4	14,13±5,8	0	>
	3	8	,67	0,05
IGA			-	>
	2,12±1,37	2,29±0,79	1,07	0,05
IGM	4,80±16,0		1	>
	4	1,88±1,37	,80	0,05

*HG:hiperemesis gravidarum

HG ve kontrol gruplarının gebelik ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (t:-0,98 p>0,05). HG grubunda parite ve yaşayan çocuk ortalaması kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (t:-3,59,-3,35 p<0,0001). Tüm gebeler doğuma kadar takip edilmiştir. Gebelerin doğum şekli, yenidoğanların doğum kiloları kayıt edilmiştir. Yenidoğanların hiçbirinde fetal malformasyon saptanmamıştır. HG grubunda doğum kilosu, ilk visitte gebelik haftası ortalaması kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0,05,p<0,001 p<0,0001) (Tablo XIII).

Tablo XIII: Grupların obstetrik nitel verilerinin karşılaştırılması

	HG* N:107	KONTR OL N:99	t	p
GEBELİK	1,87±2,46	2,12±1,21	-0,92	>0,05
PARİTE	0,52±0,78	1,00±1,11	-3,59	<0,0001
YAŞAYA	0,50±0,78		-3,35	<0,0001
N		0,92±1,03		
DOĞUM	38,66±2,6	38,87±2,4	-0,59	>0,05
HAFTASI	0	4		
DOĞUM	3167,14±	3575,00±	-8,22	<0,0001
KİLOSU	375,82	327,46		
GH**	7,41±1,88	8,80±2,36	-4,68	<0,0001

*HG:Hiperemesis Gravidarum

**GH:İlk visitte gebelik haftası ultrasonografik ölçümü

HG tanısı almış hastalarda HP enfeksiyonu prevalansı % 91,6 (n:107) bulunmuştur. Kontrol grubunda HP prevalansı %38,4 (n:99) olarak bulunmuştur. HG grubunda HP seropozitifliği, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($\chi^2:64,88$ $p<0,0001$) (Tablo XIV).

Tablo XIV:Gruplar arası HP seropozitivitesi

	HG* N=107	KONTROL N=99	
Helicobacter Pylori Pozitif	98(%91,6)	38(%38,4)	$\chi^2:64,88$
Helicobacter Pylori Negatif	9(%8,4)	61(%61,6)	$p<0,0001$

*HG:Hiperemesis Gravidarum

Hiperemesis Gravidarum tanısı alan gebeler ile kontrol gebelerinde HP pozitif olan kişiler ile her iki gruptaki HP negatif olan kişileri toplayarak beyaz küre (lökosit) pozitifliğini tekrar incelediğimizde; HP pozitif olan 130 kişi ile negative olan 76 kişinin beyaz küre ortalamaları arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (Tablo XV)

Tablo XV:HP pozitif olan HG'lu ve kontrol vakaları ile HP negatif olan vakaların lökosit düzeyleri açısından kıyaslanması

	HPY LORı	N	Ortal ama LÖK OSİT	SD	p
	Pozitif	136	8727,7206	3318,8443	

	Nega tif	70	7339, 8714	2649, 9686	<0.05
--	-------------	----	---------------	---------------	-----------------

Hiperemesis gravidarumu etkileyen değişkenler logistik regresyon analizi ile belirlenmiştir. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde,%95 lik güven aralığında değerlendirilmiştir. Tablo XVI de Hiperemesis Gravidarumu (HG) etkileyen faktörler ve katsayıları belirtilmiştir.

Tablo VIII de de anlaşıldığı üzere HG grubunun yaş ortalaması kontrol grubundan yüksek bulunmuştur .

HG grubunda erkek bebek 68 (%64,8) oranı kontrol grubundan 36 (%36,7) yüksek bulunmuştur (Tablo VIII).

HG grubunda lökosit ortalaması ve lenfosit ortalaması kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (Tablo X).

HG grubunda platelet, K, açlık kanşekeri ortalaması kontrol grubundan düşük bulunmuştur (Tablo X).

HG grubunda ilk visitte gebelik haftası ortalaması kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo XIII).

HG tanısı almış hastalarda HP enfeksiyonu prevalansı % 91,6 (n:107) bulunmuştur. Kontrol grubunda HP prevalansı %38,4 (n:99) olarak bulunmuştur. HG grubunda HP seropozitifliği, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($\chi^2:64,88$ $p<0,0001$). HP seropozitifliği ve lökositoz hastaların şikayetlerini etkileyen en önemli faktörler olarak gözükmektedir. Logistik regresyon analizi ile elde edilen bu tablodan yola çıkarsak Hiperemesis Gravidarum etyolojisinde helicobacter pylori'den bahsetmek yerinde olacaktır.

Tablo XVI:Hiperemesis Gravidarumu etkileyen faktörler ve katsayıları

	p	Ex p(B)	95,0% Güven	
			aralığı	
			Alt	Üst
			Sınır	Sınır
Yaş	0,017	1,1	1,02	1,2
		3		6
Cinsiyet	0,006	0,3	0,13	0,7
		0		0
Helicobact er pylori	<0,000	14,	4,65	42,
	1	04		45
Lökosit	<0,000	1,0	1,00	1,0
	1	0		0
Platelet	0,021	1,0	1,00	1,0
		1		2
AçlıkKan	0,002	1,0	1,02	1,0
Şekeri		4		7
GH*	<0,001	1,4	1,14	1,7
		2		6

*GH:İlk visitte gebelik haftası ultrasonografik ölçümü

TARTIŞMA

Bulantı ve kusma gebe kadınların %60-70' ini etkiler. Bu sıklıkla 'sabah hastalığı' şeklindedir. Bulantı ve kusmaların aşırı olması ve buna dehidratasyon, kilo kaybı, ketonüri, elektrolit dengesizliği ve metabolik değişiklikler eklenmesine hiperemesis gravidarum (HG) denilmektedir (1,2). HG gebeliğin ciddi bir komplikasyonudur ve %0,5- 2 sıklıkla görülür (6). HG'un klinik bulguları tipik olarak gebeliğin 4. ile 8. gebelik haftalarında başlar, genellikle 20. gebelik haftasında sonlanmaktaysa da nadiren gebelik süresi boyunca devam eder (6-8).

HG'un nedeni tam olarak bilinmemektedir. Geçmişte HG'a yol açtığı düşünülen gebelik hormonlarının (hCG, östradiol, progesteron) artışı teorilerini destekleyen çalışmalarda olduğu gibi, bu hormonların artışının HG'a yol açmadığını gösteren çalışmalarda vardır (5,16-20,23,24). HG'lu gebelerin 2/3'ünde geçici bir hipertiroidi görülmektedir. hCG ile tiroid stimulan hormonları hem yapısal hemde etkileşim gösterdikleri reseptörler yönüyle benzerlikler göstermektedir. Fakat hCG'nin tirootropik etkisi net olarak gösterilmemiştir (21,22).

HG'un diğer nedenleri arasında üst gastrointestinal sistem dismotilitesi, immünolojik nedenler, beslenme bozuklukları, psikolojik nedenler ve son yıllarda HP enfeksiyonu sayılmaktadır (5,26-32).

Bizim çalışmamız; 01/10/2002-01/01/2004 tarihleri arasında Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gebe Polikliniğine başvuran toplam 206 gebe üzerinde yürütüldü. Hiperemesis gravidarum tanısı alıp hastaneye yatırılan 107 hasta çalışma grubu ve şikayeti olmayan 99 gebe kontrol grubu olarak ayrıldı. Çoğul gebelikler, tiroid hastalığı olanlar, gastrointestinal hastalık hikayesi olanlar, ağır enfeksiyon geçirenler, trofoblastik hastalık olanlar ve psikososyal bozukluğu olanlar çalışmaya dahil edilmediler.

Gebelerin gebelik takipleri ve gebeliklerinin akibetleri gebe polikliniğinde takip edildi. Hastanemizde doğum yapan gebelerin tüm doğum bilgilerine ulaşıldı. Hastanemizde doğum yapmayan gebelerin doğum bilgilerine hastalara telefon açılarak ulaşıldı ve çalışmaya katılan tüm gebelerin bilgileri tamamlandı.

Çalışmamızı oluşturan hastalar 17 ila 38 yaşları arasındadır. Gebelik haftaları 5 ile 13'üncü gebelik haftaları arasındadır. HG tanısı alarak hastaneye yatırılan hastalarda; bulantıya eşlik eden günde en az 3 kez kusma, en az 3 kg kilo kaybı, idrarda +3 keton pozitifliği mevcuttu.

Çalışmamıza katılan gebelerden HG grubunun yaş ortalaması 23.87 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 26.72 dir. HG grubunun yaş ortalaması kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (t:4,65 p<0,0001). Kontrol grubunda eğitim dağılımında orta-lise 40 (%40,4) oranı HG grubundan 5 (%4,7) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (χ^2 :48,94 p<0,0001). HG grubunda ilk visitte gebelik haftası ortalaması kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0,001). HP enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak bulunmasına rağmen görülme sıklığı bölgeler arasında ve aynı bölgede yaşayan değişik gruplar arasında farklılıklar gösterir. HP görülme sıklığı büyük oranda düşük sosyoekonomik düzeyle ilişkilidir (92). Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde orta yaşta olan bireylerde görülme sıklığı %80'inin üzerinde iken, aynı yaş grubunda bulunup gelişmiş ülkelerde yaşayan bireylerde ise %20-50 arasında değişmektedir. HP enfeksiyonu çoğu kez erken çocukluk döneminde aile içerisindeki bireylerden bakterinin oral yolla alınmasıyla kazanılır. Endüstrileşmiş ülkelerde başlıca bulaşma yolu kişiden kişiye kusmuk, tükürük veya feçes yoluyla olmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde sular gibi diğer bulaşma yolları da önemli olabilmektedir (92). Günümüzde HP'inin hayvandan insana bulaştığına dair bir bulgu olmamasına rağmen, insan dışı primatlarda ve nadiren diğer bazı hayvalarda da tespit edilmiştir. Erişkinlerde HP enfeksiyonu genellikle kronik bir seyir izler ve spesifik tedavi uygulanmadığı sürece kendiliğinden iyileşmez, buna karşın çocukluk döneminde, muhtemelen bu

dönemde diğer nedenlere bağlı olarak sık antibiyotik kullanımına bağlı olarak, bakterinin spontan eliminasyon kısmen sık karşılaşılan bir durumdur (92). Endüstrileşmiş ülkelerde hijyenik şartların giderek daha iyi hale gelmesine paralel olarak özellikle son 10 yıl içinde enfeksiyonun bulaşma hızında belirgin azalma meydana gelmiştir. Ancak hastalığın erken çocukluk döneminde kazanıldığı göz önünde bulundurulduğunda enfeksiyonun tamamen ortadan kalkması için daha birkaç nesile ihtiyaç olduğu ortaya çıkmaktadır.

Bizim çalışmamızın sonuçları da bu literatür bulgularını desteklemektedir. HG tanısı alan gebelerin yaş ortalaması kontrol grubunda şikayeti olmayan gebelerin yaş ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür. Ayrıca HG tanısı alan gebelerin sosyoekonomik seviyeleri de kontrol grubundan anlamlı derecede düşüktür. Karaca ve ark'nın çalışmasında da düşük sosyoekonomik seviyenin HG li kadınlardaki HP enfeksiyonu için bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (91).

Bu durum belki de çocukluk döneminde kazanılan HP enfeksiyonunun ilk gebelikle beraber gebeliğin meydana getirdiği hormonal değişiklikler nedeni ile ortaya çıkmasına bağlıdır. Latent fazda seyreden, çocukluk çağında ve kötü sosyoekonomik seviye nedeni ile kazanılmış HP enfeksiyonu, belki de gebeliğin yaratmış olduğu sıvı dinamiklerindeki değişiklik, gastrik pH değerlerindeki yükselme, ve gebeliğin yaratmış olduğu hücrel ve humoral bağışıklık sistemindeki değişiklikler nedeni ile aktif faza geçtiği düşünülmektedir.

Çalışmamıza katılan gebelerde HG grubunun kan şeker ortalaması (81,22±20,35) olarak bulunmuş ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu durum gebelerde gıda alımının azlığını ve HG'un vücutta yapmış olduğu değişiklikleri destekler niteliktedir (1,3,5).

Çalışmamıza katılan gebelerde HG grubunun kan potasyum (K) ortalaması 4,06±0,55 olarak bulunmuş ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu durum gebelerde HG'un yapmış olduğu tablo ile çelişmektedir.

Çalışmamıza katılan gebelerde HG ve kontrol gruplarının kan grubu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($\chi^2:6,44$ $p>0,05$). HG ve kontrol gruplarının doğum şekli dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($\chi^2:60,02$ $p>0,05$). HG ve kontrol gruplarının idrar yolu enfeksiyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($\chi^2:11$ $p>0,05$).

Şikayetleri incelediğimizde ise HG grubunda bulantı 15 (%14), bulantı kusma 91 (%85) oranı kontrol grubundan 3 (%3) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($\chi^2:192,2$ $p<0,0001$).

Çalışmamıza katılan gebelerde tiroid rahatsızlığı olan gebeler çalışma dışında tutulmuş, HG tanısı almış grup ile kontrol grubu arasında tiroid fonksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Oysa ki literatürdeki birçok çalışma HG tablosu ile geçici hipertiroidizm arasındaki beraberliği göstermişlerdir (5,8,15,21,22).

HG grubunda erkek bebek 68 (%64,8) oranı kontrol grubundan 36 (%36,7) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($\chi^2:15,93$ $p<0,0001$). Bu bulguyu açıklayacak metabolik bir durum literatürde rastlanmamış ve neden erkek bebekler de HG daha fazla geliştiğini açıklayabilmek için çok merkezli ve vaka sayısının daha fazla olduğu diğer çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Minagawa ve ark. gebelik süresince immun yanıtı izlemişler ve gebeliğin devamı için granülositler, natürel killer hücreler ve ekstratimik hücrelerin aktivasyonunun gerekli olduğunu saptamışlardır (94). İmmun yanıtın aşırı aktivasyonun HG'unda içine alan birçok hastalığın nedeni olabileceğini, HG'da kan ve uterin naturel killer hücrelerinin ve ekstratimik T hücrelerinin seviyelerinin arttığını belirtmişlerdir (94). Leylek ve ark'larının HG'lu gebelerde immunglobulin, c3, c4, IgG, IgM ve lenfosit seviyelerinin sağlıklı gebelere göre daha yüksek seviyede olduğunu göstermişlerdir (32). Bizim çalışmamızda HG tanısı alan gebeler ile kontrol grup arasında immunglobulinler ve komleman sisteminde temel hareket noktasını oluşturan c3 ve c4 seviyeleri arasında istatistiki

olarak anlamlı fark bulunmazken HG grubundaki gebelerde beyaz küre sayısı ve özellikle lenfosit sayısı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Son yıllarda HP enfeksiyonu ile HG arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir (9,89,90). HP gastrik mukus tabakası altında yaşayan flagellalı, mikroaerofilik, spiral şekilli, gram-negatif bir bakteridir. HP yaşaması için alkali bir ortam olmalıdır. HP gastro ösofageal reflü, akut gastrit, dispepsi etyolojisinde yer almaktadır (10,11,88). Gebelerde hücreiçi ve hücre dışı sıvı değişimi gastrointestinal sistemde asiditede azalmaya yolaçmaktadır. Buna ek olarak gebelikteki steroid hormon artışı gastrointestinal sistemde sfinkter tonusunda azalmaya ve pH ta artışa neden olmaktadır. Tüm bu değişiklikler latent olan HP enfeksiyonunu alevlendirerek akut gastrit tablosuna yol açar ve gebeliğin ciddi komplikasyonlarından HG tablosu ile sonuçlanabilir (89,90). Prospektif randomize olarak yürüttüğümüz bu çalışmada HG lu gebelerde serolojik olarak anti HP IgG bakıldı. Serolojik testleri kolay kullanımı, non invasif, hızlı ve yüksek güvenilirlik oranları nedeniyle gebelerde tercih ettik. Gastroskopik biopsi ile HP tanısı altın standart olmasına rağmen invasif bir yöntem olduğundan gebelerde kullanılmasını etik açıdan düşündürücü bulduk (9,89).

Çalışmamızda; HG tanısı almış hastalarda HP enfeksiyonu prevalansı % 91,6 (n:107), kontrol grubunda ise HP prevalansı %38,4 (n:99) olarak bulunmuştur. HG grubunda HP seropozitifliği, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($\chi^2:64,88$ $p<0,0001$).

Midede HP enfeksiyonunun varlığı gebelerde dispeptik şikayetlerinin oluşmasını uyarabildiği gibi gebelik bulantı kusmaları da subklinik bir HP enfeksiyonunun belirgin hale gelmesinin nedeni olabilir (89,90). Frigo ve ark. ile Koçak ve ark. ve Kazerooni ve ark'nın yaptıkları çalışmalarında HP enfeksiyonunun HG tablosu için bir risk faktörü olduğu sonucuna varmışlardır (9,89,90).

O halde tedaviye dirençli bulantı ve kusma ile birlikte belirgin dispeptik yakınmaları ve epigastrik yakınmaları olan gebelerde aktif HP enfeksiyonunun

araştırılması, pozitiflik saptanan gebelerde eradikasyonunu sağlanması tedavi seçenekleri arasında düşünülmesini gerektirmektedir.

H. pylori enfeksiyonunun klinik seyri oldukça farklılık gösterir. HP'nin gastrik mukozada ilk kez kolonizasyonundan sonra hastaların tümünde akut bir gastrit tablosu gelişir. Bu akut inflamasyondan sonra, kronik inflamatuvar hücrelerin, lenfositlerin hakim olduğu ve ömür boyu devam eden kronik gastrit tablosu meydana gelir. HP patogenezinde ve konağın verdiği yanıt incelendiğinde özellikle Lenfositlerinin verdiği yanıt, ayrıca mide yüzey epitelinde histopatolojik olarak incelenen lenfoid agregatlar çalışmamızdaki sonuçla paralelik göstermektedir.(78)

Bu aşamadan sonra hem mikrobiyal hem de konakçı faktörler tarafından belirlenmek üzere; duodenal veya gastrik ülser, mukozal atrofi, gastrik adenokarsinom veya gastrik lenfoma gibi farklı klinik tablolar ortaya çıkabilir (Şekil 3). Bu klinik tabloların ortaya çıkmasında gastritin dağılımı ve paterni oldukça etkindir. Şöyle ki, HP gastritinin en sık formu olan antral-predominant gastritli hastalarda ön planda duodenal ülser gelişirken, korpus-predominant gastrit ve multifokal atrofisi olan hastalarda daha sıklıkla gastrik ülserler, gastrik atrofi, intestinal metaplazi ve sonuçta gastrik karsinoma ve lenfositik kökenli MALT (mucosa associated gastrik lymphoma) gelişir (10,11,67,68).

HG tanısı almış gebelerde lökosit sayısı kontrol gebelerinden istatistiksel olarak fazla bulunmuştur. Bulantı ve kusmanın nedeni ile hipovolemi gelişebileceği ve bu yükselmeye neden olabileceği düşünülebilir. Fakat iki grup arasında hipovolemi gelişmiş olsaydı HG tanısı olan gebelerde hematokrit yüksek olarak gözlenmeliydi. İki grup arasında hematokrit seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmediği gibi HG tanısı almış grupta trombosit sayısı istatistiksel olarak da az tespit edilmiştir. Bu durumda HG tanısı alan gebelerde hipovolemiyi dışlamakta yeterlidir. Her iki grupta HP pozitif test sonucu olan 136 gebede beyaz küre sayısı, negatif olan gruptan yine istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hemogram sonuçlarında beyaz küre alt

grupları incelendiğinde lenfosit sayıları HG tanısı alan ve HP pozitif olan grupta negatif olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum literatürde ilk kez gözlenmektedir. HP pozitifliği belkide gebelik hormonlarının etkisi ile latent fazdan aktif faza geçmekte, gastrik mukozada lenfositik bir tablonun gelişmesine sebep olmakta buda periferik kanda beyaz küre artışı ve özellikle lenfositozla beraber gitmektedir. Fakat bu tablonun varlığı hemogram cihazı ile değil periferik kan smear sonuçları ile de desteklenmelidir.

HG'a yol açan sebepler arasında lojistik regresyon analizi yapıldığında HP pozitifliği ve lökositozun varlığı en önemli değişkenler olarak tespit edilmiştir.

HP enfeksiyonunun gebelerde yarattığı kötü tablonun yanısıra yenidoğana geçiş riskide bir başka tartışma konusudur. Blecker ve ark.'nın yaptıkları çalışmada maternal HP enfeksiyonunun yenidoğana yüksek geçiş oranından bahsedilmektedir (93).

Bizim çalışmamızda her iki grup arası doğum haftalarında ve şekillerinde istatistiki bir fark saptanmamıştır. HG tanısı almış gebelerin bebeklerinin doğum kiloları, kontrol grubu bebekleri ile kıyaslandığında; .HP enfeksiyonu olan HG grubunda ortalama yenidoğan kilosu anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Altunyurt ve ark yaptığı çalışmadada HP enfeksiyonu olan HG grubunda ortalama yenidoğan kilosu anlamlı olarak düşük bulunmuştur (41). Tsang ve ark nın yaptığı 1996 yılındaki bir çalışmada ise her iki gruptaki gebelerin arasında doğum ağırlığı, preterm eylem, APGAR skorları, perinatal mortalite ve fetal anomali açısından istatistiki anlamlı bir fark saptanmamıştır (49). Bizim çalışmamızda düşük doğum tartılı bebeklerin HG grubunda anlamlı fazla görülmesinin nedeni olarak gebelikte beslenmeyi olumsuz yönde etkileyen hiperemesis gravidarum tablosunun kendisini gösterebiliriz.

HG tablosu beraberinde düşük sosyoekonomik düzeyi de getirdiğinden gebelikte beslenmeyi olumsuz yönde etkileyerek doğan bebeklerin kontrol grubuna göre daha düşük doğum tartısı ile doğmasına sebep olmaktadır.

SONUÇLAR VE ÖZET

Amaç: Hiperemesis Gravidarum (HG) tanısı almış gebelerle sağlıklı gebelerin Helicobacter Pylori (HP) seropositivitesinin kıyaslanması ve HG etyolojisinde HP önemini araştırmaktır. Ayrıca gebelerin biyokimyasal , immunolojik belirteçlerinin kıyaslanması ve her iki grup arası perinatal sonuçların değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metod: 01/10/2002-01/01/2004 tarihleri arasında Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gebe Polikliniğine başvuran toplam 206 hasta çalışmaya dahil edildi. HG tanısı alıp hastaneye yatırılan 107 hasta çalışma grubu ve şikayeti olmayan 99 gebe kontrol grubu olarak alındı. Tam kan örneklerinin serumları ayrıldı. Örneklerde indirekt solid faz enzim-immunoassay (ImmunoComb II,Organics) yöntemi ile anti- Helicobacter pylori IgG arandı. Ayrıca ilk visitlerinde alınan kan örneklerinden kan grupları, tam kan sayımı (hemoglobin ,hemotokrit, beyaz küre, lenfosit, platelet, ve beyaz kürelerin ayırıcı sayımı), rutin biyokimya (Na, K, Cl, Ca, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, AST, ALT, LDH) , serbest T3, serbest T4, TSH, c3, c4, IgG, IgA, IgM bakıldı. Çalışmaya dahil tüm hastaların tam idrar tetkiklerinde keton ve lökosit bakıldı ve kaydedildi. Çalışmaya dahil tüm hastaların yaşları, gravida, parite, yaşayan çocuk sayıları, şikayetleri, ultrasonografik ölçümleri kaydedildi. Eğitim düzeyleri, doğum haftaları, doğum şekilleri, bebeklerin doğum kiloları, bebeklerin cinsiyetleri prospektif olarak takip edilip kaydedildi.

Verilerin değerlendirilmesinde ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır (ortalama, standart sapma). Hiperemesis gravidarumu etkileyen değişkenler logistik

regresyon analizi ile belirlenmiştir. Sonuçlar, anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak ve, % 95 güven aralığında değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hiperemesis Gravidarum tanısı almış hastalarda anti-helicobacter pylori IgG pozitifliği oranı(%91,6) , kontrol grubundan (%38,4) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,0001$). Hiperemesis Gravidarum grubunun yaş ortalaması kontrol grubundan düşük ($p < 0.0001$), eğitim durumu da düşük ($p < 0.0001$) olarak bulundu. Hiperemesis Gravidarum grubunda parite ($p < 0.0001$), yaşayan çocuk sayısı ($p < 0.001$) ve doğum kilosunu ($p < 0.0001$) düşük bulundu. HG grubunda lökosit ortalaması ve lenfosit ortalaması kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($t: 5,64$ $p < 0,0001$). HG grubunda platelet ortalaması kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0,001$).

HG grubunda K, açlık kan şekeri ortalaması kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0,05, p < 0,001$ $p < 0,0001$).

Hemoglobin, hemotokrit, Na, Cl ,Ca, üre, kreatinin, AST, ALT, LDH, tiroid fonksiyon testleri, c3, c4, IgG, IgM parametreleri incelendiğinde heriki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Sonuçlar:1. Helicobacter Pylori enfeksiyonu geçiren gebelerde Hiperemesis Gravidarum gelişme riski yüksektir ve Hiperemesis Gravidarum etyolojisinde helicobacter pylori'den bahsetmek yerinde olacaktır.

2. Çalışmamızda Helicobacter Pylori enfeksiyonunun Hiperemesis Gravidarum tablosu için bir risk faktörü olduğu sonucuna vardık .Tedaviye dirençli bulantı ve kusma ile birlikte belirgin dispeptik yakınmaları olan gebelerde aktif Helicobacter Pylori enfeksiyonunun araştırılması, pozitiflik saptanan gebelerde eradikasyonunu sağlanması tedavi seçenekleri arasında olmalıdır.

3. Helicobacter Pylori görülme sıklığı büyük oranda düşük sosyoekonomik düzeyle ilişkilidir. Çalışmamızda da Hiperemesis Gravidarum tablosundaki hastaların sosyoekonomik durumları düşük çıkmıştır ve HP ile istatistiki olarak anlamlı birliktelik izlenmektedir.

4. Helicobacter Pylori enfeksiyonu çoğu kez erken çocukluk döneminde aile içerisindeki bireylerden bakterinin oral yolla alınmasıyla kazanılır. Bizim çalışmamızın sonuçları da literatür ile uyumludur. Hiperemesis Gravidarum tanısı alan gebelerin yaş ortalaması kontrol grubunda şikayeti olmayan gebelerin yaş ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür.

5. Hiperemesis Gravidarum tanısı almış grup ile kontrol grubu arasında tiroid fonksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Literatürdeki birçok çalışma HG ile geçici hipertiroidizm arasındaki beraberliği göstermişlerdir.

6. Hiperemesis Gravidarum grubunda erkek bebek 68 (%64,8) oranı kontrol grubundan 36 (%36,7) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur . Bu bulguyu açıklayacak çok merkezli ve vaka sayısının daha fazla olduğu diğer çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. Bizim çalışmamızda Hiperemesis Gravidarum tanısı alan gebeler ile kontrol grup arasında immunglobulinler ve kompleman sisteminde temel hareket noktasını oluşturan c3 ve c4 seviyeleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmazken HG grubundaki gebelerde beyaz küre sayısı ve özellikle lenfosit sayısı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

8. Her iki grupta Helicobacter Pylori enfeksiyonu pozitif test sonucu olan 136 gebede beyaz küre sayısı, negatif olan gruptan yine istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hemogram sonuçlarında beyaz küre alt grupları incelendiğinde lenfosit sayıları HG tanısı alan ve HP pozitif olan grupta negatif olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum literatürde ilk kez gözlenmektedir. HP pozitifliği belkide gebelik hormonlarının etkisi ile latent fazdan aktif faza geçmekte, gastrik mukozada

lenfositik bir tablonun gelişmesine sebep olmaktadır. HP enfeksiyonu lökositoz ve özellikle lenfositozla beraber gitmektedir.

9. Maternal Helicobacter Pylori enfeksiyonunun yenidoğana yüksek geçiş oranından bahsedilmektedir. Çalışmamızda HP enfeksiyonu olan Hiperemesis Gravidarum grubunda ortalama yenidoğan kilosu anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Düşük doğum tartılı bebeklerin HG grubunda anlamlı fazla görülmesinin nedeni olarak gebelikte beslenmeyi olumsuz yönde etkileyen ve HP enfeksiyonunun tetiklediği Hiperemesis Gravidarum tablosunun kendisini gösterebiliriz.

10. Hiperemesis Gravidarum tablosu beraberinde düşük sosyoekonomik düzeyi de getirdiğinden gebelikte beslenmeyi olumsuz yönde etkileyerek doğan bebeklerin kontrol grubuna göre daha düşük doğum tartısı ile doğmasına sebep olmaktadır.

REFERANSLAR

1. Carroll C. Hyperemesis gravidarum. In: Rivlin ME, Martin RW,(eds) .Manuel of Clinical Problems in Obstetrics and Gynecology 5th edi Philadelphia 2000 Lippincott 130-4
2. Cunningham FG,Gant NF,Leveno KJ,Gilstrap LC,Hauth JC,Wenstrom KD (eds) Williams Obstetrics,21st ed. New York 2001McGraw Hill chapter 48 :1275-6
3. Bovone S , Pernoll M. Normal Pregnancy and Prenatal Care. In: DeCherney AH, Nathan L (eds) . Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment 9th ed. New York 2003 McGraw Hill :195
4. Arisan , K. Gebelerin Küçük Şikayetleri. Propedötik Kadın Doğum , 2.baskı, İstanbul 1997 Nobel Tıp: 351
5. Snell LH , Haughey BP , Buck G , Marecki MA. Metabolic Crisis Hyperemesis gravidarum
J Perinat Neonatal Nurs. 1998 Sep;12(2):26-37. Review.
6. Emelianova S, Mazzotta P, Eiarson A, Karen G. Prevalence and severity of nausea and vomiting of pregnancy
and effect of vitamin supplementation .Clin Invest Med.1999 Jun; 22 (3):106-10
7. Lacroix R, Eason E, Melzack R: Nausea and vomiting during pregnancy: A prospective study of its frequency , intensity and pattern of change . Am J Obstet Gynecol 2000 Apr; 182(4): 931-7 .
8. Cunningham FG,Gant NF,Leveno KJ,Gilstrap LC,Hauth JC,Wenstrom KD (eds) Williams Obstetrics,21st ed. New York 2001McGraw Hill chapter 10 :242
9. Frigo P ,Lang C,Reisenberger K. Hyperemesis gravidarum associated with Helicobacter pylori seropositivity.. Obstet Gynecol 1998;91:615-617.

10. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and related organisms. In: Mandell GL, Benneth JE, Dolin R, (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases* . 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000:2285-93
11. Megraud F, Thijsen SFT. Curved and Spiral Bacilli. In: Cohen J, Powderly WG, (eds). *Infectious Diseases*. 2nd ed. Edinburg: Mosby, 2004:2227-42.
12. Warwick R, Williams PL (eds) *Gray's Anatomy* , 5th ed. Edinburgh: Longman 1975:888-90.
13. Staubesand J (eds) *Sobotta İnsan Anatomisi Atlası* , 3th ed. İstanbul: Beta Basın Yayın, 1990: cilt1:301
14. Costanzo LS (eds) *Board Review Serisi Fizyoloji* , 2th ed. İstanbul: Nobel Tıp 1999:214
15. Kuscu NK, Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum :current concepts and manegement. *Postgrad Med J*. 2002 Feb;78(916):76-9. Review.
16. Jarnfelt-Samsoie A. Nause and vomitting in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 1987 Mar;1(1):51-60.
17. Jarnfelt-Samsoie A, Bremme K, Eneroth P. Steroid hormones in emetic and non emetic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1986 Feb;21(2):87-99.
18. Depue RH, Bernstein L, Ross RK, Judd HL, Henderson BE. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels ,pregnancy outcome and the other maternl factors: a seroepidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 May;156(5):1137-41.
19. Kauppila A, Heikinheimo M ,Lohela H, Ylikorkara O. HCG and pregnancy specific 31 glycoprotein in predicting pregnancy outcome and in association with early pregnancy vomitting . *Gynecol Obstet Invest*. 1984 ;18:49-53.

20. Arisan , K. Gebelerin Küçük Şikayetleri. Propedötik Kadın Doğum , 2.baskı, İstanbul 1997 Nobel Tıp:304-5.

21. Mori M, Amino N, Tamaki H, Miyai K, Tanizawa O. Morning sickness and thyroid function in normal pregnancy. *Obstet Gynecol.*1988;72:355-359.

22. Tareen A, Baseer A, Jaffry H, Shafiq M. Thyroid hormone in **hyperemesis gravidarum**. *J Obstet Gynecol.* 1995;21:497501.

23. Samsioe G, Crona N, Enk L, Jarnfelt-Samsioe A. Does position and size of corpus luteum have any effect on nausea of pregnancy? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986;65:427429

24. Gill R, Bowes K, Kingma Y. Effect of progesterone on canine colonic smooth muscle. *Gastroenterology.* 1985;88:1941-1947

25. Kauppila atall: The function of the anterior pituitary and adrenal cortex axis in **hyperemesis gravidarum**. *Br.J.Obstet.Gynecol.*1976;83:11

26. Wolkind S, Zajicek E. Psycho-social correlates of nausea and vomiting in pregnancy. *J Psychosom Res.* 1978;22:1-5.

27. Uddenberg N, Nilsson A, Almgren P. Nausea and vomiting in pregnancy: Psychological and psychosomatic aspects. *J Psychosom Res.* 1971;15:269-276.

28. Palmer R. A psychosomatic study of vomiting of early pregnancy. *J Psychosom Res.* 1973;17:303-308.

29. Fitzgerald C. Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1968;102:135171.

30. Baylis J, Leeds A, Challacombe D. Persistent nausea and food aversions in pregnancy. *Clin Allergy.* 1983;1:263-269.

31. Starks G. Pregnancy-induced hyperemesis: A reassessment of therapy and proposal of a new etiologic theory. Mo Med. 1984;81: 253-256.

32. Leylek OA, Toyaksi M, Erselcan T, Dokmetas S.

Immunologic and biochemical factors in hyperemesis gravidarum with or without hyperthyroxinemia: Gynecol Obstet Invest. 1999;47(4):229-34.

33. Stuijvenberg M, Schabort I, Labadarios D, Nel J. The nutritional status and treatment of patients with **hyperemesis gravidarum**. Am]Obstet Gynecol. 1995;172:1585-1591.

34. Schuster K, Bailey L, Dimperio D, Mahan C. Morning sickness and vitamin B⁶ status of pregnant women. Hum Nutr Clin Nutr. 1985;39:75-79.

35. Lumeng L, Cleary R, Wagner R, Yu P, Li T. Adequacy of vitamin Bs supplementation during pregnancy. Am J Clin Nutr. 1976;29:1376-1383.

36. Jarnfelt-Samsioe A, Eriksson B, Leissner K, Samsioe G. Gallbladder disease related to use of oral contraceptives and nausea in pregnancy. South Med J. 1985;78:1040-1043.

37. Koch K, Stern R, Vasey M, Creasy G, Dwyer A. Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. Dig Dis Sci. 1990;35:961-968.

38. O'Connell MP, Poon P, Lindow SW, Robinson DW. Chronic hypokalemia secondary to Hyperemesis gravidarum . J. Obstet. Gynecol.1999 Sep;19(5):532

39. Usalan C, Özarlan E. Hypotension and intractable vomiting in the first trimester of pregnancy. Postgrad Med. J. 1999 Oct;75(888):623-5.

40. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum . Clin. Obstet. Gynecol.1998;41:597-605.

41. **Altunyurt S, Doğan E, Saatli B, Koçoğlu S, Demir N.** Hiperemesis gravidarumun fetal doğum ağırlığı ve gebelikte maternal kilo alınımına etkisi . T. Klin. Jinekolo. Obst.2003;13:103-5.

42. **Spruill SC. Kuller JA.** Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke's encephalopathy. Obstet. Gynecol 2002;99:875-78.

43. Gorbach JJ, Counselman FL, Mendelson MH. Spontaneous pneumomediastinum secondary to Hyperemesis gravidarum .J.Emerg. Med. 1997;15:639-43.

44. Tekin B, Tanır M, Şener T, Hassa H. Wernicke's encephalopathy induced by Hyperemesis gravidarum associated with hyperthyroidism. T. Klin. Jinekolo. Obst.2002;12:171-3.

45. Bergin PS, Harvey P. Wernicke's encephalopathy and Central Pontine Myelinosis With Hyperemesis gravidarum.BMJ:1992;305:517-18.

46. Profet M. Protecting your baby to be. Preventing birth defects in first trimester. Reading, Massachusetts :Addison-Wesley Publishing,1995.

47. Depue RH,Bernstein L,Ross RK, Judd HL. Hyperemesis gravidarum in relation to estrodiol levels, pregnancy outcome, and other maternal factors:Am.J. Obstet. Gynecol.1987;156:1137-41.

48. Gross S,Librach C, Cecutti A. Maternal weight loss associated with Hyperemesis gravidarum:a predictor of fetal outcome. Am. J. Obstet. Gynecol.1989;160:906-9.

49. Tsang LS, Katz VL, Wells SD: . Maternal fetal outcomes in Hyperemesis gravidarum.Int. J. Obstet. Gynecol.1996;55:231-35.

50. **Koch K, Kenneth L, Christine L.** Nausea and vomiting during pregnancy. Gastroenterol. Clin.N. Am.2003;32:201-4.

51. Goodwin TM. Human chorionic gonadotrophin and Hyperemesis gravidarum. In : Koren G, Bishai R.(EDS) **Nausea and vomiting during pregnancy.** Transcontinental Inc.:2000. p.15-22.

52. Rosen T, Veciana M, Miller HS, Stewart L, Rebarber A, Slotnic N: A randomised controlled trial of nerve stimulation for relief of Nausea and vomiting. *Obstet. Gynecol* 2003;102:129-35.

53. Koch K, Creasy G, Dwyer A. Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. *Dig Dis Sci*:1990;35:8-14.

54. Quilan JD, Hill DA: Nausea and vomiting during pregnancy. *American Family Physican.* 2003;68:121-28.

55. Eliakim R, Abulafia O, Sherrer DM. Hyperemesis gravidarum: a current review. *Am J Perinatol* 2000;17:207-18.

56. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J: Vitamin B6 is effective therapy for Nausea and vomiting of pregnancy: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Obstet. Gynecol* 1991;78:33-6.

57. Siu SSS, Yip SK, Cheung CW, Lau TK: Treatment of intractable Hyperemesis gravidarum by ondansetron. *Eur J Obstet. Gynecol and Reprod Biol* 2002;105:73-4.

58. Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC: A pilot study of intravenous ondansetron for Hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet. Gynecol* 1996;174:1565-8.

59. Leathem A: Safety and efficiency of antiemetics used to treat Nausea and vomiting of pregnancy. *Clin Pharm.* 1986;5:660-8.

60. Harrington RA, Hamilton CW, Brogden RN, Linkewich JA, Romankiewicz JA, Heel RC: Methoclopramide: An updated review. *Drugs* 1983;25:451-94.

61. Safari HR, Fassett MJ, Alsulyman OM, Goodwin TM. **The efficacy of methylprednisolone in the treatment of Hyperemesis gravidarum: a randomised double-blind placebo-controlled study.** Am J Obstet. Gynecol 1998;179:921-4.
62. Nelson-Piercy C, Fayers P, De Swiet M. **Randomised double-blind placebo-controlled trial of corticosteroids for the treatment of Hyperemesis gravidarum.** BJOG 2001;108:9-15.
63. Yost NP, McIntrie DD, Wians FH, Ramin SM, Balko JA, Leveno KJ: **A Randomised double-blind placebo-controlled trial of corticosteroids for Hyperemesis due to pregnancy.** Obstet. Gynecol 2003;102:1250-54.
64. Vaisman N, Kaidar R, Levin I, Lessing JB. Nasojejunal feeding in Hyperemesis gravidarum: a preliminary study. Clin Nutr 2004;23:53-7.
65. Godil A, Chen YK. Percutaneous endoscopic gastrostomy for nutrition support in pregnancy associated Hyperemesis gravidarum and anorexia nervosa. J Parenter Enter Nutr 1998;22:238-41.
66. Ziehl-Frisk D, Jen KL, Rick J. Use of parenteral nutrition to maintain adequate nutritional status in Hyperemesis gravidarum. J Perinatol 1990;10:390-95.
67. Windsor HM, O'Rourke J. Bacteriology and taxonomy of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am 2000; 29(3):633-48.
68. Go MF, Crowe SE. Virulence and pathogenicity of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am 2000; 29(3):649-70.
69. Cohen H. Peptic Ulcer and Helicobacter Pylori. Gastroenterol Clin North Am 2000 29 (4): 775-89.

70. Fontham ETH, Ruiz B, Perez A, et al. Determinants of *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(7):1094-1101.

71. Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A, Stolte M. Malignant tumors of the stomach. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(3): 593-607.

72. Eslick GD, Lim LLY, Byles JE, Xia HHX, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(9): 2373-79.

73. Suerbaum S., Michetti P. Medical Progress: *Helicobacter pylori* Infection. *N Engl J Med* 2002; 347(15):1175-1186.

74. Kearney DJ. Retreatment of *Helicobacter Pylori* infection after initial treatment failure. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(5): 1335-39.

75. Gumurdulu Y, Serin E, Özer B, et al. Low eradication rate of *Helicobacter pylori* with triple 7-14 days and quadruple therapy in Turkey. *World J Gastroenterol* 2004; 10(5):668-71.

76. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388:539-47.

77. Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, et al. A H⁺-gated urea channel: the link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. *Science* 2000; 287:482-5.

78. Özden A. *Helicobacter Pylori*. In: Şahin B, Özden A,(eds) *Gastroenteroloji* 1. baskı İstanbul 2002 Tersa Matbaacılık 113-37

79. Crabtree JE, Wyatt JJ, Trejdosiewicz LK, et al. Interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori* infected, normal, and neoplastic gastroduodenal mucosa. *J Clin Pathol* 1994; 47:61-6.

80. Smythies LE, Waites KB, Lindsey JR, et al. *Helicobacter pylori*-induced mucosal inflammation is Th1 mediated and exacerbated in IL-4, but not IFN-gamma, gene-deficient mice. *J Immunol* 2000; 165:1022-9.

81. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Non-gastrointestinal tract associations of *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med* 1999; 159:925-40.

82. Aksoy DY, Aybar M, Özaslan E, ve ark. Evaluation of the *Helicobacter pylori* stool antigen test (HpSA) for the detection *Helicobacter pylori* infection and comparison with other methods. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:1047-9.

83. Özden A, Bozdayı G, Sarıoğlu M, ve ark. *Helicobacter pylori* stool antijeninin kültür ve seroloji ile karşılaştırılması. *Güncel Gastroenteroloji* 2001; 5:113-6.

84. Ho B, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter Pylori*. Serologic testing. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(4):853-62.

85. Telaku S, Aslan M, Bağdatlı Y, ve ark. The value of stool antigen test (HpSA) for detection of *Helicobacter pylori* infection. *Endoskopi* 2001; 12:109-14.

86. Vaira D, Gatta L, Ricci C, et al. Review article: diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (Suppl. 1): 16–23.

87. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13:1-12.

88. Del Valle J, Cohen H, Laine L, Scheiman JM. Acid Peptic Disorders. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powell DW, (eds). Textbook of Gastroenterology vol 1, 3rd ed. Michigan: Lippincott 1999:1397-462

89. Kazerooni T, Taallom M, Ghaderi AA. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. Int J Gynaecol Obstet 2002 ; 79:217-20

90. Kocak I, Akcan Y, Ustun C, Demirel C, Cengiz L, Yanık FF. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. Int J Gynaecol Obstet 1999;66:251-254

91. Karaca Ç, Güler N, Yazar A, Çamlıca H, Demir K, Yıldırım G. Is lower socioeconomic status a risk factor for Helicobacter pylori infection in pregnant women with hyperemesis gravidarum? Turk J Gastroenterol 2004; 15(2):86-89

92. Suerbaum S, Achtman M. Helicobacter pylori recombination population structure and human migrations. Int J Med Microbiol. 2004 sep;294(2-3):133-9 review

93. Blecker U, Lanciers S, Vandenplas Y. Evaluation of Helicobacter pylori positivity in infants born from positive mothers. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994;19:87-90.

94. Minagawa M, Narita J, Tada T, Maruyama S, Shimizu T. Mechanism underlying immunologic states during pregnancy: possible association of the sympathetic nervous system. Cell Immunol. 1999 Aug 25;196(1):1-13.