

GÖLLER BÖLGESİNDE HİPEREMESİS GRAVİDARUMLU GEBELERDEKİ HELICOBACTER PYLORİ SEROPOZİTİFLİĞİ

Mehmet GÜNEY, Baha ORAL, Murat BULUT, Tamer MÜNGAN

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Isparta

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı *Helicobacter pylori* serolojik testleri ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile şiddetli hiperemesis gravidarum arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Hiperemesis gravidarumu olan 38 hasta ve olmayan 40 normal gebe bu prospektif çalışmaya dahil edildi. Çalışma ve kontrol grubundaki hastalarda IgG düzeyleri ELISA yöntemiyle araştırıldı. İstatistiksel analiz için ki kare testi ve Student t testi kullanıldı.

Bulgular: Çalışma grubundaki hastaların %47'sinde ve kontrollerin %27'sinde serum *H.pylori* IgG pozitifliği saptandı ($p<0.01$). Her iki grupta yaş, parite, eğitim ve sosyoekonomik düzey yönünden fark yoktu.

Sonuç: Hiperemesis olan gebelerde *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile hiperemesis gravidarum arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. *Helicobacter pylori* hiperemesis gravidarumun şiddetlenmesinde önemli bir faktör olsa da, hastalığın tek sebebi değildir.

Anahtar kelimeler: gebelik, *helicobacter pylori*, hiperemesis gravidarum, seropozitiflik

SUMMARY

Helicobacter pylori Seropositivity in Patients with Hyperemesis Gravidarum in Lakes Region

Objectives: The purpose of this study was to investigate the relationship between *Helicobacter pylori* infection and severe hyperemesis gravidarum (HG) by using *Helicobacter pylori* serological test.

Methods: Thirty eight patients with hyperemesis gravidarum and forty pregnant controls without hyperemesis gravidarum were included in this prospective study. Immunoglobulin (Ig) G concentrations were determined by enzyme-linked immunoadsorbent assay (ELISA) in patients with HG and controls. Chi square and Student t tests were used accordingly for statistical analysis.

Results: Positive serum *H. pylori* IgG antibody was detected in 47% (18 of 38) of the patients in the experimental group vs. 27% (11 of 40) of the controls ($P<0.01$). Age, parity, level of education and sosyoecconomy were comparable in both groups.

Conclusion: There is a significant association between *Helicobacter pylori* infection and hyperemesis gravidarum in our hyperemetic pregnant patients. Although *H. pylori* infection may be an important factor in exacerbating HG, it may not represent the sole cause of the disease.

Key words: *Helicobacter pylori*, hyperemesis gravidarum, pregnancy, seropositivity

GİRİŞ

Birinci trimester boyunca gebelerin %50 ile %70'inde gebeliğin bulantı ve kusması görülmektedir^(1,2). Tipik olarak semptomlar gebeliğin 5 ile 8. haftaları arasında başlayarak 14 ile 16. haftalarına kadar devam edebilmektedir. Gebelerin çoğunda semptomların birinci trimesterde ortadan kalkmasına rağmen %20 gebede gebeliğin ileri aylarında da bulantı-kusma devam etmektedir. Hiperemesis gravidarum (HG) ağır seyreden, bulantı-kusma semptomlarının yanında ağırlık kaybı, ketonemi ketonüri, dehidratasyon, elektrolit ve metabolik bozuklukların görüldüğü bir tablodur. Hiperemesis gravidarumun görülme sıklığı %0.3-2 olarak bildirilmiştir⁽³⁾.

Hiperemesis gravidarumun patofizyolojisi tam bilinmemektedir^(4,5). Hormonal, allerjik, nöropsikomatik ve metabolik bozukluklar etiolojide yer almaktadır. Yüksek serum steroid hormon seviyeleri ve HCG konsantrasyonları, maternal yaş ve parite, erken gebelikteki üst gastrointestinal sistem motilite değişiklikleri HG'un ortaya çıkmasına neden olan faktörlerden bazılarıdır.

Helicobacter pylori (H. pylori) enfeksiyonu gastrit ve peptik ülser hastalığında önemli bir etiolojik faktördür. İleri yaşlarda toplumun yarısında gastrik mukozada H. pylori enfeksiyonu saptanmıştır. Gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre H. pylori görülme sıklığı azalmakla birlikte gastrik kanser, gastrik lenfoma ve peptik ülser riski enfeksiyon durumlarında yüksek bulunmuştur^(6,7). Son yıllarda bazı çalışmalarda HG ile H. pylori enfeksiyonu arasında ilişki gösterilmiştir^(8,9). Gebelikte gastrik pH ve steroid hormon seviyelerindeki değişiklikler subklinik H. pylori enfeksiyonunu artırdığı ve medikal tedavi ile H. pylori eradikasyonunun HG semptomlarının düzelmesine neden olduğu bildirilmiştir^(10,11). Bunun yanında H. pylori enfeksiyonu ve HG arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur^(12,13).

H. pylori tanısı endoskopik biopsi materyallerinin histopatolojik incelenmesi ve ureaz testi gibi invaziv yöntemlerle konulmaktadır. Gebelik gibi endoskopi yapılmasının arzulanmadığı durumlarda ise serolojik testler kullanılmaktadır. Serolojik testler noninvaziv, ucuz, pratik ve güvenilirdir^(14,15). Bu çalışmanın amacı Göller bölgesinde birinci trimester gebeliklerde serolojik serum H. pylori IgG seviyeleri ölçülerek H. pylori ve HG arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Isparta Gülkent Hastanesi ile Isparta Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesinde Ağustos 2005 ile Kasım 2006 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Otuzsekiz HG'lu gebe ile 40 rastgele seçilen asemptomatik gebe çalışmaya alındı. Çalışma ve kontrol grupları arasında yaş, parite ve gebelik haftaları bakımından eşleştirme yapıldı. Olguların aylık gelir miktarlarına göre ekonomik seviyeleri ve eğitim düzeyleri gibi sosyodemografik özellikleri kaydedildi. Gebelerin gebelik haftaları son adet tarihi ve ultasonografi ile belirlendi. Günde üçden fazla kusan, gebeliğin başlangıcındaki vücut ağırlığının en az %5'ini kaybetmiş ve ketonüri görülen gebelere HG tanısı kondu. Çoğul gebelikler, hipertroidi, trofoblastik hastalıklar, psikolojik bozukluklar, önceden peptik ülser tedavisi almış olanlar ve antibiyotik kullanan gebeler çalışmaya alınmadı.

Bütün gebelere açlık kan şekeri, elektrolit, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarını gösteren biokimyasal testler yapıldı. Tiroid fonksiyonları, serbest T3, serbest T4 ve TSH seviyeleri ile değerlendirildi. Hiperemesis gravidarum tanısı ile hastaneye yatırılan gebelere sıvı-elektrolit ve diyet tedavisi uygulandı. Sabah alınan venöz kan örnekleri 10 dakika 3000 rpm santrifüje edilerek serum örnekleri -20°C'de serolojik testler yapıluncaya kadar bekletildi. H. pyloriye karşı spesifik serum IgG antikoru ELİSA testi ile saptandı (H. pylori ELISA IgG, Virotech, Genzyme GmbH, Almanya). IgG indeksi >11 Au/mL (Arbitrary unit mililitrede) ise pozitif, IgG indeksi < 9 Au/mL ise negatif kabul edildi. 9-11 Au/mL arasındaki değerlerde üretici firmanın önerileri doğrultusunda test 1 hafta sonra tekrarlandı.

Sonuçların değerlendirilmesi SPSS 12.0 istatistik programı ile yapıldı. İstatiksel analiz için Student t testi, Mann-Whitney U testi ve (2 testi uygulandı. Olasılığı (p)<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışma ve kontrol grupları arasında yaş, parite, gebelik haftası, tiroid fonksiyon testleri, eğitim, sosyo-ekonomik seviye ve geçmişte dispepsi görülme oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlılık yoktu (p>0.05, Tablo I). Geçmişte HG görülme oranları kontrol grubuna göre çalışma grubunda daha yüksekti (p<0.05).

Hiperemesis gravidarum grubunda spesifik H. pylori IgG antikorları %47 olguda pozitif iken kontrol grubunda %27 olguda pozitif bulundu. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel bakımdan anlamlı idi ($p<0.01$).

Tablo I: Çalışma ve kontrol grubu olgularının klinik özellikleri

	Hiperemesis (n=38)	Kontrol (n=40)	P
Yaş	24.4 (2.1)	27.6 (3.2)	AD
Gravida	2.0 (0.4)	2.2 (0.5)	AD
Gebelik haftası	9.2 (1.9)	8.5 (1.4)	AD
Geçmişte dispepsi öyküsü	12 (%31)	11 (%27)	AD
Geçmişte HG öyküsü	26 (%68)	14 (%35)	<0.05
Troid stimulan hormon	1.26 (0.26)	1.61 (0.28)	AD
Serbest T3	2.44 (0.63)	2.56 (0.71)	AD
Serbest T4	1.43 (0.33)	1.31(0.30)	AD
Eğitim			
≤11	27 (%71)	31 (%77)	AD
>11	11 (%29)	9 (%23)	AD
Sosyoekonomik durum			
İyi	26 (%68)	30 (%75)	AD
Kötü	12 (%32)	10 (% 25)	AD
H Pylori seropozitifliği	18 (% 47)	11 (%27)	<0.01
H. Pylori seronegatifliği	20 (%53)	29 (%73)	<0.01

AD: Anlamlı değil

HG: Hiperemesis gravidarum

TARTIŞMA

Helicobacter pylori ilk kez Marshall tarafından 1982 yılında izole edilmiştir⁽¹⁶⁾. Üst gastrointestinal sistem mukozasının akut ve kronik inflamasyonlarında ve ülser gelişmesinde primer nedenlerden biri olarak görülmektedir. Bu gram-negatif, mikroaerobik bakteri ile oluşan enfeksiyon, özellikle semptomatik olgularda gastrik neoplazilerin gelişmesiyle birlikte olabileceği için önemlidir. Hiperemesis gravidarumda olduğu gibi H. pylori enfeksiyonu ile aterosklerozis ve iskemik kalp hastalıkları arasında da yakın ilişki bulunmuştur^(17,18). Çalışmamızda da literatürdeki daha önce yapılan çalışmalara uygun olarak HG'lu gebelerde H. pylori spesifik IgG antikorları asemptomatik gebelere göre daha yüksek bulunmuştur.

H. pylori spesifik IgG antikorları HG olgularında %90 pozitif bulunurken asemptomatik kontrol olgularında %50'nin altında pozitiflik saptanmıştır^(10,19).

Hiperemesis gravidarum, dispepsi ve H. pylori arasındaki ilişkiyi araştırılan çalışmalarda ise H. pylori IgG pozitifliği % 40'dan az bulunmuştur⁽¹²⁾. Aynı zamanda kontrol ve çalışma grupları arasında da IgG seropozitifliği bakımından fark gösterilememiştir. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada dispeptik şikayetler bakımından asemptomatik grup ile çalışma grupları arasında H. pylori seropozitiflik oranları farklı

bulunmamıştır. Çalışmamızda da dispepsi öyküsü bakımından gruplar arasında fark saptanmadı. H. pylori tanısında "gold standart" endoskopik biyopsi materyallerinde histopatolojik olarak H. pylori enfeksiyonunun saptanmasıdır. Serolojik testlerle seropozitiflik saptanan bazı olgularda endoskopik biyopsi materyallerinde H. pylori enfeksiyonuna rastlanamamıştır. Bununla birlikte, yüksek IgG seviyeleri ile antral mukoza histopatolojik değişikliklerinin ağırlığı arasında da pozitif korelasyon bildirilmiştir⁽⁴⁾. Bağış ve ark. rutin tedaviye cevap alamadıkları 20 HG gebesine ve 10 asemptomatik gebeye endoskopik biopsi yapmışlardır⁽²⁵⁾. Yirmi gebenin 19'unda (%95) ve asemptomatik gebelerin %50'sinde histopatolojik incelemede H. pylori enfeksiyonunu pozitif bulmuşlardır. Polimeraz zincir reaksiyon teknikleriyle (PCR) serolojik testlerin beraber kullanıldığı bir çalışmada PCR tekniği ile H. pylori prevalansı serolojik testlere göre daha yüksek bulunmuştur⁽²⁰⁾. Aktif enfeksiyonu takiben 22 ile 35 günler arasında IgG pozitifliği ortaya çıkmaktadır. Serolojik testler ucuz olmasına rağmen doğru tanı oranlarını yükseltmek için gebelerde gaitada HpSA-ELİSA yöntemi ile H. pylori spesifik antijen saptanması tavsiye edilmektedir. Vaira ve ark. HpSA testinin sensitivitesini %94.1, spesifitesini ise %91.8 bildirmişlerdir⁽²¹⁾. Gaita testleri ucuz, kolay, güvenilir ve enfeksiyon tedavisi sonrasında 3-6 hafta daha seropozitiflik devam etmektedir. Prenatal dönemde ve doğumda H. pylori enfeksiyonunun fetusa geçebildiği gösterilse de daha çok bulaşma doğum sonrası emzirme ve yakın temas ile olmaktadır. Yenidoğanda enfeksiyon tesbitinde gaita testleri daha faydalıdır. Gaita testleri oral antiasit kullanımı ve özellikle proton pompa inhibitörleri sonrasında %15-50 yanlış negatiflikler verebilmektedir. Diare, ağır konstipasyon ve üst gastrointestinal kanama sonrasında da gaita testlerinin duyarlılığı azalmaktadır.

Kullanılan test yöntemleriyle ilişkili olarak HG olgularında H. pylori prevalansı literatürde farklı oranlarda bildirilmiştir^(1,4,8,9). Hiperemesis gravidarum ve H. pylori arasında ilişki bildirilmesine rağmen bazı noktalar tam aydınlatılamamıştır. Bunlardan bazıları; 1) Hiperemesis gravidarumlu her olguda gastrik fizyolojide değişiklikler görülmemektedir. 2) H. pylori testleri negatif fakat HG görülen gebelerde fizyopatoloji nasıl açıklanmalıdır? 3) Hiperemesis gravidarumlu gebeler H. pylori enfeksiyonu bakımından tedavi edilmeli midir?.

H. pylori enfeksiyon prevalansını ırk, yaş ve sosyoekonomik seviye etkilemektedir. Cocuklarda

daha sık görülmekte ve 15 yaşından itibaren oran azalmaktadır. Gelişmiş olan ülkelere göre ve sosyoekonomik seviyesi yüksek toplumlarda düşük toplumlara göre daha az sıklıkla görülmektedir. Epidemiyolojik araştırmalarda hiperemesis gravidarum bulunmayan asemptomatik gebelerde enfeksiyon görülme oranı Belçika'da %22 ve Suudi Arabistan'da %60-80 oranında bildirilmiştir^(22,23). Ülkemizde yapılan çalışmalarda enfeksiyon oranını HG'lu gebelerde Erdem ve ark. %85, Karadeniz ve ark. %67, Cevrioğlu ve ark %85 bildirmişlerdir^(1,4,24). Çalışmamızda H. pylori enfeksiyon oranı %47 bulunmuştur ve bu oran diğer çalışmalara göre daha düşüktür. Bunun nedenleri çalışma grubumuzun sosyoekonomik ve eğitim seviyelerinin diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında daha iyi olması olarak düşünülmüştür. Cevrioğlu ve ark. ise H. pylori seropozitifliği ile ekonomik ve eğitim seviyeleri arasında korelasyon bildirmemişlerdir⁽⁴⁾. Bununla birlikte son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda H. pylori ve HG arasında ilişki bulunmadığı da görülmüştür^(13,24).

Asemptomatik gebeler ile gebe olmayan olgular H. pylori enfeksiyonu bakımından karşılaştırıldığında enfeksiyon oranları aynıdır. Aynı zamanda HG semptomlarının ağırlık derecesi ile H. pylori arasında da korelasyon saptanmamıştır. Bu yüzden HG patogeneğinde H. pylori enfeksiyonu yanında alta yatan daha kompleks mekanizmaların olabileceği varsayılmaktadır. Hiperemesis gravidarumlu gebelerde enfeksiyonun gebelik öncesinde de mevcut olduğuna ve gebelikteki gastrik pH değişiklikleri sonucunda latent enfeksiyonun aktif hale geçtiği düşünülmektedir. Ayrıca, aktif enfeksiyonun antibiotikler ile tedavisinin başarılı olduğunu ve histopatolojik enfeksiyonun ortadan kalktığını gösteren çalışmalar yetersiz ve tartışmalıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda H. pylori sıklığı HG'lu gebelerde asemptomatik gebelere göre daha sık bulundu. Bu yüzden, tedaviye cevap alınmayan HG gebelere H. pylori serolojik taraması yapılabilir. Hiperemesis gravidarum ile H. pylori arasında neden-sonuç ilişkisini ve gebelikte medikal tedavinin üstünlüğünü gösteren ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Cevrioğlu AS, Altındis M, Yilmazer M, Fenkci IV, Ellidokuz E, Kose S. Efficient and non-invasive method for investigating Helicobacter pylori in gravida with hyperemesis gravidarum: Helicobacter pylori stool antigen test. J Obstet Gynaecol Res 2004;30:136-141.
2. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy. a prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. Am J Obstet Gynecol 2000;182:931- 937.
3. Broussard CN, Richter JE. Nausea and vomiting of pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 1998;27:123-151.
4. Erdem A, Arslan M, Erdem M, Yıldırım G, Himmetoğlu Ö. Detection of Helicobacter pylori Seropositivity in Hyperemesis Gravidarum and Correlation with Symptoms. Am J Perinatol 2002;19(2):87-92
5. Kallen B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1987;26: 291-302.
6. Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A. Age at establishment of Helicobacter Pylori infection and gastric carcinoma, gastric ulcer and duodenal ulcer risk. Cancer Res 1995;55:562-565.
7. Lanciers S, Despinasse B, Mehta DI, Blecker U. Increased susceptibility to Helicobacter Pylori infection in pregnancy. Infect Dis Obstet Gynecol 1999;7:195-198.
8. Koçak I, Akcan Y, Üstün C, Demirel C, Cengiz L, Yanik FF. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. Int J Gynecol Obstet 1999;66: 251-254
9. Frigo P, Lang C, Reisenberger K, Kölbl H, Hirchl AM. Hyperemesis gravidarum associated with Helicobacter pylori seropositivity. Obstet Gynecol 1998;91:615-617
10. Jacoby EB, Porter KB: Helicobacter pylori infection and persistent hyperemesis gravidarum. Am J Perinatol, 1999;16(2): 85-8
11. EL Younis CM, Abulafia O, Sherer DM: Rapid marked response of severe hyperemesis gravidarum to oral erythromycin. Am J Perinatol, 1998; 15(9): 533-4
12. Jacobson GF, Autry AM, Somer-Shely TL, Pieper KL, Kirby RS. Helicobacter pylori seropositivity and hyperemesis gravidarum. J Reprod Med. 2003;48(8):578- 582.
13. Berker B, Soylemez F, Cengiz SD, Kose SK. Serologic assay of Helicobacter pylori infection. Is it useful in hyperemesis gravidarum? J Reprod Med. 2003;48(10):809-812.
14. Monteiro L, Mascarel A, Sarrasqueta AM et al. Diagnosis of Helicobacter Pylori infection: Noninvasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests. Am J Gastroenterol 2001;96:353-358.
15. Gisbert JP, Pajares JM. Diagnosis of Helicobacter Pylori infection by stool antigen determination: a systematic review. Am J Gastroenterol 2001;96:2829-2838.
16. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. The Lancet. 1984;323(8390):1311-1315.
17. Adiloglu AK, Nazli C, Cicioğlu-Aridogan B, Kinay O, Can R, Ergene O. Gastroduodenal Helicobacter pylori infection diagnosed by Helicobacter pylori stool antigen is related to atherosclerosis. Acta Cardiologica. 2003;58(4):335-339.

18. Ossei-Gerning N, Moayyedi P, Smith S, et al. Helicobacter pylori infection is related to atheroma in patients undergoing coronary angiography. *Cardiovascular Research*. 1997;35(1): 120-124.
19. Kazerooni T, Taallom M, Ghaderi AA. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 79: 217-220.
20. Hayakawa S, Nakajima N, Karasaki-Suzuki M, Yoshinaga H, Arakawa Y, Satoh K, Yamamoto T. Frequent presence of Helicobacter pylori genome in the saliva of patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol* 2000;17:243-247
21. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, et al. Diagnosis of Helicobacter pylori infection with a new non-invasive antigenbased assay. HpSA European study group. *The Lancet*.1999;354(9172):30-33.
22. Al-Moagel MA, Evans DG, Abdulghani ME, Adam E, Evans DJ, Malaty HM, Graham DY. Prevalence of Helicobacter (formerly Campylobacter) pylori infection in Saudi Arabia, and comparison of those with and without upper gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 1990;85:944-948
23. Blecker U, Lanciers S, Hauser B. Validation of a new serologic test for the detection of Helicobacter pylori. *Acta Gastroenterol Belg* 1993;56:309-314
24. Karadeniz RS, Ozdegirmenci O, Altay MM, Solaroglu A, Dilbaz S, Hizel N, Haberal A Helicobacter pylori Seropositivity and Stool Antigen in Patients With Hyperemesis Gravidarum. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2006;2006(2):73073.
25. Bagis, T.; Gumurdulu, Y.; Kayaselcuk, F.; Yilmaz, E. S.; Kilicdag, E.; Tarim, E. 2002 Endoscopy in hyperemesis gravidarum and Helicobacter pylori infection. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 79:105-9