



T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

HİPEREMEZİS GRAVİDARUMLU GEBELERDE HELİCOBACTER
PYLORİ POZİTİFLİĞİNİN SEMPTOMLARLA OLAN İLİŞKİSİ

Dr. Neslihan BAYRAMOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

HATAY

2011



T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. ALİ BALOĞLU

HİPEREMEZİS GRAVİDARUMLU GEBELERDE HELİCOBACTER
PYLORİ POZİTİFLİĞİNİN SEMPTOMLARLA OLAN İLİŞKİSİ

Dr. Neslihan BAYRAMOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Danışman Öğretim Üyesi

Yrd. Doç. Dr. Arif GÜNGÖREN

HATAY

2011

TEŞEKKÜR

Yetişmemde büyük emeği olan, asistanlığım süresince bana her konuda destek veren, bilgi ve deneyimlerini aktaran MKÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda görevli hocalarım Prof. Dr. Ali Ulvi Hakverdi, Yrd. Doç. Dr. Arif Güngören, Yrd. Doç. Dr. Kenan Dolapçioğlu, Yrd. Doç. Dr. Dilek Benk Şilfeler'e, asistanlığımın son dönemlerinde de olsa, kliniğimize katılıp bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Ali Baloğlu' na,

Tez çalışmam boyunca, her aşamada tüm sorularımı sabırla yanıtlayan, büyük özveriyle tez yazma sürecini benim için aynı zamanda öğrenim sürecine dönüştüren ve yaptığım her şeyin daha iyi olması için hiçbir emeğini esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Nizami Duran'a

Tezimin planlanma aşamasında yöntemle ilgili önerileri ve katkıları nedeniyle Doç. Dr. Cahit Özer'e ve tezimin laboratuvar aşamasında büyük bir özveriyle çalışan Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm asistan ve laboratuvar teknisyenlerine,

Tez verilerimin toplanma aşamasında bana büyük yardımları olan, başta Dr. Atilla Karateke olmak üzere, birlikte çalıştığım diğer tüm asistan arkadaşlarıma, asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım klinik ve ameliyathanede görevli tüm hemşire ve diğer sağlık personellerine,

Son olarak tüm hayatım boyunca, başarılı olmamın en önemli sebepleri olan, iyi ve kötü zamanlarımı benimle beraber yaşayan annem, babam ve kardeşlerime, sabır ve destekleri için;

en içten sevgi,saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

Canım annem ve babama ithafen...

Dr.Neslihan BAYRAMOĞLU

Hatay-2011

ÖZET

Bayramoğlu N, Hiperemezis Gravidarumlu Gebelerde Helicobacter Pylori Pozitifliğinin Semptomlarla Olan İlişkisi, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, Hatay 2011.

Bulantı ve kusma şikayetiyle hastanemize başvurup, Hiperemezis Gravidarum tanısı alan gebelerde, Helicobacter Pylori pozitifliği ile Hiperemezis Gravidarum kliniği arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Çalışmamıza 1 Ocak 2010 ile 31 Ağustos 2010 tarihleri arasında MKÜ Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi gebe polikliniğine başvuran ve Hiperemezis Gravidarum tanısı alan, ek hastalığı bulunmayan, 20. gebelik haftasına kadar olan 90 hasta alındı. Gebelere sosyodemografik özellikler, obstetrik özellikler dışında Hiperemezis Gravidarum semptomlarının şiddetini belirlemek ve gruplandırma yapmak üzere 8 sorudan oluşan Rhode's skorlama sistemini içeren anket formu dolduruldu. Skorlama sistemindeki sorulara verdikleri cevaplar karşılığında aldıkları puanlara göre hastalar hafif, orta ve şiddetli derecede semptomatik olmak üzere üç gruba ayrıldı. Her gruptaki hastalarda Helicobacter Pylori sıklığını belirlemek ve bu durumun Hiperemezis Gravidarum semptomlarının şiddetiyle olan ilişkisini belirlemek üzere kan ve tükürük örnekleri alındı. İstatistiksel analiz için χ^2 testi ve tek yönlü varyans analiz (Anova) testi kullanıldı. $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Çalışmamıza katılan gebelerin Rhode's skorlama sistemine göre % 15,5' i (n=14) hafif, % 58,9' u (n=53) orta ve %25,6' sı (n=23) şiddetli derecede semptomatik gruba dahil oldu. Çalışma grupları arasında yaş, gravida, parite, eğitim ve sosyoekonomik durum bakımından anlamlı farklılık saptanmadı. Hafif derecede semptomatik grupta; 14 hastanın 11'inde (%78,6), orta derece semptomatik olan grupta 53 hastanın 45' inde (% 84,9) ve şiddetli derecede semptomatik olan grupta 23 hastanın 19' unda (% 82,6) Hp IgG pozitif olarak saptandı (p=0,847). Hafif ve orta derecede semptomatik olan gruplarda Hp IgM pozitif hasta saptanmazken, şiddetli derece semptomatik grupta Hp IgM pozitifliği % 26,1 olarak belirlendi (p<0,01). Gruplardaki PCR DNA pozitiflik durumu, hafif derecede semptomatik gruptaki 14 hastanın 1'inde (% 7,2), orta derecede semptomatik olan gruptaki 53 hastanın 2' sinde (%3,8) ve şiddetli gruptaki 23 hastanın 21' inde (%91,3) saptandı (p<0,01). Hafif, orta ve şiddetli grupların abortus, AST, sT4 ve idrarda keton pozitiflik oranları arasında şiddetli grup lehine anlamlı bir artış söz konusuydu.

Hiperemezis Gravidarum semptomlarının şiddeti ile Helicobacter Pylori arasında pozitif ilişkinin olduğu gözlemlendi. Hiperemezis Gravidarum semptomları ağır seyreden olgularda Helicobacter Pylori birlikteliğini kesin olarak saptamada, seçilmiş vakalarda PCR' ında tanı kullanılabilecek bir metod olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Bulantı, gebelik, kusma, helicobacter, hiperemezis

ABSTRACT

Bayramoğlu N, Helicobacter Pylori Positivity and Hyperemesis Gravidarum Clinics On Pregnant Women, Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Thesis in Obstetrics and Gynecology, Hatay 2011.

The aim of this study is to examine the relationship between Helicobacter Pylori positivity and Hyperemesis Gravidarum clinics on pregnant women who applied to our hospital due to nausea and vomiting and were diagnosed with Hyperemesis Gravidarum.

Subjects of the study comprised of 90 patients applying to MKÜ Faculty of Medicine Research and Application Hospital Obstetric Polyclinic between 1 January 2010 and 31 August 2010. All of the patients were pregnant up to the 20th week and diagnosed with Hyperemesis Gravidarum without any other diseases. The subjects completed the questionnaire including the Rhode's scoring system comprised of 8 questions in order to identify and classify the applicants' sociodemographic and obstetric attributes as well as severity of Hyperemesis Gravidarum symptoms. On the basis of the responses to the scoring system, the subjects were classified under three groups as mild, moderate and severe symptoms. Blood and salivary samples were taken to identify frequency of Helicobacter Pylori in all groups and to find out its relationship with magnitude of Hyperemesis Gravidarum symptoms. For statistical analysis, χ^2 test and one-way variance analysis (Anova) test was applied. $P < 0,05$ was taken as significant value.

Of the subjects, 15,5 % (n=14) were included in mildly symptomatic group, 58,9 % (n=53) in moderately symptomatic and 25,6 % (n=23) were included in severely symptomatic group on the basis of the Rhode's scoring system. No significant difference was found between the groups in terms of age, gravida, parity, education and socioeconomic status. Hp IgG was found positive in 11 out of 14 patients (78,6 %) in the mildly symptomatic group, 45 out of 53 in the moderately symptomatic group (84,9 %), and 19 out of 23 patients (82,6 %) in the severely symptomatic group ($p=0,847$). While no Hp IgM positive patient was found in the mildly and moderately symptomatic groups, Hp IgM positivity was found 26,1 % in the severely symptomatic group ($p < 0,01$). PCR DNA positivity was found in 1 out of 14 patients in the mildly symptomatic group (7,2 %), in 2 out of 53 patients in the moderately symptomatic group (3,8 %) and in 21 out of 23 patients in the severely symptomatic group (91,3 %) ($p < 0,01$). As for the abortus, AST, sT4 and urine ketone positivity rates among the three groups; a significant increase was seen in advantage of the severely symptomatic group.

A positive relationship was found between severity of the Hyperemesis Gravidarum symptoms and Helicobacter Pylori. For patients with heavy symptoms of Hyperemesis Gravidarum, we think that PCR method can also be used in cases selected for identifying Helicobacter Pylori association.

Keywords: Nausea, pregnancy, vomiting, helicobacter, hyperemesis

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	.v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER.....	viii
TABLolar.....	ix
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Gebelikte Görülen Bulantı –Kusmalar ve Hiperemesis Gravidarum.....	3
2.1.1.Epidemiyoloji	3
2.1.2. Patogenez.....	4
2.1.3.Hiperemesis Gravidarumda Fizyopatoloji.....	10
2.1.4.Hiperemesis Gravidarumda Teşhis ve Klinik Özellikler.....	11
2.1.5. Prognoz.....	13
2.1.6. Gebelik Bulantı-Kusmalarında ve Hiperemesis Gravidarumda Tedavi....	14
2.2. Helikobakter Pylori.....	22
2.2.1. Genel Bilgiler.....	22
2.2.2. Helikobakter Pylori Mikrobiyoloji.....	23
2.2.3. Helikobakter Pylori Epidemiyolojisi Ve Bulaşma Yolları.....	25
2.2.4. Helikobakter Pylori Patogenez.....	26
2.2.5. Helikobakter Pyloriye Karşı Gelişen Konak Cevabı.....	28
2.2.6. Helikobakter Pylori Enfeksiyonunun Klinik Sonuçları.....	29
2.2.7. Helikobakter Pyloriye Karşı Geliştiği Düşünülen Ekstarintestinal Hastalıklar.....	30
2.2.8. Helikobakter Pylori Teşhisine Yönelik Testler.....	30
2.2.9. Helikobakter Pylori Enfeksiyonunun Tedavisi.....	34
2.3. Rhode’s Skorlama Sistemi.....	38
MATERYAL VE METOD.....	40
BULGULAR.....	49
TARTIŞMA.....	57
SONUÇ.....	73
KAYNAKLAR.....	75

KISALTMALAR

- Bhcg: Beta –Human Choryonic Gonadotrophin
BMI: Vucut Kitle indexi
C3: Kompleman 3
C4: Kompleman 4
DNA: Deoksiibonükleik Asit
DHEA-S: Dihidroepiandrosteron-sülfat
E2: Estradiol
E3: Estriol
EGG: Elektrogastrogram
EKG: Elektrokardiyogram
ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay
FD: Fonksiyonel Dispepsi
FDA: Food and Drug Administration
GİS: Gastrointestinal Sistem
GTT: Gestasyonel Transient Tirotoksikoz
GH: Growth Hormon
hCG: Human Chorionic Gonadotrophin
HP: Helikobacter Pylori
HG: Hiperemezis Gravidarum
Ig: Immunoglobülin
IL: Interlökin
MgCl₂: Magnezyum Klorür
VKI: Vücut Kitle İndeksi
TSH: Tiroid Stimülan Hormon
PPI: Proton Pompa İnhibitörü
PCR: Polimeraz Chain Reaction
PBS: Phospate Buffered Saline
rRNA: Ribozomal Reoksiribonükleik Asit
sT3: Serbest Triiyodotronin
sT4: Serbest Triiyodotirozin
Tpa: Tissue Polipeppit Antijeni
TPN: Total parenteral nutrisyo

ŞEKİLLER

Şekil 2.1 : HP'nin Şematik Görüntüsü

Şekil 2.2 : HP' nin Mide Lümeninden Geçişi

Şekil 2.3 : HP Enfeksiyonuna Bağlı Olarak Gelişen Klinik Tablolar

Şekil 3.1 : Real-time PCR İle HP Örneklerinin Gösterilmesi

Şekil 3.2 : HP Pozitif ve Negatif Numune Örnekleri (Kırmızı: Pozitif, Yeşil: Negatif, Mor: Kontrol)

Şekil 4.1 : Hafif , Orta ve Şiddetli Gruplarda Ketonüri derecesi

Şekil 4.2 : Gruplara Göre AST değerleri

Şekil 4.3 : Gruplar ile sT4 Değeri Arasındaki İlişki

Şekil 4.4 : Gruplara Göre Ig G Pozitiflik Yüzdeleri

Şekil 4.5 : Gruplara Göre Ig M Pozitiflik Durumu

Şekil 4.6 : Gruplara Göre H. Pylori DNA Pozitiflik Oranları

TABLolar

Tablo 2.1: Hiperemezis Gravidarumda Ayırıcı Tanı

Tablo 2.2: Teratojenite Açısından FDA Sınıflaması

Tablo 2.3: Gebelik Bulantı-kusmasında Kullanılan Antiemetikler

Tablo 2.4: Bulantı ve Kusmada Kullanılabilen ilaçların Teratojenite Açısından FDA Sınıflaması

Tablo 2.5: Helikobacter Pylori ile Enfekte Olmada Risk Faktörleri

Tablo 2.6: HP' nin Etyolojisinde Rol Oynadığı Düşünülen Ekstraintestinal Hastalıklar

Tablo 2.7: HP Tanısında Kullanılan İnvaziv ve Non-invaziv Testlerin Sensitivite ve Spesivitesi

Tablo 2.8: HP Tanısında Kullanılan Testlerin Duyarlılık ve Özgüllüğü

Tablo 2.9: HP Eradikasyonu Amacıyla Önerilen Tedavi Rejimleri

Tablo 2.10: Rhode's Skorlama Sistemi

Tablo 4.1: Hafif, Orta ve Şiddetli Grupların Yaş, Gravida, Parite, Abortus ve Gebelik Haftaları Açısından Karşılaştırılması

Tablo 4.2: Hafif, Orta ve Şiddetli Grupların Öğrenim Durumlarının Karşılaştırılması

Tablo 4.3: Hafif, Orta ve Şiddetli Grupların Sosyoekonomik Durumunun Karşılaştırılması

Tablo 4.4: Hafif, Orta ve Şiddetli Grupların İlaç Kullanımlarının Karşılaştırılması

Tablo 4.5: Hafif, Orta ve Şiddetli Grupların Önceki Gebeliklerinde Bulantı – Kusma Durumlarının Karşılaştırılması

Tablo 4.6: Gruplara Göre AST, TSH, sT3, Bhcg Değerleri

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gebe kadınların günlük yaşamını etkileyerek yaşam kalitelerini aşağı çeken bulantı ve kusma, gebeliğin önemli bir şikayet grubunu oluşturur. Bu durum uzun yıllardır gebe kadınları etkilemektedir. MÖ 2000 yıllarına ait bir papirüste de bu durumdan bahsedilmektedir. Tıp adamlarından Hipokrat ve Soranus' un da kitaplarında gebelikteki bulantı ve kusmadan bahsedilmektedir.

Gebe kadınların % 70-80'ini etkileyen bulantı ve kusma sıklıkla “morning sickness“ olarak adlandırılmaktadır. Genellikle sabahları görülen bulantı-kusmalar büyük oranda ilk trimestir sonunda kaybolmakta, çok az bir kısmı ise ikinci trimestirde de devam etmektedir. Şiddetli bulantı – kusmalarla birlikte; kilo kaybı, idrarda keton pozitifliği, dehidratasyon, elektrolit ve metabolik bozukluklarında tabloya eklendiği duruma Hiperemesis Gravidarum denilmektedir. Gebeliklerin %0,2-3'ünde Hiperemesis Gravidarum' a (HG) rastlanıldığı bildirilmiştir(1,2,3,4,5).

Bu tablo gebelerde, parenteral hidrasyon ile anormal sıvı elektrolit ve beslenme dengesini düzeltici ilaç gerektirecek kadar şiddetli olabilmektedir. HG tanısı alan gebelerin ve ailelerinin günlük yaşamları yanı sıra, çalışıyorlarsa iş yaşamları da aksamakta, bu sağlık sorununa bağlı olarak yaşam kaliteleri de olumsuz etkilenmektedir. HG nedeni ile gebelerin, sıklıkla hastaneye yatırılarak tedavi edilmeleri gerekmektedir. Bu vakaların hastaneye yatışları genellikle birden fazla kez olmakta ve bu durum, gerek birey gerekse kurum açısından önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır. HG, gebenin sağlığını olumsuz etkilerken, intrauterin gelişme geriliği, fetal anomaliler ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğumlarına da yol açması sebebiyle aynı zamanda çocuk sağlığını da etkileyen bir risk faktörü olarak görülmektedir (3,4).

Hiperemesis gravidarum etyolojisi ve patogenezi üzerinde şimdiye kadar çeşitli görüşler öne sürülmüş, fakat hiç birisi konuya açıklık getirememişlerdir.

Metabolik ve hormonal değişiklikler, gastrointestinal sistem dismotilitesi, immünolojik faktörler, psikolojik faktörler üzerinde durulmuş, yapılan araştırmalar etyopatogenezi açıklayabilmekten uzak kalmışlardır. Son yıllarda, *Helicobacter pylori*'nin (HP) etyolojide rol olabileceği yönünde de görüşler ortaya konmuştur.

Helicobacter Pylori, spiral şeklinde mikroaerofilik, gram negatif bir bakteridir; enfeksiyonu dünyada en sık rastlanan gastrointestinal sistem hastalığıdır. Kronik antral gastrit, peptik ülser hastalığı, gastrik kanser etyopatogenezinde HP'nin rol oynadığı kesin olarak gösterilmiştir. HP ve hiperemesis gravidarum ilişkisini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Yayınların bazılarında hiperemesis gravidarumlu gebelerde HP seropozitifliğinin daha yüksek saptandığının bildirilmesine karşın, diğerlerinde ise istatikselsel bir fark bulunamamıştır. Ancak, hiperemesis gravidarumda HP seropozitifliği ile semptomların ilişkisini araştıran çalışma sayısı azdır.

Helicobacter Pylori'nin HG etyolojisindeki yerinin tam olarak belirlenebilmesi ve etki mekanizmasının açıklanması için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca gelişmekte olan ölkelerde bu konuda yapılmış çalışmaların sayısının az olması, özellikle HP sıklığının %80' ler düzeyinde olduğu düşünöldüğünde, bu ölkelerin HG etyolojisinde HP' nin rolünü irdeleyen araştırmalara özellikle gereksinimi olduğu düşünölmektedir(6).

Bu değerlendirmelerden yola çıkararak; bizler bu çalışmada Hiperemesis Gravidarumda *Helicobacter Pylori*'nin etkinliğini ortaya koymayı ve semptomların şiddetini irdeleyerek, hastalığın kliniği ile *Helicobacter Pylori* pozitifliği arasında bağlantı olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

Araştırmamızda uzun dönemde ise; HG ve HP arasında ilişki bulunursa mevcut veri tabanına katkıda sağlayarak, ileride gebelik öncesi HP taraması ve tedavisinin yapılması yolu ile HG şiddetinin azaltılmasına yönelik çalışmalar yapılmasına katkı sağlamayı amaçlamaktayız.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Gebelikte Görülen Bulantı –Kusmalar ve Hiperemezis Gravidarum

Gastrointestinal sistem gebelikten sık olarak etkilenen sistemlerdendir. Bununla ilgili en sık gözlenen semptom bulantı- kusma şeklindedir. İlk trimesterdeki gebeliklerin yaklaşık % 70-85’ inde değişik derecelerde bulantı ve kusma olmaktadır(1,2). Bu durum hafiften, hiperemezis gravidaruma kadar değişmektedir. Bu durum gebeliğin seyrini etkileyerek, anne ve fetus üzerinde olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir. Tüm gebeliklerin yaklaşık % 35’inde gebelik bulantı ve kusmasına bağlı iş gücü kaybı olmaktadır(1,2). Aynı zamanda şiddetli bulantı-kusmalar yaşam kalitesinin bozulmasına ve psikososyal problemlere neden olmaktadır.

2.1.1. Epidemiyoloji

Bulantı ve kusma gebeliklerin %70-80’inde görülür (3,4,5). 1985’lerde yapılan bir çalışmada 9000 gebe değerlendirilmiş, daha çok ilk gebelikte, genç kadınlarda, eğitim düzeyi düşük olanlarda, sigara içmeyenlerde ve obez olanlarda bulantı-kusmanın görüldüğü saptanmıştır(6,7). Çoğul gebeliklerde özellikle ilk trimesterde daha çok bulantı kusma görülmektedir(8). Başka bir çalışmada, ilk trimesterde %91 bulantı saptanırken, bu yüzdenin son trimesterde yalnızca %3 olduğu gösterilmiştir(9). Sabahları %50 oranında bulantı olurken, akşamları ise % 7 oranında görülmekte, gebelerin %30-40’ında tüm gün boyunca devam etmektedir(10). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada gebelerin %74’ünde bulantı olduğu saptanmış bunların %80’ inde şikayetlerin tüm gün boyunca sürdüğü belirlenmiştir(11). Olağan kullanımıyla ‘sabah hastalığı’ veya ‘morning sicknes’ adı verilmesine rağmen son zamanlarda yapılan başka bir çalışmada kadınların sadece %17’ sinde sabahları bulantı-kusma olduğu belirlenmiştir(1). Bu durum kendini sınırlayıcı tarzda iken, 9.gebelik haftasında semptomlar alevlenerek genellikle 14.gebelik haftasından önce son bulmaktadır(10). Fakat vakaların % 20’sinde bulantı-kusma doğuma kadar devam etmektedir(6,12). Bulantının ortalama süresi 35 gündür. Gelişmiş batı ülkelerinde ve şehirde yaşayanlarda gebelikte görülen bulantı ve kusma daha sıktır.

Afrika, Alaska ve Japonya hariç Asya toplumlarında bulantı ve kusma daha az görülmektedir(13). Bu da genetik ve sosyoekonomik faktörlerin patogeneze rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Gebelik bulantı ve kusmasının insidansı, önceki gebeliklerinde bulantı-kusma öyküsü olan kadınlarda daha sıktır (7).

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. HG için risk faktörleri; VKI 'nin artması(14), multipl gebelik(15), trofoblastik hastalıklar(9), önceki gebeliklerde HG olması(15,16) ve nulliparitedir(14). Sigara içimi ve ileri maternal yaş ile HG arasında negatif korelasyon saptanmıştır(14). HG ile gebeliğin indüklediği hipertansiyon veya preeklampsi arasında bir ilişki bulunamamıştır(15). HG gebeliğin ciddi bir komplikasyonudur ve % 0.5- 2 sıklıkta görülür. Tipik olarak 4-8. gebelik haftalarında başlar ve 14-16. gebelik haftalarına kadar sürer(17,11,18). 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 düşünülmektedir. Ayrıca etyolojide allerjen faktörler ile metabolik, nörotik ve psikosomatik bozuklukların rolü olduğu düşünülmüştür. Ancak sebep tam olarak aydınlatılamamıştır (19,20,21,18,22).

2.1.2. PATOGENEZ

1-Endokrin Teoriler

- a) hCG
- b) Tiroid Hormonları
- c) Östrojen
- d) Progesteron
- e) Sürrenal Korteks Hormonları
- f) Üst GIS dismotilitesinde etkili endokrin teoriler

2- Psikosomatik-Nörotik Teoriler

3- Alerjik-İmmünolojik Teoriler

a) Histamin

b) İmmün yanıt (kompleman sistemi/immüoglobülünler)

4- Metabolik Teoriler

5- Enfeksiyöz Teoriler

1- Endokrin Faktörler

Birçok araştırmacı bulantı ve kusma etyolojisinde hormonların etkili olduğu hipotezi ile yola çıkmışlardır. Doğum kontrol haplarını kullanırken veya yüksek hormonal seviyelerin kaydedildiği durumlarda (molar gebelik, çoğul gebelik) bulantı ve kusmanın daha sık ve ağır görülmesi bu teoriyi kuvvetlendirmiştir (21).

a) Human Korionik Gonadotropin (hCG)

Sinsityotrofoblastlarca üretilir. Glikoprotein yapıdadır. Gebeliğin ilk trimesterinde hCG kanda yüksek seviyededir. 60-80' inci günlerde en yüksek seviyede olup doruğa ulaşır (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 Hiperemezis Gravidarum insidansında artış olması ve bulantı kusmanın hCG' nin pik yaptığı 9. hafta civarında en fazla oranda görülmesi etyolojide hCG' nin en fazla üzerinde durulan endokrin faktör olmasını sağlamıştır (21-23,24,25). Fakat bu hipotezi doğrulayan yeterli veri bulunmamakla birlikte bazı gebe kadınlarda yüksek hCG seviyelerine rağmen bulantı-kusma gelişmemektedir(6). 1994-2004 yılları arasında yapılan 15 prospektif çalışmanın 11'inde hiperemezisli grupta kontrol grubuna göre yüksek hCG seviyeleri not edilmiştir(1,26). hCG'nin hiperemezise, üst gastrointestinal sistemde sekretuar aktiviteyi arttırarak sebep olduğu düşünülmektedir. Alternatif olarak hCG'nin TSH'a benzerliğinden dolayı TSH reseptörlerini uyararak hiperemezise sebep olduğu düşünülmektedir(1,14,27). Aynı zamanda hormon reseptör çeşitliliği de hCG' nin bazı vakalarda hiperemezise sebep olup diğerlerinde neden olmadığını açıklayabilir(6,28).

b) Tiroid Hormonları

Erken gebelik dönemlerinde bazı görüşler hCG'nin TSH gibi davranıp gestasyonel bulantı ve kusmaya sebep olduğunu savunmuşlardır. HG' lu gebelerin 2/3 'ünde geçici bir hipertiroidi oluşmaktadır. Tiroid hormonlarındaki yükseklik, artmış hCG konsantrasyonuna veya hCG 'ye aşırı duyarlı tiotropin reseptörlerine ya da TSH stimülasyonunu arttıran varyant hCG düzeyine bağlanmaktadır(29,30). hCG ile TSH hem yapısal hem de etkiledikleri reseptörler yönüyle benzerlik göstermektedir. Erken gebelikte tiroid bezinin fizyolojik stimülasyonu gestasyonel transient tirotoksikoz (GTT) gelişimine neden olmaktadır. Bu durum 18. gebelik haftasına kadar kendini sınırlamakta ve tedavi gerektirmemektedir(6). HG ve asemptomatik grup arasında fT4 seviyelerini karşılaştıran 15 prospektif çalışmanın 11'inde hiperemesis grubunda anlamlı derecede yüksek fT4 seviyeleri bulunmuştur(1,31). Aynı zamanda TSH seviyelerinin karşılaştırıldığı 13 çalışmanın 9'unda hiperemesis grubunda TSH seviyeleri yüksek bulunmuştur (1,26). Östrojenik etki altında tiroid stimulan globülün artarken, T4 metabolizması yavaşlar. Artmış renal iyot klirensi relatif iyot eksikliğine karşı tiroid bezini uyarır(6,32,33).

c) Östrojen

Lagiou ve arkadaşları 262 gebe üzerinde estradiol (E2), estriol (E3), progesteron ve prolaktinin etkilerini inceleyen çalışma yapmışlardır(1,34). Serum prolaktin seviyeleri ile bulantı- kusma arasında ters ilişki saptamışlardır. Serum E2 düzeyleri ile bulantı-kusma arasında ise pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Östrojen içeren oral kontraseptif kullananlarda bulantı-kusmanın görülmesi bu görüşü desteklemektedir. Serum steroid hormon seviyelerindeki artışın intestinal motiliteyi ve gastrik boşalma hızını azalttığı belirtilmiştir(1). Östrojen seviyesindeki bu yükseklik santral ve enterik nervöz sistemde nöron ve nöropeptidlerin fonksiyonlarını etkilemektedir. Östrojen nitrik asit sentetazı stimüle eder, daha fazla nitrik asit üretilir. Düz kaslarda relaksasyon olur. Bu durum gastrointestinal düz kas kontraksiyonunu etkileyebilir ve hiperemize katkıda bulunabilir.

Son yıllarda bir teori de, yüksek östrojen seviyelerinin olfaktor siniri daha duyarlı hale getirdiği yönündedir (21,23,35). Dupue ve arkadaşları HG 'lu olgularda östrojen seviyesinin arttığını göstermişlerdir (14).

d) Progesteron

Erken gebelik döneminde progesteronun ana kaynağı korpus luteumdur. Samsioe ve arkadaşlarının çalışmasında korpus luteum büyüklüğünün progesteron seviyesi ve bulantı-kusma semptomları ile korele olduğu bulunmuştur. Gill ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada yüksek progesteron seviyesinin motilin adlı hormonu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Motilinin inhibisyonu gastrik boşalma zamanını kısaltarak semptomlara neden olabilir. Progesteron düz kas kontraksiyonunu azaltarak mide motilitesini ve dolayısıyla mide boşalmasını olumsuz yönde etkileyebilir (21,36,37). Ayrıca progesterona bağlı gastrik disritmiler de (taşigastri, bradigastri) hipemezis oluşmasında etkili olabilir(38). Hiperemezisli hastalarda düşük ve yüksek progesteron seviyeleri rapor edilmiştir(39,40). Bu durum annenin immün sisteminde gebeliğe bağlı değişikliklere bağlıdır. 22 hiperemezis hastası, 22 normal gebeyi içeren 44 hastalık prospektif bir çalışmada hiperemezis grubunda progesteron seviyelerinde önemli bir artış tespit edilmiştir(6). Fakat bazı diğer çalışmalarda serum progesteron seviyeleri ile hiperemezis arasında ilişki gösterilmemiştir(24,34).

e) Sürrenal Korteks Hormonları

Hiperemezis gravidarumdaki semptomların sürrenal yetmezliği ile paralellik gösterdiği bazı araştırmacılarca bildirilmiştir. Her iki hastalıkta da karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki bozukluklar ve bunun sonucu ortaya çıkan klinik semptomlar birbirine çok benzemektedir. Tedavide sürrenal ekstreleri, kortizon kullanılmıştır(41).

f) Üst Gastrointestinal Sistem (GİS) Dismotilitesinde Etkili Endokrin Teoriler

Gastrik peristaltik kasılmalar midenin fundusu ile korpusu arasında yer alan gastrik pacemaker 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 üç kez dairesel ve doğrusal yönde yayılarak, normal mide peristaltizm sıklığını oluştururlar. Normal mide peristaltizminin bozulduğu durumlar bulantıya yol açmaktadırlar. Koch ve arkadaşları farklı şiddetlerde bulantı- kusması olan gebelerde elektrogastogram (EGG) ile gastrik miyoelektrik ritmi ölçmüşler ve hasta grupta gastrik disritmi oranını istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulmuşlardır. Östrojen progesteron kombinasyonu alan kadınlarla, almayanlar arasında da EGG' de benzer gastrik disritmi farklılıkları saptanmıştır (42).

g) Diğer Endokrin Teoriler

Vasopressin, testosteron, serum lipitleri, lipoproteinleri, tissue polipeptid antijeni (tpa), serum safra asitleri, gama glutamil transferaz, büyüme hormonu (GH), prolaktin, kortizol, serum bakır ve civa, dihidroepiandrostenedionsülfat (DHEAS-S), seratonin, schwangerschaftsprotein ve maternal serum prostoglandin E2 ile ilgili araştırmalar ve teoriler mevcuttur (21,22).

Kemoterapi bağımlı bulantı ve kusmalarla, seratoninin ilişkisi birkaç yıl önce gösterilmiştir(6,43,44). Bu hormonun da HG da etkili olabileceği gösterilmiş ancak çalışmalar arasında tutarsızlık oluşmuştur. Total 33 kadını içeren prospektif bir çalışmada (13 hiperemesis hastası, 10 sağlıklı gebe ve 10 gebe olmayan kadın) seratonin seviyeleri karşılaştırılmıştır. Üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır(6,45).

2- PSİKOSOMATİK - NÖROTİK TEORİLER

Heyecanlı ve psikostabil kadınlarda HG semptomları daha belirgindir. Wolkind ve arkadaşlarının çalışmalarında sosyal ve psikolojik açıdan gebeler incelenmiş ve sonuç olarak istenen gebelik olsun olmasın, HG'un eşleri tarafından ilgi göremeyen gebelerde daha fazla olduğu saptanmıştır.

Uddenberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise depresyon parametreleri çok olan gebelerde daha sık bulantı ve kusmaya rastlanmıştır (21, 46-49). Bulantı- kusması olan gebelerin semptomlarının stres, gebelik hakkında yetersiz bilgi, çevreleri ve doktorları ile kötü kooperasyon içinde olmaları gibi faktörlerle ilişkili olduğu belirtilmiştir(46).

3- ALLERJİK İMMÜNOLOJİK TEORİLER

a) Histamin

Hiperemesis gravidarumda kandaki histamin miktarının fazla olduğu ortaya çıkarılmıştır. Tedavide antihistaminiklerin başarılı olması bu teoriyi desteklemiştir. Bazı teorilere göre de korpus luteum sekresyonlarına karşı trofoblastik doku tarafından düzenlenen alerjik bir cevap olarak kusma gelişir(21,23,50).

b) İmmün Yanıt (Kompleman Sistemi / İmmüoglobülinler)

Leylak ve arkadaşları HG ‘ lu gebelerde immüoglobülinlerin, C3, C4 ve lenfosit seviyelerinin sağlıklı gebelere göre daha yüksek seviyelerde olduğunu göstermişlerdir (51).

4- METABOLİK TEORİLER

Vitamin B6 eksikliği sonucu gebelikte bulantı- kusma şikayetleri oluşmaktadır. Tedavide piridoksin kullanımı ile semptomların gerilemesi etyolojide B6 vitamin eksikliğinin de olduğunu desteklemektedir(17). Jarnfelt-Samsoie ve arkadaşları düşük karaciğer kapasiteli kadınlarda seks steroid metabolizmasının azalması sonucu semptomların daha ağır görüldüğünü belirtmişlerdir(21,51,52,53,54,55). Gebelikte artmış hormonal yüke, karaciğer adaptasyonunda yavaşlama olmasının hiperemesis gravidarum patogeneğinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. KC, steroid hormon inaktivasyonunun yapıldığı en önemli organdır. Mortali ve arkadaşları, Adams ve arkadaşları hospitalize olgularda % 15-25 oranında serum transaminaz değerlerinde artış olduğunu göstermişlerdir(56,57).

Yapılan bir çalışmada ise hiperemezisli olguların yarısından fazlasında transaminaz düzeylerinin arttığı gösterilmiştir(58). Transaminazlar seyrek olarak normal limitlerin yaklaşık 4 kat üstüne çıkmaktadırlar. Ancak tüm olgularda KC enzimlerinde yükseklik görülmemektedir.

5- ENFEKSİYÖZ NEDENLER

Helicobacter Pylori ile kronik enfeksiyon HG'a neden olabilir(6,59-65). İlk çalışma 1998 yılında Frigo tarafından bildirilmiştir (66). Bu çalışmada HG' lu 105 hasta asemptomatik gebelerle karşılaştırılmış, hiperemezisli gebelerin serumlarındaki Hp Ig G konsantrasyonu asemptomatik gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. 20 HG hastası ve 10 gönüllü gebe kadında yapılan gastrik mukozadan HP tayininde, hasta grupta % 95 ve kontrol grubunda % 50 HP pozitifliği saptanmıştır(6).

2.1.3.HİPEREMEZİS GRAVİDARUMDA FİZYOPATOLOJİ

Şiddetli gebelik kusmalarında dehidratasyon, organizmanın yedek depolarının harcanması, elektrolit metabolizasında bozukluklar ana başlıklar halinde izlenmektedir. Kusmalarda ekstraselüler sıvı kaybı sonucu, kanda hipovolemi ve hemokonsantrasyon başlar. Hemotokrit 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 metobozlmasının 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 nedeni genel adinami, apati, patolojik EKG bulguları görülür. KC fonksiyonlarındaki bozukluğa bağlı olarak transaminazlar artar, hipoproteinemi özellikle hipoalbuminemi görülür. Bilirubin yükselmesiyle ikter izlenir. Böbrek fonksiyonlarında bozulma sonucu olarak kanda ürik asit, BUN, kreatinin yükselir (19,20,67,21,17,18,66,68).

2.1.4.HİPEREMEZİS GRAVİDARUMDA TEŞHİS VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Hiperemesis Gravidarum tipik olarak gebeliğin ilk trimesterinde ortaya çıkar. Semptomlar 4-10. haftalar arasında başlar ve 20. hafta civarında kaybolur(69). Semptomlar nadiren tüm gebelik boyunca devam eder. Semptomların şiddetli olması sebebiyle hastalarda genellikle dehidratasyon bulguları, ketozis, asit-baz bozuklukları görülür. Kilo kaybı (vücut ağırlığının % 5 den fazlası) olur. Pityalizm sıklıkla görülür. HG genellikle hospitalizasyonu gerektiren relapslarla seyreder. HG teşhisi konusunda multipl gebelik ve hidatiform mol ekarte edilmelidir. Özellikle gebeliğin geç döneminde dirençli bulantı-kusmalarda, ayırıcı tanı açısından dikkatli olunmalıdır. Gebeliğin erken dönemindeki inatçı bulantı-kusmalarda gastrointestinal bozukluklar, hipertiroidi, hiperparatiroidi, renal yetmezlik gibi metabolik bozukluklar göz önünde bulundurulmalıdır. Gebelikte bulantı ve kusma nedeni olabilecek durumlar şunlardır (70) (Tablo-2.1)

Tablo 2.1: Hiperemezis Gravidarumda Ayırıcı Tanı

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARI
Gastroenterit
Biliyer sistem hastalıkları
Hepatit
İntestinal tıkanıklık
Peptik ülser (H. Pylori)
Pankreatit
Apandisit
GENİTOÜRİNER SİSTEM HASTALIKLARI
Pyelonefrit
Üremi
Dejenere miyom
Torsiyon
Böbrek Taşı
METABOLİK HASTALIKLAR
Diyabetik ketoasidoz
Porfiri
Addison hastalığı
Hipertiroidi
NÖROLOJİK HASTALIKLAR
Pseudo tm serebri
Vestibüler lezyonlar
Migren
SSS tm leri
İLAÇ TOKSİSİTESİ
GEBELİKLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR
Akut yağlı karaciğer
Preeklampsi

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

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

2.1.5. PROGNOZ

İlk defa 18. yüzyılda gebelikte görülen bulantı ve kusmaların ölüm sebebi olabileceği bildirilmiştir. Günümüzde HG nadir bir ölüm sebebidir. Bununla beraber, sıvı, elektrolit dengesi ve metabolik bozuklukların öneminin fark edilmediği 1940 ‘ dan önce anne ölümlerine yol açabilmekteydi.

Hiperemezis Gravidarum sonuçları tartışmalıdır. Çoğu çalışmada fetal ve maternal morbidite ve mortalite üzerinde olumsuz etkisi olmadığı bildirilmiştir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında hiperemezisli olgularda spontan abortus oranının artmadığı ve ölü doğum oranının daha düşük olduğu yönünde çalışmalar vardır (14,15,7,71,72). Prematürite sıklığı ve ortalama gebelik süresi açısından hiperemezisli olgularla normal gebeler arasında bir farklılık görülmediği bildirilmiştir(14,7). Başka bir çalışmada 14813 gebe değerlendirilmiş, hiperemezis ile konjenital malformasyon arasında bir ilişki bulunamamıştır(15). Prospektif bir çalışmada 20. gebelik haftasına kadar 16398 gebe incelenmiş kusma ile konjenital malformasyon arasında belirgin bir ilişki saptanamamıştır(73). Ancak bunların yanında, özellikle HG’da semptomlarla gebelik sonuçları arasında negatif korelasyon saptanan çalışmalar da mevcuttur. Vaka kontrollü bir çalışmada, Zhang ve Chai 1867 hiperemezisli gebeyi çalışma grubuna almışlar, hiperemezis ile fetal gelişim geriliği, preeklampsi, düşük doğum ağırlığı arasında ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır(74).

Retrospektif başka bir çalışmada, 3068 hiperemesisli gebe incelenmiş, yine HG ile erken doğum ve düşük doğum ağırlığı arasında ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Ancak bunun perinatal surveyi etkilemediği bildirilmiştir. Konjenital malformasyon oranının hafif olarak arttığı saptanmıştır(75). Bu malformasyon kalça displazisi, inmemiş testis ve Down sendromudur. Diğer çalışmalarda da hiperemesisli anne çocuklarında SSS defektleri, deri anormallikleri saptanmıştır(14). Gross ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gebelik öncesi ağırlıklarının % 5'inden daha fazlasını kaybeden hiperemesisli gebelerin bebeklerinde düşük doğum ağırlığı ve gelişim geriliği olduğunu ortaya koymuşlardır (71).

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

2.1.6. GEBELİK BULANTI KUSMALARINDA VE HİPEREMEZİS GRAVİDARUMDA TEDAVİ

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

Gebelikte ilk trimesterdeki hafif ve orta derecelerdeki bulantı kusmalarda genellikle konservatif diyet tedavisi önerilir. Sık ve az yeme, diyetle kolay sindirilebilir karbonhidrat verilmesi ve yağ oranının azaltılması ile semptomlar azaltılabilir. Semptomları arttıran yiyeceklerden kaçınılmalıdır. İlk trimesterde çoğu gebe tarafından kullanılan demir preparatları bulantı-kusma ve epigastrik ağrıyı arttırdığından kesilmelidir. HG'da kesin bir tedavi yoktur. Tedavi kişiye özel olmalıdır. Hasta ne zaman ne yemek isterse onu yemelidir. Aralıklı olarak büyük miktarlarda yemek yerine, sık sık ve azar azar yemesi önerilmelidir(6).

Yemekler karbonhidrat bakımından zengin, yağ ve asit bakımından fakir olmalıdır (6,76). Hastalara psikolojik destek şarttır.

Konservatif önlemlere rağmen semptomları devam eden gebelerde, farmakolojik tedavi uygulanması gerekebilir. Bu durumda antiemetiklerin gebelikte kullanılması hem hekimleri hem de hastaları tedirgin etmektedir. İlaçların teratojenitesinin değerlendirilmesindeki en önemli iki durum, hayvan çalışmalarının insanlardaki teratojenite açısından kesin bir kriter olmaması, diğeri ise gebeler üzerinde ilaç çalışmalarının etik olmamasıdır. FDA tarafından, teratojenik riski belirtmek amacı ile ilaçların gebelikte kullanımı 5 kategoriye ayrılmıştır (Tablo 2.2). Klasik teratojenik aralık son menstruasyondan sonraki 31-71. günler arası veya gebeliğin ilk 10 haftası olarak tanımlanmaktadır (77,78).

Tablo 2.2: Teratojenite Açısından FDA Sınıflaması

FDA SINIFLAMASI	TANIM
Kategori A	İnsanlarda yapılan çalışmalarda fetal risk gösterilmemiştir
Kategori B	Hayvan çalışmalarında risk yok fakat insan çalışmaları yetersiz ya da hayvanlarda gösterilen hafif risk
Kategori C	Hayvan çalışmalarında risk gösterilmiş fakat insan çalışması yetersiz veya insan ya da hayvan çalışması yok
Kategori D	İnsan çalışmalarında fetal anormallikler saptanmış fakat potansiyel faydaları daha önemli olabilir
Kategori X	İnsan ve hayvanlarda fetal anormallikler sebebi ile gebelikte kontrendikedir

Hiperemezis Gravidarum' da tedavi çoğunlukla destekleyici tedavi şeklindedir. Tedavideki amaç, bulantı-kusma semptomlarını azaltmak, dehidratasyonu ve elektrolit anormalliklerini düzeltmek, hastalığa bağlı komplikasyonların gelişimi önlemektir (79,1). Hospitalizasyon ketotik olan ve yeterli hidrasyonu sağlayamayan hastalara önerilir. Fakat hastane dışı tedavi şeklinde intravenöz sıvı tedavisi ve antiemetik desteği ile evde bakım öneren merkezler de vardır(79,80,81). Hospitalize edilen vakalarda kusma episodlarının sayısı, sıvı-katı gıda tolere edip etmemesi, anne kilosu, ketonüri ve serum elektrolit takibi günlük olarak yapılmalıdır(79).

Hiperemezis Gravidarum tedavisinde esas olan intravenöz sıvılarla hipovoleminin ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesidir. Dehidratasyon düzelene dek ağızdan hiçbirşey verilmemelidir. Daha sonra tolere edebildiği kadar, az ve sık aralıklarla önce sıvı sonra katı gıdalara geçilmelidir. Yiyeceklerin içeriği karbonhidrat ağırlıklı olmalı, yağlı yiyeceklerden kaçınılmalıdır. Bazı şiddetli olgularda tiamin eksikliğine bağlı olarak Wernicke ensefalopatisi ortaya çıkabilir. Bunun için parenteral sıvılarla vitamin desteği yapılmalıdır. Bunlara rağmen semptomlar inatçı bir karakter kazanır, anne ve fetus için risk oluşturursa antiemetikler endikedir.

Tedavide uygulanan yöntemler non farmakolojik ve farmakolojik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

1. Non – farmakolojik tedavi

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

2. Farmakolojik tedavi

- a) Piridoksin (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 nispeten hafif seyirli olduğu gebelik bulantı kusmalarında başlangıçta diyet değişiklikleri, antiemetik-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.

1. Non- farmakolojik Tedavi :

a) Diyet Tedavisi: Yağlı besinler mide boşalmasını geciktirir. Sebze ve lifli gıdaların sindirimi uzun sürer. Limon ve portakal suları mide asitini artırır. Demir preparatları gastrik irritandır. Bu tip besinlerden uzak durup, başlıca protein ve karbonhidrat ağırlıklı beslenmeye hasta yönlendirilmelidir. Porsiyonlar küçük, yemek araları sık olmalıdır(1). Tuzlu kraker, fındık ve kuru tost tüketimi önerilmelidir (79,82,6,76). Eğer sıcak yemek kokusu bulantı- kusmaya sebep oluyorsa soğuk yemek tüketilmelidir(6). HG'da başka bir yaklaşımda, rehidratasyon sağlanana ve antiemetikler kesilene kadar hastayı ‘ rest ‘ denilen dinlenme periyoduna almaktır (79).

b) Zencefil (ginger) : Alternatif tedavi ajanıdır. Asya kültüründe uzun süredir bulantı-kusma tedavisinde kullanılan bitkisel bir ajandır. Ginger ve plasebo etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda, gingerin gebelik sonuçlarını olumsuz etkilemeden bulantı-kusmayı azalttığı gösterilmiştir(1,83-86,6). Son zamanlarda yapılan bir çalışma, gingerin bulantı-kusmayı düzeltmede B6 vitamini gibi etkinlik gösterdiğini göstermiştir(87). Günlük 1 gr (4x 250 mg) önerilmektedir. Fetotoksik etkisi tespit edilmemiştir (88,6,65,89-93).

c) Akupunktur: Akupunktur alternatif tedavidir(6). Kohden ve arkadaşları ile Rosen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir(94-95).

d) Psikoterapi: Anksiyete, depresyon, uyku bozuklukları HG'a eşlik edebilir. Trisiklik antidepresanlar, serotonin geri alım inhibitörleri gebeliğin ilk trimesterinde rölatif olarak kontrendikedir. Benzodiazepinlerin de ilk iki trimester boyunca teratojenik riskleri mevcuttur. Medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda psikoterapi uygulanabilir.

2. Farmakolojik Tedavi :

a) Piridoksin (vitamin B6) ve Doxylamine: Vitamin B6 tek ajan olarak kullanılabilirdiği gibi Doxylamine ile kombine preparatları da mevcuttur. Araştırmalara göre günde 3 kere 25 mg'lık tabletler halinde alınan Pridoxine'nin gebelik bulantı kusmalarını anlamlı olarak azalttığı tespit edilmiştir(96,6,97). Antimetiklerle en çok kombine edilen ajan pyridoxine'dir. Günlük tedavi dozu 10-50 mg, 3x1 olarak başlanır (96). Yan etki gözlenmeden günlük doz 200 mg'a kadar arttırılabilir (6,97,89). Yapılan iki çalışmada, piridoxinin HG'da bulantı üzerine etkili olduğu ancak kusma üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir(1,2). Bu durum yüksek ihtimalle doz bağımlıdır. Daha yüksek dozlar her iki semptom üzerine de etkili olacaktır(1). Bendectin (debendox), doxilamin ve pyridoxin kombinasyonu olan ve bulantı-kusma üzerine çok etkili olan bir ajandır. Ancak teratojenitesinin belli olmaması nedeniyle 1983' de marketlerden kaldırılmıştır. Günümüzde Kanada'da doxilamin / piridoksin kombinasyonu ilaç olarak Diclectin kullanılmaktadır(10 mg doxilamin,10 mg pyridoxine) (79,98,99,1). Gerektiği durumlarda Diclectin standart dozu olan 4 tb/ gün'den fazla da kullanılabilir (1,100).

b) Antiemetikler: Destekleyici tedaviye yanıt vermeyen olgularda antiemetiklerin yeri vardır(1). Post talidomid skarından sonra antiemetiklerin kullanımına isteksizlik oluşmuştur. Bir çalışmada kadınların % 75'inden fazlası antiemetik kullanımının teratojeniteyi arttırdığına inanmış ve buna bağlı olarak gebeliğin sonlandırılmasına artmış meyil göstermişlerdir(100). Sistematik bir çalışma antiemetiklerin, bulantı-kusma sıklığını azaltmada plaseboya üstün olduğunu göstermiştir(1,2).

Gebelikte bulantı-kusma için Bendectin/ diclectin (doksilamin, piridoksin), antihistaminikler (H1 reseptör antagonistleri) ve fenotiazin' in güvenlik ve etkinliği için geniş kapsamlı veriler mevcuttur(1,7-32,7-33,7-36).

Antiemetiklerin (antihistaminikler, dopamin modulatorleri ve ondansetron) kullanımıyla ilgili bir İsveç çalışmasında, düşük doğum ağırlığı, prematürite, SGA ve konjenital malformasyon oranlarında azalma olduğu gösterilmiştir(7,101). Çoğu çalışmada klorpromazin ve proklorperazin değerlendirilmiştir. Bir çalışmada, 141 bulantı kusması olan ve 17 hiperemesisli gebede klorpromazin kullanılmış, gebelik bulantı kusmalarında 1-2 gün içinde % 83, hiperemesisli grupta ise % 76 oranında semptomlarda düzelme olmuştur (102). Plasebo kontrollü başka bir çalışmada ise, proklorperazin verilen hastalarda semptomlardaki düzelme % 69 olurken, plasebo grubunda ise % 40 olarak belirlenmiştir(102). Gebelikte fenotiazinlerin kullanımında teratojenite açısından çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur. Fenotiazinler plasentayı geçer ve fetal neonatal dokularda erişkinlere göre daha yavaş elimine edilir. Bunun için potansiyel toksisite riski vardır. Gebeliği sırasında fenotiazin kullanan 50282 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada konjenital malformasyon oranı normal popülasyondan farklı bulunmamıştır (103). Yine geniş kapsamlı başka bir çalışmada gebeliğinde ilk 84 gününde fenotiazin kullanan 1952 olgu ilaç kullanmayanlarla karşılaştırılmış, konjenital malformasyon açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır(104). Fransada yapılan bir çalışmada ise malformasyon bulunan infantlar ile fenotiazin kullanımı arasında ilişki belirlendiği bildirilmiştir(106). Genel görüş, bu grup ilaçların teratojenik olmadığı yönündedir. Bulantı-kusma tedavisinde kullanılan antiemetikler Tablo 2.3'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3: Gebelik Bulantı-Kusmasında Kullanılan Antiemetikler

Antiemetik sınıfı	İlaç
H1 reseptör antagonistleri (antihistaminikler)	Meclizine, cyclizine, promethazine
Fenotiazinler	Prochlorperazine, chlorpromazine
Dopamin antagonistleri	Metoclopramide
5-HT ₃ (serotonin) antagonistleri	Ondansetron

c) Antihistaminikler ve antikolinergikler: Diphenhydramin, meclizine, dimenhydrinane'nin kullanıldığı çalışmalarda plaseboya üstünlükleri gösterilmiştir. (102). Gebe kadınlarda antihistaminiklerin kullanımıyla ilgili 2000-2004 yılları arasında yapılam geniş kapsamlı bir çalışmada % 100 güvenilir olduğu belirtilmiştir (79,106).

d) Motilite İlaçları: Metoclopramide alt özofagus sfinkter basıncını artırır. HG tedavisinde etkili olduğu saptanmıştır(107). Gebelikte kullanımıyla ilgili hayvan ve insanlar üzerinde herhangi bir etki saptanmamıştır(108).

e) Kortikosteroidler: Steroidler standart tedaviye dirençli olgularda alternatif olarak oral ve parenteral yolla kullanılabilir. HG' lu hastaların iyileşme sürecini hızlandırdığı ve aynı nedenlerle tekrar hastaneye yatırılma sayısını azalttığı gösterilmiştir(109,110). İki haftalık kısa süreli metilprednizolon tedavisinin prometazine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir(22). Kortikosteroidlerin beyin sapındaki kemoreseptör trigger zonu etkiledikleri düşünülmektedir. Bulantı ve kusma tedavisinde kullanılan ilaçların teratojenite sınıflaması tablo 2.4'de verilmiştir.

Tablo 2.4: Bulantı-Kusma Tedavisinde Kullanılabilecek İlaçların Gurupları

Farmakolojik İsim	FDA Sınıfı
Pyridoxine	A
Doxylamine	B
Cyclizine	B
Meclizine	B
Dimenhydrinate	B
Diphenhydramine	B
Metoclopramide	B
Scopolamine	C
Promethazine	C
Trimethobenzamine	C
Droperidol	C
Ondansetron	C
Kortikosteroidler	C

f) İntrevenöz 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 iv hidrasyondan sonra iyileşme tarif eder. Kullanılan sıvılar ringer laktat, salin olabilir. Genellikle başlangıçta saatte 200-300 ml verilip 2 litre ile hidrasyon sağlandıktan sonra, hastanın idrar çıkışına göre sıvı verilmelidir. Wernicke ensafalopatisini önlemek için dekstrozlu sıvılar verilmeden önce normal serum fizyolojik (SF) (% 0,9 sodyum klorür; 150 mmol/ L Na) veya Hartman solüsyonu (% 0,6 sodyum klorür; 131 mmol/L Na), ringer laktat gibi elektrolit içeren mayilerle başlanmalıdır. Gerekli ise potasyum klorür eklenebilir. Hızlı şekilde sodyumu yükseltmek santral pontin myelinozis gelişimine neden olabilir. Dekstrozlu sıvı tedavisi öncesi 100 mg iv B1 vitamini (tiamin) uygulanmalıdır(70). HG olgularında yataklı tedavi, sıvı-elektrolit replasmanı seçenekleri ön plandadır. Tedavi sırasında günlük kilo, aldığı-çıkarıldığı ve elektrolit takibi yapılmalıdır (21).

g) Enteral ve Parenteral beslenme: Diğer 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. Parenteral beslenmede aminoasitler, glukoz, yağ emulsiyonları, vitamin ve elektrolitler bulunmalıdır. Gerekliyse potasyum desteği yapılmalıdır. Parenteral nutrisyon ise tedavinin son basamaklarındandır. TPN komplikasyonlarının ciddiliğinden dolayı tercih edilmemelidir(111).

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

2.2. HELICOBACTER PYLORİ

2.2.1. Genel Bilgiler

Son yıllarda Helicobacter pylori enfeksiyonu ile HG arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Gebeliğin hormonal değişiklikleri mide pH'sını yükselterek subklinik olan Helicobacter Pylori (HP) enfeksiyonunun tekrar semptom vermesine neden olabilir(66).

Helikobacter Pylori Giriş

Helicobacter Pylori gastrik mukus tabakası altında, epitelle mukus arasında yaşayan, kendine özgü kemotaktik özellikleri olan, flagellalı, spiral görünümünde, mikroaerofilik, gram - negatif bir bakteridir (112).

Helicobacter Pylori' nin gastrik kolonizasyonuna bağlı olarak gelişen gastrit tablosu, dünyada en sık karşılaşılan kronik enfeksiyondur ve insanların % 50'sinde bu kronik enfeksiyon bulunmaktadır(113). Bakteri ile enfekte olanların çoğu asemptomatiktir. HP gastritinin peptik ülser ve buna bağlı komplikasyonlar (kanama, delinme gibi), atrofik gastrit, malign dejenerasyon ve lenfoma gelişiminde etyolojik bir ajan olduğu bilinmektedir. HP, Dünya Sağlık örgütü tarafından 1. derecede karsinojenler arasında kabul edilmiştir(114-117).

Batı toplumlarında HP prevalansı düşmekte iken, gelişmekte olan ülkelerde yüksek prevalans ile sorun olmaya devam etmektedir(118). Gelişmiş ülkelerde erişkinlerin % 30-50'si HP ile infekte iken, gelişmekte olan ülkelerde ise bu oran çok daha yüksektir(119). Ülkemizde yapılan çalışmalarda duodenal ülserde HP prevalansı % 80- 90, gastrik ülserde % 60-75, gastritlerde % 40-100, mide kanserinde % 30- 90, FD'de % 40-80 arasında değişmektedir(120-122). Asit baskılayıcı eşliğinde antibiyotik tedavisi aracılığıyla HP'nin eradikasyonu ülser ve komplikasyonlarını tamamen önlemek mümkünse de tedaviye direnç önemli ve giderek artan bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Tüm dünyada HP eradikasyon tedavisine cevap oranlarının azaldığı yönünde görüş birliği mevcuttur(123).

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. 3) Metranidazol : 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 görülmesine bağlı olabilir(124).

2.2.2. HELİCOBAKTER PYLORİ MİKROBİYOLOJİ

Taksonomi

Marshall ve Warren'in bakterinin spiral benzeri görüntüleri nedeniyle "Campylobacter – benzeri bakteri" adını vermesinden sonra, 1989'da Goodwin ve arkadaşlarının yaptıkları genetik çalışmalar sonucunda, mikroaerofilik, kıvrımlı, gram negatif bir bakteri olduğundan, kimyasal ve DNA içeriği bakımından diğer campylobacterlerden farklı olduğundan, 1984'de Campylobacter pyloridis olarak adlandırıldı. 1987'de Campylobacter pylori olarak değiştirildi(119). Bahsedilen bakterinin özellikle 16s rRNA sekansları açısından tamamen yeni bir genus olarak "Helicobakter" adını almıştır (112).

Morfoloji

HP yaklaşık 0.5 mm çapında, 3-5 mm uzunluğunda, spiral (helikal) 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 2.1)



Şekil 2.1 : HP' nin Şematik Görüntüsü

Birçok 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 lipopolisakkaritlerden oluşan bir kılıfla kaplıdır (125,126,112).

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. Helicobacter Pylori oldukça zor üreyen bir mikroorganizmadır.

Besiyeri olarak Brucella agar, Mueller-Hilton, tripticase soy beyin-kalp infüzyon besiyerine % 7–20 taze kan eklenerek hazırlanan besiyerleri kullanılır. Zenginleştirme amacıyla nişasta, bovin serum albumin de kullanılabilir. Besiyerine diğer mikroorganizmaların üremesini engellemek için vankomisin, trimetoprim, kolistin, polimiksin B, nalidiksit asit eklenir. Mantar üremesini engellemek için sikloheksimid, nistatin, amfoterisin B eklenebilir. Besiyeri kontrolleri 3, 5 ve 7. günlerde yapılır(119). Penisilin, ampisilin, sefalotin, kanamisin, gentamisin, rifampin ve tetrasikline duyarlıdır. Metranidazol 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 (112).

Genetik

1997 yılında Tomb JF ve arkadaşları tarafından HP'nin genomik yapısının tamamı tanımlanmıştır(127). Bakteri tek bir sirküler kromozoma sahiptir.

2.2.3. HELICOBACTER PYLORİ EPİDEMİYOLOJİ VE BULAŞMA YOLLARI

Helicobakter Pylori görülme sıklığı büyük oranda sosyoekonomik düzeyle ilişkilidir. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde orta yaşta olan bireylerde görülme sıklığı % 80'in 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.

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(125,126,112,113). HP ile enfekte olmada risk faktörleri tablo 2.5’ de gösterilmiştir.

Tablo 2.5: Helikobacter Pylori İle Enfekte Olmada Risk Faktörleri

Farklı bir ülkede dünyaya gelmek
Sosyoekonomik 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)

2.2.4. HELİCOBACTER PYLORİ PATOGENEZ

Gastrik mukozanın bakteriyel 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 immün 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(125,126,112,113).

Kolonizasyondan sorumlu olan virülans faktörleri;

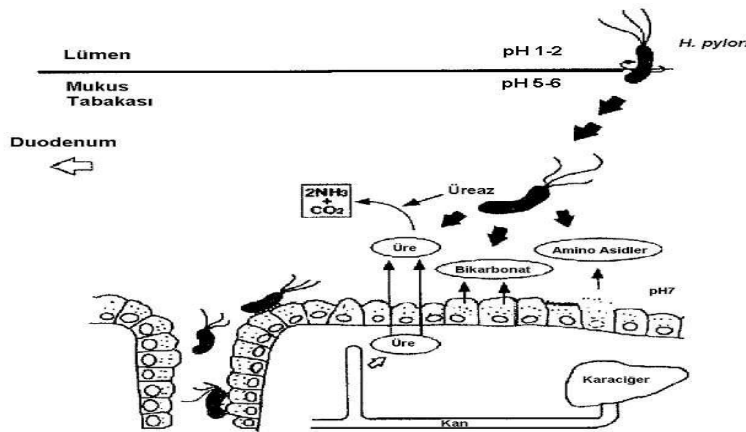
- 1- Flagelle aracılığıyla sağlanan bakteri mobilitesi
- 2- Gastrik mukus tabakası içine saklanabilme
- 3- Üreaz enzimi

Doku hasarlarından sorumlu olan virülans faktörleri

1. Lipopolisakkarit
2. Lökosit çağırıcı ve aktive edici faktörler

Helicobacter Pylori' nin Üreaz Aktivitesi

Helicobacter pylori diğer birçok bakteriden çok daha güçlü üreaz enzim sentez gücüne sahiptir. Üreaz enzimi, mukus tabakası içinde üreyi amonyak ve karbondioksite parçalayarak HP ' nin yaşayabileceği alkali bir ortam oluşturur. Üreaz enziminin aktivitesi, düşük pH seviyesinde açılarak bakteri içine üre girişini engelleyen, pH'a bağımlı bir üre kanalı tarafından düzenlenir (şekil 2.2) (127).



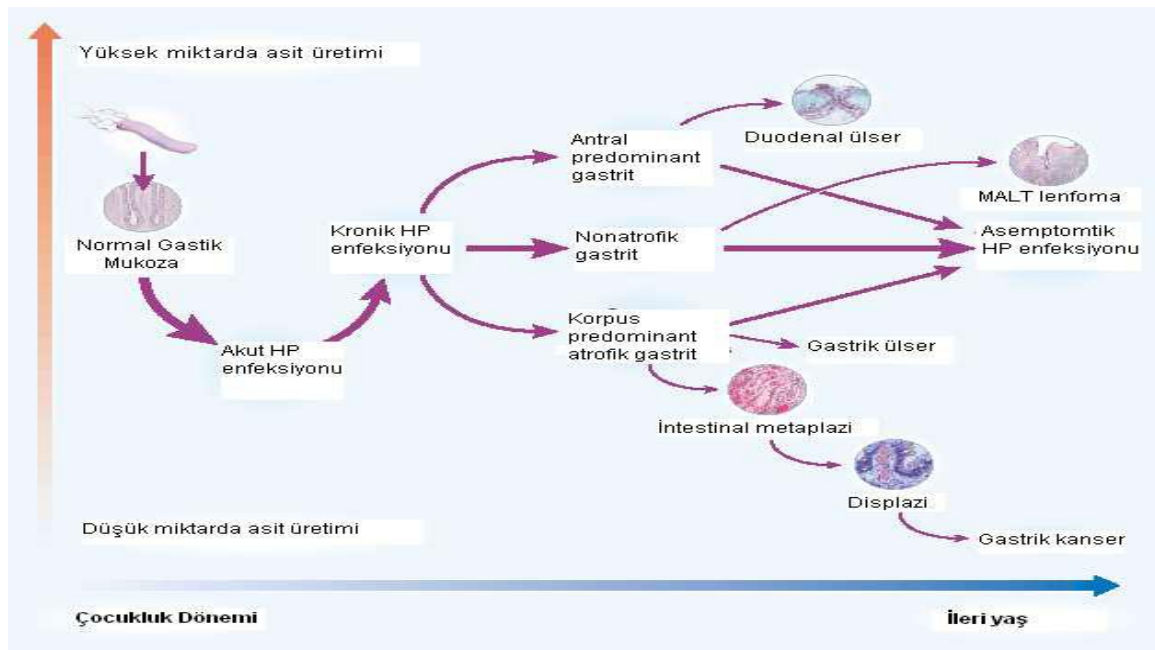
Şekil- 2.2: HP' nin Mide Lümeninden Geçışı

2.2.5. HELİCOBACTER PYLORİ' YE KARŞI GELİŞEN KONAK CEVABI

Helicobacter Pylori konakta lokal ve sistemik; hem spesifik, hem de non-spesifik yanıtın oluşmasına yol açmaktadır. Non invazif bu bakteri, lüminal yüzey enfeksiyonu 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 birlikte dir. HP vücudun non-spesifik savunma mekanizmalarını geçer ve mide mukusuna ulaşır. Sahip olduğu flagella, spiral ve enzimler sayesinde mukus yapısını bozarak mide yüzey epiteline ulaşır. Bu inflamatuvar cevap başlangıçta epitelyum hücrelerinden 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 IL-10, IL-2, IL-6, IL- 8 ve TNF α içerir. Bunların içerisinde IL-8 santral bir rol oynamaktadır. HP enfeksiyonu yukarıda bahsedilen hücresel cevapların yanı sıra 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, Ig M tipi antikor iken, sonra Ig A ve Ig G salınımı başlar. Ig G, bakteri eradike olmadığı sürece yaşam boyu varlığını sürdürür. Fakat oluşan humoral 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 humoral hem de hücresel immünolojik yanıtın başarısızlığının ifadesidir. HP ile enfekte olan bazı bireylerde gastrik parietal hücrelerde bulunan H / K ATPaz'a karşı bir otoantikor cevabı gelişir(128).

2.2.6. HELİKOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONUNUN KLİNİK SONUÇLARI

Helicobacter 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 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 adenokarinom veya gastrik lenfoma gibi farklı klinik tablolar ortaya çıkabilir (Şekil 2.3). Bu klinik tabloların ortaya çıkmasında gastritin dağılımı ve patemi 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 (125,48,112,113).



Şekil 2.3 : HP Enfeksiyonuna Bağlı Olarak Gelişen Klinik Tablolar

2.2.7. HELICOBACTER PYLORI'YE BAĞLI OLARAK GELİŞTİĞİ DÜŞÜNÜLEN EKSTRAİNTESTİNAL HASTALIKLAR

Yapılan değişik çalışmalarda birtakım ekstraintestinal hastalıklarda HP görülme sıklığının, diğer bireylere oranla daha yüksek olduğu bildirilmiş ve değişik patojenik mekanizmalar ileri sürülmüştür (Tablo 2.6). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında % 30, kronik böbrek yetmezliğinde % 25–75, Diabetes mellitusta % 70–92, hemodiyalize giren hastalarda % 41–60, karaciğer sirozunda % 20 değerleri saptanmış, fakat normal popülasyona göre farklı bulunamamıştır(120,129-131).

Tablo 2.6 : Helicobacter Pylori'nin Etyolojisinde Rol Oynadığı Düşünülen Ekstraintestinal Hastalıklar

Demir eksikliği anemisi
Koroner arter hastalığı
Serebrovasküler hastalıklar
Migren
Gebeliğe bağlı kusma
Otoimmün trombositopenik purpura
Ani çocuk ölümü
Gelişme geriliği
Acne rosacea
Kronik ürtiker

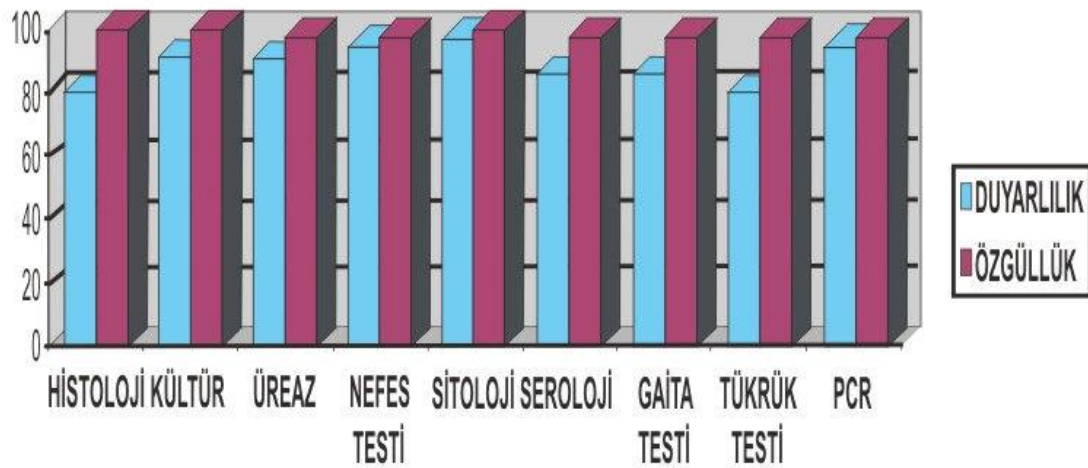
2.2.8. HELICOBACTER PYLORI TEŞHİSİNE YÖNELİK TESTLER

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) göz önünde bulundurulması gereklidir. Kullanılacak her bir testin kendine has spesivite ve sensitivitesi bulunmaktadır. Yakın zamanda ülkemizde yapılan bazı çalışmalara göre invaziv ve noninvaziv testlerin spesivitesi ve sensitivitesi Tablo 2.7 ve 2.8 'de gösterilmiştir (132,133).

Tablo 2.7: HP Tanısında Kullanılan İnvaziv ve Non-invaziv Testlerin Sensitivite ve Spesivitesi

Test	Spesivite	Sensitivite
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



Tablo 2.8: HP Tanısında Kullanılan Testlerin Duyarlılık ve Özgüllüğü

SEROLOJİK TESTLER

Helicobacter Pylori 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. HP'ye karşı oluşan antikor cevabının tespiti esasına dayanır. Özgüllüğü % 85–95, duyarlılığı % 95'tir(119). Ancak bu testin uygulamasına karar verileceği zaman testin uygulandığı toplumdaki HP prevalansı ile testin spesivite ve sensitivitesi göz önünde bulundurulmalıdır (134).

Helicobacter Pylori' 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 bakteriyet enfeksiyonlardakine benzer şekilde meydana geldiği görülmüştür. 14. günden itibaren Anti-H. Pylori IgM antikorları kanda belirmeye başlarken, 21. günden itibaren de Anti H. Pylori IgG antikorları ortaya çıkmaktadır. Anti H. Pylori IgM antikorlarının seviyesi 3. aya kadar tercihen azalarak tespit edilemeyecek seviyelere düşerken, bu süreden sonra sadece Anti HP IgG antikorları kanda tespit edilir. Anti HP IgA cevabı ise hastadan hastaya değişmekle beraber vakaların % 80'inde serumda ve vücut salgılarında tespit edilebilmektedir (135).

Helicobacter Pylori' nin Histopatolojik İncelenmesi

Helicobacter Pylori'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. Bu yöntem "altın standart" olarak tanımlanmaktadır (119).

Histolojik yöntem ile HP teşhisinin sensitivitesi % 90-95 olmasına rağmen, bu oran biyopsinin alınma bölgesine ve patoloğa bağlı olarak değişebilir(136).

Kültür

HP'nin ilk olarak saptanışında ideal olanı endoskopi yapılması, biyopsi materyalinin kültürünün yapılması ve histopatolojik incelemesidir (137). Kültür en iyi tanı yöntemlerinden biridir. Bakteri kanlı agar veya çikolatalı agarda, nemli ortamda en iyi ürer. Özgüllüğü % 100, duyarlılığı % 68 'dir. Üreme varsa tanı kesindir, ancak üreme saptanamazsa bakterinin olmadığını göstermez. Antibiyotik duyarlılık testine imkan sağlaması da avantajdır.

Üre Nefes Testi

13 C ve 14 C işaretli üre ağızdan verilir. 1 saat içindeki solunum yoluyla atılan işaretlenmiş CO₂ saptanır. HP'nin yaptığı üreazın üreyi parçalaması ve CO₂ açığa çıkmasına dayanır. Özgüllük ve duyarlılık % 70 – 80'dir.

Üreaz Testi

Biyopsi materyalinin üreli bir ortama konması, HP 'nin oluşturduğu üreazın üreyi parçalaması sonucu oluşan amonyak ve bikarbonatın ortamdaki pH 'yı yükseltmesi ve bunun renk indikatörü ile gösterilmesine dayanır. Dezavantajı, üreaz yapan başka bakterilerin de olmasıdır. Üreaz testi HP 'de 20 dk – 1 sa içinde pozitifleşirken, diğer bakterilerde 12 saat sonra olumlu sonuç alınır(138).

PCR

Hızlı sonuçlanmakta ve özel transport koşulları gerektirmemektedir. Bir avantajı da retrospektif doku örneklerinden çalışma imkanı vermesidir. Duyarlılığı %100 seviyelerine ulaşır.

2.2.9. HELİCOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONUNUN TEDAVİSİ

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 ulaşamamaktadır. Bu sorunun üstesinden gelmek için yapılan çalışmalarda birçok değişik antibiyotikler ve yardımcı ilaçlar tek tek veya değişik kombinasyonlar şeklinde denenmiştir. 1994 yılında yapılan “ The National Institutes of Health Consensus Development Conference” da HP enfeksiyonuna yönelik olarak ilk kez genelleştirilmiş bir ulusal tedavi kılavuzu önerilmiştir. Bu kılavuz 1997 yılında güncellenmiştir(138).

Helicobacter Pylori Tedavi Kılavuzunda Yer Alan Antibiyotikler

İki veya daha fazla antibiyotiğin bir arada kullanılması tedavi başarı oranını arttırırken aynı zamanda antibiyotiğe dirençli HP suşlarının ortaya çıkma riskini de azaltmaktadır. Bu tedavi rejimlerinde kullanılan başlıca antibiyotikler amoksisilin, klaritromisin, metranidazol, 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. Metranidazol’e karşı direnç gelişmiş ülkelerde % 20-30 arasında değişmekte iken, gelişmekte olan ülkelerde diğer nedenlere bağlı sık kullanılması nedeniyle çok daha yüksektir (138).

Amoksisilin

İn vitro duyarlılık testlerinde HP’ye karşı en etkin antibiyotik olarak amoksisilin görülmesine rağmen, 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 etkileri deri döküntüleri, kandidiazis ve ishaldir (138).

Klaritromisin

Makrolid grubu bir antibiyotik olan klaritromisin, asit ortamda etkinliği azalmasına rağmen hızla absorbe olur. HP'ye karşı oldukça etkili bir antibiyotiktir. Klaritromisin direnci ÷lkeden ÷lkeye değişmekle birlikte % 15 civarındadır. Doz arttırımı, metranidazolde 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 tazında karın ağrısı meydana gelir (138).

Metranidazol

Metranidazol, 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 tükruk ve gastrik sıvılara salgılanır. HP'de bulunan birçok enzim metranidazolü 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 rezistans önemli bir sorun oluşturmaktadır. Özellikle antibiyotiğin sık kullanıldığı gelişmekte olan ÷lkelerde bu oranın % 50'e kadar çıkabildiği bildirilmektedir. Ancak bu problem kullanılan dozun arttırılması ve klaritromisin ile birlikte kullanılması ile kısmen ortadan kaldırılabilmektedir. En sık gör÷len yan etkiler, ağızda metalik tat, ishal ve kusmadır. Alkol ile birlikte alındıklarında dis÷lfram benzeri etkiler oluşturabilir (138).

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 bizmut sitrat bileşigi olarak kullanılmasına karşın, ikinci basamak tedavide bir PPI ile birlikte daha yüksek dozlarda kullanılmaktadır. Önemli bir sistemik yan etkisi yoktur. Dil, diş, ve gaitada siyahlaşmaya neden olabilir (138).

Furazolidon

Nitrofuran grubu bir antibiyotik olan furazolidon, birçok bakterinin, bu arada HP' nin, hücre içi enzimleri ile etkileşime girerek geniş bir antibakteriyel etki oluşturur (138).

Helicobacter Pylori' nin Eradikasyonu Amacıyla Önerilen Tedavi Rejimleri

İlk basamak tedavisinde, bir PPI ile klaritromisin ve amoksisilinin kullanıldığı üçlü tedavi rejimi, klaritromisin ve metranidazolün birlikte kullanılmasına tercih edilmelidir. (Tablo 2.9). Bu konuda güçlü bulgular olmamasına karşın, tedavi yetersizliği nedeniyle daha sonra kullanılacak dörtlü tedavide metranidazolden daha fazla etki beklenildiğinden dolayı, ilk basamak tedavisinde bu ilaca karşı antibiyotik direnci gelişmesinden kaçınılmasının daha uygun olacağı düşüncesi hakimdir. Bu tedaviler planlanırken penisilin alerjisinin sorgulanması ve hastaların tedavi esnasında alkol kullanmasının engellenmesi tavsiye edilir.

Tablo 2.9 : HP Eradikasyonu Amacıyla Önerilen Tedavi Rejimleri

<p>İlk Basamak Tedavi</p> <p>PPI + Klaritromisin 500 mg 2 x 1 (C) + Amoksisilin 1000 mg 2 x 1 (A) veya</p> <p>Metranidazol 500 mg en az bir hafta</p>
<p>Başarılı sonuç alınmazsa</p> <p>İkinci Basamak Tedavi</p> <p>PPI 2 X 1 + Bizmut subsalisilat / subsitrat 120 mg 4 x 1 + metranidazol 500 mg 3 x 1 + tetrasiklin 500 mg 4x 1 en az bir hafta</p> <p>Eğer bizmut temin edilemiyorsa, PPI temelli üçlü tedavi kullanılmalıdır.</p> <p>Yine başarılı sonuç alınmazsa;</p> <p>Hasta ileri değerlendirme ve tedavi için uzman gastroenteroloğa yönlendirilmelidir.</p>

Anti Hp Aşları

HP enfeksiyonundan 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 (138).

2.3. RHODE'S SKORLAMA SİSTEMİ

İlk defa 1984 yılında Rhodes ve arkadaşları(139,140) tarafından kanser kemoterapisi alan hastalarda bulantı ve kusmayı derecelendirmek için kullanılan bir skorlama sistemidir. Daha sonraları, çeşitli çalışmalarda gebelik bulantı ve kusmasını derecelendirmek için de kullanılmıştır(139,141).

Bu skorlamada son 12 saatte meydana gelen semptomların şiddeti sorgulanmakta olup, daha geniş retrospektif kullanımı kısıtlıdır (142). Rhode's skorlama sisteminde hastalara son 12 saatte bulantı, kusma ve öğürme hissinin olup olmadığı ve derecesi ile ilgili sekiz soru sorulmaktadır. Bu sistemde en düşük 8 puan ile en yüksek 40 puan arasında kayıt alınmaktadır. 8 puan altı alanlar son 12 saatte bulantı kusması yok, 9-18 puan alanlar hafif, 19-32 puan alanlar orta ve 33-40 puan alanlar ağır bulantı ve kusması olanlar olarak değerlendirilir (139). Rhode's skorlama sisteminde bulunan sorular tablo 2.10'da gösterilmiştir. Bu sorulara semptomun şiddetine göre hafiften ağıra doğru artacak şekilde 1 ile 5 puan arasında puan verilmektedir.

T. Kugahara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Rhode's indexi kullanılarak kusmanın hastalarda en çok gözlenen semptom olduğu, bulantı ve öğürmenin ise daha çok tedavi gerektirmeleri açısından önem taşıdığı vurgulanmıştır(143). Yine C. Smith ve arkadaşlarının yaptığı ve akupunkturun bulantı ve kusma üzerindeki etkisini inceleyen çalışmada, semptomlardaki gerilemeyi tespit için Rhode's skorlama sistemi kullanılmıştır.

M. Jamigorm ve arkadaşlarının yaptığı, akupunktur ile B6 vitamin desteğinin, ilk trimester gebeliklerinde bulantı ve kusmayı azaltmasını inceledikleri çalışmada iki grup arasında tedavi yanıtını değerlendirirken Rhode's skorlama sistemi kullanılmıştır (144).

Karen Willetts ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ginger ve plasebonun gebeliğe bağlı bulantı kusmalardaki etkisini irdeleyen çalışmada, aynı skor sistemi kullanılmış ve gingerin yararlı bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir(145).

Tablo 2.10: Rhode's Skorlama Sistemi

<p>1.Son 12 saatte defa kustum.</p> <p>a.7 veya daha fazla b.5-6 c.3-4 d.Kusmadım</p>	<p>5. Son 12 saatte, bulantı / karnımdaki rahatsızlık yüzünden..... sıkıntı hissettim.</p> <p>a. Hiç b. Hafif c. Orta d. Şiddetli e. Çok şiddetli</p>
<p>2.Son 12 saatte, öğürme ve kusma çabasıdan dolayı.....sıkıntı hissettim.</p> <p>a. Hiç b. Hafif c. Orta d. Şiddetli e. Çok şiddetli</p>	<p>6. Son 12 saatte, her kusmamda miktarda kustum.</p> <p>a. Çok fazla (3 bardak veya daha fazla) b. Fazla (2-3 bardak) c. Orta (yarım- 2 bardak) d. Az (yarım bardak) e. Kusmadım</p>
<p>3. Son 12 saatte, kusmadan dolayı.....sıkıntı hissettim.</p> <p>a. Çok şiddetli b. Şiddetli c. Orta d. Hafif e. Hiç</p>	<p>7. Son 12 saatte, kusma veya karnımda rahatsızlık hissini..... defa hissettim.</p> <p>a. 7 veya daha fazla b. 5-6 c. 3-4 d. 1-2 e. Hiç</p>
<p>4. Son 12 saatte,..... midem bulandı veya karnımda sancı hissettim.</p> <p>a. Hiç b. 1 saat veya daha az c. 2-3 saat d. 4-6 saat e. 6' dan fazla</p>	<p>8. Son 12 saatte, hiçbirşey çıkarmadan..... defa kustum.</p> <p>a. Hiç b. 1-2 c. 3-4 d. 5-6 e. 7 veya daha fazla</p>

3. MATERYAL VE METOD

01 / 01 / 2010 – 31 / 08 / 2010 tarihleri arasında MKÜ Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum gebe polikliniğine başvuran, Hiperemesis Gravidarum tanısı alan 90 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar, oral alım zorluğu yaşayan, günde en az 3 kez kusması olan, kilo kaybı bulunan ve idrarda keton tespit edilen vakalardan oluşmaktaydı. Özgeçmişlerinde gebelikten önce tanısı konan gastriti bulunanlar, çoğul gebelikler, tiroid hastalığı olanlar, gastrointestinal hastalık hikayesi bulunanlar, ağır enfeksiyon geçirenler, trofoblastik hastalığı olanlar ve psikososyal bozukluğu olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara gerekli bilgiler verilerek yazılı izinleri alındı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya alınan gebelerin son adet tarihlerine göre ve ultrasonografik ölçümleri yapılarak gebelik haftaları tespit edildi. Anamnezde yaş, gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı, özgeçmişlerinde bulantı-kusma yapabilecek hastalığın olup olmadığı, bulantı-kusmalarının kaçınıcı gebelik haftasında başladığı, varsa önceki gebeliklerinde bulantı-kusmanın olup olmadığı, bulantı-kusma için ilaç kullanıp kullanılmadığı, eğitim düzeyleri, sosyoekonomik durumları sorgulanıp kaydedildi. Ayrıca her hastaya 8 soruluk Rhodes İndex Skorlama Anketi doldurtulup, 5 ml venöz kanları ve tükürük örnekleri alındı.

Rhodes İndex'ine göre 0-8 puan arası alanlar bulantı kusması yok, 9-18 puan alanlar hafif bulantı-kusması olanlar, 20-31 puan alanlar orta derecede bulantı-kusması olanlar ve 32-40 puan alanlar şiddetli bulantı kusması olanlar şeklinde ayrıldı. Bu şekilde semptomların derecesine göre hastalar; hafif, orta ve şiddetli grup olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Serum örneklerinde ELISA yöntemi ile H. Pylori Ig G ve Ig M antikor seviyelerine bakıldı.

Ayrıca kan örneklerinden tam kan sayımı, rutin biyokimya (Na, K, Cl, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, AST, ALT) , serbest T3, serbest T4, TSH, Bhg bakıldı. Her hastadan TİT için idrar örneği alındı. Her gebeden alınan tükürük örneklerinde ise real - time (gerçek zamanlı) PCR (polimeraze chain reaction = polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile HP varlığı eş zamanlı olarak araştırıldı. Bütün laboratuvar testleri MKÜ Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı seroloji ve moleküler mikrobiyoloji laboratuvarlarında yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen bütün gebelerden 5 ml kan örneği jelli biyokimya tüpüne alındı. Kan örnekleri 3000 rpm'de 15 dk santrifüj edilerek serumu ayrıldı. Serum örnekleri ELISA Ig G (Euroimmune, Almanya) ve ELISA Ig M (Euroimmune, Almanya) çalışması yapıncaya kadar - 20 ° C'de saklandı. Toplama işlemi bitimine kadar derin dondurucuda muhafaza edilen numuneler 37 ° C'ye ayarlanmış benmaride çözülerek ticari kit prosedürlerine uygun olarak ELISA testi çalışıldı. HP IgG ve IgM antikor varlığının araştırılması için DiaPro (Diagnostic Bioprobes Srl, Milano, Italy) marka ELISA kitleri kullanıldı.

ELISA Test Prensipli

Mikroplaklar hücre kültüründe üretilen virulan bir suştan elde edilen HP immunodominant antijenleri ile kaplanmıştır. Birinci inkübasyonda, solid faz dilue edilen örneklerle muamele edildi. Eğer örneklerde anti-HP mevcutsa antijenler tarafından yakalanarak, antijen antikor kompleksi oluştu. Hasta serum örneğinde, bu kompleks dışındaki tüm yapılar sonraki yıkama adımıyla uzaklaştırıldı. Yıkama işleminden sonra reaksiyona katılan peroksidaz enzimiyle işaretlenmiş (horse radish peroksidaz =HRP) anti human IgG ve M antikorları (anti hIgG) eklendi. Anti-human IgG ve M antikorları, yalnızca ortamda antikor-antijen kompleksi varsa bu kompleksle birleşme özelliğindedir.

Daha sonra bu enzimle işaretlenmiş Anti Hp IgG-M ve antijen antikor kompleksinin varlığını gösterebilmek amacıyla enzimin substratı yani substrat/kromojen ilavesi yapıldı.

Enzim substrat ilişkisiyle optik olarak ölçülebilen renk değişikliği meydana geldi. Bu değişimin şiddeti çalışılan örneklerdeki antikor varlığının titresine bağlı olarak değişebilmektedir. Bu renk değişikliği kantitatif bir değer olarak spektrofotometrede okunarak değerlendirildi.

Test Prosedürü

1. Örnekler 1:101 oranında sample diluent ile dilue edilerek hazırlandı (1000 µl sample diluent + 10 µl serum örneği). Kalibratörler dilue edilmeden direkt katılarak kullanıldı. Tüm solüsyonlar kullanılmadan önce vortekslenerek kullanıldı.
2. A1 ve B1 kuyucukları blank (boş) olarak seçildi.
3. Aşağıdaki tabloda görüldüğü gibi kalibratör ve serum kontrolleri 100 µl dağıtıldıktan sonra tüm kuyucuklara yine aynı miktarda (100 µl) serum örnekleri dağıtıldı.

	1	2	3	4	5	6	7
A	BLK	CAL4	HS1				
B	BLK	CAL4	HS2				
C	CAL1	CAL5	HS3				
D	CAL1	CAL5	HS4				
E	CAL2	CAL6	HS5				
F	CAL2	CAL6	HS6				
G	CAL3	CS	HS7				
H	CAL3	CS	HS8				

BLK: Blank

CS: Kontrol Serum

CAL: Kalibratör

HS: Hasta serumları

4. Sonra 37 C'de 60 dakika inkübe edildi.
5. Tüm kuyucuklar washing buffer ile yıkandı.
6. A1 ve B1 dışındaki tüm kuyucuklara 100 µl enzim konjugat eklendi.
7. Aynı şekilde 37 C'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
8. Adım 5'deki gibi yıkama işlemi tekrarlandı.

9. Tüm kuyucuklara (A1 ve B1 dahil olmak üzere) 100 µl kromojen/substrat ilave edildi.

10. Mikroplak oda ısısında (18-24 derece) 20 dakika inkübasyona bırakıldı.

İnkübasyon bitiminde tüm kuyucuklara 100 µl stop solüsyonu (H₂SO₄) konarak reaksiyon durduruldu.

11. Pozitif kalibratör, kontrol serum ve pozitif örneklerin maviden sarıya döndüğü görüldükten sonra mikroplak 450 nm dalga boyunda spektrofotometrede okunarak değerlendirildi.

Sonuçların Değerlendirilmesi:

Sonuçlar aşağıdaki formül uygulanarak elde edilen cutt-off değeri, negatif kontrol (NC) değerinin OD450 nm'deki değer ortalamasından hesaplandı.

$$\text{Cut-off} = \text{NC} + 0.250$$

Sonuçların yorumlanması: Test sonuçları örneğin OD 450 nm'deki değeri (S), cut-off değeri (Co) ya da S/Co ile yorumlandı.

S/Co	Yorum
< 1.0	Negatif
1.0 – 1.2	Ara değer (yeniden çalışıldı)
> 1.2	Pozitif

Negatif sonuç: hastanın HP'e karşı IgM antikoruna sahip olmadığını ifade eder.

Ara değer: Bu durumda 1-2 hafta sonra örnek tekrarı uygulandı.

Pozitif sonuç: HP'e karşı IgM antikoruna sahip olduğunu göstermektedir.

ELISA (Enzyme linked İmmunosorbent Assay) “sandviç tekniği” olarak da bilinir. HP spesifik antijenlerle kaplı özel yüzeylere, dilüe edilmiş serum örnekleri eklenerek serumdaki Ig G ve / veya Ig M'lerin bu antijenlere bağlanması sağlanır. Daha sonra yıkama işlemi ile antikor bağlanmış antijenler ortamdan uzaklaştırılır.

Ortama eklenen peroksidaz enzimine bağlı Anti Ig G ve / veya M proteinleri, daha önceden Hp spesifik antijenlere bağlanmış olan serum Ig G ve / veya Ig M antikorlarına bağlanarak onları açığa çıkarır. Enzim aktivitesi spektrofotometrik olarak belirlenir ve sonuçlar kalibrasyon eğrileri ile karşılaştırılarak elde edilir. Kantitatif alışma için kit içerisinde buluna standartlar kullanılır. Bu standartlarda belirli derecelerde Ig G ve Ig M seviyeleri olan serumların spektrofotometrik değerleri mevcuttur. Çalışılan hasta serumunun spektrofotometrik değerinin, bu standartlar yardımıyla oluşturulan çizelgede karşılık geldiği derece, o hastanın sahip olduğu Ig G ve / veya Ig M miktarını göreceli olarak (UR / ml) bize verir.

Hp Ig G ve / veya Ig M değerlerinin ELISA yöntemi ile çalışılmasıyla pozitif – negatif (kalitatif) sonuç alınmakla birlikte kantitatif (konsantrasyon miktarı) sonuç alınması da mümkündür. Biz bu çalışmada kalitatif değerlendirmeyi tercih ettik.

Tükrük rneklerinden H.Pylori DNA’ sının Elde Edilmesi

Gebelerden alınan tükrük örnekleri içerisinde PBS (phosphate buffered saline, fosfat tamponlu su) bulunan 2 ml’ lik eppendorf tüplere konularak DNA ekstraksiyonu yapılıncaya kadar – 20   C’ de saklandı. DNA ekstraksiyonu için ticari olarak temin edilen “ NkleoSpin Genomic DNA” kiti kullanıldı. Ekstraksiyon işlemi için tüm prosedürler üretici firma tarafından bildirilen kullanma klavuzunda belirtildiği gibi uygulandı.

Tükrük rneklerinde H. Pylori Varlığının PCR ile Belirlenmesi

Tükrük örneklerinden elde edilen DNA rneklerinde PCR, Light Cycler (Light Cycler version 2.0, Roche Diagnostic, Germany) cihazı kullanılarak yapıldı. İçerisinde zgl primerler, prob, tağ DNA polimeraz enzimi, bu enzimin çalışması için gerekli MgCl₂ başta olmak üzere diğer içerikler cihaz için optimize edilmiş, firma tarafından sağlanan “ PCR Master Mix” kiti (AnDiatec, Roche Diagnostic, Germany) reaksiyon için kullanıldı. Çalışma 20  l toplam hacimde yapıldı.

HP için hazırlanmış master miks 2'den 18 µl (forward primer, reverse primer ve Taqman Prob) ve her bir gebeye ait tükürük örneklerinden elde edilmiş olan ekstrakte edilen DNA' dan 2 µl PCR tüpüne konarak (toplam 20 µl olacak şekilde) cihaza yüklendi. Ticari firma tarafından HP için hazırlanmış program kullanılarak PCR işlemi gerçekleştirildi. Kontrol olarak HP NTCC 11637 standart suş kullanıldı. Bu standart suşun 48 saatlik kültüründe üretilmiş mikroorganizmalardan elde edilen DNA' lar (mililitresinde 10^5 kopya DNA standart alınmıştır) pozitif kontrol olarak, negatif kontrol olarak ise bidistile su kullanıldı.

Real-Time PCR Çalışması

Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

1. LightCycler cihazı (Roche)
2. LightCycler kapiller tüpleri
3. LightCycler Kapiller santrifüj
4. DNA ekstraksiyon kiti
5. Mikropipetler (0.5µl -1 ml) ve steril pipet uçları
6. Steril ependorf tüpleri
7. Thermoblok
8. Masaüstü santrifüj (13.000 g)

HP REAL TIME PCR KİTİ

AnDiaTec® HP real time PCR kiti, HP ' nin tespiti için kullanılan bir tarama aracıdır. Kronik Gastrit ve peptik ülser için major risk faktörlerinden biri midenin Gr(-) bir mikroorganizması olan HP ile kolonizasyonudur.

AnDiaTec® HP realtime PCR kiti HP 23s rRNA geni tespiti için spesifik primerler ve HP tespiti için ilave materyaller içerir. Ana prensip 2143 ve 2144. (mutasyon ve wild tip) pozisyonundaki nükleotidi erime noktası vasıtasıyla karakterize edip DNA probuna bağlanmaktadır. AnDiaTec® kit aynı zamanda 2142. pozisyonundaki sessiz mutasyonu da ortaya koyar.

Amplifikasyon

PCR yöntemi son derece duyarlı bir yöntemdir. Bu yöntemde her bir molekülün amplifikasyonu söz konusu molekülün milyonlarca kopyası üretilmektedir.

Prosedür

Amplifikasyon işlemi 3 aşamada gerçekleştirildi.

1. Örneklerin hazırlanması ve DNA ekstraksiyonu
2. Kullanıma hazır enzim mix hazırlanması
3. DNA'nın amplifikasyon ve tespiti

Örnek Hazırlama ve DNA Ekstraksiyonu:

Tükürük örnekleri steril bir eppendorf içine alındı ve üzerine 40 µl proteinaz K solüsyonu, 40 µl lizis buffer, 320 µl DNAz eklendi. Sonra 37 °C de 6 saat inkübe edildi. Ticari olarak temin edilen DNA izolasyon kiti kullanarak HP genomik DNA ekstraksiyonu yapıldı.

Tükürük örneklerinden elde edilen DNA örneklerinde PCR, Light Cyler (Light Cyler version 2.0, Roche Diagnostic, Germany) cihazı kullanılarak yapıldı. İçerisinde özgül primerler, prob, Taq DNA polimeraz enzimi, bu enzimin çalışması için gerekli MgCl₂ başta olmak üzere diğer içerikler cihaz için optimize edilmiş, firma tarafından sağlanan "PCR master mix" kiti (AnDiaTec, Roche Diagnostic, Germany), reaksiyon için kullanıldı. Çalışma 20 µl toplam hacimde yapılmıştır. Helicobacter pylori için hazırlanmış master miks'den 18 µl (forward primer, reverse primer ve TaqMan Prop) ve herbir gebeye ait tükürük örneklerinden elde edilmiş olan ekstrakte edilen DNA'dan 2 µl PCR tüpüne konarak (toplam 20 µl olacak şekilde) cihaza yüklendi. Ticari firma tarafından H. pylori için hazırlanmış program kullanılarak PCR işlemi gerçekleştirildi.

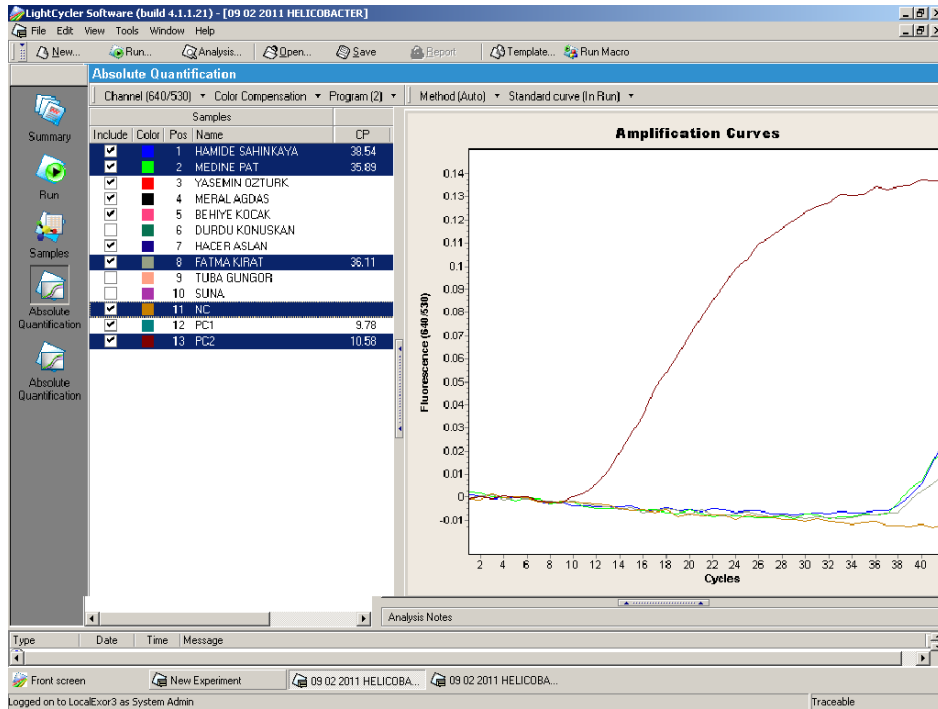
LightCyler capillerine master miksden 18µL ve 2µL hasta DNA örneği, pozitif ve negatif kontroller her bir kapillere eklendi.

Kontaminasyon olabileceği düşüncesiyle negatif kontroller ilk olarak konuldu. Master miks, hasta örneği ve kontroller konur konmaz kontaminasyon riskini ortadan kaldırmak için kapiller hemen kapatıldı ve LightCycler capiller santrifüjü ile spin atılarak amplifikasyona geçildi.

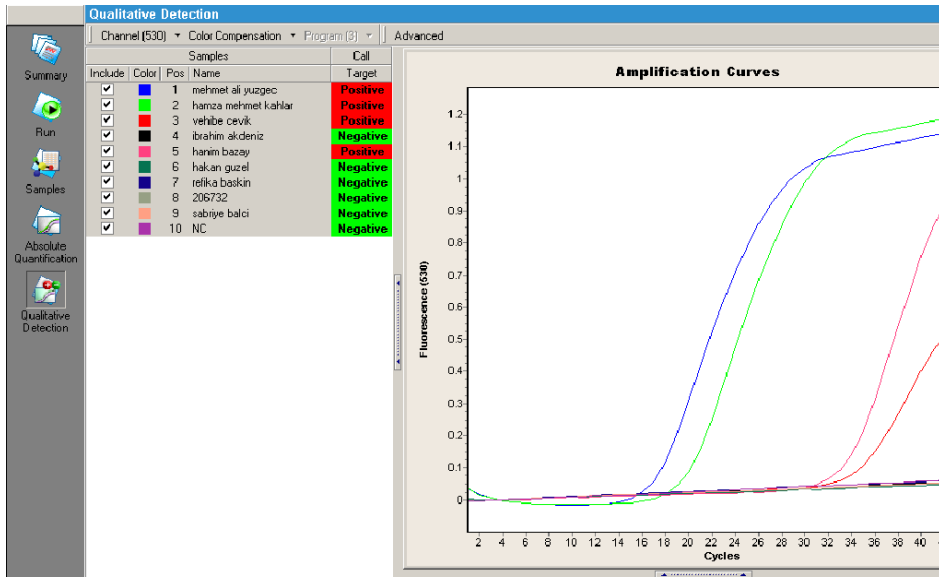
Sonuçların Değerlendirilmesi:

F2/F1 ve F3/F1 kanalında sinyal alınması *Helicobacter pylori* DNA'sının varlığını göstermiştir.

F2/F1 ve F3/F1 kanalında sinyal alınmaması *Helicobacter pylori* DNA'sına rastlanılmadığı olarak yorumlandı (Şekil 3.1,Şekil 3.2).



Şekil 3.1: Real-time PCR İle HP Örneklerinin Gösterilmesi



Şekil 3.2: HP Pozitif ve Negatif Numune Örnekleri (Kırmızı: Pozitif, Yeşil: Negatif, Mor: Kontrol)

İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen veriler Microsoft Office 2003 Exel programına girilerek yazılmıştır. İstatistiksel hesaplamalar için SPSS 13 programı kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesi; tanımlayıcı istatistiksel metodların yanı sıra grupların karşılaştırılmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında ki – kare testi kullanılmıştır (ortalama, standart sapma).

Hiperemesis gravidarumu etkileyen değişkenler One – Way ANOVA testi (Tek yönlü varyans analizi, ikiden çok bağımsız grup verilerinin değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi) ile belirlenmiştir.

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

4. BULGULAR

Bu çalışma, Rhodes İndex' indeki sorulara verdikleri cevaplar sonucunda; aldıkları puanlara göre hafif, orta ve şiddetli bulantı- kusması olan toplam 90 hasta üzerinde yapılmıştır. Bulantı kusmanın derecesine göre hastalar hafif, orta ve şiddetli semptomları olanlar olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Semptomlarının şiddetine göre yapılan puanlama sonrasında; hafif semptomatik gruba 14 (%15,5) , orta derecede semptomatik olan gruba 53 (%58,9) ve şiddetli derecede semptomatik olan gruba ise 23 (% 25,6) hasta dahil olmuştur.

Hafif , orta ve şiddetli grupların yaş ortalaması sırasıyla; $25,8 \pm 6,7$ (ort \pm SD), $27,2 \pm 6,3$ (Ort \pm SD), $26,3 \pm 5,5$ (ort \pm SD) idi ve gruplar arasında yaşları bakımından, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,702$).

Her grubun ortalama abortus sayıları; hafif semptomatik grupta $1,50 \pm 1,82$ (ort \pm SD), orta derecede semptomatik grupta $0,50 \pm 1,06$ (ort \pm SD), şiddetli derecede semptomatik olan grupta $0,34 \pm 0,57$ (ort \pm SD) idi. Abortus sayıları bakımından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0,007$).

Gruplar arasında gravida, parite, gebelik haftaları ve BMI değerleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1 : Hafif , Orta ve Şiddetli Grupların Yaş , Gravida , Parite , Abortus ve Gebelik Haftaları Açısından Karşılaştırılması

	Hafif (n:14)	Orta (n:53)	Şiddetli (n:23)	p
Yaş	$25,8 \pm 6,7$	$27,2 \pm 6,3$	$26,3 \pm 5,5$	0,702
Gravida	$3,35 \pm 2,34$	$2,45 \pm 1,56$	$2,17 \pm 1,40$	0,051
Parite	$0,85 \pm 1,02$	$0,98 \pm 1,27$	$0,82 \pm 1,23$	0,907
Abortus	$1,50 \pm 1,82$	$0,50 \pm 1,06$	$0,34 \pm 0,57$	0,007
Gebelik Haftası	$12,35 \pm 3,67$	$10,95 \pm 3,79$	$10,87 \pm 4,26$	0,454
BMI	$24,50 \pm 4,62 \text{ kg/m}^2$	$24,80 \pm 4,04 \text{ kg/m}^2$	$22,49 \pm 3,06 \text{ kg/m}^2$	0,063

Gruplarda bulantı-kusmanın başladığı haftalar sırasıyla $7,85 \pm 2,65$ (ort \pm SD), $6,26 \pm 2,45$ (ort \pm SD) ve $5,86 \pm 2,52$ (ort \pm SD) idi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p = 0,057$).

Her üç grubun eğitim düzeyi ve sosyoekonomik durumu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p = 0,154$ ve $p = 0,932$). (Tablo 4.2, Tablo 4.3)

Tablo 4.2: Hafif, Orta ve Şiddetli Grupların Öğrenim Durumlarının Karşılaştırılması

			hafif	orta	ağır	total
		Sayı	11	22	11	44
	ilkokul	Öğrenim durumu ile	25,0%	50,0%	25,0%	100,0%
		Rhode's derecesi ile	78,6%	41,5%	47,8%	48,9%
		Total	12,2%	24,4%	12,2%	48,9%
		Sayı	3	24	10	37
Öğrenim durumu	ortaöğrenim	Öğrenim durumu ile	8,1%	64,9%	27,0%	100,0%
		Rhode's derecesi ile	21,4%	45,3%	43,5%	41,1%
		Total	3,3%	26,7%	11,1%	41,1%
		Sayı	0	7	2	9
	üniversite	Öğrenim durumu ile	,0%	77,8%	22,2%	100,0%
		Rhode's derecesi ile	,0%	13,2%	8,7%	10,0%
		Total	14	53	23	90

Tablo 4.3: Hafif, Orta ve Şiddetli Grupların Sosyoekonomik Durumunun Karşılaştırılması

			hafif	orta	şiddetli	total
		Sayı	4	14	6	24
	düşük	Sosyoekonomik durum ile	16,7%	58,3%	25,0%	100,0%
		Rhode's derecesi ile	28,6%	26,4%	26,1%	26,7%
		total	4,4%	15,6%	6,7%	26,7%
		Sayı	10	36	16	62
Sosyoekonomik durum	orta	Sosyoekonomik durum ile	16,1%	58,1%	25,8%	100,0%
		Rhode's derecesi ile	71,4%	67,9%	69,6%	68,9%
		total	11,1%	40,0%	17,8%	68,9%
	yüksek	Sayı	0	3	1	4
		Sosyoekonomik durum ile	,0%	75,0%	25,0%	100,0%
		Rhode's derecesi ile	,0%	5,7%	4,3%	4,4%
		total	,0%	3,3%	1,1%	4,4%
		sayı	14	53	23	90

Hafif, orta ve şiddetli gruplarda bulantı – kusma için ilaç kullanımları ve önceki gebeliklerinde bulantı- kusma olup olmaması bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,50$ ve $p = 0,08$). (Tablo 4.4, tablo 4.5)

Tablo 4.4: Hafif, Orta ve Şiddetli Grupların İlaç Kullanımlarının Karşılaştırılması

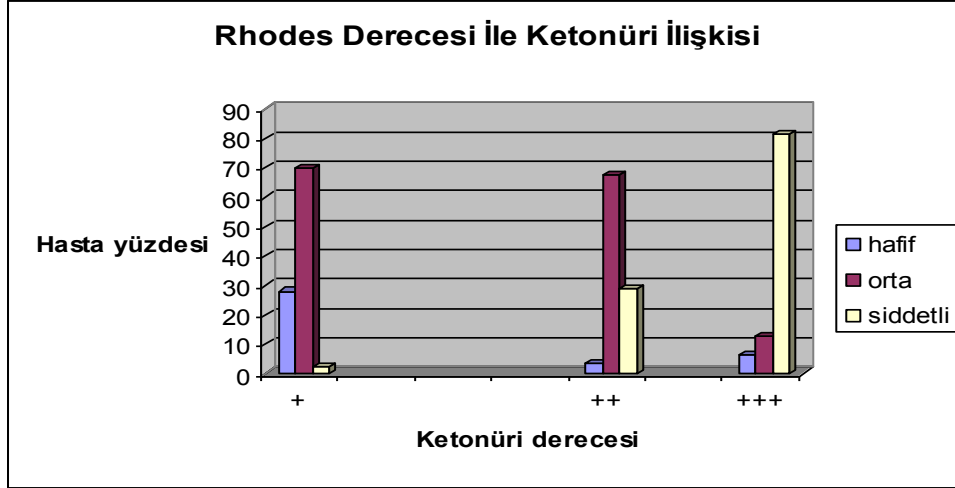
			hafif	orta	şiddetli	total
		Sayı	4	10	10	24
	Var	İlaç kullanımı ile	16,7%	41,7%	41,7%	100,0%
		Rhode's derecesi ile	28,6%	18,9%	43,5%	26,7%
		Total	4,4%	11,1%	11,1%	26,7%
İlaç kullanımı		Sayı	10	43	13	66
	yok	İlaç kullanımı ile	15,2%	65,2%	19,7%	100,0%
		Rhode's derecesi ile	71,4%	81,1%	56,5%	73,3%
		total	11,1%	47,8%	14,4%	73,3%
		sayı	14	53	23	90

Tablo 4.5: Hafif, Orta ve Şiddetli Grupların Önceki Gebeliklerinde Bulantı – Kusma Durumlarının Karşılaştırılması

			Hafif	orta	şiddetli	total
		Sayı	8	21	10	39
	var	Önceki gebelikte bulantı-kusma ile	20,5%	53,8%	25,6%	100,0%
		Rhode's derecesi ile	57,1%	39,6%	43,5%	43,3%
Önceki Gebelikte Bulantı-kusma		Total	8,9%	23,3%	11,1%	43,3%
		Sayı	6	32	13	51
	yok	Önceki gebelikte bulantı-kusma ile	11,8%	62,7%	25,5%	100,0%
		Rhode's derecesi ile	42,9%	60,4%	56,5%	56,7%
		Total	6,7%	35,6%	14,4%	56,7%
		sayı	14	53	23	90

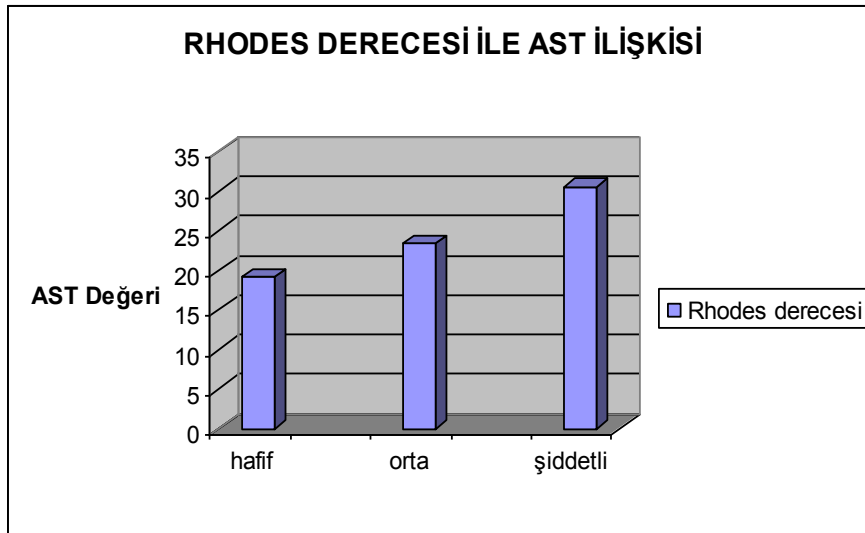
Her üç grubun ketonüri pozitiflik oranları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($p = 0,001$) (Şekil 4.1).

+ ketonüri değeri hafif grupta % 27,9, orta grupta % 69,8 ve şiddetli olan grupta % 2,3 idi. ++ ketonüri değeri hafif grupta % 3,2, orta grupta % 69, 2 ve şiddetli grupta % 29 idi. +++ ketonüri hafif grupta % 6,3, orta grupta % 12,5 ve şiddetli grupta % 81,3 idi.



Şekil 4.1: Hafif, Orta ve Şiddetli Gruplarda Ketonüri derecesi

Hafif, orta ve şiddetli bulantı- kusması olan gruplarda AST değerleri sırasıyla $19,17 \pm 7,51$ U/L, $23,39 \pm 8,41$ U/L ve $30,61 \pm 17,98$ U/L saptandı. Değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p = 0,009$) (Şekil 5).



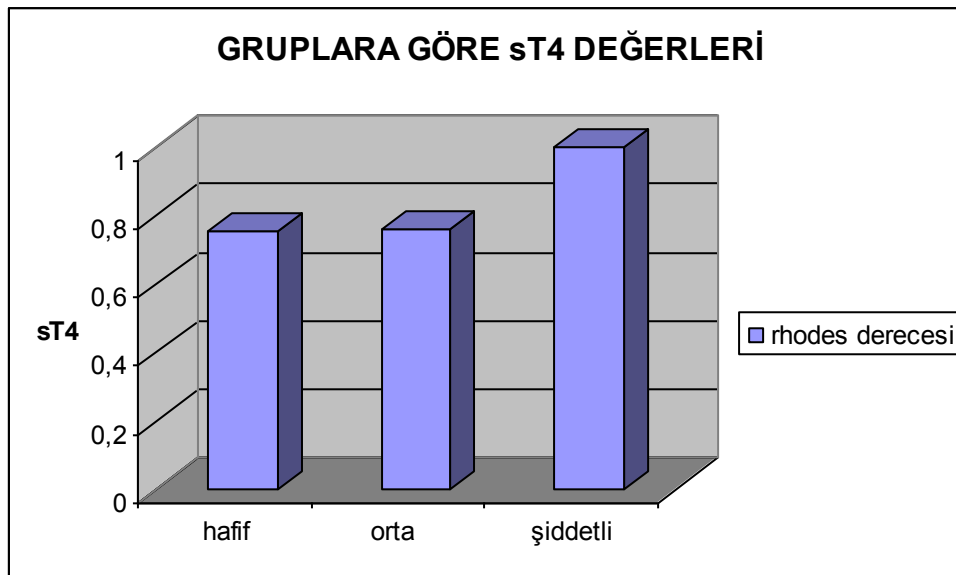
Şekil 4.2: Gruplara göre AST Değerleri

Her üç grupta ALT, TSH, sT3 ve Bhcg değerleri arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 4.6)

Tablo 4.6: Gruplara göre ALT, TSH, sT3, Bhcg Değerleri

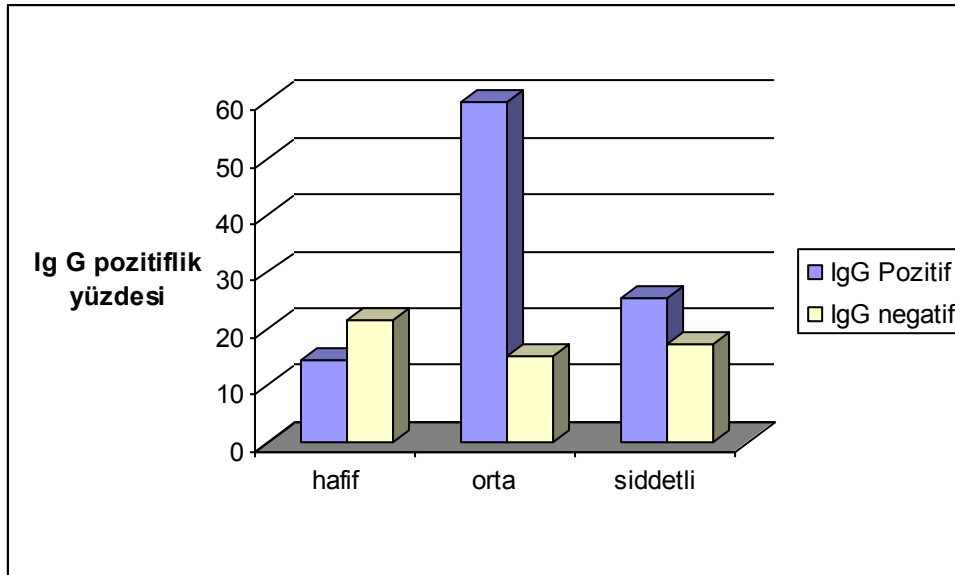
	Hafif (n = 14)	Orta (n = 53)	Şiddetli (n = 23)	p
ALT	17,35 ± 14,28 U/L	21,11 ± 13,85 U/L	26,60 ± 16,01 U/L	0,144
TSH	0,75 ± 0,59 uIU/ml	0,92 ± 0,82 uIU/ml	0,80 ± 0,75 uIU/ml	0,689
sT3	3,240 ± 0,57 uIU/ml	3,15 0 ±,56 uIU/ml	3,45 ± 0,72 uIU/ml	0,148
Bhcg	86004,07 6± 2959,52 mIU/ml	98951,281 ± 29913,0 mIU/ml	84863,83 ± 57266,64 mIU/ml	0,838

sT4 değerleri sırasıyla hafif grupta $0,75 \pm 0,11$ uIU /ml, orta grupta $0,75 \pm 0,20$ uIU / ml ve şiddetli grupta $1,00 \pm 0,35$ uIU /ml tespit edildi. Gruplar arasında sT4 değerleri bakımından istatistiksel anlamlılık mevcuttu ($p = 0,001$) (şekil 4.3).



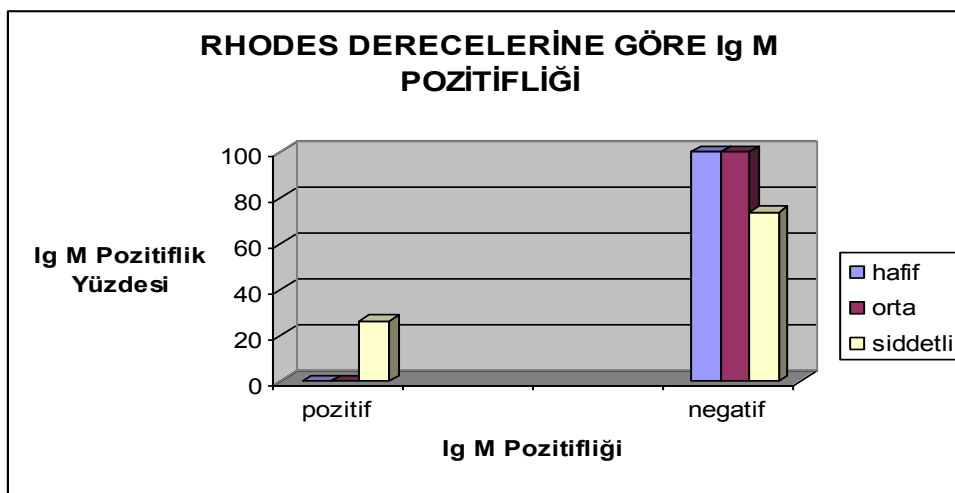
Şekil 4.3: Gruplar ile sT4 Değeri Arasındaki İlişki

Hafif grupta Ig G pozitiflik oranı % 14,7 (n = 11), orta grupta % 60 (n = 45) ve şiddetli grupta % 25,3 (n = 19) olarak tespit edildi. Bu değerlere göre gruplar arasında Ig G pozitiflik oranları bakımından istatistiksel fark yoktu. (p = 0,847) (Şekil 4.4)



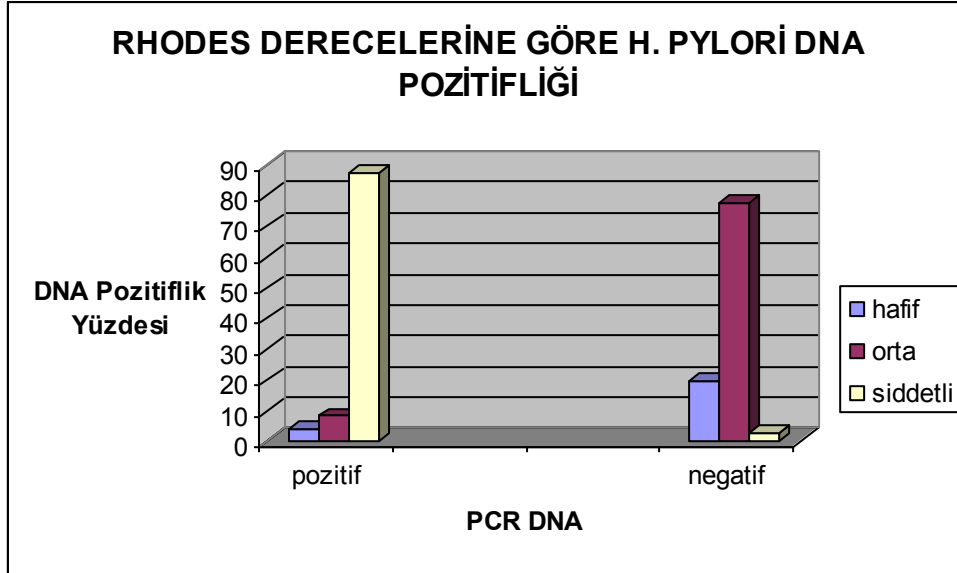
Şekil 4.4: Gruplara Göre Ig G Pozitiflik Yüzdeleri

Ig M değerleri bakımından gruplar incelendiğinde hafif ve orta grupta Ig M pozitifliği saptanmazken, şiddetli gruptaki 23 hastadan 6'sında (% 26,1) Ig M pozitif olarak saptandı. Gruplar arasında bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı. (p = 0,001) (Şekil 4.5)



Şekil 4.5 : Gruplara Göre Ig M Pozitiflik Durumu

Hafif, orta ve şiddetli gruplarda H. Pylori PCR DNA pozitiflik oranları değerlendirildiğinde, toplamda 24 hastada PCR DNA pozitif saptandı. Pozitiflik oranı hafif grupta % 4,2 (n = 1) , orta grupta % 8,3 (n = 2) ve şiddetli grupta % 87,5 (n = 21) idi. Bu değerlerle gruplar arasında istatistiksel fark mevcuttu. (p = 0,001) (Şekil 4.6)



Şekil 4.6 : Gruplara Göre H. Pylori DNA Pozitiflik Oranları

5. TARTIŞMA

Bulantı ve kusma gebe kadınların %60-70' ini etkiler. Bu sıklıkla 'sabah hastalığı' şeklindedir. Yapılan bazı çalışmalarda gebelikteki bulantı, kusma ve diğer dispeptik semptomların gebelerin % 50 - % 90'ını etkilediği belirtilmiştir(146-149). Gebe kadınlara rahatsızlık, kusmanın sabahları ya da tüm gün boyunca sürekliliği, tükrük salgısında artış ve midede yangının varlığı şeklinde soru sorulduğunda; son yıllardaki datalara göre gebelerin %83,6'sında bu semptomlardan en az birinin olduğu belirtilmiştir. Gebelerin büyük bir kısmı (%51,8) sabah rahatsızlığı ve midede yangından (%66,7) şikayetçidir(146). Hiperemesis gravidarum klinik olarak bu tabloların en şiddetli şeklidir. Bulantı ve kusmaların aşırı olması ve buna dehidratasyon, kilo kaybı, ketonüri, elektrolit dengesizliği ve metabolik değişiklikler eklenmesine hiperemesis gravidarum (HG) denilmektedir(19,20). HG gebeliğin ciddi bir komplikasyonudur ve %0,5-2 sıklıkla görülür(17). 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(11,17,18).

Hiperemesis gravidarum etyopatogenezi bugüne kadar tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Patogeneizde hormonal, immünolojik, gastrointestinal motilite bozukluğu, psikolojik faktörlerin rol olabileceği öne sürülmüş ancak bunların hiçbiri üzerinde ortak bir görüş oluşmamış ve yapılan çalışmalar kesin bir sonuca varmaktan uzak kalmıştır.

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 çalışmalar da vardır(14,21,23,35-37, 150,151). HG'lu gebelerin 2/3'ün de 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(153,154). HG'un diğer nedenleri arasında üst gastrointestinal sistem dismotilitesi, immünolojik nedenler, beslenme bozuklukları, psikolojik nedenler ve son yıllarda HP enfeksiyonu sayılmaktadır(21,46-49,50,51,154).

Son 10-15 yıldır peptik ülser hastalığı başta olmak üzere çeşitli dispeptik durumlarda HP adı verilen bakterinin etyolojide rol oynadığının gösterilmesi üzerine HG'da da bu bakterinin etken olabileceği düşünülmüştür. Son yıllarda HP ile HG ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmış ancak çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. HP prevalansı toplumdan topluma değişiklik göstermekte, prevalans gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olarak saptanmakta, artan yaşla beraber HP prevalansı da artmaktadır.

ABD ve Belçika'da çok merkezli yapılan bir çalışmada 2.trimestirdeki 229 gebede ve 118 gebe olmayan asemptomatik kontrol grubunda HP seropozitifliği sırasıyla %52,4 ve %46,6 olarak saptanmıştır(156).

Bizim çalışmamızda HP pozitifliği Hp IgG, Hp IgM ve HP real- time PCR DNA durumuna göre üç şekilde belirlenmiştir. Tükürükte PCR ile DNA çalışılması, serolojik tekniklere göre daha hızlı ve sensitiftir(157).

Çalışmamız; 01/01/2010 ile 31/08/2010 tarihleri arasında MKÜ Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Gebe Polikliniğine başvuran toplam 90 gebe üzerinde yapıldı. Çoğul gebelikler, tiroid hastalığı olanlar, gastrointestinal hastalık hikayesi olanlar, ağır enfeksiyon geçirenler, trofoblastik hastalığı olanlar ve psikososyal bozukluğu olanlar çalışmaya dahil edilmediler. Hastalarda; bulantıya eşlik eden günde en az 3 kez kusma, en az 3 kg kilo kaybı, idrarda en az +1 keton pozitifliği mevcuttu.

Çalışmamızı oluşturan hastalar 17 ile 42 yaşları arasındadır. Ortalama yaş 26,8 olarak tespit edilmiştir. Semptomların hafif olduğu grupta yaş aralığı 18-40, yaş ortalaması 25,8'dir. Semptomların orta derecede olduğu grupta yaş aralığı 17-42, yaş ortalaması 27,2'dir. Şiddetli olan grupta ise yaş aralığı 17-38, yaş ortalaması 26,3'tür. İstatistiksel olarak gruplar arasında yaş bakımından anlamlı bir farklılık yoktur (p= 0,702). HG sıklığının yaşla birlikte artış gösterdiği bilinmesine rağmen çalışmamızda semptomların şiddeti ile yaş arasında korelasyon tespit edilmemiştir.

Hafif ile orta derecede semptomatik grup arasında yaş bakımından fark izlense de, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çalışmaya alınan gebelerin gebelik haftaları 5 ile 20'inci gebelik haftaları arasındadır. Gebelik haftaları belirlenirken USG ölçümüne göre tespit edilen gebelik haftaları esas alınmıştır. Hafif semptomatik grupta gebelik haftası ortalaması 12,3, orta derecede semptomatik grupta 10,9 ve şiddetli semptomatik grupta 10,8 olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak gebelik haftaları bakımından da gruplar arasında farklılık tespit edilmemiştir ($p= 0,402$). Gruplar arasında hafiften şiddetli semptomatik gruba doğru gidikdikçe gebelik haftası küçülsede, bu fark anlamlı tespit edilmemiştir.

Her grubun ortalama abortus sayıları; $1,50 \pm 1,82$ (ort \pm SD), $0,50 \pm 1,06$ (ort \pm SD), $0,34 \pm 0,57$ (ort \pm SD) idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0,007$). Yayınlanan literatürlerde HG ile abortus sayısı arasında ilişki saptanmazken çalışmamızda, abortus sayısı arttıkça, semptomların şiddetinin arttığını tespit ettik.

Çalışmamıza katılan gebelerin ortalama BMI değeri $24,1 \text{ kg/m}^2$ olarak saptanmıştır. Her grubun BMI değerine baktığımızda hafif grupta $24,5 \text{ kg/m}^2$, orta derece semptomatik grupta $24,8 \text{ kg/m}^2$ ve şiddetli semptomatik grupta $22,4 \text{ kg/m}^2$ olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamda farklılık tespit edilmemiştir ($p= 0,063$). Gebelerin parite durumları incelendiğinde hafif grupta 0,85; orta derece semptomatik grupta 0,98 ve şiddetli grupta parite ortalaması 0,82 olarak bulunmuştur. Bu değerlerle gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p= 0,861$). Çalışmamızın aksine, Weyermann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BMI değeri ve parite arttıkça HP enfeksiyon sıklığının arttığı belirtilmiştir(158).

Her grubun eğitim durumlarına bakıldığında hafif gruptaki 14 hastadan 11'i (% 78,6) ilkokul, 3'ü (% 21,4) ortaöğrenim mezunuyken, üniversite mezunu olan yoktu. Orta derece semptomatik gruptaki 53 hastanın 22'si (% 41,5) ilkokul, 24'ü (% 45,3) ortaöğrenim ve 7'si (% 13,2) üniversite mezunuydu.

Semptomların şiddetli seyrettiği grupta ise; 23 hastanın 11'i (%47,8) ilkokul, 10'u (%43,5) ortaöğrenim ve 2'si (%8,7) üniversite mezunuydu. Tüm gruplar değerlendirildiğinde ilkokul mezunlarında bulantı ve kusma literatürü destekler şekilde daha sık görülürken, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p= 0,154$).

Grupların sosyoekonomik durumları incelendiğinde, 90 hastanın %26,7'si düşük, %68,9'u orta ve % 4,4'ü ekonomik bakımdan yüksek gruba dahil olmuştur. HG'lu gebelerde, sosyoekonomik bakımdan yüksek olan grubun oranının düşük olduğu izlenmiş, bu şekilde literatürde olduğu gibi HG'un düşük sosyoekonomik seviyede daha sık gözlemlendiği düşünülmüş ancak semptomların şiddeti ile sosyoekonomik durum bakımından anlamlı bir sonuç istatistiksel olarak belirlenememiştir ($p= 0,932$)

Helicobacter pylori 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(159). Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde orta yaşta olan bireylerde HG görülme sıklığı %80'in 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(159).

Günümüzde HP'inin hayvandan insana bulaştığına dair bir bulgu olmamasına rağmen, insan dışı primatlarda ve nadiren diğer bazı hayvanlarda 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 eliminasyonu kısmen sık karşılaşılan bir durumdur(159).

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. S. Hyakawa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HG' un Asya ve Afrika popülasyonunda, Avrupa popülasyonuna göre daha sık görüldüğü belirtilmiş; oranlar Asya ve Afrikada diğer bölgelere göre %17 daha sık görülürken, Avrupada ise %10 daha az görüldüğü belirtilmiştir (157).

Bizim çalışmamızın sonuçlarında maternal karakteristikler ile HP enfeksiyonu için artmış risk bakımından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum A.Karaer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadakine benzerdir(160). Hafif, orta ve şiddetli gruplar yaş bakımından kıyaslandığında, literatürde HG'un yaş ortalaması düşük olan grupta daha sık görüldüğü tespit edilmesine rağmen, çalışmamızda gruplar arasında yaş bakımından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p= 0,702$). Bizim çalışmamızdan farklı olarak M.Weyermann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HP sıklığının genç yaştaki (16-25 yaş, %37,8) annelerde daha fazla olduğu belirtilmiştir(146). Yine aynı çalışmada HP sıklığının düşük sosyoekonomik seviyede daha sık olduğu belirtilmiştir (146). Shirin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HP seroloji pozitifliği yaşça büyük olan gebelerde daha sık tespit edilmiştir(30,160). Karaca ve arkadaşlarının çalışmasında da düşük sosyoekonomik seviyenin HG' lu kadınlardaki HP enfeksiyonu için bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır(161). Çalışmamızda da sosyoekonomik bakımdan düşük-orta ve öğrenim bakımından ilkökul mezunu olanlarda HG sıklığı ve şiddeti daha fazla tespit edilmiş ancak bu fark hafif, orta ve şiddetli grup arasında anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,154$ ve $p = 0,932$).

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 düşük 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, her grubun kan şekeri ortalamasına baktığımızda hafif semptomatik grupta 78,4 mg/dl, orta derecede semptomatik grupta 83,7 ve şiddetli semptomatik grupta 86,9 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel anlamda farklılık tespit edilmemiştir ($p= 0,154$). Bu durum gebelerde gıda alımının azlığını ve HG'un vücutta yapmış olduğu değişiklikleri destekleyen literatür bilgisiyle çelişmektedir (19,21,67).

Çalışmamıza katılan gebelerde HG grubunun kan potasyum (K) ortalamasına baktığımızda hafif semptomatik grupta 4,09 mmol/L, orta derece semptomatik grupta 3,94 mmol/L ve şiddetli semptomatik grupta 3,90 mmol/L olarak bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir ($p= 0,559$). Bu durum gebelerde HG'un yapmış olduğu tablo ile çelişmektedir.

Çalışmamıza katılan gebelerde tiroid rahatsızlığı olan gebeler çalışma dışında tutulmuş, her grubun tiroid fonksiyon testleri (sT3, sT4, TSH) incelendiğinde hafif, orta ve şiddetli semptomatik olan gruplar arasında sT3 ve TSH bakımından anlamlı farklılık izlenmezken sT4 değeri hafif semptomatik grupta 0,75 uIU/ml, orta derece semptomatik grupta 0,75 uIU/ml ve şiddetli semptomatik grupta 1,00 uIU/ml olarak tespit edilmiştir. Bu değerlerle hafif, orta ve şiddetli grup kıyaslandığında şiddetli grupta sT4 değerinde anlamlı bir yükseklik ortaya konmuştur ($p= 0,001$). Bu durum literatürdeki birçok çalışmada, HG tablosu ile geçici hipertiroidizm arasındaki beraberliği destekler niteliktedir (18,21,22,152,153).

Çalışmaya katılan gebelerin ketonüri durumlarına baktığımızda; hafif grupta 12 hastada +1, 1 hastada +2 ve 1 hastada da +3 keton pozitifliği saptanırken, orta derecede semptomatik grupta 30 hastada +1, 21 hastada +2 ve 2 hastada +3 keton pozitifliği tespit edilmiştir. Şiddetli derecede semptomatik grupta ise 1 hastada +1, 9 hastada +2 ve 13 hastada +3 keton pozitifliği bulunmuştur. Bu değerlerle istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p< 0,001$).

S.Hayakawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bizim çalışmamızdaki bulgulardan farklı olarak, HP antikor pozitifliği ile semptomların şiddeti ve üriner

keton titreleri arasında korelasyon bulunmamıştır (157). Ancak bizim çalışmamızda hafiften şiddetliye doğru gidildikçe idrarda keton pozitifliği artmış ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Hafif, orta ve şiddetli bulantı- kusması olan gruplarda AST değerleri sırasıyla $19,17 \pm 7,51$ U/L, $23,39 \pm 8,41$ U/L ve $30,61 \pm 17,98$ U/L saptandı. Değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p = 0,009$).

Son yıllarda HP enfeksiyonu ile HG arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir (64,66,162). HP gastrik mukus tabakası altında yaşayan flagellalı, mikroaerofilik, spiral şekilli, gram-negatif bir bakteridir. HP yaşaması için alkali bir ortam olmalıdır. HP gastro özofageal reflü, akut gastrit, dispepsi etyolojisinde yer almaktadır (126,163). Gebelerde hücre içi ve hücre dışı sıvı değişimi gastrointestinal sistemde asiditede azalmaya yol açmaktadır. Buna ek olarak gebelikteki steroid hormon artışı, gastrointestinal sistemde, sfinkter tonusunda azalmaya ve pH artışına neden olmaktadır. Tüm bu değişiklikler latent olan HP enfeksiyonunu alevlendirerek akut gastrit tablosuna yol açar ve gebeliğin ciddi komplikasyonlarından HG tablosu ile sonuçlanabilir (64,162). Prospektif randomize olarak yürüttüğümüz bu çalışmada HG' lu gebelerde serolojik olarak anti Hp IgG ve Hp IgM bakıldı. Serolojik testleri; kolay kullanımı, non invazif, hızlı ve yüksek güvenilirlik nedeniyle gebelerde tercih ettik. Gastroskopik biopsi ile HP tanısı altın standart olmasına rağmen invazif bir yöntem olduğundan gebelerde kullanılmasını etik açıdan düşündürücü bulduk(64,66).

Midede HP enfeksiyonunun varlığı gebelerde dispeptik şikayetlerinin oluşmasını uyarabildiği gibi gebelik bulantı kusmaları da subklinik bir HP enfeksiyonunun belirgin hale gelmesinin nedeni olabilir(64,162). 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(64,66,162).

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.

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, lenfositlerin hakim olduğu ve hayat 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. 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 sonucu olarak gastrik karsinoma ve lenfositik kökenli MALT (mucosa associated gastrik lymphoma) gelişir(125,126,112,113).

Hiperemesis gravidarum ile HP ilişkisini araştıran ilk çalışma 1998 yılında Frigo ve ark. tarafından bildirilmiştir. 105 hiperemesisli gebe çalışmaya alınmış ve serumda Hp IgG konsantrasyonu ölçülüp asemptomatik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiperemesisli olanlarda istatistiksel olarak daha yüksek HP seropozitifliği saptanmıştır (66). Bunun sonucunda Hp'nin hiperemesis gravidarum patogenezinde rol oynayabileceği, öne sürülmüştür. Gebeliğin erken dönemlerindeki hormonal değişikliğin intravasküler ve ekstrasvasküler aralıktaki sıvıların yer değiştirmesine yol açtığı, bunun sonucunda oluşan pH değişikliğinin HP enfeksiyonuna zemin hazırladığı görüşü ortaya konmuştur. Hiperemesis gravidarumdaki semptomların intravenöz sıvı, yatak istirahati, vitamin B ve metaklopramid ile gerilememesi de HP enfeksiyonunun varlığı ile açıklanmaya çalışılmıştır.

Kısa bir süre sonra ülkemizde Koçak ve arkadaşları tarafından hiperemesis gravidarumlu 95 gebe ve 116 asemptomatik kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada HP seropozitifliği hiperemesisli gebelerde %91,5 olarak saptanmış kontrol grubunda ise bu oran %44,8 olarak bulunmuştur(162). Bağış ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise endoskopik ve histopatolojik değerlendirme yapılmış, hiperemesisli 20 gebenin 19 unda (%95), asemptomatik 10 gebenin 5'inde (%50) HP pozitif olduğu bulunmuştur(59). İran'da yapılan bir çalışmada 54 hiperemesis gravidarumlu vaka ve 53 asemptomatik kontrol grubu değerlendirilmiş, hiperemesisli gebelerin %81,5 inde Hp IgG pozitif olarak bulunurken, asemptomatik grupta bu oran %54,7 olarak belirlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(64). Aynı ülkede, başka bir çalışmada da hiperemesis gravidarumlu hastalarda serolojik olarak daha yüksek Hp IgG pozitifliği bildirilmiştir(164). İsrail'de Shirin ve ark. ise termdeki 185 gebede HP seropozitifliğini araştırmışlar, % 45,9 oranında Hp IgG pozitifliği saptamışlardır(30). Bu gebelerin bulantı, kusma, epigastrik ağrı gibi dispeptik semptomlara yönelik anamnezleri alındığında ilk trimesterde kusma şikayeti daha fazla olanlarda Hp IgG pozitifliğinin de daha fazla olduğu belirlenmiştir. Karaca ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı bir araştırmada, gebe Türk kadınlarında HP seroloji pozitifliği %64,4 olarak saptanmıştır(160).

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

Berker ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları prospektif bir çalışmada, çalışma grubu olarak 80 hiperemesis gravidarumlu hasta, kontrol grubu olarak da 80 asemptomatik gebe alınmış; hiperemesisli olan gebelerin 56'sında (%70), asemptomatik grubun 49'unda (%61,2) HP seropozitifliği saptanmıştır(166). İki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

ABD’de yapılan bir çalışmada 53 hiperemesis gravidarumlu vaka ile 153 asemptomatik gebe karşılaştırılmış; ilk grupta %36 HP seropozitifliği saptanırken diğer grupta bu oran %29 olarak belirlenmiş ve iki grubun sonuçlarının birbirine benzer olduğu bildirilmiştir(166).

Bizim çalışmamızda da hiperemesis gravidarumlu vakalarda *Helicobacter pylori* ELİSA yöntemi ile serolojik olarak araştırıldı. Gruplar arasında eğitim düzeyi, sosyekonomik durum, yaş, gravida, parite, USG’a göre gestasyonel hafta karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark olmadığı saptandı. Hp IgG ve IgM’in <1 uR/ml olması seronegatif olarak, 1-2 uR/ml şüpheli serolojik değerlendirme ve >1.2 uR/ml değerler ise seropozitif olarak kabul edildi. Buna göre, hafif derecede semptomatik grupta 14 hastanın 11’inde (%78,6), orta derece semptomatik olan grupta 53 hastanın 45’inde (84,9) ve şiddetli derecede semptomatik olan grupta 23 hastanın 19’unda (%82,6) Hp IgG pozitif olarak saptanmıştır. Bu değerlerle her üç grup arasında Hp IgG pozitifliği açısından anlamlı bir farklılık saptanmamış ($p=0,847$), ancak çalışmaya alınan 90 hastanın 75’inde (% 83,3) Hp IgG pozitif saptanarak yukarıda bahsedilen literatürlerdeki bulguları destekler nitelikte HP ile HG gravidarum birlikteliğini destekleyen sonuç elde edilmiştir.

Çalışmamızda literatürde bulunan çalışmalardan farklı olarak ELISA yöntemiyle Hp IgG yanında Hp IgM de bakılmış, bu sayede Hp pozitifliği ile semptomların şiddeti korele edilmeye çalışılmıştır. Her üç gruba ayrı ayrı baktığımızda hafif derecede semptomatik grupta Hp IgM pozitifliği % 0, orta derecede semptomatik grupta Hp IgM pozitifliği % 0 ve şiddetli derece semptomatik grupta Hp IgM pozitifliği % 26,1 olarak belirlenmiştir. Toplamda 90 hastadan 6’ında Hp IgM pozitif saptanmış, bu 6 hastanın tamamının şiddetli derecede semptomatik grupta olduğu tespit edilmiştir. Semptomların şiddeti ile Hp IgM pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p= 0,001$). Bu bulgu da semptomların şiddeti ile HP pozitifliği arasında korelasyon olduğunu destekler niteliktedir. Literatürü incelediğimizde HG’ lu gebelerde Hp pozitifliğini IgG yanında IgM ile korele eden herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda yine diğer çalışmalardan farklı olarak Hp varlığı, serolojik testlerin yanı sıra real time PCR ile tükürükte HP DNA pozitifliğinin saptanması ile de ortaya konulmuştur. Buna göre hafif derecede semptomatik gruptaki 14 hastanın sadece 1 (%7,2) tanesinde HP DNA'sı PCR ile pozitif bulunmuş, orta derecede semptomatik olan gruptaki 53 hastanın 2'sinde (%3,8) PCR pozitif saptanmış, şiddetli grupta ise 23 hastanın 21'inde (%91,3) HP DNA pozitif bulunmuştur. Bu değerlerle hafif, orta ve şiddetli gruplar arasında PCR DNA bakımından istatistiksel anlam tespit edilmiştir ($p < 0,001$). HP DNA 90 hastanın 24'ünde pozitif saptanmış, bu pozitiflik sayısının da büyük oranda şiddetli semptomatik grupta olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca IgM ile ancak 90 hastanın 6'sında HP pozitif saptanırken; PCR ile 90 hastanın 24'ünde pozitiflik saptanmıştır. Buradan da anlaşılacağı gibi PCR ELISA'nın tespit edemediği 18 hastayı da tespit etmiştir. Bu 18 hastanın 1'inin hafif semptomatik grupta, 2'sinin orta derecede semptomatik grupta ve kalan 15'inin; IgM pozitifliğinin saptandığı hastalara ek olarak şiddetli grupta olduğu izlendi. Bu durum semptomların şiddeti ile HP pozitifliğinin korelasyon gösterdiğini destekler niteliktedir. Yani HP pozitiflik oranı arttıkça, semptomların şiddetinde de artış olmaktadır.

Ayrıca Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, HP genomunun tükürükteki prevalansının bakterinin gastrik mukozadaki varlığı konusunda kuvvetli bir gösterge olduğu belirtilmiş, böylelikle ağızda HP varlığının gösterilmesinin gastrik lezyonlar ve akut enfeksiyon için önemli olduğu sonucuna varılmıştır(157).

Literatürde HP varlığını tükürükte PCR ile araştıran tek çalışma mevcuttur. S. Hayakawa ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 34 HG' lu gebede ve 29 normal gebede HP pozitifliği; ELISA ile Hp IgG varlığının tespiti ve tükürükte PCR ile Hp DNA'sının tespiti ile ortaya konulmaya çalışılmıştır. HG'lu 34 gebenin 16'sında Hp IgG pozitif saptanırken, aynı grupta PCR ile Hp DNA pozitifliği 34 gebenin 21'inde (% 61,8) tespit edilmiştir. Yani Hp IgG negatif saptanan 7 gebede PCR pozitif saptanmıştır. Kontrol grubundaki 29 normal gebenin 6'sında Hp IgG pozitif saptanırken, PCR ile Hp DNA pozitifliği 8 gebede (% 27,6) tespit edilmiştir. Hem ELISA hem de PCR sonuçları bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir(157). PCR'ın saptadığı bu yüksek oranlar kusmanın sıklığı ve gastrik

içeriğın oral kaviteye geri kaçışına bağlı tükürük örneklerinin pozitifliği yakalama konusunda etkin örnek olmasına bağlı bulunmuştur(157) . Bizim çalışmamızda da gruplar arasında Hp PCR DNA pozitifliği bakımından anlamlı farklılık mevcuttu.

Hiperemezis gravidarum ile HP ilişkisini araştıran çalışmalarda, genellikle hiperemezisli gebeler ile asemptomatik gebeler arasında HP varlığı karşılaştırılmış, hiperemezis gravidarumlu vakalarda istatiksels olarak daha yüksek HP pozitifliği yeterli görülmüştür. Ancak, Hp'nin hiperemezis gravidarum patogenezinde rol oynayabileceğini söylemek için bu durum yeterli değildir. Hp'nin endoskopik ya da serolojik olarak pozitifliğinin bulantı, kusma, ketonüri derecesi gibi semptom ve bulgularla da ilişkisi olup olmadığı ortaya konmalıdır. Biz çalışmamızda HG'lu gebeleri semptomların şiddetine göre gruplandırarak her grupta HP pozitifliğinin durumunu ortaya koymaya çalıştık.

Ülkemizde Erdem ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hiperemezisli 47 gebe ve 39 asemptomatik kontrol grubu değerlendirilmiş; HP seropozitifliği hiperemezis gravidarumda % 85,1 olarak bulunurken diğer grupta bu oranın %64,1 olduğu saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatiksels olarak anlamlıdır. Ancak, semptomların süresi, şiddeti ve Hp IgG konsantrasyonları incelendiğinde iki grup arasında fark bulunamamış; hiperemezis gravidarumlu vakalarda HP oranı daha yüksek olmasına rağmen HP seropozitifliği ile semptomlar ve süresi arasında direkt bir ilişki saptanamamıştır(167). M. Weyermann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da gastrointestinal semptomların en az birinin varlığı HP negatif saptanan grupta %82,9 ve HP pozitif saptanan grupta %85,9 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre HP pozitifliği ile gastrointestinal semptomların arasında korelasyon olmadığı belirtilmiştir(146).

Tanrıverdi ve arkadaşları; gebelikteki gastrointestinal semptomların varlığı ve şiddeti ile HP seropozitifliği arasında bir ilişki bulamamışlardır(168). Wuc-Y ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da gebelerdeki klinik semptomların HP seropozitifliği ile korelasyon göstermediği belirlenmiştir(169).

McKenna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; HP enfeksiyonu ile artmış dispepsi ve/ veya maternal, neonatal morbidite açısından fark saptanmamıştır. (160)

Ülkemizde A. Karaer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise HP seropozitifliği %56,8 olarak saptanmış, HP pozitif saptanan gebelerin %76'sında ve negatif saptanan gebelerin %68' inde en az bir gastrointestinal semptom pozitif bulunmuştur. Sabah rahatsızlığı ve sabah kusmaları HP varlığı ile ilişkili bulunmazken, bu semptomların tüm gün boyunca varlığı HP ile ilişkili bulunmuştur.

Bu literatür sonuçlarından farklı olarak biz çalışmamızda, semptomların şiddetini Rhodes İndex'ine göre skorlayıp, HG' lu gebelerin bu indexteki sorulara verdikleri cevaplara göre puanlama yaparak daha objektif bir semptom derecesi oluşturmaya çalıştık. Böylelikle hastaları hafif, orta ve şiddetli derecede semptomatik olarak 3 gruba ayırdık.Yapılan laboratuvar testlerinden özellikle Hp IgM ve Hp PCR DNA pozitifliğinin şiddetli derece semptomatik grupta anlamlı yüksek çıktığını, böylece HP pozitiflik oranı arttıkça, semptomların da şiddetinin arttığını tespit ettik.

2007 yılında Kanada'da yapılan bir çalışmada 1966 ile 2007 Ocak ayına kadar literatürdeki HG ile HP ilişkisi sistematik olarak gözden geçirilmiş ve 169 yayının, 22 tanesi incelenmiştir. Bunlardan 14 vaka-kontrol çalışmasının 10 tanesinde HG ile HP arasında belirgin ilişki bulunmuştur. 1,732 gebe, %95 güven aralığında OR 0.55-109.33 arasında değişkenlik göstermektedir. Çeşitli alt gruplara uygulanan değişkenlik testlerinin, bütün gruplar için %75'in üzerinde değerler göstermesi önemlidir(170). 2009 yılında Norveç'te yapılan bir metaanaliz çalışmasında da 1996 ile 2008 yılı Haziran ayı arasındaki literatürler taranmış, yukarıdaki çalışmadakine benzer şekilde HP enfeksiyonu ile HG risk artışı arasında önemli birliktelik olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak çalışmalar arasındaki; serolojik olarak farklı ELISA yöntemlerinin tercih edilmesi, hasta gruplarının farklı kökenlerde olması, HP enfeksiyonunu saptamaya yönelik kullanılan metodların farklılığının önemli olduğu vurgulanmış, heterojenite çalışma sınırlamalarını belirginleştirmektedir denilmiştir(171).

Literatürde konu ile ilgili çalışmalar arasında bazı farkların olması, çelişkili sonuçların çıkması; bakterinin serotipinin, seçilen hasta bölgesinin özelliğinin, hasta sayılarının yetersizliğinin, bireysel immün cevabın farklı olmasının neden olabileceğini düşündürmektedir.

Salimi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da HP seropozitif hiperemezisli gebelerle kontrol grubu karşılaştırıldığı zaman semptomların başlangıç zamanı ve süresi açısından fark olmadığı saptanmış; HP'nin bu hastalarda tek başına patogeneizde rol oynayamayacağı yorumu yapılmıştır(164). Bizim çalışmamızda da gruplara göre bulantı- kusmanın başladığı haftalara baktığımızda, hafif derece semptomatik grupta 7,8'inci haftada; orta derecede semptomatik grupta 6,2'inci haftada; şiddetli semptomatik grupta ise 5,8' inci haftada bulantı-kusma başlamıştır. Gruplar arasında bulantı-kusmanın başladığı hafta bakımından istatistiksel anlamlı bir fark yoktur ($p=0,057$). Ancak hafiften şiddetli gruba doğru gidildikçe semptomların daha erken gebelik haftasında başladığını görmekteyiz.

Çin'de yapılan bir çalışmada ise hiperemezis gravidarum tanısı konan 54 gebe değerlendirilmiş, bu gebelerdeki klinik semptomların HP seropozitifliği ile korelasyon göstermediği belirlenmiştir(169).

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

El Younis ve arkadaşları HP seropozitif oldukları sonradan tespit edilen hiperemezis gravidarumlu iki hastanın oral eritromisinle semptomlarının kaybolduğunu bildirmişlerdir(65). 8 ve 12 haftalık iki gebe hiperemezis gravidarum sebebi ile hospitalize edildikten sonra diş absesi ve üst solunum yolu enfeksiyonu tanıları ile oral eritromisin tedavisi almışlar, iki vakada da bulantı-kusmanın gerilemesi üzerine HP enfeksiyonu olabileceği düşünülerek yapılan incelemede HP seropozitif oldukları saptanmıştır.

Başka bir sebeple verilen eritromisin HP'yi eradike etmiş olabileceği ve semptomların bu yüzden ya da eritromisin mide motilitesini artırıcı etkisinden dolayı gerilemiş olabileceği öne sürmüştür. Ancak, HP eradikasyon tedavisinde gastrik mukoza ve kriptlerdeki düşük pH sebebi ile makrolidler tek başlarına etkin değildirler, proton pompası inhibitörleri ile kombine edilmeleri gerekir (172). Bunun yanında, 5 günlük tedavi süresi, standart tedavi süresi olan 14 günden çok kısadır. Dolayısı ile HP eradikasyonu ihtimali çok düşüktür.

Jacoby ve arkadaşları tarafından bildirilen 3 vakada konservatif tedavi yöntemleri ile semptomları azalmayan 8,9,13 haftalık 3 gebede HP seropozitifliği saptanmış, 14 gün süre ile standart HP eradikasyon tedavisi uygulanmıştır. Her üç gebede de dispeptik semptomların tamamen ortadan kalktığı bildirilmiştir (61). Ancak, tedavi sonrası HP eradikasyonunun gerçekleşip gerçekleşmediği araştırılmamıştır. Semptomlardaki gerilemenin HP eradikasyonuna bağlı olduğu açık değildir.

Bizim çalışmamızdaki veriler ışığında, en azından gebeliğinde bulantı-kusma şikayeti çok fazla olan hastalar üzerinde HP pozitifliğini özellikle PCR ile saptamayı ve sonrasında HP eradikasyonuna yönelik tedavi vermeyi amaçlayabiliriz. Ancak PCR ile HP DNA'sını saptamak pahalı bir yöntem olduğundan, PCR sadece ciddi semptomatik olan hastalar için düşünülecek bir tetkik olmalıdır.

HP enfeksiyonu dünyada en sık rastlanan gastrointestinal sistem enfeksiyonudur. Epidemiyolojik çalışmalarda Hp prevalansının yaşla ve düşük sosyo-ekonomik düzey ile arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, enfekte bireylerin çoğu asemptomatik olarak kalmaktadır. HP ile enfekte olan bireylerin bir kısmında dispeptik hastalıklar gelişirken diğerlerinin asemptomatik kalmasının cevabı açık değildir(173). HP ile enfeksiyona yüksek oranda rastlanırken hiperemesis gravidarum prevalansı ise bunun yanında çok düşük kalmaktadır. Ayrıca, yapılan çalışmaların bazılarında, hiperemesis gravidarumlu gebelerde, HP kontrol gruplarına göre daha yüksek oranda saptanmışken semptomlarla korelasyonu ortaya konamamıştır. Bunun yanında, hiperemesis gravidarum HP ile enfekte olmayan gebelerde de karşımıza çıkmaktadır.

Helicobacter pylori seropozitif hiperemesis gravidarumlu gebelerde ise eradikasyon tedavisi olmaksızın semptomların süresi ve sayısında azalma olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda, diğer birçok çalışmada olduğu gibi HP enfeksiyonunun HG patogenezinde önemli bir faktör olduğu ancak hastalığın tek sebebi olmadığı sonucuna varılabilir. Semptomların şiddetine göre hafif, orta veya şiddetli gruba dahil ettiğimiz hiperemesis gravidarumlu gebeler arasında Hp IgG seropozitifliği açısından literatürü destekler şekilde yüksek pozitiflik (%83,3) saptanmıştır. Ancak hafif, orta ve şiddetli gruplar arasında IgG oranları bakımından anlamlı farklılık görülmemesi nedeniyle HP'nin yüksek oranda pozitif saptandığı toplumumuzda ,kronik enfeksiyonu dışlayabilmek için seçilmiş vakalarda Hp IgM ve/veya HP PCR DNA bakılmasını aklımıza getirebilir. Bu testlerle HP' nin pozitif saptandığı gebelerde, gebelik kategorisinin uygun olduğu ilaçlarla veya gebelikten sonra HP eradikasyonu yoluna gidilip, gebeleri sosyal,fiziksel ve psikolojik yönden düşkün duruma düşürebilen HG semptomlarının şiddetinin azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

7. SONUÇ

Hiperemezis Gravidarum kilo kaybına, metabolik ve elektrolit dengesi bozukluklarına, beslenme bozukluğu ve dehidratasyona sebep olan, inatçı bulantı ve kusmalarla karakterizedir. Hiperemezis Gravidarum etyolojisi ve patogenezi üzerinde şimdiye kadar çeşitli görüşler öne sürülmüş, fakat hiç birisi konuya açıklık getirememişlerdir. Son yıllarda, Helicobacter Pylori'nin etyolojide rolü olabileceği yönünde görüşler ortaya konmuştur. Helicobacter Pylori ile Hiperemezis Gravidarum ilişkisini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Helicobacter Pylori enfeksiyonu ile Hiperemezis Gravidarum kliniği arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sayısı ise sınırlıdır.

Bu çalışmada amacımız; Hiperemezis Gravidarum tanısı konan gebelere Rhodes Index adı verilen ve bulantı-kusma gibi gastrointestinal semptomların şiddetini araştıran anket formu uygulayarak, bu anket formundaki sorulara verdikleri cevaplara göre aldıkları puanlar doğrultusunda, hafif, orta ve şiddetli semptomatik gruplara ayırmak; her grupta Helicobacter Pylori pozitiflik durumlarını seroloji yanında PCR ile belirlemek ve bu şekilde Helicobacter Pylori ile Hiperemezis Gravidarum kliniği arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Çalışmada kullanılan anket formundaki sorulara verdikleri cevaplar doğrultusunda 90 hastanın, 14'ü hafif (%15,5), 53'ü orta (%58,9) ve 23'ü şiddetli (%25,6) derecede semptomatik gruba dahil edildi. Hafif derecede semptomatik grupta, 14 hastanın 11'inde (%78,6), orta derece semptomatik olan grupta 53 hastanın 45'inde (84,9) ve şiddetli derecede semptomatik olan grupta 23 hastanın 19'unda (% 82,6) Hp IgG pozitif olarak saptandı. Hafif ve orta derecede semptomatik olan gruplarda Hp IgM hiçbir hastada pozitif olarak saptanmazken, şiddetli derece semptomatik grupta Hp IgM pozitifliği % 26,1 olarak belirlendi. Gruplardaki PCR DNA pozitiflik durumlarına bakıldığında, hafif derecede semptomatik gruptaki 14 hastanın sadece 1 (%7,2) tanesinde HP DNA'sı PCR ile pozitif bulunmuş, orta derecede semptomatik olan gruptaki 53 hastanın 2'sinde (%3,8) PCR pozitif saptanmış, şiddetli grupta ise 23 hastanın 21'inde (%91,3) Hp DNA pozitif

bulunmuştur. Yine hafif, orta ve şiddetli gruplardaki idrarda keton pozitiflik oranları, AST, sT4 değerlerine baktığımızda; şiddetli derecede semptomatik grupta hafif ve orta derecede semptomatik grupla kıyaslandığında bu parametrelerde artış olduğunu gördük.

Çalışmamızdaki bu bulgular ışığında; *Helicobacter Pylori* pozitifliği ile Hiperemezis Gravidarum semptomlarının şiddeti arasında bir korelasyon olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca ülkemiz gibi *Helicobacter Pylorinin* pozitiflik oranının yüksek olduğu yerlerde, Hiperemezis Gravidarum semptomları ağır seyreden seçilmiş olgularda, *Helicobacter Pylori* pozitifliğini kesin olarak ortaya koymak için PCR ile HP DNA' sının araştırılmasının uygun olabileceğini böylelikle gebelik esnasında gebelik kategorisi uygun olan ilaçlarla ve/veya gebelikten sonra *Helicobacter Pylori* eradikasyonu yoluna gidilerek gebeleri fiziksel, psikolojik ve sosyal anlamda düşükün duruma düşürebilen Hiperemezis Gravidarum semptomlarının şiddeti ve sıklığının azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Siti Khadijah Ismail, Louise Kenny. Review oh hyperemesis gravidarum. Best practice & Research Clinical Gastroenterology 2007;21(5):755-769
2. Jewell D & Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2003; (4) : CD000145.
3. Emelianova S, Mazotta P, Einarson A. Prevalance and severity of NVP and effect of vitamin supplementation. Clin Invest Med 1999; 22: 106-10.
4. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. Br J Gen Pract 1993; 43: 245-8.
5. O' Brien B, Zhou Q. Variables related to nausea and vomiting during pregnancy. Birth 1995; 22: 93-100.
6. JK Jueckstock, R Kaestner. Managing hyperemesis gravidarum: a multinodal challenge. BMC medicine 2010; 8: 46
7. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. Obstet Gynecol 1985; 66 (5): 612-616.
8. Brandes JM. First trimester nausea and vomiting as related to outcome of pregnancy. Obstet Gynecol 1967; 30: 427-31.
9. Jarnfelt –Samsioe A, Samsioe G, Velinder G. Nausea and vomiting of pregnancy: a contrubition to its epidemiology. Gynecol Obstet Invest 1983; 16: 221-9.
10. Penny Sheehan. Hyperemesis gravidarum: assesment and management. Australian Family Physician. Vol 36, No.9, 2007.
11. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: a prospective study of its frequency, intensity and patterns of change. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 931-7.
12. Gadsby R, Barnie- Adshead AM, Jagger C: A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. Br J Gen Pract 1993; 43: 245-248.
13. Semmens JP. Female sexuality and life situations: an etiologic psycho-socio-sexual profile of weight gain and vomiting of pregnancy. Obstet Gynecol 1971; 38: 555-63.

14. Depue RH, Bernstein L, Ross RK. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome and other maternal factors: Sero – epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1137-41.
15. Fairweather DV. Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102: 135
16. Hod M, Orvieto R, Kaplan B. Hyperemesis gravidarum: A review. *J Reprod Med* 1994; 39: 605.
17. Emelianova S, Mazotta P, Eiarson A, Karen G. Prevalence and severity of nausea and vomiting of pregnancy and effect of vitamin supplementetion. *Clin Invest Med.* 1999 Jun; 22 (3): 106-10.
18. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD (eds) *Williams Obstetrics*, 21st ed. New York 2001. Mc Graw Hill Chapter 10: 242.
19. 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.
20. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD (eds) *Williams Obstetrics*, 21st ed. New York 2001. Mc Graw Hill Chapter 48: 1275-6.
21. Snell LH, Haughey BP, Buck G, Marecki MA. Metabolic Crisis Hyperemesis gravidarum. *J Perinat Neonatal Nurs.* 1998 Sep; 12 (2): 26-37. Review.
22. Kuscu NK, Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: current concepts and manegement. *Postgrad Med J.* 2002 Feb;78(916):76-9.Review.
23. Jarnfelt-Samsoie A. Nausea and vomiting in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv.*1987 Mar;1(1):51-60.
24. Mason GM, Antony F, Chau E: Serum chorionic gonadotrophin (hCG),schwangerschaftsprotein 1 (SP 1), progesterone and estradiol levels in patients with nausea and vomiting in early pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92: 211-215.
25. Yoshimura M&Hershman JM. Tyrotropic action of human chorionic gonadotrophin. *Thyroid* 1995;5(5):425-434.
26. ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology): Practice bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004,103(4):803-814.
27. Hershman JM. Human Chorionic gonadotrophin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid* 1999; 9: 653-7.

28. Shirin H, Sadan O, shevah O. Positive serology for helicobacter pylori and vomiting in the pregnancy. *Arch gynecol Obstet* 2004; 270: 10-14
29. Goodwin TM, Montoro M&Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(3):648-652.
30. Chan NN: Tyroid fonction in hyperemesis gravidarum. *Lancet* 1999,353:2243.
31. Blankenstein TJ, Kainer F, Friese K, Mylonas I: Extended hyperemesis gravidarum in a patient after total thyroidectomy. *Arch Gynecol Obstet* 2009,280:1029-1031.
32. Lagiou P, Tamimi R, Mucci LA et al: Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens and progesterone: a prospective study. *Obstet Gynecol* 2003;101(4):639-644.
33. Kauppila A, Heikinheimo M, Lohela H, Ylikorkara O. HCG and pregnancy specific 31 glycoprotein in predicting pregnancy outcome and in association with early pregnancy vomiting. *Gynecol Obstet Invest.* 1984; 18: 49-53.
34. Samsioe G, Crona N, Enk L, Jarnfelt-Samsioe A. Does position and size of corpus luteum have any affect on nausea of pregnancy? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986; 65: 427-429.
35. Gill R, Bowes K, Kingma Y. Effect of progesterone on canine colonic smooth muscle. *Gastroenterology.* 1985; 88: 1941-1947.
36. Walsh JW, Hasler WL, Nugent CE, Owyang C: Progesterone and estrogen are potential mediators of gastric slow-wave dysrhythmias in nausea of pregnancy. *Am J Physiol* 1966,270:G506-514.
37. Jarnfelt-Samsioe A: Nausea and vomiting in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1987,42:422-427.
38. Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R, Yoneyama K, Doi D, Otsubo Y, Araki T: The T hepler-1/ T hepler-2 balance in peripheral blood of women with hiyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 2002,187:1631-1635.
39. Kauppila A: The function of the anterior pituitery and adrenal cortex axis in hyperemesis gravidarum. *Br. J Obstet Gynecol.*1976; 83: 11
40. Koch K,Stern R, Vasey M,Creasy G, Dwyer A. Gastric dysrhythmias and nausea and pregnancy. *Dig Dis Sci.* 1990;35-:961-968.

41. Cubeddu LX, Hoffmann IS, Fuenmayor NT, Finn AL: Efficacy of ondansetron (GR38032F) and the role of serotonin in cisplatin-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1990,322:810-816.
42. Wilder-Smith Oh, Borgeat A, Chappius P, Fathi M, Forni M: Uriner serotonin metabolite excretion during cisplatin chemotherapy. *Cancer* 1993,72:2239-2241.
43. Borgeta A, Fahti M, Valiton A: Hyperemesis gravidarum: is serotonin implicated? *Am J Obstet Gynecol* 1997,176:476-477.
44. Wolkind S, Zajicek E. Psycho-social correlates of nausea and vomiting in pregnancy. *J Psychosom Res.* 1978; 22: 1-5.
45. Uddenberg N, Nilsson A, Almgren P. Nausea and vomiting in pregnancy: Psychological and psychosomatic aspects. *J Psychosom Res.* 1971; 15: 269-276.
46. Palmer R. A psychosomatic study of vomiting of early pregnancy. *J Psychosom Res.* 1973; 17: 303-308.
47. Fitzgerald C. Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.*1968;102:135-171.
48. Starks G. Pregnancy- induced Hyperemesis: A reassessment of therapy and proposal of a new etiologic theory. *Mo Med.* 1984; 81: 253-256.
49. Leylek OA, Toyaksi M, Erselcan T, Dokmetas S. Immunologic and biochemical factors in hyperemesis gravidarum with or without hyperthyroinemia: *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47(4):229-234.
50. Stuijvenberg M, Schabort I, Labadarios D, Nel J. The nutritional status and treatment of patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172:1585-1591.
51. 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.
52. Lumeng L,Cleary R, Wagner R, yu P, Li T. Adequacy of vitamin B6 supplementation during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 1976; 29: 1376-1383.
53. 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.
54. Morali G,Braverman DZ: Abnormal liver enzymes and ketonuria in hiyperemesis gravidarum. A retrospective review of 80 patients. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 303

55. Adams R, Gordon J, Combes B. Hyperemesis gravidarum. Evidence of hepatic dysfunction. *Obstet Gynecol* 1968; 31: 569.
56. Wallstedt A, Riely Ca, Shaver D. Prevalence and characteristics of liver dysfunction in hyperemesis gravidarum. *Clin Res.*1990; 38: 970.
57. Bagis T, Gumurdulu Y, Kayaselçuk F, Yılmaz ES, Kılıçadağ E, Tarım E: Endoscopy in hyperemesis gravidarum and helicobacter pylori infection. *Int Gynecol Obstet.*2002; 79: 105-109.
58. Hayakawa S, Nakajima N, Karasaki-Suzuki M, Yoshinaga H, Arakawa Y, Satoh K. Frequent presence of helicobacter pylori genome in the saliva of patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol* 2000; 17: 243-247.
59. Jacoby EB, Porter KB: Helicobacter pylori infection and persistent hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol* 1999; 16: 85-88.
60. Xia LB, Yang J, Li Ab, Tang SH, Xie QZ, Cheng D: Relationship between hyperemesis gravidarum and helicobacter pylori seropositivity. *Chin Med J.* 2004; 117: 301-302.
61. Sandven I, Abdelnoor M, Nesheim BI, Melby KK: Helicobacter pylori infection and hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis of case control studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 1190-1200.
62. Kazerooni T, Taallom M, Ghaderi AA: Helicobacter seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 79: 217-220.
63. El Younis CM, Abulafia O, Sherer DM: Rapid marked response of severe hyperemesis gravidarum to oral erythromycin. *Am J Perinatol* 1998; 15: 533-534.
64. Frigo P, Lang C, Reisenberger K. Hyperemesis gravidarum associated with helicobacter pylori seropositivity. *Obstetrics and Gynecology* 1998; 91(4): 615-17.
65. Bovone S, Pernoll M. Normal pregnancy and prenatal care. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and treatment* 9th ed. Newyork 2003 McGraw Hill:195.
66. O' Connell MP, Poon P, Lindow SW, Robinson DW. Chronic hypokalemia secondary to hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynecol.* 1999 Sep; 19(5): 532.
67. Abell TL, Riely CA. Hyperemesis Gravidarum. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 835.
68. Goodwin TM. Hyperemesis Gravidarum. *Clin Obstet Gynecol.*1998; 41: 597-605.

69. 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.
70. Medalie JH. Relationship between nausea and/or vomiting in early pregnancy and abortion. *Lancet* 1997; 2: 117.
71. Klebanoff MA, Mills JL. Is vomiting during pregnancy teratogenic? *Br Med J* 1986; 292: 724.
72. Zhang J, Cai W. Severe vomiting during pregnancy: Antenatal correlates and fetal outcomes. *Epidemiology* 1991; 2: 454.
73. Kalen B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 26: 291.
74. Mylonas I, Gingelmaier A, Kainer F: Nausea and vomiting in pregnancy. *Dtsch Arztebl* 2007,104:A1821-1826.
75. Broussard Crystal N, Richter Joel E. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterology Clinics of North America* 1998;27(1):123-151.
76. Nelson-Piercy C. Corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet Gynecol* 1994;1011-1013.
77. Cecilia B, Tom B: Management strategies for hyperemesis. *Res Obst and Gynecol* 23(2009)549-564.
78. Alalade AO, Khan R& Dawlatly B. Day-case management of hyperemesis gravidarum: feasibility and clinical efficacy. *J Obstet Gynecol* 2007 May; 27(4): 363-364.
79. Bottomley C. Randomised trial of rapid outpatient rehydration versus hospital admission for hyperemesis gravidarum. Available from: <http://www.controlled-trials.com/25> October 2008.
80. Power ML, Milligan LA& Schulkin J. Managing nausea and vomiting of pregnancy: a survey of obstetrician-gynecologists. *J Reprod Med* 2007 Oct; 52(10): 922-928.
81. Fischer-Rasmussen W, Kjaer & Dahl C. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 38(1): 19-24.
82. Vutyavanich T, Kraissarin T& Ruangsri R. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: Randomised double-masked, placebo controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 97(4): 577-582.

83. Willetts KE, Ekangaki A & Eden JA. Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2003; 43(2): 139-144.
84. Portnoi G, Chng LA, Karimi-Tabesh L, Koren G, Tan MP, Einarson A. Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Nov; 189(5): 1374-7
85. Smith C, Crowther C, Willson K, Hotham N, McMillian V. A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004 Apr; 103(4): 639-45
86. Goodwin TM. Human chorionic gonadotrophin and Hyperemesis gravidarum. In: Koren G, Bishai R. (EDS) *Nausea and vomiting during pregnancy*. Trnas continental Inc:2000.p 15-22.
87. Einarson A, Maltepe C, Boskovic R, Koren G. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy: an updated algorithm. *Can Fam Physician*. 2007 Dec; 53(12): 2109-11
88. Nordeng H, Havnen GC. Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004 Jun; 13(6): 371-80
89. Borrelli F, Capasso R, Aviello G, Pittler MH, Izzo AA. Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstet Gynecol*. 2005 Apr; 105(4): 849-56.
90. Mills E, Duguoia JJ, Peri D, Koren G. *Herbal medicines in pregnancy and lactation: an evidence-based approach*. Newyork: Taylor and Francis, 2006.
91. Ozgoli G, Goli M, Simbar M. Effects of ginger capsules on pregnancy, nausea, and vomiting. *J Altern Complement Med*. 2009 Mar; 15(3): 243-6
92. Rosen T, de Veciana M, Miller HS, Stewart L, Rebarber A, Slotnick RN .A randomized controlled trial of nerve stimulation for relief of nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003 Jul; 102(1): 129-35.
93. Koch KL, Stern RM, Vasey M, Botti JJ, Creasy GW, Dwyer A. Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. *Dig Dis Sci*. 1990 Aug; 35(8): 961-8.
94. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Obstet Gynecol*. 1991 Jul; 78(1): 33-6.

95. Sheehan P: Hyperemesis gravidarum- assessment and management. *Aust Fam Physician* 2007; 36: 698-701.
96. Shrim P, Boskovic R, Maltepe C, Navios Y, Koren G. Pregnancy outcome following use of large doses of vitamin B6 in the first trimester. *J Obstet Gynecol* 2006; 26(8): 749-751.
97. Brent RL. Bendectin: review of the medical literature of a comprehensively studied human nonteratogen and the most prevalent teratogen-litigen. *Reprod Toxicol* 1995; 9: 337-349.
98. Magee LA, Mazotta P, & Koren G. Evidence based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002 May 186:256-261.
99. Magee LA, Mazotta P, & Koren G. Evidence based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002 May; 186: 256-261.
100. Atanackovic G, Navioz Y, Moretti ME, The safety of higher than standard dose of doxylamine-pyridoxine (Diclectin) for nausea and vomiting of pregnancy. *J Clin Pharmacol* 2001; 41(8): 842-845.
101. Koren G & Levichec Z. The teratogenicity of drugs for nausea and vomiting of pregnancy: perceived versus true risk. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 248-252.
102. Leathem A. Safety and efficacy of antiemetics used to treat nausea and vomiting of pregnancy. *Clin Pharmacy* 1986; 5: 660.
103. Slone D, Siskind V, Monson RR. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight and intelligence quotient score. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 486.
104. Milkovich L, Van Der Berg BJ: An evaluation of the teratogenicity of certain anti-nauseant drugs. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 244.
105. Rumeau-Rouquette C, Goujard J, Huel G: possible teratogenic effect of phenothiazines in human beings. *Teratology* 1977; 15: 57.
106. Goodwin TM, Poursharif B, Korst LM. Secular trends in the treatment of hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol* 2008 Mar 25(3): 141-147. Epub 2008 Feb 7.
107. Harrington RA, Hamilton CW, Brogden RN, Linkewich JA, Romankiewicz JA, Heel R: Methoclopramide: An updated review. *Drugs* 1983; 25: 451-94.

108. Gill SK&EinarsonA. The safety of drugs for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2007 Nov; 6(6): 685-694.
109. 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.
110. 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.
111. Ziehl-Frisk D, Jen KL, Rick J. Use of parenteral nutrition to maintain adequate nutrition status in hyperemesis gravidarum. *J Perinatal* 1990; 10: 390-95.
112. Windsor HM, O' Rouke J. Bacteriology and taxonomy of helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(3): 633-48.
113. Go MF, Crowe SE. Virulence and pathogenicity of helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(3): 649-70.
114. Cohen H. Peptic ulcer and helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(4); 775-89.
115. Fontham ETH, Ruiz B, Perez A, et al. Determinations of helicobacter pylori infection and chronic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(7): 1094-1101
116. 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.
117. 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.
118. Suerbaum S, Michetti P. Medical progress: Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002; 347(15): 1175-1186.
119. A. Özden. İşte helicobakter pilori, gastrit, peptik ülser. *TürkGastroenteroloji Derneği yayını*. 1996.
120. V.Göral, M. Turhanoğlu, D. Değertekin ve ark. çeşitli üst GİS hastalıklarında helicobacter pylori sıklığı. *Gastroenteroloji* 1993; 4(1): 128131.
121. A.Özden, C.Ekinci, Ş.Dumlu ve ark. Üst gastrointestinal sisteme ait yakınmalı olan olgularda helicobakter pilori prevalansı. *Gastroenteroloji*.1992; 3(1): 102-108.

122. M.Cindoruk, S.Akalın, Ü.B.Doğan ve ark. Dispepsili olan ve olmayan hastalarda helicobacter pylori prevalansı ve helicobacter pylori tanısında kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması. *Türk J Gastroenterol* 1996; 7: 233-236.
123. Kearney DJ. Retraetment of helicobacter pylori infection after initial treatment failure. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(5); 1335-39.
124. Gumurgulu Y, Serin E, Özer B. Low eradication rate of helicobacter pylori with triple 7-14 days and quadruple therapy in turkey. *World J Gastroenterol* 2004; 10(5): 668-71.
125. Blaser MJ. Helicobacter pylori and related organism. In: Mandell GL, Benneth JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingston, 2000: 2285-93.
126. Megraud F, Thijsen SFT. Curved and Spiral Bacilli. In: Cohen J, Powderly WG. Infectious diseases. 2nd ed. Edinburg: Mosby, 2004: 2227-42.
127. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, et al. A H⁺- gated urea channel: the link between Helicobacter pylori urease and gastric colonisation. *Science* 2000; 287: 482-5.
128. Özden A. Helicobacter pylori. In: Şahin B, Özden A. Gastroenteroloji 1. baskı İstanbul 2002 113-37.
129. O. Akın, C. Özcan, M. Aladağ ve ark. Diabetes Mellituslu hastalarda helikobakter pylori sıklığı. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 1995. Vol 6; No:3; 166-288.
130. R. Vardar, E.Vardar, H.Bozdağ ve ark. Farklı renal fonksiyonlu hastalarda helikobakter pylori prevalansı. *Turk J Gastroenterol* 1997; 8: 331-336.
131. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Non-Gastrointestinal tract association of helicobacter pylori infection. *Arch Intern Med* 1999;159:925-40.
132. Aksoy DY, Aybar M, Özaslan E ve ark. Evaluation of the helicobacter pylori stool antigen test fort the detection helicobacter pylori infection and comparison with other methods. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1047-49.
133. Özden A, Bozdayı G, Sarioğlu M ve ark. Helicobacter pylori stool antijeninin kültür ve seroloji ile karşılaştırılması. *Güncel Gastroenteroloji* 2001; 5: 113-6.
134. Ho B, Marshall BJ. Accurate diagnosis of helicobacter pylori. Serologic testing. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(4): 853-62.

135. Telaku S, Aslan M, Bağdatlı Y ve ark. the value of stool antigen test for detection of helicobacter pylori infection. *Endoskopi* 2001; 12: 109-14.
136. Vaira D, Gatta L, Ricci C, et al. Review article: diagnosis of helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (Suppl 1): 16-23.
137. F. Megraud. Diagnosis and candidates for treatment of helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 1997; 113: 93-98.
138. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of the helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 1-12
139. G. Köken, E. Coşar, F. Şahin, E. Yeşildağ, M. Yılmaz. Erken gebelikte bulantı ve kusmaya etki eden faktörler. *TJOD*, 2009(6); 2: 92-96.
140. Rhodes VA, Watson PM, Johnson MH. Development of reliable and valid measures of nausea and vomiting. *Cancer Nurs* 1984; 7: 33-41
141. Koren G, Boskovic R, Hard M, Maltepe C, Navioz Y, Einarson A. Motherisk-PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 228-31.
142. Koren G, Magee L, Attard C. A novel method for the evaluation of the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 94: 31-6.
143. T. Kugahara, K. Ohashi. Characteristics of nausea and vomiting in pregnant Japanese women. *Nurs Health Sci* 2006; 8: 179-184.
144. M. Jamigorn, V. Phupong. Acupressure and vitamin B6 to relieve nausea and vomiting in pregnancy: a randomised study. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276: 245-249.
145. K. Willetts, A. Ekangaki, J. Eden. Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: A randomised controlled trial. *Obstet and Gynecol Aust* 2003; 43: 139-144.
146. M. Weyermann, H. Brenner, G. Adler, Z. Yasar. Helicobacter pylori infection and the occurrence and severity of gastrointestinal symptoms during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* volume 139(2); 526-531.
147. Goodwin TM. Nausea and vomiting of pregnancy: an obstetric syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 184-9.
148. Sherman PW, Flaxman SM. Nausea and vomiting of pregnancy in an evolutionary perspective. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 190-7.

149. Broussard CN, Richter JE. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 123-51.
150. Jarnfelt-Samsoie A, Breme K, Eneroth P. Steroid hormones in emetic and non emetic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1986 Feb; 21(2): 87-99.
151. Arısan K. Gebelerin küçük şikayetleri. *Prepodötik Kadın Doğum*, 2. baskı, İst 1997 Nobel tıp: 304-5.
152. Mori M, Amino N, Tamaki H, Miyai K, Tanizawa O. Morning sickness and thyroid function in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 355-359.
153. Tareen A, Baseer A, Jaffry H, Shafiq M. Thyroid hormone in hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynecol* 1995; 21: 497-501.
154. Baylis J, Leeds A, Challacombe D. Persistent nausea and food aversions in pregnancy. *Clin Allergy.* 1983; 1: 263-69.
155. N. Okçu, M.D. Onuk, T. Buran ve ark. Erzurum ili çevresinde nonspesifik gastritli olgularda helicobacter pylori sıklığı. *Gastroenteroloji* 1994; 5 (2): 211-213.
156. Schulze K, Christensen J: Lower Sphincter of the opussum esophagus in pseudopregnancy. *Gastroenterol* 1977; 73: 1082-1085.
157. S Hayakawa, N. Nakajima, Y. Arakawa, T. Yamamoto. Frequent presence of helicobacter pylori genome in the saliva of patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol* 2000; 17(5): 243-47.
158. Weyermann M, Brenner H, Adler G, Yasar Z, Handke-Vesely A, Grab D, Krienberg R, Rothenbacher D: Helicobacter pylori infection and the occurrence and severity of gastrointestinal symptoms during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189; 526-531.
159. Suerbaum S, Achtman M. Helicobacter pylori recombination population structure and human migrations. *Int Med Microbiol.* 2004 Sep; 294(2-3): 133-9.
160. A. Karaer, O. Ozkan, S. Ozer, B. Bayır, N. Danışman, C. Babur: Gastrointestinal symptoms and helicobacter pylori infection in early pregnancy. *Gynecol and Obstet Inv* 2008; 66: 44-46.
161. 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.

162. Kocak I, Akcan Y, Ustun C, Demirel C, Cengiz L, Yanik FF. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 66: 251-254.
163. Del Vale J, Cohen H, Laine L, Scheiman Jm. Acid peptic disorders. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powell DW. *Textbook of gastroenterology* vol 1, 3rd ed. Michigan: Lippincott 1999: 397-462
164. Salimi-Khayati A, Sharami H, Mansour- Ghanaei F: Helicobacter pylori aeropositivity and incidence of hyperemesis gravidarum. *Med Sci Monit* 2003; 9(1): CR12-5.
165. Berker B, Soylemez F, Cengiz SD. Serologic assay of helicobacter pylori is it useful in hyperemesis gravidarum? *J Reprod Med* 2003; 48: 809-12.
166. Jacobson G, Autry A, Somer-Shely T. Helicobacter pylori seropositivity and hyperemesis gravidarum. *J Reprod Med* 2003; 48: 578-82.
167. Erdem A, Arslan M, Erdem M et al. Detection of helicobacter pylori seropositivity in hyperemesis gravidarum and correlation with symptoms. *Am J Perinatol* 2002; 19(2): 87-92.
168. Tanrıverdi H.A, Üstündağ Y, Tekin IO. Dyspeptic complaints after 20 weeks of gestation are not related to H. Pylori seropositivity. *Med. Sci. Monit* 2005 Sep; 11(9): CR 445-448.
169. Wu C-Y, Tseng J-J, Chou M-M. Correlation between helicobacter pylori infection and gastrointestinal symptoms in pregnancy. *Avdan Ther* 2000; 17: 152-8.
170. Golberg D, Szilagyı A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and helicobacter pylori infection: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007 Sep; 110(3): 695-703.
171. I Sanven, M Abdelnoor, B Nesheim. Helicobacter pylori infection and hyper emesis gravidarum: a systematic review and meta- analysis of case control studies. *Avta Obstet Gynecol* 2009; 88: 1190-1200.
172. Glupezynski Y, Brutte A: Failure of azyrthromicine to eradicate Campylobacter pylori from the stomach because of acquired resistance during treatment. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 98-99.
173. Riezzo G, Pezzola F, Darconza G. Gastric myoelectrical activity in the first trimester of pregnancy. Acutaneous electrogastrographic study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 702.