

Hiperemezîs Gravidarum'lu Hastalarda Helicobacter Pylori Seroprevalansı

HELICOBACTER PYLORI SEROPREVALANCE IN
HYPEREMESIS GRAVIDARUM PATIENTS

Müge HARMA*, Mehmet HARMA**, Melahat DÖNMEZ KESİM*

* Dr., Şişli Etfal Hastanesi 3. Kadın Doğum Kliniği,

** Dr., Zeynep Kamil Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, İSTANBUL

Özet

Amaç: Helicobacter Pylori 'nin Hiperemezîs Gravidarum etyolojisinde ver alıp almadığını literatürde ilk kez olarak araştırmak.

Materiyel ve Metod: Hiperemezîs Gravidarum tanısı konmuş gebelerle herhangi bir şikayeti olmayan ayaktan takip edilen gebelerde Helicobacter Pylori'ye karşı oluşan spesifik IgG antikorlarının seroprevalansları tayin edildi.

Bulgular: Hiperemezîs Gravidarum 'da Helicobacter Pylori 'nin etyolojik ajan olup olamayacağını araştırdığımız çalışmamızda literatürde ilk olarak bu mikroorganizmanın Hiperemezîs Gravidarum ju gebelerde (%63.2) seroprevalansını tayin ettik, kontrol grubu sağlıklı gebelerle (%60) karşılaştırarak seroprevalanslar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık ($p>0.05$).

Sonuç: Helicobacter Pylori Hiperemezîs Gravidarum etyolojisini tek başına açıklayabilecek bir faktör değildir ancak gastrointestinal mukozada oluşturduğu patolojik değişiklikler semptom ve bulguların ortaya çıkışında kısmen yer alabilir.

Anahtar kelimeler: Helicobacter Pylori,
Hiperemezîs Gravidarum

T Klin Jinekoloj Obst 1998, 8:105-109

Helicobacter Pylori günümüze dek steril olduğuna inanılan midenin yüksek asidik ortamında yaşayabildiği gösterilmiş tek mikroorganizmadır ve dispepsiden mide kanserine kadar değişen bir dizi gastrointestinal patolojide değişen oranlarda yer aldığı gösterilmiştir. Bakteri Gram negatif olup

Geliş Tarihi: 01.07.1998

Yazışma Adresi: Dr.Müge HARMA
Şişli Etfal Hastanesi
3. Kadın Doğum Kliniği, İSTANBUL

T Klin J Gynecol Obst 1999, 9

Summary

Objective: Our purpose was to investigate the Helicobacter Pylori as an etiologic factor in Hyperemesis Gravidarum first in literature.

Institution: Istanbul Şişli Etfal Hospital 3 rd Obstetrics and Gynecology Clinic.

Materials and Method: Specific anti Helicobacter Pylori antibody seroprevalance are determined in Hyperemesis Gravidarum diagnosed pregnant (n=49) and otherwise normal pregnant (n=35) without any complaints.

Results: We found positive Helicobacter Pylori antibody 63.2% in Hyperemesis Gravidarum pregnant group (n=31) and 60% in normal pregnant group (n=21). There was no statistical difference between study and control groups ($p>0.05$).

Conclusion: Helicobacter Pylori is not enough to explain the etiology of Hyperemesis Gravidarum Syndrome but pathologic gastrointestinal mucosal changes that causes may be partly responsible from symptoms and findings of Hyperemesis Gravidarum.

Key Words: Helicobacter Pylori,
Hyperemesis Gravidarum

T Klin J Gynecol Obst 1998, 8:105-109

oksidaz testi (+), katalaz testi (+), üreaz testi (+), nitrat redüksiyon testi (-)'tir, glikoz ve diğer karbonhidratları fermente etmez. Bakterinin en önemli özelliği üreaz aktivitesinin çok kuvvetli olmasıdır. İnsan ve hayvan eritrositlerini aglütine eden bakterinin izolasyonunda en iyi yöntem endoskopik mide biyopsisidir. Noninvaziv serolojik testler teşhisin yanısıra tanı ve tedavi takibinde kullanılır. Helicobacter Pylori insanda hastalık yapan bakteriler arasında dokudaki görünümü ile tanınabilen tek mikroorganizmadır. Özellikle antrum bölgesi başta olmak üzere gastrik mukozanın her yerinde ürer.

Üreaz enzimi etkisi ile ürenin hidroliziyle açığa çıkan amonyak güçlü sitotoksik etki gösterir. Ayrıca salgıladığı proteaz, lipaz, fosfolipaz gibi enzimlerle mukus yapısını bozar. Bununla birlikte oluşturduğu mukozal inflamasyonda immün mekanizmalarda yer alır.

Hiperemesis Gravidarum gebeliğin ilk trimestrinde şiddetli bulantı, kusma, vücut ağırlığının %5'inden fazla kilo kaybı, dehidratasyon ve ketonüri ile kendini gösteren bir erken gebelik komplikasyonudur. Etiyolojisinde hormonal, allerjen, nörotik-psikosomatik ve metabolik faktörlerin rol oynadığı ileri sürülmektedir. Bu durum tedavi edilmediğinde sinir sistemi, karaciğer, böbreklerde harabiyete yol açan bir erken gebelik komplikasyonu olup total doğumlara oranla %1-2 oranında görülür.

Çalışmamızda Helicobacter Pylori seroprevalansını araştırırken oluşturduğu gastrik inflamasyonun Hiperemesis GravidarumTu hastalar için semptomların ortaya çıkmasını hazırlayıcı/kolaylaştırıcı bir ortam yaratabileceğini varsaydık.

Materyel ve Metod

Çalışma grubu bulantı, kusma, ağırlığının %5'inden fazla kilo kaybı, ketonüri semptom ve bulguları ile hospitalize edilmiş ultrasonografi ile tesbit edilmiş 12 haftaya kadar tekiz gebeliği olan hastalardan oluştu.

Kontrol grubu olarak antenatal takip polikliniğine ayaktan kontrole gelen sağlıklı, bilinen sistemik bir hastalığı ve hamileliği ile ilgili herhangi bir şikayeti olmayan tesadüfi olarak belirlenen gebeler alındı.

Çalışma ve kontrol grubu gebelerden 5 cc venöz kan kuru ve temiz bir tüpe alındı serumları ayrıldı, -20°C'de derin dondurucuda saklanarak Helicobacter Pylori'ye karşı spesifik IgG antikorunu GAP-IgG (cat. No7004-H, Biomerica CA, USA) ile bir seferde aynı kit kullanarak tesbit edildi. Bu test Helicobacter Pylori'ye karşı spesifik IgG antikorunun kantitatif ölçümünü yapan bir ELISA testi olup sensitivitesi %99.4, spesifitesi %93.5'dir. Test antikor titrasyonunun seviyelerine göre; pozitif, negatif, equivocal olmak üzere netice vermektedir (sırasıyla; >20 u/ml, <12.5 u/ml, 12.5-20 u/ml). Equivocal değerler GAP-IgG ELISA prosedüründe negatif olarak yorumlanır. Test Campylobacter jejuni, Campylobacter fetus ve Escherichia coli ile ihmal edilebilecek çapraz reaksiyon (%1'den az) vermektedir.

İstatistiksel analizde SPSS (MS Windows Release 5.0) paket programı kullanıldı. Ortalamalar, ortalama ± ortalamanın standart hatası olarak verildi. İstatistiksel olarak p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi. Ortalamaların karşılaştırılmasında Student-T testi uygulandı.

Bulgular

Çalışma grubumuzu Hiperemesis Gravidarum tanısı alan 49 olgu, kontrol grubumuzu ilk trimesterde olan sağlıklı 35 gebe oluşturdu. Her iki grupta olgular yaş, gravida, parité ve ultrasonografik olarak tesbit edilen gebelik haftaları yönünden değerlendirildi ve Tablo 1'de görüldüğü gibi bu parametreler yönünden aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p> 0.05).

Helicobacter Pylori'ye spesifik IgG antikor seroprevalansı ölçüm sonuçlarına göre çalışma grubu olan Hiperemesis GravidarumTu olguların

Tablo L Hiperemesis Gravidarum ve kontrol grubu gebelerin demografik özellikleri

	H. Gravidarum grubu (n=49)	Kontrol grubu (n=35)	İstatistiksel Anlamlılık!
Yaş*(yıl)	24.8±5.6	23.1±4.9	AD
Gravida*	2.1±2.0	2.0±1.5	AD
Parité*	0.8±1.5	1.1±1.3	AD
Gebelik Haftası*(US)	9.2±0.9	10.4±1.1	AD

*Değerler, ortalama ± ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir, istatistiksel olarak p<0.05 olarak kabul edilmiştir.
AD Anlamlı değil.

Tablo 2. Hiperemesis Gravidarumlu gebelerde Helicobacter Pyloriye spesifik IgG antikoru seroprevalansı

Anti H. Pylori antikora	Hasta Sayısı	Oran
Pozitif	31	%63.2
Equivocal	5	%10.2
Negatif	13	%26.5
Toplam	49	%100

Tablo 3. Kontrol grubu gebelerde Helicobacter Pyloriye spesifik IgG antikoru seroprevalansı

Anti Ft. Pylori antikoru	Hasta Sayısı	Oran
Pozitif	21	%60
Equivocal	7	%20
Negatif	7	%20
Toplam	35	%100

%63.2'sinin (n=31) serumunda pozitif (>20 u/ml) bulundu. Hastaların % 10.2' sinde (n=5) bu antikor equivocal (12.5-20 u/ml) bulunurken bu ölçüm hastaların %26.5'inde (n=13) negatif (<12.5 u/ml) olarak tesbit edildi (Tablo 2).

Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gebelerin %60'ının (n= 21) serumunda spesifik Helicobacter Pylori antikoru pozitif (>20 u/ml) bulunmuştur. Gebelerin %20'sinde (n=7) bu antikor equivocal (12.5-20 u/ml) bulunurken hastaların %20'sinde (n=7) negatif (<12.5 u/ml) olarak tesbit edilmiştir (Tablo 3).

Çalışma grubunda Helicobacter Pylori antikoru %63.2 oranında pozitif bulunurken kontrol grubunda %60 oranında pozitif bulunmuş fakat Hiperemesis Gravidarumlu hastalar ve kontrol grubu gebeler arasında spesifik Helicobacter Pylori pozitifliği arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunmamıştır (p> 0.05) (Tablo 4).

Tablo 4. Hiperemesis Gravidarum ve kontrol grubu gebeler arasında spesifik H.Pylori antikor pozitifliğinin karşılaştırılması

Anti H. Pylori antikoru	H. Gravidarum Grubu	Kontrol Grubu	İstatistiksel Anlamlılık
Pozitif	%63.2	%60	Anlamlı değil
Negatif	%36.8	%40	Anlamlı değil
Toplam	% 100	%100	

Tartışma

Helicobacter Pylori dünyada en sık rastlanılan bakteriyel enfeksiyonlar içerisinde yer almakta, bir milyardan fazla insanı enfekte ettiği tahmin edilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde nüfusun hemen tamamı çocukluk çağından itibaren enfekte olmakta, spontan eradikasyon hemen hemen mümkün olmadığından hastalık prevalansı yaşla artış göstermektedir. Yapılan son çalışmalar insan vücudunun dışında 1-2 gün canlı kalabileceğini göstermekle birlikte önemli bir çevresel rezervuarın varlığı tartışmalıdır ve bulaşma muhtemelen insandan insana olmaktadır (1). Bulaşmada en önemli yol fekal-oral yoldur (2,3). Çocukluk çağında enfeksiyon muhtemelen ev dışında oyun oynadığı diğer çocuklardan geçmektedir. Blecker (4) hayatın birinci yılında enfekte annelerin hiçbirinin çocuğuna enfeksiyonu bulaştırmadığını belirlemiştir.

Ülkemiz Helicobacter Pylori enfeksiyonunun en sık görüldüğü ülkelerden biridir. Değişik bölgelerde (Ankara, İstanbul, Diyarbakır, Almanya'da yaşayan Türkler) yapılan çalışmalar önemli bir prevalans farklılığının olmadığını göstermektedir (5,6).

Helicobacter Pylori hastalık tablosu oluştururken şu değişikliklere yol açar: Gastrointestinal immün sistem lümende yerleşen mikroorganizmalara karşı nisbeten etkisiz olup midenin asit ortamı immün cevaptaki protein-protein reaksiyonlarını bozabilir. Bakterinin oluşturduğu katalaz, nötrofilden kaynaklanan serbest oksijen radikallerine karşı dirençlidir (7). Bu sebeple evrimsel gelişimini boyunca güçlü immün cevap uyaramayan Helicobacter Pylori suşları doğal seleksiyona uğrayarak midenin mikroortamına adaptasyon gösterebilmiş tek bakteri türü olma özelliği kazanmış olabilir (8). Bakteri Proton pompası aracılığı ile sitoplazmasma geçebilmiş Hidrojen iyonlarını hücre dışına atabilir. Parietal hücrelerden asit salınması

inhib eden *Helicobacter Pylori* mide epitel hücrelerinin membranlarına Adhesin proteinleri ile tutunur. Oluşan mukozal hasardan bakteri kaynaklı ürünler ve enfekte bireyin immün cevabı sorumludur. *Helicobacter Pylori* antijenlerine karşı enfekte mide ve duodenum mukozasında IgG ve IgA sınıfı antikorlar üretilir. Hümorale cevap enfeksiyonu eradike edememekle birlikte enfeksiyonun gidişini yavaşlatır. Makrofaj, monosit ve nötrofiller proteolitik enzimler ve reaktif oksijen radikalleri salgırlar. Bunlar mukusu parçalar, doku hasarı oluşturur. Gastritli mukozadan antioksidanların sekresyonlarında azalma bu olumsuz etkileri potansiyalize eder (9).

Hiperemesis Gravidarum'un etyolojisi belli olmamakla birlikte semptomlarının en sık görüldüğü dönemde seviyelerinin yüksekliği sebebi ile HCG ve östrojenin; Kortizon tedavisinin kimi hastalarda semptomatik iyileşme sağlaması sebebiyle adrenal yetmezliğinin; ACTH tedavisi ile iyileşme sağlandığı için ön hipofiz yetmezliğinin; Histamin ve benzeri biyolojik aminlerin yüksek seviyelerinden dolayı allerjik familyal dispozisyonun; Genç yaşta ve ilk gebeliklerde sık görülmesi sebebiyle nörotik-psikosomatik faktörlerin etyolojisinde yer aldığı sanılan bir sendromdur. Bütün gebeliklerin üçte birinde sadece hafif bulantı ve/veya kusma görülürken, üçte birinde tedavi gerektiren bulantı ve/veya kusma ortaya çıkar. 250-300 gebelikten birinde hospitalizasyon gerektirecek pernisiyöz kusma (i.e. asidoz, elektrolit imbalansı, metabolik bozukluklar) görülür (10). Bütün gebeliklerde ilk trimesterde HCG ve östrojen yükselmesi olmasına rağmen Hiperemesis Gravidarum'un niçin bazı gebeliklerde ortaya çıktığı günümüzde bilinmemektedir. Gestasyonel trofoblastik hastalıklarda bulantı, kusma semptomlarının daha fazla görülüyor olması, anembriyonik gebeliklerde bu semptomların daha az görülmesi etyolojide hormonal faktörleri ön plana çıkarmakla birlikte patogenezi izah için yeterli olmamaktadır.

Ancak bu muhtemel etyolojik faktörler yine de bütün vakaların açıklayıcısı olamamaktadır. Nitekim Hiperemesis Gravidarum tedavisinde oral alımın kesilmesi, dehidratasyon varsa sıvı açığının kapatılıp elektrolit dengesinin yeniden kurulması, koku uyarımından uzak yatak istirahati, psikolojik danışma şeklinde düzenlenen tedavi hiçbir etyolo-

jik faktöre yönelik olmamasına rağmen semptomatik iyileşme sağlamaktadır. Bu noktada gastrik faktörün yeniden değerlendirilmesi gerekebilir. Gebelikte fizyolojik değişim olarak mide motilitesi ve asid salimini azalmış, hipotonisite gelişmiştir. Alt özefagus sfinkter basıncı azaldığı için mide asiti ve safra asitleri reflü özefajite yol açar. Çalışmamızda *Helicobacter Pylori* seroprevalansı araştırılırken oluşturduğu gastrik inflamasyonun Hiperemesis GravidarumTu hastalarda semptomların ortaya çıkmasını hazırlayıcı/kolaylaştırıcı bir ortam yaratabileceği varsayılmıştır. MarshallTn (11) yaptığı teatral deneyde de görüldüğü gibi akut enfeksiyon asitsiz mide muhteviyatı kusmasına yol açmıştır. Ancak bu bir seferde çok sayıda mikroorganizmanın yol açtığı bir durumdur. Biz bugün *Helicobacter Pylori* enfeksiyonunun erken çocukluk çağında fekal-oral, oral-oral bulaştığını ve bunun kötü hijyenik şartlar sonucu yüksek oranda gerçekleştiğini biliyoruz. Gebenin mide motilitesi yavaşlamış tonüsü azalmıştır. *Helicobacter Pylori* salgıladığı enzim ve serbest oksijen radikalleri ile mukusu parçalayarak niteliğini bozmaktadır. Böylelikle enfeksiyona karşı koruyucu bir bariyer olma özelliği kısmen azalmış olabilir. Bununla beraber hem gebelikte mide asit yapımı azaldığı hem de bakterinin asit yapımını azaltıcı etkisinden dolayı bakteri kendine uygun bir mikroçevre hazırlayabilir.

Hiperemesis Gravidarum ve *Helicobacter Pylori*'nin etyopatogeneziğinde allerjik mekanizmaların olması, *Helicobacter Pylori*'nin histamin ve diğer biyojenik aminler ürettiğinin gösterilmesi, Hiperemesis Gravidarum'da semptomların allerjik yollarla oluşabileceğinin öne sürülmesi bu mikroorganizma ve sendromun birlikte görülmesiyle belirtilerin ortaya çıkışının arasında korelasyon olabileceğini akla getirebilir.

Helicobacter Pylori'nin nonülser dispepsiden mide kanserine uzanan bir dizi patolojiyi hangi mekanizmayla oluşturduğu tam olarak bilinmemektedir. Hiperemesis Gravidarum'da mikroorganizma oluşturduğu inflamatuvar zeminde semptomların ortaya çıkmasını bir ölçüde potansiyaliz edebilir. Ancak kontrol grubunda da *Helicobacter Pylori* spesifik antikorunun yüksek oranda pozitif olarak tesbit edilmesi bu cevapta genetik yapının

rol oynadığını ve immün cevapta bireyler arasında farklar olabileceğini akla getirmektedir.

Hiperemesis Gravidarum tedavisinde oral alımın kesilip gastrointestinal sistemin bir nevi "istirahati" mikroorganizmanın sayısal konsantrasyonunu kusmaları etkisiyle de azaltıyor olabilir. Bunun doğrulanabilmesi için kusulan mide muhteviyatında bakteri sayımı yapılabilirdi ancak literatürde ilk olan bu çalışmada öncelikle seroprevalans tesbit yoluna gidilmiştir.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre şikayeti olmayan gebeler ve Hiperemesis Gravidarum'lu gebeler arasında Helicobacter Pylori spesifik antikor seviyeleri yönünden istatistikçi olarak anlamlı seroprevalans farkı yoktur ($p>0.05$). Ancak esas itibariyle mide mukozasını tutan bir enfeksiyon ajanı olan Helicobacter Pylori oluşturduğu allerjik, inflamatuvar reaksiyonlar ile Hiperemesis Gravidarum semptomatolojisinde elimizdeki bilgilerle bugün nasıl olduğunu açıklayamayacağımız bir ilişki olabilir. Bunu aydınlatmak için bakterinin serotip tayini yapılması, hastalık oluşturmaındaki diğer mekanizmaların keşfedilmesi, bakterinin antijenik yapıları ve toksinlerinin gebelik hormonları ile etkileşiminin araştırılması ve bireysel immün cevap farklılığının ortaya konması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dixon MF. Pathophysiology of Helicobacter pylori infection. *Scand J Gastroenterol* 1994; 299:7-10.
2. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK. Isolation of Helicobacter pylori from human faeces. *Lancet* 1992; 340:1194-5.
3. Koşar Y, Şahin T, Karahan N. Gaitada Helicobacter pylori. *Gastroenteroloji* 1995;6:289-92.
4. Blecker U, Lanciers S, Keppens E. Evaluation of Helicobacter pylori positivity in infants born to positive mothers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19:87-90.
5. Özden A, Samur M, Dönderici Ö. Helicobacter pylori enfeksiyonunun ülkemizde seroepidemiolojisi. *Gastroenteroloji* 1992; 3:664-8.
6. Beşışık F, Erdem L, Sezer R. Sağlıklı asemptomatik popülasyonda H.pylori seroprevalansı. *İ.Ü.Araştırma Dergisi* 1994; 2:8-11.
7. Hazell SL, Evans DJ, Graham DY. Helicobacter pylori citalase. *J Gen Microbiol* 1991; 137:57-61.
8. Blaser MJ. The role of Helicobacter pylori in gastritis and its progression to peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 1:27-30.
9. Mauch F, Bode G, Malfertheiner P. Identification and characterization of an ATPase system of Helicobacter pylori and the effect of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1801-2.
10. Sites J, Bernstein I. Hyperemesis gravidarum. In: Gerbie A, Sciarra J, ed. *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: Harper and Row Pub, 1984; 2(23):1-3.
11. Marshall BJ. Helicobacter pylori in peptic ulcer: have Koch's postulates fulfilled? *Ann Med* 1995; 27:565-8.