

Gebelerde Bulantı ve Kusma İle Helikobakter Pylori İlişkisi**Association Between Helicobacter Pylori And Nausea And Vomiting In Pregnancy**

Başak ÇAKAL

<http://orcid.org/0000-0002-0161-486X>

SBÜ Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı, bulantı ve kusması olan gebelerde, semptomatik olmayan gebelerde ve gebe olmayan kontrol grubunda gaitada helicobakter pylori (*H. Pylori*) antijeni düzeylerinin karşılaştırılması ve *H. Pylori* ile gebelikteki bulantı ve kusma arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Mart 2018 ile Nisan 2019 tarihleri arasında Gastroenteroloji polikliniğine bulantı, kusma, şişkinlik, ekşime, yanma, epigastrik ağrı, reflü ve diğer dispeptik şikayetler ile başvuran, üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılması düşünülmeyen, gaitada *H. pylori* direkt antijeni bakılan gebelik durumu olan ($n=56$) ve olmayan ($n=41$) 18-40 yaş arası kadınlar retrospektif olarak taranarak çalışmaya alındı. Gebe bireyler belirlemiş oldukları şikayetlerine göre öncelikle bulantı ve kusması olanlar ($n=29$) ve olmayanlar ($n=27$) olarak iki ayrı gruba ayrılarak incelendi. Daha sonra gebe kadınlar; bulantı, kusma ve öğürme şikayetlerine göre PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) skorlama sistemine uyarlanarak semptomu olmayan, hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 4 alt grupta değerlendirildi. Gaita örneğinde *H. pylori* antijeni kalitatif olarak tespit edildi.

Bulgular: *H. pylori* enfeksiyonu görülme sıklığı açısından bakıldığında ise gebe grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla; 21 (%37.5) vs. 14 (%34.1), $p>0.05$). Gebe grubu, bulantı ve kusma şikayetine göre 2'ye ayrılarak *H. Pylori* enfeksiyonu sıklığı açısından karşılaştırıldığında, bulantı ve kusması olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile *H. Pylori* enfeksiyonu sıklığı daha yüksekti (sırasıyla; 13 (%44.8) vs. 8 (%29.6), $p=0.240$).

Sonuç: Bulantı kusması olan ve olmayan gebelerle, gebe olmayan kontrol grubu arasında *H. pylori* enfeksiyonu görülme sıklığı açısından bakıldığında anlamlı farklılık yoktur.

Anahtar kelimeler: Gebe, bulantı-kusma, helicobakter pylori.

ABSTRACT

Aim: The aim of the study is to compare the presence of Helicobacter pylori (*H. pylori*) stool antigen in pregnant with nausea and vomiting, asymptomatic pregnant and nonpregnant controls and to determine the association between *H. Pylori* and nausea and vomiting in pregnancy.

Material and Methods: Between March 2018 and April 2019, 56 pregnant women and nonpregnant 41 women aged 18-40 years who admitted to gastroenterology policlinic with dyspeptic symptoms like nausea, vomiting, epigastric pain and weren't planned to undergo endoscopy were enrolled into the study retrospectively. Pregnants were evaluated based on the presence of nausea and vomiting (pregnants with nausea and vomiting ($n=29$), without nausea and vomiting ($n=27$)). Pregnants were also classified based on PUQE scoring system (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea). *H. pylori* stool antigen was evaluated.

Results: We found no significant association in *H.pylori* infection between pregnant and control group (21 (%37.5) vs. 14 (%34.1), respectively, $p>0.05$). When pregnant women were classified based upon the presence of nausea and vomiting, in spite of no statistical significance, we found that *H. Pylori* infection was higher in the pregnant women with nausea and vomiting (13 (%44.8) vs. 8 (%29.6), respectively, $p=0.240$).

Conclusion: No statistical significance was found in *H. Pylori* infection prevalence among the pregnant women with and without nausea-vomiting and control groups.

Keywords: Pregnant, nausea-vomiting, helicobacter pylori.

GİRİŞ

Bulantı, kusma ile birlikte ya da kusma olmaksızın hamileliğin erken döneminde çok yaygın olarak görülür. Hafif semptomlar, gebelik ilk trimesterinin normal fizyolojisinin bir parçası olarak düşünülebilir. 797 gebenin takip edildiği prospektif bir çalışmada gebeliğin sekizinci haftasında hastaların % 57'inde

bulantı, % 27'inde ise bulantı ve kusmanın birlikte görüldüğü bildirilmiştir (1). Prospektif tasarımda başka bir çalışmada ise 363 gebe hastanın %28'sinde sadece bulantı, %52'sinde ise hem bulantı hem de kusmanın görüldüğü rapor edilmiştir (2). Buna karşın bu semptomlar bazen şiddetli ve özellikle de kalıcı olabilir. Gebenin yaşam kalitesini bozacak hal alabilirler. Ağırılık kaybı, dehidratasyon, elektrolit imbalansı ve idrarda keton pozitifliği ile giden

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Başak Çakal

SBÜ Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği Cebeci/Ankara

Tel/Phone: 0505 235 55 29

E-mail: basakcakal@hotmail.com

Geliş Tarihi : 26.06.2019

Kabul Tarihi : 02.07.2019

hiperemesis gravidarum olarak bilinen tabloya yol açabilirler. 41 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde bu ve benzer şiddetli semptomların hastaların % 0.3 ile % 3'ünü etkilediği yazılmıştır (3).

Etiyopatogenez tam bilinmemekle beraber 3 kategoride toplanabilir. Plasental gelişme ve fonksiyonları, maternal endokrin değişiklikler ve daha evvel var olan gastrointestinal sistem hastalıkları (4). İlk trimesterde artan plasental kökenli human koryonik gonadotropin (hCG) düzeyleri ile birlikte şikâyetlerin ortaya çıkması yine mol hidatiform ve çoğul gebeliklerde artan hCG düzeylerine eşlik eden artmış bulantı ve kusma en büyük kanıtlardır (5). Gebelikte beraber östrojen ve progesteron düzeylerindeki belirgin artış diğer bir nedendir. Bu hormon düzeylerindeki değişiklikler düz kaslarda gevsemeye, gastrointestinal sistem geçiş süresinde uzamaya ve mide boşalmasında gecikmeye yol açabilirler (6). Bunların yanı sıra gastrik motilite bozuklukları, özefagus alt sfinkter gevşekliği de suçlanmıştır, fakat bu durumda ilerleyen gebelikte birlikte şikâyetlerin artması da beklenen bir durumdur. Diğer bir neden olarak da helicobakter pylori enfeksiyonu üzerinde durulmuştur. H. pylori'li kadınlarda gebelikte mide bulantısı ve kusması gelişmezken, bazı kadınlarda enfeksiyon hastalık patogenezinde rol oynayabilir. 26 epidemiyolojik çalışmanın incelendiği meta-analizde, asemptomatik kontrollerle karşılaştırıldığında H. pylori enfeksiyonu ile gebelik bulantı ve kusması arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir (4).

H. pylori, peptik ülser hastalığı, kronik gastrit, gastrik adenokarsinom ve gastrik MALT lenfoma ilişkili olduğu gösterilmiş yaygın bir kronik bakteriyel enfeksiyondur. H. pylori testi yapılması için diğer endikasyonlar daha sınırlı ve yararlı tartışmalıdır. Bunlardan bir kaç; 60 yaş altı dispeptik şikâyetleri olan ve uyarıcı başka semptomu olmayan hastalar, kronik ve uzun süre nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı, açıklanamayan demir eksikliği anemisi, gastrik poliplerdir (7,8). Yeterli kanıt olmayan ve rutin bakılması tartışmalı durumlardan biri de hiperemesis gravidarumdur.

H. pylori tanısındaki testler ikiye ayrılabilir: İnvaziv (endoskopik tabanlı) ve non invaziv testler. H. Pylori tek başına endoskopi uygulaması için endikasyon değildir. Non invaziv testler ise; üre nefes testi, serolojik testler ve gaitada direkt antijen testidir. Serolojik testler aktif ve geçirilmiş enfeksiyon arasında güvenilir bir ayırım yapamamaktadır. Gaitada direkt antijen testinin sensitivite ve spesifitesi oldukça yüksektir (sırasıyla 94% ve 97%'dir), üre nefes testiyle karşılaştırılabilir düzeydedir (9). Tanının yanı sıra H. Pylori eradikasyonu sonrası doğrulamada üre nefes testi gibi kullanılması önerilen bir yöntemdir (10).

Çalışmamızda bulantı ve kusması olan gebelerde, semptomatik olmayan gebelerde ve gebe olmayan kontrol grubunda gaitada H. Pylori antijeni bakarak karşılaştırmayı ve H. Pylori ile gebelikteki bulantı ve kusma arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Mart 2018 ile Nisan 2019 tarihleri arasında Gastroenteroloji polikliniğine bulantı, kusma, şişkinlik, ekşime, yanma, epigastrik ağrı, reflü ve diğer dispeptik şikâyetler ile başvuran, üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılması düşünülmeyen, gaitada H. pylori direkt antijeni bakılan gebelik durumu olan (n=56) ve olmayan (n=41) 18-40 yaş arası kadınlar retrospektif olarak taranarak çalışmaya alındı. Daha önce H. pylori eradikasyon tedavisi alan, son 1 ay içerisinde proton pompa inhibitörü tedavisi kullanan, kronik sistemik hastalığı (böbrek ve karaciğer hastalıkları, diyabet mellitus, tiroid

disfonksiyonu, malignite vb.) olduğu bilinen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Gebelik durumu olanların gebelik haftası ve parite durumları not edildi. Gebe bireyler belirtmiş oldukları şikâyetlerine göre öncelikle bulantı ve kusması olanlar (n=29) ve olmayanlar (n=27) olarak iki ayrı gruba ayrılarak incelendi.

Daha sonra gebe kadınlar; bulantı, kusma ve öğürme şikâyetlerine göre PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) skorlama sistemine uyarlanarak semptomu olmayan, hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 4 alt grupta değerlendirildi (11). Gebe olmayan kontrol grubu ve gebelerde, bulantı ve kusma semptomu olan ve olmayan gebelerde ve semptom şiddetine göre alt gruplara ayrılan gebelerde H. pylori ilişkisi incelendi. H. pylori enfeksiyonu taramasında gaitada direkt antijen bakıldı.

Helicobacter pylori Rapid Test (Casett) Feces, (Zhejiang Orient Gene Biotech Co., LTD, Zhejiang, China) test kaseti kullanılarak double antikor-sandviç tekniği esasına dayalı lateral flow kromotografik immunassay yöntemi ile gaita örneğinde H. pylori antijeni kalitatif olarak tespit edildi.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Packages of Social Sciences, SPSS for Windows, Version 17.0, Chicago, IC, USA) paket programı kullanıldı. Veriler sayı ve yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Gruplar arasındaki kalitatif değerlerin karşılaştırmasında ki-kare, kantitatif verilerin değerlendirilmesinde ise Student t testi kullanıldı. Korelasyon analizleri Pearson' a göre yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya 56 gebe ve kontrol grubu olarak 41 gebe olmayan birey alındı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı yaş farklılığı yoktu (sırasıyla; 29.3 ± 4.5 vs. 31.8 ± 7.6, p= 0.07). Gebe grubunda 29 olgunun (% 52) semptomatik bulantı ve kusması mevcuttu (Tablo 1). Bulantı ve kusması olan gebelerin yaş ortalaması, olmayanlara göre daha küçük (sırasıyla; 27.8 ± 4.2 vs 30.8 ± 4.4, p<0.05), gebelik haftaları ise benzerdi (sırasıyla; 11.3 ± 2.4 vs. 10.8 ± 2.4, p=0,376). İlk gebeliği olanlarda bulantı ve kusma şikâyeti oranı, iki ve ya daha fazla gebeliği olanlara göre daha yüksekti (sırasıyla; 21 (%70) vs. 8 (%31), p< 0.01) (Tablo 2).

PUQE skorlamasına göre, 27 hastada (%48) semptom izlenmezken, 14 hastada (%25) hafif, 13 hastada (%23) orta ve 2 hastada (%4) ise şiddetli bulantı ve kusma vardı. Bulantı ve kusması şiddetli olan 2 hastanın anlık idrarında keton müspetti.

H. pylori enfeksiyonu görülme sıklığı açısından bakıldığında ise gebe grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla; 21 (%37.5) vs. 14 (%34.1), p>0.05) (Tablo 1). Gebe grubu, bulantı ve kusma şikâyetine göre 2'ye ayrılarak H. Pylori enfeksiyonu sıklığı açısından karşılaştırıldığında, bulantı ve kusması olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile H. Pylori enfeksiyonu sıklığı daha yüksekti (sırasıyla; 13 (%44.8) vs. 8 (%29.6), p=0.240).

PUQE skorlama sistemine göre gebe grubunda H. pylori enfeksiyon sıklığı karşılaştırıldığında ise; semptom olmayan grupta 8 (%29.6), semptomatik hafif grupta 4 (%28.6), orta semptomatik grupta 7 (%53.8) ve şiddetli semptomatik grupta ise 2 (%100) olguda H. pylori gaitada antigen pozitif bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber semptom skoru arttıkça H. pylori enfeksiyon sıklığında artış görüldü (p=0.11) (Tablo 3). Gebelik sayısı

(paritesi) açısından değerlendirildiğinde, ilk gebeliği olanlar ile iki ya da daha çok gebeliği olanlar arasında H. Pylori enfeksiyonu sıklığı açısından fark yoktu (sırasıyla; 38.5%) 10 ,(36.7%) 11), p=0.890).

H. pylori gaita antigen pozitifliği ile gebelik durumu, gebelik paritesi, bulantı ve kusma varlığı ve PUQE skorlaması arasındaki korelasyon ilişkisi araştırıldığında ise, PUQE skorlaması ile pozitif korelasyon olduğu saptandı (r=0.274, p=0.041) (Tablo 4).

Tablo 1: Gebe ve kontrol grubu demografik veriler ve H. Pylori sıklığı

	Kontrol grubu (n=41)	Gebe grubu (n=56)	P değeri
Yaş*	31.8 ± 7.6	29.3 ± 4.5	0.07
Gebelik haftası*	-	11.0 ± 2.38	-
Bulantı ve kusma**	-	29 (%52)	-
H. pylori sıklığı**	14 (%34.1)	21 (%37.5)	>0.05

*Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

**Değerler n(%) olarak verilmiştir.

Tablo 2: Bulantı ve kusması durumuna göre gebeler ve kontrol grubu karşılaştırması

	Kontrol grubu (n=41)	Gebe grubu bulantı ve kusma yok (n=27)	Gebe grubu bulantı ve kusma var (n=29)	P değeri
Yaş*	31.8 ± 7.6	30.8 ± 4.4	27.8 ± 4.2	<0.05
Gebelik haftası*	-	10.8 ± 2.4	11.3 ± 2.4	0.376
İlk gebelik**	-	9 (%30)	21 (%70)	0.003
2 veya daha çok**	-	18 (%69)	8 (%31)	
H. pylori sıklığı**	14 (%34.1)	8 (%29.6)	13 (%44.8)	0.469

*Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

**Değerler n(%) olarak verilmiştir.

Tablo 3: PUQE skorlama sistemine göre gebe grubunda H. Pylori enfeksiyon sıklığı

	Semptom yok (n=27)	Semptom hafif (n=14)	Semptom orta (n=13)	Semptom şiddetli (n=2)	P değeri
Gebelik haftası*	10.8 ± 2.4	11.4 ± 2.6	11.5 ± 2.1	9.1 ± 2.8	0.43
H. pylori sıklığı**	8 (%29.6)	4 (%28.6)	7 (%53.8)	2 (%100)	0.11

*Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

**Değerler n(%) olarak verilmiştir.

Tablo 4: H. Pylori ve diğer değişkenler arası ilişki

	H. pylori pozitifliği	
	r	P
Gebelik durumu	0.034	0.737
Gebelik paritesi	0.018	0.892
Bulantı ve kusma varlığı	0.025	0.810
PUQE skorlaması	0.274	0.041

TARTIŞMA

Çalışmamızda H. pylori enfeksiyonu görülme sıklığı açısından bakıldığında bulantı kusması olan ve olmayan gebelerle gebe olmayan kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Aytaç ve arkadaşlarının (12) 107 gebede yaptıkları çalışmada hiperemesis gravidarum ve gaitada H. pylori antijeni birlikteliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. H. pylori %42.3 hastada tespit edilmiştir. Berker ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (13) ise 160 gebede (80 kontrol, 80 hiperemesis gravidarum) serum anti-H. pylori IgG antikorları değerlendirilmiştir. Hiperemesis gravidarum ve H. pylori seropozitivitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmalar bizim sonuçlarımızla uyumlu gözükmektedir.

Diğer yandan Erdem ve arkadaşları (14) H. pylori enfeksiyon prevalansının hiperemesis gravidarumlu hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir (%85.1 vs. %64.1, p<0.05). Bizim çalışmamızda hiperemesis gravidarum tanısı almamış sadece bulantı-kusması olan gebeler değerlendirilmiş, bulantı-kusması olan 29 gebede H. pylori sıklığı %44.8 saptanmıştır. Bulantı-kusması olmayan ancak diğer dispeptik şikayetlerle başvuran gebelerde ise H. pylori sıklığı %29.6 olarak tespit edilmiştir. PUQE skorlama sistemine göre gebe grubunda H. pylori enfeksiyon sıklığı karşılaştırıldığında ise; semptom olmayan grupta 8 (%29.6), semptomatik hafif grupta 4 (%28.6), orta semptomatik grupta 7 (%53.8) ve şiddetli semptomatik grupta ise 2 (%100) olguda H. pylori gaitada antijen pozitif bulundu. Bu durum H. pylori mevcudiyetinin tablo ve kliniği değiştiren bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın retrospektif olarak yapılması, olgu sayısının az olması, kontrol grubunun asemptomatik değil dispeptik yakınmaları olan kişilerden oluşması, çalışmanın limitasyonları olmakla beraber hiperemesis gravidarumlu hastalar değil sadece gebelik bulantı kusması olan hastalardan oluşması ise güçlü yönüdür. H. pylori saptama yöntemine ilişkin gaitada antijen bakılması akut enfeksiyon ve kolonizasyon göstermede daha başarılıdır.

Sonuç olarak gebelik bulantı kusmalarının patogenezi tam olarak aydınlatılmış değildir, çok faktör etkin gözükmektedir. Bazı hastalarda tablo ve klinik daha ağır karşımıza çıkabilmektedir. Sonuçlarımız H. pylori mevcudiyetinin tablo ve kliniği değiştiren bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Fizyopatolojide bir etken olmaktan öte, klinik tablonun değişkenliğinde rolü olabilir. Daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hinkle SN, Mumford SL, Grantz KL, et al. Association of Nausea and Vomiting During Pregnancy With Pregnancy Loss: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2016; 176: 1621.
2. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. Br J Gen Pract 1993; 43: 245.
3. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2015; :CD007575.
4. Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2014; 211:150.e1.
5. Kimura M, Amino N, Tamaki H, et al. Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible role of hCG with higher stimulating activity. Clin Endocrinol (Oxf) 1993; 38:345.
6. 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; 101:639.

7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66:6.
9. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of H. pylori infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1921.
10. Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1808.
11. 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: S228-31.
12. Aytac S, Türkay C, Kanbay M. Helicobacter pylori stool antigen assay in hyperemesis gravidarum: a risk factor for hyperemesis gravidarum or not? *Dig Dis Sci.* 2007;52(10):2840-3.
13. Berker B, Soylemez F, Cengiz SD, Kose SK. Serologic assay of Helicobacter pylori infection. Is it useful in hyperemesis gravidarum? *J Reprod Med.* 2003 Oct;48(10):809-12.
14. Erdem A, Arslan M, Erdem M, Yildirim G, Himmetoğlu O. Detection of Helicobacter pylori seropositivity in hyperemesis gravidarum and correlation with symptoms. *Am J Perinatol.* 2002 Feb;19(2):87-92.