

## رابطه آنتی‌بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری با ویار حاملگی

دکتر مینو یغمایی\* مهدی محمدی\*\* دکتر سید مهدی پهلوانی\*\*\*

### The correlation between *Helicobacter pylori* antibody and hyperemesis gravidarum

M.Yaghmaei✱ M.Mohammadi SM.Pahlavani

#### \*Abstract

**Background:** Hyperemesis gravidarum is one of the serious complications of pregnancy, which can affect health both in mother and the fetus.

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the correlation between *Helicobacter pylori* antibody and hyperemesis gravidarum.

**Methods:** The present work was a case-control study carried out in Qods hospital, Zahedan, Iran in 2003. Forty patients with hyperemesis gravidarum were compared with 40 normal pregnant females matched with case group for age, gestation time, parity and weight. Blood samples were taken and detection of IgG antibody against *Helicobacter pylori* was performed using ELISA technique. The data were analyzed by the chi-square and t-tests.

**Findings:** IgG antibody against *Helicobacter pylori* was positive in 85% of case group and 52. %of control group showing a significant difference statistically ( $P=0.002$ ). The mean and standard deviation values for antibody in case and control groups were  $(42.66 \pm 38.13)$  IU/ml and  $(21.70 \pm 22.34)$  IU/ml, respectively. A significant difference was found between two groups ( $P=0.0026$ ).

**Conclusion:** Based on data found in our study, there is a significant correlation between hyperemesis gravidarum and the presence of IgG antibody against *Helicobacter pylori*.

**Keywords:** Hyperemesis Gravidarum, *Helicobacter Pylori*, Antibodies, Pregnancy

#### \* چکیده

**زمینه:** هایپرآمیزیس گراویداروم یکی از عوارض جدی حاملگی است که می تواند سبب اختلال سلامت مادر و جنین شود.

**هدف:** مطالعه به منظور تعیین ارتباط آنتی بادی ضد هلیکو باکتر پیلوری با بیماری هایپرآمیزیس گراویداروم انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه مورد-شاهدی که در سال ۱۳۸۱ در بیمارستان قدس زاهدان انجام شد، ۴۰ زن مبتلا به هایپرآمیزیس گراویداروم از نظر وجود و تیتراژ آنتی‌بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری با ۴۰ زن حامله طبیعی که از نظر سن، سن حاملگی، تعداد زایمان و وزن همسان بودند، مقایسه شدند. IgG ضد هلیکوباکتر پیلوری به روش الیزا بررسی شد. داده‌ها با آزمون‌های آماری مجذور کای و تی تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** IgG ضد هلیکوباکتر پیلوری در سرم ۳۴ نفر از مبتلایان به هایپرآمیزیس گراویداروم (۸۵٪) و ۲۱ نفر از گروه شاهد (۵۲/۵٪) مثبت و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p=0/002$ ). میانگین عیار آنتی‌بادی در گروه مورد  $42/66 \pm 38/13$  و  $21/70 \pm 22/34$  واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر بود و اختلاف دو گروه از این نظر معنی‌دار بود ( $p=0/0026$ ).

**نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌ها، بین هایپرآمیزیس گراویداروم با مثبت بودن و عیار آنتی‌بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری ارتباط معنی‌دار وجود دارد.

**کلیدواژه‌ها:** هایپرآمیزیس گراویداروم، هلیکوباکتر پیلوری، آنتی‌بادی‌ها، حاملگی

\* استادیار زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

\*\* مربی آمار حیاتی و اپیدمیولوژی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

\*\*\* پزشک عمومی

آدرس مکاتبه: زاهدان، صندوق پستی ۱۸۵-۹۸۱۶۵، تلفن ۲۴۱۵۷۳۶-۰۵۴۱

**\* مقدمه :**

بودند ولی اختلاف معنی‌داری بین این دو گروه وجود نداشت.<sup>(۱۰)</sup>

با توجه به تناقض‌های موجود در مطالعه‌های مختلف و این نکته که کلونیزاسیون هلیکوباکتر پیلوری با سن، منطقه جغرافیایی و وضعیت اقتصادی مرتبط است و در جمعیت جوان کشورهای در حال توسعه شیوع بالایی دارد،<sup>(۱۱، ۱۲، ۱۳)</sup> این مطالعه با هدف مقایسه تیتراژ آنتی‌بادی هلیکوباکتر پیلوری در افراد مبتلا به هایپرامیزیس گراویداروم با گروه غیر مبتلا در زاهدان انجام شد. واضح است که شناسایی هر چه بیش‌تر عوامل ایجاد کننده هایپرامیزیس گراویداروم راه‌های جدیدی را جهت درمان هایپرامیزیس گراویداروم پیش روی ما قرار می‌دهد.

**\* مواد و روش‌ها :**

این مطالعه مورد-شاهدی بر روی ۴۰ بیمار بستری در بخش زایمان بیمارستان قدس زاهدان با تشخیص هایپرامیزیس گراویداروم از سال ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۲ انجام شد. به ازای هر فرد گروه مورد از مراجعه کنندگان به درمانگاه کنترل بارداری این بیمارستان، یک زن حامله طبیعی که از نظر سن، سن حاملگی، تعداد زایمان و وزن همسان بودند، به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. هدف مطالعه برای همه افراد توضیح و رضایت‌نامه کتبی اخذ شد. معیارهای خروج از مطالعه، حاملگی دوقلو یا چندقلو و حاملگی مولار بودند. سپس دو میلی‌لیتر خون وریدی از هر فرد گرفته، سرم آن جدا و در شرایط حفظ سرما در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایش نگه‌داری می‌شد. نمونه سرم جهت تعیین IgG ضد هلیکوباکتر پیلوری با روش الیزا آزمایش شد. آزمایش توسط کیت Radim با کد K5HPG ساخت ایتالیا انجام شد. ارزیابی به دو روش کمی و کیفی بود. در روش کیفی وجود یا عدم وجود IgG با مقدار آستانه‌ای (cut off) ۱۵ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر

حدود ۸۰ تا ۹۰ درصد زنان حامله از تهوع و ۵۵ تا ۷۰ درصد آنها از تهوع و استفراغ شکایت دارند.<sup>(۱)</sup> این حالت به طور معمول از هفته ۴ تا ۸ حاملگی شروع می‌شود و قبل از هفته ۱۴ تا ۱۶ بهبود می‌یابد.<sup>(۲)</sup>

هایپرامیزیس گراویداروم (Hyperemesis Gravidarum) شکل بسیار شدید و طولانی مدت تهوع و استفراغ حاملگی است که به کاهش بیش‌تر از ۵ درصد وزن قبل از حاملگی، اختلال الکترولیتی و کتونمی منجر می‌شود. در این وضعیت بیمار باید در بیمارستان بستری و مایع‌درمانی شود.<sup>(۳، ۴، ۵)</sup> هایپرامیزیس گراویداروم تنها در ۲/۰ تا ۵/۰ درصد از زنان حامله اتفاق می‌افتد و اغلب در طول حاملگی ادامه می‌یابد.<sup>(۶، ۷)</sup>

عوامل خطر ساز این بیماری حاملگی اول، سن کمتر از ۲۰ سال، وزن بیش‌تر از ۷۶/۵ کیلوگرم، حاملگی دو یا چند قلو و سابقه ابتلا به هایپرامیزیس گراویداروم در حاملگی‌های قبلی است.<sup>(۸، ۹)</sup> این بیماری در زنان غیرسیگاری و ساکنین جوامع غربی و صنعتی و مناطق شهری شایع‌تر است.<sup>(۱۰، ۱۱)</sup>

علت هایپرامیزیس هنوز به طور کامل مشخص نشده است.<sup>(۱۲)</sup> ولی عوامل هورمونی، روان‌شناختی، آلرژیک و تحریک سیستم ایمنی و اختلال‌های متابولیک در بروز آن مؤثر شناخته شده‌اند.<sup>(۱۳، ۱۴)</sup>

اخیراً مطالعه‌های مختلفی در مورد نقش هلیکوباکتر پیلوری (*Helicobacter pylori*) در ایجاد هایپرامیزیس گراویداروم انجام شده است. در یک مطالعه مورد-شاهدی ۵۴ زن حامله مبتلا به هایپرامیزیس گراویداروم و ۵۴ زن حامله طبیعی مورد بررسی قرار گرفتند. آنتی‌بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری در ۸۸/۹ درصد افراد گروه مورد و ۴۰/۷ درصد افراد گروه شاهد مثبت بود و از این حیث اختلاف معنی‌داری بین این دو گروه وجود داشت.<sup>(۱۵)</sup> یک مطالعه مورد-شاهدی دیگر نشان داد که از ۵۳ زن مبتلا به هایپرامیزیس گراویداروم ۳۶ درصد و از ۱۵۳ زن حامله طبیعی ۲۹ درصد دارای آنتی‌بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری

گروه مورد بود و از این حیث اختلاف معنی‌داری وجود داشت.<sup>(۹)</sup> مطالعه دیگری در شیراز نیز نشان داد که توزیع فراوانی آنتی‌بادی هلیکوباکتر پیلوری و تیترا آن در ۵۴ زن حامله مبتلا به هایپرامیزیس گراویداروم با ۵۳ زن حامله طبیعی تفاوت معنی‌داری با هم دارند.<sup>(۱۴)</sup> نتایج دو مطالعه فوق با این مطالعه همخوانی دارند.

مطالعه‌ای در اتریش نشان داد توزیع فراوانی آنتی‌بادی هلیکوباکتر پیلوری و عیار آن در ۱۰۵ زن حامله مبتلا به هایپرامیزیس گراویداروم با ۱۲۹ زن حامله طبیعی تفاوت معنی‌داری با هم دارند.<sup>(۱۵)</sup> مطالعه‌ای دیگر نیز این ارتباط را نشان داده است.<sup>(۱۶)</sup>

در یک مطالعه در ژاپن جهت یافتن ژنوم هلیکوباکتر پیلوری، بزاق ۳۴ زن حامله مبتلا به هایپرامیزیس گراویداروم و ۲۹ زن حامله طبیعی با روش PCR مورد بررسی قرار گرفت. ژنوم هلیکوباکتر پیلوری در بزاق ۲۱ نفر از گروه مورد و ۸ نفر از گروه شاهد دیده شد که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود. این مطالعه نیز پیشنهاد کرد که هلیکوباکتر پیلوری می‌تواند در ایجاد هایپرامیزیس گراویداروم نقش مهمی داشته باشد.<sup>(۱۷)</sup>

در بررسی دیگری ۲۰ زن مبتلا به هایپرامیزیس گراویداروم و ۱۰ زن حامله طبیعی داوطلب آندوسکوپی شدند و از نواحی آنتروم و کورپوس آنها جهت تشخیص هلیکوباکتر پیلوری بیوپسی گرفته شد که در ۹۵ درصد گروه اول و در ۵۰ درصد گروه دوم هلیکوباکتر پیلوری یافت شد.<sup>(۱۸)</sup>

البته مطالعه‌های دیگری وجود دارند که ارتباط بین هایپرامیزیس گراویداروم و آنتی‌بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری را تأیید نکرده‌اند. در یک مطالعه در آمریکا ۵۳ زن مبتلا به هایپرامیزیس گراویداروم و ۱۵۳ زن حامله طبیعی بررسی شدند. تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از حیث وجود آنتی‌بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری وجود نداشت.<sup>(۱۰)</sup>

در یک مطالعه در اسپانیا، ۱۶۲ زن مبتلا به تهوع و استفراغ غیرشدید حاملگی بررسی شدند که هیچ تفاوت

تعریف شد. نمونه‌هایی که جذب نوری آنها در محدوده استاندارد ۱۰ درصد مقدار آستانه‌ای بودند، مشکوک تلقی شده و دوباره آزمایش می‌شدند. در روش کمی عیار آنتی‌بادی به وسیله مقایسه جذب نوری نمونه و جذب نوری استانداردهای از پیش تعیین شده و استفاده از منحنی تعیین شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری مجذور کای و تی تجزیه و تحلیل شدند.

### \* یافته‌ها :

میانگین تعداد زایمان، وزن، سن و سن حاملگی در گروه مورد به ترتیب ۱/۳۹، ۶۱/۳۲ کیلوگرم، ۲۳/۶۴ سال و ۱۲/۶۴ هفته و در گروه شاهد به ترتیب ۱/۶۱، ۶۲/۶۸ کیلوگرم، ۲۴/۳۶ سال و ۱۳/۳۶ هفته بود که اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت.

بین فراوانی افراد با IgG مثبت ضد هلیکوباکتر پیلوری همچنین میانگین عیار IgG ضد هلیکوباکتر پیلوری در دو گروه شاهد و مورد اختلاف معنی‌داری وجود داشت (جدول شماره ۱).

جدول ۱- نتایج مربوط به IgG ضد هلیکوباکتر پیلوری در دو گروه مورد مطالعه

گروه	مورد (۴۰ نفر)	شاهد (۴۰ نفر)	سطح معنی‌داری
متغیر مورد بررسی			
فراوانی افراد با IgG مثبت ضد هلیکوباکتر پیلوری	۳۴ (۸۵٪)	۲۱ (۵۲/۵٪)	۰/۰۰۲
میانگین عیار IgG ضد هلیکوباکتر پیلوری (واحدین‌المللی/میلی‌لیتر)	۴۲/۶۶±۳۸/۱۳	۲۱/۷۰±۲۲/۳۴	۰/۰۰۲۶

### \* بحث و نتیجه‌گیری :

در این مطالعه بین مثبت بودن و عیار آنتی‌بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری با هایپرامیزیس گراویداروم ارتباط معنی‌داری وجود داشت. یک مطالعه مورد-شاهدی در رشت نشان‌دهنده وجود آنتی‌بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری در ۴۰/۷ درصد افراد گروه شاهد و ۸۸/۹ درصد افراد

روش درمانی جدیدی را برای بیماران مشابه پیشنهاد می‌کند.<sup>(۲۲)</sup>

با عنایت به مطالب فوق پیشنهاد می‌شود مطالعه بیشتری در باره رابطه احتمالی بین هلیکوباکتر پیلوری و هایپرامزیس گراویداروم با تعداد نمونه بیشتر و با روش‌های تشخیصی حساس‌تر انجام شود. پس از آن با انجام مطالعه‌های مداخله‌ای مناسب، اثر درمان‌های ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری روی بهبود علائم مورد بررسی قرار گیرد.

#### \* مراجع :

1. Rubin DG. Gastrointestinal diseases in: Winn HN, Hobbins JC, (eds). Clinical maternal-fetal medicine. USA, Parthenon publishing group Inc, 2000, 421-3
2. Gordon MC. Maternal physiology in pregnancy. in: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, (eds). Obstetrics normal and problem pregnancies. New York, Churchill Livingstone, 2002, 80
3. Galbraith RM, Liver diseases. in: Gleicher N, Buttino L, (ed). Principle and practice. Stamford, Appleton and Lange, 1998, 1120
4. Turrentine JE, Aviles M. Clinical protocols in obstetrics and gynecology. USA, Parthenon publishing group Inc, 2000, 100
5. Walters B. Hepatic and gasterointestinal disease. In: James DK, Steer pj, (eds). High risk pregnancy. London, W B Saunders, 1997, 791-2
6. Linda HS. Metabolic crises: hyperemesis gravidarum. Perinato Neonatal Nursing 1998; 12(2): 26-37
7. Quinia JD Hilda. Nausea and vomiting of pregnancy. Am Fam Physician 2003; 68(1): 121-8

معنی‌داری بین وجود آنتی‌بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری بین این گروه و گروه شاهد وجود نداشت. این مطالعه پیشنهاد کرد که هیچ ارتباط معنی‌داری بین عفونت با هلیکوباکتر پیلوری و تهوع و استفراغ غیرشدید حاملگی وجود ندارد.<sup>(۱۹)</sup> مطالعه دیگری نیز نشان داد که هر چند وجود آنتی‌بادی هلیکوباکتر پیلوری با هایپرامزیس گراویداروم ارتباط دارد، ولی با علائم معده‌ای- روده‌ای (GI) که پس از سه ماهه اول ایجاد می‌شود ارتباط معنی‌داری ندارد.<sup>(۲۰)</sup>

یک مطالعه در ترکیه نیز نشان داد که توزیع فراوانی آنتی‌بادی هلیکوباکتر پیلوری و تیتراژ آن در ۵۷ زن مبتلا به هایپرامزیس گراویداروم و ۳۹ زن حامله طبیعی تفاوت معنی‌داری با هم داشتند، ولی هیچ ارتباطی بین زمان شروع علائم و طول مدت علائم بر حسب هفته در افراد مبتلا به هایپرامزیس گراویداروم و گروه شاهد وجود نداشت.<sup>(۲۱)</sup> مطالعه‌ای در رشت نیز نشان داد که هیچ ارتباطی بین آنتی‌بادی هلیکوباکتر پیلوری و شروع علائم و طول مدت علائم معده‌ای- روده‌ای وجود ندارد.<sup>(۹)</sup> به هر حال هلیکوباکتر پیلوری تنها عامل ایجاد هایپرامزیس گراویداروم نیست و به عنوان یکی از علل احتمالی یا تشدیدکننده سایر علل عمل می‌کند. بدیهی است شناخت هر چه بهتر ارتباط احتمالی بین هلیکوباکتر پیلوری و هایپرامزیس گراویداروم می‌تواند نقش مهمی در امر درمان این بیماری داشته باشد؛ چرا که در صورت تأیید این ارتباط می‌توان جهت درمان هایپرامزیس گراویداروم از درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری نیز کمک گرفت. در یک گزارش از آمریکا دو زن مبتلا به هایپرامزیس گراویداروم که به علت دیگری برای آنها اریترومایسین خوراکی تجویز شده بود معرفی شدند. با کمال تعجب پس از درمان با اریترومایسین بهبود سریع و قابل توجهی در حال عمومی آنها دیده شد. از آنجا که آنتی‌بادی هلیکوباکتر در هر دو بیمار مثبت بود، این پاسخ درمانی واضح و غیرقابل انتظار می‌تواند مؤید ارتباط بین هایپرامزیس گراویداروم و هلیکوباکتر پیلوری باشد و

8. Mogadam M. Perspective as to pathogenesis and management of hyperemesis in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(1): 806-8
9. Salimi-Khayati A, Sharami H, Sadri S. Helicobacter pylori seropositivity and the incidence of hyperemesis gravidarum. *Med Sci Monit* 2003; 9(1): CR 12-15
10. Jacobson GF, Autry AM. Helicobacter pylori seropositivity and hyperemesis gravidarum. *J Reprod Med* 2003; 48(8): 578-82
11. Dolin R. Helicobacter pylori and related organisms. in: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). Principles and practice of infections. 15<sup>th</sup> ed, USA, Churchill Livingstone, 2000, 2258-87
12. Dol valle J, Cohen H, Lain L. Text book of Gastroentology. 3<sup>rd</sup> ed, USA, Williams and Wilkins, 1999, 1380-4
13. Soll AH. Gastritis and helicobacter pylori. In: goldman I, Bennett JC, (eds). Cecil text book of medicine. Philadelphia, Saunders Co, 2000, 2285-6
14. Kazerooni T, Taallom M, Ghaderi AA. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 79(3): 217-20
15. Frigo P, Lang C, Reisenberger K. Hyperemesis gravidarum associated with helicobacter pylori seropositivity. *Obstet Gynecol* 1998; 91(4): 615-7
16. Kocak I, AkcanY, Ustun C. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 66(3): 251-4
17. Hayakawa S, Nakajima N, Karasaki M. Frequent presence of helicobacter pylori genome in the saliva of the patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol* 2000; 17(5): 243-7
18. Bagis T, Gumurdulu Y. Endoscopy in hyperemesis gravidarum and helicobacter pylori infection. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 79(2): 105-9
19. Larraz J, Martin N Pineiro L. Lack of relationship between infection by helicobacter pylori and vomiting that usually occurs during pregnancy, a possible relationship with severe forms of emesis. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94(7): 417-22
20. Shirin H, Sadan O, Shevah O. Positive serology for helicobacter pylori and vomiting in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 20(1): 320-6
21. Erdem A, Arsian M, Erdem M, Yildirim G. Detection of helicobacter pylori seropositivity in hyper emesis gravid arum and correlation with symptoms. *Am J Perinatol* 2002; 19(2): 87-92
22. El Younis CM, Abulafia O, Sherer DM. Rapid marked response of severe hyper emesis gravidarum to oral erythromycin. *Am J Perinatol* 1998; 159: 533-4