

# بررسی ارتباط سرولوژی مثبت عفونت هلیکوباکتر پیلوری

## و تهوع و استفراغ شدید بارداری

دکتر ملیحه حسن زاده مفرد<sup>۱</sup>، دکتر صدیقه آیتی<sup>۱\*</sup>، دکتر حسین آیت الهی<sup>۲</sup>،

دکتر حمیدرضا سیما<sup>۳</sup>، دکتر محمد تقی شاکری<sup>۴</sup>،

دکتر شادی حسنعلی زاده حقیقی<sup>۵</sup>، دکتر حسن ملکوتی<sup>۶</sup>

۱. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. دانشیار گروه آسیب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. دانشیار گروه گوارش و کبد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. استاد گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۵. متخصص زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۶. پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۹/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱/۲۵

### خلاصه

**مقدمه:** هایپرآمزیس گراویداروم، فرم بسیار شدید تهوع و استفراغ دوران بارداری است که در ۰/۵ تا ۲ درصد بارداری ها اتفاق می افتد. اتیولوژی آن ناشناخته است و اکثراً عوامل هورمونی و روانی را در ایجاد آن دخیل می دانند. در مطالعات اخیر عفونت معده با هلیکوباکتر پیلوری به عنوان عامل احتمالی آن مطرح شده است. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط عفونت هلیکوباکتر پیلوری با تهوع و استفراغ شدید بارداری انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه آینده نگر و مورد - شاهده طی سال های ۸۷-۱۳۸۶ بر روی ۸۷ بیمار باردار مراجعه کننده به بیمارستان قائم (عج) و امام رضا (ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد. ۴۳ زن باردار مبتلا به تهوع استفراغ شدید بارداری و ۴۴ زن باردار بدون علامت، از نظر عفونت هلیکوباکتر پیلوری با آزمون سرولوژی IgG علیه هلیکوباکتر پیلوری مورد بررسی قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون های کای دو، تی دانشجویی انجام شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

**یافته ها:** در این مطالعه ۳۶ نفر در گروه مورد (۸/۱/۸) و ۲۵ نفر در گروه شاهد (۵۸/۱) دارای عیار بالای آنتی بادی (IgG) ضد هلیکوباکتر پیلوری بودند که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ( $p=0/016$ ).

**نتیجه گیری:** بین هایپرآمزیس گراویداروم و مثبت بودن عیار آنتی بادی (IgG) ضد هلیکوباکتر پیلوری ارتباط معنی دار وجود دارد.

**کلمات کلیدی:** آنتی بادی ضد هلیکوباکتر پیلوری، هلیکوباکتر پیلوری، هایپرآمزیس گراویداروم

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر صدیقه آیتی؛ بیمارستان قائم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۳۸۰۱۲۴۷۷-۰۵۱؛ پست الکترونیک: ayatis@mums.ac.ir

## مقدمه

تهوع و استفراغ در اوایل بارداری شایع است و در ۸۵-۷۰ درصد زنان بروز می کند. معیارهای تشخیصی تهوع و استفراغ شدید بارداری یا هیپرامزیز گراویدارم وجود تهوع استفراغ مقاوم، کتونوری و یا کاهش وزن می باشد (۱، ۲). برخی گزارشات ارتباط عفونت هلیکوباکتریپیلوری را با تهوع و استفراغ شدید بارداری نشان داده اند. مکانیسم ایجاد تهوع و استفراغ بارداری ناشی از هلیکوباکتریپیلوری به درستی شناخته نشده است. شاید تغییرات PH و سطح هورمون های استروئیدی شرایطی را فراهم می کند که عفونت هلیکوباکتریپیلوری فعال شود (۳). در طی بارداری پروژسترون باعث اختلال در حرکات معده می شود و شرایط برای عفونت هلیکوباکتریپیلوری فراهم می گردد. ارتباط بین هلیکوباکتریپیلوری و تهوع و استفراغ شدید بارداری برای اولین بار این گونه مطرح شد که در ۲ بیمار با تهوع و استفراغ شدید بارداری هلیکوباکتریپیلوری مثبت، درمان با اریترومایسین در طی بارداری با بهبودی مشخصی همراه بود. مطالعاتی در زمینه ارتباط عفونت هلیکوباکتریپیلوری و تهوع و استفراغ بارداری انجام شده است که نتایج آنها متفاوت می باشد. در مطالعه بگیس و همکاران (۲۰۰۲)، ارتباط آشکاری بین عفونت هلیکوباکتریپیلوری و تهوع و استفراغ شدید بارداری وجود داشت (۱) و در برخی مطالعات ارتباط مشخص بین این عفونت و علائم گوارشی در بارداری به دست نیامد (۴، ۵). در مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۰، هلیکوباکتریپیلوری با تهوع و استفراغ بارداری ارتباط نداشت (۵). در مطالعه کوسک و همکاران (۱۹۹۹)، در ۹۱/۵٪ از بیماران مبتلا به تهوع و استفراغ بارداری، ۴۴/۸٪ افراد شاهد تیترا آنتی بادی هلیکوباکتریپیلوری بالا بود و این ارتباط از نظر آماری معنی دار بود (۲). نقش هلیکوباکتریپیلوری در تهوع و استفراغ بارداری نامشخص باقی مانده است. راهنمای تشخیصی مشخصی برای این بیماری در بارداری وجود ندارد و مستلزم مطالعات بیشتر در این زمینه می باشد، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی مقایسه ای عفونت هلیکوباکتریپیلوری در زنان باردار

مبتلا به تهوع و استفراغ شدید بارداری و زنان باردار سالم انجام شد.

## روش کار

این مطالعه موردی - شاهدی طی سال های ۸۷-۱۳۸۶ بر روی ۸۷ بیمار باردار مراجعه کننده به بیمارستان قائم (عج) و امام رضا (ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد. در این مطالعه ۴۳ زن باردار مبتلا به تهوع و استفراغ شدید بارداری از سه ماهه اول بارداری که حداقل ۳ کیلوگرم کاهش وزن طی سه ماهه اول داشتند و تعداد ۴۴ زن باردار سالم وارد مطالعه شدند و مورد بررسی قرار گرفتند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: حاملگی تک قلو، وجود تهوع استفراغ مقاوم (بیشتر از ۳ نوبت در روز)، کتونوری، کاهش وزن بیشتر از ۳ کیلوگرم و تهوع و استفراغ شدید بارداری بود که از سه ماهه اول بارداری شروع شده باشد. معیارهای خروج از مطالعه شامل: حاملگی چندقلویی، بیماری های تروفوبلاستیک بارداری، عفونت های سیستمیک، بیماری گوارشی - کبدی شناخته شده قلبی، بیماری کلیوی، بیماری خونی، بیماری آندوکراین، بیماری سیستم عصبی، بیماری روانی، مصرف داروهای خاص (الکل، سیگار یا هر داروی دیگری که عوارض گوارشی ایجاد کند)، داشتن یافته های غیر طبیعی در سونوگرافی جنین، سابقه درمان قبلی هلیکوباکتر پیلوری بود.

پس از توجیه طرح و اخذ رضایت نامه آگاهانه، در حالت ناشتا، نمونه خون وریدی ۵ سی سی از ورید براکیال بیمار گرفته شد و بررسی های آزمایشگاهی لازم شامل: هورمون تیروئید، کراتینین، فرمول شمارش خون، تست های کبدی، سدیم، پتاسیم و آنتی بادی IgA و IgG علیه هلیکوباکتریپیلوری انجام شد. جهت بررسی آنتی بادی ها، نمونه خون با دستگاه پارس آزما ساخت ایران سانتریفوژ شد. سرم حاصله در صورت نیاز برای جمع آوری تعداد کافی نمونه ها در درجه حرارت ۸-۲ درجه سانتی گراد تا حداکثر ۳-۲ روز نگهداری شد و سپس به روش الایزا با H.Pylori IgG Elisa Kit ساخت شرکت پیشتاز طب کشور ایران مورد آزمایش قرار گرفت. در توصیف داده ها از جداول فراوانی و

شاهد  $25/93 \pm 4/74$  سال بود. در این مطالعه میانگین سن بارداری بیماران  $12/23 \pm 5/39$  هفته بود که در گروه مورد  $12/61 \pm 5/97$  هفته و در مورد گروه شاهد  $11/84 \pm 4/7$  هفته بود. میانگین شاخص توده بدنی بیماران مورد مطالعه  $23/50 \pm 3/03$  کیلوگرم بر متر مربع بود که در گروه مورد  $23/11 \pm 3/08$  کیلوگرم بر متر مربع و در گروه شاهد  $23/9 \pm 2/97$  کیلوگرم بر متر مربع بود. دو گروه از نظر سن، سن بارداری و شاخص توده بدنی اختلاف آماری معنی داری نداشتند ( $p > 0/05$ ) (جدول ۱).

نمودار و شاخص های میانگین و انحراف معیار استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون های کای دو، تی دانشجویی و در صورت لزوم از سایر آزمون های نان پارامتری انجام شد. در این مطالعه میزان  $p$  کمتر از  $0/05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

## یافته ها

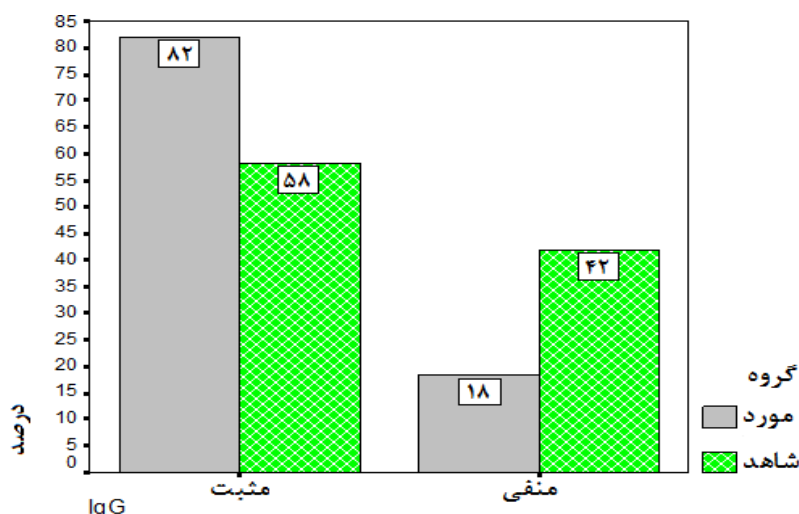
در این مطالعه ۸۷ بیمار وارد مطالعه شدند. میانگین سنی افراد در گروه مورد  $27/23 \pm 5/89$  سال و در گروه

جدول ۱- مشخصات فردی افراد دو گروه مورد و شاهد

متغیر	گروه	مورد	شاهد	سطح معنی داری
سن (سال)		$27/23 \pm 5/89$	$25/93 \pm 4/74$	$p = 0/262$
سن بارداری (هفته)		$12/61 \pm 5/97$	$11/84 \pm 4/7$	$p = 0/505$
BMI (کیلوگرم بر مترمربع)		$23/11 \pm 3/08$	$23/90 \pm 2/97$	$p = 0/228$

آماری معنی داری بین دو گروه از جهت گراویدیتیه وجود نداشت ( $p = 0/908$ ). در بین ۸۷ فرد مورد مطالعه، ۶۱ نفر ( $70/1\%$ ) دارای تیترا مثبت IgG علیه هلیکوباکتریپیلوری بودند که از این تعداد، ۳۶ نفر از گروه مورد ( $81/8\%$ ) و ۲۵ نفر ( $58/1\%$ ) از گروه شاهد بودند که با توجه به آزمون آماری کای دو دو گروه اختلاف آماری معنی داری داشتند ( $p = 0/016$ ) (نمودار ۱).

در مطالعه حاضر از ۸۷ بیمار، ۴۵ بیمار ( $51/7\%$  کل بیماران) حاملگی اول بودند که ۲۲ نفر ( $50\%$  گروه مورد) در گروه مورد و ۲۳ نفر در گروه شاهد ( $53/48\%$  افراد گروه شاهد) قرار داشتند و ۴۲ نفر ( $48/3\%$  کل افراد) حاملگی بیشتر از دوم (دوم، سوم و بیشتر) داشتند که ۲۲ نفر ( $50\%$  از کل گروه مورد) در گروه مورد و ۲۰ نفر آن ها ( $46/51\%$  از گروه شاهد) در گروه شاهد قرار داشتند که بر اساس آزمون کای دو، اختلاف



نمودار ۱- توزیع فراوانی سرولوژی IgG علیه هلیکوباکتریپیلوری در افراد مورد مطالعه در دو گروه مورد و شاهد

## بحث

در مطالعه حاضر ارتباط معنی داری بین عفونت هلیکوباکتریپیلوری و تهوع و استفراغ شدید بارداری وجود داشت. تهوع و استفراغ بارداری، یکی از معضلات مامایی است مخصوصاً وقتی به درمان های حمایتی معمول جواب نمی دهد.

هلیکوباکتریپیلوری می تواند در محیط معده زنده مانده و تکثیر یابد. در برخی زنان باردار در نتیجه افزایش مایع خارج سلولی ناشی از افزایش هورمون های استروئیدی، تغییر PH می تواند اتفاق افتد که تغییر PH به سمت اسیدیته در سیستم گوارشی منجر به علامت دار شدن عفونت تحت بالینی هلیکوباکتریپیلوری می شود (۳). لذا در بررسی بیماران با تهوع و استفراغ مقاوم، بررسی هلیکوباکتریپیلوری از آزمایشات تشخیصی می باشد که با تشخیص و درمان صحیح بیماری، شاید کمک به بهبود علائم بیمار شود.

نتایج این مطالعه در مورد سرولوژی IgG علیه هلیکوباکتریپیلوری با سایر مطالعات جهانی و داخلی در خصوص مثبت بودن همخوانی داشت. در مطالعه یغمایی و همکاران (۲۰۰۶)، IgG ضد هلیکوباکتریپیلوری در سرم ۳۴ نفر از مبتلایان به تهوع و استفراغ شدید بارداری (۸۵٪) و ۲۱ نفر از گروه شاهد (۵۲٪) مثبت بود و این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود (p=۰/۰۰۲) (۶).

در مطالعه کوسک (۱۹۹۹) در ترکیه، ۹۱/۵٪ از افراد با استفراغ شدید بارداری و ۴۴/۸٪ از گروه شاهد از نظر هلیکوباکتریپیلوری، سرولوژی مثبت داشتند. تست سرولوژی مثبت هلیکوباکتریپیلوری در گروه با استفراغ بارداری به طور مشخص بالاتر از گروه بدون علامت بود. در این مطالعه عفونت هلیکوباکتریپیلوری به طور مشخص با استفراغ حاملگی ارتباط داشت (۲).

در مطالعه منصور و همکار (۲۰۱۰) با توجه به شیوع بالای سرولوژی مثبت هلیکوباکتریپیلوری در افراد مبتلا به استفراغ شدید حاملگی، پیشنهاد شد که باید این تست جزء بررسی های معمول بیماران مبتلا به تهوع و استفراغ شدید بارداری باشد (۷). در متآنالیز سندون و همکاران (۲۰۰۹) گزارش شد سرولوژی مثبت

هلیکوباکتریپیلوری منجر به افزایش خطر بروز تهوع و استفراغ شدید بارداری می شود (۸). در مطالعه آینده نگر کازرونی و همکاران (۲۰۰۲) در شیراز در ۸۱/۵٪ افراد با استفراغ حاملگی سرولوژی مثبت ضد هلیکوباکتریپیلوری وجود داشت، در حالی که در افراد باردار بدون علامت تیتراژ مثبت آنتی بادی ۵۴/۷٪ بود. در این مطالعه بین استفراغ حاملگی و هلیکوباکتریپیلوری ارتباط مستقیم گزارش شد (۳). گلبرگ و همکاران از سال ۱۹۶۶ تا ۲۰۰۷ تمام مطالعات مرتبط با تهوع و استفراغ بارداری را مورد بررسی قرار دادند که در این میان، ۱۴ مطالعه مورد شاهدهی بر روی ۱۷۳۲ بیمار وجود داشت که سرولوژی مثبت هلیکوباکتریپیلوری در ۹۵٪ بیماران با تهوع و استفراغ شدید بارداری گزارش شده بود (۹). ارتباط بین عفونت هلیکوباکتریپیلوری و ویا بارداری در مطالعات جدیدتر نیز ثابت شده است (۱۰). در مطالعه رحمانپور و همکاران (۲۰۰۷) ۲۵ نفر (۶۲/۵٪) از مبتلایان به تهوع و استفراغ شدید بارداری و ۱۹ نفر (۴۷/۵٪) بدون علامت، سرولوژی مثبت هلیکوباکتریپیلوری داشتند و اختلاف آماری معنی داری بین عفونت هلیکوباکتریپیلوری و تهوع و استفراغ شدید بارداری وجود نداشت (p=۰/۱۷۸). آنان در پایان اعلام نمودند که با توجه به عوامل متعدد دخیل در بروز تهوع و استفراغ شدید بارداری و همچنین با توجه به بالا بودن شیوع عفونت هلیکوباکتریپیلوری در ایران، نیاز به مطالعاتی با تعداد نمونه بیشتر و استفاده از روش های تشخیص عفونت فعال هلیکوباکتریپیلوری در آینده وجود دارد (۱۱). در مطالعه مک کنا و همکاران (۲۰۰۳) و جاکوب سون و همکاران (۲۰۰۳) ارتباطی بین سرولوژی مثبت IgG و تهوع و استفراغ بارداری یافت نشد که نتیجه حاصل از این مطالعات با مطالعه حاضر متفاوت بود (۱۲-۱۳). شاید علت نتایج متفاوت در این مطالعات، تفاوت در اپیدمیولوژی هلیکوباکتریپیلوری و بهداشت محیط باشد که در جوامع مختلف و مناطق گوناگون جغرافیایی متفاوت می باشد. در مطالعه کارادنیز و همکاران (۲۰۰۳) و هات زویس و همکاران (۲۰۰۷) نیز ارتباطی بین عفونت هلیکوباکتریپیلوری و تهوع و استفراغ شدید بارداری مشاهده نشد (۱۴، ۱۵) البته شاید علت

تهوع و استفراغ شدید بارداری در بیماران باردار ارتباط واضح داشت. لذا پیشنهاد می شود در زنانی که تصمیم به بارداری دارند خصوصاً در موارد سابقه تهوع و استفراغ شدید در بارداری قبلی، بررسی سرولوژیک عفونت هلیکوباکترپیلوری انجام شود و عفونت قبل از بارداری به طور مناسب درمان شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل اجرای طرح تحقیقاتی مصوب شورای پژوهشی دانشکده پزشکی و حمایت مالی شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، با شماره ثبت ۸۶۱۱۹ می باشد. بدین وسیله از سرکار خانم مشتاقی و آقای دکتر حسن ملکوتی که در اجرای این طرح همکاری صمیمانه داشتند، تشکر و قدردانی می شود.

تفاوت نتایج وی با مطالعه حاضر، علاوه بر تفاوت های اپیدمیولوژیک، تعداد کمتر نمونه های مورد مطالعه وی باشد. در این مطالعه بین تعداد دفعات استفراغ روزانه و میزان کاهش وزن بیماران با تیتراژ IgG هلیکوباکترپیلوری ارتباطی مشاهده نشد که با توجه به عدم بررسی مشابه در این زمینه در مقالات و تحقیقات مشابه، شاید بتوان گفت که هلیکوباکترپیلوری فقط یک علت به وجود آورنده تهوع و استفراغ شدید بارداری است و با شدت آن ارتباطی ندارد. حجم نمونه در این مطالعه پایین بود و لازم است مطالعات بعدی در حجم وسیع تر برنامه ریزی شود.

### نتیجه گیری

در این منطقه جغرافیایی عفونت هلیکوباکترپیلوری با

### منابع

1. Bagis T, Gumurdulu Y, Kayaselcuk F, Yilmaz ES, Kiliccadag E, Tarim E. Endoscopy in hyperemesis gravidarum and Helicobacter pylori infection. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;79(2):105-9.
2. Koçak I, Akcan Y, Ustün C, Demirel C, Cengiz L, Yanik FF. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;66(3):251-4.
3. Kazerooni T, Taallom M, Ghaderi AA. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;79(3):217-20.
4. Larraz J, Marin N, Piñeiro L, Cilla G, Pérez-Trallero E. Lack of relationship between infection by Helicobacter pylori and vomiting that usually occurs during pregnancy, although possible relationship with severe forms of emesis. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94(7):417-22.
5. Wu CY, Tseng JJ, Chou MM, Lin SK, Poon SK, Chen GH. Correlation between Helicobacter pylori infection and gastrointestinal symptoms in pregnancy. *Adv Ther* 2000; 17(3):152-8.
6. Yaghmaei M, Mohammadi M, Pahlavani SM. The correlation between helicobacter Pylori antibody and hyperemesis. *J Gazvin Med Sci* 2006; 9 (4):53-8.(Persian).
7. Mansour GM, Nashaat EH. Role of Helicobacter pylori in the pathogenesis of hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 284(4):843-7.
8. Sandven I, Abdelnoor M, Nesheim BI, Melby KK. Helicobacter pylori infection and hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88(11):1190-200.
9. Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and helicobacter pylori infection: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007; 110(3): 695-703.
10. Sandven I, Abdelnoor M, Wethe M, Nesheim BI, Vikanes A, Gjønnes H, et al. Helicobacter pylori infection and hyperemesis gravidarum an institution-based case-control study. *Eur J Epidemiol* 2008; 23(7):491-8.
11. Rahmanpour H, Hosseini S, Mousavinasab S, Nazarian M, Khodayar M. The Association Between Hyperemesis Gravidarum (HG) and Helicobacter Pylori (H.pylori) Infection. *ZUMS Journal*. 2007; 15 (60) :27-34. (Persian).
12. Jacobson GF, Autry AM, Somer-Shely TL, Pieper KL, Kirby RS. Helicobacter pylori seropositivity and hyperemesis gravidarum. *J Reprod Med* 2003;48(8):578-82
13. McKenna D, Watson P, Dornan J. Helicobacter pylori infection and dyspepsia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102(4):845-9.
14. Karadeniz RS, Ozdegirmenci O, Altay MM, Solaroglu A, Dilbaz S, Hizel N, et al.
15. Helicobacter pylori seropositivity and stool antigen in patients with hyperemesis gravidarum. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2006; 73073.
16. Hatziveis K, Tourlakis D, Hountis P, Rouppeas C, Katsara KC, Tsihli I, Georgiopoulos A. Relationship between Helicobacter pylori seropositivity and hyperemesis gravidarum with the use of questionnaire. *Minerva Ginecol* 2007;59(6):579-83.