

بررسی ارتباط عفونت هلیکو باکتریپیلوری و استفراغ حاملگی

صنم مرادان^۱، راهب قربانی^۲، مجتبی ملک^۳

۱- استادیار گروه زنان، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

۲- استادیار آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

۳- استاد یار بخش داخلی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۷/۷/۲۵

تاریخ دریافت: ۸۶/۱۰/۱۳

خلاصه

مقدمه: تهوع و استفراغ حاملگی یک شکایت شایع اوایل حاملگی می باشد. هیپرا میزس گرویداروم شدیدترین فرم این اختلال است که در ۱-۲٪ حاملگی ها اتفاق می افتد و می تواند از ۶ تا ۱۶ هفته حاملگی ادامه یابد. به تازگی عفونت هلیکوباکتریپیلوری در اتیولوژی استفراغ حاملگی مطرح شده و با توجه به این که درمان هلیکوباکتریپیلوری با آنتی بیوتیکهای شناخته شده میسر است و می تواند گامی در جهت درمان بیماران با تهوع و استفراغ آزار دهنده حاملگی باشد این مطالعه جهت بررسی ارتباط استفراغ حاملگی و هلیکوباکتریپیلوری انجام شد.

روش کار: ۱۰۰ بیمار بستری (بیش از سه اپیزود استفراغ در مدت ۲۴ ساعت) و ۱۰۰ بیمار سر پایی (کمتر از سه اپیزود استفراغ در مدت ۲۴ ساعت، یا بدون ویا ر حاملگی) در شهر سمنان انتخاب و از هر بیمار ۳ سی سی خون گرفته شد و با استفاده از روش الایزا، سطح آنتی بادی IgG بر هلیکوباکتر پیلوری در سرم بیماران جستجو شد. سطوح بالاتر از ۲۰ IU/ml مثبت تلقی شد و با استفاده از آزمونهای مجذور کای، من ویتنی و همچنین محاسبه نسبت شانس تحلیل داده ها انجام شد.

نتایج: نتایج نشان داد که ۵۷٪ بیماران بستری و ۳۹٪ بیماران سرپایی به هلیکوباکتریپیلوری آلوده هستند که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود. (OR = ۲/۷۰، CI: ۱/۴۱-۳/۸۰، P=0/011)

نتیجه گیری: یافته های فوق نشان داد که بین عفونت هلیکوباکتریپیلوری و استفراغ بیش از ۳ اپیزود در مدت ۲۴ ساعت در هفته های ۶ تا ۱۶ حاملگی ارتباط آماری معنی دار وجود دارد. (مجله زنان، مامائی و نازائی ایران، دوره یازدهم، شماره سوم، پاییز ۸۷: ۳۷-۴۲)

کلمات کلیدی: هلیکوباکتریپیلوری، تهوع و استفراغ حاملگی، الایزا، آنتی بادی IgG

* نویسنده مسؤول: صنم مرادان

آدرس: گروه زنان و مامائی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان
sm42595@yahoo.com

تلفن و نمابر: ۳۳۲۱۹۸۹ (۲۳۱) ۹۸+

مقدمه

تهوع و استفراغ صبحگاهی حاملگی با شدت متوسط یک شکایت شایع اوایل حاملگی تا سن ۱۶ هفته حاملگی می باشد. سن پایین و وزن بالای مادر، پرایمی گراویدیتی و وجود شرح حالی از تهوع در حاملگی های قبلی خانمهای مولتی پار به عنوان عوامل مستعد کننده هستند. هیپرآمیزیس گراوید اروم شدیدترین فرم این اختلال است که به درمانهای ساده پاسخ نمی دهد و در ۲-۱ درصد از حاملگی ها (۱) و بر اساس برخی مطالعات بین ۰/۳ تا ۰/۲٪ از حاملگی ها (۲) اتفاق می افتد و با از دست دادن وزن، کتونمی و اختلال تعادل الکترولیتی و کاهش حجم در گردش خون همراه است. شروع علائم آن بین ۴ و ۸ هفتگی است و تا ۱۴-۱۶ هفتگی ادامه می یابد. افزایش میزان استروژن و غلظت گنادوتروپین کوریونی انسانی^۱ در ایجاد آن نقش دارد (۱). عوامل روانی به عنوان عوامل احتمالی در بروز و یار حاملگی مطرح شده اند (۳). تغییر در pH معده (اسیدیته) تحت تأثیر عفونت تحت بالینی هلیکو باکتریپیلوری می تواند عوامل مستعد کننده باشد.

هلیکوباکتریپیلوری قادر به زنده ماندن و تکثیر در محیط معده است. وقتی که اسیدیته معده کاهش می یابد از کلونیزه شدن بیشتر هلیکوباکتریپیلوری جلوگیری می کند. در خانم حامله به علت دهیدراته بودن، اسیدیته در سیستم گوارش افزایش می یابد و لذا فعالیت هلیکوباکتریپیلوری وجود دارد. علاوه بر این به علت اثر استروئیدهای جنسی (استروژن و پروژسترون) تغییر pH بوجود می آید که برخی از انواع عفونتهای هلیکوباکتریپیلوری پنهان به این تغییر حساس هستند و این می تواند سبب آشکار شدن عفونت هلیکو باکتریپیلوری شود. احتمال انتقال عفونت هلیکوباکتریپیلوری از راه جفت به جنین وجود دارد. همچنین این عفونت ممکن است در ایجاد کانسر معده دخالت داشته باشد (۴).

روش های تشخیص عفونت هلیکوباکتریپیلوری شامل روشهای تهاجمی و غیر تهاجمی است که روشهای تهاجمی روشهایی است که با آندوسکوپی انجام می شود و شامل: تست سریع اوره، کشت و بافت شناسی است و روشهای غیر تهاجمی روشهایی است که بدون نیاز به آندوسکوپی انجام می شود که شامل: سرولوژی، تست تنفس اوره^{14C}،^{13C}، و تست و بررسی آنتی ژن مدفوع به روش الایزا است. از بین روشهای فوق تست سرولوژی غیر تهاجمی، ارزان و مناسب و ساده ترین تست است و در حاملگی روشی مناسبتر است که با اندازه گیری سطح IgG سرم علیه هلیکوباکتریپیلوری امکان پذیر است. اگر این تست بصورت صحیحی انجام شود دقیقاً به اندازه سایر تست ها در تشخیص ارزشمند است (۴).

هدف از انجام این مطالعه بررسی ارتباط بین عفونت هلیکوباکتریپیلوری و استفراغ حاملگی است تا در صورت وجود چنین ارتباطی بتوان به درمان دقیقتر و سریعتر این بیماران اقدام کرد.

روش کار

این پژوهش یک مطالعه از نوع توصیفی تحلیلی مقطعی می باشد که شامل تمامی خانمها بارداری است که جهت مراقبتهای بارداری به بیمارستان امیر المومنین سمنان مراجعه نموده و همچنین شامل تمام خانمهای بارداری که در بخش زنان با تشخیص استفراغ حاملگی از اردیبهشت تا شهریور (۸۲-۸۳) در بیمارستانهای امیرالمؤمنین (ع) بستری شدند می باشد.

تعداد ۲۰۰ بیمار که به علت مراقبت بارداری یا استفراغ حاملگی از اردیبهشت تا شهریور (۸۲-۸۳) به درمانگاه بیمارستان امیر المؤمنین یا مطب متخصصین زنان مراجعه کرده اند با دادن اطلاعات کافی و آگاهی از طرح تحت آزمایش ایمونوگلوبین G هلیکوباکتریپیلوری قرار گرفتند.

1- HCG: Human Chorionic Gonadotropin

و سطوح بین IU/ml ۱۵ تا IU/ml ۲۰ به عنوان مشکوک در نظر گرفته شد که همه این موارد ۲-۴ هفته بعد تکرار شد. آنهایی که در این بررسی ثانویه سطوح کمتر از IU/ml ۱۵ داشتند منفی و آنهایی که بیش از IU/ml ۲۰ داشتند مثبت در نظر گرفته شدند و مواردی که بین دو عدد قرار داشتند از مطالعه حذف شدند.

همچنین در همه افراد دو گروه از بیماران فوق آزمایش کامل ادرار انجام و از نظر دفع کتون اداری مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین همه این بیماران از نظر وضعیت سنی و تعداد حاملگی با یکدیگر مقایسه شدند. سپس از آزمون مجذور کای و من ویتنی و هم چنین محاسبه نسبت شانس^۱ و فاصله اطمینان ۹۵٪ برای تحلیل داده ها استفاده شد.

نتایج

در این مطالعه ۱۰۰ بیمار حامله بستری (بیش از سه اپیزود استفراغ در ۲۴ ساعت) و ۱۰۰ بیمار حامله سرپایی (کمتر از سه اپیزود استفراغ در ۲۴ ساعت یا بدون ویاړ حاملگی) که هفته های ۶ تا ۱۶ حاملگی را طی می کردند انتخاب شدند. نتایج زیر بدست آمد:

از نظر آلودگی به عفونت هلیکوباکتریپیلوری در دو گروه فوق، ۵۷٪ از بیماران بستری و ۳۹٪ از بیماران سرپایی تست سرولوژی مثبت هلیکوباکتریپیلوری را داشتند. بررسی با استفاده از آزمون آماری مجذور کای نشان داد که دو گروه از نظر ابتلا به هلیکوباکتریپیلوری تفاوت معنی دار داشتند (OR = ۲/۷۰، ۹۰٪ CI: ۱/۴۸-۳/۸۰، p= ۰/۰۱۱).

از نظر دفع کتون ادراری ۷۷٪ بیماران بستری و ۴۵٪ بیماران سرپایی از نظر کتون ادراری مثبت بودند که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود (مجذور کای، p= ۰/۰۰۰۱).

از نظر توزیع سنی همانطوری که در جدول ۱ دیده می شود ۵۸٪ بیماران سرپایی و ۶۴٪ بیماران بستری در محدود سنی ۳۰-۲۰ سال بودند. دو گروه

معیارهای خروج از مطالعه شامل حاملگی های چند قلو، حاملگیهای مولار و بیماریهای زمینه ای مثل: گاستریت، بیماری تیروئید، بیماری کبد، بی اشتهایی عصبی آپاندیسیت، انسداد روده، کوله سیستیت، سندرم روده تحریک پذیر، لوسمی، کانسر پانکراس، هپاتیت، پیلونفریت و کبدچرب حاملگی بودند.

از یک فرم جمع آوری داده ها که بر اساس متغیرهای مورد مطالعه آماده شده بود استفاده شد. علاوه بر مصاحبه با بیمار و شرح حال گرفتن از وی، از پرونده های پزشکی و نتایج آزمایشگاهی نیز استفاده شد.

از بین خانمهای حامله ۶ تا ۱۶ هفته که به درمانگاه بیمارستان امیرالمؤمنین (ع) و مطب متخصصین زنان در سطح شهر مراجعه کردند تعداد ۱۰۰ نفر به علت استفراغ شدید حاملگی و یا بیش از سه اپیزود در مدت ۲۴ ساعت در بخش زنان بیمارستان بستری شده و تعداد ۱۰۰ نفر که به علت نداشتن تهوع و استفراغ و یا استفراغ کمتر از ۳ اپیزود در روز به صورت سرپایی بررسی شدند.

پس از تعیین افراد مورد مطالعه برای کلیه آنها توضیحات لازم در مورد طرح ارائه گردید و رضایت آنها جهت همکاری با طرح جلب شد. سپس برای تمامی افراد فوق فرم جمع آوری داده ها تکمیل گردید. برای تمامی بیماران در این مرحله از طرح آزمایش IgG سرم علیه هلیکوباکتریپیلوری انجام شد. پس از این مرحله از طرح، با مراجعه و برقراری تماس منظم با محلهای نمونه گیری و مطالعه پرونده نمونه های انتخاب شده داده های بالینی افراد ثبت گردید. از هر بیمار سرپایی یا بستری مقدار ۳ سی سی خون گرفته شد. در یک آزمایشگاه مشخص ظرف مدت یک ساعت سرم نمونه جدا شد و در داخل یخچال در دمای ۴ درجه سانتیگراد نگهداری شد. سپس با استفاده از روش الایزا سطح آنتی بادی IgG در سرم این بیماران جستجو شد و سطوح بیش از IU/ml ۲۰ به عنوان مثبت در نظر گرفته شد. سطوح کمتر از IU/ml ۱۵ به عنوان منفی

از نظر توزیع سنی همگن بودند (p نشاندهنده عدم تفاوت است یعنی همگن بودن) ($p= /25$).
 ۵۱٪ بیماران بستری و ۵۴٪ بیماران سرپایی در دامنه تعداد حاملگی ۲-۴ بودند که نشاندهنده آنست که دو گروه از نظر گراویدیتی همگن بودند (جدول ۲، $p=0/318$)

جدول ۱- توزیع سنی بیماران بستری و سرپایی مبتلا به استفراغ حاملگی

نام گروه	زیر ۲۰ سال		۲۰-۳۰ سال		۳۰-۴۰ سال		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
بیماران بستری	۲۵	۲۵	۶۴	۶۴	۱۱	۱۱	۱۰۰
بیماران سرپایی	۱۸	۱۸	۵۸	۵۸	۲۴	۲۴	۱۰۰

جدول ۲- توزیع بیماران بستری و سرپایی مبتلا به استفراغ حاملگی بر حسب تعداد بارداری

نام گروه	G1		G2-4		>G4		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
بیماران بستری	۴۷	۴۷	۵۱	۵۱	۲	۲	۱۰۰
بیماران سرپایی	۴۲	۴۲	۵۴	۵۴	۴	۴	۱۰۰

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه در بررسی ارتباط ایمونوگلوبین G ضد هلیکوباکترپیلوری و استفراغ حاملگی یافته ها نشان داد که در صد مثبت بودن ایمونوگلوبین G ضد هلیکوباکترپیلوری در گروه بستری بطور معنی دار بیشتر از گروه سرپایی می باشد.

در مطالعه ای که توسط فریگو انجام شد در گروه با استفراغ حاملگی ۹۱/۵٪ و در گروه کنترل ۴۶/۵٪ سرولوژی مثبت هلیکوباکترپیلوری داشته اند (۲).

در مطالعه ای آینده نگر که توسط کازرونی و همکارانش در دانشگاه علوم پزشکی شیراز بین سالهای ۷۹ و ۸۰ انجام شد ۵۴ زن حامله با استفراغ حاملگی و ۵۳ زن حامله بدون علامت مورد مطالعه قرار گرفتند و نتایج به صورت زیر بوده است. در افراد با استفراغ حاملگی ۸۱/۵٪ سرولوژی مثبت ضد هلیکو باکتر پیلوری داشته اند در حالی که در افراد حامله بدون علامت تیتراژ مثبت آنتی بادی ۵۴/۷٪ بوده است. در این مطالعه بین استفراغ حاملگی و هلیکوباکترپیلوری ارتباط مستقیم گزارش شده است (۵).

در مطالعه ای در دانشگاه آنکارا ترکیه ۹۵ زن حامله با استفراغ حاملگی و ۱۱۶ زن حامله بدون علامت مورد بررسی قرار گرفتند. ۹۱/۵٪ از افراد با استفراغ حاملگی و ۴۴/۸٪ از گروه کنترل از نظر هلیکوباکترپیلوری سرولوژی مثبت داشتند. تست سرولوژی مثبت هلیکوباکترپیلوری در گروه با استفراغ حاملگی به طور مشخص بالاتر از گروه بدون علامت بوده است. در این مطالعه عفونت هلیکوباکترپیلوری به طور مشخص با استفراغ حاملگی ارتباط داشت (۶).

مطالعه ای توسط جاکوبی در تگزاس انجام شد. در این مطالعه سه زن حامله با استفراغ حاملگی مقاوم به درمان استاندارد مورد بررسی قرار گرفتند. درمان هلیکوباکترپیلوری به مدت ۲ هفته با آنتی بیوتیک و مهار کننده پمپ پروتون یا H_2 رسپتور آنتاگونیست انجام شد که منجر به بهبودی و یار حاملگی شد. در این مطالعه هلیکوباکترپیلوری را به عنوان عامل مؤثر در زخم فعال پپتیک در بیمارانی دانستند که تا ۳ ماهه دوم حاملگی و یار آنها ادامه می یابد (۷).

شیوع عقوننت هلیکوباکتریپیلوری ۸۵/۱٪ گروه مورد مطالعه و ۶۴/۱٪ در گروه کنترل بود (۱۲).

در یک مطالعه ۵۴ زن حامله با استفراغ حاملگی مورد بررسی قرار گرفتند IgG هلیکوباکتریپیلوری در ۸۸/۹٪ افراد با ویار حاملگی و ۴/۷٪ در افراد گروه کنترل وجود داشت. محققین نتیجه گرفتند که هر چند تعداد زیادی از افراد با ویار حاملگی سرولوژی مثبت ضد هلیکوباکتریپیلوری داشتند ولی نتوانستند ارتباط بین مثبت بودن سرولوژی هلیکوباکتریپیلوری و زمان شروع و مدت علائم ویارحاملگی را مشخص نمایند. اگر چه عقوننت هلیکوباکتریپیلوری یک فاکتور مهم ویار حاملگی است ولی نمی توان یک علت منحصر به فرد باشد (۱۳).

در مطالعه ای مقطعی که توسط علی اصغر مشکل گشا و اسماعیل نائیچی در دانشگاه علوم پزشکی سمنان در سال ۱۳۷۸ انجام شد از تعداد ۷۰۰ نفر در گروه های سنی ۱-۷۰ سال که شامل ۳۵۰ زن و ۳۵۰ مرد بودند ۳۳۶ نفر (۴۸٪) سرولوژی مثبت ضد هلیکوباکتریپیلوری داشتند. در این مطالعه ارتباط معنی داری بین شیوع هلیکوباکتریپیلوری و سن دیده شده است.

در مقایسه مطالعه ما با مطالعات دیگر ارتباط بین عقوننت هلیکوباکتریپیلوری و ویار حاملگی در بیشتر مطالعات به اثبات رسیده است که در مطالعه ما نیز همین نتیجه بدست آمد.

از طرفی در مطالعه اخیر مشخص شد که با افزایش شدت ویار حاملگی احتمال دفع کتون در ادرار بیشتر است و در بیمارانی که سن بالاتری دارند احتمال سرولوژی مثبت IgG هلیکوباکتریپیلوری بیشتر است که مشابه با یافته های ناشی از مطالعه در مورد شیوع هلیکوباکتریپیلوری در سمنان است (۱۴).

در مطالعه اخیر ثابت شد که هلیکوباکتریپیلوری در سنین بالاتر شیوع بالاتری دارد و احتمالاً در حاملگی هم چنین است. ارتباط بین عقوننت هلیکوباکتر و ویار حاملگی در مطالعات جدیدتر هم ثابت شده است (۱۶، ۱۵).

در مطالعه ای که در دانشگاه نیچن ژاپن، تحت عنوان وجود ژن هلیکوباکتریپیلوری در بزاق بیماران با استفراغ حاملگی انجام شد با اندازه گیری سطح IgG سرم از نظر هلیکوباکتریپیلوری در افراد با استفراغ حاملگی ۴۷/۵٪ و در گروه کنترل ۲۰/۶٪ سرولوژی مثبت داشتند. در این مطالعه عقوننت مزمن هلیکوباکتریپیلوری به عنوان یک عامل مهم در پاتوژن استفراغ حاملگی مطرح شد، هر چند به عنوان یک علت منفرد مطرح نشد (۸).

در مطالعه ای گذشته نگر در اسپانیا که تحت عنوان فقدان ارتباط بین عقوننت هلیکوباکتریپیلوری و استفراغ حاملگی و احتمال همراهی آن با فرمهای شدید تهوع انجام شد. این مطالعه در ۲۵۰ بیمار حامله که به علت ویار حاملگی بستری بودند و ۶۲ زن با استفراغ حاملگی خفیف انجام شد. نتایج نشان داد که بین زنان با استفراغ شدید و گروه کنترل هیچ اختلاف مشخص وجود نداشت (۹).

در مطالعه ای که در ترکیه انجام شد ۲۰ بیمار با علائم شدید استفراغ حاملگی و ۱۰ نفر از زنان حامله داوطلب بدون علامت در نظر گرفته شدند و تحت آندوسکوپی قرار گرفتند. هلیکوباکتریپیلوری در ۹۵٪ در گروه با علائم شدید استفراغ و ۵۰٪ در گروه بدون علامت وجود داشت در این مطالعه یافته های آندوسکوپی ارتباط نزدیکی با عقوننت هلیکوباکتریپیلوری داشت و اثبات شد که درجه عوارض گوارشی می تواند با غلظت هلیکوباکتریپیلوری ارتباط داشته باشد (۱۰).

در یک مطالعه کنترل موردی که در آمریکا انجام شد ۴۷ زن حامله با استفراغ حاملگی و ۳۹ زن حامله کنترل در همان سن حاملگی بدون علائم گوارشی در نظر گرفته شدند. این مطالعه ارتباطی بین مدت علائم استفراغ حاملگی و غلظت IgG هلیکوباکتریپیلوری و بین هلیکوباکتریپیلوری و استفراغ حاملگی را نشان نداد (۱۱).

در مطالعه ای مشابه توسط همین گروه در ۴۷ زن با ویار حاملگی و ۳۹ زن گروه کنترل با اندازه گیری سطح IgG ضد هلیکوباکتریپیلوری به روش الایزا

بستری به علت ویار حاملگی نقش مهمی دارد و چون عفونتی قابل درمان است شاید با درمان آن بتوان شدت استفراغ حاملگی را کاهش داد و بیمار را از نظر تحمل غذا در وضعیت بهتری قرار داد تا وضعیت نهایی مادر و جنین هر دو بهتر شود اگر چه ارزیابی درمان آن نیازمند مطالعه دیگری است.

حامله ای که از طبقه پایین جامعه بودند شیوع بیشتری داشت (۱۷). نتایج این سه مطالعه هم با مطالعه ما هماهنگ است با این تفاوت که ما طبقه اجتماعی را در نظر نگرفتیم. با نتایج بدست آمده از این مطالعه، به این نتیجه می رسیم که عفونت هلیکوباکتریلوری در بیماران

منابع

1. Cunningham FG, Gant N, Kenneth J, Leveno KJ. Williams obstetrics. 21st ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1275-1294.
2. Frigo P, Lang C, Reisenberger K, Kulble H. Hyperemesis gravidarum associated with helicobacter pylori sero positivity. *Obstet Gynecol* 1998, Apr;91(4):615-70.
3. Buckwalter JC, Simpson SW. Psychological factors in the etiology and treatment of severe nausea and vomiting in pregnancy from the Department of Research and Evaluation, southern California. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(5):277-82.
4. Baranwald E, Fauci AS, Kasper DL. Principles of internal medicine., 15th ed. New York: McGraw Hill, 2001:236-240, 282, 1652-1653.
5. Kazerooni T, Taallom M, Ghaderi A. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynecol Obstet* 2002 Dec;79(3):217-20.
6. Kocak L, Akcan Y, Ustun C, Demirel C, Cengiz L, Yanik FF. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynecol Obstet* 1999;66(3):251-4.
7. Jacoby EB, Porter KB. Helicobacter pylori infection and persistent hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatal* 1999;16(2):85-8.
8. Hayakawa S, Nakajima N, Karasak SM, Yoshinago H, Arakawa Y, Satoh K, et al. Frequent presence of helicobacter pylori genome in the saliva of patients with hyper emesis gravidarum. *Am J Perinatal* 2000;17(5):243-48.
9. Larraz J, Marin N, Pinerro L, Cilla G, Pere Z, Trallero E. Lack of relationship between infection of helicobacter pylori and vomiting that usually occurs during pregnancy, although possible relationship with severe forms of emesis. *Rev Esp Enferm Dig* 2002 Jul;94(7) 17-422.
10. Bejis T, Guimurdul Y, Kayaselcuk F. Endoscopy in hyperemesis gravidarum and helicobacter pylori infection. *Int J Gynecol Obstet* 2002 Nov;79(2):105-9.
11. Erdem A, Arslan A, Erdem M, Yildirim G. Rapid marked response of severe hyperemesis gravidarum to oral erythromycin. *Am J Perinatal* 1998;15(9):533-4.
12. Erdem A, Arslan M, Erdem M, Yildirim G. Detection of helicobacter seropositivity in hyperemesis gravidarum and correlation with symptoms. *Am J Perinatal* 2002;19:87-92.
13. Salimi K, Sharami H, Ghanaei FM, Sadri S, Fallah MS. Helicobacter pylori seropositivity and the incidence of hyperemesis gravidarum. *Med Sci* 2003;9(1):12-15.
14. Moshgelgoosha A, Naenchi E. The evaluation of prevalence of helicobacter pylori infection in one to seventy years old population of Semnan, 2000, Semnan university of medical science.
15. Sandven I, Abdelnoor M, Wethe M, Nesheim BI, Vikanes A, Gjonnes H, et al. Helicobacter pylori infection and hyperemesis gravidarum. An institution based case-control study. *Eur J Epidemiol*. 2008;23(7):491-8.
16. Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and helicobacter pylori infection: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007;110(3):695-703.
17. Karaca C, Guler N, Yazar A, Camlica H, Demir K, Yildirim G. Is lower socio-economic status a risk factor for helicobacter pylori infection in pregnant women with hyperemesis gravidarum?. *Turk J Gastroenterol* 2004;15(2):86-9.