

Perinatal İzlemede Helikobakter Pylori İnfeksiyonlarının Serolojik Testlerle Taranması

Mansur KAMACI, Nevin SAĞSÖZ, Teoman Z. APAN

ÖZET

Bu prospektif çalışmada üst gastro intestinal sistem (ÜGİS) semptomu olan ve olmayan gebe kadınlarla kontrol grubu olgularda karşılaştırmalı olarak Helikobakter pylori (Hp) enfeksiyon prevalansı araştırıldı.

Serumlar gebelik kontrolü için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Polikliniğine başvuran ÜGİS semptomlu 50, ÜGİS semptomsuz 37 gebe ile çeşitli yakınmalarla jinekolojik muayeneye gelen gebe olmayan kontrol grubunu oluşturacak olan 48 hastadan alındı. Bu serumlarla açık sistem ELİZA yöntemi ile Hp IgG antikorunun araştırılması amacıyla kantitatif analizi yapıldı.

ÜGİS semptomlu 50 gebe olgudan 27'(%54.1) sinde ÜGİS semptomsuz 37 gebe olgunun 13'(%35) ünde, kontrol grubundan 48 olgunun 31'(%65) inde Hp IgG seropozitifliği saptandı.

Genel olarak çalışma kapsamındaki gebe ve gebe olmayan toplam 135 olgunun 71'(%52.5) ünde Hp IgG seropozitifliği belirlendi.

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde dispeptik yakınması olan ve olmayan kadın ve erkeklerde istatistiksel farklılık göstermeyen Hp IgG seropozitifliği çalışmamızda semptomsuz gebelerde literatür sonuçlarına göre daha düşük düzeyde saptanırken, ÜGİS semptomlu gebelerde gelişmiş ülke düzeyinde olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Üst Gastrointestinal Sistem Semptomu, Gebe Kadın, Normal Sağlıklı Kadın.

SUMMARY

Serological investigation of Helicobacter pylori infection during perinatal period.

In this prospective study, a group of pregnant women with upper gastrointestinal symptoms and a group of pregnant women without upper gastrointestinal symptoms were sought for Helicobacter pylori infections prevalence comparatively.

The study groups consist of pregnant women who admitted to Gynecology and Obstetrics Clinic of Kırıkkale University School of Medicine for routine pregnancy control. Fifty pregnant women with upper gastrointestinal system symptoms constituted the first group, twelve pregnant women without upper gastrointestinal system symptoms constituted the second group. Thirty five non-pregnant women were taken as a control group. Quantitative analysis was performed using open system ELISA method to detect Hp IgG antibody in sera.

Hp IgG was positive is 27 (54 %) of the first group, is 13 (35 %) of the second group and 31 (65%) of the control group.

Seropositivity of H.pylori IgG in asymptomatic pregnant women was found to be lower than the literature where as it was nearly the same for symptomatic pregnant women.

Key Words: Upper Gastrointestinal System Symptoms, Pregnant women, Non-pregnant healthy women, Helicobacter pylori, Serology.

GİRİŞ

Helikobakter pylori(Hp) ilk defa 1983 yılında Warren ve Marshall tarafından mide mukozasında izole edildiği açıklandı(1).

Hp'nin gram negatif ve spiral şekilli olduğu ve midenin mukus salgılayan hücrelerine bağlandığı, içerdiği üreazın da üreden fazla miktarda amonyak üretmesinin ise midenin koruyucu mukus içeren mukozasının harap olmasına, bunun sonucunda da tip B gastiritin meydana gelmesine sebep olduğu bir çok ötür tarafından bildirilmektedir(2-3).

Hp'nin çocuklarda (4) ve yetişkinlerde gastrik kanser de dahil gastroduodenal patolojide önemli rol oynadığı bildirildi(5).

Prof.. Dr. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Yrd. Doç. Dr Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Yrd. Doç. Dr. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Hp'nin tanısı için kullanılan invazif ve noninvazif duyarlı ve özgül bir çok test vardır. Endoskopi sırasında mide mukozasından alınan biyopsi örneğinde; bakterinin varlığını hızlı ureaz testi, kültür, histopatolojik inceleme, moleküler yöntemler ve sü-rüntüde sitolojik muayene ile yapıyorsa invazif ya da endoskopik girişim kullanılmadan basit, emniyetli ve yüksek doğruluk göstergeli seroloji ve C 13 ve C14 üre soluk gibi non-invazif testler ile Hp infeksiyonlarında bakterinin varlığının belirlenebildiği ve yapılan Hp. infeksiyon tedavisinin takibinde de kullanıldığı bildirilmektedir(6-16).

Hp. infeksiyonunun tanı, reinfeksiyon ile rekürrensi birbirinden ayırabilmek için moleküler yöntemlerden yararlanılmaktadır(17).

Hp. infeksiyonu olan gönüllülerde, bir mukoza adjuvanı ile birlikte verilen rekombinan üreaz ile oral bağışıklamanın güvenilirliği ve bağışıklayıcılığı üzerine bir klinik çalışma yapılmıştır.(18).

Prenatal takipteki üst gastrointestinal sistem (ÜĞİS) semptomu olan ve olmayan gebe kadınlar ile aynı yaş grubundaki kontrol grubu olgularda serolojik testlerle Hp. infeksiyonunun varlığını karşılaştırmalı araştırmak amacıyla çalışma planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gebelik kontrolü amacıyla Kasım 1999 ile Nisan 2000 tarihlerinde Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD polikliniğine başvuran; ÜĞİS semptomu olan 50 ve semptomu olmayan 37 olgu ile kontrol grubunu oluşturan 48 olguya çalışma hakkında açıklayıcı bilgiler verildi. Olurları alınan olgularda Hp enfeksiyonu taraması yapıldı.

Çalışma olgularıyla ilgili genel bilgiler Tablo I.' de sunulmuştur. Tablo I. incelendiğinde; ÜĞİS semptomu olan olguların yaş ortalaması 27.3 ± 5.4 (min.17-maks.39), ÜĞİS semptomu olmayan olguların yaş ortalaması 27.2 ± 5.9 (min.18-maks.39), kontrol grubu kadın olguların yaş ortalaması ise 29.7 ± 6.2 (min.17-maks.40) idi.

ÜĞİS semptomu olan olguların gravidite ve parite

ortalaması da 2.7 ± 1.6 (min.1-maks.7) ve 1.97 ± 0.9 (min.0-maks.4) ÜĞİS semptomu olmayan olguların gravidite ve parite ortalamaları sırası ile 2 ± 1.1 (1-5) ve 1.6 ± 0.7 (min.0-maks.4) iken olarak saptandı. Kontrol grubu olguların ise gravidite ortalaması 3.1 ± 1.7 (min.0-maks.8), parite ortalaması ise 2.47 ± 1.1 (min.0-maks.5) idi.

Gebelik ile ilgili anamnezi alınan olgulara bulantı, kusma, midede yanma-ekşime, regürjitasyon, ve pyrosis yakınması olup olmadığı soruldu alınan cevaplar araştırma formuna işlendi. Olgularda gastrik paresis, hipertiroidi, hiperemesis gravidarum, çoğul gebelik, trofoblastik hastalık ve karaciğer fonksiyonlarının bozuk olup olmadığı araştırıldı.

ÜĞİS semptomu olan ve olmayan gebe olgular, kontrol grubunu oluşturan aynı yaş grubundaki gebe olmayan evli kadınlarla karşılaştırmalı olarak Hp enfeksiyonu açısından serolojik testlerle değerlendirilmek amacıyla çalışma yapıldı.

Hp. spesifik IgG antikorunu kantitatif olarak belirlemek için açık sistem ELISA cihazında, (SLT-Kolümbüs-İtaly) ve bir defa da aynı Equapar Hp. IgG kitleri (Cod.3100G/3100GC Saronna-İtaly) kullanılarak yapıldı. Çalıştığımız serolojik testin duyarlılığı % 98 ve özgüllüğü ise % 98 idi.

Analizin yapılışı: ÜĞİS semptomlu ve semptomsuz gebeler ile kontrol grubu olgulardan antekübital venden vakumlu iğneler ile kan alındı. Kan örnekleri 20dakika 2000 devirle dönen santrifüjde (Nüve NF-1000 R İstanbul-Türkiye) santrifüje edilerek serumları ayrıldı.

Serumlar araştırma için yeterli olgu sayısına ulaşınca kadar -20C°de buzdolabında saklandı. Derin dondurucuda bekletilen serumların, oda ısısında erimeleri sağlandı.

Serumlar, örnek sulandırıcılar ile 1/50 oranında (10 mikrolitre örnek serum + 500mikrolitre dilüent) dilüe edildi. Kuyucuklar içeren stiplere 100mikrolitre standard solusyonları ve dilüe edilmiş serumlar konuldu. Striplerin üzeri film tabakası ile kapatıldı. İnkübatörde 37 C°de 60 dakika bekletildi. Film taba-

kası uzaklaştırıldıktan sonra 4-5 kez yıkama solüsyonu ile stipler yıkandı. Stiplerdeki boş kutucuklara 100 mikrolitre konjugat konuldu. İkinci kez film tabakası kapatılan stipler inkübatörde 37 C°de 60 dakika bekletildi. İnkübatörden çıkartılan striplerin film tabakası kaldırıldı. Stipler yıkama solüsyonu ile 4-5 defa yıkandı. Boş strip kuyucuklarına 1/1 oranında substrat kromojen karışımı 100 mikrolitre konuldu. Striplerin üzeri üçüncü kez film tabakası ile kapatıldı. Karanlıkta oda sıcaklığında 20 dakika bekletildi. Daha sonra film tabakası kaldırıldı. Dolu striplerin üzerine 100mikrolitre stop solüsyonu konuldu. ELISA cihazının okuyucusunda optik dansitometre 450 nanometrede okutma işlemi gerçekleştirildi. Negatif kontrol olan 0 Uarb/ml standard değeri alındı+0.300 eklenerek cut off değeri bulundu. Cut off'un üzerindeki değerler pozitif (+), altındakiler ise negatif (-) olarak değerlendirildi.

Hp spesifik IgG antikorların varlığını gösteren bu serolojik testler; primer Hp enfeksiyonundan hemen sonra yada yıllarca (3,5yıl) önce geçirilmiş Hp. enfeksiyonun varlığını kanda Hp. IgG antikor pozitifliği ile gösterebilme özelliğini taşımaktadır.

Gruplardaki olguların yaş, gravidite, parite ve helikobakter pylori test sonuçları gebelik sayılarının, istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (MS Windows Release 5.0) paket programı kullanıldı. Ortalamalar,ortalama ± ortalamanın standard sapması olarak verildi. Gruplardaki olguların açıklanan sonuçların One-Way Anova testiyle istatistiksel değerlendirilmesi yapıldığında sadece paritenin anlamlı olduğu ve parite bağımsız T örnekleme testi ile değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre ÜGİS semptomlu ve

asemtomatik gebe gruplarında anlamlı olduğu (p=.004, p<0.05) bu iki grubun kendi aralarında parite açısından anlamlılık olmadığı saptandı (p= .131, p>0.05).

BULGULAR

Tablo II incelendiğinde; ÜGİS semptomlu 50 gebe olgunun 27 (%54)' inde Hp IgG antikor pozitifliği, 23 (% 46)' inde ise Hp. IgG antikor negatifliği, ÜGİS semptomsuz 37 gebe olgunun 13 (% 35)' sinde Hp. IgG antikor pozitifliği, 24 (% 65)' sinde ise Hp. IgG antikor negatifliği saptandı.

Kontrol grubunu oluşturan 48 gebe olmayan olgunun 31 (% 65)' sinde Hp. IgG antikor pozitifliği, 17 (% 35)' inde ise Hp. IgG antikor negatifliği Tablo II' de görülmektedir.

ÜGİS semptomlu ve semptomsuz gebeler ile kontrol grubunu oluşturan olgulardan meydana gelen çalışma gruplarımızın Hp. enfeksiyonu açısından genel değerlendirilmesinde toplam 135 kadın hastanın 71 (% 52.5)' sinde Hp. IgG antikor pozitifliği 64 (% 47.5)' ünde ise Hp IgG antikor negatifliği saptandı (Tablo II.).

Tablo III. incelendiğinde; ÜGİS semptomlu 27 olguda Hp IgG antikor pozitifliği saptanan grupta yer alan 9 (% 40.3) emesiz gravidarum ve 2 (% 7.04) hyperemezis gravidarumlu olgularda seropozitifliği görüldü.

TARTIŞMA

Hp.'nin tanısı invazif ve noninvazif klinik yöntem-

Tablo I. Hp IgG seropozitiflik değerlendirme çalışmasında gebe ve kontrol grubu ile ilgili genel bilgiler

Genel Bilgiler	ÜGİS Semptomlu Gebe Grubu (50)	ÜGİS Semptomsuz Gebe Grubu (37)	Kontrol Grubu (48)
Yaş	27.3±5.4 (17-39) **	27.2±5.9 (17-39) **	29.7±6.2 (17-40) **
Gravidite	2.1±1.6 (1-7) **	2±0.8 (0-4) **	3.1±1.7 (0-8) **
Parite	1.9±0.9 (0-4)*	1.6±0.7 (0-4) *	3.1±1.7 (0-5) *

*Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı, **anlamlı değil.

Tablo II. Hp IgG seropozitifliğinin ÜGİS semptomlu ve semptomsuz gebe ve kontrol gruplarındaki dağılımı.

Analiz Sonucu	ÜGİS semptomlu gebe grubu	ÜGİS semptomsuz gebe grubu	Genel Toplam
H.pylori IgG pozitif	27 (% 54)	13 (% 35)	71(%52.5).
H.pylori IgG negatif	23 (% 46)	24 (% 65)	64(%47.5)
Toplam Olgu	50 (%100)	37 (%100)	135 (%100)

Tablo II. Hp IgG seropozitifliğinin ÜGİS semptomlu ve semptomsuz gebe ve kontrol gruplarındaki dağılımı.

Analiz Değerlendirmesi	Normal Sağlıklı Gebe	Emezis Gravidarum'lu Gebe	Hyperemezis Gravidarum'lu Gebe	Toplam
H. pylori IgG Pozitifliği	16(%59.63)	9(%33.33)	2(%7.04)	27(%100)

lerle yapılmaktadır. Hp. IgG serolojik test çalışmalarının % 99 duyarlılık, % 91 özgüllük özelliği vardır. Hp. spesifik IgG antikorlarının, tedaviden 3,5 yıl sonrada % 72 olguda seropozitifliğinin devam etmekte olduğu bildirilmektedir(19).

Frigo ve arkadaşları, hiperemezisli olgularda % 90,5 Hp. seropozitifliği görüldüğünü, kontrol grubunda bu oranın % 46,5'a gerilediğini ve hiperemezis gravidarumda hematemez görülmesinin de Hp. enfeksiyonunun şiddetinin bir göstergesi olabileceğini açıklamaktadırlar (19).

Koçak ve arkadaşları, 95 hiperemezisli gebenin 87' (% 91,5)sinde ve 116 asemptomatik gebenin ise 52' (% 44.8) sinde Hp. seropozitifliği saptadığını açıklamaktadırlar (20).

Harma ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarında; hiperemezis gravidarumlu gebelerde % 63.2 ve kontrol grubundaki sağlıklı gebelerde % 60 lık pozitif Hp seroprevalans oranlarını saptadıklarını açıklamaktadırlar (21).

Çalışma olgularımızı oluşturan ÜGİS semptomlu 50 gebeden 27' (% 54)sinde Hp IgG seropozitifliği ve asemptomatik 37gebenin 13' (% 35) sinde Hp IgG seropozitifliği saptandı. Kontrol grubunda yer alan gebe olmayan 48 olgudan 31' (% 65) sinde Hp. IgG seropozitifliği belirlendi.

Çalışma olgularımızın genellikle ÜGİS semptomlu ve asemptomatik gebelerden oluşması nedeniyle 27 olguda Hp IgG antikor pozitifliği saptanan ÜGİS semptomlu grupta yer alan 9 (% 40.3) emezis gravidarum ve 2 (% 7.04) hiperemezis gravidarumlu ol-

gulardaki toplam % 47.3 gibi seropozitifliğinin literatür verilerine göre düşük düzeyde olduğu görüldü.

ÜGİS semptomsuz gebe grubundaki % 35 Hp. seropozitiflik oranlarının, Koçak ve arkadaşlarının asemptomatik gebe Hp. IgG seropozitiflik sonuçlarından daha düşük düzeyde olduğu görülmektedir.

Harma ve arkadaşlarının çalışmalarında kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gebe popülasyonunda saptanan Hp. seroprevalans oranlarının çalışmamızdaki ÜGİS semptomlu ve semptomsuz gebe grupları seropozitiflik oranlarının, literatürün aksine benzerlik gösterdiği görülmektedir.

Epidemiyoloji bilgilerine göre ileri yaşlarda (41-50) Hp. enfeksiyonu prevalansında hızlı bir yükseliş görüldüğü, gelişmiş ülkelerde %30-50 olan seroprevalansın gelişmekte olan ülkelere % 80-90 düzeyine kadar yükseldiği bu durumda; sosyal sınıf, eğitim düzeyi, ekonomik durum ve çocukların gelişimleri sırasında kötü hijyen koşullarıyla ilişkisi olduğu bildirilmektedir (22).

Hp. enfeksiyonunda etkili ajanın gelişmekte olan ülkelerde içilen su vasıtasıyla fekal-oral yoldan (23), gelişmiş ülkelerde ise ağızdan ağıza geçişin söz konusu olduğu bildirilmektedir (24).

İspanya'nın Katalonya bölgesinde 214 olgunun 118' (% 55.2) erkek, 96' (% 44.8) kadında Hp. enfeksiyonun prevalans değerlendirilmesinin yapıldığı çalışmada; 51(% 43.) erkekte, 32 (% 33.3) kadında seropozitiflik saptandığı ve yaşın 41-50 ye ulaştığı olgularda prevalans oranının % 68.7'e yükseldiği bildirilmektedir (25).

Ülkemizin farklı bölgelerinde gebe ve gebe olmayan kadınlarında yapılmış Hp. IgG antikor testlerinde saptanan seropozitifliğin genel olarak benzer oranlarda olması ülkemiz genelinde Hp enfeksiyon prevalansının düşük düzeyde olduğunun bir göstergesi olabileceğini akla getirmektedir.

Gebelerde doğrulanmış Hp seropozitifliğinde tek antibiyotik macrolite (clarithromicin) ve tip 2 histamin reseptör antagonistleri (ranitine) yada çift antibiyotik tedavisi macrolite+ampiciline veya metronidazole+proton pompası (omoprezole) tedavisi ile %90 iyileşme sağlandığı bildirilmektedir (26-27).

Serolojik testlerin maliyeti daha düşük olmasına karşılık Hp enfeksiyonlu bir olgunun eradikasyonu açısından pek güvenli değildir. Gebe olgularda serolojik testlerle belirlenen bir Hp enfeksiyonunun; ikili, bizmut temelli veya proton pompası inhibitör (PPI) temelli üçlü (iki antibiyotik ve PPI) ya da dörtlü tedaviye (bizmut temelli klasik üçlü tedaviye PPI'ünün eklenmesi) başlamadan önce enfeksiyonun doğrulanmasının yada uygulanan tedavi sonrasında enfeksiyonun iyileşip iyileşmediğini kontrol amacıyla ya nonradyoizotopik C13 emdirilmiş üre soluk testi uygulanmalı yada son zamanlarda Hp..spesifik IgM antikorları kullanılması önerilmektedir (9,28-29).

Çalışma olgularımızın üst gastrointestinal sistemle ilgili dispeptik şikayet ve semptomlarının hem hafif şiddette olması hemde tedavinin takibinde kullanılan C13 emdirilmiş üre soluk testi yapma olanağının olmaması nedeniyle gebe olguların üçlü tedaviye alınması doğum sonrasına bırakıldı.

SONUÇ

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde dispeptik yakınması olan ve olmayan kadın ve erkeklerde istatistiksel farklılık göstermeyen Hp. IgG seropozitifliği çalışmamızda semptomsuz gebelerde literatür sonuçlarına göre daha düşük düzeyde saptanırken, ÜGİS semptomlu gebelerde gelişmiş ülkeler düzeyinde olduğu görüldü.

Normal sağlıklı gebeler ile hiperemezis gravida-

rum'lu gebelerde ÜGİS ilgili semptomlu ve semptomsuz olgularda, Hp. enfeksiyonunun araştırılmasında pahalı olmayan (10 USD) ve nonin-vazif serolojik bir yöntem olan Hp. spesifik IgG antikor tarama testinden yararlanmanın uygun olabileceği, gebelik döneminde kantitatif Hp IgG seropozitifliğinin saptandığı durumlarda Hp enfeksiyon tedavisinin gebelik döneminde yapılabilmesi için % 100 duyarlı ve % 100 özgül ve de pahalı (150 USD) bir yöntem olan C13 emdirilmiş üre soluk testinin uygulanmasının daha akılcı bir plan olduğu düşünüldü.

Eliza Labratuarı Teknisyeni Biyolog Ayşenur Yıldırım'a titiz ve dikkatli çalışmaları nedeniyle araştırma grubumuz teşekkür etmektedir.

KAYNAKLAR

- 1.WarrenJR, Marshall B:** Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet i: 1273 (1983).
- 2.Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, et al:** Prevalence of Helicobacter pylori infection and histologic gastritis in asymptomatic persons.N Engl J Med 321: 1562 (1989).
- 3.Graham D:** Campylobacter pylori and pepticulcer disease.Gastroenterology 96: 615 (1989).
- 4.Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR:** Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of Campylobacter pylori.Lancet ii:1437 (1988).
- 5.Goodwin CS:** Campylobacter pylori: detection and culture. Rathboue BJ, Heatley RV(eds)." **Coampylobacter pylori and gastroduodenale disease**", p.60-2: Blackwell Scientific Publications, Oxford (1989).
- 6.Kilbridge PM, Dahms BB, Czinn SJ:** Campylobacter pylori associated gastritis and peptic ulcer disease in children .Am. J Child 142: 1149 (1988).
- 7.Johnston BJ, Reed PL, Ali MH:** Prevalence of Campylobacter pylori in duodenal and gastric mucosa: relationship to inflammation. Scand J Gastroenterol 23:69 (1989).
- 8.Madam E, Kemp J, Westblom U, Subik M, Sexton S, Cook J:** Evaluation of staining methods for identifying Campylobacter pylori. Am J Clin Pathol 90: 450 (1988).
- 9.Graham DY, Klein J, Evans DJ, et al:** Campylobacter pylori detected non-invasively by the 13C urea breath test. Lancet i: 1174-7 (1987).
- 10.Lerang F, Moom B, Mowinckel D et al:** Accuracy of seven different tests diagnosis of Helicobacter pylori infection and the impact of H2-receptor antagonist on test results. Scand J Gastroenterol 33: 364 (1998).
- 11.Evans DJ, EvansDG, Graham DY, Klein PD:** A sensitive and specific serologic test for detection of Campylobacter pylori infections. Gastroenterology 96: 1004 (1989).
- 12.Peña AS, Endtz HPh, Offerhaus GJA, et al:** Value of serology (ELISA and immunoblotting) for diagnosis of

Campylobacter pylori infection. Digestion 44: 131 (1989).

13.Megraud F: Advantages and disadvantages of current diagnostic tests for the detection of Helicobacter pylori. Scand J Gastroenterol 31: 57 (1996).

14.Quershi WA, Graham DY: Diagnosis and management of Helicobacter pylori infection. Clin Cornerstone 1: 18 (1999).

15.Hawtin PR: Serology and urea breath test in the diagnosis of H.pylori infection. Mol Biotechnol 11: 85 (1999).

16.Laine L, Lewin D,Noritoku W, Estrada R, Cohen H: Prospective comparison of commercially available rapid urease tests for the diagnosis of Helicobacter pylori. Gastrointest Endosc 44: 523(1996).

17.Westblum TU: Molecular diagnosis of Helicobacter pylori: Immun Invest 26:163 (1997).

18.Kreiss C, Buclin T, Cosma M, Corthsy-Theulaz I, Michetti P: Safety of oral immunization with recombinant urease in patients with Helicobacter pylori infection. Lancet 347: 1630 (1996).

19.Frigo P, Land C, Reisenberger K: et al: Hyperemesis gravidarum associated with Helicobacter pylori seropositivity. Obstet Gynecol 91: 615 (1998).

20.Koçak I, Akcan Y, Ustun C, Demirel C, Cengiz L,Yanik FF: Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. Int J Gynecol Obstet 66(3): 25 (1999).

21.Harma M, Harma M, Dönmez Kesim M: Hiperemesis gravidarum'lu hastalarda Helicobacter pylori seroprevalansı. T Klin Jinekoloj Obst 8: 105 (1998).

22.Goodman KJ, Correa P: The transmission of Helicobacter pylori. A critical review of the evidence. Int J Epidemiol 24: 875-87 (1995).

23.Klein PD, Graham DY, Gaillour A, Opekun AR, Smith EO: Gastrointestinal Physiology Working Group. Water source as risk factor for Helicobacter pylori infection in Peruvian children. Lancet 337: 1503-6 (1991).

24.Malaty HM, Graham DY, Klein PD, Evans G, Adam E, Evans DJ.: Transmission of Helicobacter pylori infection. Studies in families of healthy individuals. Scand J Gastroenterol 26: 927-32 (1991).

25.Navarro M, Calvet X, Font B, Sanfeliu I, Segura F: Prevalence of Helicobacter pylori infection in the Vallès Occidental, Catalonia. Clin Microbiol Infect 5. 704 (1999).

26.Jacoby EB, Porter KB: Helicobacter pylori infection and persistent hyperemesis gravidarum. Am J Perinat 16: 85 (1999).

27.Van der Hulst RWM, Keller JJ, Rauws EAJ, Tytgat GNJ: Treatment of Helicobacter pylori infection: A review of the world literature. Helicobacter 1: 6 (1996).

28.Lanciers S, Despenasse B, Mehta DI, Blecker U: Increased susceptibility to Helicobacter pylori infection in pregnancy. Infect Dis Obstet Gynecol 7:195 (1999).

29.Lind T, Veldhuyzen van Zanten SJO, Unge P, Spiller RC, Bayerdorffer E,O'Morain C,Bardhan KD,Bradette M, Chiba N, Wrangstadh: M.Eradication of Helicobacter pylori using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials. The MACH ! Study.Helicobacter 1:138 (1996).