

ارتباط آلودگی هلیکوباکترپیلوری با تهوع و استفراغ شدید دوران بارداری

دکتر زهرا بصیرت^۱، دکتر مهرداد کاشی فرد^۲

^۱ نویسنده مسئول: دانشیار گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی بابل، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری فاطمه الزهراء (س) بابل، ایران

E-mail: Zahra_Basirat@yahoo.com

^۲ استادیار گروه داخلی، فوق تخصص بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی بابل، ایران

چکیده

زمینه و هدف: تهوع و استفراغ حاملگی در ۵۰-۹۰٪ از حاملگی‌ها در سه ماهه اول دیده می‌شود. تهوع و استفراغ شدید حاملگی فرم تشدید یافته آن بوده و با کاهش وزن، اختلالات الکترولیتی، کتونوری، کتونمی همراه است. اخیراً طی گزارشاتی ارتباط بین عفونت هلیکوباکترپیلوری و تهوع و استفراغ شدید بارداری مطرح شده است. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین سرولوژی هلیکوباکتر پیلوری و تهوع و استفراغ شدید حاملگی می‌باشد.

روش کار: این مطالعه توصیفی-تحلیلی بر روی ۴۰ زن باردار با سن حاملگی ۷ تا ۱۷ هفته، مبتلا به تهوع و استفراغ شدید حاملگی و ۵۰ زن باردار غیر مبتلا با سن بارداری مشابه در سال ۱۳۸۶ در بیمارستان یحیی نژاد وابسته به دانشگاه علوم پزشکی بابل انجام شد. سرولوژی IgG و IgA هلیکوباکتر پیلوری به روش الیزا در یک آزمایشگاه انجام شد. پس از جمع آوری اطلاعات، داده‌ها توسط نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: سن زنان گروه مبتلا و شاهد به ترتیب $24/2 \pm 4/3$ و $25/7 \pm 4/6$ سال بود ($p=0/127$). سن حاملگی گروه مبتلا و شاهد به ترتیب $9 \pm 2/3$ و $8/3 \pm 3/4$ هفته بود ($p=0/29$). $57/5\%$ از افراد گروه مبتلا و 48% از افراد گروه شاهد از نظر سرولوژی هلیکوباکتر پیلوری مثبت بودند که از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0/523$).

نتیجه گیری: بین آلودگی با هلیکوباکتر پیلوری و تهوع و استفراغ شدید حاملگی ارتباطی وجود ندارد.

واژه‌های کلیدی: تهوع و استفراغ حاملگی، هلیکوباکتری پیلوری، حاملگی

پذیرش: ۸۸/۴/۲۱

دریافت: ۸۷/۱۰/۵

مقدمه

[۴]. تهوع و استفراغ شدید حاملگی^۱ به عنوان

شدیدترین حالت آن در نظر گرفته می‌شود [۵].

یک تعریف که مطرح شده است شامل استفراغ‌های دائمی همراه با کاهش وزن بیش از ۵٪ وزن حاملگی و کتونوری بدون ارتباط با دیگر عوامل می‌باشد و تظاهرات بالینی شامل استفراغهای پایدار، دهیدراتاسیون، کتونمی، کتونوری، اسیدوز ناشی از گرسنگی، آلکالوز ناشی از استفراغ، اختلال الکترولیتها بخصوص هایپوکالمی، کاهش وزن (بیش از ۵٪ وزن بدن) و آسیب کبدی و کلیوی می‌باشد [۶-۹].

اوایل دوران حاملگی معمولاً با اختلال عملکرد گوارشی به خصوص تهوع و استفراغ همراه می‌باشد که اثرات بارزی بر زندگی خانوادگی-اجتماعی و حرفه ای زنان دارد [۱]. درجاتی از تهوع با یا بدون استفراغ را می‌توان در ۵۰ تا ۹۰ درصد از حاملگی‌ها مشاهده کرد. این علائم به طور متوسط در هفته ۶-۵ حاملگی شروع شده، در هفته ۹ به حداکثر خود می‌رسد و معمولاً بین هفته‌های ۱۶-۱۸ از بین می‌رود [۳و۲]. با این حال این علائم در ۲۰-۱۵ درصد زنان تا سه ماهه سوم و در ۵٪ آنها تا زمان زایمان باقی می‌ماند

¹ Hyperemesis gravidarum

استعداد بیشتری جهت ابتلا به تهوع و استفراغ حاملگی دارند. همچنین زنان آنوسمیک دارای کمترین میزان احتمال می باشند [۱۹].

تهوع و استفراغ حاملگی به فاکتورهای متعددی وابسته است ولی هنوز اتیولوژی آن ناشناخته باقی مانده است. عوامل بیولوژیک و سایکولوژیک متعددی در ایجاد آن نقش دارند. افزایش سطوح سرمی هورمون های استروئیدی و HCG و اختلال حرکتی معده در اوایل حاملگی همگی در ایجاد تهوع و استفراغ شدید حاملگی نقش دارند.

مقالات متعددی به ارتباط بین تهوع و استفراغ شدید حاملگی و هلیکوباکتر پیلوری تأکید کرده اند [۲۰]. مکانیسم پیشنهاد شده، عفونت تحت حاد هلیکوباکتر پیلوری است که باعث تغییر در سطوح هورمونی استروئیدها و PH معده می شود [۱۸].

افزایش تجمع مایع خارج سلولی، ثانویه به افزایش سطوح هورمونهای استروئیدی، می تواند منجر به تغییر PH شود. این تغییر PH به سمت اسیدی شدن، می تواند در دستگاه گوارش باعث ایجاد تظاهرات تحت بالینی هلیکوباکتر پیلوری شود [۱۸].

تیترا بالای IgG سرم تقریباً در تمام افراد آلوده به هلیکوباکتر پیلوری وجود دارد. از آنجائیکه نمونه های بیوپسی فقط یک قسمت کوچک معده را بررسی می کنند، و در حالیکه عفونت هلیکوباکتر پیلوری می تواند به صورت تکه ای (Patchy) باشد، سرولوژی ممکن است به مراتب در تشخیص عفونت هلیکوباکتر پیلوری نسبت به روشهای دیگر بخصوص بیوپسی حساستر باشد [۲۱]. بنابراین با وجود این تستهای ساده، ارزان و غیر تهاجمی امکان تشخیص عفونت هلیکوباکتر پیلوری در زنان حامله وجود دارد [۲۲].

چندین گزارش نیز بر نقش ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در بهبود علائم بالینی تهوع و استفراغ شدید حاملگی اشاره کرده اند [۲۳] با این حال، هیچگونه شواهد قطعی دال بر وجود یک ارتباط سببی قطعی بین عفونت هلیکوباکتر پیلوری و تهوع و استفراغ

میزان بروز دقیق این علائم شدید هنوز مشخص نشده است ولی بین ۲-۳٪ درصد متغیر است [۱۲] - [۱۰]. اختلاف نژادی و تفاوت در تعاریف ممکن است مسئول بخش اعظمی از این دامنه وسیع باشد [۱۳]. حاملگی های متعدد، بیماریهای ترومبولاستیک حاملگی، تریپلوئیدی، سندرم داون و هیدروپس فتالیس با افزایش بروز تهوع و استفراغ شدید حاملگی همراه بوده است [۱۰].

زنان با علائم خفیف تهوع و استفراغ در طی حاملگی نتایج بارداری بهتری نسبت به افراد فاقد چنین علائمی دارند. این افراد دچار موارد سقط و مرده زائی کمتری می شوند [۱۴].

بیماران مبتلا به تهوع و استفراغ ممکن است دچار کتوز و اختلالات الکترولیتی از قبیل هایپوکالمی و آلکالوز متابولیک شوند. اغلب افزایش میزان هماتوکریت که دال بر افزایش غلظت خون ثانویه به کاهش حجم پلاسما می باشد نیز دیده می شود. آنزیمهای کبدی نیز ممکن است غیر طبیعی شوند [۱۵].

ندرتاً در صورت عدم درمان، ممکن است کمبود میکرو مغذی ها، انسفالوپاتی ورنیکه (بعلت کمبود ویتامین B1) و سوء تغذیه (تضعیف ایمنی، التیام ضعیف زخمها) نیز دیده شود. پارگی مری نیز از دیگر عوارض نادر آن می باشد [۱۶].

مطالعات بر روی ریسک فاکتورهای تهوع و استفراغ شدید حاملگی محدود بوده و نتایج قطعی موجود نیست [۱۷].

سن بالای مادر (سن < ۳۵ سال) و سیگار کشیدن (احتمالاً به علت تأثیر نیکوتین) می توانند نقش محافظتی داشته باشند. ارتباط آن با بیماریهای ترومبولاستیک حاملگی مشخص شده است. همچنین ارتباط آن با سن پایین مادر، وزن بالای مادر و سابقه قبلی تهوع و استفراغ شدید حاملگی (در صورت چند زای بودن) نشان داده شده است [۱۸]. زنان غیر حامله ای که بدنال استفاده از استروژن، میگردن یا در اثر مواجه با بوهای خاصی دچار تهوع و استفراغ می شوند

شدید بارداری وجود ندارد [۲۴]. در مطالعه لیانگ بین^۱ و همکاران سرولوژی هلیکوباکتر پیلوری در زنان باردار با تهوع و استفراغ شدید بارداری به طور معنی داری بیش از گروه کنترل بود (۸۸/۹٪ در مقابل ۴۵٪) ($P < 0.01$) در این مطالعه ارتباط مثبت بین هلیکوباکترپیلوری و تهوع و استفراغ شدید بارداری دیده شد [۳].

در مطالعه لی^۲ و همکاران از ۴۰ بیمار گروه مورد ۲۶ نفر (۶۵٪) و از ۴۲ بیمار گروه کنترل (۶۷٪) سرولوژی مثبت داشتند ($P=1$) [۲۵]. تعیین سرولوژی هلیکوباکتر پیلوری یک روش غیر تهاجمی با حساسیت و ویژگی بالا جهت پیشگویی عفونت هلیکوباکتر پیلوری است [۲۶]. با توجه به این روش تشخیص غیر تهاجمی می توان عفونت هلیکوباکتر پیلوری را در زنان حامله و نوزادان تشخیص داد [۲۷]. هدف این مطالعه بررسی احتمال ارتباط هلیکوباکترپیلوری با تهوع و استفراغ شدید بارداری می باشد.

روش کار

این مطالعه مورد شاهدهی بر ۴۰ زن باردار با تهوع و استفراغ شدید بارداری و ۵۰ زن باردار با سن بارداری مشابه در بیمارستان یحیی نژاد وابسته به دانشگاه علوم پزشکی بابل در سال ۱۳۸۶ انجام شد. حجم نمونه بر اساس اطلاعات بدست آمده از مطالعات مشابه و محاسبات آماری تعیین شد.

معیار تشخیص تهوع و استفراغ شدید بارداری، بیش از سه بار استفراغ در طول روز، بیش از ۳ کیلوگرم کاهش وزن، و کتون ادرار حداقل یک مثبت (۱+) بوده است [۲۸]. معیار ورود به مطالعه در گروه مورد (تعداد ۴۰ نفر)، تهوع و استفراغ شدید دوران بارداری، سن ۱۸-۳۵ سال، سن حاملگی ۱۷-۷ هفته بوده است. معیار خروج از مطالعه شامل چند قلوئی، بیماریهای تروپوبلاستیک حاملگی، سابقه علائم دستگاه گوارشی

فوقانی (دیس پیسی)، سابقه درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری، سابقه مصرف آنتی بیوتیک در سه ماه اخیر بوده است. گروه شاهد (تعداد ۵۰ نفر) از زنان باردار مراجعه کننده به درمانگاه مامائی به طور تصادفی انتخاب شدند. معیار ورود این افراد مشابه گروه مورد و بدون علائم تهوع و استفراغ بوده است. ورود افراد به مطالعه در صورت تمایل بیمار و پس از توضیح در مورد تحقیق و با کسب رضایتنامه صورت گرفت. سپس از بیماران نمونه خون تهیه شد و سطح آنتی بادی IgA هلیکوباکتر پیلوری به روش الیزا با کیت شرکت Trinity کانادا و سطح آنتی بادی IgG هلیکوباکتر پیلوری به روش الیزا با کیت شرکت پادتن علم ایران در یک آزمایشگاه اندازه گیری شد. مقادیر ، $IgG > 18/37 \text{ gr/Lit}$ و $IgA > 3/6 \text{ gr/lit}$ به عنوان مثبت در نظر گرفته شد.

داده های بدست آمده پس از کد گذاری وارد نرم افزار SPSS شد و توسط آزمونهای Mann - whitney و t-test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و $P \text{ value} < 0/05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

این مطالعه بر روی ۴۰ نفر از زنان باردار مبتلا به تهوع و استفراغ شدید بارداری در گروه مورد و ۵۰ نفر از زنان باردار غیر مبتلا در گروه شاهد انجام شده است که نتایج به صورت زیر بود:

میانگین سنی زنان در گروه مبتلا و شاهد به ترتیب $25/7 \pm 4/6$ و $24/2 \pm 4/3$ سال بود ($P = 0/127$) سن حاملگی افراد مورد مطالعه در گروه مبتلا و شاهد به طور متوسط $9 \pm 2/3$ و $8/3 \pm 3/4$ هفته بود ($P = 0/29$).

میانگین تیترا IgA علیه هلیکوباکتر پیلوری در گروه بیمار و شاهد به ترتیب $1/6 \pm 0/3$ و $4/6 \pm 0/8$ ($P = 0/689$) و در مورد IgG در گروه بیمار و شاهد به ترتیب $21/2 \pm 3/6$ و $37/2 \pm 4/9$ ($P = 0/645$) بود.

¹ Liang Bin

² Lee

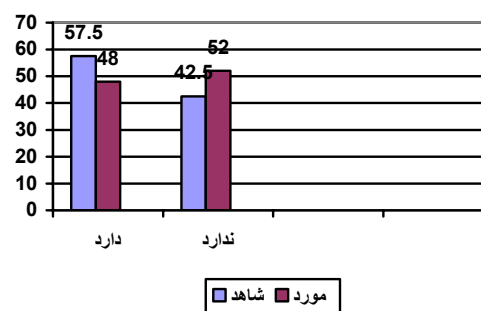
میانگین سطح سرمی آنتی بادی هلیکوباکتر پیلوری در دو گروه اختلاف معنی دار نداشت (جدول ۱).

وجود داشت. ($P = ۰/۳۱$ و $X^2 = ۱/۰۲$). در این مطالعه ارتباطی بین هلیکوباکتر پیلوری و تهوع و

جدول ۱. مقایسه متغیرهای مورد مطالعه در دو گروه مورد و شاهد

سن	سن حاملگی	تیتر IgA	تیتر IgG	
مورد	$۲۴/۲ \pm ۴/۳$	$۹ \pm ۲/۳$	$۲۱/۲ \pm ۳/۶$	تیتر
شاهد	$۲۵/۲ \pm ۴/۶$	$۸/۳ \pm ۳/۴$	$۴/۶ \pm ۰/۸$	تیتر
P.Value	$۰/۱۲۷$	$۰/۲۹$	$۰/۶۴۵$	

درصد ابتدا به هلیکو باکتر پیلوری در زنان مبتلا ($۵۷/۵\%$) بیشتر از گروه کنترل (۴۸%) بود ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ($P = ۰/۵۲۳$).



نمودار ۱. توزیع درصد آلودگی با هلیکوباکتر پیلوری در زنان باردار دو گروه مورد و شاهد

بحث

در مطالعه جاکبسون^۱ و همکاران ۵۳ بیمار مبتلا به استفراغ شدید حاملگی و ۱۵۳ زن غیر مبتلا در گروه کنترل مورد ارزیابی قرار گرفتند که شیوع عفونت هلیکو باکتر پیلوری در گروه مورد و شاهد اختلاف معنی داری نداشت (۳۶% در مقابل ۲۹%) ($P = ۰/۳۹$). [۲۹]. در مطالعه مذکور ارتباطی بین تهوع و استفراغ شدید بارداری و سرولوژی مثبت هلیکوباکتر وجود نداشت، که شبیه این مطالعه می باشد. در مطالعه کارادنیز^۲ و همکاران، ۳۱ بیمار با تهوع و استفراغ شدید بارداری و ۲۹ زن باردار بدون علامت وارد مطالعه شدند. سرولوژی مثبت هلیکوباکتر پیلوری در ۶۷/۷٪ بیماران گروه مورد و ۷۹/۳٪ گروه کنترل

استفراغ شدید بارداری دیده نشد که احتمالاً به دلیل وضعیت اقتصادی اجتماعی پائین زنان، شیوع عفونت هلیکوباکتر در هر دو گروه بالا بوده است [۳۰]. در مطالعه اوزدیل^۳ و همکاران، وجود سرولوژی مثبت در دو گروه با و بدون تهوع و استفراغ شدید بارداری تفاوت معنی داری نداشت و نتیجه گرفتند که عفونت هلیکوباکتر پیلوری، اتیولوژی و پاتوژنز علائم در بیماران را توجیه نمی کند [۳۱].

مطالعه پنی^۴ و همکاران نشان داد هلیکوباکتر پیلوری ممکن است در تشدید علائم تهوع و استفراغ بارداری نقش داشته باشد [۳۲].

در مطالعه ساندون^۵ و همکاران وجود هلیکوباکتر پیلوری توسط سنجش IgG آنتی بادی با احتمال ۲ برابر ابتلاء به تهوع و استفراغ شدید بارداری همراه بود ($P < ۰/۰۰۱$ و $OR = ۲/۴۲$)، همچنین این ارتباط در نژاد آفریقائی مشخص تر از نژاد غیر آفریقائی بود [۳۳]. در مطالعه ای که توسط هایاکاوا^۶ و همکاران انجام شده بود ۳۴ بیمار با استفراغ حاملگی و ۲۹ خانم باردار سالم مورد ارزیابی قرار گرفتند که ابتلا به عفونت هلیکو باکتر پیلوری در افراد مبتلا به $۴۷/۵\%$ تهوع و استفراغ (۱۶ نفر از ۳۴ نفر) به طور معنی داری بیشتر از افراد گروه کنترل بود. ($P < ۰/۰۰۵$) و نتیجه گرفتند عفونت مزمن

³ Ozdil

⁴ Penney

⁵ Sand ven

⁶ Hayakawa

¹ Jacobson

² Karadeniz

با هلیکوباکتر از عوامل مهم در پاتوژنز تهوع و استفراغ شدید بارداری می باشد [۳۴].

در مطالعه فریگو^۱ و همکاران نیز ۱۰۵ بیمار مبتلا به استفراغ حاملگی و ۱۲۹ زن باردار در گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند که هم تعداد افراد مبتلا در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بود (۹۰/۵) در مقابل (۴۶/۵) ($P < ۰/۰۰۱$) و هم میانگین تیترا هلیکو باکتر پیلوری در افراد مبتلا به طور معنی دار بیشتر از گروه کنترل بود ($P = ۰/۰۱$) [۲۰].

در مطالعه کازرونی^۲ و همکاران نیز ۵۴ زن باردار با تهوع و استفراغ شدید بارداری با ۵۳ زن باردار در گروه کنترل مورد مقایسه قرار گرفتند. سرولوژی مثبت عفونت هلیکو باکتریلوری در ۴۴ نفر (۸۱/۵) از زنان مبتلا به استفراغ حاملگی و ۲۹ نفر (۵۴/۷) از گروه شاهد وجود داشت که در این مورد نیز اختلاف آماری معنی دار وجود داشت $P < ۰/۰۰۱$ [۲۸]. در مطالعه دیگری که توسط سلامی - خیاطی^۳ و همکاران انجام شده بود ۵۴ زن باردار مبتلا به استفراغ حاملگی و ۵۴ زن غیر مبتلا در گروه کنترل مورد ارزیابی قرار گرفتند که درصد وجود آنتی بادی هلیکو باکتر پیلوری در گروه مبتلا به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل بود ۴۸ نفر از ۵۴ نفر در گروه مورد (۸۸/۹) و ۲۲ نفر از ۵۴ نفر (۴۰/۷) در گروه شاهد سرولوژی مثبت داشتند ($P < ۰/۰۰۱$) $CI 95\% = (OR = 27.24/8 - 29/2)$ در این مطالعه سن، تعداد زایمان، سطح تحصیلات، شروع علائم و مدت و نتیجه بارداری در دو گروه مشابه بود بر اساس یافته های این مطالعه عفونت هلیکوباکتر پیلوری فاکتور مهمی در تشدید تهوع و استفراغ بوده است اگر چه این تنها علت نیست. با توجه به بهبود روشهای درمانی این عفونت، درمان زنانی که تمایل به بارداری دارند توصیه شده است. همچنین مطالعات بیشتر در زمینه

ارتباط عفونت هلیکوباکتر پیلوری با تهوع و استفراغ با تاکید بیشتر بر نقش فارماکوتراپی توصیه شده است [۳۵]. در مطالعه خدمت و همکاران در سال ۸۱ بر روی ۱۰۰ زن مبتلا و ۱۰۰ زن غیر مبتلا بین میانگین سطح سرمی هلیکو باکتر پیلوری در دو گروه اختلاف معنی دار وجود داشت ($P < ۰/۰۰۱$) [۳۶].

بر طبق مطالعه ای که توسط شیرین^۴ و همکاران بر روی ۱۸۵ زن باردار اسرائیلی انجام شد تهوع و استفراغ در سه ماهه اول در بیماران هلیکوباکتر پیلوری منفی بیشتر بود ($P = ۰/۰۰۴$) [۳۷]. در یک مطالعه گذشته نگر که توسط لاراز^۵ و همکاران در سال ۲۰۰۲ در اسپانیا انجام شد، ۲۵۰ بیمار مبتلا به تهوع و استفراغ حاملگی از نظر سرولوژی هلیکوباکتر پیلوری بررسی شدند و به این نتیجه رسیدند که بیماران مبتلا به تهوع و استفراغ خفیف اختلافی با گروه کنترل از نظر سطح سرمی هلیکوباکتر پیلوری نداشتند ولی این ارتباط در فرمهای شدید تهوع و استفراغ وجود داشت ($P < ۰/۰۵$) [۳۸]. در مطالعه باگیسو^۶ و همکاران یافته اصلی اندوسکوپي در بیماران با تهوع و استفراغ شدید حاملگی pangastritis و entogastric reflux بوده که کاملاً مرتبط با عفونت هلیکوباکتر پیلوری می باشد که توسط هیستوپاتولوژی نیز تایید شد [۳۹].

افزایش استروئیدها طی بارداری با افزایش تجمع مایع خارج سلولی و تغییر PH به سمت اسیدی شدن دردستگاه گوارش، می تواند منجر به بروز علائم درمبتلایان به هلیکوباکترپیلوری تحت بالینی شود و واکنش به صورت تیترا بالای IgG درافراد کلونیزه مشخص می شود.

محققان در یک مرور سیستماتیک بر مطالعات انجام شده به این نتیجه رسیدند که هلیکوباکتر پیلوری ممکن است در تشدید تهوع و استفراغ بارداری نقش داشته باشد [۴۰].

⁴ Shirin

⁵ Larraz

⁶ Bagiso

¹ Frigo

² kazerooni

³ Salami

در این مطالعه میانگین سنی مادر در دو گروه شاهد و مبتلا اختلاف معنی دار نداشت. در مطالعه خدمت و همکاران ارتباطی بین سن مادران و سطح سرمی هلیکوباکتر پیلوری وجود نداشت [۳۶]. در مطالعه دیگر نیز هیچ گونه ارتباط آماری معنی داری از نظر سن مادر و سن حاملگی بین گروهها وجود نداشت [۲۸]. در مطالعه سلامی خیاطی نیز ارتباط آماری معنی داری از نظر سن مادر و سن حاملگی بین گروهها وجود نداشت ($P > 0.05$) [۳۵]. در مطالعه جمال که بر روی ۳۹ بیمار مبتلا به تهوع و استفراغ شدید حاملگی انجام شد نیز نتایج مشابهی بدست آمد. بطوریکه هیچ گونه ارتباط آماری معنی داری از

نظر سن مادر و سن حاملگی بین گروهها وجود نداشت ($P > 0.05$) [۱۸].

نتیجه گیری

نتایج مطالعه ما نشان می دهد که بین آلودگی به هلیکو باکتر پیلوری و تهوع و استفراغ شدید حاملگی ارتباط معنی داری وجود ندارد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از واحد پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل که حمایت علمی و مالی این طرح تحقیقاتی را عهده دار بوده و سعید داوودیان که در جمع آوری اطلاعات همکاری داشتند تقدیر و تشکر می گردد.

References

- 1- Lacroix R, Easton E, Melack R. Nausea and vomiting during pregnancy. A prospective study of its Frequency, intensity, and patterns of change. Am j obstet Gynecol 2000;182:931-937
- 2- Gadsby R, Barnie- Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. Br J Gen Pract 1993; 43: 245-248.
- 3- Liang – bin X, Jing Y, Ai-bin L, Shao - hui R3 T, Qing A zhen X, Dan CH. Relationship between Hyperemesis Gravidarum and Helicobacter pylori seropositivity. 2004; 117 (2): 301-2.
- 4- Tierson FD, Olsen CL, Hook EB. Nausea and vomiting of pregnancy and association with pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1986; 155:1017-22.
- 5- Kocak I, Akan Y, Ustun C , Demirel C, Cengiz L, Yang FF. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. Int J Gynecol Obstet 1999 ; 66(3): 251-254.
- 6- Kallen B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: A registry study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1987; 26: 291- 302.
- 7- Hallak M , Tsalamandris K , Dombrowski M, Isada MB, Prydo PG, Evang MI. Hyperemesis Gravidarum. Effects on fetal outcome. J Reprod Med 1996; 41: 871-4.
- 8- Tsang IS, Katz VL, Wells SD. Maternal and fetal outcomes in Hyperemesis Gravidarum. Int J Gynaecol Obstet 1996; 55: 231-5.
- 9- Bailit JL. Hyperemesis Gravidarum: Epidemiologic findings from a large cohort. Am J Obstet Gynecol 2005; 193: 811-4
- 10- Goodwin TM. Hyperemesis Gravidarum. Clin Obstet Gynecol 1998; 41: 597-605.
- 11- Walsh JW, Hasler WL, Nugent CE, Owyang C. Progesterone and estrogen are potential mediators of gastric slow- wave dysrhythmias in nausea of pregnancy. Am J Physiol 1996; 270 (3pt1): 506-514.
- 12- Broussard CN, Richter JE. Nausea and vomiting of pregnancy. Gastroenterol Clin North AM 1998; 27: 123-151.
- 13- Fairweather DV. Nausea and vomiting in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1968; 102: 135-75.
- 14- Flaxman SM, Sherman PW. Morning sickness: A mechanism for protecting mother and embryo. Q Rev Biol 2000; 75(2): 113-48.

- 15- Soules MR, Hughes CL Jr, Garcia JA, Livengood CH, Prystowsky MR, Alexander E. Nausea and vomiting of pregnancy: role of human chorionic gonadotropin and 17- hydroxyprogesterone. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 696-700.
- 16- Togay-Isikay C, Yigit A, Mutluer N. Wernicke's encephalopathy due to Hyperemesis Gravidarum: an under-recognized condition. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41(4):453-456.
- 17- Schiff MA , Reed SD, Daling JR. The sex ratio of pregnancies complicated by hospitalization for Hyperemesis Gravidarum. *BJOG* 2004; 111(1): 27-30.
- 18- Jamal A, Pooransari P, Ansari R. relationship between helicobacter pylori seropositivity and Hyperemesis Gravidarum. *Acta medica iranica* 2004.42(5):367-370
- 19- Heinrichs L. Linking olfaction with nausea and vomiting of pregnancy, recurrent abortion, hyperemesis gravidarum, and migraine headache. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (5): 215-9.
- 20- Frigo P, Lang C, Reisenberger K, Kolbi H, Hirschl AM. Hyperemesis Gravidarum associated with Helicobacter Pylori seropositivity. *Obstet Gynecol* 1998; 91(4): 615 - 617.
- 21- Matteson S, Roscoe J, Hickok J, Morrow GR. The role of behavioral conditioning in the development of nausea. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (5): 239-43.
- 22- Blaser MJ. Helicobacter pylori and related organisms, In: Mandel GL, Benette JE, Dolin R., Principles and practice of infectious disease. USA . Philadelphia , Pennsylvania 5th ed – Vol (4) 2000 ; P 2285-2293
- 23- EL Younis CM, Abulafia O, Sherer DM: Rapid marked response of severe Hyperemesis Gravidarum to oral erythromycin. *Am J Perinatal*, 1998; 15(9): 533-534.
- 24- Wu CY, Tseng JJ, Chou MM. Correlation between Helicobacter pylori infection and gastrointestinal symptoms in pregnancy. *Adv Therapy*, 2000; 17(3): 52-58.
- 25- Lee RH, Pan VL, Wing DA. The prevalence of Helicobacter pylori in the Hispanic population affected by hyperemesis gravidarum. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005; 193 (3 SUPPL.): 1024- 1027.
- 26- Hawtin PR. Serology and urea breath test in the diagnosis of H pylori infection. *Mol Biotechnol*. 1999 ; 11: 85-92.
- 27- Blecker U, Lanciers S, Vandenplas Y. Evolution of Helicobacter pylori positivity in infants born to positive mothers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 87- 90.
- 28- Kazerooni T, Taallom M, Ghaderi AA. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis Gravidarum. *International journal of gynecology and obstetrics* . 2002 ;79(3):217-220.
- 29- Jacobson GF, Autry AM, Somer-Shely TL. Helicobacter pylori seropositivity and hyperemesis Gravidarum, *J Reprod Med* . 2003 ; 48(8) :578 -582
- 30- Karadeniz R S , Ozdegirmenci O , Altay MM , Solaroglu A , Dilbaz S , Nedret Hizel N, et al. Helicobacter pylori seropositivity and stool Antigen in patients with Hyperemesis Gravidarum. *Infectious Diseases in obstetrics and Gynecology* . 2006 ; 73073 . 3 pages
- 31- Ozdil M , kucukkomurcu S, Ozakin C, Ozerkan K, Gencler B, Orhan O. Helicobacter pylori infection in the ethiopathogenesis of hyperemesis gravidarum . *Journal of the Turkish German Gynecology Association Artemis* 2008 ; 9 (1): 14 –19
- 32- Penney DS. Helicobacter pylori and severe nausea and vomiting during pregnancy. *J Midwifery womens Health* 2005; 50(5): 418-422.
- 33- Sandven I, Abdelnoor M, Wetthe M, Nesheim BI, Vikanes A, Gjonnes H, et al. Helicobacter pylori infection and Hyperemesis gravidarum. An institution-based case- control study. *European journal of Epidemiology* 2008; 23(7): 491-498.
- 34- Hayakawa S, Nakajima N, Karasaki- Suzuki M , Yoshinaga H , Arakawa Y, Satoh K, et al. Frequent presence of Helicobacter pylori genome in the saliva of patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol* 2000; 17: 243-247.
- 35- Salimi-Khayati A, Sharami H, Mansour Ghanai F, Sadri S, Fallah M. Helicobacter pylori seropositivity and the incidence of Hyperemesis Gravidarum,. *med sci monit* 2003 ; 9(1): 12-15

۳۶- یاری فاطمه، خدمت حسین. بررسی ارتباط بین هلیکوباکتر پیلوری و استفراغهای شدید حاملگی در زنان باردار شهر خرم آباد. مجله پژوهش در پزشکی. پاییز ۱۳۸۱، صفحات ۲۳۲ تا ۲۳۳.

37- Shirin H, Sadan O, Sherah O, Brack R, Boaz M, Moss SF. Positive serology for helicobacter pylori and vomiting in the pregnancy. Arch gynecol obstet, 2004 ; 270(1): 10 -14

38- Larraz J, Marin N, Pinerio L, Cilla G, Perez- tralero E. Lack of relationship between infection by helicobacter pylori and vomiting that usually occurs during pregnancy, although possible relationship with severe form of emesis 2002 ; 94(7) : 417 - 422

39- Bagis T, Gumurdula Y, Kayaseleuk F, Yilmas ES, Kilicadag F, Farim E. endoscopy in Hyperemesis Gravidarum and helicobacter pylori infection. Int J gynaecol obstet 2002 ; 79(2) :105-109

40- Golberg D , Szilagyi A , Graves L . Hyperemesis gravidarum and helicobacter pylori infection : a systematic review . Obstet Gynecol 2007 ; 110 (3) : 695 – 703 .