

# Hiperemesis Gravidarum ve Mide Kanseri

## HYPEREMESIS GRAVIDARUM AND GASTRIC CANCER: A CASE REPORT

Dr. Kemal ÖZERKAN,<sup>a</sup> Dr. Şakir KÜÇÜKKÖMÜRÇÜ,<sup>a</sup> Dr. Murat ÖZDİL,<sup>a</sup>  
Dr. Emel ARSLAN,<sup>a</sup> Dr. Özlem SARAYDAROĞLU<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, <sup>b</sup>Patoloji AD, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, BURSA

### Özet

Bu raporda, persiste eden ve tedaviye cevap vermeyen hiperemesis gravidarum (H. gravidarum) tanısı ile izlediğimiz, endoskopisinde mide çıkış yolu obstruksiyonuna yol açan mide adenokarsinomu tespit edilen 16 haftalık gebeliği bulunan bir olgu incelenecektir.

36 yaşında, multipar, gebeliğinin 16. haftasında, kliniğimizde H. gravidarum tanısı ile izlediğimiz olgunun tetkik sürecinde etyolojiyi açıklayacak bir sebep bulunamadı. Bunun üzerine yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde antrumda obstruksiyona yol açan adenokarsinom tespit edildi. Gebeliğin terminasyonu sonrası cerrahi (subtotal gastrektomi) ve adjuvan kemoterapi uygulandı. Olgunun 2 yıllık takibinde nüks veya metastaz lehine bulgu saptanmadı.

Gebelikte mide kanseri oldukça nadir görülen bir durumdur. Bununla beraber persiste eden ve tedaviye dirençli gastrointestinal semptomları olan vakalarda yapılacak olan tanısal endoskopik girişim tanı ve tedavi açısından faydalı olacaktır. Ayrıca böyle vakalarda mide kanseri ile ilişkisi kanıtlanmış olan *Helicobacter pylori* (H. pylori) bakterisinin de araştırılması hem H. gravidarumun tedavisi hem de ileride oluşabilecek gastrointestinal sistem hastalıklarının önlenmesinde fayda sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Mide kanseri, hiperemesis gravidarum, endoskopi, gastrointestinal; helicobacter pylori

### Abstract

In this report a 16 week pregnant woman with persistent and resistant hyperemesis gravidarum (H. gravidarum), whom a gastric adenocarcinoma obstructing the pyloric region was seen with endoscopy, is evaluated.

The patient was 36 years old age with 16 weeks of pregnancy and we could not recognise the etiology of persistent H. gravidarum. Thus we made an upper gastrointestinal tract endoscopy and we saw a adenocarcinoma obstructing the antral region. Following the termination of pregnancy, surgery (subtotal gastrectomy) and adjuvant chemotherapy was performed. During the 2 year follow-up no finding of recurrence or metastasis was seen.

Although gastric carcinoma during pregnancy is an extremely rare situation diagnostic endoscopy may be helpful for persistent and refractory cases with gastrointestinal tract symptoms. Additionally, evaluation of *Helicobacter pylori* (H. pylori) which has a relationship with gastric carcinoma, will be helpful for treatment of H. gravidarum and for prevention of some gastrointestinal tract diseases.

**Key Words:** Stomach neoplasms; hyperemesis gravidarum; endoscopy, gastrointestinal; helicobacter pylori

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2007, 17:224-227

**G**ebeliğe bağlı bulantı-kusma yaygın bir rahatsızlık olup, gebelerin %70-85'inde görülmektedir.<sup>1</sup> Hiperemesis gravidarum, bulantı ve kusmaların daha şiddetli hale geldiği, bunun yanında kilo kaybı, ketonüri, sıvı-elektrolit dengesizliği, dehidratasyon bulguları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluklarını içeren klinik bir

tablodur. Görülme sıklığı yaklaşık %0.5-2'dir.<sup>2</sup> H. gravidarum gebeliğin ilk aylarındaki en sık hastane yatışı sebeplerinin başında gelmektedir.<sup>3</sup> Semptomlar tipik olarak 4 ile 10. gebelik haftaları arasında görülmekte olup, 20. gebelik haftasından sonra azalmaktadır. Ancak bu vakaların yaklaşık %10'unda semptomlar tüm gebelik boyunca sürmektedir.<sup>4</sup>

Mide kanseri 40 yaşından önce nadir olup, daha çok 60 yaşından sonra görülmektedir. Erkek / Kadın oranı 1.7:1'dir.<sup>5</sup> Dünyada akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanserdir. Mide kanseri gebelik sırasında oldukça nadir (%0.1) görülen bir

Geliş Tarihi/Received: 12.09.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 20.11.2006

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Murat ÖZDİL  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, BURSA  
muratozdil16@yahoo.com.tr

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

hastalıktır.<sup>6</sup> Gebelikte sık görülen gastrointestinal semptomlardan dolayı mide kanserini erken teşhis etmek oldukça zordur ve tanıdaki bu gecikme prognozu olumsuz yönde etkilemektedir.

### Olgu Sunumu

36 yaşında, gravida 5, parite 3, abortus 1 olan ve daha öncesinde problemsiz 3 normal doğumu olan olgumuzun, son adet tarihine göre 16 haftalık gebeliği mevcut iken kliniğimize şiddetli bulantı, kusma ve kilo kaybı şikayeti ile başvurdu. Olgunun gebeliği boyunca yaklaşık 18 kilogram kaybı olmuş ve bulantı-kusma şikayetleri gebeliğinin ilk ayından itibaren başlamıştı (60 kg→42 kg). Olgunun hematemez ve melena şikayeti yoktu. Daha önceki gebeliklerinde böyle bir problemi olmayan olgunun özgeçmiş ve soygeçmişinde herhangi bir özellik saptanmadı. Genel fizik muayenesinde solukluk dışında bir bulgu yoktu. Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin 6.9 g/dL\*, hematokrit %21.4\*, MCV 69 fL\*, MCH 22.4 pg\*, MCHC 32.5 g/dL, lökosit 5660, trombosit 235000, üre 140 mg/dL\*, kreatinin 3.5 mg/dL\*, sodyum 131 meq/l\*, potasyum 3.5 meq/l, klor 88 meq/l\*, kalsiyum 8.6 mg/dL, AST 39 IU/L, ALT 41 IU/L, alkalin fosfat 65 IU/L, laktat dehidrogenaz 167 IU/L, total protein 4.2 g/dL\*, albumin 2.8 g/dL\*, pH 7.55\*, demir 62 µg/dL, demir bağlama kapasitesi 337 µg/dL, ferritin 44 ng/mL ve idrar tahlilinde ketonüri (80 mg/dl)\* saptandı. Etyopatogeneze yönelik yapılan tetkiklerde ise; obstetrik ultrasonografide 16-17 hafta ile uyumlu tek, canlı fetus görüldü. İdrar kültüründe üreme olmadı. Tiroid fonksiyon testleri normal idi. (\**Anormal laboratuvar bulguları*).

H. gravidarum tanısı alan olguda aşırı kusma sonucu dehidratasyonun yol açtığı sıvı-elektrolit/asit-baz dengesizliği ve böbrek fonksiyon bozukluğu tespit edilerek intravenöz sıvı tedavisine başlandı. Tedavide aynı zamanda antiemetik (metoklopramid HCl), H<sub>2</sub> reseptör antagonisti (ranitidin), B vitamin kompleksi kullanıldı. İntravenöz sıvı tedavisini takiben böbrek fonksiyonları normale dönerken hastanın bulantı-kusma şikayetlerinin devam etmesi üzerine özofagogastroduodenoskopi planlandı. Yapılan endoskopide özofa-

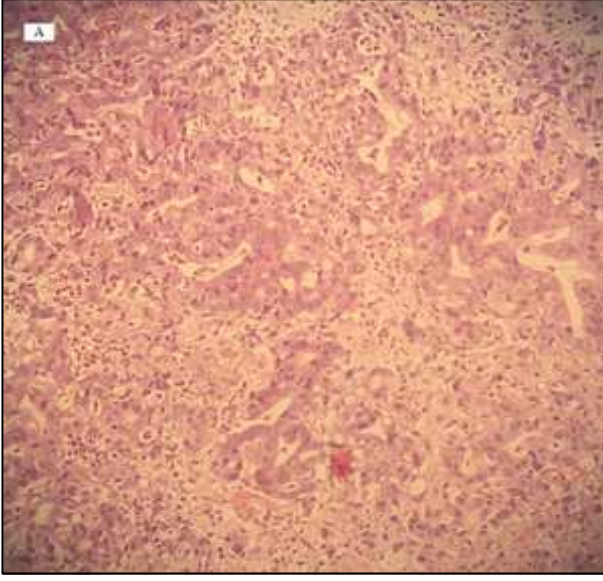
gus distalinde mukozada çepeçevre ödem ve hiperemi (Grade II özofajit), antrum prepiloric bölgenin deformasyonla beraber pilor ağzının kenarında büyük kurvaturda saat 6 hizasında yaklaşık 3-4 cm çapında nekrotik zeminli çevresi endüre ve infiltre görünümlü ülser krateri izlendi. Endoskopik olarak pilor geçilemedi. Lezyondan alınan biyopsinin patolojik incelemesi “Adenokarsinom” olarak sonuçlandı (Resim 1A) ve mikroskopide ayrıca *H. pylori* basili gözlemlendi (Resim 1B). Metastaz araştırılması açısından yapılan göğüs x-ray ve abdominal ultrasonografi incelemesinde özellik saptanmadı. Tümör belirteçleri normal sınırlarda idi (CEA: 1.0 ng/ml, CA 15.3: 22 U/ml, CA 19.9: 6.0 U/ml, CA 125: 9.3 U/ml).

Olguya hastalığı hakkında bilgi verildi. Cerrahi tedavi ve sonrasındaki adjuvan tedavi hakkında olgudan yazılı onam alınarak 16 haftalık gebelik maternal endikasyon ile sonlandırıldı.

Terminasyondan bir hafta sonra olguya subtotal gastrektomi (¾ distal) + gastroenterostomi operasyonu uygulandı. Subtotal gastrektomi materyalinin patolojik incelemesinde “antrum büyük kurvatur lokalizasyonunda 4x4x2 cm boyutlarında ülserovejetan tipte, kas tabakasını infiltre edip subserozaya ulaşan grade II invaziv adenokarsinom” olduğu tespit edildi. Cerrahi sınırlar intakt olarak değerlendirildi. Lenf nodlarının incelenmesinde ise 5/11 prepiloric lenf nodlarında, 1/7 küçük kurvatur lenf nodunda metastaz saptanırken, büyük kurvatur lenf nodlarında metastaz saptanmadı (Evre II / pT2 N1). Operasyondan 2 hafta sonra adjuvan kemoterapi (5-Fluorourasil, Lökovorin ve Sisplatin) programına alındı. İki yıldır poliklinik takibine alınan olgunun yapılan tetkiklerinde nüks veya metastaz lehine bir bulgu saptanmamış olup, sağlıklı bir şekilde hayatına devam etmektedir.

### Tartışma

H. gravidarum etyopatogenezi henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. 1966’dan günümüze kadar yapılan araştırmalara göre en fazla progesteron, östrojen ve β-hCG gibi gebeliğe bağlı hormonlar sorumlu tutulmuştur. Ayrıca leptin, plasental büyüme faktörü, prolaktin, tiroid ve adrenal korteks hormonlarının da ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.



**Resim 1A.** Adenokarsinoma (mide antrum biyopsi) (HE x 100).



**Resim 1B.** Aynı hastanın biyopsisinde *H. pylori* basili (HE x 100).

Bu endokrinolojik hipotezlere ek olarak enfeksiyon, immünolojik, metabolik, anatomik ve psikolojik sebeplerin de etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>7</sup> *H. gravidarum*un risk faktörleri çoğul gebelik, gestasyonel trofoblastik hastalık, önceki gebeliklerinde veya ailede *H. gravidarum* öyküsü olması, nulliparite, genç yaş, obezite ve düşük sosyoekonomik durum olarak bilinmektedir. *H. gravidarum* dışında gebelikte bulantı-kusmaya yol açabilecek durumlar arasında ise; gastrointestinal sistem hastalıkları (gastroenterit, safra yolu hastalıkları, hepatit, intestinal obstruksiyon, peptik ülser, pankreatit, apandisit), genitoüriner sistem hastalıkları (pyelonefrit, üremi, ovaryan torsiyon, nefrolitiazis, dejenere uterin leiomyom), metabolik hastalıklar (diyabetik ketoasidoz, porfiria, Addison hastalığı, hipertroidi, hiperparatroidi), nörolojik hastalıklar (psödötümör serebri, vestibuler lezyon, migren, tümör), psikolojik rahatsızlıklar (anoreksia nevrosa, depresyon), gebeliğe bağlı hastalıklar (preeklampsi, gebeliğin akut yağlı karaciğeri), ilaç toksitesi ve intoleransı (morfin, digoksin, demir preparatları) sayılabilir.

Bilindiği üzere *H. pylori* gastrointestinal rahatsızlıklarla (gastrit, peptik ülser, mide kanseri) ilişkisi kanıtlanmış bir mikroorganizmadır. *H.*

*pylori* enfeksiyonu dünyada en sık rastlanan gastrointestinal sistem enfeksiyonu olarak kabul edilmektedir. EUROGAST çalışma grubunun yaptığı bir araştırmada *H. pylori* varlığının mide kanseri sıklığını 6 kat arttırdığı gösterilmiştir.<sup>9</sup> Son zamanlarda *H. gravidarum* ve *H. pylori* ilişkisini destekleyen birçok çalışma yapılmış olup, bu çalışmaların büyük kısmında *H. pylori* seropozitivitesi *H. gravidarum*lu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.<sup>7</sup> Literatürde ayrıca persiste eden *H. gravidarum* vakalarının *H. pylori* eradikasyon protokolü ile tedavi edildiğinde semptomlarının gerilediğini gösteren olgu sunumları da mevcuttur.<sup>10</sup>

Midede en sık görülen tümör adenokarsinom olup, büyük çoğunluğu antrum lokalizasyonundadır. Mide kanseri, evrelemeden farklı olarak tümörün mide duvarındaki yayılım derecesine göre erken mide kanseri (tümör mukoza ve submukozada sınırlı) ve ilerlemiş mide kanseri olarak 2 gruba ayrılır. Gebelikte mide kanseri oldukça nadir görülen ancak genellikle geç evrelere kadar tanısı konulamayan bir hastalıktır. Tanıdaki bu gecikme kötü prognoz faktörü olup hastaların %88'i ilk 1 yıl içinde kaybedilmektedir. Aksine erken evre mide kanserlerinde 5 yıllık yaşam oranı %95'in

üzerine çıkmaktadır.<sup>11</sup> Mide kanserine yol açabilen predispozan faktörler arasında kronik atrofik gastrit, hipertrofik gastrit, mide polipleri, gastrik displaziler, postgastrektomi sendromu, pernisiyöz anemi, kronik peptik ülser ve H. pylori enfeksiyonu sayılabilir. Tanıda endoskopik biyopsi en iyi yöntemdir. Mide kanserinin standart tedavisi cerrahi rezeksiyon olup amaç geride tümör dokusu kalmayacak şekilde tam rezeksiyon yapmaktır. Tümör invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı mide kanserinde en önemli prognostik faktörler olarak kabul edilir.

61 mide kanserli gebe kadını kapsayan bir çalışmada 59 (%96.7) hasta tanı anında ileri evre olup sadece %48'i opere edilebilir durumda idi. Hastaların 3 yıllık sağkalım oranı %21 olarak bulundu.<sup>12</sup>

Böyle hastalarda tedavi, gebelikten dolayı halen tartışılan bir konu olmakla birlikte, tedavi planı kanser evresi ve gebelik haftası göz önüne alınarak yapılmalıdır. 24. gebelik haftasından önce tanı almış mide kanserinde cerrahi tedavi gecikmeden yapılmalıdır. Ueo ve ark. böyle hastaları gebelik haftasına göre 4 gruba ayırmıştır. Buna göre grup I'de 24. gebelik haftasından önce terapötik abortus uygulanır ve cerrahi tedavi gecikmeden yapılır. Grup II, 25 ile 29. gebelik haftaları arasında olan olguları kapsar. Bu gruptaki olgular terapötik abortus için çok geç, doğum için ise çok erken olan grubu oluşturur. Böyle hastalara antenatal steroid uygulaması yapıp uygun gebelik haftasında doğum gerçekleştirilebilir. Grup III, 30. gebelik haftasından sonra olan olgularda ise normal doğum veya sezaryen ile gebelik sonlandırılır. Grup IV ise, doğum sonrası tedavi edilecek grubu oluşturmaktadır.<sup>12</sup> Bizim olgumuz bu gruplamaya göre grup I içinde yer almaktadır.

Jaspers ve ark.nın toplam 92 vakadan oluşan serisinde hemen hemen tüm vakalar ileri evre olup sadece 2 vaka erken evrede yakalanmıştır. Hastaların %51'i tanı anında opere edilebilir durumda idi. Çalışma sonucuna göre gebelik, genç yaş ve kadın cinsiyetinin sağkalımı etkilemediği bulunmuştur.<sup>13</sup>

Sunduğumuz bu olguda, H. gravidarumun etyopatogenezinde bilinen sık nedenler dışında ender görülen mide kanserini teşhis ettik. Olgumuza tedavi olarak terapötik abortus uygulandıktan

sonra cerrahi ve adjuvan kemoterapi verildi. Gestasyonel yaş küçük olduğundan dolayı Ueo ve ark.'nın verilerine dayanarak terminasyon uygulamamız prognozu olumlu yönde etkiledi ve olgumuz hastaliksız olarak yaşamına devam etmektedir.

Sonuç olarak, mide kanserinde erken tanı ve tedavi sağkalımı arttırmaktadır. H. gravidarum vakalarının büyük çoğunluğu endoskopi ile üst gastrointestinal sistemin incelenmesini gerektirmez. Ancak tedaviye yanıt vermeyen ve persiste eden vakalarda üst gastrointestinal sistem endoskopisinin yapılması faydalı olacaktır. Ayrıca böyle vakalarda gastrik malignitelerle ilişkisi gösterilen H. pylori'nin araştırılması ve tespit edildiğinde eradikasyonunun ileride oluşabilecek peptik ülser veya maligniteleri önleyeceği kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. (Meta-analysis).
2. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. Pregnancy nausea related to women's obstetrics and personal histories. *Gynecol Obstet Invest* 1997;43:108-11.
3. Gazmararian JA, Peterson R, Jamieson DJ, et al. Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. *Obstet Gynecol* 2002;100:94-100.
4. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract* 1993;43:245-8.
5. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993;54:594-606.
6. Silverberg E, Lubera J. Cancer statistics. *Cancer* 1989;39:3-20.
7. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 2005;11:527-39.
8. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Clin Obstet Gynecol* 1998;127:597-605.
9. The EUROGAST Study Group. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;341:1359-62.
10. Strachan BY, Jokhi RP, Filshe GM. Persistent hyperemesis gravidarum and Helicobacter pylori. *J Obstet Gynecol* 2000;20:427.
11. Hirabayashi M, Ueo H, Okudaira Y, et al. Early gastric cancer and a concomitant pregnancy. *Am Surg* 1987;53:730-32.
12. Ueo H, Matsuoka H, Tamura S, Sato K, Tsunematsu Y, Kato T. Prognosis in gastric cancer associated with pregnancy. *World J Surg* 1991;15:293-8.
13. Jaspers VK, Gillessen A, Quakernack K. Gastric cancer in pregnancy: Do pregnancy, age or female sex alter the prognosis? Case reports and review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;87:13-22.