

Çölyak hastalığında *Helicobacter pylori* prevalansının değerlendirilmesi

Evaluation of *Helicobacter pylori* prevalence in celiac disease

Evrım KAHRAMANOĞLU AKSOY¹, Ferdane SAPMAZ¹, Muhammet Yener AKPINAR¹, Metin UZMAN¹
Zeynep GÖKTAŞ²

¹Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Ankara,

²Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: *Helicobacter pylori*'nin çölyak hastalığına karşı koruyucu rolü olabileceğini gösteren çalışmaların yanı sıra; çölyak hastalığında *Helicobacter pylori* prevalansının arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Biz çalışmamızda; kliniğimizde çölyak hastalığı tanısı almış hastalarda tanı anında *Helicobacter pylori* prevalansını saptamayı ve yaş uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 41 çölyak hastası, yaş ve cinsiyet uyumlu dispeptik şikayetleri nedeni ile üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmış 82 kontrol hastası dahil edildi. **Bulgular:** *Helicobacter pylori* 41 çölyak hastasının 20'sinde (48,8%), 82 kontrol hastasının 70'inde (85,4%) tespit edildi. *Helicobacter pylori* prevalansı çölyak hastalarında genel popülasyondan daha az saptandı. **Sonuç:** Çölyak hastalığının patogeneğinde *Helicobacter pylori*'nin rolünü değerlendirmek için çok sayıda hasta içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, *Helicobacter pylori*, prevalans

Background and Aims: Although studies have reported a protective role of *Helicobacter pylori* against celiac disease, some studies have shown an increased prevalence of *Helicobacter pylori* in celiac disease. We aimed to detect the prevalence of *Helicobacter pylori* at the time of the diagnosis of celiac disease and compared it with an age-matched control group in our clinic. **Materials and Methods:** In this study, 41 celiac and 82 control patients, with similar age and sex, who underwent an upper gastrointestinal endoscopy for dyspeptic symptoms were included. **Results:** *Helicobacter pylori* was detected in 20 (48.8%) of the 41 celiac patients and in 70 (85.4%) of the 82 control subjects. The prevalence of *Helicobacter pylori* was lower in celiac patients than in the general population. **Conclusion:** Multicenter studies including a larger number of patients are needed to assess the role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of celiac disease.

Key words: Celiac disease, *Helicobacter pylori*, prevalence

GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH); genetik olarak yatkın bireylerde tahıl ve tahıl ürünlerinde bulunan glutene maruziyet sonrası tetiklenen T-hücre aracılı otoimmün bir hastalıktır (1). Dünya çapında birçok popülasyonda yapılan farklı çalışmalarda ÇH prevalansı yaklaşık %1 olarak gösterilmiştir (2). Hastalar asemptomatik olabildiği gibi, karın ağrısı, şişkinlik, kilo kaybı, ishal gibi semptomlar da görülebilir. Bunların yanı sıra mikronutrientlerin yetersiz absorpsiyonu sonucu anemi ve osteoporoz gibi çeşitli ekstraintestinal semptomlara da yol açabilir. Tip 1 diabetes mellitus (DM), otoimmün tiroidit, Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklar, Down ve Turner sendromu gibi genetik hastalıklar ile birliktelik gösterebilir (3).

ÇH'da klasik histopatolojik bulgular villuslarda atrofi, kript hiperplazisi, villus kript oranının azalması ve intraepitelial lenfosit (IEL) sayısının artmasıdır. Villus atrofi nor-

mal villus yapısının korunmasından, parsiyel ya da yaygın atrofiye kadar değişik derecelerde görülebilir. Ancak bu değişiklikler karakteristik olmasına rağmen ÇH için spesifik değildir. Duodenal lenfositoya yol açan diğer nedenler arasında enfeksiyöz diyare, gıda alerjileri, insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) enteropatisinin yanı sıra *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu sayılabilir (4,5).

H. pylori; kronik gastrit, peptik ülser, adenokanser gibi ciddi gastrointestinal hastalıklara yol açabilen gram negatif bir bakteridir (6). Otoimmün gastritin yanı sıra immün trombositopenik purpura, multiple skleroz, psoriasis gibi gastrointestinal sistem dışı otoimmün hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir (7). Doğuştan immün inflamatuvar yanıtın yanı sıra sistemik humoral immün yanıt da hem ÇH hem de *H. pylori* enfeksiyonunda gösterilmiştir (8). ÇH ve *H. pylori* ilişkisini gösteren çelişkili çalışmalar mevcuttur. *H.*

İletişim: Evrim KAHRAMANOĞLU AKSOY

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara
Tel: +90 312 356 90 00 • Faks: +90 312 356 90 02
E-mail: evrims1979@yahoo.com

Geliş Tarihi: 19.10.2017 • **Kabul Tarihi:** 11.12.2017

DOI: 10.17941/agd.366411

pylori enfeksiyonunun ÇH ile birlikte duodenal mukozal hasarı daha da arttıracakını gösteren çalışmaların yanı sıra; ÇH ile *H. pylori* arasında zıt ilişkiyi gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. *H. pylori*'nin ÇH'na karşı koruyucu rolü olabileceği üzerinde durulmuştur (9-11).

Biz bu çalışmamızda; kliniğimizde ÇH tanısı almış hastalarda tanı anında *H. pylori* prevalansını saptamayı ve yaş uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, ÇH'larındaki *H. pylori* prevalansını saptamak üzere retrospektif olarak planlandı. Ocak 2007 ile Eylül 2017 tarihleri arasında üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmış, mide ve duodenum biyopsisi alınmış, histopatolojik değerlendirme sonucu ÇH tanısı almış, 18 yaş üstü yeni tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastane veritabanından hastaların medikal kayıtları incelendi. Son dört hafta içerisinde antibiyotik ve proton pompa inhibitörü kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 41 çölyak hastası (29 kadın, 12 erkek) çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak dispeptik şikayetleri nedeni ile üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmış ve mide ve duo-

denum biyopsisi alınmış, patolojisinde çölyak ile uyumlu bulgu saptanmamış, yaş ve cinsiyet uyumlu, son dört hafta içerisinde antibiyotik ve proton pompa inhibitörü kullanımı olmayan 82 hasta rastgele seçildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS IBM 22.0 (New York, ABD) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Nominal veriler sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir. Sayısal veriler ortalama ve standart sapma olarak belirtilmiştir. Nominal ve ordinal verilerin analizinde Ki-kare testleri kullanılmıştır. Odds Ratio (OR) ve %95 güven aralıkları hesaplanmıştır. İki grup ortalamaları Student t test kullanılarak analiz edilmiştir. P değeri 0.05'in altında istatistiksel olarak anlamlı sayılmıştır.

BULGULAR

H. pylori; 41 çölyak hastasının 20'sinde (%48.8), 82 sağlıklı kontrolün 70'inde (%85.4) pozitif olarak saptandı. Tedavi sonrası eradikasyon oranları her iki grupta da benzerdi ($p>0.05$). Mide mukozasındaki *H. pylori* şiddeti açısından gruplar arası fark mevcuttu. ÇH grubunda *H. pylori* şiddeti +1 olan hasta sayısı fazla iken, kontrol grubunda +2 *H. pylori* hasta sayısı fazla idi (Tablo 1). Çölyak hasta

Tablo 1. Çölyak hastaları ve kontrol grubu arasındaki demografik özellikler

	Çölyak Hasta Grubu (n=41)	Kontrol Grubu (n=82)	OR (CI 95%)	p
Yaş (yıl)	36.5±11.91	36.1±12.11	N/A	>0.05
Cinsiyet (%K)	29 (%70.7)	57 (%69.5)	1.06 (0.47-2.41)	>0.05
<i>H. pylori</i> pozitif hasta sayısı (%)	20 (%48.8)	70 (%85.4)	0.16 (0.07-0.39)	<0.001
<i>H. pylori</i> şiddeti				
(+)	9 (%45.0)	13 (%18.6)	N/A	<0.001
(++)	8 (%40.0)	36 (%51.4)	N/A	<0.001
(+++)	3 (%15.0)	21 (%30.0)	N/A	<0.001
Tedavi sonrası <i>H. pylori</i> pozitif hasta sayısı (%)	3 (%15.0)	8 (%11.4)	N/A	>0.05

Tablo 2. Çölyak hasta grubu ve kontrol grubunun endoskopi endikasyonları

Endoskopi Endikasyonu	Çölyak Hasta Grubu	Kontrol Grubu	OR (CI 95%)	p
Dispepsi	17 (%41.5)	58 (%70.7)	0.29 (0.13-0.64)	0.002
Anemi	27 (%65.9)	14 (%17.1)	9.37 (3.94-22.24)	<0.001
Reflü semptomları	0 (%0.0)	23 (%28.0)	N/A	<0.001
İshal etiolojisi	10 (%24.4)	0 (%0.0)	N/A	<0.001
Antikor pozitifliği	4 (%9.8)	0 (%0.0)	N/A	0.004
Disfaji	0 (%0.0)	3 (%3.7)	N/A	>0.05

Tablo 3. Çölyak hasta grubu ve kontrol grubundaki endoskopik bulgular

Endoskopi Bulgusu	Çölyak Hasta Grubu	Kontrol Grubu	OR (CI 95%)	p
Antral gastrit	0 (%0.0)	29 (%35.4)	N/A	<0.001
Pangastrit	29 (%70.7)	42 (%51.2)	2.30 (1.03-5.12)	0.039
Duodenit	15 (%36.6)	17 (%20.7)	2.21 (0.96-5.06)	>0.05
Taraklanma	7 (%17.1)	0 (%0.0)	N/A	<0.001
Nodüler duodenum	19 (%46.3)	0 (%0.0)	N/A	<0.001
AÖS yetmezliği	0 (%0.0)	21 (%25.6)	N/A	<0.001

AÖS: Alt özofagus sfinkter

Tablo 4. Çölyak hastalarında Marsh skorlamasına göre *H. pylori* pozitifliği

Marsh	Hp Pozitif	Hp Negatif	OR (CI 95%)	p
2	5 (%25.0)	3 (%14.3)	2.0 (0.41-9.78)	>0.05
3a	6 (%30.0)	4 (%19.0)	1.8 (0.43-7.76)	>0.05
3b	4 (%20.0)	4 (%19.0)	1.1 (0.23-4.98)	>0.05
3c	5 (%25.0)	10 (%47.6)	0.37 (0.10-1.38)	>0.05

Tablo 5. Çölyak hasta grubu ve kontrol grubu arasında *H. pylori* pozitifliğine göre Sydney sınıflaması parametrelerinin değerlendirilmesi

	Çölyak Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	Hp Pozitif	Hp Negatif	Hp Pozitif	Hp Negatif
İnflamasyon				
(-)	1 (%5.0)	13 (%61.9)	0 (%0.0)	5 (%41.7)
(+)	2 (%10.0)	4 (%19.0)	16 (%22.9)	7 (%58.3)
(++)	10 (%50.0)	3 (%14.3)	46 (%65.7)	0 (%0.0)
(+++)	7 (%35.0)	1 (%4.8)	8 (%11.4)	0 (%0.0)
p	<0.001		<0.001	
Aktivasyon				
(-)	2 (%10.0)	20 (%95.2)	2 (%2.9)	8 (%66.7)
(+)	7 (%35.0)	0 (%0.0)	38 (%54.3)	4 (%33.3)
(++)	8 (%40.0)	1 (%4.8)	27 (%38.6)	0 (%0.0)
(+++)	3 (%15.0)	0 (%0.0)	3 (%4.3)	0 (%0.0)
p	<0.001		<0.001	
Atrofi				
(-)	20 (%100.0)	20 (%95.2)	69 (%98.6)	12 (%100.0)
(+)	0 (%0.0)	1 (%4.8)	1 (%1.4)	0 (%0.0)
p	>0.05		>0.05	
İntestinal metaplazi				
(-)	19 (%95.0)	19 (%90.5)	62 (%88.6)	12 (%100.0)
(+)	1 (%5.0)	0 (%0.0)	7 (%10.0)	0 (%0.0)
(++)	0 (%0.0)	2 (%9.5)	1 (%1.4)	0 (%0.0)
p	>0.05		>0.05	

*Ki-kare testi uygulanmıştır

grubunda en sık endoskopi endikasyonu anemi etiyo-lojisi araştırmak iken kontrol grubunda dispepsi etiyo-lojisi araştırmaktı (Tablo 2). Çölyak hasta grubundaki en sık endoskopik bulgu pangastrit (%70.7) iken bunu nodüler duodenum (%46.3), duodenit (%36.6) ve duodenumda taraklanma bulgusu (%17.1) izlemektedir. Kontrol grubunda ise en sık endoskopik bulgu pangastrit (%51.2) iken bunu antral gastrit (%35.4), alt özofageal sfinkter yetmezliği (%25.6) ve duodenit (%20.7) izlemektedir (Tablo 3). Çölyak hastalarında Marsh sınıflamasına göre *H. pylori* pozitifliği karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4). Çölyak hastalarının ve kontrol grubunun *H. pylori* pozitifliğine göre inflamasyon, aktivite, atrofi ve intestinal metaplazi skorları Tablo 5’de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Biz çalışmamızda; ÇH’da *H. pylori* prevalansını kontrol grubundan daha az bulduk. Marsh sınıflaması ile *H. pylori* prevalansı arasında herhangi bir ilişki saptamadık.

Daha önceki ÇH’da *H. pylori* prevalansını gösteren çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Leibold ve ark. çalışmalarında *H. pylori* enfeksiyonu olan hastalarda ÇH riskinin azaldığı hipotezini öne sürmüşlerdir. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan 136.179 hastadan mide ve duodenum biyopsisi almışlar ve kontrol grubunda *H. pylori* prevalansını ÇH grubundan daha az bulmuşlardır (%8.8 ve %4.4, sırasıyla $p<0.0001$) (12).

ÇH grubu ve kontrol grubu arasında *H. pylori* prevalansı bakımından fark olmadığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. Luzzza ve ark. 81 ÇH çocuk ve 81 yaş cinsiyet uyumlu kontrol grubuyla yaptığı çalışmada *H. pylori* prevalansını sırasıyla %18.5 ve %17.3 olarak bulmuştur (13). Yine Diamanti ve ark. (%89 ÇH, %97 kontrol grubu), Rostami-Nejad ve ark. (%82 ÇH, %86 kontrol grubu), Jocefc-

zuk ve ark. çocuklarda yaptığı çalışmada (%5.8 ÇH, %6.4 kontrol grubu) benzer sonuçlar elde etmişlerdir (14-17).

Villanacci ve ark. *H. pylori* saptanan Çölyak hastalarında villöz atrofi şiddetinin azlığından bahsetmişlerdir. Konturek ve ark. ÇH’da *H. pylori* prevalansının arttığını, bunun yanı sıra Cag-A pozitif *H. pylori* prevalansının azlığından söz etmişlerdir. Yazarlar düşük virülanlı *H. pylori* suşlarının ÇH’na yatkınlık yaratacağını, bunun yanı sıra yüksek virülanlı *H. pylori* suşlarının koruyucu rolü olacağı tezini öne sürmektedirler (18). Narang ve ark. 324 çölyak hastasını içeren çalışmasında 37 hastada (%11.4) *H. pylori* saptamışlar. ÇH ve *H. pylori* arasında saptadıkları ters ilişki, *H. pylori* enfeksiyonunun ÇH’na karşı koruyucu etkisi olabileceği sorusunu akıllara getirmektedir (19).

H. pylori; astım ve diğer immünolojik temelli hastalıklarda azalmış risk ile ilişkili bulunmuştur. Hayvan çalışmalarında; *H. pylori* tarafından ortama çekilen regülatör T lenfositlerin sistemik etkilerinin olduğu, allerjen tarafından indüklenen astıma karşı koruyucu rolü olduğu üzerinde durulmaktadır (20). Bunun yanı sıra; regülatör T hücreler ÇH patogeneğinde de rol oynayabilirler. Çölyak hastalarında barsak duvarında regülatör T hücreler tarafından düzenlenen hücresel yanıtların down-regülasyonu azalır. *H. pylori* olmayan veya ortamda gastrik regülatör T hücreleri bulunmayan hastalarda glutene karşı immün yanıtın down regülasyonu azalır. *H. pylori*; gastrik pH’nın modifikasyonu veya proteazları racılığı ile parçalayarak sindirilmiş glutenin immünojenitesini azaltabilir (12,21).

Hasta sayısının azlığı ve retrospektif olması çalışmamızın temel kısıtlamalarıdır. Hastaların *H. pylori* pozitifliğini belirleyecek diyet alışkanlıkları, sosyoekonomik durum gibi bazı faktörler bilinmemektedir. Çölyak hastalarında *H. pylori* prevalansını, koruyuculuk ve yatkınlık durumunu belirlemek üzere daha çok hasta içeren çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Green PH, Cellier C. Celiac disease. N Engl J Med 2007;357:1731-43.
- Biagi F, Klersy C, Balduzzi D, Corazza GR. Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population? Ann Med 2010;42:557-61.
- Kochhar GS, Singh T, Gill A, Kirby DF. Celiac disease: Managing a multisystem disorder. Cleve Clin J Med. 2016 Mar;83:217-27.
- Sergi C, Shen F, Bouma G. Intraepithelial lymphocytes, scores, mimickers and challenges in diagnosing gluten-sensitive enteropathy (celiac disease). World J Gastroenterol. 2017 Jan 28;23:573-589.
- Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. Gastrointest Endosc 2012;76:625-40.
- Ford AC, Axon ATR. Epidemiology of Helicobacter pylori infection and public health implications. Helicobacter 2010; 15 (Suppl 1):1-6.
- Smyk DS, Koutsoumpas AL, Mytilinaiou MG, et al. Helicobacter pylori and autoimmune disease: cause or by stander. World J Gastroenterol 2014; 20: 613-29.
- Broide E, Sandbank J, Scapa E, et al. The immunohistochemistry profile of lymphocytic gastritis in celiac disease and Helicobacter pylori infection: interplay between infection and inflammation. Mediators Inflamm 2007;2007:81838.
- Konturek PC, Karczewska E, Dieterich W, et al. Increased prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with celiac disease. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3682-3.

10. Aydogdu S, Cakir M, Yuksekkaya HA, et al. Helicobacter pylori infection in children with celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1088-93.
11. Ciacci C, Squillante A, Rendina D, et al. Helicobacter pylori infection and peptic disease in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1283-7.
12. Lebowhl B, Blaser MJ, Ludvigsson JF, et al. Decreased risk of celiac disease in patients with Helicobacter pylori colonization. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1721-30.
13. Luzzza F, Mancuso M, Imeneo M, et al. Helicobacter pylori infection in children with celiac disease: prevalence and clinicopathologic features. *J Pediatr Gastr Nutr* 1999; 28: 143-6.
14. Diamanti A, Maino C, Niveloni S, et al. Characterization of gastric mucosal lesions in patients with celiac disease: a prospective controlled study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1313-9.
15. Rostami-Nejad M, Villanacci V, Mashayakhi R, et al. Celiac disease and Hp infection association in Iran. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 850-4.
16. Rostami Nejad M, Rostami K, Yamaoka Y, et al. Clinical and histological presentation of Helicobacter pylori and gluten related gastroenteropathy. *Arch Iran Med* 2011; 14: 115-8.
17. Jozefczuk J, Bancierz B, Walkowiak M, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in pediatric celiac disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:2031-5.
18. Villanacci V, Bassotti G, Liserre B, et al. Helicobacter pylori infection in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1880-5.
19. Narang M, Puri AS, Sachdeva S, et al. Celiac disease and Helicobacter pylori infection in children: Is there any Association? *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1178-82.
20. Arnold IC, Dehzad N, Reuter S, et al. Helicobacter pylori infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest*. 2011;121:3088-93.
21. Chen Y, Segers S, Blaser MJ. Association between Helicobacter pylori and mortality in the NHANES III study. *Gut* 2013;62:1262-9.