

Ailesel Akdeniz Ateşi Olan Hastalarda Helicobacter Pylori İnfeksiyonu

HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

Ahmet TÜZÜN*, Ahmet ERDİL*, Zeki YEŞİLOVA**, Sait BAĞCI***, Ahmet UYGUN****, Volkan İNAL**, Mustafa GÜLŞEN***, Necmettin KARAEREN*****, Kemal DAĞALP*****

* Yrd.Doç.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Gastroenteroloji BD,

** Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Gastroenteroloji BD. ve İç Hastalıkları AD,

*** Doç.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Gastroenteroloji BD,

**** Prof.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Gastroenteroloji BD, ANKARA

Özet

Amaç: Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA)'nin etyopatogenezi tam olarak aydınlanmamıştır. Helicobacter pylori (Hp) infeksiyonunun ise birçok hastalık ile birlikteliği gösterilmiştir. Bu çalışmadaki amaç, AAA olan hastalarda Hp infeksiyonunun prevalansını saptamaktır.

Gereç ve yöntem: Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı almış 44 hasta (42 erkek, 2 kadın, ortalama yaş 23.77±5.97 yıl) çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak dispeptik yakınmalar ile başvuran, yaş ve cinsiyet uyumlu, 37 birey (33 erkek, 4 kadın, ortalama yaş 26.65±5.35 yıl) alındı. Tüm olgulara üst gastrointestinal sistem endoskopisi uygulanarak; Hp varlığı Hızlı üreaz testi ve histopatolojik inceleme ile araştırıldı. Hastaların 33'ünde postbulber bölgeden biyopsi yapılarak amiloid reaksiyonu araştırıldı.

Sonuçlar: Hasta grubunda 30 olguda (%68.2) Hp pozitifliği saptanırken, kontrol grubunda ise 25 bireyde (%67.6) Hp pozitifliği tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında Hp varlığı açısından anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). Postbulber bölgeden biyopsi alınan hastaların hiçbirinde amiloid birikimi saptanmadı.

Sonuç: Ailesel Akdeniz Ateşi olan hastalarda Hp infeksiyonunun prevalansı normal popülasyondan farklı değildir.

Anahtar Kelimeler: Ailesel Akdeniz Ateşi, Helicobacter pylori

T Klin Gastroenterohepatoloji 2003, 14:82-85

Summary

Aim: The etiopathogenesis of Familial Mediterranean fever (FMF) is still obscure. On the other hand, association of Helicobacter pylori (Hp) and several diseases with unknown etiology has been shown. The aim of this study was to investigate the prevalence of Hp infection in patients with FMF.

Material and Method: Forty four patients (42 male, 2 female, mean age 23.77±5.97 years) meeting clinical diagnostic criteria of FMF were included in the study. As control group, 37 age- and sex-matched people with dispeptic complaint (33 male, 4 female, mean age 26.65±5.35 years) were studied. All people underwent gastroscopy. The presence of Hp were investigated by rapid urease test and histopathologically. The biopsy was taken postbulbar region to define amyloid deposition in 33 of patients.

Result: In the patients group, Hp positivity was detected in 30 cases (68.2%). In the control group, Hp positivity was detected in 25 individuals (67.6%). There wasn't any significant difference between the patient and control groups in view of the Hp positivity (p>0.05). Amyloid deposition wasn't defined in any patient in whom biopsy was taken from postbulbar region.

Conclusion: Hp infection frequency was not different between the patient and control groups.

Key Words: Familial Mediterranean fever, Helicobacter pylori

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14:82-85

Helicobacter pylori (Hp) infeksiyonu şu an dünyada en yaygın olduğu kabul edilen kronik infeksiyondur. Prevalansı yaşa ve ülkeye bağlı olarak değişebilir. Ülkemizdeki prevalansı %60-84 düzeyindedir (1-3). Hp en önemli gastrik patojenlerden biridir. Bu gram negatif spiral bakterisi ile

oluşan infeksiyonun; kronik aktif gastrit, duodenal ülser, gastrik ülser, hipertrofik gastropati, gastrik adenokarsinoma ve gastrik MALT lenfoma ile bağlantılı olduğu bilinmektedir (4).

Helicobacter pylori, doku hasarından sorumlu olan lokal veya sistemik bir immün cevaba yol

açan ekstrasellüler ürünler ortaya çıkarır (5). Bunlar arasında ısı-şok proteinlerine (HSP) ait, Hp üreazı ile yakından ilişkili, 62 kDa boyutunda bir protein önemli bir role sahip görünmektedir (6). Mikrobiyal ısı-şok proteinleri memelideki karşılıkları ile yüksek oranda sekans homolojisine sahip olduğundan ve bazı antijenik determinantlar hem mikrobik ajanda, hem de konakçı proteinlerde mevcut olduğundan, ısı-şok proteinlerinin sistemik ve organa spesifik otoimmün hastalıkların patogeneğinde yer alabileceği varsayılmıştır (5,7). Özellikle son dönemlerde Helicobacter pylori'nin Henoch-Schönlein purpurası ve Behçet Hastalığı gibi bazı hastalıklarda daha fazla görüldüğü belirtilmiş ve Hp eradikasyon tedavisi ile klinik bulguların gerilediği ifade edilmiştir (8-10). Bu verilerin ışığı altında AAA olan hastalarda Hp infeksiyonunun prevalansının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Tel-Hashomer kriterlerine göre (11) Ailesel Akdeniz Ateşi tanısı konmuş 44 hasta (42 erkek, 2 kadın, ortalama yaş 23.77±5.97 yıl) alındı. Kontrol grubuna dispeptik yakınmalar ile başvuran, yaş ve cinsiyet uyumlu, 37 birey (33 erkek, 4 kadın, ortalama yaş 26.65±5.35 yıl) dahil edildi. Hastaneye yatırılmayı takiben, hastaların nöbetlerini gözlemek amacıyla kullandığı Kolşisin kesildi. Hasta ve kontrol grubunda son 1 ay içerisinde antibiyotik, proton pompa inhibitörü, H₂ reseptör blokörü ve bizmut subsitrat kullananlar ve mide operasyonu geçirmiş olan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Tüm olgulara üst gastrointestinal sistem endoskopisi uygulanarak; Hp varlığı Hızlı üreaz testi ve histopatolojik inceleme ile araştırıldı. Hızlı üreaz testi için antrumdan 1 adet, histopatolojik inceleme için ise antrum, korpus ve fundustan birer adet biyopsi alındı. Endoskopik incelemelerden sonra endoskop ve biyopsi forsepsleri %2'lik Gluteraldehit solüsyonunda 10 dakika süre ile dezenfekte edildi. Hızlı üreaz testinde ilk 6 saatlik sonuçlar esas alındı. Histopatolojik inceleme Sydney klasifikasyonuna göre yapıldı. Helicobacter pylori varlığı açısından histopatolojik inceleme altın standart olarak kabul edildi. AAA olan hastalarda komplikasyon gelişimi olup olma-

dığının gösterilmesi amacıyla, hastaların 33 tanesinden postbulber bölgeden en az 2 adet biyopsi alınarak amiloid birikimi araştırıldı.

İstatistiksel değerlendirmede; grupların Hp pozitifliklerinin karşılaştırılmasında ki-kare testi, cinsiyet dağılımları açısından Exact Fisher testi ve grupların yaşlarının değerlendirilmesinde ise iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Hasta grubunda Hızlı üreaz testi ile 2 hastada yanlış pozitif, 1 hastada ise yanlış negatif sonuç elde edildi. Hasta grubunda histopatoloji altın standart kabul edildiğinde 44 olgunun 30'unda (%68.2) Hp pozitifliği saptandı. Kontrol grubunda ise 37 olgunun 25'inde (%67.6) Hp pozitifliği mevcut idi. Hasta ve kontrol grubu arasında Hp varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$). Hasta grubuna ait endoskopik ve histopatolojik tanıları Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir. Kontrol grubuna ait endoskopik tanıları Tablo 1'de gösterilmiş olup, bireylerden hiçbirinde ülser tespit edilmemiştir.

Hastalarımızın hiçbirisinde proteinüri yoktu. Amiloid reaksiyonu araştırılması amacıyla,

Tablo 1. Endoskopik tanıların dağılımı

Endoskopik tanı	AAA grubu (n=44)	Kontrol (n=37)
Gastrit	19	16
Gastroduodenit	20	21
Özefajit+Gastroduodenit	3	-
Özefajit+Gastrit	1	-
Normal	1	-

Tablo 2. Histopatolojik tanıların dağılımı

Histopatolojik tanı	AAA grubu (n=44)	Kontrol (n=37)
Kronik Helicobacter pylori gastriti	30	25
Kronik yüzeysel gastrit	7	5
Kronik gastrit	1	7
Ödemli mide mukozası	3	-
Normal mide mukozası	3	-

postbulber bölgeden biyopsi alınan 33 hastamızın hiçbirisinde amiloid birikimi saptanmadı.

Tartışma

Ailesel Akdeniz Ateşi, özellikle Akdeniz çevresindeki ülkelerde sık görülen, hereditör, otozomal resesif kalıtım gösteren, tekrarlayan ateş ve serozit atakları ile karakterize bir hastalıktır. AAA'nden sorumlu genin saptanmasına karşın, etyopatogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. Helicobacter pylori infeksiyonu, dünyada en yaygın gastrointestinal bakteriyel hastalık olup, genellikle asemptomatiktir. Duodenal ülserli hastaların %95'inde, gastrik ülserli hastaların %70-80'inde, nonülser dispepsili hastaların ise %50'sinde Hp infeksiyonu mevcuttur (12). Hp infeksiyonunun ürtiker, koroner kalp hastalığı, otoimmün tiroid hastalıkları, diabetes mellitus, kobalamin eksikliği, Henoch-Schönlein purpurası, Behçet Hastalığı, Sjögren sendromu, Sistemik Lupus Eritematosus ve Romatoid Artrit gibi çok değişik klinik durumlarla birlikteliği de araştırılmıştır (8,9,12-23).

Ailesel Akdeniz Ateşi seyrinde vaskülit olabilir. Özdoğan ve ark., AAA tanısı ile izledikleri 207 hastalık serilerinde Henoch-Schönlein purpurası sıklığını %7 olarak bildirmişlerdir (24). Reinauer ve arkadaşlarının çalışmasında Helicobacter pylori; Henoch-Schönlein purpurasının bir sebebi olarak tanımlanmış ve eradikasyon tedavisinden sonra deri değişikliklerinin, gastrik şikayetlerin ve proteinürinin kaybolduğu ifade edilmiştir (8). Showji ve arkadaşlarının çalışmasında ise konnektif doku hastalığı olan hastalar arasında, özellikle Sistemik Lupus Eritematosus ve Romatoid Artritli olan hastalarda anti-Helicobacter pylori titreleri sağlıklı gönüllülerdeki gibi düşük saptanmıştır (22). Bir başka çalışmada ise, Hp ile enfekte Romatoid Artritli hastalarda eradikasyon tedavisi sonrası serolojik ve klinik anormalliklerin düzeldiği gösterilmiştir (23).

Literatür taraması yapıldığında AAA'li olgularda Hp infeksiyonunun prevalansı ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Literatürde AAA ve Behçet Hastalığı (BH) birlikteliğine dair nadir olgu sunumları olması nedeniyle (25), BH ve

Hp prevalansı ile ilgili yayınlar gözden geçirilmiştir. Örmeci ve arkadaşları Behçet Hastalığı olan 34 hastada %64.7 oranında üreaz pozitifliği bildirmişlerdir (20). Yakın zamanda bizim yaptığımız ve henüz yayınlanmamış olan bir çalışmamızda; Behçet Hastalığı olan dispeptik yakınmalı 24 hastanın 22'sinde (%91.7) histopatolojik inceleme sonucunda Hp pozitif gastrit saptanmıştır (9). Diğer bir çalışmada ise, Avcı ve arkadaşları BH olan 49 hastanın 41'inde (%83.7) Hp pozitifliği saptamışlardır. Bu çalışmada eradikasyon tedavisi verdikleri 20 hastanın 13'ünde oral ve genital ülserlerin sayısının ve çapının küçüldüğünü ve çeşitli klinik bulguların gerileme gösterdiğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak da Hp enfeksiyonunun BH patogenezinde immünolojik fenomeni uyaran tetikleyici bir faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir (10). Ertuğrul ve arkadaşları BH olan 34 hastanın %88'inde Hp pozitifliği saptamışlar, hasta grubu ile kontrol grubu (%80) arasında Hp sıklığı açısından fark bulamamışlardır. Aynı grup Hp eradikasyon tedavisi sonrası, hasta grubunda tedaviye yanıt oranını daha düşük bularak yeni tedavi protokollerinin tartışılmasını ve gerekliliğini ileri sürmüşlerdir (21).

Bizim çalışmamızda AAA'li olgularda saptadığımız Hp pozitiflik oranımız, kontrol grubunda saptanan oranlardan farklı değildir. Ülkemizdeki %60-84 düzeylerindeki Hp prevalans oranları göz önüne alındığında da; AAA'li olgularda saptadığımız %68.2'lik Hp pozitiflik oranımızın, bu oranlar arasında yer aldığı görülmektedir. Çalışmamızda AAA'li hastalarda uzun süreli takip imkanı olmadığından dolayı, Hp eradikasyon tedavisinin nöbetler üzerine etkileri hakkında değerlendirme yoluna gidilememiştir. Ayrıca hasta grubumuzda amiloid birikimi saptanmaması nedeniyle, Hp pozitiflik oranları ile amiloid reaksiyonu arasında bir ilişki olup olmadığı konusunda yorum yapılamamıştır.

Sonuç olarak; AAA olan hastalarda Hp infeksiyonunun prevalansı Türkiyede çeşitli popülasyon çalışmalarında bulunan değerlere benzerlik göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Özden A, Dumlu Ş, Gönderici O ve ark.: Helicobacter pylori infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiolojisi. Gastroenteroloji Dergisi 1992; 3(4): 664-8.
2. Sandıkçı M, Doran F, Köksal F, et al: Helicobacter pylori prevalence in routine upper gastrointestinal endoscopy population. Br J Clin Pract 1993; 47(4): 187-9.
3. Özden A, Bakır K, Dumlu Ş ve ark.: Sağlıklı tıp fakültesi öğrencilerinde Helicobacter pylori sıklığı. Gastroenteroloji Dergisi 1992; 3(4): 678-81.
4. Marshall BJ. Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 1994; 89: 116-28.
5. Macchia G, Massone A, Burrioni D, Covacci A, Censini S, Rappuoli R. The HSP 60 protein of Helicobacter pylori: structure and immune response in patients with gastroduodenal diseases. Mol Microbiol 1993; 3: 645-52.
6. Evans DJ Jr, Evans DJ, Engstrand L, Graham DY. Urease-associated heat shock protein of Helicobacter pylori. Infect Immun 1992; 60: 2125-7.
7. Aragona P, Magazzu G, Macchia G, Bartolone S, Di Pasquale G, Vitali C, et al. Presence of antibodies against Helicobacter pylori and its heat-shock protein 60 in the serum of patients with Sjögren's syndrome. J Rheumatol 1999; 26: 1306-11.
8. Reinauer S, Megahed M, Goerz G, Ruzicka T, Borchard F, Susanto F, Reinauer H. Schönlein-Henoch purpura associated with gastric Helicobacter pylori infection. J Am Acad Dermatol 1995; 33(5 Pt 2): 876-9.
9. Erdil A, Tüzün A, Yeşilova Z, Toy B, Gülşen M, Dağalp K: Behçet Hastalığında Helicobacter pylori Enfeksiyonu. T Klin J Gastroenterohepatol (baskıda).
10. Avcı O, Ellidokuz E, Şimşek İ, Büyükgözü B, Güneş AT. Helicobacter pylori and Behçet's disease. Dermatology 1999; 199: 140-3.
11. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997; 40(10): 1879-85.
12. Pretolani S, Bonvicini F, Garbarrini G. Epidemiology. Helicobacter pylori (An Atlas), (Eds), Malfertheiner, P., Michetti, P., Price, A. London, Science press Ltd. 1996; 2: 12-6.
13. Erel F, Şener O, Erdil A, Karaayvaz M, Gür G, Çalışkaner Z, Ozangüç N.: Impact of Helicobacter pylori and Giardia lamblia infections on chronic urticaria. J Investig Allergol Clin Immunol 2000; 10(2): 94-7.
14. Whincup PH, Mendall MA, Perry IJ, Strachan DP, Walker M. Prospective relations between Helicobacter pylori infection, coronary heart disease and stroke in middle aged men. Heart 1996; 75: 568-72.
15. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Çetin T, Avcu F, Gülşen M, Finci R, Yalçın A. Helicobacter pylori--is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? Arch Intern Med 2000; 160(9): 1349-53.
16. Figura N, Di Cairano G, Lore F, Guarino E, Gragnoli A, et al. The infection by Helicobacter pylori strains expressing CagA is highly prevalent in women with autoimmune thyroid disorders. J Physiol Pharmacol 1999; 50: 817-26.
17. Oldenburg B, Diepersloot RJA, Hoekstra JBL. High seroprevalence of Helicobacter pylori in diabetes mellitus patients. Dig Dis Sci 1996; 41: 458-61.
18. Gülşen M, Battal A, Uygur C, Beyan C, Bağcı S, Uygun A, Saraçoğlu E, Karaeren N. Helicobacter pylori ve kobalamin noksanlığı. Turk J Gastroenterol 1998; 2: 126-32.
19. Figura N, Giordano N, Burrioni D, Macchia G, Vindigni G, Gennari C, Bayeli PF. Sjögren's syndrome and Helicobacter pylori infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 1994; 6: 321-2.
20. Örmeci N, Gürler A, Tolunay Ö, ve ark. Behçet Hastalığında Helicobacter pylori prevalansı. XI. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi, Turk J Gastroenterol, Bildiriler Kitapçığı. 1994: 203.
21. Ertuğrul C, Süleymanlar İ, Alpsoy E, Işıtan F. Behçet Hastalığında Helicobacter pylori sıklığı ve klinik önemi. XVI. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi, Antalya. Turk J Gastroenterol, Bildiriler Kitapçığı. 10-15 Ekim 1999, 102.
22. Showji Y, Nozawa R, Sato K, Suzuki H. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in patients with connective tissue diseases. Microbiol Immunol 1996; 40(7): 499-503.
23. Zentilin P, Savarino V, Garnerio A, Accardo S, Serio B. Is Helicobacter pylori infection a risk factor for disease severity in Rheumatoid Arthritis? Gastroenterology 1999; 116: 503-6.
24. Özdoğan H, Arısoy N, Kasapçapür Ö, Sever L, Çalışkan S, Tüzün N, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. J Rheumatol 1997; 24: 323-7.
25. Birlik M, Tunca M, Hızlı N, Soytürk M, Yeniçerioglu Y, Özcan MA, El O. Coexistence of familial Mediterranean fever with sacroiliitis and Behçet's disease: a rare occurrence. Clin Rheumatol 1998; 17(5): 397-9.

Geliş Tarihi: 05.12.2001

Yazışma Adresi: Dr. Ahmet TÜZÜN
GATA Gastroenteroloji BD,
06018 Etlik, ANKARA