

Henoch-Schönlein Purpuralı Çocuklarda Helikobakter Pylori Sıklığı

Helicobacter Pylori Frequency in Children with Henoch-Schönlein Purpura

Gönül ÇALTEPE¹, Gürkan GENÇ², Özlem YÜCE¹, Ayhan Gazi KALAYCI¹, Ozan ÖZKAYA²,
Murat HÖKELEK³

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye



ÖZET

Amaç: Henoch-Schönlein Purpurası (HSP) olan çocuk hastalarda Helikobakter Pylori (HP) enfeksiyonunun sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Haziran 2009 - Aralık 2011 tarihleri arasında HSP tanısı alan 61 hasta ve benzer yaşlarda 62 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubunda ELISA yöntemi ile HP IgG ve IgA serolojisi çalışıldı.

Bulgular: HSP'li 61 hastanın (yaş ort: 8.53±3.8 yıl, K/E: 32/29) 34'ünde (%55.7) HP IgG, 37'sinde (%60.6) HP IgA tipi antikor varlığı saptandı. Kontrol grubunda (yaş ort: 9.16±3.3 yıl, K/E: 30/32) HP IgG antikor pozitifliği %61.3 saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasında HP IgG pozitifliği açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Karın ağrısı olanlarda HP IgG pozitifliği %64.5, IgA pozitifliği %71 idi. Mide ağrısı (epigastik ağrı) tarif edenlerde HP IgG pozitifliği %60'dı. HP IgG pozitifliği ile GİS bulgularının şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: Sonuç olarak sağlıklı çocuklarda bile %60'lara varan HP seropozitivitesinin görülmesi, toplumumuzda HP ile erken yaşta karşılaşmanın iyi bir göstergesidir. Bu enfeksiyonun gastrointestinal yakınmalar dışında da birçok hastalığa neden olabileceği düşünüldüğünde çok önemli bir toplum sağlığı sorunu olduğu açıktır. HSP'li hastalarda HP seropozitivitesi yüksek bulunmakla beraber sağlıklı çocuklardan farklı bulunmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Antikorlar, Çocuk, Helikobakter pylori, Henoch-Schönlein purpurası

ABSTRACT

Objective: We investigated the frequency of Helicobacter Pylori (HP) infection in children with Henoch-Schönlein purpura (HSP).

Material and Methods: The study involved 61 patients with HSP and 62 healthy controls of similar age between July 2009 and December 2011. HP IgG and IgA levels were evaluated by the ELISA method in all patients and controls.

Results: The HP IgG and IgA seropositivity rates were 55.7% and 60.6% in HSP patients (mean age 8.53±3.8 years, F/M: 32/29) and HP IgG seropositivity was 61.3% in normal controls (mean 9.1±3.3 years, F/M: 30/32). There was no statistical difference between the two groups. The HP IgG seropositivity rate was 64.5% in patients with abdominal pain and 60% in those with epigastric pain. There was no significant relationship between HP seropositivity and the degree of abdominal complaints.

Conclusion: HP seropositivity was found in up to 60% percent of healthy control subjects, indicating that HP infection begins in early childhood. It is an important public health problem as it can cause many other disorders in addition to its effects on the gastrointestinal system. The HP seropositivity rate was high in HSP patients but not different from healthy controls.

Key Words: Antibodies, Child, Helicobacter pylori, Henoch-Schoenlein purpura

GİRİŞ

Henoch-Schönlein purpurası (HSP), küçük damarları tutan, çocukluk çağıının en sık görülen vaskülitidir. Küçük çaplı damarlarda IgA içeren immün kompleksler depolanır. Klasik olarak non-trombositopenik palpabl purpura, artrit-artralji, karın ağrısı ve böbrek tutulumuyla karakterizedir (1-3). Etiyolojisi bilinmemekle beraber, genellikle öncesinde bir üst solunum yolu enfeksiyonu tanımlanmış veya bazı enfeksiyöz ajanlar ve parazitler sorumlu tutulmuştur (4). Son zamanlarda literatürde HSP ile Helikobakter pilori (HP) birlikteliği üzerinde durulmaktadır (4-6).

Helikobakter pilori, toplumda sık görülen, gastrit ve peptik ülser neden olan bir mikroorganizmadır (7,8). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon genellikle çocukluk çağıında kazanılır ve tedavi edilmezse hayat boyu devam eder. İlerleyen yaşlarda mide kanseri, mukoza kökenli lenfoid doku (MALT) lenfoma gelişiminden de sorumlu tutulmaktadır (7,9). Bunların yanı sıra, HP'nin vasküler, otoimmün hastalıklar ve bazı kütanöz lezyonlarla giden gastrointestinal sistem (GİS) dışı tutulumları da gündeme gelmekte ve HSP'nin etiyolojisinde de rol oynayabileceği düşünülmektedir (5,10,11). Bu konuda literatürde yapılmış fazla çalışma olmamakla beraber, birkaç olgu sunumunda, HSP'li hastalarda HP enfeksiyonunun tespit edildiği ve eradikasyonu ile hastanın kliniğinin düzeldiği belirtilmiştir (12-14). Tanıda sıklıkla biyopsi, kültür ve hızlı üreaz testi gibi invaziv testler ve üre nefes testi, dışkı antijen testi ve seroloji gibi invaziv olmayan testler kullanılır. Serolojik testlerin tanısallık gücü diğerlerine göre daha düşük olmakla birlikte ucuz ve kolay uygulanabilir olduğundan geniş kitlelerde tarama amacıyla kullanılır (15).

Bu çalışmada, HSP klinik tablosu (non-trombositopenik palpabl purpura, karın ağrısı, artralji-artrit ve/veya böbrek tutulumu) ile başvuran çocuk hastalarda HP enfeksiyonunun sıklığı ve seropozitivitenin klinik öneminin araştırılması amaçlanmıştır. Helikobakter pilori, toplumda erken yaşlarda GİS'e kolonize olan, karın ağrısı ve dispeptik yakınmalara neden olabileceği gibi asemptomatik de seyredilebilen bir mikroorganizma olduğu için benzer yaş grubunda sağlıklı çocuklardan oluşturulan kontrol grubu ile de karşılaştırılmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümüne başvurup tipik klinik bulguları ile HSP tanısı alan hastalardan HP IgG ve IgA serolojisi çalışılmak üzere kan ve HP antijeni bakılması için de dışkı örneği alınmıştır. Aynı sürede, polikliniğimize başka nedenlerle başvuran ve karın ağrısı ve dispeptik yakınmaları olmayan, benzer yaş grubunda sağlıklı çocuklardan da kan örneği alınarak HP IgG ve IgA serolojisi çalışılıp, kontrol grubu oluşturulmuştur. Hasta ve kontrol grubunda, son bir ayda antibiyotik ve proton pompa inhibitörü kullanma öyküsü olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Haziran 2009 - Aralık 2011 tarihleri arasında belirlenen kriterlere uygun 61 HSP'li hasta ve 62 kontrol olmak üzere 123 çocuktan serum ayrıldı ve -80 derecede saklanarak ELISA yöntemi ile HP IgG ve IgA serolojisi çalışıldı. Dışkı örneği 22 HSP'li hastadan alındı ve çalışma yapılınca kadar -20 derecede saklanarak Premium Platinum HpSA (Meridian Diagnostics, Cincinnati, Ohio, USA) ELISA kiti ile ELISA prosedürüne uygun olarak 450 nm'de okunarak değerlendirildi. Tüm bu işlemler için ailelere ayrıntılı onam formu okutularak onam alındı, ve çalışma için yerel etik kurul onayı alındı.

Hastaların yaş, cinsiyet, vücut ağırlıkları, vücut kitle indeksleri belirlendi, başvuru yakınmaları, son bir ayda geçirdiği ÜSYE, kullandığı ilaç, ateş, eklem ağrısı, şişliği, karın ağrısı, mide ağrısı, hematemez, melena, hematokezya, idrar renk değişikliği, gibi yakınmaları sorgulandı. Gastrointestinal sistem tutulumu açısından hastalar yakınmalarının şiddetine göre derecelendirildi: 0: yakınması yok, 1: hafif, günlük aktivitesini etkilemeyen karın ağrısı ve/veya gaitada gizli kan pozitifliği, 2: orta derecede karın ağrısı ve/veya gaitada gizli kan pozitifliği, 3: şiddetli karın ağrısı ve/veya melena.

Elde edilen veriler SPSS Version 15[®] (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak değerlendirildi. Parametreler ortalama \pm standart sapma (minimum-maksimum değerler) olarak verildi. Normal dağılıma uyan veriler parametrik, uymayan veriler non-parametrik testler ile değerlendirildi. Parametrik testlerde independent sample T test, non-parametrik testlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Belirlenen süre içinde çalışmaya HSP tanısı alan 61 hasta dahil edildi. Hastaların 32'si kız, 29'u erkek, yaş ortalaması 8.5 ± 3.8 yıldır (Tablo I). Hastaların başvuru sırasında tipik döküntülerine ek olarak en sık görülen yakınmaları % 62,3'ünde eklem ağrısı, % 50.8'inde karın ağrısı ve % 42.6'sında eklem şişliği idi (Tablo II). Hastaların 12'sinde (%19.7) dışkıda gizli kan pozitifliği saptandı, bunların hepsinde karın ağrısı vardı ancak hiçbirinde cerrahi girişim gerektirecek invajinasyon, perforasyon gibi komplikasyonlar gelişmedi. Hastaların 19'u (% 31.1) hastaneye yatırılarak (ort 4.5 ± 4.6 gün), geri kalanı ayaktan izlendi.

Serolojik olarak HP IgA antikorları 37 hastada (% 60.6), IgG 34'ünde (% 55.7) saptandı (Tablo 1). Dışkıda HP antijeni 22 hastada bakıldı ve 7'sinde (%31.8) pozitif bulundu (Tablo II). Bu hastaların hepsinde hem IgG hem de IgA antikorları pozitif. Karın ağrısı ve epigastrik ağrı ile dışkıda HP antigen pozitifliği arasında ilişki yoktu (p>0,05). Karın ağrısı olan hastalarda HP IgG antikor pozitifliği % 64.5, Hp IgA pozitifliği %71'di. Mide ağrısı (epigastrik ağrı) tarif edenlerde de HP antikor pozitifliği benzer bulundu (IgG %60, IgA %70). Karın ağrısı olan hastalar ile olmayanlar arasında ve GİS tutulumunun şiddeti ile HP IgG ve IgA antikor pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla p= 0.735 ve p= 0.748). Dışkıda

Tablo I: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve Helikobakter pilori antikor sonuçları.

Parametre	Hasta (n=61)	Kontrol (n=62)
Yaş (ort±SD) yıl	8.5 ± 3.9	9.2 ± 3.4
Cinsiyet (K/E) (%)	32/29 (52.5/47.5)	30/32 (48.4/51.6)
HP sonuçları (%)		
HP IgG antikor pozitifliği	34 (55.7)	38 (61.3)
HP IgA antikor pozitifliği	37 (60.6)	36 (58.0)

Tablo II: Henoch-Schönlein purpuralı hastaların öykü, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları.

Parametre	Sayı (n=61)	%
Son bir ayda geçirilmiş ÜSYE öyküsü	21	34.4
Hastane yatışı	19	31.1
Yatış süresi (ort ±SD) gün	4.5±4.6	
Yakınmalar/FM bulguları		
Palpable purpura	61	100
Eklem ağrısı	38	62.3
Eklem şişliği/kızarıklık	26	42.6
Karın ağrısı	31	50.8
Midede ağrı/yanma	10	16.4
Kanlı dışkılama	4	6.6
Kusma	3	4.9
İdrarda renk değişikliği	3	4.9
Ateş	3	4.9
Laboratuvar		
Dışkıda gizli kan pozitifliği	12	19.7
Dışkıda HP antijen pozitifliği (n=22)	7	31.8

gizli kan pozitifliği ile HP seropozitifliği arasında da istatistiksel anlamlılık saptanmadı. İki hastada rekürrens oldu, birinde HP pozitifliği (%50) vardı.

Benzer yaş grubundan seçilen ve yakınması olmayan 62 kontrol grubu çocukta (yaş ort: 9.1±3.4 yıl, K/E: 30/32) HP IgG seropozitivitesi 38 (% 61.3), IgA 36 (% 58) olguda saptandı. Kontrol grubunda Hp IgG ve IgA tipi antikorların her ikisinin de birlikte pozitif olduğu 35 (%56.4) çocuk vardı. Hasta ve kontrol grupları arasında HP IgG ve IgA pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla p=0.532 ve p=0.529).

TARTIŞMA

Kronik gastrit, peptik ülser, gastrik kanser ve MALT lenfoma etiolojisinde rol oynayan ve insanlarda en sık görülen enfeksiyon ajanı ve en önemli karsinojen ajanlardan biri olan HP, önemli bir toplum sağlığı sorunudur (7-9). Toplumda yaygın olarak bulunan bu bakterinin yaşla sıklığı artmaktadır (16,17). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, kalabalık ve hijyen koşullarının uygun olmadığı toplumlarda daha sık ve erken yaşta karşılaşılmaktadır (17). Ülkemizde yapılan çalışmalarda farklı sıklıklar bildirilse de genel kanaat batılı ülkelere göre yüksek olduğu yönündedir. IgG tipi antikorlar taranarak sağlıklı çocuklarda yapılan çalış-

malarda %19.6 ile % 58.4 arasında farklı sonuçlar bildirilmiştir (16,18,19). Bizim çalışmamızda da HP seropozitifliği sağlıklı çocuklarda %61.3 ile oldukça yüksek sıklıkta bulunmuştur.

Bir küçük damar vaskülitisi olan ve çocukluk çağıında sık görülen HSP'nin etiolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Özellikle cilt, gastrointestinal sistem ve böbrek kapillerlerinde IgA içeren immün komplekslerin depolanması ile seyretmektedir (1-4). Genetik yatkınlık göstermekle birlikte genetik özellikleri tam olarak ortaya konulamamıştır. Ailevi Akdeniz ateşine (AAA) neden olan, pyrin kodlayan MEFV gen mutasyonlarında otoinflamatuvar alevlenmeler ve HSP dahil bazı vaskülitik olayların sık görüldüğü bilinmektedir (4). Bu süreçleri tetikleyen en önemli etmenlerin de başta A grubu beta hemolitik streptokok olmak üzere, HP dahil birçok bakteri, virüs ve protozoa olduğu bilinmektedir (4). Özaltın ve ark. (20) tarafından AAA olan hastalarda HP enfeksiyonu yüksek sıklıkta saptanmış ve HP'nin eradikasyonu ile akut faz ölçütlerinin düştüğü gösterilmiştir, bu da atakları tetikleyen bir ajan olarak HP'nin önemli rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Bu bağlamda HP'nin HSP'nin etiolojisinde de tetikleyici ajan olarak rol oynayabileceği ve/veya atakların gelişmesinden sorumlu olabileceği düşünülebilir. İlk kez 1995 yılında Reinauer ve ark. (12) yayınladığı bir olgu sunumu ile bu konuya dikkat çekilmiş ve daha sonra da olgu sunumları şeklinde başka vakalar yayınlanmıştır (13,14). Son yıllarda yapılan bir çalışmada, HSP

nefriti ile HP arasındaki ilişki immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilmiş, immün aracılıklı diğer hastalıklarda olduğu gibi HSP'de de, bir kronik enfeksiyon ajanı olan HP'nin nefrit gelişmesinde ve/veya ilerlemesinde rolü olabileceği vurgulanmıştır (21). Dore ve ark. (22) yaptıkları bir çalışmada, HP enfeksiyonu olan hastaların olmayanlara göre daha yüksek serum IgA, dolaşan immün kompleks, otoantikörler ve kriyoglobulin düzeylerine sahip olduklarını göstermişler ve HP tedavisi ile de bu düzeylerin düşmesini, bakterinin rolünü desteklediği şeklinde yorumlamışlardır. Bu durumda HP kompleman sistemini tetikleyerek immün kompleks oluşumuna, sonuçta da HSP vaskülitinin gelişmesine neden olarak gösterilebilir. Xiong ve ark. (23) 2012 yılında yaptığı bir meta-analizde, HSP'li hastalarda HP enfeksiyonu, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, özellikle GİS bulguları ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca HP eradikasyon tedavisi ile relapsların azaldığına da dikkat çekilmiştir (22).

Çalışmamızda, HSP'li hastalarda %55.7 olan HP seropozitivitesi kontrol grubundan farklı bulunmamış ve HP varlığı ile karın ağrısı, GİS kanama veya dışkıda gizli kan pozitifliği gibi GİS bulguları arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak çalışmamızın kısıtlılığı, hasta sayısının fazla olmaması ve HP varlığına serolojik testlerle karar verilmesidir ki biyopsi gibi invaziv ya da üre nefes testi gibi daha pahalı ve çocuklarda uygulaması göreceli olarak zor olan testlere göre tanı gücü daha azdır. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla benzer şekilde, çalışmamızda da sağlıklı çocuklarda bile %60'lara varan HP seropozitivitesinin görülmesi, toplumumuzda HP ile erken yaşta karşılaşıldığının iyi bir göstergesidir. Enfeksiyonun, yıllarca sessiz kalabileceği gibi, gastrointestinal yakınmalar dışında da birçok hastalığa neden olabileceği düşünüldüğünde çok önemli bir toplum sağlığı sorunu olduğu açıktır.

Sonuç olarak HSP'li hastalarda HP seropozitivitesi yüksek bulunmakla beraber sağlıklı çocuklardan farklı olmadığı görülmüştür. Toplumumuzda oldukça yüksek düzeylerde ve erken yaşlarda saptanan bu enfeksiyon, diğer immün aracılıklı hastalıklarda da olduğu gibi HSP'nin de etiolojisinde akla gelmekle birlikte, çalışmamız bunu destekler nitelikte bulunmamıştır, bu konuda çocuk yaş grubunda yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Yang YH, Yu HH, Chiang BL. The diagnosis and classification of Henoch-Schönlein purpura: An updated review. *Autoimmun Rev* 2014;13:355-8.
2. Ebert EC. Manifestation of Henoch-Schönlein purpura. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2011-2019.
3. Zhang Y, Huang X. Gastrointestinal involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43:1038-43.
4. Rigante D, Castellazzi L, Bosco A, Esposito S. Is there a crossroad between infections, genetics, and Henoch-Schönlein purpura? *Autoimmun Rev* 2013;12: 1016-21.
5. Magen E, Delgado JS. Helicobacter pylori and skin autoimmune disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:1510-6.
6. Novak J, Szekanecz Z, Sebesi J, Takats A, Demeter P, Bene L, et al. Elevated levels of anti-Helicobacter pylori antibodies in Henoch-Schönlein purpura. *Autoimmunity* 2003;36: 307-11.
7. Czinn SJ. Helicobacter pylori infection: Detection, investigation, and management. *J Pediatr* 2005;146: S21-S26.
8. Gold BD, Colletti RB, Abbott M, Czinn SJ, Elitsur Y, Hassall E, et al. Helicobacter pylori infection in children: Recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:490-7.
9. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter pylori infection and the development gastric of cancer. *N Engl J Med* 2001;345: 784-9.
10. Kutlubay Z, Zara T, Engin B, Serdaroğlu S, Tüzün Y, Yılmaz E, et al. Helicobacter pylori infection and skin disorders. *Hong Kong Med J* 2014;20:317-24.
11. Wedi B, Kapp A. Helicobacter pylori infection in skin diseases: A critical appraisal. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:273-82.
12. Reinauer S, Megahed M, Goerz G, Ruzicka T, Borchard F, Susanto F, et al. Schönlein-Henoch purpura associated with gastric Helicobacter pylori infection. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:876-9.
13. Mytinger JR, Patterson JW, Thibault ES, Webb J, Saulsbury FT. Henoc-Schönlein purpura associated with Helicobacter pylori infection in a child. *Pediatr Dermatol* 2008; 25:630-2.
14. Hoshino C. Adult onset Schönlein-Henoch purpura associated with Helicobacter pylori infection. *Intern Med* 2009;48:847-51.
15. Mahmood S, Hamid A. Comparison between invasive and noninvasive tests in diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Pak J Biol Sci* 2010;13:509-12.
16. Us D, Hasçelik G. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in an Asymptomatic Turkish population. *J Infect* 1998;37:148-50.
17. Ertem D, Harmancı H, Pehlivanoğlu E. Helicobacter pylori infection in Turkish preschool and school children: Role of socioeconomic factors and breast feeding. *Turk J Pediatr* 2003;45: 114-22.
18. Arslan D, Tahan F, Demir F, Taşkın İ. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk polikliniğine başvuran sağlıklı çocuklarda Helicobacter pylori enfeksiyonunun seroprevalansı ve bunu etkileyen faktörler. *Erciyes Tıp Dergisi* 2006;28:192-6.
19. Söğüt A, Acun C, Cavuldak Ş, Komşu Z, Tomaç N. Zonguldak ilinde 6 ay-15 yaş grubu çocuklarda Helicobacter pylori seropozitifliği ve risk etmenlerinin incelenmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2004; 39:152-7.
20. Özaltın F, Bakkaloğlu A, Saltık İN, Demir H, Düzova A, Bulun A, et al. Helicobacter pylori infection in Turkish children with familial mediterranean fever: Is it a cause of persistent inflammation? *Clin Rheumatol* 2004;23:186-7.
21. Li Q, Lin X, Wu Z, He L, Wang W, Coa Q, et al. Immunohistochemistry analysis of Helicobacter pylori antigen in renal biopsy specimens from patients with glomerulonephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013; 24:751-8.
22. Dore MP, Fastame L, Tocco A, Negrini R, Delitala G, Realdi G. Immunity markers in patients with Helicobacter pylori infection: Effect of eradication. *Helicobacter* 2005;10:391-7.
23. Xiong LJ, Tong Y, Wang ZL, Mao M. Is Helicobacter pylori infection associated with Henoch-Schönlein purpura in Chinese children? As meta-analysis. *World J Pediatr* 2012;8: 301-8.