



Ailevi Akdeniz Ateşli Çocuklarda Helicobacter Pylori

Helicobacter Pylori in Children with Familial Mediterranean Fever

Süleyman Kalman, Latif Duranoğlu*, Onur Sakallıoğlu**, Özdeş Emer***, Faysal Gök****

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Pediatrik Nefroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

*Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Pediatrik Nefroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

***Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

****Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Pediatrik Nefroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada Ailevi Akdeniz Ateşli (AAA) çocuk hastalarda *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) pozitifliği, bunun akut faz reaktanları (AFR) ve atak sıklığı ile ilişkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmaya yaş ortalamaları 9.2±4.7 yıl (4-15 yaş) arasında değişen 30 AAA'lı hasta alındı. Hastaların tanıları Tel Hashomer kriterleri ve gen mutasyonları eşliğinde konulmuştu. Bütün hastalar kolşisin tedavisi almaktaydı. Ataksız dönemde olguların beyaz küre (BK) sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), akut faz reaktanları (C-reaktif protein [CRP]), fibrinojen, haptoglobulin, seruloplazmin çalışıldı. Tüm olgulara C-14 üre nefes testi yapılarak *H. pylori* pozitifliği araştırıldı.

Bulgular: On dört hastada (%46) C-14 üre nefes testi ile *H. pylori* pozitif saptandı (Grup I), 16 hastada ise (%54) negatif bulundu (Grup II). Ayrıca Grup I'deki 14 hastanın, 8'inde (%57.14), Grup II'deki 16 hastanın 9'unda (%56.25) atak sıklığı, düzenli kolşisin tedavisine karşın yılda 1 veya daha sık saptandı. Atak sıklığı ile *H. pylori* pozitifliği arasında bir ilişki bulunmadı. ESH (10,25 mm/s'a karşın 6.42 mm/s) ve CRP düzeyleri (5.4 mg/dl'e karşın 2.8 mg/dl) olarak Grup I'de yüksek bulunurken (p<0.05), diğer akut faz reaktanları arasında fark görülmedi.

Sonuç: *H. pylori* pozitif ve negatif hastalar arasında atak sıklığı ve akut faz reaktanları açısından (ESR ve CRP hariç) anlamlı fark bulunmadı. Bununla birlikte, *H. pylori*'nin sık görülen bir etken olması ve inflamasyonu uyarıcı etkisi yönünden AAA'lı hastalarda tanısının ve eradikasyonunun önemli olabileceği, daha geniş hasta popülasyonlarının değerlendirilmesi gerektiği kanısına varıldı. (*Haseki Tıp Bülteni* 2013; 51: 41-4)

Anahtar Kelimeler: AAA, *H. pylori*, akut faz reaktanları

Abstract

Aim: To investigate if *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection is associated with acute phase reactants (APRs) and attacks in children with familial Mediterranean fever (FMF).

Methods: The study group consisted of 30 patients with FMF (mean age: 9.2±4.7 years (range: 4-15) diagnosed based on the Tel Hashomer criteria and molecular analysis. All participants were receiving colchicine and were attack-free at the time of study. The analyses included white blood cell (WBC), erythrocyte sedimentation rate (ESR), acute phase reactants (APRs) (c-reactive protein (CRP), fibrinogen, haptoglobin, ceruloplasmine), and Carbon-14 breath test for *H.pylori*.

Results: *H. pylori* breath test was positive in 14 patients (46%; Group I) and negative in 16 patients (54%; Group II). Despite colchicine treatment, the rate of patients experiencing at least one FMF attack per year was 57.14% in Group I (ratio: 8/14) and 56.25% in Group II (ratio: 9/16) (p>0.05), thus, showing no significant relationship between attack frequency and *H. pylori* positivity in patients with FMF. Among the other laboratory analyses, only ESR (10.25 mm/h in Group I vs. 6.42 mm/h in Group II) and CRP (5.4 mg/dl in Group I vs. 2.8 mg/dl in Group II) showed a statistically significant difference between the groups (p<0.05).

Conclusion: *H.pylori* seems not to be crucial for the sake of frequency of attacks and APRs other than ESR and CRP. However, since *H. pylori* is frequently encountered in the population and due to its trigger effect on inflammation, the determination and eradication of *H. pylori* needs to be further evaluated in larger populations. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2013; 51: 41-4)

Key Words: FMF, *H. pylori*, acute phase reactants

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Süleyman Kalman
Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 304 43 66 E-posta: suleymankalman@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 04 Şubat 2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 04 Şubat 2013

14-17 Nisan 2008, 30. Pediatri Günleri, İstanbul Sözlü Bildiri olarak sunulmuştur.

Haseki Tıp Bülteni,
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.

Giriş

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) yineleyen poliserozit atakları ile kendini gösteren sık görülen periyodik ateş sendromlarından biridir. Ateş, karın ve göğüs ağrısı ile artrit/artralji önde gelen semptomlarıdır. Otozomal resesif bir hastalık olarak özellikle Arap, Yahudi, Ermeni ve Türk toplumlarında görülür (1). Tedavisinde günlük kolşisin kullanımı önerilmektedir. Zemer ve ark.'ları (2) kolşisin kullanımının AAA ataklarını ve amiloidoz gelişimini önlediğini göstermişlerdir. Ancak kolşisin tedavisine rağmen hastalarda AAA atakları ortaya çıkabilmekte bu durum hasta konforunu ve prognozu olumsuz olarak etkilemektedir.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) insanlarda birçok enfeksiyondan sorumlu olan gram-negatif bir basildir (3). Birçok çocuk semptomsuz olarak *H. pylori* ile enfekte olabilir. Çocuklardaki en sık klinik tablo antral gastrittir. Duodenal ve gastrik ülserler erişkinlerde sık görülürken çocuklarda nadirdir (4). *H. pylori* enfeksiyonu gastrointestinal sistem dışında da birçok sistemi tutabilir. Kalp-damar sistemi, cilt, hematolojik ve endokrinolojik sistemler ve otoimmün tutulum görülebilmektedir. Bu hastalıklarda *H. pylori*'nin potansiyel rolü ya gastrik inflamasyon ya da gastrik

mukozadaki kronik enfeksiyonun uyardığı immün yanıt sonucu ortaya çıkmaktadır (5,6). Böylece, *H. pylori*'nin lokal ve sistemik immün yanıtı yol açtığı görülmektedir.

H. pylori'nin kronik inflamatuvar yanıtı tetikleyen bir mikroorganizma olduğu, böylece AAA gibi otoinflamatuvar hastalıklardaki atak sıklığını ve şiddetini uyarabileceği düşünülmektedir. Erişkin AAA hastalarında %73.9 oranında *H. pylori* pozitifliği saptanmış olup, bunun hastalarda atak sıklığı ve süresini arttırdığı, *H. pylori* eradike edildikten sonra ise atak sıklığı ve süresinin azaldığı görülmüştür (7).

Bu çalışmanın amacı, AAA'lı çocuklarda *H. pylori* sıklığını belirlemek ve onun akut faz reaktanları ve atak sıklığı üzerine olan etkisini ortaya koymaktır.

Yöntem

Çalışmaya yaş ortalamaları 9.2±4.7 yıl (4-15 yaş) olan ve tanıları Tel Hashomer kriterleri (8) (Tablo 1) ve moleküler analizlerle konulmuş 30 AAA'lı çocuk alındı. Bütün hastalar kolşisin tedavisi almaktaydı. Beyaz küre (BK) sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, haptoglobulin, seruloplazmin düzeyleri ve Karbon-14 üre nefes testi olguların ataksız döneminde çalışıldı. Çalışma yerel etik komite tarafından onaylanmış ve hasta ailelerinin onamı alınmıştı.

CRP, haptoglobulin ve seruloplazmin düzeyleri çalışırken nefelometrik yöntem kullanıldı. ESH için sitratlı kan, fibrinojen için plazmada kinetik sistem kullanıldı. BK, ESH, CRP, fibrinojen, haptoglobulin referans değerleri sırasıyla şöyle verildi: 4000-10000/mm³, <15 mm/saat, 0-6 mg/dl, 200-400 mg/dl, 16-200 mg/dl ve 25-63 mg/dl.

Bütün hastalara, *H. pylori* varlığını belirlemek için Heliprobe yöntemi ile üre nefes testi uygulandı. Bir gecelik açlık sonrası, hastalara 1 mikroküri 14C-üre/sitrik asit bileşimi 25 ml su eşliğinde içirilip, nefes örnekleri özel kuru kartuş sisteminde (Helprobe Berath card, Noster System AB) de 10 dakikada toplanmıştır. Hastaların ağızlarına nazikçe uygulanan kartuşta renk değişikliği turuncudan sarıya doğru beklenmiştir. Ardından bu nefes kartı Geiger-Muller sayacına yerleştirilerek sonuçlar hem dakikadaki

Tablo 1. Tel Hashomer Kriterleri (8)

Majör
1. Peritonit, sinovit veya plevritle birlikte tekrarlayıcı ateş epizodları
2. Predispoze hastalık olmaksızın AA tip amiloidoz
3. Kolşisin tedavisine yanıt
Majör
1. Tekrarlayıcı ateş epizodları
2. Erizipel benzeri eritem
3. Birinci derece akrabalarda AAA hikayesi

Tablo 2. Grup I ve II'de BK, ESH ve akut faz reaktanı sonuçları

	BK (mm ³)	ESH (mm/saat)	CRP (mg/dl)	Haptoglobulin (mg/dl)	Seruloplazmin (mg/dl)	Fibrinojen (mg/dl)
Grup I (n=14)	7380.86 (4200-12000)	10.25 (6-28)	5.4 (2.9-16)	122.23 (35-176)	36.50 (28-48)	322.48 (220-420)
Grup II (n=16)	6850.46 (4500-10500)	6.42 (5-16)	2.8 (2-8)	116.85 (38-175)	33.42 (26-50)	320.88 (205-410)
p değerleri	0.160	0.035	0.026	0.198	0.180	0.380

sayı (CPM) hem de derece olarak değerlendirilmiştir: (0: enfekte değil, CPM <25; 1: şüpheli, CPM=25-50; 2: enfekte, CPM>50).

Bütün istatistiksel analizler SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL,USA) programı ile yapılmıştır. Sonuçlar ortanca ve minimum-maksimum olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. $p < 0,05$ değeri anlamlı bulunmuştur.

Bulgular

Üre nefes testi sonuçları 14 hastada pozitif (%46, Grup I), 16 hastada ise negatif saptandı (%54, Grup II). Grup I ve Grup II arasında yaş ortalamaları açısından fark bulunmadı ($p=0.886$). Kolşisin tedavisine rağmen yılda en az bir atağı olan hasta sayısı Grup I'de 8/14 (%57.4), Grup II'de 9/16 (%56.25) olarak bulundu. *H. pylori* pozitifliği ile AAA atak sıklığı arasında bir korelasyon bulunmadı ($p=0.685$). Akut faz reaktanları yönünden, ESH ve CRP düzeyleri, inflamasyon bakımından anlamlı olmamakla birlikte, Grup I'de Grup II'den yüksek bulundu (10.25'e karşın 6,42 mg/dl, $p=0.035$, 5,4 mg/dl karşın 2.8 mg/dl, $p=0.026$). Sonuçların tamamı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tartışma

Ailevi Akdeniz ateşinde kolşisin kullanımı atak sıklığını azaltmaktadır. Bununla birlikte düzenli kolşisin kullanımına rağmen ataklar ortaya çıkabilir. Bunun nasıl olduğu kesin olarak belli değildir. Bugüne değin hastalıkta fenotip-genotip korelasyonu tam olarak anlaşılacak şekilde birlikte M694V gen mutasyonunun hastalığın şiddeti üzerine etkili olduğu, bunun yanında farklı mikrobiyal ortam gibi çevresel faktörlerin de fenotip üzerine etki yaptığı ileri sürülmüştür (9-13).

Öte yandan, *H. pylori* dünya yüzeyinde gastroduodenal enfeksiyonların en sık sebebidir (3,4). *H. pylori* enfeksiyonları gastrit, peptik ülser, gastrik karsinoma (14), lenfoma (15), ateroskleroz (16), immün trombositopenik purpura (17) ve demir eksikliğine (18) yol açabilir. Direkt veya yakın temasla bulaşarak, lokal ve sistemik immün yanıtı neden olur.

Kronik inflamatuvar yanıtı tetikleyen bir ajan olduğu düşünülmektedir, böylece AAA gibi otoinflamatuvar hastalıklarda atak sıklığı ve şiddetini arttırabilir.

H. pylori enfeksiyonu geliştirmekte olan ülkelerde erken yaşlarda sık olarak görülür. Özden ve ark.'ları (19), ülkemiz çocuklarında *H. pylori* antikor prevalansını 1990'da %78.5, 2000'de %66 olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda, *H. pylori* pozitif bulunan hastalarla, negatif saptanan hastalar arasında yılda en az bir atak geçirenler arasında fark gösterilememiştir. Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda, AAA ataklarında tüm akut faz reaktanlarının aynı yoldan yanıt vermediği (normale dönmediği) gösterilmiştir, üstelik tüm akut faz reaktanları ataklar arasındaki dönemde normal seviyelere

dönemeyebilir. İmmün regülasyondaki imbalansın AAA patogeneğinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle, AAA'lı hastalarda ataklar arasındaki dönemlerde de bir dereceye kadar subklinik inflamasyonun devam ettiği öngörülebilir. Bazı çalışmalarda, TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 düzeylerinin ataksız dönemlerde de AAA'lı hastalarda kontrollerden yüksek olduğu gösterilmiştir (20,21).

Ailevi Akdeniz ateşindeki ve *H. pylori* enfeksiyonundaki inflamatuvar reaksiyonların bazı özellikleri benzerlik taşır. *H. pylori* enfeksiyonu değişik bakteriyel ve konak bağımlı sitotoksik maddelerin salınmasına yol açar, bunların arasında amonyum, platelet aktive edici faktör, sitotoksinler ve lipopolisakkaritler, ilaveten interlökin 1-12, TNF- α , IFN- γ gibi sitokinler ve reaktif oksijen radikalleri vardır (21,22). Böylece, *H. pylori* ve AAA'daki inflamatuvar mekanizma benzerlik gösterir. Bununla birlikte, biz çalışmamızda, *H. pylori* pozitif ve negatif hastalar arasında atak sıklığı açısından fark bulamadık.

Çalışmamızda, *H. pylori* enfeksiyonunun AAA'lı hastalarda ataksız dönemde akut faz reaktanları ile olan ilişkisini de araştırdık, ESH ve CRP dışında iki grup arasında fark bulamadık. Ancak, *H. pylori* pozitif çocuklarda bulduğumuz ESH ve CRP değerleri de referans değerlerin üzerinde değildi.

Grup I'deki yükselmiş ESH ve CRP düzeylerinin subklinik inflamasyona atıfta bulunabileceğini düşündük. Ailevi Akdeniz ateşinde atak sırasında yükselmiş olan akut faz reaktanları, ataksız dönemlerde normale dönerler. Ancak bazen bu durum gerçekleşmemektedir. Notarnicola ve ark.'ları (24) sitokin transkripsiyon yolağının ataksız dönemdeki AAA hastalarında bozulmuş regülasyon gösterdiğini ve ataksız dönemlerde de subklinik inflamasyonun sürdüğünü göstermişlerdir. Bir diğer çalışmada da ataksız dönemde de olguların üçte ikisinde inflamasyonun devam ettiği ortaya konulmuştur (20).

Sonuçta, kolşisin tedavisi altındaki AAA'lı hastalarımızda, *H. pylori*'nin atak sıklığını etkilemediğini, ancak ESH ve CRP düzeylerinin bu olgularda daha yüksek olduğunu gösterdik. *H. pylori*'nin toplumda sık görülen bir mikroorganizma olduğu bilindiğinden, atak sıklığı ve subklinik inflamasyon üzerine etkisini göstermek için daha geniş çalışma gruplarına ve belki daha duyarlı inflamatuvar parametrelere gereksinim olduğu kanısına vardık.

Kaynaklar

1. Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2003;18:853-9.
2. Zemer D, Revach M, Pras M, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Eng J Med* 1974;291:932-4.
3. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000;22:283-97.
4. Mourad-Baars P, Hussey S, Jones NL. *Helicobacter pylori* infection and childhood. *Helicobacter* 2010;15: Suppl 1:53-9.

5. Sherman PM, Lin FY. Extradigestive manifestation of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Can J Gastroenterol* 2005;19:421-4.
6. Gasbarrini A, Franceschi F, Gasbarrini G, Pola P. Extraintestinal pathology associated with *Helicobacter* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:231-3.
7. Ozel AM, Demirturk L, Aydogdu A, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection and eradication therapy on interleukin-6 levels in patients with Familial Mediterranean Fever. *Int J Clin Pract* 2008;628:754-61.
8. Pras M, Sohar E. Familial Mediterranean fever. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*, St.Louis.Mosby; 1994.p.3-4.
9. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:105-12.
10. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (MFF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11.
11. Ozen S, Bilginer Y, Aktay Ayaz N, Calguneri M. Anti-interleukin 1 treatment for patients with familial mediteranean fever resistant to colchicine. *J Rheumatol* 2011;38:516-8.
12. Kalman S, Sakalioğlu O, Doğru İ, Gül D, Gök F. Ailesel Akdeniz ateşli çocuklarda genotipin plazma ve idrar adrenomedullin düzeylerine etkisi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2012;32:453-8.
13. Ozen S, Aktay N, Lainka E, Duzova A, Bakkaloglu A, Kallinich T. Disease severity in children and adolescents with familial Mediterranean fever: a comparative study to explore environmental effects on a monogenic disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68:246-8.
14. Pacifico L, Anania C, Osborn JF, Ferraro F, Chiesa C. Consequences of *Helicobacter pylori* infection in children. *World J Gastroenterol* 2010;16:5184-94.
15. Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133:659-72.
16. Coşkun S, Kasırga E, Yılmaz O, et al. Is *Helicobacter pylori* related to endothelial dysfunction during childhood? *Pediatr Int* 2008;50:150-3.
17. Kurekci AE, Atay AA, Sarici SU, Ozcan O. Complete platelet recovery after treatment of *Helicobacter pylori* infection in a child with chronic immune thrombocytopenic purpura: a case report. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21:593-6.
18. Kurekci AE, Atay AA, Sarici SU, et al. Is there a relationship between childhood *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia? *J Trop Pediatr* 2005;51:166-9.
19. Ozden A, Bozdayi G, Ozkan M, Köse KS. Changes in the seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* infection over the last 10 years in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:156-8.
20. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann. Rheum Dis* 2002;61:79-81.
21. Balat A, Islek I, Cemken M, et al. Adrenomedullin and total nitrite levels in children with familial Mediterranean fever. *J Pediatrics and Child Health* 2006;42:240-3.
22. Demirtürk L, Ozel AM, Cekem K, Yazgan Y, Gultepe M. Co-existence of *Helicobacter pylori* infection in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF) and the effect of *Helicobacter pylori* on the frequency and severity of FMF attacks. *Digestive and Liver Disease* 2005;37:153-8.
23. Konturek SJ, Konturek PC, Pieniazek P, Bielanski W. Role of *Helicobacter pylori* infection in extragastrroduodenal disorders: introductory remarks. *J Physiol Pharmacol* 1999;50:683-94.
24. Notarnicola C, Didelot MN, Seguret F, Demaille J, Touitou I. Enhanced cytokine mRNA levels in attack-free patients with familial Mediterranean fever. *Genes Immun* 2002;3:43-5.