



Çölyak hastalığında *Helicobacter pylori* enfeksiyonu sıklığı

Frequency of *Helicobacter pylori* infection in celiac disease

① Muhammed KAYA¹, ② Melis BEKTAŞ², ③ Mesut SEZİKLİ¹

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, Çorum
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: *Helicobacter pylori* tüm dünyada ve Türkiye'de en yaygın kronik enfeksiyon etkenidir ve ülkemizdeki prevalansı %80'ler civarındadır. Öncelikle mide mukozasına tutunarak çeşitli gastroduodenal hastalıklara yol açmaktadır. Peptik ülser, gastrik MALT lenfoma, gastrik adenokanser gibi hastalıkları artırdığı bilinmekle birlikte, astım, eozinofilik özofajit ve çölyak hastalığı gibi bazı hastalıklara karşı da koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Biz de bu çalışmamızda kliniğimizde takipli çölyak hastalarında *Helicobacter pylori* sıklığını değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya histolojik inceleme ile tanı almış 90 çölyak hastası dahil edildi. Kontrol grubu olarak herhangi bir nedenle üst gastrointestinal sistem endoskopileri yapılarak biyopsileri yapılmış 108 hasta alındı. Hasta ve kontrol gruplarına ait veriler retrospektif olarak incelendi. **Bulgular:** Çölyak hastaları arasında *Helicobacter pylori* 90 hastadan 37'sinde (%41.1) pozitif, kontrol grubunda 108 hastadan 63'ünde (%58.3) pozitif saptandı. Çölyak hasta grubunda *Helicobacter pylori* sıklığı kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha azdı (p: 0.016). **Sonuç:** Çölyak hastalığı olanlarda *Helicobacter pylori* sıklığı literatür verileriyle de uyumlu olarak olmayanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Bu durum *Helicobacter pylori* varlığının çölyak hastalığı üzerine koruyucu etkileri olabileceği yönündeki fikirleri desteklemektedir. Bu ilişkinin netleştirilmesi ve olası mekanizmaların belirlenebilmesi için ileri çalışmalara halen ihtiyaç duyulmaktadır.

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

Background and Aims: *Helicobacter pylori* is the most common chronic infection agent all over the world and in Turkey, and its prevalence in our country is around 80%. It primarily penetrates the gastric mucosa, causing various gastroduodenal diseases. Although it is known to increase diseases such as peptic ulcer, gastric MALT lymphoma, gastric adenocancer, it is thought to be protective against some diseases such as asthma, eosinophilic esophagitis and celiac. In this study, we aimed to evaluate the frequency of *Helicobacter pylori* in celiac patients followed up in our clinic. **Materials and Methods:** Ninety celiac patients diagnosed with histological examination were included in the study. As the control group, 108 patients who underwent upper gastrointestinal system endoscopies and biopsies for any reason were included. The data of the patient and control groups were analyzed retrospectively. **Results:** Among celiac patients, *Helicobacter pylori* was positive in 37 (41.1%) of 90 patients, and positive in 63 (58.3%) of 108 patients in the control group. The frequency of *Helicobacter pylori* in the celiac patient group was significantly lower than in the control group (p: 0.016). **Conclusion:** The frequency of *Helicobacter pylori* in patients with celiac disease was found to be significantly lower than those without, which is consistent with the literature data. This supports the idea that the presence of *Helicobacter pylori* may have protective effects on celiac disease. Further studies are still needed to clarify this relationship and identify possible mechanisms.

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

GİRİŞ

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan kişilerde glüten içeren yiyeceklerin tüketilmesi ile ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Gluten enteropatisi olarak da bilinen çölyak hastalığının patofizyolojisinde glütene karşı T hücre aracılı bir reaksiyonun gelişmesi rol almaktadır (1). Buğday, arpa, çavdar

ve bunlardan üretilen yiyecekler, içerdikleri gluten nedeniyle hastalığı tetikleyerek serolojik ve histolojik bazı değişikliklere neden olmaktadır. Doku transglutaminaz, anti-gliadin ve anti-endomisyum antikorlarının üretilmesi, ince bağırsak mukozasında intraepitelyal lenfosit artışı, kript hi-

perplazisi ve villus atrofi bu değişikliklerin başlıcalarıdır (2). Önemi gün geçtikçe artmakta olan bu hastalık dünya nüfusunun yaklaşık %1.4'ünü etkilemektedir (3). Tedavi edilmediği takdirde sindirim sistemi ile ilgili tipik yakınmalar görülebilmekte, ayrıca malabsorbsiyona ya da glutene karşı gelişen immün yanıtı bağlı sindirim sistemi dışı başka bulgular da ortaya çıkabilmektedir. Karın ağrısı, şişkinlik, ishal en sık görülen tipik bulgular olarak karşımıza çıkarken, özellikle yetişkin çağda anemi, dermatit, osteoporoz, çeşitli vitamin ve mineral eksiklikleri de sık görülen ekstraintestinal bulgulardandır (4). Çölyak hastalığı serolojik bulguların pozitifliği ile birlikte endoskopik biyopsi sonucunda histopatolojik bulguların saptanması ile tanı alır (5). Ancak bu histopatolojik bulgular çölyak hastalığı için spesifik değildir. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, Crohn hastalığı ilişkili duodenit, gıda alerjisi, Whipple hastalığı ve pek çok enfektif mikroorganizma da intraepitelyal lenfositöz ve villuslarda düzleşmeye neden olabilmektedir (6).

H. pylori gram negatif kok şeklinde, multiple flagellalı, mukozal yüzeylere tutunan bir bakteridir. Tüm dünyada ve Türkiye'de en yaygın kronik enfeksiyon etkenlerinin başında gelmektedir. Sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi arttıkça sıklığı azalmaktadır. Dünya genelinde prevalansı ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre %18.9 ile %87.7 arasında değişmektedir (7). Türkiye'de 2013 yılında yapılan bir çalışmaya göre *H. pylori* prevalansı %82.5 olarak saptanmıştır (8). 2017 yılında yapılan başka bir çalışmada ise Türkiye genelinde *H. pylori* prevalansı %75.7 olarak bulunmuştur (9). *H. pylori* mide ve duodenum mukozasına tutunarak kronik gastrit, duodenit, peptik ülser, gastrik MALT lenfoma ve adenokanser gibi hastalıklara yol açmaktadır (10).

H. pylori kronik bir enfeksiyöz ajan olduğundan uzun yıllar boyunca konak immün sistemi ile etkileşim içinde kalmakta, bu özelliği nedeniyle de immün sistem üzerinde düzensizliklere yol açarak otoimmün hastalıklara zemin hazırlayabileceği

yönünde şüpheler ortaya çıkmaktadır. Lenfositler üzerinde çapraz reaksiyona neden olarak otoimmüniteyi tetikleyebileceği görüşü bu konudaki altta yatan mekanizmaya yönelik hipotezlerden en önemlisidir. *H. pylori* enfeksiyonu ile Sjögren's Sendromu, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus ve immün trombositopenik purpura hastalıkları arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (11). Otoimmün bir hastalık olan çölyak hastalığının *H. pylori* ile arasında bir ilişki olup olmadığı da merak konusudur. Hem *H. pylori* hem de çölyak hastalığında duodenumda benzer histolojik değişiklikler görülmekte, her iki hastalık da otoimmün hastalıklarla birlikte sıklığı artmış olarak saptanmaktadır. Literatürde bu iki hastalık arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalar bulunmakla birlikte halen çölyak hastalarında *H. pylori* sıklığının artıp artmadığı ve bununla ilgili altta yatan mekanizmalar konusunda tartışmalar mevcuttur. Biz de bu çalışmamızda kliniğimizde çölyak hastalığı tanısı almış hastaların duodenum histopatolojik incelemelerinde saptanan *H. pylori* sıklığını incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Retrospektif olarak dizayn edilmiş olan çalışmamıza, kliniğimize 2010-2018 yılları arasında başvuran ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan hastalardan çölyak hastalığı tanısı alan kişiler dahil edildi. Ayrıca aynı dönemde herhangi bir nedenle endoskopi yapılmış çölyak hastalığı bulunmayan hastalar rastgele seçilerek kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya 18-78 yaş arası histopatolojik olarak doğrulanmış 90 çölyak hastası ve 108 kontrol dahil edildi. Hastane veri tabanından hastaların medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi. Endoskopik biyopsilerin patoloji raporları incelenerek her iki grupta da *H. pylori* pozitifliğinin olup olmadığı değerlendirildi. Veriler IBM SPSS 22.0 programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler, Kolmogrov-Smirnov testi, Student T test, ki-kare

testi kullanıldı ve p değeri 0.05'in altında ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 29.11.2023 tarih ve 2023-148 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklarasyon kriterlerine uyulmuştur.

BULGULAR

Çalışmaya 90 çölyak hastası ve 108 kontrol grubu hasta dahil edildi. Çölyak hasta grubunun %30'u erkek iken %70'i kadındı. Kontrol grubunun ise %39.8'i erkek iken %60.2'si kadındı. Cinsiyet açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı (p: 0.150). Çölyak hastalarının ortalama yaşı 41.1 ± 11.9 yıl iken kontrol grubunun ortalama yaşı 49.1 ± 12.7 yıldır (p < 0.001). Çölyak hasta grubunun ortalama tanı yaşı ise 37.3 ± 12.0 yıldır.

H. pylori sıklığı açısından karşılaştırıldığında; Çölyak hasta grubunda *H. pylori* sıklığı kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha düşük saptandı (p: 0.016). *H. pylori* 90 çölyak hastasının 37'sinde (%41.1) pozitif, kontrol grubunda 108 hastadan 63'ünde (%58.3) pozitif saptandı (Tablo 1).

Kontrol grubu hastaların mide biyopsisi patolojik incelemelerinde en sık saptanan bulgular sırasıyla; kronik gastrit (%69.4), yüzeysel gastrit (%13), intestinal metaplazi (%11.1), kronik atrofik gastrit (%3.7) şeklindeydi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda *H. pylori* pozitif olan çölyak hastalarının sayısı negatif olanlara göre daha az saptanmış olup, kontrol grubunda ise *H. pylori* pozitifli-

ğinin daha baskın olduğu görülmüştür. Lasa J. ve arkadaşlarının 312 kişilik popülasyonda yaptığı çalışmada 72 çölyak hastası arasında *H. pylori* prevalansı (%12.5), hastalığı olmayanlara (%30) göre daha düşük bulunmuştur (12). Aynı çalışmada *H. pylori* pozitif ve negatif çölyak hastalarının duodenal biyopsi incelemelerinde anlamlı farklılık saptanmazken, endoskopik değerlendirme sırasında *H. pylori* negatif olan çölyak hastalarında villöz atrofi saptanma sıklığı daha fazla bulunmuştur. Araştırmacılar bu durumu *H. pylori* nedeniyle artmış Treg yanıtın glutene karşı immün yanıtı azaltmış olabileceği veya *H. pylori* proteazları ve artmış olan gastrik pH nedeniyle glutenin immünojenitesinin azalmış olabileceğine bağlamaktadır (12). Lebowl B. ve arkadaşlarının çok geniş bir popülasyon üzerinde yaptığı bir başka çalışmada 2689 çölyak hastası incelenmiş ve *H. pylori* pozitifliği (%4.4), hasta olmayanlara göre (%8.8) anlamlı ölçüde daha az bulunmuştur (13). Ayrıca bu çalışmada normal villuslarla birlikte intraepitelyal lenfositöz varlığı olan vakalarda *H. pylori* sıklığı (%13.3) belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Lasa J. ve arkadaşları gibi Lebowl B. ve arkadaşları da; *H. pylori* enfeksiyonunun Treg lenfosit yanıtı üzerine etkileri ve bu hücrelerin çölyak hastalığı patogenezindeki muhtemel rolü nedeniyle böyle bir koruyucu etkinin ortaya çıkabileceğini düşünmektedir (13). Yalnızca çölyak hastalarının katıldığı bir çalışmada Villanaci ve arkadaşları *H. pylori* pozitif çölyak hastalarında villöz atrofi derecesinin negatif olanlara göre daha düşük olduğunu saptamıştır (14). Narang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da 324 çölyaklı hastada *H. pylori* pozitifliği (%11.4) hasta olmayanlara göre (%50) anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır (15).

Tablo 1 Gruplar arasında *H. pylori* sıklığının karşılaştırılması

	<i>H. pylori</i> (+)	<i>H. pylori</i> (-)	P değeri
Çölyak hasta grubu (n: 90)	%41.1 (n: 37)	%58.9 (n: 53)	0.016
Kontrol grubu (n: 108)	%58.3 (n: 63)	%41.7 (n: 45)	

Çölyak hastalarında *H. pylori* sıklığının düşük olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte bazı araştırmalarda da aralarında herhangi bir ilişki olmadığı ya da birlikte görülmeye sıklıklarının artmış olduğu yönünde bulgular saptanmıştır. Bu çalışmalardan biri de ülkemizde Aydoğdu S. ve arkadaşları tarafından yapılmış olup 96 çölyak hastası çocuk üzerinde yapılan incelemede, çölyak hastalarında *H. pylori* sıklığı (%21.8) hasta olmayan çocuklarla (%23.8) benzer oranlarda saptanmıştır (16). Ancak bu sonuçlar; çalışmadaki hastaların ortalama yaşının 8,2 olması, çocuklardaki *H. pylori* sıklığının yetişkin genel popülasyona göre düşük olması gibi nedenlerle bu çalışmada *H. pylori* ve çölyak hastalığı arasındaki koruyucu ilişkinin saptanamamış olduğu şeklinde de yorumlanabilir. Konturek PC ve arkadaşlarının 91 hasta ve 40 kontrol üzerinde serolojik testler kullanarak yaptığı nispeten eski bir çalışmada da çölyak hastalarında *H. pylori* sıklığı (%26.4) kontrol grubuna göre (%20) yüksek saptanmıştır (17).

H. pylori tüm dünyada en yaygın kronik enfeksiyon etkenidir ve görülme sıklığı ülkelerin sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi ile ters orantılı olacak şekilde değişmektedir (7). *H. pylori* mide ve duodenum mukozası altına yerleşerek kronik inflamasyonu tetiklemektedir. *H. pylori* enfeksiyonunda klinik olarak en çok gastrit tablosu görülmekte ve akut gastrit zamanla konağın enfeksiyona karşı verdiği immün yanıtın yetersiz kalması sonucunda aktif kronik gastrite dönüşmektedir. Buradaki yetersiz yanıt *H. pylori*'nin Treg (yardımcı T lenfosit) hücre aktivasyonu yapması ve buna bağlı olarak immün yanıtın yetersizleşmesi şeklinde speküle edilmektedir. Enfekte kişilerin hemen hepsinde gastrit ve midede fonksiyonel değişiklik, %15-20'sinde peptik ülser, %1-3'ünde mide kanseri, az oranda da fonksiyonel dispepsi gelişme riski vardır (18). *H. pylori* enfeksiyonu ile immün sistemde oluşan Th1 yanıtının gastrik inflamasyonu daha da şiddetlendirerek kanser riskini arttırdığı gösterilmiş olmakla birlikte *H. pylori*'nin Treg yanıtını arttı-

arak astım ve atopik rahatsızlıklardan koruyucu olabileceği de düşünülmektedir (19). Bazı çalışmalar bunu "Hijyen Hipotezi" ile ilişkilendirmektedir. Hijyen hipotezine göre artan sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi ile birlikte özellikle yaşamın erken dönemlerinde mikroorganizmalarla daha az oranda karşılaşılması nedeniyle immün mekanizmalarda regülatuvar yanıt etkilenmekte, bu nedenle de atopik ve otoimmün hastalıklara yatkınlık artmaktadır. Çoğunlukla yaşamın erken dönemlerinde maruz kalınan bir patojen mikroorganizma olan *H. pylori* de bir yandan gastrik adenokanser ve peptik ülser gibi hastalıkların sıklığını arttırırken diğer yandan alerjik, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda azalmış risklerle ilişkilidir (20).

Literatür verileri ışığında bakıldığında her ne kadar aksini iddia eden bazı çalışmalar olsa da, çalışmaların örneklem büyüklükleri ve güncellikleri değerlendirildiğinde *H. pylori* enfeksiyonu ve çölyak hastalığı arasında anlamlı düzeyde negatif bir ilişki olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmaların ekseriyetine uygun şekilde çölyak hastalarında *H. pylori* enfeksiyonu sıklığının anlamlı ölçüde düşük olduğu saptanmıştır. Bu negatif ilişkinin mekanizması üzerine çeşitli spekülasyonlar olsa da şu an için en olası mekanizma *H. pylori* enfeksiyonunun çölyak hastalığı patogenezinde de rol aldığı tahmin edilen Treg lenfositler üzerinde etkili olması gibi görünmektedir. Nitekim atopik hastalıklarda olduğu gibi çölyak hastalığı patogenezinde de suçlanan "Hijyen Hipotezi" de bu mekanizmayı desteklemektedir. Ayrıca bir diğer muhtemel mekanizma da *H. pylori* enfeksiyonu nedeniyle değişen gastrik pH ve salgılanan bazı proteazların glutenin immünojenitesini azaltıcı etkilerinin olabileceğidir. Bizim çalışmamızdaki temel kısıtlamalar ise hasta sayısının azlığı ve retrospektif olarak planlanmış olmasıdır. *H. pylori* ve çölyak hastalığı arasındaki ilişkiyi daha iyi açıklayabilmek için geniş katılımlı daha ileri çalışmaların yapılmasına halen ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik Kurul: Bu çalışma Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 29.11.2023 tarih ve 2023-148 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklarasyon kriterlerine uyulmuştur.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finans Beyanı: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* 2019;17:142.
2. Demirçeken FG. Gluten enteropatisi (çölyak hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. *Güncel Gastroenteroloji*. 2011;15:58-72.
3. Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:823-36 e2.
4. Kaya M, Şipal S, Polat U, Sezikli M. Frequency of vitamin D deficiency and osteoporosis in celiac patients. *Kocaeli Med J*. 2019;8:80-8.
5. Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac disease: Clinical features and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2019;48:19-37.
6. Sergi C, Shen F, Bouma G. Intraepithelial lymphocytes, scores, mimickers and challenges in diagnosing gluten-sensitive enteropathy (celiac disease). *World J Gastroenterol* 2017;23:573-89.
7. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;153:420-9.
8. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the ¹³C-Urea breath test. *BMC Public Health* 2013;13:1215.
9. Bor S, Kitapcioglu G, Kasap E. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in a country with a high occurrence of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2017;23:525-32.
10. Kaplan M, Tanoglu A, Duzenli T, et al. *Helicobacter pylori* treatment in Turkey: Current status and rational treatment options. *North Clin Istanbul* 2020;7:87-94.
11. Hasni S, Ippolito A, Illei G. *Helicobacter pylori* and autoimmune diseases. *Oral Dis* 2011;17:621-7.
12. Lasa J, Zubiaurre I, Dima G, Peralta D, Soifer L. *Helicobacter pylori* prevalence in patients with celiac disease: results from a cross-sectional study. *Arq Gastroenterol* 2015;52:139-42.
13. Leibold 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.
14. Villanacci V, Bassotti G, Liserre B, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1880-5.
15. 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.
16. Aydogdu S, Cakir M, Yuksekkaya HA, et al. *Helicobacter pylori* infection in children with celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1088-93.
17. Konturek PC, Karczewska E, Dieterich W, Hahn EG, Schuppan D. Increased prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3682-3.
18. Konakçı N, Gülten M, İbanoğlu MS, et al. Kronik aktif gastritli olgularda *Helicobacter pylori* sıklığı. *Uludağ Tıp Derg* 2010;36:7-10.
19. 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.
20. Malfetheriner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-81.