

Helicobacter Pylori ve İlişkili Deri Hastalıkları

Fatma Aydın, Nilgün Şentürk, Tayyar Cantürk, Ahmet Yaşar Turanlı

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun kardiyovasküler, hematolojik, karaciğer ve deri hastalıkları gibi gastrik hastalıklar dışındaki bazı hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Biz de burada *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun deri hastalıklarındaki rolünü gözden geçirmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori*, deri hastalıkları

Aydın F, Şentürk N, Cantürk T, Turanlı AY. *Helicobacter pylori* ve ilişkili deri hastalıkları. TÜRKDERM 2004; 38: 102-105.

Summary

In the past few years, a huge number of studies have reported an association between *Helicobacter pylori* infection and several extra-gastric conditions, including cardiovascular, hematologic, liver and skin diseases. We aimed to review the role of *Helicobacter pylori* infection in the skin diseases.

Key Words: *Helicobacter pylori*, skin diseases

Aydın F, Şentürk N, Cantürk T, Turanlı AY. *Helicobacter pylori* and related skin diseases. TÜRKDERM 2004; 38: 102-105.

Helicobacter Pylori (HP), mikroaerofilik, gram negatif boyanan spiral şeklinde bir bakteridir¹. Bakterinin hücre duvarındaki lipopolisakaritlerin (LPS) çok sayıda tekrarlayan yan zinciri vardır. Hücre duvarının kor LPS'i grup antijenlerini, yan zincirler ise tipe özgü antijenleri taşırlar. Yan zincirlerdeki uzunluk ve antijenite farklılıklarının, suşların virulansında ve nötrofillerle etkileşiminde rol oynadığı düşünülmektedir. HP, mide epiteli olan bölgelere tutunabilir. Hemaglutininleri ile özel olarak insan midesindeki gliserolipid reseptörlere bağlanarak etki gösterebilmektedir. Fosfotidiletanolamin, GM 3 gangliozid ve Lewis B antijenlerine bağlanarak mukus salgılayan hücrelere seçici yerleşim göstermektedir. Ayrıca hücre duvarındaki boşluklar ile nötrofil ve mononükleer hücreleri çekerek reaktif bileşiklerin ve interlökinin salınmasında, ısı şok proteinleri ile otoimmünitede rol oynar¹⁻³. HP Fas/Fas ligand etkileşimi, bcl-2, p53 aracılığı ile apoptozu indükleyebilir².

Tanısında; kültür, histolojik tetkik, gram boyama, üre solunum testi, serolojik tanı yöntemleri (HP'ye karşı antikorlar), immün elektron mikroskopisi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılabilir². Bakteriyi kültürde izole etmek zor ve zaman alıcı, fakat antibiyotik duyarlılık testi için gereklidir. Histolojik tetkik, basit ve hızlıdır ayrıca gastrit tanısına da olanak verir. Üre solunum testinde radyoaktif işaretli üre kullanılır. Endoskopiden sonra hızlı sonuç veren basit ve güvenilir testtir. Serolojik tanı yöntemleriyle antikorlar hemaglutinasyon, aglutinasyon, kompleman fiksasyonu, indirek immunofloresan ve ELİSA ile belirlenebilir. Bu testler epidemiyolojik araştırma ve tedavi takibinde kullanılır. Duyarlılığı % 100'dür. PCR son zamanlarda sık kullanılmaktadır. Yalancı pozitif reaksiyonlar duyarlılık ve özgüllük yüzdesini düşürmektedir. Tedavi sonrası hastanın takip edilmesi için uygun bir yöntemdir⁴.

Alındığı Tarih: 17.03.2003 **Kabul Tarihi:** 11.06.2003

Yazışma Adresi: Dr. Fatma Aydın, Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, 55139 Kurupelit / Samsun
Telefon: 0362 4576000 / 3277, Fax: 0362 4576041, e-mail: bennet@mynet.com

HP enfeksiyonu tüm dünyada çok yaygın olarak bulunur. Gelişmiş ülkelerde erişkinlerin yarısı, gelişmekte olan ülkelerde ise toplumun % 80-90'ı bu bakteri ile enfekte olmaktadır. Fekal-oral ya da oral-oral yolla bulaşır. Alınmasından 7-10 gün içinde bakterinin patojenitesine, çevresel faktörlere ve bireyin cevabına göre değişen şekilde, çoğunlukla asemptomatik enfeksiyon olarak taşınır, bazen de epigastrik ağrı, bulantı ve kusma ile görülen akut gastrit tablosu ortaya çıkar. Ama genetik olarak duyarlı kişilerde zamanla kronik gastrit gelişir. HP enfeksiyonu gastrik kanser için risk faktörüdür. Ayrıca Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lenfomalarının % 90 oranında HP ile ilişkili olduğu belirlenmiştir¹⁻³.

Helicobacter Pylori ve Deri hastalıkları

HP' nin kardiyovasküler, hematolojik, karaciğer ve bazı deri hastalıklarında sistemik inflamatuvar mediatörlerde değişiklik yaparak veya koagülasyonu değiştirerek etki ettiği düşünülmektedir³. Deri hastalıklarından özellikle kronik ürtiker, akne rozase ve akiz soğuk ürtikeri, herediter angionörotik ödem, psoriasis, alopesi areata, Behçet hastalığı, reküran aftöz stomatit, Sweet sendromu, dermatitis herpetiformis gibi hastalıkların etyolojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir.

Kronik ürtiker: Son yıllarda yapılan çalışmalarda kronik ürtiker ile HP enfeksiyonu arasında ilişki olabileceği bildirilmektedir. Dolaşan immün kompleksler ürtikeri tetikleyebilir ve HP enfeksiyonu bu gibi komplekslerin kaynağı olabilir³. Kronik ürtikerli hastalarda HP enfeksiyonunun prevalansı ile ilişkili farklı veriler bulunmaktadır^{5,6}. Bu da farklı popülasyonlar arasındaki değişiklikleri yansıtmaktadır. Yapılan bazı kontrolsüz çalışmalarda bakterinin eradikasyonu ile deri semptomlarında iyileşme tespit edilirken⁷, bazı çalışmalarda ise iyileşme gözlenmemiştir⁸. Tebbe ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada üre nefes testi ve serolojik test ile kronik ürtikerli 25 hastanın 17'sinde HP enfeksiyonu tespit etmişler ve HP eradikasyon tedavisi ile 14 hastada remisyon sağlamışlardır. Ancak semptomların kaybolmasının bakterinin eradikasyonuna mı, spontan iyileşmeye mi bağlı olduğunu izah edememişlerdir⁹.

HP ürtiker patogenezinde doğrudan enfeksiyon ajanı olarak veya dolaylı olarak immünolojik yollarla etki

gösterebilmektedir. HP-spesifik IgG mevcudiyetinin, HP ile histamin salınımı indükleyebileceği düşünülmektedir¹⁰.

Akiz soğuk ürtikeri, sık görülen fiziksel bir ürtiker tipidir. Primer (idiopatik) ve sekonder olarak iki tipi vardır. Sekonder tipi sıklıkla enfeksiyon hastalıkları ile ilişkilidir. Kranke ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, akiz soğuk ürtikeri olan 10 hastanın dört tanesinde gastroskopi ile gastrik erozyon saptamış ve histopatolojik incelemede HP enfeksiyonu bulmuş ve bu hastalara yapılan eradikasyon tedavisi ile bir hastanın şikayetlerinde iyileşme tespit etmişlerdir. Bu çalışma sonucunda akiz soğuk ürtikerinde HP' nin en azından tetikleyici bir faktör olabileceği belirtilmiştir¹¹.

Herediter angionörotik ödem C1-esteraz inhibitör eksikliği sonucunda gelişmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda HP enfeksiyonunun akiz C1-esteraz inhibitörünü azaltabileceği, ödem ataklarını tetikleyebileceği ve HP eradikasyonu ile ataklarda azalma olabileceği gösterilmiştir^{12,13}.

Psoriasis: Son yıllarda dünyada yaygın olarak gözlenen bir enfeksiyon ajanı olması nedeniyle HP' nin de psoriasis tetikleyici ajanlardan biri olabileceğinden şüphelenilmiştir.

Gül ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 18 psoriasisli hastanın 17'sinde, kontrol grubunun 7'sinde HP insidansı istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur¹⁴.

Halasz, 33 psoriasisli hastanın 9'unda (% 27) HP' ye karşı IgG antikorunu tespit etmiş, bunlar içinde 3 olguya HP eradikasyonu için tedavi uygulamış, ancak lezyonlarda düzelleme gözlenmemiştir¹⁵.

Fabrizi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada yaşları 5-19 arasında değişen 20 psoriasisli hasta, üre nefes testi ile HP enfeksiyonunun varlığı açısından test edilmiş, bu hastaların ikisinde testin pozitif çıktığı ve beraberinde gastrointestinal semptomların da olduğu belirtilmiştir. Deri lezyonu olmayan kontrol grubundaki 29 hastanın beşinde pozitif sonuç tespit edilmiş olup bu çalışmada, bu yaş grubundaki psoriasisli hastalar ve HP enfeksiyonu arasında bir ilişki bulunamamıştır¹⁶.

Bir başka çalışmada da 84 psoriasisli (81 kontrol) 61 liken planuslu (58 kontrol) toplam 145 hastada üre nefes testi ile HP varlığı araştırılmıştır. HP, psoriasisli hastalarda kontrol grubundan yüksek bulunurken, liken planuslu hastalarla kontrol grubu arasında bir fark tespit edilememiştir. Bir hafta süreyle yapılan eradikasyon tedavisinden sonra her iki hasta grubunda lezyonlarda iyileşme gözlenmemiştir¹⁷.

HP'nin psoriasis etyopatogenezindeki rolünün aydınlatılabilmesi için büyük hasta gruplarında, tedavi ile karşılaştırmalı ve immünolojik verilerle desteklenmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Rozasea: Peptik ülser ve rozaseanın mevsimsel değişkenlik göstermesi ve rozaseanın HP enfeksiyonunda kullanılan metronidazol ve tetrasiklin gibi antibiyotiklere cevap vermesi nedeniyle, HP ile rozasea arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür. Yapılan kontrolsüz bir çalışmada rozasealı 31 hastanın %85'inde HP enfeksiyonu tespit edilmiş ve beş hastada metronidazol ile tedavi edildikten sonra anti-HP IgG seviyelerinde azalma bildirilmiştir¹⁸. Yine bazı kontrolsüz çalışmalarda ve olgu bildirimlerinde rozasealı hastalarda HP seroprevalansının arttığı ve/veya HP enfeksiyonu için tedavi verildikten sonra rozasea lezyonlarında iyileşme olduğu bildirilmiştir¹⁹⁻²¹. Ancak kontrollü olarak yapılmış bir çalışmada, HP enfeksiyonu seroprevalansı 45 rozasealı hastanın % 27'sinde, kontrol grubunun % 35'inde pozitif bulunmuş ve rozasea ve HP arasında ilişki kurulamamıştır²⁰.

Sonuç olarak kontrolsüz çalışmalarda rozasea ve HP arasındaki ilişki güvenilir değildir. Kontrollü çalışmalarda ise ilişki olduğu gösterilememiştir.

Alopesi areata: Alopesi areatanın otoimmün hastalıklarla birlikteliği, tiroid, gastrik parietal ve düz kas hücrelerine karşı otoantikörlerin mevcudiyeti, HP antijenlerinin alopesi areata gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Rigopoulos ve arkadaşları 30 alopesi areatalı hastada ve 30 sağlıklı bireyde HP'ye karşı IgG antikorunu tespit etmeye yönelik yaptıkları bir çalışmada iki grup arasında istatistiksel yönden bir fark bulamamışlardır²³.

Behçet hastalığı: Son çalışmalar, herpes simpleks ve streptokok enfeksiyonlarının etyolojide rol oynayabileceği üzerine yoğunlaşmıştır. Bu mikroorganizma-

lar, mikrobiyal ısı şok (HSP) proteinlerinde yaygın antijenik belirleyicidir. HP iki HSP (HSP 10 ve HSP 60) sentez eder. HSP 60 Behçet hastalığında T lenfositler için, T hücre epitopuna spesifik olarak fonksiyon görür. Ayrıca hem HP hem de Behçet hastalığı gastrointestinal sistemde ülserlere sebep olabilmektedir. Avcı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; Behçet tanısı alan hastalar iki gruba bölünmüş, birinci gruptaki 49 hasta HP seroprevalansı yönünden kendi yaş ve cins grubu ile karşılaştırılmıştır. İkinci grupta HP tespit edilen 20 Behçetli hastaya eradikasyon tedavisi verilmiş ve tedaviden iki ay sonra HP mevcudiyeti kontrol edilmiştir. Yedi hasta tedaviye uyum sağlamadıkları için izlemiden çıkarılmış, kalan 13 hasta Behçet hastalığının manifestasyonları yönünden değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda Behçet hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında seroprevalansta istatistiksel olarak bir artış gösterilememiş olup eradikasyon uygulanan 13 hastanın oral ve genital ülserlerinde ve çeşitli klinik manifestasyonlarında gerileme bildirilmiştir. Bu çalışma sonunda; kronik HP enfeksiyonunun, Behçet hastalığının patogenezinde immünolojik fenomeni tetikleyen faktörlerden biri olabileceği sonucuna varılmıştır²⁴.

Reküran aftöz stomatit (RAS): Sıklıkla oral mukozayı etkileyen etyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır. HP enfeksiyonunun kronik aktif gastrit ve gastrik ülser hastalığı ile ilişkili olması ve reküran aftöz stomatitteki oral ülserlerin, gastrik ülserlerle histopatolojik benzerliği nedeniyle, HP ile arasında bir ilişki olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada 28 hastanın üçünde oral ülser dokusundan alınan örneklerde PCR ile HP saptanmış, kontrol olarak alınan 20 oral liken planuslu ve 13 normal örnekte HP tespit edilememiştir. Bu çalışmada HP'nin RAS etyolojisinde kesin rolü tespit edilememiş, buna rağmen hastaların az bir kısmında HP'nin tespit edilmesi nedeniyle de etyolojik rolünün dışlanamayacağı belirtilmiştir²⁵.

Sweet sendromu (akut nötrofilik dermatoz): Patogenezi halen bilinmemekle birlikte vakaların % 25'inin enfeksiyonlar, otoimmünite, aşı ve neoplastik durumlarla ilişkisi olduğu bildirilmektedir. Bir olguda Sweet sendromu ve HP enfeksiyonu arasında ilişki olduğu bildirilmiş, bu da HP enfeksiyonunun hipersensitiviteyi tetikleyebileceği şeklinde açıklanmıştır²⁶.

Çöliak hastalığı ve dermatitis herpetiformisli hastaların gastrik patolojisinde ve fonksiyonlarındaki değişikliklerden HP enfeksiyonun sorumlu olup olmadığını tespit etmek amacıyla yapılan bir çalışmada, çöliak hastalığı ve dermatitis herpetiformisli hastalarla, normal popülasyon arasında HP enfeksiyonu açısından bir artış gösterilememiştir²⁷.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda ve olgu sunumlarında HP' nin bir çok deri hastalığında rol oynayabileceği gösterilmekle beraber, etyopatogenezdeki kesin rolünün tam olarak aydınlatılabilmesi için büyük hasta gruplarında, tedavi ile karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Rebora A, Drago F, Parodi A: May Helicobacter pylori be important for dermatologists. *Dermatology* 1995;191:6-8.
2. Cremonini F, Gasbarrini A, Armuzzi A, Gasbarrini G: Helicobacter pylori-related diseases. *Eur J Clin Invest* 2001;31:431-437.
3. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Non-gastrointestinal tract associations of Helicobacter pylori infection. *Arch Intern Med* 1999;159;10:925-938.
4. Brown KE, Pleura DA. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:105-115.
5. Bohmeyer J, Heller A, Hartig C, et al: Association of chronic urticaria with Helicobacter pylori-induced antrum gastritis. *Hautarzt* 1996;47:106-108.
6. Morisset M, de Korwin JD, Lozniewski A, Kanny G, Plenat F, Moneret-Vautrin DA: Chronic urticaria and Helicobacter pylori infection (abstract). *Gut* 1996;39:(suppl 2):92.
7. di Campli C, Gasbarrini A, Nucera E et al. Beneficial effects of Helicobacter pylori eradication on idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci* 1998;43:1226-1229.
8. Özkaya-Bayazit E, Demir K, Özgüroğlu E, Kaymakoğlu S, Özarmağan G: Helicobacter pylori eradication in patients with chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1998;134:1165-1166.
9. Tebbe B, Geilen CC, Schulzke JD, Bojarski C, Radenhäusen M, Orfanos CE: Helicobacter pylori infection and chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:685-686.
10. Ortiz GG, Agustin MC, Martinez PE, Caballer BH, Ordonez RF, Macias MH, Boixeda D, Cosmes EL: Chronic urticaria and helicobacter pylori. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:696-698.
11. Kranke B, Mayr-Kanhauser S, Aberer W: Helicobacter pylori in acquired cold urticaria. *Contact Dermatitis* 2001;44:57-58.
12. Rais M, Unzeitig J, Grant JA: Refractory exacerbations of hereditary angioedema with associated Helicobacter pylori infection. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:713-714.
13. Farkas H, Füst G, Fekete B, Karadi I, Varga L: Eradication of Helicobacter pylori and improvement of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet* 2001;358:17:1695-1696.
14. Gül Ü, Zergeroğlu S, Songür Y: Psoriasis Helicobacter pylori insidansı. XIII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu. Ed. Gürgey E. Ankara, Nuruol Matbacılık 1997;5-8.
15. Halasz CLG: Helicobacter pylori antibodies in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1996;132(1):95-96.
16. Fabrizi G, Carbone A, Lippi ME, Anti M, Gasbarrini G: Lack of evidence of relationship between Helicobacter pylori infection and psoriasis in childhood. *Arch Dermatol* 2001;137(11):1529.
17. Dauden E, Vazquez-Carrasco MA, Penas PF, Pajares JM, Garcia-Diez A: Association of helicobacter pylori infection with psoriasis and lichen planus: prevalence and effect of eradication therapy. *Arch Dermatol* 2000;136(10):1275-1276.
18. Rebora A, Drago F, Picciotto A: Helicobacter pylori in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol* 1994;89(9):1603-1604.
19. Kolibasova K, Toyhova I, Baumgartner J, Filo V: Eradication of Helicobacter pylori as the only successful treatment in rosacea. *Arch Dermatol* 1996;132(11):1393.
20. Bamford JT, Tilden RL, Gangness DE: Does Helicobacter pylori eradication treatment reduce the severity of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(3):535-536.
21. Jones MP, Knable AL, White MJ, Durning SJ: Helicobacter Pylori in rosacea: lack of an association. *Arch Dermatol* 1998;134(4):511.
22. Sharma VK, Lynn A, Kaminski M, Vasudeva R, Howden CW: A study of the prevalence of Helicobacter pylori infection and other markers of upper gastrointestinal tract disease in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol* 1998;93(2):220-222.
23. Rigopoulos D, Katsambas A, Karalexis A, Papatheodorou G, Rokkas T: No increased prevalence of Helicobacter pylori in patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(1):141.
24. Avci O, Ellidokuz E, Simsek I, Büyükgebiz B, Günes AT: Helicobacter pylori and Behçet's disease. *Dermatology* 1999;199(2):140-143.
25. Riggio MP, Lennon A, Wray D. Detection of Helicobacter pylori DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue by PCR. *J Oral Pathol Med* 2000;29:507-513.
26. Kürkçüoğlu N, Aksoy F: Sweet's syndrome associated with Helicobacter pylori infection. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:124-127.
27. Crabtree JE, Mahony SO, Wyatt JI, Heatley RV, Vestey JP, Howdle PD, Rathbone BJ, Losowsky MS: Helicobacter pylori serology in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *J Clin Pathol* 1992;45: 597-600.