

Helicobacter Pylori Enfeksiyonu Olan Çocuklarda Tanı Testlerinin, Klinik ve Histopatolojik Bulguların Değerlendirilmesi

Evaluation of diagnostic tests, clinical and histopathological findings with Helicobacter pylori infection in pediatrics

Burcu Güven^{1*}, Fulya Gülerman², Birgül Kaçmaz³

¹Van Yüzyüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

³Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Ağır klinik tablo genelde erişkinlerde görülmekle beraber *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) enfeksiyonu çocukluk çağında kazanılmaktadır. Bu da erken yaşta tanının önemini arttırmaktadır. Bu araştırmanın amacı, çocuklarda *H.pylori* enfeksiyonunu yaş, cinsiyet, tanı testleri, klinik ve histopatolojik bulgularla değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Merkezimizde üst gastrointestinal sistem (ÜGS) endoskopisi yapılan ve biyopsi örneklerinde *H. pylori* saptanan çocuk hastaların yaşları, cinsiyetleri, geliş şikayetleri, fekal *H.pylori* antijen sonuçları ve histopatolojik bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 148 hastanın 111'i (%75) kız, 37'si (%25) erkekti. Yaş ortalaması 14.2 yıl (1-18 yıl, ortanca 15 yıl) idi. Hastaların %60,1'i karın ağrısı, %9,5'i bulantı, %2'si ise retrosternal yanma şikayeti ile başvurdu. *H. pylori* ve inflamasyon yoğunluğu arasında pozitif korelasyon bulundu ($p<0.001$). Fekal *H.pylori* antijen testi duyarlılığı %21,4 bulundu.

Sonuç: Çocuklarda *H.pylori* enfeksiyonu, karın ağrısı ve bulantı gibi nonspesifik bulgularla görülebilmektedir. Tanı için invaziv yöntemlere ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori*, pediatri, histopatoloji

ABSTRACT

Objective: Although severe clinical situations are seen in adults, *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection is usually acquired during childhood. Because of that, it is more important to diagnose *H. pylori* infection in children correctly. The objective of this study is to evaluate age, gender, diagnostic tests, clinical and histopathological findings with *H.pylori* infection in pediatrics.

Materials and Methods: Retrospectively, pediatric patients applied upper gastrointestinal endoscopy and detected *H.pylori* infection, were evaluated according age, gender, complaints, fecal *H.pylori* antigen and histopathological findings.

Results: The mean age of study population was 14.2 years (Range 1-18 years), median were 15 years; 75% (111/148) were girls and 37 were boys (25%). Patients were admitted to hospital with abdominal pain (60,1%), nausea (9,5%), retrosternal burn (2%). A significant relationship was found between *H.pylori* intensity and inflammation ($p<0.001$). The sensitivity of stool *H.pylori* antigen test was 21.4%.

Conclusion: In pediatrics, *H. pylori* infection may be presented with nonspecific symptoms such as abdominal pain and nausea. Invasive tests are necessary for diagnosis.

Key Words: *Helicobacter pylori*, pediatric, histopathology

Giriş

Helicobacter pylori (*H.pylori*), toplumda en sık görülen patojenlerden biri olup, tüm dünya nüfusunun yarısından fazlasını etkilemektedir (1). Gastrit ve peptik ülserin oluşumunda önemli bir etken olup uzun dönemde lenfoma ve adenokarsinoma yol açmaktadır (2). Ağır klinik tablo genelde erişkinlerde görülmekle beraber enfeksiyon çocukluk çağında kazanılmakta, bu da erken yaşta tanının önemini

arttırmaktadır (3). Ancak çocukluk çağında *H. pylori* enfeksiyonunun, genelde karın ağrısı, dispepsi, bulantı gibi özgün olmayan semptomlarla kendini ortaya koyması tanı koymayı güçleştirmektedir.

Bu çalışmada, *H.pylori* ile enfekte olan pediatrik hastaların klinik, laboratuvar, endoskopik ve histopatolojik bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma ile *H. Pylori* ile enfekte çocukların başvurudaki klinik bulgularının

*Sorumlu Yazar: Burcu Güven, Van Yüzyüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bardakçı Mahallesi, Yüzyüncü Yıl Ün. 65080 Tuşba/Van, Türkiye

E-mail: burcuguen55@gmail.com

Geliş Tarihi: 06.08.2018, Kabul Tarihi: 08.03.2019

Tablo 1. *H.pylori* ve inflamasyon yoğunluğu arasındaki ilişki ($p = 0.0002$)

H.pylori yoğunluğu	İnflamasyon yoğunluğu (hasta sayısı / %)			Toplam (hasta sayısı / %)
	Hafif	Orta	Şiddetli	
Hafif	42(28,4)	34 (23)	12 (8,1)	88 (59.5)
Orta	2 (1,4)	11(7,4)	21 (14,2)	34 (23.0)
Şiddetli	0 (0)	4 (2,7)	22 (14,9)	26 (17.6)
Toplam	44 (29.8)	49 (33.1)	55 (37.2)	148 (100)

Tablo 2. Hastaların geliş şikayetleri, patoloji ve fekal antijen sonuçları

Geliş şikayeti	Hasta sayısı (%)		
	Patolojide <i>H.pylori</i> (+)	Fekal antijen testi (+)	Fekal antijen testi (-)
Karın ağrısı	89 (60.1)	9(60)	30 (54.5)
Bulantı	14 (9.5)	1(6.6)	6 (10.9)
Retrosternal yanma	3(2)	0(0)	1(1.8)
Şikayeti yok	21(14.1)	5(33.3)	14(25.4)
Diğer	21(14.1)	0(0)	4(7.2)
Toplam	148(100)	15(100)	55(100)

yanı sıra tanı yöntemlerinin güvenilirliği de sorgulanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmaya 1 Ocak 2013 - 31 Aralık 2014 tarihlerinde Çocuk Gastroenteroloji Bölümü'nde üst gastrointestinal sistem (ÜGS) endoskopisi yapılan ve biyopsi örneklerinde *H. pylori* saptanan 1-18 yaş arasındaki hastalar alındı.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, geliş şikayetleri ve fekal *H.pylori* antijen sonuçları retrospektif olarak kaydedildi. Antrumdan alınan, %10 formaldehid ile fikse edilen ve hematoksilin-eozin ile boyanan biyopsi örnekleri deneyimli patoloğlar tarafından değerlendirilerek *H.pylori* ve inflamasyonun yoğunluğu Sydney Skorlama Sistemi' ne göre evrelendirildi (0= Normal, 1=Hafif, 2= Orta, 3= Belirgin).

Endoskopi yapılan hastalardan alınan dışkı örneklerinde *H.pylori* antijeninin varlığı *H.pylori* antijen kaset test (Clungene rapid test, Hangzhou Clongene Biotech Co., Ltd, China) kullanılarak çalışıldı.

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi. Ayrıca çalışma için yerel etik kurulu tarafından onay alındı.

İstatistiksel Analiz: Değişkenlerin analizinde SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak; kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde sayı (n) ve yüzde (%), sayısal değişkenlerin değerlendirilmesinde ise değişkenlerin normal

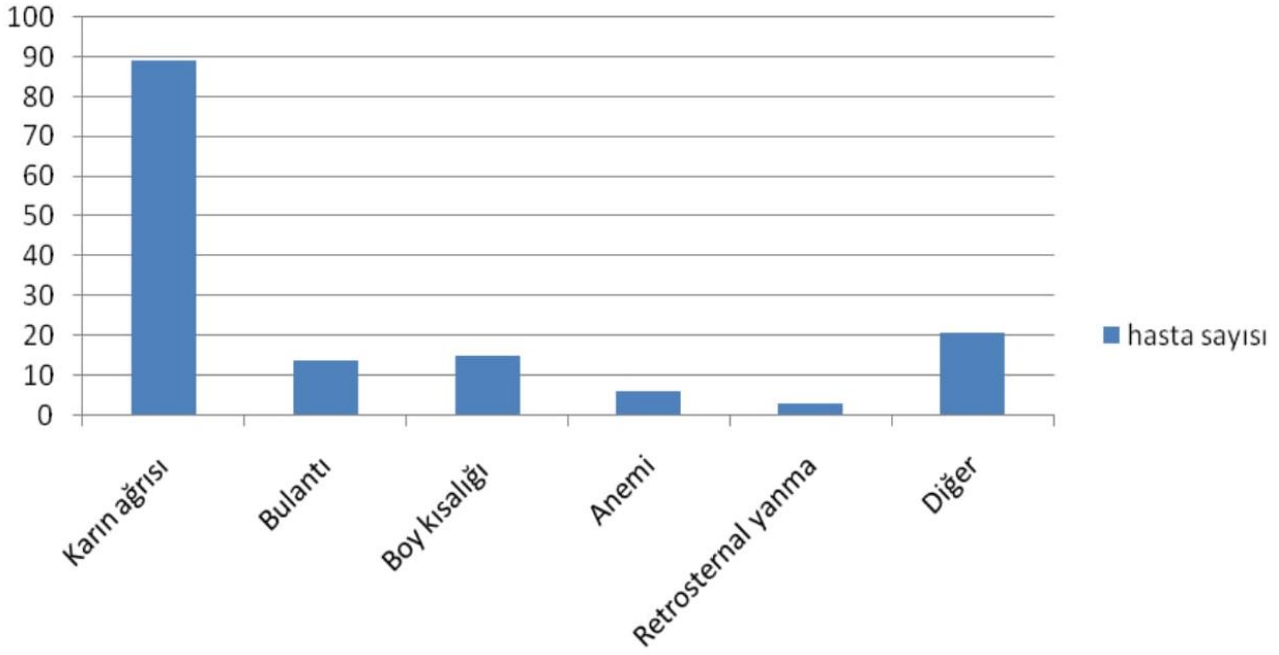
dağılıma uygun olmaması nedeniyle medyan (minimum-maksimum) verilmiştir. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov Normallik Testi ile test edilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırılmalarında "Pearson Ki-Kare Testi" kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde I. Tip hata olasılığı $\alpha=0,05$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular

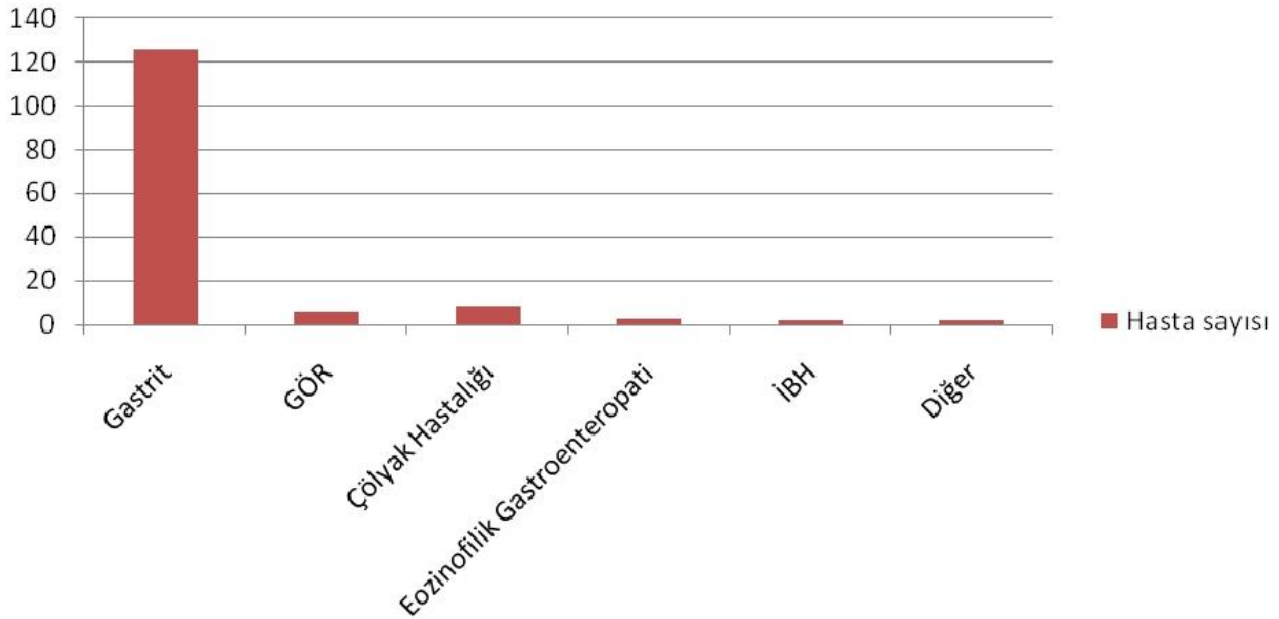
Çalışmaya alınan *H.Pylori* pozitif 148 hastanın 111'i (%75) kız, 37'si (%25) erkekti. Yaş ortalaması 14.2 yıl (1-18 yıl, ortanca 15 yıl) idi. Yaş dağılımına baktığımızda; 1-6 yıl, 7-12 yıl, 13-18 yıl aralığında hasta sayısı sırayla 10 (%6.8), 25 (%16.9), 113(%76.4) idi.

Hastaların 89'u (%60,1) karın ağrısı, 14'ü (%9,5) bulantı, 3'ü (%2) ise retrosternal yanma şikayeti ile başvurdu. Gastrointestinal şikayeti olmayan 21 hastanın 15'ine (%10,1) boy kısalığı, 6'sına (%4,1) anemi etiyolojisini belirlemek amacıyla endoskopi yapıldı. Kalan 21 (%14,1) hastaya ise diğer nedenlerle (gastrointestinal sistem kanaması, tekrarlayan oral aft, yutkunurken takılma hissi, ishal) işlem yapıldı (Grafik 1).

Endoskopi ve histopatoloji sonuçlarına göre hastaların 126'sına (% 85,1) gastrit, 6'sına (%4,1) gastro-özefagial reflü, 8'ine (%5,4) çölyak hastalığı, 3'üne (%2) eozinofilik gastroenteropati, 2'sine (%1,4) inflamatuvar barsak hastalığı tanısı konuldu (Grafik 2).



Grafik 1. Başvuru yakınmalarına göre hasta dağılımı



Grafik 2. Tanılarına göre hasta dağılımı

Hastaların 88'inde (%59.5) hafif, 34'ünde (%23) orta, 26'sında (%17.6) şiddetli *H.pylori* yoğunluğu görüldü. Hastaların 44'ünde (%29.8) hafif, 49'unda (%33.1) orta, 55'inde (%37.2) şiddetli inflamasyon yoğunluğu tespit edildi. *H. pylori* ve inflamasyon yoğunluğu arasında pozitif korelasyon bulundu ($p < 0.001$). *H. pylori* yoğunluğunun, inflamasyonu arttırdığı görüldü (Tablo 1).

Fekal *H. pylori* antijeni 70 hastada bakıldı, 55 hastada biyopside *H.pylori* pozitif olmasına rağmen negatif olarak tespit edildi (Tablo 2). Fekal antijen testi duyarlılığı %21,4 olarak hesaplandı.

H.pylori ve inflamasyonun yoğunluğu ile fekal *H.pylori* antijeni ile arasında korelasyon bulunmadı (sırasıyla: $p=0.239$, $p=0.083$).

Tartışma

Çocuk yaş grubunda ÜGS endoskopisinin en sık nedeni tekrarlayan karın ağrılarıdır (4). Bizim çalışmamızda da hastalar en çok tekrarlayan karın ağrısı şikayeti ile başvurmuş olup yapılan endoskopi sonrası biyopsilerinde *H.pylori* tespit edilmiştir. Sykora ve ark. yaptığı araştırmada (5), fonksiyonel karın ağrısı

olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, karın ağrısı olan grupta *H.pylori* enfeksiyonunun sıklığının daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca bulantının enfekte hastalarda daha sık olduğu görülmüştür. Ancak karın ağrısı şiddeti ile *H.pylori* enfeksiyonu arasında direkt ilişki bulunamamıştır (5). Bizim çalışmamızda da 21 (%14.2) hastanın gastrointestinal hiçbir şikayeti olmamasına rağmen biyopsi örneklerinde *H.pylori* tespit edilmiştir. Marginean ve ark. yaptığı (2) bir diğer çalışmada ise *H. pylori* enfeksiyonu olan hastaların en sık karın ağrısı, ikinci sırada ise bulantı şikayeti ile başvurdukları belirtilmiştir. Bu da bizim çalışmamız ile paralellik göstermektedir. Araştırmamızda, özellikle *H. pylori* enfeksiyonu sıklığının yaşla arttığı görülmüştür. Bu da Marginean ve ark. çalışması ile uyumludur (2).

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Çalışma Grubu (ESPGHAN) ve Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Çalışma Grubu (ESGE) 2017 kılavuzunda; çocuklarda karın ağrısı ile birlikte alarm semptomları (Kilo kaybı, büyüme gelişme geriliği, açıklanamayan anemi, disfaji veya odinofaji, tekrarlayan kusma atakları) varsa endoskopi yapılması önerilmektedir. Bunun yanısıra fonksiyonel karın ağrısı kriterlerini sağlamayan inatçı karın ağrıları, kronik gastroözefajial reflü gibi durumlarda da endoskopi yapılabilmektedir (6). Bu esnada uygulanan hızlı üreaz testi veya histopatolojik değerlendirme gibi invaziv yöntemlerle de *H.pylori* enfeksiyonu tanısı konulmaktadır.

H. pylori enfeksiyonu tanısında artık noninvaziv yöntemler önerilmemektedir. Bu yöntemlerden biri de fekal antijen testidir (FAT). Bu test daha çok tedavinin değerlendirilmesi ya da bilimsel amaçlı kullanılmaktadır (7). Gisbert ve arkadaşları, bu testin duyarlılığını %94, özgüllüğünü %97 olarak rapor etmiştir (8). Yapılan bir diğer çalışmada ise duyarlılığı %88, özgüllüğü %87.5 olarak bulunmuştur (9). Türkiye’de Çeken ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise özgüllüğü ve duyarlılığı sırayla %68.9 ve %100 olarak tespit edilmiştir (10). Bizim çalışmamızda ise duyarlılık %21.4 gibi çok düşük bir değerde bulunmuştur. Shimoyama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sulu veya şekilsiz gaytada *H.pylori* antijeni daha dilüe olduğu için bakteri konsantrasyonu düşük olacağından dolayı yanlış negatif sonuç verebileceği belirtilmiştir. Ayrıca ısı, gaytanın alınması ile çalışılması arasındaki süre, yakın zamanda proton pompa inhibitörü veya antibiyotik kullanımı yanlış negatif sonuca neden olabilmektedir (11). Bizim çalışmamızda, FAT’ın bu kadar düşük duyarlılıkta çıkmasının sebebi bunlardan biri ve/veya birkaçı olabilir. Ayrıca ülkemizde proton pompa inhibitörü ve antibiyotik kullanımı çok fazladır. Genelde anamnezde

bunu gerek hastalar gerekse aileler belirtmemekte ve önemsememektedir. Bu da yanlış negatifliğe yol açmaktadır. Öte yandan, son yayınlanan ESPGHAN ve NASPGHAN kılavuzlarında, ilk tanıda tek başına FAT’ın yeterli olmadığı ancak destekleyici olabileceği, eradikasyon sonrası kontrol amaçlı kullanılabileceği belirtilmiştir (12). Bizim çalışmamızda da tek başına FAT’ın tanı için yeterli olmadığı görülmüştür.

İnvaziv yöntemler ise *H.pylori* enfeksiyonu tanısında daha güvenilirdir. Histolojik değerlendirmede; hemotoksilen ve eozin ile boyandığında duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %69-93 ve %87-90’ tir. Giemsa, Warthin- Starry, Genta gibi boyalarla spesifitesi %90-100’ e çıkmaktadır (13,14). Ayrıca bu yöntemle *H.pylori* yoğunluğuyla birlikte inflamasyonun derecesi de belirlenebilmektedir (15). Bu çalışmada, Sydney sınıflamasına göre hastaların 44’ ünde (%29.8) hafif, 49’ unda (%33.1) orta, 55’ inde (%37.2) şiddetli inflamasyon tespit edildi. Omar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık orta derecede inflamasyon görülmüştür (16). Bizim çalışmamızda ise şiddetli inflamasyon daha sık görülmüştür. Bunun sebebi hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olması olabilir. Yaş ile birlikte *H.pylori* prevalansı ve yoğunluğu artmaktadır. Bu da inflamasyon yoğunluğunu arttırmış olabilir. Araştırmamızda, *H.pylori* yoğunluğu ile inflamasyon derecesi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bahu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer ilişki bulunmuştur (17). Coşkun ve arkadaşları, *H.pylori* ile enfekte olan hastalarda histolojik belirtilerin ve gastrit skorunun daha fazla olduğunu belirtmiştir (18).

Sonuç olarak *H.pylori* enfeksiyonu çocuklarda oldukça sık görülmekte olup erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Çocuklarda endoskopi endikasyonları oldukça kısıtlıdır. İyi bir öykü ve fizik muayene çok önemlidir. İnvaziv tanı yöntemleri daha riskli olmakla birlikte noninvaziv yöntemlere göre daha güvenilirdir.

Kaynaklar

1. Honar N, Minazadeh A, Shakibazad N, Haghighat M, Saki F, Javaherizadeh H. Diagnostic accuracy of urea breath test for Helicobacter pylori infection in children with dyspepsia in comparison to histopathology. *Arq Gastroenterol* 2016; 53(2): 108-112.
2. Mărginean CO, Cotoi OS, Pitea AM, Mocanu S, Mărginean C. Assessment of the relationship between Helicobacter pylori infection, endoscopic appearance and histological changes of the gastric mucosa in children with gastritis (a single center experience). *Rom J Morphol Embryol* 2013; 54(3): 709-715.
3. Leal YA, Flores LL, Fuentes-Pananá EM, Cedillo-Rivera R, Torres J. 13C-urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children: a

- systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2011; 16(4): 327-337.
4. Coca DS, Santos CM, de Oliveira OSG, Pereira DA, Kiyoshi Furuya CJ, Artifon ELA. Upper gastrointestinal endoscopy applied in pediatrics: endoscopic and histological findings, including *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Peru* 2018; 38(1): 40-43.
 5. Sýkora J, Huml M, Siala K, Pomahačová R, Jehlička P, Liška J, Kuntscherová J, et al. Paediatric Rome III Criteria-Related Abdominal Pain Is Associated With *Helicobacter pylori* and Not With Calprotectin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63(4): 417-422.
 6. Koletzko S(1), Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranel S, et al. H pylori Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53(2): 230-243.
 7. Tringali A, Thomson M, Dumonceau JM, Tavares M, Tabbers MM, Furlano R, et al. Pediatric gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Guideline Executive summary. *Endoscopy* 2017; 49(1): 83-91.
 8. Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of H. Pylori infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(8): 1921-1930.
 9. Silva JM, Villares CA, Monteiro Mdo S, Colaúto C, dos Santos AF, Mattar R. Validation of a rapid stool antigen test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2010; 52(3): 125-128.
 10. Ceken N, Yurtsever SG, Baran N, Alper E, Buyrac Z, Unsal B. Comparison of *Helicobacter pylori* antibody detection in stool with other diagnostic tests for infection. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 1077-1081.
 11. Shimoyama T. Stool antigen tests for the management of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2013; 19(45): 8188-8191.
 12. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Casswall T, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64(6): 991-1003.
 13. Laine L, Lewin DN, Naritoku W, Cohen H. Prospective comparison of H&E, Giemsa, and Genta stains for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc* 1997; 45(6): 463-467.
 14. Fallone CA, Loo VG, Lough J, Barkun AN. Hematoxylin and eosin staining of gastric tissue for the detection of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1997; 2(1): 32-35.
 15. Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. *Ann Transl Med* 2015; 3(1): 10.
 16. Omar I Saadah. *Helicobacter pylori* infection in Saudi children; clinical, endoscopic and pathological findings. *Arab Journal of Gastroenterology* 2010; 11(2):39-43.
 17. Bahú Mda G, da Silveira TR, Maguilnick I, Ulbrich-Kulczynski J. Endoscopic nodular gastritis: an endoscopic indicator of high-grade bacterial colonization and severe gastritis in children with *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36(2): 217-222.
 18. Coskun A, Yukselen V, Meteoglu I, Ergin F, Kadikoylu G, Yasa MH, et al. H. pylori positivity and various pathological, endoscopic and clinical features correlated with each other. *J Pak Med Assoc* 2015; 65(12): 1305-1309.