

Kötü kontrollü tip I diyabetes mellitusu olan çocuklarda Helikobakter pilori enfeksiyonu

Hande Gülcan¹, Ayşehan Akıncı², Saim Yoloğlu³

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Neonatoloji Uzmanı, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi ²Pediyatri Profesörü, ³Biyostatistik Doçenti

SUMMARY: Gülcan H, Akıncı A, Yoloğlu S. (Department of Pediatrics, İnönü University Faculty of Medicine, Malatya, Turkey). Helicobacter pylori infection in children with poorly controlled type I diabetes mellitus. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 285-289.

An increased prevalence of Helicobacter pylori (Hp) infection in children with type I diabetes mellitus have been reported in a few studies. Helicobacter pylori infection may be one of the causes of gastrointestinal symptoms and chronic atrophic gastritis frequently seen in diabetes of long duration. This study aimed to assess the prevalence of Hp infection and its relationship with glycemic control and duration of diabetes in children with poorly controlled type I diabetes mellitus. Helicobacter pylori was investigated using the C13-urea breath test in 19 diabetics and 26 healthy controls. C13-urea breath test was positive in 68.6% (13/19) of diabetics and 38.4% (10/26) of controls ($p<0.05$). Diabetic children were divided into two groups according to Hp status: Hp (+) and Hp (-). The two groups were compared for age, gender, body for weight and height, duration of diabetes and glycemic control (HbA1c). Duration of diabetes was significantly longer in the Hp (+) group than in the Hp (-) group ($p<0.05$). There was no significant difference between the two groups for glycemic control ($p>0.05$). In our study, prevalence of Hp infection was significantly higher in poorly controlled diabetic children than in healthy controls. Poor glycemic control and duration of diabetes are the important causes of increased rate of Hp infection in diabetic children.

Key words: Helicobacter pylori, diabetes mellitus, children, C13-urea breath test.

ÖZET: Tip I diyabetes mellitusu olan çocuklarda Helikobakter pilori (Hp) prevalansının yüksek bulunduğu az sayıda çalışma vardır. Helikobakter pilori enfeksiyonu, uzun süredir diyabet ile izlenen hastalarda sık görülen kronik atrofik gastritin ve gastrointestinal sisteme ait semptomların nedenlerinden biri olabilir. Glisemik kontrolü kötü olan tip I diyabetes mellitus ile izlenen çocuklarda Hp enfeksiyon oranını belirlemek, diyabetin kontrolü ve süresiyle Hp enfeksiyonunu arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla 19 diyabetik ve 26 sağlıklı çocuğa C13-üre nefes test (C13-ÜNT) uygulandı. C13-üre nefes test diyabetik çocukların %68.6'sında (13/19), kontrol grubundaki çocukların ise %38.4'ünde (10/26) pozitif bulundu ($p<0.05$). Diyabetik çocuklar Hp enfeksiyonu pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrıldı. İki diyabetik grup yaş, cinsiyet, boy ve ağırlık SDS'leri, glisemik kontrol (HbA1c) ve diyabetin süresi yönünden karşılaştırıldı. Diyabetin süresi, Hp pozitif diyabetik grupta Hp negatif gruptan anlamlı oranda uzun bulundu ($p<0.05$). Glisemik kontrol yönünden iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Çalışmamızda kötü kontrollü diyabetik çocuklardaki Hp enfeksiyonu kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek bulundu. Glisemik kontrolün yetersizliği ve diyabetin süresi, diyabetik çocuklarda yüksek oranlarda Hp enfeksiyonu görülmesinin önemli nedenlerini oluşturmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Helikobakter pilori, diyabetes mellitus, çocuklar, C13-üre nefes test.

Helikobakter pilori (Hp) enfeksiyonu, çoğunlukla çocukluk çağında kazanılan ve günümüzde en sık görülen kronik bakteriyel

enfeksiyonlardan biri olarak kabul edilmektedir. Tüm dünyada yapılan yoğun çalışmalar, Hp'nin mide mukozasında ve metaplastik

mide epitelinde kolonizasyonu ile peptik ülser, kronik aktif gastrit tip B, ülser olmayan dispepsi ve gastrik karsinom arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur^{1,2}. Helikobakter pilori enfeksiyonunun gastroduodenal hastalıklardaki rolünün yanı sıra diyabetes mellitus ile ilişkisi de özellikle son yıllarda dikkat çekmektedir³⁻⁸. Yapılan çalışmalar, diyabetik çocuklarda da asit peptik hastalığın prevalansındaki artışı göstermektedir⁹. Enfeksiyonlar sırasında tip I diyabetik hastaların glisemik kontrolünde kötüleşme ve insülin ihtiyacında artış olduğu bilinmektedir. Glukoz metabolizmasındaki değişikliklerin gastrik mukozada yaptığı kimyasal zedelenme, Hp'nin kolonizasyonunda rol oynayabilir. Diğer taraftan diyabetik hastalardaki baskılanmış immün sistem nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlığın artması, bu popülasyonda Hp enfeksiyonunun artabileceğini düşündürmektedir.

Sunduğumuz çalışma, tip I diyabetes mellitusu olan çocuklardaki Hp enfeksiyonunun sıklığını belirlemek, diyabetin kontrolü ve süresiyle Hp enfeksiyonunun arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla planlandı.

Materyal ve Metot

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Endokrinoloji Polikliniği'nde en az bir yıl süreyle tip I diyabetes mellitus tanısı ile izlenen, yaşları altı ile 18 yıl arasında değişen (ortalama 11.6 ± 3.7 yıl) sekizi erkek, 11'i kız 19 hasta ile herhangi bir gastrointestinal yakınması olmayan ve kontrol grubunu oluşturan, yaşları altı ile 17 yıl arasında değişen (ortalama 10.2 ± 3.2 yıl) 14'ü erkek, ikisi kız olan 26 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı.

Tüm çocukların yaş, cinsiyet, boy ve ağırlık değerleri ile diyabetli çocukların diyabet süreleri ve hemoglobin (HbA1c) değerleri kaydedildi. Tüm hastalara rutin fizik muayene yapıldı; rutin laboratuvar incelemeleri olan tam kan sayımı, kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, idrar incelemesi ve idrar kültürü, dışkıda parazit, hepatit taraması ve karın ultrasonografisi yönünden değerlendirildi. Çocukların hiçbirinde üre nefes test yapılmasından bir ay öncesinde antienflamatuvar ilaç, antibiyotik, H2 reseptör antagonisti veya bizmut tuzları gibi ilaç kullanım öyküsü yoktu. Helikobakter pilori

enfeksiyonunun değerlendirilmesi için tüm çocuklara C13-üre nefes testi uygulandı.

C13-üre nefes test'inde (C13-ÜNT) çalışmaya alınan tüm çocuklarda, en az sekiz saatlik açlıktan sonra, kontrol nefes örneklerinin alınmasından önce 200 ml sitrik asitli içeceğin üçte ikisi içirildi ve beş dakika sonra sıfırncı dakika kontrol tüplerine ilk nefes örnekleri alındı. Daha sonra 100 mg (%99 C13) üre tableti kalan sitrik asitli içecek ile içirildi. C13 üre tabletinin alınımından 30 dakika sonra 30. dakika tüplerine nefes örnekleri toplandı. Nefes örneklerinde atılan C13/C12 oranı "stable gas isotope ratio mass spectrometer" ile ölçüldü. Atılan CO₂'deki C13/C12 oranı "delta C13" olarak tanımlandı. Ölçülen değerler "%0'de delta C13" olarak gösterildi. Ölçülen değerler "Pee Dee Belemite PDB" standart referans değerleri ile karşılaştırıldı ve çocuklar için >5 delta değerleri pozitif üre nefes test olarak yorumlandı.

Gruplardaki ölçülebilir parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. İki grup karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenlere bağımsız örneklerde t testi, normal dağılım göstermeyenlere ise Mann-Whitney U testi; sayılabilir verilere ise normal khi-kare ve Fisher'in "exact" khi-kare testi uygulandı.

Bulgular

Tip I diyabetes mellitus ile izlenen 19 hastanın sekizi (%42) erkek, 11'i (%58) kız olup, yaş ortalaması 11.6 ± 3.7 yıl (6-18 yıl) iken kontrol grubunu oluşturan 26 vakanın 14'ü (%54) erkek, 12'si (%46) kız olup yaş ortalaması 10.16 ± 3.19 yıl (6-17 yıl) idi. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş yönünden fark bulunmadı ($p > 0.05$, Tablo I). Helikobakter pilori enfeksiyonu C13-ÜNT ile değerlendirildiğinde, tip I diyabetes mellitus grubunda %68.4 (13/19), kontrol grubunda ise %38.4 (10/26) pozitiflik bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$, Tablo I). Gruplar yaş gruplarına göre Hp enfeksiyonu yönünden değerlendirildiğinde, diyabetik grupta 6-11 yaşları arasındaki çocukların %46'sında, 12-18 yaşları arasındaki çocukların ise %54'de Hp enfeksiyonu bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte Hp enfeksiyonu 12-18 yaş grubunda daha yüksek bulundu. Kontrol grubunda ise 6-11 yaşları arasındaki çocukların %60'ında, 12-18 yaşları arasındaki

çocukların %40'da Hp enfeksiyonu vardı. Diyabet ve kontrol grubundaki çocuklar yaş gruplarındaki (6-11 yaş ve 12-18 yaş) Hp enfeksiyonu yönünden karşılaştırıldıklarında aradaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Diyabetik hastalar Hp pozitif ve Hp negatif olarak iki alt gruba ayrıldığında, iki grup arasında yaş (11.2 ± 3.9 yıl, 12.5 ± 3.4 yıl; $p>0.05$), cinsiyet (altı erkek, yedi kız; iki erkek, dört kız; $p>0.05$), boy standart sapma değerleri (-1.19 ± 1.54 , -0.3 ± 1.6 ; $p>0.05$) ve ağırlık standart sapma değerleri (-0.8 ± 1.52 , -0.41 ± 1.06 ; $p>0.05$, Tablo II) yönünden fark bulunmadı. Tip I diyabet grubundaki çocukların sadece birisi iyi kontrollü ($HbA1c < \%6.5$) diyabetik iken, diğerleri kötü kontrollü ($HbA1c > \%7.5$) diyabetiklerdi. $HbA1c$ değerleri, Hp pozitif diyabetik çocuklarda ortalama $\%15.6 \pm 3.39$ iken Hp negatif diyabetik çocuklarda ortalama $\%14.3 \pm 4.9$ olarak bulundu ($p>0.05$, Tablo II). H. pilori pozitif ve negatif diyabetik çocuklar diyabetin süresi yönünden karşılaştırıldığında ise aradaki fark anlamlı idi (7.7 ± 2.7 yıl, 5 ± 0.63 yıl; $p<0.05$, Tablo II).

Tartışma

Son yıllarda erişkin ve çocuklardaki diyabetik popülasyonda Hp enfeksiyon prevalansında artış

olduğunu destekleyen çalışmalar vardır^{3,4,6,10,11}. Diyabetes mellitusdaki metabolik düzensizlikler hem hüneral hem de hünerel immüniteyi etkileyerek immün savunma mekanizmalarında yetersizliğe yol açmakta ve diyabetik hastalarda enfeksiyonlara yatkınlığı arttırmaktadır. Bu hastalardaki baskılanmış immün sistem, Hp enfeksiyonuna yatkınlığın artmasına da yol açmaktadır^{5,10,12,13}. Diyabetik otonomik nöropatinin neden olduğu gastrik staz ile birlikte özellikle hiperglisemi gibi metabolik değişiklikler de Hp'nin gastrik mukozadaki kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır^{12,14,15}. Bununla birlikte, diyabetik hastaların sık hastane kontrolleri de Hp ile karşılaşma riskini arttırmaktadır. Tüm bu faktörler, diyabetik hastaların Hp enfeksiyonu gelişimine yatkın olmalarının nedenini açıklamaktadır.

Çocukluk çağının, Hp enfeksiyonunun kazanılmasında yüksek riskli bir dönem olduğu bilinmektedir^{5,12,16}. Çocukluk çağındaki Hp enfeksiyonunun prevalansı düşük sosyoekonomik durum ile yakından ilişkilidir^{16,17}. Çocukluk çağı veya adolesan döneminde kazanılan ve uzun yıllar sürebilen Hp enfeksiyonu, uzun süreli diyabetik hastalarda sık görülen kronik atrofik gastrit nedenlerinden biridir¹⁸.

Tablo I. Diyabet ve kontrol grubundaki hastaların Helikobakter pilori (Hp) enfeksiyonu yönünden dağılımı

Grup	n	Yaş (yıl)*	Cinsiyet (Erkek/Kız)	Hp pozitif n (%)	Hp negatif n (%)
Tip I diyabetes mellitus	19	11.6 ± 3.7	8/11	13 (68.4)	6 (31.6)
Kontrol	26	10.2 ± 3.2	14/12	10 (38.4)	16 (61.6)
		$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$	

* Ortalama \pm standart sapma.

Tablo II. Helikobakter pilori (Hp) enfeksiyon durumuna göre diyabetik hastaların karşılaştırılması

	Hp pozitif (n=13)	Hp negatif (n=6)	p
Yaş (yıl)*	11.23 ± 3.85	12.5 ± 3.44	$p>0.05$
Cinsiyet (erkek/kız)	6/7	2/4	$p>0.05$
Diyabetin süresi (yıl)*	7.69 ± 2.35	5 ± 0.63	$p<0.01$
Hemoglobin A1c (g/dl)*	15.66 ± 3.39	14.33 ± 4.88	$p>0.05$
Ağırlık SDS değeri*	-0.8 ± 1.52	-0.41 ± 1.06	$p>0.05$
Boy SDS değeri*	-1.19 ± 1.54	-0.3 ± 1.6	$p>0.05$

* Ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

SDS standart sapma skoru.

C13-ÜNT pozitif Hp enfeksiyonu diyabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek idi. Bu sonucun diyabetik hastalardaki kötü glisemik kontrol ve bölgemizdeki düşük sosyoekonomik durumla ilişkili olabileceği düşünüldü. Literatürde, tip I diyabetli çocuk hastalarda yapılmış seroprevalans çalışmalarında, diyabetik çocuklardaki Hp enfeksiyon oranlarının kontrol grubundaki çocuklardan yüksek olduğu bildirilmiştir^{5,6,11,19}. Bulgularımız, çocuklardaki tip I diyabet mellitus ile Hp enfeksiyonu arasındaki birlikteliği desteklemektedir. Ancak bunun aksine diyabetik çocuklar ile kontrol grubu arasında Hp enfeksiyon oranları açısından farklılık bulunmayan, hatta sağlıklı çocuklarda Hp enfeksiyonu oranının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da vardır^{12,20}. Literatürde bildirilen farklı sonuçların nedenlerinden biri, enfeksiyonun tanısında kullanılan metodolojik farklılıklardan kaynaklanmış olabilir. Ayrıca Hp enfeksiyonunun kazanılmasında büyük rol oynayan yaş ve sosyoekonomik durum gibi risk faktörlerinin farklılığı da çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Çocukluk çağındaki Hp enfeksiyonu prevalansının yaşla birlikte arttığı bilinmektedir^{5,16,21}. Çalışmamızda diyabetik çocuklardaki Hp enfeksiyon oranı 12-18 yaş grubunda daha yüksek bulundu ($p>0.05$). Artan yaş ile birlikte enfeksiyon oranındaki bu artış, literatürde bildirilen diğer sonuçlarla uyumluydu.

Hemogloblin Alc ile değerlendirilen kötü glisemik kontrol, hücre migrasyonu, fagositoz ve intrasellüler bakteri öldürülmesi gibi aşamaları içeren fagositik fonksiyonları azaltmaktadır¹². Tüm bu olaylar da diyabetik hastalarda enfeksiyonlara yatkınlığı arttırmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda, diyabetik çocuklardaki Hp enfeksiyonunun varlığı ile hemogloblin Alc arasında anlamlı bir ilişki bildirilmemiştir^{6,11,12,19}. Beque ve arkadaşları⁷ ise Hp enfeksiyonu olan diyabetiklerdeki HbA1c değerlerini, enfeksiyonu olmayan diyabetiklerden daha yüksek bulmuşlardır. Başka bir çalışmada ise HbA1c değerleri yüksek olan diyabetik hastalardaki Hp enfeksiyonu için eradikasyon tedavisi vermişler ve tedavi sonrasında HbA1c değerlerinde düşüş belirlemişlerdir⁸. Bu bulgulara göre diyabetik hastalardaki Hp enfeksiyonunun tedavisi ile glisemik kontrolün daha iyi olacağını öne sürmüşlerdir. Candelli ve arkadaşları²² ise Hp

enfeksiyonu olan tip I diyabetik hastalarda Hp eradikasyon tedavisi ile glisemik kontrol yönünden fark olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da Hp enfeksiyonu olan diyabetik çocuklardaki HbA1c değerleri enfeksiyonu olmayanlardan daha yüksek bulunmakla birlikte aradaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Çalışmamızda tip I diyabet grubundaki çocukların biri dışında diğerleri kötü kontrollü diyabetiklerdi. Bu bulgular, kötü glisemik kontrolün diyabetik hastalarda Hp enfeksiyonuna yatkınlığı arttıran bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Diyabetik çocuklarda diyabetin süresi ile Hp enfeksiyonu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, diyabetin süresindeki artışla Hp enfeksiyon oranındaki artış arasında önemli bir birlikteliğin olduğu gösterilmiştir^{5,6}. H. pylori enfeksiyonu olan diyabetik hastalarımızda diyabetin süresi enfeksiyonu olmayan gruba göre anlamlı olarak uzun bulundu ve sonuçlarımız literatürdeki verilere uyumluluk gösterdi.

Sonuç olarak, diyabetik kontrolün yetersiz olduğu tip I diyabetes mellitusu olan çocukların oluşturduğu gruptaki Hp enfeksiyonu, kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek bulundu. Diyabetik populasyonda enfeksiyonlara yatkınlığa neden olan kötü glisemik kontrol ile birlikte diyabetin süresi Hp enfeksiyonu gelişimine zemin hazırlayan en önemli nedenlerdir. Diyabetik sürecin uzadığı ve glisemik kontrolün yetersiz olduğu diyabetik çocuklarda, Hp enfeksiyonunun varlığı her zaman akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Greenberg RE, Bank S. The prevalence of Helicobacter pylori in nonulcer dyspepsia. Arch Intern Med 1990; 150: 2053-2057.
2. Hill R, Pearman J, Worthy P, Caruso V, Goodwin S, Blincow E. Campylobacter pyloridis and gastritis in children. Lancet 1986; 1: 387-390.
3. Oldenburg B, Diepersloot RJ, Hoekstra JB. High seroprevalence pylori in diabetes mellitus patients. Dig Dis Sci 1996; 41: 458-461.
4. Perdichizzi G, Bottari M, Pallio S, et al. Gastric infection by Helicobacter pylori and antral gastritis in hyperglycemic obese and diabetic subjects. Microbiol 1996; 19: 149-154.
5. Salardi S, Cacciari E, Menegatti M, et al. Helicobacter pylori and type I diabetes mellitus in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 28: 307-309.
6. Arslan D, Kendirci M, Kurtoglu S, Kula M. Helicobacter pylori infection in children with insulin dependent diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13: 553-556.

7. Begue RE, Mirza A, Compton T, Gomez R, Vargas A. Helicobacter pylori infection and insulin requirement among children with type I diyabetes mellitus. *Pediatrics* 1999; 103: e83.
8. Begue RE, Gomez R, Compton T, Vargas A. Effect of Helicobacter pylori eradication in the glycemia of children with type I diyabetes: a preliminary study. *South Med J* 2002; 95: 842-845.
9. Booth IW, Magnay AR. Peptic disease and childhood diyabetes. *Lancet* 1993; 341: 868.
10. de Luis DA, de la Calle H, Roy G, et al. Helicobacter pylori infection and insulin-dependent diyabetes mellitus. *Diyabetes Res Clin Pract* 1998; 39: 143-146.
11. Çoker M, Can Ş, Darcan Ş, Orbak Z, Aydoğdu S, Yağcı RV. Helicobacter pylori seropositivity in children with diyabetes mellitus type I. *J Trop Pediatr* 2001; 47: 123-124.
12. Dore MP, Bilotta M, Malaty HM, et al. Diyabetes mellitus and Helicobacter pylori infection. *Nutrition* 2000; 16: 407-410.
13. Candelli M, Rigante D, Marietti G, et al. Helicobacter pylori, gastrointestinal symptoms, and metabolic control in young type I diyabetes mellitus patients. *Pediatrics* 2003; 111: 800-803.
14. Rintala R, Kokkonen ML, Lindahl H, Sariola H. Does disordered upper gastrointestinal motility predispose to Helicobacter pylori colonization of the stomach in children? *J Pediatr Surg* 1994; 29: 734-737.
15. Jebbink RJ, Samson M, Bruijs PP, et al. Hyperglycemia induces abnormalities of gastric myoelectrical activity in patients with type I diyabetes mellitus. *Gastroenterology* 1994; 107: 1390-1397.
16. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, Adam E. Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-1501.
17. Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of Helicobacter pylori infection. *Gut* 1994; 35: 742-745.
18. Blaser MJ. Helicobacter pylori: its role in disease. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 386-393.
19. Pocco M, Buratti E, Tommasini A, Torre G, Not T. High risk of Helicobacter pylori infection associated with cow's milk antibodies in young diyabetics. *Acta Paediatr* 1997; 86: 700-703.
20. Colombo C, Tomasi PA, Meloni GF, Marinaro AM, Ogana A, Melon T. Seroprevalence of Helicobacter pylori in children with type I diyabetes mellitus in Sardinia. *Diyabetes Nutr Metab* 2002; 15: 91-95.
21. Fiedorek SC, Malaty HM, Evans DL, et al. Factors influencing the epidemiology of Helicobacter pylori infection in children. *Pediatrics* 1991; 88: 578-582.
22. Candelli M, Rigante D, Marietti G, et al. Helicobacter pylori eradication rate and glycemic control in young patients with type I diyabetes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 422-425.