

GÜNÜMÜZDE HELİKOBAKTER PİLORİ ENFEKSİYONU TEŞHİSİNDE KULLANILAN TESTLERİN ÜSTÜNLÜKLERİ VE ZAAFLARI

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF CURRENT DIAGNOSTIC TESTS FOR DIAGNOSING HELICOBACTER PYLORI INFECTION

Yaşar NAZLIGÜL, Esen AĞBABA

DERLEME

ÖZET

Helikobakter pilori (H. pilori) oral yolla alınır ve mide mukozasına kolonize olur. Bakterinin eradike edilmesiyle peptik ülser nüksünün önlediği, erken dönem düşük dereceli mide MALT lenfomanın tedavi edilebildiği, mide adenokanser gelişme riskinin azaltıldığı gösterilmiştir. H. pilori varlığını ortaya çıkarmada kullanılan testler, invaziv ve invaziv olmayan testler olarak gruplandırılır. Kültür, moleküler biyolojik yöntemler, sitoloji, hızlı üreaz ve histoloji invaziv testlerdir, endoskopi gerektirir. Seroloji, üre-nefes testleri, gaitada H. pilori antijen testi invaziv olmayan testler grubundandır; endoskopi ve biyopsiye ihtiyaç yoktur. Her merkez ve her hasta için tek favori test yoktur. Mevcut imkân ve tecrübeye bağlı olarak test seçimi değişse de endoskopi yapılan hastalarda histoloji ve hızlı üreaz, endoskopi yapılmayan hastalarda üre-nefes veya H. pilori gaita antijen testleri sıklıkla tercih edilir. Beraberinde doku teşhis yapılması histolojinin, gastroenteroloji patolojisinin, gastroenteroloji patolojisinin kurtarılması hızlı üreaz testinin avantajlı taraflarıdır. Kültür ve moleküler biyolojik teknikler pahalı yöntemlerdir. Serolojik yöntemle H. pilori pozitifliği, H. pilori ile karşılaşıldığının göstergesidir; her hastada halen aktif enfeksiyon mevcut anlamına gelmez. Seroloji toplum taramalarında tercih edilmelidir. Sonuç: H. pilori enfeksiyonunun teşhis ve tedavisi, önemli gastroduodenal hastalıklardan korunma ve/veya tedavisi için bir tıbbi zorunluluktur. Endoskopi yapılan hastalarda histoloji ve hızlı üreaz yöntemleri, endoskopi zorunluluğu olmayan hastalarda hızlı üreaz ve H. pilori gaita antijen testleri, epidemiyolojik araştırmalarda seroloji tercih edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Helikobakter pilori, gastrointestinal hastalıklar, teşhis yöntemleri.

GİRİŞ

H. pilori'nin bilinen tek rezervuarı insandır. Fekal-oral, orooral geçtiği kabul edilmektedir. Bakteri, mideye ulaştığında mukoza epitel hücrelerinin yüzeyine yerleşir. Bu yerleşme, uygun tedaviyle bakteri yok edilmedi-

REVIEW

ABSTRACT

Helicobacter pylori (H. pylori) enters by oral route, and colonize gastric mucosa. The treatment of H. pylori infection can prevent peptic ulcer recurrence, cure early stage low grade MALT lymphoma, and reduce the risk of the gastric cancer development. A variety of invasive and non-invasive tests exist for detecting H. pylori infection. Invasive tests require upper gastrointestinal endoscopy, and include bacterial culture, the techniques of molecular biology, cytology, rapid urease tests (RUT) and histology. Non-invasive tests don't require endoscopy, and include serology, urea-breath test, detection of H. pylori antigen in stool specimen. The choice of the test to be used is not straightforward and may vary according to the clinical condition and local expertise. However, histology and RUT are frequently preferred in patients undergoing endoscopy, and urea-breathe test and H. pylori stool antigen test are recommended when endoscopy is not required. Histology also gives insight on the status of the gastric mucosa. RUT can be done by the gastroenterologist himself. Culture and molecular procedures are expensive. H. pylori positivity-based serology is a marker of exposure to this bacterium but do not indicate if active infection is ongoing. Serological tests might be very helpful in screening populations. In conclusion: The diagnosis and treatment of H. pylori infection is medical mandatory in order to prevent and/or treat some important gastroduodenal diseases; histology and RUT for the patients undergoing endoscopy, urea-breath tests and stool antigen tests when endoscopy is not required are widely used. Serology is recommended for epidemiological purposes.

Key words: Helicobacter pylori, gastrointestinal diseases, diagnostic tests.

ği sürece hayat boyu devam eder. Spontan temizlenme, ancak total gastrik atrofiye bağlı anasidite gelişmesiyle mümkün olur (1,2).

H. pilori enfeksiyonu, genellikle çocukluk döneminde kazanılır. Hijyen şartlarının kötü olması, kala-

Geliş Tarihi/Received: 15/01/2010 Kabul Tarihi/Accepted: 10/02/2010

İletişim:

Dr. Yaşar NAZLIGÜL

Pınarbaşı Mh. Ayrik Sk. 33/24 06290 Keçiören ANKARA

Tel: 356 90 00 (Hastane Santral) **Gsm:** 0505 495 31 55 **e-mail:** ynazligul49@gmail.com

balık aile ortamı, ebeveynin bu bakteriyle enfekte durumunda oluşu bulaşı kolaylaştırır (3-5).

H. pilori ile enfekte olan bireylerin %10-20'sinde peptik ülser, yaklaşık %1'inde gastrik adenokanser veya MALT lenfoma gelişme riski vardır (6,7). Duodenal ülser vakalarında bakterinin eradikasyonu, 1 yıldaki ülser nüks oranını % 70'ten %5'e düşürür (7). Gastrik ülserin etyopatogenezinde nonsteroid anti- inflamatuvar ilaçların önemli bir payı olduğundan mide ülserinde H. pilori eradikasyonunun başarısı duodenal ülserdeki kadar yüksek değildir. Kronik gastrit - intestinal metaplazi - atrofi - displazi - neoplazi yönünde ilerleyen histopatolojik değişiklikler zincirinin H. pilori eradikasyonu ile kırılarak gastrik kanser gelişiminin engellenebileceği kabul edilmektedir (8-10).

H. pilori enfeksiyonu bazı mide-duodenum dışı hastalıklarla da ilişkilendirilmektedir. Kılavuzlar, sebebi tespit edilemeyen demir eksikliği anemisi ve idyopatik trombositopenik purpurada H. pilori eradikasyonu önermektedir (11,12).

H. pilori enfeksiyonu teşhisinde kullandığımız yöntem veya testler endoskopi gerektirip gerektirmemesine göre invaziv ve invaziv olmayan diye iki gruba ayrılır.

İNVAZİV TESTLER

Kültür

Mide biyopsi örneklerinden bakterinin izolasyonu amaçlanır. Taşıma ve ekim amaçlı iki ayrı besiyeri kullanılır. Üremesi için mikroaerofilik bir ortam gerektirir. Kan ve serum içeren besiyerlerinde 4-7 günde 0,5 mm çapında düzgün kenarlı, pigmentsiz koloniler yapar. Brain-heart infüzyon agar, brusella agar, çukolata agar, Colombiya agar, Skirrow agar gibi zenginleştirilmiş besiyerleri kullanılır. Spesifitesi %100 olmakla birlikte yalancı negatiflikleri çoktur. Pahalı olması, duyarlılığının düşük olması, günlerle ifade edilen süre gerektirmesi gibi nedenlerle rutine girememiştir. Sıklıkla antibiyotik direnç araştırmaları için kullanılır (13-15). Mükerrer eradikasyon başarısızlığı yaşanan vakalarda, antibiyotik duyarlılığına bakılarak tedavi düzenlenmesi tavsiye edilmektedir (15).

Moleküler Biyoloji Teknikleri

Moleküler biyolojik tekniklerden en sık kullanılanı, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) olmuştur. Mide biyopsisinden başka mide suyu, diş plakları ve gaitada da H. pilori aranabilmektedir (16,17). Testin etkinliği ör-

neğin hazırlanması, bakteri yoğunluğu, primer ve hedef DNA'nın seçimine bağlıdır. Mide biyopsi örneklerinde sensitivite ve spesifitesi %100 olarak bulunmuştur (16). Başka materyelerde daha düşük oranlar söz konusudur.

H. pilori suşları arasında virulans farklılıkları vardır. Cytotoxin-associated gene A (cagA gen) taşıyan suşun daha ülserojenik ve daha kanserojenik olduğu bilinmektedir. 21,22 H. pilori tedavisinde klaritromisin direnci nedeniyle başarı giderek düşmektedir. Virulan suşların belirlenmesinde ve klaritromisin dirençli mutant bakterilerin ortay çıkarılmasında da PCR'dan faydalanılmaktadır.

PCR uygulanması sırasında DNA izolasyon basamağında gerçekleştirilecek kontaminasyon, cansız mikro-organizmaların veya bunlardan arta kalan kromozomal DNA'nın bulunması yalancı pozitif sonuçlar doğurabilir. Maliyetinin yüksek, özel tecrübe ve laboratuvar donanımı gerektirir. Bu nedenlerle rutin kullanıma girememiştir. Araştırma amaçlı çalışmalarda kullanılmaktadır.

Sitoloji

Fırça, imprit, "touch" sitoloji gibi çeşitleri vardır. Fırça sitolojisi adından anlaşılacağı üzere mide mukozasının fırçalanması, fırçanın bir lama sürtülerek yayma oluşturulması esasına dayanır. İmprit sitolojinde mide biyopsisi lama sürtülür, lama sürtülen biyopsi örneği ayrıca histopatolojik incelemede kullanılabilir. "Touch" sitolojisinde, biyopsi örneği iki lam arasında ezilerek yayma hazırlanır. Hazırlanan yaymalar, havada kurutulduktan sonra değişik boyalarla boyanarak ışık mikroskopunda incelenir. Endoskopiye ek olarak fazla bir masraf gerektirmemelerine, özellikle "touch" sitolojinin duyarlılığı ve özgüllüğünün kabul edilebilir düzeylerde olmasına rağmen H. pilori aranmasında diğer yöntemlere ek olarak kullanılırlar (18). Rutin kullanımda pek tercih edilmemektedirler.

Hızlı Üreaz Testi

Üre ve pH yükselmesine duyarlı renk endikatörü ihtiva eden jel veya solüsyondan ibarettir. Ticari olarak piyasada bulunan değişik isimlerdeki hızlı üreazların yanı sıra sağlık kurumaları kendileri de hazırlamaktadır. Biyopsi örneğinde H. pilori varsa, bakterinin üreaz enzimi üreyi parçalayarak ortamı alkalileştirmekte, renk endikatörü olarak konan madde alkali ortamda renk değişikliği oluşturmaktadır. Sensitivitesi ve spesifitesi, değişik çalışmalarda farklı olsa da genellikle %90 civarında, histolojiye yakın sonuçlar vermekte-

dir (18-20). Histopatolojik incelemenin zorunlu olmadığı bir lezyon yoksa hızlı üreaz yöntemi, endoskopisti patoloğ bağımlılığından kurtarmaktadır. Testin pozitifleşme süresi, alınan biyopsi örneğinin büyüklüğü ve sayısı arttıkça kısalsa da bekleme süresi 1-24 saat arasında üründen ürüne değişir. Kullanım kolaylığı, yüksek teşhis değeri ve pahalı olmamasıyla üst gastrointestinal endoskopi yapılan hastalarda en yaygın kullanılan yöntemlerden biri olmuştur.

Histoloji

En yaygın kullanılan yöntemdir. H. pilori enfeksiyonu teşhisi yanında doku teşhisi de vermesi, diğer yöntemlere en önemli üstünlüğüdür. Endoskopik inceleme esnasında alınan biyopsi materyali, formol içinde patoloji laboratuvarına ulaştırılır; biyopsi materyalinden elde edilen doku kesitleri değişik boyalarla boyanarak ışık mikroskopunda incelenir. Yay-spiral biçimli bakterilerin görülmesiyle H. pilori enfeksiyonu teşhis edilir. Biyopsi sayısı ikiden az olmamalıdır (21).

NON-İNVAZİV TESTLER

Seroloji

H. pilori enfeksiyonuna cevap olarak oluşan antikorlar ELISA, hemaglutinasyon, kompleman fiksasyon, indirekt immunofloresan, lateks aglutinasyon veya western blotting testleriyle araştırılır. Bu testler ucuz ve kolay olup saklanmış serum örnekleriyle çalışılabilir. Antikor titresi başarılı bir tedaviden sonra çok yavaş düşer, testin pozitif olması halen aktif enfeksiyon bulunduğu anlamına gelmez. H. pilori eradikasyon tedavisinin başarısını araştırmada ve reenfeksiyon oranlarının ölçümünde asla kullanılmamalı, epidemiyolojik çalışmalarda toplum taramaları için tercih edilmelidir.

Üre-nefes testleri

Üre-nefes testleri güvenli ve tekrarlanabilir testlerdir. 13C ya da 14C üre solüsyonunu hasta ağız yoluyla alır. Hp üreazı, alınan üreyi parçlar. Solunumla dışarı atılan ve toplanarak tayini yapılabilen işaretli CO₂'e dönüşür. Eksprium havasından işaretli CO₂ ölçümü yapılarak H. pilori araştırılır. Her iki üre-nefes testinin de spesifiteleri, çoğu çalışmada %95-100 arasında bildirilmiştir (22). Maastricht III konsensus raporunda, tedavi sonrası H. pilori araştırması için özellikle tavsiye edilmektedir (11).

Gaita-antijen testleri

Alarm işaretleri bulunmayan dispeptik hastalarda H. pilori araştırmasında tercih edilebilecek testlerdendir. Eradikasyon tedavisi sonrasında kullanılabilir. Ancak, üre-nefes testlerinin arkasından ikinci sırada gelirler (11,23). Ticari olarak hazırlanmış poliklonal ve monoklonal antikor testleri bulunmaktadır. Monoklonal antikor testinin diagnostik gücü eskisinden (poliklonal) daha iyi bulunmuştur (24).

SONUÇ

H. pilori ağız yoluyla alınır ve gastrik mukozaya yerleşir. Antibiyotikli tedavilerle ortadan kaldırılmaz ya da mide mukozası atrofiye olup anasidite oluşmazsa ömür boyu midede kalır. Peptik ülser, gastrik MALT lenfoma, mide kanseri gibi önemli gastroduodenal patolojilerin etyopatogenezinde rol alır. Bu bakterinin mide mukozasından uzaklaştırılması (eradikasyonu), önemli morbidite ve mortalitesi olan bu hastalıkların ortaya çıkmasını engelleyebilir. H. pilori eradikasyonu ile peptik ülser nüksleri azalmakta, erken dönem gastrik MALT lenfoma tedavi edilebilmektedir. Tedavinin bir önceki basamağı teşhistir. H. pilori enfeksiyonunun teşhisi, anamnez ve fizik muayeneyle yapılamamaktadır. Bu amaçla bazı testler geliştirilmiştir. Gastrik mukoza örneği gerektiren testler, invaziv testler olarak kabul edilirler ve endoskopi yapılan hastalarda tercih edilirler. Mide mukoza örneğinin patoloğlar tarafından ışık mikroskopisinde değerlendirilmesi en sık başvurulan yöntemdir, histoloji olarak adlandırılır. Doku teşhisinin de verilmesi histolojinin en önemli üstünlüğüdür. Hızlı üreaz testleri, önemli bir gastrik patoloji yoksa endoskopisti patoloğ bağımlılığından kurtarır ve histolojiye kıyasla hem ucuz, hem de çabuk sonuç verir. Diğer invaziv yöntem veya testler rutinde kullanılmamaktadırlar. Endoskopi endikasyonu bulunmayan hastalarda invaziv olmayan testlerle (seroloji, üre-nefes testi, H. pilori gaita antijen testi) H. pilori araştırılabilir. Serolojinin yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik oranları diğer iki yöntemden fazladır; pozitifliği, kişinin H. pilori ile karşılaştığı anlamında yorumlamalıdır. Saklanmış materyalde –serumda- çalışılabilmesi, serolojiyi toplum taramalarında ideal yöntem yapmıştır. Üre-nefes testleri veya gaitada H. pilori aranması esasına dayanan testlerle elde edilen pozitif sonuç, aktif enfeksiyon anlamındadır. Bu özellikleri ve endoskopi gerektirmemeleri bu son iki testi eradikasyon kontrolünde de tercih edilmelerini sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Chao D, Remi G. Helicobacter pylori: an update and a practical approach. *J La State Med Soc* 2001;153:540-6.
2. Özden A. Helicobacter pylori 2006 "WGO-OMGE practice guideline" ve "Maastricht III Florence Consensus Report 2005". *Güncel Gastroenteroloji* 2006;10:287-291.
3. Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000;22:283-97.
4. Magalhães Queiroz DM, Luzzza F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2006;11(Suppl 1):1-5.
5. Cherian S, Forbes D, Sanfilippo F, Cook A, Burgner D. The epidemiology of Helicobacter pylori infection in African refugee children resettled in Australia. *Med J Aust* 2008;189:438-41.
6. Ramakrishnan K, Salinas R. Peptic ulcer disease. *Am Fam Physician* 2007;76:1005-12.
7. Duggan A. Helicobacter pylori: when is treatment now indicated? *Internal Medicine Journal* 2002;32:465-9.
8. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-9.
9. Take S, Mizuno M, Ishiki K, Nagahara Y, Yoshida T, Yokota K, et al. Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after Helicobacter pylori eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol* 2007;42(Suppl 17):21-7.
10. Kandulski A, Selgrad M, Maltferheiner P. Helicobacter pylori infection: a clinical overview. *Dig Liv Dis* 2008;40:619-26.
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-81.
12. Caselli M, Zullo A, Maconi G, Parente F, Alvisi V, Casetti T, et al, the Working Group of the Cervia II Meeting¹ "Cervia II Working Group Report 2006": Guidelines on diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in Italy. *Dig Liv Dis* 2007;39:782-9.
13. de KORWIN JM. Advantages and limitations of diagnostic methods of Helicobacter pylori infection. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:380-90.
14. Göral V, Zeyrek FY, Gül K. Helikobakter pilori infeksiyonunda antibiyotik direnci. *T Klin Gastroenterohepatol* 2000;11:87-92.
15. Delchier JC. Helicobacter pylori infection: what to do after first intent treatment failure? *Rev Prat* 2008;58:1442-4.
16. Li C, Ferguson DA Jr, Chi DS, Zhao R, Patel NR, Krishnaswamy G, et al. A newly developed PCR assay of H. pylori in gastric biopsy, saliva, and feces. Evidence of high prevalence of H. pylori in saliva supports oral transmission. *Dig Dis Sci* 1996;41:2142-9.
17. Uyanık MH, Aktaş O, Özbek A, Yılmaz Ö, Ayyıldız A. Helicobacter pylori tanısında çeşitli yöntemlerin karşılaştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 2008;22:197-202
18. Nazlıgül Y, Özardalı Hİ, Bitiren M, Uslusoy H, Yılmaz N, Ulukanlıgil M. Endoskopi hastalarında Helicobacter pylori enfeksiyonu teşhis metodlarının maliyet-yarar analizi. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 1998;9:117-20.
19. Said RM, Cheah PL, Chin SC, Goh KL. Evaluation of a new biopsy urease test: Pronto Dry, for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:195-9.
20. Calvet X, Sánchez-Delgado J, Montserrat A, Lario S, Ramírez-Lázaro MJ, Quesada M, et al. Accuracy of diagnostic tests for Helicobacter pylori: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 2009;48:1385-91.
21. Cohen H, Laine L. Endoscopic methods for the diagnosis of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11(Suppl. 1):3-9.
22. Peeters M. Urea breath test: a diagnostic tool in the management of Helicobacter pylori-related gastrointestinal diseases. *Acta Gastroenterol Belg* 1998;61:332-5.
23. Bilarđi C, Biagini R, Dulbecco P, Iiritano E, Gambaro C, Mele MR, et al. Stool antigen assay (HpSA) is less reliable than urea breath test for post-treatment diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1733-8.
24. Deguchi R, Matsushima M, Suzuki T, Mine T, Fukuda R, Nishina M, et al. Comparison of a monoclonal with a polyclonal antibody-based enzyme immunoassay stool test in diagnosing Helicobacter pylori infection after eradication therapy. *J Gastroenterol* 2009;44:713-6.