TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ALTMIŞBEŞ YAŞ ve ÜZERİNDEKİ HASTALARDA HELİKOBAKTER PİLORİ TANISINDA ÜRE NEFES TESTİ ve HIZLI ÜREAZ TESTİNİN BİYOPSİ ile KARŞILAŞTIRILMASI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilge UĞUR ARSLAN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Teslime ATLI

ANKARA
2008

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren, desteğini ve güvenini esirgemeyen sayın Doç. Dr. Teslime Atlı'ya ve her zaman yanımda olan sevgili eşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bilge UĞUR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR v
TABLOLAR DİZİNİ vi
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
1- GİRİŞ ve AMAÇ 1
2- GENEL BİLGİLER 3
2.1. Helikobakter Pilorinin Özellikleri 3
2.2. Helikobakter Pilorinin Epidemiyolojisi 6
2.3. Helikobakter Pilori Enfeksiyonu Etyopatogenezi 8
2.4. Helikobakter Pilori Virülans Faktörleri 11
2.5. Helikobakter Pilori ve İlişkili Hastalıklar 14
Helikobakter Pilori ve Gastrit 14
Helikobakter Pilori ve Fonksiyonel Dispepsi 15
Helikobakter Pilori ve Peptik Ülser Hastalığı 15
Helikobakter Pilori ve Mide Kanseri 18
Helikobakter Pilori ve Gastrik Lenfoma 21
2.6. Helikobakter Pilori Tanı Yöntemleri 22
İnvaziv Tanı Yöntemleri 24
A. Sitoloji 24
B. Histopatoloji 25
C. Kültür 26
D. Moleküler Biyoloji Teknikleri 27
E. Hızlı Üreaz Testi 28
İnvaziv Olmayan Tanı Yöntemleri 30
A. Üre Nefes Testi 30
C^{13} İle İşaretli Üre Nefes Testi 31
C^{14} ile İşaretli Üre Nefes Testi 33
B. Serolojik Yöntemler 34
C. Dışkıda Hp Antijenlerinin Tespiti 36

2.7. Tedavi 37
Peptik Ülserli Hastada Tedavi 38
Fonksiyonel Dispepsili Hastalarda Tedavi 39
Gastro-Özofagial Reflü Hastalığında Tedavi 39
Mide Kanserini Önleme 39
2.8. Yaşlılarda Helikobakter Pilori Enfeksiyonu 40
3- HASTALAR ve YÖNTEM 42
4- BULGULAR 44
5- TARTIŞMA 48
6- SONUÇ 53
7- ÖZET 54
8- SUMMARY 55
9- KAYNAKLAR 56

KISALTMALAR DİZİNİ

AlpAB : Yapışan lipoprotein AB
BabA : Kan-grubu antijeni-bağlayan adezin
Cag-A : Sitotoksinle ilişkili gen A
C.pylori : Kampilobakter pilori
DEA : Demir eksikliği anemisi
dupA : Duodenum ülserine sebep olan gen A
DÜ : Duodenum ülserli
EHSH : Avrupa Helikobakter Çalışma Grubu
ELISA : Enzime bağlı immünosorbent tetkiki
FISH : Floresans in situ hibridizasyon
GÖRH : Gastroözofagial reflü hastalığı
HE : Hemotoksilen Eozin
Hp : Helikobakter pilori
HpSA : Dışkıda Hp antijeni
IL : İnterlökin
İTP : İdiopatik trompositopenik purpura
MALT : Mukoza ilişkili lenfoid doku
MÜ : Mide ülseri
NSAİİ : Non-streoidal antiinflamatuar ilaç
OipA : Dış inflamatuar protein A
PAF : Platelet aktive edici faktör
PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu
PPI : Proton pompa inhibitörü
PÜ : Peptik ülser
rRNA : Ribozomal RNA
Sab A : Sialik asit-bağlayan adezin A
TNF : Tümör nekrozis faktör
ÜNT : Üre nefes testi
VacA : Vakuolleştiren sitotoksin

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1 Helikobakter Pilori Prevelansı 6

Tablo 2.2 Helikobakter Pilori Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri 7

Tablo 2.3 Helikobakter Pilori Enfeksiyonunun Tanısında Kullanılan Testler 23

Tablo 2.4 Sitolojik Yöntemlerin Histopatolojik Yönteme Göre Avantajları 24

Tablo 2.5 Kültürdeki Başarısızlık Nedenleri 27

Tablo 2.6 Helikobakter Pilori Eradikasyon Endikasyonları 38

Tablo 2.7 Helikobakter Pilori Tedavisinde Göz Önünde Tutulması Gereken Faktörler 40

Tablo 4.1 Helikobakter Pilori (-) ve Helikobakter Pilori (+) Olgulara Göre Cinsiyet, Sigara, Üre Nefes Testi, CLO ve Intestinal Metaplazi Dağılımı 45

Tablo 4.2 Olguların Kliniklerine Göre Dağılımı 46

Tablo 4.3 Helikobakter Pilori (-) ve Helikobakter Pilori (+) Olgulara Göre Endoskopik Bulguların Dağılımı 47

Tablo 4.4 Helikobakter Pilori (-) ve Helikobakter Pilori (+) Olgulara Göre Biyopsi Sonuçlarının Dağılımı 47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1 Helikobakter Pilori Elektron Mikroskopik Görünümü 3

Şekil 2.2 Helikobakter Pilorinin Değişik Formları 4

Şekil 2.3 Helikobakter Pilori Kolonilerinin Kültürde Görünümü 4

Şekil 2.4 Helikobakter Pilori Etyopatogenezi 9

Şekil 2.5 Cag-A'nın Etki Şekli 11

Şekil 2.6 Helikobakter Pilori Virulans Faktörleri 13

Şekil 2.7 Helikobakter Pilori ile İlişkili Hastalıklar 14

Şekil 2.8 Helikobakter Pilori ve Peptik Ülser İlişkisi 17

Şekil 2.9 Helikobakter Pilori Mide Kanseri İlişkisi 20

Şekil 2.10 Helikobakter Pilorinin Giemza, HE, Genta, Warthin-Starry Boyanması 26

Şekil 2.11 Üreden Amonyak Oluşumu 28

Şekil 2.12 CLO Test Preparatı 29

Şekil 2.13 Üre Nefes Testi 30

1- GİRİŞ ve AMAÇ

Uzun zamandan beri mide mukozasında varlığı bilinen spiral şekilli mikroorganizmaların önemi, 1983 yılında J. Robin Warren ve Barry J. Marshall'ın Avustralya'nın Royal Perth Hospital'de başlayan işbirliği ile Helikobakter pilori'nin (Hp) üretilmesi ve mide hastalıkları ile ilişkisinin ortaya konması ile gündeme gelmiştir[1]. Bu buluş 23 yıl sonra Marshall ve Warren'a Nobel ödülünü getirmiştir.

Helikobakter pilorinin bulaşma şekli tartışılmaktadır. Ancak güncel kanıtlar bulaşın, genel olarak doğrudan kişiden kişiye temas, oral-oral ve/veya fekal-oral yol ile olduğunu düşündürmektedir. Dünya nüfusunun %50'den fazlası Hp ile enfektedir. Bu bakteri ile çocukluk çağında karşılaşılır ve tedavi edilmezse mikroorganizma yaşam boyu mukus tabakasında yaşamını sürdürür.

Sosyoekonomik olarak geri kalmış, fakir, sanitasyon sorunları çözülmemiş, sağlıklı beslenme olanaklarından yoksun toplumlarda Hp ile enfekte olma oranı çok yüksektir. Bu bakteri ile enfekte olanların %100'ünde gastrit gelişir. Helikobakter pilori ile enfekte olanların peptik ülser olma riski %15, mide kanseri olma riski %0.1-1, mide lenfoması olma riski %0.01-0.1'dir. Her yıl yaklaşık olarak bir milyon insan Hp ile ilişkili hastalıklardan hayatını kaybetmektedir[2].

Helikobakter pilori enfeksiyonu insandan insana geçişi olduğu da göz önüne alındığında hem toplum sağlığı açısından, hem de ekonomik açıdan önemlidir. Bu nedenle Hp'nin tanı ve tedavisi günümüzde de önemini korumaktadır. Hp enfeksiyonunun tanısı için çeşitli yöntemler vardır. Patojenin mide mukozasında doğrudan tespiti için olan mikrobiyolojik, histopatolojik yöntemler ve moleküler biyoloji teknikleri için gereken mukoza parçaları endoskopi aracılığıyla elde edildiğinden bu yöntemler invaziv olarak kabul edilirler. Serum, idrar ve tükürük örneklerinde anti-Hp antikorlarının tespiti, dışkı örneklerinde Hp antijenlerinin tespiti ve üre nefes testi invaziv olmayan yöntemlerdir.

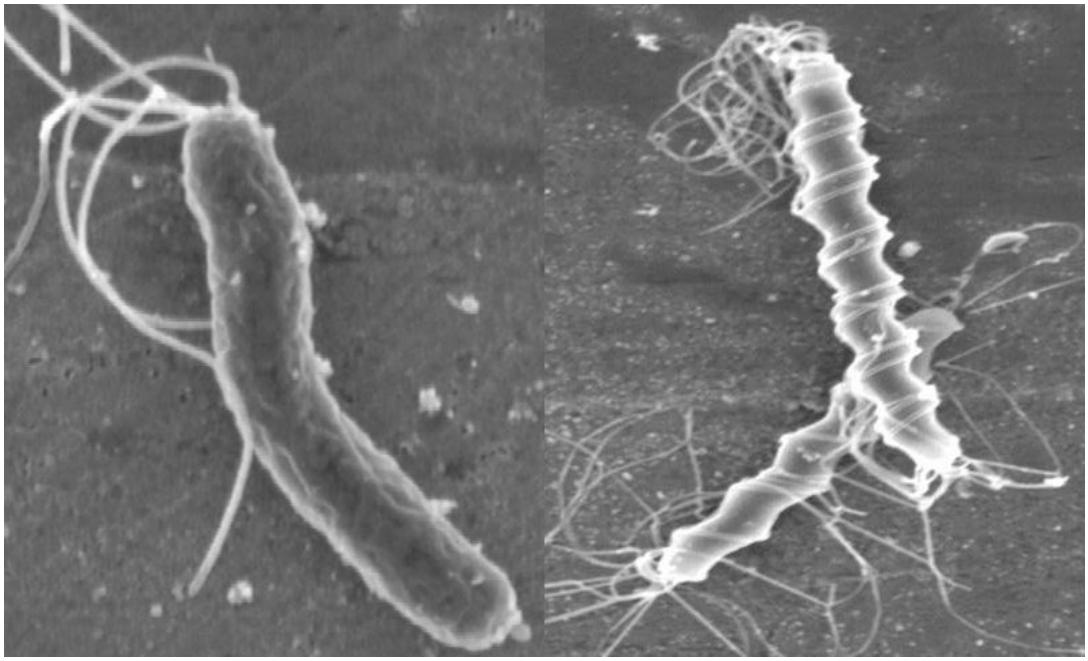
Tanı testlerinin gelişmesi Hp enfeksiyonunun klinik yönetimini etkilemeye devam etmektedir. Tarama amacıyla üre nefes testlerinin geliştirilmesinden beri üreaz testi ve/veya kültür için mide mukozası biyopsileri gereksinimi azalmıştır. Üre nefes testleri, peptik ülser hastalığının semptomlarına sahip hastalarda Hp tanısında ve eradikasyonun takibinde önemlidir. Enfeksiyonda daha doğru bir tanı için en az iki testin kullanılması önerilmektedir. Tetkik edilecek popülasyonda invaziv olmayan yöntemlerin kullanılması gereklidir[3].

Bu çalışma ile; Hp tanısında uygulanan invaziv yöntemleri zor tolere edebilecek yaşlı hastalarda invaziv yöntemler olan histopatoloji, CLO (camphylobacter like organism) hızlı üreaz testi ile invaziv olmayan bir yöntem olan üre nefes testinin duyarlılık ve özgüllüklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2- GENEL BİLGİLER

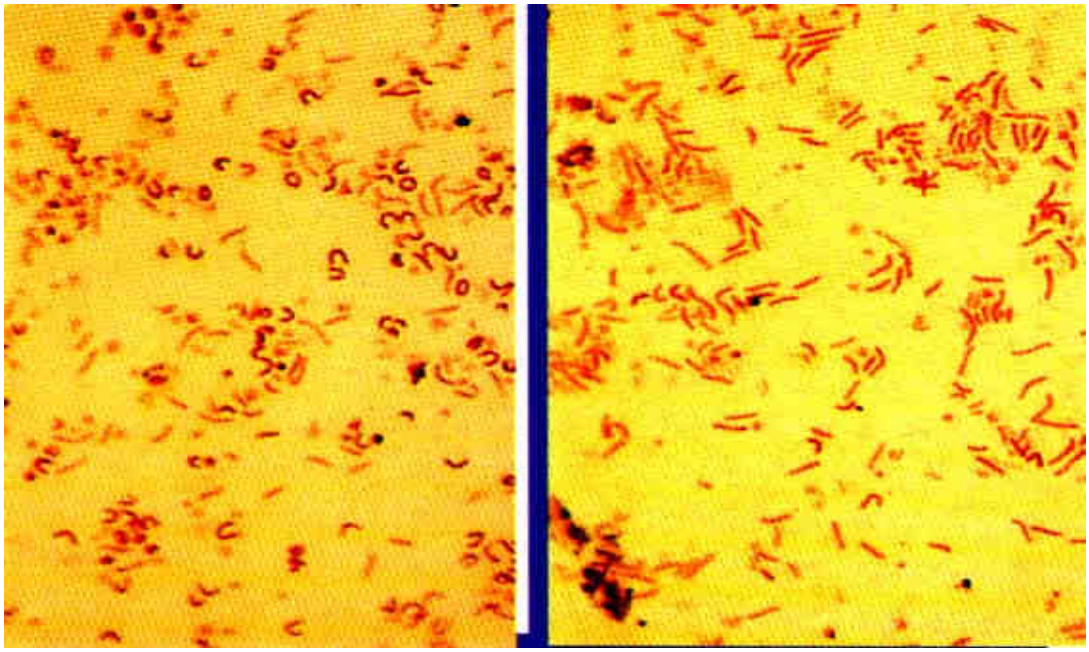
2.1. Helikobakter Pilorinin Özellikleri

Helikobakter pilori Gram-negatif, bir veya üç dönüşü olan S-şekilli veya kıvrımlı bir çubuktur (0.5–0.9 μm genişliğinde, 2–4 μm uzunluğunda). İn vitro şartlarda kanlı agar kültürlerinde spor oluşturmaz. Tipik olarak altıya kadar kutupsal kamçı flamanlarına sahiptirler **(Şekil 2.1)**. Hareketlidirler ancak bazı kültürler asılı damla preparatlarında hareketsiz görünebilirler. Kültürde ve zaman zaman in vivo olarak yuvarlak, V-şekilli, U- şekilli ve düz formlar görülebilir **(Şekil 2.2)**.



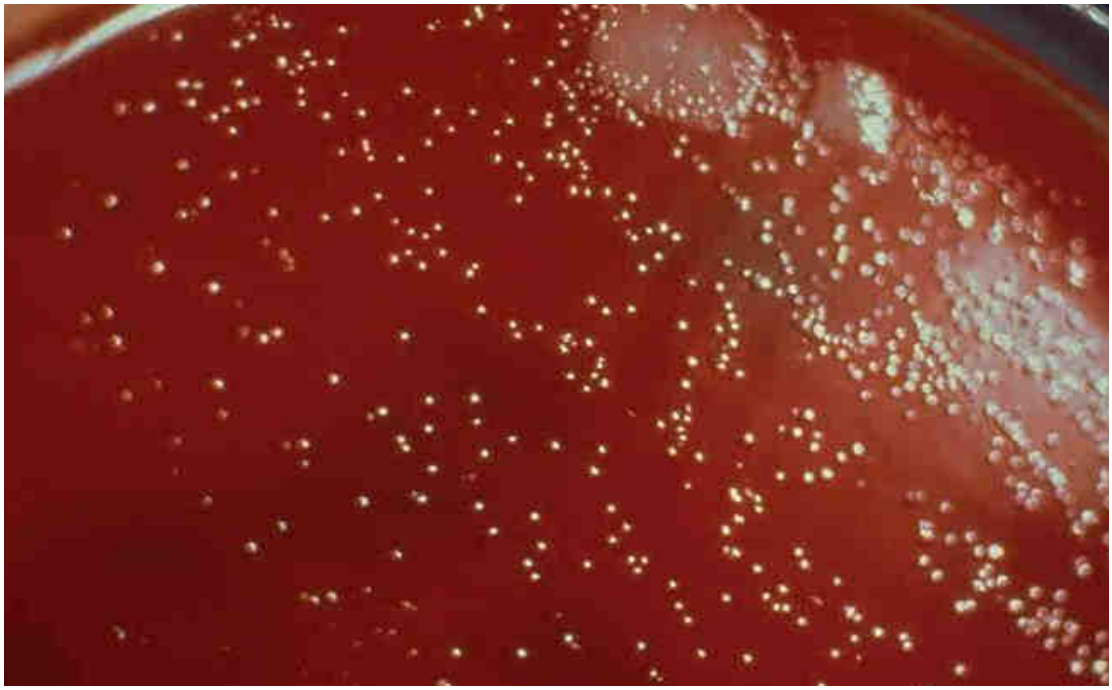
Şekil 2.1 Helikobakter Pilori Elektron Mikroskopik Görünümü

Helikobakter pilorinin kamçıları gövde duvarının dış zar bileşenleri ile devamlı olan bir kılıf ile kaplıdır. Dondurup kırma ince-yapı çalışmaları kamçıların normal sayısının yedi olduğunu düşündürmektedir. Kamçıların her biri 12–15 nm uzunluğunda, bir filaman yaklaşık 30 nm çapındadır. Bazı kamçılar farklı terminal bulbuslara sahip olup, bu yapılar için hiçbir fonksiyon bildirilmemiştir. Elektron mikroskopi, 40 nm kalınlığında bir glikokaliks veya kapsül-benzeri polisakkaridden zengin bir tabakanın varlığını ortaya koymaktadır.



Şekil 2.2 Helikobakter Pilorinin Değişik Formları

Kanlı agarda 37ºC'de, kolonilerin ortaya çıkması genellikle 3–5 gün sürer ve görünümleri dairesel (1–2 mm), dış bükey ve yarı şeffaftır. Renk bakımından grimsi olan kolonilerin etrafındaki kanlı agarda hafif hemoliz vardır **(Şekil 2.3).**



Şekil 2.3 Helikobakter Pilori Kolonilerinin Kültürde Görünümü

Helikobakter pilori eski kültürlerden üretildiğinde, basilden kokoid forma morfolojik bir değişime uğrar. Kokoid formların uygun koşullar altında enfeksiyöz bir basiller forma dönüşebileceği varsayılmış, fakat açıkça kanıtlanmamıştır. Bununla beraber, kokoid form alternatif olarak dejeneratif olabilir ve hiçbir enfeksiyon riski göstermeyebilir.

En uygun kültür, biyopsi materyalinin hemen kanlı zengin besi yerine ekilmesi ile yapılır. Eğer hemen ekim olası değilse brucella broth, nutrient broth, beyin-kalp infüzyon broth gibi taşıma besi yerleri kullanılabilir. Bu taşıma besi yerlerinde materyal, oda ısısı veya +5^{o}C'de dört beş saat saklanabilir[4]. Helikobakter pilori % 5–10 CO_2 ile % 5 oksijen bulunan bir atmosferde üreyen mikroaerofilik solunum tipine sahiptir. Oxoid beyin kalp infüzyon agarı (BHI) ve vitamin B_{12}, L-glutamin, L-sistein ve çeşitli diğer büyümeyi destekleyen bileşikleri içeren kimyasal olarak tanımlanmış bir ek olan % 1 IsoVitaleX ile zenginleştirilmiş % 5 at kanlı agarı gibi kan içeren bir ortamda daha iyi ürerler. Kültürler optimum şekilde 37ºC'de 3–5 gün sonra gelişirler. Bütün suşlar 33–40ºC'lik nispeten dar bir sıcaklık aralığında ürerlerken, bazıları 30ºC ve 42ºC'de zayıf şekilde ürer ve 25ºC'de hiçbiri üreyemez. Helikobakter pilori 6.9 ve 8.0 pH arasında iyi üreme gösterirler.

Biyokimyasal testlerin çoğunda inaktiftir. Karbonhidratlar ne oksitlenir ne de fermente olur. Katalaz ve sitokrom oksidaz üretirler. Fakat en çok dikkati yüksek düzeyde üreaz ve alkalen fosfataz aktivitesi ile çeker. Aminopeptidaz ve diğer önceden şekillenmiş enzim aktiviteleri bakımından bazı küçük suş farklılıkları dışında, enzime ilişkin profili bakımından homojen bir türdür. Tipik suşlar alkalen fosfataz, asit fosfataz, lösin arilamidaz, naftol-AS-B1-fosfohidrolaz, C4 (butirat) ve C8 (kaprilat) esterazlar ve gama glutamil transpeptidaz için pozitiftir. Suşlar genellikle hippürat hidrolizi, nitrat indirgenmesi, endol oluşumu, arilsülfataz aktivitesi, % 1 ve % 3.5 NaCl varlığında üreme ve endoksilasetat hidrolizi bakımından negatiftir. Bazı Hp'lerin katalaz ve üreaz üretimi için negatif oldukları bildirilmişti. Genelde doğrudan klinik materyalden bu tür suşların izole edilmesi nadirdir. Suşlar arasındaki diğer bir önemli fark insan ve hayvan hücre dizilerinde vakuolleştiren bir sitotoksin üretebilmeleridir.

Tedavi sırasında direnç gelişebileceğinden, antibiyotik duyarlılıkları (in vitro) güvenilmez taksonomik özellikleridir, örneğin aynı suşun farklı izolatları metronidazol ve klaritromisine duyarlılıkları bakımından fark gösterebilirler. Çoğu Hp dirençli olduğundan polimiksin B aktivitesi taksonomik bir belirteç olarak kullanılabilir ve Helikobacter ile Kampilobakter arasında ayırım yapmak için ek bir test olarak öne sürülmüştür. [5] Nalidiksik asit ve sefalotin Kampilobakter'in belirlenmesinde önemlidir ve çoğu nalidiksik aside dirençli ve sefalotine duyarlıdır. Helikobakter pilori birkaç önemli makromoleküler kemotaksonomik belirteçlere göre homojen bir türdür[6].

2.2. Helikobakter Pilorinin Epidemiyolojisi

Helikobakter pilori, bilinen en yaygın kronik enfeksiyon etkenidir[7]. Dünyada Hp ile enfekte olma sıklığı yaklaşık %50'dir. Ancak Hp ile enfekte olanların %20 sinden azında peptik ülser hastalığı görülmektedir[8]. Gelişmekte olan ülkelerde Hp'e daha erken yaşlarda maruz kalınmaktadır. Bu ülkelerde 20 yaş altındaki nüfusun %80'e yakın kısmının Hp ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise aynı yaş grubunda bu oran %20'nin altındadır, ancak Hp ile enfekte olma oranı yaşla artmaktadır. Batı ülkelerinde prevalansın artık düştüğüne dair artan kanıtlar bulunmaktadır[9]. Dünya genelinde Hp prevelansı **Tablo 2.1'**de görülmektedir.

Tablo 2.1 Helikobakter Pilori Prevelansı

Dünya Genelinde Helikobakter Pilori Enfeksiyonu	
Meksika, Orta – Güney Amerika	%70-90
Afrika	%70-90
Asya	%70-80
Doğu Avrupa	%70
Batı Avrupa	%30-50
Amerika Birleşik Devletleri – Kanada	%30
Avustralya	%20
Türkiye	%67-72

Sosoyoekonomik düzey düşüklüğü de Hp enfeksiyonu için önemli bir risk faktörüdür. Ülkemiz Hp prevelansı açısından gelişmekte olan ülkelerle benzerlik göstermektedir[10]. Fiedorek ve ark., ailenin sosyoekonomik durumu ile Hp prevalansı arasında pozitif korelasyon bulunduğunu ve siyahların beyazlara nazaran daha çok enfekte olduğunu saptamıştır[11]. Helikobakter pilori enfeksiyonu için risk faktörleri **Tablo 2.2**'de gösterilmektedir.

Tablo 2.2 Helikobakter Pilori Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri

Helikobakter Pilori Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri
Gelişmekte olan ülkelerde doğma ve büyüme
Düşük sosyoekonomik durum
Siyah ırk
Kalabalık aileler
Sağlıksız yaşama koşulları
Temiz olmayan yiyecek ve içecekler
Enfekte kişilerin mide içeriklerine maruz kalma
Erkek cinsiyet?
Helikobakter pilori pozitif ebeveyn veya kardeş
Bakımevinde kalma

İnsan Hp için ana rezervuardır, bulaşma şekli tartışılmaktadır, ancak güncel kanıtlar doğrudan kişiden kişiye temas ile olduğunu düşündürmektedir. Kişiden kişiye fekal-oral ve oral-oral yollar aracılığıyla da geçiş olur. Enfeksiyon genelde çocuklukta alınır. Sanayileşmiş ülkelerdeki çalışmalar Hp geçişinde annelerin ve kardeşlerin önemini göstermiştir[12]-[13]. Enfeksiyon oranları, kohort etkisine bağlı olarak yaş ile anlamlı derecede artar. Yaşlı bireyler arasındaki daha yüksek prevalans enfeksiyonun edinilmesi için bu bireylerin çocukken sahip olduklarından daha büyük riski göstermektedir. Edinme yaşı enfeksiyonun klinik sonucunu belirlemede önemli olabilir. Enfekte bireylerin çoğunluğu klinik olarak belirgin hastalık geliştirmezler. Ancak enfeksiyonların %6–20'sinin peptik ülserasyon ile sonuçlandığına ve daha küçük bir kısmının (%1'den az) mide kanseri ile ilişkili olduğuna dair kesin kanıtlar

bulunmaktadır. Enfeksiyon ya artmış asit çıkışı ile ilişkili peptik ülserle ya da hipo- veya aklorhidri ile ilişkili olan kronik atrofik gastrit-karsinomla sonuçlanır.

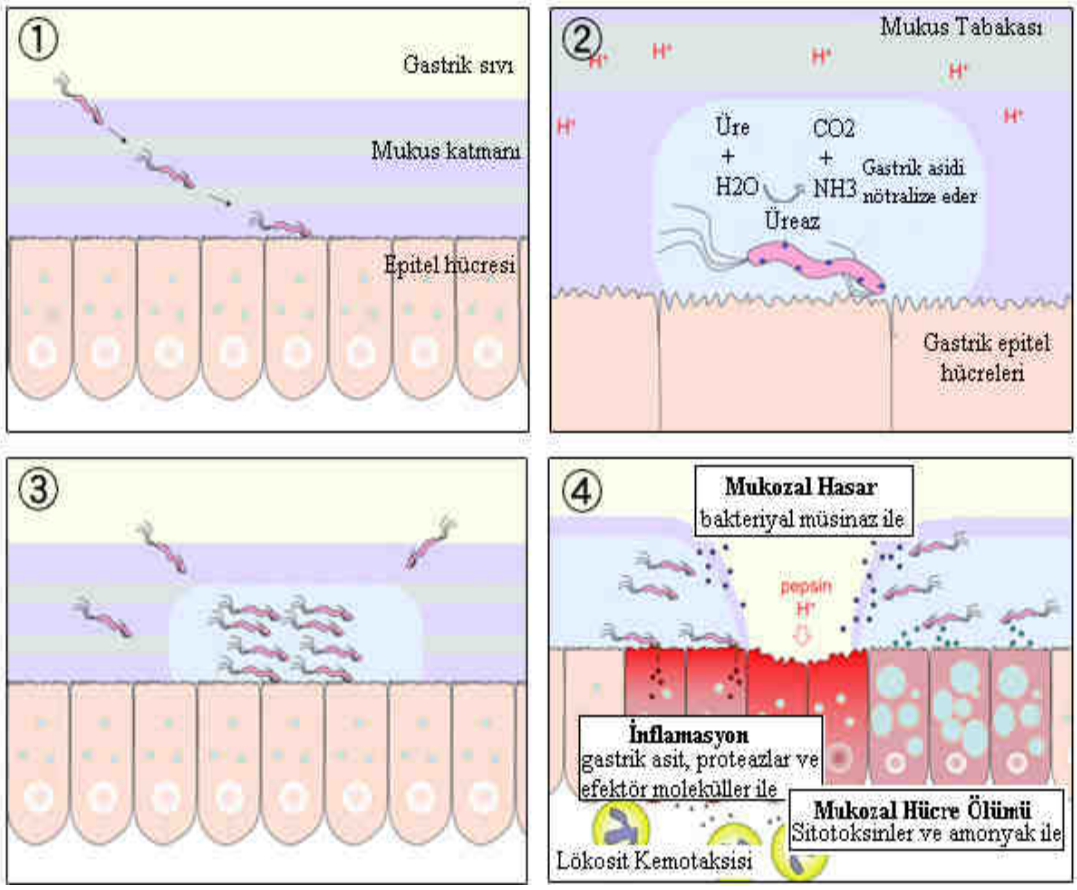
Helikobakter pilori enfeksiyonu bugün, en dramatiğinin MALT-lenfoma (Mucosa Associated Lymphoid Tissue- lenfomanın) da olduğu, birkaç başka önemli hastalıkla da ilişkilendirilmektedir. Düşük dereceli MALT lenfomaların %72–98'inde Hp bulunur ve çoğu olguda eradikasyonu takiben lenfoma geriler. Bu gözlem lenfoproliferatif hastalığın Hp antijenleri tarafından uyarıldığı görüşünü desteklemektedir[9].

Helikobakter pilori yayılımında çevresel faktörlerin yanında konağa ait genetik faktörlerin de etkili rolü olduğu bilinmektedir. Boren ve ark. gastrik mukozaya Hp invazyonunda Lewis kan grubu antijeninin etkisi olduğunu göstermişlerdir[14]. İnsan doku antijenlerinden HLA–DQA1 geninin Hp'e karşı konak cevabında etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır[15].

2.3. Helikobakter Pilori Enfeksiyonu Etyopatogenezi

Helikobakter pilori enfeksiyonu her zaman inflamasyon ile beraberdir. Mide ve duodenumdaki farklı patolojik durumlara bakterinin nasıl neden olduğu halen tam olarak bilinmemektedir. Kamçılı olması nedeniyle mikroorganizma gastrik mukozanın mukus tabakasına penetre olur. Üreaz enzimi ile üreyi amonyum ve suya hidrolize edip alkalen çevre oluşturarak kendisini gastrik asiditeye karşı korur. Katalaz ise bakteriyi nötrofil tarafından üretilen oksijen radikallerine karşı korur. Bakteriyel adezin ve bunların mide mukoza hücrelerinde bulunan reseptörleri önemli virülans faktörleridir **(Şekil 2.4).**

Goodwin, Hp enfeksiyonunun gastroduodenal hasardaki etki mekanizmasını açıklamak için "çatı sızıntısı'' teorisini ileri sürmüştür. Submukozal doku musin jel ve epitelyal hücreler (çatı) sayesinde gastrik asitten korunur. Koruyucu elamanlarda meydana gelen hasar "sızıntıya" neden olur. Hidrojen (H^+) iyonlarının geriye diffüzyonu ile submukozal hasar, inflamasyon ve ülser formasyonu ortaya çıkar[16].



Şekil 2.4 Helikobakter Pilori Etyopatogenezi

Sitokinlere karşı bazı hastalarda antikorların varlığı saptanmıştır. Bakteriyel toksin, iyon kanalı proteinlerine benzerlik göstermektedir. Midede bakterinin yaşamasına imkan veren üreaz enzimi direkt veya üreden amonyum oluşturarak indirekt yolla hasar verici faktör olarak etki etmektedir. Oluşan amonyum mitokondrilere ve hücresel solunuma zarar vererek hücrenin yaşayabilirliğini azaltmasının yanında, gastrik mukozanın iyonik dengesini bozarak hidrojen iyonunun geri diffüzyonuna neden olur.

Helikobakter pilori müsinaz, lipaz ve fosfolipaz gibi enzimler ile protein ve/veya lipid yapı elemanları üzerine etki ederek mukus yapısını bozarlar. Helikobakter pilorinin bir çok alt tipi sitotoksik bir enzim olan hemolizin üreterek mide mukoza hücrelerinde hasara yol açarlar. Mikroorganizmanın lamina propriyada gözlenmesi bakterinin gastrik mukozaya girebilme yeteneği olduğunu gösterir. Bu durum da eradikasyon tedavisini güçleştirir. Helikobakter pilori ile enfekte hastalarda yapılan

biyopsilerde mukozada lenf folikülleri gözlenmiştir. Levi ve ark. Hp ile enfekte kişilerde gastrin seviyelerinin arttığını göstermişlerdir[11].

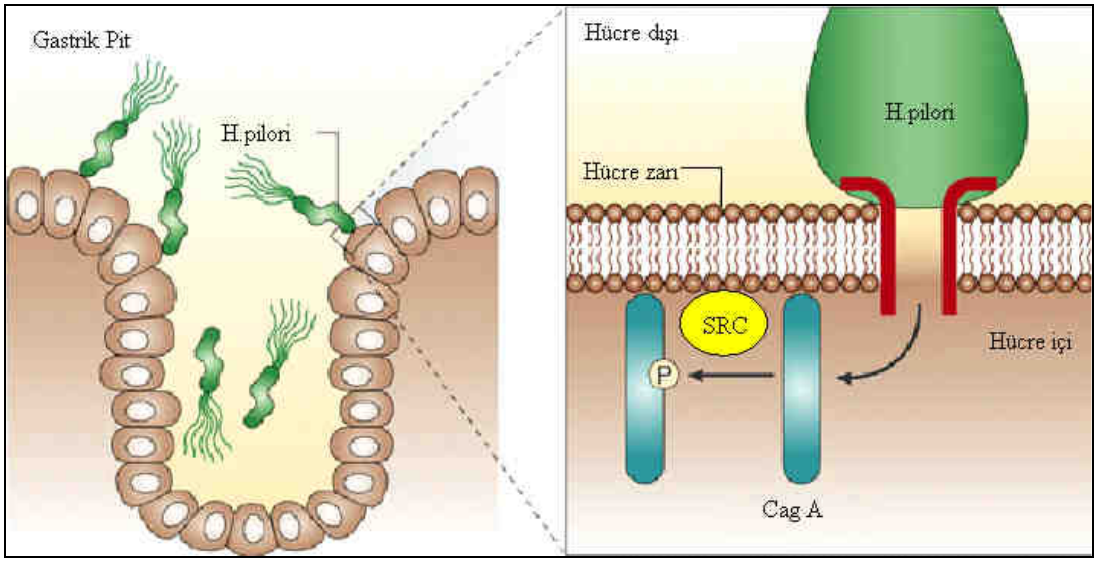
Helikobakter pilori 128 ve 182 kd moleküler ağırlığında pürifiye sitokinler üretirler, bunlar sıcak ve protezlarla inaktive olurlar. Bu sitokinlerin hücrelerde vakuolize edici etkileri vardır ve bu etki duodenal ülserli hastalarda gastritlilerden daha fazla olmaktadır. Mukozaya Hp penetre olduktan sonra epitelde vakuolleştiren sitotoksin A'nın (VacA) üretilmesi ve salınması ile doğrudan yaralayıcı bir etki meydana getirir. Ayrıca mikroorganizmanın doğrudan epitelde oluşturduğu hasar ile, lökositler için kemotaktik olan bazı sitokinlerin salınmasına neden olur[9]. Monosit ve makrofajlar tarafından salınan IL-2, IL-1, TNF aracılığı ile ortaya çıkan oksijen radikalleri de inflamasyonda rol alırlar. Helikobakter pilori ile enfekte dokularda lökotrien B4, lökosit migrasyon inhibisyon faktörü ve PAF artmıştır.

Mide mukozası inflamasyonunun şiddeti, *s*itotoksinle ilişkili gen A (cagA) geni pozitif Hp suşunda daha belirgindir. Bu geni taşıyan organizmalar daha fazla proinflamatuar sitokin yanıtı ve daha ciddi gastrite neden olurlar[9].

Helikobakter pilori enfeksiyonu antral hücre antijenleri ile çapraz reaksiyon gösteren antikorların oluşumunu uyarabilir. Dunn ve ark. bakterinin 65kd'lik ısı şok proteinleri ile gastrik epitel hücre antijenleri arasında çapraz reaksiyon olduğunu göstermişlerdir. Bu enfeksiyonda, konak yanıtının en ilginç yönlerinden biri de otoimmünitenin epitel hücre ve mukoza hasarında rol oynayabileceği olasılığıdır. Farelerin ve insanların mide epitelinde konak antijenlerinin moleküler benzerliği gösterilmiştir. Bu mikroorganizmaya karşı meydana getirilen monoklonal antikorlar mide epitel hücresinin bir epitopunu tanırlar. Enfekte hastaların serumları mide mukozasını tanıyan otoantikorlar ve aynı zamanda şaşırtıcı şekilde Hp lipopolisakkaridi tarafından eksprese edilen insan kan grubu antijeni Lewis X'e karşı antikorlar da içerir. Helikobakter pilori enfeksiyonunda bu çapraz-reaksiyon veren antijenlerin varlığı ve konak antikor yanıtı gösterilmiştir. Bu otoimmün reaksiyonun konak mide epiteline hasar verdiği ve gastriti başlatan mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir[9].

2.4. Helikobakter Pilori Virülans Faktörleri

Helikobakter pilori enfeksiyonuna bağlı ciddi hastalıkların gelişmesi çeşitli virülans faktörleri ile ilişkilendirilmiştir. Patojenitede CagA geninin bir adası (cag-PAI) rol oynar[17]. Ada genleri, c-src ve Lyn kinazlar tarafından fosforillendikten sonra, mide epitel hücrelerinin sitoplazmasında 120 kDa'lık cagA proteininin translokasyonu dahil, çeşitli fonksiyonları olan proteinleri şifreler. Mide epitel hücrelerinde IL-8 üretimini uyaran çeşitli ada genleri yer almaktadır. Bu sitokin, güçlü bir inflamatuar yanıta katkıda bulunan, güçlü bir kemotaktik faktör ve polimorfonükleer lökositler ile makrofajların aktivitörüdür. İnsanlarda cag-PAI-pozitif suşlar kolonize olduğunda daha fazla IL-8 üretimi olur. Bu nedenle, cagA-pozitif suşları ile enfekte hastalar mide mukozasında daha büyük bakteri yoğunluğuna, daha ciddi epitel hasarına, daha yoğun polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu görülür. Peptik ülser hastalığı ve mide karsinomu etyopatogenezinde rol oynayan proinflamatuar sitokinler cagA pozitif suşlarda daha yüksek düzeylerdedir[18]. Brezilya'da, duodenum ülseri olan ve olmayan çocuklardan izole edilen suşların sırasıyla % 95.0 ve 62.3'ü cagA-pozitiftir[19]. Cag-A'nın etki şekli **Şekil 2.5**'te görülmektedir.



Şekil 2.5 Cag-A'nın Etki Şekli

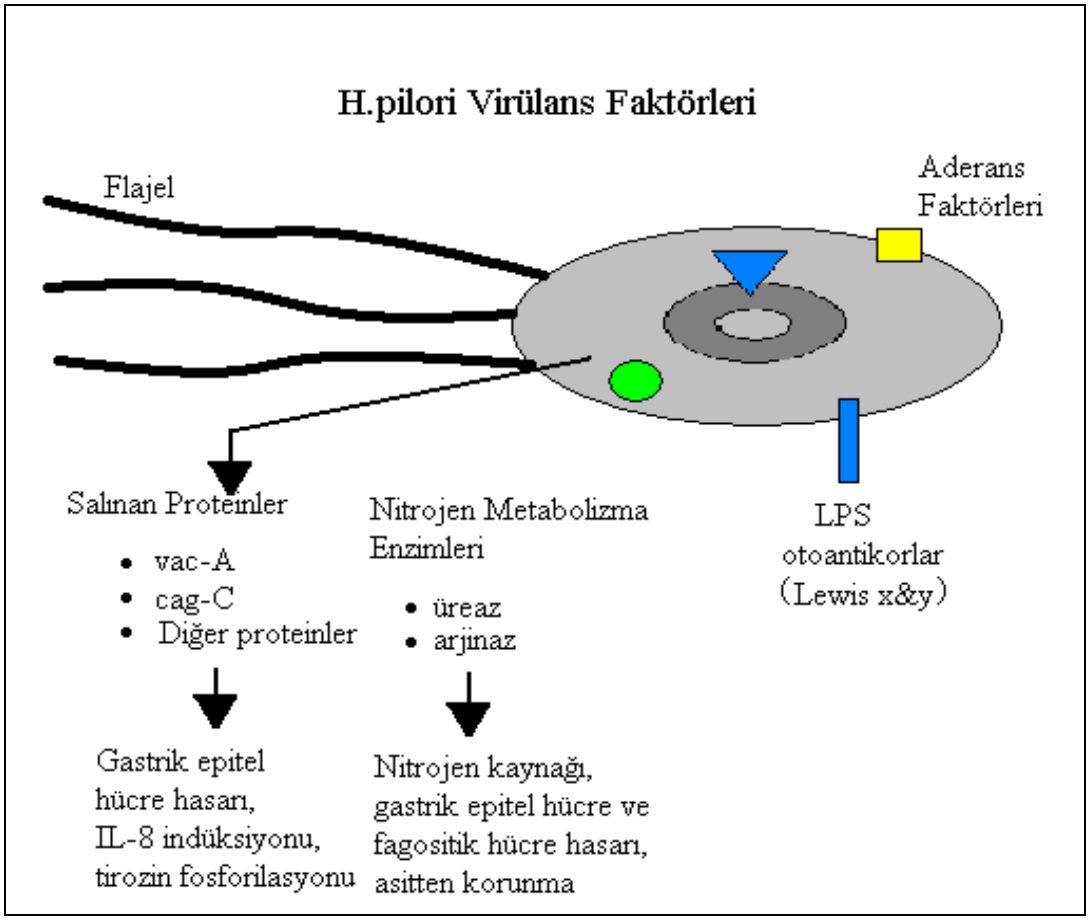
Bütün Hp suşlarında bulunan vacA geni sitoplazma içi vakuollerin oluşumunu ve epitel hücrelerinin apopitozunu doğrudan uyaran bir ekzotoksin olan VacA proteinini şifreler[20]. Toksin, toksik maddelerin epitelin içine geçişini daha kolaylaştırabilen ve Hp'nin yaşamasına katkıda bulunan besleyici maddelerin mukus tabakasına difüzyonuna da yardım edebilen epitel geçirgenliğini de arttırır. Ayrıca immün düzenleyici bir fonksiyona sahiptir ve bu nedenle bazen farklı mekanizmalar ile (örneğin, T hücrelerinde, nötrofillerde ve makrofajlardaki COX-2 ekspresyonunu artırarak) mide mukozasının inflamatuar yanıtını uyarır ve bazen T hücrelerinin IL-2 aracılıklı yanıtını baskılar. Bu gende, s1a, s1b ve s1c gibi varyasyonları olan s1 ve s2 adı verilen iki sinyal dizileri ailesi ve genin orta bölgesinde yerleşmiş iki alel, m1 ve m2 vardır. Daha virülan olan VacA s1 peptik ülser (PÜ) ve mide karsinomu olan hastalarda gastritli olanlardan daha yaygın olarak gözlenir[21]. Duodenum ülseri olan ve olmayan çocukların sırasıyla % 85.0 ve % 58.3'ünde s1 suşları kolonizedir[22].

Helikobakter pilorideki kan-grubu antijeni-bağlayan adezin A (BabA) mide mukozasında eksprese olan Lewis b ve H-1 antijenlerine bağlanır. Bu protein doğrudan ya da inflamatuar yanıtın ve/veya otoimmünitenin bir sonucu olarak, mide mukozasında hasara neden olan bakteriyel virülans faktörlerinin naklinde önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Ek olarak, sıkıca bağlanmış bakteriler mide asitliğine daha az maruz kalırlar ve peristaltizm ile eradike edilmezler. Helikobakter pilorideki BabA'yı şifreleyen BabA2 geninin varlığı yetişkinlerdeki duodenum ülseri ile ilişkilendirilmiştir[23].

İnflamatuar veya neoplazik sürece bağlı olarak epitel hücrelerinin yüzeyinde sialik asit ekprese olur. Bakteri bu süreçteki hücrelere sialik asit-bağlayan adezin A (Sab A) proteini ile bağlanır. Nadiren sağlıklı mide mukozasında da meydana gelen sialik asit ekspresyonu Hp enfeksiyonu tarafından başlatılarak hastalığın kronikleşmesine katkıda bulunur. Bu protein bakteriyel opsonizasyonu kapsamayan mekanizmalar tarafından nötrofil aktivasyonuna katılır[24].

Dış inflamatuar protein A (OipA) ve yapışan lipoprotein AB (AlpAB) gibi, patojenin dış zarındaki proteinleri şifreleyen genler, suşların daha yüksek virülansı ile ilişkilidir, ancak bunların ürünlerinin fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir[25].

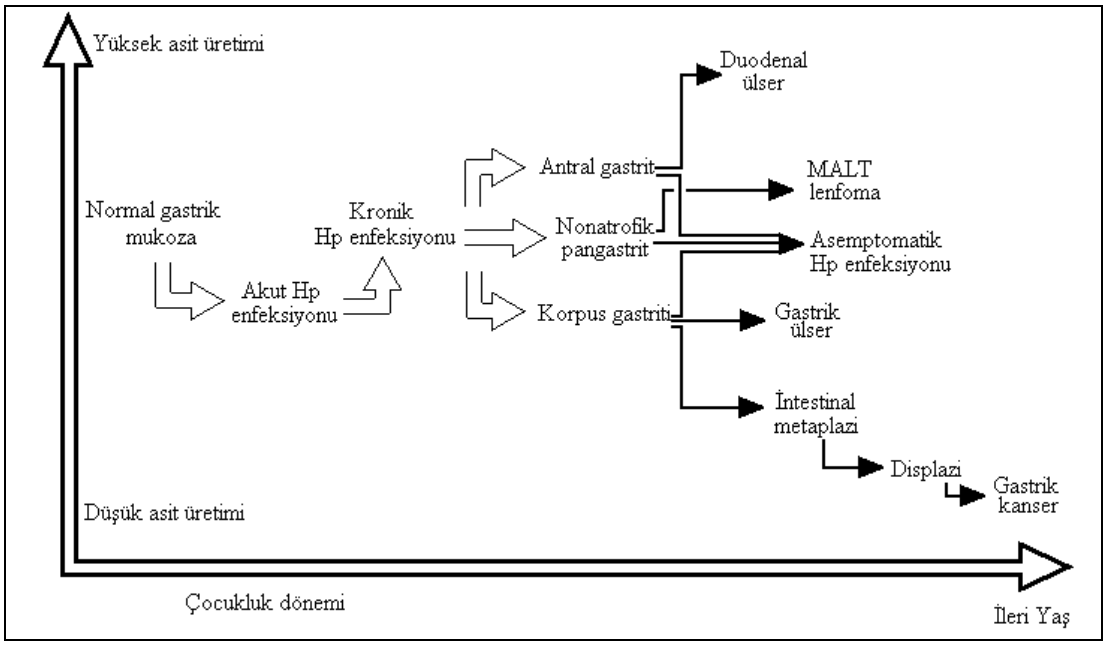
Son zamanlarda, duodenum ülserine sebep olan gen A (dupA) adı verilen olası bir Hp virülans faktörü tanımlanmıştır. Yüzey proteinlerini şifreleyen bakteriyel genom bölgesinde de yerleşmiş olan dupA, bir sitozin (C) veya timin (T) baz çiftinin girmesi ile jhp0917 ve jhp09128 genlerinin füzyonuna karşılık gelir. Genin tanımını yaparken araştırmacılar erişkinlerdeki duodenum ülseri ile bir ilişki bulmuşlardır[26]. Helikobakter pilori virulans faktörleri **Şekil 2.6**'da görülmektedir.



Şekil 2.6 Helikobakter Pilori Virulans Faktörleri

2.5. Helikobakter Pilori ve İlişkili Hastalıklar

Helikobakter pilori ile enfekte kişilerin çoğunda yaşam boyunca semptomatik hastalık görülmez. Gastrit, peptik ülser, non ülser dispepsi, gastrik karsinoma, MALT-lenfoma, hipertrofik gastropati gibi gastroduodenal hastalıklarla ilişkilidir[27]. Öte yandan Hp'nin gastroduodenal hastalıklar dışında nedeni tam olarak belirlenememiş olan pek çok hastalıkla da ilişkisi olabileceği düşünülmüş ve yoğun çalışmalar yapılmıştır. Özellikle koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, başta idiopatik trompositopenik purpura (İTP) ve demir eksikliği anemisi (DEA) olmak üzere çeşitli hemotolojik hastalıklarla, ürtiker, gelişme geriliği vb. pek çok hastalığın ilişkisi yoğun olarak araştırılmıştır. Özellikle ITP ve DEA ile ilgili çalışmaların sonuçları bu iki hastalığın Hp ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir[28]. **Şekil 2.7'** de Hp ile ilişkili hastalıkların yaşla olan ilişkisi görülmektedir.



Şekil 2.7 Helikobakter pilori ile İlişkili Hastalıklar

Helikobakter Pilori ve Gastrit

Gastrit, mide mukozasının inflamasyonudur. Gastrit zaman seyrine (akut, kronik), histolojik özelliklere, anatomik dağılıma veya muhtemel patolojik mekanizmalara göre sınıflandırılır. Helikobakter pilori gastriti kısaca non atrofik, non immün kronik gastrit olarak tanımlanabilir. Kronik gastritler içinde en sık görülenidir.

Mikroorganizma mukozada önce akut bir gastrit yapmakta, gastrit 20-40 yıllık bir süreçte kronik gastrit ve gastrik atrofiye dönüşmektedir. Mikroorganizmanın insan tarafından alınmasını takiben, bazen semptomatik, fakat genelde asemptomatik seyreden 7-10 gün süreli bir akut nötrofilik gastrit oluşur. Daha sonra mikroorganizma visköz mukus tabakayı delerek yüzeyel epitel hücrelerinin apikal membranına yerleşir. Burada hücreye yapışarak çoğalır. Hastaların immün yanıtı mikroorganizmayı ortadan kaldırmak için yeterli olmaz ise kişide ömür boyu devam eden ve ancak antibikrobiyal tedavi ile düzelebilen bir aktif kronik gastrit gelişir. Helikobakter pilori gastriti öncelikle midenin antrumuna yerleşir zamanla korpusa da geçerek pangastrit yapar. İlerleyen zamanda mukozada multifokal atrofi ve intestinal metaplaziye yol açar. Hp gastritinin histopatoloik temel özellikleri, yüzey epitelinde dejenerasyon, glandüler arofi ve intestinal metaplazi ile birlikte plazma hücreleri, monosit ve lenfositlerden oluşan inflamatuar hücre infiltrasyonudur. Gastritli olgularda Hp pozitifliği, değişik çalışmalarda %55-100 olarak bildirilmektedir.

Helikobakter Pilori ve Fonksiyonel Dispepsi

Dispepsi sindirim zorluğu olarak tanımlanabilirse de, bu tanım değişik semptomları içermektedir. Dispepsi bir hastalık olmaktan ziyade bir semptomlar kompleksidir. Dispeptik semptomlar epigastrik ağrı, epigastrik huzursuzluk-sıkıntı, bulantı, epigastrik yanma, dolgunluk, ağırlık hissi, şişkinlik, çabuk doyma, kusma, geğirme, flatulansdır. Etyopatogenezi bilinmemektedir. Bu hastalarda Hp prevelansı, benzer yakınması olmayanlardan daha sıktır. Helikobakter pilori enfeksiyonu %43-87 ve %30-80 olarak bildirilmiştir[29].

Helikobakter Pilori ve Peptik Ülser Hastalığı

Helikobakter pilori, asitle birlikte ülser etyopatogenezinde rol oynayan en önemli nedendir. Peptik ülser hastalığı mide asidi ile etkilenen gastrointestinal mukozada, koruyucu etkenlerin azalması veya saldırgan faktörlerin artmasına bağlı oluşan mukozal zedelenme olarak tanımlanabilir. Bu tanım ile Hp, gerek koruyucu faktörleri

engelleyerek, gerekse başlıca zarar verici etken olan pepsinin gücünü artırarak yerini almaktadır.

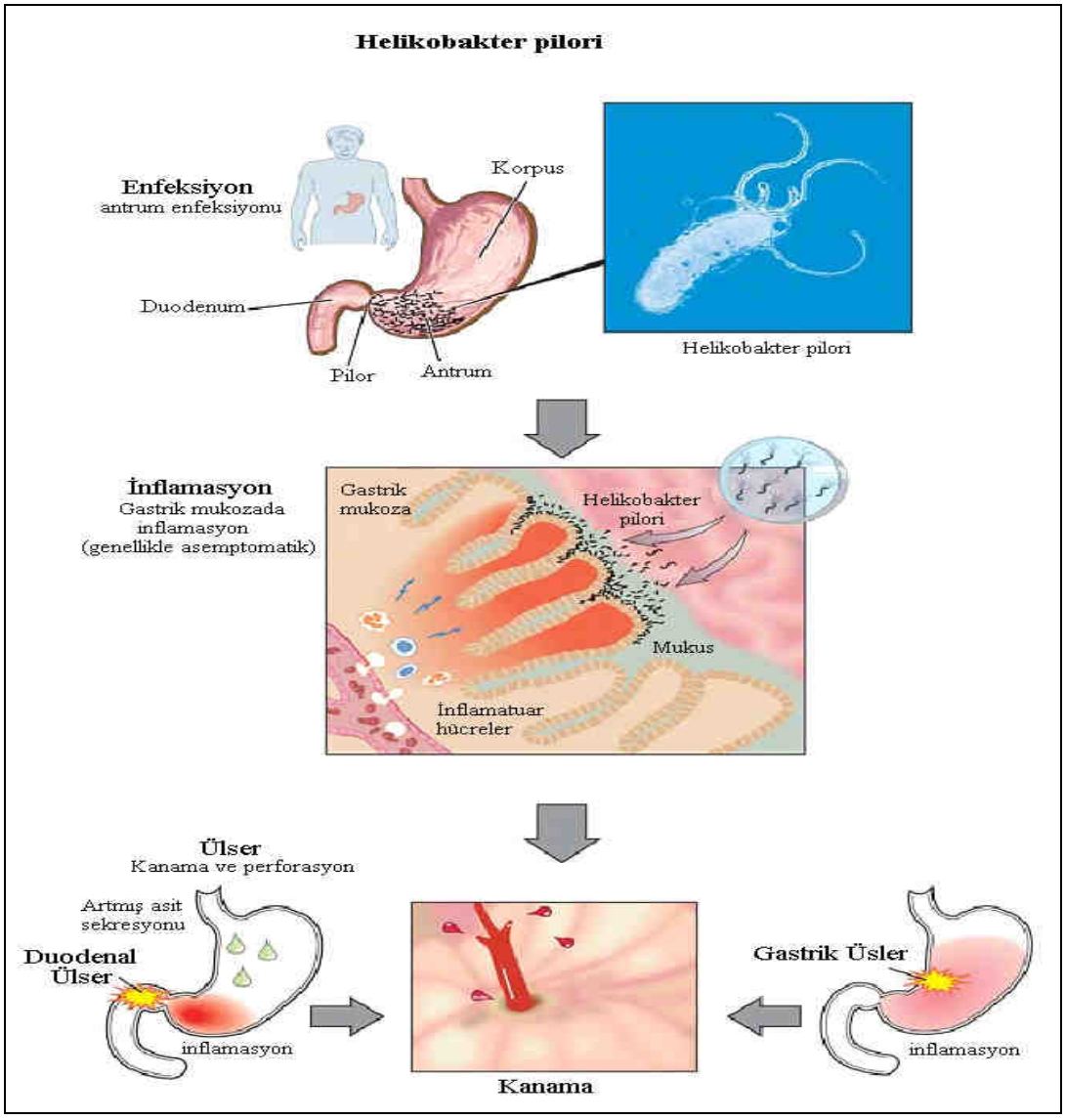
Bir metaanalizde düodenum ülseri (DÜ) olguların %94'ünün, mide ülseri (MÜ) olgunların %84'ünün antral biyopsi örneklerinde Hp gastriti bulunmuştur[30]. Bu birliktelik, PÜ ve Hp ilişkisini destekleyen verilerden biri olarak kabul edilebilir. Asemptomatik olgularla yapılan 10 yıllık prospektif bir çalışmada 133 Hp negatif ve gastrit olmayan kişiden birinde PÜ gelişirken (<%1), Hp gastritli 321 olgunun 34'ünde (%11) PÜ gözlenmiştir[31].

Peptik ülser ve Hp ilişkisini destekleyen en kuvvetli kanıt, bakterinin eradikasyonunundan sonra PÜ seyrinin değişmesi ve tekrarının çok anlamlı olarak azalmasıdır. Bir metaanalizde 686 DÜ'li olgunun sonuçları değerlendirilmiş, 1 yıllık rekürrens oranları Hp pozitif kalanlarda %69-72, negatifleşenlerde %4-9 olarak bulunmuştur. Mide ülserli 204 olguda ise bu oranların %49-69 ile %1-10 olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde kanama gibi hayati önemi olan ve en sık rastlanan komplikasyonda eradikasyonla anlamlı olarak azalmaktadır[32 33].

Helikobakter pilori dünya populasyonun yarısından fazlasını enfekte etmesine rağmen ancak küçük bir grupta ülser gelişmesini açıklamak amacı ile bakteriye ait virülans faktörleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda Cag A ve vac A pozitif suşların daha virülan olduğu, bu suşların ülserli olgularda daha fazla oranda bulunmakla beraber, ülseri bulunmayan atrofik gastritli, intestinal metaplazili olgularda da yüksek oranlarda pozitif olduğu saptanmıştır[32].

Helikobakter pilori ancak mide mukozasında kolonize olabilen bir bakteridir. Barsakta kolonize olmasa da gastrik metaplazili duodenum mukozasını infekte eder. Sadece asit supresyonu yapılan tedavilerde gastrik metaplazi azalır, ancak birlikte Hp eradikasyonu ile bu daha belirgin hale gelir. Duodenum ülseri olan olgularda, ülser çevresinden alınan biyopsiler değerlendirildiğinde biyopsi sayısı arttıkça artan oranda gastrik metaplazi ve birlikte Hp varlığı saptanmıştır[33- 34]. Helikobakter pilorinin enfekte kişilerde postprandial gastrin sekresyonunu artırdığı ve bakterinin

eradikasyonu ile bu değişikliğin normale döndüğü bakterinin tanımlandığı yıllarda gösterilmiştir[32]. **Şekil 2.8**'de Helikobakter pilori ve peptik ülser ilişkisi gösterilmiştir.



Şekil 2.8 Helikobakter Pilori ve Peptik Ülser İlişkisi

Helikobakter pilori infeksiyonunun duodenal bikarbonat sekresyonunu azalttığı ve bakterinin eradikasyonu ile bu defektin düzeldiği gösterilmiştir[35]. Antrumda belirgin Hp gastriti postprandial gastrin ve ona bağlı olarak asid sekresyonunu arttırmaktadır. Bu duodenum asidifikasyonuna neden olmakta ve burada gastrik metaplazi alanları oluşmaktadır. Bakteri bu alanlarda kolonize olunca duodenit gelişmektedir.

Helikobakter pilori enfeksiyonu koruyucu duodenal bikarbonat sekresyonunu azaltmaktadır. Bir yandan mukoza inflamasyonu ile direncin azalması, bir yandan asid sekresyonun artması ve duodenal bikarbonat sekresyonun azalması ile ülser oluşmaktadır.

Doudoneal ülserde Hp pozitifliği ortalama %90, gastrik ülserde %65 dir. Sandıkçı ve ark.'ın yaptığı çalışmada üst gastrointestinal endoskopi için başvuran hastalarda Hp pozitifliği %86, PÜ olan hastalarda Hp pozitifliği %91 olarak bulunmuştur[10].

Helikobakter Pilori ve Mide Kanseri

Helikobakter pilori enfeksiyonu ve gastrik kanser varlığı ya da oluşumu arasındaki ilişki ilk kez 1991 yılında yayınlanan 4 prospektif ve retrospektif araştırmanın sonuçları ile ortaya konulmuştur[36]. Dünya Sağlık Örgütü'nün bir kolu olan Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından 1994 yılında Hp'nin insanlar için kanserojen olduğu ilan edilmiştir[37]. Helikobakter pilori şu ana kadar kansere neden olabilen ve patojen ile indüklenebilen karsinogenezis için model oluşturan tek bakteridir. Mide karsinogenezinde Hp'nin rolü açısından pek çok mekanizma ileri sürülmektedir. Erken yaşlarda yüksek Hp prevelansı gösteren toplumlarda gastrik kanser gelişme riski yüksek orandadır. Bu açıdan da ülkemiz gastrik kanser gelişmesi yönünden risk altındadır.

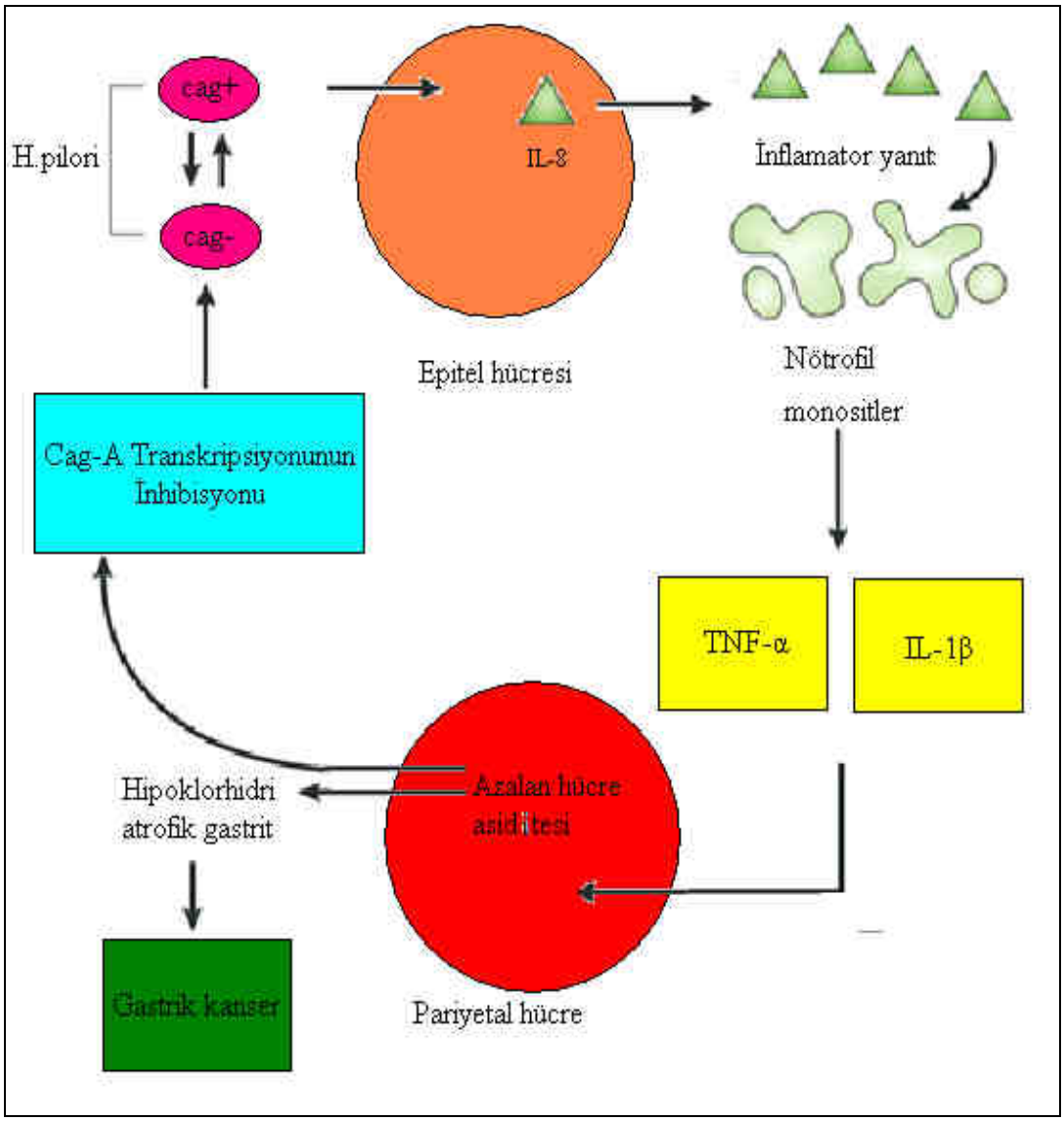
Helikobakter pilori ile kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve gastrik asit sekresyonundaki bozukluk ilişkili bulunmuştur. Üreaz enzimi aracılığı ile lokal pH artışına neden olur. Bu lokal pH değişikliği gastrin üzerinden negatif feedback'in ortadan kalkmasına neden olarak gastrin düzeyini arttırır. Bakteri antral mukozada G ve /veya D hücreleri, oksintik mukozada ise pariyetal hücreler üzerinde direkt yada indirekt yollarla etkili olarak asit sekresyonunu bozar. Asit salgısının azalması, diyette bulunan nitratların bileşkelerine dönüşümüne ve mide ortamında oksidasyon-redüksiyon dengesinin bozulması ile mide mukozasında oksidatif zarara yol açar[38]. Normal mide, bir konsantrasyon gradientine karşı lümene, nitrit ve reaktif oksijen metabolitlerinin güçlü bir inhibitörü olan askorbik asit salgılar[39]. Houben ve

Stockbrügger atrofik gastrit gelişen bölgede, midede askorbik asit düzeylerinin düşmesi, intestinal metaplazi ve N-nitroso bileşiklerinin göreceli katkılarını incelemişler. Helikobakter pilori infeksiyonunda midenin askorbik asit salgısının azaldığı, midedeki tüm serbest C vitamininin inaktif dehidroaskobik asit şeklinde bulunduğu gösterilmiştir. Ek olarak gastrit ve metaplazi ile birlikte mukus üretimindeki değişiklikler, Hp'nin neden olduğu epitel hücre proliferasyonu ile birleştiğinde karsinogenez için gerekli zemin oluşturduğu düşünülmektedir [40]. Helikobakter pilori ile mide mukozasının kolonizasyonu hemen her zaman lokal iltihap ile sonuçlanır. Kalıcı iltihap ise atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve distal yerleşimli mide kanseri riskini arttırır [41]. Bu enfeksiyonun tüm dünyada yaygın olması ve çok sayıda insanı etkilemesine karşın, enfekte hastaların ancak küçük bölümünde mide kanseri gelişmesi özel bakteriyel ürünlerin salınmasına, konağın bakteriye cevabındaki farklılıklara ya da konak ve bakteri arasındaki etkileşimin farklılıklarına bağlı olabilir.

Helikobakter pilori CagA adacığı suşlarının mide mukozasında daha güçlü iltihaba neden olmasının yanı sıra, daha fazla epitel zararına, dolayısıyla da daha çok hücre proliferasyonuna yol açtığı saptanmıştır. Benzer şekilde TNF-α, IL-1 ve IL-8 gibi sitokinler epitel proliferasyonunu artırır. Direkt Hp ya da üreaz enziminin bağlanması ile proliferatif aktiviteyi artıran MHC genotipindeki değişkenlik de proliferatif yanıt farlıklarının nedeni olabilir[42].

Araştırmacılar tarafından gastrik karsinom örneklerinde değişik oranlarda Hp sıklığı rapor edilmiştir. Gastrik karsinomun en sık görülen kanser tipi olduğu Japonya'da Hp sıklık oranı %90, Hollanda, Tayvan ve Amerika'da ise sıklık oranlarını sırasıyla %58.5, %27.5 ve %30 olarak bildirmişlerdir. Türk popülasyonunda Hp enfeksiyonu sıklığı yapılan önceki çalışmalarda asemptomatik insanlarda %53, semptomatik insanlarda %86 gibi yüksek oranlarda seyretmektedir. Yakaryılmaz ve arkadaşlarının endoskopik biyopsi örnekleri ile yaptığı bir çalışmada Hp sıklığı sağlıklı kontrol gurubunda %40, mide kanserinde ise %60 oranında bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada kanser gurubunda biyopsiler tümör dokusu üzerinden alınmıştır. Karahan'ın çalışmasında Isparta yöresinde mide karsinomalı vakalarda Hp sıklığı

%70.6 olarak bildirilmiştir. Demirel ve ark.'larının yaptığı çalışmada Hp saptanma oranları peptik ülser ve mide kanseri olgularında sırasıyla %47 ile %25 olarak bulunmuştur. Toplumumuzda yaygın bir şekilde görülmesi nedeniyle gastrik karsinom örneklerinde Hp enfeksiyonu insidansının yüksek olması beklenilebilir[43]. **Şekil 2.9**'de Helikobakter pilori mide kanseri ilişkisi görülmektedir.



Şekil 2.9 Helikobakter Pilori Mide Kanseri İlişkisi

Helikobakter Pilori ve Gastrik Lenfoma

Primer gastrik lenfomalar nadir görülen bir hastalık olup mide malignitelerinin yaklaşık %5'ini oluşturur. Gastrik MALT-lenfomalar, primer gastrik lenfomaların yaklaşık yarısını oluşturur. İnsidansı Hp enfeksiyonu insidansına uygun olacak şekilde değişir. Helikobakter pilorinin çok yüksek olduğu Kuzeydoğu İtalya'da, insidans İngiltere'den 13 kat fazladır. Ortalama görülme yaşı 60-65 olup, daha erken yaşlarda da görülebilir[44]. Gastrik MALT-lenfomalı vakaların, histolojik incelemede yaklaşık %90, serolojik çalışmada ise %98'inin Hp ile enfekte olduğu görülür. Vaka kontrol çalışmaları önce Hp enfeksiyonu ve takiben lenfoma gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermiştir[44].

Midede MALT-lenfoması oluşması Hp'nin antijenik uyarısıyla oluşur. Kazanılmış gastrik MALT-lenfomalı hastaların küçük bir yüzdesinde malign transformasyon oluşur ve genellikle yavaş seyirli bir lenfoma ile sonuçlanır. Bakteri nonneoplastik T lenfositlerini uyararak sitokinlerin salınımına, bu da B lenfositlerin proliferasyonuna yol açar. Daha sonra devreye girecek diğer etkenlerle benign MALT'da lenfomaya dönüşüm olur. Ancak tüm Hp enfeksiyonlarında MALT-lenfoması gelişmediğinden MALT'ın lenfomaya dönmesi henüz bilinmeyen genetik veya çevresel diğer faktörlerin rolü olmalıdır. Vakaların çoğunda eradikasyon tedavisiyle regresyon görülmesi Hp enfeksiyonu ile malign proçesin ilerlediğini düşündürmektedir[46]. Helikobakter pilori enfeksiyonu MALT-lenfomanın grade ve invazyon derinliği ile korele olmasına rağmen lenfomanın progresyonu ile ilişkili değil gibi görünmektedir. Ancak mukoza ve submukozaya sınırlı MALT-lenfomada Hp enfeksiyonu sıklığı, daha ilerlemiş vakalardan daha yüksek bulunmuştur[45].

Tümör yüksek gradeli agresif lenfomaya transforme olmuş ise Hp eradikasyon tedavisine yanıtını kaybeder[46]. Helikobakter pilori pozitif mide MALT-lenfomasında antibiyotiklerle yapılan eradikasyon tedavisi sonucunda %35-100 oranında tam remisyon sağlanmaktadır. Hastalığı mide duvarında sınırlı, t(11;18) bulunmayan ve lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda eradikasyon ile tedavi şansı oldukça yüksektir[47].

2.6. Helikobakter Pilori Tanı Yöntemleri

Helikobakter pilori tanısında kullanılan yöntemler, invaziv ve noninvaziv olarak ikiye ayrılır. İnvaziv yöntemler, sitoloji, histopatolojik inceleme, kültür, PCR ve hızlı üreaz testidir. Non-invaziv yöntemler ise üre nefes testi, seroloji ve dışkıda Hp antijenin saptanması olarak sayılabilir. Her test kendine özgü üstünlüklere sahiptir. Hiç bir test mükemmel değildir. Genellikle kombinasyon kullanımı yaygındır. Altın standart tek test yoktur. Endoskopik muayenede alınan biyopsi örneğinden yapılan hızlı üreaz testi, histopatolojik değerlendirme, kültür altın standarttır.

Helikobakter pilori serolojik testi aktif enfeksiyonu göstermez. Eradikasyondan sonra uzun süre (6-12 ay) pozitif sonuç verebilir. Mevcut enfeksiyonu geçirilmiş enfeksiyondan ayırt edemez. Gelişmekte olan ülkelerde diğer tanı olanakları yoksa kullanılabilir. Helikobakter pilori prevelansının düşük olduğu ülkelerde testin negatif olması değerlidir.

Gaita Antijen Testi (Stool Hp Antigen test) üre nefes testi kadar değerlidir. Maalesef yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Tükürük, idrar, parmak kanından yapılan serolojik testler her zaman doğru sonuç vermediğinden önerilmemektedir. Helikobakter pilori prevelansının çok yüksek olduğu ülkelerde hiç tanı testi yoksa daha önce Hp eradikasyon tedavisi almamış ise (naive) olgu Hp pozitif olarak kabul edilebilir[2]. Enfeksiyonun doğru tanısı için en az iki testin kullanılması önerilmektedir. Popülasyon taramaları için invaziv olmayan yöntemlerin seçilmesi gereklidir[3]. **Tablo 2.3**'de Helikobakter pilori enfeksiyonunun tanısında kullanılan testler gösterilmiştir.

Tablo 2.3 Helikobakter Pilori Enfeksiyonunun Tanısında Kullanılan Testler

Test	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Yorum
Histoloji	93-98	95-98	Çok sayıda antral biyopsi örneği gerekir, özel boyalar duyarlılığı artırır
Kültür	77-95	100	Antibiyotik duyarlılık testleri ve ayrıntılı tiplendirme için gerekir
Hızlı üreaz testi	89-98	93-98	Endoskopik işlem sırasında tanı için kullanılır
C^{13}-ÜNT	90-95	90-95	Canlı bakteri ve infeksiyon varlığını gösterir, tedavi takibinde yararlıdır.
C^{14}-ÜNT	90-95	90-95	C^{13}ÜNT ile benzer mekanizma, düşük dozda radyoaktif madde alınımı var, kısa dönemde antibiyotik tedavisinin takibinde kullanılmaz, epidemiyolojik çalışmalar için idealdir.
Seroloji	88-95	86-95	Kısa dönemde antibiyotik tedavisinin takibinde kullanılmaz, epidemiyolojik çalışmalar için idealdir.
PCR yöntemleri	85-96	90-100	Hp DNA'sının varlığını gösterir, ancak ölü bakteriler pozitif sonuç verir. Hp suşlarının farklılığını belirlemede kullanılır.
Dışkı antijen	90-94	98-99	İnvaziv olmaması bir avantajdır.

ÜNT : üre nefes testi , PCR :polimeraz zincir reaksiyonu.

İnvaziv Tanı Yöntemleri

A. Sitoloji

Helikobakter pilori tanısında, son yıllarda daha yaygın olarak kullanılan sitoljik tetkikler imprint ve fırça sitolojisi olarak ikiye ayrılmaktadır. İkisi de invaziv işlemler olup endoskopi gerektirmektedir.

İmprint sitolojide gastroskopi ile alınan doku örneği bekletilmeden, lümene bakan yüzeyi lama birkaç defa dokundurulduktan sonra, lam havada kurutulur. Fırça metodunda gastroskopi sırasında biyopsi forsepsine benzer tarzda fırça aleti mide mukozal yüzeyinde gezdirilir. Materyal lama sürülür. Lam havada kurutulur. Her iki metotda da materyal Giemsa ya da Hp'ye özgü başka bir boyama metodu ile boyanır. Huang ve ark.'nın yaptığı çalışmada sitolojinin duyarlılık ve özgüllüğü %98 ve %96 olarak bildirilirken, Misra ve ark.'nın yaptığı çalışmada imprint sitolojinin duyarlılığı ve özgüllüğü %100 olarak bildirilmiştir[48]. Sitolojik yöntemlerin histopatolojik yönteme göre avantajları **Tablo 2.4**'da gösterilmektedir.

Tablo 2.4 Sitolojik Yöntemlerin Histopatolojik Yönteme Göre Avantajları

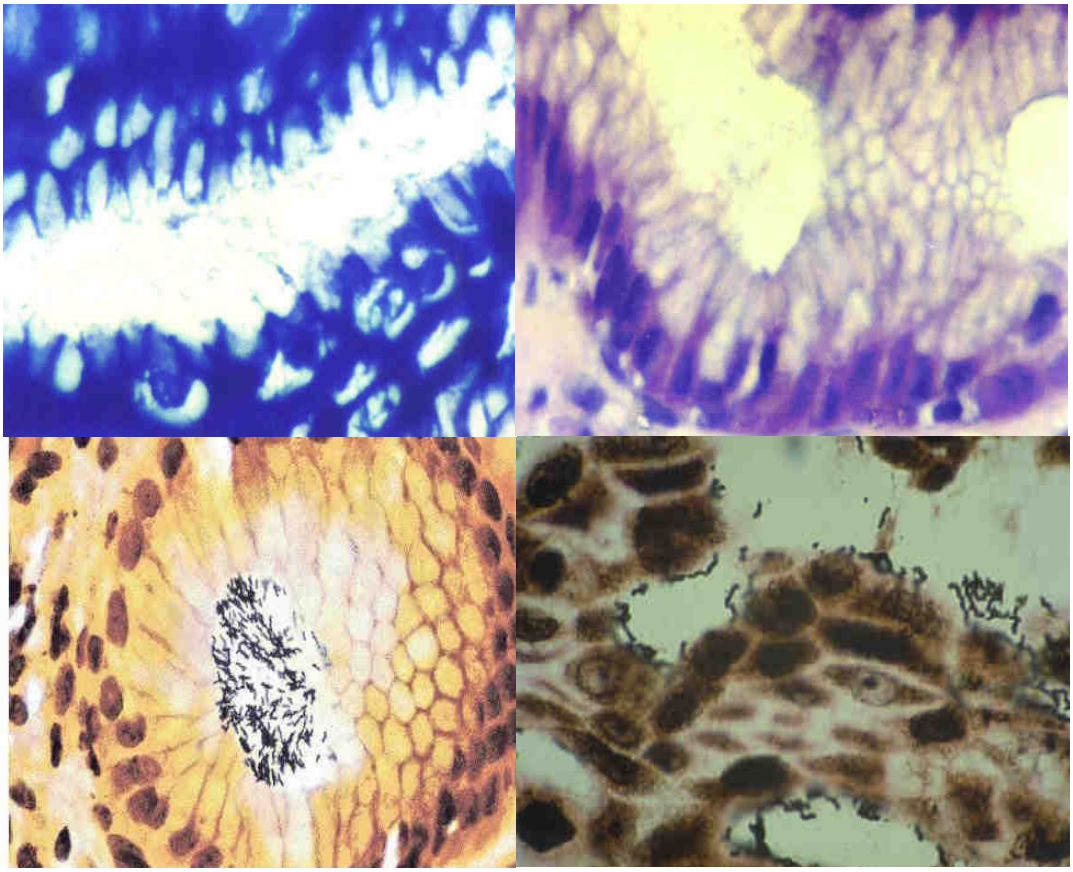
• Histopatolojik yöntemlerdeki gibi günlerce beklemeye gerek kalmaksızın, birkaç saat içinde sonuç alınabilir. • Bu yöntemle bakterinin kendisi görülür. • Maliyeti oldukça ucuzdur. • Sitolojik yöntemlerle histopatolojik yöntemden daha yüksek Hp pozitiflik oranları elde edildiği ve duyarlılığının %100'lere ulaştığı belirtilmektedir.

B. Histopatoloji

Endoskopi ile alınan mukozal örneğin rutin histopatolojik yöntemlerden geçerek mikroskopta incelenmesi esasına dayanır. Biyopsi örnekleri genellikle Hemotoksilen-Eozin (HE) ile boyanır. Histolojik incelemenin avantajı, Hp'nin tipik morfolojisini izlerken aynı zamanda premalign veya neoplastik lezyonları da inceleme şansı vermesidir. Bakteriler biyopsi örneklerinde HE boyasıyla, mukus tabakası içinde ve genellikle gruplar halinde rahatlıkla görülür. Ancak mikroorganizmanın az olduğu ve /veya yama tarzında tuttuğu durumlarda, farklı boyama teknikleri ile mikroorganizmalar daha kolay görülebilir hale getirilebilirler. Bu boyama yöntemlerinden başlıcaları, Warthin-Starry, Giemsa, Akridin oranj, Gram, Ethidium Bromide, Gimenez ve Hopps-Brown boyalarıdır **(Şekil 2.10)**. İmmünoperoksidaz veya DNA in-situ hibridizasyon teknikleri ile spesifik olarak tespit edilebilir ve bu bize mikroorganizmanın varlığı/ yokluğu ve doğası hakkında daha fazla bilgi sağlar. İmmünohistokimyasal boyama yöntemleri Hp tespitinin önem taşıdığı olgularda ve özellikle kokoid Hp formlarını göstermede kullanılmaktadır. Histopatolojik yöntemin özgünlüğü %95-99, duyarlılığı %93-99'dur. Helikobakter pilori teşhisinde biyopsilerin alınması kadar patoloğun deneyimi ve titizliği de önem taşımaktadır. Aynı hasta grubunun endoskopik biyopsileri 4 ayrı patolog tarafından incelendiğinde Hp saptanma oranı %54 ile %84 arasında bulunuştur.

Bakteri yükü çocuklarda daha düşük olduğundan, biri antrumdan bir diğeri mide korpusundan olmak üzere, en az iki mukoza parçası incelendiğinde test duyarlılığı artar.

Yaşlılarda testin etkinliği biyopsinin midenin en az iki yerinden alınmasıyla artar. Gerçekten, gastrik atrofi midede hipoklorhidriyi artırarak antrumda Hp kolonizasyonunu azaltabilir. Yaşlılarda düşük sensivitesi nedeni ile histolojik inceleme tek başına kullanılmamalıdır. Aynı şekilde ciddi korpus atrofisinde histolojik olarak Hp pozitifliği belirgin olarak daha düşük saptanmaktadır. Yaşlı hastalarda artmış malignite sıklığı nedeni ile tolere edebilen hastalarda histolojik inceleme zorunludur[49].



Şekil 2.10 Helikobakter pilorinin Giemza, HE, Genta, Warthin-Starry Boyanması

C. Kültür

Mide mukozası parçalarından Hp izolasyonu bu enfeksiyonun tanısı için en özgün yöntemdir. Üreme oluşmuşsa tanı kesindir, üreme yoksa sonuç negatiftir. Virülans faktörlerini ve antimikrobiklere duyarlılığı tespit etmeyi sağlayarak gelişmiş bir tedaviyi mümkün kılar.

Tedavisi yetersiz kalanlarda, Hp'ye karşı antibiyotik direnci olan yerlerde yaşayanlarda ve antibiyotik alerjisi olanlarda antibiyogram yapılabilmesini mümkün kılması en önemli avantajdır. Ancak bu yöntem teknik olarak zor ve zaman alıcıdır. Bakterinin üremesi üç ile altı gün arasında sürmektedir. Laboratuarda izolasyon oranı %75-90 arasındadır. Kültürden elde edilen biyopsi materyalleri çok az miktardaki serum fizyolojik içerisine alınmalıdır ve iki saat kadar burada tutulmalıdır. Homojenize olmuş doku çikolata veya beyin kalp infüzyon agar plağında %10'luk

CO_2 içerisine veya bir Campy Pak atmosferde 37^oC'de inkübe edilmelidir. Eğer endoskopi esnasında kültür yapılamıyorsa örnek kuru buz üzerinde süt-gliserol karışımı içerisinde saklanmalıdır[11]. **Tablo 2.5**'de kültürdeki başarısızlık nedenleri gösterilmiştir.

Tablo 2.5 Kültürdeki Başarısızlık Nedenleri

Kültür ile Hp üretimindeki başlıca başarısızlık nedenleri:
1. Bakteri içermeyen örnek parçasının kültüre edilmesi (organizmanın yamalı dağılımı),
2. Endoskopi esnasında topikal anesteziklerle temas,
3. Biyopsi forsepsinin glutaraldehit veya diğer mikroorganizmalar ile teması,
4 Antibiyotiklerin veya H_2 reseptör antagonistlerin yeni kullanılmış olması.

Helikobakter pilorinin başarılı izolasyonu için, biri antrumdan ve bir başkası mide gövdesinden olmak üzere mide mukozasından en az iki parçanın kullanılması, yeterli örnek taşınması, seçici ve indikatör bir ortamın kullanılması ve takımın deneyimi gereklidir. Bu yöntemin yüksek özgüllüğüne rağmen, duyarlılık oranları % 77-100 arasında değişir[50].

Diğer invaziv yöntemler gibi yaşlı hastaların sıklıkla proton pompa inhibitörleri ve antibiyotik kullanmaları, kronik atrofik gastritin sık görülmesi nedeni ile Hp enfeksiyonu prevelansını olduğundan düşük göstermektedir[49].

D. Moleküler Biyoloji Teknikleri

Bu teknikler, izole suşlarda veya biyopsi parçalarında, Hp enfeksiyonunun tanısı, Hp virülans belirteçlerinin fenotiplemesi ve antimikrobiklere duyarlılığın belirlenmesi için kullanılırlar. Polimeraz zincir reaksiyonunun (PCR) duyarlılığı %95'den daha yüksektir. Floresans in situ hibridizasyon (FISH) kullanılarak, polimeraz zincir reaksiyonuna benzer duyarlılığı olan bakteri DNA'sının doku kültürü yapılabilir. Ayrıca PCR, dizi probe tetkikinin (LİPA) takip ettiği PCR, gerçek zamanlı PCR ve ters transkripsiyon PCR (rtPCR) gibi, çeşitli moleküler biyoloji yöntemleri ile, cagA

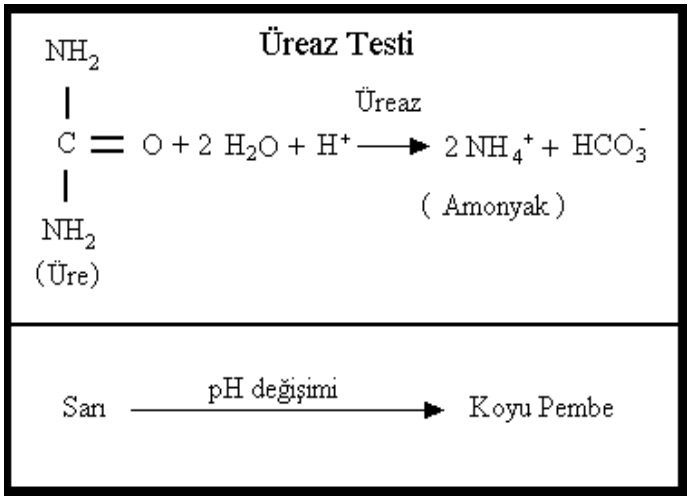
ve vacA gibi, Hp virülans faktörleri belirlenebilir. Bu faktörleri şifreleyen genlerin diziliminde bölgesel varyasyonlar bulunduğundan, literatürde tanımlanan primerler farklı popülasyonlar için test edilmelidir. Helikobakter pilorinin BabA, dupA, sabA ve OipA gibi, diğer virülans genlerini belirlemek için büyütmeyi takip eden dizilim yapılması gereklidir[3].

Sonuç olarak PCR mikroorganizmanın genetik materyalinin spesifik nükleotid sekanslarının çok sayıda klonlanması temeline dayanan yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir metottur. Kontaminasyon yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Tedavi direnci ile reenfeksiyonun ayırt edilmesinde kullanılabilir. Klaritromisin direncinin gösterilmesinde faydalıdır.

E. Hızlı Üreaz Testi

Endoskopi uygulanan hastalarda kolay uygulanabilir ve yüksek özgüllüğe sahip bir testtir. Mikroorganizmanın üreaz enziminin bulunmasını esas alan invaziv bir yöntemdir.

Üreaz enzimi ile üreden amonyak ve CO_2 oluşur. Amonyak pH'ı artırır, pH'daki artış fenol kırmızısı ile saptanır **(Şekil 2.11).** Endoskopik biyopsi örneği, üre ve fenol kırmısızı içeren solüsyon veya jel ortamına konur. Üreaz varlığında amonyak ve bikarbonat açığa çıkar, pH yükselir ve renk sarıdan pembeye döner. Kullanılan kitlere göre CLO, Hp fast, Pylori-tek gibi çeşitli hızlı üreaz testleri bulunmaktadır. Günümüzde en fazla kullanılan üreaz testi CLO (Camphylobacter Like Organisms Test) testidir ve %70-98 duyarlılığa, %91-100 özgüllüğe sahiptir[51]**(Şekil 2.12).**



Şekil 2.11 Üreden Amonyak Oluşumu

Testin duyarlılığı biyopsi örneklerindeki mikroorganizma sayısından etkilenir. Birden fazla örnek alınması test sonucunu değiştirmez ancak süresini kısaltır. Bu test ile sonuç 2-3 saat içinde alınır. Ancak testin duyarlılığı örnekleme problemleri ve proton pompa inhibitörleri kullanımına bağlı yanlış negatif sonuçlar nedeniyle düşüktür[52]. Üreaz testinin dezavantajı Y. Enterokolitika ve P. Vulgaris gibi üreaz yapan başka bakterilerin varlığında yanlış pozitif sonuç vermesidir. Ancak üreaz testi Hp varlığında %75 vakada, 20-60 dakika içerisinde müspetleşir. Diğer bakterilerde ise 12 saat sonra pozitif sonuç alınır. Bu nedenle düşük oranda yalancı pozitifliği vardır.



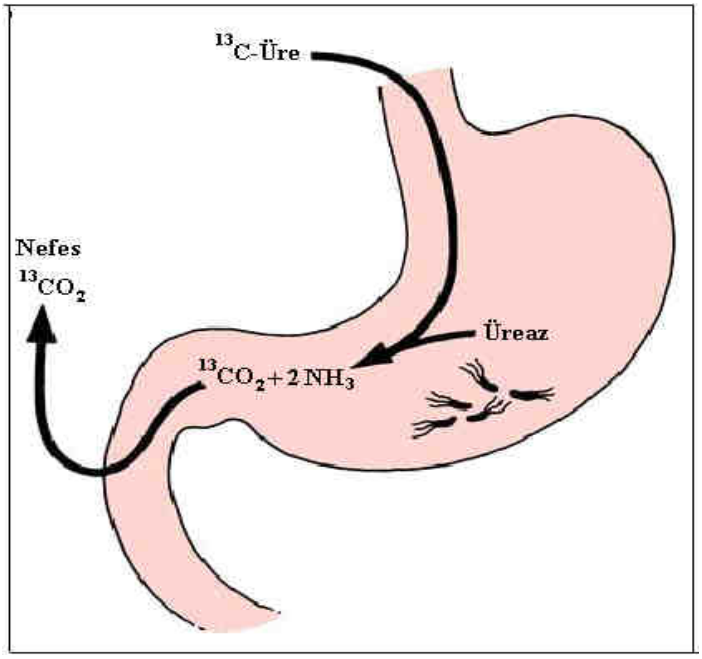
Şekil 2.12 CLO Test Preparatı

İnvaziv Olmayan Tanı Yöntemleri

A. Üre Nefes Testi

Graham ve arkadaşları tarafından ilk kez tanımlandığından bu yana basitleştirmek ve optimum hale getirmek için, kullanılan ürenin dozunda, örnek zamanlamasında, test yemeğinde ve enfekte denekleri enfekte olmayanlardan ayırt edecek kesme değerlerinde değişiklikleri içerecek şekilde büyük ölçüde değiştirilmiştir[53].

Üre nefes testi (ÜNT) ilk olarak 1987 senesinde tanımlanmıştır. Helikobakter pilorinin üreaz enzimi ile üreyi NH_3 ve CO_2'e dönüştürmesi prensibine dayanılarak yapılan testlerdir. Bu enzim, oral olarak uygulanan işaretli üreyi, amonyak ve midenin mukus tabakasından emilip sonra atılım için kan akımı aracılığıyla akciğerlere taşınan işaretli karbon dioksite hidrolize eder **(Şekil 2.13).**



Şekil 2.13 Üre Nefes Testi

İzotop zenginleştirmesi uygun zamanlarda toplanan nefes örneklerinde değişik yöntemler ile ölçülebilir. Üre nefes testinin en önemli avantajlarından biri tüm mideyi örneklemesi ve Hp enfeksiyonunun mide mukozası içinde yamalı dağılımından etkilenebilen biyopsiye dayalı testler gibi örnekleme hatasına eğilimli

olmamasıdır[60].Üre iki farklı karbon izotopu ile işaretlenebilir. Bunlar arasındaki başlıca fark C^{14}' ün radyoaktif, C^{13}'ün kararlı olmasıdır.

C^{13} İle İşaretli Üre Nefes Testi

Klinik uygulamalarda C^{13}-ÜNT, testin sık tekrar edilmesi gereken durumlarda, çocuklarda ve doğurgan yaştaki kadınlarda Hp enfeksiyonunu tespit etmek için güvenli olarak kullanılabilen radyoaktif olmayan bir izotoptur. Ayrıca, C^{13}-ÜNT bu türden tanı testini gerçekleştirmek için yapılan yöntemsel çalışmalarda, en sık kullanılan maddedir. Kararlı bir izotop kullanmanın bir diğer avantajı nefes örneklerinin uzak analiz merkezlerine posta veya kurye aracılığıyla gönderilebilmesi, böylece hastalar yeterince seçilmiş ve bilgilendirilmişlerse evde bile yapılabilen testin dağıtımının desteklenebilmesidir. Başlıca dezavantajları ise C^{14}-ÜNT'ne göre daha pahalı olması ve Hp ile enfekte deneklerin nefes örneklerindeki C^{13} miktarını ölçmek için en tercih edilen ve pahalı bir cihaz olan kitle spektrometresine duyulan gereksinimdir.

Yaşlılarda kolayca uygulanabilmesi, koperasyona fazla ihtiyaç duyulmaması ve iyi tolere edilmesi nedeniyle avantajlı bir yöntemdir. Pilotto ve ark. yaşlılarda tanıda %97.9 oranında başarılı olduğunu göstermişlerdir. Hastanede yatan 85 yaş ve üzeri hastalarda yapılan bir çalışmada, tedavi alan (PPI ve antibiyotik) veya kronik atrofik gastriti olanların üçte birinde negatif sonuç elde edilmiştir. Bazı çalışmalar ise bu yöntem ile abartılı yüksek oranlarda Hp enfeksiyonun gösterilebileceğini ileri sürmektedirler. Bu durum atrofik gastrit nedeniyle oluşan hipoklorhidri sonucunda, ağızda, orofarinkste ve ince bağırsaklarda üreaz üreten bakterilerin kolonizasyonu ile açıklanmaktadır. Yaşlılarda bu yöntem ile daha düşük Hp poziftiliğine neden olan durumlara da rastlanabilmektedir. Buna mide de üre miktarında azalmaya neden olan gastrik rezeksiyon örnek olarak verilebilir[49].

Bu üre nefes testinden doğru sonuçlar elde etmek için, test öncesinde bazı tedbirlerin alınması gereklidir. Mısır, şeker kamışı ve mısır unu gibi, doğal olarak bol miktarda C^{13} olan diyetlerden test öncesinde kaçınmak gereklidir. Testi etkileyebilecek ve

negatif sonuçlara neden olabilecek antisekretuar ilaçların kesilme zamanı ile ilgili konu tartışmalıdır. Bu önemli bir noktadır, çünkü üre nefes testi istenen pek çok hasta dispeptiktir ve antisekretuar ilaçlarını kesmeye isteksizdirler. Proton pompası inhibitörlerinin üre nefes testi üzerine istenmeyen etkileri (yalancı negatif sonuçlar % 17-61 arasındadır) ile ilgili genel fikir birliği[54]-[55] olsa da, testten önce kesilmelerinin zamanlaması pek açık değildir. Örneğin, eradikasyon rejimlerinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçlayan pek çok klinik çalışmada, genellikle hastaların üre nefes testinden önce en az bir ay süreyle PPİ almamış olmaları gerektiği bildirilmektedir, fakat istenmeyen etkilerini geri çevirmek için beş ila yedi günün yeterli olduğu gösterilmiştir[56]. Bununla beraber, Laine ve arkadaşları[57] yalancı negatif sonuçlardan kaçınmadan emin olmak için hastaların 14 gün süreyle PPİ'süz kalmaları gerektiğini öne sürmektedirler. Üre nefes testi üzerinde H_2 blokerlerinin hiçbir etkisi olmayan antisekretuar ilaçlar olarak kabul edilmelerine rağmen[58], bazı yeni araştırmalar standart ve yüksek doz ranitidinin bile % 20'ye kadar yalancı negatif nefes testlerine neden olabileceğini göstermiştir[56]. Bu çalışmalar sonucunda, yanlış test sonuçlarını engellemek için bu ajanların testten bir hafta önce kesilmeleri önerilmektedir. Antibiyotikler, özellikle antihelikobakter etkisi olanlar ile bizmut preparatları, her zaman önerildiği gibi, üre nefes testinden en az bir ay önce bırakılmalıdır.

Üre dozu Graham ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ilk olarak kullanılan 350 mg (5 mg/kg) dozdan giderek düşürülmüş, böylece testi yapmak için gereken maddenin maliyeti azaltılmıştır. Şimdi üç farklı dozaj kullanılmaktadır. Son olarak, 75 mg'ın (yaklaşık 1 mg/kg) daha yüksek dozlar kadar güvenilir olduğu gösterilmiştir. Testin maliyetini sınırladığı için, bu düşük dozaj da pek çok C^{13}-ÜNT ticari kitinde kullanılmıştır. Mide boşalmasını geciktirdiği çok iyi bilinen bir besin olduğundan genellikle yağ içeren test yemekleri seçilir. Son zamanlarda, duodenal pH'yi düşüren, böylece antral motiliteyi azaltıp mide fundusunu gevşeten sitrik asidin optimum bir test yemeği olduğu gösterilmiştir. Pek çok protokol, yiyecekle etkileşimden kaçınmak için hastaların testten önce en az dört saat aç kalmalarını önermektedir[59].

İnvaziv olmaması, basitliği ve güvenilirliği nedeniyle C^{13} üre nefes testi pek çok klinik ortamda kullanılabilir. Ayrıca, tedavi edilmemiş deneklerdeki duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %90-98 ve %92-100 arasında değişmektedir. Bazı araştırmacılar tedavi sonrasında bile mükemmel bulurken, diğerleri bu iyi sonuçları doğrulamadığından, yok etme etkinliğinin değerlendirilmesindeki doğruluk daha çelişkilidir. Buna göre, son zamanlarda anti-helikobakter tedavilerin başarısını değerlendirirken, aynı tedavi sonrası zaman noktalarında (örneğin, iki ay ara ile) yapılan iki üre nefes testinin, iki farklı testi denkleyebileceği önerilmiştir. Bariz olarak, bu rutin klinik uygulamadan çok yok etme tedavileri üzerine araştırma çalışmalarını ilgilendirir[60].

Bazı çalışmacılar 6 yaşından küçük çocuklarda C^{13}-işaretli üre nefes testi için daha düşük özgüllük tarif etmiş olmalarına rağmen, başka çalışmalar, çocuğun yaşına bakılmaksızın, yetişkinlerde gözlenene benzer bir özgüllük bulmuşlardır. Bir çalışmada ise 6 yaşından küçük çocuklar için % 88.0 duyarlılık ve % 95.0 özgüllük, daha büyük çocuklar için ise %100 duyarlılık ve % 98.0 özgüllük bildirilmiştir[3].

Bu test ile hastadaki mevcut bakteri yoğunluğunu azaltabilecek PPİ'lerinin veya antimikrobiyal ajanların kullanılması durumlarında yalancı-negatif sonuçlar elde edilebilir. Antimikrobiyal ajanlar testten bir ay önce, PPİ'leri testten 15 gün önce kesilmelidir. Öte yandan, H_2 reseptör antigonistlerinin ve antasitlerin kullanımının test sonuçları üzerindeki ihmal edilebilir düzeyde etkisi nedeniyle, bu ajanlar testten 48 saat önce kesilebilir.

C^{14} ile İşaretli Üre Nefes Testi

Bu testin avantajları ucuz olması, jelatin bir kapsülde C^{14}-üre uygulamanın yapılabilmesi, tek bir 10 dakikalık nefes örneğinden doğru sonucun elde edilmesini sağlayacak kadar hızlı olması ve herhangi bir test yemeğine gereksinim olmamasıdır. Bununla beraber, C^{14} dozunun giderek daha azaltılmış olmasına ve testin bir günde alınan doğal zeminli radyasyona eşit olan 1 μCi ile yapılabilmesine rağmen hala

dezavantajları vardır. Bu testle ilgili mevcut başlıca sorunlar, hala bir nükleer tıp bölümüne veya radyoaktif maddeleri depolama ve dağıtma için ruhsatlı merkezlere ihtiyaç olması, radyoaktif maddenin nakliye zorlukları ve geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalar için bol miktarda işaretli izotop gerekmesidir[60].

B. Serolojik Yöntemler

Helikobakter pilorinin serolojik tanısı noinvaziv ve indirek bir yöntemdir. Diğer testlerle kombine edilerek kullanılmadıkça primer tanısal test olarak kullanılamaz. Epidemiyolojik veya tarama çalışmaları için tercih edilen bir tanı yöntemidir. Esasında Hp'nin lokal ve sistemik immün yanıtların her ikisine yol açması ve Hp'ye karşı oluşan antikorların bakteriyel aglütinasyon, kompleman fiksasyon ve enzime bağlı immünosorbent tetkiki (ELISA) ile saptanmasına dayanır. Daha basit, hızlı, ucuz ve özgüllüğünün yüksek olması nedeni ile ELISA tercih edilir.

Helikobakter pilori enfeksiyonu konakta, anti-Hp antikorlarının (IgM, IgA ve IgG) üretimini tetikleyen, hücresel ve hümoral bir immün yanıt meydana getirir. Enfeksiyonun erken dönemlerinde IgM antikorları tespit edilebilirken, IgA ve IgG akut enfeksiyonun başlangıcından yaklaşık olarak 3 hafta -3 ay sonra tespit edilebilir düzeylere ulaşır ve bakterinin yok edilmesinden sonra 2 yıla kadar tespit edilebilirler.

Yaşlılarda serolojiyi kullanarak yapılan epidemiyolojik çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Bazı otoriteler seroloji kullanılmasıyla tarama yapılmasının yaşlılarda antikorların aylar hatta yılar süresince yüksek kalması nedeni ile enfeksiyonu abartılı olarak yansıtabileceğini ileri sürmektedirler. Gerçekten de histolojik yöntemlerle karşılaştırıldığında, bu hasta grubunda seroloji ile yapılan taramalarda Hp prevalansı daha yüksek çıkmaktadır. Çalışmalar atrofik gastriti olan Hp pozitif hastalarda eradikasyon tedavisi sonrasında bakteriye karşı oluşmuş antikorların düşüş hızının gastrik inflamasyonun düzelmesiyle korele olmadığını göstermişlerdir. Bu da atrofik gastriti olan hastalarda serolojinin eradikasyon tedavisinin etkinliğini göstermede tek başına yeterli olmadığını göstermektedir. Liston ve ark. pozitif seroloji saptadıkları hastaların üçte birinde aktif Hp

enfeksiyonu olmadığını göstermişlerdir. Ayrıca diğer pek çok çalışmacı da yaşlılarda IgG titresindeki azalmanın geniş bir heterojeniteye sahip olması nedeni ile eradikasyon tedavi sonrasında kullanışlı olmadığını bildirmişlerdir[49].

Yaşlılarda serolojik testlerin enfeksiyon sıklığını fazla göstermediğini, tersine bazı serolojik yöntemlerin enfeksiyonu gizleyebileceğini bildiren çalışmacılar da vardır. Bu durum yaşlı hastalardaki göreceli immün yetmezlik durumu ile açıklanmaktadır. Yaşlanma dışında, yaşlı hastaların %30 unda görülen protein malnütrisyonu nedeniyle de immün yetmezlik olabilmektedir. Ayrıca bu yaş grubunda sık olarak görülen idrar yolu ve pulmoner enfeksiyonlar nedeni ile antibiyotik tedavisi alan hospitalize ileri yaştaki hastalarda da serolojide yanlış negatif sonuç alınabilir[50].

Mevcut serolojik yöntemler arasında, ELİSA yöntemi, çabuk, kullanımı kolay, tekrarlanabilir, ucuz ve son derece doğru olduğundan en yaygın kullanılandır. Bununla beraber duyarlılığın 2-6 yaş arasındaki çocuklar için % 44.4 ve 7-11 yaş arasındakiler için % 76.7 gibi düşük oranlarda olması nedeniyle 12 yaş altındaki çocuklarda Hp tanısında kullanılmamalıdır. İdrarda ve tükürükte antikorların tespiti için immünoenzim tetkikleri de daha da az duyarlı ve özgül olduklarından, çocuklardaki enfeksiyonun tanısı için önerilmemektedir. Öte yandan, immünblot tekniği ile anti-Hp antikorlarının tespitinin çocuklarda tanı için duyarlılığı ve özgüllüğü kabul edilebilirdir. Bu tekniğin 2-16 yaş arasındaki çocuklardaki duyarlılığı % 95.0 ve özgüllüğü % 86 olarak bildirilmiştir[3].

İmmünblot (western blot) yöntemi, Hp nin antijenik proteinlerine (cagA, VacA, üreaz A ve B) karşı oluşan antikorların tarayan serolojik bir yöntemdir. Pilotto ve ark. yaşlılarda CagA pozitif Hp enfeksiyonun intestinal metaplazi ve atrofik gastritle korele olduğunu göstermişlerdir[49].

C. Dışkıda Hp Antijenlerinin Tespiti

Dışkı örneklerinde Hp'nin tespiti için monoklonal veya poliklonal antikor kitlerinin kullanıldığı bir immünoenzim yöntemidir (HpSA). Ticari olarak piyasada çeşitli kitler mevcuttur. İnvaziv olmayan bir test olduğundan, epidemiyolojik çalışmalarda da kullanılabilir. Altı yaşından küçük çocuklardaki enfeksiyonda bu yöntemin daha düşük duyarlılığına dair bazı yayınlar bulunmaktadır. Yine de testin, 6 yaşından küçük çocuklar arasında bile, yüksek duyarlılık ve özgüllük oranlarına (yaklaşık olarak % 95.0) sahip olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Başarılı sonuçlar için örnekleri uygun şartlarda taşıma ve saklanmasının önemi vurgulanmalıdır[3].

Dışkı örnekleri kapaklı özel kaplara alınmalı ve test yapılıncaya kadar +2 °C - +8 °C'de saklanmalıdır. Alınan örnekler ya hemen test edilmeli ya da en fazla +2 °C - +8 °C'de 48 saat saklanmalıdır. Eğer örnekler bu süre içerisinde de test edilmeyecekse test zamanına kadar dondurulmalıdır (-20°C veya altında). Örnekler en fazla iki defa dondurup çözülebilir. Sindirim sisteminde yer alabilecek potansiyel mikroorganizmalarla yapılan çalışmalarda testin herhangi bir çapraz reaksiyon vermediği görülmüştür.

Noninvaziv olması, kitlerin ve örneklerin kolay taşınabilirliği nedeni ile iyi bir tanı testidir. Bu testle ilgili olarak yaşlılarda bildirilen düşük duyarlılık oranları, bu hastalarda kronik konstipasyona sık olarak rastlanması ile açıklanmaktadır. Gerçekten de bakterilerin uzamış pasajı Hp antijenlerinin yıkımına yol açmakta ve bunların tanınmasını güçleştirmektedir. Ek olarak çalışmalar PPI tedavisinin gastrik pH'ı artırarak ve Hp kolonizasyonunu baskılayarak HpSA etkinliğini azalttığını göstermişlerdir. Yaşlı populasyonda demans ve yatağa bağımlılık daha sık izlendiği için uygun örnek alımı ve transportunun sağlanamaması nedeni ile de yanlış sonuçlar alınabilmektedir[48].

Gastrointestinal kanama, antimikrobiyal ajanlar ve PPI'lerin kullanımı testin duyarlılığını azaltırken, H_2 reseptör antagonistleri ve antasitler ile duyarlılık değişmez.

Dışkıda antijenlerin tespiti için immünokromatografik testler kolay uygulanırlar ve birkaç dakika içinde sonuçların alınmasını sağlarlar. Duyarlılıkları ve özgüllükleri immünoenzim tetkiklerinden elde edilenlere benzerdir.

2.7. Tedavi

İdeal tedavi, bakteriyi yüksek oranda eradike etmeli, iyi tolere edilmeli, güvenilir olmalı, tedavi maliyeti düşük olmalı, hastalığı iyileştirmelidir.

Helikobakter pilori tedavisindeki temel sorun Hp eradikasyonunda uygulayabileceğimiz ideal bir tedavi yönteminin olmamasıdır. Günümüzde Hp eradikasyon tedavisi için kullanmakta olduğumuz ilaçlar ile yapılan tedavilerle, farklı ülkelerde farklı eradikasyon sonuçları alınmaktadır. Bunun temel nedeni bazı antibiyotiklere karşı Hp'nin direnç kazanmasıdır. Helikobakter pilori eradikasyonundaki temel amaç yaşam boyu ülser riskini azaltılması yanı sıra kanser, MALT lenfoması riskini de azaltma olasılığıdır.

Helikobakter pilori Eradikasyon Tedavisi Kime Yapılmalıdır? "WGO-OMGE konu uzmanlarının" ve "Maastricht III. Florence Consensus Report"u hazırlayan uzmanların hazırladığı raporlardaki tedavi yaklaşımı ve tedavi rehberlerine göre Hp testi pozitif olan tüm hastaların tedavi edilmesi gerekmektedir. Helikobakter pilori eradikasyonu yapılması düşünülmüyorsa, Hp testi yapılmaması gerektiği bildirilmektedir. **Tablo 2.6'da** helikobakter pilori eradikasyon endikasyonları gösterilmektedir

Tablo 2.6 Helikobakter Pilori Eradikasyon Endikasyonları

Helikobakter Pilori Pozitif Hastalarda Eradikasyon Endikasyonları
(WGO-OMGE) (Gelişmekte olan ülkelerde)
• Dispepsi
• Duodenum Ülseri
• Mide Ülseri
• Komplikasyonlu Peptik Ülser Hastalığı
• Gastrik MALToma
• Atrofik Gastritis
• Gastrik Kanser rezeksiyonundan sonra
• Mide Ca'lıların birinci derece yakınları
• Hasta eradikasyon istiyorsa

Peptik Ülserli Hastada Tedavi

Duodenum ülserli hastalara ilişkin 34 çalışmanın meta-analizinde, ülserin iyileşmesi için Hp eradikasyonu ve antisekretuar tedavi tek başına antisekretuar tedavi uygulanmasına üstün olarak bulunmuştur. Bir kerelik Hp eradikasyonu duodenum ülseri nüksünü önlemede uzun süreli antisekretuar tedavi kadar etkili ve Hp eradikasyon tedavisi yapmamaktan çok daha etkili olarak bulunmuştur[60]. Örmeci ve ark'nın Hp pozitif aktif duodenal ülseri olan 108 hastada lansoprazol ve omeprozol'ün etkinliklerini karşılaştırdıkları bir çalışmada. ülser iyileşmesi ve Hp eradikasyonu açısından iki ilaç arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır[61].

Mide ülserli hastalara ilişkin 13 çalışmanın meta-analizinde ise, iyileşme açısından Hp eradikasyon tedavisi ve antisekretuar ilaç kullanılması ile tek başına antisekretuar ilaç tedavisi arasında hiçbir istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır[63]. Bununla birlikte, çalışmaların dokuzundaki tedavi etmeme ile karşılaştırıldığında Hp eradikasyonunu takiben mide ülseri nüksü anlamlı derecede daha az olarak bulunmuştur. Dört çalışmada dört ile altı haftada semptom gerilemesi bildirilmiştir. Fakat çalışma tasarımlarındaki farklılıklar nedeniyle, tek başına antisekretuar terapiye karşı yok etme tedavisinin üstünlüğü hakkında herhangi bir yorum çıkarmak

mümkün olmamıştır. Eradikasyon tedavisi gözden geçirilmiş ve özellikle peptik ülserden tekrarlayan kanamanın önlenmesi için antisekretuar tedavi ile karşılaştırılmıştır[62]. Bir ülser için ilk tedaviden sonra uzun dönemli antisekretuar ilaçlar alan hastalarda, ayrıca Hp eradikasyon tedavisi de alanlarda tekrar kanama daha az olmuştur. Bu nedenle, mide ülserli hastalarda yeniden kanamayı önlemek için Hp eradikasyon tedavisi önerilmektedir.

Fonksiyonel Dispepsili Hastalarda Tedavi

Fonksiyonel dispepsili hastalarda Hp eradikasyonu, sadece küçük ve son derece değişken bir semptomatik yarar sağlamaktadır. Bir meta-analizde, eradikasyon tedavisi ile semptomlarda bir iyileşme gösterilememişse de[63], 17 çalışmaya ilişkin güncellenmiş bir sistematik derleme küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı bir yarar ortaya koymuştur [64] . Amerikan Gastroenteroloji Koleji, düşük Hp enfeksiyonu prevalansı olan ülkelerde dispepsinin ilk tedavisi için bir proton pompası inhibitörü ile ampirik bir asit baskılama denemesi önermektedir[65].

Gastro-Özofagial Reflü Hastalığında Tedavi

Kasım 2005 tarihinde yayınlanan kılavuzlarda, Amerikan Gastroenteroloji Koleji gastro-özofagial reflü hastalığı (GÖRH) tanı ve tedavisinde Hp için test etme ve tedavi etmeden bahsetmemektedir[66]. Avrupa Hp çalışma grubu (EHSG- European Hp Study Group) Hp'nin GÖRH'na neden olmadığını, GÖRH'nda rutin Hp testine gerek olmadığını, ancak uzun süre PPI kullanılması zorunlu ise Hp testi yapılması ve test pozitif ise Hp eradikasyon tedavisi yapılmasını önermiştir

Mide Kanserini Önleme

Helikobakter pilori Dünya Sağlık Örgütü tarafından grup bir karsinojen olarak belirlenmiştir ve mide kanserinin gelişimi ile ilişkilidir. Mide kanseri gelişme riski enfekte kişilerde üç ile altı kat artar. Elli bir çalışmaya ilişkin bir metaanaliz, Hp eradike edildiğinde mukoza inflamasyonunda bir azalma ve mide mukozası atrofisinde olası iyileşme ortaya koymuştur[67]. Ortalama üç dört yıllık bir takibi olan

bir Japon çalışmasında, araştırmacılar belgelenmiş mide kanserli hastalarda erdikasyon tedavisinden sonra mide kanseri gelişme olasılığında azalma bulmuşlardır[68]. Sağlıklı hastaları kapsayan küçük bir randomize kontrollü çalışmanın sonuçları, Hp için tedavi edilenlerin bir yıl sonra endoskoplerinde daha düşük oranda preneoplastik bulgu insidansına sahip olduğunu göstermektedir. Bununla beraber, yedi yıla kadar takip yapılan bir çalışmanın ön sonuçları, Hp eradikasyon tedavisi yapılan hastalar arasında mide kanseri oranlarında hiçbir fark göstermemektedir[69].

Mide kanserinden korunmada Hp tedavisi ile ilgili kılavuzların ya da iyi kaliteli klinik çalışmaların yokluğundan dolayı, başka şekilde semptomsuz hastalarda yalnızca mide kanserini önlemek için Hp eradikasyonu önerilmemektedir.

Helikobakter pilori eradikasyon tedavisinde göz önünde tutulması gereken faktörler **Tablo 2.7**'de gösterilmektedir

Tablo 2.7 Helikobakter Pilori Tedavisinde Göz Önünde Tutulması Gereken Faktörler

a. Toplumdaki Hp prevelansı
b. Toplumdaki mide kanseri görülme sıklığı
c. Kullanılacak antibiyotiklere karşı toplumdaki Hp direnç sıklığı
d. Ülkede Hp tanısında kullanılan testlerin, kültür, antibiyotik duyarlık testi ve endoskopi olanaklarının mevcut olup olmaması
e. Ülkede Hp tedavisinde kullanılacak bizmut tuzlarının bulunup bulunmaması
f. Hastanın yaşı

2.8. Yaşlılarda Helikobakter Pilori Enfeksiyonu

Helikobakter pilori prevelansı dünya genelinde yaşla birlikte artmaktadır. Asemptomatik olan yaşlı hastalarda Hp prevelansı %40-60 iken, gastrointestinal sistem ile ilişkili şikayeti olan yaşlı hastalarda bu oran %70'in üzerindedir. Yaşlı hastalar helikobakter ile ilişkili PÜ ve kronik gastritte, eradikasyon tedavisinden fayda görürler. Ayrıca Hp tedavisinin intestinal metaplazi ve atrofik gastritin

ilerlemesini engelleyici etkisi vardır. Gastroözefagial reflü, fonksiyonel dispepsi ve NSAİİ kullanan hastalarda eradikasyon tedavisinin etkinliği ile ilgili verilerin yeterli olmaması nedeniyle, tedavinin etkinliğini gösterecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yaşlı hastalarda Hp tanısı endoskopi esnasında mideden alınan biyopsi ile histopatolojik değerlendirme, hızlı üreaz testi ve kültür ile kolayca konulabilir. Yine de yaşlı hastalarda biyopsi bölgesi dikkatli seçilmelidir. Karbon üre nefes testi yaşlı hastalarda sereolojik testlerden çok daha başarılıdır[70].

Yaşla beraber Hp artmasına rağmen test edilen ve tedavi edilen Hp enfeksiyonlu yaşlı hasta yüzdesi azdır. Yaşlılık gastrointestinal sistem hastalıkları da dahil olmak üzere pek çok patolojinin oluşması ve ilerlemesinde yardımcıdır. Epidemiyolojik çalışmalar şunu göstermektedir ki, gastrointestinal hastalıklar 65 yaş üzerinde artmaktadır. Gastrointestinal şikayetler bu populasyonun hastaneye başvurma sebeplerinin başında gelmektedir. Yaşlı hastalardaki sindirim sistemi hastalıklarının %40'ını özofagogastroduodenal hastalıklar, özellikle Hp, oluşturmaktadır. Her ne kadar literatürlerde yaşlı hastalardaki Hp enfeksiyonunun prevalansının arttığı bildirilse de, enfeksiyonun klinikle ilişkisi hala düşüktür. Her ne kadar çalışmalar yaşlı hastalarda peptik ülser sebepli komplikasyonların ve mortalitenin arttığını gösterse de (20 yaşındaki gençlerde 1/1000000, 70 yaşın üzerindeki hastalarda 200/1000000) Amerika'da peptik ülser sebebiyle hastaneye yatan yaşlı hastaların sadece %56'sı Hp açısından test edilirken, bunlardan sadece %73'ü tedavi görmüştür[49].

3- HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya Ekim 2007 –Mayıs 2008 tarihleri arasında endoskopi planlanan 65 yaş ve üstü 100 hasta alındı. Hastalar başvuru kliniklerine göre; dispeptik yakınmaları olan, tetkikleri, USG'si normal olan, soy geçmişinde ve özgeçmişinde önemli özellik olmayan hastalar (nonülser dispepsi), tipik açlık mide ağrısı olan, özgeçmişinde peptik ülser ve/veya daha önce mide kanaması olan hastalar (peptik ülser ön tanısı olanlar), retrosternal yanma, pirosiz, regürjitasyon, ağza acı su gelmesi gibi semptomları olanlar (GÖRH semptomları olanlar) ve gastointestinal şikayetleri olmayan kilo kaybı, DEA, Vit B12 eksikliği nedeni ile endoskopi istenen hastalar olarak ayrıldılar.

Son iki hafta içerisinde antibiyotik kullanımı olan, proton pompa inhibitörü, H_2 reseptör blokeri ve/veya bizmut içeren antiasit kullanan hastalar, ileri evre demans, SVO, ciddi solunum yetmezliği gibi nedenlerle üre nefes testini yapamayan hastalar ve endoskopinin kontrendike olduğu hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünden işlem öncesinde aydınlatılmış onam formu alındı.

Çalışmaya katılan tüm hastalara 8 saatlik açlık sonrasında aynı uzman kişi tarafından özofagogastroduodenoskopi yapıldı. Bu işlem xylocain ile lokal farinks anestezisini takiben Fujinon marka endoskopla uygulandı. Hızlı üreaz testi ve histopatolojik değerlendirme için antrumun ve korpusun farklı alanlarından en az dört biyopsi örneği alındı.

Biyopsi materyallerinden bir tanesi zaman kaybedilmeden hızlı üreaz testi için jel üreaz kabına konuldu. Çalışmada hızlı üreaz testleri arasından günümüzde en çok kullanılan CLO hızlı üreaz testi kullanıldı. Bu test için 100 ml 0.001 mol/L sodyumfosfat içerisinde 2 gr üre, 10 ml % 0.5 fenol kırmızısı, 20 mg sodyumazid içeren solusyon kullanıldı. Altıncı saatte bu örnekler incelendi. Jelin orijinal rengi değişmeden kaldığında hızlı üreaz testi negatif, renk sarıdan koyu pembeye döndüğünde hızlı üreaz testi pozitif kabul edildi.

Diğer biyopsi materyalleri ise normal rutin histopatolojik takiplerden geçirildi ve parafin bloklardan kesitler yapılarak Giemza boyasıyla boyandıktan sonra histopatolojik inceleme yapıldı. Biyopsi materyalleri Hp varlığı ve morfolojik değişiklikler açısından değerlendirildi.

Tüm hastalara C^{14} üre nefes testi, en az altı saatlik açlık sonrası 37kBq (1μCi) C^{14} üre/sitrik asit içeren kapsül 25 ml'lik su ile içirilerek yapıldı. Hasta kapsülü içtikten 10 dakika sonra, Heliprobe kartuşlarına pH indikatörü turuncudan sarıya dönüşene kadar üfletildi. Kartuşlardaki C^{14} aktivitesi Heliprobe analizörle 250 saniye ölçüldü. Pozitif ve negatif sonuçlar Hegedus ve ark. önerdikleri değerler esas alınarak değerlendirildi ve <25 cpm: negatif, 25-50 cpm: şüpheli, >50 cpm: pozitif olarak kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma olarak, nominal değişkenler içinse gözlem sayısı ve % şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher'in Tam Sonuçlu Olasılık Testi ile karşılaştırıldı. $p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4- BULGULAR

Çalışmaya alınan 65-90 yaş arası toplam 100 hastanın yaş ortalaması 71±5 yıl, 43 (%43)'ü erkek, 57 (%57)'si kadın idi. Hastaların 15 (%15)'inde gastrointestinal sistemle ilgili herhangi bir şikayet yoktu. Toplam 55 (%55) hastada dispeptik şikayetler, 21 (%21) hastada gastroözofagial reflü semptomları, 9 (%9) hastada tipik peptik ülser benzeri şikayetler mevcuttu.Hastalarda endoskopik olarak %27'sinde özofajit, %2'sinde barret özofagus, %64'ünde gastrit, %5'inde duodenal ülser, %22'sinde duodenit saptanmıştır.

Histopatolojik değerlendirmede 35 (%35), hızlı üreaz testinde 33 (%33), C^{14} üre nefes testinde 34 (%34) hastada Hp pozitifti. Histopatolojik değerlendirmede 65 (%65), hızlı üreaz testinde 67 (%67), C^{14} üre nefes testinde 58 (%58) hastada Hp negatifti. Üre nefes testinde 8 (%8) hastada Hp şüpheli sonuç mevcuttu. Histopatolojik değerlendirme sonuçları altın standart olarak kabul edildi.

Kadınların 19'unda (%54.3), erkeklerin 16'sında (%45.7) Hp pozitifti. İki cinsiyet arasında Hp pozitifliği açısından anlamlı istatiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hastaların 32'si (%32) sigara kullanıyordu, 68'inde (%68) sigara kullanım öyküsü yoktu. Sigara kullanan hastaların 11'inde (%34.3), kullanmayanların 24'ünde (%35.2) Hp pozitifti. Sigara içiciliği ile Hp varlığı arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$).

Histopatolojik olarak Hp pozitif olan 35 hastanın, C^{14} üre nefes testi 30'unda (%85.7) pozitif, 3'ünde (%8.6) negatif, 2'sinde (%5.7) şüpheli olarak saptandı. Histopatolojik olarak Hp negatif hastaların C^{14} üre nefes testi 55'inde (%84.6) negatif, 4'ünde (%6.2) pozitif, 6'sında (%9.2) şüpheliydi. Altın standart olarak kabul edilen histopatolojik Hp sonuçları ile C^{14} üre nefes testleri sonuçları istatiksel olarak karşılaştırıldğında iki test arasında anlamlı uyum saptanmıştır. ($p<0.001$). Üre nefes testinin duyarlılığı %85.7, özgüllüğü %84.6 olarak bulundu.

Histopatolojik olarak Hp pozitif olan 35 hastanın, üreaz testi 33'ünde (%94.3) pozitif, 2'sinde (%5.7) negatifti. Histopatolojik olarak Hp negatif hastaların hızlı üreaz testi 65'inde (%100) negatifti. Histopatolojik Hp sonuçları ile hızlı üreaz testleri sonuçları istatiksel olarak karşılaştırıldığında iki test arasında anlamlı uyum saptanmıştır. ($p<0.001$). Hızlı üreaz testinin duyarlılığı %94.3, özgüllüğü %100 olarak bulundu.

Histopatolojik değerlendirmede 23 hastada intestinal metaplazi saptandı. İntestinal metaplazi saptanan olguların 5'inde (%21.7) Hp(+) olarak bulundu. Histopatolojik Hp pozitifliği saptanan hastaların 5'inde (%14.3) intestinal metaplazi pozitif, 30'unda (%85.7) negatifti. Helikobakter pilori varlığı ile intestinal metaplazi arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.129$).**(Tablo 4.1).**

Tablo 4.1 Helikobakter Pilori (-) ve Helikobakter Pilori (+) Olgulara Göre Cinsiyet, Sigara, Üre Nefes Testi, CLO ve Intestinal Metaplazi Dağılımı

	Hp (+) (n=35)	**Hp (-) (n=65)**	**p**
Cinsiyet			
Kadın	19 (%54.3)	38 (%58.5)	AD
Erkek	16 (%45.7)	27 (%41.5)	
Sigara			
Kullanan	11 (%31.4)	21 (%32.3)	AD
Kullanmayan	24 (%68.6)	44 (%67.7)	
Üre Nefes Testi			
Negatif	3 (%8.6)	55 (%84.6)	<0.001
Şüpheli	2 (%5.7)	6 (%9.2)	AD
Pozitif	30 (%85.7)	4 (%6.2)	<0.001
Hızlı Üreaz testi			
Negatif	2 (%5.7)	65 (%100.0)	<0.001
Pozitif	33 (%94.3)	-	
İntestinal Metaplazi			
Negatif	30 (%85.7)	47 (%72.3)	AD
Pozitif	5 (%14.3)	18 (%27.7)	

AD: Anlamlı değil

Histopatolojik değerlendirmede Hp pozitif olan hastaların 3'ünde (%8.6) gastrointestinal bir şikayet yoktu, 23'ünde (%65,7) dispeptik yakınmalar, 7'sinde (%20) gastroözofagial reflü şikayetleri, 2'sinde (%5.7) tipik peptik ülser şikayetleri mevcuttu. Helikobakter pilori negatif hastaların 12'sinde (%18.5) şikayet yokken, 32'sinde (%49.2) dispeptik yakınmalar, 14'ünde (%21.5) gastroözofagial reflü şikayetleri, 7'sinde (%10.8) peptik ülser şikayetleri vardı **(Tablo 4.2)**.

Tablo 4.2 Olguların Kliniklerine Göre Dağılımı

Hasta Şikayeti	**Hp(+) (n=35)**	**Hp (-) (n=65)**	**Toplam (n=100)**
Şikayet yok	3 (%8.6)	12 (%18.5)	15 (%15.0)
Dispepsi	23 (%65.7)	32 (%49.2)	55 (%55.0)
Gostroözefagial reflü	7 (%20.0)	14 (%21.5)	21 (%21.0)
Peptik ülser	2 (%5.7)	7 (%10.8)	9 (%9.0)

Helikobakter pilori pozitifliği ile endoskopik bulgular arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) **(Tablo 4.3)**

Histopatolojik olarak hastaların 1'inde (%1) özofajit, 56'sında (%56) antral gastrit, 7'sinde (%7) duodenit, 16'sında (%16) kronik atrofik gastrit, 3'ünde (%3) barret özofajit, 1 (%1)hastada malignite, 6 (%6) hastada gastrit ve duodenit, 10 (%10) hastada ise özofajit ve gastrit saptandı **(Tablo 4.4)**.

Tablo 4.3 Helikobakter Pilori (-) ve Helikobakter Pilori (+) Olgulara Göre Endoskopik Bulguların Dağılımı

Endoskopik Bulgular	**Hp (+) (n=35)**	**Hp (-) (n=65)**	**p**
Özofajit			
Yok	25 (%71.4)	48 (%73.8)	AD
Var	10 (%28.6)	17 (%26.2)	
Barret özofagus			
Yok	34 (%97.1)	64 (%98.5)	AD
Var	1 (%2.9)	1 (%1.5)	
Gastrit			
Yok	13 (%37.1)	23 (%35.4)	AD
Var	22 (%62.9)	42 (%36.9)	
Duodenal ülser			
Yok	34 (%97.1)	61 (%93.8)	AD
Var	1 (%2.9)	4 (%6.2)	
Duodenit			
Yok	27 (%77.1)	51 (%78.5)	AD
Var	8 (%22.9)	14 (%21.5)	

Tablo 4.4 Helikobakter Pilori (-) ve Helikobakter Pilori (+) Olgulara Göre Biyopsi Sonuçlarının Dağılımı

Biyopsi Sonucu	**Hp (+) (n=35)**	**Hp (-) (n=65)**	**Genel**
Özofajit	0 (%0.0)	1 (%1.5)	1 (%1.0)
Antral gastrit	17 (%48.6)	39 (%60.0)	56 (%56.0)
Duodenit	2 (%5.7)	5 (%7.7)	7 (%7.0)
Kronik atrofik gastrit	6 (%17.1)	10 (%15.4)	16 (%16.0)
Barret özofagus	1 (%2.9)	2 (%3.1)	3 (%3.0)
Özafajit+gastrit	6 (%17.1)	4 (%6.2)	10 (%10.0)
Malign epitelyal tm	0 (%0.0)	1 (%1.5)	1 (%1.0)
Gastrit+duodenit	3 (%8.6)	3 (%4.6)	6 (%6.0)

5- TARTIŞMA

Helikobakter pilori bilinen en yaygın kronik enfeksiyon etkenidir. Dünya nüfusunun %50'sinin Hp ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Helikobakter pilori ile enfekte olma oranı yaşla birlikte artmaktadır. Bu nedenle Hp'nin tanısı günümüzde önemini korumaktadır. Mikrobiyolojik tanıda altın standart olarak kabul edilen mikroorganizmanın invitro şartlarda üretilerek tanımlanması, gerek zenginleştirilmiş besi yerlerinde, mikroaerofilik şartlarda bile geç ve güç üreyen mikroorganizmaya ait zorluklar, gerekse uygun örneğe ulaşma ve taşıma esnasında yaşanan olumsuzluklar gibi ekstrensek zorluklar sebebi ile yeteri kadar kullanım alanı bulamamıştır. Bu nedenle serolojik yöntemler, bakteri son ürünlerine ait yöntemler, histokimyasal ve immüno-histokimyasal boya yöntemleri ve bakteriye ait spesifik, virulans ve antibiyotik direncini ortaya koyan nükleik asit dizilerini ve muhtemel mutasyonları gösteren moleküler yöntemler geliştirilmiştir. Tanıda değeri çok önemli olmakla beraber pahalı ve zaman alıcı olması sebebi ile üst endoskopi bazlı invaziv testler yerine, dışkıda Hp antijenlerinin araştırıldığı veya solunum havasında işaretli CO_2 molekülünün ölçüldüğü üre nefes testleri gibi noninvaziv testler önerilmektedir[71].

Avrupa'da çocuk ve genç erişkinler üzerinde 2004 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada Hp tanısında ÜNT en iyi noninvaziv test olarak bildirilmiştir. Testin duyarlılığı %96, özgüllüğü %97 olarak saptanmıştır[72]. Pilotto ve ark. ise 65 yaş ve üstü hastalarda yaptıkları çalışmada C^{13} ÜNT'nin duyarlılığını %100, özgüllüğünü %95.7 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada serolojik testlerin duyarlılığı %74.4, özgüllüğü %59 olarak bulunmuştur[73]. Hastanede yatan 85 yaş üstü hastalarda C^{13} ÜNT ile yapılan bir çalışmada ise, tedavi alan (PPI ve antibiyotik) veya kronik atrofik gastriti olanların üçte birinde negatif sonuç elde edilmiştir. Bazı çalışmalar ise bu yöntem ile abartılı olarak Hp enfeksiyonun gösterilebileceğini ileri sürmektedirler. Bu durum atrofik gastrit nedeniyle oluşan hipoklorhidri sonucunda, ağızda, orofarinkste ve ince barsaklarda üreaz üreten bakterilerin kolonizasyonu ile açıklanmaktadır[50]. Fry ve ark. dispepsi şikayeti olan 161 hastada yaptıkları bir çalışmada, histopatolojik, hızlı üreaz testi (CLO) ve C^{13} ÜNT ile Hp tanısını takiben

yapılan eradikasyon tedavisi sonrası yapılan ÜNT ve hızlı üreaz testinin duyarlılığını %96, özgüllüğünü %100 olarak saptamışlardır[74].

Monterio ve ark ise tedavi almamış 104 hastaya Hp tanısı için sekiz ayrı test uygulamışlar, invasiv testlerden kültür, hızlı üreaz testi (CLO), histoloji ve PCR, noninvaziv testlerden C^{13} ÜNT, IgG serolojisi, immünblot ve gaitada Hp antijeni sonuçlarını altın standart olarak kullanılan biyopsi sonuçları ile karşılaştırmışlar. Sonuç olarak bu farklı testler arasında tanı açısından istatiksel anlamlı farklılık saptamamışlardır. Noninvasiv testlerde duyarlılık %88.9-%95.6 arasında, özgüllük %92.6-%98.1 arasında saptanmıştır[75].

Çınar ve arkadaşları da 75 Hp pozitif dispeptik hastada yapmış oldukları çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde üre nefes testinin duyarlılığını tedavi öncesinde %87.3, tedavi sonrasında ise %86.1 olarak bulmuşlardır[76].

Şikayeti olan veya olmayan yaşlı hastalarda artmış malignite sıklığı nedeni ile üst gastrointestinal sistem endoskopi zorunludur. Bu çalışmada invaziv yöntemler olan histopatolojik inceleme ve hızlı üreaz testi ile üre nefes testi duyarlılık ve özgüllük açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmanın amacı Hp saptanan ve eradikasyon tedavisinden sonra takip amacıyla yapılacak endoskopiyi zor tolere eden veya istemeyen yaşlı hastalarda üre nefes testinin bize ne kadar yol gösterici olabileceğini değerlendirmektir. Biz de çalışmamızda altın standart olan biyopsi sonuçlarındaki Hp pozitifliği ile C^{14} ÜNT sonuçlarını karşılaştırdığımızda ÜNT'nin duyarlılığını %85.7, özgüllüğünü %84.6 olarak saptadık. Duyarlılık ve özgüllüğün bizim çalışmamızda diğer çalışmalara göre daha düşük çıkmasının nedeni C^{14} ÜNT kullanılması ve şüpheli gruptaki %8'lik hasta grubunun Hp pozitif veya negatif olarak değerlendirilmemiş olmasından kaynaklanmış olabilir.

Bu çalışmada hızlı üreaz testi olarak kullanılan CLO testinde %94.5 duyarlılık, %100 özgünlük saptanmıştır. Helikobakter pilori taramasında üreaz testi hızlı ve basit bir testtir. Ancak test enfeksiyonun sadece var ya da yok olduğunu gösterebilir. Üreaz testlerinin duyarlılığı diğer biyopsi ile yapılan metotlara göre daha yüksek olup CLO

testi ve diğer üreaz testlerinin duyarlılık ve özgüllükleri benzerdir. Üst gastrointestinal sistem kanaması olan hastalarda hızlı üreaz testinin duyarlılığı %60'ın altındadır. Bu durum aynı bölgeden çoklu biyopsi örnekleri alınması ile önlenebilir [77] . Yeni hızlı üreaz testi (GUT testi) diğer biyopsi yöntemli tanı metodlarıyla benzer tanısal performansa sahiptir. Bu testin maliyeti daha düşüktür ve daha hızlı sonuç elde edilmektedir[78]. Bagai ve ark. invasiv test olan CLO testi ile noninvasiv olan gaitada Hp antijeni ve IgG seroloji testlerini tanıdaki etkinlik açısından karşılaştırmışlar. Çalışmada CLO testi altın standart olarak alınmış, serolojinin duyarlılığı %81, özgüllüğü %29 iken, HpSA duyarlılığı %65, özgüllüğü %76 olarak saptamışlardır[79].

Günümüzde Türkiye'de yetişkinlerin yaklaşık %70-85'inin Hp ile enfekte olduğunu güvenilir çalışmalar ortaya koymuştur. Çocukluk çağında alınan bu mikrop yaşam boyu taşınmaktadır. Son 60 yılda batı toplumlarında ve Japonya'da sağlıklı yaşam koşullarının sağlanması sonucu Hp ile enfekte olma olasılığı azalmıştır. Özellikle yeni kuşakta Hp görülmemektedir. Amerika'da beyazlarda Hp'nin görülme sıklığındaki bu düşüşe rağmen zencilerde %53, İspanyol kökenlilerde %62 oranında görülmektedir. Asya, Afrika ve Güney Amerika'nın gelişmekte olan ülkelerinde Hp'nin görülme sıklığı hala yüksektir[3]. Yaşla birlikte Hp görülme sıklığı artar. Bir çalışmada 65 yaş üstü bireylerde Hp enfeksiyonu %75 olarak bulunmuştur[80]. Benzer şekilde 60 yaş ve üstü dispeptik şikayeti olan 100 hastada yapılan bir çalışmada ise prevelans %62 olarak bulunmuş. Histolojik olarak %22 si normal, %48'inde gastrit, %30'unda gastrik ülser saptanmıştır. Normal olanların %4'ünde, gastritlilerin %81'inde, gastrik ülserlilerin %73'ünde Hp enfeksiyonu saptanmıştır[81]. Pilotto ve ark. GIS şikayetleri olmayan yaşlı hastaların %40-60'ında, GIS şikayetleri olan hastaların %70'inde Hp enfeksiyonu saptamışlardır[82]. Altmış yaş ve üstü hastalarda cinsiyet, hastanede veya huzurevinde olmalarına göre prevelans çalışması yapılmış, kadınların %62.5'inde, erkeklerin %79.2'sinde ($p>0.05$), hastanede bulunan hastaların %72.9'unda, huzurevinde yaşayanların %68.7 sinde Hp enfeksiyonu saptanmıştır[83].

Özden ve ark. 1994 yılında, kreşe giden 0-7 yaş arasındaki çocuklarda %50 oranında Hp antikor sıklığı saptamışlardır. Gürakan ve ark. 1996'da asemptomatik bireylerde 10-14 yaş grubunda yaklaşık olarak %50 oranında antikor sıklığı saptamışlardır. Doğancı ve ark 1998 yılında hastaneye başvuran 0-5 yaş arası 60 çocukta Hp antikorunu %74 gibi oldukça yüksek bir değerde saptamışlardır. 2002 yılında . Özden tarafından yürütülen bir çalışmada da antikor oranları Türkiye'nin bir çok ilinde araştırılmış ve yüksek oranlar saptanmıştır. Özden ve arkadaşlarının Türk çocuklarında 10 yıllık bir zaman dilimi içerisinde, Helikobakter pilori enfeksiyonunda oluşan seroepidemiyolojik değişiklikleri belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada Ankara'nın kenar mahallelerinde bulunan bir ilkokuldaki sağlıklı öğrencilerden 1990 (219 adet) ve 2000 (184 adet) yıllarında Hp serolojisi araştırılmak üzere toplan 403 serum örneği toplanmışlar. Helikobakter pilori antikoru sıklığı 1990 yılında % 78.5 iken, 2000 yılında % 66.3 olarak bulunmuştur. 10 yıllık bir dönem içerisinde Hp prevelansı düşüş göstermektedir yorumunu getirmişlerdir[84]. Diyarbakır'da yapılan bir prevelans çalışmasında 0-30 yaş arası 267 kişi taranmış Hp prevelansı %46.4 olarak saptanmıştır[85]. Yaşlı hastalarda geniş çaplı prevelans çalışması henüz Türkiye'de yapılmamıştır. Seroloji kullanılmasıyla tarama yapılmasının yaşlılarda antikorların aylar hatta yılar süresince izlenmesi nedeni ile enfeksiyonu abartılı olarak yansıtabileceğini ileri sürülmektedir. Gerçektende histolojik yöntemlerle karşılaştırıldığında bu hasta grubunda seroloji ile yapılan taramalarda Hp prevalansı daha yüksek çıkmaktadır[49]. Ülkemizde yaşlı popülasyonda yapılan Hp prevelans çalışması yoktur.

Bu çalışmada yaşlı hastaların %35'inde histopatolojik olarak Hp pozitifliği saptanmış olup bu daha önce bu yaş gruplarında yapılan çalışmalara göre oldukça düşüktür. Bunun nedeni çalışmayı kabul eden hasta grubunun sosyoekonomik düzeyinin daha yüksek olması, Hp sıklığının düşük olduğu gastroözefagial reflü şikayeti olan hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması, atrofik gastrit bulgusunun fazlalığı, Hp enfeksiyonun yamalı şekilde olması olabilir. Belki de sanılanın aksine yaşlanma ile Hp prevelansı ülkemizde azalmaktadır.

Bu çalışmadaki Hp pozitif olan hastaların 19 (%54.3)'u kadın 16 (%45.7)'sı erkekti. Diğer epidemiyolojik çalışmalardaki gibi bizim çalışmamızda da iki cinsiyet arasında Hp pozitifliği açısından farklılık yoktu ($p>0.05$).

Gastritin şiddeti ile semptomlar arasında zayıf bir ilişki olduğu bilinmektedir. Asemptomatik yaşlı hastaların %40-60'ında, gastroduodenal şikayeti olan yaşlı hastaların %70 inde Hp pozitifliği gösterilmiştir[86]. Bu çalışmada asemptomatik hastaların sadece %20 sinde Hp pozitif iken, gastrointestinal sistem ile ilgili şikayeti olan hastaların %37'sinde Hp pozitifliği vardı.

Daha önceki çalışmalar dispeptik şikayetleri olan yaşlı hastalarda Hp gastritini en sık endoskopik bulgu olarak bildirmektedirler[87]. Özdemir ve ark. yapmış olduğu dispeptik 103 hastada Hp enfeksiyonu yönünden %64'ünde pozitif saptanmış[88]. Bu çalışmasında histopatolojik olarak Hp pozitifliği olan hastaların %65.7'sinde dispeptik şikayetler mevcuttu. Dispeptik şikayetleri olan hasta (n=55) grubumuzun 23 (%41.8)'ünde Hp pozitifliği saptandı. Helikobakter pozitif grupta en sık saptanan histopatolojik bulgu antral gastrit (%48.6), en sık saptanan endoskopik bulgu ise pangastrit olup (%37.1) bu bulgular literatürle uyumlu idi.

Yaşlı hastalarda Hp tanısı endoskopi esnasında mideden alınan biyopsi ile histopatolojik değerlendirme, hızlı üreaz testi ve kültür ile kolayca konulabilir. Yine de yaşlı hastalarda biyopsi bölgesi dikkatli seçilmelidir. Her ne kadar ilk tanı sırasında endoskopi şart olsa da, bu yaş grubunda endoskopinin zahmetli olması nedeniyle tedavi sonrası değerlendirme açısından non-invaziv testler daha uygun olabilir. Bu çalışma, ülkemizde yaşlı popülasyonda Hp sıklığının sanılandan düşük olduğunu ve C^{14} ÜNT'nin yaşlı hastalarda invaziv tanı yöntemleri ile uyumlu bir test olduğunu ve histopatoloji ve hızlı üreaz testi kadar duyarlı olmasa da en azından tedavi takibinde kullanılabileceğini göstermiştir.

6-SONUÇ

1. Çalışmaya 65 yaş ve üstü 100 hasta alındı. Helikobakter pilori prevelansı %35 olarak bulundu. Bu çalışmada Hp prevelansı diğer çalışmalara göre düşük olarak bulunmuştur.
2. Altın standart olan histopatoloji ile karşılaştırlıdığında C^{14} ÜNT'nin duyarlılığı %85.7, özgüllüğü %84.6 olarak bulunmuştur. Yaşlı hastalarda artmış malignite riski nedeni ile histopatolojik değerlendirme açısından mutlaka endoskopi yapılmalıdır. Ancak Hp tedavisinin takibinde yaşlı hastalarda, noninvasiv bir tanı yöntemi olan C^{14} ÜNT ucuz olması, uygulama kolaylığı, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeni ile tercih edilebilir.
3. Çalışmamızda hızlı üreaz testi olarak CLO'nun histoptoloji ile karşılaştırıldığında duyarlılığı %94.3, özgüllüğü %100 olarak saptanmıştır.
4. Kadın ve erkek cinsiyetler arasında Hp enfeksiyonu yönünden istatiksel fark yoktur.
5. Helikobakter pilori enfeksiyonu ile sigara kullanımı arasında bir ilişki saptanmadı.
6. Helikobakter pilori enfeksiyonu ile endoskopik bulgular arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
7. Sonuç olarak ülkemizde yaşlı popülasyonda Hp sıklığı sanılandan düşüktür, C^{14} ÜNT yaşlı hastalarda invaziv tanı yöntemleri ile uyumlu bir tanı testidir. Histopatoloji ve hızlı üreaz testi kadar duyarlı olmasa da en azından tedavi takibinde kullanılabilecek bir testtir.

7- ÖZET

Atmışbeş Yaş ve Üzerindeki Hastalarda Helikobakter Pilori Tanısında Üre Nefes Testi ve Hızlı Üreaz Testinin Biyopsi ile Karşılaştırılması

Helikobakter pilori gastrik epitel hücrelerinde kolonize olan, gram negatif spiral bir bakteridir. Helikobakter pilori bilinen en yaygın kronik enfeksiyon etkenidir. Dünyanın %50'si Hp ile enfekte olarak düşünülmektedir. Helikobakter pilori ile enfekte olma oranı yaşla birlikte artmaktadır. Bu nedenle Hp'nin tanısı günümüzde önemini korumaktadır. Bu çalışmada Hp tanısında uygulanan invaziv yöntemleri zor tolere edebilecek geriatrik hastalarda invaziv yöntemler olan histopatoloji, hızlı üreaz testi ile invaziv olmayan bir yöntem olan üre nefes testinin tanıdaki duyarlılık ve özgüllüklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya Ekim 2007 –Mayıs 2008 tarihleri arasında endoskopi planlanan 65 yaş ve üstü 100 hasta alındı. Hastaların hepsine endoskopi ve C^{14}-ÜNT yapılmıştır. Endoskopide histopatolojik tanı ve hızlı üreaz testi için en az dört adet biyopsi örneği alınmıştır. Üre nefes testinin sonuçları altın standart olan histopatoloji ile duyarlılık ve özgüllüğünü karşılaştırdık.

Histopatolojik olarak 35(%35) hastada Hp pozitif saptanmıştır. Helikobakter pilori enfeksiyonu saptanan hastaların 19 (%54.3)'u kadın, 16 (%45.7)'sı erkekti ($p>0.05$). Üre nefes testinde duyarlılık %85.7, özgüllük ise %84,6'dı. Histopatoloji ile üre nefes testi arasında istatiksel açıdan anlamlı uyum saptandı ($p<0.001$). Üre nefes testinde duyarlılık ve özgüllüğünün diğer yapılan çalışmalara göre düşük saptanması %8 olarak bulunan şüpheli olguların olması ile açıklanabilir.

Sonuç olarak yaşlı hastalarda artmış malignite nedeni ile endoskopi mutlaka yapılmalıdır. Hp enfeksiyonu saptanan yaşlı hastalarda eradikasyon tedavisi sonrasında tedavinin etkinliğini kontrol etmek için invasiv testin yerine noninvaziv bir yöntem olan ÜNT testi, uygulaması kolay, ucuz, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeni ile tercih edilebilir.

Anahtar Sözcükler: Helikobakter pilori, üre nefes testi, histopatoloji, hızlı üreaz testi, yaşlı hasta

8- SUMMARY

Comparison of Urea Breath Test and Rapid Urease Test in Diagnosis of Helicobacter Pylori over 65 Years Old Patients

Helicobacter pylori is a gram negative spiral bacterium which colonises in the gastric epitellium cells. Helicobacter pylori is the most common chronic infection agent. It's thought that 50 percent of the world's population are infected by Hp. Because of this the diagnosis of Hp is still important. In this study we aim to compare the sensitivity and specifity of ürea breath test with invasive tests like hystopathology and rapid urease test in the diagnosis of Hp in the elderly who can not tolerate endoscopy.

Between October 2007 to May 2008, 100 patients that are over 65 years old and planned endoscopy are taken into the study. Gastric endoscopy and C^{14} ürea breath test have been performed to all subjects. At least 4 biopsy specimens are taken from the gastric epithelium during the endoscopy. We compared the sensivity and specifity of urea breath test with the gold standart biopsy results.

Hystopatologically, 35% of the patients were Hp positive. When we look at the Hp positive subjects, 19 (54.3%) were female and 16 (45.7%) were male ($p>0.05$). When we correlate with gold standart biopsy results sensitivity and specifisity of urea breath test were 85.7% and 84.6% respectively. We found a significant accordance between hystopathology and ürea breath test results ($p<0.001$).

As a result, because of the increased incidence of malignity, endoscopy must be performed in the elderly. Because of it's high sensivity and spesivity, ürea breath test which is a cheap and easily performed test, can be used to detect the Hp in the elderly after the eradication therapy instead of invasive tests.

Key words: Helicobacter pylori, urea breath test, hystopathology, rapid urease test, elderly patient

9- KAYNAKLAR

1 Warren JR, Marshall BJ. Unintified curved bacili on gastric epitelium in active choronic gastritis. Letter to editor. Lancet, 1983; 1:1273-1275.

2 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C. Gudelines for Management of Helicobacter Pylori Infection. Business Briefing European Gastroenterology Review 2005; 996-999.

3 Özden A. Helicobacter Pylori 2006. Güncel Gastroenteroloji. 2006; 10 (5): 287-291.

4 Xia HX, Keane CT, et al. Transpotation of Helicobacter pylori culture by optimal systems. J Clin Microbiol. 1994;32: 3075-3077.

5 R J Owen. Helicobacter- species classification and identification. British Medical Bulletin. 1998;54:17-30.

6 Hazell SL, Andrews RH, Mitchell HM, Daskalopoulous G. Genetic relationship among isolates of Helicobacter Pylori: evidence for the exitence of Helicobacter pylori species-complex. FEMS Microbiol Lett. 1997;150:27-32

7 Cave DR. Transmission and epidemiyology of Helicobacter pylori. Am J Med. 1996;100 (Suppl 5A): 12-17.

8 Pounder RE, Ng D. The prevalance of Helicobacter plori infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9(Suppl 2): 33-39.

9 Michael JGF. Helicobacter pylori infection: an overview. British Medical Bulletin 1998; 54(No. 1):1-6

10 Dooley CP. Background and Historical Considerations of Helicobacter Pylori. Gastro Clin North Am.1993; 22: 1-3.

11 Bujanover Y, Reif S, Yahav J. Helicobacter Pylori and Peptic Disease in the Pediatric Patients.Pediatr. Clin. North. Am. 1996; 43:213-229.

12 Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ, Raminez H, DeLany JP, Guerrero Pepinosa OG. Helicobacter plori infection in J Epidemiol. 1996;144: 290-299

13 Malaty HM, Kumagal T, Tanaka E, Ota H, Kiyosawa K, Graham DY. Evidence from a nine-year birh cohort study in Japan of transmission pathways of Helicobacter Pylori İnfection. J Clin. Microbiol.2000;38:1971-1973.

14 Boren T, Falk P, Roth KA, Larson G, Normark S. Attachment of Helicabacter Pylori to Human Gastric Epithelium Mediated by Blood Antigenes. Science. 1993; 262: 1892-1895.

15 Azuma T, Konishi J, Tanaka Y: Contribution of HLA DQA Gene to Host's Response Against Helicobacter Pylori. Lancet. 1994; 343: 542-543.

16 Goodwin C. Duodenal Ulcer, "Camylobacter Pylori, and The Leaking Roof" Concept, Lancet,2 1467-1469, 1988.

17 Censini S, Lnage C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M. Cag, a pathogenicity island of Helicobacter pylori, encıdes type I-spesific and disease-associated virulance factors. Proc Natl Acad Sci USA. 1996; 93: 14648-14653.

18 Oliveira AG, Santos A, Guerra JB, Rocha GA, Rocha AM, Oliveira CA. BabA2 and cagA-positive Helicobacter pylori strains are associated with duodenal ulcer and gastric carsinoma in Brazil. J.Clin Microbiol. 2003; 41: 3964-3966.

19 Querioz DM, Mendes EN, Carvalho AS, Rocha GA, Oliveira AMR, Soares AST. Factors assotiated with Helicobacter pylori by a cagA positive strain childeren. J infect Dis. 2000; 181: 626-630.

20 Cover TL, Blanke SR. Helicobacter pylori VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. Nat Rev Microbiol. 2005; 3: 320-322.

21 Monteccuco C, Bernard M. Immunosupresisive and proinflamtory activities of the VacA toxin of Helicobacter pylori. J Exp Med. 2003; 198: 1767-1771.

22 Gusmao VR, Mendes EN, Querioz DM, Rocha GA, Rocha AM, Ashour AA. VacA genottpes in Helicobacter pylori strains isolated from childeren with and doudonal ulcer in Brazil. J Clin Microbiol. 2000; 38: 173-178.

23 Oflat FO, Zheng Q, Oleastro M, Voland P, Boren T, Karttunen R. Correletion of the Helicobacter pylori adherence factor BabA with duodenal ulcer disease in four Eurpean countries. FEMS İmmunol Med Microbiol. 2005; 44: 151-156.

24 Unemo M, Aspholm-Hurtig M, Ilvert D, Bergstrom J, Boren T, Danielsson D. The sialic binding SabA adhesin of Helicobacter pylori is essential for nonopsonic activation of human neutrophils. J Biol Chem. 2005; 280: 15390-15397.

25 Figueiredo C, Machado JC, Yamaoka Y. Pathogenesis of helicobacter pylori infection. Helicobacter. 2005; 10(Suppl1): 14-20.

26 Lu H, Hsu PI, Graham DY, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of the pylori. Gastroenterology. 2005;128: 833-848.

27 Atherton JC. Non-endoscopic tests in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. 1997; 11: 11-20.

28 Solnick JV, Franceschi F, Roccarina D, Gasbarrini A. Extragastric manifetatinos of helicobacter pylori infection-other species. Helicobacter. 2006; 11: 46-51

29 McGuigan JE: Peptic ulcer and gastritis. In: Ed by, Isselbach, Braunwald, Wilson, Martin, Faucis, Kasper. Harrison's Principles of Int Med. New York: Mc Graw Hill, Inc. 1994: 1363-1382.

30 Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalance of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease (review). Aliment Pharmacol Ther. 1995; 9(suppl 2): 59-69.

31 Sipponen P, Varis K, Fraki O. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patient with or without chronic gastritis. Scand J Gastroenterol 1990; 25: 966-973.

32 Soll AH. Peptic ulcer and its complications. In Feldman M, Scharschmidt B, Slesenger MH. Eds . SlesengerFordtran's Gastrointestinal and Hepatic Disease: Pathophisiology, Diagnosis, Management. Philadelphia: Saunders. 1998: 620-678.

33 Soll AH, Isenberg J. Peptic ulcer disease: epidemiology, pathophisiology, clinical manifestations and diagnosis. In Drazen JM, Gill GN, Griggs RC, Kokko JP, Mandel GL, Powell DW, Schafer AI. eds. Goldman Bennett Cecil Texbook of Medicine. Philadelphia: Saunders. 2000: 671-675.

34 Khulusi S, Badve S, Patel P. Pathogenesis of gastric metaplasia of the human duodenum: Role of Helicobacter pylori, gastric acid and ulceration. Gastroenterology 1996; 110: 452-458.

35 Hogan DL, RaiperRC, Dreilinger A. Duodenal bicarbonate secretion: Eradication of Helicobacter pylori and duodenal structure and function in humans. Gastroenterology. 1996; 110: 705-716.

36 Talley NJ, Zinsmeister AR, Weaver A, DiMagno EP. Carpenter HA, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Gastric Adenocarcinoma and Helicobacter Pylori Infection. J Natl Cancer Inst. 1991; 83: 1734-1739.

37 Wong BCY, SK Ching Lam SK. Helicobacter Pylori Infection and Gastric Cancer. Honkong Med J. 1999; 5: 1975-1979.

38 Ruiz B, Correa P, Fonîham ETH, Ramaknshnan T. Antral atrophy, Helicobacîer Pylon, colonization and gastric pH. Am J Clin Pathol.1996; 101-105.

39 Stemmermann G, Heffelfinger SC, Noffsinger A. The molecular biology of esophageal and gastric cancer and their precursors: oncogenes, tümör supressor genes and growth factors. Hum Pathol. 1994; 25: 968-981.

40 Houben GMP, Stockbrugger RW: Bacteria in etiopathogenesis of gastric cancer. A review. Scand J Gastroenterol. 1995; suppl 212:13-18.

41 Parsonnet J, Friedmann GD, Wandersteen DP, Cheng Y. H.Pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1992; 325: 1127-1131.

42 Peek R, Miller GG, Tham KT. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to CagA + Helicobacter pylori strains. Lab Invest. 1995; 71: 1237-1241.

43 Demirel AH, Öngören AU, Kapan M, Çaydere M, Üstün H. Mide Kanseri ve Mide Lenfomasında Helikobakter Pilori Sıklığı. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2006; 5(2): 90-93.

44 Collins R. Gastrointestinal Lymphomas, including Immunoproliferetive Small İntestinal Disease. In Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management/Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Marvin H. Sleisenger. 2002:453-459

45 Sandmeier D, Benhattar J, Bouzourene H. The natural history of a gastric low grade B cell MALT lymphoma followed during 11 years treatment. J Clin Pathol. 2002; 55 (7): 548-550

46 McGuigan JE. Peptic ulcer and gastritis. In: Ed by, Isselbach, Braunwald, Wilson, Martin, Faucis, Kasper. Harrison's Principles of Int Med. New York: Mc Graw Hill, Inc.2003: 1649-1665.

47 Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol. 1998; 93: 2330–2338.

48 Trevisani L, Sartori S, Ruina M, Caselli M, Abbasciano V, Grandi E, Forini E. Touch cytology. A reliable cost-effective method for diagnosis of Helicobacter pylori infection. Dig dis Sci. 1997; 42(11): 2299-2303

49 Salles N, Megraud F. Current Management of Helicobacter pylori Infections in the Elderly. Expert Rev anti İnfect Ther. 2007; 5(5): 845-856

50 Mello FF, Rocha AMC, Rocha GA, Bittencourt P, Soares TF, Almeida LR. Avaliaçao da cultura para o diagnostico da infec.ao por Helicobacter pylori em crianças. In anais do XXIII Congresso de Microbiologia; 2005;11: 23-25.

51 Mihmanlı M, Kabukçuoğlu F, Vartanesyan Z. Helikobakter Pylori tanısında histolojik inceleme ile CLO test yönteminin karşılaştırılması. Ulusal Cerrahi Dergisi, 1995; 11: 424-428.

52 Laine L, Chun D, Stein C. The influence of size or number of biopsies on rapid ürease test results: a prospective evalution. Gastrointest Endosc. 1996; 43: 49-53.

53 Graham DY, Klein PD, Evans DJ. Campylobacter pylori detected noninvasively by C13-urea breath test. Lancet. 1987; i: 1174-1177.

54 Atherton JC, Spiller RC. The urea breath test for Helicobacter pylori. Gut. 1994; 35: 723-725.

55 Savarino V, Bisso G, Pivari M. Effect of omeprozole and ranitidine on the accuracy of C13-ürea breath test(UBT). Gut. 1998; 43 (suppl 2): A51.

56 Chey WD, Spybrook M, Carpenter S. Prolonged effect of omeprozole on the C14-ürea breath test. Am J Gastroenterol. 1996; 91: 89-92.

57 Laine L, Estrada R, Trujillo M. Effect of proton pump inhibitor therapy on diagnostic testing for Helicobacter pylori. Ann intern Med. 1998; 129: 547-550.

58 Cutler AF, Elnaggar M, Brooks E. Effect of standart and high dose ranitidin on C13 ürea breath test results. Am J Gastroenterol. 1998; 93: 1297-1299.

59 Dominguez-Munoz JE, Leodolter A, Sauerbruch T. A citric acid solution is an optimal test drink in the C13- ürea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. Gut. 1997; 40: 459-462.

60 Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy in Helicobacter pylori positive peptic ulcer disease: sysytematic review and economic analysis. Am J Gastroenterol. 2004; 99: 1833-1855.

61 Ormeci N, Sarioğlu M, Sandıkçi M, Özütemiz O, Boztaş G, Uner E, Elhan AH. The effectiveness of omeprozole versus lansoprazole along with amoxicillin and clarithromycin in Turkish population with duodenal ulcer. Minerva Gastroenterol Dietol. 2003; 49(2): 147-53.

62 Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz JE. H. Pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy(with or without long term maintenance antisecrotory therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. Cocharane Database Syst Rev. 2004; (2): 4062.

63 Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. Thearpy for Helicobacter pylori in patients with nonulcer dispepsia. Ameta-analysis of randomized, controlled trials. Ann ıntern Med. 2001; 134: 361-369.

64 Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, İnnes M, et al. eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (2): 2096.

65 Talley NJ, Vakil N, for the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. Am J Gastroenterol. 2005; 100: 2324-2337.

66 DeVault KR, Castell DO, for the American College of Gastroenterology. Uptade guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2005; 100: 190-200.

67 Hunt RH. Will eradication of Helicobacter pylori infection influence the risk of gastric cancer? Am J Med. 2004; 117(suppl 5A): 86-91.

68 Take S, Mizuno M, Ishiki K, Nagahara Y, Yoshida T, Yokoto K. The effect of eradicating Helicobacter pylori on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. Am J Gastroenterol. 2005; 100: 1037-1042.

69 Wong BC, Lam SK, Wong WN, Chen JS, Zheng TT, Feng RE. For the China gastric Cancer Study Group. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in high-risk region of China: a randomized controlled trial. JAMA. 2004; 291: 187-194.

70 Pilotto A, Malfertheiner P. An approach to Helicobacter pylori infection in the elderly. Alimetary pharmacology & therapeutics. 2002; 16: 683-691.

71 Köksal F. Helicobacter pylori tanısında mikrobiyolojik yaklaşım. Helicobacter pylori sempozyum kitabı. 2005; 28-43.

72 Megraud F. European Pediatric Task Force on Helicobacter pylori. Comparison of non-invasive test to detect Helicobacter pylori infection in children and adolecent multicenter European study. J Pediatr. 2005; 146(2): 198-203.

73 Alberto P, Marilisa F, Gioacchino L, Mario R, Rocco MZ. Noninvasive Diagnosis of Helicobacter pylori Infection in Older Subjects Comparison of the 13C-Urea Breath Test With Serology. The Gerontological Society of America. 2000; 55: 163-167.

74 Fry LC, Curioso WH, Rickes S, Horton G, Hirschowitz BI, Monkemuller K. Comprasion of 13C-ürea-blood test to 13C-breath test and rapid ürease test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. Acta Gastroenterol Lationam. 2005; 35(4): 225-229.

75 Monteiro L, de Mascarel A, Sarrasqueta AM, Bergey B, Barberis C, Talby P, Roux D. Diagnosis of Helicobacter pylori infection: noninvasive methods compared to invasive methods and evaluation of new tests. Am J Gastroenterol. 2001; 96(2): 353-358.

76 Çınar K, Soykan I, Özden A. The effect of Helicobacter pylori eradication in patients with functional dyspepsia: Assesment of different diagnostic tests. Turk j Gastroenterol. 2004; 15(3): 159-163.

77 Robert PHL, Marjorie MW. ABC of the upper gastrointestinal tract. Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. BMJ. 2001; 323: 920-923.

78 Laheij R.J.F. Assesment of o new rapid urease test (GUT test) to diagnose Helicobacter infection. The Netherlands Journal of Medicine. Ed. 2006; 64(9): 317-318.

79 Baqai R, Qureshi H, Arian G, Mehdi I. Diagnostic efficacy of stool antigen test (HPSA), CLO test and serology for the detection of Helicobacter pylori İnfection. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2003; 15(4): 34-36.

80 Graham DY, Klein PD, Oeekum AR. Epidemiology of campylobacter pyloridis infection. Gastroenterology. 1987; 294: 615.

81 Safe AF, Warren B, Corfield A, McNulty CA, Watson B, Mountford RA, Read A. Helicobacter pylori infection in elderly people: correlation between histology and serology. Age and ageing. 1993; 5: 3-5.

82 Pilotto A, Malfertheiner P. Rewiew article: an approach to Helicobacter pylori infection in the elderly. Aliment Pharmacol Ther. 2002; 16: 683-691.

83 Neri MC, Lai L, Bonetti P, Baldassasrri AR, Monti M, De Luca P, Cuinetti E, Quatrini M. Prevelance of helicobacter Pylori infection in elderly patients and in institutionalized old people: correlation with nutritional status. Age and agening. 1996; 7: 56-59.

84 Özden A, Bozdayı G, Özkan M, Köse KK. Changes in the seroepidemiyological pettern of helicobacter pylori infection over the last 10 years in Turkey. Turk J Gastroenterol. 2004; 15(3): 156-158.

85 Göral V, Özdal B, Kaplan A, Şit D, Danış R. The prevelance of Helicobacter pylori in the Diyarbakır city. Akademik gastroenteroloji Dergisi. 2006; 5(1): 47-50.

86 Niv Y, Niv G, Koren R. 13C-urea breath test for diagnosis of Helicobacter pylori infection in the elderly. Dig dis 2004; 49(11-12): 1840-1844.

87 O'Riordan TG, Tobin A, O'Morain C. Helicobacter pylori infection in elderly dyspeptic patients. Age Ageing. 1991; 20: 189-192.

88 Özdemir M, Baykan M. Dispeptik hastalarda H. Pylori infeksiyonu tanısında H. Pylori gaita antijeninin tanı değerinin incelenmesi. Genel Tıp Dergisi. 2005; 15(2): 65-70.