



BİRÜNİ

LABORATUVARI

<http://www.biruni.com.tr> e-posta:info@biruni.com.tr



HELICOBACTER PYLORI

Helicobacter pylori ve bu bakterinin gastroduodenal hastalıklardaki rolünün keşfedilmesi, son 15 yıl içinde mikrobiyoloji ve gastroenteroloji bilim dallarındaki en önemli buluşlardan biridir. *H. pylori*'nin insan ve hayvanlarda saptanması yaklaşık 100 yıllık bir geçmişe dayanır. İlk olarak 1881 yılında Rapin ve 1893 yılında Bizzozera tarafından spiral şekilli bir bakteri hayvan gastrik mukozasında gösterilmiş, 1982 yılında ise gastritli bir hastanın mide biyopsisinden bu bakteri üretilmiştir. *Helicobacter*'ler Gram negatif, sporsuz, çok sayıda flagellum içeren, hareketli, spiral yapıda; 0,3-1 µm genişliğinde ve 1,5-10 µm uzunluğunda olan bakterilerdir.

Tüm dünyadaki infeksiyon riski, yaşla ve sosyoekonomik düzeyin düşüklüğü ile orantılı olarak artmakla birlikte; epidemiyolojik açıdan iki farklı dağılım gösterir. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında infeksiyon oranı düşük ve ortalama %10 civarında iken, elli yaş ve üzerindekielerde prevalans yükselerek % 50'ye ulaşır. Gelişmekte olan ülkelerde ise infeksiyon yaşamın ilk yılından sonra hızla artmakta ve okul çağına kadar çocukların % 90'ı infekte olmaktadır. Bu prevalans erişkin toplumlarda da aynı şekilde devam etmektedir. Gelişmiş ülkelerde yıllık *H. pylori* infeksiyonu insidansı %0,5-1 iken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %10 civarındadır. İnfeksiyonun kazanılmasında gelir ve eğitim düzeyinde düşüklükle birlikte, çocukluk çağında kalabalık ortamda yaşamının en önemli risk faktörleri olduğu kabul edilmektedir. Asemptomatik kişilerde

özellikle mide antrum bölgesinde mukus tabakası içerisine yerleşen bakteri, fekal-oral veya oral-oral yolla bulaşmaktadır.

H. pylori ile gastrik ülser, duodenal ülser ve kanser oluşumu arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. *H. pylori*, hemen hemen tüm infekte insanların midelerinde fundus ve antrumunu tutan genelde hayat boyu devam eden ve çoğunlukla asemptomatik seyreden, kronik yüzeysel aktif bir gastrit oluşturmaktadır. *H. pylori*'nin klinik seyri oldukça değişken olup hem konağa hem bakteriye hem de çevreye ait faktörlerden etkilenir. *H. pylori* ile infekte olan kişilerde infeksiyonu izleyen iki hafta içerisinde karın ağrısı, bulantı ve kusma gibi akut gastrit semptomları görülür. Bir kısmında ise ülser hastalığı oluşmaksızın tekrarlayıcı abdominal semptomlar ortaya çıkabilir. Kronik infeksiyonlar genellikle asemptomatiktir. Sürekli *H. pylori* infeksiyonu kronik atrofik gastrite yol açmakta ve sonuçta gastrik ülser ile gastrik adenokarsinom gelişebilmektedir.

H. pylori infeksiyonu atrofik gastrit, gastrik ve duodenal ülser, gastrik adenokarsinom ve mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT) gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir. *H. pylori*'nin gastrit (kronik aktif gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi) ve ülser (duodenal ve gastrik) dışında ülser olmayan dispepsilerde, kronik böbrek yetmezliğinde, koroner arter hastalığında, pernisiyöz anemide, ülseratif ösofajitte, Zollinger Ellison sendromunda ve kolon poliplerinde de yüksek prevalanslarda görüldüğü öne sürülmektedir.

H. pylori kronik gastritin en sık nedenidir. Kronik gastrit, mide kanserinin gelişiminde en iyi bilinen risk faktörüdür. *H. pylori*'nin epidemiyolojik özellikleri gastrik adenokarsinomun epidemiyolojik özellikleri ile benzerdir. Ayrıca mide kanseri gelişiminde iki risk faktörü olan intestinal metaplazi ve atrofik gastritin gelişimi, *H. pylori* enfeksiyonuyla ilişkilidir.

H. pylori enfeksiyonu, mide MALT lenfoma riskini de belirgin şekilde artırmaktadır. Normalde mide mukozasında lenf dokusu yoktur. Helicobacter gastritinde mukozada lenfoid foliküller ortaya çıkar (MALT). Yapılan çalışmalar lenfomalı hastaların %72-98'inin *H. pylori* ile enfekte olduğunu göstermektedir.

H. pylori, peptik ülser olgularının çoğunda etkindir. *H. pylori* gastritinin en yaygın tipi olan antral gastritte duodenal ülser gelişimi daha sıktır. Korpus gastritinde ise mide ülseri, mukozal atrofi, intestinal metaplazi ve buna bağlı mide karsinomu gelişme ihtimali daha fazladır.

H.pylori'nin patogenezi, bakteri ve kişinin immün sistemine bağlıdır. İmmünopatogenezi üç aşamada değerlendirmek gerekir:

- Konak immün sisteminden korunma
- Kolonizasyon
- Gastrik mukozada hasar oluşturma

H. pylori, içerdiği çeşitli yapı elemanları ve enzimleri aracılığıyla konağa ait proteaz ve salgısal IgA içeren viskoz mukus tabakası ile mide asiditesi ve motilitesi gibi kolonizasyonu engelleyen faktörlere karşı korunur. Gastrik asit, birçok enterik mikroorganizmaya karşı korunmada önemli bir rol oynamasına rağmen, *H. pylori*'nin gastrik mukozaya kolonizasyonunu önleyemez. Bakteriye 60mm/sn hız yeteneği sağlayan flagellumları, kolonizasyonda en önemli faktörlerden biridir. *H. pylori* spiral yapısı ve kamçıları ile sağladığı uzaysal hareketleri sayesinde mukus tabakasına girer ve mukus içinde yüzer. *H. pylori*, mide epitelini yüzeyindeki mukus tabakasında yaşayarak gastrik asiditeden korunur. *H. pylori*'nin mide asit salgısının azaldığı durumlarda (viral enfeksiyon, ateşli hastalıklar,vb.) midede kolonizasyonu kolaylaşır. Hareket pH bağımlıdır ve pH 4.1'in altında durur. *H. pylori*'nin üreaz enzimi virülansı arttıran önemli bir faktördür. Mide sıvısındaki üre bu enzim aracılığıyla karbonat, amonyak ve karbondioksit parçalanır. Böylece ortamın pH'sı alkalileşir. *H. pylori*, proteinlerin disülfid bağlarını keserek denatüre eden tiyoredoksin enzimine sahiptir. Böylece mukus tabakasındaki münleri ve daha önemlisi konakta sekrete edilen nonspesifik ve spesifik immünglobulinleri (IgA,IgG,ve IgM) denatüre ederek konak immün

sistemine karşı korunur. Konak savunma mekanizmalarından kurtulan ve artmış asit sekresyonu ile provoke edilen *H. pylori* suşları, mukustan mukozaya göç edip epitel hücrelerine bağlanarak histopatolojik ve immünopatolojik hasar sürecini başlatırlar.

İnfeksiyon patogeneğinde enfeksiyona yol açan helicobacter suşunun virülansının önemi büyüktür. Virulan suşların çoğunun genomunda "patojenite adacıkları (PAI)" denilen ve CagA, VacA, PicA, PicB, IceA gibi genlerin bir araya geldiği bölgeler bulunur. Özellikle CagA ve VacA genlerine sahip suşlarla enfekte bireylerde duodenal ülser ve mide kanseri gelişme riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir.

H.pylori enfeksiyonlarının tanısında invaziv (endoskopik) veya non-invaziv (endoskopik olmayan) yöntemler kullanılabilir. Endoskopik yöntemler daha çok alt veya üst gastrointestinal kanaması olan, altta yatan ciddi bir hastalığı bulunan ve daha önce tedavi edilmiş ancak dispeptik şikayetleri devam eden hastalarda uygulanır. Endoskopik olmayan yöntemler ise sıklıkla hafif dispeptik semptomları olan hastalarda tercih edilir. Ayrıca bu yöntemler daha önce ülser hastalığı öyküsü olup tedavi edilmiş hastaların izlenmesinde de kullanılır (Tablo 1).

İnvaziv Testler

Histopatolojik İnceleme: Dokuda *H. pylori* saptanması için altın standart endoskopi ile alınan biyopsi örneklerinin histolojik değerlendirilmesi ve kültür kombinasyonudur. Biyopsi örneği alınmadan 5-7 gün önce, eğer antibiyotik ve H₂ reseptör blokleri kullanımı varsa bırakılmalıdır. *H. pylori* mukozada yaygın olarak bulunmadığı için, biri antrum bölgesinden olmak üzere en az üç biyopsi örneği alınmalıdır. Biyopsi örnekleri modifiye Giemsa ve Hematoksilin-Eozin boyama yöntemi ile incelenerek hem patolojik tanı konulmakta, hem de *H. pylori* direkt olarak gösterilebilmektedir. Bu bakımdan oldukça değerli olan bu yöntem ile hızlı ve ucuz tanı konulması mümkündür.

Kültür: Biyopsi örneğinden kültür yapılması, tanı için oldukça güvenilir bir yöntem olmasının yanı sıra, aynı zamanda antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılmasına olanak sağlaması açısından da değerlidir. *H. pylori* çevre koşullarından etkilenen, zor üreyen ve üremesi için zenginleştirilmiş besiyerleri ve özel koşullar gerektiren bir bakteridir. Kültür yönteminin özgüllüğü diğer testlere göre daha düşük olmakla birlikte antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan

hastalarda, antibiyotik direncini saptamaya olanak sağlaması açısından faydalıdır. Günümüzde direnç düzeylerinin giderek arttığı Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde direnç paterninin bilinmesi özellikle önemlidir. Zengin dışkı florasında *H. pylori*'yi izole etme şansı düşük olmakla birlikte, invaziv bir yöntem olmaması nedeniyle denenebilir.

Hızlı Üreaz Testi: *H. pylori*'nin üreaz enziminin üreyi parçalaması esasına dayanır. Bu test doğrudan biyopsi materyalinden yapılır. Ürenin parçalanması sonucu oluşan amonyak ve bikarbonatın alkali ortam oluşturması ile renk değişikliği gözlenir. Üreaz enzimine sahip *Yersinia* ve *Proteus* cinsi bakterilerin varlığı karışıklık yaratabilmekte, ancak söz konusu bakterilerde renk değişikliği 12 saatte oluşmakta iken, *H. pylori*'de bir saat içinde oluşması ayırıcı tanıda önemlidir. Endoskopiden hemen sonra hızlı sonuç veren basit ve güvenilir bir testtir.

Non-invaziv Testler

H. pylori infeksiyonlarının tanısında kullanılan invaziv olmayan yöntemler üre solunum testi, dışkı ve serumda antikor-antijen varlığını saptayan serolojik yöntemler ile moleküler yöntemlerdir. Bu yöntemler invaziv yöntemlere göre uygulamaları daha kolay, hastayı daha az travmatize eden ve daha ucuz testler olmalarının yanı sıra özgüllük ve duyarlılıkları da yüksektir (Tablo 1).

Tablo 1. *H. pylori* tanısında kullanılan testlerin özgüllük ve duyarlılık değerleri

TEST	ÖZGÜLLÜK (%)	DUYARLILIK (%)
Histoloji	>90	>95
Kültür	>75	100
Hızlı üreaz testi	>95	>95
Üre solunum testi	>95	>95
Dışkıda antijen	>95	>95
Seroloji	>95	>90

Üre solunum testi: Hastaya oral yoldan radyoaktif C^{13} veya C^{14} işaretli üre verilmesi ile *H. pylori*'nin üreaz aktivitesi sayesinde üreyi parçalaması ve 1 saat içinde işaretli CO_2 'nin solunumuyla verilen havada saptanması esasına dayanır. Özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek bir testtir.

Serolojik Yöntemler: *H. pylori* ile oluşan infeksiyonlarda IgM, IgG ve IgA antikorlarının rol aldığı sistemik ve lokal bağışık yanıt gelişir. Antikorlar infeksiyona karşı koruyucu olmaktan çok, tanı değeri taşımaları bakımından önemlidir. Serolojik yöntemler epidemiyolojik çalışmalarda yararlıdır ve *H. pylori* infeksiyonu tanısı için dispeptik hastaların taranmalarında yaygın olarak

kullanılmaktadır. IgM; infeksiyonun çok erken aşamasında ve çok kısa süreli olarak saptanabildiğinden, tanı testi olarak kullanılamaz. Çeşitli çalışmalarda IgA ve IgG antikorlarının tanıdaki değeri karşılaştırılmış ve epidemiyolojik çalışmalarda IgG antikor taranmasının daha iyi bir gösterge olduğu sonucuna varılmıştır. Tek başına IgA pozitifliğinin IgG pozitifliğine oranla daha az duyarlı olduğu, IgG pozitifliğine IgA pozitifliğinin eşlik etmesinin ise duyarlılığı hafifçe arttırdığı saptanmıştır. Çok az sayıda IgG negatif, IgA pozitif olan olgular bildirilmiştir. Yüksek IgG düzeyleri aktif infeksiyon ile korelasyon gösterir ve aylarca serumda saptanabilir. Hastaların %2 gibi çok az bir kısmında ise infeksiyon sonrasında serokonversiyon gözlenmez. Komplike olmayan infekte hastaların primer taramasında, serum IgG antikorlarının ELISA yöntemiyle saptanması tercih edilir. Testin duyarlılığı %86-100; özgüllüğü ise %76-98 oranında değişmektedir. ELISA metodu ile serum IgA'nın bakılması ise kuşkulu veya olası yalancı negatif IgG sonuçlarının değerlendirilmesinde ikinci aşama test olarak kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, *H. pylori* infeksiyonu semptomları devam eden ancak IgG negatif olan hastaların yaklaşık %7'sinde *H. pylori*'ye karşı IgA antikorları tesbit edilmiştir.

Son yıllarda dışkıda antijen saptamaya yönelik testlerle ilgili bir çok çalışma yapılmış ve hem *H. pylori* tanısında, hem de tedavi sonrası eradikasyon başarısını izlemede özgüllük ve duyarlılığının son derece yüksek olduğu gösterilmiştir. Ticari olarak hazırlanmış monoklonal ve poliklonal antikor testleri mevcuttur. Monoklonal testler poliklonal testlere oranla daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. İnvaziv olmaması, dışkı gibi alımı kolay bir örnekte çalışılıyor olması ve yanlış negatiflik ile yanlış pozitiflik oranlarının düşük olması gibi nedenlerle *H. pylori* infeksiyonu tanısında tercih edilen testler arasında yer almaktadır. Ayrıca tedavi alan hastalarda tedavi etkinliğini izlemek amacıyla da kullanılmakta ve başarılı bir tedavi sonucunda dışkıda antijen negatif olmaktadır. Tedavi bitiminden iki hafta sonra alınan dışkı örneğinde saptanan negatif sonucun eradikasyonu gösterdiğine dair çok sayıda bilimsel çalışma vardır.

PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ise son zamanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Endoskopik biyopsi örnekleri dışında dışkı, mide sıvısı ve diş taşlarında da *H. pylori* DNA'sı saptanabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Pounder RE, Ng D. *The prevalence of Helicobacter pylori in different countries. Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995; 9:3.
2. Dixon MF. *Helicobacter pylori gastritis. In: Moran AP, O'Morain CA (eds), Pathogenesis and host response in Helicobacter pylori infections. Bad Homburg: Normed Verlag; 1997:110.*
3. Kuiper EJ. *Exploring the link between Helicobacter pylori and gastric cancer. Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999;13(suppl):3.
4. Sipponen P, Price A. *Gastritis and gastric cancer. In: Malferttheiner P, Michetti P, Price A. (eds), Helicobacter pylori. An Atlas. London: Science press; 1996;8.*
5. Versalovic J, Fox JG. *Helicobacter. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. (eds), Manual of Clinical Microbiology. Washington: ASM press; 2003; 8.*
6. McColl KEL, El-Omar E. *Helicobacter pylori and disturbance of gastric function associated with duodenal ulcer disease and gastric cancer. Scan. J. Gastro.* 1996; 31-32.
7. Sandıkçı MÜ. *Peptik ülser hastalığında Helicobacter pylori'nin rolü. Özden A (editör). Helicobacter pylori, gastrit, peptik ülser. Ankara, Nurol Matbaacılık. 1995: 60.*
8. Correa P, Haenzel W, Cuello C et al. *A model for gastric cancer epidemiology. Lancet.* 1975 : 58.
9. Graham KS, Graham DY: *Contemporary diagnosis and management of H. pylori-associated gastrointestinal diseases. 1 st ed, p 1, Handbooks in Health Care Co, Pennsylvania (2001).*
10. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. N. Engl. J. Med.* 1994; 330:1267.
11. Ovalı Önder, Baylan Orhan: *Klinik ve Mikrobiyolojik açıdan Helicobacter pylori. Türk Mikrobiyol. Cem. Derg.* 2004; 34:135-146.
12. Erzin Y, Altun S, Dobrucalı A et al. *Comparison of two different stool antigen tests for the primary diagnosis of Helicobacter pylori infection in Turkish patients with dyspepsia. Helicobacter* 2004; 9: 657-662.
13. Erdem B. *Campylobacter ve Helicobacter. Ustaçelebi Ş (editör). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara, Güneş Kitabevi. 1999: 531-540.*

MECİDİYEKÖY

Büyükdere Caddesi,
Gökfiliz İşhanı, Kat: 3
34387 Mecidiyeköy - İstanbul
Tel. : (0212) 217 41 41
Faks : (0212) 217 41 10

KADIKÖY

Cemil Topuzlu Cad. Fazilet Sitesi
No: 44/1 D: 2
34726 Çiftelavuzlar - Kadıköy - İstanbul
Tel.: (0216) 369 17 67
Faks: (0216) 369 01 61

BAKIRKÖY

İncirli Caddesi, Santral Çıkmaşı,
Toprak Blokları A Blok 1-2
34147 Bakırköy - İstanbul
Tel. : (0212) 570 88 60
Faks : (0212) 570 93 00

ETİLER

Tepecik Yolu, Tepe Apt.
No: 3 D: 2
34337 Etiler - İstanbul
Tel. : (0212) 352 02 95
Faks: (0212) 352 02 98

NİŞANTAŞI

Valikonağı Caddesi,
Çam Apt. No: 161 D: 10
34363 Nişantaşı - İstanbul
Tel. : (0212) 233 22 95
Faks: (0212) 233 38 42

ULUS

Etiler Adnan Saygun Cad. Uydu Sok.
Gündeş Apt. No: 2/B
34340 Ulus - İstanbul
Tel. : (0212) 287 43 00
Faks : (0212) 287 33 83