

Dispepsisi olan ve olmayan hastalarda *Helicobacter pylori* prevalansı ve *Helicobacter pylori* tanısında kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması

Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with or without dyspepsia and comparison of different methods in the diagnosis of *Helicobacter pylori*

Dr. Mehmet CİNDORUK¹, Dr. Simten AKALIN², Dr. Ümit Bilge DOĞAN¹, Dr. Yasemin KOŞAR², Dr. Fahri YAKARYILMAZ², Dr. Mustafa ÇAĞATAY³, Dr. İ. Safa YILDIRIM²

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji¹, Bilim Dalı, SSK Ankara Eğitim Hastanesi 3. Dahiliye² Kliniği, Mikrobiyoloji³ Kliniği

ÖZET: *Helicobacter pylori* (Hp) infeksiyonu tanısında gram boyama, üreaz testi, histolojik inceleme ve kültür sık kullanılan yöntemlerdir. Bu yöntemleri birbirleriyle karşılaştırmak ve dispeptik yakınmaları olan hastalarda bu yöntemlerle Hp prevalansını tesbit edebilmek için, dispepsisi bulunan 50 hasta 20 sağlıklı kişiyle karşılaştırıldı. Bütün olgularda endoskopi ile peptik ülser ekarte edildi. Dispepsi grubunda gram boyama ile %66, kültür ile %40, üreaz ile %78 ve patoloji ile %72 pozitifliği saptanırken, kontrol grubunda gram boyama ile %50, üreaz testi ile %60, patoloji ile %50 oranında Hp pozitifliği saptandı. Kendi grupları içinde, kültür dışındaki yöntemler arasında Hp tesbit etme yüzdesi açısından istatistiksel bir fark görülmedi ($p > 0.05$). Kültürün sensitivitesi ise diğer yöntemlere kıyasla belirgin düşüktü ($p < 0.05$). Dispepsisi olan hastalarda Hp bulunma oranı, hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın kontrol grubuna kıyasla yüksekti. Sadece, histolojik tetkikle bulunan Hp oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.039$). Üreazla bulunan Hp oranları arasındaki fark da dikkat çekiciydi ($p = 0.063$). Gram boyamayla Hp tesbit oranları arasında ise anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.10$).

Anahtar kelimeler: **Dispepsi, *Helicobacter pylori***

GASTRİT ve peptik ülser hastalığının etiyolojisi mikroorganizmaların rolü 1983'de bu tür hastaların gastrik biyopsilerinden *Helicobacter pylori* (Hp)'nin izole edilmesini takiben önem kazanmıştır (1,2). Hp, spiral veya S şeklinde bir bakteridir (3-6). Scanning elektron mikroskopi çalışmaları bakterinin 0.5-2.5 µm boyutlarında, unipolar 4-6 adet flagellası bulunduğunu göstermiştir. Hp gram negatif mikroaerofilik bir bakteri olup, fermenti olmadığından karbonhidratları me-

SUMMARY: Gram staining, urease test, histologic examination, and culture are the most common methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Fifty patients who had dyspeptic complaints were compared with 20 healthy subjects for Hp prevalence and for assessment of these methods. In patients with dyspepsia, Hp was detected in 66% with gram staining, in 40% by culture, in 78% with urease test, and in 72% with histologic examination. In the control group, Hp was detected in 50% with gram staining, in 60% with the urease test, and in 50% by histologic examination. In the two groups, detection of Hp with different methods were similar. The sensitivity of the culture method was lower than the other methods, used ($p < 0.05$). Hp detected with histologic examination was significantly higher in the patients group than in healthy controls ($p = 0.039$). The difference of Hp detection rate with the urease test between patients and healthy subjects was noticeable ($p = 0.063$). Hp detection rate with gram staining was not significantly different between dyspeptic patients and healthy controls ($p = 0.10$).

Key words: **Dyspepsia, *Helicobacter pylori***

tabolize edemez. Yüksek üreaz aktivitesine sahiptir (7). Bu üreaz aktivitesi sayesinde çok düşük pH'da bile yaşama şansına sahiptir. Ortamın üre seviyesi arttıkça Hp, üreaz etkisi ile üreyi parçalamakta ve ortam pH'sını alkali yöne kaydırarak asit etkisinden korunabilmektedir. Bakteri katı besiyerinde, mikroaerofilik şartlarda 3-4 günde 1 mm çapında, şeffaf, yuvarlak "S" tipi koloniler oluşturur.

Bakterinin gastrik (antral tip) epitele affinitesi vardır. Midedeki intestinal metaplazi odaklarında bu bakteri bulunmadığı gibi, duodenumda yalnızca gastrik metaplazi varsa tesbit edilmektedir (4,6,8-11).

Endoskopik olarak alınan gastrik mukoza biopsi örnekleri veya noninvasiv metodlar kullanılarak Hp enfeksiyonu tanısı konulabilir. Üre nefes testi ve serolojik testler noninvasiv metodları oluşturur. Kronik Hp enfeksiyonunda ELISA veya diğer hızlı serolojik testlerle tesbit edilebilecek bir antikor cevabı oluşur (12). Bu antikorları gösteren serolojik testler çok duyarlı ve spesifik olmakla birlikte tedavi sonrası erken kontrollerde faydalı değildir. Oral alınan radyoaktif işaretli ürenin, Hp üreazı tarafından enzimatik hidrolizine dayanan üre nefes testi ise hem teşhiste hem de takipte çok duyarlı ve spesifik (13) olmakla birlikte klinik kullanımı ülkemizde yaygın değildir. Hp, endoskopik olarak alınan gastrik mukoza örneklerinden değişik yöntemlerle tesbit edilebilir. Gram boyama çok kolay ve başarılı olup, Hp'nin pratik tanısında tavsiye edilmektedir. Bakterinin yüksek üreaz aktivitesinden faydalanılarak, hızlı tanı yöntemleri de geliştirilmiştir. Bunlardan ilki Marshall (14) tarafından geliştirilmiştir. İkinci yöntem ise Hasell'in Mikrotiter yöntemidir (15). Üreaz testi hızlı, kolay ve ucuz bir test olup sensitivitesi %70-90 arasında değişmektedir (16). Histolojik yöntemler hem gastriti, hem de Hp'yi teşhis ettiği için avantajlıdır. Sensitivitesi %95 civarındadır. Kültür ise sensitivitesi en düşük, fakat spesifitesi en yüksek yöntem olup daha ziyade Hp'nin antimikrobial ilaçlara hassasiyetini araştıran çalışmalarda kullanılmaktadır (17).

Eroziv gastritte, gastrik malignansilerde, duodenal ve gastrik ülserde Hp prevalansı iyi bilinmektedir. Bu çalışmadaki amacımız, Hp tanısında kullanılan yöntemleri birbirleriyle kıyaslamak ve dispesisi olan hastalarda değişik yöntemlerle tesbit edilen Hp prevalansını, sağlıklı olgularla karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmadaki olguları, SSK Ankara Eğitim Hastanesi 3. Dahiliye kliniğine başvuran ve son 1 aydır ilaç kullanmayan kişiler oluşturdu. Endoskopide mide mukozasında hiperemi, erozyon veya ülser bulunmayıp, bulbusu normal görünen ve dispeptik yakınmaları (epigastriumda ağrı, yanma, epigastrik hassasiyet, aşırı gaz, bulantı ve kusma) olan 50 olgu çalışma grubuna alındı. Endoskopik incelemede mide ve duodenum mukozası normal görünen ve dispeptik yakınmaları olmayan 20 olgu ise kontrol grubu olarak seçildi. Çalışma için "Pentax EBM-3000 video endoskop" ve "Olympus biopsi forsepsi" kullanıldı. İnceleme

için pilora 2 cm mesafedeki antrumdan, küçük ve büyük kurvatur tarafından, tüm olgulardan 4'er tane biopsi alındı. Biopsilerden birincisi histolojik inceleme için %10 formalin içeren şişeye, ikincisi gram boyama için lama, üçüncüsü üreaz testi için CLO plate'e ve dördüncüsü kültür için Skirrow besi yerine aktarıldı. Kontrol grubunda kültür yapılmadı.

Histolojik inceleme için alınan biopsi örneğinden hazırlanan kesitler hematoksilen-eosin (H-E) ile boyandı. Gram boyama için alınan örnek önce steril bistüri ve penset yardımı ile küçük parçalara bölündü. Özellikle mukuslu bölümden iki adet lam üzerine sürüldü ve alkol ile tesbit edilerek gram boyama yapıldı. Preparatta ince, bükümlü, spiral, vibrio şeklinde morfoloji gösteren gram negatif bakteriler görüldüğünde direkt preparat pozitif olarak kaydedildi. Üreaz testi Marshall'ın CLO testi ile yapıldı (14). Kültür için, inkubasyon süresi sonunda (24-48 saat) üreme görülen plaklar koloni morfolojisi yönünden incelendi. Hp şüpheli koloniler seçilerek gram preparatlar hazırlandı. İnce, bükümlü, spiral, vibrio mikroorganizmalara katalaz, oksidaz, üreaz ve nitrat redüksiyon testleri uygulandı (Tablo 1).

BULGULAR

Hasta grubunda dört, kontrol grubunda ise üç yöntemle tesbit edilen Hp sonuçları Tablo 2'de gösterildi. Hasta grubunda gram boyama ile %66, kültür ile %40, üreaz ile %78 ve patoloji ile %71 Hp pozitifliği saptanırken kontrol grubunda gram boyama ile %50, üreaz testi ile %60, patoloji ile %50 oranında Hp pozitifliği saptandı.

Kendi gruplar içinde, kültür dışındaki yöntemler arasında Hp tesbit etme yüzdesi açısından istatistiksel bir fark görülmedi ($p>0.05$). Kültürle Hp tesbitinin duyarlılığı ise diğer yöntemlere kıyasla belirgin düşüktü ($p<0.05$). Dispeptik yakınmaları

Tablo 1. *H. pylori*'nin tanı kriterleri

Gram boyama özelliği	(-)
Morfoloji	ince, bükümler, spiral, vibrio
Hareket	(+)
Oksidaz	(+)
Katalaz	(+)
Üreaz	(+)
Nitrat redüktaz	(-)
Aerob inkübasyonda üreme	(-)

olan hastalarda Hp bulunma oranı, hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın kontrol grubuna kıyasla yüksekti. Ancak, sadece histopatolojik tetkikle bulunan Hp oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.039$). Üreazla bulunan Hp oranları arasındaki fark da dikkat çekiciydi ($p = 0.063$). Gram boyamayla Hp tesbit oranları arasında ise anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.10$).

TARTIŞMA

Hp gastrik mukozaya kolonize olduğunda mukus oluşumunda bozukluk meydana gelir (10,18). Gastrik mukozada ürenin hızlı hidrolizi, mukozada gradientine direkt etki ederek ve hücre çevresindeki permeabilitenin bozulmasına yol açarak hidrojen iyonunun geri diffüzyonunu artırır. Artan geri diffüzyon hipoklorhidriye ve gastrik epitel hücrelerinde hasara neden olur (7). Hp, hemen daima PNL infiltrasyonu ile karakterize aktif kronik gastritle birlikte görülür (19). Kronik gastrit, gastrik mukozada epitel hücrelerinin PNL artışı olmaksızın lenfosit infiltrasyonu olarak tanımlanmıştır. Aktif gastrit, gastrik mukozadaki PNL artışını belirtir (4). Yapılan çalışmalar kronik gastritlerin en azından %80'inin Hp'ye bağlı olduğunu göstermiştir (20).

Çalışmamızda, dispeptik yakınmaları olan hastalarda Hp oranı değişik yöntemlere göre %40-78 arasında tesbit edildi. Dispeptik yakınmaları olmayan olgularda ise Hp oranı aynı yöntemlerle %50-60 arasında bulundu. Kendi grupları içinde, kültür dışındaki yöntemler arasında Hp tesbit etme yüzdesi açısından istatistiksel bir fark bulunmadı. Hasta grubunda Hp oranı kontrol grubuna göre yüksekti. Ancak histolojik tetkik dışındaki yöntemlerle tesbit edilen Hp oranları arasındaki

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarında değişik laboratuvar metodlarına göre *H. pilori* pozitifliği oranları

HP POZİTİFLİĞİ	DİSPEPSİ (n: 50)		KONTROL (n: 20)		P DEĞERİ
	n	%	n	%	
Gram	33	66	10	50	0.1070
Kültür	18	40	-	-	-
Üreaz	39	78	12	60	0.0630
Patoloji	36	71	10	50	0.0399

fark anlamlı değildi. Bununla birlikte her iki grupta da en yüksek Hp oranı üreaz yöntemiyle tesbit edildi. Dispepsisi olanlarda ve olmayanlarda tesbit ettiğimiz Hp yüzdeleri arasında beklenen ancak az bir farkın olması ilgi çekicidir. Olguların patolojik tanımlarının olmaması ve endoskopik olarak gastrit hakkında yorum yapmanın zorluğu bu durumu açıklayabilir. Nitekim daha önce yaptığımız bir çalışmada endoskopik olarak antrum normal olan vakaların %40'ında histopatolojik olarak gastrit tesbit ettik (21). Kreunig ve arkadaşları da endoskopik incelemeleri normal olan 50 sağlıklı vakada, histopatolojik gastrit oranını %36 olarak tesbit etmişlerdir (22). Gastrit değerlendirmesinin histopatolojik olarak yapılmamasını, bu çalışmanın eksiği olarak görmekteyiz. Ancak amacımız Hp tanısındaki değişik yöntemleri birbirleriyle karşılaştırmak olduğu için, bunun fazla önemli olmadığını düşünüyoruz.

Sonuç olarak, Hp tanısında üreaz testinin hızlı sonuç vermesi, uygulanabilirliğinin kolaylığı, sensitivite ve spesifitesinin yüksek olması (23), histopatolojik incelemenin de doku histolojisi hakkında bilgi vermesi bu iki test yöntemini mikrobiyolojik testlerden daha üstün kılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Graham DY, Doyle J, Evans J, Lesley CA, Klein PD, Dolores CE, Opekun AR, Boutton TW. H. Pylori detected noninvasively by the C urea breath test. *Lancet* 1987; 1: 1174-77.
2. Salmeron M, Desplaces N, Naverane A, Houdart R. *Helicobacter pylori*-associated active antral gastritis. *Lancet* 1986; 2:975-76.
3. Drumm B, Sherman P, Cuntz E, Karmali M. Association of *H. pylori* on the gastric mucosa with antral gastritis in children. *N Eng J Med* 1987; 316:1557-61.
4. Dooley CP, Cohen H. The clinical significance of *H. Pylori*. *Ann Int Med* 1988; 108:70-79.
5. Hornick RB. Peptic ulcer disease: A bacterial infection. *N Eng J Med* 1987; 316:1598-1600.

6. Rathbone BJ, Wyatt JJ, Heatley RV. *Helicobacter pylori*- a new factor in peptic ulcer disease? *Gut* 1986; 27:635-641.
7. Hazell SL, Lee H. *Pylori*, urease, hydrogen in back diffusion and gastric ulcers. *Lancet* 1986; 2:15-17.
8. Axon ATR. *Helicobacter pylori*: What role in gastritis and peptic ulcers? *Br Med J* 1986; 293:772.
9. Buck GE. *Helicobacter pylori*: New organism involved in gastritis and possibly peptic ulcers. *Labmedica* 1988; 50:25-28.
10. Marshall BJ, Geachie DB, Roger PA, Glancy R. *Pyloric helicobacter* infection and gastroduodenal disease. *Med J Austr* 1985; 142:439-443.
11. Price AB, Levi J, Dolby JM, Dunscombe PL, Smith A, Clarc J, Stephenson, ML. *Helicobacter pylori* in peptic

- ulcers disease: Microbiology, pathology and scanning electron microscopy. *Gut* 1985; 26:1183-88.
12. Brown KE, Peura DA. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:105-115.
 13. Marshall BJ, Plankey MW, Hoffman SR, et al. A 20-minute breath test for *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:438-445.
 14. Marshall BJ, Warren JR, Francis GI, Langton SR, Goodwin CS, Blincow LD. Rapid urease test in the management of *H. Pyloridis* associated gastritis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:200-210.
 15. Westblom TH, Madam E, Kemp J, Subih MA. Evaluation of a rapid urease test to detect *H. pylori* infection *J Clin Microbiol* 1988; 26:1393-94.
 16. McNulty CAM. Detection of *Helicobacter pylori* by the biopsy urease test. In: Rathbone BJ, Heatley RV, eds. *Helicobacter pylori and Gastrointestinal Disease*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992; p 58.
 17. Hachem CY, Clarridge JE, Evans DG, Graham DY. Which is the best medium for isolation of *Helicobacter pylori* from gastric mucosal biopsies? *Gastroenterology* 1994; 106; Suppl: A86. abstract.
 18. Barlett, J.G.: *Helicobacter pylori*: Fact or fancy ? *Gastroenterology* 1988; 94:229-238.
 19. Docley CP, Fitzgibbons P, Cohen H, Appleman MD, Perez GP, Blazer MJ. Prevalence and distribution of *C. pylori* in an asymptomatic population. *Gastroenterology* 1988; 94 (5): A 102.
 20. Dixon MF. *Helicobacter pylori* and chronic gastritis. In: Rathbone BJ, Heatley RV, eds. *Helicobacter pylori and Gastrointestinal Disease*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992; p 124.
 21. Koşar Y, Akalın S, Cindoruk M, Vural A, Yıldırım İS. Gastrit tanısında endoskopianın yeri. *Türk J Gastroenterohepatol* 1993; 4:251-254.
 22. Kreuning J, Bossman FT, Kuiper G, Lindeman J. Gastric and duodenal mucosa in healthy individuals. *J Clin Pathol* 1978; 31:69-77.
 23. Morris A, McIntyre D, Rose T, Nicholson G. Rapid diagnosis of *H. Pyloridis* infection. *Lancet* 1986; 1:149.