

Dializ ve Transplantasyon Hastalarında Helicobacter Pylori Enfeksiyonu

HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN THE PATENTS WITH DIALYSIS AND TRANSPLANTATION

Alaattin YILDIZ*, Fatih BEŞİŞİK**, Levent ERDEM", Vakur AKKAYA***,
Aydın TÜRKMEN*, Tevfik ECDER*, Mehmet Şükrü SEVER*, Gülden YILMAZ*,
Selim BADUR*, Semra BOZFAKIOĞLU*, Ergin ARK*,ERCÜMENT ÖZDOĞAN*, Rauf SEZER**

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Nefroloji Bilim Dalı

** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı

*** İstanbul Üniversitesi Kalp ve Damar Hastalıkları Araştırma Uygulama Merkezi, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmada antral gastrit ve peptik ülser patogenezinde suçlanan *Helicobacter pylori* (Hp) enfeksiyonunun dializ ve transplantasyon hastalarındaki sıklığı ve bu enfeksiyonda rol oynayabilecek faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda dializ grubunda 47 (22 erkek, 25 kadın) transplantasyon grubunda 57 hasta (39 erkek, 18 kadın) ve kontrol grubunda 298 olgu (155 erkek, 143 kadın) incelemeye alınmıştır. Hastaların ortalama yaşı dializ grubunda 36.6±15.1 (18 ile 83 yaş arasında), transplantasyon grubunda 36.8±10.1 (19 ile 60 yaş arasında) ve kontrol grubunda 30.6±10.0 (16 ile 66 arasında) bulundu. Transplantasyon grubundaki hastaların 41'ini canlı, 16'sı kadavra donör kaynaklıdır. Ortalama dializ süresi 32,5 ±27,7 (1 ile 100 ay arasında ortalama transplantasyon süresi 31.9±38.0 (1 ile 162 ay arasında) idi. Hp enfeksiyonu serumda ELİSA ile antikor tayini yapılarak araştırıldı. Hp enfeksiyonu ile yaş, cins, primer hastalık, dializ sıklığı, transplantasyon cinsi ve süresi, kullanılan immunosupresif tedavi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05). Ancak dializ süresi ile arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.038). Dializ grubundaki 47 hastanın 31'inde (%65.9), transplantasyon grubunda 57 hastanın 22'sinde (%38.6) Hp antikorları saptanırken, kontrol grubunda 298 hastanın 216'sında (%72.5) bulunmuştur. Hp enfeksiyonu sıklığı, dializ grubunda transplantasyon grubundan daha yüksek bulunmasına rağmen, her iki grupta kontrol grubundan istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur (p<0.005).

Sonuç olarak; Hp enfeksiyonu dializ hastalarında transplantasyon hastalarına göre daha yüksek sıklıkta saptanmıştır. Kontrol grubundaki Hp sıklığı ise hem dializ hem de transplantasyon grubundaki hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Bu enfeksiyonun sıklığının daha

SUMMARY

In this study, the frequency of *Helicobacter pylori* (Hp) infection which is thought to be responsible in pathogenesis of antral gastritis type B and peptic ulcer, and possible factors which may play role in the development of this infection in patients with dialysis or transplantation were planned to be investigated. 47 patients (22 male, 25 female) for dialysis group, 57 patients (39 male, 18 female) for transplantation group and 298 patients (155 male, 143 female) for control group were taken into evaluation. The mean age of the patients was 36.6±15.1 (range 18 to 83) in dialysis group, 36.8±10.1 (range of 19 to 60) in transplantation group and 30.6±10 (range 16 to 66) in control group. The renal allografts were taken from living related donor in 41 and cadaveric donor in 16 of patients in transplantation group. The mean duration of dialysis was 32.5±27.7 (range 1 to 100) months and the mean duration of transplantation was 31.9±38 (range 1 to 162) months. The presence of Hp infection was demonstrated by IgG antibody against Hp in serum of patients with ELISA method. No significant relationship between Hp infection and age, sex, primary disease, frequency of dialysis, duration and type of transplantation and immunosuppressive therapy were found (p>0.05). However, a statistical significant relationship was found between Hp infection and duration of dialysis (p=0.038). Hp antibody was detected in 31 of 47 (65.9%) patients in dialysis group, 22 of 57 (38.6%) patients in transplantation group and 216 of 298 (% 72.5) patients in control group. The frequency of Hp infection in both the dialysis and transplantation group was lower than control group with statistically very significant although the frequency of Hp in dialysis group was found higher than transplantation group (p<0.0005).

As a result, Hp infection in dialysis patients was more frequent than transplantation group and the frequency of Hp infection in control group was found higher than both dialysis and transplantation groups. This finding may be related to immunosuppressive effects and decreased humoral antibody response to antigen of dialysis and transplantation rather than to be lower in frequency of infection. A stronger immunosup-

Geliş Tarihi: 16.01.1995

Yazışma, Adresi: Alaattin YILDIZ,
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fak.
İç Hastalıkları ABD.

düşük olmasından çok dializ ve transplantasyonun immunosupresif etkisine bağlı olabilir. Transplantasyon grubundaki sıklığın dializ grubundan daha düşük olması, transplantasyonun daha güçlü immunosupresif etkisi ile açıklanabilir. Bu grup hastalardaki antikor tayini yönteminin duyarlılığının değerlendirilebilmesi için serolojik testlerle birlikte üreaz testi, biopsi ve mikrobiolojik tanı yöntemleri ile Hp infeksiyonu sıklığının araştırılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Helicobacter pylori, dializ, Böbrek transplantasyonu, serolojik test

T Klin Gastroenterohepatoloji 1995; 6:100-103

pression of transplantation may be a possible explanation of lower frequency of Hp seropositivity in comparison with dialysis group. Urease test, biopsy and microbiologic diagnostic methods together with serologic tests are required for the assesment of sensitivity of anti -Hp IgG for diagnosis of Hp infection in both groups (dialysis and transplantation group)

Key Words: Helicobacter Pylori, dialysis, renal transplantation, serological test

T Klin J Gastroenterohepatol 1995; 6:100-103

Helicobacter pylori (Hp) bilindiği gibi antrast gastrit ve duodenal ülser patogeneğinde suçlanan bir enfeksiyon ajanıdır (1,2). Dializ ve transplantasyonlu hastalarda sıklıkla gastrointestinal şikayetlere rastlanmaktadır. Üreminin veya mide öz suyunda üre konsantrasyonunun Hp enfeksiyonu için kolaylaştırıcı bir faktör olup olmadığı bir çok çalışma ile araştırılmıştır (3,4). Yakın dönemde yapılan çalışmaların sonucunda, Hp infeksiyonu sıklığı ile üremi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (5,6,7). Çeşitli çalışmalarda Hp sıklığı üremili hastalarda %34-47 (7,8), böbrek transplantasyonlu hastalarda %48 (9) olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda da üremili ve transplantasyonlu hastalarda Hp enfeksiyonu sıklığı ve bu enfeksiyonda rol oynayabilecek faktörlerin rolü kontrollü olarak araştırılmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamızda dializ grubunda 47 (22 erkek, 25 kadın), transplantasyon grubunda 57 (39 erkek, 18 kadın) ve kontrol grubunda 298 (155 erkek, 143 kadın) olmak üzere toplam 402 hasta incelemeye alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışma grubundaki hastaların demografik özellikleri

	Hasta sayısı	Cins		Ortalama yaş	Ortalama Dx süresi	Ortalama Tx süresi
		E	K			
DİALİZ	47	22	25	36.6±15	32.5±27.7	
TRANSPLANTASYON	57	39	18	36.8±10		31.9-38
KONTROL	298	155	143	30.6±10		
TOPLAM	402	216	186	32.2±11		

Tablo 2. Hem dializ hemde transplantasyon grubundaki hastalarda Hp sıklığı

	Hp(-)	Hp(+)	istatistik
Ortalama yaş	31.6±9.7	32.5±11.7	p>0.05
Tx süresi	32.5±30.7	32.6±48	p>0.05
Dx süresi	44.1 ±32	26.5±24	p<0.05
Dx sıklığı	2.69±0.5	2.57±0.7	p>0.05
Azotemi süresi	82.8±79	48.6±31.6	p<0.05
Predialitik BUN	54.4±38	59.6±37	p>0.05

Dializ grubundaki hastalar, azotemi süresi, dializ sıklığı, dializ süresi, predialitik BUN düzeyleri ve rezidüel günlük idrar miktarı açısından sorgulandı. Transplantasyon grubundaki hastalar ise transplantasyon cinsi, süresi, uygulanan immunosupresif tedavi açısından sorgulandı. Hem dializ hemde transplantasyon grubundaki hastalarda bu parametreler ile Hp infeksiyonu gelişimi arasındaki ilişki araştırıldı. (Tablo 2)

Çalışma grupları içinde dializ ve transplantasyon grubu arasında ortalama yaş açısından anlamlı bir fark saptanmadı, ancak kontrol grubunda ortalama yaş her iki gruba göre az da olsa anlamlı olarak daha düşük bulundu (p<0.05) Dializ grubundaki 47 hastanın ortalama yaşı 36.6±15 (18 ile 83 yaş arasında) iken, transplantasyon grubundaki 57 hastanın yaş ortalaması 36.8±10 (19 ile 60 arasında) ve kontrol grubunda 298 hastanın ortalama yaşı 30.6±10 (16 ile 66 arasında) bulundu.

Dializ grubundaki hastaların ortalama dializ süresi 32.5±27.7 (1 ile 100 ay arasında) idi. 29 hasta haftada 3 kez hemodializ tedavisi görmekte iken, 13 hasta haftada 2 kez dialize girmekte idi.

Transplantasyon grubundaki hastaların 41'i canlı 16'sı kadavra donörden böbrek transplantasyonlu idi. 39 hasta 3'lü tedavi (CycA+AZA+PBD), 9 hasta AZA+PRD, 9 hasta ise CycA+PRD tedavisi almakta idi. Ortalama transplantasyon süresi 31.9±38 (1 ile 162 ay arasında) idi.

Bu çalışmada Hp infeksiyonu serumda ELISA ile IgG-anti Hp antikor tayini yapılarak araştırıldı. Çalışmada istatistik! yöntem olarak SPSS-PC paket program kullanılarak ki-kare testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Ortalama yaş açısından kontrol grubu diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha genç idi ancak dializ ve transplantasyon grubu arasında anlamlı fark yoktu. Hp pozitif ve negatif olan olgular arasında ortalama yaş açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Hp enfeksiyonu ile cins, predialitik BUN değerleri, transplantasyon cinsi ve süresi, dializ sıklığı ve rest idrar açısından anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$). Ancak dializ ve azotemi süresi ile Hp antikor pozitifliği arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p=0.038$ ve $p=0.04$).

Hp enfeksiyonu ile en anlamlı ilişki çalışma grupları arasında gözlemlendi. Transplantasyon grubundaki 57 hastanın 22'sinde (%38.6) Hp antikor pozitif bulunurken, dializ grubundaki 47 hastanın 31'inde (%65.9) pozitif bulundu. Hp antikor pozitifliği kontrol grubundaki 298 hastanın 216'sında (%72.5) saptandı. Hem dializ hastalarında transplantasyon hastalarına göre Hp sıklığının daha yüksek bulunması, hemde kontrol grubunda her iki gruba göre daha yüksek bulunması istatistiki olarak çok anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Hp sıklığı immunosupresif tedavi alanlarda almayanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Ancak 2'li ve 3'lü tedavi kullananlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Transplantasyon süresi 3 ay öncesi ve sonrası olarak ikiye ayrılarak incelendiğinde de Hp sıklığı açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Batı literatüründe Hp seropozitifliği ilerleyen yaşla artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde Hp seropozitifliği muhtemelen bu ülkelerin sanitasyon koşullarının iyi olmadığı geçmiş yıllardaki kazanılmış Hp enfeksiyonunu yansıtmaktadır. Genç kuşak ise Hp enfeksiyonu riski taşımamaktadır (10). Kendi çalışmamızda ise gruplar yaş dilimleri açısından kendi cinde karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu ise sanitasyon koşullarının hala kötü olduğu ülkemizde enfeksiyonun çocukluk yaşlarında edinilmesinin devam ettiğini göstermektedir.

Bu çalışmada, Hp enfeksiyonu tanısında güvenilir bir tanı aracı olduğu (duyarlılığı: %95.6, özgüllüğü: %83) öne sürülen ELISA ile IgG anti Hp serolojik testi kullanılmıştır (11). Hatta serolojik testlerin tanı yöntemi olarak "altın standart" olduğunu öne süren araştırmacılar da vardır. Histolojik inceleme için alınan materyal midenin küçük bir bölümünü temsil etmesi, Hp'nin mideyi homojen olmayan şekilde tutabileceği ve serolojik inceleme için midenin tümünü temsil ettiği düşünülmektedir. Bu nedenle yalancı pozitif görünen incelemenin aslında galana negatif bir biyopsi sonucunu yansıtabileceği ileri sürülmektedir (12,13).

Hp pozitifliği dializ grubunda %65.9 oranında bulunmuştur. Bu oran literatürde gelişmiş batı toplumu için bildirilen rakamlardan daha yüksektir. (14,15). Ayrıca kontrol grubundaki Hp pozitifliği de sosyo ekonomik dü-

zeyi İleri ülkeler için literatürde bildirilen rakamlardan daha yüksek (216/298-%72.5) olarak bulunmuştur. (14,15). Ancak Hp enfeksiyonu sıklığı, çevresel ve sanitasyon sorunlarını çözmemiş ülkelerde 30 yaş üzerinde seropozitiflik oranı %70-90 olarak bildirilmiştir (15,16). Hp enfeksiyonu sıklığının hem kontrol grubunda, hem de dializ popülasyonunda yüksek bulunması, çevresel faktörlere ve henüz sanitasyon sorunlarının çözülmemiş olmasına bağlanmıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda saptanan Hp enfeksiyonunun dializ ve kontrol grubundaki sıklığı, ülkemizde yapılan diğer epidemiyolojik çalışmaların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur (17-21).

Dializ grubundaki hastalarda Hp pozitifliği ile dializ sıklığı, predialitik BUN değerleri ve günlük idrar miktarı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ($p>0.05$). Ancak dializ ve azotemi süresi ile Hp pozitifliği arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p<0.05$). Bu tersine ilişki, dializ hastalarındaki immuno supresyona bağlı humoral immunité bozukluğu ve sonuçta antikor yanıtındaki azalmaya bağlı olabilir.

Transplantasyon grubundaki hastalarda, Hp pozitifliği 22/57 (%38.6) olarak bulundu. Bu oran Teenan ve arkadaşları (9) tarafından bildirilen rakamdan daha düşük idi. Bu çalışmada hasta grubunun yaş ortalaması bilinmemektedir. Ayrıca bu çalışmada endoskopi ile histopatolojik inceleme ve üreaz testi yapılarak Hp enfeksiyonu araştırılmıştır. Oysaki bizim çalışmamızda serolojik test kullanıldı. Yukarıda dializ hastaları için sözü edilen immunosupresyona bağlı humoral immün yanıtta azalma transplantasyon hastaları için de muhtemelen geçerlidir ve bu transplantasyon hastalarımızda Hp sıklığını daha düşük bulmamızı açıklayabilir. Bu konuda henüz yeterli sayıda çalışma yoktur. Ayrıca bu hastaların sık olarak enfeksiyona maruz kalması ve antimikrobial kullanmaları Hp'nin eradikasyonuna yol açmış olabilir. Öte yandan transplantasyon hastalarımızdan Hp sıklığı, hem dializ hem de kontrol grubuna göre çok anlamlı olarak düşüktü ($p<0.005$). Bu sonuç transplantasyonun üremiye göre daha güçlü immunosupresif etkisi ile açıklanabilir. Ancak beklenenin tersine, transplantasyonun süresi ve immunosupresif tedavinin şekli ile Hp pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Transplantasyon süresi immuno supresyonun daha yoğun olduğu 0-3 ay ve 3 aydan sonrası olmak üzere ikiye bölünerek incelendiğinde de, Hp pozitifliği ile transplantasyon süresi arasında ilişki bulunamamıştır.

Sonuç olarak, Hp seropozitifliği dializ hastalarında, transplantasyon hastalarına göre daha yüksek sıklıkta saptanmıştır. Kontrol grubundaki Hp seropozitifliği sıklığı ise hem dializ hem de transplantasyon grubundaki hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Bu enfeksiyonun daha düşük olmasından çok dializ ve transplantasyonun immunosupresif etkisine bağlı humoral immün yanıtta azalma sonucu olabilir. Transplantasyon grubundaki sıklığın dializ grubundan daha düşük olması, transplantasyonun daha güçlü immuno-

supresif etkisi ite açıklanabilir. Bu grup hastalarda ELISA ile anö-Hp IgG antikor tayini yönteminin Hp enfeksiyonu tanısındaki duyarlılığının değerlendirilebilmesi için seroiojik testlerle birlikte üreaz testi, biopsi ve mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin kullanıldığı kontrollü endoskopik çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tytgat GNJ, Rauws EAJ. *Campylobacter pytoridis* and its role in peptic ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19:183-95.
2. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR. Prospective double blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; 2:1437-42.
3. Lieber CS, Lefevre A. Ammonia is a source of gastric hypoacidity in patients with uremia. *Clin Invest* 1959; 1271-7.
4. Kim H.Park C, Jong WI et al. The gastric juice urea and ammonia levels in patients with *Campylobacter pylori*. *Am J Clin Pathol.* 1990; 94:187-91.
5. Conz P, feriani M, Milan M, Bernardini D, Crepaydi C, La Greca G. *Campylobacter pylori* infection in uremic dialyzed patients. *Nehpron* 1990; 55: 442-3.
6. Watson RG, Bhatt BM, Mc Caugley C, Muges DE, Porter KG, Wilson TS, Doherty CC, Biggart JD. *Helicobacter pylori* and chronic renal failure. *Eur J Gastroenterology&Hepatology* 1991; 3: 235-8.
7. Gladzrva U, Haase G, Hano« S, Riehl J, Wietholtz H, Dahsinamurty K.V. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with end stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* (1993) 1993; 8: 301-6.
8. Davenport A, Shallcross TM, Crabtree JE, Davison AM, Will EJ, Heatley RV. Prevalance of *Helicobacter pylori* in patients with end stage renal renal transplant recipients. *Nephron* 1991;59:587-601..
9. Teenan RP, Burgayne M, Brown IL and Murray WR. *Helicobacter pylori* in renal transplant recipients. *Transplantation* 1993; 56:100-3.
10. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastorenterology* 1994; 89:116-28.
11. Newell DG, Jornston BJ, Ali MH, Reed PI. An enzyme-linked Immunosorbent assay for the serodiagnosis of *Campylobacter pylori-associated gastritis*. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23 (suppl 142): 53-7,
12. Perez-Perez GI, Dworkin BM, Chopos JE, Blaser MJ. *Campylobacter pylori* antibodies in humans. *Ann Intern Med* 1988; 109: 11-7.
13. Dent JC, MC Nutly CAM, Uff JS, Gear MWL, Wilkinson SP. *Campylobacter pylori* urease: a new serological test. *Lancet* 1988; 1:1002.
14. Greenberg RE, et al. The prevalence of *Helicobacter Pylori* in Non-Ulcer dyspepsi. *Arch Intern Med* 1990; 150:2053-55.
15. Graham DY, Adam E, Reddy Gt, et al. Seroeptdemiology of *Helicobacter Pylori* infection in Indica. Comparison of developing and developed countries. *Digestive Diseases and Sciences* 1991; 36:1084-89.
16. Baiser MJ. Epidemiology and pathophysiology of *Campylobacter pylori* infections. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 99-106.
17. Koksall F, Akan E, Sandıkçı M, Ulunan R, Sandıkçı S, Nıkhhou H, Gülmen M. Üst gastrointestinal endoskopi uygulananlarda *Helicobacter pylori* insıdansı. *Türk Mikrobiyol Cemiy. Derg.* 1990;20: 24-31.
18. Karabiber N. Gastritis (i ve peptik ülserli hastaların endoskopik biyopsi örneklerinden *Helicobacter (Campylobacter) pylori* izolasyonu ve seroiojik çalışmalar. Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi, 1991.
19. Tankurt E, Tözün N, Kalaycı C, Gültekin OS. U hi soy NB. Kronik böbrek yetersizliği olan dializ hastalarında *Helicobacter pylori* prevalansı. *Gastroenterohepatoloji* 1992; 3:206-8.
20. Özden A, Dumlu Ş, Dönderici Ö, Çetinkaya H, Soylu K. ve ark. *Helicobacter Pylori* infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiolojisi. *Gastroenteroloji* 1992; 3:664-68.
21. Özden A, Bahar K, Dumlu Ş, Tunç M, Isıtan F ve ark. Sağlıklı tıp fakültesi öğrencilerinde *Helicobacter pylori* sıklığı. *Gastroenteroloji* 1992; 3:678-81.