

ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

**Μέθοδοι διάγνωσης *H. pylori* –
Νεότερα δεδομένα**

Δοκιμασίες ουρεάσης

Χρήστος Λιάτσος

Αν. Διευθυντής Γαστρεντερολογικής Κλινικής 401 ΓΣΝΑ
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μπορεί να διαγνωσθεί με επεμβατικές τεχνικές που απαιτούν ενδοσκόπηση και λήψη βιοψιών όπως η ιστολογική εξέταση, η καλλιέργεια, οι μοριακές δοκιμασίες και η ταχεία δοκιμασία ουρεάσης και με μη επεμβατικές τεχνικές όπως η δοκιμασία αναπνοής ουρίας, οι ορολογικές μέθοδοι και η ανίχνευση του μικροβίου στα κόπρανα. Στη συνέχεια θα αναλυθούν οι δοκιμασίες ουρεάσης που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*Helicobacter pylori* – *H. pylori*) και πιο συγκεκριμένα η δοκιμασία αναπνοής ουρίας και η ταχεία δοκιμασία ουρεάσης.

Δοκιμασία αναπνοής ουρίας (Urea Breath Test)

Η δοκιμασία αναπνοής ουρίας (Urea Breath Test – UBT) είναι μία μη επεμβατική μέθοδος, ασφαλής, σχετικά οικονομική και εύκολα επαναλήψιμη. Βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας εμφανίζει υψηλότερη ακρίβεια, με ευαισθησία και ειδικότητα > 95%, με αποτέλεσμα πολλές διεθνείς μελέτες να χρησιμοποιούν την UBT ως Gold Standard μέθοδο ανίχνευσης της *H.pylori* λοίμωξης.^{1,2} Δύο μέθοδοι πραγματοποιούνται: η δοκιμασία αναπνοής σεσημασμένη με ¹³C και η σεσημασμένη με ¹⁴C. Η τελευταία δεν χρησιμοποιείται πια λόγω του ότι η μέθοδος βασίζεται στη χρήση ραδιενεργού ισότοπου (¹⁴C) που εκπέμπει χαμηλή ενέργεια τύπου β και υπάρχει δισταγμός και ηθική αναστολή αναφορικά με τη χρήση τέτοιου είδους δοκιμασίας παρά το γεγονός ότι εκπέμπεται πολύ χαμηλή ποσότητα εκπεμπόμενης ραδιενέργειας (1μCi). Αντιθέτως ο ¹³C είναι ένα μη ραδιενεργό ισότοπο που χρησιμοποιείται χωρίς προβλήματα ακόμη και σε εγκύους και σε παιδιά. Πιο συγκεκριμένα το σκεύασμα που έχει πάρει έγκριση από τον ΕΟΦ και κυκλοφορεί στην Ελλάδα μπορεί να πραγματοποιηθεί από την ηλικία των 12 ετών και άνω. Επιπλέον, η συμφωνία – consensus report του Maastricht IV/Florence αναφέρει ότι η UBT που χρησιμοποιεί (¹³C) ουρία παραμένει η καλύτερη δοκιμασία για τη διάγνωση της λοίμωξης από *H. pylori*.³ Γενικά η δοκιμασία αναπνοής ουρίας θεωρείται ως η μέθοδος που συστήνεται για επιδημιολογικές μελέτες, για screening δυσπεπτικών ασθενών και για την εκτίμηση της εκρίζωσης ή της υποτροπής – recurrence της λοίμωξης.³

Οι δοκιμασίες αναπνοής με ¹³C που χρησιμοποιούνται διεθνώς είναι:

- **H ¹³C-UBT με φασματομετρία μάζας (κλασσική)** [το Cut-off value (Delta Over Baseline - DOB) είναι 4 ή 5 per mil (‰)]
- **H ¹³C-UBT με φασματοφωτομετρία Infrared (POConeDOB)⁴** [το Cut-off value (DOB) είναι 2.4 per mil (‰)]
- **H ¹³C-UBT Gastroscopic Real-Time (Breath ID)** (Molecular Correlation Spectroscopy)⁵ [το Cut-off value (DOB) είναι > 5 per mil (‰):(+ test)]. Η ευαισθησία της αναφέρεται ότι βρίσκεται στο 97.8% και η ειδικότητα της στο 96.1%. Το Breath ID System device (Israel) έχει πιστοποιηθεί από το FDA το 2001, είναι ένα office-based σύστημα με τα κάτωθι πλεονεκτήματα σε σχέση με το συμβατικό φασματομετρία μάζας UBT: 1) προσφέρει ένα άμεσο αποτέλεσμα στον ασθενή και πιο σημαντικό 2) ειδικά για τα παιδιά προσφέρει έναν τρόπο συνεχούς συλλογής του εκπνεόμενου αέρα που δεν απαιτεί την ενεργή συνεργασία του ασθενούς.⁶ Το συγκεκριμένο σύστημα έχει μειώσει με ασφάλεια τη διάρκεια της δοκιμασίας στα 10-13 min κατά μέσο όρο χωρίς καμία απώλεια της ευαισθησίας ή της ειδικότητας και χωρίς καμία δοκιμασία να μην διαρκεί άνω των 21 min.

Επί σειρά ετών έχει δοκιμασθεί η χρήση διαφόρων συγκεντρώσεων ¹³C-ουρίας και ποικίλων ποσοτήτων γεύματος δοκιμασίας κιτρικού οξέος με διαφορετικά DOB όπως για παράδειγμα στην τροποποιημένη ¹³C-UBT με φασματομετρία μάζας⁷ [το Cut-off value (DOB) είναι 2-2.5 per mil (‰) χωρίς λήψη γεύματος δοκιμασίας]. Η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική και η αρνητική προγνωστική αξία της τελευταίας αναφέρεται ότι βρίσκονται στο 100% (vs Κλασσικό UBT).

Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που επηρεάζουν τη διαγνωστική ακρίβεια του UBT και είναι οι κάτωθι:

1) Το πρωτόκολλο του UBT

1.a. Ο τύπος του γεύματος δοκιμασίας

Είναι γνωστό ότι όσο πιο γρήγορα κενώνεται ο στόμαχος, τόσο λιγότερο $^{13}\text{C}\text{CO}_2$ θα βρίσκεται στον εκπνεόμενο αέρα. Άρα απαιτείται η χορήγηση ενός ιδανικού – κατάλληλου γεύματος δοκιμασίας το οποίο θα είναι:

- Αυτό που δεν θα επηρεάζει την απέκκριση του $^{13}\text{C}\text{CO}_2$ με τον καταβολισμό του (π.χ. γεύμα πλούσιο σε γλυκίδια)
- Αυτό που δεν θα επηρεάζει την επαφή της ουρίας με το *H. pylori*
- Αυτό που δεν θα επηρεάζει τη δραστηριότητα της ουρεάσης αλλάζοντας το pH (pKa της ουρεάσης του *H. pylori*)
- Αυτό που θα εμποδίζει την γαστρική κένωση
- Αυτό που θα είναι εύπεπτο και φθινό

Αυτό λοιπόν που χορηγείται συνήθως στην καθημερινή κλινική πράξη είναι τα Ensure (50mL) / Calogen (50mL) / διάλυμα κιτρικού οξέος (1g σε 200ml H₂O) / καθαρός χυμός πορτοκαλιού (200ml).

1.b. Η ποσότητα της σεσημασμένης ουρίας που απορροφάται

Η ποσότητα του ισότοπου που χρησιμοποιείται έχει ελαττωθεί και συνεχίζει να ελαττώνεται βάσει μελετών (100mg → 15mg⁸) γεγονός που συνέβαλε στη μείωση του κόστους του test. Ωστόσο η ουρεάση του μικροβίου έχει μια πολύ μεγάλη συσχέτιση με την ουρία και είναι σημαντικό να διασφαλίζεται η μεγαλύτερη ενδογαστρική συγκέντρωση του ισότοπου από την K_{max} της ουρεάσης. Εκτιμάται ότι η ενδογαστρική συγκέντρωση που επιτυγχάνεται με 100mg ^{13}C -ουρίας είναι 10 φορές μεγαλύτερη από της K_{max}. Αυτό εξηγεί γιατί η ποσότητα της ^{13}C -ουρίας δεν επηρεάζει με δραστικό τρόπο την ποσότητα του εκπνεόμενου σεσημασμένου CO₂, γιατί στις δόσεις που χρησιμοποιείται το ένζυμο είναι πλήρως κορεσμένο.

1.c. Ο χρόνος και η συχνότητα συλλογής των δειγμάτων

Έχει προταθεί καθυστέρηση τουλάχιστον 10min μεταξύ κατάποσης ισότοπου και έναρξης συλλογής δειγμάτων αναπνοής με κύριο σκοπό την αποφυγή μιας πιθανής υδρόλυσης ^{13}C – ουρίας από την ουρεάση των βακτηριδίων του ρινοφάρυγγα που θα είχε ως αποτέλεσμα την πρόωμη απελευθέρωση ^{13}C – ουρίας.

2) Η απάντηση του ξενιστή

2.a. Η ταχύτητα γαστρικής κένωσης

Μία ταχεία γαστρική κένωση του σεσημασμένου ισότοπου από το άντρο του στομάχου μπορεί να μην επιτρέψει την υδρόλυση της ^{13}C – ουρίας από την ουρεάση του *H. pylori*. Οπότε η χορήγηση του δοκιμαστικού γεύματος, όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, θα έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της γαστρικής κένωσης και την αύξηση κατακράτησης του ισότοπου στον θόλο και στο σώμα του στομάχου.

2.b. Η σοβαρότητα της λοίμωξης από *H. pylori*

Δεν υπάρχει ειδική μέθοδος αναφοράς μέτρησης της σοβαρότητας της λοίμωξης από *H. pylori* και η εκτίμηση της σοβαρότητας επιτυγχάνεται με λήψη πολλών βιοψιών από όλο τον στόμαχο. Ωστόσο υπάρχουν ορισμένα μειονεκτήματα ανάλογα με τη μέθοδο που θα χρησιμοποιηθεί. Έτσι η ιστολογική εξέταση είναι δυνατό να ανιχνεύσει νεκρά μικρόβια ενώ η καλλιέργεια του μικροβίου δύσκολα επιτρέπει τον ποσοτικό προσδιορισμό των βακτηρίων. Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι η UBT δίνει τη δυνατότητα ανεύρεσης ασθενών στους οποίους απαιτείται τροποποίηση του κλασσικού θεραπευτικού σχήματος (δηλαδή παράταση του χρόνου θεραπείας ή αύξηση της δόσης των χορηγουμένων φαρμάκων) όταν η βακτηριδιακή πυκνότητα, όπως εκτιμάται από τη δραστηριότητα της ουρεάσης, που μετράται από τη δοκιμασία είναι πολύ αυξημένη⁹ ενώ άλλες μελέτες αμφισβητούν αυτή τη συσχέτιση.¹⁰ Ωστόσο, υπάρχουν ερευνητές που υποστηρίζουν ότι η βακτηριδιακή πυκνότητα όπως εκτιμάται από τη δραστηριότητα της ουρεάσης, είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην πρόγνωση της *H. pylori* εκρίζωσης.¹¹

Οι δοκιμασίες αναπνοής έχουν εξαιρετικά σπάνια **ψευδώς θετικά (+)** αποτελέσματα όπως στις περιπτώσεις ουρεασικής δραστηριότητας των βακτηρίων του στόματος / ρινοφάρυγγα / εντέρου, του υποχλωρδικού στομάχου ή στα παιδιά. **Ψευδώς αρνητικά (-)** αποτελέσματα παρατηρούνται πιο συχνά όταν είναι λανθασμένος ο χρόνος επανάληψης του UBT μετά θεραπεία (πραγματοποίηση του test νωρίτερα από τον ελάχιστο απαιτούμενο χρόνο, π.χ. κάτω των 4 εβδομάδων μετά θεραπεία εκρίζωσης) και κυρίως μετά από λήψη αντιβιοτικών / PPIs / Sucralfate / αλάτων βισμούθιου. **Στα άτομα που έχουν υποστεί μερική γαστρεκτομή**, εάν πραγματοποιηθεί η δοκιμασία χωρίς τροποποιήσεις θα υπάρχει μείωση της ειδικότητας και της ευαισθησίας οπότε απαιτείται μείωση του cut-off value στα 2 % DOB και λήψη του δεύτερου δείγματος αναπνοής στα 40min.^{12,13} Πάντως από μία πρόσφατη μετανάλυση ούτε το UBT ούτε η ταχεία δοκιμασία ουρεάσης (RUT) είναι οι βέλτιστες δοκιμασίες διάγνωσης της *H. pylori* λοίμωξης σε γαστρεκτομηθέντες ασθενείς. Εντούτοις, η RUT φαίνεται ότι λειτουργεί καλύτερα από το UBT και συστήνεται για την διάγνωση της λοίμωξης στους συγκεκριμένους ασθενείς με εναλλακτική πολλά υποσχόμενη και αποτελεσματική μέθοδο τη δοκιμασία αντιγόνου κοπράνων (HpSA).¹⁴ Εναλλακτικά, το BreathID test μπορεί να διαγνώσει τη λοίμωξη από *H.pylori* με ακρίβεια που αγγίζει το 87% σε ασθενείς με μερική γαστρεκτομή (καλύτερη συγκριτικά από το RUT του οποίου η ακρίβεια βρέθηκε στη συγκεκριμένη μελέτη 72%).¹⁵ Περαιτέρω μελέτες σε μεγαλύτερο πληθυσμό που να συγκρίνουν το UBT με τις δοκιμασίες κοπράνων φαίνεται ότι απαιτούνται. Όσον αφορά **στα παιδιά** στις 22 Φεβ 2012, το FDA ενέκρινε για πρώτη φορά τη δοκιμασία αναπνοής ουρίας για παιδιά ηλικίας 3 – 17 ετών με τη χρήση του Breath Tek UBT test.¹⁶ Το BreathTek UBT test δεν είναι καινούργιο. Στις ΗΠΑ, είχε εγκριθεί η χρήση του στους ενήλικες για πρώτη φορά το 1996. Σύμφωνα με το FDA, η έγκριση του BreathTek UBT στα παιδιά, έχει βασισθεί σε μία πολυκεντρική μελέτη 176 παιδιών από τις ΗΠΑ, που σύγκριναν το αποτέλεσμα με έναν συνδυασμό μεθόδων αναφοράς καταδεικνύοντας ποσοστά ευαισθησίας 95.8% και ειδικότητας 99.2%. Στην εν λόγω προοπτική, πολυκεντρική μελέτη που εκτίμησε την ακρίβεια του UBT σε ηλικίες 2-18 ετών, κατεδείχθη ότι με την χρήση του κλασσικού test στη συγκεκριμένη χώρα «BreathTek™ UBT Collection Kit» υπάρχει πολύ καλή ακρίβεια και ότι η έκφραση των αποτελεσμάτων σε Urea Hydrolysis Rate (UHR) [cut-off value (positive:≥10.0μg/min)], παρέχει πιο ακριβή αποτελέσματα στην ομάδα των νεότερων παιδιών (ηλικίας 2-5 ετών) με την ευαισθησία και την ειδικότητα να ανέρχεται στο 100% & 100% αντίστοιχα σε σύγκριση με το 100% και 82.4% αντίστοιχα των DOB αποτελεσμάτων [cut-off value (+: > ή = 2.4 / thousand).¹⁷ Τέλος, στην **ομάδα ασθενών με αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού** η ακρίβεια του UBT παραμένει πολύ υψηλή εν αντιθέσει με τις μεθόδους που βασίζονται σε λήψη βιοψιών όπως η RUT, η ιστολογική και η καλλιέργεια που έχουν χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα και τη δοκιμασία κοπράνων που είναι λιγότερο ακριβής μέθοδος. Όσον αφορά στις ορολογικές μεθόδους οι οποίες φαίνεται πως δεν επηρεάζονται από την αιμορραγία, δε μπορεί να συσταθούν ως η πρώτη διαγνωστική δοκιμασία ελέγχου της λοίμωξης.^{3,18} Το Maastricht IV, βάσει διαφόρων μελετών,¹⁹ συστήνει σε αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού τη διενέργεια μιας καθυστερημένης UBT, 4-8 εβδομάδες μετά το επεισόδιο αιμορραγίας.³

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη διαγνωστική ακρίβεια των UBT μετά τη θεραπεία εκρίζωσης, δηλαδή στον επανέλεγχο, είναι:

1) *Η ποσότητα της σεσημασμένης ουρίας που απορροφάται.*

Μετά τη λήψη της *C-ουρίας είναι σημαντικό να κυλίσουμε τον ασθενή εναλλάξ σε κάθε πλευρό X 2-3min γεγονός που θα έχει ως αποτέλεσμα τη βέλτιστη κατανομή 13C-ουρίας στον στόμαχο και συνεπώς την ανίχνευση και των μικρών ποσοτήτων *H. pylori* που πιθανό να έχουν εναπομείνει στον στόμαχο.

2) *Ο χρόνος και η συχνότητα συλλογής δειγμάτων.*

Δεν φαίνεται ότι υπάρχει σημαντική παρεμβολή στην απέκκριση *CO₂ από την ουρεασική δραστηριότητα άλλων βακτηρίων. Εντούτοις, ερευνητές συστήνουν να μην παραμένει το διάλυμα στο στόμα πριν από την κατάποση αλλά να καταπίνεται άμεσα ενώ ορισμένοι ιατροί συνιστούν «*βούρτσισμα δοντιών*» αμέσως πριν την πραγματοποίηση του UBT.

3) *Ο έλεγχος εκρίζωσης του H. pylori πρέπει να γίνεται τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.*

4) Σε άτομα που λαμβάνουν PPIs.

Είναι γνωστό ότι η λήψη των PPIs έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ψευδώς αρνητικών UBT σε ποσοστό που κυμαίνεται μεταξύ 10 – 65%.²⁰ Ο ακριβής μηχανισμός είναι σχετικά ασαφής. Πιστεύεται ότι τα PPIs επιδρούν στο ενδογαστρικό pH, με αποτέλεσμα είτε να επηρεάζουν το ενδογαστρικό περιβάλλον και να το καθιστούν μη ελκυστικό στο μικρόβιο και άρα έμμεσα να μειώνουν το φορτίο του βακτηριδίου είτε να διακόπτουν το κανάλι της ουρίας UreI με συνέπεια τη μείωση της πρόσβασης της ουρίας στην ουρεάση του ελικοβακτηριδίου.^{2,21} Επιπλέον, η αντιμικροβιακή δράση των PPIs έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση του βακτηριδιακού φορτίου κάτω από το κριτικό όριο υδρόλυσης της ουρίας που απαιτείται για την εμφάνιση θετικών δοκιμασιών.² Μελέτες έχουν δείξει ότι το ασφαλές μεσοδιάστημα που απαιτείται να διακοπούν τα PPIs, ώστε να αποκλειστούν τα ψευδώς (-) αποτελέσματα, είναι οι 14 ημέρες.^{2,3,13,22} Επιπρόσθετα, σύμφωνα με το Maastricht IV, καμία μελέτη δεν έχει εκτιμήσει την περίοδο αποχής που απαιτείται σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χορήγησης των PPIs.

5) Σε άτομα που λαμβάνουν αγωγή με ανταγωνιστές των H2-υποδοχέων.

Υπάρχουν έρευνες που αναφέρουν ότι η λήψη των anti-H2 οδηγούν σε ψευδώς αρνητικές δοκιμασίες αναπνοής ουρίας^{23,24} ενώ άλλες δεν έχουν επιβεβαιώσει τα συμπεράσματα αυτά.²⁵ Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η χρήση των H2-ανταγωνιστών έχουν μικρή επίδραση στα αποτελέσματα του UBT και μπορεί να συνεχίζεται η λήψη τους έως μία ημέρα προ της πραγματοποίησης της δοκιμασίας οπότε και συστήνεται η διακοπή τους.²⁶ Σύμφωνα με το Maastricht IV, τα antiH2 φάρμακα μπορούν να οδηγήσουν σε ψευδώς (-) αποτελέσματα αλλά σε πολύ μικρότερο βαθμό σε σχέση με τους PPIs και ως εκ τούτου η ομάδα ειδικών δεν θεωρεί απαραίτητη τη διακοπή τους πριν τη διενέργεια της UBT με την προϋπόθεση της χρήσης κιτρικού οξέος.³

Ταχεία δοκιμασία ουρεάσης

Η ταχεία δοκιμασία ουρεάσης – Rapid Urease Test (RUT) είναι μία γρήγορη, με υψηλή διαγνωστική ακρίβεια, οικονομική και ευρέως χρησιμοποιούμενη διεθνώς μέθοδος. Βασίζεται στην αλλαγή χρώματος ενός ειδικού υγρού που περιέχεται στο ειδικό βοθρίο του test και περιέχει ουρία (ως υπόστρωμα) και ερυθρό φαινόλης (ως δείκτης αλλαγής pH). Η δοκιμασία γίνεται με την εναπόθεση μιας γαστρικής βιοψίας εντός του βοθρίου. Η παρουσία ουρεάσης από το *H. pylori* οδηγεί στην απελευθέρωση αμμωνίας και σε αύξηση του pH, η οποία γίνεται φανερή από την αλλαγή χρώματος του δείκτη pH. Αν και μερικά από τα κοινά μικρόβια της χλωρίδας του φάρυγγα παράγουν ουρεάση, που καταπίνονται με τον σίελο, αυτό το ασθενές ένζυμο αποδομείται ταχέως από το γαστρικό οξύ του στομάχου (pH<2.0). Πολλές ταχείες δοκιμασίες ουρεάσης κυκλοφορούν στο εμπόριο ως ακολούθως:

- Δοκιμασίες γέλης – gel-based (CLO-test, HpFast, Helicotec UT, κ.α.)
- Δοκιμασίες χαρτιού – paper-based (PyloriTek, ProntoDry HpOne, Helicotec UT PLUS, κ.α.) και
- Δοκιμασίες υγρής μορφής – liquid-based (CPtest, EndoscHp, κ.α.)

Οι δοκιμασίες δίνουν αποτέλεσμα σε 1 έως 24 ώρες, γεγονός που εξαρτάται εν μέρει από τη σύσταση του test και από τον αριθμό των μικροβίων στο βιοπτικό υλικό. Μερικές δοκιμασίες (π.χ. PyloriTek), υπερτερούν κατά ορισμένους καθώς διαθέτουν σε κάθε ταινία ενσωματωμένο θετικό και αρνητικό control όπως επίσης και στο ότι δίνουν το τελικό αποτέλεσμα εντός μιας ώρας, σε αντίθεση με το CLO-test του οποίου η απάντηση λαμβάνεται σε 24 ώρες. Υπάρχουν επίσης κάποιες δοκιμασίες που δίνουν αποτέλεσμα επίσης σε λιγότερο από μία ώρα, π.χ. το CPtest. Αυτές οι δοκιμασίες βρίσκονται σε υγρή μορφή και μπορούν να παρασκευασθούν φθηνά στο εργαστήριο προσθέτοντας ερυθρό της φαινόλης σε διάλυμα ουρίας και ρυθμίζοντας το pH στο 6.6. Σε αυτό το pH ο δείκτης είναι κίτρινος και με την προσθήκη μιας θετικής βιοψίας, το διάλυμα θα μετατραπεί σε ερυθρό. Ωστόσο, σημαντικά μειονεκτήματα των in house αυτών δοκιμασιών, είναι η απουσία ελέγχου ποιότητας και η μικρή διάρκεια ζωής.

Οι δοκιμασίες ουρεάσης που κυκλοφορούν στο εμπόριο έχουν ειδικότητά 95-100%, η ευαισθησία τους ωστόσο είναι λίγο χαμηλότερη σε επίπεδα μεταξύ του 85-98%.²⁷ Συγκριτικά με τις άλλες επεμβατικές μεθόδους, την ιστολογική εξέταση, την καλλιέργεια και την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης, οι δοκιμασίες ουρεάσης είναι ταχύτερες, φθηνότερες και έχουν συγκρίσιμη ευαισθησία και ειδικότητα (με εξαίρεση την καλλιέργεια που έχει ειδικότητα 100%). Επιπλέον είναι

πολύ εύκολες στη χρήση, πραγματοποιούνται άμεσα στο ενδοσκοπικό τμήμα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δοκιμασίες ρουτίνας σε αντίθεση με τις υπόλοιπες επεμβατικές δοκιμασίες που είναι τεχνικά πιο απαιτητικές, απαιτούν ειδικές συνθήκες εργαστηρίου (π.χ. ιστολογική, καλλιέργεια, in-situ υβριδισμός, PCR), ενώ με ορισμένες (π.χ. PCR) δοκιμασίες το θετικό αποτέλεσμα δεν σημαίνει υποχρεωτικά και ενεργό λοίμωξη (ανιχνεύει DNA ή και νεκρούς οργανισμούς).²⁸

Η ευαισθησία επηρεάζεται κυρίως από τον αριθμό των βακτηριδίων που υπάρχουν στο βιοπτικό υλικό που λαμβάνεται από τον ενδοσκόπο. Έχει υπολογισθεί ότι απαιτούνται 10^4 οργανισμοί [cfu (colonies forming units) / ml / Bx] για να υπάρξει θετική ταχεία δοκιμασία ουρεάσης με ένα μεγάλο ποσοστό ωστόσο ασθενών να έχουν μικροβιακές συγκεντρώσεις χαμηλότερες από την προαναφερθείσα. Χαμηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα αναφέρεται και στις μετά θεραπεία εκρίζωσης περιπτώσεις όπως επίσης και στους ασθενείς με αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού, γι' αυτό και δεν συστήνεται η διενέργεια RUT στις τελευταίες περιπτώσεις, με τη δοκιμασία αναπνοής ουρίας να θεωρείται η προτιμώμενη.^{3,6,29}

Ψευδώς (+) αποτελέσματα μπορεί να υπάρξουν εάν αγρήσει η ανάγνωση του αποτελέσματος συγκεκριμένων RUT (π.χ. CLO-test) ή εάν επιμολυνθούν από συγκεκριμένα βακτήρια όπως *Proteus* sp / *Pseudomonas* sp.. Γι' αυτό τον λόγο, οι κλινικοί ιατροί πρέπει να λαμβάνουν όλα τα απαραίτητα μέτρα αποφυγής επιμόλυνσης του ληφθέντος δείγματος (σε αυτό το σημείο βοηθούν διαγνωστικά tests του εμπορίου που διαθέτουν μικρούς καθαρούς στυλεούς με τους οποίους το νοσηλευτικό προσωπικό αφαιρεί το βιοπτικό υλικό από τη λαβίδα βιοψίας και το τοποθετεί επί του ειδικού, κίτρινης χρώσης, χαρτιού της δοκιμασίας). Τονίζεται επίσης ότι η ουρεασική δραστηριότητα του *H.pylori* είναι πολύ πιο αυξημένη από εκείνη άλλων βακτηρίων ικανών να παράγουν ουρεάση όπως ο *Proteus mirabilis* και η *Klebsiella pneumoniae*, οπότε η προσθήκη διαφόρων βακτηριοστατικών παραγόντων από τις εταιρείες παρασκευής των RUT βοηθούν στην αποφυγή παραγωγής ουρεάσης σε περιπτώσεις επιμόλυνσης από τα ανωτέρω μικρόβια.

Ψευδώς (-) δοκιμασίες ουρεάσης μπορούν να ληφθούν σε περιπτώσεις ασθενών με αχλωρυδρία ή και σε ασθενείς υπό θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων λόγω του ότι το αυξημένο ενδοαυλικό pH στις παραπάνω περιπτώσεις, οδηγεί στην καταστροφή του μικροβίου από την ίδια του την ουρεάση.³⁰

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parente F, Bianchi Porro G. The (13)C-Urea breath test for non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: which procedure and which measuring equipment? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:803-806.
2. Gisbert JP, Pajares JM. 13C-urea breath test in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liv Dis* 2005;37:899-906.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-664.
4. Opekun AR, Gotschall AB, Abdalla N, et al. Improved infrared spectrophotometer for point-of-care patient 13C-urea breath testing in the primary care setting. *Clin Biochem* 2005;38:731-734.
5. Fruehauf H, Lindenmann NC, Volkart K, et al. Gastroscopic Real-Time 13C-Urea Breath Test. *Endoscopy* 2005;37:527-531.
6. Schmilovitz-Weiss H, Sehayek-Shabat V, Eliakim R, Skapa E, Avni Y, Shirin H. Applicability of a short/rapid 13C-urea breath test for *Helicobacter pylori*: retrospective multicenter chart review study. *BMC Gastroenterol* 2012;12:8.
7. Campuzano-Maya G. An optimized 13C-urea breath test for the diagnosis of *H. pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2007;13:5454-5464.
8. Gatta L, Ricci C, Tampieri A, et al. Accuracy of breath test using low doses of 13C-urea to diagnose *Helicobacter pylori* infection: a randomized controlled trial. *Gut* 2006;55:457-462.
9. Moshkowitz M, Konikoff FM, Peled Y, et al. High *Helicobacter pylori* numbers are associated with low eradication rate after triple therapy. *Gut* 1995;36:845-847.
10. Gisbert JP, Boixeda D, Martin de Argila C, et al. Is there a correlation between the values of breath tests and the response to the treatment for the eradication of *Helicobacter pylori*? *Rev Esp Enferm Dig* 1996;88:465-469.
11. Lai YC, Yang JC, Huang SH. Pretreatment urea breath test results predict the efficacy of *H. pylori* eradication therapy in patients with active duodenal ulcers. *World J Gastroenterol* 2004;10:991-994.

12. Kubota K, Shimoyama S, Shimizu N, et al. Studies of 13C-Urea breath test for the diagnosis of *H. pylori* infection in patients after partial gastrectomy. *Digestion* 2002;65:82-86.
13. Kubota K, Hiki N, Shimizu N, et al. Utility of 13C urea breath test for *Helicobacter pylori* detection in partial gastrectomy patients. *Dig Dis Sci* 2003;48:2135-2138.
14. Tian XY, Zhu H, Zhao J, She Q, Zhang GX. Diagnostic performance of urea breath test, rapid urea test, and histology for *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastrectomy: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:285-292.
15. Wardi J, Shalev T, Shevah O, Boaz M, Avni Y, Shirin H. A rapid continuous-real-time 13C-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori* in patients after partial gastrectomy. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:293-296.
16. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/pressAnnouncements/ucm293278.htm>>FDA approves first *Helicobacter pylori* breath test for children.
17. Elitsur Y, Tolia V, Gilger MA, et al. Urea breath test in children: the United States prospective, multicenter study. *Helicobacter* 2009;14:134-140.
18. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:848-863.
19. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:101-113.
20. Parente F, Sainaghi M, Sangaletti O, et al. Different effects of short-term omeprazole, lansoprazole or pantoprazole on the accuracy of the 13C-urea breath test. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:553-557.
21. Chey WD, Woods M, Scheiman JM, et al. Lansoprazole and ranitidine affect the accuracy of the 14C-YBt by a pH-dependent mechanism. *Am J Gastroenterol* 1997;92:446-450.
22. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, et al. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1005-1009.
23. Adachi K, Fujishiro H, Mihata T, et al. Influence of lansoprazole, famotidine, roxatidine and rebamipide administration on the urea breath test for the diagnosis of *H. pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:168-171.
24. Savarino V, Tracci D, Dulbecco P, et al. Negative effect of ranitidine on the results of UBT for the diagnosis of *H. pylori*. *Am J Gastroenterol* 2001;96:348-352.
25. Dulbecco P, Gambaro C, Bilardi C, et al. Impact of long-term ranitidine and pantoprazole on accuracy of 12C-Urea Breat Test. *Dig Dis Sci* 2003;48:315-321.
26. Graham DY, Opekun AR, Jogi M, et al. False negative UBT with H2-receptor antagonists: interactions between *Helicobacter pylori* density and pH. *Helicobacter* 2004;9:17-27.
27. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non-invasive tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:299-313.
28. Lisby G. Application of nucleic acid amplification to clinical microbiology. *Mol Biotechnol* 1999;12:75-99.
29. Megraud F. The most important diagnostic modalities for *Helicobacter pylori*, now and in the future. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;9(Suppl 1):S13-S15.
30. Basset C, Holton J, Gatta L, et al. *Helicobacter pylori* infection: anything new should we know? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1-10.