

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Gülbin DÖKMECİ

138436

HELICOBACTER PYLORI İNFEKSİYONU TANISINDA
HpSA (Helicobacter pylori Stool Antigen)'NİN
TANISAL DEĞERİ

Y.C. YONANİTİĞRETİM ENSTİTÜSÜ
DOKÜMANTASYON BİRLİĞİ

138436

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Dilek TUCER

EDİRNE-2003

TEŐEKKÜR

Öğrencilik ve asistanlık dönemim boyunca mesleki bilgi ve manevi açıdan büyük desteğini gördüğüm, tez çalışmalarımnda değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez hocam Sayın Prof.Dr.Gülbin DÖKMECİ'ye;

Asistanlığım süresince her aşamada destek, ilgi ve yardımlarını gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Özden Vural, Prof. Dr. Armağan Tuğrul, Prof. Dr. Saniye Şen, Prof. Dr. Necati ÇAKIR, Prof. Dr. Ahmet TEZEL, Doç. Dr. Muzaffer DEMİR, Doç. Dr. Mehmet SOY'a ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli yardımcı doçent, uzman ve asistan arkadaşlarıma ve tezimin maddi desteğini sağlayan Trakya Üniversitesi Araştırma Projesi Komisyonu'na teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Patoloji ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve araştırma görevlilerine, İç Hastalıkları hemşire ve çalışanlarına sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
TARİHÇE.....	4
MİKROBİYOLOJİ.....	4
MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ.....	5
FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ.....	5
BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ.....	6
MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİ.....	6
EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER.....	7
PATOGENEZ.....	10
TEDAVİ.....	14
TANI YÖNTEMLERİ.....	18
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA.....	42
SONUÇLAR	49
TÜRKÇE ÖZET.....	51
İNGİLİZCE ÖZET.....	53
KAYNAKLAR.....	55
EKLER.....	66

SİMGE VE KISALTMALAR

CLO	: Campylobacter Like Organism Test
C	: Carbon
Cag A	: Cytotoxin Associated gene
DNA	: Deoksiribonükleaz
ELİSA	: Enzyme Linked ImmunoSorbant Assay
FDA	: Food Drug Administration
GÖRH	: Gastroözefageal Reflü Hastalığı
G	: Giemsa
Hp	: Helicobacter pylori
HpSA	: Helicobacter pylori Stool Antigen
H-E	: Hematoxylen – Eosin
HLA	: Human Leukocyte Antigen
Ig	: Immunoglobulin
IL	: Interleukin
Kda	: Kilodalton
LPS	: Lipopolisakkarit
μ b	: Microbase
μ m	: Mikrometre
MALT	: Mucosa Associated Lymphoma Tissue
NSAI	: Nonsteroidal Antiinflamatuvar
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü
TNF	: Tumor Necrosis Factor
W-S	: Warthin – Starry
Vac A	: Vacuolating Cytotoxin

GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infeksiyonu dünyada en sık rastlanan gastrointestinal sistem infeksiyonudur (1). *H. pylori* infeksiyonunun ilişkili olduğu üst gastrointestinal sistem hastalıkları arasında; akut ve kronik gastrit, peptik ülser, gastrik adenokarsinom ile MALT (Mucosa Associated Lymphoma Tissue) lenfoma yer almaktadır (2-5). Bu infeksiyonun ayrıca koroner arter hastalığı, rosasea, çocuklarda büyüme geriliği, diyabet ve safra taşı hastalığı gibi sistemik diğer hastalıklarla da ilişkisi ileri sürülmektedir (6-8).

Özellikle sosyo-ekonomik düzeyi düşük toplumlarda yaygınlığı ve etyolojide rolü olduğu ileri sürülen hastalıklar nedeniyle infeksiyonun tanısı ve eradikasyonu önem taşımaktadır. Mikroorganizmanın ilk tanımlandığı 1980'li yıllardan sonra birçok invaziv ve noninvaziv tanı yöntemi geliştirilmiştir. İnvaziv yöntemler arasında endoskopi ile alınan mukozal biyopsi örneğinde direkt (kültür, histoloji ve moleküler yöntemler) veya indirekt olarak (hızlı üreaz testi) bakterinin saptanması, noninvaziv tanı yöntemleri arasında; serolojik testler, üre nefes testi veya yeni geliştirilmiş olan HpSA (*Helicobacter pylori* Stool Antigen) testi sayılabilir(5).

H. pylori tanısında, özellikle tedavi sonrası takibinde belirli aralıklarla *H.pylori* bakılması gerekmektedir. Bakterinin varlığını ortaya koymakta tek bir tanı yöntemi yeterli olmamaktadır. Genel olarak endoskopi, mikrobiyoloji ve patoloji laboratuvarlarının bulunduğu merkezlerde invaziv testler uygulanmaktadır.

Noninvaziv tarama testi olarak uygun laboratuvar koşullarının olmadığı yerlerde ise *H. pylori* antikor titrasyonu uygun koşullarda ise solunum testleri kullanılmaktadır.

Günümüzde tanı için kültür esas olmak üzere hızlı üreaz ve histopatolojik inceleme yöntemlerinden en az ikisinin araştırılması temel alınmaktadır. Bununla birlikte kültür, gelişmiş merkezlerde halen rutin olarak uygulanamamaktadır. Bunun sonucu olarak hassas, uygulanımı kolay ve maliyeti düşük yöntemler araştırılmaktadır. Bu özelliklere sahip testler arasında sayılan üre nefes testi de pahalı olması nedeni ile ancak belirli merkezlerde uygulanabilmektedir. Serumda anti-*H. pylori* antikor titrelerinin araştırılması ise kolay ve ekonomik olmakla birlikte sadece enfeksiyonla tanışıklığı göstermektedir. Bu nedenle gaitada bakteri izolasyonu ile ilgili çalışmalara yönelinilerek gaitada *H. pylori* antijeni aranması söz konusu olmuştur. Gastrointestinal kanaldaki bakteri yoğunluğu ve suş çeşitliliği nedeniyle henüz güvenilirliği tam olarak belirlenmemiş olan bu tanı yöntemi halen araştırılmaktadır. Bu yöntemin rutin olarak gaita örneklerinde çalışılabilmesi, kısa sürede bakılması, duyarlılık ve özgüllüğünün yüksekliği, her yerde uygulanabilir olması, ayrıca endoskopi ve diğer testlere oranla ekonomik oluşu da avantaj olarak ileri sürülmektedir.

H. pylori enfeksiyonunun varlığının ve yaygınlığının araştırılmasının yanısıra reinfeksiyon sıklığının da çok yüksek oluşu nedeniyle hastalığın izleminde de hassas noninvaziv, pratik ve ekonomik testlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada infekte ve infekte olmayanlarda standart ve invaziv *H. pylori* tanı yöntemlerinden elde edilen sonuçlarla dışkıda *H. pylori* antijen titrasyonlarının karşılaştırılması amaçlandı. Bu yöntemin güvenilirliğinin yeterli olması durumunda ekonomik ve pratik bir tarama yöntemi olarak yaygın kullanılması söz konusu olacaktır.

GENEL BİLGİLER

Peptik ülser hastalığı, mide ya da duodenum mukoza bütünlüğünün bozulduğu, muskularis mukozayı da içine alacak şekildeki doku kaybıdır. Duodenal ülserlerin %90'ı bulbusta , sıklıkla ön duvarda görülür(6). Gastrik ülser ise, midenin herhangi bir yerinde ortaya çıkabileceği gibi daha çok antral bölgede lokalizedir(1,9,10).

Ülser oluşumunda, NSAİ(Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar), *H. pylori* gibi infeksiyon etkenleri ya da fizik-psikolojik stres gibi faktörlerin etkisiyle mide asit sıvısı ve peptik aktivitesine karşı normal mide mukoza defansının bozulmasıyla oluşmaktadır(11).

H. pylori, peptik ülser hastalığının multifaktöryel olan etyopatogenezinde ana risk faktörü olarak kabul edilmektedir(12-14). *H. pylori* ile çeşitli üst gastrointestinal sistem hastalıkları arasındaki ilişki araştırılmıştır. En güçlü birliktelik %100 oranında B tipi (antral) gastritle bulunmuş olup(6), duodenal ülserlerde %90-100, gastrik ülserlerde %70-75 oranında saptanmıştır(15,12). Ayrıca nonülser dispepsili olguların %30-50'sinde pozitif bulunmuştur. Gastrik kanserli ve lenfomalı olgularda ise *H. pylori* pozitifliği %35-89 oranında bildirilmektedir(9, 12, 15).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, koroner kalp hastalığı ile ilişkili ateroskleroz etyolojisinde, rosasea, büyüme geriliği, diyabet ve safra kesesi taşı gibi hastalıklarda da *H. pylori* infeksiyonunun rol oynadığı öne sürülmektedir(6,8).

TARİHÇE

Mide mukozasındaki spiral bakteriler ilk kez 1874 yılında insanda, mide ülserinde saptayanlar G.Bottcher ve M.Letulle'dir(16). Luch ve Seth, 1924 yılında midenin bazı kısımlarında üreaz aktivitesi saptadılar. Kornberg ve Davies üreaz aktivitesinin bakteriyel kaynaklı olduğunu 1955 yılında ileri sürdüler. Marshall ve Warren ise 1983 yılında kronik aktif gastritli ve peptik ülser tanısı olan olguların büyük kısmında antral mukozada "*Campylobacter pylori*" denen spiral şekilli bakterinin varlığını ilk kez kültürle kanıtlamışlardır(17). 1989 yılında Goodwin ve arkadaşları bu bakterinin *Campylobacter* genusuna sahip olmadığını göstermişler; invivo halikal görüntüsü nedeniyle ve en sık olarak midenin pilor bölgesinden izole edildiği için "*Helicobacter pylori*" adını vermişlerdir(18).

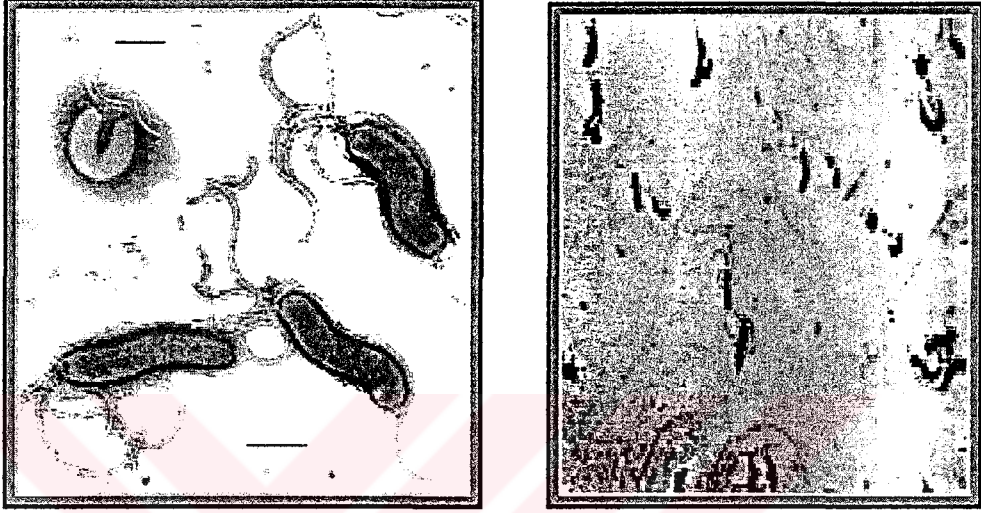
MİKROBİYOLOJİ

H. pylori, spiral çomak anlamına gelen *Helicobacter* cinsine ait 18 türden biri olan tüm dünyada yaygın olarak izlenen bir mikroorganizmadır. Ana konakçısı insan olmakla birlikte, insanın yanısıra kümes hayvanlarından, domuzlardan, maymunlardan da izole edilir. Mikroorganizma midede mukus ile mukoza arasında yerleşmektedir. Esas olarak mide mukozasına yerleşmekle birlikte, gastrointestinal sistemin ektopik mide mukozasının bulunduğu duodenum, meckel divertikülü ve gastrointestinal sistem dışında diş plaklarından, feçesten , kandan ve aterosklerotik plaklardan da izole edilmiştir. Sularda, yiyeceklerde gösterilmesine karşın kültürle izole edilememiştir(19-23).

MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ

H. pylori S harfi şeklinde kıvrık veya ince spiral biçimde, yuvarlak uçlu, birden fazla kamçılı ve hareketli gram negatif bir bakteridir (Şekil 1)(24,25). Bakterinin uzunluğu 3-5µm (mikrometre) olup, genişliği 0.5–0.9µm arasında değişmektedir(11). Kültür ortamında üretilen bakterinin kıvrımları azalmakta hatta kaybolup çomak biçimini alabilmektedir(26). Sayıları altıyı bulan polar flagellaları

sayesinde hızlı hareket yeteneğine sahiptirler(24,27,28). Bazı kültürlerde asılı damla yöntemi ile bakterinin hareketsiz olduğu gözlenebilir. Bakterinin hızlı hareket edebilme yeteneği, mukus tabakasının en kalın olduğu antral bölgeye hızla ulaşmasını ve epitel ile mukustaki pH nötr ortama yerleşip mide asidinin zararlı etkisinden korunmasını sağlar(24,29,30). Özellikle invivo olarak sferik, V şeklinde, U şeklinde ve düz formları da gözlenebilir.



Şekil 1. *H. pylori*'nin mikroskopik görüntüsü(x17000-x1000)(31)

FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Bakteri mikroaerofilik olup en iyi 37 °C'de % 5 oksijen ve %5–10 karbondioksit içeren atmosferde ve çok nemli ortamlarda(%98) 5-7 günde ürer (24,32,33). Kan içeren kalp-beyin agarı(Brain Heart Infusion Agar) %1 Iso Vitalex (B12 vitamini, L-glutamin, L-sistein) ilave edilirse *H. pylori* için ideal besi yeri hazırlanmış olur. Kan olarak %5 at kanı kullanılır Oda sıcaklığında ise canlılığını hızla kaybeder. Distile su ve serum fizyolojikte +7 derecede canlılığını günlerce sürdürür, %20 glikoz kullanıldığında +4 derecede 5 saat canlılığını yitirmez, +4 derecede 2 gün veya –70 derecede uzun süre saklanabilir(34-36).

Besi yerlerine çeşitli antibiyotikler ekleyerek seçicilik özelliği kazandırılır. Diğer mikroorganizmaların üremesini engellemek için vankomisin, trimetoprim, kolistin, polimiksin B, nalidiksik asit eklenir. Mantar üremesini engellemek için sikloheksimid, nistatin, amfoterisin B eklenebilir(35,36). *H. pylori* 'nin duyarlı olduğu antibiyotikler ise penisilin, ampisilin, sefalotin, kanamisin, gentamisin,

rifampin ve tetrasiklidir. Direncin değişken olduğu ise metranidazol ve klaritromisindir(24).

Kültür için ideal olanı biyopsi materyalinin hemen kanlı zengin besiyerine ekilmesidir. Bu amaçla zengin besiyeri olarak Brusella agar, Mueller-Hinton, Trypticase soy beyin- kalp infüzyon bazal besiyerine %7-20 taze kan eklenerek hazırlanan besiyerleri kullanılır(35-37).

Besi yerinde düzgün, pigmentsiz, 0.5 mm çapında koloniler oluşturarak üreyen, üreaz, katalaz ve oksidaz aktivitesi olan gram negatif bakteriler *H. pylori* olarak tanımlanır(38).

Tüm suşlarda 33-40°C ısıda üreme görülebilir. 30°C ve 42°C'de üreme azalır. Üreme 25°C'de görülmez. Bakteri için ortamın uygun pH aralığı oldukça geniş olmakla birlikte(5.5-8.5), en iyi üreme 6.9-8.0 pH aralığında gerçekleşir. Mikroorganizma dış ortamda düşük pH derecelerine ve oksijen ile temasa son derece duyarlıdır. Safra içeren ortamlarda kısa sürede ölür. Tekrarlayan pasajlarda üretilmesi zordur. Klasik besiyerlerinde 4 pasajdan sonra canlılığını kaybeder(27,32).

BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

H. pylori' nin en önemli özelliği yüksek düzeyde üreaz aktivitesine sahip olmasıdır. Tipik *H. pylori* suşu katalaz, alkalin fosfotaz, sitokrom oksidaz, asit fosfotaz, lösin arilamilaz, naftol-AB-B1-fosfataz, esteraz C4, esteraz C8 ve gama glutamil transpeptidaz pozitifler(9,27).

MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİ

Bakteri tek bir dairesel genomik DNA'ya sahiptir. Bu DNA'nın büyüklüğü 1.71µb kadardır(9). DNA içindeki Guanin + Sitozin kompozisyonu %35-37 arasında değişmektedir(25).

Suşların %80'inin Lipopolisakkarit (LPS) tabakası Lewis x ve y antijenleri eksprese etmekte olup bu durum diğer gram negatif bakterilerde genellikle görülmez. Bu LPS yapısı diğer gram negatif bakterilerinkinden daha az toksiktir, bu da mikroorganizmanın temizlenmesine yetecek ölçüde immün yanıt uyarılmamasına yol açar(39,40). LPS'lerin ve Lewis determinantlarının *H. pylori*

'nin patogenezinin kesin katkısı mide epiteline adezyonu kolaylaştırıcı bir rol, konak enflamatuvar cevabının etkilenmesi ve kolonizasyon ile ilgili kanıtların ortaya çıkışı ile çok yönlü olabilir(41)(Tablo I).

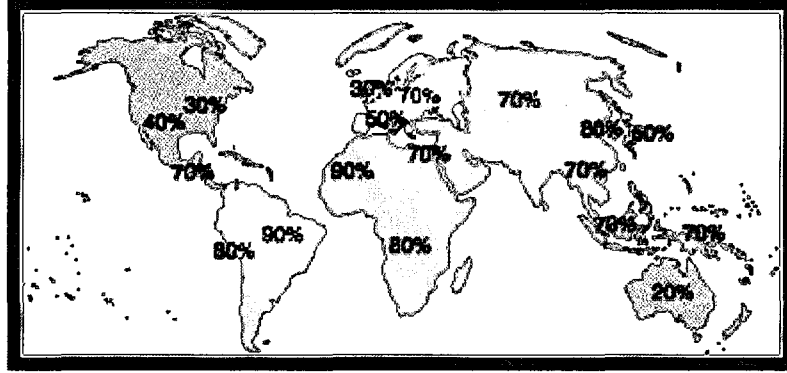
Tablo I. *H. pylori* virülansını arttıran faktörler

Faktör	Etki
Spiral şekil	Mukus içinde motiliteyi sağlar
Flagella	Mukus içinde etkili motiliteyi sağlar
Fosfotidiletanolamin, GM3 gangliosid ve Lewis B antijenlerine bağlanma	Gastrik mukus sekrete eden hücrelerde selektif kolonizasyon
Üreaz	Gastrik ortamda yaşamı sürdürme
Katalaz	Gastrik ortamda ve fagositik vakuolde (H ₂ O ₂ den korunarak) yaşamı sürdürme
Fosfolipaz	Mukusun ve epitelyal hücre membranının sindirimi, mukus akışkanlığının artışı
Proteaz	Mukusun ve epitelyal hücre membranının sindirimi, mukusun eriyebilirliğinin artışı
Vakuolize edici toksin	Epitel hücrelerine zarar verme
Düşük molekül ağırlıklı kemoaktif maddeler	Nötrofil ve mononükleer hücreleri kendisine çekerek reaktif oksijen bileşikleri ve interlökinlerin salınması
Isı şok proteinleri	Otoimmunitede rol oynar

EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER

H. pylori infeksiyonu , dünyada en yaygın gastrointestinal sistem infeksiyonudur. Yaşam boyu prevalans erkeklerde %12, kadınlarda %9'dur(15,22). Ülkeler arasında da farklılıklar bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yetişkinlerin yarısından çoğu, gelişmekte olan ülkelerde ise toplumun %90'dan fazlası bu bakteri ile enfektedir(12). Gelişmekte olan ülkelerde infeksiyon etkeni yaşamın ilk

yıllarında alınmakta ve hayat boyu devam etmektedir. Bu ülkelerde nüfusun %80 'i 20 yaşına kadar infekte olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise prevalans yaşla ilişkili olarak artmaktadır. Çevresel ve genetik etkenler de bu farklılıklara katkıda bulunur (Şekil 2)(13,42).



Şekil 2. *H. pylori*' nin dünyadaki dağılım oranları(42)

Epidemiyolojik çalışmalar genel olarak *H. pylori* infeksiyonu için en önemli risk faktörünün sosyoekonomik şartlar olduğunu göstermektedir. Düşük sosyo ekonomik durum, kirli su kaynaklarının kullanımı, kalabalık aile ortamı prevalansın artışına ve infeksiyon etkeninin erken yaşta kazanılmasına neden olmaktadır(15). *H. pylori*'nin kaynağı ve bulaşma şekilleri net olarak açıklanamamıştır. Infeksiyon insanlardan, hayvanlardan ve çevreden alınabilir. *H. pylori*'nin gaitada saptanması epidemiyolojik araştırmada çok önemli bir bulgu olmuş, fekal-oral bulaşma yolu fikrini desteklemiştir(43).

H. pylori 'nin kişiden kişiye geçişinin, hem fekal-oral, hem de oral-oral ve iyatrojenik geçiş yoluyla olduğunu düşündürmektedir(38,22). Asıl rezervuar insan olup, henüz bir hayvan rezervuarı tanımlanmamıştır(9). Infeksiyonun hangi yaşlarda en fazla kazanıldığı net olarak bilinmemektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, 0-10 yaş arasında insidansın en fazla olduğu belirtilmektedir. Bunun yanında erişkin dönemde popülasyonun önemli bir kısmı *H. pylori* ile enfekte olduğu için genel olarak insidans daha düşük saptanmaktadır(43,44).

H. pylori ' nin dental plak ve ağız sekresyonlarında gösterilmesine rağmen diş hekimliği personeline infeksiyon riskinde artış belirlenmemiştir. Gastrointestinal endoskopistlerde artmış risk saptanmıştır, ancak, genel olarak mesleğin infeksiyonun yayılımı üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı kabul edilmektedir(15,44).

Gelişmiş ülkelerde yapılan serolojik çalışmaların sonuçlarına göre, tüm nüfusun %15–54 kadarı *H. pylori* ile enfektedir. Enfeksiyon prevalansı 20 yaş altındaki grupta genellikle %20'nin altındadır ve 40 yaşına kadar giderek artış gösterir. Geri kalmış ülkelerdeki enfeksiyon oranları ise Asya'da ve Güney Amerika'da % 70, Afrika'da ise %69–85'tir (Tablo II) (9,44).

Tablo II. Çeşitli ülkelerde farklı yaş gruplarında yaklaşık *H. pylori* prevalansı(44)

Ülke/Yaş grubu	0-6 (%)	6-12 (%)	12-18 (%)	18-25 (%)	25-50 (%)	>50 (%)
ABD	<10	<10	8-10	10-20	20-30	>50
Fransa	<10	<10	10-15	15-20	20-30	>30
Japonya	<10	5-15	15-20	20-25	40-60	>70
Cezayir	40-50	50-60	60-70	70-80	80	80
Tayland	5-10	20-40	40-50	40-50	70-80	70
Güney Afrika	-	-	80	80	80	80
Suudi Arabistan	-	40-50	50-55	60-70	70-75	70
Türkiye	20	60-70	70-80	70-80	70-80	-

H. pylori enfeksiyonunun klinik seyri; yaş, genetik yatkınlık, konakçı yanıtı, bakteri virülansı ve yaşam koşulları gibi değişik faktörlere bağlıdır. Bakteri sıklıkla kronik aktif gastrit ve peptik ülser olgularında saptanmaktadır. Nonülser dispepsi olgularının yaklaşık yarısında *H. pylori* pozitifdir. Duodenal ülserli olguların % 95'inde, gastrik ülserli olguların ise %70–80'inde *H. pylori* enfeksiyonu mevcuttur. Gastrik ülserde nispeten daha az görülmesi, muhtemelen gastrik ülserasyonun sıklıkla atrofik gastritle birliktelik göstermesine ve bakterinin bu atrofik alanlarda kolonize olamamasına bağlıdır.

İnfekte olgularda, peptik ülser gelişme riski negatif olanlara göre dört kat daha fazladır. Yapılan prospektif ve retrospektif çalışmalarda gastrik lenfoma da dahil olmak üzere tüm mide malinitelerinin % 90'ında önceden var olan enfeksiyon gösterilmiştir(9). Enfeksiyon eradike edildikten sonra reinfeksiyon oranı gelişmiş ülkelerde ilk yıl için %1 civarındadır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde bu oran % 10–40 arasında bildirilmekte olup ileri yıllarda da bu yüksek oran devam etmektedir. *H. pylori* enfeksiyonunun gastrointestinal sistem dışında, diğer sistem

hastalıklarıyla ilişkisini içeren çalışmalar mevcut olmakla birlikte bu görüş kesinlik kazanmamıştır(6).

PATOGENEZ

H. pylori'nin kronik diffüz süperfisiyal gastritin en önde gelen etyolojik nedeni olduğu ve bunun da duodenal ülser patogeneğinde önemli rol oynadığı açıkça gösterilmiştir. *H. pylori* infeksiyonunun erken etkileri bazal asit salınımındaki geçici artış ve bunu izleyen uzun süren azalmış asit salınımıdır (19). İlk kez Levi ve arkadaşları tarafından "Gastrin–Link hipotezi" olarak öne sürülen görüş, *H.pylori*'nin antral gastrin salınımını ve dolayısıyla mide asit salınımını arttırdığı şeklindedir. Bir diğer hipotez ise Goodwin tarafından öne sürülen "Leaking roof hipotezi"dir. Buna göre, mide mukozasının asiditeden ve diğer olumsuz etkenlerden korunmasını öncelikle mukus tabakası ve yüzey epitel hücrelerinin sağladığıdır(45). Epitel hücrelerindeki bozulma, hidrojen iyonlarının geriye doğru diffüzyonuna yol açar. Bu da erozyon ve ülserasyonla sonuçlanır.

İnsan gastrik epiteli üzerindeki mukus tabakası, özellikle antrum bölgesi, *H. pylori*'nin en önemli yerleşim yeridir; duodenum, özofagus, rektum ve Meckel divertikülü gibi metaplazik gastrik epitelin bulunabildiği diğer bölgelerde de yerleşebildiği bilinmektedir (9).

H. pylori'nin mide asidinden etkilenmeden geçebilmesi üreaz aktivitesi sonucudur. *H. pylori*, hücre içine invaze olmaz ve epitel üzerinde mukus içinde yaşar. Mide epiteline ulaşan bakteri PAF(Platelet–Activating Factor), sitokinler IL(İnterlökin)-8, IL-6, IL-1, TNF(Tumor Necrosis Factor) salgılar ve yüzey proteinleri ile mukozaya nötrofil ve monosit toplanmasını sağlar, inflamasyonu başlatır(46).

H. pylori infeksiyonunda belirleyici lezyon mukozal bezlerin fonksiyon ve yapısındaki bozukluk ve mukozada inflamatuvar hücrelerde artmadır. Lamina propriada ve epitelyal bezlerde nötrofiller mevcuttur. Lamina propriadaki kronik inflamatuvar hücrelerde de artış saptanır (lenfosit, monosit, makrofaj, eozinofil ve plazma hücreleri). Plazma hücreleri spesifik IgG veya IgA salgırlar. Her ikisinde serum ve tükrükte izole edilebilir. Genellikle IgG daha sensitiftir. Fakat IgA, *H.pylori* eradikasyonundan sonra daha hızlı düşer. Aktif infeksiyonda mukus yapımı

artmasına rağmen, epitelyal hücrelerde mukus kaybı mevcuttur. Ayrıca infekte mukozal hücrelerde atrofi gelişir.

H. pylori ile infekte olan duodenal ülserli olgularda, bazal ve yemekle uyarılmış gastrin konsantrasyonu artmıştır. Ekzojen gastrin ile uyarıma ise maksimal asit cevabı vardır(47). *H. pylori* eradikasyon tedavisi bazal ve uyarılmış asit salgısını ilk ayda %50 oranında azaltmakta, bu değer bir yıl içinde normal düzeye inmektedir. Bu geciken etki, hipergastrineminin pariyetal hücre kitlesinde artışıyla açıklanmaktadır(22). Bakteri ile enfekte olan duodenal ülserli olgulardaki artmış gastrin salınımına, somatostatin azalışı eşlik etmektedir(14,48). Ancak bunun tam tersi olarak da gastrik kanserli hastalarda ve bunların akrabalarında asit salınımı azalmaktadır(39). Bir diğer etken de, bakterinin ürettiği amonyağın pH'ı yükseltmesidir. Yükselen pH düzeyi ise asit salgısını uyarmaktadır ve üretilen amonyak ayrıca pH'dan bağımsız olarak da gastrin salınımını uyarmaktadır.

İnflamasyona maruz kalmış antral bölgedeki hücrelerden salınan mediyatörler(IL-1,TNF vb.) de hipergastrinemiye uyarabilir. Ayrıca infekte kişilerde pepsinojen-1 düzeyi de yüksek bulunmuştur (39).

H. pylori infeksiyonunda genetik rolü irdeleyen çalışmalarda elde edilen korkondans oranları monozigotik ikizlerde, dizigotik ikizlerden daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca peptik ülser hastalığı bulunan ailelerin çocuklarında ülser hastalığı genel popülasyondan iki kat yüksek bulunmuştur. Yine duodenal ve gastrik ülserli olgularda O grubu kanın baskın olduğu ileri sürülmektedir. Konak faktörleriyle ilişkili olarak, *H. pylori* ile enfekte olgularda enfekte olmayanlara kıyasla HLA(Human Lökosit Antijen)DR ve HLA-DQA1*0301'in ekspresyonunun arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur(48).

Cinsiyet farklılığını araştıran çalışmalarda, erkeklerde kadınlara oranla *H. pylori* infeksiyonu oranı yüksek bildirilmektedir. Ancak erkek cinsiyetin gerçekten bir risk faktörü olup olmadığı henüz ispatlanamamıştır(48).

İnfekte olguların çoğu yıllarca asemptomatik kalır ve ülserasyon gelişmez. Bunun nedeni ise muhtemelen konak faktörleridir(39). Konağa ait farklı olabilecek faktörler;

- Konağın asit sekretuar durumu ve yaşı,
- Konağın kan grubu antijenleri,
- Gastrine verilen yanıt farklılıkları,
- Mukozadaki Lewis antijenlerine karşı gelişen reseptörler,

- Konağın HLA genotipi,
- Konağın immün durumudur.

Klinik tablo, konak faktörlerinin yanısıra bakteri virülans faktörleri, çevresel, ve sosyal faktörlere de bağlı olabilir. Bakterinin patogenitesindeki belirleyici öge bilinmemektedir. *H. pylori* virülans faktörleri aracılığı ile gastrik mukozaya kolonize olur, konak defans mekanizmalarına karşı koyar ve konak dokusunu hasarlandırır. *H. pylori* suşlarında virülans ve patojenite farklılığına yol açan 4 fenotipik özellik vardır:

1-Lipopolisakkarit yapısı: *H. pylori* suşları arasında polisakkarit zincirlerinin uzunluk ve antijenite bakımından farklı olduğu saptanmıştır. Bu farklılığın muhtemelen, virülans ve nötrofillerle etkileşimde rol oynadığı düşünülmektedir(41,49).

2-Vakuol yapıcı toksin: Vac A(Vacuolating Cytotoxin) geni tarafından yapılan 94 Kda(Kilodalton) ağırlığındaki bu protein hücrelerde vakuolleşmeye yol açmaktadır. Bakteri suşlarının %60'si bu aktiviteye sahiptir(9).

3-Sitotoksin ile ilişkili GEN A: Sitotoksin ilişkili toksin olan Cag A(Cytotoxin Associated gene) tarafından kodlanan 120-128 Kda ağırlığında bir proteindir. Bu gen varlığında gastrik kanser ve peptik ülser hastalığı daha sık gözlenir. Gastrik epitel hücrelerin Cag A pozitif *H. pylori* suşlarıyla maruziyeti, gastrik epitel hücrelerinden IL-8 sekresyonunu stimüle eder(9,19,41). Duodenal ülserli olguların %85-100'ü Cag A pozitifdir. Cag A pozitif olanlarda, tedavi öncesi gastrin aktivitesi, yüzeyel epitel hasarı, intestinal metaplazi ve atrofi daha belirgindir(15,22).

4-Nötrofil aktivasyon farklılığı: *H. pylori* 'nin nötrofilleri uyarma ve bir araya toplama özellikleri bakımından farklı oldukları ve duodenal ülserli olgulardan elde edilen suşların nötrofilleri daha hızlı aktive ettikleri saptanmıştır(9,49).

H. pylori suşları fenotipik olarak iki major grup altında toplanırlar:

Tip 1 (Ülserojenik Suşlar)

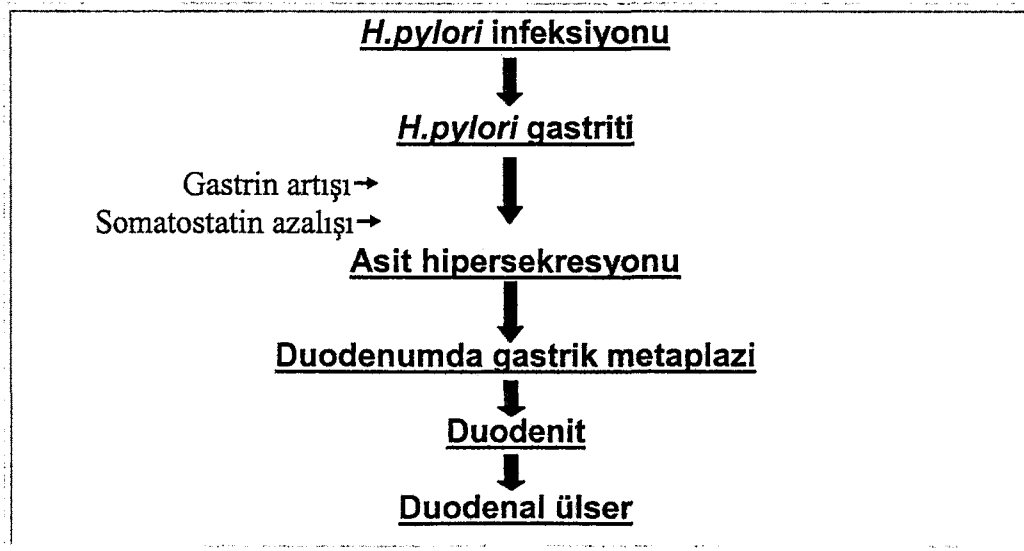
Epitel hücrelerinde Vac A ve Cag A üreten iki gen içerirler ve duodenal ülserli olgular daima bu grup ile enfektir.

Tip 2 (Ülserojenik Olmayan Suşlar)

Cag A ve Vac A geni içermeyen ve peptik ülser oluşturmeyen bakterilerdir. *H. pylori* bugün peptik ülser etyopatogenezinde rol oynayan en önemli faktör kabul edilmektedir. Süperfisyal gastritin doğal seyri ile ilgili çalışmalar bu olayın yıllar içinde atrofik gastrite ilerleyebileceğini göstermektedir. Ciddi atrofi geliştiğinde infeksiyon oranı azalmaktadır.

Atrofi, gastrik karsinoma gelişimi için risk faktörü olmaktadır(15). Epidemiyolojik incelemeler *H. pylori* seropozitifliği ile mide kanseri arasında güçlü bir ilişkiyi göstermektedir. Bakteri ile infekte kişilerde mide kanseri artış riski "EUROGAST" çalışmasında 6-8 kat artmış olduğu gösterilmiştir(22). Bu bulgulara rağmen tersini savunan çalışmalar da mevcuttur.

H. pylori ülser öyküsü olmayan kişilerde duodenumda yerleşir ve duodenitis ve gastrik metaplaziye yol açar. Bu kişiler non-ülser dispepsi veya asemptomatik olabilir(50). Duodenal ülserde yüksek asit sekresyonu duodenumda gastrik metaplaziye neden olurlar(Şekil 3).



Şekil 3. Duodenal ülser oluşumunda *H. pylori*'nin rolü

Mide, ektranodal lenfomaların en sık yerleşim yeridir. Gastrik MALT lenfoma ile *H. pylori* sıklığı ile yakından ilişkilidir. *H. pylori* infeksiyonunun tedavisi, mide lenfomasının tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır ve antineoplastik tedaviden önce veya bunun yerine önerilmektedir(15,22). Çalışmalarda, *H. pylori* infeksiyonu ile (özellikle proinflamatuvar CagA pozitiflerde) gastroözefageal reflü hastalığı(GÖRH) ve bunun komplikasyonları olan Barret özefagusu ve kanseri arasında beklenen ters korelasyon gösterilmiştir(15). Mide korpusunun *H. pylori* ile ilişkili inflamasyonu asit sekresyonunu azaltır(48). Oysa antrumunu tutan gastrit midenin pariyetal hücre içeren kısmını sağlam bırakır ve böylece asit sekresyonu artış yönünde etkilenir. Bu durumda inflamasyonun şiddetine bağlı olarak GÖRH görülme oranı daha yüksek olacaktır. Bu veriler inflamasyon yerinin önemini göstermektedir. İnfeksiyon varlığı GÖRH'ni önlemez, ancak korpus gastriti GÖRH'ni önler ve korpus gastriti; mide ülseri, mide kanseri riskinde önemli derecede artış ile ilişkilidir(15).

TEDAVİ

Günümüzde *H. pylori* infeksiyonunda tedavi endikasyonları halen tartışmalıdır. Bütün dünyada kabul edilen yaklaşım peptik ülser ister aktif, ister inaktif olsun *H. pylori* pozitif olan kişilerde eradikasyon tedavisi yapılması gerektiği yönündedir. Tedavi konusunda birlik sağlamak amacıyla "Avrupa Helicobacter pylori çalışma grubu" 2000 yılında tedavi önerilerini belirlemişlerdir(51)(Tablo III, IV,V, VI).

Tablo III. "Avrupa Helicobacter pylori çalışma grubu"nun, *H. pylori* eradikasyonunda tedavi stratejileri

TEDAVİ STRATEJİLERİ
<ul style="list-style-type: none">▪ Tedavi düşünülen tüm hastalar test edilmelidir▪ 45 yaşın altındaki dispeptik hastalar(alarm semptomları olanlar, GÖRH düşünülenler, ailede gastrik kanser olanlar ve NSAİ kullananlar endoskopik inceleme)▪ Tercih edilecek testler üre nefes testi ve fekal antijen testi▪ Gastrointestinal sistem dışı hastalıklarda genellikle <i>H. pylori</i> eradikasyon endikasyonu yoktur▪ Asemptomatik genel popülasyon <i>H. pylori</i> infeksiyonu varlığı araştırılmak üzere test edilmemelidir▪ Uzun süreli ve aralıklı antisekretuar tedavi alan peptik ülser hastalığında "Test et ve tedavi et stratejisi" uygulanmalıdır

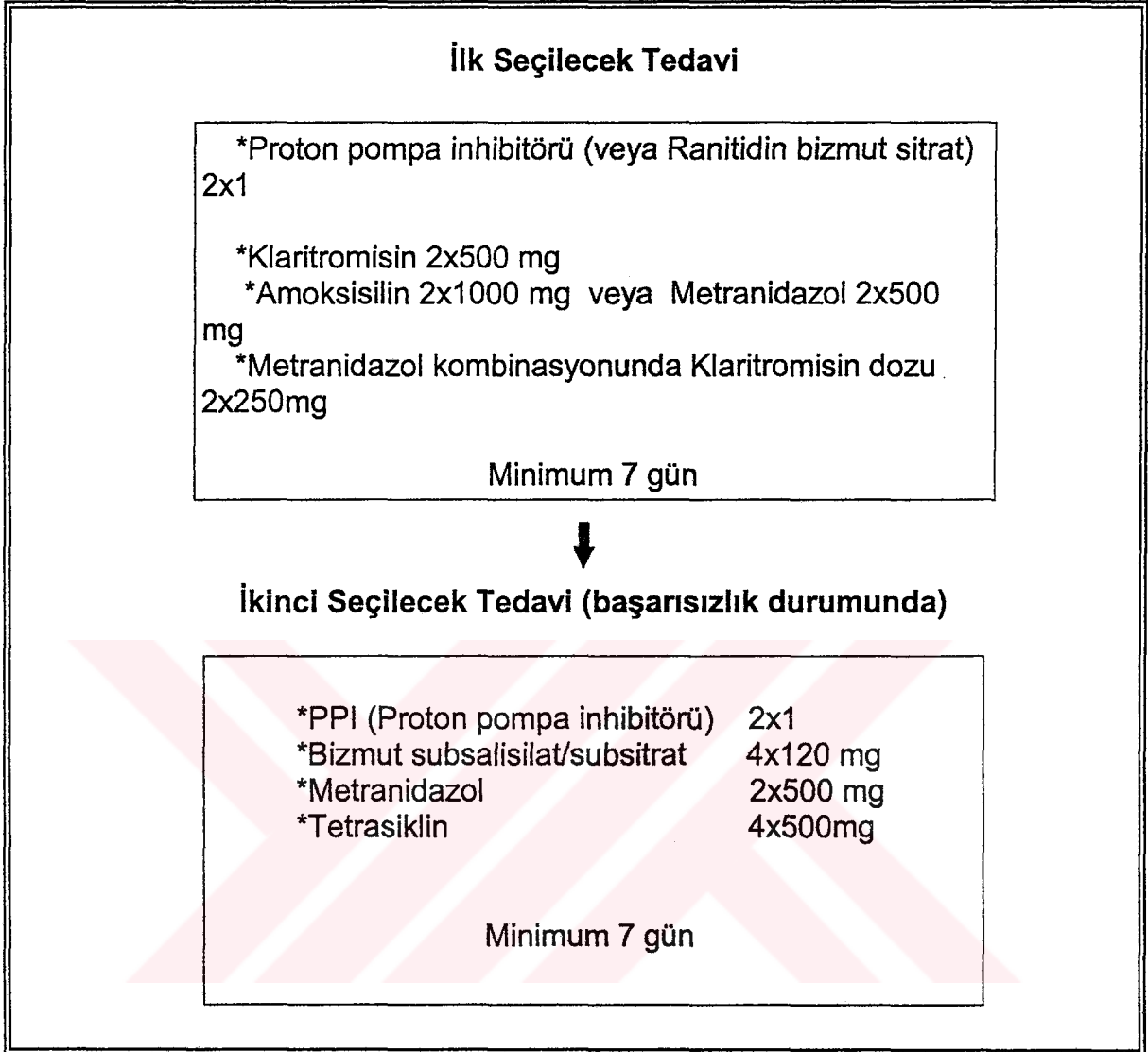
Tablo IV. *H.pylori* varlığına eşlik eden hastalıklarda tedavi endikasyonları

	Bilimsel kanıt
Peptik ülser hastalığı (aktif veya değil, komplikasyonlu peptik ülser hastalığı)	1
MALToma	2
Atrofik gastrit	2
Mide kanser rezeksiyon sonrası	3
Mide kanser hastalarının birinci derece yakınları	3
Hastanın isteği doğrultusunda	4

Tablo V. *H. pylori* eradikasyon tedavisi için endikasyonlar

Endikasyonlar (<i>H. Pylori</i> pozitif)	Bilimsel Kanıt
Fonksiyonel dispepsi	
▪ <i>H. pylori</i> eradikasyonu uygun bir seçenektir	2
▪ Bu, bir grup hastada uzun dönem semptom iyileşmesine neden olur.	2
GÖRH	
<i>H. pylori</i> eradikasyonu:	
▪ Çoğu vakada GÖRH gelişimi ile ilişkili değildir	3
▪ Var olan GÖRH'i kötüleştirmez	3
Uzun dönem etkili asit süpresyonu gerektiren hastalarda bile <i>H. Pylori</i> eradike edilmelidir	3
NSAI ilaçlar	
<i>H. pylori</i> eradikasyonu:	2
▪ Önceden NSAI ilaç kullanımında ülser insidansını azaltır	
▪ NSAI ilaç kullanmaya devam eden antisekretuar tedavi alan hastalarda gastrik veya duodenal ülser iyileşmesini arttırmaz	2
<i>H. pylori</i> ve NSAI ilaçlar/aspirin peptik ülser için bağımsız risk faktörleridir	1
	2

Tablo VI. *H. pylori* eradikasyonunda tedavi basamakları



H. pylori' nin mukus tabakasının altında gastrik mukozaya yapışarak yerleşmesi ve bu bölgeye hem mide hem de mukozal kan akımından dolayı antibiyotiklerin penetrasyonunun oldukça zor ve sınırlı olması, bu bakterinin tedavisini güçleştirmektedir.

H. pylori' yi invitro olarak inhibe eden ajanlar; Metronidazol, amoksisilin, klaritromisin, tetrasiklin, furazolidon, kolloid bizmut subsitrat, bizmut subsalisilat, tinidazoldür(34,52).

Metronidazol *H. pylori* eradikasyonunda temel ilaçlardan biridir. Amoksisilin ise eradikasyonda kullanılan tek betalaktam antibiyotiktir. Direnç çok nadirdir. Metronidazol veya tinidazole karşı direnç ise görülebilmektedir. Makrolid grubundan olan klaritromisin, düşük pH düzeylerinden etkilenmeden, bakteriyel protein sentezini inhibe ederek kuvvetli bir anti *H. pylori* etkinliğe sahiptir.

Bizmut bileşikleri topikal etki gösterirler. Sitoprotektif etkileri nedeniyle de ülser iyileşmesine etki ederler. Bizmut tuzlarının kullanımı metranidazole karşı dirençte azalmaya yol açar(53).

Antibiyotiklerle beraber PPI'nin kombine edilmesi bu ilaçların etkisini güçlendirmektedir. *H. pylori* ye karşı invitro olarak intrensek aktivite gösterirler. İntragastrik pH'ı yükselterek, mukus kalitesini düzelterek ve kullanılan antibiyotiklerin etkisini güçlendirerek eradikasyonu kolaylaştırırlar.

Antibiyotikler ile PPI'nin kombine edildiği üçlü tedavi rejimleri, *H. pylori* eradikasyon tedavisinin ilk ve en etkili tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Üçlü tedavi ile başarı oranı %90 civarındadır(klaritromisin, amoksisilin, PPI) . PPI yerine H2 reseptör antagonistinin konmasında da aynı oranda başarı elde edilmiş olan birkaç çalışma mevcuttur(54). İnfeksiyonunun oral immunizasyon ile engellenmesini amaçlayan aşılama yöntemi ile ilgili çalışmalar yoğunlaşmaktadır(55).

İnfeksiyon eradikasyonunda tedavi başarısı önemli olup(Tablo VII), eradikasyon ve ülser iyileşmesinden sonra ülserin tekrarlaması seyrek (1 yılda %10'dan daha az). Bu durum hasta topluluğunda *H. pylori* re-enfeksiyon oranının düşüklüğünü (yılda %1-2) yansıtmaktadır(53).

Tablo VII. Tedavi başarısını etkileyen faktörler(53)

Tedaviyle ilişkili faktörler

Doz	İlaç etkileşimi
Süre	Rejimde yer alan ilaçlar
Kullanım sıklığı	Tedavi sırasında direnç gelişimi
İlaç metabolizması	Çalışma dizaynında farklılıklar

Tedaviyle ilişkili olmayan faktörler

Toplumdaki antibiyotik direnç oranı
Çalışmaya dahil edilen grup farklılıkları
Kültürel faktörlere bağlı tedavinin uygulanabilirliği
Bölgesel farklılıklar

Peptik ülserli olgularda, infeksiyonun eradikasyonunun ülser nüksü oranını anlamlı şekilde azaltarak ve komplikasyonları önleyerek hastalığın doğal seyrini dramatik şekilde değiştirdiği bir çok çalışmada gösterilmiştir.

Sonuç olarak; *H. pylori* eradikasyonu, duodenal ülser nüksünü önler, ülserin iyileşmesini kolaylaştırır ve kanama oranlarını azaltmaktadır(57).

TANI YÖNTEMLERİ

İnfeksiyonun tanısındaki başarı büyük oranda tercih edilen tanısal yöntemle bağlıdır. İdeal olarak; tanıda kullanılan testin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, ucuz, rutin ekipman ve tekniklerin kullanımı ile kolay uygulanabilir, minimal invaziv ve hasta tarafından tolere edilebilir olmalıdır. Bu gün için tanıda kullanılan birçok invaziv ve noninvaziv test mevcuttur(57).

İnvaziv testler;

A-Üreaz testi

B-Kültür

C-Histopatoloji

D-Moleküler yöntemler(57)

Non invaziv testler;

A-Serolojik testler

B-Üre nefes testi

C-HpSA EIA testi

İnvaziv Testler

Endoskopi sırasında alınan biyopsi örneğinde; direkt (kültür, histoloji) veya indirekt olarak (hızlı üreaz testi) *H. pylori*'nin araştırılması temeline dayanan testlerdir. Bunlar;

A-Hızlı Üreaz Testi: *H. pylori*'nin önemli bir özelliği, aşırı miktarda ve aktivitesi yüksek üreaz enzimi üretebilmesidir. Mide mukozasını döşeyen mukus tabakası altına yerleşerek mide asidinin öldürücü etkisinden kaçan *H.pylori*, salgıladığı üreaz enzimi etkisiyle aşırı miktardaki üreyi parçalayarak amonyak ve

karbondioksit açığa çıkarır. Bu da bakteri etrafında lokal pH yükselmesi sağlayarak uygun bir ortam yaratır. pH değişikliği renk indikatörleri (örneğin fenol kırmızısı) ile tespit edilebilir. Testin duyarlılık ve özgüllüğü %90'nın üzerindedir. Diğer direkt testlerde olduğu gibi üreaz testi de bakterinin yoğunluğuna bağlıdır ve dolayısıyla antral örneklerde duyarlılığı daha yüksektir(21).

Agar jel-slide testleri (CLO test, *Helicobacter pylori*fast) veya membran testi (*pylori*Tek) gibi değişik üreaz test yöntemleri mevcuttur. Bunlardan *pylori*Tek'in avantajı iki saat içinde sonuç alınabilmesi ve birden çok biyopsi örneklerinin ayrı ayrı yerleştirilip okunabilmesidir ve inkübasyon gerektirmemesidir. Antibiyotik, bizmut veya PPI'nin kullanımı negatif sonuç alınmasına neden olabilir(21,59,60).

CLO (Campylobacter Like Organism Test) testi hızlı üreaz testleri için standart referans test kabul edilmektedir(61).

B-Kültür: *H. pylori*'nin kültürde üretilmesi tanı için altın standart kabul edilmektedir. Kültür en iyi tanı yöntemi olmasına rağmen, bakterinin zor üretilmesi nedeni ile birçok laboratuvarında histoloji ve serolojiye oranla daha az pozitif sonuç vermektedir. Ayrıca pahalı oluşu ve uzun zaman gerektiren bir metod oluşu ile daha çok antibiyotik duyarlılığının saptanmasında kullanılmaktadır. Üreme için zengin ve seçici besi yerleri, uygun mikroaerofilik koşullar sağlayan sistemler gerektirmesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır(21,33,57,62).

Endoskopik muayene öncesi alınan ilaçlar ve işlem sırasında kullanılan kimyasal ajanlar bakterisid veya bakteriyostatik etki gösterebilmektedir Yüksek dozda kullanılan simetidin ve simetikon, endoskopun sterilizasyonunda kullanılan gluteraldehit ve anestezi olan benzokain inhibitör etki göstermektedir. Lidokainin böyle bir etkisi gösterilememiştir(35). Mide asidinin de bakteri üzerine öldürücü etkisi görülmekte ve mide suyu örneğinden bakteri üretilmemektedir(63). Organizmanın midede düzensiz dağılımı yanlış negatif kültür sonucuna neden olabilir.

Kültür metodu, *H. pylori* 'yi saptamada %100 spesifik olmakla birlikte(21,34) ve halen diğer testlerle karşılaştırmalarda kullanılan en iyi yöntemdir (4,57,64,65). Cutler ve arkadaşlarının(58) 1989-1992 yılları arasında 268 olguda yaptıkları çalışmada kültürün duyarlılığını %95 ve özgüllüğünü %100 bulmuşlardır. Histoloji gibi kültür de invaziv girişim gerektirir ve maliyeti oldukça pahalıdır. Kültürün en

önemli uygulama alanı, tedaviye dirençli olgularda antibiyotik duyarlılık profilinin tespitidir(39,60,66)

C-Histoloji:Histolojik incelemede hem biyopsilerin alındığı bölge hem de boyama yöntemi tanısal doğruluğa etkilidir. Sadece *H. pylori* tanısı için değil aynı zamanda inflamasyonun şekli, lenfoid artış, intestinal metaplazi gibi diğer parametreler için de yararlıdır.

H. pylori antrumda yoğun olarak bulunmasına rağmen korpus ve fundusta yama tarzında kolonize olur. Bu nedenle uygun yerden (küçük ve büyük kurvatür, prepilorik antrum, insisura angularis ve pilora en fazla 5 cm mesafedeki bölgeden) ve uygun sayıda (en az 2 tane) doku örneği alınması bakterinin büyük oranda saptanmasını sağlar(23,67). Ancak histolojik olarak, hatta tüm yöntemlerde bakteriyel eradikasyonun değerlendirilmesinde korpus biyopsilerinin de mutlaka alınması önerilmektedir.

Boya yöntemlerinin hiçbiri *H. pylori* için spesifik değildir. Hematoxylen – Eosin (H-E), Warthin–Starry gümüş boyası (W-S) ve Giemsa (G) boyaları kullanılmaktadır(17,57,60). H-E histolojik olarak kronik ve aktif gastriti göstermede iyidir ancak organizma çok sayıda ise gösterebilir ve duyarlılığı patoloğun deneyimine bağlıdır. W-S ise bakteri sayısı az olsa da iyi gösterir fakat histolojik doku değerlendirilmesi yönünde daha iyi değildir. Tekniği zor ve pahalı bir yöntemdir. Daha ucuz olması ve tekniğinin daha kolay olması açısından Giemsa boyası organizmayı tespitite W-S boyamasına eşdeğerde bulunmuştur(4,36,68). Hassas olup rutinde az kullanılan diğer histolojik boyama yöntemleri; Acridine Orange ile Fluorescein boyama, Hopps–Brown boyamasıdır(69).

Giemsa boyası, daha ucuz, daha kolay hazırlanabilen ve eşdeğer duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu için önerilen boya yöntemidir. Ancak, histolojik inceleme invaziv işlem gerektirmesi, kendi maliyetinin pahalı olması, özel boyalara ve deneyimli patoloji uzmanına ihtiyaç duyulması gibi nedenlerle dezavantajlara sahiptir. Ayrıca örneklerin uygun şartlarda bekletilip hazırlanması, özel boyaların kullanılması ve deneyimli bir patoloğun değerlendirmesi gerekmektedir.

Proton pompa inhibitörleri ve antibiyotik kullanımı, az sayıda ve uygun olmayan yerden biyopsi alınması yanlış negatifliğe neden olabilmektedir. Avantajı ise *H. pylori* yoğunluğunun, inflamasyonun, atrofi ve intestinal metaplazinin incelenebilmesidir(52,57,58,60).

D-Moleküler Yöntemler: *H. pylori* tanısında hibridizasyon ve amplifikasyon teknikleri de kullanılmaktadır. Bu yöntemler değişik tanı yöntemleri ile şüpheli sonuçların alınması durumunda ve sağaltımın etkinliğinin izlenmesinde yararlıdır.

Son yıllarda mide biyopsi örneklerinde ve diğer biyolojik örneklerde(tükürük, diş plağı vb.) *H. pylori* DNA'sının saptanmasına yönelik kantitatif PCR (Polimeraz Change Reaction) yöntemleri geliştirilmiştir (52). PCR organizmanın antibiyotik ile eradikasyonu sonrası çok az sayıda bulunduğu durumlarda *H.pylori* yi belirlemede referans test olarak önerilmektedir (21,39,59).

Az sayıda bakteri varlığını tespit edebilmesi, bakteri canlılığının gerekmemesi, kısa sürede sonuç vermesi gibi avantajlarının yanında pahalı donanım, tecrübeli teknik ve ekipman gerektirmesi, iyi temizlenmemiş endoskoplardan kontaminasyon yoluyla ve ilaç kullanımı ile yanlış pozitif sonuçlar verebilmesi dezavantajlarıdır. Bu yöntemin özgüllüğü yüksek ama duyarlılığı değişkendir(2). Ancak kontamine DNA materyali ve ölü bakteri varlığı nedeniyle oluşan yalancı pozitifliklerden dolayı şu an sadece araştırma amacıyla kullanılmaktadır(39,52,70).

Moleküler tiplendirme de yapılabilmektedir. *H. pylori* tiplendirilmesinde "Randomly Amplified Polimorphic DNA" (RAPD-PCR), "Restriction Fragment Lenght Polimorphism" (RFLP) analizi ve "Repetitif Extragenic Palindormic PCR" (REP-PCR) gibi yöntemler kullanılmaktadır (71).

Non-invaziv Testler

A-Serolojik Testler: Kronik bir infeksiyon hastalığı olan *H. pylori* gastriti hem lokal, hem de sistemik immun yanıt geliştirir. Gastrik biyopsilerinde *H. pylori* mevcut olan hastada bakteriye karşı gelişen IgG ve IgA tipi antikor titresi, biyopsisi negatif olan hastalardan daha yüksek bulunmuştur. IgM tipi antikorlar ise enfekte olan ve olmayan kişiler arasında farklılık göstermez(59). Henüz *H. pylori*' ye spesifik IgE antikor varlığı gösterilememiştir. Ancak IgG tipi antikor ölçümü en güvenilir bulunmuştur(72,73).

Serolojik tanıda aglütinasyon, kompleman fiksasyon, ELİSA, Western blot, immunfloresan yöntemleri kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan ELİSA(Enzyme Linked ImmunoSorbant Assay)'dır. Serolojik testler epidemiyolojik çalışmalar için daha uygundur. Serum örneklerinde *H. pylori* ye karşı oluşan spesifik IgG

antikorlarının ELISA ile saptanması esasına dayanan test, toplum taramasında kullanılan standart testtir. Duyarlılığı ve özgüllüğü %85-95'tir(23,42,74,75).

Antikor titrelerinin tedavi sonrasında düşmesi zaman almaktadır. Konakçının yaşı ve immun durumu, infeksiyonun süresi gibi etkenlerle antikor titresini değiştirebilmektedir. Ayrıca, daha önce geçirilmiş infeksiyon ile yeni geçirilmiş infeksiyon ayırımının yeterli yapılamaması nedeniyle güvenilir bir yöntem değildir (1). Ig A ve Ig M antikorlarının varlığını gösteren testlerin duyarlılıkları düşüktür. Tükürük, kapiller kan, idrar örneklerinden çalışılan serolojik testlerde de güvenilir sonuçlar yoktur(42). Test sonuçları asit supressif tedaviden etkilenmez ancak immunsupressif hastalar, çocuklar ve yaşlılarda yanlış negatif sonuçlar olabilir.

Serolojik testler yüksek duyarlılığa sahiptir ancak eradikasyon sonrası bile pozitiflikleri birkaç yıl devam edebileceği için tedavi sonrasında takipte kullanılamazlar(19,34,57,75).

B-Üre Solunum Testi: *H. pylori*'nin üreyi hidrolize edici etkisine dayanan bir test tipidir. İşaretlenmiş karbon izotopu ile hazırlanan üre hastaya içirilir. Infekte kişilerde üre, üreaz aktivitesi ile amonyak ve işaretli bikarbonata metabolize olur. Bikarbonat, solunumla karbondioksit olarak atılır ve böylece işaretli karbon kantifiye edilebilir. Bu teknikte Karbon(C)-13 ve C-14 kullanılır(21,34,60). C-13'ün avantajı non-radyoaktif olmasıdır, gebelerde ve çocuklarda kullanımı güvenlidir ancak ölçümü için kitle spektrometresi gerektirir. C-14 ise sintilasyon sayıcısı ile kolaylıkla ölçülebilmektedir. Üre nefes testi, *H. pylori* için bütün tanısal testlere göre en iyi duyarlılık ve özgüllüğe(%90-99) sahiptir ancak düşük miktarda da olsa maruz kalınan radyoaktivite ve testin maliyeti dezavantajlarıdır(57,59,76).

Üre nefes testi aktif infeksiyonu ve eradikasyon olup olmadığını gösterir. Testten önce antibiyotik, PPI, bizmut kullanımı ve bakteri yoğunluğunun az olması yanlış negatif sonuçlara neden olur.

H. pylori infeksiyonu tanısında kullanılan invaziv ve noninvaziv tanı testlerinin özellikleri Tablo VIII'de özetlenmiştir.

Tablo VIII. *H. pylori* tanısında kullanılan tanı testleri(26)

	Örnek	Endoskopi gerekliliği	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Yorum
Histopatoloji	Mide mukozası	+	93-99	95-99	Basit ve hızlıdır. Ayrıca gastrit tanısına da olanak verir.
Kültür	Mide mukozası Dışkı	+ -	72-92 30-50	100 100	İzolasyon zor ve zaman alıcı. Fakat antibiyotik duyarlılık testi için gereklidir.
Üreaz Testi (CLO)	Mide Mukozası	+	89-98	93-98	Endoskopiden sonra hızlı sonuç veren basit ve güvenilir testtir.
Üre solunum Testi	Soluk havası	-	90-100	89-100	C ¹³ ve C ¹⁴ işaretli üre kullanılır. C ¹³ 'de radyasyon yok ve pahalı. C ¹⁴ basit ve ucuz.
Serolojik testler	Serum Mide sıvısı	-	88-100	86-95	ELİZA tercih edilir ve duyarlılığı %100'dür. Epidemiyolojik araştırma ve tedavi takibinde kullanılır.
PCR	Dışkı Mide mukozası Mide sıvısı Dış plağı	- + - -	95-99	95-99	Yalancı pozitif reaksiyonlar duyarlılık ve özgüllüğü azaltır. Tedavi sonrası takip için çok uygun.

C-HpSA (Helicobacter Pylori Stool Antigen) EIA Testi: *H. pylori* enfeksiyonunun tanısı için kullanılan yeni bir noninvaziv test yöntemidir. Gaitada

H. pylori antijenini ELISA metoduyla tespit edebilmek için, test kuyucuklarına absorbe edilmiş immün olarak benzer nitelikte saflaştırılmış poliklonal anti – *H.pylori* tavşan antikoları konularak yapılan bir testtir(5,77).

Gaitada antijen testi , *H. pylori* infeksiyonunun tanısı için güvenilir ve kullanımı kolay bir yöntemdir. Tedaviden kısa bir süre sonra bile test doğru sonuç verir(5,8). Avrupa *Helicobacter pylori* çalışma grubunun (Maastricht 2000) yayınladığı raporda ve diğer birçok çalışmada, eradikasyon sonrası kontrol testi olarak üre solunum testine eşdeğer nitelikte olduğu belirtilen HpSA testinin tedavi sonrası erken dönemde diğer testlere göre daha duyarlı ve özgül olduğu bildirilmektedir(34,77,78)(Tablo IX, X, XI).

HpSA testinin duyarlılığı (%92-98) diğer standart testlerle benzer olmasına rağmen, özgüllüğü (%90-94) daha düşüktür(5,17,39). HpSA testi tedavi sonrası eradikasyonu belirlemede hem maliyet açısından ucuz, hem kolay uygulanabilir olması ile avantaj sağlamaktadır(79).

Tablo IX. Tedavi öncesi HpSA Testinin CLO test ve Histopatoloji yöntemleriyle karşılaştırıldığında duyarlılık ve özgüllüğü(78).

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Cullen ve ark.	93	94
Pilotto ve ark.	81	80
Giontzis ve ark.	89	100
Trevisani ve ark.	94	90

Tablo X. Eradikasyon tedavisi sonrası HpSA CLO test ve Histopatoloji yöntemleriyle karşılaştırıldığında duyarlılık ve özgüllüğü(78)

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Trevisani ve ark.	90	82
Vaira ve ark.	92.3	96.2
Braden ve ark.	91.3	94.6
Giontzis ve ark.	30	100

Tablo XI. *H. pylori* tanısında HpSA'nın kullanıldığı bazı çalışmalar (34)

Çalışma	Ülke	Olgu N	Referans Test	Duyarlılık %	Özgüllük %
Vaire	Avrupa	501	Kültür	94.1	91.8
Okhura	Japonya	309	Üre nefes	93.9	95.7
Trevisani	İtalya	154	Histoloji	94	90
Braden	Almanya	90	Üre nefes	92.2	97.4
Fanti	İtalya	84	Kül+his	98.2	93.1

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji ve Hematoloji Bilim Dalı ile Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Gastroenteroloji polikliniğine, Nisan 2001–Ekim 2002 tarihleri arasında kronik dispeptik yakınmalar ile başvuran 28 kadın, 40'ı erkek toplam 68 olgu ile yapılan bu çalışmada olguların yaşları 20-80 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 50.53 ± 12.56 yıl idi.

Nonspesifik dispeptik yakınmaları olan olgularda şu özelliklerin olmasına dikkat edildi(80);

1-Son dört hafta içinde antibiyotik tedavisi almamış olması

2-Son bir hafta içinde PPI, H2 reseptör blokeri veya bizmut tedavisi almamış olması

3-Mide operasyonu geçirmemiş olması .

Olgular çalışma konusunda bilgilendirildikten sonra sosyo-ekonomik yaşam koşulları, ailedeki birey sayısı ve alışkanlıkları kaydedildi.

Endoskopik muayeneler, 12 saat açlık ve topikal faringeal anestezi (1% Lidokain) sonra Olympus Type GIF 1T10 ile yapıldı. Muayenede kullanılan endoskoplar kullanımdan önce sybex solüsyonu ile sterilize edilerek distile su ile yıkandı. Biyopsi forsepsi de aynı şekilde sterilize edilip, distile su ile durulandı, asılıp kurumaya bırakıldı.

Gastroskopi sırasında korpus ve antrumdan 2'şer adet biyopsi örneği alındı (81). Pilordan 3 cm uzaklıkta antrumdan ve korpustan alınan biyopsi örneklerinden

biri histopatolojik inceleme için %10'luk formalin içinde Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına gönderildi. Preparatlar Toluidin mavisi(30) ile boyanarak patolog tarafından histopatolojik inceleme yapıldı. Antrum ve korpustan alınan diğer biyopsi örneklerinde hızlı üreaz testi ile bakteri varlığı araştırıldı. Bu amaçla 1ml %10'luk üre solüsyonunun içine konan biyopsi örneklerine 1 damla fenol red eklendi. Başlangıçta sarı olan solüsyon renginin, biyopsi örneğinin ortama katılması ile(5 dakika – 24 saat) kırmızıya dönüşmesi halinde hızlı üreaz aktivitesinin varlığı kabul edildi.

Olguların histopatolojik(korpusta ve/veya antrumda) ve CLO test sonuçları pozitif olanlar *H. pylori* pozitif olarak tanımlandı. Herhangi biri pozitif olanlar ise ayrıca gruplandırılarak değerlendirildi. Her iki testi de negatif ise *H. pylori* negatif olarak yorumlandı(8).

Gaitada bakteri antijenini araştırmak için endoskopi ile eş zamanlı olarak alınan taze gaita örnekleri, test yapılincaya kadar -80° C'de saklandı(78,80). Bu örnekler daha sonra HpSA ELISA(Premier Platinum HpSA, Helicobacter pylori Stool Antigen, Meridian diagnostics, USA) kiti ile çalışıldı.

Gaita örnekleri Hematoloji laboratuvarında, kullanım kılavuzuna uygun olarak, HpSA ELISA yöntemiyle çalışıldı. Bu testte antijenleri bağlamak üzere *H. pylori*' ye karşı oluşan poliklonal antikorlar kullanıldı.

Gaita örnekleri çalışmaya başlamadan önce oda ısısına getirildi. Sıvı olan dışkılarından 100 ml, katı olan dışkılarından 5-6 mm çapında örnek test tüplerine konulup, 200 ml örnek sulandırıcı ile karıştırıldı ve 15 saniye çalkalandı. Oda sıcaklığına getirilmiş olan HpSA ELISA kitinin 1. kuyucuğu pozitif kontrol, 2. kuyucuğu negatif kontrol ve diğer gaita örnekleri için kullanıldı.

Sulandırılmış dışkı örneklerinden 50 ml kuyucuklara konuldu. Her bir kuyucuğa birer damla enzim konjugatı (*H. pylori* için spesifik tavşan poliklonal antikorları) eklendikten sonra 30 saniye boyunca çalkalandı. Bir saat 25° C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar 5 kez wash-buffer ile yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra her bir kuyucuğa 2 damla substrat (üre peroksidaz ve tetrametilbensidine) eklendi ve 30 saniye yavaşça çalkalandı. Oda ısısında 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra 30 saniye tekrar yavaşça çalkalanarak hem görsel hem de spektrofotometrik (450 nm) olarak değerlendirildi

Pozitif reaksiyonlarda renksiz olan sıvının sarıya dönüştüğü, negatif reaksiyonlarda ise rengin değişmediği gözlemlendi. Spektrofotometrik ölçümdeki

değerlere göre negatif sonuç < 140nm, belirsiz sonuç 140nm ve < 160nm, pozitif sonuç 160nm olarak ölçüldü(8,78).

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na ait Minitab paket programında yapıldı(seri numarası: WCP 1331.00197). İstatistiksel olarak gruplar arası karşılaştırmada ki-kare yöntemi, testlerin değerlendirilmesinde ise duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değer kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen her hastaya, çalışma hakkında bilgi veren ve hastanın rızasının alındığını belgeleyen "Bilgilendirilmiş Olur Formu" (Ek I) imzalatıldı.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından çalışmamıza onay verilmiştir (Ek II).



BULGULAR

Çalışma, Nisan 2001–Ekim 2002 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastane'si İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Gastroenteroloji polikliniğine, kronik dispeptik yakınma ile başvuran olgularda yapıldı.

Çalışmaya alınan 28 kadın, 40 erkek (Grafik 1) toplam 68 olgunun yaşları 20 ile 80 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 50.53 ± 12.56 yıl idi. Kadınların yaş ortalaması 49.03 ± 11.29 yıl, erkeklerin 51.57 ± 13.42 yıl bulundu. Kadın ve erkek yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).



Grafik 1. Olguların cinsiyet dağılımı

Bu çalışmada olguların mide biyopsi örneklerinde iki ayrı yöntemle(hızlı üreaz testi ve histopatoloji) saptanan *H. pylori* infeksiyonunun, gaitada bakteriyel antijen (HpSA testi) atılımı ile uyumluluğu , istatistiki karşılaştırmaların güvenilir olması açısından iki farklı grup oluşturularak irdelendi.

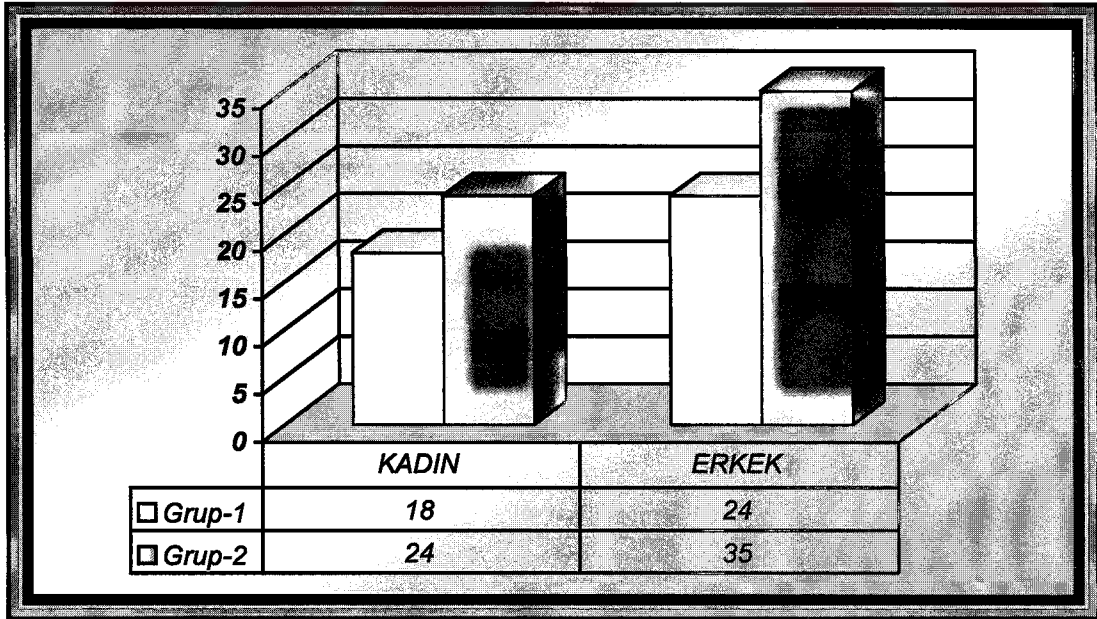
1.Grup:

Mide mukozal biyopsi örneklerinde üreaz testi ve histopatolojik inceleme ile her iki testin pozitifliği sonucu *H. pylori* infeksiyonu saptanan olgu grubunun gaitalarındaki HpSA pozitifliği araştırıldı.

2.Grup:

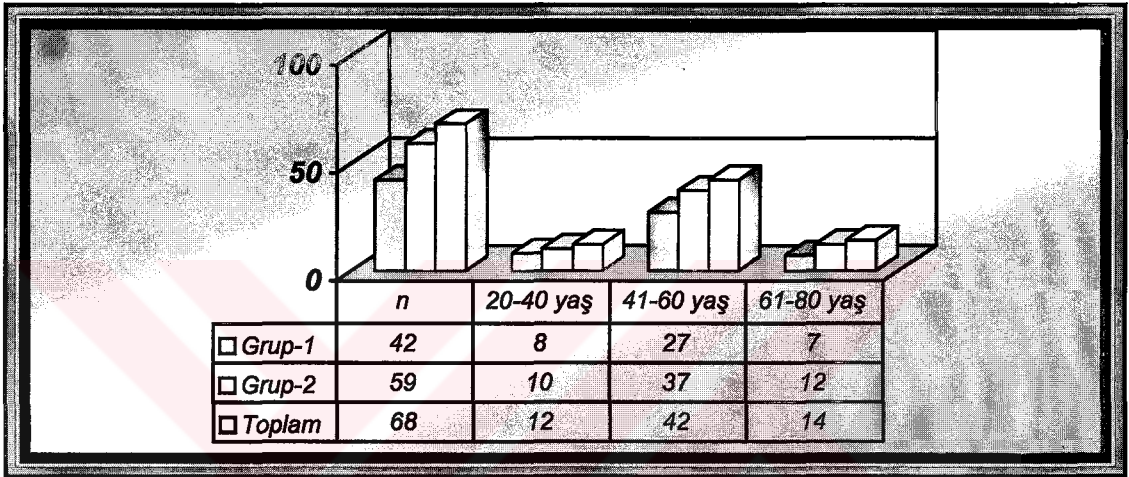
Üreaz veya histopatolojik tanı yöntemlerinden sadece birinde *H. pylori* saptanarak, infeksiyon varlığı kabul edilen olgu grubunun gaitalarındaki HpSA pozitifliği araştırıldı.

Üreaz ve histopatolojide *H. pylori* pozitif olan(Grup 1) 42 olgunun 18'i kadın, 24'ü erkekti. Üreaz veya histopatolojik yöntemlerden herhangi birinin pozitif olduğu (Grup 2) 59 olgunun ise 24'ü kadın, 35'i erkekti(Grafik 2). Her iki grupta da kadın ve erkek cinsi arasında *H. pylori* görülme sıklığı açısından anlamlı fark bulunamadı($p>0.05$).



Grafik 2. *H. pylori* pozitifliğinin cinsler arasında dağılımı

Olgular yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 12'si(%17.6) 20-40 yaş, 42'si(%61.8) 41-60 yaş, 14'ü(%20.6) ise 61-80 yaş arasındaydı(Grafik 3). *H. pylori* infeksiyonunu gösteren hızlı üreaz ve histolojik tanı yöntemlerinden birinin veya her ikisinin de pozitifliğine göre değerlendirildiğinde infeksiyon saptanan olguların yaş gruplarına göre dağılımında gruplar arasında *H. pylori* sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p>0.05$).



Grafik 3. *H. pylori* pozitif olgu gruplarının yaş dağılımı

1.Karşılaştırma yöntemine göre HpSA testinin değerlendirilmesi

İnfeksiyon tanısı için esas olarak üreaz testi ve histopatolojik inceleme gibi her iki invazif testin pozitifliği dikkate alınarak yapılan değerlendirmede, toplam 68 olgunun 42'sinde *H. pylori* pozitif saptanmıştır. Bu olguların tümünde gaitada *H.pylori* antijeni HpSA testi ile pozitif bulunmuştur(Tablo XII). Buna göre duyarlılık %100, özgüllük %34.61, pozitif kestirim değeri(pozitif testin doğru sonuç verme olasılığı) %71, negatif kestirim değeri(negatif testin doğru sonuç verme olasılığı) ise %100 olarak değerlendirilmiştir.

Tablo XII. Histopatoloji ve CLO testin her ikisiyle *H. pylori* pozitifliği saptanan olgularda HpSA ELISA test sonuçlarının değerlendirilmesi

	CLO ve histopatoloji pozitif	CLO veya histopatoloji Negatif	TOPLAM
HpSA pozitif	42	17	59
HpSA negatif	-	9	9
TOPLAM	42	26	68

Duyarlılık : %100,00

Özgüllük : %34,61

Pozitif kestirim değeri : %71,18

Negatif kestirim değeri: %100,00

2.Karşılaştırma Yöntemine Göre HpSA Testinin Değerlendirilmesi

Çalışmada kullanılan iki invaziv tanı testinin sadece birinde *H. pylori* pozitif saptanması, infeksiyon varlığı için yeterli sayıldığında, 68 olgunun 59'u *H. pylori* pozitif(Grup-2) olarak bulundu. 68 olgunun 9'unda ise her iki invaziv yöntem negatifti. İki yöntemin negatif olduğu 9 olgunun 7'sinde HpSA testi ile de negatif, 2'sinde ise pozitif sonuç alınmıştır(Tablo XIII).

Bu karşılaştırma yöntemine göre HpSA testi değerlendirildiğinde duyarlılık % 96.61, özgüllük %77.77, pozitif kestirim değeri %96.61, negatif kestirim değeri %77.77 olarak bulunmuştur.

Tablo XIII. Histopatoloji ve CLO testlerinden sadece birinde *H. pylori* pozitif saptanarak, infeksiyon varlığı kabul edilen olguların HpSA test sonuçlarının değerlendirilmesi

	CLO veya histopatoloji pozitif	CLO ve histopatoloji Negatif	TOPLAM
HpSA pozitif	57	2	59
HpSA negatif	2	7	9
TOPLAM	59	9	68

Duyarlılığı : %96,61
Özgüllüğü : %77,77
Pozitif kestirim değeri : %96,61
Negatif kestirim değeri : %77,77

Bakteri kolonizasyonunun midedeki yerleşim bölgesiyle(antrum ve korpus), gaitada HpSA pozitifliği ilişkisi araştırıldı.

Gaitada HpSA ile *H. pylori* pozitif saptanan 59 olgunun 48'inde antral biyopsi örneklerinde *H. pylori* pozitif olup duyarlılık %100, özgüllük %45, pozitif kestirim değeri %81.35, negatif kestirim değeri %100 bulundu(Tablo XIV). Toplam 59 olgunun 44'ünde ise korpus biyopsi örneğinde üreaz ve histopatolojik olarak *H. pylori* pozitifdi (Tablo XV). Buna göre duyarlılık %100, özgüllük %38, pozitif kestirim değeri %74.57, negatif kestirim değeri %100 idi.

Tablo XIV. Mide antrum biyopsi örneğinde ve HpSA testinde *H. pylori* pozitifliğinin görülme sıklığının karşılaştırılması

	ANTRUM BİYOPSİSİ (CLO ve Histopatoloji)		TOPLAM
	<i>H. pylori</i> Pozitif	<i>H. pylori</i> Negatif	
HpSA Pozitif	48	11	59
HpSA Negatif	0	9	9
TOPLAM	48	20	68

Tablo XV. Mide korpus biyopsi örneğinde ve HpSA testinde *H. pylori* pozitifliğinin görülme sıklığının karşılaştırılması

	KORPUS BİYOPSİSİ (CLO ve Histopatoloji)		TOPLAM
	<i>H. pylori</i> Pozitif	<i>H. pylori</i> Negatif	
HpSA Pozitif	44	15	59
HpSA Negatif	0	9	9
TOPLAM	44	24	68

Histopatolojik olarak antrum veya korpus biyopsi materyallerinden herhangi birinde bakteri pozitif saptanan 48 olgunun 48'inde gaitada HpSA testi ile de bakteri pozitif bulunmuştur(Tablo XVI). Histopatolojik inceleme ile HpSA testi arasındaki karşılaştırmada duyarlılık %100, özgüllük %45, pozitif prediktif değer %81.35, negatif prediktif değer ise %100 olarak değerlendirilmiştir.

Tablo XVI. Histopatolojik inceleme ile HpSA testinin *H. pylori* pozitifliği açısından karşılaştırılması.

	HİSTOPATOLOJİ (antrum ve korpus)		TOPLAM
	<i>H. pylori</i> Pozitif	<i>H. pylori</i> Negatif	
HpSA Pozitif	48	11	59
HpSA Negatif	0	9	9
TOPLAM	48	20	68

Üreaz testi ile antrum veya korpusta bakteri pozitif bulunan 53 hastanın ise 51'inde gaitada HpSA testi ile de *H. pylori* pozitifliği saptanarak, duyarlılık %96, özgüllük %47, pozitif prediktif değer %86.44, negatif prediktif değer %77.77 bulunmuştur(Tablo XVII).

Tablo XVII. Üreaz testi ile HpSA testinin *H. pylori* pozitifliği açısından karşılaştırılması

	ÜREAZ TESTİ (antrum ve korpus)		TOPLAM
	<i>H. pylori</i> Pozitif	<i>H. pylori</i> Negatif	
HpSA Pozitif	51	8	59
HpSA Negatif	2	7	9
TOPLAM	53	15	68

Mide biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirilmesinin, örneklerin korpus ve antrumdan alınmış olmasına göre bakteri varlığının saptanması ayrı ayrı incelendi.

Toplam 68 olgunun 48'inde antrum veya korpus biyopsi örneklerinde histopatolojik inceleme ile bakteri varlığı pozitif olarak kabul edildiğinde, 48 olgunun

tümünde antral örneklerde bakteri pozitif bulunmuştur(Tablo XVIII). Buna göre duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif kestirim değerlerinin tümü %100 olarak değerlendirilmiştir. Histopatolojik olarak *H. pylori* pozitif kabul edilen 48 olgunun ancak 44'ünde korpus biyopsi örneklerinde bakteri pozitif bulunmuş olup, duyarlılık %91.66, özgüllük %100, pozitif kestirim değeri %100, negatif kestirim değeri %83.33'dür(Tablo XIX).

Tablo XVIII. Histopatolojik olarak pozitif kabul edilen olgularda, bakterinin antrum lokalizasyon sıklığı

HİSTOPATOLOJİ		ANTRUM veya KORPUS		TOPLAM
		Pozitif	Negatif	
ANTRUM	Pozitif	48		48
	Negatif		20	20
	TOPLAM	48	20	68

Tablo XIX. Histopatolojik olarak *H. pylori* pozitif kabul edilen olgularda, bakterinin korpus lokalizasyon sıklığı

HİSTOPATOLOJİ		ANTRUM veya KORPUS		TOPLAM
		Pozitif	Negatif	
KORPUS	Pozitif	44		44
	Negatif	4	20	24
	TOPLAM	48	20	68

Toplam 68 olgunun 53'ünde antrum veya korpus biyopsi örneklerinde hızlı üreaz testi ile bakteri varlığı pozitif olarak kabul edildiğinde, 53 olgunun 48'inde antral örneklerde bakteri pozitif bulunmuştur(Tablo XX). Buna göre duyarlılık, %90.56, özgüllük %93.33, pozitif kestirim değeri %97.95, negatif kestirim değeri %73.68 olarak değerlendirilmiştir. Üreaz testi ile bakteri pozitif kabul edilen 53 olgunun 42'sinde korpus biyopsi örneklerinde bakteri pozitif bulunmuş olup, duyarlılık %79.24, özgüllük %100, pozitif kestirim değeri %100, negatif kestirim değeri %57.69'dur(Tablo XXI).

Tablo XX. Hızlı üreaz testiyle *H. pylori* pozitif kabul edilen olgularda, bakterinin antrum lokalizasyon sıklığı

ÜREAZ TESTİ		ANTRUM veya KORPUS		TOPLAM
		Pozitif	Negatif	
ANTRUM	Pozitif	48	1	49
	Negatif	5	14	19
	TOPLAM	53	15	68

Tablo XXI. Hızlı üreaz testiyle *H. pylori* pozitif kabul edilen olgularda, bakterinin korpus lokalizasyon sıklığı

ÜREAZ TESTİ		ANTRUM veya KORPUS		TOPLAM
		Pozitif	Negatif	
KORPUS	Pozitif	42		42
	Negatif	11	15	26
	TOPLAM	53	15	68

H. pylori tanısında, endoskopi sırasında mide antrum ve korpusundan alınan biyopsi örneklerinin kullanıldığı histopatoloji ve hızlı üreaz yöntemleri istatistiki olarak karşılaştırıldı.

Histopatolojik inceleme ile bakteri görülen 48 olgunun 42'sinde üreaz testi pozitif sonuç vermiştir. Histopatoloji ile bakterinin görülemeyen 20 olgunun 11'inde üreaz testi ile bakteri pozitif, 9'unda ise negatif bulunmuştur (Tablo XXII). Antrum veya korpustan alınmış biyopsi örneklerinden herhangi birinde ve her iki tanı yönteminin biriyle *H. pylori* pozitifliği saptanması ile bakteri varlığı pozitif kabul edilerek testler karşılaştırıldığında, üreaz testinin histopatolojik incelemeye göre duyarlılığı %87.5, özgüllüğü %45, pozitif kestirim değeri %79.24, negatif kestirim değeri %60 olarak değerlendirilmiştir.

Tablo XXII. Histopatolojik inceleme ile hızlı üreaz testinin karşılaştırılması

ANTRUM veya KORPUS		HİSTOPATOLOJİ		TOPLAM
		Pozitif	Negatif	
ÜREAZ	Pozitif	42	11	53
	Negatif	6	9	15
	TOPLAM	48	20	68

Antrum ve korpustan alınan biyopsi örneklerinde, üreaz testi ve histopatolojik incelemeyle saptanan *H. pylori* pozitifliği karşılaştırıldığında histopatolojik olarak antrum biyopsisinde bakteri pozitif bulunan 48 hastanın 40'ında üreaz testiyle de bakteri pozitif bulunmuş olup, histopatolojik olarak antrumda bakteri tespit edilmeyen 20 hastanın 11'inde üreaz testi ile bakteri negatif saptanmıştır (Tablo XXIII). Üreaz testi, antral biyopsi örneklerindeki bakteri pozitifliği açısından histopatolojik incelemeyle karşılaştırıldığında duyarlılık %83.33, özgüllük %55, pozitif kestirim değeri %81.63, negatif kestirim değeri %57.89 olarak değerlendirilmiştir.

Tablo XXIII. Bakterinin antrum lokalizasyonu esas alınarak, hızlı üreaz testinin histopatolojik inceleme ile karşılaştırılması

ANTRUM BİYOPSİSİ		HİSTOPATOLOJİ		TOPLAM
		Pozitif	Negatif	
ÜREAZ	Pozitif	40	9	49
	Negatif	8	11	19
	TOPLAM	48	20	68

Histopatolojik olarak korpus biyopsisinde bakteri pozitif bulunan 44 hastanın sadece 31'inde üreaz testiyle bakteri pozitif bulunmuş olup, histopatolojik olarak korpusda bakteri tespit edilmeyen 24 hastanın 13'ünde üreaz testi ile de bakteri negatif saptanmıştır (Tablo XXIV). Üreaz testi, korpus biyopsi örneklerindeki bakteri pozitifliği açısından histopatolojik incelemeyle karşılaştırıldığında duyarlılık %70.45, özgüllük %54.16, pozitif kestirim değeri %70.45, negatif kestirim değeri %50 olarak değerlendirilmiştir.

Tablo XXIV: Bakterinin korpus lokalizasyonu esas alınarak, hızlı üreaz testinin histopatolojik inceleme ile karşılaştırılması

KORPUS BİYOPSİSİ		HİSTOPATOLOJİ		TOPLAM
		Pozitif	Negatif	
ÜREAZ	Pozitif	31	11	44
	Negatif	13	13	26
	TOPLAM	44	24	68

Çalışmada yer alan tanı testlerinin *H. pylori*'yi saptamadaki duyarlılıkları ve bakterinin mide yerleşimiyle ilişkili karşılaştırılmalı sonuçları toplu olarak Tablo XXV ve Tablo XXVI'de gösterilmiştir.

Kronik dispepsili hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri ise Tablo XXVII'da belirtilmiştir.

Tablo XXV. Tanı testlerinin duyarlılık ve özgüllüklerinin karşılaştırılması

HpSA	<i>H. pylori</i> (+) N	Duyarlılık %	Özgüllük %	Pozitif Kestirim değeri(%)	Negatif Kestirim değeri(%)
H ve Ü pozitif (Grup-1) n=42	42	100	34.61	71.18	100
H veya Ü pozitif (Grup-2) n=59	57	96.61	77.77	96.61	77.77
Histopatoloji N=48	48	100	45	81.35	100
Üreaz N=53	51	96	47	86.44	77.77
Antrum H ve Ü pozitif (Grup-1) N=48	48	100	45	81.85	100
Korpus H ve Ü pozitif (Grup-1) N=44	44	100	38	74.57	100

Tablo XXVI. *H. pylori* pozitifliğinin antrum ve korpus lokalizasyonuna göre duyarlılık ve özgüllüklerinin karşılaştırılması

N=68	<i>H. pylori</i> (+) n	<i>H. pylori</i> (-) n	Duyarlılık %	Özgüllük %	Pozitif Kestirim değeri(%)	Negatif Kestirim değeri(%)
Histopatoloji	48	20				
antrum	48	20	100	100	100	100
Korpus	44	24	91.66	100	100	83.33
Üreaz	53	15				
Antrum	49	19	90.56	93.33	97.95	73.68
Korpus	42	26	79.24	100	100	57.69
Histopatoloji ve üreaz testinin karşılaştırılması						
Antrum veya korpus			87.5	45	79.24	60
Antrum			83.33	55	81.63	57.89
Korpus			70.45	54.16	70.45	50

Tablo XXVII. Çalışmadaki olguların yaş, cinsiyet, CLO test, Histopatoloji ve HpSA test (*H. pylori*) sonuçları

Sıra No	Ad soyad	Yaş	Cins	Endoskopi Prot.No	CLOTest antrum	CLO test korpus	Histo-pato antrum	Histo-pato korpus	HpSA
1	S.Ü.	46	K	34	negatif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif
2	H.Ö.	76	E	737	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif
3	A.K.	45	E	315	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif
4	H.D.	48	E	749	negatif	negatif	pozitif	pozitif	pozitif
5	R.B.	45	E	523	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif
6	N.K.	61	E	565	pozitif	negatif	pozitif	pozitif	pozitif
7	M.K.	80	K	580	pozitif	negatif	negatif	negatif	negatif
8	H.ö.	53	E	494	pozitif	negatif	pozitif	pozitif	pozitif
9	A.B.	58	E	288	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif
10	S.T.	65	E	484	pozitif	pozitif	negatif	negatif	pozitif
11	B.A.	50	E	491	negatif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif
12	Z.Y.	35	K	721	negatif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif
13	M.İ.	53	E	527	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif
14	S.Ö.	26	K	720	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif
15	H.B.	33	E	489	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif
16	E.Ç.	51	E	495	pozitif	negatif	pozitif	pozitif	pozitif
17	N.ö.	63	E	526	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif
18	S.T.	50	K	543	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif
19	H.G.	48	K	505	pozitif	negatif	negatif	negatif	negatif
20	M.K.	24	E	595	negatif	negatif	negatif	negatif	pozitif
21	B.G.	38	K	724	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif
22	H.ö.	75	E	488	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif
23	A.A.	62	E	35	pozitif	pozitif	negatif	negatif	pozitif
24	G.T.	42	K	341	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif
25	C.T.	30	E	308	negatif	negatif	pozitif	pozitif	pozitif
26	N.E.	49	E	490	negatif	pozitif	negatif	negatif	pozitif
27	N.T.	51	K	568	pozitif	negatif	negatif	negatif	pozitif
28	H.D.	72	K	502	negatif	pozitif	negatif	negatif	pozitif
29	H.G.	47	K	483	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif
30	H.S.	20	E	499	pozitif	negatif	pozitif	pozitif	pozitif
31	K.G.	45	E	564	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif
32	R.ü.	43	E	604	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif	pozitif
33	R.ö.	57	K	751	pozitif	pozitif	pozitif	negatif	pozitif
34	A.A.	53	E	503	pozitif	pozitif	negatif	negatif	pozitif
35	L.K.	53	K	762	negatif	negatif	negatif	negatif	pozitif

Tablo XXVII. Çalışmaya alınan kişilerin yaş, cinsiyet, CLO test, Histopatoloji ve HpSA test (*H. pylori*) sonuçlarının devamı

36	S.ö.	31	K	643	negatif	negatif	Pozitif	pozitif	pozitif
37	H.İ.	43	K	486	pozitif	pozitif	Pozitif	pozitif	pozitif
38	H.E.	45	E	763	negatif	negatif	Negatif	negatif	negatif
39	E.B.	48	K	487	pozitif	pozitif	Pozitif	pozitif	pozitif
40	N.C.	58	E	727	pozitif	pozitif	Pozitif	pozitif	pozitif
41	A.T.	51	E	590	pozitif	pozitif	Pozitif	pozitif	pozitif
42	M.A.	55	K	679	pozitif	pozitif	Pozitif	pozitif	pozitif
43	M.M.	49	K	746	pozitif	pozitif	Pozitif	pozitif	pozitif
44	E.A.	57	K	281	pozitif	pozitif	Pozitif	pozitif	pozitif
45	S.O.	52	K	208	pozitif	pozitif	negatif	negatif	pozitif
46	A.İ.	56	K	221	pozitif	pozitif	Pozitif	pozitif	pozitif
47	E.C.	40	E	314	pozitif	negatif	Pozitif	negatif	pozitif
48	S.A.	49	K	342	pozitif	pozitif	Pozitif	pozitif	pozitif
49	S.ö.	52	K	340	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif
50	F.T.	51	E	444	pozitif	pozitif	Pozitif	pozitif	pozitif
51	A.D.	70	E	455	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif
52	i.Y.	52	E	453	pozitif	pozitif	negatif	negatif	pozitif
53	R.E.	46	E	485	pozitif	pozitif	Pozitif	pozitif	pozitif
54	N.V.	51	E	504	pozitif	pozitif	negatif	negatif	pozitif
55	Ş.G.	71	E	514	negatif	negatif	Pozitif	pozitif	pozitif
56	F.M.	47	K	643	negatif	negatif	Pozitif	pozitif	pozitif
57	S.E.	71	E	515	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif
58	i.A.	38	E	579	pozitif	negatif	Pozitif	pozitif	pozitif
59	E.T.	44	E	588	pozitif	negatif	Pozitif	pozitif	pozitif
60	M.S.	43	E	596	pozitif	pozitif	Pozitif	negatif	pozitif
61	N.H.	46	K	447	pozitif	pozitif	Pozitif	negatif	pozitif
62	H.ö.	68	E	690	pozitif	pozitif	Pozitif	pozitif	pozitif
63	N.B.	64	K	506	pozitif	pozitif	Pozitif	pozitif	pozitif
64	A.A.	37	K	601	negatif	negatif	negatif	negatif	negatif
65	S.B.	42	K	750	pozitif	negatif	Pozitif	pozitif	pozitif
66	R.ö.	40	E	678	pozitif	pozitif	Pozitif	pozitif	pozitif
67	N.B.	49	E	509	pozitif	negatif	Pozitif	pozitif	pozitif
68	Y.Ş.	73	E	563	pozitif	pozitif	Pozitif	pozitif	pozitif

TARTIŞMA

H. pylori, dünya nüfusunun yarısından çoğunda görülen kronik bir infeksiyon hastalığının etyolojik ajanıdır. *H. pylori* enfeksiyonu antral gastritin ana nedeni olarak kabul edilmektedir. Mide ve duodenum ülseri, mide kanseri ve midenin primer B hücreli lenfomasının etyolojisinde de yer almaktadır.

Genel olarak infeksiyon sıklığı her iki cinsiyette birbirine benzer oranlarda bulunmaktadır(9,69,82). Bazı çalışmalarda erkeklerde kadınlara oranla daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Ancak erkek cinsiyetin gerçekten bir risk faktörü olup olmadığı ispatlanamamıştır(48). Çalışmamızda erkek ve kadın cinsiyetleri arasında infeksiyon sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Yapılan çalışmalarda gelişmiş ülkelerde infekte olma sıklığı 20 yaşlarında %20 iken yaşla birlikte prevalansın arttığı ve 60 yaşın üstünde %50'ye çıktığı bildirilmektedir(1,29,83). Gelişmekte olan ülkelerde ise infeksiyon 2-8 yaşlarında alınmakta ve 10 yaş civarında prevalans %70'lere, erişkinlerde %80'lere kadar çıkmaktadır(42).

Ülkemizde *H. pylori* enfeksiyonu az gelişmiş ülkelere benzer şekilde, yaygın olarak çocukluk çağında kazanılmakta ve erişkin dönemdeki popülasyonun büyük kısmı kronik enfekte olarak bulunmaktadır(44,52). Gelişmiş ülkelerde yaşla birlikte prevalans artışının olması ve gelişmekte olan ülkelerde prevalansın anlamlı olarak

değişmemesi sosyo-ekonomik düzey farklılığı ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda *H.pylori* infeksiyonunu gösteren hızlı üreaz ve histolojik tanı yöntemlerinden birinin veya her ikisinin de pozitifliğine göre değerlendirilen ve infeksiyon saptanan iki olgu grubunda *H.pylori* pozitifliği 20-40 yaş arasındaki grupta daha fazla idi. Ancak iki grup arasındaki yaş dağılımlarına bakıldığında, gruplar arasında *H. pylori* sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Günümüzde *H. pylori* infeksiyonu tanısı için invaziv ve invaziv olmayan birçok test uygulanmaktadır. Invaziv yöntemlerin hepsinde(histopatoloji, sitoloji, bakteri kültürü, üreaz testi, PCR) endoskopi ve endoskopik biyopsi gereklidir. Noninvaziv yöntemler arasında ise işaretli karbon ile yapılan üre nefes testi, antijen testi ve serolojik testler sayılabilir(kan, idrar, tükürük örneğinde antikor tayini). Noninvaziv testlerin tanıda kullanılmasının, endoskopi maliyetini azalttığı ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle hastalar tarafından daha tolere edilebilir olduğu gözlemlenmektedir.

Bununla birlikte bu yaygın ve kronik seyirli infeksiyonun kolayca saptanabilmesi için daha pratik ve ekonomik tanı yöntemleri geliştirilmeye devam edilmektedir(74). Bunlar arasında yeni bir noninvaziv yöntem olan *H.pylori* gaita antijen ELISA testi(HpSA; Premier Platinum HpSA, meridian Diagnostic, Cincinnati, USA) kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle semptomatik olgularda *H.pylori* infeksiyonunun tanısı ve tedavi sonrası yanıtının izlenmesi için FDA(Food Drug Administration)'dan onay almıştır. Bu çalışmada HpSA'yı, halen dünyanın birçok merkezinde kabul edilen diğer tanı yöntemleri ile karşılaştırarak, infeksiyon tanısındaki duyarlılığının araştırılması planlanmıştır.

Avrupa'da çok merkezli yapılan bir çalışmada, *H. pylori* infeksiyonu tanısı ve tedaviden sonra takibinde HpSA ve C-13 üre solunum testi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya alınan 501 olguluk grupta 279 olguda *H. pylori* pozitif bulunarak 162 olguya eradikasyon sonrasında endoskopi, HpSA ELISA, C-13 üre nefes testi uygulanmış. HpSA testinin duyarlılığı %93.8, özgüllüğü %96.9, C-13 üre nefes testinin ise duyarlılığı %90.6, özgüllüğü %99.2 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada HpSA testinin tedavi sonrası kontrolde güvenilir bir test olacağı gözlenmiştir(79). Yine 1999-2000 yılları arasında yapılmış, 2424 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada HpSA testinin duyarlılığı %93.1, özgüllüğü %92.8 bulunmuş olup, *H. pylori* tanısında üre nefes testi ile karşılaştırılabilir olduğu savunulmuştur(77).

Fanti ve arkadaşlarının(80) yaptığı bir çalışmada; PPI, bizmut bileşikleri ve antibiyotik gibi *H. pylori* eradikasyon tedavisi almamış 89 olguya endoskopi

uygulanmış, antrum ve korpustan alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesi ve kültür sonuçları ile *H. pylori* pozitif bulunan 55 olgunun gaita örnekleriyle HpSA testi çalışılmıştır. HpSA testinin duyarlılığı %98.2, negatif kestirim değeri %96.4 olarak tespit edilmiştir. *H. pylori* infeksiyonu negatif olan 29 olgudan sadece iki tanesi HpSA pozitif sonuç vermiş ve duyarlılık %93.1, pozitif kestirim değeri ise %96.4 olarak bulunmuştur.

Ohkura ve arkadaşları(5) yaptığı bir çalışmada ise, 309 olguda histopatoloji, hızlı üreaz testi ve üre solunum testi ile HpSA ELISA karşılaştırılmış, HpSA'nın duyarlılığı %97, özgüllüğü %87 olarak rapor edilmiştir.

Yine benzer bir çalışmada Calvet ve arkadaşları(84) bu dört testin karşılaştırılması sonucunda HpSA'nın duyarlılığını %92.8, özgüllüğünü %92.3, pozitif kestirim değerini %98.1, negatif kestirim değerini %75 olarak bulmuşlardır ve *H. pylori* tanısı için HpSA testinin güvenilirliğini savunmuşlardır.

Ülkemizde ise Erdem ve arkadaşlarının(85) yaptığı bir çalışmada, üst gastrointestinal endoskopi yapılan 76 olgunun korpus ve antrumundan alınan üçer adet gastrik biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesi ve hızlı üreaz testi, HpSA ELISA ile karşılaştırılmıştır. İki ay öncesinden antiülser ve antibiyotik tedavisi almayan toplam 76 olgunun 45'inde histopatolojik incelemede, 49 olguda hızlı üreaz testinde, 47'sinde ise HpSA testi ile bakteri pozitif bulunmuştur. Bu çalışmada HpSA testinin duyarlılığı %93.3, özgüllüğü %92.6, pozitif kestirim değeri %95.5, negatif kestirim değeri %89.3 olarak değerlendirilmiştir.

Bektaş ve arkadaşlarının(86) 40 olguda yaptıkları çalışmada endoskopik biyopsi örnekleri; histopatolojik inceleme, hızlı üreaz testine, gaita örnekleri ise HpSA testine tabi tutulmuş. Bu 40 olgunun 34'ünde hızlı üreaz testi ile, 31'inde HpSA ile bakteri pozitif saptanmıştır. Olguların 27'sinde her üç test de pozitif, 7 olguda yalnız histopatoloji ve hızlı üreaz testi pozitif, gaita antijen testi negatif, 4 olguda histopatoloji ve gaita antijen testi pozitif, hızlı üreaz negatif, 2 olguda histopatoloji pozitif iken HpSA ve hızlı üreaz testi negatif bulunmuştur.

Bir diğer çalışmada *H. pylori* infeksiyonu pozitif olan 112 peptik ülserli olguda 4 haftalık eradikasyon tedavisi sonrasında HpSA ELISA testinin tanısal doğruluğu sadece C-13 üre nefes testi ile karşılaştırılarak incelenmiştir. HpSA ELISA testinin üre nefes testine göre duyarlılığı %90, özgüllüğü %98, pozitif kestirim değeri %82, negatif kestirim değeri %99 olarak tespit edilmiştir(87).

Bizim çalışmamızda HpSA testinin güvenilirliği, diğer çalışma yöntemlerinin çoğunda olduğu gibi hızlı üreaz testi ve histopatolojik inceleme ile karşılaştırılarak değerlendirildiğinde duyarlılık %100, özgüllük %34.61, pozitif kestirim değeri %71.18, negatif kestirim değeri ise %100 bulunmuştur. Duyarlılık oranı diğer çalışmalardan daha yüksek, pozitif ve negatif kestirim değerleri benzer oranlarda ancak özgüllük diğer çalışmalardan daha düşük olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda hızlı üreaz testi ve histopatolojik incelemenin her ikisiyle *H. pylori* pozitif saptanan toplam 68 olgunun 42' sinde HpSA ile de bakteri pozitif saptanmış olup, iki testten herhangi birinin *H. pylori* negatif olduğu ve infeksiyon olmadığı kabul edilen 26 olgunun ise 17'sinde HpSA ile bakteri pozitif saptanmış, ilginç olarak sadece 9 olguda HpSA ile *H. pylori* antijeni negatif tespit edilmiştir. HpSA testi ile elde edilen 17 şüpheli yalancı pozitif sonucun nedeni, antrumda yamalı bir dağılım gösteren *H. pylori*'ye, yapılan biyopsilerle rastlanamamış olması; *H.bilis*, *H.rappini*, *H.hepaticus*, *H.felis*, *H.pullorum* gibi diğer *helicobacter* suşlarıyla çapraz reaksiyon oluşu ve *H. pylori*'nin mide dışında gastrointestinal sistemin farklı yerlerinde özellikle kolon divertiküllerinde kolonize olabilmesi nedeniyle olabilir(5,65,68,78). Bu sonuç bize referans yöntemleri negatif olsa da, bakteri antijenlerinin mevcut olabileceğini ve dışkıyla atılabileceğini düşündürmektedir(8).

Bakteri kolonizasyonu korpus ve fundusta yama tarzında, antrumda ise daha diffüz tutulumlu olmasına rağmen tek biyopsi örnekleri yalancı negatifliğe neden olabilir(65,67). Ayrıca biyopsi alınan bölgede bakteri yoğunluğu yeterli değilse yine yanlış negatiflik saptanabilir(81). Bu nedenle kesin olarak infeksiyon varlığı, biri kültür veya histopatolojik yöntem olmak üzere en az iki ayrı test yöntemi ile araştırılmalıdır. Bununla birlikte referans testlerden sadece biri pozitif olduğunda infeksiyon var olarak kabul ettiğimiz 59 olgunun 57'sinde HpSA testi *H. pylori* pozitif bulunmuştur. Bu yöntemle göre HpSA testinin duyarlılığı %96.61, özgüllüğü %77.77, pozitif kestirim değeri %96.61 ve negatif kestirim değeri %77.77 saptanmıştır.

Endoskopi sırasında alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi ve hızlı üreaz testi invaziv yöntemlerdir ancak tanıda başarı oranları yüksektir(88).

Doku örneklerinin histopatolojik incelemesinin duyarlılık(%93-99) ve özgüllüğü (%95-99) yüksek olup, kültürden sonra ikinci referans test olarak kabul edilmektedir. Aynı şekilde hızlı üreaz testinin de kullanımı basit, duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir, duyarlılık ve özgüllüğü histoloji ve kültür sonuçları ile karşılaştırılabilir orandadır. Yapılan çalışmalarda hızlı üreaz testinin duyarlılığı %89-98, özgüllüğü %93-98

arasında bildirilmektedir(67). Diğer direkt testlerde olduğu gibi histopatoloji ve üreaz testi de bakterinin yoğunluğuna bağlıdır ve dolayısıyla antral örneklerde duyarlılığı daha yüksektir(57,60,66,75).

Monteiro ve arkadaşları(70), antibiyotik tedavisi almamış 104 olguda yaptıkları çalışmada, hızlı üreaz testinin ve histopatolojinin sırasıyla duyarlılığını %88.6-%95.6, özgüllüğünü %100-%100, pozitif kestirim değerini %100-%100, negatif kestirim değerini %91.5-%96.4 olarak bildirmişlerdir.

Ni ve arkadaşları(4), 43 dispepsili çocukla yaptıkları çalışmada üreaz testinin duyarlılığını %92.6, özgüllüğünü %100, pozitif kestirim değerini %100, negatif kestirim değerini %92.9, histopatolojik yöntem için ise duyarlılığını %96.3, özgüllüğünü %100, pozitif kestirim değerini %100, negatif kestirim değerini ise %96.1 olarak bulmuşlardır.

Özdemir ve arkadaşlarının(44) 30 duodenal ülserli olguda yapmış olduğu çalışmada hızlı üreaz testi ve kültür yöntemleri karşılaştırılmış, hızlı üreaz testinin duyarlılığı % 91, özgüllüğü %100 saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda histopatolojik inceleme referans olarak kabul edildiğinde üreaz testinin duyarlılığı %87.5, özgüllüğü %45, pozitif kestirim değeri %79.24, negatif kestirim değeri %60 olarak değerlendirilmiştir.

Histopatolojik olarak antrum ve korpus biyopsi materyallerinden herhangi birinde bakteri pozitif saptanan 48 olgunun 48'inde gaitada HpSA testi ile de bakteri pozitif bulunmuştur. Histopatolojik inceleme ile HpSA testi arasındaki karşılaştırmada duyarlılık %100, özgüllük %45, pozitif prediktif değer %81.35, negatif prediktif değer ise %100 olarak değerlendirilmiştir. Üreaz testi ile antrum ve korpus biyopsi materyallerinden herhangi birinde bakteri pozitif olan 53 olgunun ise 51'inde gaitada HpSA testi ile de *H. pylori* pozitifliği saptanarak, duyarlılık %96, özgüllük %47, pozitif kestirim değeri %86.44, negatif kestirim değeri %77.77 bulunmuştur. Çalışmamızda HpSA testi sonuçları, hızlı üreaz testine göre histopatolojik inceleme yöntemiyle daha uyumlu bulunmuştur. Hızlı üreaz testi histopatolojiye göre daha az hassas olmakla birlikte yine de pratikte hızlı sonuç vermesi, ekonomik ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle klinikte rutin kullanılması gereken bir yöntemdir.

Histopatolojik olarak antrum biyopsisinde bakteri pozitif bulunan 48 olgunun 40'ında, korpus biyopsisinde ise *H. pylori* pozitif olan 44 olgunun 31'inde üreaz testiyle de bakteri pozitif bulunmuştur. Yine histopatolojik olarak antrumda bakteri tespit edilmeyen 20 olgunun 11'inde, korpusta *H. pylori* histopatoloji ile negatif olan

24 olgunun 13'ünde üreaz testi ile bakteri negatif saptanmıştır. Üreaz testi, antral biyopsi örneklerindeki bakteri pozitifliği açısından histopatolojik incelemeyle karşılaştırıldığında duyarlılık %83.33, özgüllük %55, pozitif kestirim değeri %81.63, negatif kestirim değeri %57.89, korpus biyopsi örneklerindeki bakteri pozitifliği açısından histopatolojik incelemeyle karşılaştırıldığında ise duyarlılık %70.45, özgüllük %54.16, pozitif kestirim değeri %70.45, negatif kestirim değeri %50 olarak değerlendirilmiştir

H. pylori'nin midedeki kolonizasyonu antruma özel bir affinite gösterir(89). Bu durum antral hücre yapısı, motilite, artmış peristaltizm ve mukus tabakasının kalınlığı ile açıklanmaktadır(90). Bizim çalışmamızda 68 olgunun histopatolojik olarak *H. pylori* pozitif kabul edilen 48'inde antral örneklerde bakteri pozitif bulunmuştur. Buna göre duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif kestirim değerlerinin tümü %100 olarak değerlendirilmiştir. Antral biyopsi örneklerinde histopatolojik olarak *H. pylori* pozitif bulunan 48 olgunun ancak 44'ünde korpus biyopsi örneklerinde bakteri pozitif saptanmış olup, duyarlılık %91.66, özgüllük %100, pozitif kestirim değeri %100, negatif kestirim değeri %83.33 olarak değerlendirilmiştir. Hızlı üreaz testi ile korpus veya antrumda *H. pylori* pozitif bulunan 53 olgunun 48'inde antral örneklerde bakteri pozitif bulunmuştur. Buna göre duyarlılık, %90.56, özgüllük %93.33, pozitif kestirim değeri %97.95, negatif kestirim değeri %73.68 olarak değerlendirilmiştir. Üreaz testi ile bakteri pozitif kabul edilen 53 olgunun 42'sinde korpus biyopsi örneklerinde bakteri pozitif bulunmuş olup, duyarlılık %79.24, özgüllük %100, pozitif kestirim değeri %100, negatif kestirim değeri %57.69'dur.

Gaitada HpSA ile *H. pylori* pozitif saptanan 59 olgunun 48'inde antral biyopsi örneklerinde *H. pylori* pozitif olup duyarlılık %100, özgüllük %45, pozitif kestirim değeri %81.35, negatif kestirim değeri %100 bulundu. Toplam 59 olgunun 44'ünde ise korpus biyopsi örneğinde üreaz ve histopatolojik olarak *H. pylori* pozitif. Buna göre duyarlılık %100, özgüllük %38, pozitif kestirim değeri %74.57, negatif kestirim değeri %100 idi.

Daha önce yapılmış çalışmalara benzer olarak bu çalışma da, antral lokalizasyonun, *H. pylori* pozitifliği açısından daha duyarlı ve gaitada bakteri atılımı açısından daha etkin olduğunu göstermiştir. Bu durum antral biyopsinin klasik ve rutin olarak araştırılması gerekliliğini vurgulamaktadır.

H. pylori tanısında kullanılan tanı yöntemlerinden hiçbiri tek başına enfeksiyonun varlığı açısından yeterli bulunmamaktadır. Uygun testin seçilmesinde

dikkat edilmesi gereken faktörler güvenilirlik, özgüllük, duyarlılık, ekonomik ve kolay uygulanabilir olmasıdır(57). Kültür, histopatoloji ve hızlı üreaz gibi endoskopi gerektiren yöntemler, epidemiyolojik çalışmalarda, çocuklarda ve yaşlılarda ilk tanı aracı olarak ve tedavi sonrası takipte uygulama zorluğu yaratmaktadır. Noninvaziv yöntem olarak kullanılan serolojik testler ise gerek akut enfeksiyon tanısında ve aktivasyonunda, gerekse tedavi sonrası takibinde yeteri kadar yararlı olamamaktadır(52,78,91). İnfeksiyon tanısında güvenilir tanı testleri olan solunum testleri ve PCR her yerde uygulanamayan pratik ve ekonomik olmayan yöntemlerdir(42).

Sonuç olarak yapılan çalışmada HpSA testinin duyarlılığının yüksek bulunması endoskopinin olmadığı veya uygulanamadığı durumlarda ve tedavi sonrası takipte yararlı olabileceğini düşündürmektedir. HpSA testinin uygulama kolaylığı nedeniyle invaziv testlerin yerini alması, teknik ve ekonomik açıdan da yarar sağlayacaktır(70).



SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji polikliniğine dispeptik yakınmalar ile başvuran 68 olgu ile yapılan çalışmada, *H.pylori*'nin tanısında yeni bir noninvaziv test yöntemi olan, gaitada antijen aranması esasına dayanan HpSA testinin duyarlılığı araştırılmıştır. Gaitada antijen testi, invaziv test yöntemleri olan endoskopik biyopsi örneklerinin histopatolojik incelenmesi ve hızlı üreaz testi ile karşılaştırıldığı bu çalışmada;

-Histopatolojik inceleme ve hızlı üreaz testinde *H. pylori* pozitif bulunan ve infeksiyon varlığı kabul edilen grup(Grup-1) ile her iki tanı testinin sadece birisiyle *H.pylori* pozitif bulunan grup(Grup-2) karşılaştırıldığında bakteri varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak yaş ve cinsiyet farklılığı olmadığı,

-Grup-1 ile yapılan karşılaştırmada HpSA testinin duyarlılığı %100, özgüllüğü %34.61, pozitif kestirim değeri %71, negatif kestirim değeri %100,

-Grup-2 ile yapılan karşılaştırmada HpSA testinin duyarlılığı %96.61, özgüllüğü %77.77, pozitif kestirim değeri %96.61, negatif kestirim değeri %77.77,

-Histopatolojik inceleme ve hızlı üreaz testi ile bakteri pozitif olan olgular ile gaitada HpSA pozitifliği, bakteri kolonizasyonunun midedeki yerleşim bölgesiyle (antrum ve korpus), ilişkisi açısından karşılaştırıldığında antral lokalizasyonda HpSA

duyarlılığı %100, özgüllüğü %45, pozitif kestirim değeri %81.35, negatif kestirim değeri %100, korpus lokalizasyonunda ise duyarlılık %100, özgüllük %38, pozitif kestirim değeri %74.57, negatif kestirim değeri %100,

-Sadece Histopatolojik inceleme ile HpSA testinin karşılaştırılmasında duyarlılık %100, özgüllük %45, pozitif prediktif değer %81.35, negatif prediktif değer ise %100,

-Üreaz testine göre ise HpSA testinin duyarlılığı %96, özgüllüğü %47, pozitif prediktif değeri %86.44, negatif prediktif değeri %77.77,

-Mide biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirilmesinin, örneklerin korpus ve antrumdan alınmış olmasına göre bakteri varlığının saptanması ayrı ayrı incelendiğinde antral örneklerde duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif kestirim değerlerinin tümü %100, korpus örneklerinde ise duyarlılık %91.66, özgüllük %100, pozitif kestirim değeri %100, negatif kestirim değeri %83.33,

-Üreaz testi ile bakteri pozitif saptanan olgularda ise antral lokalizasyonun duyarlılığı %90.56, özgüllüğü %93.33, pozitif kestirim değeri %97.95, negatif kestirim değeri %73.68, korpus lokalizasyonunda duyarlılık %79.24, özgüllük %100, pozitif kestirim değeri %100, negatif kestirim değeri %57.69,

-Üreaz testi Histopatoloji inceleme ile karşılaştırıldığında üreaz testinin duyarlılığı %87.5, özgüllüğü %45, pozitif kestirim değeri %79.24, negatif kestirim değeri %60,

-Üreaz testi, antral biyopsi örneklerindeki bakteri pozitifliği açısından histopatolojik incelemeyle karşılaştırıldığında duyarlılık %83.33, özgüllük %55, pozitif kestirim değeri %81.63, negatif kestirim değeri %57.89, korpus örneklerinde ise duyarlılık %70.45, özgüllük %54.16, pozitif kestirim değeri %70.45, negatif kestirim değeri %50 olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada HpSA testinin duyarlılığının yüksek bulunması, rutinde kullanılabilecek güvenilir bir noninvaziv tanı testi olabileceği, üreaz testinin de histopatolojik incelemeye yakın oranlarda duyarlılığı nedeniyle bakteri pozitifliğini doğrulamada mutlaka uygulanması gereken bir test olduğu ve *H. pylori* lokalizasyonunun antral örneklerde daha yoğun olduğu gösterilmiştir.

ÖZET

Kronik dispeptik yakınmalar ile Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine Nisan 2001–Ekim 2002 tarihleri arasında başvuran 68 olguya endoskopi uygulanarak mide korpus ve antrumundan ikişer adet biyopsi alındı ve eşzamanlı olarak gaita örnekleri toplandı. Bu çalışmada *H.pylori* enfeksiyonu tanısında yeni bir noninvaziv yöntem olan "Helicobacter pylori Stool Antigen" testinin tanısal değerinin araştırılması amaçlandı.

Biyopsi örneklerinden biri endoskopi laboratuvarında üreaz testine tabi tutuldu. Diğer bir örnek Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında patolog tarafından histopatolojik olarak incelenerek gastrik mukozal *H. pylori* varlığı araştırıldı. Olguların gaitalarındaki olası bakteri antijenleri ise HpSA kiti ile değerlendirildi. Bu sonuçlar ve olgulara ait diğer özellikler istatistiki olarak karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyete göre anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

Gerek üreaz testi gerekse histopatolojik incelemeler ile elde edilen sonuçlar gaitada HpSA test sonuçları ile karşılaştırıldı. Endoskopik biyopsi örneklerinde her iki yöntemle enfeksiyon var kabul edilen olgu grubunda HpSA testinin duyarlılığı, pozitif ve negatif kestirim değerleri yüksek, özgüllüğü düşük bulundu. Klasik endoskopik yöntemlerden sadece biriyle *H. pylori* pozitif saptanan ve *H. pylori* enfeksiyonu var kabul edilen grupta ise HpSA testinin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim

değerlerinin tümü yüksek saptandı. Endoskopi ünitelerinde pratik ve ekonomik bir yöntem olarak uygulanan üreaz testinin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif kestirim değerleri referans test kabul edilen histopatolojik inceleme yöntemine yakın değerlerde yüksek saptandı. *H. pylori* pozitifliği, bakterinin topografik kolonizasyonuna göre değerlendirildiğinde antral lokalizasyon, korpustan daha anlamlı bulundu.

Sonuç olarak gerektiğinde *H. pylori* infeksiyonu tanısında noninvaziv bir test yöntemi olan HpSA'nın duyarlılığının diğer bazı invaziv tanı yöntemlerine yakın olarak yüksek olması nedeniyle rutinde kullanılan güvenilir bir test metodu olarak tanımlanabilir. Bunun yanısıra klasik olarak antral biyopsi örneklerinde bakteri kolonizasyonuna daha sık olduğu saptanmıştır. Ayrıca antral lokalizasyonun fekal *H.pylori* atılımıyla daha ilişkili olduğu gözlemlendi. Bu durum antral biyopsinin gerekliliğini vurgulamakla birlikte, çeşitli nedenlerden dolayı invaziv yöntemlerle bakteri saptanamadığı durumlarda dışkıda bakteriyel antijenlerin bulunabileceği varsayımı ile ilgili daha kapsamlı araştırmalara gereksinim olduğu anlaşılmaktadır.

DIAGNOSTIC VALUE OF HpSA(Helicobacter Stool Antigen) IN DIAGNOSIS OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION

SUMMARY

Esophagogastroduodenoscopy was performed and two biopsies from each gastric corpus and antrum were taken in 68 patients with chronic dyspeptic complaints referred to Trakya University Medical Faculty Gastroenterology Department between April 2001 and October 2002. All patients were required to deliver a stool specimen simultaneously with esophagogastroduodenoscopy. In this study, we aimed to investigate the diagnostic value of "Helicobacter pylori Stool Antigen Test" in the diagnosis of *H.pylori* infection which is a novel noninvasive method.

One of the two biopsy specimen was used for urease test and the other for histological examination for detection of gastric mucosal Hp. Possible bacterial antibodies in stool specimen were tested by using HpSA kit. After the comparison of these findings and patient characteristics, no statistically significant difference was found in accordance with age and sex. The results from both urease test and histopathological examinations were compared with stool HpSA test results. The sensitivity and negative predictive value of HpSA test was high, however, its

specificity was low in patients in whom infection had been shown to be positive by two methods using endoscopy biopsy specimen. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of HpSA were high in patients in whom Hp had been detected and were diagnosed as Hp infection by using only one of the classical endoscopic methods. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of urease test, which is still a practical and economic method performing in endoscopy units, were found to be high that's close to the levels of histopathological examinations' that have been accepted as reference tests. When helicobacter pylori positivity was evaluated according to the bacterial topographic colonisation, antral localisation was found to be more significant than the corpus localisation.

As a result, the close sensitivity of HpSA test to the other invasive diagnostic methods and its noninvasiveness nature make it ideal method as a screening test. Besides, bacterial colonisation was found to be more frequent in antral biopsy specimen. And antral localisation was detected to be more associated with fecal Hp discharge. This situation emphasizes the necessity of antral biopsies and in conditions in which no bacteria can be detected because of various reasons by invasive methods, further evaluation is needed for the probability of stool bacterial antibodies.

KAYNAKLAR

1. Misiewicz JJ: Helicobacter pylori: Past, present and future. Scand J. Gastroenterol 1992; 27: 25-29
2. Shiotani A, Nurgalieva ZZ, Yamaoka Y, Graham DY: Helicobacter pylori. Med. Clin North Am 2000; 84: 633-640
3. Editorial: Helicobacter pylori factors associated with disease. Gastroenterol 1999; 117: 257-260
4. Ni YH, Lin JT, Huang SF, Yang JC, Chang MH: Accurate diagnosis of Helicobacter pylori infection by stool antigen test and 6 other currently available tests in children. J of Pediat 2000; 136: 823-827
5. Ohkura R, Miwa H, Murai T, Nagahara A, Ohta K, Sato K et al. : Usefulness of a novel enzyme immunoassay for the detection of Helicobacter pylori in feces. Scand J Gastroenterol 2000; 35: 49-53
6. Howden CW: Clinical expressions of Helicobacter pylori infection. Am J Med 1996; 100: 27-34

7. Kusters JG, Kuipers EJ: Bacterial agents and atherosclerosis. Am Heart J 1999; 138: 523-527
8. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon AT, Deltenre M, Hirschl AM et al.: Diagnosis of Helicobacter pylori infection with a new non-invasive antigen based assay. Lancet 1999; 354:30-33
9. Karasu Z, Akarca US: Helicobacter pylori ve gastrik kanser patogenezindeki rolü. Güncel Gastroenteroloji 2000; 4: 8-18
10. Thoreson AE, Hamlet A, Çelik J, Byström M, Nyström S, Olbe L et al. : Differences in surface-exposed antigen expression between Helicobacter pylori strains isolated from duodenal ulcer patients and from asymptomatic subjects. J Clin Microbiol 2000; 38: 3436-3441
11. Kikuchi S, Nada O, Nakajima T: Serum anti Helicobacter pylori antibody and gastric carcinoma among young adults. Cancer 1995; 75: 2789-2793
12. Erdem L, Yıldırım S, Erkan A, Sonkur K, Başak T, Sungun A: Helicobacter pylori negatif peptik ülser sıklığı ve risk faktörleri. Araştırma Dergisi 2000; 1: 65-68
13. Suerbaum S, Michetti P: Helicobacter pylori infeksiyonu. Literatür 2002; 223: 1-12
14. Soykan İ: Peptik ülser patogenezinde Helicobacter pylori infeksiyonunun rolü Sivri B(Editör). Modern Tıp seminerleri'nde 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999; 2: 9-13
15. Graham DY, Rakel RE, Fendrick AM, Go MF, Marshall BJ, Peura DA et al. : Scope and consequences of peptic ulcer disease. Postgrad Med 1999;105: 100-113

16. Özden A, Ünal S, Özkan M: Helicobacter pylori'nin keşfinin 16.yılında Türkiye'de sağlık hizmetlerinde çalışan birinci basamak hekimlerimiz ne düşünüyor? Güncel Gastroenteroloji 1999; 3: 1-6
17. Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients .with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984; 1: 1311-1315
18. Graham DY: Campylobacter pylori and peptic ulcer disease. Gastroenterol 1989; 96: 615-625
19. Peterson WL, Graham DY: Helicobacter pylori. In Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds.). Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology, Diagnosis, Manegement. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co 1998: 604-617
20. Everhart JE: Recent developments in the epidemiology of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am 2000; 29: 559-578
21. Vaira D, Holton J, Menegatti M, Ricci C, Gatta L, Geminiani A, et al.: Invasive and non-invasive tests for Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 13-22
22. Baykal Y, Kocabalkan F: H Pylori infeksiyonunun ülser ve kanserle ilişkisi. Sendrom 2000;12: 86-91
23. Versolovic J, Fox JG: Helicobacter. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (Eds). Manuel of Clinical Microbiology. 7th ed. Washington: American Society For Microbiology 1999:727-738
24. Windsor HM, O'Rourke J: Bacteriology and taxonomy of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am 2000; 29: 633-648

25. Soykan İ: *Helicobacter pylori* ve diğer *Helicobacter*'lerin mikrobiyolojisi. Sivri B(Editör). Modern Tıp seminerleri'nde 1.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999;1:1-8
26. Erdem B: *Campylobacter* ve *Helicobacter*. Ustaçelebi Ş(Editör). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji'de 1.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 531-541
27. Aydın Y, Ceran F, Ateş Y, Yıldız M: HP enfeksiyonu. Progres 2003; 4:123-127
28. Küçüker AM, Özmutlu Ö: *Helicobacter pylori*'nin morfolojik, biyokimyasal ve kültür özellikleri. Klimik Dergisi 1992; 5: 6-10
29. Clearfield RH: *Helicobacter pylori*: Agressor or innocent bystander? Med Clin of North Am 1991; 75: 815-829
30. Josenhans C, Suerbaum S: Flagella and motility of *Helicobacter pylori*. In Moran AP, O'Morain CA (Eds). Pathogenesis and Host Response in *Helicobacter Pylori* Infections. Bad Homburg: Normed-Verl., 1997: 6-15
31. Perez G, Blaser MJ: *Campylobacter* and *Helicobacter*(serial online). 2003 <http://gsbs.utmb.edu/microbook/ch023.htm>
32. Turhanoğlu M, Göral V, Arıkan E, Değertekin H, Kadayıfçioğlu N, Aksoy N ve ark. : Çeşitli üst gastrointestinal sistem hastalıklarında *Helicobacter pylori* sıklığı. Klimik Dergisi 1992; 5: 19-21
33. Graham DY, Graham KS (Çeviri: M.Kahramanoğlu): *H pylori*'ye bağlı Gastrointestinal hastalıklar. İstanbul: AND Yayıncılık, 2002: 5-11
34. Boer WA, Laats L, Megraud F: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterol 2000; 16:5-10
35. Goodwin CS: Microbiology of *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22: 5-19

- 36.Kocabeyoğlu Ö: Helicobacter pylori infeksiyonlarının epidemiyolojisi, patogenezi ve laboratuvar tanısı. Klimik Dergisi 1992; 5: 11-14
- 37.Xia HX, Keane CT et al.: Transportation of Helicobacter pylori culture by optimal systems. J Clin Microbiol 1994; 32(12): 3075-3077
- 38.Lee A, Fox J, Hazell S: Pathogenicity of Helicobacter pylori. Infect Immunol 1993; 61: 1601-1610
- 39.Onbaşı KT, Şahin HA, Şahin İ, Şahin HG, Onbaşı O: Helicobacter pylori. Sendrom 2001;13: 73-78
- 40.Aspinall GO, Moran AP: Helicobacter pylori lipopolisaccharide structure and mimicry of Lewis blood group antigens. Moran AP, O'Morain CA (Eds.). Pathogenesis and Host Response in Helicobacter Pylori Infections. Bad Homburg: Normed-Verl., 1997: 34-42
- 41.Jenks PJ, Kusters JG: Pathogenesis and virulence of Helicobacter pylori. Gastroenterol 2000; 16: 11-18
- 42.Özden A: Helicobacter pylori. Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ(Editörler). Gastroenteroloji'de 1.baskı. Ankara: Türk Gastroenteroloji Vakfı, 2002: 113-137
- 43.Duynhoven Y, Jonge R: Transmission of Helicobacter pylori: a role for food. Bulletin of the World Health Organization 2001; 79: 455-460
- 44.Kadyıfçı A: Helicobacter pylori epidemiyolojisi. Sivri B(Editör). Modern Tıp seminerleri'nde 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999; 3: 14-20
- 45.Özdemir S: Duodenal ülserlilerde Helikobakter pilori sıklığı ve pratik tanı yöntemleri(Tez). Edirne: T.Ü.Tıp Fak.; 1995

46. Peura DA: Helicobacter pylori and ulcerogenesis. Am J Med 1996;100:19-26
47. McColl KEL, El-Omar E, Gillen D: Helicobacter pylori gastritis and gastric physiology. Gastroenterol Clin North Am 2000; 29:687-703
48. Nguyen TN, Barkun AN, Fallone CA: Host determinants of Helicobacter pylori infection and its clinical outcome. Helicobacter 1999; 4:185-197
49. Blaser MJ: Helicobacter pylori phenotypes associated with peptic ulceration. Scand J Gastroenterol. 1994; 29: 1-5
50. Boer WA, Laats L, Megraud F: Diagnosis of Helicobacter pylori infection. Gastroenterol 2000; 16:5-10
51. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin A.P.S, Jones R, Axon A: Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 167-180
52. Kaklıkkaya N, Çubukçu K, Aydın F, Yetişkul S, Yazıcı Y, Kapıcıoğlu S: Gastrik biyopsi örneklerinden Helicobacter pylori'nin belirlenmesinde polimeraz zincir reaksiyonunun önemi. Turk J Infec 2001; 15: 295-298
53. Sivri B: Helicobacter pylori eradikasyon tedavisi. Sivri B(Editör). Modern Tıp seminerleri'nde 1.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999; 6: 36-49
54. Gschwantler M, Dragosics B, Wurzer H, Brandstatter G, Weiss W: Eradication of Helicobacter pylori. Europ J Gastroenterol Hepatol 1998; 10: 579-582
55. Rupnow MFT, Owens DK, Shachter R, Parsonnet J: Helicobacter pylori vaccine development and use : a cost-effectiveness analysis using the Institute of medicine. Helicobacter 1999; 4: 272-280

56. Martino G, Paoletti M, Marcheggiano A, D'Ambra G, Fave GD, Annibale B: Duodenal ulcer relapse is not always associated with recurrence of *H.pylori* infection: a prospective three-year follow-up study. *Helicobacter* 1999; 4: 213-217
57. Graham DY, Rakel RE, Fendrick AM, Go MF, Marshall BJ, Peura DA et al. : Recognizing peptic ulcer disease. *Postgrad Med* 1999;105: 113-137
58. Cutler AF, Havstad S, Ma CK, Blaser MJ, Perez GI, Schubert TT: Accuracy of and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol* 1995; 109: 136-141
59. Köksal R, Gürsoy M, Boyacıoğlu S: *Helicobacter pylori*-Tanı. Sivri B(Editör). *Modern Tıp seminerleri'nde 1.baskı*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999; 4: 21-29
60. Howden CW, Hunt RH: Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2330-2338
61. Puetz T, Vakil N, Phadnis S et al.: The Pyloritek test and the CLO test: Accuracy and incremental cost analysis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 254-257
62. Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL: Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *New Engl J Med* 1989; 321: 1562-1566
63. Barthel SJ, Westblom TU: Sağlığı yerinde asemptomatik gönüllülerde gastrit ve *Campylobacter pylori*. *Gelişim Jama* 1989; 2: 13-17
64. Scherier WH, Schoengold RJ, Baker JT, Norell JL, Joseph CL, Okin Y et al. : Development of FlexSure *H. pylori*-an immunochromatographic method to detect antibodies against *Helicobacter pylori*. *Clin Chem* 1998; 44: 293-298

65. Öztürk R, Tabak F, Sezgiç N, Mert A, Ergin S, Kutlu T ve ark. : Çocuk ve erişkin yaş grubunda lateks aglütinasyon yöntemi ve ELISA ile *Helicobacter pylori* infeksiyonunun araştırılması. *Klinik Dergisi* 1993; 6: 17-19
66. Suerbaum S, Michetti P: *Helicobacter pylori* infection. *New Engl J Med* 2002; 347: 1175-1186
67. Brown KE, Peura DA: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 105-115
68. Karabiber N: *Helicobacter pylori* infeksiyonu tanı yöntemleri. *Klinik Dergisi* 1992; 5: 15-16
69. Greenberg RE, Bank S: *Campylobacter (Helicobacter) pylori*. *JAMA* 1991; 4: 472-477
70. Monteiro L, Mascarel A, Sarrasqueta AM, Bergey B, Barberis C, Talby P et al. : Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Noninvasive Methods compared to invasive Methods and evaluation of two new tests. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 353-358
71. Tanahashi T, Kita M, Kodama T, Sawai N, Yamaoka Y, Mitsufuji S et al.: Comparison of PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis and PCR-Direct Sequencing Methods for Differentiating *Helicobacter pylori* ureB Gene Variants. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 165-168
72. Saruç M, Güray M, Yüceyar H: *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda immun ve inflamatuvar yanıt. *Araştırma* 2000; 1: 69-76
73. Reilly TG, Poxon V, Sanders DSA: Comparison of serum, salivary and rapid whole blood diagnostic tests for *Helicobacter pylori* and their validation against endoscopy based tests. *Gut* 1997; 40: 454-458

74. Cutler AF, Prasad VM: Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* after successful eradication. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 85-88
75. Parsonnet J: *Helicobacter pylori*. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12: 185-195
76. Westblom TU: Molecular diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Immuno Invest* 1997; 26: 163-174
77. Vaira D, Vakil N: Blood, urine, stool, breath, money and *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001; 48: 287-292
78. Vaira D, Ricci C, Acciardi C, Gatta L, Berardi S, Miglioli M: The clinical role of stool test (HpSA) in noninvasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Turk J Gastroenterol* 2000; 11: 97-102
79. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon AT, Deltenre M, Gasparini G et al. : Noninvasive antigen-based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication: A European multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 925-929
80. Fanti L, Mezzi G, Cavallero A, Gesu G, Bonato C, Masci E: A new simple immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* infection: Antigen in stool specimens. *Digestion* 1999; 60: 456-460
81. Trevisani L, Sartori S, Galvani F, Rossi MR, Ruina M, Chiamenti C et al. : Evaluation of a new enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in feces: A prospective pilot study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1830-1833
82. Forne M, Dominquez J, Banares FF, Lite J, Esteve M, Galf N et al. : Accuracy of an enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens in the diagnosis of infection and posttreatment check-up. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2200-2205

- 83.Griffiths AE, Walker MM: Helicobacter pylori and its role in peptic ulcer disease. Nut and Food Science 1997; 4: 141-145
- 84.Calvet X, Feu F, Forne M, Montserrat A, Elizalde JI, Viver JM et al. : The evaluation of a new immunoenzyme analysis for the detection of Helicobacter pylori infection in stool samples. Gastroenterol Hepatol 1999; 22: 270-272
- 85.Erdem L, Çetin BD, Alkım C, Akbayır N, Gündüz A, Bulue E ve ark.: Dışkıda Helicobacter pylori antijeni testinin tanı değeri. Yurdaydın C(Editör):19. Ulusal Gastroenteroloji Haftası: 2002, Ekim1-6; Antalya, Türkiye. Ankara: Fersa Matbaacılık 2002, 87
- 86.Bektaş A, Şeker A, İbrahimov F, Bakır T: Mide biyopsisinde Helicobacter pylori saptanan vakalarda gaitada Helicobacter pylori- antijen ve CLO testin tanısal değeri. Yurdaydın C(Editör): 19. Ulusal Gastroenteroloji Haftası: 2002, Ekim 1-6; Antalya, Türkiye. Ankara: Fersa Matbaacılık 2002, 85
- 87.Ishihara S, Kaji T, Kawamura A, Rumi MA, Sato H, Okuyama T et al. : Diagnostic accuracy of a new non-invasive enzyme immunoassay for detecting Helicobacter pylori in stools after eradication therapy. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 611-614
- 88.Cutler AF, Prasad VM: Long-term follow-up of Helicobacter pylori after succesful eradication. Am J Gastroenterol 1996; 91: 85-88
- 89.Hackelsberger A, Gunther T, Schultze V, Labenz J, Roessner A, Malfertheiner P: Prevalence and pattern of Helicobacter pylori gastritis in the gastric cardia. Am J Gastroenterol 1997 ; 92: 2220-4
- 90.Versalovic J: Helicobacter pylori: Pathology and Diagnostic Strategies. Am J Clin Pathol 2003; 119: 403-412

91.Chang MC, Wu HH, Wang HH, Wang HP, Lin JT: (HpSA) test-A simple, accurate and non-invasive test for detection of infection. Hepato-Gastroenterol 1999; 46: 299-302



EK I

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda, Prof. Dr.Gülbin Dökmeci ve araştırma görevlisi Dr. Dilek Tucer'in birlikte yürüttükleri tez çalışmasında, dışkıda *Helicobacter pylori* adında mikrobun varlığını araştırılmaktadır.

Günümüzde, *Helicobacter pylori* mikrobunun mide ülseri, mide kanseri ve damar sertliği dahil birçok hastalığa neden olduğu bilinmektedir. Polikliniğimize mide şikayetleri ile başvuran hastalarda bu mikrobu tespit edebilmek ve gerekli tedaviyi yapabilmek için endoskopi işlemi yapılmaktadır. Ancak son çalışmalarda bu mikrobun tespitinin endoskopiye gerek kalmadan basit bir test yardımıyla dışkıda yapılabildiği öne sürülmektedir.

Bu testin doğruluğunu ortaya koyabilmek amacıyla, polikliniğimize mide şikayetleri ile başvuran hastalara endoskopi uygulamasından sonra kan ve dışkıda *Helicobacter pylori* mikrobunu tespit edebilmek için kan ve dışkı örnekleri gerekmektedir. Kan ve dışkıda gerekli testlerin yapılması için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

EK II



T.C
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı : 03

Karar Tarihi : 06.02.2003

1-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 06.02.2003 tarihinde "Helicobacter Pylori Enfeksiyonu Tanısında Yeni Bir Noninvaziv Test Olarak HpSA (Helicobacter pylori Stool Antigen) Tanısal Değerinin Araştırılması" adlı TÜTFEK-2003/021 protokol no.lu Araştırma Görevlisi Dr.Dilek TUCER'in tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Toplantıya üyelerden Yrd.Doç.Dr. Şemsi ALTANER iznli olması nedeniyle katılmadı ve diğer üyelerin katılımıyla çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonucunda çalışmanın, Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapılacağı ve sorumlusunun Prof.Dr.Gülbin DÖKMECİ olduğu; araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç, yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda, Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Doç.Dr.Ahmet ULUGÖL
BAŞKAN,
(Farmakolog)

Doç.Dr.Ahmet TEZEL
Klinisyen Üye
İç Hastalıkları Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Ümit N.BAŞARAN
Klinisyen Üye
Çocuk Cerrahisi Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Sevgi ESKİTOCAK
Üye
Biyokimya Uzmanı

Yrd Doç.Dr.Şemsi ALTANER
Üye
Patalog
İZİNLI

Y rd.Doç.Dr.Cengiz TUĞLU
Klinisyen Üye
Psikiyatri Uzmanı

Uzm.Ecz.Imran OĞUZ
Üye
Eczacı

Posta Adresi :
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel (0-284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0-284)2357652

67