

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HELİCOBACTER PYLORİ İNFEKSİYONLARININ
TANISINDA KULLANILAN İNVAZİF VE
NON-İNVAZİF YÖNTEMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Murat Salim TOKAÇ

**Samsun
Nisan - 2010**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HELİCOBACTER PYLORİ İNFEKSİYONLARININ
TANISINDA KULLANILAN İNVAZİF VE
NON-İNVAZİF YÖNTEMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Murat Salim TOKAÇ


Danışman: Prof. Dr. Belma DURUPINAR

**Samsun
Nisan - 2010**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

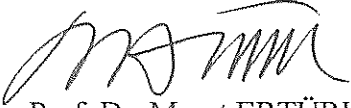
Bu çalışma jürimiz tarafından Mikrobiyoloji programında doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Belma DURUPINAR


Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Murat GÜNAYDIN

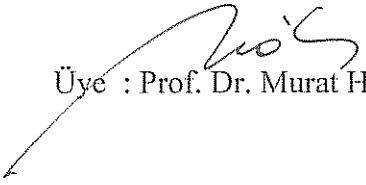

Ondokuz Mayıs Üniversitesi


Üye : Prof. Dr. Murat ERTÜRK

Karadeniz Teknik Üniv.

Üye : Prof. Dr. Ahmet BEKTAŞ


Ondokuz Mayıs Üniversitesi


Üye : Prof. Dr. Murat HÖKELEK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurul'unca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Süleyman KAPLAN
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora çalışmalarım boyunca bilimsel bakış açısıyla örnek olan, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen, değerli hocam, danışmanım, Tıbbî Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Belma DURUPINAR'a teşekkür ederim.

Bilimsel tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen, tezin inceleme ve düzeltilmesinde büyük katkıları olan ve tüm akademik yaşamımda desteklerini hissettiğim hocalarım Sayın Prof. Dr. Murat GÜNAYDIN ve Sayın Prof. Dr. Ahmet BEKTAŞ'a, tezin inceleme ve düzeltilmesinde değerli katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Murat ERTÜRK ve Sayın Prof. Dr. Murat HÖKELEK'e, doktora ve uzmanlık eğitimi almakta olan araştırma görevlisi arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım.

Bu çalışmayı T.499 no'lu proje olarak destekleyen Ondokuz Mayıs Üniversitesi Araştırma Fonu Yetkililerine de teşekkür ederim.

ÖZET

**HELICOBACTER PYLORI İNFEKSİYONLARININ TANISINDA
KULLANILAN İNVAZİF VE
NON-İNVAZİF YÖNTEMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Murat Salim TOKAÇ, Doktora Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Nisan 2010

Dünyada en yaygın infeksiyonlardan biri olan *Helicobacter pylori* infeksiyonu yaşamın ilk yıllarında alınmakta ve tedavi edilmedikçe hayat boyu devam etmektedir. *H. pylori*, çocuk ve yetişkinlerde kronik gastrit ve peptik ülser hastalığının ana etkenidir ve MALT lenfoma ve mide kanserinde risk faktörüdür. Bu çalışmanın amacı, *H. pylori* infeksiyonu tanısında kullanılan üreaz testi, gaita antijen testi ve üre nefes testlerini, altın standart kabul edilen histopatolojik yöntemle karşılaştırarak noninvazif testlerden üre nefes testi ve dışkı antijen testlerinin (Premier Platinum HpSA PLUS ve Hp Ag cassette) tanı değerini araştırmaktır. Eylül 2006 Nisan 2007 tarihleri arasında gastrointestinal sistem şikayetleri nedeniyle endoskopi yapılmak üzere başvuran 50 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya aldığımız 50 hastanın 23'ü *H. pylori* infeksiyonu yönünden pozitif (%46) iken 27'si negatif (%54). Karşılaştırmada kullanılan testlerin sensitivite ve spesifisiteleri sırasıyla Premier Platinum HpSA PLUS için % 100 ve % 96,3; Hp Ag cassette testi için % 78,26 ve % 96,3; Üreaz testi için % 86,9 ve %100; Üre Nefes testi için % 91,3 ve %100 bulundu. İstatistik analiz sonucunda da bu dört testin tanı değerlerinin Histopatolojik testin tanı değerleri ile büyük oranda örtüştüğü dikkati çekmiştir.

Premier Platinum HpSA PLUS testi *H. pylori* infeksiyonunda kullanılması kolay, ucuz ve invazif testlerin yerine kullanılması önerilebilir bir testtir.

ABSTRACT**THE COMPARISON OF INVASIVE AND NON-INVASIVE TESTS IN THE
DIAGNOSIS OF HELICOBACTER PYLORI INFECTIONS****Murat Salim TOKAÇ, Ph.D. Thesis****Ondokuz Mayıs University, Samsun, April 2010**

H. pylori infection which is the most common infection in the world is acquired in early childhood and usually persists throughout life unless a specific treatment is applied. *H. pylori* infection is the major cause of chronic gastritis and peptic ulcer disease in both adults and children and it is a risk factor for the development of mucosa associated lymphoid tissue lymphoma and gastric carcinoma. The aim of this study was to compare urease, Helicobacter stool antigen (Premier Platinum HpSA PLUS and Hp Ag cassette tests) and urea breath tests used in diagnosis of *H. pylori* infection in patients with histopathology which was accepted as gold standard and to evaluate the diagnosis effectiveness of urea breath test and Helicobacter stool antigen tests classified as invasive tests.

50 patients referred to endoscopy unit for routine gastrointestinal endoscopy for the evaluation of dyspeptic complaints, between September 2006 and April 2007 were included in this study. Twenty-three of the 50 patients (46%) were positive for *H. pylori*, whereas 27 of patients (54%) were negative. The sensitivities and specificities of the tests used for comparison were as 100% and 96.3% for Premier Platinum HpSA PLUS; 78.26% and 96.3% for Hp Ag cassette test; 86.9% and 100% for urease; 91.3% and 100% for urea breath test. Also a similarity is detected between the diagnosis effectiveness of each of these four tests and the effectiveness of the histopathology test as the result of a statistical analysis.

Premier Platinum HpSA PLUS test is a cheap and easy noninvasive test that is advisable for using instead of invasive tests.

SİMGELER ve KISALTMALAR

BHI: Brain Heart Infusion (Beyin-kalp-infüzyon)

CagA: Cythocine associated geneA (Sitokin ilişkili genA)

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

E : Erkek (Hasta cinsiyeti)

EIA: Enzim Immuno Assay

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (Enzim işaretli katı faz immünassay)

H. pylori: Helicobacter pylori

Hp + : *H. pylori* pozitif hasta sayısı

Hp - : *H. pylori* negatif hasta sayısı

HpSA: Helicobacter Stool Antigen (Helicobacter dışkı antijeni)

IgA :Immunoglobulin A

IgG : Immunoglobulin G

IgM: Immunoglobulin M

IL-8: Interlokin-8

K: Kadın (Hasta cinsiyeti)

LPS: Lipopolisakkarit

MALT: Mucosa associated lymphoid tissue (Mukoza ilişkili lenfoid doku)

n: Toplam vaka sayısı

NCCLS: National Committee for Clinical Laboratory Standards (Klinik Laboratuvar Standartları için Ulusal Komite)

PCR: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism (Restriksiyon parça uzunluk analizi)

TSI: Three sugar iron (Üç şekerli demir)

UBT: Urea Breath Test (Üre Nefes Testi)

µCi: Microcurie (mikrokuri)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
SİMGELER ve KISALTMALAR	VI
İÇİNDEKİLER	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Mikrobiyolojik Özellikleri	5
2.3.1. Morfoloji	5
2.3.2. Biyokimyasal özellikleri	6
2.3.3. Kültür Özellikleri	6
2.4. Antijenik Yapı	7
2.5. Virulans Faktörleri	7
2.6. Dirençliliği	8
2.7. Patogenez	9
2.8.H.pylori ve Hastalıklarla İlişkisi	12
2.8.1. H. pylori'nin duodenal ülser patogenezindeki rolü	12
2.8.2. Non-ülser dispepsi veya fonksiyonel dispepsi (FD)	12
2.8.3. H. pylori ve mide karsinomu	13
2.9. H. pylori'ye Karşı İmmunolojik Cevap	14
2.10. Tanı yöntemleri	15
2.10.1. İnvazif tanı yöntemleri	15
2.10.1.1 Kültür	15
2.10.1.2 Histopatolojik İnceleme	17
2.10.1.3 Üreaz Testi	18
2.10.1.4 Moleküler tanı yöntemleri	20
2.10.2. Non-invazif tanı yöntemleri	21
2.10.2.1. Üre Nefes Testi	21

VIII

2.10.2.2 Dışkı antijen testleri	23
2.10.2.3. Serolojik Testler	25
2.10.2.4. Diğer immunolojik testler	27
2.11. Tedavi	28
2.12. Korunma ve Kontrol	31
3. MATERYAL ve METOD	32
3.1. Hasta Grubu	32
3.2. Mide Biyopsi Örnekleri	32
3.3. H. pylori Tanısında Kullanılan Testler	32
3.3.1. Gastrik dokunun kullanıldığı İnvazif Testler	32
3.3.1.1. Histopatolojik İnceleme	32
3.3.1.2. Üreaz testi	34
3.3.2. Endoskopi gerektirmeyen Non-İnvazif Testler	34
3.3.2.1 Üre Nefes Testi	34
3.3.2.2 Dışkı antijen testleri	35
3.4. İstatistiksel Analiz	36
3.4.1. Sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerlerinin saptanması	36
3.4.2. Fisher-Erwin testi	36
4. BULGULAR	38
4.1. Testlerin performanslarının değerlendirilmesi	41
4.2. Fisher-Erwin Testi Kullanılarak Referans Testle Diğer Testlerin Karşılaştırılması	46
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR	53
ÖZGEÇMİŞ	58

1. GİRİŞ

Helicobacter pylori, insan ve diğer primatların midesine yerleşen spiral şeklinde, gram-negatif, mikroaerofilik bir bakteridir. Bu mikroorganizma vücuda bir kez girdiğinde, tedavi edilmediği takdirde yaşam boyu varlığını devam ettirmektedir. Yapılan ilk çalışmalarda bu bakterinin mide içerisinde normal flora üyesi olarak bulunduğu iddia edilmiştir. Ancak günümüzde insanlarda ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, *H. pylori*'nin lokal enflamasyona ve sistemik olarak da humoral bağışık yanıtı neden olduğunu göstermiştir. Bu nedenle de bu mikroorganizmanın mide içerisindeki varlığının normal flora üyesi olamayıp, patojen bir mikroorganizma olarak kabul edildiğini göstermiştir (Blaser,1993).

H. pylori enfeksiyonu dünyada en sık görülen enfeksiyon olup, enfekte olguların çoğu asemptomatiktir. Hastalar bazen de epigastrik ağrı, bulantı ve kusma ile görülen gastrit tablosu ile kliniğe başvururlar. *H. pylori* ile enfekte ve aşırı asit salgılanması olan kişiler mide ülseri, mide kanseri ve duodenum ülseri için büyük risk taşırlar. Özellikle mide kanseri açısından *H. pylori* tanısı konup antimikrobiyal tedavi ile eradike edilen hastalarda kanser riski büyük oranda azalmaktadır. *H. pylori*'nin tanısı bu nedenle önemlidir (Megraud, 1993 ; Bujanover ve ark., 1996).

H. pylori'nin gastrik kanserlerle ilişkilendirilmesi ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından sınıf I karsinogen olarak sınıflandırılması ile enfeksiyonun kanıtlanması ve eradike edilmesi önem kazanmıştır (Vaira, 2002). Doğal olarak bu durum, *H. pylori* tanısında kullanılan testlerde çeşitliliğe neden olmuştur.

H. pylori enfeksiyonunun tanısında invazif ve non-invazif birçok tanı yöntemi kullanılmaktadır. Kültür, histopatolojik inceleme, Gram boyama, üre nefes testi (ÜNT), üreaz testi, serolojik testler, immunfluoresan mikroskopi, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve gaita örneklerinde *H. pylori* gaita antijeni aranması kullanılan test yöntemleridir (Yılmaz, 2004). *H. pylori* tanısında altın standart test, endoskopik biyopsi örneklerinin histopatolojik analizi, hızlı üreaz testi veya biyopsi örneklerinin kültürüdür. Tanıda kullanılacak testlerin seçimi, klinik koşullara, testlerin duyarlılık ve özgüllüklerine, testlerin maliyetine ve testlerin elde edilebilir olmalarına göre değişir (Vaira ve Vakil, 2001). Gastrik yakınmaları olan çocuklarda ve yaşlı hastalarda invazif test yöntemlerinin uygulanmasındaki zorluklar, özellikle bu hasta gruplarında non-invazif testlerin önemini artırmaktadır. Enfeksiyonun tanısında ve tedavi etkinliğinin

izlenmesinde, risk gruplarının araştırılmasında seçilecek testlerin özgüllük (spesifisite) ve duyarlılıkları (sensitivite) yanı sıra maliyetleri de önem arzetmektedir (Özdemir ve Baykan, 2005).

Çalışmamızda gastrointestinal yakınmaları nedeni ile gastroenteroloji polikliniğine başvuran, gastroduodenoskopi yapılan hastalarda *H. pylori* tanısında kullanılan invazif testlerden üreaz testi ile non-invazif testlerden gaita antijen testleri ve üre nefes testinin tanısal değerlerini histopatoloji ile kıyaslayarak araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

H. pylori, dünya üzerindeki popülasyonun yarısından fazlasının gastrik mukozasını kronik olarak enfekte eden, peptik ülser ve kronik gastritin en önemli sebebinin oluşturduğu, gastrik malignansiler için erken bir risk faktörü (klas-I karsinojen) olan gram negatif bir bakteridir (Ricci ve ark., 2007)

Avustralya’da patolog olarak çalışan Robin Warren, ilk defa 1979 yılında histopatolojik inceleme için gönderilen gastrik biyopsi örneklerinde kıvrık bakterilerin varlığını gözlemiştir. Bu bakterilerin gastrik mukozada olmayıp, dokuyu örten mukus tabakası içinde bulunduğunu saptamıştır (Warren ve Marshall,1983). Barry Marshall, 1981 yılında Warren ile birlikte izolasyon çalışmalarına başlamıştır. İlk önceleri bu mikroorganizma kıvrık ve gram-negatif bir basil şeklinde olduğu için *Campylobacter* cinsi içinde değerlendirilmiş, bakteriye *Campylobacter pyloridis* adı verilmiştir (Marshall ve Warren., 1984). Bu buluşun yayınlanmasıyla birlikte bu konudaki çalışmalar yoğunlaşmış, yapılan tiplendirme çalışmalarında mikroorganizmanın bazı özellikleri nedeniyle *Campylobacter* cinsine dahil olmadığı ve bakterinin *H. pylori* olarak adlandırılması gerektiği vurgulanmıştır. 1984 yılında *H. pylori* enfeksiyonunda gastrik inflamasyon (kronik süperfisyal gastrit) ve polimorfonükleer hücre infiltrasyonu olduğu, yani kronik aktif gastrit oluşturduğu belirlenmiştir. *H. pylori*’nin etyolojik ajan olarak peptik ülser hastalığındaki rolü yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Blaser, 1990).

1994 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health), *H. pylori*’nin peptik ülser hastalığının başlıca nedeni olduğunu ve infekte olan bireylerin organizmanın eradikasyonu için tedavi edilmesi gerektiğini bildirmiştir (NIH Conference,1994).

1991 yılında *H. pylori* enfeksiyonu ile gastrik kanser ilişkisi olduğu yönünde çalışmalar yayınlanmıştır ve 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün bir dalı olan Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Cancer Research) *H. pylori*’nin insanlarda karsinojen olduğunu bildirmiştir (Yılmaz,2004).

Kronik *H. pylori* enfeksiyonunun gastrik non-Hodgkin lenfomaların ve gastrik mukozada gelişen lenfoid doku lenfomasının (MALToma) gelişiminde rol aldığı saptanmış ve MALT lenfomalı hastalarda *H. pylori* eradikasyonu ile tümörün gerilediği bildirilmiştir (Parsonnet ve ark., 1994). Erken yaşlarda edinilen *H. pylori*’nin tespiti için

özefagogastroduodenoskopi gerektiren birçok invazif ve endoskopi gerektirmeyen invaziv olmayan yöntemler geliştirilmiştir.

2.2. Epidemiyoloji

H. pylori enfeksiyonları dünyada oldukça yaygındır. Kalabalık yaşam, kötü hijyen koşulları ve düşük sosyoekonomik koşullar, enfeksiyon oranını arttırmaktadır. Hastalığın prevalansı hastanın sosyoekonomik olarak gelişmiş veya gelişmemiş bir bölgede yaşamasına, sosyoekonomik durumuna ve yaşına bağlıdır (Megraud,1993; Bujanover ve ark., 1996). Enfeksiyona yakalanma oranları yaşla giderek artmaktadır. Etkenin bulaşma yolları tam olarak bilinmemekle birlikte, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, kontamine sular sorumlu tutulmaktadır. Diğer olası bulaşma yolları tükürük, mide salgıları, kontamine yiyecekler ve dışkı olabilir. *H. pylori*'nin kedilerde de saptanmış olması, bulaşta en azından evcil hayvanların da rolünün olabileceği fikrini uyandırmaktadır (Sandıkçı ve Köksal, 1996).

Enfeksiyon, gelişmekte olan ülkelerde 20 yaş altı bireylerde %75'ten fazla pozitif bulunmaktadır. Burada 0-8 yaş çocukların enfekte oluş hızı yıllık %10 civarında olup enfeksiyon çocukluk çağında hızla kazanılmakta ve adölesan çağa gelmeden toplumun büyük kısmı enfekte olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde durum tam tersi olup çocuk ve gençlerde enfeksiyon oranı düşük, erişkinlerde yüksektir (60 yaş üzerinde %50) ve bu yükseklik çocukluk çağında kazanılan enfeksiyonların ileri yaşlara yansımaları 'taşıyıcılık' şeklindedir. Buna gerekçe olarak düzelen sağlıklı yaşam koşulları gösterilebilir. Bu ülkelerde tekrarlayan enfeksiyonlar da nadir görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde yaşa bağlı olarak enfeksiyon oranı artmakla birlikte yaşamın ileri yıllarında enfeksiyon etkileri de azalmaktadır. Çocuklarda görülen akut enfeksiyonlar pangastrite, daha az olarak da mide ülseri ve kanserine yol açabilmektedir. Yaşamın ileri yıllarında görülen akut enfeksiyon ise antral mukozada oluşan peptik ülserle ilişkilidir. Bakteri haftalarca suda aktivitesini korur, akarsuda canlılığı devam eder. Sporadik vakalar hipoklorhidri ile ilişkilidir. Mide entübasyon çalışmaları, hastalarda akut nötrofilik gastrit gelişebildiğini göstermiş, buna sebep olarak da *H.pylori* bulunmuştur (Altındiş ve Özdemir, 2003).

Son araştırmalar *H. pylori* için ana rezervuarın insan olduğunu ortaya koymaktadır. Bakteri çocuk feçesinden kolaylıkla üretilebilmekte olup genellikle

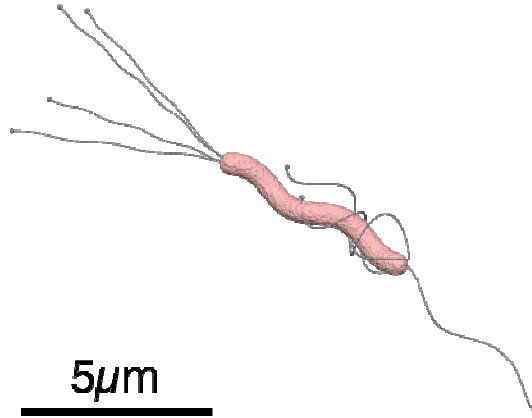
insandan insana bulaşmaktadır. Bakteri, dental plâklar ve tükürükte de gösterilmiştir (Altındış ve Özdemir, 2003).

H. pylori'nin yayılımında çevre faktörlerinin yanı sıra konağın genetik yapısı gibi konağa ait faktörlerin de etkisi bulunmaktadır. *H. pylori* eşler arasında ve aile içi yakın temasla bulaşabilir. Ancak seksüel aktivite bir risk faktörü değildir. Enfeksiyon etnik azınlıklarda, geniş aile fertlerinde, düşük sosyoekonomik gelir seviyesine sahip ailelerde ve aşırı kalabalık ortamlarda yaşayan çocuklarda sık görülür. İçme ve kullanma suları ve kontamine gıdalarla bulaş söz konusudur. *H.pylori*'nin su kaynaklı enfeksiyonlarda görülmesi ve feçesten izole edilmesi fekal-oral bulaşı da doğrular. Üst gastrointestinal endoskopilerde %1-3 oranında geçiş rapor edilmiştir. Mesleksel risk grupları olarak da gastroenterologlar, endoskopistler ve son yıllarda diş hekimleri sayılmaktadır (Brooks ve ark., 1995; Graham, 2000). Boren ve arkadaşları gastrik mukozaya *H. pylori* invazyonunda Lewis kan grubu antijeninin rolü olduğunu göstermişlerdir (Kırtıloğlu, 2005).

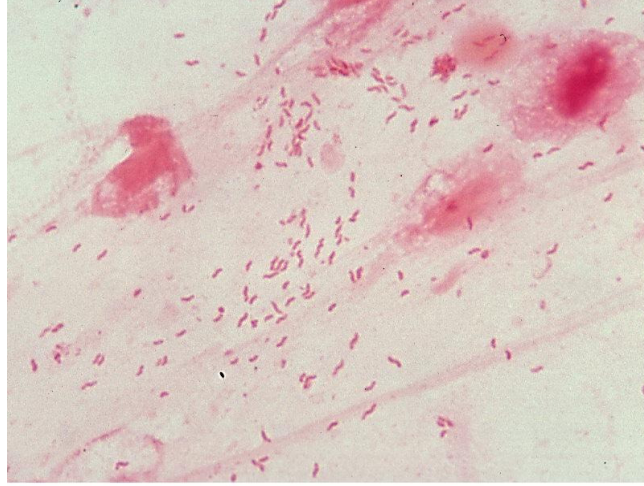
2.3. Mikrobiyolojik Özellikleri

2.3.1. Morfolojisi

H. pylori doku kesitlerinde Gram, karbolfuksin, akridin-oranj, giemsa, hematoksilin-eosin ve warthin-starry gümüş boyaları ile midede mukus tabakanın altında, hücre epitel yüzeyinde ve lümende görülür. Bakteri 0.5-0.9x3-5 µm boyutunda olup (Şekil 1) gram negatif boyanma özelliği gösterir (Şekil 2). Dokuda spiral, kültürlerde basil veya kıvrık kokoidal şekildedir. *H. pylori* hücresinin bir ucunda 4-6 adet kılıflı kirpik (flagella) vardır. Mide mukusu gibi viskoz ortamlarda oldukça hareketlidir. Hareketi tribuşona benzer (Erdem, 1999).



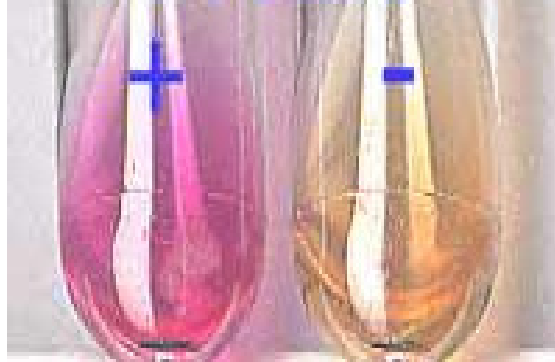
Şekil 1. *H. pylori* morfolojisi



Şekil 2. Gram boyama ile *H. pylori*'nin mikroskopta görünümü

2.3.2. Biyokimyasal özellikleri

H. pylori oksidaz (+), katalaz (+), üreaz (+) bakteridir. En önemli özelliği üreaz aktivitesinin pozitif olmasıdır. Üreaz enzimi, üreyi amonyum ve bikarbonata katalize etmektedir (Şekil 3). Bu etki ile oluşan alkalin mikroçevre bakteriyi gastrik asitten korumaktadır. Bakteri nötral pH'da optimum üreme gösterir. *H. pylori*, mide epiteli ile mide yüzeyini örten mukus tabakası arasına yerleşir. *H. pylori* ile mide epiteli arasındaki temas bakterinin salgıladığı adhezinlerle olmaktadır (Bilgehan, 1995).



Şekil 3. Üreaz testinin negatif ve pozitif görünümü

2.3.3. Kültür özellikleri

H. pylori mikroaerofilik bir bakteridir. En iyi %98 gibi çok nemli ve %5-10 O₂ içeren CO₂'lik ortamda 37 °C'de ürer. Kan ve serum içeren besi yerlerinde 4-7 günde 0,5 mm çapında düzgün kenarlı pigmentsiz koloniler yapar (Şeki 14). Zenginleştirilmiş

beyin-kalp-infüzyon agarda 33-40 °C ve pH 6,6-8,4 arasında ürer. % 10 kan veya serumla zenginleştirilmiş Beyin-kalp-infüzyon agar, Brucella agarı, Çukolata agar, Kolombiya agar, Skirrow agar gibi besiyerleri *H. pylori*'nin üremesi için yeterlidir. Ayrıca besiyerinde % 0,2 aktif kömür bulunması üremeyi kolaylaştırır.

Besiyerlerine çeşitli antibiyotiklerin ilavesi ile seçicilik artar. Bu amaçla Vankomisin (3-6 mg/ml) + Amfoterisin B (2-6 mg/ml) + Kolistin (25.000 U/I) + Sefsulodin (5 mg/ml) kombinasyonunun ilavesi önerilmektedir (Erdem, 1999 ve Bilgehan, 1995).

2.4. Antijenik Yapısı

H. pylori hücre duvarında lipopolisakkaritlerin (LPS) çok sayıda tekrarlayan yan zinciri vardır. Hücre duvarının kor LPS'i grup antijenlerini, yan zincirler ise tipe özgül antijenleri taşırlar (Erdem, 1999).



Şekil 4. *H. pylori*'nin kültürde üremesi

2.5. Virulans Faktörleri

H. pylori, flajellaları sayesinde hareket edebilmektedir. Midede sıklıkla antruma kolonize olan bakteri, korpusa da zamanla yerleşebilmekte ve pangastrite yol açmaktadır. Bakteri gastrik metaplazi gelişince bulbusa da göç ederek bulbite sebep olur. Bakterinin mide epiteline tutunması LPS yapı ve hücre yüzeyindeki pilillerle

sağlanır. *H. pylori* suşları arasında hücre duvarında LPS'lerdeki polisakkarit yağ zincirlerinde uzunluk ve antijenite bakımından farklılıklar vardır. Bunun suşların virulansında ve nötrofillerle etkileşimde rol oynadığı düşünülmektedir.

H. pylori'nin üreaz enzimiyle üreyi parçalaması amonyum ve bikarbonat oluşturur. Açığa çıkan amonyağın mide epitelinde hasar yaptığı gösterilmiştir. Bakterinin kendini savunma amacıyla geliştirdiği uyum mekanizmalarından en önemlisi süperoksit dismutaz ve katalaz üretmesidir. Süperoksit dismutaz, süperoksidi hidrojen perokside dönüştürür. Katalaz da hidrojen peroksidi oksijen ve suya parçalar. Süperoksit dismutaz aktivitesi olmayan mutant *H. pylori* hayatta kalamamaktadır. Diğer bir virulans faktörü olan sitokin ilişkili genA (CagA) *H. pylori* tiplerinin bir kısmında bulunur ki, bu da neden bütün tiplerin hastalığa sebep olmadığını açıklar (Gormally ve Drumm, 1994).

2.6. Dirençliliği

Kültürlerde oluşan *H. pylori* kolonileri 45 dakikadan fazla oksijen ile temas ederlerse, canlılığını kaybeder. %5 safra içeren sıvı ortamlarda 30 dakikada, *H. pylori* suşlarının yaklaşık dörtte biri ölmektedir. 5-10 mmol/L üre içeren sıvı ortamlarda pH 1,5-2 gibi asiditede canlı kalabilir, ama pH 4'ün üzerinde daha iyi yaşarlar.

H. pylori enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı için mide endoskopisi ile biyopsi örnekleri alınır. Endoskopi sırasında kullanılan kimyasal maddeler bakteri için zararlı olabilir. Lokal anestezi madde olarak kullanılan benzocaine *H.pylori*'yi inhibe ederken, lidocaine'nin böyle bir etkisi yoktur.

Distile su veya fizyolojik tuzlu sudaki *H. pylori* 7°C'de günlerce canlılığını korur, ama oda ısısında hızla canlılığı kaybolur.

H. pylori %20'lik glukoz solüsyonu kullanılarak hazırlanan taşıma ortamında, 4°C'de 5 saat canlılığını korur (Erdem, 1999).

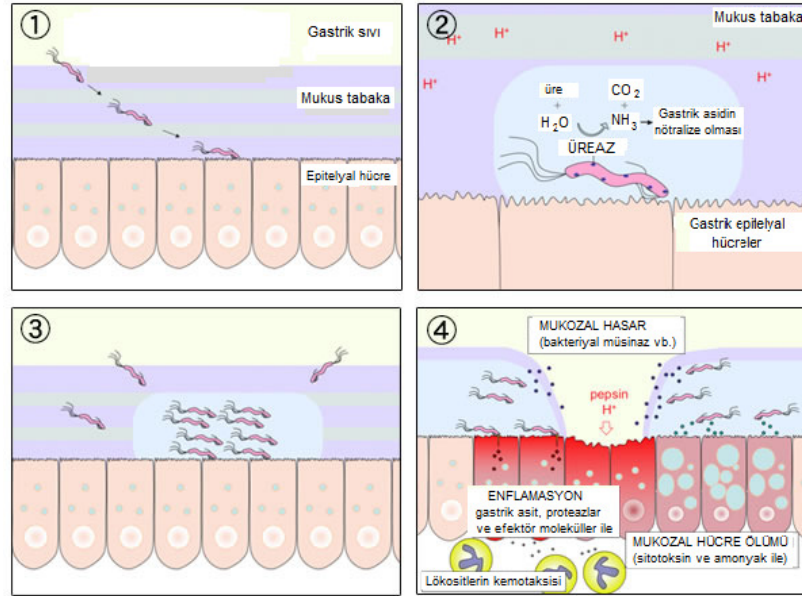
Tablo 1. *H. pylori*'nin mikrobiyolojik özelliklerinin virulans ve patojenite ile ilişkisi

Gram negatif sporsuz Spiral şekilde, bir uçta 4-6 kirpik	} Mukus içinde etkin hareketi sağlar.
Oksidaz	+
Katalaz	+ Midede ve fagositler içinde vakuollerde yaşayabilme
Üreaz	+ Midede pH'yı alkalileştirerek asitten korunma ve yaşayabilme
Fosfolipaz	+ Mukusun sindirilmesi ve ıslaklığının artışı
Proteaz	+ Mukusun sindirilmesi ve eriyebilirliğinin artışı
Hippurat hidrolizi	- <i>Campylobacter jejuni</i> 'den ayırım
TSİ agarda H ₂ S yapımı	- Çeşitli <i>Campylobacter</i> türlerinden ayırım
γ glutamil transpeptidaz	+ Diğer <i>Helicobacter</i> türlerinden ayırım
Nitrat redüksiyonu	- <i>Campylobacter</i> türlerinden ayırım
Mikroaerofilik üreme 25 °C'de 37 °C'de 42 °C'de	- Termofilik <i>Campylobacter</i> lerden ayırım + -
%1 glisinde üreme	-
Vakuol yapıcı sitotoksin (Vac A)	Epitelyum hücrede vakuol oluşturur
Sitokin ilişkili genA (Cag A)	Sitotoksin oluşumu ve mide ülseri ile ilişkili
Porinler	Nötrofil ve mononükleer hücreleri çekerek reaktif bileşikler ve interlökin salınması
Isı şok proteinleri	Otoimmunitede rol oynar.

2.7. Patogenez

H. pylori'nin insan organizmasında tek yaşayabildiği yer mide mukozasıdır. Mukoza biyopsi örneklerinde bu bakteriye genellikle rastlanır; mide salgıları ile tükürük ve safrada da bulunabilir. Etkenin prevalansı gençlik çağlarında yaklaşık %20 iken, yaşla birlikte artarak %50'lere çıkar. Bakterinin en sevdiği yer midenin antrum mukozasıdır. Bunun nedeni, bakterinin mukus salgısı yapan yerlerde daha kolay üreyebilmesidir. Burada doku invazyonu yapmadan yüzeye tutunarak çoğalır ve yaşar. Kamçılı olması sebebiyle mikroorganizmanın gastrik mukus tabakasına penetre olmasına izin veren aktif motilitesi bulunmaktadır. Mide mukozasını örten mukus tabakasındaki nötrale yakın pH, mikroorganizmanın yaşamasına imkân verir. Ancak özellikle intestinal mukozada üreyebilme yeteneği yoktur. Mide salgı bezlerinin derinliklerinde de üreyebilir. Bulunduğu yerde mukozalarda üreyerek mukozal değişikliklere ve kronik aktif gastrit ve peptik ülser neden olur (Şekil 5). Etkenin epidemik karakterlerde hipoklorhidri ve akut gastrit yaptığı da bildirilmiştir (O'Connor, 1999). *H.pylori*'nin oluşturduğu kronik aktif gastritte mukoza yüzeyinde bakteri kolonizasyonunun neden olduğu polimorf çekirdekli lökosit infiltrasyonu vardır.

Bakteriye nötrofiller içinde fagosit edilmiş şekilde de rastlamak olasıdır. Katalaz enzimi, bakteriyi nötrofil tarafından üretilen oksijen radikallerine karşı korur (Anand ve Graham, 1999; Blaser, 1999).



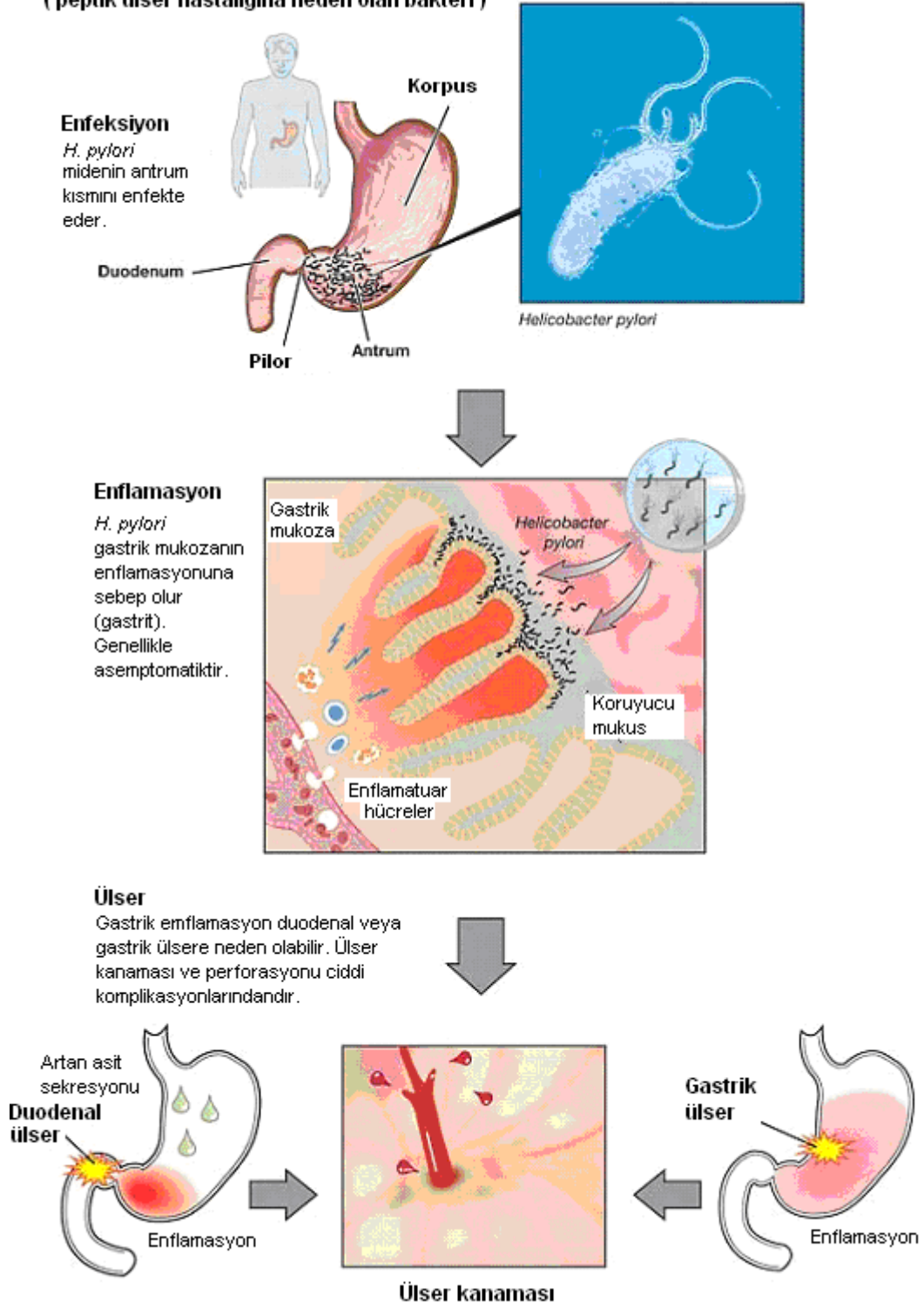
Şekil 5. *H. pylori*'nin mideye yaptığı mukozal hasar

H. pylori'nin ürettiği üreaz, fosfolipaz ve proteolitik enzimler müküs ve mide epiteli için toksik etkilidir. Bu enzimler, midenin normal luminal ve mukozal ortamını bozmakla birlikte, bakterinin kendisi için uygun ortam şartlarının oluşmasını sağlar.

H. pylori, salgıladığı üreaz enzimiyle CO₂ ve NH₄ oluşturur. Bu şekilde oluşan alkalen çevre, bakteriyi mide sıvısı içindeki düşük pH'dan korur. Öte yandan NH₄, mide epitel hücreleri için toksiktir; hücreler arası tutunmayı azaltır ve etkenin salgıladığı sitotoksinlerin etkisini artırır. Gastrit oluşumu, özellikle de bu oluşumun kronikleşmesi, ülser oluşumunu provake eder. Duodenal ülserlerde de, duodenumdaki antral hücrelerin metaplazileri, bu ülserlerin oluşum yeridir (Şekil 6). Öte yandan, müküs salgılayan hücreler üzerindeki sitotoksik etki, koruyucu müküs salınımını azaltır. Bunda bakterinin ürettiği müsinaz enziminin de doğrudan etkisi vardır. Böylece, sindirim enzimleri doğrudan mukoza üzerine etki etme olanağı bulurlar. *H. pylori*'nin duodenumda nasıl ülser yaptığı tam açıklık kazanmamıştır. Antrum mukozasında yerleşen mikroorganizmanın duodenal bikarbonat salınımını engellediği, salgıladığı mediyatörler aracılığı ile de mukoza kayıplarına yol açtığı kabul edilmektedir (El-Omar ve ark., 1997; Graham 1997).

Helicobacter pylori

(peptik ülser hastalığına neden olan bakteri)



Şekil 6. *H. pylori*'nin ülser oluşturma mekanizması

2.8. *H. pylori* ve Hastalıklarla İlişkisi

2.8.1. *H. pylori*'nin duodenal ülser patogeneziindeki rolü

H. pylori önce mukozada akut bir gastrit yapmakta, gastrit 20-40 yıllık yavaş bir süreç içinde kronik gastrit ve gastrik atrofiye dönüşmektedir. *H. pylori*'nin organizmaya alınmasını takiben, bazen semptomatik, fakat genelde asemptomatik seyreden 7-10 günlük bir akut nötrofilik gastrit oluşur. Daha sonra mikroorganizma visköz mukus tabakayı delerek yüzey epitel hücrelerinin apikal membranına yerleşir. Burada hücreye yapışarak çoğalır, hastaların büyük çoğunluğunun immün yanıtı *H. pylori*'yi ortadan kaldırmaya yeterli olmaz ve kişide ömür boyu devam eden ve ancak antimikrobiyal tedavi ile düzelebilen bir aktif kronik gastrit gelişir. *H. pylori* gastriti öncelikle mide antrumunda yerleşir, zamanla korpusa da geçerek pangastrit yapar. İleriki dönemlerde mukozada multifokal atrofi ve intestinal metaplaziye yol açar. *H. pylori* gastritinin temel histopatolojik özellikleri, yüzey epitelinde dejenerasyon, glandüler atrofi ve intestinal metaplazi ile birlikte plazma hücreleri, monosit ve lenfositlerden oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonudur (Labenz ve Malfertheiner, 1997; O'Connor, 1999).

Antrumda lokalize olan *H. pylori*'nin uyarıcı etkisi ile G hücrelerinden gastrin sekresyonu artmakta ve hipergastrinemi oluşmaktadır. Pepsin midenin fundus bölümü ve duodenumun Brunner bezlerinden salgılanan güçlü bir sindirim enzimidir. Seruma da geçebilir ve kanda pepsinojen 1 ve pepsinojen 2 olarak bulunur. *H. pylori* enfeksiyonu ve duodenal ülseri olan hastalarda pepsinojen 1 ve 2 düzeyleri artmaktadır. *H. pylori*'nin başarılı eradikasyonundan sonra pepsinojen 1 ve 2 düzeyleri azalmakta fakat pepsinojen 1/pepsinojen 2 oranı artmaktadır (Graham, 1997; Covacci ve ark., 1999; Al-Assi ve ark., 1999).

2.8.2. Non-ülser dispepsi veya fonksiyonel dispepsi (FD)

Üç hafta ya da daha uzun süre ile dispeptik semptomlar olmasına rağmen endoskopik, radyolojik ve biyokimyasal olarak herhangi bir patolojinin bulunmaması halidir. Fonksiyonel dispepside tipik olarak gündüzleri görülen ve üst abdomende sınırlı çeşitli rahatsızlıklardan (abdominal ağrı ve rahatsızlık, post prandiyal dolgunluk, gaz, geğirti, erken doyumluk, bulantı, kusma, retrosternal yanma, regürjitasyon) bir veya birkaçı birlikte görülebilir. FD'nin toplumdaki nokta prevalansı %7-41 oranında verilmektedir. Tüm toplumun %1'i yılda en az bir kez FD nedeniyle doktora başvurmakta ve bunların %98'i reçete almaktadır. Fonksiyonel dispepsili vakalarda

H. pylori sıklığı *H. pylori*'nin etken olduğu bilinen hastalıklardan daha yüksek oranda pozitif bulunmuştur. Birçok klinikte FD'li gruplara doğrudan '*H. pylori* pozitif hastalar' gözüyle bakılmaktadır. Bu tür gruplarda tedavinin etkinliğini belirlemek de oldukça zor olup kemoterapinin 6. haftasında etkenin direnci kırılırken, 8. hafta sonunda semptomların gerilediği gözlenebilmektedir. FD'li hastaların %40-70'inde katı gıdaların boşaltılmasında ciddi gecikmeler saptanırken, *H. pylori* pozitif hastalarda gastrik boşalmada gecikme sık görülmemektedir (Houben, 1999).

2.8.3. *H. pylori* ve mide karsinomu

Günümüzde epidemiyolojik, histolojik ve laboratuvar bulgularıyla da doğrulandığı üzere *H. pylori* ile gastrik adenokarsinoma arasında kesin bir ilişki vardır. Gerekçe olarak gastrik kanser ile düşük vitamin C alımı arasındaki korelasyon düşünülmektedir. *H. pylori* ile enfekte olan bireylerde mide suyunda C-vitaminin belirgin azalması, *H. pylori*'nin tedavi ile eradike edildiği bireylerde C-vitamininin normal seviyelere çıkması anlamlı bulunmuştur. Hücre proliferasyonunun artması adenokarsinom gelişme riskini artırmaktadır. *H. pylori* enfeksiyonu varlığında mide epitel hücre proliferasyonunun belirgin arttığı, *H. pylori* eradikasyonu sonrasında ise mide hücre artımının normale döndüğü gözlenmiştir.

H. pylori enfeksiyonu ile akut gastrit gelişiminin ilişkisi kesindir. Bu enfeksiyon üzerine beslenme yetersizliği, iritanlar ve nitritlerin etkisi ile gastrik mukozada histolojik değişimler sonrası kronik aktif gastrit atrofik gastrite dönüşür ve mide kanser gelişimine yol açar.

Son çalışmalar, *H. pylori* enfeksiyonunun mide "Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT)" lenfoması için ciddi risk faktörü olduğunu göstermiştir. MALT lenfoma öncelikle düşük dereceli B-cell lenfoma olup tüm mide lenfomalarının %10'nu oluşturur. Normal mide MALT içermez, yalnız kronik *H. pylori* enfeksiyonundan sonra bulunur. Mide dokusundaki lenfoid infiltrasyon derecesi ile enfeksiyonun şiddeti ilişkilidir. Mide MALT lenfomalı 164 olguluk seride hastalardan alınan biopsi örneklerinin tamamında *H. pylori* enfeksiyonu pozitif bulunmuştur. Mide epitelindeki kronik enfeksiyon sitokin indüksiyonuna yol açmakta, IL-2, IL-8, T lenfositleri sitümüle ederek IL-6, IL-10 ve Tümör Büyüme Faktörü salınmasını, sonuçta lenfositlerin uyarılması ile IgA yapılmasını sağlamaktadır. Kronik enfeksiyonun devam etmesi, B lenfositlerin sürekli uyarılması mide MALT lenfomasını gelişimine yol açmaktadır.

Birçok çalışma *H. pylori* eradikasyonunun MALT lenfoma gerilemesine yol açtığını göstermiştir (Parsonnet ve ark. ,1994; Graham 1994).

H. pylori bugün, asitle birlikte, peptik ülser etiyopatogenezinde rol oynayan en önemli faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Duodenal ülser hastalarının %90'ından fazlası *H. pylori* ile infektidir. Sandıkçı ve ark. yaptığı çalışmada 500 kişilik bir endoskopi grubunda *H. pylori* pozitifliğini; genelde %86, duodenal ülserde %91, gastritde %87, mide malignitelerinde %85 olarak bildirmişlerdir (Sandıkçı ve Köksal, 1996).

H. pylori'de var olan bazı özellikler, oluşturduğu immunolojik yanıt ve yaptığı kronik enflamasyon, mukozanın koruyucu mekanizmalarını zayıflatarak asit ve diğer zararlı etkenlerinin saldırısına açık hale gelmesine yol açar. *H. pylori*'nin postprandial gastrin düzeyini artırarak ve antral somatostatin düzeyini azaltarak mide asit sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir. Duodenum mukozasının devamlı fazla asit salgısı ile karşılaşması burada gastrik metaplazi oluşmasına yol açmakta, daha sonra *H. pylori* mideden duodenuma geçip bu metaplazik adacıklarda kolonize olarak duodenit oluşturmakta, bu da asidin mukozayı daha kolay ve çabuk tahrip etmesine yol açarak sonuçta ülser oluşturmaktadır (Grham, 2000).

H. pylori'nin mide kanseri ile ilişkisi tartışmalı olmakla birlikte zaman içinde gastritin gastrik atrofide prekanseröz bir lezyon olmasından dolayı *H. pylori* bugün Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1.derece kanserojen mikroorganizma olarak kabul edilmektedir. *H. pylori* varlığının mide kanseri riskini 6 misli artırdığı gösterilmiştir. MALT lenfoma isimli mide kanserinin %90 oranında *H. pylori* ile ilişkili olduğu saptanmış ve *H. pylori* eradike edilenlerin %50'sinde lenfomanın düzeldiği rapor edilmiştir (Grham, 1997).

2.9. *H. pylori*'ye Karşı İmmunolojik Cevap

H. pylori enfeksiyonu konakta sistemik spesifik ve nonspesifik bir dizi cevap oluşmasına neden olur. Bakteriye karşı nonspesifik savunma mekanizmaları mukus, sindirim enzimleri, lizozim, laktoferrin ve oral kavite ile midedeki diğer antimikrobial komponentlerdir. *H. pylori* midenin mukus bariyerini, spiral yapısı ve flagellası ile geçerek mide mukozasına ulaşmayı başarır. *H. pylori* mide mukozasına ulaştıktan sonra, epitel hücrelerinin birbirlerine temas ettikleri yerlere yapışır. Serbest kalan bakteriyel antijenler, kemotaksinler ve diğer komponentler özellikle PMNL ve makrofajları aktive

eder. Daha sonra IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF beta salgılanır. *H. pylori* antijenleri olgunlaşmamış B lenfositlerine sunulur ilk antikor yanıtı IgM şeklindedir. Daha sonra IgA ve IgG antikorları salgılanır. IgM birkaç ay içinde kaybolur, IgA ise mide mukozasındaki lokal yanıtın bir parçasıdır ve daha uzun süreli kalır (Özden ve ark.,2002). Histamin midenin asit salgısını sitümüle eder. Sistemik antikor yanıtının en önemli komponenti IgG özellikle de IgG₁'dir. IgA'nın ise alt sınıfı IgA₁'dir. Bunlardan IgA antikorları *H. pylori*'nin mide epiteline yapışmasını engellerken IgG, kompleman fiksasyon ve aktivasyonda yol oynar. Kısa ömürlü olan IgG₂ ve IgG₄ yanıtları yeni bir enfeksiyon lehine değerli bir bulgudur (Brooks ve ark., 1995).

Hücreselel immün yanıt: Lamina propriada dağınık T lenfositler ve epitelde birkaç intraepitelyal T lenfosit bulunur. *H. pylori* enfeksiyonunda T lenfositler artar. Aktive edilen T lenfositleri kronik enflamasyonun genişlemesine neden olur. İnflamasyon kontrol altına alınamazsa devamlı epitel hasarı ile atrofik gastrit gelişir. Atrofik gastrit baskılayıcı mekanizmaların yetersiz çalıştığına göstergesidir. *H. pylori*'ye karşı antibiyotik tedavisi sonucu eradikasyon sağlanırsa hem IgG hem de IgA düzeylerinde, eradikasyon sağlanmasa bile antijen yükü ile alakalı olarak IgA düzeylerinde düşüş gözlenir (Marshall, 1994; Brooks ve ark., 1995).

2.10. Tanı Yöntemleri

H. pylori'nin tanısında kullanılan bir çok test bulunmaktadır. Tanıda kullanılan testler invazif ve non-invazif testler olarak başlıca iki grupta incelenmektedir.

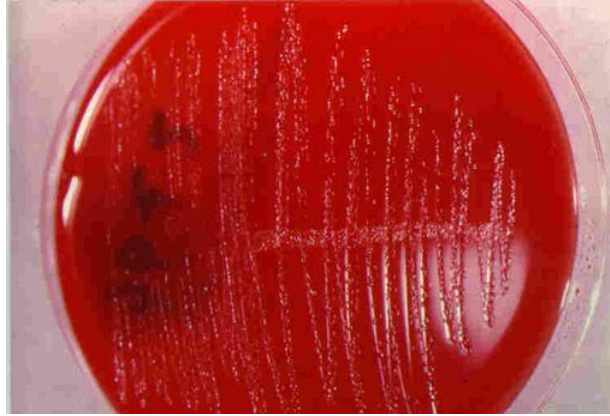
2.10.1. İnvazif tanı yöntemleri

Endoskopi gerektiren gastrik dokunun kullanıldığı yöntemlerdir.

2.10.1.1. Kültür

Mikrobiyolojik kültür, gastrik biyopsi, gastrik sıvı ve dışkı örneklerinin kültürlerinden *H. pylori*'nin izole edilmesidir. *H. pylori*'nin kültürde izolasyonu enfeksiyonun kesin kanıtıdır (Şekil 7). Tanı için altın standart sayılmaktadır. Kültür yöntemi en standart, en özgül ve genellikle oldukça duyarlı bir yöntem olarak tanımlanmaktadır (Makristathis ve ark., 2004). İzolatın ileri identifikasyonunun yapılabilmesinin yanı sıra, tedavisi yetersiz kalanlarda, *H. pylori*'ye karşı antibiyotik direnci olan yerlerde yaşayanlarda ve antibiyotik alerjisi olanlarda antibiyogram yapılabilmesini mümkün kılması en önemli avantajdır. Oksijene duyarlı olan bu bakterinin laboratuvara ulaştırılması ve ekimi uygun koşullarda ve hızlı olmalıdır.

Önerilen taşıyıcı besiyerleri serum fizyolojik, %20'lik glukoz, Stuart's taşıma besi yeri ve tüpe yatık dökülmüş çukolata agardır. Kültürün başarısı biyopsi örneğinin alımıyla ekimi arasında geçen süreye ve örneğin oksijenle temasına bağlıdır. Bu nedenle alınan örnekler en fazla dört saat içinde ekilmeli, bu süre boyunca +4°C'de bekletilmelidir. Örnek hemen ekilemeyecekse -70°C'de saklanabilir, bu işlem kültürde üretmeyi %40 azaltacaktır. *H. pylori* seçici (antibiyotik içeren) ve seçici olmayan besi yerlerinde, mikroaerofilik ortamda 3-10 günde üretilmektedir. %5-10 yalancı negatif sonuç alınmaktadır (Dunn ve ark., 1997). Birden fazla besi yerinin aynı anda kullanımı kültürün duyarlılığını artırabilmektedir. Kullanılacak besiyeri Beyin-kalp-infüzyon agar [Brain Heart Infusion (BHI)], Columbia agar, Brucella agar gibi besiyerleri olmalı ve kan ya da serumla zenginleştirilmelidir. Mikroaerofil ortam, çeşitli ticari kitler kullanılarak, anaerop kavanozda sağlanabilir. Üreyen suşlar, Gram boyama, üreaz, katalaz, oksidaz reaksiyonlarına göre konvansiyonel yöntemlerle değerlendirilerek tanı konur. Kültürde üretilen *H. pylori*'ye antibiyotik duyarlılık testi uygulanabilir, tiplendirme yapılabilir, bu suşlar -70°C'de skim-milk ya da %15-20 gliserol içeren BHI sıvı besi yerinde saklanabilir (Yılmaz, 2004).



Şekil 7. *H. pylori*'nin kültürde üremesi

Uygulanacak antimikrobiyal duyarlılık testleri "Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI)" onaylı olan agar dilüsyon ve ülkemizde ve Avrupa ülkelerinde kullanılan E-testtir. Bu testler rutin olarak uygulanmamalı, belirli aralıklarla antibiyotik duyarlılık paternini tanımlamak amacıyla yapılmalıdır.

Kültür ile *H. pylori* üretimindeki başarısızlık sebepleri şunlardır:

1- Bakteri içermeyen gastrik biyopsi parçasının kültüre edilmesi

- 2- Endoskopi sırasında topikal anestezipler ile temas
- 3- Biyopsi forsepsinin glutaraldehit veya diğerk mikroorganizmalar ile teması
- 4- Antibiyotiklerin, H₂ reseptör antagonistlerinin veya bizmut içeren ilaçların yeni kullanılmış olması (Marshall, 1994).

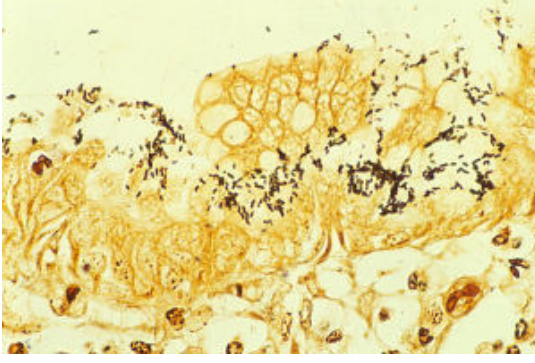
Dışkı örneklerinin kültüründen de *H. pylori* izole edilebilir. *H. pylori* safraya duyarlı bir bakteridir. Dışkı safra asitlerinin yüksek oranda bulunduğu bir ortamdır. Dışkı aynı zamanda anaerop ve fakültatif anaerop bakterilerden oluşan zengin bir normal floraya sahip bir ortamdır. Bütün bu nedenlerden dolayı dışkı kültüründe *H. pylori* üretmek oldukça zordur. Pasajın çok hızlı olduğu diyareli olgularda dışkıda *H. pylori* üretilebilmiştir (Thomas ve Ark. ,1992).

H. pylori'nin kültürde izolasyon başarısı, laboratuvarların deneyimine ve *H. pylori* identifikasyon test tekniklerine göre değişir. Çeşitli çalışmalarda kültürün duyarlılığı % 80-90, özgülüğü % 95-100 olarak bildirilmiştir (Vaira ve ark., 2002).

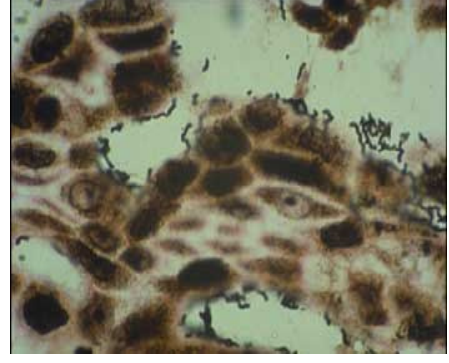
H. pylori in-vivo ve in-vitro oldukça yavaş üreyen bir bakteridir.

2.10.1.2. Histopatolojik inceleme

Birçok araştırmacı histopatolojik incelemenin *H. pylori* enfeksiyonunun tanısında altın standart olduğunu kabul etmektedir (Braden ve Casperly, 2001). Duyarlılığı % 90-95 olmasına rağmen, biyopsinin alınış şekli ve kişiye bağlı olarak oran değişmektedir. Bakteri mukozada, kriplerin içinde ve intestinal metaplazik alanlarda görülür. (Dunn ve ark., 1997). Endoskopi esnasında alınan antrum ve korpus doku örnekleri formalinde fikse edilir. Antrum ve korpus kısmından alınan en az iki örneğin incelenmesi duyarlılığı artırır. Antral biyopsi örneklerinin, rutinde kullanılan hematoksilen-eozinle veya özgülüğün arttığı Warthin-Starry gümüşleme, akridin-oranj ve modifiye Giemsa ile boyandıktan sonra histopatolojik değerlendirilmesi oldukça iyi sonuçlar vermektedir (el-Zimaity ve ark., 1996). Bu yöntemin duyarlılığının yüksek olmasının yanı sıra, gastroduodenal patolojinin düzeyi ve premalign değişiklikler de saptanabilir. *H. pylori*'nin karakteristik histolojik görünümü, gastrik epitele yapışık, mukozada lokalize, 3x0.5µm boyutlarında spiral basildir (Şekil 8 ve 9). Monoklonal veya poliklonal floresan anti-*H. pylori* antikörlerinin kullanıldığı immüno-histokimyasal boyama tekniklerinin özgülüğü % 90-95, duyarlılığı % 88-95 olarak bildirilmektedir. Ancak maliyeti yüksektir (Braden ve Casperly, 2001). İmmüno-histokimyasal yöntemler histopatoloji için altın standart kabul edilmektedirler (Vaira ve ark. , 2002).



Şekil 8. Steiner gümüş boyama

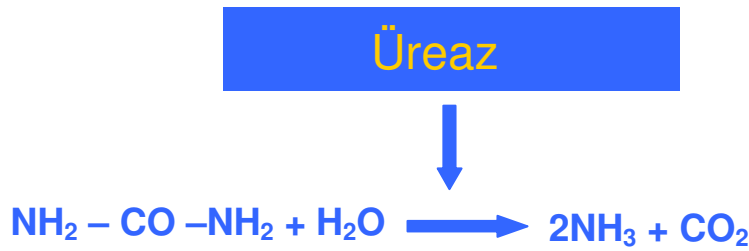


Şekil 9. Warthin-Starry gümüş boyama

Son zamanlarda modifiye McMullen's ve *H. pylori* gümüş boyama (*H. pylori* silver stain – HpSS) olmak üzere iki yeni boyama tekniği bildirilmiş, modifiye Giemsa ve immüno-histokimyasal boyama tekniklerine göre verimlilik, hız duyarlılık ve maliyet yönünden üstün bulunmuştur (Dunn ve ark., 1997; Vaira ve ark., 2002).

2.10.1.3. Hızlı üreaz testi

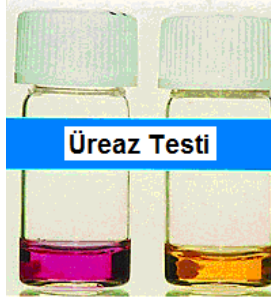
Hızlı üreaz testi (Rapid Urease Test; RUT), *H. pylori*'nin üreaz aktivitesine dayanan bir testtir. Basit ve ucuz bir testtir. *H. pylori* aşırı miktarda üreaz salgıladığı için ortamdaki üreyi amonyak ve CO₂ formuna parçalar ve ortamın pH'sını yükselterek pH indikatörü varlığında ortamın rengini değiştirir (Şekil 10). Bu değişim hızlı bir şekilde belirlenebilmektedir. Tedavi öncesinde RUT'nin duyarlılığı %80–95, özgüllüğü ise %95–100'dür. Pozitif sonuç için en az 10⁴ organizma gereklidir (Vaira ve ark., 2002).



Şekil 10. Üreaz enziminin ortamdaki üreye etkisi

Endoskopide alınan biyopsi örneği üre sıvı besi yerine veya agar jeline yerleştirilir. Bu besi yerlerinde pH indikatörü olarak genellikle fenol kırmızısı kullanılır. Testin esas biyopsi örneğinde daha önceden oluşmuş üreaz aktivitesinin varlığına dayalıdır. Biyopsi materyalinde üreaz varsa üreyi parçalar, açığa çıkan amonyak pH'yı

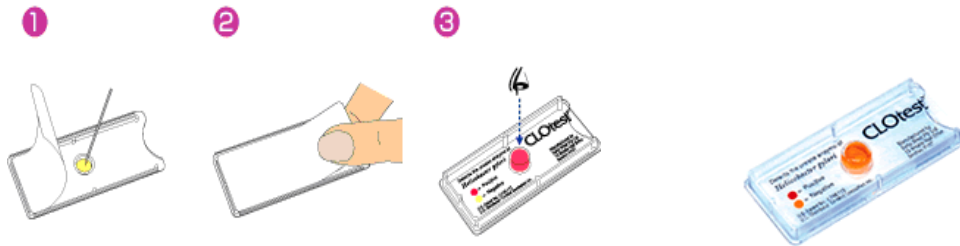
7'nin üzerine çıkarır ve renk sarı-kahverenginden kırmızıya dönüşür (Şekil 11). Pozitif sonuçların %90'ı ilk yarım saatte görülür ve geri kalanlarda ertesi gün okumayı gerektirir (Yılmaz, 2004).



Şekil 11. Pozitif ve negatif üreaz testinin görünümü

H. pylori'nin ürettiği büyük miktardaki üreaz aktivitesinin erken gözlenmesi, gastrik biyopsi dokularındaki organizmanın indirekt olarak tespitinde hızlı metotların geliştirilmesine imkan vermiştir. Bu şekilde ticari veya laboratuvarında hazırlanmış hızlı üreaz testleri bulunmaktadır.

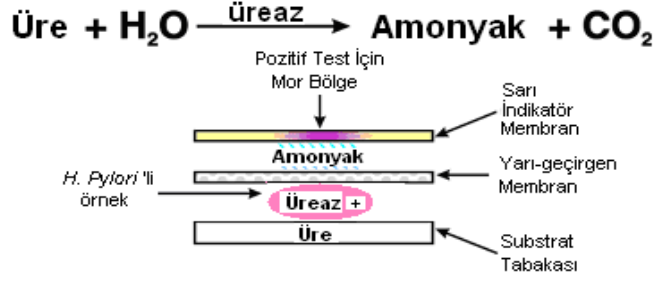
Campylobacter Like Organism (CLO) test: Geliştirilen ilk ticari üreaz testidir. Fenol kırmızısı ve üre içeren agar jelden oluşmaktadır. Antrum veya korpustan alınan bir biyopsi örneği jelin içine yerleştirilir. Pozitif reaksiyonda 24 saat içinde sarıdan pembe veya kırmızıya renk değişikliği gözlenmektedir (Şekil 12).



Şekil 12. CLOtest

Hpfast: CLOtest'e benzer bir jel testidir. Ancak daha düşük pH'da çalışmaktadır.

PyloriTek: Membran strip testidir. Renk indikatörü olarak brom fenol mavisini içerir. test 1 saatte sonuç vermektedir. Amonyak membrana doğru diffüze olur ve indikatör ile pH değişikliği tespit edilir (Dunn ve ark., 1997) (Şekil 13).



Şekil 13. PyloriTek testi

H. pylori'nin mide mukozasında yamalı tarzda yerleşebilmesi yalancı negatifliklerin bir sebebidir. Yalancı pozitiflik de potansiyel bir problem olmakla birlikte, özgülüklerinin oldukça yüksek olmasının başlıca sebepleri şunlardır:

- 1- Kontamine bakterinin, *H. pylori*'ye oranla genellikle daha az sayıda olması
- 2- Diğer bakterilerin hiçbirisinin *H. pylori* kadar fazla üreaz aktivitesine sahip olmaması.

Biyopsi materyalinden yapılan üreaz testleri ile mide mukozasının histopatolojik durumunun değerlendirilmesinin mümkün olmaması, histopatolojik incelemeye göre dezavantaj oluşturmaktadır. Ancak üreaz testleri oldukça kullanışlı, güvenilir ve ucuz olmaları sebebiyle mide mukozasının histopatolojik durumunun değerlendirilmesinin gerek olmadığı durumlarda, rahatlıkla diğer tanı yöntemlerinin yerine kullanılabilir (Çavuşoğlu, 1995). Takip için uygun değildir. Antiasid, proton pompa inhibitörleri ve H₂ reseptör antagonistlerinin, anti-üreaz aktiviteleri mevcuttur. Kanamalı peptik ülserli hastalarda RUT'lerinin duyarlılığı azalmaktadır. Kanamalı peptik ülserli hastalarda non-invazif testler (¹³C-üre nefes testi ve seroloji) invazif testlerden daha duyarlı bulunmuştur (Megraud,1997; Vaira ve ark., 2002).

2.10.1.4. Moleküler tanı yöntemleri

PCR ve RFLP özellikle son yıllarda *H. pylori* ve diğer *Helicobacter* türlerinin saptanmasında kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemler tiplendirmede, antibiyotik duyarlılık saptamada ve virülans faktörlerinin belirlenmesinde önem kazanmışlardır. Moleküler yöntemler mide biyopsi örnekleri dışındaki örneklerden de *H. pylori* ve/veya diğer *Helicobacter* türlerini saptamak için kullanılabilir. Ancak ölü bakteri varlığında da sonuç pozitif bulunmaktadır (Yılmaz, 2004).

PCR, *H. pylori* izolatlarının özellikle moleküler epidemiyolojisinin incelenmesinde sadece araştırma amaçlı olarak kullanılan oldukça yararlı ve esnek bir tekniktir. Metodun duyarlılığı kullanılan primerlere ve hedeflenen bölgeye bağlı olup 10–100 bakteriyi tespit edebilmektedir. Duyarlılık ve özgüllük, tekniğe ve laboratuvara bağlı olarak farklılık gösterir. Tedavi sonrası, hastalardaki re-enfeksiyonun hastalığın nüks etmesinden ayrılmasında, dış plakları ve dışkı gibi bakteriyel yükün az olduğu örneklerde *H. pylori*'nin belirlenmesinde, *cagA*, *vacA* ve *iceA* durumunun değerlendirilmesinde, önemli DNA mutasyonlarının değerlendirilmesinde (fenotipik antibiyotik direnci) kliniğe destek sağlar (Vaira ve ark., 2002). Son zamanlarda PCR'ın bir çok farklı klinik örnekte kullanılması ile *H. pylori* ile ilişkili bakteriyemi, sellülit, artrit, kollersterol kese taşı oluşumlarının da varlığı bildirilmiştir (Li ve ark., 1996; Huang ve ark., 2006). PCR'nin önemli bir avantajı tükürük gibi non-gastrik sıvılardan *H. pylori* tespitini non-invazif bir şekilde gerçekleştirilebilmesidir. Tükürükten *H. pylori* tespitinin PCR duyarlılığı %84 olarak bildirilmiştir. Bazı bireylerde midede bakteri olmamasına rağmen tükürükte *H. pylori* DNA'sı pozitif bulunmaktadır. Bu durumun enfeksiyonun başlangıç evresinde oral kaviteye yerleşen mikroorganizmalardan kaynaklanmış olabileceği vurgulanmaktadır (Dunn ve ark., 1997).

2.10.2. Non-invazif tanı yöntemleri

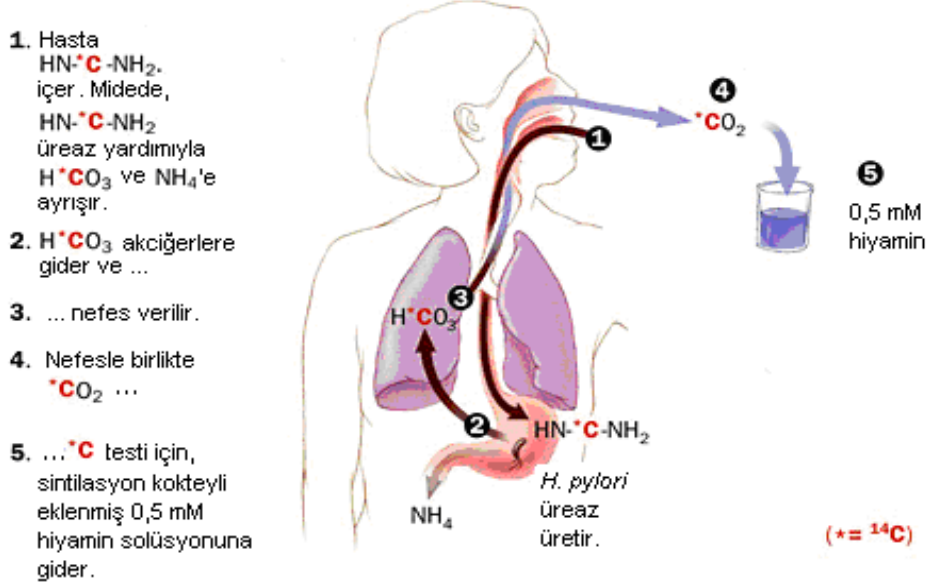
Endoskopi gerektirmeyen yöntemlerdir. Endoskopi, pahalı ve yıpratıcı bir yöntemdir. Hemoraji ve perforasyon riskleri vardır. Bu nedenle Avrupa *H. pylori* Çalışma Grubu (The European *Helicobacter pylori* Study Group; EHSg); 45-50 ≤ yaş, alarm semptomu olmayan, non-steroid anti inflamatuvar ilaç (NSAID) kullanmayan hastalara non-invazif üre nefes testi veya dışkı antijen testlerinin kullanıldığı “test et tedavi et” stratejisini önermektedir (Ricci ve ark., 2007).

Non-invazif testler, epidemiyolojik çalışmalar ve gençlerdeki uygulamalar için daha uygundur. Çalışmalar bu testlerin; daha önce şikâyeti olmayan erişkin dispeptik hastalarda test ve tedavi stratejisi olarak güvenli kullanıma sahip olduğunu ve endoskopi ihtiyacını azalttığını göstermiştir (Vaira ve ark., 2002).

2.10.2.1. Üre nefes testi

Üre nefes testleri, *H. pylori* tanısında son yıllarda geliştirilen noninvazif yöntemlerdir. Bu testlerin esası *H. pylori*'nin yüksek üreaz aktivitesi göstermesine dayanır (Bujanever ve ark., 1996). Enfekte hastalarda üre, bakteriyel üreaz enzimi ile

amonyum ve işaretli bikarbonata parçalanır. Daha sonra kana karışarak akciğerlerden karbondioksit olarak atılır (Şekil 14).

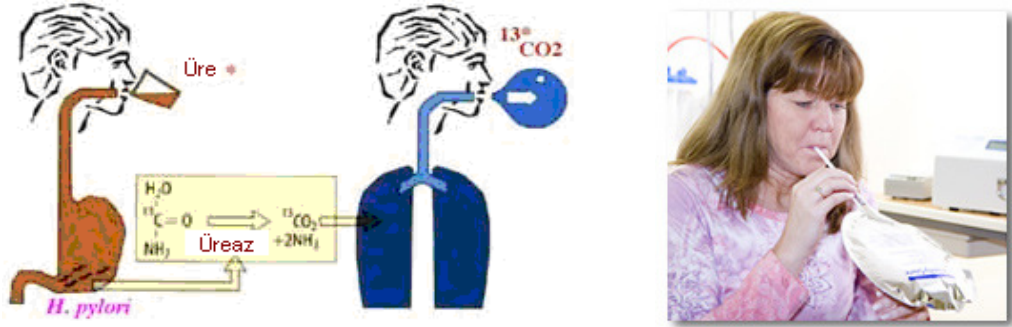


Şekil 14. Üre nefes testi

Üre, ¹³C veya ¹⁴C ile işaretlenir. ¹³C üre nefes testi ölçüm için gaz izotop oranını ölçen kütle spektrofotometrisini gerektiren pahalı bir yöntemdir. ¹⁴C yetişkinlerde daha çok kullanılır. ¹³C'e göre daha ucuzdur ve sintilasyon sayacı ile kolayca ölçülür. Çoğu yerde 15. dakikada tek örnek alınarak değerlendirme yapılırken, bazı merkezlerde 30. ve 60. dakikada iki tarama yapılır (Şekil 15). ¹⁴C'ün fiziksel yarılanma ömrü 5000 yıl olmasına rağmen, solunum ve idrarla hızlı bir şekilde vücuttan atılır. 10 mikrocuri (µCi) üre çalışmasında ayakta direkt batın grafisi çekimi sırasında alınanın onda biri oranında radyasyona maruz kaldığı hesaplanmıştır. Bireylere yılda birkaç kez uygulanan ¹⁴C üre nefes testinin yıllık alınan radyasyon dozunda önemli bir değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir (Marshall ve Surveyor, 1988).

Testte yanlış negatifliğin en büyük sebebi antibiyotik, bizmut içeren ilaçlar, proton pompa inhibitörleri, sükralfat, antiasit ve H₂ reseptör antagonist kullanımından hemen sonra testin yapılmasıdır. Antibiyotik ve diğer tedavilerden (bizmut içeren ilaçlar, proton pompa inhibitörleri) en az bir ay sonra, sükralfat ve H₂ reseptör blokörü kullanımından 1 hafta sonra, antiasit kullanımından 24 saat sonra test tekrarlanır. Yanlış

pozitif sonuçların sebepleri midede bulunan üreaz üreten diğer bakteriler ve oral bakterilerin üreaz aktiviteleridir. Üre nefes testleri semikantitatif olarak solunumla çıkarılan ^{14}C 'ün miktarı ile paralel olarak midede bulunan bakteri yükünü belirlemeye yarar. Bu yüzden üre nefes testleri non invazif testler arasında en güvenilir olanıdır. *H. pylori* 'nin tedavi sonrası durumunu belirlemede de üre nefes testleri önemli bir yer tutar (Slomianski ve ark. 1995).



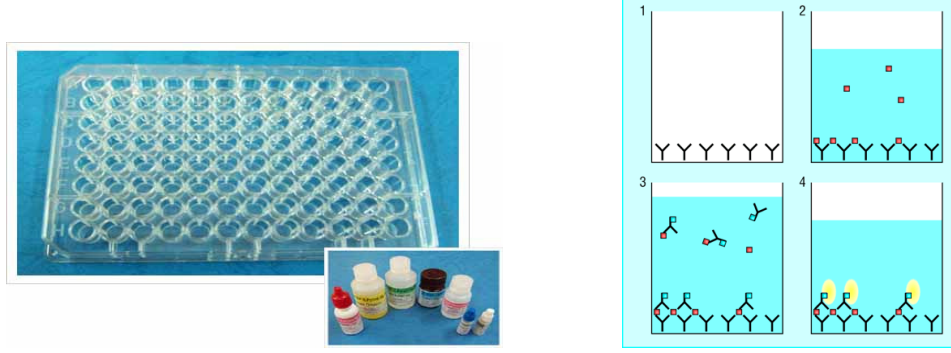
Şekil 15. ^{13}C ile işaretlenmiş ürenin içilmesi ve toplayıcı kartuşa üfleme

Hastalara $1\ \mu\text{Ci}$ ^{14}C üre kapsül 50 ml su ile içirilir. 10-30 dakika sonra hastaların özel toplayıcı kuru kartuş sistemini 1-4 dakika üflemleri istenir. Kartuşun özel analizörde ölçümü yapılarak sayısal sonuçlar alınır. Belirli bir aktivitenin üzeri pozitif kabul edilir. Üre nefes testinde ^{14}C içirildikten sonra eğer hastada *H. pylori* enfeksiyonu varsa üre parçalanarak CO_2 oluşur. Karbondioksit mukozadan emilip dolaşıma karışır ve akciğerlere ulaşarak solukla atılır. Hastanın nefesi toplanarak işaretli CO_2 değişik yöntemlerle tespit edilebilir. Eğer hastada *H. pylori* yoksa üre metabolize olmaz ve solukta radyoaktif CO_2 bulunamaz (Kırtıloğlu, 2005).

2.10.2.2. Dışkı antijen testleri

Dışkı örneğindeki *H. pylori* antijeninin varlığını tespit eden, enzimatik immün tekniktir. Enfeksiyonun başlangıç tanısında ve tedavi sonrası eradikasyonun doğrulanmasında kullanılmaktadır (Vaira ve ark., 2002). Ticari olarak hazırlanmış poliklonal ve monoklonal antikor testleri bulunmaktadır. Mikro kuyucuklara adsorbe edilmiş anti-*H. pylori* yakalayıcı oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır (Şekil 16). Poliklonal testlerin özgüllüğü oldukça yüksekken, duyarlılığı değişken olarak saptanmıştır (de Carvalho ve ark. ,2003). Son zamanlarda monoklonal antikor testleri tanımlanmıştır. Monoklonal testler yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermiştir (Koletzko

ve ark. 2003). Monoklonal testlerin duyarlılığı %94, poliklonal testlerin duyarlılığı %88 olarak bildirilmiştir (Vaira ve ark., 2002). Monoklonal antikör testlerinin, kolay uygulanabilirliği ve maliyetlerinin poliklonal testlerden daha ucuz olması nedeniyle ^{13}C üre nefes testine bir alternatif olabileceği bildirilmiştir (Ricci ve ark., 2007).

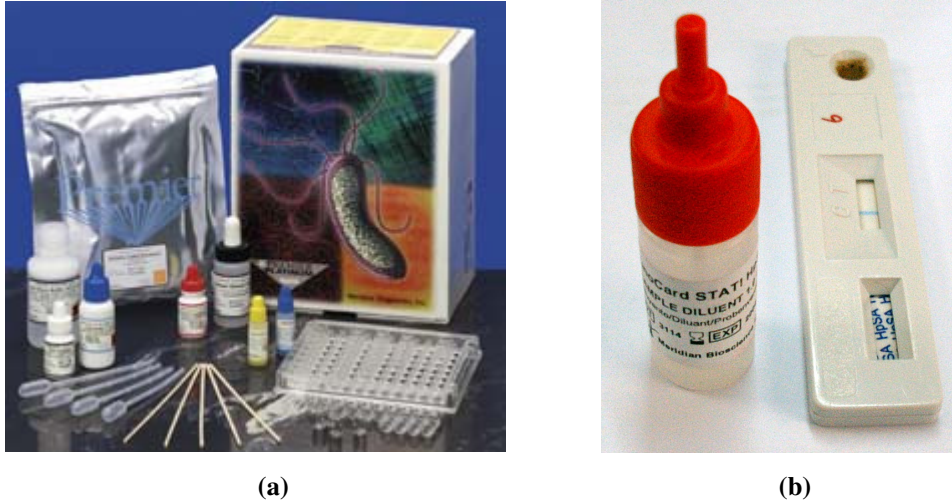


Şekil 16. Dışkı antijeni test kiti ve mikrokuyucuklara adsorbe edilmiş anti-*H. pylori* yakalayıcı

Dışkı antijen testinde günümüzde ticari olarak iki ELISA kiti bulunmaktadır. Bunlar; Premier Platinum HpSA (monoklonal, Meridian Diagnostics) ve Amplified IDEIA HpStAR (monoklonal, DakoCytomation) kitidir (Chisholm ve ark., 2004).

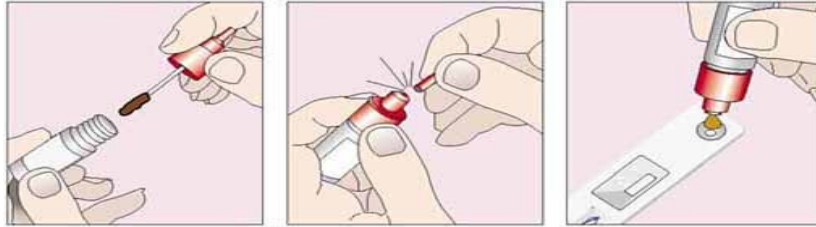
Premier Platinum HpSA PLUS (Meridian) monoklonal bir test olup insan dışkısında bulunan *H. pylori* antijenlerini belirleyen mikro-kuyucuk tabanlı bir enzim immunoassay'dır. Hesaplama gerekmez ve görsel renk değişikliği sonuçların tarafsız ve basit olarak yorumlanmasını sağlar. Premier Platinum HpSA Plus (Şekil 17a), Premier Platinum HpSA'nın modifiye edilmiş şekli olup artırılmış işaret seviyesi sayesinde zayıf pozitif ve negatif testler arasındaki ayrımın kolaylaştırılmasını sağlar.

Hızlı dışkı antijen testleri olarak bilinen ImmunoCard STAT! HpSA (Meridian Diagnostics) ve *H. pylori* Ag cassette (Linear Chemicals) kitleri, dışkı örneklerindeki *H. pylori*'nin belirlenmesi için kullanılan immuno-kromatografik testlerdir (Özdemir ve Baykan, 2005)(Şekil 17b). Dilüe dışkı örneğinin yerleştirilmesini takiben oda ısısında 5 dakikalık inkübasyonda pozitif örneklerde renk değişikliği ile değerlendirilmektedir (Şekil 18). Bu test hasta başı testi olarak da kullanılmaktadır (Chisholm ve ark., 2004). Hasta başı test olarak geliştirilen monoklonal antikör test sonuçları oldukça duyarlı ve özgül olarak saptanmıştır (Wu ve ark., 2003).



Şekil 17. Dışkı antijen kitleri , (a) Premier Platinum HpSA PLUS (b) *H. pylori* Ag kaset test

Avrupa *H. pylori* çalışma grubu, *H. pylori* enfeksiyonunun başlangıç tanısında üre nefes testi veya dışkı antijen testlerinin birini tavsiye etmektedir (Vakil ve ark., 2004)



Şekil 18. Hızlı dışkı antijen testinin yapılışı

2.10.2.3. Serolojik testler

Serolojik yöntemler *H. pylori* tanısında kullanılan yaygın yöntemlerden biridir. Özellikle epidemiyolojik çalışmalarda yararlıdır. Bu testlerin avantajları; oldukça hızlı, kolay uygulanabilir, biyopsi gerektiren yöntemlerden daha ucuz ve *H. pylori* enfeksiyonunun bizmut bileşikleri, proton pompa inhibitörleri ve antibiyotiklerle baskılanmasından muhtemelen daha az etkilenmeleridir. Ancak akut enfeksiyon ve *H. pylori* ile önceki maruziyet ayırt edilememektedir. Ek olarak kullanılan kitlerin performansı, test ürünleri, popülasyonlar, asemptomatik enfeksiyonlu kişiler ve peptik ülserli hastalar arasında değişiklik göstermektedir (Dunn ve ark., 1997; Vakil ve ark., 2004). Enzim işaretli katı faz immünassay (ELISA) yöntemi en sık kullanılan serolojik

yöntemdir. *H. pylori* enfeksiyonu sistemik ve lokal antikor yanıtına neden olur. Özgül IgM antikorlar kısa süreli olarak yükselir, IgG ve IgA enfeksiyon süresince artar ve tedavi edilmedikçe yüksek kalır. Tedaviyi izleyen aylarda eradikasyon sağlandıysa IgG ve IgA düzeyleri düşer. IgG düzeyi hiçbir zaman tamamen negatifleşmez. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, tedavi öncesi ve tedavi bitiminden itibaren üç-altı ay sonra olacak şekilde iki titrasyonun karşılaştırılması gereklidir. Bu testlerde kullanılacak antijenler çok önemlidir (Yılmaz, 2004). Genellikle üç tip antijen kullanılmaktadır;

1. Tam hücreler ve tam hücre parçaları gibi ham antijenler,
2. Glisin ekstraktları ve ısı değişken olmayan antijenler gibi hücre parçacıkları,
3. Üreaz ve 120 kDa antijen gibi zenginleştirilmiş antijenler (Dunn ve ark., 1997).

Virülans genlerini saptamaya yönelik serolojik kitler de geliştirilmiştir (Vaira ve ark., 2002).

“Western Blot”, immünooblama, bakterinin çeşitli bölümlerine karşı oluşan sıvısal bağışık yanıtı saptamada kullanılan oldukça duyarlı ve özgül bir yöntemdir (Herbrink ve vanDoorn, 2000).

Serolojik olarak hasta başı testleri, bir damla kan ya da serum ile uygulanabilen veya idrarda IgG saptayan testler geliştirilmiştir ama bunların duyarlılık ve özgüllükleri düşüktür (Leodolter ve ark. , 2003) (Şekil 19 ve 20).



Şekil 19. Lateks aglütinasyon testi



Şekil 20. Immunoblot ELISA

Serolojik testler hastanın *H. pylori* ile karşılaştığını gösterir. Aktif ya da geçirilmiş enfeksiyonu gösterir. Çünkü başarılı eradikasyondan sonra aylar hatta yıllar sonra da serolojik testler pozitif olabilir. Serolojik testler özellikle daha önce eradikasyon tedavisi görmeyen hastalara uygulanmalıdır (Dunn ve ark., 1997).

2.10.2.4. Diğer immunolojik testler

Bazı çalışmalar tükürük ve idrarda non-invazif tekniklerle *H. pylori* antikorlarının tespit edilmesinin mümkün olacağını göstermişlerdir. İdrardan *H. pylori*-IgG'nin tespiti için geliştirilen ELISA kitinde (urine-HpELISA) gastritli Japon hastalarından ekstrakte edilen *H. pylori* antijenleri kullanılmıştır. *H. pylori* izolatları farklı coğrafik dağılıma sahip olduklarından farklı duyarlılık oranları bildirilmiştir. Ayrıca *cagA* ve *vacA*'ya karşı oluşan antikorların tespitinde yeni serolojik kitler kullanılmaktadır. Bu kitler epidemiyolojik çalışmalarda ve patogenez çalışmalarında öneme sahip olup, klinikte kullanımı sınırlıdır (Dunn ve ark., 1997; Vaira ve ark., 2002).

Tablo 2'de *H. pylori*'nin teşhisinde kullanılan invazif ve non-invazif testlerin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 2. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun varlığını göstermek için kullanılan testler

Test	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Endoskopi gerekliliği	Yorum
Histoloji	93-98	95-98	Evet	Çok sayıda antral biyopsi örneği gerekir, özel boyalar duyarlılığı artırır.
Kültür	77-95	100	Evet	Antibiyotik duyarlılık testleri için ve ayrıntılı tiplendirme için gerekir.
Hızlı üreaz testi	89-98	93-98	Evet	Endoskopik işlem sırasında hızlı tanı için kullanılır.
¹³ C-UBT*	90-95	90-95	Hayır	Canlı bakteri ve enfeksiyon varlığını gösterir, tedavi takibinde yararlıdır.
¹⁴ C-UBT**	90-95	90-95	Hayır	¹³ C-UBT ile benzer mekanizma, düşük dozda radyoaktif madde alınımı var, kısa dönemde antibiyotik tedavisinin takibinde kullanılmaz, epidemiyolojik çalışmalar için idealdir.
Seroloji	88-95	86-95	Hayır	Kısa dönemde antibiyotik tedavisinin takibinde kullanılmaz, epidemiyolojik çalışmalar için idealdir
PCR yöntemleri	85-96	90-100	Evet (biyopsi)	<i>H. pylori</i> DNA'sının varlığını gösterir, ancak ölü bakterilerde Hayır (tükürük) pozitif sonuç verir, <i>H. pylori</i> suşlarının farklılığını belirlemede kullanılır.
Dışkı antijen testleri (monoklonal)	90-94	98-99	Hayır	İnvazif olmaması bir avantajdır.
* Üre nefes testi (Urea Breath Test-UBT). Karbon 13 ile işaretlenmiş üre.				
** Üre nefes testi (Urea Breath Test-UBT). Karbon 14 ile işaretlenmiş üre.				

2.11. Tedavi

H. pylori penisilin (P), ampisilin (AMP), amoksisilin (AMX), eritromisin (E), gentamisin (CN), sefalosporinler, tetrasiklin (TE), florokinolonlar, imipenem (İPM) ve metronidazole (MET) duyarlıdır. Ayrıca, koloidal bizmut substrat ve bizmut subsalisilat da bakteri üzerinde etkilidir. Ülser tedavisinde kullanılan histamin₂-reseptör antagonistleri (H₂RA), sukralfat ve benzerlerinin antibakteriyel etkileri yoktur (Chiba ve ark.,1992; Aydın ve ark. 2003). Eradikasyon olasılığı tekli antibiyotiklerde %50-70, ikili antibiyotik kullanımında ise %90 civarındadır. Temelde ikili ve üçlü kombinasyon tedavileri olmak üzere iki ana rejim vardır. Pratikte kullanılan tedavi kombinasyonları; Klasik bizmut üçlü tedavisi, *H. pylori* üçlü tedavisi, Ranitidin–bizmut citrate (RBC) tedavisi, Bizmut dördümlü tedavi şeklindedir. Proton pompa inhibitörü (PPI) ve RBC gibi

köklü tedaviler günde iki kere ilaç kombinasyonu ile yapılmaktadır. Burada klaritromisin (KLA) 500 mg günde 2 kere, metronidazol (MET) 500 mg günde 2 kere veya AMX 1 g. günde 2 kere şeklindedir. PPI ve RBC'nin başarı oranları benzerdir. Tedavi süreleri 10-14 gün kadar sürer. *H. pylori* için antibiyotik duyarlılık testi yapılmış ise kür oranı %95-99 olarak beklenir. KLA+MET kombinasyonu KLA+AMX kombinasyonuna göre daha başarılıdır. Bizmut ilaveli dörtlü tedavi (daha çok Amerika Birleşik Devletler'inde tercih ediliyor) TE (500 mg), MET (250-500 mg), sekresyon azaltıcı ilaç olarak kullanılmaktadır. MET dirençli olgularda günde 3 kez 500 mg MET+PPI tedavisi ile iyi sonuçlar alınmaktadır. Lansoprazol monoterapisi de antibiyotiklerle yapılan kombine tedaviler kadar etkin bulunmuştur.

14 günlük kombine kür tedavisine rağmen ülserin tam olarak geçmemiş olması *H.pylori*'nin tedaviye dirençli olduğunu gösterir.

Tedavi yetersizliklerinde antibiyotik kombinasyonu tekrarlanmamalı, in-vitro duyarlı ve daha özgül kemoterapotikler araştırılmalıdır.

Duyarlık testlerinin yapılamadığı başarısız tedavi durumlarında MET ve KLA'de kullanılmamalıdır.

KLA için Amerika Birleşik Devletler'inde %11 civarında direnç bildirilmiştir. Bu durumda PPI veya RBC üçlü tedavisi ya da PPI dörtlü tedavisi önerilmektedir (Tablo 3).

Günde iki kere PPI ya da RBC üçlü tedaviye ilaveten; AMX 1g + CLA 500 mg ya da MET 500 mg.

Dörtlü tedavi; günde iki kere PPI'e ilaveten TE 500 mg, Bismut subsalisilate (ya da subcitrate) günde 4 defa + MET 500 mg günde 3 defa.

Tablo 3'de anılan tedaviler 7-14 gün arasında kullanılır. *H.pylori* dirençli vakalarda RBC üçlü tedavisinin az da olsa diğer tedavilere göre avantajlı olduğu bildirilmiştir.

Tablo 3. *H. pylori* tedavi şemaları

Kombinasyon	Süre	Eradikasyon (%)
RBC 4x1 tb + AMX 4x500 mg + MET 4x250 mg	2 hafta	80
RBC 4x1 tb + TE 4x500 mg + MET 4x250 mg	2 hafta	80+
Omeprazol 2x20 mg + AMX 4x500 mg	2 hafta	70
Omeprazol 2x20 mg + AMX 4x500 mg + MET 4x500 mg	2 hafta	80+
Omeprazol 2x20 mg + KLA 4x250 mg + MET 4x250 mg	1 hafta	90
Omeprazol 2x20 mg + KLA 4x500 mg + AMX 4x500 mg	2 hafta	90
AMX 4x500 mg + MET 4x250 mg + H ₂ RA 2x150 mg	2 hafta	70
KLA 4x250 mg + AMX 4x500 mg	2 hafta	80+

H. pylori enfeksiyonlarında ilaç direnci

Birçok çalışma mide asidinin *H. pylori*'yi antibiyotik etkisinden koruduğunu doğrulamaktadır. Pernisiyöz anemili hastalarda görülen aklorhidri durumunda *H. pylori* sayısı diğer mikroorganizmalara göre daha azdır. Bu olay mukozal immunitenin daha etkin çalışması, mikroorganizmanın virulansında azalma ve floraya yerleşen diğer bakterilerle etkileşim ile açıklanmaktadır. Asidin yokluğunda antibakteriyeller daha etkin olmaktadır. AMX tek başına %20 eradikasyon sağlarken omeprazolle birlikte kullanılmasında bu oran % 60-70'lere çıkmaktadır. Yine gastrik metaplazide, özofagus alt kısmındaki Barrett epiteline ve dental plağa yerleşmiş mikroorganizma için antibiyotikler etkisiz kalabilmektedir (Chiba ve ark., 1992).

Duyarlılık testlerinde *H. pylori*'nin üreyebildiği optimize edilmiş besiyerleri kullanılır. Ancak laboratuvarlar arasında üzerinde uzlaşmış bir metod yoktur. Bunun sebebi de *H. pylori*'ye bağlı üreme zorluğu ve atmosfer şartlarındandır. Yapılan deneylerde sorulması gereken bir diğer soruda in-vitro test sonuçlarının in-vivo etkiyi ne oranda gösterebildiğidir. Birçok antibiyotik in-vivo olarak etkisiz bulunurken in-vitro deneylerde Minimal İnhibisyon Konsantrasyonunun (MIC) üzerinde değerler bulunmuştur. Burada bakteri mukus içerisinde sessiz kalır ve mikroorganizma üzerindeki etki kalkınca relaps olur. *H. pylori* oluşturduğu katalaz enzimi yardımıyla fagositozdan kurtulabilir (Chiba ve ark.,1992; Aydın ve ark. 2003).

Makrolid antibiyotiklere karşı da spontan direnç gelişimi de söz konusudur. Dolayısıyla bu ilaçlar bir defa kullanılmalı, ikinci defa kullanılacaksa duyarlılık testine göre karar verilmesi önerilmektedir.

2.12. Korunma ve Kontrol

H. pylori'nin karın ağrısı, bulantı ve kusma ile seyreden iki akut gastrit epidemisine neden olduğu ve epidemilerde hastalanan kişilerde hipoklorhidri saptandığı bildirilmiştir. Bu hastaların etkeni gastroskopi sırasında aldıkları saptanmıştır. Bu nedenle, gastroskopi sırasında kullanılan aletlerin sterilize edilmesine özen göstermenin gerekliliği açıktır. *H. pylori*'den korunma ve hastalığın kontrol yöntemleri tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (Marshall, 1994; Graham, 2000).

H. pylori eradikasyonu için gelecekte üzerinde en çok durulacak konu aşısıdır. Hayvan deneyleri tamamlanmak üzere olup aşının çok yakın zamanda kullanımda olacağı bildirilmektedir. Aşı geliştirilirse risk grupların tam olarak tanımlanması ve kimlerin aşılacağı üzerinde durulması gereken önemli araştırma konuları olacaktır (Sandıkçı ve Köksal, 1996; Graham, 2000).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Hasta Grubu

Eylül 2006 - Nisan 2007 tarihleri arasında, dispepsi yakınmaları ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık, Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniğine başvuran ve gastrodüdenoskopi yapılan 50 hasta (31 kadın, 19 erkek) çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların başvuru nedeni olan dispeptik şikayetleri sorgulandı. Yaş ve cinsiyetleri kaydedildi. Hastalara ilişkin bilgiler, Tablo 4’de gösterilen protokol örneğine işlendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; endoskopi endikasyonu konan hastaların son bir aydır antibiyotik, bizmut içeren ilaçlar ve proton pompa inhibitörü almaması, son bir haftadır sükralfat ve H₂ reseptör blokeri almaması, son bir gündür antiasit almaması olarak belirlendi. Gastrointestinal cerrahi öyküsü olan ve patoloji sonucu gastrik karsinoma ile uyumlu bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Mide Biyopsi Örnekleri

Gastroenteroloji Bilim Dalında endoskopi endikasyonu konan hastalardan mikrobiyolojik ve patolojik değerlendirmeler için, midenin antrum ve korpus bölgelerinden olmak üzere iki çift biyopsi alındı. Patolojik değerlendirme yapılacak örnekler formalin içine, mikrobiyolojik değerlendirme yapılacak örnekler ise üre sıvı besisi yerine konuldu.

3.3. *H. pylori* Tanısında Kullanılan Testler

3.3.1. Gastrik dokunun kullanıldığı İnvazif Testler

3.3.1.1. Histopatolojik İnceleme

Formalin ile fikse edilen antrum ve korpus doku örnekleri, Patoloji laboratuvarında giemsa ve hematoxilen-eozin boyama yöntemleri ile boyanarak histopatolojik değerlendirme yapıldı. Sonuçlar *H. pylori* pozitif veya negatif olarak rapor edildi.

Tablo 4. Hastalara ait takip formu örneği

HASTA TAKİP FORMU	
1. <u>Hastanın</u>	
Adı ve Soyadı:	
Yaşı:	Cinsiyeti:
Adres:	
Telefon:	
İş:	Eğitimi
2. <u>Hastalığı ile bilgiler</u>	
Şikâyeti:	
<i>Şişkinlik</i>	
<i>Bulantı ve/veya kusma</i>	
<i>Mide ağrısı</i>	
<i>Mide yanması</i>	
<i>Reflü</i>	
<i>Diğer</i>	
Süresi:	
Ek Hastalıklar:	
Hastalığı ile daha önce muayene olup olmadığı:	
Hastalığı ile ilgili kullandığı ilaçlar ve en son ne zaman kullandığı:	
<i>Antibiyotik</i>	
<i>Bizmut içeren ilaçlar</i>	
<i>Proton pompa inhibitörü</i>	
<i>Sükralfat</i>	
<i>H₂ reseptör blokeri</i>	
<i>Antiasit</i>	
Ön Tanı:	
3. <u>Helicobacter pylori</u> varlığı açısından yapılacak Testler	
a- Endoskopi muayenesi ve biyopsi örnekleri. İki çift biyopsi (antrum ve korpus) örnekleri	
b- Üre nefes testi:	
c- Histopatolojik inceleme :	
d- Üreaz Testi:	
e- Gaita antijen testleri (dışkı örneklerinde <i>H. pylori</i> 'ye ait antijen varlığı aranacaktır) :	
4. <u>Sonuçların toplanması ve değerlendirilmesi</u>	

3.3.1.2. Üreaz Testi

Üre sıvı besiyerine konan antrum ve korpus doku örnekleri 37 °C'de 2 saat inkübe edildi. Üreaz aktivitesine bağlı olarak besi yerinde pH indikatörü olarak bulunan fenol kırmızısı sayesinde sarı-kahverengiden pembe-kırmızı renge dönüşen besiyerleri *H. Pylori* pozitif olarak değerlendirildi (Bilgehan, 1995).

Üre sıvı besi yeri	
Üre eriyiği;	
Üre	20 g
Fenol kırmızısı	12 mg

Saf su ile 100ml'ye tamamlanıp tamamı eridikten sonra filtrasyon ile sterilize edildi.

Üre agar bazı;	
Pepton	1 g
Dekstroz	1 g
KH ₂ PO ₄	2 g
NaCl	0,5 g
Distile su	900 mL

Üre agar bazı hazırlanarak otoklavda steril edildi. Üre agar bazı 50°C'ye gelince üre ve fenol kırmızısı eriyiği ile karıştırıldı, pH'sı 6.8'e ayarlandı. Kapaklı tüplere 1'er ml dağıtılarak kullanıma kadar karanlıkta ve buzdolabında saklandı.

3.3.2. Endoskopi gerektirmeyen Non-İnvazif Testler

3.3.2.1 Üre Nefes Testi

Hastalara ¹⁴C üre ile Nükleer Tıp Anabilim Dalı laboratuvarında Üre Nefes Testi yapılarak sonuçlar alındı.

En az 6 saat öncesinden başlayarak açlık sonrası yapılan testte her hastanın 1 ay önce antibiyotikleri, bizmut içeren ilaçlar ve proton pompa inhibitörlerini; 1 hafta önce sükralfat ve H₂ reseptör blokerlerini; 24 saat önce antiasit almadıkları teyit edildi.

Kapsül formda 37 kBq ¹⁴C üre 50 ml su ile içirildi. On beş dakika özel toplayıcı kuru kartuş sistemine 1-4 dakika süreyle, turuncu renkli indikatör membranı sarı renge

dönünceye kadar üfletildikten sonra özel olarak geliştirilmiş bir Geiger-Müller counter ile (Heliprobe-analyser, Noster System AB Stockholm, İsveç) 4 dakika süreyle ölçüm yapıldı. Kartuştan elde edilen sayımlara göre sonuçlar grade 0, 1, 2 olarak ifade edildi (Kırtıloğlu, 2005):

Grade 0: Enfeksiyon yok (<25 sayım/dk)

Grade 1: Şüpheli (25-50 sayım/dk)

Grade 2: Enfeksiyon pozitif (>50 sayım/dk)

3.3.2.2. Dışkı antijen testleri

Çalışmamızda, hastalardan alınan dışkı örneklerinde *H. pylori*'nin protein yapısındaki antijenleri monoklonal EIA (Premier Platinum HpSA PLUS) ve klonal kromatografik kaset test (*Helicobacter pylori* Ag cassette) kitleri kullanılarak araştırıldı.

Premier Platinum HpSA PLUS (Meridian): Çalışma kit prosedürüne uygun olarak yapıldı. Test tüpüne 500 µl örnek diluent eklendi. Daha sonra içine uygulama çubuğu kullanarak 5-6 mm çapında katı gaita eklendi ve çubukla emülsiyon haline getirildi. Sıvı gaita örneklerinde ise, transfer pipeti kullanarak tüpe 100 µl kadar gaita eklendi. 15 saniye vortekslendi.

Transfer pipeti kullanarak 100 µl seyreltilmiş gaita test kuyucuğuna konuldu. 2 damla kontrol ve 100 µl negatif kontrol (örnek diluent) ayrıçaları kendileri için ayrılmış kuyucuklara eklendi. Bir damla enzim konjüğü tüm kuyucukların her birine ilave edildi. Otuz saniye çalkalandı. Test paletlerinin üzerleri kapatılarak 19-27 °C'de 1 saat inkübe edildi.

Paletler yıkama tamponu ile beş kez yıkandı. Tüm kuyucuklara 2 damla substrat solüsyonu eklendi. 30 saniye iyice çalkalanıp 10 dakika 19-27 °C'de arasında inkübe edildi. Her kuyucuğa 2 damla stop solüsyonu eklenip otuz saniye çalkalandı.

Sonuçlar spektrofotometrik çift dalga boyu (450/630nm) kullanılarak değerlendirildi (Şekil 16).

Helicobacter pylori Ag cassette (Linear Chemicals): Çalışma kit prosedürüne uygun olarak yapıldı.

Tüpe 1 mL diluent eklenerek gaita örneği ile hafifçe çalkalandı. Çalışılacak bütün malzemeler oda sıcaklığına getirildi. Her bir örnek ve kontrol için ayrı gaita tüpü

kullanıldı. Beş damla kartın üzerindeki örnek bölmesine dağıtıldı. 10 dakika beklendikten sonra sonuç renk değişimine göre değerlendirildi (Şekil 18) .

3.4. İstatiksel Analiz

3.4.1. Sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerlerin saptanması

Testlerin etkinliği, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri, histopatolojik inceleme referans alınarak saptandı (Tablo 5) .

Sensitivite: Gerçek hastaları tanıma gücü

Spesifisite: Gerçek sağlamları tanıma gücü

Pozitif prediktif değer (PPD): Yeni testin hasta dediklerinin ne kadarı gerçekten hasta

Negatif prediktif değer (NPD): Yeni testin sağlam dediklerinin ne kadarı gerçekten sağlam

Doğruluk: Yeni testin doğru sonuç verme oranı

Tablo 5. Testlerin performanslarının saptanması yöntemi

	Hastalıklı birey	Hastalıklı olmayan birey
Test pozitif	a (gerçek pozitiflik)	b (yanlış pozitiflik)
Test negatif	c (yanlış negatiflik)	d (gerçek negatiflik)

Sensitivite (duyarlılık) = $a / (a+c)$

Spesifisite (özgüllük) = $d / (b+d)$

Pozitif prediktif değer = $a / (a + b)$

Negatif prediktif değer = $d / (c+b)$

Doğruluk (yararlılık) = $a+d / (a+b+c+d)$

3.4.2. Fisher-Erwin testi

İki sonuç yapısını içeren iki ayrı deneyin parametrelerinin karşılaştırılması, iki deneyin birbirine olası benzerlik, üstünlük ya da zayıflıklarını tespit için genellikle “elzem” olabilmektedir. Bu çalışmada kullanılan testlerin *H. pylori* tanısındaki performansları, altın standart olarak kabul edilen histopatolojik inceleme sonuçları ile karşılaştırıldı. Tüm testlerin sonuçları “pozitif” veya “negatif” olmak üzere iki sonuç içerdiğinden, yukarıda bahsedilen örneklem tiplerine uyum göstermektedirler. “Fisher-Erwin” testi benzer durumlardaki örneklem parametrelerinin karşılaştırılması adına uygun bir test olarak literatürde önerilmiştir (Ross, 1987). Bu çalışmada *H. pylori*

pozitifliğini veya negatifliğini gösteren incelemeleri yapmak için kullanılan “Histopatolojik inceleme” dışındaki testlerin, en az onun kadar güvenilir olduğunu anlamak için “Fisher-Erwin testi” kullanılmıştır. Fisher-Erwin testi burada; Histopatolojik inceleme testinin pozitif sonuç bulma olasılığı ile (p_1) diğer herhangi bir testin pozitif sonuç bulma olasılığının (p_2) eşit olması hipotezini test edecektir:

$$H_0 : p_1 = p_2$$

Bu hipotezin doğruluğu, sözkonusu iki test arasında, tanı açısından “dikkate değer” bir fark olmadığı konusundan ciddi bir bulgu olarak sunulabilir.

Kabul edilebilir anlamlılık düzeyi değerleri genelde 0.1, 0.05, 0.005 gibi küçük değerlerdir; yani bu değerlerden “belirgin derecede” büyük bir P değeri bulunması testin kabulü yani incelenen testin Histopatolojik testten “tanı” açısından farklı olmadığı sonucunu verecektir. 100’lük veri gruplarının ilk 10’ar ve 5’er üyesi, toplam 20 ve 10 sayıda veri ilgili testi yapmak için ayrı ayrı kullanılmıştır, seçilen küme toplam örneklem sayısına göre küçük olduğundan “olasılıklar” binom dağılımı kullanılarak “yaklaşık olarak” tahmin edilmiştir.

4. BULGULAR

Hasta grubu, dispeptik şikayetlerle gastrodüdenoskopi yapılan, 20-73 yaş (ort. 46,4±13,94) arasında 50 hastadan oluştu. Hastaların 31(62%)'i kadın, 19(%38)'u ise erkek hastaydı.

50 hastanın 29 (%58)'unda regüjitasyon, 18 (%36)'inde mide yanması, 18 (%36)'inde mide ağrısı, 16 (%32)'sında mide şişkinliği ve 6 (%12)'sında bulantı-kusma şikayetleri mevcuttu.

50 hastada, *H. pylori* tanısında kullanılan histopatolojik inceleme, Premier Platinum HpSA PLUS, *Helicobacter pylori* Ag casette, üreaz testi ve üre nefes testi yapıldı. Histopatolojik inceleme altın standart olarak alındı ve diğer testlerin sensitivitesi, spesifisitesi, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve yararlılık bakımından karşılaştırmaları yapıldı. Tablo 6'da da görüldüğü gibi, *H. pylori* pozitif bulunan hasta sayıları sırası ile, histopatolojik inceleme 23 (% 46), Premier Platinum HpSA PLUS 24 (%48), *Helicobacter pylori* Ag casette 19 (%38), üreaz testi 20 (%40) ve üre nefes testi 21 (%42) bulunmuştur.

Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımına göre çalışmada kullanılan testlerin sonuçları Tablo 7'de sunulmuştur.

Testlerde bulunan pozitif sonuçların kadın ve erkek topluluklarındaki yüzde oranları Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 6. Çalışma grubunu oluşturan hastaların *H. pylori* test sonuçları.

n=50	Histopatolojik inceleme	HpSA PLUS	<i>H. pylori</i> Ag casette	Üreaz	Üre nefes testi
Hp +	23	24	19	20	21
Hp -	27	26	321	30	29

Hp + : *H. pylori* pozitif hasta sayısı

Hp -: *H. pylori* negatif hasta sayısı

Tablo 7. Elli hastada kullanılan testlerin *H. pylori* pozitifliği ve negatifliğini gösteren inceleme sonuçları.

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Histopatolojik inceleme	HpSA PLUS	H. pylori Ag casette	Üreaz	ÜNT
1	44	K	+	+	+	+	-
2	25	E	+	+	+	+	+
3	48	E	+	+	+	+	+
4	45	K	+	+	+	+	+
5	63	E	+	+	+	+	+
6	53	K	-	-	-	-	-
7	59	E	-	-	-	-	-
8	58	E	+	+	+	+	-
9	20	E	-	-	-	-	-
10	55	E	-	-	+	-	-
11	26	E	-	-	-	-	-
12	40	K	-	+	-	-	-
13	73	E	+	+	+	+	+
14	41	K	+	+	+	+	+
15	53	K	-	-	-	-	-
16	60	K	-	-	-	-	-
17	57	K	-	-	-	-	-
18	55	K	+	+	+	+	+
19	21	K	+	+	+	+	+
20	20	K	+	+	-	-	+
21	29	K	+	+	+	+	+
22	45	K	-	-	-	-	-
23	42	K	+	+	+	+	+
24	48	K	-	-	-	-	-
25	38	K	-	-	-	-	-

Tablo 7.'dan devam

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Histopatolojik inceleme	HpSA PLUS	H. pylori Ag casette	Üreaz	ÜNT
26	46	K	-	-	-	-	-
27	49	E	+	+	-	+	+
28	42	E	-	-	-	-	+
29	58	K	-	-	-	-	-
30	66	K	-	-	-	-	-
31	22	K	-	-	-	-	-
32	50	K	+	+	+	+	+
33	34	K	+	+	-	+	+
34	53	E	-	-	-	-	-
35	42	K	+	+	-	-	+
36	45	K	-	-	-	-	-
37	52	K	+	+	+	+	+
38	21	K	+	+	-	-	+
39	56	K	+	+	+	+	+
40	58	K	-	-	-	-	-
41	68	E	+	+	+	+	+
42	30	E	-	-	-	-	-
43	50	E	-	-	-	-	-
44	22	E	-	-	-	-	-
45	60	E	+	+	+	+	-
46	58	E	-	-	-	-	-
47	51	K	-	-	-	-	-
48	60	E	+	+	+	+	+
49	52	K	-	-	-	-	-
50	59	K	-	-	-	-	-

Tablo 8. Testlerde bulunan pozitif sonuçların cinsiyete göre dağılımı

n=50	Histopatolojik inceleme		HpSA PLUS		<i>H. pylori</i> Ag casette		Üreaz		Üre nefes testi	
	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E
Pozitif lik (%)	45.16	47.37	48.39	47.37	32.26	47.37	35.48	47.37	41.94	42.11

4.1. Testlerin performanslarının değerlendirilmesi

Çalışmada *H.pylori* tanısında kullanılan Premier Platinum HpSA PLUS (monoklonal) testi, *Helicobacter pylori* Ag casette (klonal kromatografik kaset test) testi, üreaz testi ve üre nefes testinin sensitivitesi, spesifisitesi, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri ve doğruluk değerlerinden elde edilen sonuçlar Tablo 9-12'de sunulmuştur.

Premier Platinum HpSA PLUS (monoklonal) testinin sensitivitesi, spesifisitesi, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri ve doğruluk değerlerinden elde edilen sonuçlar Tablo 9'de verilmiştir.

Tablo 9. Platinum HpSA PLUS testinin değerlendirilmesi

Test	Sonuç olgu sayısı (n)	*Referans test olgu sayısı n= 50		Sensitivite %	Spesifisite %	PPD %	NPD %	Doğruluk %
		+(23)	-(27)					
HpSA PLUS	+ (24)	23	1	%100	%96,3	%95,8	%100	%98
	- (26)	0	26					

*Histopatolojik inceleme

Helicobacter pylori Ag casette (klonal kromatografik kaset test) testinin sensitivitesi, spesifisitesi, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri ve doğruluk değerlerinden elde edilen sonuçlar Tablo 10'de verilmiştir.

Tablo 10. *H. pylori* Ag casette (klonal kromatografik kaset test) testinin değerlendirilmesi

Test	Sonuç olgu sayısı (n)	*Referans test olgu sayısı n= 50		Sensitivite %	Spesifisite %	PPD %	NPD %	Doğruluk %
		+(23)	-(27)					
<i>H. pylori</i> Ag casette	+ (19)	18	1	%78,26	%96,3	%94,7	%83,9	%88
	- (31)	5	26					

*Histopatolojik inceleme

Üreaz testinin sensitivitesi, spesifisitesi, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri ve doğruluk değerlerinden elde edilen sonuçlar Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Üreaz testinin değerlendirilmesi

Test	Sonuç olgu sayısı (n)	*Referans test olgu sayısı n= 50		Sensitivite %	Spesifisite %	PPD %	NPD %	Doğruluk %
		+(23)	-(27)					
Üreaz	+ (20)	20	0	%86,9	%100	%100	%90	%94
	- (30)	3	27					

*Histopatolojik inceleme

Üre nefes testinin sensitivitesi, spesifisitesi, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri ve doğruluk değerlerinden elde edilen sonuçlar Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Üre nefes testinin değerlendirilmesi

Test	Sonuç olgu sayısı (n)	*Referans test olgu sayısı n= 50 +(23) -(27)		Sensitivite %	Spesifisite %	PPD %	NPD %	Doğruluk %
Üre nefes testi	+ (21)	21	0	%91,3	%100	%100	%93,1	%96
	- (29)	2	27					

*Histopatolojik inceleme

Çalışmada kullanılan bütün testlerin sensitivitesi, spesifisitesi, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri ve doğruluk değerlerinden elde edilen sonuçlar Tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 13. Testlerin performanslarının değerlendirilmesi

	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PPD (%)	NPD (%)	Doğruluk (%)
HpSA PLUS	%100	%96,3	%95,8	%100	%98
<i>H.pylori</i> Ag casette	%78,26	%96,3	%94,7	%83,9	%88
Üreaz testi	%86,9	%100	%100	%90	%94
Üre nefes Testi	%91,3	%100	%100	%93,1	%96

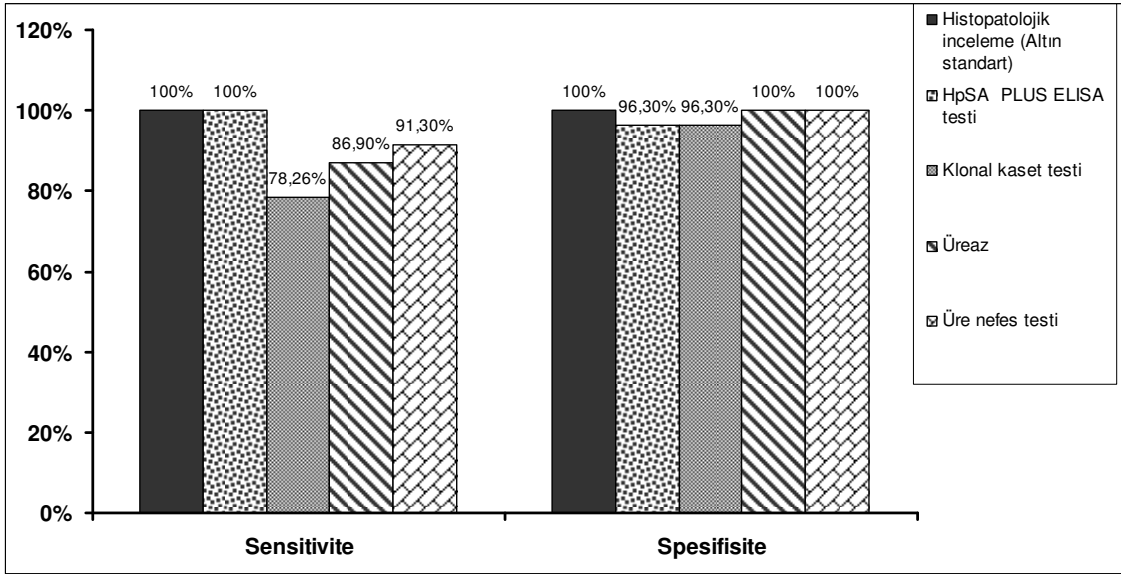
Çalışmada kullanılan non-invazif testlerin sensitivite, spesifisite ve birim maliyet yönünden karşılaştırılması Tablo 14’de sunulmuştur.

Tablo 14. Non-invazif testlerin sensitivite, spesifisite ve maliyet karşılaştırmaları

Test	Sonuç +/- olgu sayısı (n)	*Referans test +/- olgu sayısı n= 50		Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	Maliyet (test başına)
		+ (23)	- (27)			
HpSA PLUS	+ (24)	23	1	%100	%96,3	++
	- (26)	0	26			
<i>H.pylori</i> Ag cassette	+ (19)	18	1	%78,26	%96,3	+++
	- (31)	5	26			
Üre nefes Testi	+ (21)	21	0	%91,3	%100	++++
	- (29)	2	27			

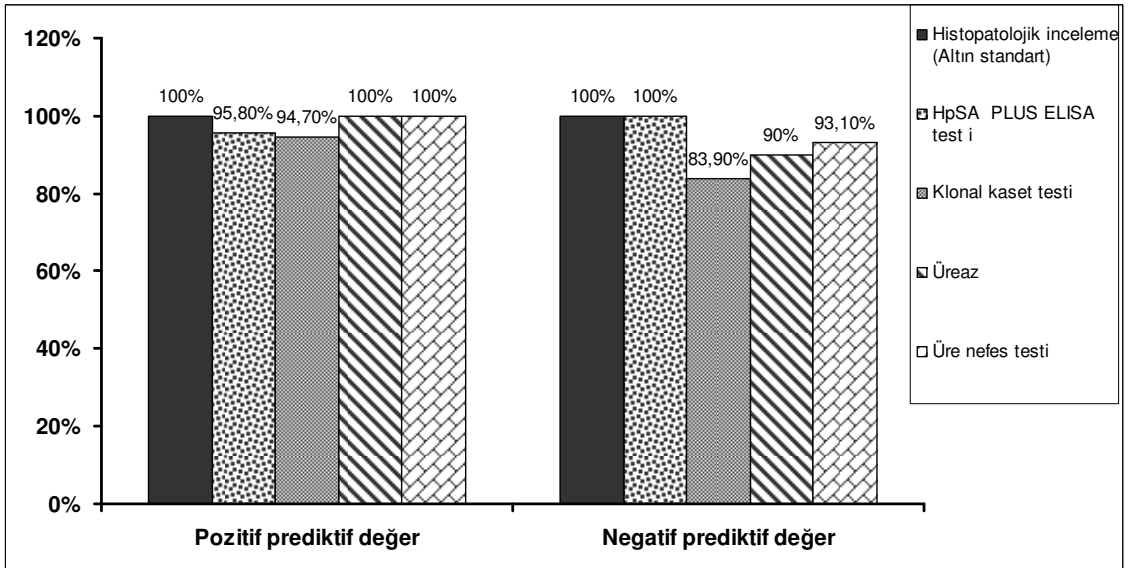
*Histopatolojik inceleme

Çalışmada kullanılan histopatolojik inceleme, Premier Platinum HpSA PLUS (monoklonal) testi, Helicobacter pylori Ag cassette (klonal kromatografik kaset test) testi, üreaz testi ve üre nefes testlerinin sensitivite ve spesifisite karşılaştırmaları şekil 21’de gösterilmiştir.



Şekil 21. Testlerin sensitivite ve spesifisitelemlerinin karşılaştırılması.

Çalışmada kullanılan histopatolojik inceleme, Premier Platinum HpSA PLUS (monoklonal) testi, Helicobacter pylori Ag casette (klonal kromatografik kaset test) testi, üreaz testi ve üre nefes testlerinin pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerlerinin karşılaştırmaları şekil 22’de gösterilmiştir.



Şekil 22. Testlerin pozitif prediktif ve negatif prediktif değerlerinin karşılaştırılması.

4.2. Fisher-Erwin Testi ile referans testle her bir testin karşılaştırılması

Çalışmada kullanılan her bir testin referans test ile karşılaştırılması Fisher-Erwin Testi ile de yapılmıştır (Tablo 15). Tabloda da görüleceği gibi referans test ile karşılaştırılmış olan testlerin P değerleri 0.05'in üzerinde ($p>0.05$) bulunmaktadır. Testlerden hiçbirinin sonuçlarının "altın standard" olarak kabul edilen hispatolojik inceleme sonuçları ile belirgin farkının bulunmadığı görülmektedir. Örneklenen her test "hispatoloji testi" ile aynı oranda güvenilir kabul edilebilir. Yani referans testle diğer testlerin pozitif sonuç bulma olasılığı arasında fark yoktur ($P_1 = P_2$).

Tablo 15. Fisher- Erwin Testi sonuçları

Karşılaştırılan testler	Olasılık (P) değeri	Sonuç
Histopatolojik inceleme- HpSA PLUS	0.1154(10 veri) 0.6862(5 veri)	$P_1 = P_2$
Histopatolojik inceleme- <i>H. pylori</i> Ag casette	0.2116 (10 veri) 0.7916(5 veri)	$P_1 = P_2$
Histopatolojik inceleme- Üreaz	0.0577(10 veri) 0.6230(5 veri)	$P_1 = P_2$
Histopatolojik inceleme-Üre nefes testi	0.0577(10 veri) 0.6230(5 veri)	$P_1 = P_2$

5. TARTIŞMA

H. pylori, insan gastrik mukozasında yerleşen ve gastroduodenal ülserlerin ve nükslerinin en önemli sebebidir. Asemptomatik erişkinlerin %20'sinde, ülseri olmayan dispepsili hastaların %60-90'ında ve gastroduodenal ülserli bireylerin % 60-100'ünde *H. pylori* pozitifliği bildirilmiştir. Yakın temasla kolaylıkla bulaşabilmekte, insandan insana yayılabilmektedir. *H. pylori*'nin kronik enfeksiyon oluşturabildiği ve bazı mide malignensilerinde predispozan rol oynadığı kaydedilmiştir. Bu açıdan tanı ve tedavisi önem taşımaktadır. (Altındış ve Özdemir, 2003; Parsonnet ve ark. 1991)

H. pylori kültürde üretilmekte ve tanı için altın standart sayılmaktadır. Bu yöntem en standart, en özgül ve genellikle oldukça duyarlı bir yöntem olarak tanımlanmaktadır (Yılmaz, 2004). *H. pylori* kültürünün başarısı biyopsi örneğinin alımıyla ekimi arasındaki süreye ve oksijenle temasına bağlıdır. Örnek hemen ekilemeyecekse -70°C 'de saklanabilir, bu işlem kültürde üretmeyi %40 azaltacaktır. *H. pylori* seçici ve seçici olmayan besiyerlerinde, mikroaerofilik ortamda 3-10 günde üretilmektedir. Yılmaz'ın Hacettepe Tıp Dergisi'nde yayınladığı derleme yazısında kültürün sensitivitesini %77-95 arasında, spesifitesini ise %100 olarak belirtmiştir. Yalancı negatiflik oranını ise, %5-10 olarak vermiştir (Yılmaz, 2004). Logan ve Walker yayınladıkları derleme yazılarında kültürün sensitivitesinin %80-90, spesifitesini ise %95-100 olarak belirtmişlerdir (Logan ve Walker, 2001). Oksanen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, sensitivite %77, spesifite ise % 100 olarak bildirilmiştir (Oksanen, 1998). *H.pylori* tanısında mikroorganizmanın kültürü altın standart olarak verilmesine karşın, kültür negatifliğine neden olan pek çok faktörden söz edilmektedir (Krogfelt ve ark., 2005). Özellikle endoskopi sırasında kullanılan topik anestezipler, biyopsi forsepsinin glutaraldehit ile teması ya da yakın zamanda antibiyotik, H_2 reseptör antagonistleri gibi ilaçların kullanımı bunlar arasındadır. Bizim çalışmamızda da ek olarak, gastroenteroloji kliniğinden gelen örneklerin bir kısmında kontaminasyonla karşılaşılması, biyopsi materyalinin klinikten laboratuvara geç gönderilmesinden kaynaklanan sorunlardan dolayı bakterinin kültürde üretilmesinde standart sağlanamamıştır. Bu sebeple kültür pozitiflik oranı düşük olmuş ve kültür sonuçları çalışmaya dahil edilmemiştir.

Histopatolojik inceleme, birçok araştırmacı tarafından *H. pylori* enfeksiyonunun tanısında altın standart olarak kabul edilen bir diğer tanı yöntemidir. Bakteri mukus içinde, yüzey epiteline tutunmuş olarak, kriptin içine doğru derinlerde bulunur. Antral biyopsi örneklerinin çeşitli boyalar kullanılarak histopatolojik değerlendirilmesi oldukça iyi sonuçlar vermektedir. Histopatolojik incelemenin, *H. pylori* tanısını koymasının yanında gastroduodenal patolojinin düzeyi ve premalign değişiklikleri de saptayabilmesi önemli bir avantaj sayılabilir (Braden ve Casperly, 2001). Ülkemizde yayınlanan çalışmalardan Yılmaz'ın Hacettepe Tıp Dergisi'nde yayınlanmış olan derleme yazısında, histopatolojik incelemenin sensitivitesinin %93-98 arasında, spesifisitesinin ise %95-98 olarak belirtilmiştir (Yılmaz, 1994). Özdemir ve Baykan, yaptıkları çalışmada histopatolojik incelemenin sensitivitesini %98,4, spesifisitesini ise %97,2 arasında olduğunu belirtmişlerdir (Özdemir ve Baykan, 2005). Logan ve Walker, yayınladıkları derleme makalelerinde histopatolojik incelemenin sensitivitesini %88-95, spesifisitesini ise %90-95 arasında belirtmişlerdir (Logan ve Walker, 2001). Histopatolojik değerlendirme ile bakterinin direk olarak saptanabilmesi ve patolojik evreleme yapılabilmesi testin güvenilirliğini artırmaktadır. Bu nedenle, bizim çalışmamızda da histopatolojik inceleme referans test olarak alınmıştır. Histopatolojik inceleme için materyal elde etmek invazif bir girişim olduğundan ve çocuk hastalar için oldukça zor olacağından çoğunlukla güvenilirliği yüksek non-invazif testler üzerinde çalışılmaktadır.

Non-invazif tanı testleri arasında serolojik yöntemlerden ELISA testinde poliklonal veya monoklonal antikolar kullanılmakta, duyarlılık ve özgülükleri değerkenlik göstermektedir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, tedavi öncesi ve bitiminden itibaren üç-altı ay sonrasındaki iki titrasyonun karşılaştırılması önerilmektedir. Ancak hiçbir zaman tam negatifleşme olmadığı için tedavi başarisını IgG düzeyi ile belirlemek olası değildir (Vaira ve ark., 2002). Yılmaz'ın derleme yazısında serolojik testlerin sensitivitesi %88-95, spesifisitesi ise %86-95 arasında belirtilmiştir (Yılmaz, 2004). Özdemir ve Baykan, yaptıkları çalışmada serolojik incelemenin sensitivitesini %100, spesifisitesini ise %13,5 olarak rapor etmişlerdir (Özdemir ve Baykan, 2005). Vaira ve arkadaşlarının bu konudaki yazılarında serolojik testlerin sensitivitesini %85 spesifisitesini %79 olarak belirtmişlerdir (Vaira ve ark., 2002). Logan ve Walker, yayınladıkları derleme yazıda serolojik testlerin sensitivitesini

%80-95, spesifitesini ise %80-95 arasında olduğunu rapor etmişlerdir (Logan ve Walker, 2001). Sabbi ve arkadaşlarının yayınladıkları derleme yazıda serolojik yöntemlerin sensitivitesinin %86, spesifitesinin ise %80 arasında olduğunu belirtmişlerdir (Sabi ve ark., 2005). Hastalarda tedavi sonrası kanda antikor titrelerinin uzun zaman yüksek kalması yanlış pozitiflik açısından testin kullanılabilirliğini sınırlamaktadır. Bu test tanı amacıyla değil daha ziyade epidemiyolojik çalışmalarda yararlıdır.

Non-invazif testlerden olan dışkı antijen (HpSA) ELISA testi ise dışkıda *H. pylori* antijenini aramaya dayanan, özgüllüğü ve duyarlılığı altın standart testlerle kıyaslandığında oldukça yüksek olan bir yöntemdir. Bu testler rutin tanı laboratuvarlarında sıklıkla kullanılmaktadır. Özdemir ve Baykan, yaptıkları çalışmada dışkı antijen ELISA testlerinin sensitivitesinin %87,9, spesifitesinin ise %94,6 arasında olduğunu belirtmişlerdir (Özdemir ve Baykan, 2005). Yılmaz derleme yazısında, gaita antijen (HpSA) ELISA yönteminin sensitivitesinin %90-95, spesifitesinin ise %98-99 arasında olduğunu göstermiştir (Yılmaz, 2004). Gispert ve arkadaşı 43 çalışmanın sonuçlarını değerlendirerek HpSA ELISA yönteminin tedavi görmeyen hastalardaki doğruluğunu araştırmış ve sensitivitesinin %92,5, spesifitesinin ise %91,9 olduğunu saptayarak bu testin iyi bir noninvazif test olduğu sonucunu bildirmişlerdir (Gispert ve Pajares, 2001). Vaira ve arkadaşları çok merkezli çalışmalarında HpSA ELISA yönteminin sensitivitesini %90 ve spesifitesini %95 olarak bulmuşlardır (Vaira ve ark., 2002). Fanti ve arkadaşları, kültür yöntemi ile karşılaştırdıklarında HpSA ELISA yönteminin sensitivitesini %98,2, spesifitesini ise %96,4 olarak bildirmişlerdir (Fanti ve ark., 1999). Sabbi ve arkadaşlarının derleme makalelerinde HpSA ELISA yönteminin sensitivitesinin %97, spesifitesinin ise %98 arasında olduğu belirtilmiştir (Sabi ve ark., 2005). Bizim çalışmamızda kullandığımız HpSA ELISA yönteminin sensitivitesi %100, spesifitesi ise %96,3 olarak saptandı. Bulgularımızın literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. Personelin deneyimi, örnek kalitesi ve kullanılan testin güvenilirliğinin de çalışma sonuçlarını etkilediği unutulmamalıdır.

H. pylori Ag casette (klonal kromatografik kaset test) testi pratik bir test olarak kullanıma sunulmuştur. Bu konudaki çalışmalara bakılacak olursa, Chisholm ve arkadaşlarının çalışmasına göre klonal kromatografik kaset testinin sensitivitesi %93,8, spesifitesi ise %100 olarak bulunmuştur (Chisholm ve ark., 2004). Krogfelt ve

arkadaşlarının makalelerinde, çeşitli ülkelerde farklı araştırmacıların çalışmalarına yer verilmiş ve kaset testin sensitivitesinin %85-91,3 arasında, spesifitesinin ise %89,4-93,5 arasında olduğu belirtilmiştir (Krogfelt ve ark., 2005). Bizim çalışmamızda ise kullandığımız kaset testin sensitivitesi % 78,3, spesifitesi ise % 96,3 arasında saptandı. Sensitivitenin daha düşük olarak bulunmuş olmasına karşılık, literatürde verilen sınırlar içerisinde kaldığı görülmektedir. Nitekim testlerin Fisher-Erwin ile yapılan değerlendirilmesinde, P değerlerinin referans test ile uyumlu olarak bulunmuş olması testin kullanılabilirliğini desteklemektedir.

Endoskopi sırasında antrum ve korpustan alınan biyopsi örneklerinden uygulanan üreaz testi hem ucuz hem de kolay bir tekniktir. Pozitif sonuçların %90'ı ilk yarım saatte görülür (Yılmaz, 2004). Yılmaz'ın derleme yazısında hızlı üreaz testinin sensitivitesinin %89-98, spesifitesinin ise %93-98 arasında olduğu belirtilmiştir (Yılmaz, 2004). Özdemir ve Baykan, yaptıkları çalışmada sensitiviteyi %62,1, spesifiteyi ise %67,5 olarak belirtmişlerdir (Özdemir ve Baykan, 2005). Logan ve Walker, yayınladıkları derleme makalelerinde ise sensitivitenin %90-95, spesifitenin %90-95 arasında olduğunu belirtmişlerdir (Logan ve Walker, 2001). Bizim çalışmamızda kullandığımız üreaz testinin sensitivitesi %86,9 ve spesifitesi ise, % 100 olarak saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar literatürle uyumludur. Üreaz testinin invazif bir test olması dezavantajdır.

Tanımda kullanılan bir diğer non-invazif test olan üre nefes testi, yüksek sensitivite ve %100'e yaklaşan spesifitesi olan bir testtir. Ancak, maliyetinin yüksekliği, pediatrik ve geriatric hasta gruplarındaki uygulama güçlüğü nedeniyle her merkezde uygulanmamaktadır. Test, yalancı negatif sonuçlardan kaçınmak üzere antibiyotik veya omeprazol tedavisi sırasında uygulanmamalı, tedavi bitiminden en az bir ay sonra uygulanmalıdır (Yılmaz, 2004; Kırtuloğlu, 2005). Yılmaz'ın derleme makalesinde üre nefes testinin sensitivitesi %90-95, spesifitesi ise %90-95 arasında belirtilmiştir (Yılmaz, 2004). Vaira ve arkadaşlarının bu konudaki yazılarında üre nefes testinin sensitivitesi %94,7 spesifitesi %95,7 olarak belirtilmiştir (Vaira ve ark., 2002). Logan ve Walker ise, üre nefes testinin sensitivitesini %86-95, spesifitesini %86-95 arasında belirtmişlerdir (Logan ve Walker, 2001). Stone makalesinde üre nefes testinin sensitivitesini %93-99 spesifitesini %98-100 olarak belirtmiştir (Stone, 1999). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde üre nefes testinin sensitivitesi % 91,3, spesifitesi

%100 olarak saptandı. Testin noninvazif bir yöntem olmasına karşın, uygulamada hasta ile yaşanan zorluklar ve yüksek maliyeti kullanımını sınırlamaktadır. Dolayısıyla daha ucuz, daha pratik ve yüksek hasta uyumu sağlayan alternatif testlerin kullanımını gündeme getirmektedir. HpSA ELISA, *Helicobacter pylori* Ag casette testlerinin referans test ile gösterdikleri uyumluluk (Fisher-Erwin testindeki P değerleri) göz önünde alındığında, *H.pylori* tanısında kullanılacak ucuz, kolay ve uygulanabilir bir yöntem oldukları ve noninvazif testler içinde üre nefes testine alternatif olabilecekleri görülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan çalışmadan elde edilen bulgular şu şekilde özetlenebilir:

Histopatolojik inceleme yönteminin özellikle bir araştırma laboratuvarı şartlarında her zaman altın standart bir test olarak kullanılması, *H. pylori*'nin tanısı, hastalığın seyri ve olası komplikasyonlarının ortaya konması açısından önemlidir. Fakat testin invazif bir yöntem olması, sonuçlanması için uzun zaman gerektirmesi nedeniyle erken tedavi açısından daha hızlı sonuç veren alternatif testlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Üre nefes testinin sensitivitesinin yüksek olmasına rağmen hasta konforu, ilaç kullanımının sonucu etkilemesi ve maliyetinin yüksek olması kullanımını kısıtlamaktadır.

Üreaz testi literatürdeki sonuçlarla uyumlu bulunmakla birlikte sensitivite açısından çalışmada kullanılan noninvazif testlere üstünlük göstermemiştir. İnvazif bir test olması bakımından dezavantaja sahiptir.

Helicobacter pylori Ag casette testi pratik olmakla birlikte sunulan çalışmada sensitivitesinin diğer testlere göre düşük olmasına rağmen, uygulamada özel bir teknik gerektirmemesi ve her türlü laboratuvar koşulunda kullanılabilmesi mümkündür.

Primer Platinum HpSA PLUS testi bu çalışmada hem altın standart olan histopatolojik incelemeye alternatif hem de noninvazif bir test yöntemidir. *H. pylori* tanısında sensitivite ve spesifitesi yüksek gaita antijen testi olarak karşımıza çıkmaktadır. *H. pylori* enfeksiyonu tanısında önemli bir yeri olan HpSA ELISA testi ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması nedeniyle tercih edilebilir görülmektedir.

HpSA testleri noninvasiv, *H. pylori* enfeksiyonunda kullanması kolay, ucuz ve invazif testlerin yerine kullanılması önerilebilir testlerdir.

KAYNAKLAR

- Altunđış ve Özdemir, M., Özdemir, M. (2003). Helicobacter pylori ve tanısı. *Kocatepe Tıp Dergisi*. **2**, 1-12.
- Anand, B.S., Graham, D.Y. (1999). Ulcer and gastritis. *Endoscopy*. **31**, 215-218.
- Al-Assi, M.T., Miki, K., Walsh, J.H. (1999). Noninvasive evaluation of Helicobacter pylori therapy: Role of fasting or postprandial gastrin, pepsinogen I, pepsinogen II, or serum IgG antibodies. *Am. J. Gastroenterol.* **94**, 2367-2371.
- Aydın, Y., Aydın, L., Ceran, F., Ateş, Y., Yıldız, M. (2003). Helikobakter pylori enfeksiyonu. *İç Hastalıkları Progress*. **4**, 124-27.
- Bilgehan, H. (1995). Campylobacter, Helicobacter. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı. Sekizinci Baskı*. Fakülteler Kitabevi, İzmir, 462-464.
- Blaser, M.J. (1990). Helicobacter pylori and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. *J Infect Dis.* **161**, 626-33
- Blaser, M. J. (1993). *Helicobacter pylori*: microbiology of a “slow” bacterial infection. *Trends Microbiol.* **1**, 255-60.
- Blaser, M.J. (1999). Hypothesis: The changing relationships of Helicobacter pylori and humans: Implications for health and disease. *J. Infect. Dis.* **179**, 1523-1525.
- Braden, B., Caspary, W. F. (2001). Detection of Helicobacter pylori infection: when to perform which test? *Ann Med.* **33**, 91-97.
- Brooks, G.F., Janet, S.B., Stephen, A.M., Jawetz, M. (1995). Melnick&Adelberg’s Medical Microbiology. **21. Baskı**. Appleton & Lange, Connecticut. 242-243.
- Bujanover, Y., Reif, S., Yaav, J. (1996). Helicobacter Pylori and Peptic Disease in the Pediatric Patient. *Pediatr. Clin. Nort. Am.* **43**, 213-229.
- Chiba, N., Rao, B.V., Rademaker, J.W., Hunt, R.H. (1992). Meta-analysis of efficacy of antibiotic therapy in eradicating H. pylori. *Am. J. Gastroenterol.* **87**, 1716-27.
- Chisholm, S., A., Watson, C., L., Teare, E., L. (2004). Non-invsive diagnosis Helicobacter pylori infection in adult dyspeptic patients by stool antigen detection: does rapid immunochromatograhpy test provide a reliable alternative to conventionel ELISA kits? *Journal of Medical Microbiology.* **53**, 623-627.
- Covacci, A., Telford, J.L., Del Giudice, G. (1999). *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science.* **284**, 1328-1330.

- Çavuşoğlu, H. (1995) Helicobacter pylori ve gastrik ülser ilişkisi. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları*.
- de Carvalho Costa Cardinali, L., Rocha, G.A., Rocha, A.M. 2003. Evaluation of [13C] urea breath test and Helicobacter pylori stool antigen test for diagnosis of H. pylori infection in children from a developing country. *J. Clin. Microbiol.* **41**, 3334-3335.
- Dunn, B.E., Cohen, H., Blaser, M. J. (1997). Helicobacter pylori. *Clin Microbiol Rev.* **10**, 720-741.
- El-Omar E.M., Oien, K., El-Nujumi, A. (1997). Helicobacter pylori infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology.* **113**, 15-19.
- el-Zimaity, H.M., Graham, D.Y., al-Assi, M.T. (1996). Interobserver variation in the histopathologic assessment of Helicobacter pylorigastritis. *Human Pathol* **27**, 35-41.
- Erdem, B. (1999). Campylobacter ve Helicobacter. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi, Ankara*, 611-622.
- Fanti, L., Mezzi, G., Cavallero, A., Gesu, G., Bonato, C., Masci, E. (1999). A new simple immunoassay for detecting Helicobacter pylori infection: antigen in stool specimens. *Digestion.* **60(5)**, 456-60.
- Gispert J.P., Pajares J.M. (2001). Diagnosis of Helicobacter pylori infection by stool antigen determination: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* **96**, 28-29.
- Gispert, J. P., Pajares, J. M. (2005). ¹³C Urea Breath Test in the Management of Helicobacter pylori Infection. *Digestive and Liver Disease.* **37**, 899-906.
- Gormally, S., Drumm, B. (1994). Helicobacter pylori and gastrointestinal symptoms. *Arch. Dis. Child.* **70**, 165-166.
- Graham, D.Y. (1994). Benefits from elimination of Helicobacter pylori infection include major reduction in the incidence of peptic ulcer disease, gastric cancer, and primary gastric lymphoma. *Prev. Med.* **23**, 712-716.
- Graham, D.Y. (1997). Helicobacter pylori infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: A model. *Gastroenterology.* **113**, 1983-1986.
- Graham, D.Y. (2000). Therapy of Helicobacter pylori: Current status and issues. *Gastroenterology.* **118**, 2-5.
- Herbrink, P., vanDoorn, L.J. (2000). Serological methods for diagnosis of Helicobacter pylori infection and monitoring of eradication therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **19**, 164-73.

- Houben, M.H.G., Koops, H.W.S., Rauws, E.A.J. (1999). Efficacy of PPI-triple therapy in *H. pylori* (HP) positive patients with peptic ulcer versus patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology*. **116**, 190-195.
- Kırtıloğlu, B. (2005). *Helicobacter pylori* Enfeksiyonunun Biliyer Sistemle Olan Etkilerinin Hepatobiliyer Sintigrafi İle Araştırılması. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Nükleer Tıp AD. *Uzmanlık Tezi*. Samsun, 23-32.
- Krogfelt, K. A., Lehoust, P., Megraud, F. (2005). Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. **10(Supp. 1)**, 12-27.
- Koletzko, S., Konstantopoulos, N., Bosman, D. (2003) Evaluation of a novel monoclonal enzyme immunoassay for detection for *Helicobacter pylori* antigen in stool from children. *Gut*. **25**, 804-806.
- Labenz, J., Malfertheiner, P. (1997). *Helicobacter pylori* in gastro-oesophageal reflux disease: Causal agent, independent or protective factor? *Gut*. **41**, 277-300.
- Leodolter, A., Vaira, D., Bazzoli, F. (2003). European multicentre validation of two new non-invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* antibodies: urine-based ELISA and rapid urine test. *Aliment Pharmacol Ther*. **18**, 927-31.
- Li, C., Ha, T., Ferguson, D.A., Chi, D.S., Zhao, R., Patel, N.R., Krishnaswamy, G., Thomas, E. (1996). A newly developed PCR assay of *H. pylori* in gastric biopsy, saliva, and feces. Evidence of high prevalence of *H. pylori* in saliva supports oral transmission. *Dig. Dis. Sci*. **41(11)**, 2142-2149.
- Logan, R., Walker, H., (2001). Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ*. **323**, 920-922.
- Makristathis, A., Hirschl, A.M., Lehours. P., Megraud, F. (2004). Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. Suppl 1.
- Marshall, B.J., Warren, J.R. (1984). Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 311-315.
- Marshall, B. J., Surveyor, I. (1988). C-14 urea breath test for diagnosis *Campylobacter pylori* associated gastritis. *J. Nuc. Med*. **29**, 11-16.
- Marshall, B. J. (1994). *Helicobacter pylori*. *Am. J. Gastroenterol*. **89**, 116-127.
- McCull, K., E., L., El-Nujumi, A., Murray, L. (1997). The *Helicobacter pylori* breath test: a surrogate marker for peptic ulcer disease in dyspeptic patients. *Gut*. **40**, 302-306.
- Mégraud, F. (1993). Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Gastro. Clin. North. Am*. **22**, 73-87.

- Mégraud, F. (1997). How should *Helicobacter pylori* infection be diagnosed? *Gastroenterology*. **113(6)**, 93-98.
- Montgomery, D.C., Runger, G.C. (2006). *Applied Statistics and Probability for Engineers*. **4th Ed.**, John Wiley and Sons, USA,
- NIH Consensus Conference. (1994). *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA*. **272**, 65-69.
- Nyan, D. C., Welch, A.R., Dubois, A., Coleman, W.G. (2004). Development of a Non-Invasive Method for Detecting and Monitoring the Time Course of *Helicobacter pylori* Infection. *Infection and Immunity*. **30**, No.9. 5358-5364
- O'Connor, H.J. (1999). Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease-clinical implications and management. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **13**, 117-120.
- Oksanen, A., Veliola, L., Sipponen, P., Schauman, K., Rautelin, A., (1998). Evaluation of Pyloriset Screen, a Rapid Whole-Blood Diagnostic Test for *Helicobacter pylori* Infection. *Journal of Clinical Microbiology*. **36**, 955-957.
- Özdemir, M., Baykan, M. (2005). Dispeptik hastalarda H. pylori enfeksiyonu tanısında H. pylori gaita antijeninin tanı de erinin incelenmesi. *Genel Tıp Dergisi* **15(2)**, 65-70.
- Özden, A. , Şahin, B. , Yılmaz, U. , Soykan, İ. (2002). Gastroenteroloji, **1. Basım**
- Parsonnet, J., Hansen. S., Rodriguez, L. (1994). *Helicobacter pylori*infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med*. **330**, 1267-1271.
- Parsonnet, J., Friedman,G.D., Vandersteen, D.P., Chang,Y., Vogelman, J.H., Orentreich, N., Sibley, R.K., (1991). *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med*. **325**, 1127-1131.
- Ricci, C., Holton. J., Vaira, D. (2007). Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non-invasive tests. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. **21(2)**, 299-313.
- Ross, M.S. (1987). *Introduction to Probability and Statistics For Engineers and Scientists*. John Wiley and Sons, Singapore.
- Sabbi, T., Angelis, P., Colistro, F., Dall'oglio, F., (2005).Efficacy of Noninvasive Tests in the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in Pediatric Patients. *Arc Pediatr Adolesc Med*. **159**, 238-241

- Sandıkçı, M.Ü., Köksal, F. (1996). Helikobakter enfeksiyonları.. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (Eds.). *Enfeksiyon Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1005-1009.
- Savarino, V., Vigneri, S., Celle, G. (1999). The ¹³C Urea Breath Test in the Dagnosis of Helicobacter pylori Infection. *Gut*. **45**(Supp. I), 118-122.
- Slomianski, A., Schubert, T., Cutler, A.F. (1995). C-14 Urea breath test to confirm eradication of Helicobacter pylori. *Am J. Gastroenterol.* **90**, 224-26.
- Stone, M., A. (1999) Non-invasive testing for Helicobavter pylori. *The Fellowship of Postgraduate Medic. J.* **75**, 74-77.
- Thomas, J.E., Gibson, G.R., Darboe, M.K. (1992). Isolation of Helicobacter pylorifrom human feces. *Lancet* **340**, 1194-1195.
- Vaira, D., Vakil, N. (2001). Blood, urine, stool, breath, Money and Helicobacter pylori. *Gut*. **48**, 287-289.
- Vaira, D., Gatta, L., Ricci, C., Miglioli, M. (2002). Review article: diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol. Ther.* **16**(Suppl 1), 16-23.
- Vakil, N., Vaira, D. (2004). Non-Invasive Tests for the Diagnosis of *H. pylori* Infection. *Rewievs in Gastroenterological Disorders.* **4**, No.1. 1-5.
- Warren, J.R., Marshall, B.J. (1983). Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.* 273-275.
- Wu, I., Ke, H., Lo, Y., Yang, Y. (2003). Evaluation of a Newly Developed Office-based Stool Test for Detecting Helicobacter pylori: An Extensive Pilot Study. *Hepato-Gastroenterology.* **50**, 1761-1765.
- Yılmaz, Y.A. (2004). Helicobacter pylori: Mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, **35**, 182-186.

ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında Kırıkkale’de doğdum. Aslen Ünye’liyim. İlk öğrenimimi Samsun’da, orta öğrenimimi Girne’de ve lise öğrenimimi Samsun’da tamamladım. 1986 yılında kazandığım Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1992 yılında mezun oldum. 1993 yılında Samsun Merkez 1 No’lu Sağlık Ocağında göreve başladım. 1997 yılında OMÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü’nün açmış olduğu doktora sınavını kazanarak, OMÜ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda doktora eğitimime başladım.

Devlet memuriyeti hizmetine Kültür ve Turizm Bakanlığı sanatkârı, İstanbul Müzik Müzesi Türk Müziği Araştırma ve Uygulama Topluluğu Sanat Yönetmeni olarak devam etmekteyim.

Yabancı dilim İngilizce’dir. Evli ve biri kız biri erkek olmak üzere iki çocuk sahibiyim.