

137954

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Prof.Dr.E.İnci TUNCER
Anabilim Dalı Başkanı

**DİSPEPTİK HASTALARDA HELICOBACTER
PYLORI İNFEKSİYONU TANISINDA
HELICOBACTER PYLORI GAİTA ANTİJENİNİN
TANI DEĞERİNİN DİĞER YÖNTEMLERLE
KARŞILAŞTIRILARAK İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet ÖZDEMİR

Tez Danışmanı

Prof Dr. Mahmut BAYKAN

KONYA-2004

I. KISALTMALAR.....	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. <i>Helicobacter pylori</i>	2
2.1.1.Tarihçe.....	2
2.1.2.Morfoloji ve Boyanma özellikleri.....	2
2.1.3. Kültür özellikleri.....	3
2.1.4. Biyokimyasal özellikleri	3
2.1.5. Virulans ve patojenite özellikleri.....	3
2.1.6. Epidemiyoloji.....	6
2.1.7.1. İnvazif testler.....	8
2.1.7.2.Noninvazif testler.....	10
2.1.7.3. Diğer testler	13
2.2. <i>Helicobacter pylori</i> 'nin Gastroduodenal Hastalıklarla İlişkisi.....	15
2.1. Gastrik Metaplazinin Doudonal Ülser Patojenezindeki Yeri.....	15
2.2.2. <i>Helicobacter pylori</i> ve Gastrit.....	16
2.2.3. Peptik Ülser ve <i>Helicobacter pylori</i>	20
2.2.4. Non Ülser Dispepsi ve <i>H.pylori</i>	24
2.2.5. Mide Lenfoması, Mide Karsinomu ve <i>Helicobacter pylori</i>	26
3. MATERYAL VE METOD.....	27
3.1.Gastroözofagoduodenoskopi.....	27
3.2.Histopatoloji.....	28
3.3. Üreaz Testi.....	28
3.4. Seroloji.....	28
3.5. <i>Helicobacter pylori</i> Gaita Antijeni.....	29
3.6. Üre Nefes Testi.....	30
3.7. İstatiksel Analiz.....	31

4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	37
6. ÖZET.....	42
7. SUMMARY.....	43
8. KAYNAKLAR.....	44
9. TEŞEKKÜR	50



KISALTMALAR

S.Ü.M.T.F	: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
GİS	: Gastrointestinal sistem
IL	: İnterlökin
HE	: Hemotoksilen eozin
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
NSAI	: Nonsteroid antiinflamatuvar
TNF	: Tümör nekroz faktör
ABD	: Anabilim dalı
ECL	: Enterokromografin benzeri hücre
PNL	: Polimorfonükleer lökosit
Ca	: Kanser
Ig.	: İmmünglobulin
MALT	: Mukoza ile ilişkili lenfoid doku
Kr.	: Kronik
Th	: Yardımcı T hücreleri
NO	: Nitroz oksit
Vac	: Vakuolle ilişkili sitotoksin
Cag	: Sitotoksinle ilişkili gen
HpSA	: H.pylori gaita antijeni
ÜST	: Üre soluk testi

1.GİRİŞ

Helicobacter pylori 1982 yılında Marshall ve Warren tarafından insan midesinden izole edilmesinden sonra dikkati çeken, Gram negatif, mikroaerofil, spiral şeklinde bir mikroorganizmadır. Üzerinde bir çok araştırma yapılan bu mikroorganizmanın akut ve kronik gastrit, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, peptik ülser ve mide kanseri patogenezinde rol aldığı yapılan epidemiyolojik, deneysel ve klinik çalışmalarla belirlenmiştir .

Üst abdominal şikayetler (dispepsi ya da hazımsızlık gibi) erişkinlerde en yaygın karşılaşılan semptomlardır. Son zamanlarda gastrointestinal sistem hastalıkları ile *Helicobacter pylori* arasındaki ilişkinin tesbit edilmesi, bu etkene yönelik çalışmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur. *Helicobacter pylori* ile peptik ülser arasındaki ilişki iyi bilinmekte, mide karsinomu, MALT lenfomada rol aldığı düşünülmektedir. *Helicobacter pylori*'nin dispeptik yakınmalara sebep olduğu düşünülmekte ancak asemptomatik kişilerde de *Helicobacter pylori* infeksiyonunun, yaşla artan bir oranda yüksek olması bu duruma şüphe ile bakmayı gerektirmektedir.

Günümüzde böylesine yaygın görülebilen bu etkenin oluşturduğu hastalıklar, yol açtıkları iş gücü kaybı açısından bir halk sağlığı sorunudur. Bu sebeple hızlı tanı ve etkin tedavi çok önemlidir. *Helicobacter pylori* infeksiyonu tanısında invaziv ve noninvaziv bir çok tanı yöntemi kullanılmaktadır. Kültür, histolojik tetkik, Gram boyama, üre nefes testi, üreaz testi, serolojik testler, immunfloresan mikroskopi, polimeraz zincir reaksiyonu, gaita örneklerinde *Helicobacter pylori* antijeni aranması kullanılan tanı yöntemleridir.

Bu çalışmada; Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Genel Cerrahi Anabilim Dalları Endoskopi ünitesine Mart 2003 ile Mart 2004 tarihleri arasında gastrointestinal sistem şikayetleri *H.pylori* nedeniyle başvuran ve gastroözefagoduodenoskopi yapılan hastalardaki *H.pylori* infeksiyonu tanısında, HpSA (*Helicobacter pylori* gaita antijeni)'nin tanı değerini histopatoloji, üreaz, Üre nefes testi ve serolojik yöntemler ile kıyaslayarak araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Helicobacter pylori*

2.1.1. Tarihçe

1975 yılında Steer mide mukozasında mukus tabakasının altında gastritle ilgili bakterilere dikkat çekmiştir. 1982 yılında Avusturyalı iki araştırmacı Warren ve Marshall, peptik ülser ve kronik aktif gastritli mukozal örneklerden spiral organizmaların kültürden izolasyonunu yaparak dünyanın dikkatine sundular. İlk zamanlar *Campylobacter* türlerine olan yapısal benzerliği nedeniyle *Campylobacter pylori* olarak adlandırılan bu organizma, biyokimyasal ve genetik özelliklerinin tanımlanmasından sonra 1989 yılında *Helicobacter* olarak adlandırılarak yeni bir cinsin içine alınmıştır(1).

Bizzozera 1893 yılında, Salamon 1896 yılında kedi, köpek gibi hayvanların midesinde spiral bir bakteriyi tespit ettiler. Donges 1938 yılında postmortem incelediği 242 insan midesinin % 43'ünde spiral bir mikroorganizma tesbit etti. Araştırmacılarda 1960-1970 yılları arasında mide asidinin etkisiyle midenin steril olduğu düşüncesi hakim oldu. Steer ve Glin-Jones 1975'de mide ülserli olguların % 80'inde, mukus tabakasının altında, Gram negatif, spiral bir organizma tespit ettiler. Kültürde mikroaerofilik bir ortam kullanmadıklarından sadece *Pseudomonas aeruginosa* üretebildiler. Warren ve Marshall 1982'de gastritli hastanın mide biyopsi örneğinde *Campylobacter*'e benzer bir bakteriyi ürettir(1,2,3,4). Morfolojik olarak *Campylobacter*'e benzediğinden *Campylobacter-Like-Organism* adını verdiler. 1984'de uluslararası komite tarafından *Campylobacter pylori* adı kabul edildi. 1989'da Goodwin ve arkadaşları tarafından da *Helicobacter pylori* olarak isimlendirildi (3).

2.1.2. Morfoloji ve boyanma özellikleri

Helicobacter pylori doku kesitlerinde Gram, karbol fuksin, akridin oranj, Giemsa Hematoksilen-eosin ve Warthin-Starry gümüş boyaları ile midede mukus tabakasının altında epitel hücre yüzeyinde ve lümende görülür. Gram negatif, mikroskopik incelemede kendi çevresinde 1-3 kez dönen, yüksek motiliteli, S (spiral) şekilli, kılıf ihtiva eden, 0,5-0,9µm genişlikte, 2-4 µm uzunlukta mikroaerofil, yavaş üreyen 5-6 adet polar flagel filamente sahip bir mikroorganizmadır (1,3) .

Biyopsi materyalinde ekstrasellüler, mukus içinde yaşayan, özellikle kripler veya mikrovilluslar yüzeyinde bulunan, invitro ise U, V, düz yada yuvarlak şekilde görülebilen bir mikroorganizmadır. Kriptlerde, epitel hücrelerine temas etmemesine rağmen mukoza

yüzeyinde hücre yüzeyi ile yakın temastadır. Mikroorganizmalar yüzey mukus hücreleri arasındaki “tight junction”a yakın bulunurlar, lamina propria’ya penetre olmazlar. Bakterinin dış hücre duvarı, düz bir şekilde 12-13 nm kadardır. Mikroorganizmanın bir kutbunda 4-6 kadar flagel olup 2,5 µm uzunluk 30 nm genişliktedir(1). Bakteri mide mukusu gibi visköz ortamlarda güçlü bir hareket yeteneğine sahiptir. Hareketi tirbuşona benzer. Fla A ve Fla B olmak üzere 2 tip flageller filamentli vardır.

2.1.3. Kültür özellikleri

H.pylori mikroaerofilik bir bakteridir. En iyi %98 gibi çok nemli ve % 5-10 CO₂ içeren ortamlarda 37°C’de ürer. Kan ve serum içeren besiyerlerinde 4-7 günde 0,5 mm çapında düzgün kenarlı, pigmentsiz koloniler yapar. Zenginleştirilmiş Brain-heart infüzyon agar, Brusella agarı, çukulata agar, Colombia agar, Skirrow agar gibi zenginleştirilmiş besiyerleri *H.pylori* üremesi için yeterlidir. Ayrıca besiyerinde %0.2 aktif kömür bulunması üremeyi kolaylaştırır. Geçmişte *H.pylori* izolasyonu için kanlı agar kullanılmıştır. Saponin içeren % 7 at kanlı agara %1 isovitale-X ilavesi üremeyi hızlandırır. Besiyerlerine bazı antibiyotikler ilave edilerek seçicilikleri artırılabilir. Bu amaçla besiyerine Vankomisin, Amfoterasin B, Trimetoprim, Kolistin ilavesi önerilmektedir(1,3,5,6).

2.1.4. Biyokimyasal özellikleri

H.pylori ’nin katalaz ve oksidaz reaksiyonu pozitifdir. Çok güçlü bir üreaz enzimi vardır. Bu özelliğinden bakterinin hızlı tanısında yararlanılır. Üreaz enzimi pH 4-10 arasında aktiftir. İnsan mide mukusunu bozan proteaz enzimi ve fosfolipaz enzimleri de vardır. Hippurat hidrolizi ve nitrat redüksiyonu negatiftir. *H.pylori* karbonhidratları metabolize etmez ama krebs siklüsü üzerinden organik asitleri ve amino asitleri kullanmaktadır. Sefalotine duyarlıdır. *H.pylori* ’nin çeşitli özellikleri tablo1’de görülmektedir.

2.1.5. Virulans ve patojenite özellikleri

H.pylori doğal yaşam ortamı olan mide mukozasında mukus içinde asit ortamdan korunarak yaşamını sürdürür. Tablo 1’de gösterilen özellikleri bu mikroorganizmanın virulans ve patojenitesinde çok önemli rol oynar.

Fenotipik düzeyde tüm *H.pylori*’ler aynı olmakla birlikte genotiplerinde bazı farklılıklar vardır ve bunların ülser yapıcı etkisi ile ilgili olduğu düşünülmektedir(1,3,4).

Tablo 1. *H.pylori*'nin biyokimyasal ve virulans-patojenite özellikleri(1,2,3,4,7)

Spiral şekil ve flagella	Mukus içinde etkin hareketi sağlar
Oksidaz	+
Katalaz	+ Midede, lökositler içinde vakuollerde yaşayabilme
Üreaz	+ Midede pH'yı alkalileştirerek asitten korunma ve yaşayabilme
Fosfolipaz	+ Mukusun sindirilmesi ve ıslaklığın artışı
Proteaz	+ Mukusun sindirilmesi ve eriyebilirliğin artışı
Hippurat hidrolizi	- Campylobacter jejuni'den ayırım
TSI agrda H ₂ S yapımı	- Campylobacter türlerinden ayırım
Glutamil transpeptidaz	+ Diğer Helicobacter türlerinden ayırım
Nitrat reduksiyonu	- Campylobacter türlerinden ayırım
Mikroaerofilik üreme 25°C 37°C 42°C	- Termofilik Campylobacter türlerinden ayırım + -
Nalidiksik aside duyarlılık	R
Sefalotine duyarlılık	S Campylobacter türlerinden ayırım
Vakuol yapıcı sitotoksin(Vac A)	Epitel hücrede vakuol oluşturarak hasarlanma
Sitotoksin ilişkili gen A (Cag A)	Sitotoksin oluşumu ve mide ülseri ile ilişkili
Porinler	Nötrofil ve mononükleer hücreleri çekerek reaktif bileşikler ve interlökin salınması bileşikler ve interlökin salınması
Isı şok proteinleri	Otoimmunitede rol oynar

Bu genotipik farklılıklar;

Lipopolisakkarid Yapısı

Lipopolisakkarid, *H.pylori*'yi de içeren Gram negatif bakterilerin hücre zarında,

glikolipidlerin bir üyesi olarak bulunur. Lipopolisakkarit, başlıca lipid A komponenti içeren, endotoksik özelliklere sahip maddelerin ve sitokinlerin salınımını stimüle eder. Lipopolisakkaritin diğer işlevleri, pepsinojen sekresyonunun stimülasyonu ve musin sentezinin inhibisyonuyla mukozal bütünlüğün kaybına yol açabilen gastrik epitelyal hücre-laminin etkileşimini engellemektir. *H. pylori* suşlarının polisakkarit yan zincirin uzunluk ve antijenik bakımından farklı olduğu saptanmıştır. Bu farklılığın muhtemelen virulans ve nötrofillerle etkileşimde rol oynadığı düşünülmektedir (3).

Vakuol Yapıcı Sitotoksin (Vac A)

Vac A geni tarafından yapılan 87 kDa ağırlığında olan bu protein hücrelerde vakuolleşmeye neden olmaktadır. *H. pylori* suşlarının % 65'i bu aktiviteye sahiptir. Bu gen; signal (işaret) dizisinde 3 allel (s1a, s1b, s2), orta bölgede 2 allel ailesine (m1, m2) sahiptir. s2,m2 yapıları, toksin üretmezler ve Cag A'dan yoksundurlar, s1m1 yapılarının % 80'inden fazlası, toksin üreticisidirler, s1m2 yapılarının yaklaşık % 30'u toksin üretirler. Peptik ülserli hastalar, muhtemelen s2 tipten daha çok s1 tip *H.pylori*'ye sahiptirler (3,4,8).

Cytoksin Assasiated Gen A (Cag A)

H. pylori 'lerin % 60'unda bulunan bu genin ürettiği 127 kDa'lık proteinlere karşı oluşan antikorlar kronik süperfisiyal gastritlerin % 60'ında pozitif bulunurken duodenal ülserli hastaların % 100'ünde pozitifdir. Peptik ülser hastalığı ile ilgili fenotipik bir özellik olarak düşünülüyor ve vakuol yapıcı sitotoksin etkisi için bir marker olarak kabul edilmektedir.

Nötrofil Aktivasyon Farklılığı

Duodenal ülserli hastalarda elde edilen suşların nötrofilleri daha hızlı aktive ettikleri saptanmıştır. Tüm bu bilgiler ışığında *H.pylori*'nin klinik suşları iki büyük grupta incelenebilir:

1.Tip 1 (Ülserojenik suşlar): Epitel hücresinde vakuol oluşturan sitotoksin (Vac A) ve bu sitotoksinle ilgili antijeni (CagA) üreten iki gen içerir ve duodenal ülserli hastalar daima bu tipte infektidir.

2.Tip 2 (Ülserojenik olmayan suşlar) : CagA ve VacA genini içermeyen ve peptik ülser oluşturmayan bakterilerdir .

2.1.6.Epidemiyoloji

H.pylori dünya nüfusunun yarıdan çoğunda görülen kronik bir enfeksiyon hastalığının etyolojik ajanıdır. *H.pylori* yaşam boyu süren antrum ağırlıklı kronik gastrite neden olurken bir kısım olgularda, peptik ülser hastalığı, kanser ve mide lenfoması gelişmektedir. Bazı istisnalar dışında *H.pylori* uygun eradikasyon tedavisi yapıncaya kadar canlılığını devam ettirir (9). *H.pylori* çocukluk çağında kazanılan bir enfeksiyondur. Bugün dünyada iki farklı epidemiyolojik kalıp vardır:

1.Gelişmekte Olan Ülkeler Kalıbı: Burada 0-8 yaş çocukların enfekte oluş hızı yıllık %10 civarında olup, enfeksiyon çocukluk çağında hızla kazanılmakta ve adolesan çağa gelmeden toplumun büyük bir kısmı enfekte olmaktadır. Bu ülkelerde erişkinlerin %80-90'ı enfekte durumdadır. Türkiyede de durum böyledir (1,4). Özden ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ilkokula başlama döneminde *H.pylori* %68 ve 25-55 yaş gurubunda %84 pozitif bulunmuştur (9).

2.Batılı Ülkeler Kalıbı: Günümüzde zengin ve gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında bu bakteri ile enfekte olma olasılığı düşük olup görülme sıklığı %0-5 arasındadır. Bu toplumlarda çocuk ve gençlerde enfeksiyon oranı düşük (20 yaşına kadar %10, 40 yaşına kadar %20) ve yine erişkinlerde daha yüksektir. 60 yaşın üzerinde bu oran %50'dir. Bunun nedeni yetişkinlerin çocukluk çağında aldıkları *H.pylori*'yi halen taşımalarıdır. Gelişmiş ülkelerde yeterli hijyen ve sağlık olanakları sağlanamayan guruplarda bu oran hala yüksektir (1,3,9). Sağlıklı bireylerde *H.pylori* prevalansı yaş ve toplumdaki etnik kökene bağlıdır. Alkol, sigara, antienflamatuvar tüketimi ile *H.pylori* arasında ilişki yoktur. Gelişmiş ülkelerde ise aynı sosyoekonomik statüdeki değişik etnik gruplarda prevalans farklılık gösterir (10).

Güney Amerika Afrikanın güneyinde *H.pylori* prevalansı %80-90'larda bulunurken A.B.D.'de ortalama prevalans %30-40 arasında değişmektedir. Rusya, Ukrayna ve Çin'de bu oran %70'ler civarındadır (9). Kanada'da Çocuklar arasında yapılan bir prevalans çalışmasında *H.pylori* prevalansı, 1 yaşına kadar olanlarda %20, 1-3 yaş arası %50, 3-5 yaş arası %58, 5-7 yaş arası %70, 7-9 yaş arası %75, 9-11 yaş arası %60, 11-12 yaş arası %73 bulunmuştur (11). Sri Lanka'da yapılan bir çalışmada okul çağı çocuklarında *H.pylori* prevalansı %6.5 bulunmuştur (12).

İnfeksiyonun bulaşma yolları

H.pylori doğal kaynağı bugün için bilinmemektedir. İnsan dışı bir rezervuar kesin olarak gösterilememiştir. *H.pylori* öpüşme ve cinsel yolla bulaşmaz. İnfeksiyonun aile içi bulaşması özellikle çocuklar arasında olduğu düşünülmektedir. *H.pylori* bulaşma yolu kesin olarak gösterilememiş olmakla birlikte fekal- oral bulaştığı düşünülmektedir(3,9). *H.pylori*'nin oral-oral ve gastro-oral geçiş yolunun da sözkonusu olabileceği kabul edilmektedir.

Bakımevleri ve yetimhane gibi kapalı kuruluşlarda infeksiyon oranlarının yüksek olduğu bulunmuştur. Bu da insandan insana geçişin mümkün olduğunu ve belki de özellikle gençlerde önemli olduğunu göstermektedir. *H.pylori* ile su kaynaklı infeksiyonların bildirilmesi ve bakterinin feçesten üretilmesi fekal-oral bulaşmayı doğrular (3).

Diş plaklarının *H.pylori* için rezervuar olduğuna dikkat çekilmektedir. Bu şekilde reinfeksiyon ve infeksiyonu başkalarına bulaştırma ihtimali vardır(13). *H.pylori* infeksiyonu açısından endoskopi yapan gastroenterologlar da mesleki bir risk taşımaktadır(14). İsrailde yapılan bir çalışmada 1. basamak sağlık hizmetinde ve endoskopi ünitesinde çalışan sağlık personelinde prevalans daha yüksek bulunmuştur(15). *H. pylori* iki hafta kadar bir süre, soğukta deniz ve nehir suyunda yaşayabilir (4).

2.1.7. Tanı Yöntemleri

H. pylori'nin tanısında invaziv ve noninvaziv yöntemler olmak üzere iki grup metot vardır (Tablo 1). Hangi test uygulanacak olursa olsun bazı noktalara dikkat etmek gerekir;

A- Herhangi bir nedenle antibiyotik kullanan hastalarda araştırmadan en az 5-7 gün önce antibiyotik kullanımına ara verilmelidir.

B- Biyopsi forsepsinin ve endoskopun kanal temizliğine dikkat edilmelidir.

C- Biyopsi materyali pilordan 3-4 cm uzaklıktaki antrum bölgesinden ve en az iki farklı yerden alınmalıdır.

Her test kendine özgü üstünlüklere sahiptir. Ancak bugüne kadar kullanılan hiçbir test mükemmel değildir. Genellikle testlerin kombinasyonlarının kullanımı yaygındır(1,2,3) (Tablo 2).

Tablo 2. *Helicobacter pylori* nin tanısında kullanılan testler

İnvaziv testler	Noninvaziv testler
Histopatoloji	Seroloji
Üreaz testi	HpSA
Kültür	Üre Soluk Testi

2.1.7.1. İNVAZİV TESTLER

Endoskopi

Endoskopik olarak görülen *H.pylori* infeksiyonunun hiçbir spesifik özelliği yoktur. Gastritte, mukozada kızarıklık olabilir, ancak histoloji ile endoskopik görünüm arasındaki korelasyon genel olarak iyi değildir. Endoskopik olarak *H.pylori*'nin tanı koydurucu olarak teyidi, gastrik ve/veya duadonal biyopsiye bağlıdır (3,16). *H. pylori* infeksiyonunun histolojik gastrit ve endoskopik gastrit ile ilişkisi net olarak belirlenememiştir. Son zamanlarda kronik gastrit ile ilgili çalışmaların çoğu *H.pylori* infeksiyonunun histolojik gastritte varlığına odaklanmıştır ve endoskopik gastritle ilişkisi incelenmemiştir. *H.pylori*'nin endoskopik gastrit görünümünde; eritematöz/eksüdatif gastrit, atrofik gastrit, kabarık eroziv gastrit, rugal hiperplastik gastrit, enterogastrik reflü gastriti, konjestif gastroenteropati ve normal görünüm olarak sınıflar bulunmaktadır.

Histoloji

H.pylori infeksiyonunun yaygınlığını ve mukozal hasarı gösteren tek metottur. Biyopsinin uygun yerden alınması gerekir. Bakteriler spiraldir ve kıvrılmış yada "S" şeklinde görülür ve özellikle en yoğun buldukları yer olan midenin antrumunda, genellikle çok sayıda dırlar .

En çok epitelyal hücrelerin yüzeyine yakın bulunurlar ve üstünü kaplayan gastrik mukus içinde mevcuttur. Önceleri Warthin-Starry gümüş boyası kullanılmıştır, ancak bugün bakteriyi Giemsa , Genta, Gimenez ve Alcian sarısı-toludine mavi boyası gibi boyamalarla ile identifiye etmek mümkündür. Fakat standart Hemotoksilen-eozinle

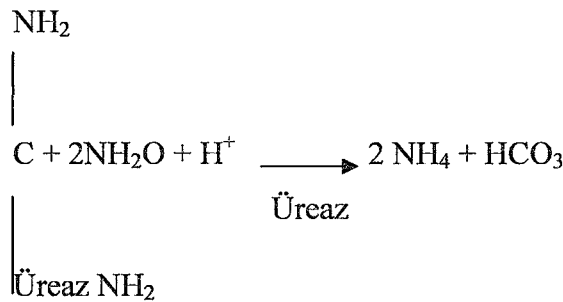
boyanmış alanlar üzerinde *H.pylori*'yi belirlemek mümkün olsa bile yeterli değildir. *H.pylori* dağılımından dolayı tek biopsi yeterli değildir. İntestinal metaplazi ve atrofik gastrit yokluğunda *H.pylori* bütün gastrik bölgelerde aynı oranlarda tesbit edilebilir(17,18). Teknik olarak bu boyalar, görülen organizmanın *H.pylori* olduğunu ispat etmemektedir. Histolojik incelemenin spesifitesi monoklonal antikor kullanan immunokimyasal boyamalarla artırılabilir. Biopsi örneklerinde histoloji ve diğer bir yöntemin kombine edildiği ikili yöntemler, en iyi sonucu verir. Bu yöntemin spesifitesi %95-98'dir(14).

Kültür

En iyi tanı yöntemlerinden biridir, “**altın standart**” olarak kabul edilir. *H.pylorinin* üretilmesi; mikroaerofilik bir bakteri olduğundan ve yavaş üreme özelliğinden üretilmesi güçtür. Özgüllüğü %100'dür ancak duyarlılığı diğer testlerden düşüktür ve %50-90 arasındadır(3). Kocazeybek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (19) kültür yönteminin özgüllüğü % 100 bulunurken duyarlılığı % 13 bulunmuştur. Kültür nadiren ek pozitif sonuç verse bile, izole edilen suşlardan hassasiyet testleri yapmak için *H.pylori* kültürüne ihtiyaç vardır(20).

Üreaz Testi

H. pylorinin kuvvetli bir üreaz aktivitesinin olması, bu özelliğinin tanı yöntemi olarak kullanılmasına imkan vermiştir. Bu test hızlı ve spesifik olmasına rağmen tedavi sonrası dönemde duyarlılığı azalmaktadır. Bu testin esası üreaz enzimiyle, ürenin parçalanması sonucu amonyak ve bikarbonat meydana gelmesi, ortamın pH'sının yükselmesi, bu değişikliğin pH indikatörleri yardımıyla görünür hale getirilmesinden ibarettir (Şekil 1).



Şekil 1: *H. pylori*'nin üreaz aktivitesi.

Üreaz testinin başlıca avantajı ucuzluğudur, ancak diğer invaziv testlerden daha az duyarlıdır. Bu testin dezavantajları, üreaz yapan başka bakterilerin varlığıdır (*Yersinia enterokolitika* ve *Proteus vulgaris* gibi). Ancak üreaz testi *H.pylori*'de % 75 oranında 20

dakika-1 saat arasında müspetleşir, diğer bakterilerde ise 12 saat sonra (+) sonuç alınır. Bu yöntem % 65-95 duyarlılık ve % 60-90 özgüllük oranına sahiptir(13,20). Diğer direkt testlerde olduğu gibi üreaz testi de bakteri yoğunluğuna bağlıdır, dolayısıyla antral örneklerde sensitivitesi daha yüksektir. Endoskopi gerektirmesi bir dezavantaj olsa da, hızlı üreaz testleri en ucuz ve oldukça güvenli testler olduğundan endoskopi yapıldığında tercih edilen tanısal yöntemdir(14,21,22).

2.1.7.2. NONİNVAZİV TESTLER

Serolojik Testler

H. pylori ile oluşan infeksiyonlar genelde kronik bir seyir izlemekte ve konakta bu bakteriye karşı hem lokal hem de sistemik özgül antikorlar oluşmaktadır. Oluşan bu antikorların noninvasiv yöntemler arasında yer alan, serolojik testlerle tespit edilmesi klinik tanıya yardımcı olmaktadır. Bu testler prevalans çalışmalarında kullanılabilir fakat aktif infeksiyonu göstermede ve tedavinin takibinde kullanılmamalıdır çünkü bu testler aktif infeksiyonla daha önceden *H.pylori*'ye olan maruziyeti ve geçmiş infeksiyonu birbirinden ayıramazlar (23,24,25,26,27). Kullanılması ancak titre takibiyle mümkündür. Çünkü antikorun negatifleşmesi yıllar alır. Özellikle yaşlı hastalarda tanı ve eradikasyonu izlemde güvenilir bir test değildir(28). *H.pylori* IgA yüksekliği, lokal mukoza hasarını yansıtan bir bulgudur. *H.pylori* IgG cevabı *H.pylori* infeksiyonu geçiren kişilerde kanda devamlı tespit edilir. Nadir olarak görülen akut infeksiyonlarda *H.pylori* IgM seviyeleri yükselir, ama zamanla düşer, uzun vadede ise *H.pylori*'ye karşı IgG ve IgA seviyelerinin ikisi de yükselir. Antikora rağmen, *H.pylori* mukozada varlığını sürdürür. Antikor koruyucu değildir. Antikorlar; hemaglutinasyon, kompleman fiksasyon, aglutinasyon, Western blot gibi bazı farklı tekniklerle ölçülmektedir. Çoğu zaman enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA) kullanılmaktadır. Sensitivitesi % 80-95, spesifitesi % 65-95'tir(14,29).

Son zamanlarda deneme çalışmaları yapılan hastabaşı kullanılan *H.pylori* IgG'yi araştıran iki test vardır. Bunlar hızlı idrar testi ve idrardan çalışılan ELISA testleridir. Bunların sonuçları kandan çalışılan testlere yakın sonuçlar vermektedir(30,31).

Bunun yanında CagA ve VacA proteinlerine karşı oluşan IgG tipi antikorlara değişik tekniklerle (ELISA, rekombinant immunblot assay) değerlendiren testler mevcuttur. İki farklı kitle çalışılarak elde edilen anti-CagA ELISA testi sonuçlarına göre sensitivite % 90-100 ve spesifite % 76-94 bulunmuştur (24,25).

H.pylori IgG ve IgA antikorları Western blot yöntemi ile de araştırılabilir. Yapılan bir çalışmada bu yöntemin *H.pylori* IgG için duyarlılığı %92.8, özgüllüğü %77.7 bulunurken, bu değerler *H.pylori* IgA için duyarlılığı %31.7, özgüllüğü %31.2 olarak bulunmuştur(26).

Üre Soluk (Nefes) Testi

Üre Soluk Testi (ÜST)'nin prensibi üreaz temelli testlerde olduğu gibidir. Üre substrat olarak ya ^{13}C yada ^{14}C üre olarak hastaya verilir. *H.pylori* üreazı alınan üreyi işaretli bikarbonata hidrolize eder. Bu da solunumla dışarı atılan ve toplanarak tayini yapılabilen işaretli CO_2 'e dönüşür. ^{14}C izotopu bir sintilasyon sayacı ile tayin edilirken, ^{13}C çoğunlukla mass spektrometresi yardımı ile tayin edilir. Orofarinkteki bazı mikroorganizmalar üreyi hidrolize edebilir. Eğer üre sıvı şekilde verirse , bu durumda işaretli karbonda nefes testi sırasında erken bir artış görülür. Testin duyarlılığını etkileyen faktörler; solutulmanın zamanlaması, ürenin verilmiş şekli (tablet veya sıvı), mide boşalma zamanıdır. ^{13}C ve ^{14}C testleri performans özellikleri açısından benzerdir(17,28).

Birçok ticari test sistemleri mevcuttur. Bunlar ^{13}C ve ^{14}C işaretli üreyi kullananlar ve bunların tablet ve sıvı şekilleri mevcuttur. Bazıları FDA onayı almıştır. *H.pylori*'yi baskılayan ilaçlarla tedavi edilmemiş hastalarda testin sensitivitesi %97-100, spesifitesi %95-100 bulunmuştur (32,33,34,35). Tanı ve tedavi sonrası *H.pylori* takibinde uygun bir testtir(36).

Bu testin diğer testlere göre üstünlükleri, biopsi gibi invazif bir işlem gerektirmemesi, güvenilirliğinin yüksek oluşu ve biosiye dayalı testlerdeki örnekleme hatasının olmayışdır. Cihaz (analizatör) gerektirir. Test başı maliyeti, histopatolojik incelemeye göre daha fazla olsa bile endoskopi+ histopatoloji'ye göre daha ucuzdur. 1 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı sınırlıdır. Tedavi sonrası eradikasyon kontrolü en az 1 ay sonra yapılabilir(34).

Bu test sırasında ^{14}C radyasyon dozu $1\mu\text{Ci}$ 'dir. Bu da bir günlük çevreden alınan radyasyon dozundan daha azdır. ^{14}C ürenin tablet formunda verilmesi avantajdır çünkü bu şekilde ağızda bulunan üreaz pozitif bakterilerin tayini engellenmiş olur. Yemek veya başka bir gıda verilmesi gerekmez. ^{14}C 'ün çevredeki miktarı çok düşük olması sebebiyle ^{13}C 'ün tersine tek ölçüm yeterlidir. ^{14}C -ÜST, gastrik cerrahi geçirmiş kişilerde, proton pompa inhibitörü kullananlarda ve asit reseptör blokörleri kullanmış hastalarda güvenilir sonuçlar vermez (37).

¹³C-ÜST çocuklarda ve hamilelerde tanı ve eradikasyon sonrası takip için kullanılabilen uygun bir noninvazif testtir (17,37,38).

***H.pylori* gaita antijeni tayini**

H.pylori tayininde son zamanlardaki önemli gelişmelerden biri, hızlılığı, teknik olarak basitliği ve örneklerin kolay toplanmasından ve invaziv olmamasından dolayı gaitada antijen (HpSA) tayinidir(18,38,39). Noninvaziv özelliği HpSA testini epidemiyolojik çalışmalarda asemptomatik kişilerde ideal bir tarama testi olarak kullanılmasını sağlar. Bu test üre soluk testinin zor yapıldığı çocuklarda, kan almak gibi çocukların sevmediği bir işlem gerektirmediğinden avantaj sağlar(18).

Antijen testi olmasından dolayı aktif infeksiyonu gösterir. Eradikasyon sonrası mideden kaybolduğundan tedavi sonrası takipte kullanılabilir(37,38). Ticari olarak piyasaya sürülen ilk test HpSA EIA (Meridian Diagnostics,USA)'dır. Bu test antijenin, saflaştırılmış poliklonal antikorlara afinitesine dayalıdır. Poliklonal antikorlar plaktaki kuyucuklara yapıştırılmıştır. Önce gaita süspansiyonu eklenir ve örnekteki antijenler plaktaki antikorlarla reaksiyona girer. Daha sonra peroksidaz işaretli antikor ve substrat eklenir ve absorbans ölçülür(40).

Monoklonal antikorlar da son zamanlarda kullanıma girmiştir. HpSA yakın zamanlarda kullanıma girmesine rağmen geniş bir hasta popülasyonunda test edilme imkanı bulundu. Farklı çalışmalarda rapor edilen sonuçların analizi yapılan 4769 vakalık bir çalışmada ağırlıklı ortalama tedavi öncesi sensitivite %92.4, spesifite %92.1 bulunurken tedavi sonrası sensitivite %88.3, spesifite %92 bulunmuştur(39).

Son 1-4 hafta içinde proton pompa inhibitörleri, bizmut içeren bileşikler ve/veya antibiyotik alan hastalarda bu test hatalı sonuçlar verebilir(41,42,43,44). Bu tür hastalar çalışma dışı tutulmalıdır. Peptik orijinli GIS kanamalı hastalarda bu testin *H.pylori* infeksiyon tanısı için sensitivitesi yüksektir fakat spesifitesi düşüktür(43). Parsiyel gastrektomili hastalarda tanı ve eradikasyon sonrası takipte güvenilir bir testtir (45).

İstanbul GATA Haydarpaşa Eğitim hastanesinde yapılan bir çalışmada (46), Demirtürk ve arkadaşları, N-asetil sisteinin HpSA testinin sensitivite ve spesifitesini artırıp artırmadığını araştırmışlardır. Bu çalışmada N-asetil sisteinin mukolitik bir ajan olarak mide mukusunu eritip *H pylori*'nin mukozadan ayrılmasını sağlayarak gaitadan HpSA testiyle daha kolay yakalanabileceğini düşünmüşler fakat tam zıddı sonuçlar ortaya çıkmıştır. N-asetil sistein HpSA'nın sensitivite ve spesifitesini azaltmıştır. Bu sonuç, test

yapılacak hastalarda N-asetil sistein kullanımının sınırlandırma açısından önemlidir.

Yeni kullanıma giren tek basamaklı, hızlı, yan akımlı immunoassay gaita testi 5 dakikada sonuç vermektedir. Bu testin ilk sonuçları ümit vericidir ve sensitivitesi %91 , spesifitesi %92 bulunmuştur ve 1. basamak sağlık kuruluşlarında hastabaşı test olarak faydalı bir testtir(25) .

2.1.7.3. DİĞERLER TESTLER

Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Son yıllarda acil durumlarda kesin tanı koydurucu bir yöntem olan PCR tekniği, özellikle tanısında güçlükler yaşanan pek çok infeksiyon hastalığının etyolojik tanısında olduğu gibi *H.pylori* tanısında da uygulanmaya başlanmıştır. Retrospektif doku örneklerinde çalışma imkanı vermesi en önemli avantajdır, ancak pratik değildir . Bütün laboratuarlarda mevcut olmamasına karşın, test için bakterinin canlı olması gerekmediğinden örnekler bu imkanların bulunduğu merkezlerde çalışılabilir. Polimeraz zincir reaksiyonu, organizmanın çok az sayıda bulunduğu durumda *H.pylori*'yi belirlemede mükemmel bir yöntemdir. Teorik olarak sadece birkaç adet DNA kopyası bile bulunduğu bu yöntem mikroorganizmayı tanıyıp tespit edebilir. Çoğunlukla araştırma amaçlı kullanılan bu yöntemde genelde mide doku örnekleri kullanılmıştır, hızlı ve sensitif kabul edilmiştir (27,47). Biopsi materyali PCR ile değerlendirildiğinde diğer tekniklere göre ek bir üstünlük sağlamayabilir. Kültür ve histoloji birlikte kullanıldığında PCR ile aynı oranda *H.pylori*'yi tespit edebilmektedir. Yalancı pozitif reaksiyonlar, duyarlılık ve özgüllük yüzdelerini düşürmektedir. Polimeraz zincir reaksiyonu incelemesi, özellikle antibiyotik ile eradikasyon sonrası çok az sayıda mikroorganizmanın var olduğu durumlarda *H.pylori* varlığını değerlendirmede referans test olarak önerilmektedir(1,3,48). Polimeraz zincir reaksiyonu'nun asıl avantajı, biopsi materyalinin olmadığı ve klinik tanıya ihtiyaç duyulduğunda olabilir. Bu amaçla incelenen mide sıvısında, ağız sekresyonlarında, diş kirinde, gaita örneklerinde ve hatta safrada *H.pylori* gösterilmiştir(3,27,49). Literatürde gaita örneklerinde çalışılan PCR ile ilgili bilgiler çelişkilidir. Bazıları % 95 gibi yüksek sensitivite ve spesifite rapor ederken diğer bir kısmı %30-60 arasında değerler bulmuşlardır. PCR ile infeksiyona neden olan *H.pylori* suşunda ana virulans faktörü olan CagA ve VacA geni araştırılabilir(47). *H.pylori*'de tanı yöntemlerinin sensitivite ve spesifiteleri Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3: *Helicobacter pylori* de tanı yöntemlerinin karşılaştırılması(3,14,25).

Yöntem	Sensitivite	Spesifite
Kültür	%50-90	%100
Histoloji	%98	%95
Seroloji	%85-95	%75-95
Üre Nefes Testi	%90-100	%89-100
Üreaz (CLO)	%65-95	%60-90
PCR	%95-99	%95-99

H.pylori tanı yöntemleri için şunlar söylenebilir:

1. En güvenilir yöntem kültürdür, ancak sensitivitesi düşüktür
2. Histolojik yöntem, hem gastritin, hem de *H.pylorinin* eş zamanlı tanısında çok değerlidir. Ancak zaman alıcı olması dezavantajdır.
3. Serolojik yöntemler epidemiyolojik amaçlı çalışmalarda toplumun taranmasında ve tedavinin izlenmesinde uzun dönemde yararlıdır.
4. Biyopsi örneğinde üreaz testi ve Gram boyama en pratik, kolay ve ucuz yöntemdir. Pratik çalışmalar için bu iki yöntem beraberce uygulanabilir (3).
5. Üreaz testi endoskopiden sonra hızlı sonuç veren basit bir testtir.
6. PCR tedavi sonrası takip için özellikle çocuklarda uygun bir testtir (50).

2.2.HELİCOBACTER PYLORİ'NİN GASTRODUODENAL HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

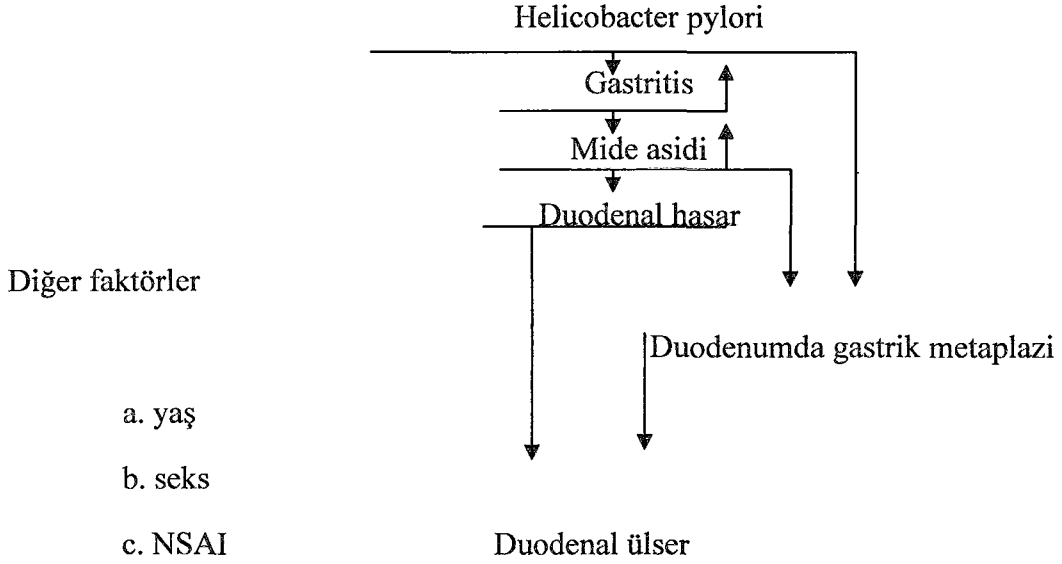
H.pylori ile gastrik ve duodenal hastalıklar arasında kısa bir zamanda birçok yeni bilgi elde edilmiştir. *H.pylori*'nin dünyada gastritin en sık görülen nedeni olduğu bugün artık gayet iyi anlaşılmış ve kabul edilmiş durumdadır. Peptik ülserasyonda, özellikle duodenal ülser hastalığının gelişiminde majör rol oynadığı fikri kabul edilmiştir. Ayrıca, *H.pylori* rolü kesin olmamakla beraber birçok farklı durumla ilişkilendirilmektedir. Bunların arasında gastrik kanser, bazı lenfoma türleri, nonülser dispepsi, lenfositik gastrit, ayrıca Menetrier hastalığı, protein kaybettiren gastropati, ürtiker, migren, demir eksikliği anemisi, gastro-özofagial reflü hastalığı ve myokard infarktüsü bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında görülen diareli hastalıkların bazıları *H.pylori* ile ilişkilendirilmiştir (3,9).

2.2.1. Gastrik Metaplazinin Doudonal Ülser Patojenezindeki Yeri

Gastrik metaplazi hücreleri gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde, keskin kenarlı fokal odak şeklinde, PAS ile boyandığında mikroskopik olarak ufak lekeler halinde görülür. Doğuştan olduğu veya sonradan ortaya çıktığı tam olarak bilinmemektedir. Gastrik metaplazi hücreleri, prizmatik hücre şeklinde villus epiteli apeksinde yüksek sekretuar granüller gösterirler. Bu hücreler serpilmiş halde veya topluluklar halinde bulunurlar. Orijini hakkında bir çok hipotezler ortaya atılmıştır. Normal duodenum mukozasında % 16-22 iken, duodenitte % 72-85, duodenum ülserinde %95, gastrik ülserde % 70-85 oranında olduğu gözlenmiştir(3,9). Ayrıca Zollinger-Ellison sendromunda duodenumda gastrik metaplazi hücrelerinin yüksek oranda bulunması ve selektif vagotomi sonrası ülserin tamamen iyileşmesi, nüksün olmaması ve buna paralel olarak duodenumda gastrik metaplazi hücrelerinin azalması da bu hücrelerin gastrik asit ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Midede bulunan intestinal metaplazi hücrelerinde bulunmazken, bunun yanısıra duodenumda gastrik metaplazi hücrelerinde bulunması ve çoğalması, *H. pylori* 'nin gastrik tip mukozaya affinitesinin olduğunu göstermektedir. *H.pylori*, bu gastrik metaplazi hücrelerinde çoğalarak kronik aktif inflamasyona sebep olur ve Şekil 2'de görüldüğü gibi ülser patogenezinde rol oynar(3,9,16).

Bu durumu destekleyen en önemli delil *H.pylori* eradikasyonu sonrası duodenal ülserin ve duodenitin iyileşmesidir. Ancak *H.pylori* eradikasyonu sonrası gastrik

metaplazinin devam etmesi bunu desteklememektedir(3,9).



Şekil 2: *Helicobacter pylori* ile gastrik metaplazi ve duodenal ülser arasındaki ilişki (3).

2.2.2. *Helicobacter pylori* ve Gastrit

H. pylori'nin kronik gastritin en sık rastlanan sebebi olduğunun ortaya konulması 1980'li yıllarda mümkün olmuştur. Gastrit için tatmin edici genel bir sınıflandırma yoktur. Tanı endoskopik, histolojik, radyolojik yada klinik bulgulara dayanabilir. Histolojik açıdan gastrit; eroziv ve eroziv olmayan diye ikiye ayrılır, enflamasyon varsa akut yada kronik olarak sınıflandırılabilir (3,15,51).

Akut stres ülseri olarak da adlandırılan akut eroziv gastritte, aftöz mide ülseri olarak adlandırılan kronik eroziv gastrit tanısı en iyi endoskopi ile konulur. Endoskopide çoğul peteşiler ve muskularis mukozaya ulaşmayan, intramukozal ayrılmalar veya küçük kırmızı yada siyah erozyonlar şeklinde görülürler. Stresle ilişkili lezyonlar başlangıçta gastroözofagial birleşme yerinin yakınındaki fundusta görülürler ve distale doğru yayılırlar, ama lezyonlar genellikle fundus ve gövdede sınırlı kalırlar. NSAİ ve alkolle ilişkili olan hemorajik gastritler başlangıçta midenin bütün kısımlarını tutabilirler ve sıklıkla antrumda görülürler. NSAİ ve alkole bağlı hemorajik gastritlerdeki erozyonlar, strese bağlı olan gastritlerdekinden daha küçüktürler ve daha hızlı düzelirler. Histolojik olarak birkaç nötrofilden fazlası bulunmadığından, hemorajik ve eroziv gastrit yerine sıklıkla hemorajik ve eroziv gastropati deyimini kullanılır. Hemorajik gastritli olan hastalar beraberinde büyük damarlara hasar veren, muskularis mukozanın altında ve daha derin dokulara yayılan gastrik ve duodenal ülserlere sahiptirler. Başlangıçta

ülserler gross olarak nekrozu gösterirler, oysaki daha yaşlı lezyonlar inflamasyonu, granülasyon dokusunu ve epitelyal rejenasyonu içerirler . Eroziv olmayan gastrit terimi, enflamatuvar hücre infiltrasyonu, mide bezlerinin durumu (bütünlüğünü koruyor yada atrofiye uğramış) ve kimi zaman metaplazi gibi histolojik bulgulara dayanan genel bir hastalık kategorisini içerir. Atrofik değişiklikler de, metaplazide gastrit ile yada gastrit olmadan ortaya çıkabilir, bunun tersi de geçerlidir. Eroziv olmayan gastrit ayrıca, hastalığın birincil olarak mide korpus yada antrumunu tutmasına göre de sınıflandırılabilir(3).

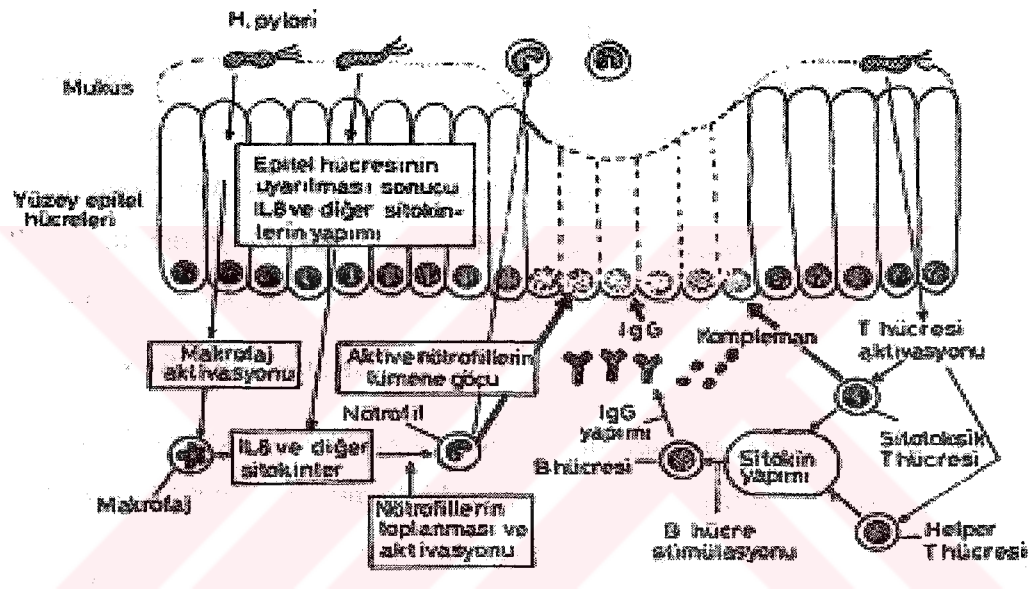
2.2.2.1. Akut *H. pylori* Gastriti

Primer olarak *H. pylori*'nin yol açtığı, ani başlayan GİS semptomlarına sebep olan ve şiddetli akut inflamasyonla ilişkili bir hastalık olarak tanımlanabilir(16). Kusma, geğirme, ateş, üst karın ağrısı ve bulantı gibi üst GİS şikayetleri genellikle bir haftadan daha kısa sürmekle birlikte, bu semptomlar on dört günden uzun süre devam edebilir. Tıbbi inceleme yapılan kişilerde gıda zehirlenmesi tanısı konulabilir. Bir çok kişi için *H.pylori* bulaşması klinik olarak sessizdir. Herhangi bir yaşta, semptomatik ve asemptomatik akut bulaşmanın oranı bilinmemektedir. Bulaşmadan sonraki haftalarda yoğun gastrit gelişmektedir ve hipoklorhidri oluşarak bir yıldan uzun sürebilmektedir. Kolonizasyona doku ve serolojik cevap tüm infekte olan kişilerde gelişir. Persistan *H.pylori* kolonizasyonlarının çoğu asemptomatiktir. *H. pylori* oral yoldan kazanılır, midenin mukus tabakasına yerleşir ve adhezyon molekülleri ile gastrik epitele tutunur. Bu tutunma reseptör-ligand ilişkisi içinde olur ve hemen daima iltihabı yanıt ile beraberdir(3,9).

İnfeksiyona karşı epitelin cevabı, musin salgısında azalma, hücre dökülmesi ve sinsisyal rejeneratif değişikliklerdir. Kolonize bakteriler, epitel ve lamina propria içine PNL göçünü indükleyen ve kemotaktik özelliği olan ürünler salgırlar. Bakteriyel ürünler; aktive mast hücreleri ve onların degranülasyon salgıları, vaskuler permeabiliteyi artıran, endotelial hücreler üzerine lökosit adezyon moleküllerinin sayısını artıran ve polimorfların artmış göçü sonucu oluşan diğer akut inflamatuvar mediatörlerdir.

H. pylori, gastrik epitelin, IL-8 isimli proinflamatuvar sitokin salınımına neden olur. Serbest kalan bakteriyel antijenler, kemotaktik faktörlerin devreye girmesiyle polimorfontükleer lökositlerin aktivasyonu ile konak savaşını başlatır. Makrofajların da aktive olup devreye girmesiyle, inflamatuvar süreç başlar ve yaşam boyu devam eder.

Lamina propriada çok sayıda inflamatuvar hücre, özellikle fagosit ve plazma hücreleri dikkati çeker. Bu ortamda yüksek miktarda sitokin varlığı saptanır. Bu sitokinler TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10'dan oluşmaktadır. Sitokinler inflamatuvar hücre birikimine ve aktivasyonuna neden olur. Diğer yandan epitel hücre membranındaki mikrobiyal antijenlerin sitotoksik T hücreler ve helper T hücreler tarafından tanınması, ortaya çıkan sitokin miktarını artırır. Sitokinler B lenfositlerin, antikor üreten plazma hücrelerine dönüşmesine yol açar. B hücrelerinden salınan IgA ve IgG yapısındaki antikorlar hücre yüzeyindeki mikroorganizma antijenleri ile reaksiyona girerek, otoimmün bir cevap ve doku hasarı yapar (3,9,52).



Şekil 3. *H. pylori*'nin oluşturduğu inflamatuvar-immunolojik mukoza hasarlanması(3,4).

Akut faz kısa sürelidir. İnsanların küçük bir kısmında bakteriyel infeksiyon konakçı tarafından sonlandırılır. Polimorf infiltrasyon çözülür ve mukozal görünüm normale döner. Bununla beraber çoğunlukla konakçının immun cevabı, infeksiyonun eradikasyonunda başarılı olamaz. Kronik inflamatuvar hücreler 3-4 haftanın üzerinde, aşamalı olarak birikirler ve histolojik görünümün dominant halini alırlar. Sonuçta, akut nötrofilik gastrit, aktif kronik gastrite döner (3).

2.2.2.2.Kronik *H.pylori* Gastriti

H.pylori gastriti'nin kronik fazında, karakteristik semptomlar yada özel endoskopik bulgular görülmez. Asıl özellik genellikle akut enflamasyonun eşlik ettiği, sıradan bir kronik enflamasyondur. Yüzeysel gastrit tablosu veren, yüzeysel epitelinin hemen altından başlayan değişiklikler tipik olarak mukozanın üst kısmında yoğunlaşmıştır. İnflamatuvar hücrelerin yüzeysel birikimi özellikle oksintik mukozada görülür. Histopatolojik düzeyde *H.pylori* ile oluşturulan tablo, aktif kronik gastrit şeklindedir .

Hücreyel infiltrasyon predominant olarak lenfositler ve plazma hücrelerinden birinin dominant olduğu, sıklıkla artmış eozinofiller ve dağılmış makrofajların eşlik ettiği hücreyel komponentlerden oluşur. *H.pylori*'ye karşı reaksiyonun iki silahı, Th1 ve Th2 hücreleridir. Th1 hücreleri, inflamasyonu ilerletir, CD8 T hücrelerinin aktivasyonu ile otoantikor formasyonuna ve hücre aracılı epitelyal hasara yol açarlar. Th2 hücreleri; sekretuar immun yanıtta sorumludurlar. Aktif kronik gastrit ile lenfoid foliküllerin tipik histolojik tablosu, bu iki sürecin üst üste binmesini yansıtır. İmmünite ve inflamasyon arasındaki denge tespitinde konakçı faktörü önemlidir. Fakat, bakteriyel faktörleri de gözden kaçırmamalıyız. Genetik faktörler, CagA ve VacA görünümü, inflamatuvar aktivite tespitinde önemlidir (3,52,53).

Kronik *H.pylori* enfeksiyonlu çoğu şahıs yaşam boyunca asemptomatik kalır. Peptik ülser hastalığı yaklaşık bunların 1/6'sında gelişir. Daha az sıklıkla atrofik gastrit, gastrik adeno Ca ve gastrik lenfoma gelişir (3).

Kronik gastritler tip A, tip B ve tip C olmak üzere üç kısma ayrılmaktadır. TipA gastritlerine otoimmün gastrit adı da verilmektedir ve predominant inflamasyon bölgesi fundus mukozası olup, inflamasyon yaygındır. Buna karşılık etyolojik olarak vakaların % 95'inden *H.pylori*'nin sorumlu olduğu tip B gastrit olgularında ise ön planda antral mukoza tutulur ve hastalık öncelikle mukus salgılayan antral tip gastrik epiteldedir. Değişiklikler genellikle bölgeseldir, ancak atrofi aşamasında bu daha farklı tiplere ayrılma eğilimindedir. Otoimmün gastrit esas olarak korpusu etkiler. *H. pylori* antral gastrite yol açar, ancak ağır vakalarda midenin tümü etkilenebilir (Pangastrit). Otoimmün gastritte *H.pylori* negatiftir (Tablo 4).

2.2.2.3.İnflamatuvar Mediatörler

H. pylori, hem bakteriyel ürünler (Vac A, Lipopolisakkarit, Nötrofil aktive faktör ve porinler) tarafından doğrudan doğruya direkt olarak, hem de gastrik epitelyal

hücrelerle, inflamatuvar hücrelerin etkileşiminin bir sonucu olarak, bu hücrelerden farklı ürünlerin salınımını stimule eder. Cevap, nötrofilleri aktive eden TNF α , IL-8 ve IL-1'in induksiyonudur. İlaveten CD11b/CD18'in nötrofilik ekspresyonunun upregulasyonu ve reaktif O₂ metaboliklerinin üretimidir. Daha sonra interselüler adezyon molekülleri (ICAM-1) bağımlı nötrofil adezyonunu artırır. Nötrofil adezyonu ile mast hücre degranülasyonunda ve mikrovasküler geçirgenlikte değişiklik meydana gelir. Sitokinlerin bu zengin karışımı, aynı zamanda somatostatin down regulasyonu yoluyla gastrin salınımında artışa neden olur (3).

Tablo 4: *H. pylori* gastriti ile otoimmün gastritin karşılaştırılması(3).

		Otoimmün gastrit	<i>H. pylori</i> gastriti
Morfoloji	Gastrit	Korpus	Esas olarak antral
	Gastrik atrofik	Sonunda	Bazen
Fizyoloji	Asid Salgısı	↓	↓ Erken ve atrofi
	Vit B 12	↓	Etkisi yok
İmmün bağlantılar	Bağlantılı immün	+	Bilinmiyor
	Genetik	+	IgM (Erken akut
	Sistemik antikorlar	PCA İFA	IgG, IgA (Kronik hastalık)

İFA: İntrensek faktör antikor; **PCA:** Pariyetal hücre antikor

2.2.3. Peptik Ülser ve *Helicobacter pylori*

Peptik ülser hastalığının multifaktoriyel olan etyopatojenezinde ana risk faktörü olarak kabul edilen *H.pylori*'nin mukozal hasar ve ülserasyon oluşturan mekanizmaları tam olarak anlaşılacakla birlikte, *H.pylori* eradikasyonundan sonra ülserde iyileşme ve rekürrensde azalmanın gözlenmesi, bu mikroorganizma ile peptik ülser arasındaki ilişkiyi kuvvetle desteklemektedir(9,54).

2.2.3.1. Duodenal Ülser

“Asit yok, ülser yok” deyişi bu günde eskiden olduğu gibi kabul görmektedir,

ancak hiç kimse gerçekten “*H. pylori* yok, ülser yok” diye iddia edememektedir. Çünkü, genel olarak peptik ülserlerin muhtemelen %15’inde *H.pylori* infeksiyonu bulunmamaktadır(3,9). Artmış asit sekresyonu, pariyetal hücre kitlesinde artış, pepsinojen salınımında artış ve heredite gibi mide asidini artırıcı faktörlere ilave olarak *H.pylori*’nin yol açtığı hipergastrineminin de katkısıyla duodenuma boşalan asit yükünde belirgin artış olur. Gastrik asit sekresyonu kolinerjik innervasyon, gastrin-releasing peptit, sitokinler ve D hücrelerinden somatostatin salınımının aracılık ettiği, gastrin salınımı ile sonuçlanan kompleks bir mekanizma ile kontrol edilir. Protein, karbonhidrat ve yağdan oluşan bir yemeğe cevap olarak mide asidi salgısı üç evrede gerçekleşir: 1- Besinin düşüncesi, kokusu, görüntüsü ve tadı, beyin sapına afferent nöral sinyallerin çıkmasına sebep olur ve ardından, barsak sinir sistemindeki gangliyon hücrelerinde sonlanan efferent lifleri uyarır. 2- Bağırsak sinir sistemindeki mekanik reseptörlerle kemoreseptörler midenin gerilmesini ve mide sıvısının bileşimini algılar. Barsak nöronlarından salgılanan bir nörotransmitter olan asetilkolin, doğrudan pariyetal hücrenin muskarinik M3 reseptörüne bağlanarak ve dolaylı olarak histamin salgılanması için midedeki enterokromografin benzeri hücreleri uyararak asit salgısını başlatır. Midenin gerilmesine ve peptidler ile aminoasitlerin doğrudan etkinliğine yanıt olarak antrumdaki G-hücrelerinden gastrin salgılanır; gastrin hem pariyetal hem de ECL hücrelerindeki gastrin reseptörlerine bağlanarak histamin salgısını başlatır ve böylece hem doğrudan hem de dolaylı olarak asit salgısını tetikler (3) . *H.pylori* ile infekte olan duodenum ülserli hastalarda, bazal ve yemekle uyarılmış gastrin konsantrasyonu artmıştır. *H.pylori* negatif sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, *H.pylori* ile infekte duodenum ülserli hastalarda, bazal asit sekresyonunda üç misli, gastrin-releasing peptit ile uyarıldığında asit sekresyonunda altı misli artış bulunmaktadır. Ekzojen gastrin ile uyarıma ise maksimal asit cevabı vardır. *H.pylori* eradike edildikten sonra ise gastrin stimülasyonu ile artan asit salınımı düzelmektedir. *H.pylori* ile infekte olan duodenum ülserli hastalardaki gastrin düzeyindeki artış, somatostatin salınımında azalma ile birlikte olmaktadır. Bu bulgu antral mukozadaki immünoreaktif D hücreleri sayısında azalma ile uyum göstermektedir. *H.pylori* eradikasyonundan sonra antral somatostatin salınımı ve D hücre yoğunluğu belirgin bir şekilde artmaktadır. Bu durum gastrin düzeyinde düşmeye yol açarken, gastrik asit sekresyonunun normal değerlere gelmesi daha uzun süre almaktadır. Diğer yandan, kolesistokinin, somatostatin salınımını artırarak gastrik asit sekresyonu üzerine inhibitör etki göstermektedir. Kolesistokininin bu inhibitör etkisinin, duodenum ülserli hastalarda *H.pylori* tarafından ortadan

kaldırıldığı öne sürülmektedir. Devamlı fazla asitle karşılaşan duodenal mukozada bu duruma yanıt olarak Brunner bezlerinin boyun kısımlarında gastrik metaplazi adacıkları oluşur. Gastrik metaplazi, proksimal duodenum yüzey epitelinde gastrik tip mukus salgılayan hücrelerin bulunmasıdır. Gastrik metaplazi duodenuma ulaşan aşırı asit yüküne karşı oluşan bir savunma mekanizması yada adaptasyon mekanizması olarak kabul edilir. Duodenumda gastrik tipte mukozanın ortaya çıkması, *H.pylori*'nin aradığı şartların gerçekleşmesine, dolayısıyla mikroorganizmanın antrumdan duodenuma inerek burada yerleşmesine neden olur. *H.pylori* gastrik metaplazi olmadan, duodenal epitel hücrelerine kolonize olamaz. Böylece duodenumda da aktif inflamasyon (duodenit) gelişir. Bunun sonucu, duodenal mukozaya mide asidinin etkisine daha duyarlı hale gelir ve sonuçta ülserasyon oluşur. *H.pylori* ile duodenal ülser arasındaki ilişkiyi kanıtlayan en önemli bulgulardan biri de, *H.pylori* eradikasyonundan sonra ülser iyileşme oranının çok yüksek, nüks oranının çok düşük olmasıdır(3,9).

2.2.3.2. Mide Ülseri ve *H. pylori*

Peptik ülser hastalığını basitçe mide asidi ile temasta bulunan gastrointestinal mukozada, koruyucu faktörlerin azalması veya hazırlayıcı nedenlerin artması sonucu meydana gelen mukozal zedelenme olarak tanımlarsak *H.pylori*'nin gerek koruyucu faktörleri azaltmak, gerekse en önemli hazırlayıcı sebep olan asit ve pepsinin gücünü artırmak suretiyle peptik ülsera sebep olabileceğini görürüz. Duodenal ülserde *H.pylori* pozitifliği % 95, gastrik ülserde % 70-85 civarındadır(3,9).

Tablo 5: Peptik Ülser oluşumunda hazırlayıcı ve koruyucu faktörler

Hazırlayıcı Faktörler	Koruyucu Faktörler
Asit	Vasküler endotel ve bazal membran bütünlüğü
Pepsin	Mukoza kan akımı
NSAİ	Yüzeyel epitel rejenerasyonu
Steroid	Bikarbonat sekresyonu
Alkol	Mukus sekresyonu
Sigara	Lokal prostoglandin sentezi
<i>Helicobacter pylori</i>	Fosfolipidler (Surfaktan)

Korpusta inflamasyonun varlığı, pariyetal hücrelerin gastrine karşı azalan sensitivitesine neden olur. Bundan dolayı, birçok kişide serum gastrin düzeyleri artsa bile antral inflamasyonun bir sonucu olarak, asit outputunun normal veya düşük kaldığı görülür. Zamanla korpus inflamasyonu, oksintik mukozada atrofiye ve asit outputunda daha fazla azalmaya yol açar. Difiuz gastrit ve multifokal atrofi gelişen kişilerin sonraki yaşamlarında, gastrik ülser ve gastrik kanser gelişim riskinde artma vardır(3,9). *H.pylori*'nin sahip olduğu pek çok özellik ülser patojenezinde rol alabilir (Tablo 1). Bunlar arasında önemli olanlar;

Tablo 6: *Helicobacter pylori*'nin patojenitesini sağlayan bazı temel özellikleri (3).

Özellik	Etki
Spiral Şekil	Mukus içinde hareketi sağlar
Flagella	Hareketin etkin oluşunu sağlar
Fosfatidinetanolamin, GM3 gangliozid ve Lewis B antijenlerine bağlanmak	Gastrik mukus sekrete eden hücrelerde selektif kolonizasyon
Ureaz (A ve B)	Gastik ortamda yaşamı sürdürme
Katalaz	Gastrik ortamda ve muhtemelen de fagosidik vakuolde (CH_2O_2 'den korunarak) yaşamını sürdürme
Fosfolipaz (A ve C)	Mukusun ve epitelyal hücre membranının sindirimi, mukus kayganlığının artışı
Proteaz	Mukusun ve epitelyal hücre membranının sindirimi, mukusun eriyebilirliğinin artışı.
Düşük molekül ağırlıklı ve kemoatraktan maddeler	Nötrofil ve mononükleer hücreleri kendine çekerek reaktif O_2 bileşikleri ve IL salınması

Üreaz enzimi

Üreyi amonyağa çevirerek bazik bir ortam yaratır, bu ortam *H.pylori*'nin güvenle mukus tabakasını geçmesini ve kript içeren hücre yüzeyinde kolonizasyonunu

sağlar. Midenin asit ortamı bir çok bakteri ve virüs için etkili bir bariyerdir. *H.pylori* bu bariyeri üreaz enzimini kullanarak aşar. Ayrıca üreaz, direkt veya indirekt yolla konakçı dokusunda hasar oluşturabilir. İndirekt olarak inflamatuar hücreler, monosit ve PNL aktivasyonu, sitokin sekresyonunun stimülasyonu, reaktif O₂ radikallerinin salınımı ve NO sentez ekspresyonu ve aktivasyonu yollarıyla konakçı hasarına yol açabilir. Üreazın büyük subuniti , lökositler için kemotaktiktir.

Proteaz, fosfolipaz gibi enzimlerinin doğrudan mukus ve epitelde hasar oluşturması ve mukusun kayganlığının artmasına sebep olması *H.pylori*'nin mukusu sulandırdığı ve %35 daha akışkan hale getirdiğinin gözlemi açıklayabilir. Vakuol yapıcı sitotoksin; *H.pylori* tarafından üretilen 87 kDa ağırlıklı bir proteindir (3,9,16) ve epitel hücresinde vakuol oluşturduğu saptanmıştır (Tablo 1 ve 6).

Farklı *Helicobacter*ler suşları vardır. Gastrik *Helicobacter*lerden yalnızca *H.pylori*'nin konakçısı insandır. Nongastrik *Helicobacter*ler, intestinal *Helicobacter*ler olarak da bilinen *H.cinaedi*, *H.canis*, *H.pullorum*, *H.bilis*, *H.tropontum*, *H.rholecystus*, *H.pametensis*, *Fleksispira rappini*, *H.muridarium*, *H.fenelia*, *H.hepaticus*'dur(3) (Tablo6).

Tablo 6: *Helicobacter* genusunun önemli üyeleri (3)

İsim	Konakçı	Özellik	Birlikte Olan Hastalar ve Diğer yorumlar
<i>H.pylori</i>	İnsan	Bir uçta yedi kılıflı flagel	İnsanlarda gastrit .
<i>H.mustelae</i>	Gelincik	Birkaç rastgele yerleşmiş flagel	Gelincikte erezyon ve gastrit gelişimi
<i>H.helmanii</i>	Kedi, Köpek, İnsan(nadiren)	flagel, tirbuşon görünüm	İnsan gastrit (% 1), kedi ve köpeklerden kazanıldığı tahmin edilir.
<i>H.felis</i>	Kedi ve köpekler	<i>H.helmanii</i> gibidir, aksiyal filament +	Kedi'den izole edilebilir.

2.2.4. Non Ülser Dispepsi ve *H.pylori*

Nonülser dispepsi terimi, tıpta etyolojisi ve patolojisi iyi bilinmeyen tüm

hastalıklarda olduğu gibi, belirli bir etkene bağlanamayan GİS'e ait yakınmaları açıklamada kullanılan çok sayıda ifadeden yalnızca biridir. Fonksiyonel dispepsi bunlardan en çok kabul görendir. Dispepsi spesifik bir hastalık antitesinden çok septomlar kompleksidir ve kolayca teşhis edilemez. Fonksiyonel dispepsili hastalarda *H.pylori* prevelansı, benzer yakınması olmayan kişilerden daha siktir. Bazı araştırmacılara göre, fonksiyonel dispepsi, en az 3 hafta ve haftada 3 kez devam etmekte olan, tipik olarak gündüzleri görülen, üst abdomene sınırlı, çeşitli rahatsızlıkların (abdominal ağrı, postprandiyal dolgunluk, abdominal gaz, bulantı, kusma retrosternal ağrı) bir veya birkaçının toplamıdır. Fonksiyonel dispepsi mevcut semptom gruplarının belirli bir hastalığı taklit etmesi göz önüne alınarak sınıflara ayrılmaktadır (3).

Fonksiyonel dispepsili hastalarda, *H.pylori* eradikasyonunun septomlara etkisini araştıran yayınlar birbiri ile çelişkilidir. Sonuç olarak, günümüzde etyolojisi ve patojenizi açıklanamamış bir hastalık olan fonksiyonel dispepsi ile insan GİS'indeki etkileri henüz tam olarak bilinmeyen bir organizma olan *H.pylori* arasındaki ilişkiler hakkındaki bilgiler birbiri ile çelişir niteliktedir. Fonksiyonel dispepsinin tedavi protokolünde, *H.pylori* eradikasyonu, en son alternatif olarak kabul görmektedir(3,9,55).

2.2.5. Mide Lenfoması, Mide Karsinomu ve *Helicobacter pylori*

H. pylori infeksiyonu, kansere yol açan temel değişikliklerin zincirinde başlangıç sayılabilir. Glandüler atrofiyi izleyen Gastrik Ca, *H.pylori* ve konakçı cevabının bir sonucu olarak çıkan patolojik antitedir (Şekil 2). Olayların düşünülen sıralaması, yıllar içinde gastritin, gastrik atrofiye ve intestinal metaplaziye ve sonunda gastrik kansere yol açtığı şeklinde olmuştur. *H.pylori*'nin neden olduğu kronik atrofik gastritin, mide kanseri gelişimi için ön lezyon olduğu kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü *H.pylori*'yi Sınıf I kanserojenler arasına almıştır(9,56). Serolojik çalışmalar, Gastrik Ca hastalarının çoğunda, önceden geçirilmiş infeksiyonun mevcudiyetini doğrulamaktadır. Sipponen, 54 mide kanseri vakasının 38'inde (% 70) serumda *H.pylori* IgG antikörlerini pozitif bulunurken, 35 kontrol vakasında bu oranı % 49 olarak tesbit etmiştir(3).

Histolojik çalışmalar atrofinin Cag A pozitif olan hastalarda daha şiddetli olduğunu göstermiştir. Hipoklorhidri ve bakteriyel proliferasyon sonucu oluşan intraluminal N-nitroz bileşiklerinin formasyonu kalıcı hasar meydana getirir. Ayrıca *H.pylori* infeksiyonu, hücre turnoverinde artma yoluyla DNA tamir mekanizmasında stres yaratır ve birlikte p53 genindeki defekti, mutasyonların kalıcı olmasına yol açar.

H.pylori'den kaynaklanan mide kanseri oluşum modelinde, hücre proliferasyonu; DNA'nın replikasyon hatası, endojen inflamasyona bağlı mutajenler ve ekzojen besinlerden kaynaklanan mutajenler sonucu zedelenme riskini artırır. DNA hasarının çoğu vücudun normal korunma mekanizmalarıyla düzeltilirse de denetleme ve onarma kapasitesi mükemmel değildir. Epitel hücrelerinde meydana gelen DNA hasarı zamanla birikir, infeksiyon ne kadar uzun sürerse yetersiz onarım ve maliniteye geçiş ihtimali de o kadar artar. Böylece, genç yaşta *H.pylori* infeksiyonu gelişen ve belirgin bir inflamasyon cevabı oluşan kişilerde kanser riski vardır; bu kişiler karsinojen olabilecek besinlerce zengin ve antioksidanlarca fakir bir diyet uygularsa risk daha da artar. İnfeksiyon yada diyet bazı bireylerde tek başına kanseri açıklayamazsa da, bu etmenlerin kombinasyonu sonucunda sinerjik etki ortaya çıkabilir(3,9).

H.pylori, mukoza -bağlantılı lenfoid doku (MALT) olarak bilinen, barsak lenfoid dokusunun sık rastlanmayan tümörleri diye adlandırılan diğer gastrik neoplazmlar ile de ilişkilendirilmiştir(3,9,55). Bu lenfomalar veya MALTOMA'lar, genellikle düşük evreli olmaktadır ve *H.pylori* infeksiyonu ile ilişkili oldukları gösterilmiştir. *H.pylori* gastritinin, mide de MALT lenfoma patogenezindeki etkisini kuvvetle destekleyen bir bulguda mide MALT lenfoma vakalarının % 72-98'sinde *H.pylori* infeksiyonun bulunmasıdır(9). Normal insan gastrik mukozası, lenfoid dokudan yoksundur. Kronik *H.pylori* gastritinde lenfoid folliküllerin bulunması, Th2 hücrelerin cevabı ile oluşan MALT diye adlandırılır ve bu da düşük dereceli B hücreli lenfomanın prekürsörüdür. Medikal tedavi ile *H.pylori* eradikasyonunun, mide MALT lenfoma vakalarında, klinik, morfolojik ve endoskopik olarak sağladığı olumlu cevabın, *H.pylori* mikroorganizmalarının T hücreleri üzerine etkilerini kaldırarak, dolaylı olarak B lenfositlerin monoklonal proliferasyonunu durdurması ile açıklanmaktadır. Bu veriler ışığında konu ile ilgili araştırmacılar grubunda, düşük dereceli MALT lenfomalarında, diğer tedavi yöntemlerine (cerrahi, kemoterapi) yönelmeden önce, *H.pylori* eradikasyonunun yapılması için fikir birliği oluşmuştur (3,9,56,57).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda, S.Ü.Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Genel Cerrahi ABD endoskopi ünitesine, dispeptik şikayetlerle Mart 2003 ve Mart 2004 tarihleri arasında başvurarak gastroduodenoskopi yapılan ve gastrit, duodenit ve ülser tanısı alan 120 vakada, HpSA'nin tanı değerini, Histopatolojik inceleme, Üre Soluk Testi, Üreaz testi, *H.pylori* IgA ve IgG ile kıyaslayarak araştırdık. Çalışmaya polikliniğe başvurmuş ve dispeptik şikayetleri olan, endoskopi önerilmiş hastalardan 120 kişi çalışmaya dahil edildi. Son 1 hafta içinde proton pompa inhibitörleri, antiasit, bizmut içeren bileşikler ve/veya antibiyotik alan hastalar çalışmaya dışı bırakıldı. Bu hastaların başvuru sebebi olan dispeptik şikayetleri sorgulandı. Yaş, cinsiyet kaydedildi. Bu hastaların kliniğe başvuru nedenleri üst GİS şikayetleri idi. Bunlar pirozis, epigastrik ağrı ve rahatsızlık hissi, dolgunluk, şişkinlik hissi, çabuk doyma, bulantı kusma, geğirme, aşırı gaz çıkarmadır. Bu şikayetlerden bir veya birkaçı bu hastalarda mevcuttu. Vakalarda yaş ve cins ayırımı ve guruplama yapılmadı. Üre Soluk Testini sadece 63 hastada gerçekleştirildi.

3.1. GASTROÖZOFAGODUODENOSKOPI

İşlem sabahı aç kalmaları önerilen vakalara, lidokain oral sprej (Xylocain sprej) ile orofaringeal lokal anestezi uygulandı. Kullanılan alet Pentax LH-150 p II idi ve her vakada endoskopik incelemeden önce endoskop ve biopsi forsepsi Cidex solüsyonu ile kurallara uygun şekilde dezenfekte edildi. Tüm hastalardan işlem öncesi, onayları alındıktan sonra mide antrum mukozasından üçer adet biopsi örneği alındı. Alınan biopsilerin iki adedi % 10 formol çözeltisi içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Bu örnekler Giemsa ve Hemotoksilen-eozin boyaları ile boyanarak histopatolojik incelemeye alındı. Böylece lezyonun cinsi, bakteri pozitifliği ve bakterinin epitel ile ilişkisi rapor edildi.

Endoskopik tanımlamada gastrit için mukozal ödem, erozyon, hiperemi ve submukozal hemoraji, duodenit için; mukozal ödem, hiperemi, erozyon, duodenal ülser için çapı 5 mm ve üzerindeki yaraların varlığı, pilor ve bulbusun deformasyonu için de pilorun ve bulbusun belirgin şekil bozukluğu ve deformasyon pililerinin varlığı esas alındı(3). Endoskopik inceleme sırasında gözlenen hiperemi, ödem, atrofi, erozyon, ülser ve diğer patolojik bulgular rapor edildi.

3.2. HİSTOPATOLOJİ

3.2.1. Hematoksilen- Eozin

Histolojik olarak, dokunun tanımlanmasında kullanılan Hemotoksilen-Eozin incelemesi amacıyla, kesitler; 1 saat etüvde 180°C, 1 saat ksilende bekletildi, kurutuldu, % 96, % 80, % 70'lık alkollerde sırasıyla, 1'er dk bekletildi. Çeşme suyunda yıkandı, hemotoksilende 1-2 dk bekletildi, çeşme suyunda yıkandı, asit alkole birkaç defa batırılıp çıkarıldı, çeşme suyunda yıkandı, amonyağa batırılıp çıkarıldı, çeşme suyunda yıkandıktan sonra, eozinde 1-2 dk yıkanıp % 70, % 80, % 96'lık alkolden geçirilerek kurutulup kapatıldı.

3.2.2. Giemsa

Histolojik inceleme için gönderilen örneklerin, parafin bloklarda kesitleri yapıp, kesitler ksilen ve alkolden geçirildi, suda yıkandıktan sonra May Granwald solüsyonunda 2, Puffer solüsyonunda 1, Giemsa solüsyonunda 5, Puffer solüsyonunda (tekrar) 1 dakika bekletildi. Daha sonra kurutma ve kapama işlemi Kanada balzamu ile yapıldı. Örnekler ışık mikroskopunda incelendi. Böylece lezyonun cinsi, bakteri pozitifliği ve bakterinin epitel ile ilişkisi araştırılmıştır.

3.3. ÜREAZ TESTİ

Alınan biopsi örneklerinden biri, üreaz testi için kullanıldı. Bu test için Merkez Mikrobiyoloji laboratuvarında hazırladığımız sıvı üre besiyeri (Broth-Rustigion-Stuart besiyeri) kullanıldı (3). 0.5 ml, Broth-Rustigion-Stuart besiyeri, steril tüplere dağıtıldı, tüpler steril pamuklarla kapatıldı. Endoskopik biopsi ile alınan doku örnekleri içinde besiyeri bulunan tüplere ilave edildi. 37°C'lik etüvde 1.,2., 3., 4. saatlerdeki renk değişimi izlendi. Bu süre içinde rengin pembe- kırmızıya dönüşümü pozitif kabul edildi .

3.4. SEROLOJİ

Serolojik inceleme için her hastadan 3 ml venöz kan, kuru tüplere alındı. *H.pylori* spesifik IgG ve IgA antikorları, Ridascreen (R Biopharm AG, Surrey, UK) ve Biokit (Diagnostic system Laboratories, Inc, Texas, USA) marka *Helicobacter pylori* ELISA test yöntemi ile çalışıldı.

Bu yöntemde *H. pylori* IgG şu şekilde çalışıldı: Bütün örnekler ve kullanılacak reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Serum örnekleri ve kalibratörler birer ve cut-off serumlarından iki adet çalışıldı.

1.Serum örneklerinden 10µl serum 1ml assay solusyonu (%0.09 sodium azide içeren protein solüsyonu) içine eklenerek 1:101 dilue edildi.

2.Dilue edilmiş serum örneklerinden 100µl kuyucuklara eklendi.

3. Bir kuyucuğa 100µl reaktif karışımından hazırlanan blank (kör) konuldu.

4. Kuyucuklar protektif film ile kapatılarak 37°C'de 45 dakika inkübe edildi. Yıkama solusyonu kullanarak 4 kez otomatik yıkama cihazıyla yıkama işlemi yapıldı ve kurutuldu.

5. 100µl enzim işaretli ikinci antikor konjugatı (peroksidaz işaretli anti-human IgG) her bir kuyucuğa ilave edildi. Kuyucuklar protektif film ile kapatılarak 37°C'de 45 dakika inkübe edildi.

6. Yıkama solusyonu kullanarak 4 kez otomatik yıkama cihazıyla yıkama işlemi yapıldı ve kurutuldu.

7. 100µl TMB Kromojen solusyon (sitrat tamponunda stabilize edilmiş hidrojen peroksid ve tetrametilbenzidin içerir) dispenser yardımı ile dağıtıldı. Oda sıcaklığında 15 dakika güneş ışığından korunarak bekletildi.

8. 100µl stop solusyonu (0.3 M H₂SO₄) eklendi ve 450 nm dalga boyunda absorbands okundu.

9. Kalibratörlerin, örneklerin ve cutt-off serumlarının ortalama değerleri bulundu.

10. Örneğin absorbands değeri cutt-off'ların ortalamasına oranlandığında bulunan değer 1.1'den büyükse örnek pozitif kabul edildi. Bulunan değer 0.9'dan küçükse örnek negatif kabul edildi. İkisi arasında kalan değerler şüpheli (gri zon) kabul edildi.

H. pylori IgA çalışmasında kalibratörler yerine pozitif ve negatif kontroller kullanıldı. Diğer işlemler ve hesaplamalar aynı şekilde yapıldı.

3.5.HELICOBACTER PYLORI GAİTA ANTİJENİ

Çalışmamızda hızlı bir test olan *Helicobacter pylori* Ag one step (Lineer Chemical Barcelano, İspanya) testi kullanıldı.Bu test hızlı kalitatif immunokromotografik esaslı immunoassay yöntemiyle gaitada *H.pylori* proteinlerini tesbit etmektedir. Bu metotta *H.pylori* tayini için anti-human Ig G, işaretli konjugat ve monoklonal antikorlar kullanılmaktadır.

Bu test prosedüründe içinde tampon bulunan bir plastik şişe (flakon) ve reaksiyonun izlendiği bir test kartı bulunur. Hastadan alınan gaita örnekleri, plastik şişenin vidalı

kısından açılıp gaitanın üç farklı yerine dokundurarak mercimek büyüklüğündeki bir miktarın plastik şişe içine alınması sağlandı. Vidalı plastik şişe sıkıca kapatıldı. Şişe içindeki ekstraksiyon tamponunun örnekle karışması için çalkalandı ve 15 saniye süreyle vortekslendi. Test kartı poşetinden çıkarıldı. Plastik şişenin ucu kırılarak test kartının ucundaki boşluğa 4 damla damlatıldı. Sonuçlar 5 dakika sonra okundu(resim 1).

Eğer C (kontrol) çizgisinin hizasında sadece mavi bir çizgi bant şeklinde gözlenirse test negatif olarak değerlendirildi. Mavi çizgiye ilaveten pembe-kırmızı bir çizgi gözlenirse test pozitif olarak değerlendirildi. Pembe-kırmızı çizgi olsun veya olmasın mavi çizgi görülmezse test geçersiz olarak kabul edildi.



Resim 1. *Helicobacter pylori* one step Ag testi

3.6.ÜRE NEFES TESTİ

Üre nefes testinde hastaya ^{14}C veya ^{13}C ile işaretli üre içirilir. Eğer hastada *H.pylori* enfeksiyonu varsa, mikroorganizma üreyi üreaz enzimi aracılığı ile amonyum ve karbon dioksit parçalar, dolayısıyla işaretli CO_2 oluşur. Hasta oluşan işaretli CO_2 'i solunum ile atar. Çok düşük radyasyon dozu nedeniyle $1\mu\text{Ci}$ C-14-Üre kapsül kullanımı Nükleer Tıp alanında kullanımı serbest bırakılmıştır.

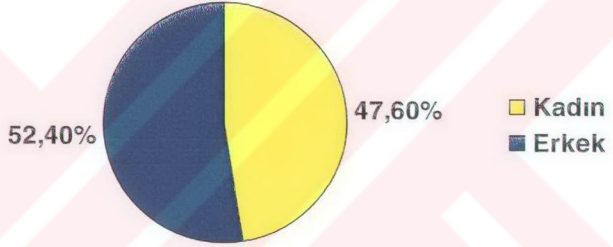
Çalışmamızda 63 hastada Üre Soluk Testi yapıldı. 1 ay öncesinden antibiyotik almamış olan ve 1 hafta öncesinden aktif asit inhibitörü (anti-asit ve H_2 reseptör blokörü) almayı bırakmış hastalarda bu test uygulandı. Hastanın testten önce en az 4 saat yemek yememesi istendi. Hastaya $1\mu\text{Ci}$ C-14 üre kapsül, 50 mL su ile içirildi. 15 dk. sonra kartuşun zarfı açılarak çıkartıldı. Burada nefes toplayıcı kuru kartuş sistemi kullanılarak hasta kartuşun ağız kısmına indikatör rengi turuncudan sarıya dönene kadar yaklaşık 1-4 dk. süreyle üfletildi. İndikatör renk değiştiğinde kartuş analizöre yerleştirildi. Hesaplanan sonuç ekranda 0,1,2 olarak görüldü. 0: enfeksiyon yok, 1: şüpheli, 2: enfeksiyon var olarak değerlendirildi. Bu test hastalara endoskopiden sonra yapıldı.

3.7. İSTATİKSEL ANALİZ

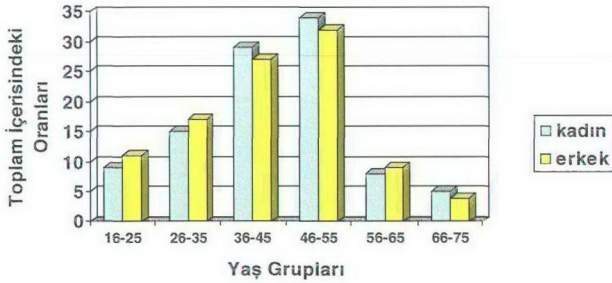
Tüm veriler kodlanarak bilgisayara aktarıldı. SPSS for windows 10.0 paket programı yardımı ile istatistiksel analizleri yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi uygulandı. İki test arasındaki tutarlılık kappa testi ile değerlendirildi. 0,6 ve üzeri değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Endoskopi uygulanarak antral biopsi yapılan hasta sayısı 120'dir. Ancak bazı hastalar testlerden bir kısmını eksik bıraktığından bütün testlerin yapıldığı ve çalışmaya alınan hasta sayısı 103'tür. Toplam 103 hastanın yaş ortalamaları 40.4 ± 13.3 idi. Erkek hasta oranı %52.4 (n=54) ve kadın hasta oranı %47.6 (n=49) idi. Erkek hastalar;18-73 yaşları arasında ve yaş ortalamaları $43.3 \pm 12,1$, kadın hastalar;18-69 yaşları arasında ve yaş ortalamaları $37.9 \pm 11,3$ idi.



Grafik 1.Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı



Grafik 2. Yaş Gruplarına Göre Hastaların Oranları

Endoskopik olarak tanı konulan gastrit vakaları hastaların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (%81.5). Bunlardan %52.4'ü erkek, %47.6'sı kadındı (tablo 6). Endoskopik tanıya göre duodenal ülser tanısı konan 15 hastanın 14'ünde (%93.3), mide ülserli 4 hastanın 4'ünde (%100) ve gastritli hastaların 48'inde (% 50.7) *H.pylori* pozitif bulundu.

Tablo7 : Endoskopik tanıların *H.pylori* pozitiflik oranı ve cinsiyete göre dağılımı

Endoskopik tanı	Erkek	Kadın	Toplam	<i>H.pylori</i> pozitif vaka sayısı	<i>H.pylori</i> pozitiflik oranı(%)
Duodenal ülser	6	9	15	14	93,9
Mide ülseri	2	2	4	4	100
Gastrit	44	40	84	48	50,7
Toplam	53	50	103	66	64

Vakaların *H.pylori* açısından pozitif veya negatif olduğuna şu şekilde karar verildi: Eğer histopatoloji, ÜST, üreaz testinden ikisi pozitif ise pozitif kabul edildi. Eğer testlerden ikisi negatif ise negatif kabul edildi. ÜST yapılamayan hastalarda histopatoloji, üreaz tarafından desteklenmemişse antikor değerlerine göre karar verildi.

Yukarıda açıklanan değerlendirmeye göre (standart metod) çalışmaya aldığımız 103 hastanın 66'sı *H.pylori* yönünden pozitif iken (%64.0) 37'si negatiftir (%36). Histopatolojik olarak *H.pylori* pozitif olan hastalardan dördü mide ülseri, 6'sı duodenal ülser tanısı alırken diğer bütün hastalar Kronik nonspesifik gastrit tanısı almıştı. *H.pylori* negatif 37 hastanın birisi polip tanısı alırken diğer hastalar da Kronik nonspesifik gastrit tanısı almıştı. Bu bulgulara göre histopatolojiyi, ÜST ve üreaz testini standart olarak *H.pylori* değerlerini karşılaştırdığımızda; bir hasta pozitif iken histopatolojik olarak negatif bulundu (yalancı negatif). Diğer testler (ÜST ve üreaz) negatif iken, histopatoloji bir vaka sonucunu pozitif buldu (yalancı pozitif) (tablo 8) .

Tablo 8. Standart (ÜST +Üreaz) metoda göre histopatoloji değerleri

	Standart	Histopatoloji
Gerçek pozitif	66	65
Gerçek negatif	37	36
Yalancı pozitif	0	1
Yalancı negatif	0	1

Standart metoda (Histopatoloji ve ÜST) göre üreaz, 41 hastada gerçek pozitif sonuç verirken 12 hastada yalancı pozitif sonuç vermiştir. Negatif bulunan 37 hastanın 25'inde gerçek negatif bulunurken 12'sinde yalancı pozitif bulunmuştur. Üreaz testinin standart metoda göre değerlendirilmesi tablo 9'de gösterilmiştir.

Tablo 9. Üreaz testinin (Histopatoloji ve ÜST) standart metoda göre bulunan değerleri

	Standart	Üreaz testi
Gerçek pozitif	66	41
Gerçek negatif	37	25
Yalancı pozitif	0	12
Yalancı negatif	0	25

63 hastada yapılan ÜST'de biri hariç bütün testler standart alınan metoda uyumlu bulundu. Diğer referans testlerde (histopatoloji+üreaz) pozitif iken bir hasta negatif tesbit edildi (tablo10).

Tablo 10. ÜST'nin standart (histopatoloji+üreaz) metoda göre bulunan değerleri

	Standart	Üre Soluk Testi
Gerçek pozitif	44	43
Gerçek negatif	19	19
Yalancı pozitif	0	0
Yalancı negatif	0	1

HpSA testine gelince; Bu test, pozitif olması gereken 66 testten 58'ini pozitif (gerçek pozitif) olarak bulurken 8 değeri negatif (yalancı negatif) olarak verdi. Negatif olarak beklenen 37 testten 35'ini negatif (gerçek negatif) verirken 2 test pozitif (yalancı pozitif) olarak bulundu (tablo 11).

Tablo11. HpSA testinin (Histopatoloji +ÜST) testlerine göre bulunan değerleri

	Standart	HpSA Testi
Gerçek pozitif	66	58
Gerçek negatif	37	35
Yalancı pozitif	0	2
Yalancı negatif	0	8

Yapılan testlerin sensitivite spesifite, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değerleri (NPD) tablo 12 'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Kullanılan testlerinin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri

	Histopatoloji	Üreaz testi	HpSA	Üre Soluk Testi
Sensitivite(%)	98.4	62.1	87.8	97.7
Spesifite(%)	97.2	67.5	94.5	100
PPD(%)	98.4	77.3	96.6	100
NPD(%)	97.2	50.0	81.3	95

Çalışmaya aldığımız 103 hastanın 66'(%64.0)sı *H.pylori* yönünden pozitif iken 37 (%36) 'si negatiftir. Bu infeksiyon açısından pozitif hastalarda *H.pylori* IgG

iki hastada gri bölgede bulunurken 64 hasta (%100) pozitif olarak bulundu. Negatif bulunan hasta olmadı. *H.pylori* pozitif hastalarda *H.pylori* IgA 37 hastada (%64.9) pozitif bulunurken 20 hasta (%35.1) negatif bulundu. 9 vaka gri bölgede bulundu(tablo 13). Standart metoda göre negatif bulunan 37 hastada 30 hasta (%81) *H.pylori* IgG pozitif bulunurken 7 hastada (%19) negatif bulundu. *H.pylori* IgA ise 12 hastada (%40) pozitif bulunurken 18 hastada (%60) negatif bulundu. 7 hastada ise gri bölgede sonuç bulundu (tablo13).Sensitivite ve spesifite hesaplanırken gri bölgedeki sonuçlar dikkate alınmadı. *H.pylori* pozitif ve negatif hastalardaki *H.pylori* IgG ve IgA serolojik değerlerinin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri tablo14'de verilmiştir.

Tablo13. *H.pylori* pozitif ve negatif hastaların *H.pylori* IgG ve IgA değerleri

		Ig G	Ig A
Pozitif hastalar (n=66)	Pozitif	64	37
	Gri bölge	2	9
	Negatif	0	20
Negatif hastalar (n=37)	Pozitif	32	12
	Gri bölge	0	7
	Negatif	5	18

Tablo 14. *H.pylori* IgG ve IgA bulgularının sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri

	IgG	IgA
Sensitivite(%)	100	64.9
Spesifite(%)	17.4	40
PPD(%)	66.6	75.5
NPD(%)	100	47.3

İstatistik çalışmaları sonucuna göre bulunan Kappa değerleri histoloji: 0.97, ÜST: 0.96, Üreaz testi : 0.29, HpSA : 0.79 'dur. Bu değerler *H.pylori* IgG için 0.21, *H.pylori* IgA için 0.58 bulunmuştur.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünyadaki en yaygın infeksiyon etkenlerinden biri olan *H.pylori*, Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde yaşamın ilk yıllarında alınmakta ve hayat boyu devam etmekte iken, sağlık standartları daha yüksek olan gelişmiş ülkelerde ise erken yaşlarda alınmakta, uzun yıllar bu etkeni taşınmakta ve ileri yaşlarda prevalans artmaktadır (9). Prevalans çalışmalarında *H.pylori* IgG, HpSA ve ÜST gibi testler kullanılır (58).

H.pylori infeksiyonunda HpSA'nın tanı değerini araştırmak için standart metod olarak histopatoloji, kültür veya ÜST testi kullanılır. Genellikle yapılan çalışmalarda ÜST tek başına kullanılırken, histopatoloji kullanılan çalışmalarda üreaz veya kültür gibi diğer bir testle beraber kullanılmıştır(59,60,61,62,63). Biz çalışmamızda hem ÜST hem de histopatolojiyi kullandık. Bu yönüyle çalışmamız tek standart yöntem kullanan diğer çalışmalara göre bir üstünlük kazanmıştır.

H.pylori infeksiyonu tanısında HpSA testinin tanı değerini ortaya koyan çalışmalar çocukluk ve yetişkin yaş gurubunda yapılmıştır. Ayrıca aynı yaş gurubunda hem ilk tanı hem tedavi sonrası takip için çalışılmıştır (64,65,66,67,68,69).

Seksenbeş çocukta yapılan bir çalışmada (70) HpSA enzim immunoassay testinin sensitivitesi %100, spesifitesi %70, pozitif prediktif değeri %54, negatif prediktif değeri %100 olarak bulunmuştur. Bu hastalar üçlü eradikasyon tedavisine alındıktan sonra, antijen konsantrasyonunun tedavinin birinci ve ikinci günlerinde arttığı, üçüncü günde azaldığı, dördüncü ve beşinci günlerde ise negatifleştiği gözlenmiştir. Tedavi tamamlandıktan altı hafta sonra, 22 hasta ¹³C-ÜST ile değerlendirilmiş ve ¹³C-ÜST ile kıyaslandığında HpSA'nin tanısal sensitivite ve spesifitesi %100 bulunmuştur. Bu sonuç HpSA'nin tedavi öncesinde olduğu gibi, *H.pylori* eradike edildikten sonra da tanı ve takipte kullanılabilir bir test olduğunu sonucuna varılmıştır.

Dondurulmuş gaita örneklerinde EIA yöntemiyle yapılan başka bir çalışmada (71) sensitivite %89.7, spesifite %97.9 olarak bulunmuştur. Bu çalışmadaki örnekler dondurularak üç ay bekletilmiş ve daha sonra çalışılmıştır. Buna rağmen hızlı üreaz testi ve histoloji ile kıyaslanabilir sonuçlar elde edilmiştir. 225 güne kadar dondurularak saklanan gaita örneklerinde çalışılan HpSA'nın iyi spesifite ve sensitiviteye sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

2003 yılında İstanbul'da 80 hastada yapılan bir çalışmada (19) HpSA'ninin *H.pylori* infeksiyonlarını saptamada tanı ve eradikasyon sonrası izlemindeki rolü incelenmiştir. Çalışmada ilk tanıda HpSA'nin sensitivitesi %92, özgüllüğü %90 bulunurken PPD %93, NPD %87 bulunmuştur. Tedavi sonrası HpSA'nin sensitivitesi %88, özgüllüğü %95 bulunurken PPD %77, NPD %97 bulunmuştur.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan 40 vakalık başka bir çalışmada (72) HpSA ELISA ve Simple *H.pylori* tek basamaklı antijen kaset test ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada, tedavi öncesi HpSA ELISA'nin sensitivitesi %74.3 iken, kaset testin sensitivitesi %87 bulunmuştur. Sonuçlar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.Yapılan çalışmada kullanılan Simple *H.pylori* tek basamaklı antijen kaset test, bizim çalışmamızda kullanılan test ile aynıdır.

HpSA ve üre nefes testinin *H.pylori* infeksiyonundaki tanı değerini araştıran bir çalışmada (67) *H.pylori* pozitif olduğu bilinen 100 dispeptik hasta üçlü tedaviye alındıktan sonra endoskopi yapılarak hızlı üreaz testi, histoloji ve kültür metodlarıyla takibeden üç gün içinde HpSA ve ÜST ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, HpSA için hassasiyeti, %88 bulunurken ÜST için %97 bulunmuştur. Eradikasyon tedavisi sonrası takipte ÜST'nin ilk seçenek olduğu, HpSA'nın ise ÜST'nin kullanılmadığı durumlar için iyi bir alternatif olduğu sonucuna varılmıştır.

Almanya'da 90 hastanın dahil edildiği bir çalışmada (68) HpSA testi, ÜST testi referans metod alınarak çalışılmış ve çalışmada tanı esnasında sensitivitesi %92.2, spesifitesi %97.4 bulunmuştur. Eradikasyon sonrası bu değerler %91.3 ve %94.6 olarak bulunmuştur. Total sensitivite %91.9 bulunurken, total spesifite %95.4 olarak bulunmuştur.

Yukarıda verilen çalışmalardaki HpSA sensitivite ve spesifite oranları çalışmamızda bulunan sonuçlara benzerlik göstermektedir. Adı geçen çalışmalardan elde edilen ve çalışmamızla uyumlu bulunan sonuçlara göre HpSA testi sensitivite ve spesifitesi yüksek, kullanımını kolay, invazif olmayan bir testtir.

Roggero ve ark.(70) 85 çocukta yaptığı başka bir çalışmada HpSA EIA testinde sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerler sırasıyla %100, %70, %54, %100 bulmuşlardır. Bu değerler üretici firmanın önerdiği sınır değerlerine göre görüldü. Eğer "receiver operating characteristic" (ROC) eğrilerine göre hesaplanırsa bütün değerler %100 olarak bulunmaktadır. Eradikasyon tedavisinde iki farklı şema uygulanmıştır. HpSA'nın tanısai değeri Üre Soluk Testine göre (¹³C-ÜST) sensitivite ve

spesifite %100 olarak bulunmuştur.

İtalya'da çok merkezli bir çalışmada (73) 207 çocuk hasta çalışmaya alınmış ve 146 hasta çocukta HpSA negatif bulunurken, 52 çocuk HpSA pozitif bulunmuştur. Bu çalışmada sınır değerler yetişkinler için kullanılan değerler alırsa sensitivite %93, spesifite %95 olarak bulunmuştur. Eğer ROC programı kullanılarak hesaplama yapılırsa bu değerler %98 ve %99'a bulunmaktadır. Bu çalışma sonucunda araştırmacılar HpSA'nın ucuz bir tarama testi olduğu kanaatine ulaşmışlardır.

Siroz, Diabet ve Diyaliz hastaları gibi özel hasta gruplarında da HpSA testini sınanan çalışmalar yapılmıştır. 79 siroz hastasında yapılan bir çalışmada (74) üç farklı immunoassay kiti ile çalışılmış, histoloji ve Üre soluk testi uyumlu vakalar *H.pylori* pozitif kabul edilmiştir. Gaıta testleri ucuz, yapılması kolay testler olmasına rağmen siroz hastalarında istenildiği kadar iyi olmayan sonuçlar elde edilmiştir(74).

Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir başka çalışmada (75) üçlü eradikasyon tedavisi öncesi ve sonrası, sensitivite % 97.5 ve % 100 bulunurken, spesifite % 97.5 ve % 96.9 bulunmuştur ve HpSA'nın hem tedavi öncesi tanıda hem de tedavi sonrası takipte son dönem böbrek yetmezlikli diyaliz hastalarında da güvenilir bir test olduğu sonucuna varılmıştır.

Üst GIS kanamalı hastalarda HpSA testinin tanısal değeri özellikle hassasiyeti azalmaktadır(76). Yaşlı hastalarda özellikle konstipasyona bağlı olarak HpSA testinin yanlış pozitif sonuçlar verdiği bildirilmiştir (77,78,79,80).

Üreaz testleri hastada infeksiyonun varlığını veya yokluğunu göstermesi açısından basit ve hızlı testlerdir. Ticari markalarla piyasaya sürülen CLO testleri ve laboratuarda hazırlanan "Home made" üreaz testleri arasında fark olmadığı bildirilmektedir(14).

Üreaz testlerinin sensitivitesi üst GIS kanaması olan hastalarda azalmaktadır. Bu problemi yenmek için aynı test tüpüne birden fazla biopsi materyali eklenmesi önerilmektedir(14). Bizim çalışmamızda Üreaz testinin sensitivite ve spesifitesi düşük bulunmuştur. Sırasıyla %62.1 ve %67.5'dir. PPD %77.3 ve NPD %50 bulunmuştur. Özellikle NPD düşüktür. Bunun nedeni hazırlandıktan sonra kullanılincaya kadar geçen zamandaki saklanma koşullarındaki uygunsuzluk olabilir.

H.pylori infeksiyonu lokal mukozal ve sistemik antikor cevabı ortaya çıkarmaktadır. *H.pylori* IgG tipi antikorlar ELISA veya lateks aglutinasyon yöntemiyle tesbit edilebilir. Bu testler ucuz, tekrarlanabilir, basit testlerdir ve biriktirilen örneklerde çalışılabilir.

İnfeksiyonun prevalansını ve insidansını belirlemek için yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır. Bireyler *H.pylori*'ye karşı oluşturdukları antikor cevabında farklılıklar gösterir. Serolojik testlerin hassasiyeti şu halde testte kullanılan antijene bağlıdır. Bu da ELISA testlerinin bölgesel olarak geçerliliğinin araştırılmasını gerektirmektedir(14). Hayat boyu infeksiyonu taşıyan yaşlı kişilerde altta yatan atrofik gastrit yalancı negatif sonuçlarla ilişkilidir. Non steroidale anti inflamatuvar ilaç kullanımı ELISA testlerinin hassasiyetlerini etkilemektedir.

Antikor titresinde %50'lik bir azalma başarılı eradikasyonu gösterebilir. Eradikasyon tedavisinden sonra antikor titresini yavaş yavaş düşer ve tedavi başarısı ve başarısızlığını tesbit etmek için en az 6 aylık süre geçmelidir. Bu durumda hastaların %85'inde bu ayırım yapılabilmektedir(81). Bu sebeple seroloji *H.pylori* eradikasyonunu takip için ve reinfeksiyonu tayin için kullanılması pratik değildir ve erken değerlendirmeler için kullanılamaz(14,23,24,25,26,27,78). Serolojik testler yerine *H.pylori* infeksiyonu tanısında HpSA veya ÜST kullanılması önerilmektedir(81,82). Bizim çalışmamızda ELISA testleriyle incelediğimiz *H.pylori* IgG ve IgM antikorlarının sensitivite %100, %64.9 ve spesifite %17.4 ve %40 bulunmuştur. Sensitivite testin *H.pylori* tanısında pozitif değerleri yakalama sebebiyle kullanılmasına imkan verse dahi spesifite çok düşük olduğundan kullanılmaları güvenilir değildir.

Yaptığımız çalışma ve irdedeğimiz kaynaklar ışığında şu çıkarımlarda bulunabiliriz:

1. *H.pylori* tanısında HpSA simple testi hızlı, basit, noninvaziv, standardize, spesivite ve sensitivitesi yüksek bir testtir. Çalışmamızda kullandığımız HpSA kaset test ile ELISA testleri arasında anlamlı bir fark yoktur. Tanı ve takipte güvenle kullanılabilir. Prevalans çalışmaları için de uygun bir testtir.

2. *H.pylori* tanısında ÜST (Üre soluk testi) spesivite ve sensitivitesi yüksek, noninvaziv bir testtir. Çocuklarda kullanımı sınırlıdır. Cihaz gerektirir. Test birim maliyeti diğer testlere göre yüksektir.

3. *H.pylori* IgG ve IgA spesifitesi düşük sensitivitesi yüksek testlerdir. Türkiye gibi *H.pylori*'nin prevalansının yüksek olduğu ülkelerde kalitatif değerlerle akut infeksiyon tanısında kullanılmamalıdır. Eğer kullanılacaksa titre artışı veya azalması takip edilmelidir.

4. *H.pylori* infeksiyonu tanısında laboratuvarlarda *H.pylori* IgG ve IgA antikorları yerine HpSA tercih edilmelidir.

5. HpSA yetişkin hastalarda olduğu kadar pediatrik yaş grubunda da etkindir.

6. Sadece *H.pylori* infeksiyonu tanısı için endoskopi gibi invaziv tanı yöntemleri kullanılmamalıdır. İnvaziv yöntemler malinite şüphesi olan hastalara saklanmalıdır.

7. HpSA mide hastalığının yanısıra diğer bazı hastalarda *H.pylori* tanısında da yararlanılabilecek değerli bir testtir.

6. ÖZET

Dünyadaki en yaygın infeksiyonlarından biri olan *H.pylori* infeksiyonu yaşamın ilk yıllarında alınmakta ve tedavi edilmedikçe hayat boyu devam etmektedir. *H.pylori* infeksiyonu kronik gastrit ve peptik ülser hastalığında çocuklarda ve yetişkinlerde ana etkindir ve MALT lenfoma ve mide kanserinde risk faktörüdür. *H.pylori* infeksiyonu tanısında invaziv ve noninvaziv olmak üzere bir çok tanı yöntemi kullanılmaktadır. Kültür, histoloji, hızlı üreaz testi gibi invazif yöntemler, endoskopi gerektirir. Gastrik biopsi gerektirmeyen invazif olmayan testler, Üre Soluk Testi, HpSA ve serolojik antikor testleridir. PCR testi, tükürükten, gaita örneklerinden ve gastrik biopsiden çalışılabilir. Bu çalışmanın amacı, *Helicobacter pylori* infeksiyonu tanısında histopatoloji, hızlı üreaz testi, üre soluk testi gibi testlerle karşılaştırarak HpSA'nin tanı değerini araştırmaktır. Bu çalışmada; S.Ü. Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Genel Cerrahi Anabilim Dalları Endoskopi ünitesine Mart 2003 ile Mart 2004 tarihleri arasında gastrointestinal sistem şikayetleri nedeniyle başvuran 103 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya aldığımız 103 hastanın 66'sı *H.pylori* infeksiyonu yönünden pozitif iken (%64.0) 37'si negatiftir (%36). HpSA testi pozitif olması gereken 66 testten 58'ini pozitif olarak bulurken, negatif olarak beklenen 37 testten 35'ini negatif buldu. HpSA testinin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %87.8, %94.5, %96.6 ve %81.3 bulunmuştur. Sonuç olarak HpSA testleri noninvaziv, *H.pylori* infeksiyonunda kullanması kolay, ucuz ve serolojik antikor testleri yerine kullanılması önerilebilir testlerdir.

7. SUMMARY

Evaluation of the Helicobacter pylori stool antigen test (HpSA) for the detection of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients in comparison with other methods

H.pylori infection which is the most common infection in the world almost always acquired in early childhood and usually persists throughout life unless a specific treatment applied. *H.pylori* infection is the major cause of chronic gastritis and peptic ulcer disease in both adult and children. It is a risk factor for the development of mucosa associated lymphoid tissue lymphoma and gastric carcinoma. Several invasive and noninvasive methods are available for the detection *H.pylori* infection. Invasive methods such as histology, culture and rapid urea test require gastric biopsies. Noninvasive tests which don't require gastric biopsy are urea breath test, HpSA and serological antibody tests. PCR test can be studied from gastric biopsy, oral fluid and faecal samples. The aim of this study was to evaluate the usefulness of HpSA in diagnosis of *H.pylori* infection in patients comparison with other methods like histology, rapid urease test and urea breath test. 103 patients referred to gastroenterology and general surgery department of Meram Medical Faculty of Selcuk University for routine gastrointestinal endoscopy for the evaluation of dyspeptic complaints, between March 2003 and March 2004 were included in this study. In this study 66 of patients (%64.0) were positive for *H.pylori*, whereas 37 of patients (%36) were negative. HpSA was positive in 58 of 66 and negative in 35 of 37 patients. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value of the methods of HpSA was 87.8%, 94.5%, 96.6%, % 81.3 respectively. In conclusion HpSA test is cheap, easy, noninvasive test that is advisable for using instead of serological antibody tests.

8. KAYNAKLAR

- 1.Erdem B. Campylobacter ve Helicobacter. In: Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İmir T, Cengiz A T, Tümbay E, Mete Ö. Editors.Temel ve Klinik Mikrobiyoloji.Ankara: Güneş kitabevi 1999:531-547.
2. Koneman E W, Allen S D, Janda W M, Schereckenberger P C, Winn W C. Curved Gram negative bacilli and oxidase positive fermenters: Campylobacterterraceace and Vibronaceae. In: Koneman E W, Allen S D, Janda W M, Schereckenberger P C, Winn W C. editors. Color atlas and textbook of Diagnostic Microbiology. fifth edition. Philadelphia: Lippincott, 1997:321-361.
3. Karataş A. Özefagogastroduodenoskopi yapılan vakalarda Helicobacter pylori prevalansı tanı metodları ve hastalıklarla olan ilişkisi (Uzmanlık tezi). Konya: S.Ü.Tıp Fakültesi, 2001.
4. Sandıkçı M Ü, Köksal F. Helikobakter enfeksiyonları. In: Topçu A.W, Söyletir G, Doğanay M.editors. İnfeksiyon hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 1996 :1005-1009.
- 5.Bilgehan H. Klinik mikrobiyoloji Özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları. İzmir: Fakülteler kitabevi, 2000:137-145.
6. Vibrio and related species, aeromonas, plesimonas, Camplybacter, Helicobacter and others. In: Baron E J, Peterson L R, Finegold S M. editors. Bailey and scott's Diagnostic Microbiology. Toronto: Mosby, 1994; 429-444.
- 7.Campylobacter and spirillum. In: Joklik W K, Willett H P, Amos D B, Wilfert C M.. editors. Zinsser Microbiology. Nineteenth ed.USA: Appleton&lange, 1988: 572-577.
8. Rekha T, Khan AA, Hussain MA, Habeeb A, Ahmed N, Habibullah CM. Genetic fine structure analysis of *Helicobacter pylori* isolates before and after treatment. Indian Journal of Medical Microbiology 2003; 21: 173-175.
9. Özden A. *Helicobacter pylori*. In: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Sayhan İ. editors. Gastroenteroloji. İstanbul: TGV yayınları, 2002:113-126.
10. Rothenbacher D, İnceoğlu J, Bode G, Brenner H. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in a high-risk population occurs within the first 2 years of life. Journal of pediatries 2000 ;136(6):744-748.
11. Sinha S K, Martin B, Sargent M, McConell J P, Bernstein C. Age at Acquisition of *Helicobacter pylori* in a pediatric Canadian first nations population. Helicobacter 2002;7: 76-85.
- 12.Fernando N, Perera N, Vaira D, Holton J. of *Helicobacter pylori* in school children from the Western province of Sri Lanka. Helicobacter 2001;6: 169-174.
- 13.Checchi L, Felice P, Acciardi C, Ricci C, Gatta L, Polacci R, Holton J, Vaira D. Absence of *Helicobacter pylori* in dental plaque assessed by stool test. Am J Gastroenterol 2000;95: 3005-3006.
14. Logan R, Walker M M. ABC of upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. BMJ 2001; 323: 920-922.
15. Birkenfeld S, Keter D, Dikman R, Shevah O, Shirin H, Niv Y. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in health-care personel of primary care and gastroenterology clinics. J Clin Gastroenterol 2004; 38: 19-23.

16. Soll A. Gastritis and *Helicobacter pylori*. In: Goldman L, Bennett J C. Editors. Cecil Textbook of Medicine. 21st edition. Philadelphia, W.B. Saunders, 2000 , volume 1;668-675.
17. Vaira D, Holton J, Menegatti M, Ricci C, Gatta L, Geminiani A, Miglioli M. Review article: invasive and non-invasive tests for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (Suppl. 3): 13-22.
18. Vaira D, Gatta L, Ricci C, Miglioli M. Review article: diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (Suppl. 1):16-23.
19. Kocazeybek B, Memişoğlu R, Memişoğlu N, Arıtürk S, Ordu A, Köksal V, Şarman K, Tufan YÜ ve ark. *Helicobacter pylori* infeksiyonlarında dışkıda antijen saptama:Tanı ve tedavi sonrası eradikasyonunun izlenmesindeki rolü. *İnfeksiyon Dergisi* 2003; 17:399-403.
20. Rautelin H, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2003; 8(Suppl. 1):13-20.
21. Kaklıkkaya N, Çubukçu K, Yazıcı Y, Özgür O, Reis A, Baltaoğlu H, Aydın F. Gastro-intestinal yakınması olan hastalarda Gram boyama, üreaz ve kültür testleri ile *Helicobacter pylori* varlığının belirlenmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2003; 17:329-332.
22. Vakıl N, Robinson J, Sundararam M, Phadnis S. Prospective blinded trial of a fecal antigen test for the detection of *Helicobacter pylori* infection. *The American Journal of Gastroenterology* 2000;95(7):1699-1701.
23. Saltık İ N, Ercis S, Hascelik G, Özen H, Yüce A, Gürakan F, Demir H. *Helicobacter pylori* stool antigen test in children with abdominal pain. *The American Journal of Gastroenterology* 2001;96(8):2514-2515.
24. Gatta L, Ricci C, Tampieri A, Vaira D. Non-invasive techniques for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:489-496.
25. Vakıl N, Vaira D. Non-invasive tests for the diagnosis of *H. pylori* infection. *Reviews in gastroenterological disorders*. 2004; 4:1-4.
26. Kişioğlu S, Kocazeybek B, Bağdatlı Y, Aygün G, Karataş A, Sarıbaş S, Aslan M Bal K. *Helicobacter pylori* infeksiyonunun serolojik tanısında Western-Blot yönteminin değeri. XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi özet kitabı; 30 Mart-3 Nisan 2003, İstanbul: 293.
27. Kabir S. Review article:clinic-based testing for *Helicobacter pylori* infection by enzyme immunoassay of faeces, urine and saliva. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1345-1354.
28. Öztürk E, Yeşilova Z, İlhan S, Arslan N, Erdil A, Celasun B, Özgüven M, Dağalp K, Ovalı Ö, Bayhan H. A new, practical, low-dose ¹⁴C-urea test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection:clinical validation and comparison with the standard method. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:1457-1462
29. Bergey B, Marchildon P, Peacock J, Megraud F. What is the role of serology in assessing *Helicobacter pylori* eradication? *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18: 635-639.
30. Leodolter A, Vaira D, Bazzoli F, scütze K, Hirschl A, Megraud F, Malfertheiner P. European multicenter validation trial of two new non-invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* antibodies: urine based ELISA and rapid urine test. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18: 927-931.

31. Okuda M, Nakazawa T, Boka M, Miyashiro E, Yosikawa N. Evaluation of a urine antibody test for *Helicobacter pylori* in Japanese children. *The Journal of Pediatrics* 2004; 196:199.
32. Lai YC, Yang JC, Huang SH. Pre-treatment urea breath test results predict the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with active duodenal ulcers. *World J Gastroenterol* 2004; 10:991-994.
33. Wewer V, Kalach N. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter* 2003; 8(Suppl.):61-67.
34. Niv Y, Abuksis G, Koren N. ¹³C-urea breath test, referral patterns and results in children. *J Clin Gastroenterol* 2003;37(2):142-146.
35. Kato S, Ozawa K, Okuda M, Fujisawa T, Kagimoto S, Konno M, Maisawa S, Iinuma K. Accuracy of the stool antigen test for the Diagnosis of childhood *Helicobacter pylori* infection: A multicenter Japanese study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:296-300.
36. Perri F, Manes G, Mattero Neri Vairo D, Nardone G. *Helicobacter pylori* antigen stool test and ¹³C-urea breath test in patients after eradication treatments. *The American Journal of Gastroenterology* 2002;97(11):2756-62
37. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon A, Deltenre M. Non invasive antigen based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication: a European multicenter study. *The American Journal of Gastroenterology* 2000;95(4):925-929.
38. Cardinali LCC, Rocha GA, Rocha AMC, Moura SB, Soares TF, Esteves AMB, Nogueira AMF, Cabral MDA. 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* 2003; 41:3334-3335.
39. Gisbert J P, Pajares J M. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen determination: a systematic review. *American Journal of Gastroenterology* 2001;96(10):2829-2838.
40. Monteiro L, Mascarel A, Sarrasqueta AM, Bergey B, Barberis C, Talby P, Roux D, Shouler L, Goldfain D, Lamouliatte H, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: noninvasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:353-358.
41. Arent N L, van Zweet AA, Thijs J C, De Jong A, Pool M O, Kleibeuker J H. The accuracy of the *Helicobacter pylori* stool antigen test in diagnosing *H. pylori* in treated and untreated patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;13(4):383-386.
42. Von Doorn O J, Bosman D K, Van't Hoff B W, Taminiou J A, ten Kate F J, van der Ende A. *Helicobacter pylori* stool antigen test: a reliable non-invasive test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(9):1061-1065.
43. Grino P, Pascual S, Such J, Casellas J, Niverio M, Andreu M, Saez J, Aparico J, Grino E, Company L, Laveda R, Perez-Mateo M. Comparison of stool immunoassay with standard methods for detection of *Helicobacter pylori* infection in patient with upper gastrointestinal bleeding of peptic origin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(5):525-529.
44. Sheu S, Huang J J, Yang H B, Huang H B, Wu J J. The selection of triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in chronic renal insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17: 1283-1290.

45. Sheu BS, Yang NB, Wang AW, Chuang CH, Lin PW, Chang YC. Stool antigen assay to screen *H. pylori* infection and to assess the success of 3-day and 7-day eradication therapy in the patients with partial gastrectomy. *Helicobacter* 2002; 7:199-204.
46. Demirtürk L, Yazgan Y, Tarcin O, Özel M, Diler M, Öncül O, Yıldırım S. Does N-acetyl cysteine affect the sensitivity and specificity of *Helicobacter pylori* stool antigen test? *Helicobacter* 2003; 8:120-123.
47. Zambon C F, Basso D, Navaglia F, Mazza S, Razetti M, Fogar P, Greco E, Gallo N, Farinati F, Rugge M, Plebani M. Non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: simplified ¹³C-urea breath test, stool antigen testing or DNA PCR in human feces in a clinical laboratory setting?. *Clinical Biochemistry* 2004;37:261-267.
48. Shimizu T, Yaritha Y, Suzuki R, Kaneko K, Yamashiro Y. Real-time monitoring of *Helicobacter pylori* eradication therapy by testing stool antigen. *Eur J Pediatr*. 2000 Dec;159(12): 940-1.
49. On LW S. Identification Methods for *Campylobacters*, *Helicobacters*, and Related Organisms. *Clinical Microbiology Reviews* 1996; 405-422.
50. Makrithatis A, Barousch W, Binder C, Kuderna C, Apfalter P, Rotter ML, Hirschl A. Two Enzyme Immunoassays and PCR for Detection of *Helicobacter pylori* in Stool Specimens from Pediatric Patients before and after Eradication Therapy. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3710-3714.
51. Goodgame R W, Genta R M, Go M F, Graham D, Y. Infectious Gastritis. In Swawicz C, Owen R L. Editors. *Gastrointestinal ve Hepatic infections*. Philadelphia W.B. Saunders Company 1995; 47-65.
52. Beşişik F. Mide ve duodenum hastalıkları. In: Ökten A. editor. *Gastrohepatoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri 2001; 37-74.
53. Isenberg J I, McQuaid K R, Laine L, Rubin W. Acid -Peptic Disorders. In: Yamada T, Alpers T, Owyang C, Silverstein F E. editors. *Textbook of Gastroenterology*. Philadelphia, J B Lippincott, 1991 volume 1; 1241-1247.
54. Pilotto A, Malfertheiner P. Review article: an approach to *Helicobacter pylori* infection in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:683-691.
55. Soll A. Peptic ulcer disease: Epidemiology, Pathophysiology, clinical manifestation and diagnosis. In: Goldman L, Bennett J C. editors. *Cecil Textbook of Medicine*. 21st edition. Philadelphia, W.B. Saunders, 2000 volume 1; 668-675.
56. Uzunismail H. *Helicobacter pylori* ve eradikasyon. Göksoy E, Uzunismail H. *Gastrointestinal sistem hastalıkları*. *Gastrointestinal sistem hastalıkları sempozyumu özet kitabı*; 11-12 Ocak 2001, İstanbul; 19-26.
57. Malfertheiner P, Megraud F, O'Mroain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G. The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:167-180.
58. Rothenbacher D, Bode G, Brenner H. Dynamics of *Helicobacter pylori* infection in early childhood in a high risk group living in Germany: loss of infection higher than acquisition. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16: 1663-1668.

59. Konstatopoulos N, Rüssmann H, Tasch C, Sauverwald T, Demmelmair. Evaluation of the *Helicobacter pylori* stool antigen test (HpSA) for the detection of *Helicobacter pylori* infection in children. The American Journal of Gastroenterology 2001;96(3):677-683.
60. Ishihara S, Kaji T, Kawamura A, Rumi MAK, Sato H, Okuyama T, Adachi K, Fukuda R. Diagnostic accuracy of a new non-invasive enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in stools after eradication therapy. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:611-614.
61. Ni Y H, Lin J T, Huang S F, Yang J C, Chang M H. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen test and 6 other currently available tests in children. The journal of pediatrics 2000;136(6):823-827.
62. Leodolter A, Peitz U, Ebert M P, Agha-amiri K. Comparison of two enzyme immunoassays for the assessment of *Helicobacter pylori* status in stool specimens after eradication therapy. The American Journal of Gastroenterology 2000;95(7):1682-1687.
63. Braden B, Posselt HG, Ahrens P, Kitz R, Dietrich CF, Caspary WF. New immunoassay in stool provides an accurate noninvasive diagnostic method for *Helicobacter pylori* screening in children. Pediatrics 2000; 106:115-117
64. Vaira D, Ricci C, Gatta L, Tampieri A, Miglioli M. Stool test for *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 2001; 96:1935-1938.
- 65 .Forne M, Dominguez J, Banares FF, Lite J, Esteve M, Gali N, Espinos JQ, Quintana S, Viver JM. Accuracy of an enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens in the diagnosis of infection and posttreatment check-up. Am J Gastroenterol 2000; 95:2200-2205.
66. Shepherd A J, Williams C L, Doherty CP, Hossack M, Preston T, McColl E L, Weaver L T. Comparison of an enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* antigens in the faeces with urea breath test. Arc Dis Child 2000;83:268-270
67. Bilardi C, Biagini R, Dulbecco P, Iliriano E, Gambaro C, Mele MR, Borro P, Tessieri L et al. Stool antigen assay (HpSA) is less reliable than urea breath test for post-treatment diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16:1733-1738.
68. Braden B, Teuber G, Dietrich CF, Caspary WF, Lembecke B. Comparison of new fecal antigen test with ¹³C-urea breath test for detecting *Helicobacter pylori* infection and monitoring eradication treatment: prospective clinical evaluation. BMJ 2000; 320:148-150.
69. Oerder G, Rapa A, Marinello D, B.Ronchi, Zavollone A. Usefulness of *Helicobacter pylori* stool antigen test to monitor response to eradication treatment in children. Aliment Pharmacol Ther 2003; 15:203-206.
70. Roggero P, Bonfiglio A, Luzzani S, ValadeA, Cataliotti E, Corno G, Garlaschi MC, Carissimi E, MoscaF, Carnelli V. *Helicobacter pylori* stool antigen test:A method to confirm eradication in children. J Pediatr 2002;140:775-7.
71. Yee YK, Yip KT, Que TL, Chang KK, Li KF, Lee CK, Wong SW, Lau SF, Szeto ML. Efficacy of enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* antigens in frozen stool specimens:local validation. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16:1739-1742.
72. Yılmaz Ö, Şen N, Soyürk M, Tankurt İE. *Helicobacter pylori* tanısında iki farklı dışkı antijen testinin karşılaştırılması. XI. Türk Klinik Mikrobioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi özet kitabı; 30 Mart-3 Nisan 2003, İstanbul. 294 .

73. Oderda G, Rapa A, Ronchi B, Lerro P, Pastore M, Staiano A, de'Angelis GL, Strisciunglio P. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by non-invasive antigen enzyme immunoassay in children: multicentre Italian study. *BMJ*. 2000 Feb 5;320(7231):347-8.
74. Calvet X, Quesada M, Rosello M, Salceda F, Sanfeliu I Dalmau B, Gil M. Stool antigen for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in cirrhosis: comparative usefulness of three different methods. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:727-731.
75. Wang YL, Sheu BS, Huang JJ, Yang HB. Noninvasive stool antigen assay can effectively screen of *Helicobacter pylori* infection and assess success of eradication therapy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:98-103.
76. Peitz U, Leodolter A, Kahl S, Agha -amiri K, Wex T, Wolle K, Günther, Steinbrink B, Malfertheiner P. Antigen stool test for assesment of *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1075-84.
77. Pilotto A, Salles N. *Helicobacter pylori* infection in geriatrics. *Helicobacter* 2002;7 supplement1:56-62.
78. Penas DL, Rodriguez AN, Molinero JM, Lopez FR, Calderon CG, Gallardo MC, Rubio FL, Fugarolas GM. Efficacy of the fecal determination of *Helicobacter pylori* by the HpSA test in patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24:5-8.
79. Gisbert J P, Trapero M, Calvet X, Mendoza J, Quesada M, Güell M, Pajares J M. Evaluation of three different tests for the detection of stool antigens to diagnose H.pylori infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19: 923-929.
80. Van Leerdam ME, van der Ende A, Kate FJW, Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Lack of accuracy of the noninvasive *Helicobacter pylori* stool antigen test in patients with gastroduodenal ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:798-801.
81. Dunn B E, Cohen H, Blaser M J. *Helicobacter pylori*. *Clin microbiol rev* 1997;10:720-741
82. Vakıl N. Review article: the cost of diagnosing . *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (Suppl. 1) 10-15.

9.TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim ve uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren ve projeye tez çalışmamda katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Bülent Baysal'a, pratik ve teorik bilgilerinden faydalandığım Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İnci Tuncer'e, eğitimim ve tez çalışmalarım esnasında büyük emeği geçen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mahmut Baykan'a, uzmanlık eğitimimde laboratuvar çalışmalarında rehberlik eden Sayın Prof. Dr. Duygu Fındık'a, çalışmalarımıdaki vakaların toplanmasında yardımcı olan Yard. Doç. Dr. Ertuğrul Kayaçetin ve Doç. Dr. Serdar Yol'a, istatistik çalışmaların yapılmasında yardımcı olan Yard. Doç. Dr. Ali Savaş Çilli'ye, çalışmalarımda her zaman yanımda gördüğüm mesai arkadaşlarıma ve laboratuvar çalışanlarına, asistanlık dönemim ve tez çalışmalarım süresince bana destek olan başta eşim Dr. Bilgen Özdemir olmak üzere tüm aile fertlerime en içten teşekkürlerimi sunarım.