

# Antijene Dayalı İnvaziv Olmayan Bir Testle *Helicobacter pylori* İnfeksiyonunun Tanısı

Gülay BEKLER (\*), Nail ÖZGÜNEŞ (\*\*), Celal ULAŞOĞLU (\*\*\*)

## ÖZET

*Bazı gastrointestinal hastalıklarla ilişkisi olan Helicobacter pylori, insanlarda sık görülen bir patojendir. H pylori infeksiyonunun tanısı için tartışılan yeni non-invaziv tekniklerin araştırılması kapsamında, gaitadaki H pylori antijeni tespitinde kullanılan bir EIA'yı (HpSA) değerlendirdik.*

*Bu prospektif çalışmada gastrokopi yapılan 46 hastadan (23 kadın, 23 erkek; yaş aralığı 18-70, ortalama 42) alınan gaita örnekleri HpSA ile, endoskopik biyopsi örnekleri hızlı üreaz testi ve histolojik olarak incelendi. Histoloji ve üreaz test pozitif olanlar Helicobacter pylori pozitif, negatif olanlar ise H pylori negatif olarak tanımlandı. Belirlenen kriterlere göre H pylori infeksiyonu bulunan 33 hastanın 30'u HpSA ile pozitif bulundu (duyarlılık % 90.9). İnfeksiyon saptanmayan 13 hastanın 11'i HpSA ile negatif bulundu (özgüllük % 84.62).*

**Anahtar kelimeler:** HpSA, Helicobacter pylori

## SUMMARY

### Diagnosis of Helicobacter Pylori Infection With a New Non-Invasive Test

*Helicobacter pylori is a common human pathogen implicated in certain gastrointestinal diseases. In the search for new non-invasive techniques to diagnose H. Pylori infection, we evaluated an EIA for H. Pylori antigen in stool (HpSA).*

*In this prospective study, stool specimens from 46 patients (23 women, 23 men; age range 18-70 years, mean 42) undergoing gastroscopy were tested with HpSA, endoscopic biopsies were tested rapid urease test and histological. Patients were defined as positive for Helicobacter pylori if histology and urease test were positive, as negative if histology and urease test were negative. Of 33 patients with H pylori infection by the predefined criteria, 30 were positive by HpSA (sensitivity 90.9 %). Of 13 patients without infection, 11 were negative by HpSA (specificity 84.62 %).*

**Key words:** HpSA, Helicobacter pylori

*Helicobacter pylori*, dünyanın bütün bölgelerindeki insanlardan izole edilmiştir. Doğal rezervuarı insandır. Fekal-oral ya da oral-oral geçebilir. Kirilenmiş su ve besinlerin kaynak olabileceği düşünülmüş ise de, henüz doğada *H pylori* saptanmamıştır. Diş plaklarının *H pylori* için rezervuar olduğuna dikkat çekilmektedir. Bu şekilde başkalarını infekte etme ve reinfeksiyon şansı vardır (1,2). Pek çok çalışma, gastroendoskopiye gerektiren semptomatik kişilerde *H pylori*'nin varlığını ortaya koymakla beraber, klinik belirti göstermeyen kişilerin araştırılması infeksiyon prevalansının da kesin tespitini sağlayacaktır. Normal kişilerde de izole edilebilmektedir (3-6). Gelişmiş ülkelerde erişkinlerin yarısı, gelişmekte olan ülkelerde % 80-90'ı bu bakteri ile infekte olmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde infeksiyon etkeni yaşamın ilk yıllarında alınmakta ve hayat boyu de-

vam etmektedir. Bu ülkelerde nüfusun % 80'i 20 yaşına kadar infekte olmaktadır. Türkiye de aynı durumdadır (1,7,8). Gelişmiş ülkelerde, belirtisiz kişilerin 30 yaş altında olanlarında % 20, ileri yaştaki şahısların oluşturduğu gruplarda, *H pylori* infeksiyonu % 40-60 olarak bulunmaktadır (4,6). *H pylori* infekte ettiği tüm kişilerde gastrit oluşturur, ancak açıklanması gereken niçin büyük çoğunlukta asemptomatik iken, bir grubunda dispepsi, ülser, MALT (Mucosa associated lenfoid tissue) lenfoma gelişiyor olmasıdır. Bütün bu soruların tam olarak cevabı bulunamamıştır. MALT lenfoma, ko-nakçuya ait bir patoloji olarak gözükmektedir. Uzun süreli inflamasyon, lokal hücre proliferasyonunu arttırmakta ve DNA replikasyonunda hata riskini arttırmaktadır (9,10).

SSK Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği Uz. Dr.\*; Şef Dr.\*\*; Dahiliye Kliniği Uz Dr.\*\*\*

*H pylori* infeksiyonu kronik olup tedavi edilmedikçe hayat boyu devam eder. Normalde diğer bakteri infeksiyonlarında doğuştan veya sonradan kazanılmış bağışıklık yoluyla bakteri elimine edildiği halde *H pylori*'nin bu mekanizmalara dirençli olması nedeniyle vücuttan elimine edilmesi mümkün değildir. Tedavi edilmeyen *H pylori* infeksiyonu kronikleşir. Kronik atrofik gastritli olguların büyük çoğunluğunda *H pylori* etyolojik rol oynar. Kronik inflamasyonun devamı halinde gastrik non-Hodgkin lenfoma riski artar (11).

Multidisipliner yaklaşımın gerekli olduğu *H pylori* infeksiyonu tanısında çok sayıda invaziv ve non-invaziv yöntem kullanılmaktadır. Mevcut testlerin tümünün kendine özgü avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Duyarlılık ve özgüllüğü yüksek testler geliştirmek için çalışmalar devam etmektedir. Kan testleri hariç diğer bütün testler için; hastanın son bir hafta içinde omeprazol, son bir ay içinde antibiyotik veya peptobismol, son 24 saat içinde ranitidin ve nizatidin kullanmamış olması gereklidir. Tanıda invaziv ve non invaziv testler kullanılır (12). İnvaziv testler; üreaz testi, kültür, histopatoloji, moleküler yöntemlerdir. Üreaz testi oldukça kolay ve çabuk sonuç veren, rutin olarak uygulanabilecek bir testtir (13). Günümüzde Christensen besiyeri ve bunun değiştirilmiş şekilleri, CLO (Campylobacter like organism test) ve geliştirilmiş hızlı üreaz testleri midenin özellikle antrum bölgesinden alınan biyopsi örneklerinden *H pylori*'nin çabuk tanımı için çok özgül olmamakla birlikte kullanılmaktadır (12,14). Biyopsi örneğinin üreli bir ortama konması ile *H pylori*'nin yaptığı üreazın üreyi parçalaması sonucu NH<sub>3</sub> ve bikarbonat oluşur. Ortamın pH'ı yükselir ve bunun pH değişikliği bir renk indikatörü ile gösterilir. Testin duyarlılığı ve özgüllüğü % 90'ın üzerindedir. Proton pompa inhibitörü ile sağaltılan kişilerde bu test yararlı sonuçlar vermemektedir. Üreaz yapan başka bakterilerin varlığında da yalancı pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir (12). Bakterinin üreaz aktivitesi ile ortamı alkalleştirmesi, indikatör fenol kırmızısının portakal renginden eflatuna dönmesine neden olur (8,15). Kültür, *H pylori* tanısı için en özgül yöntemdir, ancak duyarlılığı düşüktür. Bakterinin kültürde üretilmesi ile kesin tanı konması yanısıra, antibiyotiklere duyarlılık, moleküler tiplendirme yapılabilir. *H pylori* için kantitatif kültür yöntemleri de geliştirilmiştir (12). Üreme yoksa *H pylori* yoktur demek doğru değildir. Özgüllüğü % 100, duyarlılığı % 77-92'dir (1). Biyopsinin yanısıra fırça sitolojiden toplanan örnekler ile de iyi sonuçlar alınmak-

tadır (12). Endoskopik biyopsi örneği dışında hastanın dışkı örneğinin de kültürü yapılır. Dışkı florası arasından *H pylori*'yi izole etme şansı oldukça düşüktür. Özgüllüğü % 100, duyarlılığı % 30-50'dir (1). Histoloji en yaygın yöntemdir, yalnızca *H pylori*'yi tanı için değil aynı zamanda inflamasyonun şekli, lenfoid artış, intestinal metaplazi gibi diğer parametreler için de yararlıdır (12). Warthin-Starry gümüş boyasında bakteri sarı zemin üzerinde siyah renkte görünür, ancak fiyatı, boyama tekniğinin zorluğu, sık olarak meydana gelen aşırı zemin çökeltileri ve renginin solması nedeniyle pek seçilen bir yol değildir. Giemza ise kolaylıkla yapılabilen, ucuz bir boyamadır. Biyopsilerden elde edilen smear preparasyonlarda *H pylori*'nin çabuk tanımı amacıyla gram boyası kullanılmakta ve iyi sonuçlar vermektedir (17,18). Histopatoloji, yüksek duyarlılığı olan (% 98) bir yöntemdir. Ancak, kesitlerde bakterinin saptanması incelemeyi yapan kişiden etkilenir. Bu nedenle, en iyi sonuç histopatoloji ile birlikte diğer tanı yöntemlerinden birinin birlikte uygulanması ile elde edilir (12).

Non in-vaziv testler; serolojik testler, üre solunum testi, HpSA EIA testidir. *H pylori* infeksiyonunda serokonversiyon yaklaşık 22-33 gün sonra gelişir. Serolojik tanıda aglütinasyon, kompleman fiksasyon, ELISA, Western blot, immünfloresan yöntemler kullanılmaktadır. Serolojik testlerde yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlar alınabilir. Atrofik gastriti olan ve daha önce sağaltım alan hastalarda yalancı pozitiflik görülebilir. Sağaltım alanlarda ortaya çıkan pozitiflikler, nonspesifik immünglobulinlere veya çapraz reaksiyonlara bağlıdır. Şu ana kadar tüm suşlar için herkeste antikor yanıtını oluşturacak tek bir antijen saptanmamıştır. *H pylori*'nin infeksiyonu kronik bir infeksiyon olup spontan olarak iyileşme göstermediğinden serolojik testler ile genellikle IgG antikorları araştırılır. Son 2 yılda *H pylori* için sağaltım almayan bir kişide yüksek titrelerin saptanması aktif bir infeksiyon olarak değerlendirilmelidir. Sağaltım sonrası titrenin % 50 düşmesi sağaltımın etkin olduğunu gösterir. Serolojik testler epidemiyolojik çalışmalar için daha uygundur. Yapılan çalışmaların çoğunda bu testlerin ucuz, uygulanması kolay ve hızlı sonuçlar verdiği konusunda fikir birliği olmasına rağmen bu testlerin güvenilirliği konusunda aynı görüşler paylaşılmamaktadır (12,19-23). Üre solunum testlerinin invaziv testlere göre avantajı, tüm mide mukozasının araştırılabilmesidir. Sağaltım etkinliğinin izlenmesinde de yararlıdır, bu amaçla ilaçların kesilmesinden 4 hafta sonra uygulanmalıdır. Testin temelinde

oral yolla alınan 13°C veya 14°C işaretli ürenin *H pylori*'nin yaptığı üreaz enzimi ile parçalanması sonucu açığa çıkan CO<sub>2</sub>'nin ekspiryum havasında saptanması esasına dayanır. Bu metoda dayalı iki solunum testi tanımlanmıştır (8,24). Üreaz pozitif başka mikroorganizmaların varlığında veya aklorhidri'de yalancı pozitif sonuçlar alınabilmektedir. Yakın zamanda antibiyotik, antiasid, bizmut ve antisekretuar ajan alanlarda yalancı negatif sonuçlar alınabilir. Bu nedenle üre solunum testi uygulanacak kişilerin testten 15 gün önce ilacı kesmeleri önerilmektedir (12,25).

HpSA (*Helicobacter Pylori Stool Antigen*) EIA testi, *H pylori* infeksiyonunun tanısı için tartışılan yeni non invaziv tekniklerin araştırılması kapsamında, gaitadaki *H pylori* antijeni tespitinde kullanılan bir ELISA yöntemidir. HpSA, *H pylori* infeksiyonunun tanısı için güvenilir ve kullanımı kolay bir yöntemdir. Tedaviden kısa bir süre sonra bile test doğru sonuç verir (26). Non invaziv *H pylori* testinin dispepsisi bulunan hastalardaki altta yatan nedenin önceden tahmin edilmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir. Birkaç çalışma, pozitif bir *H pylori* test sonucuna sahip olan dispeptik hastaların % 20-50'sinde altta yatan bir ülser ya da duodenit ile ilgili kanıt bulunacağını göstermiştir. Tam tersine, negatif bir test sonucuna sahip olan dispeptik hastaların % 5'inden daha az bir kısmında, altta yatan ülser hastalığı ile ilgili kanıt bulunmaktadır. Kötü semptomları bulun-

mayan ve nonstereoid antiinflamatuvar ilaç almayan daha genç yaştaki dispeptik hastaların tedavilerinin düzenlenmesini belirlemek üzere, endoskopi yerine non invaziv *H pylori* testinin kullanılması gerektiğini gösteren sağlam kanıtlar bulunmaktadır (27). *H pylori* tanısında kullanılan bazı testler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bu çalışmadaki amaç, *H pylori* infeksiyonunun tanısında kullanılan bu yeni testin (HpSA EIA testi) duyarlılığını ve özgüllüğünü belirlemektir.

## MATERYAL ve METOD

Çalışma grubu SSK Göztepe Eğitim Hastanesi gastroenteroloji polikliniğine başvuran dispeptik şikayetleri olan olgulardan seçildi. Nisan-Ağustos 2001 tarihleri arasında gastroenteroloji polikliniğine başvuran dispeptik olgulardan şu özelliklere sahip olanlar çalışmaya kabul edildi; Son 4 hafta içinde herhangi bir antibiyotik tedavisi almamış olması, son 4 ay içinde proton pompa inhibitörü ile veya bizmut içeren bileşiklerle tedavi almamış olması, mide operasyonu geçirmemiş olması, ek hastalığın bulunmuyor olması, histopatolojik sonuç ve CLO test sonucunun uyumlu olması. Başvuran hastalara endoskopi uygulandı, 3 adet biyopsi örneği alındı. 2 adet biyopsi örneği (antrum ve korpusdan alınan) histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi. Bir adet biyopsi örneği hızlı üreaz testine (CLO test) tabi tutuldu. CLO test sonuçları olumsuz olan olguların CLO testleri 24 saat sonunda tekrar değerlendirildi. Olguların histopatoloji sonuçları ve test sonuçları karşılaştırıldı. HpSA testi için, bu iki testin uyumlu olanları çalışmaya alındı. Histopatoloji sonucu ve CLO test sonucu pozitif ise *H. pylori* pozitif, her ikisi de negatif ise *H.*

Tablo 1. HP tanısında kullanılan bazı testler (8).

	Örnek	Endoskopi Gerekliliği	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Örnek
Histopatoloji	Mide mukozası	+	93-99	95-99	Basit ve hızlıdır. Ayrıca gastrit tanısına da olanak verir.
Kültür	Mide mukoza Dışkı	+ -	72-92 30-50	100 100	İzolasyon zor ve zaman alıcı fakat antibiyotik duyarlılık testi için gereklidir.
Üreaz testi (CLO)	Mide mukozası	+	89-98	95-98	Endoskopiden sonra hızlı sonuç veren basit ve güvenilir test
Üre solunum testi	Soluk	-	90-100	89-100	C <sup>13</sup> ve C <sup>14</sup> ile işaretli üre kullanılır. C <sup>13</sup> 'de radyasyon yok ve pahalı. C <sup>14</sup> basit ve ucuz
Serolojik testler	Serum, mide sıvısı	-	88-100	86-95	HA, Ag, KF, IFA, ELİSA kullanılır. ELİSA tercih edilir ve duyarlılığı % 100'dür. Epidemiyolojik araştırma ve tedavi takibinde kullanılır.
PCR	Dışkı Mide mukozası Mide sıvısı Diş kırı	- + - -	95-99	95-99	Yalancı pozitif reaksiyonlar duyarlılık ve özgüllüğü azaltır. Tedavi sonrası takip için çok uygun

*pylori* negatif kabul edildi. Histopatoloji ve CLO test sonuçları uyumlu olan 46 olgunun gaita örnekleri HpSA EIA testine tabii tutuldu. 46 olgunun 33 tanesi histopatoloji ve CLO test pozitif, 13 tanesi histopatoloji ve CLO test negatifti. *H. pylori* negatif olan 13 olgu kontrol grubu olarak belirlendi. Endoskopi ile eş zamanlı olarak hastalardan gaita örneği alındı ve test öncesine dek -20°C'de saklandı.

Çalışmada kullanılan materyaller; Premier Platinum HpSA EIA testi Meridian Diagnostic, Cincinnati USA (SN 11256)-Mikroplate EIA yöntemi ile insan dışkıında *H. pylori* antijenlerinin kalitatif tayini amacıyla kullanılmaktadır, test kuyucukları *H. pylori*'ye karşı oluşan poliklonal antikorları içerir, testte kullanılan konjugat; *H. pylori* için spesifik tavşan poliklonal antikorları konjugatı, substrat ise; üre peroksidaz ve tetrametilbensidindir. Mikroplate spektrofotometre cihazı (450 nm), mikropipetler, vortex cihazı, temiz test tüpleri, kurutma kağıtları, inkübatör (25°C). Gaita örneklerine ELISA laboratuvarında, kullanım kılavuzuna uygun olarak, HpSA EIA uygulandı. Çalışmaya başlamadan önce gaita örnekleri oda ısısına getirildi. Sıvı olan dışkılarından 100 ml, katı olan dışkılarından 5-6 mm çapında örnek temiz test tüplerine konuldu ve 200 ml örnek sulandırıcı ile karıştırıldı. 15 saniye, vortex kullanılarak homojen karışım oluşturuldu. HpSA elisa kitinin 1. kuyucuğu pozitif kontrol, 2. kuyucuğu negatif kontrol ve diğerleri gaita örnekleri için kullanıldı. Sulandırılmış dışkı örneklerinden 50 ml kuyucuklara konuldu. Her bir kuyucuğa 1'er damla enzim konjugat eklendi. 1 saat 25°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar 5 kez wash-buffer ile yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra her bir kuyucuğa 2 damla substrat eklendi. Oda ısısında 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında sonuçlar değerlendirmeye alındı. Sonuçlar görsel olarak ve spektrofotometrede (450 nm) değerlendirildi. Pozitif reaksiyonlarda baştaki mavi rengin koyu sarı renge dönüştüğü ve negatif reaksiyonlarda renksizden hafif sarı renge dönüştüğü gözlemlendi. Spektrofotometrik ölçümde ki değerlere göre Negatif sonuç: OD<140, belirsiz sonuç OD <140 ve <160, pozitif sonuç OD <160 kabul edildi ve olguların sonuçları belirlendi.

## BULGULAR

Çalışma grubuna alınan 46 olgunun yaş ortalaması 42.78±14.87 idi. Kontrol grubunda bu ortalama 47.61±14.18, hasta grubunda ise 40.87±13.94 bulundu. Kontrol grubunun 5'i erkek, 8'i kadın, hasta grubunun 18'i erkek, 15'i kadındı. Kadın ve erkek sayıları toplamı 46 olguda eşit tespit edildi. Endoskopi tanılarına göre antral gastrit, pangastrit, duodenal ulkus olarak üçe ayrılmış dağılım Tablo 1'de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubu CLO test histopatoloji sonuçları göz önüne alınarak HpSA EIA testinin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif öngörü değeri hesaplanmış ve sırasıyla şu şekilde bulunmuştur; (% 90.9, % 84.62, % 93.75, % 78.57). Histopatoloji ve CLO test sonuçlarına göre HpSA EIA testinin değerlendirilmesi Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 1. Tam tiplerine göre dağılım.**

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Toplam
Antral gastrit	7 (% 70.0)	3 (% 30.0)	10 (% 100)
Pan gastrit	12 (% 66.7)	6 (% 33.3)	18 (% 100)
Duodenal ulkus	14 (% 77.8)	4 (% 22.2)	18 (% 100)

*Hasta vke kontrol gruplarında endoskopik tanı tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0.753; p>0.05).*

**Tablo 5. Patoloji ve CLO test sonuçlarına göre HpSA ELISA testi sonuçlarının değerlendirilmesi.**

	Hasta grubu (histoloji ve CLO test pozitif olgular)	Kontrol grubu (histoloji ve CLO test negatif olgular)
HpSA pozitif	30	2
HpSA negatif	3	11

*Duyarlılık: 90,90 Özgüllük: 86,62*

*Pozitif öngörü değeri: 93,75 Negatif öngörü değeri: 78,57*

## TARTIŞMA

Avrupa'da çok merkezli bir çalışma ile HpSA ve 13C üre solunum testi, *H. pylori* infeksiyonu tanısında ve tedaviden kısa süre sonraki takipte, karşılaştırılmış, çalışmaya kabul edilen 501 hastanın 279'unda *H. pylori* pozitif bulunmuş ve bu hastalara eradikasyon rejimi verilmiş. Tedaviden 4 hafta sonra kontrole çağırılan hastalardan 235'i kontrole gelmiş ve 162 hastaya endoskopi, HpSA EIA, 13C üre solunum testi uygulanmış, 73 hastaya ise sadece HpSA EIA ve üre solunum testi uygulanabilmiştir. Endoskopiye kabul eden 162 hastanın sonuçlarına göre HpSA EIA testinin duyarlılığı % 93.8, özgüllüğü % 96.9, üre solunum testinin duyarlılığı % 9.6, özgüllüğü % 99.2 bulunmuştur. HpSA testinin, tedavi sonrası *H. pylori* testi olarak uygun bir metod olduğu gözlenmiştir (31). Bir başka çalışmada; 26 erkek, 15 kadın hastaya kültür, CLO test, histopatolojik tanı ve HpSA EIA uygulanmış, HpSA EIA testinin duyarlılığı % 87.1, özgüllüğü % 100 olarak tespit edilmiştir (32). Ohkura ve ark., 348 hasta ile çalışmışlar. Bunların 40'ı histopatoloji, hızlı üreaz testi ve üre solunum testi arasındaki uyumsuzluk nedeni ile çalışma grubundan çıkarılmıştır. 115'i erkek, 32 tanesi kadın toplam 147 hastanın yaş ortalaması 53.3±10.9'dur. 147 hastada bu üç test sonuçları pozitif olarak bulunmuştur. Geri kalan 162 hastanın ise 129'u erkek, 33'ü kadındır ve yaş ortalaması 54±10.5'dir ve üç testte de *H. pylori* negatif olarak tespit edilmiştir. Kanda *H. pylori* pozitif hastaların 144'ünde HpSA EIA sonucu pozitif, 162 *H. pylori*



negatif hastanın 141'inde HpSA EIA sonucu negatif bulunmuş. HpSA'nın duyarlılığı % 97, özgüllüğü % 87 olarak gösterilmiştir (33). Fanti ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, HpSA EIA testinin duyarlılığı % 98.2, özgüllüğü % 93.1, negatif öngörü değeri % 96.4, pozitif öngörü değeri ise % 96.4 olarak tespit edilmiştir (34). Vaira ve ark.'nın 235 hastada yaptığı bir çalışmada, eradikasyon tedavisinden sonra HpSA'nın tanı değeri araştırılmıştır. Tedavi sonrası 162 hastada endoskopi tekrarlanmış, HpSA ve 13C üre solunum testinin duyarlılığı ve özgüllüğü biyopsi sonuçlarına göre değerlendirilmiş (eradikasyon oranı % 80). 73 hasta endoskopi reddetmiş ve bunlara sadece HpSA ile 13C üre solunum testi uygulanmıştır. HpSA'nın duyarlılığı ve özgüllüğü, altın standart olan üre solunum testi göz önünde bulundurularak değerlendirilmeye alınmıştır. Endoskopi kabul eden 162 hastada HpSA EIA'nın duyarlılığı % 93.8, özgüllüğü % 96.9, 13C üre solunum testi duyarlılığı % 90.6, özgüllüğü % 99.2'dir. Tüm popülasyonda HpSA EIA'nın (üre solunum testine göre) duyarlılığı % 95.6, özgüllüğü % 94.7, pozitif öngörü değeri % 81.1, negatif öngörü değeri % 98.9 olarak tespit edilmiştir (35).

*H pylori* infeksiyonu pozitif 112 peptik ülserli hastada yapılan çalışmada (82 hasta erkek, 30 hasta kadın; yaşları 22-81), 4 haftalık eradikasyon tedavisi sonrasında gaita örnekleri toplanmış ve HpSA EIA ile test edilmiştir. HpSA'nın tanısal doğruluğu 13C üre solunum testi ile karşılaştırılarak incelendiğinde, HpSA EIA testinin duyarlılığı % 90, özgüllüğü % 98, pozitif öngörü değeri % 82, negatif öngörü değeri % 99 olarak tespit edilmiştir. HpSA'nın 4 haftalık eradikasyon tedavisi sonunda *H pylori* infeksiyonunun tanısı için kullanılabilir olduğu düşünülmüştür (36).

Braden ve ark.'nın 46'sı erkek, 44'ü kadın ve yaşları 18-82 arasında olan 90 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada *H pylori* infeksiyonunun tanı ve tedavi sonrası izleminde HpSA EIA ve 13C üre solunum testi karşılaştırılmıştır. Duyarlılık % 91.3, özgüllük % 94.6 olarak tespit edilmiş (37). Oderda ve ark.'nın çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada (97 erkek, 106 kız, ortalama yaş 7) Histopatoloji, HpSA EIA, kültür ve üre solunum testi karşılaştırılmıştır. 146 çocuk *H pylori* negatif, 52'si ise *H pylori* pozitif bulunmuştur (49 çocukta üreaz testi ve histopatoloji pozitif, 2 çocukta üre solunum testi ve kültür pozitif, 1'inde ise histoloji ve üre solunum testi pozitif). 5 olguda test sonuçlarından biri pozitif bulun-

muş. HpSA test sonucunda ise duyarlılık % 98, özgüllük % 99 tespit edilmiştir (38). Bir başka çalışmada üreaz testi, kültür ve histopatolojiye dayanarak *H pylori* pozitif 15 çocuk ve negatif 39 çocukta gaitalar HpSA EIA testi ile araştırılmıştır. *H pylori* pozitif çocuklara 7 gün eradikasyon tedavisi verilmiş ve 10 gün boyunca çocuklardan her gün dışkı örneği toplanmış, -70°C'de saklanmıştır. Tedaviden önce *H pylori* pozitif çocuklardan alınan gaitaların hepsinde HpSA EIA pozitif bulunmuş, kontrol grubunda ise bir çocuk dışında diğerleri negatif bulunmuştur. *H pylori* antijen profili antibiyotik tedavisinin başlangıcından sonraki 2. ve 3. günlerde antijen konsantrasyon piki göstermiş, 4. ve 5. günlerde negatifleşmiştir (39).

Dispeptik semptomları olan *H pylori* infeksiyonu biyopsi (kültür, histopatoloji, hızlı üreaz testi) ve 13C üre solunum testi ile ortaya konulan bir çalışmada 7 gün *H pylori* eradikasyon tedavisi olarak ranitidin, bizmut sitrat veya omeprazol+klaritromisin+amoksisilin veya metranidazol kullanılmıştır. 54 hasta çalışmaya alınmış ve tedavi başlangıç günü 0. gün kabul edilmiştir. 1, 3, 5, 7, 9, 15, 22, 29, 42. günlerde taze dışkı örnekleri toplanmıştır. İlk 3 günün sonunda *H pylori* antijen düzeylerinin hızla düştüğü görülmüş olup 5. günde 5 hasta dışındaki hastalarda HpSA seviyeleri cut-off değerinin altında bulunmuştur. Tedavide başarısız olan hastaların HpSA testi seviyeleri, tedavi bitişinden 15 gün sonra, cut-off değerinin üzerine çıkmıştır (40). Yaş ortalaması 54.5 olan (42 kadın, 30 erkek) bir grup hastada Püspök ve ark.'nın yaptığı çalışmada; histopatolojiye göre 52 hasta *H pylori* negatif, 20 hasta ise pozitif bulunmuştur. Rutin histopatolojik incelemede 6 hastada farklı sonuç bulunmuş olup, rutin histopatolojinin bu konuda duyarlılığı % 90, özgüllüğü % 92 olarak tespit edilmiştir. *H pylori* stool antijen testi sonuçlarına göre duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değeri sırasıyla gösterilmiştir; % 80, % 98, % 94, % 93, (42).

*H pylori* infeksiyonunu tespit etmek için kullanılan çok sayıda geçerli metod olduğu halde şu andaki testlerin düzenlenmesine ve yeni testlerin geliştirilmesine devam edilmektedir. Artan sayıda hasta kendi pratisyen hekimi tarafından tedavi edilmekte olup tedavi takibi nedeni ile hızlı, basit, doğru bir hasta testine ihtiyaç duyulmaktadır. Antibiyotik dirençli mikroorganizmaları, belirlemek için moleküler tekniklerin geliştirilmesine hız verilmiştir. Tanısal testlerdeki gelişimin şu anda esas olanları, invaziv olmayan, tükrük antikörlerin kulla-

nımı, fekal antijen testleri, hızlı antikor testleri, gaitada antibiyotik direncini gösteren DNA immunoassay testleridir (41).

*H. pylori* enfeksiyonunun tespiti gastroenterologlara gönderilen hastaların tedavisi için en önemli basamak haline gelmiştir. Non-invaziv bir tarama testi, endoskopiye olan ihtiyacı ortadan kaldırmamakla beraber, kesin sonuç veren bir tarama yöntemi kullanılabildiği taktirde bazı endoskopik işlemler ekarte edilebilir. Yeni HpSA EIA testi, çeşitli avantajlara sahiptir. Sadece küçük bir gaita örneği yeterlidir. Ayrıca, pahalı ekipmana, teknisyene, hemşireye gerek kalmamaktadır. Bu yeni test iyi bir duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Birçok çalışmada, HpSA testi ile tedavi kesildikten 4 hafta sonra, yine noninvaziv bir test olan 13C üre solunum testi ile eşdeğer sonuçlar alınmıştır. *H. pylori* IgG antikor titresindeki düşüşün tespit edilmesi için, serolojik testler 6-12 ay geçmesine gereksinim duyarken, HpSA ve üre solunum testi tedaviden kısa süre sonra kullanılabilir. Çalışmamızda pek çok yayındaki duyarlılık ve özgüllük değerlerine yakın sonuçlar elde edilmiştir (% 90.9, % 84.62). Çalışma sırasında HpSA EIA testinin kullanım kolaylığını yakından gözlemledik: Hasta gaita örneği vermek dışında bir işleme alınmıyordu, testin toplam inkübasyon süresi 70 dakika ve pahalı ekipman gerektirmiyordu, test tek kişi ile kısa sürede yapılabiliyordu. HpSA EIA testi şiddetli semptomları olmayan genç erişkinlerde tarama testi olarak ya da tedavi sonrası enfeksiyonu değerlendirmede kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İmir T, Cengiz T, Tümbay E, Mete Ö: Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş kitabevi, Ankara; 536-41, 1999.
2. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, et al: Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustalae* to *Helicobacter gen.nov* as *H.pylori* comb. nov. and *H. mustalae* comb. nov. int. J System Bacteriol 39:397, 1989.
3. Barthel JS, Westblom TU, Havey AD, et al: Gastritis and *Campylobacter pylori* in healthy asymptomatic volunteers. Arch Intern Med 148:1149, 1988.
4. Dodey CP, Fitzgibbons P, Cohen H, et al: Prevalance and distribution of *Campylobacter pylori* in an asymptomatic population. Gastroenterology 94:102, 1988.
5. Rauwys EAJ, Langenberg W, Houthaft HJ, et al: *Campylobacter pyloridis*-associated chronic active antral gastritis: A prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and antitumor treatment. Gastroenterology 94:102, 1988.
6. Blazer MJ: Epidemiology and pathophysiology of *campylobacter pylori* infections. Review of Infectious Disease 1:99, 1990.
7. Marshall BJ, Mc Gechie DB, Francis GJ, et al: Pyloric *campylobacter* serology. Lancet 2:281, 1984.
8. Göksoy E, Uzunismail H: Gastrointestinal Sistem Hastalıkları 19-22, 2001.
9. Bilgehan Hakkı: Temal mikrobiyoloji ve bağışıklık bilimi; 8. baskı; Barış yay. İzmir 308, 1996.
10. Karasu Z, Akarca US: *Helicobacter pylori* ve gastrik kanser patogenezindeki rolü. Güncel Gastroenteroloji 41:8-18, 2000.
11. Örmeci N: *Helicobacter Pylori* enfeksiyonunda klinik tablo ve tedavi. 9. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi 56-61, 1999.

12. Kılıç SS: *Helicobacter pylori*: Tanı, epidemiyoloji, korunma. 9. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi 63-68, 1999.
13. Vahaboglu MH, Arıkan E, Gezer LM, et al: Mide antrum biyopsi materyallerinden *Campylobacter pylori* izolasyonu ve erken üreaz testinin değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi 4(3):519-22, 1990.
14. Barthel J, Westblom TU, Gonsales F, et al: The productive value of simple rapid urease tests for *C.pylori* in symptomatic volunteers. Am J Gastroenterol 81:852, 1986.
15. Nichols L, Sughayer M, Pada MD, et al: Evaluation of diagnostic methods for *Helicobacter pylori* gastritis. Am J Clin Pathol 95:769-73, 1991.
16. Queiroz MR, Mendes EN, Rocha GA: Indicator medium for isolation of *Campylobacter pylori*. J Clin Microbiol 25:2378, 1987.
17. Gustausson S, Philips SF, Malagelado JR, et al: Assessment of *campylobacter* like organisms in the postoperative stomach iatrogenic gastritis, and chronic gastroduodenal disease: preliminary observations. Mayo Clin Proc 62:269, 1987.
18. Humphreys H, O'Morain C: Culture of the organisms and Histochemical identification. Scand J Gastroenterol 142:16, 1988.
19. Jones DM, Elgridge J, Fox AJ, et al: Antibody to the *campylobacter* like organism clinical correlations and distribution in the normal population. J Med Microbiol 22:57, 1986.
20. Jones DM, Lessels AM, Elgridge J: *Campylobacter* like organisms on the gastric mucosa culture, histological and serological studies. J Clin Pathol 37:1002, 1984.
21. Evans DJ, Evans DG, Graham DV, et al: Asensitive and spesific serological test for detection of *Campylobacter pylori* infection. Gastroenterology 96:1004, 1989.
22. Özgenç O, Boldemir A, Taştan A, et al: Semptomatik ve asemptomatik popülasyonlarda *Helicobacter pylori* antikorlarının araştırılması. İnfeksiyon Dergisi 6(3):193-6, 1992.
23. Mitchell HM, Lee A, Berkowicz J, et al: The use of serology to diagnose active *Campylobacter pylori* infection. Med J 149: 604-9, 1988.
24. Graham DY, Evans DJ, Albert KC, et al: *Campylobacter pylori* detected non-invasively by the 13C Urea breath test. Lancet 1:1174, 1987.
25. Ormand EI, Nicholas MD, Talley J: *Helicobacter pylori*: Contraverises and an approach to management: Mayo Clin Proc 65:414-26, 1990.
26. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, et al: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. Lancet 354:30-3, 1999.
27. McColl K: Sould Non-invasive *Helicobacter pylori* testing replase endoscopy in investigation of dyspepsia: *Helicobacter* 5:11-15, 2000.
28. Jones DM, Elgridge J, Fox AJ, et al: Antibody to the gastric *campylobacter* like organism clinical correlations and distribution in the normal population. J Med Microbiol 22:57, 1986.
29. Rolleson TP, Stone J, Rhodes JM: Spiral organisms in endoscopic biopsies of the human stomach. J Clin Pathol 37:23, 1984.
30. Gisbert JP, Pajares JM: *Helicobacter pylori* "Test and Scope" strategy for dyspeptic patients. *Helicobacter* 5:57-68, 2000.
31. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, et al: Non-invasive antigen-based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication: A European multicentre study: The American Journal of Gastroenterology 95(4):925-9, 2000.
32. Kim SP, Lee J, Pai SH, et al: Detection of *Helicobacter pylori* antigen in stool by EIA Gastroenterology 1:116, 1999.
33. Ohkura R, Miwa H, Mural T, et al: Usefulness of a novel enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* in feces: Scand J Gastroenterol (1):49-53, 2000.
34. Fantl L, Mezzi G, Cavalla A, et al: A new simple immunassay for detecting *Helicobacter pylori* infection: Antigen in stool specimens: Digestion 60:456-460, 1999.
35. Vaira D, Malfertheiner P, Maegraud F, et al: Stool test versus urea breath test for assening *Helicobacter pylori* eradication, European multicentre study: Gut 45(5):a71, 1999.
36. Ishihara S, Kaji T, Kawamura A, et al: Diagnostic accuracy of a new non invasive enzyme immunoassay for detected *Helicobacter pylori* in stools after eradication therapy: Aliment Pharmacol Ther 14:611-614, 2000.
37. Braden B, Teuber G, Diefrich CF, et al: Comparison of a new faecal antigen test with 13C uica breath test for deteing *Helicobacter pylori* infection and monitoring eradication treatment: prospective clinical evaluation: BMJ 320:148-149, 2000.
38. Oderda G, Rapa A, Ronchi B, et al: Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by noninvasive antigen enzyme immunoassay in children: Multicentre Italian Study. BMJ 145(5):120, 2000.
39. Regero P, Caracelli F, Corno G, et al: *Helicobacter pylori* in stool specimens: Evaluation of sensitivity, spesificity, antigen profile during one week treatment and eradication. Gut 145(5):120, 1999.
40. Hoff BWM, Vaira D, Gasbarrini G, et al: A non-invasive test to assess *Helicobacter pylori* shortly after eradicating treatment. Gut 45(5):A176, 1999.
41. Vaira D, Holton J, Menegatti M, et al: New immunological assays for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Gut 45(1):123-127, 1999.
42. Püspak A, Barok S, Oburhuber G: A new, non-invasive method for detection of *Helicobacter pylori*: Validity in the routine clinical setting: European Journal of Gastroenterology and Hepatology 11(10):1139-1143, 1999.