

GASTRODÜODONAL YAKINMASI OLAN HASTALARDA STOOL-ANTİJEN ELISA YÖNTEMİYLE *Helicobacter pylori* POZİTİFLİĞİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Retrospective Evaluation of *Helicobacter pylori* Prevalence by the Stool-antigen ELISA Method in the Patients with Gastroduodenal Complaints

Mehmet Cihan EKMEN, Ali Serkan HEPSERT, Keramettin YANIK, İbrahim Çağatay ACUNER, Murat GÜNAYDIN, Murat HÖKELEK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik
Mikrobiyoloji AbD
SAMSUN

İletişim:
M. Cihan EKMEN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik
Mikrobiyoloji AbD
55139 Kurupelit/SAMSUN
Tel : 0362 312 19 19/2686
Faks: 0362 457 60 41
E-posta: cekmen@omu.edu.tr

ÖZET

Amaç: *Helicobacter pylori*, insan gastrik mukozasında yerleşen spiral, mikroaerofilik, Gram-negatif bir bakteridir. *H. pylori*, gastrit, peptik ülser, mide adenokarsinomu ve B hücre lenfoması ile ilişkilidir.

Yöntem: Bu çalışmada 2003-2004 yılları içerisinde çeşitli polikliniklerden gastrodudonal yakınması olan ve laboratuvara gönderilen hastaların gaita örneklerinden stool antijen (HpSA) ELISA yöntemi ile *H. pylori* pozitifliği retrospektif olarak araştırılmıştır.

Bulgular: Erişkin grubunda 523 erkek hastanın 410'unda (% 78,4), 856 kadın hastanın 672'sinde (% 78,5) HpSA pozitif olarak saptanmıştır. Pediyatrik grupta ise 815 hastadan 648'inde (% 79,5) pozitiflik belirlenmiştir.

Sonuç: Gastrodudonal yakınması olan tüm yaş gruplarında *H. pylori* antijen pozitifliğinin birbirine yakın oranda olduğu ve HpSA ELISA testinin, gastrik mukozada *H. pylori*'ye bağlı süregelen aktif enfeksiyonun varlığı veya yokluğunu saptamaya yönelik ucuz ve uygulanabilir bir yöntem olarak kullanılabilmesi düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: *Helicobacter pylori*, stool antijen, ELISA

ABSTRACT

Objective: *Helicobacter pylori* are microaerophilic gram-negative spiral bacteria that can be isolated from gastric mucosa in humans. *H. pylori* have been associated with gastritis, peptic ulcers, gastric adenocarcinoma and B-cell lymphomas.

Method: In the present work, with the use of ELISA method, seroprevalence of *H. pylori* surface antigen (HpSA) in the stool samples of outpatients with gastroduodenal complaints have been investigated retrospectively for the period of 2003-2004.

Results: In the adult group, 410 out of 523 male patients (78,4 %), and 672 out of 856 female patients (78,5 %) found to be positive in HpSA testing. In the pediatric group, 648 out of 815 patients (79,5 %) tested positive in HpSA testing.

Conclusion: It is concluded that *H. pylori* seroprevalence rate in all investigated age groups with gastroduodenal complaints is similar, and HpSA ELISA is a convenient and inexpensive method to detect the presence or absence of an ongoing active infection caused by *H. pylori* in gastric mucosa.

Key words: *Helicobacter pylori*, the stool-antigen, ELISA method

Bu çalışma IV. Sindirim Yolu ile Bulaşan Hastalıklar Kongresi (16-20 MAYIS 2005, Mersin)' nde sunulmuştur

GİRİŞ

Helicobacter pylori, insan gastrik mukozasında yerleşen spiral, mikroaerofilik, Gram-negatif bir bakteridir. Organizmaya bir defa girdiğinde, sağaltım yapılmazsa yaşam boyu varlığını korumaktadır. Yapılan ilk çalışmalarda bu bakterinin mide flora üyesi olduğu düşünülmüştür. Ancak günümüzde insanlarda ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, bu mikroorganizmanın mide içerisinde varlığı normal flora üyesi olamayacağını, patojen bir mikroorganizma olarak kabul edildiğini göstermiştir (1). *H. pylori* enfeksiyonu gastrit, peptik ülser, gastrik kanser ve gastrik mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması ve ilişkisi tartışmalı olmakla beraber atherosclerosis'den deri hastalıklarına kadar değişen birçok ekstragastrik hastalığın patogeneğinde rol oynayan ve dünyada en sık rastlanan gastrointestinal bir bakteri hastalığıdır (2,3). Gelişmiş ülkelerde yetişkin popülasyonun yaklaşık %40-50'sinin, gelişmekte olan ülkelerde ise %80-90'ının bu bakteri ile enfekte oldu kabul edilmektedir (3). Midenin kronik enfeksiyonunun yanında tedavi edilmediği takdirde yaşam boyu varlığını devam ettirdiği ve gastrik karsinomlar için risk faktörü olduğunun tespit edilmesi tanısının önemini arttırmıştır (1,4). Bu nedenle enfekte olan bireylerin organizmanın eradikasyonu için erken tanımlanması ve tedavi edilmesi gerektiği bildirmiştir (5). Erken yaşlarda edinilen *H. pylori* enfeksiyonunun tanısı için invaziv ve invaziv olmayan pek çok yöntem vardır. Ancak invaziv yöntemlerin bazı dezavantajları invaziv olmayan yöntemlerin daha da geliştirilmesini sağlamıştır (5). *H. pylori*'nin teşhisinde kullanılan invaziv olmayan testler arasında ¹³C-işaretleli üre nefes testi ve polikonal antikorların kullanıldığı *H. pylori* stool antijen (HpSA) ELISA yöntemi çocuk ve adölesanlarda sıklıkla kullanılan güvenilir testlerdir (6-13). Son yıllarda monoklonal antikorların kullanıldığı HpSA ELISA'nın mükemmel test performansına sahip olduğu rapor edilmiştir (9,14,15). ¹³C-işaretleli üre nefes testi ve stool antijen testleri yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir ve Avrupa *H. pylori* çalışma grubu her iki invaziv

olmayan testi *H. pylori* teşhisinde önermektedir (16,17).

Bu çalışmada, OMÜ Tıp Fakültesi polikliniklerine gastroduedonal yakınmayla başvuran ve gaita örneklerinde ELISA yöntemi ile stool antijen (HpSA) bakılan hastaların *H. pylori* pozitifliği retrospektif olarak araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

2003-2004 yılları içerisinde OMÜ Tıp Fakültesinde çeşitli kliniklerden laboratuvara gönderilen ve gastroduedonal yakınması olan değişik yaş ve cinsiyetlerde hastalardan alınan toplam 2194 gaita örneğinden HpSA ELISA yöntemi ile *H. pylori* antijeni araştırılmış ve HpSA pozitifliği saptanmış hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı belirlenmiştir.

BULGULAR

Erişkin hastaların dışkı örneğinde saptanan *H. pylori* antijeni pozitifliğinin dağılımı Tablo.1'de verilmiştir.

Tablo.1: Erişkin grubunda HpSA pozitifliği

	HpSA (+)	HpSA (-)	Toplam
Hasta Sayısı	1082	297	1379
Yüzdesi (%)	%78,46	%21,54	%100

Bu çalışmaya alınan hastaların erişkin grubunda 523 erkek hastanın 410'unda (%78, 40), 856 kadın hastanın 672'sinde (%78,50) HpSA pozitif olarak saptandı (Tablo 2).

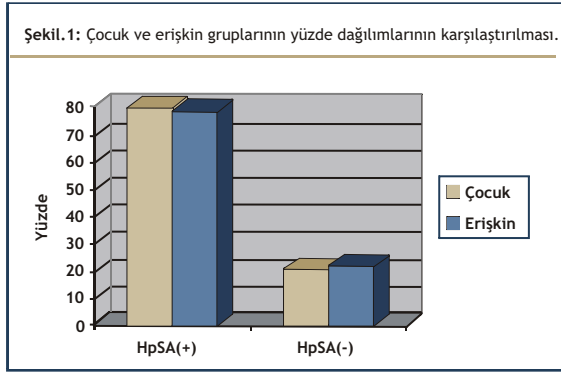
Tablo.2: HpSA pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı.

	HpSA (+)(%)	HpSA (-)(%)	Toplam
Erkek	410(%78,40)	113(%21,60)	523
Kadın	672(%78,50)	184(%21,50)	856

Pediyatrik grupta ise 815 hastadan 648'inde (%79,50) HpSA pozitifliği belirlendi (Tablo 3)

Tablo.3: Pediyatrik grupta HpSA pozitifliği

	HpSA (+)	HpSA (-)	Toplam
Hasta Sayısı	648	167	815
Yüzdesi (%)	%79,50	%20,50	%100



TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda asemptomatik erişkinlerin %20'sinde, ülseri olmayan dispepsili hastaların %60-90'ında ve gastroduodenal ülserli bireylerin %60-100'ünde *H. pylori* pozitifliği bildirilmiştir (4). Bakteri, yakın temasla kolaylıkla bulaşabilmekte, insandan insana yayılabilmektedir. *H. pylori*'nin kronik enfeksiyon oluşturabildiği ve bazı mide malignensilerinde predispozan rol oynaması nedeniyle tanı ve tedavisi önem taşımaktadır (2,4). Tanıda altın standart *H. pylori*'nin kültürde üretilmesi olarak kabul edilmektedir (1,18). Ancak kültür için materyal elde etmek invaziv bir girişim olduğundan çoğunlukla güvenilirliği yüksek invaziv olmayan testler tercih edilmektedir (18). İnvaziv olmayan tanı testlerinden biri olan ELISA, sıklıkla kullanılan bir yöntemdir (6,18). Ticari olarak hazırlanmış bu testlerde poliklonal veya monoklonal antikolar kullanılmakta, duyarlılık ve özgüllükleri değişiklik göstermektedir (7-9). Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, tedavi öncesi ve tedavi bitiminden itibaren üç-altı ay sonrasındaki iki titrasyonun karşılaştırılması önerilmektedir. Ancak hiçbir zaman tam negatifleşme olmadığı için tedavi başarısını IgG düzeyi ile belirlemek olası değildir (1). İnvaziv olmayan testlerden olan HpSA ELISA yöntemi ise dışkıda *H. pylori* antijeni aramaya dayanan, özgüllüğü ve duyarlılığı altın standart testlerle kıyaslandığında oldukça yüksek olan bir yöntemdir (10,11). Bu testler rutin tanı laboratuvarlarında sıklıkla uygulanmakta olup (12) laboratuvarımızda da 2001 yılından bu yana kullanılmaktadır. Gispert ve

ark. 43 çalışmanın sonuçlarını değerlendirerek HpSA ELISA yönteminin tedavi görmeyen hastalardaki doğruluğunu araştırmış ve duyarlılığı %92,5, özgüllüğün %91,9 olduğunu saptayarak bu testin iyi bir invaziv olmayan test olduğu sonucunu bildirmişlerdir (10). Vaira ve ark. HpSA ELISA yönteminin duyarlılığını %90 ve özgüllüğünü %95 olarak bulmuşlardır (13). Fanti ve ark. İtalya'da altın standart olan kültür yöntemi ile karşılaştırarak HpSA ELISA yönteminin duyarlılığını saptamak için 55 hastada yaptıkları bir çalışmada sensitivitesini %98,2 spesivitesini %96,4 olarak bulmuşlardır (14). Bizim çalışmamızda kullandığımız testlerin duyarlılığı çeşitli çalışmalara göre %92-98, özgüllüğü %90-99 arasında değişmektedir (15). Tanıda kullanılan bir diğer invaziv olmayan test olan üre nefes testi ise yüksek duyarlılık ve %100'e yaklaşan spesifikliği olan bir test olmasına karşın maliyet yüksekliği, pediatrik ve geriatric hasta gruplarındaki uygulama güçlüğü ve pahalı olması nedeniyle her merkezde uygulanamamaktadır (8,16). HpSA ELISA ise üre nefes testinden daha hızlı, uygulaması kolay ve daha ucuz bir yöntemdir. Bazı çalışmalarda özellikle pediatrik grupta üre nefes testi ile eşdeğer olduğu kaydedilmektedir (17).

Yapılan çalışmalarda dispeptik yakınması olan hastalarda HpSA pozitifliği toplumlara ve yaş popülasyonlarına göre değişiklik göstermektedir. El-Nasr ve ark. tarafından erişkin grubundaki dispeptik hastaların %32'sinde HpSA pozitifliği saptanmıştır (19). Türkiye'de yapılan bir araştırmada ise bu oran dispeptik yakınmalı hastalarda %86 olarak bulunmuştur (20). Çalışmamızda ise erişkin grubundaki 523 erkek hastanın 410'unda (%78,40), 856 kadın hastanın 672'sinde (%78,50) HpSA pozitif olarak tespit edilmiştir.

Pediatrik grupta yapılan bir çalışmada FemtoLab testi kullanılarak %52,6'lık pozitiflik oranı bulunmuştur (21). Bir başka çalışmada ise 302 çocuktan 92'sinde (%30,46) HpSA pozitifliği belirlenmiştir (15). Bizim çalışmamızda, çocuklardaki oran yetişkinlere yakın olarak (%79,5) bulunmuştur. HpSA pozitiflik oranlarının toplumun

sosyoekonomik koşullarıyla ilişkili olarak değişebildiği ancak pediatrik grupta daha düşük oranlar saptandığı bildirilmektedir (22, 23). Buna karşın çalışmamızda gastrointestinal yakınmaları olan her iki grupta da birbirine yakın oranların olduğu görülmüştür (Şekil 1). Çocukluk çağındaki oranların değişkenliği bölgesel beslenme alışkanlıkları, hijyenik koşullar ve temizlik alışkanlıklarındaki farklılıktan kaynaklanabilir. Hasta popülasyonunun Samsun yöresinin kırsalından hastalar içermesi, çevresel altyapının bu bölgelerde uygun olmaması, anneden çocuğa bulaşmanın olması bu hasta grubunda oranın yükselmesi sonucunu doğurmuş olabilir. Çalışmalara bakıldığında gelişmekte olan ülkelerde oranların yüksek olduğu görülmektedir. Nijerya'da yapılan bir araştırmada on yaşın altındaki çocuklarda % 91, bir yaş altı çocuklarda % 58 oranında seropozitiflik saptanmıştır (24). Ayrıca bazı çalışmalarda anne ve çocuk kökenli *H. pylori* suşlarında yapılan DNA analizleriyle, süt çocukluğu döneminde anneden çocuğa bulaşmanın olduğu bildirilmektedir (25).

Sonuç olarak gastrodüodenal yakınması olan tüm yaş gruplarında *H. pylori* antijen pozitifliğinin birbirine yakın oranda olduğu ve HpSA ELISA testinin, gastrik mukozada *H. pylori*'ye bağlı süregelen aktif enfeksiyonun varlığı veya yokluğunu saptamaya yönelik ucuz ve uygulanabilir bir yöntem olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Yılmaz YA. *H.pylori*: Mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35:182-186.
2. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelmann JH, Orentreich N, and Sibley RK. *H. pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325:1127-1131.
3. Suerbaum S, Michetti P. *H. pylori* infection. *N.Engl. J. Med* 2002; 347:1175-86
4. Parsonnet J, Friedman G D, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelmann J H, Orentreich N, and Sibley R K. *H. pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med* 1991; 325:1127-1131.
5. Altındış M, Özdemir M. *H. pylori* ve tanısı. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2003; 2: 1-12.
6. Taylor D, Parsonnet J. Epidemiology and natural history of *H. pylori* infections. In: Blaser MJ, Smith PF, Ravdin J, Greenberg H, Guerrant RL eds. *Infections of the gastrointestinal tract*. New York: Raven Press, 1995; 551-64.
7. de Carvalho Costa Cardinali L, Rocha GA, Rocha AM, et al. Evaluation of [¹³C] urea breath test and *H. pylori* stool antigen test for diagnosis of *H. pylori* infection in children from a developing country. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3334-5
8. Zambon CF, Basso D, Navaglia F, et al. Non-invasive diagnosis of *H. pylori* infection: simplified 13C-urea breath test, stool antigen testing, or DNA PCR in human feces in a clinical laboratory setting? *Clin Biochem* 2004; 37: 261-7
9. Wu IC, Ke HL, Lo YC, et al. Evaluation of a newly developed office-based stool test for detecting *H. pylori*: an extensive pilot study. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:1761-5.
10. Gispert JP, Palares JM: Diagnosis of *H. pylori* infection by stool antigen determination: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 28-29.
11. Van Doorn OJ, Bosman DK, Van't Hoff BW, Taminiu JA, Ten Kate FJ, Van der Ende. *H. pylori* stool antigen test: a reliable non-invasive test for the diagnosis of *H. pylori* infection in children. *Eur J Gastroenterol* 2001; 13: 1061
12. Trevisani L, Sartori S, Rossi RM, Ruina M, Matarese V, Gullini S, Abbasciano, Evaluation of a new rapid immunoassay for the detection of *H. pylori* in faeces: a prospective pilot study, *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 485489.
13. Vaira D, Gatta L, Ricci C, Miglioli M. Review article: diagnosis of *H. pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (Suppl 1):16-23.
14. Fanti L, Mezzi G, Cavallero A, Gesu G, Bonato C, Masci E. A new simple immunoassay for detecting *H. pylori* infection: antigen in stool specimens, *Digestion*. 1999; 60(5):456-60
15. Koletzko S, Konstantopoulos N, Bosman D, Feydt-Schmidt A, van der Ende A, Kalach N, Raymond J, Russmann H. Evaluation of a novel monoclonal enzyme immunoassay for detection of *H. pylori* antigen in stool from children. *Gut* 2003; 52(6): 804-6.
16. Erton JC, Spiller RC. The urea breath test for *H. pylori*. *Gut* 1994; 35:723-5
17. Hino B, Eliakim R, Levine A, Sprecher H, Berkowitz D, Hartman C, Eshach-Adiv O, Shamir R. Comparison of invasive and non-invasive tests diagnosis and monitoring of *H. pylori* infection in children. *J Pediatr*

- Gastroenterol Nutr 2004; 39(5): 519-23.
18. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin A P, Jones R, Axon A, Graham D Y, and Tytgat G. Current concepts in the management of *H. pylori* infection. The Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment. Pharmacol. Ther. 2002;16:167-180.
 19. El-Nasr MS, Elibiary SA, Bastawi MB, Hassan A, Shahin Y, Hassan L, Hamza MM, Mahfuz M. Evaluation of a new enzyme immunoassay for the detection of *H. pylori* in stool specimens. J Egypt Soc Parasitol. 2003; 33(3): 905-15
 20. Erzin Y, Altun S, Dobrucali A, Aslan M, Erdamar S, Dirican A, Kocazeybek B.
 21. Comparison of two different stool antigen tests for the primary diagnosis of *H. pylori* infection in turkish patients with dyspepsia. Helicobacter. 2004; 9(6): 657-62.
 22. Hino B, Eliakim R, Levine A, Sprecher H, Berkowitz D, Hartman C, Eshach-Adiv O, Shamir R. Comparison of invasive and non-invasive tests diagnosis and monitoring of *H. pylori* infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004; 39(5): 519-23.
 23. Suzuki H, Masaoka T, Nomura S, Hoshino Y, Kurabayashi K, Minegishi Y, Suzuki M, Ishii H. Current consensus on the diagnosis and treatment of *H. pylori*-associated gastroduodenal disease. Keio J Med. 2003; 52(3):163-73.
 24. Holcombe C, Tsimiri S, Eldridge J, Jones DM. Prevalence of antibody to Helicobacter pylori in children in northern Nigeria. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1993; 87(1):19-21.
 25. Konno M, Fujii N, Yokota S, et al: Five-year follow-up study of mother-to-child transmission of Helicobacter pylori infection detected by a random amplified polymorphic DNA fingerprinting method. J Clin Microbiol 2005; 43(5): 2246-50