

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GASTROENTEROLOJİ
BİLİM DALI

**HELICOBACTER PYLORI İNFEKSİYONUNDA YENİ BİR
TANI YÖNTEMİ OLAN STOOL ANTİJEN TESTİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

118 658

YANDAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR MACİT Ü. SANDIKÇI

118658

UZM. DR. FATİN KOÇAK

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ADANA 2002

TEŞEKKÜR

Gastroenteroloji yan dal ihtisasım ve tez çalışmalarım süresince ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Macit Ü. Sandıkçı'ya; bilgi ve becerilerimin artması için sabırla eğitimimi sürdüren değerli hocalarım Sayın, Prof Dr. Hikmet AKKIZ, Prof. Dr. Salih Ö. Çolakoğlu ve Prof. Dr. Yılmaz Ergün'e; araştırma vakalarının histolojik değerlendirmelerini titizlikle gerçekleştiren Sayın Prof. Dr. Figen Doran'a; kültür, PCR ve HpSa tetkiklerini başarıyla tamamlayan Sayın Prof. Dr. Fatih Köksal'a; sonuçların istatistiki değerlendirmesini yapan Sayın Dr. Gülşah Seydaoğlu'na ve endoskopi ünitemizin değerli çalışanlarına teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

1.TEŞEKKÜR	I
2.İÇİNDEKİLER	II-IV
3.TABLO LİSTESİ	V
4.ŞEKİL LİSTESİ	VI
5.ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	VII
6.ABSTRACT-KEYWORDS	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. <i>Helicobacter pylori</i>	3
2.1.1-Epidemiyoloji	3
2.1.1.1-Prevalans	3
2.1.1.2-İnfeksiyonun Bulaşması	3
2.1.2-Akut enfeksiyon	4
2.1.2.1-Virülans faktörleri	4
2.1.2.1.1-Kolonizasyon faktörleri	4
2.1.2.1.1.1-Motilite	4
2.1.2.1.1.2-Enzimler (üreaz)	5
2.1.2.1.1.3-Adherens	5
2.1.2.1.2-Doku hasarını oluşturan faktörler	6
2.1.2.1.2.1-Lipopolisakkaritler	6
2.1.2.1.2.2-Lökosit aktive eden faktörler	6
2.1.2.1.2.3-CagA ve VacA proteinleri	6
2.1.2.1.2.4-Heat shock protein	7
2.1.2.1.2.5-Konağın cevabı	7
2.1.2.1.2.6-Hücresel immun yanıt	8
2.1.3-Kronik enfeksiyon	9
2.1.3.1-Kronik atrofik gastrit	9
2.1.3.2-Gastrik adenokarsinoma	10
2.1.4- <i>H.pylorinin</i> birlikte bulunduğu durumlar	11
2.1.5-Gastrik sekresyon	11
2.1.5.1-Gastrin	11

2.1.5.2-Asit sekresyonu	12
2.1.5.3-Serum pepsinojen	13
2.1.6- <i>H.pyloride</i> tanı	13
2.1.6.1-Tanı stratejisi	15
2.1.7- <i>H.pyloride</i> tedavi	16
2.1.7.1-Kür nedir.	16
2.1.7.2- <i>H.pylori</i> eradikasyonunda kullanılan antibiyotikler	16
2.1.7.2.1-Amoksisillin	16
2.1.7.2.2-Tetrasiklin	16
2.1.7.2.3-Metranidazol	17
2.1.7.2.4-Klaritromisin	17
2.1.7.3- <i>H.pylori</i> tedavisi için kullanılan yardımcı ajanlar	17
2.1.7.3.1-H ⁺ -K ⁺ -ATP'ase (Proton pompa) inhibitörleri	17
2.1.7.3.2-H ₂ -Reseptör antagonistleri	17
2.1.7.3.3-Ranitidin bizmut sitrat	17
2.1.7.4- <i>H.pyloride</i> tedavi rejimleri	18
2.1.7.4.1-Dual tedavi	18
2.1.7.4.2-Triple tedavi	18
2.1.7.4.3-Quadriple tedavi	18
2.1.7.5- <i>H.pyloride</i> tedavi stratejisi	19
2.1.7.6-Antimikrobiyal tedavi sonrası takib	19
2.1.8-Reinfeksiyon	19
2.1.9-Aşılama	20
2.2.- <i>H.pyloride</i> tanı yöntemleri	20
2.2.1-Test tipleri ve istatistiki kavramlar	20
2.2.1.1-İstatistiki kavramlar	20
2.2.1.2-Test tipleri	21
2.2.1.2.1-Non-invaziv testler	21
2.2.1.2.1.1-Üre soluk testi	21
2.2.1.2.1.2-Serolojik testler	22
2.2.1.2.1.3-Fekal antijen testi	23
2.2.1.2.2-İnvaziv testler	23

2.2.1.2.2.1-Hızlı üreaz testi	24
2.2.1.2.2.2-Histolojik inceleme	24
2.2.1.2.2.3-Kültür	25
2.2.1.3-Test seçimi	25
2.2.1.3.1-Hastaya bağlı etkenler	26
2.2.1.3.2.-Teste bağlı etkenler	27
3-GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1-Hasta	30
3.2-Kültür	30
3.3-PCR	31
3.3.1-DNA ekstraksiyonu	31
3.3.2-PCR amplifikasyonu	31
3.4-Histoloji	31
3.5-CLO testi	31
3.6-HpSA	32
4-BULGULAR	33
5-TARTIŞMA	39
6-SONUÇ	45
7-KAYNAKLAR	46
8-ÖZGEÇMİŞ	53

TABLO LİSTESİ

Sıra no	Tablo ismi
1	<i>H.pylori</i> 'nin özellikleri
2	<i>H.pylori</i> ile ilişkili klinik tablolar
3	<i>H.pylori</i> için tanı testleri
4	<i>H.pylori</i> için kullanılan tanı testlerinin ideal özellikleri
5	<i>H.pylori</i> için test seçimi
6	<i>H.pylori</i> tanı testlerinin karşılaştırılması
7	Hastalarda elde edilen endoskopik bulgular ve oranları
8	Testlerde elde edilen <i>H.pylori</i> sonuçları
9	Testlerde elde edilen HP (+)'lik oranları
10	Test sonuçlarının gruplandırılması
11	Kültür gold standart alındığında istatistiki sonuçlar
12	Histoloji gold standart alındığında istatistiki sonuçlar
13	CLO gold standart alındığında istatistiki sonuçlar
14	PCR gold standart alındığında istatistiki sonuçlar
15	CLO+Histoloji gold standart alındığında istatistiki sonuçlar
16	CLO+PCR gold standart alındığında istatistiki sonuçlar
17	PCR+Histoloji gold standart alındığında istatistiki sonuçlar
18	Referans HP gold standart alındığında istatistiki sonuçlar
19	İstatistiki sonuçların toplu görünümü
20	Literatürdeki araştırma sonuçları

ŞEKİL LİSTESİ

Sıra no	Şekil ismi
1	Üreazın üreye etkisi



ÖZET

HELICOBACTER PYLORI İNFEKSİYONUNUN TANISINDA STOOL ANTİJEN TESTİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Helicobacter pylori (Hp) infeksiyonunun değerlendirilmesi için histolojik inceleme, kültür, hızlı üreaz testi, üre soluk testi ve serolojik testler gibi çeşitli testler kullanılabilir. Son olarak piyasaya sürülen, yeni bir test olan direk enzim immünassay stool antijen testi (HpSA) gaita örneklerinde *Helicobacter pylori* antijenini göstermeye yarayan bir testtir. Bu çalışmanın amacı bu testin tanıdaki duyarlılık ve özgünlüğünü ölçmek; pozitif ve negatif kestirim değerlerini anlamaktır.

Araştırmaya 79 hasta alındı. Hastaların 41'i kadın (ortalama yaş 46), 38'i erkekti (ortalama yaş 41). Dispeptik şikayetleri olan bu hastalara üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı. Son 15 gün içinde *Helicobacter Pylori* eradikasyonu için antibiyotik, bizmut preparatı ve proton pompa inhibitörü kullananlar araştırmadan çıkarıldı. Endoskopi sırasında gastrit ve/veya peptik ülser saptanan hastalardan korpus ve antrumdan biyopsiler alındı. Bu biyopsiler, kültür, histoloji ve hızlı üreaz testinde (CLO) kullanıldı. Gaita örnekleri alınıp, stool antijen testi (HpSA) ve polimerase chain reaction (PCR) testi için laboratuvarında biriktirildi. Kültürde Hp (+) olanlar, histolojide (+) ve diğer testlerden en az ikisinde (+) olanlar Hp (+) kabul edildi.

Çalışmada 54 Hp (+) vaka bulundu. Kültürde 32, histolojide 50, CLO'da 53, PCR ve HpSA'da 48 HP (+) vaka bulundu. Özgünlük %76, duyarlılık %77, pozitif kestirim değeri (PKD) %87, negatif kestirim değeri (NKD) %61, doğruluk %77 bulundu.

Sonuçlar literatür ile kısmen benzeşmekte olup, Türkiye'de yapılan 3 çalışmanın ikisinden iyi, birine eşdeğer sonuçlar göstermiştir.

Anahtar sözcükler:Helicobacter pylori, stool antijen testi (HpSA) tanı testleri

ABSTRACT

EVALUATION OF STOOL ANTIGEN TEST FOR DIAGNOSIS OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION

Several diagnostic tests such as histological examination, culture of gastric biopsy specimens, rapid ürease test, ürea breath test and serology are available for evaluating *Helicobacter pylori* (Hp) infection. Only a short time ago;direct enzym immunoassay (HpSA) began to detect Hp Antigen in stool samples.

In this study we aimed to evaluate overall diagnostic sensitivity, specificity and positive and negative predictive values of this new diagnostic test. 79 patients with dyspeptic symptoms (38 males 41 females) were included in this study. All patients were examined by upper gastrointestinal endoscopy. Patient who treatment with proton pump inhibitors,bismuth compounds or antibiotics in last 15 days were excluded from study. During the endoscopic examination biopsies were taken from antrum and corpus for Hp culture and histological examination. And also stool specimens were submitted to the laboratory to be stored until the HpSA test. HpSA was accepted when culture or histology were positive and at least when two other tests were positive.

In our study Hp was found in 54 patients. Hp was found 32 patients by culture; 50 patients by histological examination; 53 patients by CLO; 48 patients by PCR and HpSA respectively. It was found 76% specitivity; 77% sensitivity; 87% PPV; 61% NPV and 77% accuracy.

Our results shows similarity to the other studies in literatures.And it is better than the other two studies and is nearly equal to the one study which were done in Turkey.

Key words:Diagnostic tests, *Helicobacter pylori*, stool antigen test (HpSA)

KISALTMA LİSTESİ

Hp: *Helicobacter pylori*

CLO: Hızlı üreaz testi

NSAİİ: Nonsteroidal antiinflatuar ilaç

HpSA: Enzim immünoassay stool antijen testi

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PPI: Proton pompa inhibitörü

PKD: Pozitif kestirim değeri

NKD: Negatif kestirim değeri

LPS: Lipopolisakkarit

CagA: Hp'nin virulans etkenlerinden sitotoksik associated protein.

VacA: Hp'nin virulans etkenlerinden vakuolize edici protein

Hsp-A: Heat shock protein (ısı şoku proteini), A tipi

Hsp-B: Heat shock protein ,B tipi

CD4: Helper t-lenfosit

CD8: Süpressör T lenfosit

ELİSA: Enzim linked immun sorbent assay

MHC: Major histocompatibilite kompleks

MALT: Mukoza assosiated tissu lenfoma

PÜ,DÜ: Peptik ülser.

GRP: Gastrin releasing peptid

MAO: Maksimum asit autputu

BAO: Basal asit autputu

PAO: Pik asit autputu

IL: Interlökin

RBC: Ranitidin Bizmut Sitrat

HUT: Hızlı üreaz testi

NKD: Negatif Kestirim Değeri

PKD: Pozitif Kestirim Değeri

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Helicobacter pylori'nin (Hp) keşfi peptik ülser hastalığının nedenine ilişkin düşüncelerde devrim yaratmıştır. Bu bilgilerin ışığında peptik ülser hastalığı 3 ana nedene bağlanmıştır: Patolojik asit hipersekresyonuna bağlı ülserler (örneğin Zollinger Ellison sendromu), nonsteroidal ilaç kullanımına bağlı ülserler ve Hp ile ilişkili ülserler. Hp'nin peptik ülser hastalığındaki rolü 2 temel gözleme dayanmaktadır (1).

1-Peptik ülserlilerde Hp prevalansı çok yüksektir (Duodenal ülserde $\geq$ %95, gastrik ülserde $\geq$ 75).

2-İnfeksiyonun tamamen ortadan kaldırılmasından sonra ülser nüksü çok azalmaktadır.

Hp'nin keşfi yeni olmakla birlikte peptik ülser hastalığının tedavisine Hp eradikasyonunun eklenmesi peptik ülser hastalığının doğal seyrinde çarpıcı bir değişikliğe neden olmuştur. Keşfinden bu yana geçen 20 yıllık sürede genom yapısı dahil hemen hemen her özelliği aydınlatılan Hp'nin günümüzde ülser, maltoma ve mide kanseri ile ilişkisi tartışmasız olarak kabul edilmektedir. Bu denli önemli sorunlara neden olan Hp'nin tanısı da büyük ölçüde önem kazanmıştır. Şimdi sorun mikroorganizmanın tanısı için kullanılmakta olan ve çoğunluğu invaziv yöntemlere dayanan yöntemlerin daha basit, çabuk sonuç veren ve en önemlisi de invaziv olmayan bir hale getirilmesidir. Kan, tükürük, idrar testleri bu amaçla araştırılırken 1997 yılında ilk kez dışkıda Hp 'nin antijenleri gösterilerek bunun bir tanı yöntemi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Bundan sonra yapılan araştırmalar yöntemin çok basit, çok özgün ve güvenilir olduğunu, bebek ve çocukların incelenmesinde çok büyük kolaylıklar sağladığını; hastalığın tanısında ve tedavi sonrası eradikasyonun belirlenmesinde güvenle kullanılabileceğini gösterdi.

Bizim de bu çalışmadaki amacımız dışkı örneklerinde yapılmakta olan ve antijen-antikor reaksiyonuna dayanan bu testin *H.pylori* tanısındaki güvenilirliğini araştırmak ve ülkemiz şartlarındaki sonuçlarını değerlendirmektir. Bu amaçla hastanemiz gastroenteroloji ünitesi endoskopi birimine başvuran hastalardan alınan mide biyopsisi, kan ve dışkı örneklerinde invaziv ve noninvaziv yöntemlerle Hp'nin varlığı araştırıldı. Hp'nin tanısında en yaygın kullanılan non invaziv test olan üre nefes testi Türkiye'de yapılmadığı için çalışmaya dahil edilmedi.

2-GENEL BİLGİLER

2.1-*Helicobacter pylori*

İlk olarak 1983'te Warren ve Marshall tarafından gastritli ve ülserli hastaların midesinde bulunarak önce *Campylobacter* sınıfında değerlendirilen sonra ayrı bir tür olduğu anlaşıp *Helicobacter pylori* adı verilen mikroorganizma yavaş çoğalan mikroaerofilik, çok hareketli, gram (-) spiral bir organizmadır. En çok göze çarpan özelliği aşırı üreaz üretimidir (2) (Tablo 1).

Tablo 1. *Helicobacter pylori*'nin özellikleri

-
- Tüm dünyada bulunan major bir bakteriyel patojendir.
 - Gram (-) spiral ve flagellalıdır.
 - Mikroaerofildir (% 5 oksijene ihtiyaç duyar), üreaz üretir.
 - Diğer bakterilerin tolere edemeyeceği değişik ortamlarda yaşar.
 - Kılıflı, polar, demet halinde 4-6 flagellası vardır.
 - Optimal hareketini viskoz bir ortamda gösterir (gastrik mukus gibi).
 - 37 °C 'ta %10 karbondioksit, %5-70 oksijen varlığında optimal ürer.
 - Kanlı zengin besi yerinde, düzgün, pigmentsiz, 0,5 mm çapında koloniler oluşturarak

ürer.

Helicobacter pylori'ye ait VacA (vacuolating Cytotoxin) ve Cag (Cytotoxin associated protein)' nin tanımlanması virulansın değişkenliğini ortaya koymuş Hp enfeksiyonunun gastrin, somatostatin ve asit sekresyonu üzerine olan etkisinin açıklanması ise fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasına olanak tanımıştır. Daha sonra yapılan çalışmalar Hp ile birlikte olan hastalıklar spektrumuna duodenal ülser ve kronik aktif gastrit ile birlikte gastrik ülser, malt lenfoması ve gastrik kanseri de eklemiştir (3) .

2.1.1-Epidemiyoloji

2.1.1.1-Prevalans :Yaş ve orjine bağlıdır. Gelişmekte olan ülkelerde on yaş civarındaki çocukların çoğunluğu infektidir. Buna karşılık gelişmiş ülkelerde prevalansta

yaşa bağılı belirgin bir artış vardır. Gelişmiş ülkelerde sosyoekonomik durumu benzer ancak etnik kökeni farklı topluluklarda prevalansta değişiklikler görülür. Bu değişiklikte çevresel ve genetik komponentlerin katkısı vardır(4).

Çevresel faktörler: Major risk faktörü çocukluk çağında yaşanan sosyo-ekonomik seviyedir. Sosyo-ekonomik seviyesi düşük topluluklarda yaygınlık fazla iken sosyo-ekonomik seviye yükseldikçe genç popülasyondaki prevalans düşer . Bu da en iyi şekilde toplu yaşama etkisi ile açıklanabilir.

Genetik faktörler:Genetik yatkınlık ikiz çalışmalarında doğrulanmıştır. Tek yumurta ikizlerinde daha yüksek konkordans vardır ve enfeksiyon hızı çift yumurta ikizlerine göre daha fazladır

Gelişmekte olan ülkelere prevelans gelişmiş ülkelere oranla daha yüksektir. Gelişmekte olan ülkelere enfeksiyon yaşamın ilk yıllarında alınmaktadır. Nüfusun %80'i 20 yaşına ulaşınca kadar enfekte olmaktadır. Gelişmiş ülkelere ise Hp prevelansı 20 yaşından sonra artmaktadır. Belçika ve ABD'de Hp seropozitivitesi çocuklukta %5-15 oranında iken 30-75 yaş grubunda bu oran %20-65'e yükselir.

Hp enfeksiyonunda asıl belirleyici faktör çocukluk çağı sosyo-ekonomik koşullardır. Bu yüzyılda farklı zaman dilimlerinde doğan popülasyon Hp enfeksiyonu için farklı prevelanslar göstermektedir (5). Hp'nin eşler arasında geçmesi olasıdır, ancak seksüel aktivite bir risk faktörü değildir.

Değişik hastalıklarda Hp prevelansı:

- Gastrit ve peptik ülserde %70-95
- Non ülser dispepsiye %50
- B hücreli lenfoma dahil gastrik kanser olgularında %90'dır.

2.1.1.2- İnfeksiyonun bulaşması: Su kaynaklarında Hp' ye ait kanıtlar PCR ile gösterilmiştir. Peru ve Kolombiya'da su ile geçişe ait güçlü kanıtlar vardır. Ancak bu kaynaklardan (su, böcekler, ev ve çiftlik hayvanları) biri hariç hiçbirinden bakteri kültür ile elde edilememiştir. Elde edilen evcil kedilerde gösterilen harbor pylori cinsidir. Ancak epidemiyolojik çalışmalar kedi ile Hp arasındaki ilişkiyi göstermede yetersiz kalmaktadır. Artan bilgiler geçişin insandan insana olduğunu desteklemektedir. En büyük olasılık dışkı-oral yoldur. Hp dışkıda PCR ile bulunmuştur ve kültür ile elde edilmiştir. Diarelerde bakterinin dışkı ile atılışı artar. Yine pH 'yı arttıran ilaçlar alındığında dışkıda atılış artar. Ne yazık ki dışkıdan kültür elde etmek son derecede güçtür ve PCR ile elde edilen Hp(+) durumunda organizmanın canlı olup olmadığı belli değildir. İkinci bir bulaşma yolu

muhtemelen oral-oral yoldur ve bunun kanıtları diş plaklarında, tükürükte kültür ve PCR ile bakterinin gösterilmesidir. Buna karşılık çocuksuz çiftlerde Hp'nin concordan enfeksiyonu düşük prevalansta bulunur. Diş hekimleri ve yanlarında çalışan personelde enfeksiyon riski düşüktür. Bir üçüncü muhtemel bulaşma yolu gastro-oral yoldur. Bunu destekleyen kanıtlar gönüllülerde yapılan endoskopi çalışmasında elde edilmiştir. Kesin tanı konmuş Hp gastritli vakalardan çıkarılan endoskop temizlenmeden diğer bir gönüllüye uygulanmış ve bulaşma olmuştur. Özellikle eldiven kullanmayan endoskopistlerde kullananlara göre daha fazla Hp vakası görülmüştür. Bir diğer gastro-oral yol aile içinde çocuktan çocuğa veya anne babaya kusma materyali ile olabilen bulaşmadır.

2.1.2-Akut enfeksiyon: Akut Hp enfeksiyonu çeşitli kişilerde gözlenmiştir. Bunlardan iki tanesi kültürden elde edilmiş mikroorganizmaları isteyerek içen araştırmacılardı. Her iki vakada da şiddetli nötrofilik gastrit gelişmiş bulantı ve epigastrik ağrı olmuştur. Mikroorganizmayı alıştan sonra 8. ve 39. günler arasında pH hızla 7.0'a çıkar. Hastalığın 5. gününde endoskopik biyopside nötrofilik gastrit görülür ve Hp kültürde üretilir. 14 ve 74. günler arasında serokonversiyon oluşur. 14-37. günler arası pH hızla 7.0'e çıkarken, 74. gün 2.0'ye düşer. İlginç olan şey enfeksiyonun erken dönemde bazal asit sekresyonunu arttırması, takib eden uzun sürede ise asit salgısını azaltmasıdır. Asit miktarındaki düşme mide korpusundaki enfeksiyonun şiddetine bağlıdır.

2.1.2.1-Virülans faktörleri: İki grupta incelenir:

- a) Kolonizasyon faktörleri
- b) Doku hasarından sorumlu faktörler.

2.1.2.1.1-Kolonizasyon faktörleri: Bu faktörler Hp'nin insan vücudunun savunma mekanizmalarına rağmen vücutta kalmasını sağlar. Başka organizmalar bunu sağlayamazken Hp asidik midede tutunup yerleşebilmektedir.

2.1.2.1.1.1Motilite: Spiral yapı flagellalar Hp'nin asidik bir ortam olan lümen den nötr bir ortam olan mukus tabakasına çabucak ulaşmasını sağlar. Bu ortam Hp'nin çoğalması için optimal ortamı sağlar .

2.1.2.1.1.2.Enzimler;

Üreaz:Hp, benzerlerine göre güçlü bir üreaz üreticisidir. Bu enzim kolonizasyon için özeldir. Bazı çalışmalarda üreaz aktivitesi olmayan bazı mutant Hp suşlarının hem invitro şartlarda hem de gnotobiyotik (özel olarak yetiştirilmiş barsak mukozası steril deney domuzu) deneylerde üreyemediği gösterilmiştir . Öte yandan üreaz gereklilik mekanizması tam açık değildir. Hp'nin üreaz yokluğunda da hayatiyetini sürdürdüğüne dair bulgular vardır. Ayrıca üreazın indüklediği üre hidrolizisi protein sentezi için bir esansiyel nitrojen kaynağı sağlar. Sonuç olarak üreaz enzimi adherans için özel değildir. Üreaz (-) Hp tipleri ile vahşi tip Hp'ler arasında yapışma açısından bir fark yoktur. Üreaz lümeninden mukusa geçinceye kadar Hp'yi asidik ortamdan korur.

P tip ATPaz: Çok düşük ve çok yüksek pH larda Hp canlılığını zorlukla sürdürür. Araştırmalar Hp'nin bir P tip ATP'ase enzimine sahip olduğunu göstermiştir ki bu enzim NH_4/H^+ değişimini katalize eder. Bu aktivite organizmanın üreaz enzimi aracılığı ile ürenin hidrolizi sonucu oluşturulan aşırı amonyaktan Hp'yi koruyacaktır .

Hipoklorhidrinin sağlanması: Hp için enfeksiyonun başlayış döneminde asitten korunma çok önemlidir. Bu nedenle akut enfeksiyon geçici bir hipoklorhidri ile birliktedir. Organizmanın sağladığı bu büyük başarının mekanizması bilinmemektedir. Etkisi olduğu düşünülen muhtemel mediatörler asit inhibitörü proteinler, lipopolisakkaritler veya mukozal sitokinlerdir. Haftalar sonra Hp'nin bu etkisinin nasıl azaltıldığı da bilinmemektedir. Asit azlığının normale dönmesi organizma için zararlı olabilir. Hp yalnız düşük pH ya değil yüksek pH ya da duyarlıdır ve düşük pH da gösterdiği canlılığını sürdürme başarısını yüksek pH da pek gösterememektedir .

2.1.2.1.1.3-Adherens: Hp'nin özgün olarak gastrik tip epitelioma yapışmasına "tissue tropism'i" denir. Bu özellik organizmanın barsak motilitesi ile vücuttan atılmasını önler. Adherens olayı aynı zamanda Hp toksinlerinin vücutta farkedilip lökosit yığılmasının sağlanmasında rol oynayabilir. Hp için bir N-asetil noraminil-laktoz fibriler hemaglutinin tanımlanmıştır. Bu hemaglutinin gastrik mukoza hücreleri üzerinde özel gastrik gliserolipid reseptörlere sahiptir. Hp üzerindeki fibriler adhezinlerin mukoza hücreleri üzerindeki karbonhidrat reseptörlerine sıkı tutunmalar yapması aktin polimerizasyonu ile gerçekleşir ve bu da epiteliyal hücre harabiyetini beraberinde getirir. Adherens yetersizliği konağın inflamatuvar yanıtını pek etkilemez ancak epiteliyal hücre hasarının az olmasını sağlar. Söz

konusu reseptörlerin oluşumunda rol alan genetik faktörlerin farklı olmasının Hp'nin enfeksiyon yapabilme yeteneği ile ilişkili olduğu iddia edilmektedir.

2.1.2.1.2-Doku injurisini oluşturan faktörler:

2.1.2.1.2.1-Lipopolisakkaritler: Hp dahil bakterilerin hücre zarında bulunan lipopolisakkarit glikolipitlerin bir ailesidir. Lipopolisakkarit (LPS) özellikle lipid-A komponenti sitokin salınımını uyarır ve endotoksik etkilerin ortaya çıkmasını sağlar. LPS'nin diğer aktivasyonları gastrik hücre tabakaları ile etkileşmeyi de içerir ve bu etkileşim mukozal bariyerin bozulmasına neden olabilir. Musin sentezini inhibe eder ve pepsinojen sekresyonunu uyarır. Toksikojenik özellikleri olmakla birlikte Hp'nin lipit-A'sı E.Coli'nin lipit-A'sından daha az toksiktir. Bu özelliği midede uzun süre kalmasını sağlar.

2.1.2.1.2.2-Lokosit aktivasyonu ve yığılmasının diğer faktörleri: Hp, LPS'den bağımsız "soluble surface" proteinlere sahiptir. Bunlar, inflamatuvar hücreler olan monosit ve nötrofillerin lamina propriada toplanmasını ve aktive olmasını sağlayan Hp nötrofil aktive edici protein (ki nap-A geni tarafından exprese edilir) ve immün aktif porinlerdir .

2.1.2.1.2.3-CagA ve VacA proteinleri: Hp'nin yaklaşık %50'si ökaryotik hücrelerde vakuol formasyonunu indükleyici bir madde üretir. Vakuolizasyondan sorumlu olan bu protein verifiye edilmiştir ve bu toksini kodlayan gen belirlenmiştir. Bu gen molekül ağırlığı 140 000 olan bir protein kodlar. Hp'nin tüm cinsleri VacA genine sahiptir fakat yalnızca %50'si matür toksin salgılayabilir. Farelerdeki çalışmalarda, bu toksini üreten mikroorganizmalardan elde edilen süpernatantlar ciddi mukozal hasara sebep olmaktadır.

VacA geni daha çok tanımlanmıştır. Bu gen orta regiondan iki (M1M2), signal sekans bölgesinden üç alele sahiptir (S1a,S1b,S2). Tüm S2 M2 türler non toksiktir ve CagA'dan yoksundur. S1M1 türlerinin %80'den fazlası toksin üretirler. Buna karşılık S1M2 türünün %30'u toksin üretir. Başlangıç çalışmaları işaret etmektedir ki peptik ülserli hastalar Hp'nin S1 tipine S2 tipinden daha çok sahiptir.

Vakuolize edici sitotoksin ile birlikte olan bir diğer protein CagA'dır. Bu 120000-140000 MW'lik hayli antigenik protein CagA geni tarafından kodlanır ve bu protein gelişmiş ülkelerdeki Hp'lerin %60'ında bulunur. CagA gen yalnızca S1 signal tiplerde bulunur. CagA ile duodenal ülser, atrofik gastrit ve adenokarsinoma arasında bağlantı olduğu iddia edilmektedir. CagA'ya sahip türlerin yine yoğun mononükleer hücre toplanması, daha

yoğun inflamasyon ve daha fazla interlekin 8 (IL-8) yapımı ile birlikte olduğu iddia edilmektedir. Diğer bazı araştırmacılar ise CagA'sız bazı mutant suşlarının da hücre vakuolizasyonunu ve IL-8 yapımını arttırmaya muktedir olduğunu göstererek CagA'nın yalnızca bir takım ürünlerin yapımından sorumlu bir marker olabileceğini iddia etmiştir. CagA ile sıkı ilişkisi olan iki gen vardır; picA ve picB. Bu iki genin CagA(+) türlerin proinflamatuvar aktivitesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

2.1.2.1.2.4-Heat shock protein: Hp iki heat shock protein salgılar. Bunlar hayli antigeniktir ancak enfeksiyon patogeneziindeki rolleri anlaşılamamıştır. HSPA ve HSPB olarak iki türü vardır. HSPA nikel iyonlarını bağlar. Isı şoku proteinleri Hp enfeksiyonunun patogeneziinde ve immunolojisinde rol oynamaktadır. *H.pylori* HSPA ısı şoku proteininin *H.felis* fare modelinde *H.pylori* enfeksiyonuna karşı korunma sağladığı gösterilmiştir. *E.coli* ısı şoku proteini ClpB ve başka Clp proteinleri ile aynı şifreyi içeren yeni bir *H.pylori* geni klonlanmış ve dizilimi çözülmüştür (6). ClpB'nin *H.pyloride* oynadığı rol araştırılmaktadır.

2.1.2.1.2.4-Konağın cevabı: Hp hem direk bakteriel ürünleri aracılığı ile hem de gastrik epitel hücrelerle etkileşime girerek konakta özgün ve özgün olmayan bir takım yanıtlar oluşturur. Bakteriye karşı özgün olmayan savunma mekanizmaları mukus,sindirim enzimleri, lizozim, laktoferrin ve oral kavite ile midedeki diğer antimikrobiyal komponentlerdir. Mukus bariyeri ise bakterinin mide mukozasına ulaşmasını engelleyen son bariyerdir. Mukus glikoproteinleri bakterinin penetrasyonunu engelleyecek bir ağ yapısı oluştururlar ancak Hp'nin spiral yapısı ve flagellası bakteriye glikoprotein jel yapısından geçip mide mukozasına ulaşma olanağı sağlar. Hp gastrik mukozaya ulaştıncı epitel hücrelerine yapışır ve bazen epitel hücrelerinin yapışma yerleri (tight junctions) arasına penetre olur. Serbestlenen bakteriyel antijenler, kemotaksinler ve diğer komponentler, özellikle polimorfonükleer lokositler ve makrofajları aktive eder. Daha sonra interlekinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8) salgılanır (7) .

Fagositler ayrıca toksik oksidatif radikaller ve proteolitik enzimler de salgırlar. *Helicobacter pylori* antijenleri immatür B lenfositlerine sunulur. İlk antikor yanıtı IgM şeklindedir. Daha sonra IgA ve IgG salgılanır. IgM birkaç ay içinde azalır. IgG antikorları ise enfeksiyonun geç döneminde salgılanır ve bazofillere bağlanıp histamin salgılayan mast hücrelerinin olgunlaşmasını sağlar. Histamin midenin asit salgısını stimüle eder. Mast hücrelerinden salgılanan diğer mediatörler kronik enflamasyon ve doku kaybının oluşumuna

katkıda bulunurlar. Ayrıca Hp tarafından aktive edilen T lenfositleri de kronik inflamasyonun genişlemesine neden olurlar. IgA antikorları bakterinin üzerine yapışarak adheransını önlerler (8) .

Hp'ye karşı oluşan humoral bağışıklık yanıtı ELİSA, immunoblotting, aglutinasyon, passif hemaglutinasyon ve kompleman fiksasyon teknikleri ile saptanabilir. Bunların içinde ELİSA ve immunoblotting diğer tekniklere göre daha üstündür.

Bağışıklık sistemini harekete geçiren ve kendilerine karşı antikor oluşan başlıca Hp antigenleri şunlardır:

1) Sitotoksin Associated Protein (CAP) Hp suşlarının yaklaşık %80'i 120KD ağırlığındaki bu proteini kodlar Geni CagA genidir.

2) Üreaz polipeptidler.

3) Heat shock proteinleri HSP60: Hp' nin su extrelerinden elde edilmiştir Yine bir su extresi ürünü olan P25'e karşı ise antikor yanıtı bulunmamıştır.

2.1.2.1.2.4-Hücrel immün yanıt: Gastrik mukoza epitel hücre yüzeyinde major histokompatibilite kompleks (MHC) antigenleri exprese olurlar. Bu başlıca HLA DR ekspresyonu şeklindedir. T lenfositleri artar. Bu artış lamina propria CD4, epitelde ise CD8 karakterindedir . CD4 T lenfositleri B lenfositlerde differansiasyon, antikor sentez ve sekresyonuna yol açar . Ayrıca B ve T hücre infiltrasyonu ortaya çıkar Bu olay bir immün regulasyon gerektireceği için CD8 ler de aktive olurlar CD8 (+) hücre artışı konağın inflamatuvar yanıtı yavaşlatmaya çalıştığı şeklinde yorumlanabilir İnflamasyon kontrol altına alınamazsa devamlı epitel hasarı sonucu atrofik gastrit gelişir. Atrofik gastrit, baskılayıcı mekanizmaların yetersiz çalışmasının işareti olabilir (9) .

Bakteriye karşı organizma tarafından geliştirilen yüksek tanıma ve immün yanıtı rağmen Helicobacter persistansı yoruma açıktır. Bu etkin olmayan bağışık yanıt:

a) Hp'e ait faktörler

- Antigenik değişiklikler
- Antigen-antikor kompleks kaybı
- Konağın yanıtının nonspesifik oluşu
- Oluşan antikorun nonspesifik absorpsiyonu

b) Konağa ait faktörler

- Antigene yanlış yanıt
- Gerekli komponentlere yanıt oluşturmaması sonucu olabilir.

Hp'ye karşı antibiyotik tedavi sonucu eradikasyon sağlanırsa hem IgG, hem IgA düzeylerinde, eradikasyon sağlanmasa bile IgA düzeylerinde düşüş oluşmaktadır. Eradikasyon olmasa bile IgA düzeylerindeki azalma antigen yükü ile ilgili olabilir. Hp eradikasyonu mukozal immün yanıtı da normale döndürür.

2.1.3-Kronik enfeksiyon: Akut Hp gastriti olan 22 gönüllü hastada 12 yıl takipten sonra yapılan biyopside %80 olguda kronik gastrit bulguları görülmüştür. Bunların bir kısmında kendiliğinden iyileşme görülürken bir kısmında enfeksiyonun uzun süre devam ettiği görülmüştür.

Histolojisi ve normal seyri Kronik Hp gastritli vakalarda yapılan biyopsiler en çok inflamatuvar hasarlanmanın, lamina propria tabakasında olduğunu göstermiştir. Bu inflamasyonun şiddeti Hp kolonisinin yoğunluğu ile ilgilidir ve polimorfonükleer lökositler, eozinofiller ve mononükleer hücreler içerir. Mononükleer hücreler B ve T lenfositler, monositler ve plazma hücreleridir. İnflamatuvar cevabın lenfositik komponenti MALT (mukoza associated lenfoid tissue) olarak ifade edilir. Her ne kadar Hp ile enfekte olmayan kişilerden alınan biyopsi örneklerinde nadiren PMN'ler ve lenfoid agregatlar görülürse de lenfoid follüküller asla bulunmaz. Mide korpusundan alınan biyopsiler her ne kadar inflamasyon gösterirse de şiddeti antrumdan azdır. Duodenal ülserli hastalarda antrumda şiddetli inflamasyon varken korpusta hiç olmayabilir. Hp enfeksiyonunun iyileşmesi başlangıçta PMN'lerin azalması sonra kronik inflamatuvar hücrelerin azalması şeklinde gerçekleşir .

Kronik enfeksiyonun normal seyri: Çoğu kişide kronik Hp enfeksiyonu yaşam boyu asemptomatik kalır. Yaklaşık 1/6 kişide peptik ülser gelişir. Atrofik gastrit, adenokarsinoma ve gastrik lenfoma daha az sıklıkta görülür.

2.1.3.1-Kronik atrofik gastrit: Bazı kişilerde Hp ye bağlı superficial gastrit zamanla atrofik gastrite ilerler. Söz konusu gelişme atrofik gastritin üç formunu ortaya çıkarır. Korpus dominant (tip A), antral dominant (tip B), hem antrumu hem korpusu tutan (tip AB). Oranları sırası ile %31, %45 ve %24 bulunmuştur. Tip A veya tip AB de atrofiye gitme derecesine paralel olarak Hp oranı azalır. Bu hipoklorhidrinin bir sonucu olabilir.

Gastrik atrofinin oluş mekanizması açık değildir. Muhtemelen multifaktöriyeldir. Major faktör çevresel olabilir. Bu nedenle atrofik gastritis rastlanma oranı farklı coğrafik bölgelere göre farklılık gösterir. Her bölgede dolaşan Hp türlerinin karakteristik özellikleri farklılıklar gösterebilir. Bir çalışmada araştırmacılar gastrik otoantigenler ile çapraz

reaksiyon veren Hp antikorları buldular. Hp'nin eradikasyonu ile midenin iyileşmesi sağlandı.

Tip A atrofik gastrit pernisiyöz anemi ile birlikte olabilir. Bu hastalarda proton pompası, pepsinojen ve intrinsik faktöre karşı antikorlar bulunur . Bu hastalar sırası ile önce asit sekresyonu, sonra pepsinojen, son olarak da intrinsik faktör sekresyonu fonksiyonunu kaybederler. Bu hastalarda Pernisiyöz anemi en şiddetli ve ilerlemiş tip A gastrit işaretidir. Pernisiyöz anemi ile birlikte olan kronik atrofik gastritin patogenezinin otoimmün olduğu düşünülmektedir. Çünkü sekretuar elementlere karşı antikorlar vardır. Üstelik Hp yoğunluğu hem dokuda hem serum antikorları düzeyinde düşüktür. Pernisiyöz anemi aynı zamanda Hp nin yaygın olmadığı yerlerde görülür. Diğer yandan sekretuar elementlere karşı antikorlar atrofi başladıktan sonra ortaya çıkar. Öncü araştırmacılardan biri gastrik mukozanın hücre içi yapılarının hücre hasarının bir sonucu olarak, immun kompleks hücrelere maruz kalmış olabileceğini işaret eder. İlaveten pernisiyöz anemili hastaların birinci derece akrabalarında beklenen bir sonuç olarak korpusta atrofik gastrit ve parietal hücre antikorları, fakat aynı zamanda beklenilmeyen bir sonuç olarak ta Hp'ye karşı yüksek düzeyde serum antikorları bulunmuştur. Bu nedenle pernisiyöz anemi başlangıçtaki bir dizi olayın sonucu olabilir. Bunların birisi bir kısım Hp gastritinin otoimmünite ile birlikte olan şiddetli bir atrofik gastrite ilerlemesi ve pernisiyöz anemi gelişmesidir. Hp ile ilişkili pernisiyöz anemide, halihazırda varolan veya geçirilmiş enfeksiyonun antral belirtileri olması beklenirken, bunun aksine pür otoimmün pernisiyöz anemide antral mukuza normal olacaktır.

2.1.3.2-Gastrik adenokarsinoma: Gastrik karsinoma ile gastritisin sıkı ilişkisi gösterdiği uzun süredir bilinmektedir. Mukozal histolojinin şu sırayı izleyerek kanser oluşturduğu varsayılır: Kronik süperficial gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve adenokarsinoma.

İspatlanmıştır ki; Hp kronik süperficial gastritisin en yaygın sebebidir ve bir kısım hastalarda bu gastrit atrofik gastritise ilerler. Hp ile korpus ve antrum kanseri arasında epidemiyolojik bir birliktelik varken kardial kanserlerinde bu birliktelik görülmez.

Gastrik kanserli hastalar ve kontrol grupları yaşlı gruptan olduğu için Hp prevalansında beligin farkları göze çarpmaz.

Mide kanseri patojenezinde ileri sürülen hipotezlerden biri, özellikle gastrite sekonder gelişen hipoklorhidri nedeniyle diğer bakterilerin mukozada kolonizasyonu sonucu karsinojenik nitrozaminlerin oluşumudur. Kronik inflamasyon da mutajenez aracılığıyla kanser gelişimine yol açabilir. Bir diğer mekanizma da kronik iltihap hücrelerinden

süperoksit ve nitrikoksit meydana gelmesidir. Hp enfeksiyonu mide vitamin C düzeylerini de azaltır. Vitamin C'nin antioksidan etkisiyle midede nitrozamin oluşumunu engelleyici özelliği vardır (10) .

Ancak Hp enfeksiyonu yaygınlığına rağmen kanser gelişiminin azlığı; genetik beslenme ve diğer çevresel faktörlerin de önemli olduğunu vurgulamaktadır.

2.1.4-Hp'nin birlikte bulunduğu durumlar: Çocuklarda gelişme geriliği ve koroner hastalık arasında ilişki olduğu savunulmaktadır. Çeşitli çalışmalar Hp ile enfekte kişilerin enfekte olmayanlara göre daha kısa olduğunu işaret etmektedir (Tablo 2).

2.1.5-Gastrik sekresyonve *H.pylori*.

2.1.5.1-Gastrin: Açlık serum gastrin düzeyleri Hp ile enfekte normal vakalarda enfekte olmayan vakalara göre %35-45 daha yüksektir. İn vivo şartlarda pH 5 veya 7'de sabitlenen Hp(+) vakalarda Hp(-) vakalara göre daha yüksek yemek sonrası gastrin cevabı görülmüştür.

Gastrin salınımı ile oluşan asit salınımı sonucu pH 2,5'a varınca enfekte olmayan vakalarda %95 oranında gastrin supresyonu olurken, enfekte vakalarda %52 gastrin supresyonu olur.

Tablo 2. Helicobacter ile ilişkili klinik tablolar

1-Kesin ilişkili olanlar

a-Kronik pangastrit

b-Duodenal ülser

c-Gastrik atrofi

d-Gastrik ülser

e-Gastrik kanser

f -Maltoma

g-Nonülser dispepsi

2-Muhtemelen ilişkili olanlar

a-İskemik kalb hastalığı

b-Çocukta gelişme geriliği

GRP (gastrin releasing peptide) infüzyonu yemeklerle uyarılan birçok stimulator ve inhibitör mekanizmayı harekete geçirir. Bu nedenle bazı araştırmacılar tarafından yemek çalışmalarında yemek yerine kullanılmıştır. Gastrin salınınca asit sekrete edilir, gastrik pH

düşer. Bir çalışmada ortalama plazma gastrin konsantrasyonu GRP infüzyonu sonrasında Hp'li normal vakalarda noninfekte kontrollere göre üç kat fazla oluşmuştur. Hp'nin tedavisi açlık ve GRP stimülasyonu ile oluşan serum gastrin düzeylerini yeniden düzenler. Otörler Hp infeksiyonunun düşük pH'da gastrin salınımının normal inhibisyonunu bazı yollarla etkilediği sonucuna vardılar. Bunu belki de somatostatin salınımını azaltarak yapmaktadır.

2.1.5.2-Asit Sekresyonu: Hp ile infekte ve noninfekte normal kontrol vakalarında yemekle uyarılmış asit sekresyonu invivo yüksek pH'da (7 ve 5) ikisi arasında fark görülmedi . Yine de pH 2,5 ta yapılan ölçümlerde Hp ile infekte vakalarda yemeğe karşı önemli yükseklikte asit cevabı elde edildi. Bu durum Hp ile enfekte hastalarda düşük pH 'da asit salınımının normal inhibisyonunda bir yetmezliği yansıtır. Benzer sonuçlar GRP ile de işaret edilmiştir . Burada da GRP ile asit sekresyonu Hp ile enfekte hastalarda normal vakalara göre üç kez fazladır. Bu fenomen aşırı gastrin salınımına veya normal şartlarda fizyolojik olarak pH'nın düşmesi asidik ortam oluşması ile inhibe olan asit salınımındaki Hp'ye bağlı bozukluğu yansıtır olabilir. Gruplar arasındaki farklılıklar, maximum asit salgısı (MAO) elde etmek için GRP yüksek dozda verildiğinde bile aynı kalır. GRP ve bombesin ile yapılan çalışmalarda bir artış görülmüştür. Hp ile infekte kişiler kendi MAO'larının aşağı yukarı %90'ını üretir. Noninfekte kişilerde ise bu oran %30 civarındadır. Hp'nin tedavisinden sonra hem duodenal ülserli hem de Hp (+) ülsersiz hastalarda GRP ile uyarılmış asit sekresyonu normale döner.

Her ne kadar Hp (+) normal hastalarda yemekle veya GRP ile uyarılmış asit sekresyonunda anormallikler kaydedilmişse de bazal asit salgısında (BAO) Hp (-) hastalara göre, bir çalışmada önemli bir farklılık bulunmaz iken bir diğer çalışmada önemli yükseklik, diğer iki çalışmada hafif düşüklük bulunmuştur. Hp(+) ve (-) hastalarda, sabit doz eksojen gastrin veya pentagastrine, submaksimal pik asit salgısı ve maksimal asit salgısı yanıtlarında önemli farklılıklar görülmemiştir. Göz önüne alınması gereken diğer bir değişken de inflamasyonun derecesidir. İskandinav'da yapılan bir çalışmada BAO, PAO ve pepsin sekresyonu inflamasyonun şiddeti ile ters orantılı bulunmuştur. Hp (+) normal şahıslarda eradikasyon tedavisinden sonra asit sekresyonu üzerine olan veriler azdır ve tedavilerden sonra BAO ve PAO'da anlamlı farklılıklar görülmemiştir.

Hp(+) Dduedonum ülserli hastalar ile Hp(+) fakat duodenum ülseri olmayan vakalarda açlık ve GRP ile uyarılmış gastrin seviyeleri arasında benzerlik görülürken asit sekresyon değerleri arasında farklılık görülür. Hp (+) ülserli ve Hp(+) ülsersiz hastalar kıyaslandığında önemli derecede yüksek BAO, PAO ve GRP uyarılmış asit sekresyonu

gösterirler. Eradikasyon tedavisinden bir yıl sonra bu BAO ve GRP uyarımlı asit sekresyonu normale döner.

2.1.5.3-Serum pepsinojen : Akut süperfasial gastritiste pepsinojen I ve II yükselir çünkü PG2 midenin tüm mukus hücrelerince yapılır(yalnızca oksintik glandlarca değil). Serum PG2 oran olarak PG1'den çok yükselir. Böylece PG1/PG2 oranı düşer. Eğer atrofi oluşur ve ilerlerse PG1 düzeyi önemli ölçüde düşer. Aksine PG2 düşüşü her zaman için orta derecededir. Böylece serum PG1/PG2 oranı atrofinin derecesinin artması ile birlikte sürekli düşer. Kaydedildiği gibi gastrik pepsinojen sekresyonu Hp gastritinin şiddeti oranında azalır .

2.1.6-H.pyloride Tanı:

Hp belirli gastrointestinal hastalıkları yapan yaygın bir patojendir. Hp kronik gastrit yapar, gastrik ve duodenal ülseri yol açar. MALT lenfoması (MALT=mukoza associated lymphoid tissue) ve mide kanserine neden olan 1. derecede karsinojen olarak tanımlanmıştır (11).

Gelişmiş ülkelerde 50 yaşın altındaki nüfusun % 10-20 si, 50 yaşın üzerindeki toplumun %40-50'si; gelişmekte olan ülkelerde toplumun %80-90'ı Hp ile enfektidir (12). Ülkemizde bu konuda yapılmış bir araştırmada (13) gastrointestinal hastalıklarda %91 oranında Hp (+) bulunmuştur. Öte yandan Hp infeksiyonu genellikle erken çocukluk dönemlerinde edinilmektedir. Çocuklarda tanı testlerinin uygulanması erişkinlere göre daha fazla güçlük arz etmektedir. Dolayısı ile çocukları incelemede kullanılacak yöntemlerin non invazif basit, kolay uygulanabilir ve sonuçları bakımından güvenilir olması gerekmektedir. Çocuklardan kan alınması ve endoskopi uygulaması da bir diğer önemli problemdir. Hp tanısında önem kazanan sorunlar maliyeti düşürmek, kurumların endoskopi yükünü azaltmak ve hastanın yöntemi kolay kabul edebilmesini sağlamaktır. Tüm bu sebepler non invaziv kolay uygulanabilen test arama çabalarını arttırmıştır.

Yine non invaziv bir test olan üre soluk testi tedavinin tamamlanmasından birkaç hafta sonra Hp durumunu değerlendirmede kullanılmaktadır. Ancak pahalı ve ekipman gerektiren bir yöntem olduğundan sadece belirli merkezlerde kullanılabilmektedir. Hastanın kullanmakta olduğu ilaçlar da test sonucu etkileyebilmektedir (14).

Serolojik testler konağın infeksiyona immun cevabını değerlendirir ve titrasyon azalması eradikasyonu gösterebilir. Ancak antikor titreleri eradikasyon tedavisinden sonra 12 ay geçmeden doğru tahminde bulunmayı sağlayacak yeterlilikte bir azalma sağlamaz (15) . Sürenin çok uzun olması nedeniyle bu testler eradikasyonu göstermede uygun değildir.

Dışkı örneklerinden Hp nin izole edilmesi çalışmaları dışkıda Hp'nin varlığını ortaya koymuştur(16). Bu nedenle dışkıda bakterinin antijenlerinin gösterilmesine dayanan bir yöntem hem non invaziv bir şekilde Hp'nin gösterilmesini hem de tedavi sonrası eradikasyonun erkenden belirlenmesini sağlayacaktır.

Bu düşünceden yola çıkılarak bir enzim immünassay yöntem olan antijen tarama testi (HpSA) geliştirilmiş ve FDA'dan iki konuda onay almıştır:

- a-Semptomatik erişkinlerde Hp teşhisi için
- b-Tedaviye cevabın izlenmesi için.

Tanı amacıyla yapılabilen çeşitli testler vardır: Bu testler gastrik mukozadan örnek alınmasını gerektirenler ve gerektirmeyenler olarak ikiye ayrılır. Doku örneği genellikle sedatize edilmiş şuurulu hastalardan endoskopi ile alınmakla birlikte daha basit olarak şuurulu hastalardan ince barsak biyopsi tüpü, korpus veya antruma yerleştirilmiş bir nasogastrik tüpten geçirilen bir forsepsle alınabilir. Kültür genellikle mukozal biyopsi isteyen tekniklerin az duyarlıdır. Çünkü öncelikle deneyimli gelişmiş bir laboratuara gereksinim duyar. Kültür antibiyograma gerektiği zaman başvurulur.

Mukozal biyopsi ve örneklerin histolojik incelenmesi Hp'nin ve/veya gastritisin olup olmadığını anlamada genellikle altın standart olarak kabul edilir. Burada maksimum başarı için büyük ağızlı biyopsi forsepslerinin kullanılması, en az üç doku örneği alınması (küçük kurvatur angulusu, büyük kurvatur, antrum), uygun preparat hazırlanması ve uygun boyanın kullanılması gerekir. Hematoksilen eozin boyası histolojik olarak, kronik ve kronik aktif gastritin ayrımı ile, yeterli Hp'nin olup olmadığını belirlemede mükemmeldir. Az miktarda bulunan mikroorganizmayı belirlemede gümüş boyama daha iyidir fakat histolojik doku örneklerinde avantajlı değildir. Her iki boyanın da özellikleri genta boyasında bulunur. Bu boya hematoksilen eozin, silver stain ve alcian blue karışımıdır. Bu boya yalnızca mukozal morfolojiyi göstermez aynı zamanda az miktarda Hp'nin gösterilmesinde de başarılıdır ve bu konuda Warfin Starry boyası ile eşdeğerdedir.

Mukozal biyopsi spesimenleri (örnek materyal) üreaz enzimi bulunup bulunmadığını anlamak için Hızlı üreaz test ile test edilebilir. Bunlar agar jel slide veya membran testlerdir. Hızlı üreaz testler üreden zengin bir medium ve pH duyarlı boya içerir. Eğer biyopsi spesimeninde üreaz varsa ürenin hidrolizini katalize eder ve amonyak ile karbondioksit oluşur . Sonuçta amonyaktan dolayı vasatta pH artar ve indikatörün rengi değişir. Duyarlılığın maksimum olması için biyopsi örneğinin hemen vasata konması ve iki örnek veya bir jumbo örneğin alınması gerekir. Pilonik testte test iki saat içinde sonuç verebilir.

Agar jel test ise 24 saat içinde müspetleşebilir (özellikle düşük sayıda bakteri varsa). Antibiyotik veya proton pompa inhibitörlerinin kullanılması yalancı (-) sonuca neden olabilir.

Histolojik olarak yapılan silver stain boyama ile hızlı üreaz slide testi duyarlılık ve spesifite bakımından en iyi görünmektedir. Hızlı üreaz testinde bu %90'dan büyüktür fakat yalancı(-) ve yalancı(+) sonuçlar oluşur. Hızlı üreaz testi en ucuz testtir ve mükemmel bir tarama testidir ve endoskopi sırasında uygulanacak en seçkin diagnostik testtir. Mukozal biyopsi örneklerine hızlı üreaz testi uygulandıktan sonra sonuç (-) ise histolojik değerlendirmeye gönderilir.

Mukozal biyopsi gerektirmeyen testler, serolojik testler ve üre soluk testidir. Kronik Hp enfeksiyonu serumda IgG antikor cevabı oluşturur ve bu ELISA yöntemi ile ölçülebilir. IgA ve IgM için yapılan testler güvenli değildir . Bu nedenle yalnızca serum IgG bakılmalıdır. Serolojik testler biyopsi esaslı testler kadar duyarlı ve özgündür. Ofislerde hızlı kullanım için hazırlanmış preparatları vardır ve bunlar serum yerine tam kanda çalışabilecek şekilde hazırlanmıştır. Tükrük ve gingival transudatlarda ve idrarda Hp antikorunu aramak mümkün olmasına rağmen, güvenli testler değildir ve henüz kullanıma sunulmamıştır.

Serolojik testler başlangıç tanısı için çok yararlıdır, ancak antibiyotik tedavisinden sonra kürü doğrulamada az yararlıdır. Tedaviden sonra 6. ayda titre olarak %20 azalma olur. Pratik bir metod değildir.

Diğer bir noninvaziv test üre soluk testidir. Bu testler ^{13}C ve ^{14}C ile işaretlenmiş üre içirilerek yapılır. Eğer midede Hp'ye bağlı bir üreaz varsa işaretli CO_2 ayrılacak, dolaşıma katılacak akciğerlerden soluk havası ile atılacaktır. Bu havanın incelenmesi ile test tamamlanmış olacaktır. Bu test oldukça doğru ve kesindir. Ancak çok az sayıda mikroorganizma varsa sonuç vermeyebilir ve yalancı (-) olarak değerlendirilebilir. ^{13}C işaretli üre reaktif olmama avantajı taşır. Ancak değerlendirmek için bir mass spektrometre gerektirir. ^{14}C bir sintillasyon sayacı ile değerlendirilebilir. Fakat hastalar biraz radyasyona maruz kalır. Bu testler pratikte antimikrobiyal tedavinin başarısını ölçmede tercih edilmelidir.

Sonuç olarak Hp'nin mide mukozasında inanıldığı gibi çok büyük değişiklikler yapmaz. En sık rastlanılan değişiklik antral nodularitedir. Hp yi belirtici değeri %90 ancak duyarlılık %32 dir . En iyi endoskopik belirteç bir ülser olmasıdır.

2.1.6.1-Tanı stratejisi: Uygun testlerden birini seçmek hastanın klinik durumuna bağlıdır. Hasta için tanı ve tedavi için endikasyon konmuş olabilir ve bu sırada hem üreaz

testi ve hem de histolojik tanı için biyopsi alınabilir. Hızlı üreaz testi invaziv testlerin en ucuz olanıdır. Testin negatif çıkma ihtimali için fazla biyopsi alınmalıdır. Gastrik ülserli hastalar için biyopsi örnekleri normal görünümlü dokudan alınmalı, bu arada maligniteyi ekarte etmek için üreaz testi sonucuna bakmaksızın, patolojiye örnekler gönderilmelidir. Antibiyotik duyarlılık testi için kültür yapmak günümüzde pek pratik değildir, fakat eğer metranidazol veya klaritromisine duyarlılık geliyorsa gerekli olabilir.

Klinik bulguları endoskopi gerektirmeyen hastalara Hp enfeksiyonu varlığını saptamak için endoskopi yapılmamalıdır. Serolojik testler çabuk ucuz ve kolay elde edilebilen testlerdir. Eğer serolojik test sonuçları eski bir enfeksiyon şüphesi doğurursa ve güncel bir durumu yansıtmadığı düşünülürse üre nefes testi yeni, aktif bir enfeksiyonun olup olmadığını belgeleyebilir.

2.1.7-H.pylori'de tedavi: Hp enfeksiyonunun kütürü kolay değildir ve birkaç ilaç kombinasyonunu gerektirir. Ajanlar tek tek etkili değildir. Tedavi denemelerinden ortaya çıkan gözlem sonuçları şunlardır:

1- Değişik ilaç kombinasyonları gereklidir. Her ülkede, çalışmalarda belirlenen etkili ilaçlar kullanılmalıdır.

2- Enfeksiyonun başarılı tedavisi için en az iki ilaç kullanılmalıdır. Eğer bir haftalık tedavi karar verilirse üçlü veya dördü tedavi uygulanmalıdır.

3- Başarılı tedavi klaritromisin ve/veya metranidazol içerir başarı oranı % 80 olarak kabul edilmesine rağmen günümüzde bu oran %90 ve üstündedir.

5- Metranidazole veya klaritromisine direnç her iki antibiyotiğe de direnç geliştirebilir.

6- Hastanın ilaçlarla uyumu başarı için önemlidir. Bu açıdan yan etkileri en az ilaçların kombinasyonu düşünülmelidir.

2.1.7.1-Kür nedir?: Antibiyotik tedavisinden hemen sonra saptanan Hp menfiliklerinin Hp'nin tedavi edildiği anlamına gelmediği, yalnızca Hp'yi göstermedeki güçlüklerden kaynaklandığı anlaşılmıştır. Çoğu durumda enfeksiyon yalnızca baskılanmaktadır ve haftalar sonra yapılan çalışmalar Hp'nin varlığını ortaya koymaktadır. Bu nedenle tedavi tamamlandıktan sonra dört hafta geçmeden Hp'nin varlığı test edilmemelidir. PPI'lar tek başına enfeksiyonu suprese edebileceğinden tedavinin etkinliği ölçülmeden önceki bir haftalık sürede PPI kullanılmamalıdır.

2.1.7.2-Hp eradikasyonunda kullanılan antibiyotikler

Amoksisilin: Hp invitro olarak bu antibiyotiğe çok duyarlıdır fakat tek kullanıldığında invivo olarak çok az etkilidir. Bu , antibiyotiğin asidik pH'da relatif inaktivitesi sonucu olabilir. Amoksisilin antisekretuar ilaçlarla verildiğinde daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Amoksisiline rezistans gözlenmiştir ancak nadirdir. En yaygın yan etkileri döküntü, kandidiyazis ve diyaredir.

Tetrasiklin: Tetrasiklin Hp'ye karşı invitro etkilidir ve düşük pH'da aktive olur . direnç henüz bildirilmemiştir. Bizmut ve metronidazol ile birlikte uygulandığında oldukça yararlıdır fakat dişleri boyadığından çocuklarda konturendikedir.

Metronidazol: Hp her zaman metronidazole çok duyarlıdır. Mide suyuna ve tükürüğe aktif olarak sekrete edilir. Aktivitesi pH'dan bağımsızdır. Tek başına kullanıldığında mutant organizmalara etkisizdir. İkinci bir antimikrobiyal ajan veya bizmut ile birlikte verildiğinde direnç daha az gelişir. Hp'nin metronidazole primer direnci genellikle kür hızının azalması ile birlikte. Bu önemlidir çünkü metranidazole primer direnç tüm dünyada önemli bir şekilde artmaktadır. Örneğin Amerika'dan bir çalışmada izolatların %54'ünde metranidazole direnç bulundu. Diğer yandan metranidazole direnç bu ilaç klaritromisin veya diğer aktif ajanlarla kombine edildiğinde daha önemsiz olmaktadır. Metronidazolun yan etkileri metalik tad, diyare ve bulantıdır. Bulantı günde 1gr'ı aşınca oluşur bazı hastalar alkollü içeceklerle birlikte alınca antabus benzeri etki gösterebilir. Tinidazol bir nitroimidazoldür ve metronidazolunkü ile kıyaslanabilir sonuçlar gösterir.

Klaritromisin : Bu bir makrolittir ve antibakteriel spektrumu eritromisine benzer. Daha iyi absorbe edilir ve Hp'ye karşı daha aktiftir. Monoterapi olarak günde 2gr verildiğinde hastaların %50'sinde Hp'yi eredike eder. Bu da metronidazol gibi tek uygulandığında Hp rezistans geliştirir ancak metronidazole göre daha azdır. Yan etkileri ağızda tad bozukluğudur.

2.1.7.3-H.pylori tedavisi için kullanılan yardımcı ajanlar

Bizmut: Bizmut bileşikleri mikroorganizmanın periplazmik kısımlarında ve membranlar boyunca birikip bakterinin hücre duvarını direk etki ile tahrip eder. Bizmutun antibakteriel konsantrasyonu ilaç alındıktan 2 saat sonra elde edilir. Yan etkileri minimaldir, dışkıyı siyahlaştırabilir.

H,K-ATPase (ProtonPompa) İnhibitörleri:Omeprazol benziimidazollerin ilk örneğidir. Invitro omeprazol Hp'nin üremesini inhibe eder. Bu etkiyi pH 7'de aktif form sülfonamidle gösterir. Omeprazolün Hp'ye etki mekanizması üreaz inhibisyonu ile değildir.

Çünkü inhibe edici etkisi Hp'nin üreaz üretmeyen türlerinde veya üre bulunmayan ortamlarda olur. Açıklanan veriler baz alındığında omeprazolün invivo olarak Hp'ye az etkili olduğu tahmin edilebilir . İlaç enteriktir ve ince barsaktaki alkalen ortama varıncaya kadar çözülmesini önleyen bir madde ile kaplanmıştır ve ilaç barsakta emilir. Böylece gastrik pH düştüğünde ilaç midede olmayacaktır. Eğer midedeki pH ilacın burada çözünmesine müsaade edecek kadar yüksek olursa bile ilaç aktif formu olan sülfonamid formda olmayacaktır. PPI özellikle antibiyotik ajanlarla kombine kullanıldığında yararlı oldukları gösterilmiştir.Önemli bir etkileri intragastrik pH arttırmalarıdır.Bu yolla lokal immun cevabın etkinliğini arttırabilir, antibiyotiğin mukozadan uzaklaştırılmasını azaltır ve pH 'a duyarlı antibiyotiklerin minimal inhibe edici konsantrasyonlarını sağlar. Bu antisekretuar ilaçlardan kaynaklanan gastrik su volümündeki azalma aynı zamanda antibakteriel ajanların intragastrik konsantrasyonlarını arttırabilir.

H₂ reseptör antagonistleri: Bu grup ilaçlar uzun zamandır peptik ülser hastalığının iyileştirilmesinde kullanılmaktadır kendilerinin bizzat Hp'ye karşı etkileri yoktur. Fakat bazı çalışmalarda PPI yerine antibiyotiklerle birlikte kullanılmıştır.

Ranitidin bizmut sitrat: Bu yeni ilaç ranitidin ve bizmutun özelliklerini taşıyan bir bileşiktir. Her ne kadar invitro olarak Hp'ye karşı oldukça etkili ise de insan çalışmalarında etkili bulunmamıştır. Antibiyotiklerle (örneğin klaritromisin) kombine edildiğinde yararlıdır. Yan etkileri minimaldir.

2.1.7.4-H.pylori'de tedavi rejimleri:

a) Bir antibiyotik + bir yardımcı (dual tedavi): Bu kombinasyon bir antibiyotik + bir PPI veya bir RBC (ranitidin bizmut sitrat) içerir. Başlangıçta amoksisilin+omeprazol olarak kullanıma sunuldu ilk çalışmalarda hastalığın %80'ninin üzerinde tedavisi olduğu belirtildi. Çok yüksek doz omeprazol ile bu oranın %95 olduğu rapor edildi. Ancak bu güzel sonuçlar doğrulanmadı ve uzun süre tavsiye edilemedi. Daha kalıcı sonuçlar, 4x500mg klaritromisin + 40mg omeprazol ile elde edildi. İyi kontrollü çalışmalarda bu rejimin başarısı 14 gün tedavi sonucu %75 kür sağlamasıydı . Bu rejim ABD'de Hp'nin tedavisi için FDA'nın onay verdiği ilk iki rejimden biridir. Benzer şartlarda klaritromisin 4x500+RBC400mg 2x1 kombinasyonunda %80 başarı göstermiştir ve FDA onayı olan ikinci rejimdir.

b) İki antibiyotik + bir yardımcı ajan (triple tedavi): Metronidazol 3x250mg + tetrasiklin 4x500 + bizmut 4x2tab (=geleneksel bizmut üçlü tedavisi). Bu rejim özellikle metronidazole duyarlı organizmalara karşı %85-90 başarı sağlamıştır. Çocuklarda dış

boyamasına karşı tetrasiklin yerine amoksisilin kullanılmalıdır. Metronidazolün dozuna bağlı olarak hastaların %30'unda bazı yan etkiler (bulantı, tad bozukluğu, diyare ve candida enfeksiyonu) bildirilmiştir. Bu yan etkiler üçlü tedavinin ağırlığı, karmaşıklığı ve metronidazole karşı artan dirençli suşlar bu mükemmel rejimi sevimsiz kılmıştır. Metronidazol, amoksisilin ve ranitidin üçlüsünün on günlük tedavisinden %89 kür sağlanmıştır. Klaritromisin amoksisilin yerini alabilir. İki antibiyotik + PPI kombinasyonları ile yapılan son çalışmalarda (PPI triple tedavi) şimdiye kadar genellikle iyi sonuçlar alınmıştır. Bir erken çalışmada 2x250mg klaritromisin, 500x2 tinidazol + 20mg omeprazol bir haftalık tedavi ile %95 tedavi sağlanmıştır. Bir büyük Avrupa çalışmasında iki antibiyotik + omeprazol beş farklı rejim halinde bir hafta verilerek kıyaslanmış. En iyi sonuç klaritromisin'in amoksisilin veya metronidazol ile verilmesi ile elde edilmiştir. Ne yazık ki tetrasiklin bu çalışmada yer almamıştır muhtemelen iki antibiyotik +RBC, klaritromisin +RBC'den daha etkili olacaktır. Ancak böyle çalışmalar henüz yoktur.

c) İki antibiyotik + iki yardımcı tedavi (quadriple tedavi): Geleneksel bizmut üçlü tedavisine bir antisekretuar ajan ekleyerek yapılan tedavilerdir. Ranitidin ile 14 gün tedavide %84, PPI ile yedi gün tedavide %95 başarı elde edilmiştir. Aynı zamanda işaret edilmiştir ki metronidazole dirençli suşlar bu tedavilerden minimal etkilenmektedir.

Tedavi stratejisi: En etkili rejimler iki antibiyotik + bir veya iki yardımcı ajan tedavilerinin bir iki hafta verilmesidir. İki antibiyotik + PPI uygulamasının hem alımı kolaydır hem de yan etkileri hemen hemen yoktur. Bir hasta önceden klaritromisin almamış ise bu iki rejimde bu ilaç bulundurulmalıdır. (Amoksisilin+klaritromisin veya Omeprazol+metranidazol+klaritromisin) veya triple tedaviye PPI eklenmesi önerilebilir. Bu rejimler Hp metronidazole dirençli olsa bile etkili görülmektedir. Her ne kadar Avrupa'da 7 günlük bir triple tedavi önerilmekteyse de Amerika'da 7gün tedavi ile kür düşüktür ve 14 gün tavsiye edilmektedir. Omeprazol +amoksisilin +klaritromisin 14 gün verilmedikçe omeprazol +metranidazol + klaritromisinden daha az etkili olmaktadır.

Antimikrobiyal Tedavi Sonrası Takip: Tedavi sonrası verilecek ilk karar herhangi bir takip testinin gerekip gerekmediğine karar vermektir. Komplikasyonsuz ülser hastalarının çoğunun rekürren semptomlar için takibi uygundur. Bu tür hastalarda tedavinin yetersizliği ülser semptomlarını rekürrensi ile birliktedir. Eğer hasta asemptomatik kalırsa küre ulaşılmış olacağı kabul edilebilir. Eğer semptomlar tekrar ederse direnci veya rekürrensi ayırttiren bir test uygulanabilir.

2.1.8-Reenfeksiyon: Gelişmiş ülkelerde reenfeksiyon hızı düşüktür. Gelişmekte olanlarda ise özellikle yüksektir (%20-30).

Yetersiz bir ilk tedavi gören hastaların tedavisi: Bu hastalarda iki yaklaşım olabilir. Birincisi antibiyogram yapıp uygun ilacın verilmesi, bu mümkün olmuyorsa ilk tedavisinde metranidazol veya klaritromisin olmasına göre olmayan ilaç seçilerek bir rejim uygulanmasıdır.

2.1.9-Aşılama: Uzun dönemde Hp'ye bağlı hastalığın çözümü enfeksiyonun edinilmesinden korunularak olabilir. Oluşmuş enfeksiyonların antimikrobiyal tedavisi rahatsız edici, pahalı ve reenfeksiyonun yüksek olduğu ülkelerde etkisizdir. En uygun çözüm bir aşının bulunmasıdır. Hp'nin tanımlanmış proteinleri kullanılarak (üreaz, heat shock protein, VacA) hayvan modellerinde aşı geliştirilmeye çalışılmaktadır. İlginç bir konu aşının farelerde tedavi edici olmasıdır. Enfekte midelerde enfeksiyona karşı etkin bir IgA cevabı oluşmadığı görülmektedir. Aşılama bunu tersine çevirir ve Hp'nin yüzey proteinlerinden birine karşı oluşan etkili bir mukozal immun cevap hem enfeksiyondan korunmayı sağlar hem de devam etmekte olan enfeksiyonun tedavisini sağlar. Eğer hayvan deneylerinde cesaret verici sonuçlar çıkarsa değerlendirilerek insanlara uygulanabilecektir.

2.2-H.pylori'de Tanı Yöntemleri:

2.2.1-İstatistik kavramlar

Duyarlılık (=Sensitivite): Bir ihtimal durumudur. Şöyle ki; Hp enfeksiyonuna sahip bir kişiye uygulanacak bir test vasıtasıyla enfeksiyon doğru olarak gösterilebilecektir.

Özgünlük (=Spesifisite):Hp ile enfekte olmayan kişilerin test aracılığı ile doğru olarak gösterilebilmesidir, bunun olasılık durumudur.

Duyarlılık değeri gerçek pozitif sonuçların gerçek pozitif + yalancı negatif toplamına bölünmesi ile spesifite değeri de gerçek negatif + yalancı pozitif toplamına bölünmesi ile elde edilir.

$$\text{Duyarlılık} = \frac{\text{Gerçek pozitif}}{\text{Gerçek pozitif} + \text{yalancı negatif}}$$

$$\text{Özgünlük} = \frac{\text{Gerçek negatif}}{\text{Gerçek negatif} + \text{yalancı pozitif}}$$

Prediktiv value (=Kestirim değeri):Bir kişinin bir hastalığa sahip olup olmadığını bir test aracılığı ile doğru olarak tahmin etme olasılığıdır.

Pozitif kestirim değeri, bulunan bir gerçek pozitif değer ne oranda doğru olduğunun olasılığıdır.

Negatif prediktiv value (=Negatif kestirim değeri) de bulunan gerçek negatif bir değer ne oranda doğru olduğunun tahmin etme olasılığıdır.

Kestirim değeri tespiti duyarlılık ve özgünlük değerlerine dayanır ve Hp enfeksiyonunun prevalansının veya test öncesi infekte olmuşluğun ihtimalini bilmeyi gerektirir.

2.2.2-Test tipleri: İnvazif ve non-invaziftir (Tablo 3). İdeal tanı testi invazif olmayan, ucuz, elverişli ve zararsızdır. Kolaylıkla ve hemen uygulanabilir olmalıdır ve hızla sonuç elde edilebilmelidir (Tablo 4). Özgünlüğü ve duyarlılığı %90'nın üstünde olmalı kestirim değeri de en az %95 olmalıdır.

2.2.2.1-Non-invaziv testler:Bunlar üre soluk testi,serolojik testler, dışkı Hp antijen testi ve tam kan üre testidir.

2.2.2.1.1-Üre soluk testi: Bu test ^{13}C veya ^{14}C ile işaretli ürenin mide içinde üreaz üreten Hp tarafından parçalanıp CO_2 oluşmasını ölçen testtir. Üre soluk testi aşağı yukarı %90-98 duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir. Ancak anti sekretuar

TABLO 3.H.pylori için tanı testleri

- Noninvaziv testler
- Seroloji
- Dışkı antijen testi
- Üre soluk testi
- Tam kan antijen test
- İnvaziv testler
- Endoskopik biopsi materyali aracılığı ile
-Histoloji
-Hızlı üreaz testi
-Kültür

TABLO 4. H.pylori için kullanılan tanı testlerinin ideal özellikleri

-Noninvaziv -Ucuz -Klinisyen ve hasta için rahatsız edici olmayan -Zararsız -Kolaylıkla elde edilebilir. -Çabuk sonuç veren -Aktif infeksiyonu kesin biçimde tanımlayabilmeli -Önceden yapılmış veya yapılmakta olan antisekretuar tedavilerden etkilenmemeli

ilaçlar,antibiyotikler veya bizmut bileşikleri alındığında yalancı negatif sonuçlar verme eğilimindedir. Yalancı pozitif sonuçlar ise hastada aklorhidri varsa veya midede üreaz salan başka organizmalar varsa görülür. Bundan başka yemekten önce veya sonra yapılmış testlerle besinlerin bu testi nasıl etkileyeceği bilinmez.

¹³C üre soluk testinde hasta standart bir yemek yer ve bir soluk örneği verir. Bu temel tetkik içindir. Sonra ¹³C işaretli üre içip yarım saat sonra yeniden soluk örneği verir. ¹³C'ün ölçülmesi için mass spektrofotometri gereklidir. Yalancı negatif sonuç eğer ikinci soluk örneği zamanından erken alınırsa oluşabilir. Bu otuz dakikalık süre içinde yemek ve içecek almak sonuçları bozabilir. ¹³C üre soluk testinin maliyeti analiz değeri dahil 200 milyon TL dir

¹⁴C üre testinde hasta radyoaktif işaretlenmiş üre içeren bir kapsül yutar ve toplama balonuna bir kez soluk üfler. Örnek alma daha basittir ve gerekli zaman daha kısadır. ¹⁴C ölçümü için sintillasyon counter gereklidir ve olay hafif radyasyon içerir. ¹³C testi gebelerde ve çocuklarda tercih edilir. ¹⁴C testinin değeri 100 milyon TL dir ¹³C üre soluk testinden daha ucuzdur.

2.2.2.1.2-Serolojik testler: Hp'ye karşı oluşmuş IgG antikorlarını ölçmek için enzim linked immunoabsorbent assay (ELISA) serolojik bir değerlendirmedir ve kolay, ucuz, hızlı bir testtir. Bu nedenle ilk kullanım için uygundur. Kişi Hp ile bir kez enfekte

olduktan sonra Hp antikorları kanda bilinmeyen bir süre kalır. Bu nedenle tedavi sonrası değerlendirme için uygun değildir. En az altı ay sonra uygulanmalıdır. Bu nedenle bu test eradikasyon ispatında kullanılamaz ve önceden enfekte olmuş hastaların test edilmesinde kullanılamaz.

Serolojik testlerin duyarlılığı %80-95 arasındır. Özgünlüğü ise %80-90 arasındır. Negatif olması büyük bir kesinlikle Hp enfeksiyonunu ekarte ettirir. Serolojik testin maliyeti 10-15 milyon TL arasındır. 10 dakika içinde sonuç verir. Damardan veya parmak ucundan alınan kan ile yapılır.

2.2.2.1.3-Dışkı antigen testi (Dışkıdaki Hp antigeni belirlemek için enzim immünassay testi):Hp enfeksiyonunu araştırmak için hızlı ve non invaziv bir testtir. Test basit ve noninvaziv olduğu gibi aktif enfeksiyonu, önceden test veya tedavi uygulanmış olup olmamasına bakılmaksızın belirleyebilir. Aktif enfeksiyonu üre soluk testi kadar efektif bir şekilde tespit eder ve ondan daha az yalancı (+) veya yalancı (-) sonuçlara sebep olur. Duyarlılık ve özgünlüğü %95'i geçer.

Dışkı antigen testi antikor değil antijeni göstererek aktif enfeksiyonu teşhis eder. Veriler testin anti-Hp tedavisinin başından itibaren etkinliğinin doğrulanmasında ve hastanın uyumunun değerlendirilmesinde kullanılabileceğini göstermektedir. Güvenilirliğinden bir şey kaybetmeden tekrar tekrar kullanılabilmesiyle serolojiden, H2 reseptör blokörü veya PPI 'dan etkilenmemesiyle de üre soluk testinden ayrılır.

Gerekli malzeme yalnızca dışkıdır. Elde edilmesinde veya taşınmasında özel bir spesimen gerekmez, taze veya donmuş olabilir. Test materyeli Hp'e karşı poliklonal antikorlar içerir ve bu antikorlarla sıvanmış çubukçuklar (mikrowell) kullanılır. Antikoru içeren bölme su ile seyreltilmiş dışkı örneği konur üstüne bir mikrowell çubuk eklenir bir damla enzimle modifiye edilmiş poliklonal antikor damlatılır ve karıştırılır. Sonra inkübe edilir daha sonra bir substrat eklenerek sonuç gözlenilebilir. Hp antijen dışkıda varsa reagent enzim ile reaksiyona girer ve bir renk değişikliğine neden olur. Antijen yoksa renk değişikliği de olmaz. Renk değişikliği direk gözle görülerek değerlendirilebildiği gibi spektrofotometri ile de ölçülebilir.

Testin maliyeti 2002 yılı itibari ile 75 milyon TL, sonuç elde ediş süresi yaklaşık 90 dakikadır.

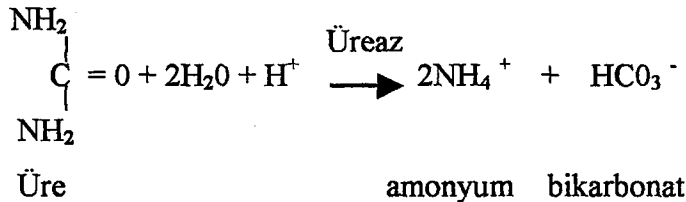
2.2.2.2-İnvaziv testler: Endoskopik incelemeyi gerektiren testlerdir. Bu yolla alınan mukozal doku örneklerinin histolojik, kültür ve Hızlı üreaz testleri ile incelenmesidir. Bu invaziv işlemler hasta için, rahatsız edici ve göreceli olarak pahalı testlerdir.

Hp enfeksiyonu için invaziv bir tanı yöntemi kullanmak daha çok endoskopi ihtiyacı temeline dayanır. Medikal bir endikasyon olduğunda endoskopi, mukozadaki displastik ve neoplastik değişikliklerin direk olarak görülerek değerlendirilmesine olanak verir. Yine aktif ülserin, kronik gastritin veya Hp enfeksiyonunun mukozal işaretlerinin görülerek değerlendirilmesini sağlar. Bu nedenle endoskopi kriterlerine haiz, yakın zamanda endoskopi yapılmamış hastalarda invaziv tanı yöntemleri düşünülmelidir.

Endoskopik biyopsi düşünüldüğü zaman mideden, ikisi antrum biri de korpustan olmak üzere en az üç biyopsi alınmalıdır. Büyük forseps kullanılmalıdır.

2.2.2.2.1- Hızlı üreaz test: Bu testte hemen hemen hiç yalancı (+) sonuç olmaz. Çünkü testin sonuç vermesi için dokuda yeterli üreaz aktivitesi olan az sayıda mikroorganizma gereklidir. Özgünlüğü en az %95, duyarlılığı %80-95 arasındadır. Üre soluk testi gibi bu testte de yakın zamanda antibiyotik bizmut preparatı, PPI veya H2 reseptör blokörü almış olmak duyarlılığı azaltır ve yalancı (-) sonuçlar verebilir.

Hızlı üreaz testinde, üreaz enziminin üreyi amonyum ve karbonata dönüştürmesi pH'yı değiştirir ve bu renk değişikliği olarak görülür. Biyopsi alınıp vasata konduktan sonra yaklaşık bir saatte reaksiyon oluşmuş olur. Maliyeti endoskopi ve biyopsi fiyatı hariç yaklaşık 15 milyon TL'dir. Özgünlüğü en az %95 duyarlılığı %85- 90 arasındadır. Avantajları, kolaylığı, düşük maliyeti, mükemmel özgünlüğü ve sonucun çabuk alınabilmesidir. (1-24 saat). Buna karşılık duyarlılık sabit olarak yüksek değildir.



Şekil 1. Üreazın üreden amonyum ve bikarbonat oluşturması

2.2.2.2.2-Histoloji: Endoskopi ile alınan doku örnekleri boyanarak Hp yönünden kontrol edilir. Duyarlılık %80-100 arası özgünlük %95'i aşar. Hematoxilen eozin

boyası gastrik doku için en basit ve genellikle iyi sonuç veren bir yöntemdir. Ancak 24 saatlik bir zaman gerektirir. Genta ve giemza boyama daha komplike olmasına rağmen Hp teşhisi için daha uygun yöntemlerdir. Genta boyama tek başına teşhise yeterli olabilir. Çünkü yüksek duyarlılık, özgünlük ve kestirim değerlerine sahiptir. Giemza boyama rölatif olarak ucuzdur fakat yalancı + sonuçlarla birlikte. Warthin –Starry boyama tüm labaratuarlarda elde edilemez çünkü bu boya solabilir ve arşivlenemeyebilir. Genellikle Hp tanısında altın standart olarak kabul edilir (17,18). Histoloji hızlı üreaz testinden daha duyarlı ve en az onun kadar özgündür,yeniden değerlendirme olanağı vardır. Bu nedenle altın standart olarak kabul edilir. Fakat örnek alımı sırasındaki hatalar, boyanın seçimi, gözlemci ve gözlemcilerarası değişkenlikler, fiyat ve tanının histoloji yorumlanana kadar gecikmesi gibi dezavantajları vardır.

2.2.2.2.3-Kültür:Bakteriyel infeksiyonların çoğunda standart tanı yöntemidir. Ancak Hp'nin kültürü zaman alıcıdır,bazen üreme 2 haftaya kadar uzayabilir. Ayrıca örneğin alınması, saklanması, taşınması ve kültürü sırasında kolaylıkla hatalar oluştuğu için pekçok yalancı negatif sonuçlar görülür (19). Kültürün başlıca endikasyonu en az iki antibiyoterapiden yarar görmeyen hastalarda antibiyogram elde etmektir. Hp'nin kültüre edilmesi zordur. Özel ortamlar, özel üreme şartları, teknik çaba ve araştırma gerektirir. Bu güçlükler nedeniyle duyarlılığı %77 ile %95 arasındadır. Özgünlüğü %100 dür.

PCR:(Polimeraz chain reaction) Biyopsi örneklerinde (invaziv) ve dışkıda (non invaziv) çalışılabilir. Genel olarak PCR'ın özgünlüğü yüksek fakat duyarlılığı değişkendir. Teknik güçlükler, inhibitör varlığı, yalancı pozitif testler, pahalılık gibi nedenlerle araştırma amacıyla başvuru olan bir yöntem olarak kalmalıdır(1).

2.2.3-Test seçimi: Hp için bir test yapmak demek (+) sonuçta hasta tedavi edilecek demektir. Eğer hasta herhangi bir sebeple ilaç tedavisi almayacaksa test yapmak gerekli ve uygun değildir. Test seçiminde hastaya ve teste ait faktörler söz konusudur (Tablo 5).

Tablo 5. H.pylori varlığında hastaya göre test seçimi ve izlenecek yol

- a- Yeni oluşmuş ülser semptomlarında
 - NSAİİ (=Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç) kullanımını sor, kullanıyorsa durdur.
 - Alarm semptomları varsa endoskopi gereklidir.
 - Alarm semptomları yoksa tedaviden önce noninvaziv test standart olmalıdır.
- b- Anti H pylori tedavisine rağmen rekürren P ülser hastalığında
 - Eğer NSAİ kullanımı ekarte edildiğinde veya durdurulduğunda semptomlar inat ediyorsa endoskopi ve biyopsi uygundur.
 - Eğer H pylori varsa tedavi gereklidir. Eğer H pylori yoksa alternatif ülser sebeplerini düşün. (Zollinger Ellison send., Gastrik Ca gibi)
- c- Kanayan ülser hikayesi varsa
 - NSAİ kullanımını ekarte ettikten veya kullanımını durdurduktan sonra H.pylori enfeksiyonunu belgelendir ve tedavisini başlat.
- d- Halen kanayan ülserde
 - NSAİ kullanımını sor, kullanıyorsa durdurduktan sonra endoskopi ile ülseri değerlendir ve tedavi başla.
 - Tedavi sonrası takibin dışkı antijen testi veya üre soluk testi ile yapılması uygundur. Komplike vakalarda kürü belgelemek için ikinci bir noninvaziv testin yapılması kabul edilebilir.
- e- Dispepside
 - Gastrik karsinoma işaretleri varsa endoskopi endikedir.
 - Eğer alarm semptomları yoksa NSAİ kullanımını ekarte ettikten, kullanıyorsa durdurduktan sonra H pyloriyi noninvaziv test ile test et (seroloji, dışkı antijen test, üre soluk testi).
 - Eğer semptomlar anti H. pylori tedavi ile ortadan kaldırılamıyorsa endoskopik tetkik programla.
- f- Anti Hp tedaviye rağmen semptomlar devam ediyorsa
 - Eğer noninvaziv testler Hp müspetliği gösteriyorsa endoskopi veya üst gastroentestinal sistem radyolojik tetkikini düşün.
 - Endoskopik biyopsinin kültür incelemesi duyarlı ve dirençli antibiyotikleri gösterebilir.
 - Eğer hasta Hp negatif ise uzun süreli antisekretuar tedavi düşün veya daha ileri tetkik yap.

2.2.3.1-Hastaya bağlı faktörler: Diyagnostik testlerin seçiminde öncülük edebilirler.

a-Yeni oluşmuş ülser semptomları. Bu durumda nonsteroidal ilaç(NSAİİ) kullanımı varsa kesilmeli, alarm semptomları yoksa noninvaziv test tedaviden önce standart olarak uygulanmalıdır.

b-Yeterli tedaviye rağmen tekrarlayan p.ülser semptomları: NSAİİ kullanımı durdurulduğu halde semptomlar devam ediyorsa endoskopi ve biyopsi uygundur. Eğer Hp varsa tedavisi uygundur. Eğer Hp yoksa ülserin alternatif sebepleri düşünülmelidir (Zolliger Ellison sendromu,gastrik Ca gibi).

c-Kanayan ülser anemnezi varsa: NSAİİ kullanımı durdurulduktan sonra Hp enfeksiyonu belgelenirse tedavi başlanır.

d-Halen kanamakta olan ülser durumunda NSAİİ kullanımı ekarte edildikten veya kullanılıyorsa kullanımı durdurulduktan sonra ülser endoskopik olarak değerlendirilir ve tedavi başlanır. Tedavi sonrası takipte dışkı antijen veya üre soluk testi uygundur. Üç ay sonra kürü belgelemek üzere ikinci non invaziv test yapılabilir.

e- Dispepsi: Gastrik Ca işaretleri bulunduğu endoskopi endikedir. Eğer alarm semptomları yoksa NSAİİ kullanımı durdurulur veya ekarte edilir, ve non invaziv test ile Hp durumu belirlenir. Eğer semptomlar anti Hp tedaviye rağmen devam ediyorsa endoskopi planlanır.

f- Anti Hp tedavisine rağmen semptomlar varsa: Eğer non invaziv test (+)ise endoskopi veya üst GİS radyolojik tetkik düşünülür . Endoskopi biyopsi ile kültür ve antibiyogram yap. Eğer Hp (-) hasta ise uzun dönemli antisekretuar tedavi düşün veya daha ileri tanı değerlendirmesi yap.

2.2.3.2-Testlere bağlı faktörler:Güvenilirlik, spesifisite, duyarlılık, maliyet, uygunluk, lokal değerlendirme ve sonuç almak için geçen süredir (20). Bazı gastroenterologlar Hp enfeksiyonunu kesin olarak ekarte etmek için iki farklı test önermektedirler.

Yöntemlerin kıyaslanması: Dışkı antijen testi seroloji, endoskopi üre soluk testi ile çeşitli çalışmalarda kıyaslanmıştır(Tablo 6).

Taramanın önemli yönleri: Hp hastalığı ve onun sekelleri ile karşı karşıya kalma riski altındaki populasyonun taranmasında kullanılacak uygun ve ucuz testlerin elde edilmesi günümüzün konusu ve sorunudur.

Klinisyenlerde varolan ortak kanı asemptomatik hastaların Hp için teste tabi tutulmamasıdır.

Tablo 6. *H. pylori* Tanı Testlerinin Karşılaştırılması

TESTİN ÖZELLİĞİ	SEROLOJİK	TAM KAN ÜRE TESTİ	ÜRE SOLUK TESTİ	DIŞKI ANTİJEN TESTİ	BİYOPSİ VE RAPİD ÜREAZ TEST	BİYOPSİ VE HİSTOLOJİ	BİYOPSİ VE KÜLTÜR
Sonuçlanma süresi	1-2 gün	1-3 gün	1-3 gün	1-2 gün	1-3 gün	1-5 gün	7 günden
İnvaziv özellik	Düşük	Orta	Orta	Yok	Yüksek	Yüksek	Yüksek
Materyal	Tam kan ve serum	Tam kan	Soluk havası	Dışkı	Doku	Doku	Doku
Kullanım kolaylığı	Kolay	Orta	Güç	Kolay	Çok güç	Çok güç	Çok güç
Aktif infeksiyon gösterme	Göstermez	Gösterir	Gösterir	Gösterir	Gösterir	Gösterir	Gösterir
Yanlış sonuç nedenleri	Serolojik kalıntılar (fase +)	Bilinmiyor	Toplam yöntemi oral bakteri ilaç etkileşmesi	Yok	Örneğin kalitesi	Örneğin kalitesi	Örneğin kalitesi
Maliyet	20-40 dolar	50-75	60-120	50-100	20-50	250	150-200
Duyarlılık	80-90	90-98	90-98	>95	>95	80-100	77-95
Özgünlük	80-90	90-98	90-98	>95	80-95	>95	100
Pozitif kestirim değeri	92.5	Bilinmiyor	97.5	96.3	100	99.4	100
Negatif kestirim değeri	85.3	Bilinmiyor	84.3	95.7	84.1	88.7	80.5

Klinisyenler Hp tarama çalışmalarının gastrik kanser riskini azalttığı konusunda fikir birliği içinde değildir. Bazıları basit ve ucuz bir test ile taramanın toplumda gastrik kanser riskini azaltmada yararlı olabileceğine inanmaktadır.

Asemptomatik çocukların taranmasının da günümüzde ekonomik olmadığı kabul edilmektedir. Hp enfeksiyonunun çocukluk çağında edinilen bir hastalık olmasına rağmen böyle düşünülmektedir.

Tarama testlerinin hastalığın yaygın olduğu bölgelerde ve kanser riskinin yüksek olduğu birinci derece akrabalarda yapılması yönünde bir eğilim vardır.

Tanısal test sonuçları: Pekçok klinisyen seroloji, dışkı antijen testi ve üre soluk testini karşılaştırarak bir yoruma varabilir. Buna göre hastaya geçmişte herhangi bir test veya tedavi uygulanmış yada uygulanmamış olsun Hp'nin tanısı dışkı antijen testi veya üre soluk testi ile yapılmalıdır. Tedavi sonrası test gerekli olduğunda ise dışkı antijen testi

uygulanmalıdır. Çünkü üre soluk testine göre ucuzdur ve antisekretuar tedaviden etkilenmez.

Tedaviye yanıt iyi olduğu zaman takip gerekli olmayabilir. Tedaviye cevap yetersiz olduğunda veya hasta anemnezi bir komplikasyonu veya şiddetli bir hastalığı işaret ediyorsa tedavi sonrası takip önerilir. Bazı belirli hastalar için tedavi öncesi dışkı antijen testinin yapılması tedavinin etkinliğini ve uygunluğunu belgelemek amacı ile tavsiye edilebilir. Bazen şiddetli, inat eden semptomlar ve yüksek Ca riski tedavi sonrası endoskopik değerlendirmeyi haklı gösterebilir.



3-GEREÇ VE YÖNTEM

3.1-Hasta: 1/2/2002 ile 30/6/2002 tarihleri arasında fakültemiz hastanesi gastroenteroloji bölümü panendoskopi laboratuvarına özofagogastroduodenoskopi istemi ile çeşitli polikliniklerden başvuran hastalardan endoskopi sırasında gastrit ve ülser saptanan, son 15 gün içinde antibiyotik, PPI, H2 reseptör blokörü ve denol kullanmamış 80 hasta seçildi. Daha sonra meme kanseri teşhisi konulan bir kadın hasta araştırmadan çıkarıldı. Hastaların 41'i kadın (18-74 ortalama yaş: 46), 38'i erkek (21-61 ortalama yaş: 41) idi (Tablo 9).

Çift kör randomize prospektif bir çalışma olarak planlanan araştırmada endoskopik incelemeleri, diğer sonuçlardan ve tedavilerden habersiz bir gastroenteroloji başasistanı, sonuçların kaydedilmesi ve tedavilerin düzenlenmesini ise endoskopik değerlendirme sonuçlarını bilmeyen diğer bir gastroenteroloji başasistanı gerçekleştirdi. Endoskopi yapılan her hastadan üçü antrum üçü korpustan toplam 6 adet biyopsi alındı. Bu örneklerde, CLO, histolojik tetkik, PCR ve kültür incelemesi yapıldı. Bir antrum ve bir korpus biyopsisi transport sıvısı içine konulup soğuk ortamda muhafaza edilerek en geç üç saat içinde mikrobiyolojiye ulaştırıldı. Antrum ve korpus biyopsilerinden birer tanesi patolojiye gönderildi ve belirgin bir patolog tarafından histolojik ve Hp açısından değerlendirilmesi sağlandı. Bir antrum ve bir korpus biyopsisi hemen CLO üreaz testine konuldu ve birinci ve yirmidördüncü saatlerde değerlendirildi. Hastalardan aynı zamanda dışkı örnekleri de alınarak antijen testi için mikrobiyoloji A.B. dalına ulaştırıldı.

Mikrobiyolojiye gönderilen örneklerden at kanlı agara ekim yapıldı. Mikroaerofilik ortamda 37 derecede 5 gün inkübe edildi. Yine bu örneklerde PCR incelemesi yapıldı. Bunun için 16S'lik DNA fragmentlerini hedef alan primerler kullanıldı ve elde edilen DNA bantları transillüminator'da analiz edildi.

3.2-Kültür: Endoskopi ile alınan biyopsi örnekleri transport mediumu olan %20 glikozlu steril distile su içine konularak kuru buz içinde hızla (en geç 3 saatte) mikrobiyoloji labratuarına ulaştırıldı. Burada biyopsi örnekleri özel steril bagetler yardımı ile parçalanarak homojenize edildi ve selektif besi yerlerine ekim yapıp inkübasyona bırakıldı.

Hp'nin izolasyonu için %7 at kanı eklenmiş antibiyotikli Columbia agar plakları (Difco Kod No: 0792-01) kullanıldı ve ekim yapılmış plaklar 37 C 'de mikroaerofilik

atmosferde Gaspak kiti kullanılarak (OXOID firmasının Gas Generating kit anaerobik sistem code No: BR 38) 72-96 saat inkubasyonda bırakıldı. İnkubasyon sonunda üreyen koloniler makroskopik ve mikroskopik olarak morfolojik özellikleri, katalaz, oksidaz ve hızlı üreaz enzimleri ve antimikrobiallere direnci dikkate alınarak identifiye edildi.

3.3-PCR:

DNA ekstraksiyonu: Biyopsi doku parçaları 2 mg/ml proteinaz -K ihtiva eden lysis tamponunda (tampon 10 mmol/L Tris/HCl, pH 8.0, 10 mmol/L EDTA, 150 mmol/L NaCl, %25 DS içerir) 37°C'ta bir gece inkübe edilerek protein sindirimine tabi tutuldu. Daha sonra DNA 2 defa yapılan fenol/ kloroform/ izoamil alkol muamelesi ile ekstrakte edildi. Elde edilen DNA etanol içerisinde bir gece -20° C'de bekletilerek presipite edildi. Daha sonra 10 mmol/L Tris HCl (pH 8'e) . 1 mmol/L EDTA tamponu ile yeniden süspanse edildi.

PCR Amplifikasyonu: 10 mikrolitre süspanse edilmiş DNA, 50 mmol/L Tris HCl, pH 8.3, 40 mmol/L KCl, 1.5 mmol/L MgCl₂, 250 mmol/L dNTP 1 V Tag polimeraz ve 20'şer pmol primerinden oluşan reaksiyon amplifikasyona tabi tutuldu. Reaksiyon, 30 siklus: 95 C'ta 1 dak. Denaturasyon, 55 C'ta 1 dakika annealing ve 72 C'de 1 dakika elongasyon aşamalarından oluşmaktadır. Daha sonra 72 C'deki 10 dakika post elongasyon işlemi ile reaksiyon sonlandırılmıştır.

PCR sonucu elde edilen ürünler %3'lük ayanoz jelinde etidyum bromid ile boyanmıştır.

3.4-Histoloji: Antrum ve corpustan ayrı ayrı alınan mide endoskopik materyelleri %10'luk formalin ile tespit edildi. Her bir biyopsi materyali ayrı bir blok halinde numaralandırılarak rutin doku takip işlemlerine tabi tutuldu. Parafin bloklardan elde edilen 5 mikron kalınlığındaki kesitlere hematoksilin- Eosin(H-E.), Gram ve Warthin-Starry boyaları uygulandı. Bu örneklerde gastritisin morfolojik bulguları, Sydney sistemine göre değerlendirildi (21) .

3.5-CLO test: Endoskopi sırasında alınan biyopsi materyali hazır CLO testi plağına gömüldü(Delta -West firmasınca üretilen preparatta iki tane 1x0,5cm boyutlarında çukurcuğu olan plastik plak sözkonusudur. Çukurcuklarda fenol red buffer ve bakteriyostatik ajan içeren üre ağı jel vardır. Plak açılıp kapanabilen yapışkan bir bant ile kaplıdır). Oda sıcaklığında 24 saat içinde renk değişimi olup olmadığı gözlenerek değerlendirildi. Renk değişimi olmaması (-), sarı rengin kırmızıya dönmesi (+) olarak değerlendirildi.

3.6-Enzim immunassay dışkı antigen testi (HpSA): Bu testte Hp'ye karşı hazırlanmış poliklonal antikorlar kullanılır. Bu antikorlarla kaplanmış çubukçukların kullanımı söz konusudur.

Hastadan alınan dışkı örneği, taze çalışılacak ise hemen; dondurulmuş ise test yapılacağı zaman, bir miktar su ile sulandırılıp microwell olarak tabir edilen çubukçuk içine batırılarak üzerine bir damla enzimle modifiye edilmiş poliklonal antikor damlatılır ve karıştırılır. Sonra inkübe edilir. Fikse edici bir substrat eklenerek sonuç direk görüşle veya spektrofotometre ile değerlendirilir. Dışkıda Hp antigeni varsa renk değişimi olur yoksa olmaz. İşlemler sıra ile belirtilmek istenirse:

- Dışkı sulandırılır
- İçine peroksidaz bileşimli poliklonal antikor çubukçuk batırılır
- Oda sıcaklığında bir saat inkübe edilir.
- Çubuklar çıkarılıp yıkanır
- Renk değişikliği varsa (Hp var demektir) üzerine bir damla fikse edici bir solusyon eklenerek spektrofotometrede okunur.

Çalışmada dışkı örneklerine yukardaki işlemler uygulandı ve optik dansite 450 nm'de <0.140 (-), 0.140-0.159 arası şüpheli, >0.160 (+) olarak değerlendirildi.

Etik değerlendirme : Çalışmaya dahil edilen her hastadan olur yazısı alınmış ve çalışma etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

İstatistikî analizler:Duyarlılık, özgünlük, pozitif ve negatif kestirim değerleri, Galen (22)ve Gambino(23)'ya göre hesaplandı .

4-BULGULAR

Araştırmaya alınan gastrit ve ülserli 79 vakanın 41'i kadın (ortalama yaş 46), 38'i erkekti(ortalama yaş 41). Endoskopik değerlendirmede hastaların 45'inde (%57) antral gastrit, 18'inde (%23) total gastrit, 12'sinde (%15) duodenal ülser ve 4'ünde (%5) gastrik ülser saptandı. (Tablo 7)

Tablo 7.Hastalarda Elde edilen Endoskopik Bulgular ve Hp Durumları

Tanı	n	%	CLO (+)	%	CLO (-)	%
Antral gastrit	45	56	32	71	13	29
Total gastrit	18	23	12	66	6	34
Düodenal ülser	12	15	9	75	3	25
Gastrik ülser	4	5	4	100	-	-
Toplam	79	100	57	72	22	28

Herbir test için elde edilen Hp sonuçları tablo 8'da toplu olarak gösterildi. Buna göre kültürde 32 adet (%40,5), histolojide 50 adet (%63) CLO'da 53 adet (%67), PCR'da 48 adet (%61) ve HpSA'da 48 adet (%61) Hp (+) bulundu (Tablo 9)

Referans olarak kullanılacak Hp (+) vakaların saptanması: Avrupa çalışma grubunun Hp değerlendirme kriterlerine göre (24) hastalar kültür (+) ve kültür (-) olarak iki gruba ayrıldı. Kültür (+) vakalar doğrudan Hp (+) kabul edildi. Geri kalan vakalarda üç testten en az ikisinde (+) olanlar Hp (+) kabul edildi. Kültür ve histolojide (-) olup diğer iki testten yalnızca birinde (+) olan vakalar bulaşma, değerlendirme hatası vs. gibi ihtimaller gözönüne alınıp muhtemelen (-) kabul edilip tüm testlerde (-) olan mutlak (-) gruba dahil edildi. (Tablo 10)(25). Buna göre referans (gold standart) olarak kullanılacak Hp (+) vaka sayısı 54 olarak belirlendi. Ayrıca kültür testi yapılmamış kabul edilip diğer üç testin sonuçları ikişer ikişer değerlendirilip her ikisinde de (+) olanlar Hp (+) kabul edilip yeni referans değerleri bulundu. Bunların dışında kültür, histoloji, CLO ve PCR'deki Hp (+)'likleri referans

Tablo 8. Araştırma vakalarındaki Hp durumları

Sıra no	Kült.	Hist	CLO	PCR	HpSA	Sıra no	Kült	Hist.	CLO	PCR	HpSA
1	+	+	+	+	+	41	+	-	+	+	+
2	+	+	+	+	+	42	+	-	+	+	+
3	+	+	+	+	+	43	-	-	+	+	+
4	+	+	+	+	+	44	-	+	+	-	-
5	+	+	+	+	+	45	-	+	+	-	-
6	+	+	+	+	+	46	-	+	+	-	-
7	+	+	+	+	+	47	-	+	+	-	-
8	+	+	+	+	+	48	-	+	+	-	-
9	+	+	+	+	+	49	-	+	+	-	-
10	+	+	+	+	+	50	-	+	+	-	-
11	+	+	+	+	+	51	-	+	+	-	-
12	+	+	+	+	+	52	-	+	+	-	-
13	+	+	+	+	+	53	-	+	+	-	-
14	+	+	+	+	+	54	+	-	-	+	+
15	+	+	+	+	+	55	-	-	-	+	+
16	+	+	+	+	+	56	-	-	-	+	+
17	+	+	+	+	+	57	-	-	-	+	+
18	+	+	+	+	+	58	-	-	-	+	-
19	+	+	+	+	+	59	-	-	-	+	-
20	+	+	+	+	+	60	-	-	-	-	+
21	+	+	+	+	+	61	-	-	-	-	+
22	+	+	+	+	+	62	-	-	-	-	+
23	+	+	+	+	+	63	-	-	-	+	-
24	+	+	+	+	+	64	-	-	+	-	-
25	+	+	+	+	+	65	-	-	-	+	-
26	+	+	+	+	+	66	-	-	-	-	-
27	-	+	+	+	-	67	-	-	-	-	-
28	-	+	+	+	+	68	-	-	-	-	-
29	-	+	+	+	+	69	-	-	-	-	-
30	-	+	+	+	+	70	-	-	-	-	-
31	-	+	+	+	+	71	-	-	-	-	-
32	-	+	+	+	+	72	-	-	-	-	-
33	-	+	+	+	+	73	-	-	-	-	-
34	-	+	+	+	+	74	-	-	-	-	-
35	-	+	+	+	+	75	-	-	-	-	-
36	-	+	+	+	+	76	-	-	-	-	-
37	-	+	+	+	-	77	-	-	-	-	-
38	+	+	+	-	+	78	-	-	-	-	-
39	+	+	+	-	+	79	-	-	-	-	-
40	+	+	-	-	+						

Tablo 9. Araştırma vakalarının Testlere göre Hp durumları

TEST	Hp(+)	%	Hp (-)	%	TOPLAM
CLO	53	67	26	33	79
HİSTOLOJİ	50	63	29	37	79
KÜLTÜR	32	44	44	56	79
PCR	48	61	31	39	79
HpSA	48	61	31	39	79

Tablo:10. Hp (+)'liklerine göre vakaların gruplandırılması

Histo	Kültür	CLO	PCR	HpSA	n	
+	+	+	+	+	26	
+	+	+	+	-	2	
+	+	-	+	-	1	
+	-	+	-	+	2	Grup A
+	-	+	+	+	9	Hp (+)
+	-	+	-	-	10	
-	+	+	+	+	2	
-	+	-	+	+	1	
-	-	+	+	+	1	
-	-	-	+	+	3	Grup B
-	-	-	-	+	4	Hp (-)
-	-	-	+	-	3	
-	-	+	-	-	1	
-	-	-	-	-	14	

değeri olarak kabul edilip tüm referans değerleri HpSA sonuçları ile test edilerek sensitivite (duyarlılık), spesivite (özgünlük), pozitif prediktiv value (pozitif kestirim değeri), negatif prediktiv value (negatif kestirim değeri) ve accuracy (doğruluk) değerleri hesaplandı. Elde edilen sonuçlar, numaraları 11 ile 18 arası olan tablolarda gösterildi.

Tablo 11. KÜLTÜR Gold standart alındığında istatistiki değerler

	KÜLTÜR		Toplam	%		
	Hp(+)	Hp(-)		Özgünlük :	Gerçek (+)	
HpSA(+)	30	19	49	Duyarlılık:	94.1	Gerçek (-) 28
HpSA(-)	2	28	30	PKD :	66.6	Yalancı (-) 2
Toplam	32	47	79	NKD :	93.3	Yalancı (+) 19

32 Hp (+) olan kültür sonuçları HpSA ile karşılaştırıldığında 30 vakada Hp (+), 2 vakada Hp (-) bulundu. 19 yalancı (+), 2 yalancı (-) sonuç bulundu. Duyarlılık %94.1, özgünlük %63.8, pozitif kestirim değeri(=PKD) 66.6 ve negatif kestirim değeri(=NKD) 93.3 bulundu

Tablo 12. HİSTOLOJİ Gold standart alındığında istatistiki değerler

	HİSTOLOJİ		Toplam	%		
	Hp(+)	Hp(-)		Özgünlük :	Gerçek (+)	
HpSA(+)	38	10	48	Duyarlılık:	76.0	Gerçek (-) 19
HpSA(-)	12	19	31	PKD :	79.1	Yalancı (-) 12
Toplam	50	29	79	NKD :	61.2	Yalancı (+) 10

Histolojik olarak 50 vakada Hp (+) bulunan 50 histolojik sonuçlar dışkı antigen sonuçları ile karşılaştırıldığında 38 Hp (+) 12 Hp (-) idi. 10 yalancı (+) ,12 yalancı (-) bulundu. Duyarlılığı %76, özgünlüğü %65.5, pozitif kestirim değeri % 79.1, negatif kestirim değeri % 61.2 idi.

Tablo 13. CLO Gold standart alındığında istatistiki değerler

	CLO		Toplam	%		
	Hp(+)	Hp(-)		Özgünlük :	Gerçek (+)	
HpSA(+)	40	8	48	Duyarlılık:	75.4	Gerçek (-) 18
HpSA(-)	13	18	31	PKD :	83.3	Yalancı (-) 13
Toplam	53	26	79	NKD :	58.0	Yalancı (+) 8

53 vakada (+) bulunan CLO değerleri ile HpSA sonuçları karşılaştırıldığında 40 vakada Hp (+), 8 vakada yalancı (+), 18 vakada (-), 13 vakada da yalancı (-) bulundu. Duyarlılığı %75.4, özgünlüğü %69.2, pozitif kestirim değeri %83.3 , negatif kestirim değeri %58 idi.

Tablo 14. PCR Gold standart alındığında istatistiki değerler

	PCR		Toplam	%			
	Hp(+)	Hp(-)		Özgünlük :	Gerçek (+)	Gerçek (-)	
HpSA(+)	43	5	48	Duyarlılık:	87.7	Yalancı (+)	5
HpSA(-)	5	26	31	PKD :	89.5	Yalancı (-)	5
Toplam	48	31	79	NKD :	80.6	Yalancı (+)	11

48 vakada Hp (+) bulunan PCR değerleri ile HpSA sonuçları karşılaştırıldığında 43 vakada HpSA (+), 5 vakada yalancı (+), 5 vakada yalancı (-), 26 vakada (-) bulundu. Duyarlılık % 87.7, özgünlük % 83.3, pozitif kestirim değeri 89.5, negatif kestirim değeri %80.6 idi.

Tablo 15. CLO+HİSTO Gold standart alındığında istatistiki değerler

	CLO+HİSTO		Toplam	%			
	Hp(+)	Hp(-)		Özgünlük :	Gerçek (+)	Gerçek (-)	
HpSA(+)	37	11	48	Duyarlılık:	75.5	Yalancı (+)	11
HpSA(-)	12	19	31	PKD :	77.0	Yalancı (-)	12
Toplam	49	30	79	NKD :	61.2	Yalancı (+)	11

Burada Hp (+) liği toplam 49 idi Bunun 37 sinde HpSA (+) idi. 12 sinde yalancı(-) 11 inde yalancı (+) idi. 19 unda ise gerçek (-) sonuç vardı. Duyarlılık %75.5 ,özgünlük% 63.3 , PKD %77, NKD %61.2 idi.

Tablo 16. CLO+PCR Gold standart alındığında istatistiki değerler

	CLO+PCR		Toplam	%			
	Hp(+)	Hp(-)		Özgünlük :	Gerçek (+)	Gerçek (-)	
HpSA(+)	38	10	48	Duyarlılık:	95.0	Yalancı (+)	10
HpSA(-)	2	29	31	PKD :	79.1	Yalancı (-)	2
toplaml	40	39	79	NKD :	93.5	Yalancı (+)	10

Bu kritere göre Hp (+) liği 40 idi. HpSA için gerçek (+) lik 38, yalancı (+) lik 10; gerçek (-) lik 29, yalancı (-) lik ise2 idi. Duyarlılık % 95, özgünlük %74.3, PKD %79.1, NKD %93.5 idi

Tablo 17. HİSTO+PCR Gold standart alındığında istatistiki değerler

	HİSTO+PCR		Toplam	%		
	Hp(+)	Hp(-)		Özgünlük :	Gerçek (+)	
HpSA(+)	36	12	48	Duyarlılık:	94.7	Gerçek (-) 29
HpSA(-)	2	29	31	PKD :	75.0	Yalancı (+) 12
toplam	38	41	79	NKD :	93.4	Yalancı (-) 2

Bu kritere göre Hp 38 vakada (+), 41 vakada (-) idi HpSA bakımından 36 (+), 12 yalancı (+), 29(-), 2 yalancı (-) vardı. Duyarlılık %94.7 PPP %75.0 tru (-) lik 29 yalancı (-) lik 2 idi Özgünlük %70.7 NKD %93.4 idi.

Tablo 18. Referans Hp Gold standart alındığında istatistiki değerler

	Referans Hp		Toplam	%		
	Hp(+)	Hp(-)		Özgünlük :	Gerçek (+)	
HpSA(+)	42	6	48	Duyarlılık:	95.0	Gerçek (-) 19
HpSA(-)	12	19	31	PKD :	79.1	Yalancı (+) 6
toplam	54	25	79	NKD :	93.5	Yalancı (-) 12

54 referans Hp müspetliğine karşılık HpSA'da 42 (+), 12 yalancı (-), 6 yalancı (+), 19 (-) bulundu. Duyarlılık %77, özgünlük %76, PKD %87, NKD %61, doğruluk %77 idi.

İstatistiki sonuçlar tablo halinde gösterildi (Tablo 19)

Tablo 19. İstatiki Sonuçların Toplu Görünümü

Test	Duyarlılık	Özgünlük	PKD	NKD	Doğruluk.
CLO	75.4	69.2	83.3	58.0	73,4
Histoloji	76.0	63.0	79.1	61.2	72,1
Kültür	94.1	63.8	66.6	93.3	76.0
PCR	87.7	83.3	89.5	80.6	87,5
CLO+Histo.	75.5	63.3	77.0	61.2	71.0
CLO+PCR	95.0	74.3	79.1	93.5	85.0
Histo+PCR	94.7	70.7	75.0	93.4	82,3
Referans Hp	77.0	76.0	87.0	61.0	77.0

5-TARTIŞMA

Hp enfeksiyonu için onaylanmış çeşitli tanı yöntemleri kullanılabilir (Tablo5) (26). Bu testler invaziv ve non-invaziv diye iki gruba ayrılır. İnvaziv testler endoskopi ve biyopsi gerektiren testlerdir. Bunlar hızlı üreaz testi, histoloji ve kültürdür. Non-invaziv testler ise endoskopi gerektirmeyen , hastanın soluk havası veya dışkısı ile yapılan testlerdir. Son olarak kullanıma sunulan dışkı antijen testi (EIA, HpSA) hastanın dışkısında çalışılan bu tür bir testtir. Bu testlerin hepsi de değerli testlerdir. Ancak herbirinin kendine göre bir avantajı ve dezavantajı vardır. Hiçbirisi de her şartta kullanılmaya %100 uygun değildir ve çoğu zaman testlerin bir kombinasyonuna gerek duyulur. İnvaziv testlerin hepsi endoskopi gerektirir. Endoskopi ise alarm semptomları (disfaji, kanama, zayıflama ve malignite şüphesi) olmayan hastalar için uygulanması zorunlu bir test değildir, her yerde yapılamaz, özel donanım ve eğitimi gerektirir hasta açısından çoğunlukla güçlüklerle kabul edilen bir yöntemdir. Küçük çocuklarda uygulama zorluğu olabilir. Buna karşılık non-invaziv testler de her vakada endoskopi ihtiyacını ortadan kaldıramaz ve bazı önemli hastalıkların atlanması riskini beraberinde taşır.

İdeal tanı yöntemi ise (Tablo 4) zarar vermeyen, ucuz, hastayı rahatsız etmeyen ve hemen uygulanabilen kısa zamanda sonuç veren testlerdir. Ayrıca duyarlılık ve özgünlük değerleri en az %90 (%95'i aşması tercih edilir), kestirim değeri de en az %95 olmalıdır. Testler hakkındaki toplu bilgiler tablo 6'da görülmektedir (Tablo 6) .

İnvaziv testlerin en önemli avantajı mukozadaki lezyonların görülmesini sağlamasıdır. Dezavantajları ise başta hastaya invaziv bir işlem yapılması, alınan biyopsi materyalinin transportunun sağlanması, histolojik tetkik, kültür ve CLO için ayrıca materyal ve işlemler gerektirmesi, bu arada hem zaman kaybedilmesi hem de maliyet tutarlarının artmasıdır. Türkiye için önemli bir problem de hastaların büyük çoğunluğunun endoskopinin zorluğu konusunda bir ön yargıya sahip olması ve işlemi kabul etmemesidir.

Non-invaziv testlerde ise en önemli dezavantaj mukozanın gözle görülebilmesi nedeniyle önemli lezyonların atlanıp tedavisinde gecikme olmasıdır. Avantajları ise kolay uygulanabilmeleri, çabuk sonuç vermeleri ucuz olmaları ve zaman kaybını önlemeleridir.

Bu düşünceler ışığında seroloji ve soluk testleri geliştirilmiştir. Seroloji testlerinde kan alma işlemi çocuklarda problem olmakta, antikor titre düzeyleri enfeksiyonun zamanı hakkında kesin bilgi vermemekte; tedaviden sonra titrenin düşme göstermesi için de 6 ay

gibi bir zaman geçmesi gerekmektedir. Soluk testleri ise özel ekipman gerektiren pahalı yöntemler olup daha çok gelişmiş ülkelerde kullanılan buna karşılık gelişmekte olan ülkelerde yaygın kullanım olanağı bulunmayan yöntemlerdir.

Bu sakıncaları ortadan kaldırmak amacıyla yapılan çalışmalar dışkıda Hp'nin atıldığıının anlaşılmasından sonra gaitada Hp'nin antijenlerinin aranması ve gösterilmesi esasına dayanan dışkı antijen testinin geliştirilmesiyle sonuçlanmıştır. Bu test için gerek duyulan materyal yalnızca dışkıdır. Özel ve pahalı ekipmanlar gerektirmez, her yerde her koşulda yapılabilir. Yapılan çalışmalarda yüksek duyarlılık, özgünlük ve kestirim değerleri bildirilmektedir. Ancak çelişkili sonuçlar da vardır. Bu konuda 1997'den beri yapılan çalışmaların toplu sonuçları (Tablo 20)'da görülmektedir.

Costa ve ark.(27) 124 vakada %97 duyarlılık, %94 özgünlük ;Fanti ve ark. (28) 84 vakada %98,2 duyarlılık, %93,1 özgünlük; Feliciangeli ve ark. (29) 91 vakada %58,8 duyarlılık, %80 özgünlük; Grubel ve ark. (30) 19 vakada %88 duyarlılık, %100 özgünlük; Lujan ve ark (31) 38 vakada %97,3; Oderda ve ark. (32) 203 vakada %98,1 duyarlılık %98,6 özgünlük; Sander ve ark. (33) 137 vakada %98 duyarlılık %95 özgünlük;Trevisani ve ark. (34) 154 vakada %94 duyarlılık %93 özgünlük; Kozak ve ark. (35) %97,4 duyarlılık, %100 özgünlük değerlerini elde ettiler.

Tedavi sonrası yapılan testlerde ise Makristathis ve ark. (36) 55 vakada %68,3 duyarlılık %48,8 özgünlük; Trvesani ve ark. (34) 116 vakada %90 duyarlılık %82 özgünlük; Vaira ve ark.(37) 133 vakada %92,3 duyarlılık %96,2 özgünlük; Braden ve ark. (38) 115 vakada %91,3 duyarlılık %94,6 özgünlük; Costa ve ark. (27) 45 vakada %90 duyarlılık %80 özgünlük; Lujan ve ark. (31) 26 vakada %95 duyarlılık %100 özgünlük değerlerini elde ettiler.

Tablo 20.Literatürdeki Araştırma sonuçları

Araştırmacı	Ülke	n	Referans test	Hp (+)	Duyarlılık %	Özgünlük %	PKD %	NKD %
Vaira	Avrupa	501	Kültür	54	94.1	91.8	-	-
Okhura	Japonya	309	UBT+UT	47	93.9	95.7	-	-
Trevisani	İtalya	154	Histo.+UT	55	94.0	90.0	-	-
Braden	Almanya	90	UBT	57	92.2	97.4	-	-
Fanti	İtalya	84	Kültür+histo	65	98.2	93.1	-	-
Puspok	Avrupa	72	Histo.	28	80.0	98.0	-	-
Veldhuysen	Almanya	137	Kültür	44	98.0	95.0	90.0	99.0
Yen Hsuan	Çin	53	Kültür	42	95.0	92.0	-	-
Stephard	Avrupa	119	UBT	46	88.0	82.0	58.0	97.0
Oderda	İngiltere	203	Kültür	51	98.0	70.0	-	-
Vakil	Amerika	108	CLO	57	86.0	91.0	89.0	88.0
Forne	İtalya	142	UBT	49	89.5	77.8	94.4	63.7
Monteiro	İtalya	104	Kültür	48	88.9	94.4	90.9	90.7
Lehmann	Danimarka	102	Kültür	53	96.0	93.0	92.0	97.0
Agha Amiri	Amerika	54	Kültür	44	96.4	92.3	-	-
Konstapulos	Yunanistan	274	Kültür	53	88.9	94.0	-	-
Skender	Türkiye	50	Histo.	44	44.7	100	-	-
Özden	Türkiye	75	Kültür	48	74.5	76.5	-	-
Yazgan	Türkiye	-	Kültür	-	85.0	89.0	93.0	76.0

S. Veldhuyzen van Zanten (39) 137 vakalık çalışmasında endoskopi ile biyopsi alınan materyallerde kültür, histoloji, UBT ve HpSA testlerini çalışmışlardır. Optik dansite 450nm ve 450-630 nm’de cut-of 0.140 ve 0.100 ile yaptığı çalışmada 45 hastada Hp (+) idi . Bunun 44’ünde HpSA (+) idi. Duyarlılığı %98 idi. 92 Hp (-) hastanın 87’sinde HpSA (-) bulundu. Özgünlük %95 PKD(=Pozitif Kestirim Değeri) %90 NKD(=Negatif Kestirim Değeri) %99 idi Araştırmacının yorumu HpSA’nın çok doğru sonuç veren yeni bir non-invaziv test olduğu şeklindeydi. Vaira ve arkadaşları (40) bu konuda en büyük araştırma olan çok merkezli çalışmalarında 501 hastayı incelediler. Endoskopik biyopsi örneklerinde kültür histoloji üre soluk testi ve HpSA çalıştılar Optik dansite 450nm cutof değerleri 1.088 ve 0.088 idi. Hp (+) buldukları 272 hastanın 256 ‘sında Hp (+) buldular. Duyarlılık %94.1, özgünlük %91.8 PKD %93.4, NKD %92.6 idi. Sonuçlar testin güvenilir ve kolay kullanımlı bir test olduğunu gösteriyordu.

Vakil ve ark. (41) 108 kişilik hasta grubunda endoskopik biyopsi materyalinden CLO ve optik dansite 450 nm’de HpSA çalışmıştı. 51 hasta CLO (+) 57 (-) idi, duyarlılık %86, spesifite %91, PKD %89, NKD %88 idi. Vakil ve arkadaşları bir diğer araştırmalarında

(42) 84 hastada tedavi öncesi ve tedavi sonrası HpSA testi uyguladılar ve tedavi başladıktan sonra en erken üç gün sonra elde edilecek bir HpSA müspetliğinin başarısız Hp. tedavisinin güçlü bir kanıtı olduğu sonucuna vardılar .

Forne (43) 142 hastalık serisinde, HpSA, HUT, UBT ve histolojik çalışma sonuçlarına göre; duyarlılık %89.5, özgünlük %77.8, PKD %94.4, NKD %63.6 olarak bildirdi. Bu çalışmaya göre HpSA testi cut off değeri 0.130 olarak alındığında Hp'nin teşhisinde yararlı olabileceğini ifade etmiştir. Bu durumda duyarlılığı diğer standart testlerinkine benzemektedir. Ancak özgünlüğü daha düşüktür. Tedavi sonrası etkinlik takibinde ise yararlı bulunmamıştır. L.Monteiro (44) 104 hastalık grubunda endoskopi yapılmış hastalarda kültür, histoloji, PCR, RTU, seroloji ve immunoblat ve HpSA testlerini çalışmıştır. HpSA duyarlılığı %88.9, özgünlüğü %94.4, PKD %90.9, NKD %90.7 olarak bulunmuştur. OD 450nmde <140 (-) ;>160 (+) idi. F.Lehman (45) 102 hastada HUT, HpSA histoloji ve kültür sonuçlarını incelemiştir. OD 450 de >0.12 (+) <0.10 (-) idi HpSA duyarlılığı %96 özgünlüğü %93 PKD %92 NKD % 97 idi.

Barbara Braden (46), 90 hastalık çalışma grubunda üre soluk testi ve HpSa çalıştı. OD 450 nm de >0.140 (+) <0.140 (-) idi. HpSA'nın duyarlılığı %92.2 özgünlüğü %97.4 PKD %97.9 NKD %90.5 bulundu.

Agha Amiri(47) 54 hastada endoskopi ile alınan biyosi materyalinde HUT,histoloji, kültür UBT ve HpSa çalıştı. HpSa testinin duyarlılığı %96.4, özgünlüğü %92.3 idi.

Konstantopulos (48) 274 çocukta yaptığı çalışmada histoloji, kültür RUT ve C-UBT HpSA uygulandı. OD 450-620 nm de >0.120 (+), <0.100 (-) idi. Duyarlılık %88.9, özgünlük %94 idi. Manes ve arkadaşları (49) 140 dispeptik hastaya histoloji hızlı ürease ve kültür tetkikleri yaptılar. HpSA testi de uygulayan araştırmacılar, bu test için %93.8 duyarlılık ve % 90 özgünlük değerlerini buldular. Yetmişbeş hastada da Omeprazol tedavisi sonrası HpSA testi yapıldı, % 87.5 duyarlılık %95.6 özgünlük değeri buldular. Buna göre HpSA testinin hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası Hp değerlendirilmesi için kullanışlı ve değerli bir test olduğu sonucuna vardılar.

Pilotto ve arkadaşları (50), ortalama yaş 65 olan 91 yaşlı hastada yaptıkları araştırmada histoloji CLO, HpSA ve serolojik testlerini uyguladılar. HpSA için % 80.6 duyarlılık %80 özgünlük buldular. Bunlara göre HpSA serolojik testlere göre daha yüksek doğrulukta sonuçlar vermekte idi. Ayrıca test sonuçları var olan hastalıklardan ve PPI, antibiyotik gibi ilaçların kullanılıyor olmasından etkilenmemekteydi.

İsakov ve arkadaşları (51), 72 duodenal ülserli hastada kültür ve histoloji, CLO, PCR ve HpSA testlerini uyguladılar. HpSA için % 95.7 duyarlılık buldular. Eradikasyon tedavisi

sonrası yaptıkları HpSA değerlendirmesinde %90.9 duyarlılık, %91.8 özgünlük, %90.9 doğruluk buldular ve duodenal ülserli hastaların tedavi sonrası takibinde HpSA testinin doğruluk değeri yüksek sonuçlar verdiğini bildirdiler.

Ricci ve arkadaşları (52) 94 hastada kültür ve histoloji ve CLO testleri ile HpSA testi uyguladılar. HpSA için %91.3 duyarlılık, %96 özgünlük, %98.4 PKD ve % 80 NKD buldular.

Cullen ve arkadaşları (53) 60 hastada histoloji CLO, UBT ve HpSA testlerini uyguladılar. HpSA için %92.9 duyarlılık, %94.4 özgünlük, %96.3 PKD ve %89.5 NKD bildirdiler .

Romaniszyn L (54) ve arkadaşları yaptıkları araştırmada 49 hastanın 21'inde HpSA pozitif buldular (%43).

Ülkemizde bu konuda yapılan çalışma sayısı azdır. Yazgan Y (55) ve arkadaşları yaptıkları araştırmalarında HpSA duyarlılığını %85, özgünlüğünü %89, pozitif kestirim değerini %93, negatif kestirim değerini ise %76, diagnostik doğruluk değerini % 86 buldular.

İstanbul'dan Telaku S ve arkadaşlarının (56) çalışmasında 50 hasta değerlendirildi. Endoskopi ile alınan biyopsi örneklerinde histoloji, HUT, seroloji ve HpSA yapıldı. Histolojinin gold standart olarak alındığı testte 44 hasta Hp (+) bulundu. Bunların 21'inde HpSA (+) bulundu, duyarlılık %44.7, özgünlük %100 idi. Sonuç olarak, HpSA'nın bizim ülkemiz için uygun bir test olmadığı, duyarlılıktaki bu düşüklüğün muhtemelen antigenik farklılıklarla ilgili olduğu belirtildi.

Ankara'dan A.Özden (57) ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada ise 75 hastada yapılan çalışmada endoskopik biyopsilerde kültür, seroloji ve HpSA yapıldı. Duyarlılık %74.5 özgünlük, %76.5 bildirildi. Yorumları testin kullanışlı olmadığı yönündeydi.

Biz çalışmamızda 79 hastanın 53 tanesinde CLO testte (%67), 50 tanesinde histolojik incelemede (%63), 49 tanesinde PCR testte (%62), 48 tanesinde HpSA testte (%61), 35 tanesinde kültürde (%44), birleşik değerlendirmelerde CLO + Histoloji'de 49 tanesinde, CLO + PCR'da 37 tanesinde, Histoloji + PCR'da 34 tanesinde Hp (+) bulduk.

İstatistiki sonuçlara göre: üç testte (sırasıyla duyarlılık, özgünlük, PKD, NKD ve doğruluk değerleri CLO'da %75.4, %69.2, %83.3, %58.0, %73.4. Histoloji'de %76.0, %63.0, %79.1, %61.2, %72.1. CLO+Histoloji'de %75.5, %63.3, %77.0, %61.2, %71.0.) tüm değerler düşük bulunurken PCR değerlendirilmesinde beş değer de yüksek (% 87.7, %83.3, %89.5, %80.6, %87.5) bulunmuştur. Kültür sonuçları ile PCR+CLO ve PCR+Histoloji müspetliklerinin gold standart olarak kabul edilip HpSA müspetlikleri ile test edildiğinde

benzer sonuçlar elde edilmiş (Kültürde sırasıyla %94.1, %63.8, %66.6, %93.3, %76.0 ; PCR+CLO'da sırasıyla %95.0, %74.3, %79.1, %93.5, %85.0, PCR+ histoloji'de sırasıyla %94.7, %70.7, %75.0, %93.4, %82.3), duyarlılık (%95.0) ve negatif kestirim değerleri (%93.5) yüksek bulunurken, özgünlük (%63.8) ve pozitif kestirim değerleri (%66.6) düşük bulunmuştur.Literatürdeki Batı kökenli yayınlarda büyük çoğunlukla duyarlılık,  zg nl k, PKD; NKD değerlerinin hepsi için %90.0 üstünde değerler bildirilirken bizim çalışmada bu kriterlerden duyarlılık ve NKD için %90.0 üstünde değerler bulunurken özgünlük ve PKD için %70.0 civarında değerler bulunmuştur. Buna göre bizim sonuçlarımız literatür sonuçları ile kısmen uyumludur. Çalışmamızdaki değerler ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla kıyaslandığında sonuçların birbirine benzediği görülmektedir ve bizim çalışmamızda dahil olmak üzere hepsinde duyarlılık, özgünlük, negatif kestirim değeri ve pozitif kestirim değerleri, Batı kaynaklı çalışmalara göre kısmen düşüktür. Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre HpSA testinin tarama çalışmalarında kullanılabileceği, ancak Hp durumunu doğru olarak saptamak için özgünlük ve pozitif kestirim değerlerini iyi tanımlayan ikinci bir testin birlikte kullanılmasının daha doğru olacağı d ş n ld .

6-SONUÇ

Şimdiye kadar yayınlanmış çalışmaların büyük bir çoğunluğunda duyarlılık, spesifite PKD NKD değerlerinde %90 nın üzerinde değerler elde edilirken bizim çalışmamızda duyarlılık ve NKD değerlerinde %93 civarlarında sonuçlar elde edilmiş. Özgünlük ve PKD değerlerinde %70 civarlarında sonuçlar elde edildi. Tek tek incelendiğinde, HpSA testinin:

1-CLO ve Histolojiye göre özgünlük, duyarlılık, PKD, NKD'si düşüktü

2-PCR' a göre bütün değerler %80'in üstünde bulundu.

3-Kültüre göre ise yüksek bir duyarlılık değeri elde edilirken NKD değeri de oldukça yüksekti. Buna karşılık özgünlük ve PKD değerleri ise oldukça düşüktü.

4-CLO+Histo'ya göre yine düşük değerler görüldü.

5-CLO+PCR değerlendirmesinde en yüksek duyarlılık ve PKD değerleri görüldü.

6-Histoloji+PCR testte ise CLO+PCR testi ile benzer sonuçlar görüldü. Duyarlılık %95 iken NKD %93.4 olarak gözlendi.

7-Dışkı antigen testi duyarlılık ve negatif kestirim değerleri bakımından kullanışlı özgünlük ve pozitif kestirim değerleri bakımından kullanışsız bulundu. Bu nedenle Hp'nin tanısında özgünlük ve pozitif kestirim değerleri yüksek ikinci bir testle birlikte kullanılmasının uygun olacağı düşünülmüştür. Sonuçlarımız literatürdeki bazı yayınlarla uyumludur.

7-KAYNAKLAR:

- 1) **Graham US, Graham DY.** Contemporary diagnosis and management of *H.Pylori* associated gastrointestinal diseases 1998. Handbooks in Health Care Comp. Pennsylv.
- 2) **Marshall B.** Unidentified curved bacilli on gastric epithellium in active chronic gastritis [Letter]. *The Lancet* 1983;1:1273-1274.
- 3) **Hentschel E, Brandstatler G, Dragostics B, et al.** "Effect of ranitidine and amoxycillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence duodenal ulcer," *N Eng J Med* 1983; 328: 308-31.
- 4) **Walter L. Peterson , David Y. Graham.** *Helicobacter pylori*. In *Sleisenger MH. Fordtran JS, eds. Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management.* 6th ed. Philadelphia: WB. Saunders Company,1998:604-619.
- 5) **Mendall MA Goggin PM et al.** Childhood living conditions and *Helicobacter* seropositivity in adult life, *the Lancet* 1992.339;896-897.
- 6) **Alan E,Mullary P,Jones AC,Tabaqchali S.**Identification and characterization of the *H. pylori* gene encoding a homologue of ClpB heat shockprotein of eschericia coli (abstract). *Gut*, 1995; 37 (1): A90.
- 7) **Crabtree JE, Peichl P, Wyatt JL,**"Gastric interleukin 8 and IgA IL-8 autoantibodies in *Helicobacter pylori* infection", *Scandinavian Journal of Immunology* 1993.37.65-70.
- 8) **Tarkannen J,Kosunen TU, Saksela e,**"Contact of lymphocytes with *Helicobacter pylori* augments naturel killer cells activity and induces production of gamma interferon", *Infect. Immun* 1993. GI:3012-3016.

- 9) **Karttunen TJ, Niemela S, Kerola T** "Blood leucocyte differential in *Helicobacter pylori* infection," *Dig Dis Sci* 1996 Jul; 41(7) 1332-1336.
- 10) **Sobola GM, Pignatelli B et al.** "High gastric juice ascorbic acid concentrations in members of a gastric cancer family", *Carcinogenesis* 1993; 14:291-292.
- 11) **International Agency for Research on Cancer, WHO.** Infection with *Helicobacter pylori*. In: *Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori*. Lyon: IARC, 1994:177-202.
- 12) **Vaira D, Miglioli M, Mule P, et al.** Prevalence of peptic ulcer in *Helicobacter pylori* positive blood donors. *Gut* 1994; 35: 309-12.
- 13) **Sandıkçı M. U, Doran F, Köksal F, Sandıkçı S, Uluhan R, Varinli S, Akan E.** *Helicobacter pylori* prevalence in a routine upper gastrointestinal endoscopy population. *BJCP*, July/ August 1993, Vol 47 No 4: 187-189.
- 14) **Logan RPH.** The C13 ureabreath test. In :Lee A, Megraud F, eds. *Helicobacter pylori: Technique for clinical diagnosis and basic research*. Philadelphia: WB Saunders, 1996:74-81
- 15) **Cutler AF, Prasad VH.** Long term follow-up of *Helicobacter pylori* serology after successful eradication. *Am J Gastroenterol* 1996;31:85-88.
- 16) **Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, Dale A, Weaver LT.** Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *The Lancet* 1992;340:1194-95.
- 17) **Cohen H, Laine L.** Endoscopic methods for the diagnosis of H. Pylori. *Aliment. Pharmacol Therapy* 1997. 11 (Supp 1) 3-9.

- 18) Laine L ve ark. Prospective comparison of Hematoxilen eosine Giemsa and Genta stains for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1996;110: A 168.
- 19) Misiewicz G, Haris A. *Clinician's manuel on Helicobacter pylori* 1995 London Science press limited.
- 20) Cutler AF, Havstad S, Ma CK, Blaser MJ, erez-Perez GI, Schubert TT. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*, 1995 Ü;109:136-141.
- 21) Misiewezz JJ, Tygat G, Goodwin CJ et al: The Sydney system: A new classification of gastritis. *Working Party reports of the 8th Word congress of gastroenterology*. Melbourne: Blakwwel Scientific, 1998; pp:1-10.
- 22) Galen RS, Gambino SR. *Beyond normality: The predictive value and effeciency of medical diagnosis*. New York. Jhon Wiley and Sons, 1975.
- 23) Gambino SR, Galen RS. Alpha and beta errors *Clin. Chem*, 1983;19:1319.
- 24) Working party of the European *Helicobacter pylori* Study grub. Technical annekss: Tests used the assess *Helicobacter pylori* infection. In: Guidelines for clinical trials in *Helicobacter pylori* infection. *Gut*, 1997;41 (suppl 2):10-18.
- 25) Andersen L P ,Kulerick S, Pedersen G et al. An analysis of seven different methods to diagnose *Helicobacter pylori* infections. *Scand J Gastroenterol*, 1996;33: 24-30.
- 26) Peura DA: *Helicobacter pylori*: A diagnostic dilemma and a dilemma of diagnosis. *Gastroenterol*, 1995;109:313-315.

- 27) Costa F, Bellini M, Mummolo G, et al. A new enzyme immunoassay to detect *Helicobacter pylori* antigens on stool specimens diagnostic accuracy before and after eradicating treatment. *Gastroenterology*, 1999;116 (2): A139.
- 28) Fanti L, Mezzi G, Cavellero A et al. A new simple immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* infection: Antigen in stool specimens. *Digestion*, 1999;60:456-60.
- 29) Feliciangeli G, Macarri G, Di Sario A, et al. Diagnostic accuracy of PCR in the detection of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*, 1999; 116 (2): A160.
- 30) Grubel P, Franck RW, Willis DH, et al. HpSA enzyme immunoassay for the detection of *H. pylori* from stool samples collected from a field in Egypt. *Gastroenterology*, 1999; 116 (Suppl 2): A177.
- 31) Lujan M, Pamos S, Lucian R, et al. Sensitivity and specificity of *H. pylori* antigen in faeces. *Gastroenterology*, 1999; 116 (Suppl 2): A240.
- 32) Oderda G, Rapa A, Ronchi B, et al. High accuracy if the *Helicobacter pylori* stool antigen test for detection of the infection in children. A multicentre Italian study. *Gut*, 1999; 45: 93.
- 33) Sander JO, van Zanten V, Bleau BL, et al. *Helicobacter pylori* stool antigen test (HpSA): use for detection of infection and eradication. *Gastroenterology*, 1999; 116 (Suppl 2): A837.
- 34) Trevisani L, Sartori S, Galvani F, et al. Evaluation of a new enzyme immunoassay for detecting *Helicobacter pylori* in faeces; a prospective pilot study. *Am J Gastroenterol*, 1999; 94: 1831-3.
- 35) Kozak K, Larka C, Nickol A. Detection of *Helicobacter pylori* antigen in stool specimens using a novel enzyme immunoassay. *Abstract presented at: American Society for microbiology*. May 4-8, Miami Beach, Fla, 1997.

- 36) Makristathis A, Pasching E, Schütze K, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by PCR and Antigen Enzyme Immunoassay. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2772-4.
- 37) Vaira D, Stanghellini V, Menegatti M, et al. IgG ELISA antibodies and detection of *Helicobacter pylori* in elderly patients. *The Lancet*, 1996; i: 269-70.
- 38) Braden B, Teuber G, Dietrich CF, et al. Stool test may defeat breath test: new faecal antigen detects *Helicobacter pylori* infection and eradication. *BMJ*, in press.
- 39) Veldhuygen van Zanten, S.Bleau BL, Best L, et al. Use of the *Helicobacter pylori* stool antigen test for detection of *H. pylori* infection. *Gut*, 1998; 43 (Suppl 2); A49.
- 40) Vaira D, Malfeheiner P, Mégarud F, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. *The Lancet*, 1999; 354 (9172): 30-33.
- 41) Vakil N, Affi A, Robinson J, Sundaram M, Phadnis S. Prospective blinded trial of a fecal antigen test for the detection of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95: 1699-1701.
- 42) Vakil N, Vaira D, Gasbarrini G, et al. A positive stool test 3 days after completing treatment is predictive of failed eradication. *Gut*, 2000; 47 (1): A113.
- 43) Forne M, Gali N, Dominguez J, Lite J, et al. Accuracy of an enzyme immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens in the diagnosis of infection and posttreatment check-up. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95 (9): 2200-2202.
- 44) Monteiro L, Mascarel A, Sarrasqueta A M, Bergey B. Diagnosis of *H.pylori* infection non-invasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests. *The American Journal of Gastroenterology*, 2001; 96 (2): 353-358.

- 45) Lehmann F, Drewe J, Terracciano L, Stuber R, Frei R, Berlinguer C. Comparison of stool immunoassay with standart methods for detecting *Helicobacter pylori* infection. *British Medicine Journal*, 1999; 319:1409.
- 46) Braden B, Posselt H.G Ahrens P, Kitz R, J.F Dietrich. New immunoassay in stool provides an accurate non-invazive diagnostic method for *Helicobacter pylori* screening in children. *Pediatrics*, 2000; 106 (1):115-117.
- 47) Agha-Amiri K, Mainz D, Peitz U, et al. Evaluation of a new enzyme immunoessay based on the use of monoclonal antibodies for the detection of *H. Pylori* antigens in human stool samples. *Gut*, 2000; 47: A113.
- 48) Konstantopoulos N, Russmann H, Tasch C, Sauerwald T, Demmelmair H, Autenrieth I, Koletzko S. Evaluation of the *Helicobacter pylori* stool antigen test (HpSA) for detection of *Helicobacter pylori* infection in children. *Am J Gastroenterol*, 2001;96(3):677-83.
- 49) Manes G, Balzano A, Iaquinto G, et al. Accuracy of the stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before treatment and in patients on omeprazole therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001;15(1):73-9.
- 50) Pilotto A, Franceschi M, Rasso M, et al. Stool antigen test (HpSA) for detection of *H. pylori* infection in elderly subjects: Comparison with serology and influence of concominant treatments on diagnostic accuracy. *Gut*, 2000; 47 (1): A117.
- 51) Isakov V A, Govorun, V M, Guschin A E, et al. Accuracy of *H. pylori* stool antigen enzyme immunoassay (HpSA) in monitoring *H. pylori* eradication in duodenal ulcer patients. *Gut*, 2000; 47 (1): A118.
- 52) Ricci C, Acciardi C, Landi F, et al. A comperative study of stool tests for the detection of *H. Pylori*. *Gut*, 2000; 47 (1): A119.

- 53) Cullen K P, Broderick B M, Jayanthi J, et al. Evaluation of a new immunoassay HpSA method for the detection of *H. pylori* antigen in stool specimens. *Gut*, 2000; 47(1): A122.
- 54) Romaniszyn L, Wisniewska M, Bielanski W, et al. Premier platinum HpSA immunoenzymatic test in detecting *H. pylori* infections. *Gut*, 2001; 49 (3): abs. No.1473.
- 55) Yazgan Y, Demirtürk L, Tarcin O, et al. Does n-acetyl cystein affect the sensitivity and spesificity of *H. pylori* stool antigen test? *Gut*, 2002; 51 (III): A216.
- 56) Skender Telaku S, Aslan M, Bağdathı Y, Ülger Y, Doğusoy G, et al. The value of stool Antigen test (HpSA) For Detection of *H.Pylori* İnfection. *Endoskopi* 2001;12 (4): 109 –114.
- 57) Özden A, Bozdayı G, Sarioğlu M, Soykan I, Çetinkaya H, Koç Ö, Köse K. *Helicobacter pylori* dışkı antijeninin kültür ve seroloji ile karşılaştırılması. *Güncel Gastroenteroloji*, 2001;5 (2):113-116.

8-ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Fatın Koçak

Doğum Tarihi ve Teri : 1957 ANTAKYA

Medeni Durumu : Evli 1 çocuk babası

Adres : Eğri Çam Mahallesi 26. Ca. No: 23 Kat: 7
NO:19 MERSİN

Telefon : 0324 3285451

Fax : --

E.mail : Fatın kocak@ yahoo. Com.

Mezun olduğu Tıp Fakültesi : Diyarbakır Tıp Fakültesi

Varsa Mezuniyet Derecesi : İyi

Görev Yerleri : Samsun Kavak ve Bafra ilçelerinde,
Zonguldak Eflani ilçesinde sağlık
Ocaklarında , Diyarbakır Dicle Üniversites
Tıp Fakültesi Hastanesinde , Mersin ve
Erdemli Devlet hastanelerinde çalıştım.

Dernek Üyelikleri : Adana Gastroenteroloji Derneği,
Hipertansiyon

Alınan Burslar : Yok

Yabancı Dil(ler) :İngilizce