

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Yusuf DUMAN

HELİKOBAKTER PİLORİ ENFEKSİYONUNUN SAPTANMASINDA BASİT VE
KANTİTATİF BİR TEST OLAN C-14 ÜRE SOLUK TESTİNİN GÜVENİLİRLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Günel ERENEL

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Yusuf DUMAN

88933

İzmir-1999
T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İÇİNDEKİLER

Giriş.....	1
Genel Bilgiler.....	2
Helikobakter Piloni.....	2
Bulaş yolları ve prevalansı.....	3
Helikobakter Piloni enfeksiyonunun klinik önemi.....	3
Helikobakter Piloni enfeksiyonunun saptanması.....	4
Materyal ve Metod.....	5
Bulgular.....	13
Tartışma.....	23
Özet.....	27
Kaynaklar.....	29

GİRİŞ

Helikobakter Piloni enfeksiyonunun peptik ülser hastalığının esas nedeni olduğu ve atrofik gastrit, gastrik karsinoma ve non-ülseröz dispepsi ile birlikte bulunduğu bilinmektedir. Özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük popülasyonda yaygın olarak bulunmakla birlikte yaş ile prevalansı artış göstermektedir. Ülseratif veya dispeptik şikayetlerle başvuran hastalarda Helikobakter Piloni varlığının bilinmesi uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Çünkü yeterli bir eradikasyon tedavisi uygulanmadığında Helikobakter Piloni tedavi sonrası ülser nükslerine neden olmaktadır.

Helikobakter Piloni enfeksiyonu tamsında gold-standart yöntem endoskopik biyopsi materyallerinin histopatolojik olarak incelenmesidir. Bununla birlikte aynı amaca yönelik non-invaziv yöntemler de oldukça yüksek sensitivite ve spesifite ile tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden bir tanesi, çalışmamızın da konusu olan C-14 üre soluk testidir.

Bu çalışmamızda basit ve kantitatif bir test olan C-14 üre soluk testinin kliniğimiz tarafından metodolojik açıdan uygulanabilirliğini göstermeyi, kliniğimize ait normal değerleri saptamayı ve testin Helikobakter Piloni enfeksiyonunu belirlemedeki güvenilirliğini ölçmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Helikobakter Piloni :

Mide mukozasında yerleşen spiral yapılı mikroorganizmaları ilk olarak 1893 yılında Bizzozero saptamış, fakat Helikobakter Piloni'nin tanımlanarak izole edilmesi ve peptik ülserle ilişkisinin ortaya konması 1983 yılında Marshall ve Warren tarafından gerçekleştirilmiştir (1). Helikobakter Piloni (HP) gram-negatif, mikroaerofilik, üreaz üreten, spiralli, hareketli bir basil olup gastrik veya duodenal peptik ülser hastalığının esas nedeni olarak bilinmektedir (2-7). Bunun yanısıra Helikobakter Piloni'nin peptik ülserle sonuçlanabileceği düşünülen B tipi kronik antral gastritten sorumlu olduğu, ayrıca atrofik gastrit, gastrik maligniteler ve non-ülser dispepsi patogenezinde etiyolojik rolü olabileceği bildirilmektedir (1-7). Helikobakter Piloni üreaz dışında mikroorganizmanın virulansından sorumlu olan diğer bazı enzimler ve faktörlere de sahiptir. HP virulansından sorumlu potansiyel faktörler motilite, adhezinlerin varlığı, proteazlar, fosfolipazlar, sitokinler, sitotoksinler ve üreaz olarak bildirilmektedir. Bu virulans faktörleri vasıtasıyla mikroorganizma gastrik asit etkisinden kurtulmakta, kolonize olmakta ve gastrik epitel hücrelerinde hasar oluşturarak inflamatuvar bir reaksiyon başlatmaktadır. Bunu destekleyecek şekilde üreaz üretmeyen mutant bir Helikobakter Piloni suşunun deney hayvanlarında kolonize olamadığı bildirilmiştir (2). Üreaz enzimi memeli hücrelerinde ve normal insan gastrik mukozasında bulunmamaktadır. Helikobakter Piloni, üreaz enzimi vasıtasıyla üreyi parçalayarak amonyum ve karbondioksit açığa çıkmasına neden olur. Amonyumun mide mukozası üzerinde harabedici etkisi bulunmaktadır. Amonyum iyonu diğer taraftan gastrik pH'yı yükselterek mikroorganizmanın kendini asit etkisinden korumasını sağlamaktadır. Ayrıca Helikobakter Piloni'nin gastrik mukusu parçalayan enzimleri bulunduğu gibi, parietal hücre fonksiyonunu inhibe eden bir protein oluşturduğu da bildirilmektedir (2).

Bulaş yolları ve prevalansı:

Helikobakter Piloni bulaşı ekzojen bir kaynaktan olabileceği gibi en sık insandan insana geçiş şeklindedir. İnsandan insana geçiş yolları bilinmemektedir. Mikroorganizma gaitadan veya yiyecek ve sulardan izole edilememiştir. Bununla birlikte endoskopi ve biopsi uygulamaları esnasında insandan insana bulaş olabileceği gösterilmiştir (2). Gastroenterologlarda enfeksiyon prevalansı normal popülasyonun iki katı olarak bildirilmiştir. Sağlıklı asemptomatik kişilerde HP prevalansı sosyoekonomik durumla da ilgili olmak üzere yaşla artış göstermektedir. Bu oran 30 yaşın altında %10 düzeyinde iken, 60 yaş üzerinde %60'lara ulaşmaktadır (2). Gastritte %80, gastrik ülserde %75 ve duodenal ülserde %90 düzeyinde HP saptanmaktadır. Bununla birlikte pernisiyöz anemi, eozinofilik gastrit, Crohn gastriti, Menetrier hastalığı, gastrektomi sonrası reflü gastriti veya lenfositik (variöfor) gastrit gibi hipoklorhidri veya aklorhidri ile seyreden hastalıklarda HP prevalansının oldukça düşük düzeylerde bulunması, Helikobakter Piloni'nin inflame gastrik mukozaya afinite gösteren basit kommensal bir mikroorganizma olmadığına işaret etmektedir.

Helikobakter Piloni enfeksiyonunun klinik önemi:

Son çalışmalarda, non-steroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımıyla ilişkili olmayan duodenal ülser vakalarında %95 üzerinde, gastrik ülser vakalarında ise %80-95 oranında HP saptanmıştır. Helikobakter Piloni'nin saptanmasının klinik açıdan önemi, HP pozitif olgularda sadece dispeptik şikayetlere yönelik medikal tedavi uygulandığında Helikobakter Piloni'nin tamamen eradike edilememesi ve gastrik mukozada kalan canlı mikroorganizmaların ülser rekürrensine neden olabilmesidir. Helikobakter Piloni'ye karşı standart bir eradikasyon tedavisi olmamakla birlikte sadece H₂-reseptör blokaj tedavisi alan hastalarda %55-90 oranında ülser rekürrensi izlenirken, HP'ye karşı üçlü antibiyotik tedavisi uygulandığında rekürrens oranının %10-15 düzeyinde kaldığı bilinmektedir. Yine, bir proton pompası inhibitörü olan omeprazol'un HP üzerine direkt etkileri olsa da tek başına kullanıldığında in vivo koşullarda mikroorganizmayı sadece süprese edebilmektedir. Bu nedenle peptik ülser hastalığı tedavisini yönlendirmek amacıyla hastada HP varlığının bilinmesi önem kazanmaktadır (1, 8-10).

Helikobakter Pilon enfeksiyonunun saptanması :

Helikobakter Pilon enfeksiyonunun saptanmasında gold-standart yöntem endoskopi ile elde edilen mukozal biopsi örneklerinin histolojik boyalarla boyandıktan sonra incelenmesidir. Alınmış olan antral biyopsi materyalleri formol içinde tesbit edildikten sonra Hematoksilen-Eozin veya Toluidin boyası ile boyanarak incelenir.

Diğer bir gold-standart yöntem Helikobakter Pilon'un besiyerlerinde üretilerek tanımlanmasıdır. Ancak Helikobakter Pilon'un besiyerinde üretilmesi bazı güçlükler içermektedir. Bu amaçla biopsi örneklerinden aynı gün içinde Skirrow selektif katkısı ile agar yüzeye veya Helikobakter Pilon için özel vasatlara ekim yapılmaktadır. Vasat mikroaerofilik koşullarda 35 derecede enkübe edilir, okumalar 3. ve 7. günlerde koloni sayısına göre semikantitatif olarak yapılır.

Daha hızlı ancak sensitivite ve spesifitesi daha düşük olan diğer bir yaklaşım ise endoskopik biopsi materyaline uygulanan hızlı üreaz testidir. Bu testte biopsi örneği üre ve pH endikatörü içeren bir ortama konur, eğer örnekte üreaz mevcutsa üre parçalanarak CO₂ ve amonyum açığa çıkar. Bu reaksiyon sonucunda pH yükselerek ortamın rengi kırmızıya dönüşür. Ancak mikroorganizma sayısı az ise veya biopsi örneğinde mikroorganizma bulunmuyorsa bu test yalancı negatif sonuç verecektir. Bazı vakalarda ise üreaz oluşturan Helikobakter Pilon dışı bakterilere bağlı olarak yalancı pozitif sonuçlar elde edilebilir (2, 11).

Midedeki üreaz aktivitesini endoskopik biopsi örnekleme yapmaksızın non-invaziv olarak göstermek olasıdır. Bu, çeşitli modifikasyonları bulunan C-14 veya C-13 üre soluk testleri ile sağlanabilmektedir. C-14 veya C-13 ile işaretli ürenin hastaya per-oral olarak verilmesini takiben, midede yeterli düzeyde üreaz varlığında oluşan işaretli CO₂ mide mukozasından absorbe edilerek solukla atılmaktadır. Testin esası, solukla atılan birim milimol başına C-14 ile işaretli CO₂ yüzdesinin belirlenmesine dayanmaktadır (1-7, 12-26). C-14 yarı ömrü 5730 yıldır ve sahip olduğu saf β ışınımı 0,156 MeV'dir. C-14'e ait β -ışınımı hemen her hastanede bulunabilen sıvı sintilasyon sayaçları ile ölçülebilmekte ve test sonuçları kısa bir süre içinde elde edilebilmektedir. C-14 üre soluk testinde radyasyona maruz kalma düzeyi oldukça düşüktür. C-13 üre soluk testi ise aynı esasa dayanan, ancak kütle spektroskopisi yöntemine gereksinim duyan bir testtir. C-13 üre soluk testi radyoaktivite

içermediğinden daha çok çocuklarda tercih edilmekle birlikte, C-14 üre soluk testine göre oldukça pahalı, aynı zamanda daha komplike bir yöntemdir (22-26).

Helikobakter Piloni tanısına yönelik diğer bir non-invaziv test, serum veya plazmada mikroorganizmaya karşı oluşan antikorların serolojik yöntemlerle saptanmasıdır. Bu amaçla kantitatif, semikantitatif veya kalitatif nitelikte ELISA veya lateks agglütinasyon testleri yapılabilmektedir. Bu testlerin sensitivite ve spesifite değerleri testte kullanılan antijenik yapıların pürifikasyon derecesi ile değişiklik göstermekle birlikte oldukça yüksek olarak bildirilmektedir (27-32). Genellikle tercih edilen yöntem Helikobakter Piloni'ye karşı oluşan IgG tipi antikorların ELISA yöntemi ile saptanmasıdır. Ancak antikor düzeylerinin mikroorganizma ile karşılaşmayı takiben 2. haftadan itibaren yükselmeye başladığı ve tedavi ile normal seviyelere dönmesinin zaman aldığı bilinmektedir. IgA ve IgM düzeyleri de ölçülebilmekle birlikte IgA düzeyleri her zaman IgG kadar belirgin değişim göstermemekte (29) ve IgM düzeyleri de IgG'ye göre ek bir öngörü değerine sahip bulunmamaktadır (30).

MATERYAL VE METOD

Hasta Grubu

Çalışmamıza, ülseratif veya dispeptik şikayetleri nedeniyle hastanemiz Gastroenteroloji Kliniği'nde üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan 54 vaka dahil edilmiştir. Standart üst gastrointestinal sistem endoskopisi uygulanan bu olgulardan histopatolojik incelemeye gönderilmek üzere antral biopsi örnekleri alınmış, biopsi örneklerinden birisine hızlı üreaz testi uygulanmış ve Helikobakter Piloni'ye karşı oluşmuş IgG antikorlarını ELISA yöntemiyle değerlendirmek üzere kan örnekleri alınmıştır. Hastaların tümüne üst gastrointestinal sistem endoskopisini takiben C-14 üre soluk testi uygulanmış ve testin Helikobakter Piloni enfeksiyonunu saptamadaki güvenilirliği histopatolojik inceleme gold-standart alınarak değerlendirilmiştir. Çalışma grubu, yaşları 22 ile 74 arasında değişen (yaş ortalaması $49.7 \pm 13,6$) 33 kadın (%61) ve 21 erkek (%39) hastadan oluşmuştur. 2 hastada (%4) geçirilmiş rezektif mide operasyonu öyküsü ve 14 hastada (%26) peptik ülser veya dispeptik şikayetlere yönelik medikal tedavi öyküsü bulunmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri

Hasta Grubu (n=54)	Özellik
Yaş (yıl)	49,7 ± 13,6 (22-74)
Cinsiyet (K/E)	33/21
Operasyon öyküsü	2 (%4)
Medikal tedavi öyküsü	14 (%26)

Helikobakter Piloni varlığının saptanması

Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi: Olympos GIF 1T20 gastroskopu kullanılarak yapılan standart üst gastrointestinal sistemin endoskopik incelenmesi esnasında pilor bölgesinden birkaç adet antral biopsi örneği alınarak formol içerisinde patolojik inceleme için gönderilmiş, biopsi örneklerinden bir tanesine hızlı üreaz testi uygulanmıştır.

Patolojik inceleme: Formolde fikse, parafine gömülmüş doku örneklerinden elde edilen 4µm kalınlığındaki kesitlere Toluidin-O boyası uygulanmıştır. Bu boya tampon solüsyon içerisinde çözülmüş stok toluidin blue ile hazırlanmış olup boyama süresi yaklaşık 30 dakikadır. Takiben preparatlar ışık mikroskobu altında incelenmiştir (Şekil 1-3). Preparatlarda Helikobakter Piloni varlığı görsel olarak (++) , (+) veya (negatif) şeklinde değerlendirilmiştir.

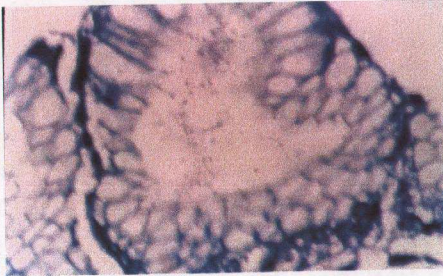
Mikrobiyolojik inceleme: Helikobakter Piloni'ye karşı oluşan IgG antikorları Tarak ELISA testi esasına dayalı çalışan ImmunoComb II (Organics, İsrail) kiti kullanılarak kalitatif olarak araştırılmıştır.



Şekil 1. Normal mide mukozasının görünümü.



Şekil 2. Helikobakter Piloni pozitif patoloji örneği; bakteriler bez lümenleri içinde izlenmektedir.



Şekil 3. Bez lümeni içerisinde bakteriler.

C-14 üre soluk testi

Materyal ve hasta hazırlığı literatürde tanımlandığı şekilde yapılmıştır (1, 4-7, 12-16, 18-20, 33).

Hasta hazırlığı: Midede gıda bulunması test değerlerini etkileyeceğinden (34), hastalar en az 6 saat olmak üzere, genellikle geceden aç kalmışlardır. Her hastanın yaşı, kilosu, daha önceden almış olduğu medikasyonlar, varsa geçirmiş olduğu gastrik veya abdominal cerrahi müdahaleler not edilmiştir. Üre soluk testinden 12 saat önce gerekli olmayan tüm medikasyonlar kesilmiştir. Helikobakter Piloni pozitifliğini baskılayabileceğinden 1 ay öncesinden antibiyotikler ve bizmut içeren ilaçlar, ayrıca testten en az 12 saat önce anti-asit ve H₂-reseptör blokerlerinin alımı kesilmiş, kullanım öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Test uygulanmadan önce hastalar ağızını iki kez su ile çalkalamış ve gargara yapmışlardır.

Malzemeler ve testin uygulanması: CO₂ tutucu solüsyon, saf etanol içinde 0,5 mmol/ml Benzetonyum Hidroksit (Sigma) ve pH endikatörü olarak 100µl %0,05 fenolftalein içerecek şekilde 2 ml volüm içerisinde hazırlanmıştır. 1 mmol Benzetonyum Hidroksit 1 mmol CO₂ bağlamaktadır. C-14 ile işaretli üre (Amersham Co.) 250µCi (9,25 MBq)'lik vialler içinde bulunmaktadır (Şekil 4). Vial içerisindeki C-14 üre 50 ml. saf etanol içerisinde çözülerek buzdolabında saklanabilmektedir. Çalışmamızda bir hastaya verilen doz 5 µCi (185 KBq) olarak planlanmış ve C-14 üre stok çözeltisinden 1 ml'lik pipetlerle çekilip 25 ml su içerisinde hastalara içirmek üzere hazırlanmıştır. Ayrıca standart olarak 0,5 µCi (18,5 KBq) C-14 üre hazırlanmıştır. Literatürde genellikle 5µCi'lik hasta dozu kullanılmakla birlikte, 1µCi (5, 14, 20), 3 µCi (7, 13, 18) ve 10 µCi (4)'lik dozlar da bildirilmektedir.

Testin hastaya açıklanmasının ardından 0. dakika soluk örneği (T₀) için renk değişimi olana kadar hasta CO₂ tutucu solüsyon içine özel bir pipet aracılığı ile üfleterek uygulamaya adapte olmuş ve bu örnek background değeri olarak alınmıştır. Hastalara 5 µCi C-14 ürenin içirilmesini takiben 25 ml radyoaktifitesiz su içirilmiştir. 20 dakika sonra yukarıda tanımlandığı şekilde bir soluk örneği daha (T₂₀) alınarak test sonuçlandırılmıştır. Takiben her bir örnek için 10 ml sintilasyon kokteyli (Zinsser Analytic) vialler içine eklenerek 20 dakika içerisinde HP Tri-Carb 2100 Tr Liquid Scintillation Analyzer'da 2 dakika süre ile sayılmışlardır (Şekil 5).



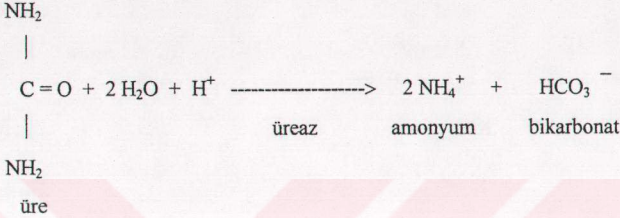
Şekil 4. C-14 türe.



Şekil 5. Sayımların yapıldığı sıvı sintilasyon cihazı.

Midede Helikobakter Piloni varlığında C-14 ile işaretli üre bakterisi tarafından üretilen üreaz enzimi vasıtasıyla parçalanarak, serbest hale geçen C-14 CO₂'in yapısına girer. İşaretli CO₂ mideden absorbe edilerek akciğerlerden atılır.

Reaksiyon şu şekilde özetlenebilir:

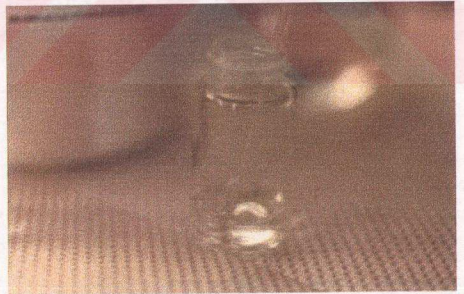


Başlangıçta CO₂ tutucu çözeltinin rengi pembe iken (alkali), ekspirasyon havasındaki CO₂ ile ortam asite dönüşerek fenolftalein vasıtasıyla solüsyon renksiz hale geçer (Şekil 6-8). Genellikle tek uzun bir soluk yeterli olmakta ve orofarenkste hidrolize üre ile solüğün kontaminasyonu azalmaktadır. Literatürde değişik zaman aralıkları ile soluk örnekleri toplanmakta ise de, pek çok yayında 20. dakika örneğinin yeterli olduğu bildirilmektedir (1, 4, 13-15, 19).

Soluktaki 14CO₂ Spesifik Aktivitesinin (SA₂₀) hesaplanması: 20. dakikada kg. başına % mmol olarak ekskrete edilen 14CO₂ spesifik aktivitesi aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır:

$$\text{SA}_{20} = \frac{\text{T}_{20} - \text{T}_0 \text{ cpm değeri}}{\text{cpm standart} \times 10} \times \frac{\text{kg}}{1 \text{ mmol CO}_2} \times 100$$

Bu formülde 1 mmol CO₂ her bir vialde toplanan CO₂ miktarıdır. x100 değeri, standartın 1:10 oranındaki dilüsyonunu düzeltmek için kullanılan çarpım faktörüdür.



Şekil 6-8. Soluk testinin uygulanması: CO₂ tutucu çözeltinin pH endikatörü fenolftalein aracılığıyla alkali (pembe) ortamdan asit (renksiz) ortama dönüşmesi izlenmektedir.

İnsanda bazal metabolik CO₂ ekskresyonu 9 mmol/kg/h'dir. Çalışmamızda cpm değerleri yerine hastanın ağırlığına göre düzeltilmiş Spesifik Aktivite değerleri verilerek sonuçların daha standart hale getirilmesi amaçlanmıştır.

Dozimetri: C-14 üre soluk testinin dozimetrisi ihmal edilebilir düzeyde olup, literatürde mesane duvarı için verilen değer 0,38-0,69 rad/mCi (0,10-0,20 µGy/kBq) ve efektif doz ekivalanı 0,14-0,30 mrem/µCi (38-80 µSv/MBq)'dir. 5 µCi (185 KBq) için bu değerler mesaneyeye 3-4 mrad (30-40 µGy), efektif doz ekivalanı 0,7-1,5 mrem (7-15 µSv)'dir (35). 1 yıl içinde normal bir kişinin doğal kaynaklardan alabileceği radyasyona eşdeğer doza ulaşabilmesi için, testin aynı kişiye 800 kez uygulanması gerektiği hesaplanmıştır. Çalışmamızda tanımlamış olduğumuz yöntemde kullanılmış olan düşük miktardaki izotopun vermiş olduğu radyasyonun, 2 günde background radyasyon ile alınabilecek miktara eşit olduğu gösterilmiştir (36).

İstatistiksel analiz

C-14 üre soluk testi için cut-off değeri Helikobakter Piloni negatif hastalara ait 20. dakika Spesifik Aktivite (SA₂₀) değerlerinin "Ortalama + 3 Standart Sapma"sı hesaplanarak belirlendi. Takiben sensitivite, spesifite, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri ve tanısal kesinlik hesaplamaları yapıldı. Ayrıca bu değerler için %95 güvenilirlik aralığı da hesaplandı.

BULGULAR

Olgulara ait endoskopi bulguları Tablo 2'de, patoloji sonuçları Tablo 3'de ve ELISA testi sonuçları Tablo 4'de verilmiştir. Bütün olgulara ait ayrıntılı bilgiler toplu halde Tablo 5'de görülmektedir.

Helikobakter Piloni negatif grubun SA₂₀ değerleri ortalaması %0,03, standart sapması %0,02 ve "Ortalama + 3 Standart Sapma" değeri %0,09 olarak hesaplandı ve bu değer cut-off değeri olarak kabul edildi. SA₂₀ değeri %0,09 ve üzerinde bulunan olgular HP pozitif olarak değerlendirildi. Bu cut-off değeri ile histopatolojik olarak HP pozitif ve negatif hasta serilerinde 3 false-negatif vaka dışında 54 hastanın 51'inin (%94) doğru bir şekilde saptanabildiği gözlemlendi. C-14 üre soluk testi negatif bulunmuş olan hasta grubunda SA₂₀ değerleri ortalaması %0,03 ± 0,02 iken, pozitif hasta grubunda bu değer %0,26 ± 0,53 olarak bulundu. Her iki grup için SA₂₀ değerleri ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0,05).

Histopatolojik inceleme ile 54 olgunun 26'sı (%48) Helikobakter Piloni pozitif bulunurken, 28'i (%52) negatif bulundu. HP pozitif olan 28 hastanın 22'sinde (%78,5) hem hızlı üreaz testi, hem de C-14 üre soluk testi pozitif bulundu. C-14 üre soluk testi ve histopatolojisi pozitif bulunan hasta grubunun yaş ortalaması 49,7 ± 12,7 olarak hesaplandı. HP pozitif olguların 3'ünde hem C-14 üre soluk testi, hem de hızlı üreaz testi false negatif iken (8, 44 ve 45 no'lu olgular), 3 olguda hızlı üreaz testi negatif olmasına rağmen, C-14 üre soluk testi histopatoloji ile uyumlu olarak pozitif bulundu (2, 11 ve 23 no'lu olgular). HP negatif olan 26 olgunun tümünde hem hızlı üreaz testi, hem de C-14 üre soluk testi negatif olarak saptandı. C-14 üre soluk testi negatif olan hastaların yaş ortalaması 49,6 ± 14,6 idi. C-14 üre soluk testi sonuçlarına göre (+) ve (-) olarak değerlendirilen vaka gruplarının yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, testin normal popülasyonda yaş ile orantılı olarak Helikobakter Piloni prevalansındaki artıştan etkilenmemekte olduğu görüldü.

Tablo 2. Endoskopi Sonuçları

Endoskopik görünüm	Hasta sayısı	HP +	HP -
Gastrit	26	16	10
Ülser	6	4	2
Eksudatif bulbit	2	2	0
Atrofik gastrit	1	0	1
Bulbus veya pilor deforme	4	2	2
Normal	15	4	11
Toplam	54	28	26

Tablo 3. Patoloji Sonuçları

Patolojik görünüm	Hasta sayısı	HP +	HP -
Kronik Antral Gastrit	2	0	2
+ İntestinal Metaplazi	5	2	3
Kronik Aktif Antral Gastrit	16	15	1
+Minimal Aktif Kronik Antral Gastrit	5	4	1
+Şiddetli Kronik Aktif Antral Gastrit	1	1	0
+ İntestinal Metaplazi	2	2	0
Kronik Superfisyal Gastrit	1	1	0
Eroziv Gastrit	2	2	0
Fokal İntestinal Metaplazi	1	0	1
Konjesyone veya ödemli mide veya antrum mukozası	4	0	4
Normal	15	1	14
Toplam	54	28	26

ELISA testi ile IgG ölçümlerinde ise 54 olgunun 48'i (%89) IgG pozitif olarak değerlendirildi. Bu olguların 28'i (%58) histopatolojik olarak HP pozitif, 20'si (%42) HP negatif idi. Histopatolojik olarak HP negatif olan ancak IgG düzeyleri yüksek bulunan 20 olgunun 13'ü (%65) 2 ay ile 1 yıl içerisinde peptik ülser veya dispeptik şikayetlere yönelik medikal tedavi almışlardı.

Tablo 4. ELISA testi sonuçları

	ELISA pozitif		ELISA negatif
HP +	28		0
HP -	20		6
	13	7	
	<i>Tedavi almış</i>	<i>Tedavi almamış</i>	
	48		6
	Toplam: 54		

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Tablo 5. Olguların toplu test sonuçları (Histopatolojik inceleme gold-standart yöntem alınmıştır).

Iasta no	Yaş ve Cinsiyet	Kg	operasyon	Medikal tedavi	Endoskopi	Üreaz Testi	Patoloji	ELISA	C-14 Ü.S.T.	T ₂₀ -T ₀ SA ₂₀	Yorum
1	43 E	78	-	-	EEAG	+	KAAG HP ++	+	+	239-106 0.18	Uyumlu
2	40 K	76	-	-	Normal	-	KAAG HP ++	+	+	976-361 0.84	Uyumlu
3	50 K	65	-	-	Normal	-	Antrum normal HP negatif	+	-	67-60 0.008	Uyumlu
4	70 K	68	-	2 ay önce	EEAG	-	Antrum normal HP negatif	+	-	67-65 0.003	Uyumlu
5	51 E	63	-	-	EEAG	+	KAAG HP ++	+	+	361-59 0.34	Uyumlu
6	74 E	65	-	-	EEAG	+	KAAG HP ++	+	+	739-57 0.80	Uyumlu
7	70 K	70	-	3 ay önce	Pilor forme	-	KAG, IM HP negatif	+	-	88-55 0.04	Uyumlu
8	39 K	50	-	-	Normal	-	KAAG HP ++	+	-	59-53 0.005	False negatif
9	56 E	75	-	-	Pilor normal	-	Antrum normal HP negatif	-	-	67-58 0.01	Uyumlu
10	45 E	82	-	-	Bulbusta ülser	+	KAAG HP ++	+	+	218-60 0.23	Uyumlu
11	38 K	48	-	-	EEPG	-	KAAG HP ++	+	+	797-51 0.65	Uyumlu
12	70 E	74	-	-	EEPG	-	Antrum mukozası HP negatif	+	-	93-53 0.05	Uyumlu
13	67 K	85	-	2 ay önce	Atrofik gastrit	-	Fokal IM HP negatif	+	-	95-58 0.05	Uyumlu
14	47 K	56	-	-	Eksudatif bulbit	+	KAAG HP ++	+	+	749-55 0.70	Uyumlu
15	53 K	70	-	-	EEAG	-	Antrum mukozası HP negatif	+	-	68-62 0.007	Uyumlu

İsta no	Yaş ve Cinsiyet	Kg	operasyon	Medikal tedavi	Endoskopi	Üreaz Testi	Patoloji	ELISA	C-14 Ü.S.T.	T ₂₀ -T ₀ SA ₂₀	Yorum
16	69 K	52	-	3 ay önce	EEAG	-	Antrum mukozası HP negatif	+	-	95-56 0.03	Uyumlu
17	56 K	76	-	2 ay önce	EEAG	-	KAG-minimal aktif HP negatif	+	-	70-64 0.06	Uyumlu
18	51 E	63	-	-	EEAG	+	KAG, IM HP ++	+	+	466-53 0.47	Uyumlu
19	62 K	58	-	-	EEAG	-	KAG, IM HP negatif	+	-	102-61 0.04	Uyumlu
20	37 K	64	-	2 ay önce	Normal	-	Antrum mukozası HP negatif	-	-	76-56 0.02	Uyumlu
21	29 K	52	-	-	Normal	-	Antrum mukozası HP negatif	+	-	65-56 0.08	Uyumlu
22	61 E	56	-	-	EEAG	+	Antrum mukozası HP +	+	+	214-66 0.15	Uyumlu
23	63 E	78	-	-	EEPG	-	Kronik superfisyel gastrit HP +	+	+	168-61 0.15	Uyumlu
24	50 E	80	-	-	Eksudatif bulbit	+	KAAG HP ++	+	+	179-59 0.17	Uyumlu
25	67 K	62	-	-	Bulbusta ülserler	+	Eroziv gastrit HP ++	+	+	2323-66 2.54	Uyumlu
26	61 E	70	-	2 ay önce	Normal	-	KAG HP negatif	+	-	79-56 0.002	Uyumlu
27	52 K	65	-	2 ay önce	Endos. kabarıklık erozif gastrit	+	KAAG HP ++	+	+	222-66 0.18	Uyumlu
28	68 K	55	3 yıl önce	3 ay önce	Bilroth 1, Antrum deforme	-	Ödemli rejenera mide muk. HP negatif	+	-	74-53 0.02	Uyumlu
29	40 K	75	-	6 ay önce	Bulbus deforme	-	KAG HP negatif	+	-	97-54 0.05	Uyumlu
30	52 E	100	-	-	EEAG	+	KAG minimal aktif HP ++	+	+	365-47 0.57	Uyumlu
31	65 K	66	-	-	EEAG	+	KAG, IM HP ++	+	+	369-58 0.37	Uyumlu
32	47 K	70	-	-	EEAG	+	KAAG HP ++	+	+	261-51 0.26	Uyumlu

İasta no	Yaş ve Cinsiyet	Kg	operasyon	Medikal tedavi	Endoskopi	Üreaz Testi	Patoloji	ELISA	C-14 Ü.S.T.	T₂₀-T₀ SA₂₀	Yorum
33	50 K	75	-	-	Normal	+	KAAG HP ++	+	+	398-47 0.47	Uyumlu
34	46 K	73	-	-	Normal	-	KAG, IM HP negatif	-	-	67-57 0.01	Uyumlu
35	26 K	50	-	-	Normal	-	Antrum mukozası HP negatif	-	-	82-56 0.02	Uyumlu
36	32 K	60	-	1 yıl önce	EEAG	-	Antrum mukozası HP negatif	+	-	122-49 0.07	Uyumlu
37	33 E	69	-	-	Bulbusta ülser	+	KAAG HP ++	+	+	224-64 0.20	Uyumlu
38	38 E	117	-	-	EEAG	+	Minimal aktif KAG HP ++	+	+	732-57 1.43	Uyumlu
39	46 E	66	-	-	EEAG	-	KAAG HP negatif	+	-	152-51 0.03	Uyumlu
40	59 K	68	-	2 ay önce	Midede ülseroeroziv lezyon	-	Konjesyone antrum mukozası HP negatif	+	-	116-47 0.08	Uyumlu
41	74 K	60	-	-	Mide ülseri skarı	+	KAAG, IM HP ++	+	+	212-60 0.16	Uyumlu
42	33 K	60	-	1 yıl önce	Pilor forme	-	Antrum mukozası HP negatif	+	-	126-48 0.08	Uyumlu
43	50 E	100	-	2 ay önce	Pilor forme	-	Konjesyone antrum mukozası HP negatif	+	-	66-65 0.001	Uyumlu
44	45 E	75	-	6 ay önce	Normal	-	Erozif gastrit HP ++	+	-	74-54 0.02	False negatif
45	52 E	84	2 yıl önce	-	Pilor ve bulbus deforme	-	KAAG, IM HP ++	+	-	86-54 0.04	False negatif
46	35 E	88	-	-	EEAG	+	Şiddetli KAAG HP ++	+	+	271-58 0.34	Uyumlu
47	58 E	85	6 yıl önce	2 ay önce	EEAG	-	Konjesyone antrum mukozası HP negatif	+	-	71-70 0.001	Uyumlu
48	22 K	58	-	-	EEAG	-	Normal mide mukozası HP negatif	-	-	73-65 0.008	Uyumlu
49	41 K	65	-	-	EEAG	+	Minimal aktif KAG HP +	+	+	152-57 0.11	Uyumlu

Hasta no	Yaş ve Cinsiyet	Kg	operasyon	Medikal tedavi	Endoskopi	Üreaz Testi	Patoloji	ELISA	C-14 Ü.S.T.	T ₂₀ -T ₀ SA ₂₀	Yorum
50	29 K	55	-	-	Normal	-	Antrum mukozası HP negatif	-	-	126-59 0.06	Uyumlu
51	59 K	72	-	-	EEAG	+	Minimal aktif KAG HP ++	+	+	208-46 0.21	Uyumlu
52	23 K	55	-	3 ay önce	EEAG	+	KAAG HP ++	+	+	156-55 0.10	Uyumlu
53	45 K	62	-	-	Duodonal ülser	-	Antrum mukozası HP negatif	+	-	128-64 0.07	Uyumlu
54	45 E	83	-	-	Deforme bulbus	+	KAAG HP ++	+	+	164-51 0.17	Uyumlu

AG= kronik antral gastrit, KAAG= kronik aktif antral gastrit,

EAG= endoskopik eritematöz antral gastrit, EEPG= endoskopik eritematöz pangastrit, IM= intestinal metaplazi

₂₀= 20. dakika cpm değeri, T₀= 0. dakika cpm değeri, SA₂₀= 20. dakikada kg. başına %mmol olarak edilen 14CO₂ Spesifik Aktivitesi

-14 Ü.S.T. = C-14 üre soluk testi

C-14 üre soluk testi, hızlı üreaz testi ve ELISA testlerinin performansları sırasıyla Tablo 6, Tablo 7 ve Tablo 8'de sunulmaktadır. (Histopatolojik inceleme gold-standart alınmıştır).

Tablo 6. C-14 üre soluk testinin performansı

soluk testi	HP+	HP-	toplam
pozitif	25	0	25
negatif	3	26	29
toplam	28	26	54

Tablo 7. Hızlı üreaz testinin performansı

hızlı üreaz testi	HP +	HP -	toplam
pozitif	22	0	22
negatif	6	26	32
toplam	28	26	54

Tablo 8. ELISA testinin performansı

ELISA	HP +	HP -	toplam
pozitif	28	20	48
negatif	0	6	6
toplam	28	26	54

C-14 üre soluk testinin sensitivitesi 25/28= %89, spesifitesi 26/26= %100 ; hızlı üreaz testinin sensitivitesi 22/28= %78 ve spesifitesi 26/26= %100 olarak hesaplandı. Pozitif ve negatif öngörü değerleri C-14 üre soluk testi için sırasıyla 25/25= %100 ve 26/29= %89 iken, hızlı üreaz testi için 22/22= %100 ve 26/32= %81 bulundu. Tanısal kesinlik C-14 üre soluk testi için 51/54= %94 , hızlı üreaz testi için 48/54= %88 olarak hesaplandı. ELISA testinin ise sensitivitesi 28/28= %100, spesifitesi 6/26= %23, pozitif öngörü değeri 28/48= %58, negatif öngörü değeri 6/6= %100 ve tanısal kesinliği 34/54= %62 olarak bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. C-14 üre soluk testi, hızlı üreaz testi ve ELISA testinin sensitivite, spesifite, pozitif öngörü, negatif öngörü ve tanısal kesinlik değerleri.

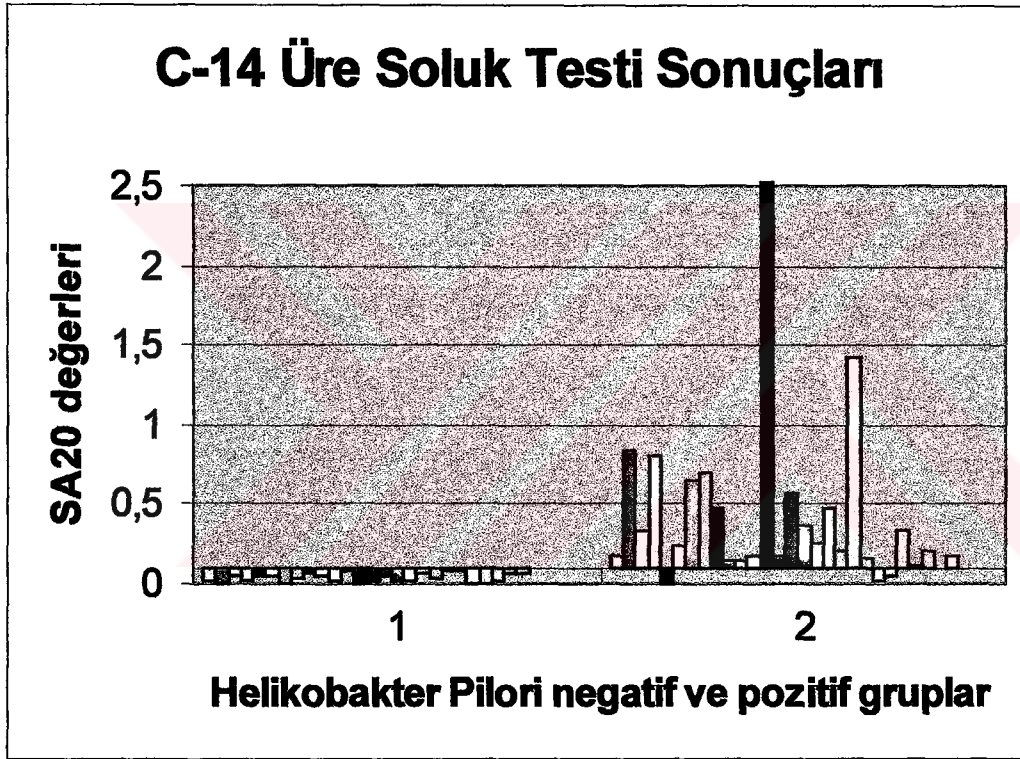
	C-14 üre soluk testi	Hızlı üreaz testi	ELISA
Sensitivite	% 89 (%95CI,0.71-0.99)	% 78 (%95CI,0.62-0.97)	% 100 (%95CI,0.81-1.0)
Spesifite	% 100 (%95CI,0.81-1.0)	% 100 (%95CI,0.81-1.0)	% 23 (%95CI,0.18-0.42)
PÖD	% 100 (%95CI,0.81-1.0)	% 100 (%95CI,0.81-1.0)	% 58 (%95CI, 0.36-0.69)
NÖD	% 89 (%95CI,0.71-0.99)	% 81 (%95CI,0.64-0.98)	% 100 (%95CI,0.81-1.0)
Tanısal kesinlik	% 94 (%95CI,0.76-1.0)	% 88 (%95CI,0.7-0.99)	% 62 (%95CI,0.5-0.85)

PÖD= pozitif öngörü değeri, NÖD= negatif öngörü değeri, CI= güvenilirlik aralığı

Çalışma grubumuzda histopatolojik olarak Helikobakter Piloni pozitif olup C-14 üre soluk testi false-negatif bulunan hastalarda herhangi bir medikal tedavi öyküsü bulunmamaktadır. HP enfeksiyonu ile karşılaşmış olduğu ELISA testi ile saptanan ancak histopatolojisi, hızlı üreaz testi ve C-14 üre soluk testi negatif olan 20 hastanın 17'sinde medikal tedavi öyküsü bulunması, canlı mikroorganizma varlığı ile ilişkili olarak pozitif sonuç verdiği bilinen C-14 üre soluk testinin literatürde de geniş bir şekilde ifade edildiği gibi Helikobakter Piloni enfeksiyonunun eradikasyonunu göstermede güvenilir bir şekilde kullanılabileceğini düşündürmektedir (1, 4, 6, 8, 13, 18, 38, 41). Ayrıca çalışmamızdan elde edilen sonuçlardaki ilginç bir nokta da histopatolojik incelemede HP (++) olan vakaların SA₂₀ değerleri %0,15' in üzerinde bulunurken, SA₂₀ değerleri %0,10-%0,15 arasında bulunan 4 olgunun (22, 23, 49 ve 52 no'lu olgular) biri dışında (52 no'lu olgu) HP (+) olarak değerlendirilmiş olmasıdır. Bu bulgu, C-14 üre soluk testinin HP enfeksiyonunun şiddeti ile orantılı kantitatif sonuçlar verdiği izlenimi uyandırmıştır. Literatürde bu bulgumuz ile uyumlu herhangi bir bilgi saptanmamış olmakla birlikte, bu nokta daha sonraki çalışmalar açısından dikkat çekici olabilir.

Helikobakter Piloni pozitif ve negatif olguların C-14 üre soluk testi sonuçları Grafik 1'de sunulmuştur.

Grafik 1. C-14 üre soluk testi sonuçları



TARTIŞMA

Bilindiği gibi Helikobakter Piloni enfeksiyonunu saptamada çeşitli yöntemler mevcuttur. Helikobakter Piloni enfeksiyonunun varlığını ve tedavi sonrası eradikasyonunu göstermede, gerek C-13 gerekse de C-14 ile yapılan non-invaziv üre soluk testlerinin değerini ortaya koyan pek çok yayın bulunmaktadır (1-7, 12-32). Çalışmamızda histopatolojik inceleme gold-standart alınarak C-14 üre soluk testi ile Helikobakter Piloni varlığı %89 sensitivite ve %100 spesifite ile saptanmıştır. Değişik modifikasyonları uygulanabilen C-14 üre soluk testlerinde sırasıyla sensitivite ve spesifite değerlerini Desroches ve arkadaşları %98, %100 (1); Debongnie ve ark. %94, %89 (3); Douglas ve ark. %90, %96 (4); Veldhuyzen van Zanten ve ark. %100, %88 (6); Ahuja ve ark. %91, %92 (36) olarak bildirmişlerdir. C-13 üre soluk testinde ise sensitivite ve spesifite değerleri Klein ve ark. tarafından %94 ve %95 şeklinde bildirilmektedir (23). C-13 üre soluk testinin avantajı test esnasında radyoaktif madde kullanılmamış olmasındadır. Çalışmamızda kullanılan C-14 üre soluk testi C-13 uygulamalarına oranla bazı avantajlara sahiptir. C-14 üre soluk testinin avantajlarını şöyle sıralayabiliriz:

1. Özel bir ağız temizliği (diş fırçalaması, antiseptik ile yıkama gibi) gerektirmemektedir. Sadece ağız su ile çalkalanması yeterlidir.
2. C-13 üre soluk testinde genellikle gerek duyulan test yemeği ve/veya soğuk üre uygulamasına gerek yoktur.
3. C-14 üre soluk testinde sadece T_0 ve T_{20} soluk örnekleri yeterli olmaktadır. Bazı C-13 üre soluk testlerinde 60-120 dakikaya kadar uzayabilen multipl soluk örnekleri alınması gerekmektedir.
4. C-14 üre soluk testi pahalı bir yöntem değildir ve hemen her hastanede bulunabilen sıvı sintilasyon cihazları kullanılarak yapılabilmektedir. C-13 üre soluk testi ise kütle spektrometrisi yöntemine dayalı olarak karbon izotop oranlarının ölçülmesini gerektiren pahalı ve her yerde uygulanamayan bir yöntemdir.
5. Endoskopi esnasında alınan antral biopsi materyallerine uygulanan hızlı üreaz testi de oldukça yüksek spesifite ve sensitivite yüzdelerine sahip olmasına karşın C-14 üre soluk testinin uygulanma kolaylığı ve endoskopik tetkike göre ucuzluğu tercih nedeni olabilir.

C-14 üre soluk testinde uygulanan 5 µCi'lik hasta dozu ihmal edilebilir düzeyde radyasyon yükü getirmektedir ve bu test ile alınan radyasyon dozu üst gastrointestinal sistemin radyolojik incelemelerinde alınan dozdan 50 ile 100 kez daha düşüktür. Alınan izotopun hemen hemen tümü 72 saatte idrar ve soluk ile vücuttan atılmaktadır (36).

Çalışmamızda uygulamış olduğumuz sıvı bazlı soluk testinin tanımlanmış değişik modifikasyonlarının yanısıra, literatürde kapsül şeklinde uygulanan C-14 üre soluk testi de bildirilmiştir. 1 µCi (37 MBq) dozda verilen kapsül formundaki C-14 ürenin 10 dakika gibi daha kısa test süresi içinde aynı sonuçları verdiği, karşılaşılabilecek teknik sorunları azalttığı, oral floradan daha az etkilendiği ve ticari açıdan daha kolay kullanılabilirdiği ifade edilmektedir (37).

Bir diğer non-invaziv tanı yöntemi olan ELISA testinde Helikobakter Piloni'ye karşı oluşan IgG tipi antikorlar yüksek bir sensitivite ile saptanabilmektedir. Ancak bu testin spesifitesi düşüktür ve IgG düzeylerinin normal seviyelere inmesi uzun bir süre gerektirdiğinden mikroorganizmanın eradikasyonunu göstermede tercih edilmemektedir. Tedavi sonrasında 5. hafta, 10. hafta ve 1.yılda antikor titreri sırasıyla %53, %60 ve %78 oranında normal seviyelere dönebilmektedir (28, 38, 39, 40). Ayrıca Helikobakter Piloni'ye karşı henüz IgG yanıtının oluşmadığı ilk iki haftalık dönemde ELISA ile false-negatif sonuç alınacağından, C-14 üre soluk testi ön planda tercih edilecek yöntemdir.

Daha önce de belirtildiği gibi Helikobakter Piloni varlığını saptamak, uygulanacak medikal tedavi açısından önemli olmakta ve yeterli tedavi ile ülser nükslerinin oranı azaltılabilmektedir. Halen kabul görmüş standart bir eradikasyon protokolü olmamakla birlikte üçlü antimikrobiyal tedavi (Bizmut + Metranidazol + Tetrasiklin veya Amoksisilin) veya iki antimikrobiyal ve bir antisekretuar ilaçtan oluşan kombinasyon (Metranidazol, Klaritromisin veya Amoksisilin'den ikisi ile Ranitidin veya Omeprazol kombine edilerek) uygulanmaktadır. Bu tedavilerle Helikobakter Piloni eradikasyonunun %85-90 oranında sağlanabildiği bildirilmektedir (8).

Hastanemiz Gastroenteroloji Kliniğinde endoskopi ve histopatolojik inceleme sonrasında Helikobakter Piloni pozitif bulunan gastrit vakalarında 1 hafta süreyle Klaritromisin 2x500 mg ve Amoksisilin 2x1 g, 2 hafta süre ile de Omeprazol 2x20 mg olarak uygulanmaktadır. HP pozitif olan ve peptik ülser saptanan hastalarda ise aynı antibiyoterapi 1 hafta süre ile verilirken, Omeprazol uygulama süresi 4 haftaya uzatılmaktadır. Duodenal

ülser vakalarında malignite predispozisyonu bulunmadığından tedavi sonrası kontrol endoskopisi uygulanmazken, gastrik ülser vakaları 2 ay sonra kontrol endoskopisine alınmaktadırlar. Helikobakter Piloni eradikasyonunun medikal tedavinin başlamasından 8 hafta sonra yapılan üre soluk testleri ile saptanabileceği, literatürde ortak kabul gören bir noktadır (1, 2, 4, 6, 13, 24, 25). Bu açıdan çalışmamızın devamında Helikobakter Piloni enfeksiyonunun medikal tedavi sonrası eradike edildiğinin gösterilmesi planlanmaktadır.

Helikobakter Piloni enfeksiyonunun saptanmasına yönelik testler seçilirken öncelikle hastanın klinik durumu göz önüne alınmalıdır. Semptomatik hastalarda peptik ülser hastalığı veya diğer gastroözefageal lezyonların saptanmasına yönelik endoskopik incelemeler ilk aşamada düşünülmelidir. Endoskopik biyopsi alınması temeline dayalı hızlı üreaz testi, histopatolojik inceleme ve mikroorganizmanın kültür ortamında üretilmesi gibi yöntemler semptomatik hastalarda kullanılabilir. Bu yöntemlerden birden fazlası kullanılabilirdiği takdirde tanı duyarlılığı artırılmış olacaktır. Asemptomatik olgularda ise öncelikle non-invaziv bir test kullanılmalıdır. Bu amaçla kişinin Helikobakter Piloni ile karşılaşmış olduğunu göstermeye yönelik serolojik uygulamaların öncelikle tercih edilmesi önerilmektedir. Bu aşamada serolojisi pozitif saptanan hastalarda enfeksiyonun desteklenebilmesi için üre soluk testi uygulanmalıdır.

Daha önceden Helikobakter Piloni eradikasyon tedavisi almış hastalarda yeniden semptomatik tablo geliştiği durumlarda endoskopik inceleme normal bulunabildiği halde hastalar Helikobakter Piloni pozitif olabilmektedirler. Bu vaka grubunda eradikasyon tedavisine devam edilmesi gerekmektedir. Bu olgularda non-invaziv bir testin uygulanması daha uygundur. Serolojik incelemelerin daha önce de ifade edildiği gibi eradikasyon tedavisi sonrasında 6 ile 12 ay süre ile bu amaca yönelik kullanımları uygun olmadığından bu vaka grubunda en uygun test üre soluk testidir. Ancak üre soluk testi yapılamadığı durumlarda endoskopik biyopsiye dayalı testler kullanılmalıdır (41).

C-14 üre soluk testindeki hata kaynaklarını toplu olarak şöyle sıralayabiliriz :

1. False negatif sonuçların nedenleri;

- a. Test öncesinde 30 gün içerisinde antibiyotik kullanımı,
- b. Test öncesinde 30 gün içerisinde bizmut kullanımı,
- c. Test öncesinde 14 gün içerisinde sukralfat kullanımı,

- d. Test öncesinde 14 gün içerisinde proton pompa inhibitörleri (omeprazol vs.) kullanılmış olması,
- e. Hastanın aç olmaması,
- f. Rezeksiyon uygulanan gastrik cerrahiler,
- g. Test sıvısını içme güçlüğü,
- h. Soluk örnekleri alınırken CO₂ tutucu solüsyonun vial dışına taşması.

2. False pozitif sonuç nedenleri;

- a. Rezeksiyon uygulanan gastrik cerrahilerde HP dışında üreaz aktivitesine yol açan diğer bakteriel kolonilerin gelişimi.
- b. Aklorhidri

3. Kemilüminesans;

Sintilasyon sıvısı eklenir eklenmez çok yüksek sayımlar elde edildiğinde kemilüminesansa bağlı olabilecek false-pozitifliği ekarte etmek için örnekler 1-2 saat sonra veya ertesi gün yeniden sayılmalıdır.

Bu bilgilerin yanısıra midede yama tarzı Helikobakter Piloni enfeksiyonu varlığında histopatolojik inceleme ve hızlı üreaz testi negatif iken C-14 üre soluk testi pozitif olarak saptanabilir. Bazı yayınlar, tanısal amaçlı olarak veya özellikle duodenal ülser vakalarında Helikobakter Piloni enfeksiyonu eradikasyonunun gösterilmesinde C-14 üre soluk testinin gold-standart yöntem olarak alınabileceğini ifade etmektedirler (6, 38).

Elde etmiş olduğumuz sonuçlara ve literatür bilgilerine (36) dayanarak C-14 üre soluk testinin epidemiyolojik çalışmalarda, aile taramalarında, tanıda, tedavi etkinliği ve tedavi sonrası HP eradikasyonunun gösterilmesinde ve uzun dönem takip çalışmalarında etkin bir biçimde kullanılacak kantitatif, non-invaziv, ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

ÖZET

Özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük olan kesimde daha yüksek prevalansa sahip olmakla birlikte, yaş ile görülme sıklığının artış gösterdiği Helikobakter Piloni enfeksiyonu toplumda oldukça yaygın olarak görülmektedir. Helikobakter Piloni enfeksiyonu, peptik ülser başta olmak üzere gastrit ve non-ülser dispepsi gibi üst gastrointestinal sisteme ait klinik tablolara yol açarak ciddi düzeyde iş gücü ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Özellikle bu mikroorganizma ile enfekte bireyin ailesi başta olmak üzere gerek toplum taramaları, gerekse Helikobakter Piloni enfeksiyonu tanısı konarak eradikasyon tedavisi verilmiş hastaların izleminde basit, ucuz ve non-invaziv bir testin varlığı klinik uygulamalarda büyük bir kolaylık sağlayacaktır. Böyle bir test hem sağlık personelinin rutin iş yükünü azaltarak endoskopik incelemelerin daha selektif bir hasta grubuna uygulanmasını sağlayacak, hem de çoğu hastanın maruz kalmakta olduğu tekrarlanan endoskopik girişim stresini azaltacaktır. Çalışmamız boyunca tartışmış olduğumuz C-14 üre soluk testi bu ihtiyaçları karşılayan basit, ucuz, non-invaziv ve kantitatif bir testtir.

Çalışmamızda Helikobakter Piloni enfeksiyonunun varlığını göstermede histopatolojik incelemeyi gold-standart olarak C-14 üre soluk testini endoskopik biyopsi materyallerinde uygulanan hızlı üreaz testi ve Helikobakter Piloni'ye karşı oluşturulan IgG antikorlarının saptanmasına yönelik ELISA yöntemi ile karşılaştırdık. C-14 üre soluk testinin sensitivitesini %89, spesifitesini % 100 olarak bulduk. Bu sonuçlar C-14 üre soluk testinin hızlı üreaz testinden daha yüksek bir sensitivite değerine sahip olduğunu göstermekteydi. ELISA testinin ise C-14 üre soluk testine göre sensitivitesi daha yüksek olmasına rağmen spesifitesi belirgin olarak düşük bulundu. Bu sonuçların literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü. ELISA testinde antikor titreleri eradikasyon tedavisi sonrasında oldukça uzun bir süre normale dönemediğinden, aktif enfeksiyon varlığının araştırılmasında veya tedavi sonrası kontrollerde non-invaziv yöntemlerden C-14 üre soluk testinin tercih edilebilecek güvenilir bir test olduğu sonucuna vardık. Bununla birlikte klinik semptomatoloji ile Gastroenteroloji Kliniklerine ilk kez başvuran hastalarda, Helikobakter Piloni enfeksiyonunun etiyopatogenezinde sorumlu olabileceği klinik tabloların ayırıcı tanısını yapabilmek için endoskopik inceleme ve histopatolojik değerlendirmenin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamız ile non-invaziv ve ucuz bir test olan C-14 re soluk testinin kliniğimizde metodolojik olarak uygulanabileceğini göstererek, Helikobakter Piloni pozitif ve negatif vakaları %100'e yakın bir güvenilirlikle ayırt etmemize yarayacak cut-off değerini kliniğimizde belirlemiş olduk.



KAYNAKLAR

1. Desroches JJ, Lahaie G, Picard M, Morais J, Dumont A, Gaudreau, Picard D, Chartrand R. Methodological validation and clinical usefulness of Carbon-14-Urea Breath Test for documentation of presence and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Nucl Med* 1997; 38:1141-1145.
2. Peterson WL. *Helicobacter Pylori* and peptic ulcer disease. Review article. *N Engl J Med* 1991; 324:1043-1048.
3. Debongnie JC, Pauwels S, Raat A, de Meeus Y, Haot J, Mainguet P. Quantification of *Helicobacter Pylori* infection in gastritis and ulcer disease using a simple and rapid Carbon-14-urea breath test. *J Nucl Med* 1991; 32:1192-1198.
4. Marshall BJ, Surveyor I. Carbon-14 urea breath test for the diagnosis of *Campylobacter Pylori* associated gastritis. *J Nucl Med* 1988; 29:11-16.
5. Faigel DO, Childs M, Furth EE, Alavi A, Metz DC. New noninvasive tests for *Helicobacter Pylori* gastritis; comparison with tissue-based gold standart. *Dig Dis Sci* 1996; 41(4):740-748.
6. van Zanten SJOV, Tytgat KMAJ, Hollingsworth J, Jalali S, Rashid FA, Bowen BM, Goldie J, Goodacre RL, Riddell RH, Hunt RH. Carbon-14 urea breath test for the detection of *Helicobacter Pylori*. *Am J Gastroenterol* 1990; 85(4): 399-403.
7. Henze E, Malfertheiner P, Clausen M, Burkhardt H, Adam WE. Validation of a simplified Carbon-14 urea breath test for routine use for detecting *Helicobacter Pylori* noninvasively. *J Nucl Med* 1990; 31:1940-1944.
8. Walsh JH ve Peterson WL. The treatment of *Helicobacter Pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 984-991.
9. Cutler AF. Testing for *Helicobacter Pylori* in clinical practice. *Am J Med* 1996 100(5A):35S-39S.
10. Logan RPH, Walker MM, Misiewicz JJ, Gummatt PA, Karim QN, Baron JH. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter Pylori* during treatment with omeprazole. *Gut* 1995; 36:12-16.
11. Jones DM, Lessells AM, Eldridge J. *Campylobacter* like organisms on the gastric mucosa: culture, histological, and serological studies. *J Clin Pathol* 1984; 37: 1002-1006.

12. Peeters M, Ghooys Y, Geypens B, Rutgeerts P. Breath tests in Helicobacter Pylori infection: methodologic aspects. *J Physiol Pharmacol* 1997; 48 Suppl 4:67-73.
13. Rauws EA, Royen EA, Langenberg W, Woensel JV, Vrij AA, Tytgat GN. C-14 urea breath test in Campylobacter Pylori gastritis. *Gut* 1989; 30(6):798-803.
14. Raju GS, Smith MS, Morton D, Bardhan KD. Mini-dose (1 microCi) 14C-urea breath test for the detection of Helicobacter Pylori. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(7): 1027-1031.
15. Lin SK, Lambert RJ, Schembri M, Nicholson L, Finlay M, Wong C, Coulepis A. A comparison of diagnostic tests to determine Helicobacter Pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7(2):203-209.
16. Kao CH, Huang CK, Wang SJ, Hsu CY, Lin WY, Chen GH. Accuracy of a rapid 10-minute Carbon-14 urea breath test for the diagnosis of Helicobacter Pylori-associated peptic ulcer disease. *Eur J Nucl Med* 1993; 20(8): 708-711.
17. Mowat C, Murray L, Hilditch TE, Kelman A, Oien K, McColl KE. Comparison of helisal rapid blood test and 14C-urea breath test in determining Helicobacter Pylori status and predicting ulcer disease in dyspeptic patients. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(1): 20-25.
18. Novis BH, Gabay G, Leichtmann G, Peri M, Bernheim J, Pomeranz IS. Two point analysis 15-minute 14C-urea breath test for diagnosing Helicobacter Pylori infection. *Digestion* 1991; 50(1): 16-21.
19. Marshall BJ, Plankey MW, Hoffman SR, Boyd CL, Dye KR, Frierson HF Jr, Guerrant RL, McCallum RW. A 20-minute breath test for Helicobacter Pylori. *Am J Gastroenterol* 1991; (86)4:438-445.
20. Peura DA, Pambianco DJ, Dye KR, Lind C, Frierson HF, Hoffman SR, Combs MJ, Guilfoyle E, Marshall BJ. Microdose 14C-urea breath test offers diagnosis of Helicobacter Pylori in 10 minutes. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(2): 233-238.
21. McColl KE, el-Nujumi A, Murray L, el-Omar E, Gillen D, Dickson A, Kelman A, Hilditch TE. The Helicobacter Pylori breath test: a surrogate marker for peptic ulcer disease in dyspeptic patients. *Gut* 1997; 40(3): 302-306.
22. Graham DY, Klein PD, Evans DJ, Evans DG, Alpert LC, Opekun AR, Boutton TW. Campylobacter Pylori detected noninvasively by the 13C-urea breath test. *Lancet* 1987; i: 1174-1177.

23. Klein PD ve Graham DY. Minimum analysis requirements for the detection of Helicobacter Pylori infection by the 13C-urea breath test. Am J Gastroenterol 1993; 88:1865-1869.
24. Oderda G. Management of Helicobacter Pylori infection in children. Gut 1998; 43 Suppl 1: S10-13.
25. Logan RP. Urea breath tests in the management of Helicobacter Pylori infection. Gut 1998; 43 Suppl 1:S47-50.
26. Yağcı RV, Aydoğdu S, Kasırğa E, Tunçyürek M, Özacar T, Taneli B. Çocukluk çağında Helikobakter Piloni enfeksiyonu. "Klinik bilimler ve doktor" dergisinde basımda. KBP97/014.
27. Evans DJ, Evans DG, Graham DY, Klein PD. A sensitive and specific serologic test for detection of Campylobacter Pylori infection. Gastroenterology 1989; 96: 1004-1008.
28. Laheij RJF, Witteman EM, Bloembergen P, de Koning RW, Jansen JBMJ, Verbeek ALM. Short-term follow-up by serology of patients given antibiotic treatment for Helicobacter Pylori infection. J Clin Microbiol 1998; 36(5): 1193-1196.
29. Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, Sipponen P, Farkkila M, Haapiainen R, Kosunen TU. Positive result by serology indicates active Helicobacter Pylori infection in patients with atrophic gastritis. J Clin Microbiol 1998; 36(6): 1808-1810.
30. Hoek FJ, Noach LA, Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Evaluation of the performance of commercial test kits for detection of Helicobacter Pylori antibodies in serum. J Clin Microbiol 1992; 30(6): 1525-1528.
31. Crabtree JE, Shallcross TM, Heatley RV, Wyatt JI. Evaluation of a commercial ELISA for serodiagnosis of Helicobacter Pylori infection. J Clin Pathol 1991; 44(4): 326-328.
32. Andersen LP ve Espersen F. Immunoglobulin G antibodies to Helicobacter Pylori in patients with dyspeptic symptoms investigated by the Western Immunoblot technique. J Clin Microbiol 1992; 30(7): 1743-1751.
33. Balon H, Gold CA, Dworkin HJ, McCormick VA, Freitas JE. Procedure guideline for Carbon-14-urea breath test. J Nucl Med 1998; 38:2012-2014.
34. Warwick T. Carbon-14-urea breath test: a cautionary note. J Nucl Med 1996; 37(10): 1916.
35. Stubbs JB ve Marshall BJ. Radiation estimates for the Carbon-14-labeled urea breath test. J Nucl Med 1993; 34:821-825.

36. Ahuja V, Bal CS, Sharma MP. Can the C-14 urea breath test replace follow-up endoscopic biopsies in patients treated for Helicobacter Pylori infection? Clin Nucl Med 1998; 23(12):815-819.
37. Balon HR, Roff E. C-14 urea breath test: a new product and a word of caution. J Nucl Med 1998; 39(7): 1306.
38. Rollan A, Giancaspero R, Arrese M, Figueroa C, Vollrath V, Schultz M, Duarte I, Vial P. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose Helicobacter Pylori infection after antibiotic treatment. Am J Gastroenterol 1997; 92(8): 1268-1274.
39. Thijs JC, van Zwet AA, Thijs WJ, Oey HB, Karrenbeld A, Stellaard F, Luijt DS, Meyer BC, Kleibeuker LH. Diagnostic tests for Helicobacter Pylori: a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standart. Am J Gastroenterol 1996; 91(10): 2125-2129.
40. el-Zaatari FA, Nguyen AM, Genta RM, Klein PD, Graham DY. Determination of Helicobacter Pylori status by reverse transcription-polymerase chain reaction. Comparison with urea breath test. Dig Dis Sci 1995; 40(1): 109-113.
41. Rune SJ. Diagnosis of Helicobacter Pylori infection. When to use which test and why. Scand J Gastroenterol Suppl 1996; 215: 63-65.