

İrfan GÜLER^{1, a}

¹ Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji
Laboratuvarı,
Elazığ, TÜRKİYE

^a ORCID: 0009-0001-0419-3992

Gastrointestinal Yakınlı Hastalarda *Helicobacter pylori* Tanı Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada, invaziv tanı metotlarından üreaz ve kültür yöntemi ile non-invaziv tanı metotları olan, serumda *Helicobacter pylori* antikorları ve dışkıda *H. pylori* antijeni aranması yöntemlerinin güvenilirliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu hastalarda *H. pylori* sıklığını saptamak için alınan biyopsi örneklerinden üreaz ve kültür, dışkıda antijen tespiti için ImmunoCard HpSA ve ELISA HpSA ve serumda *H. pylori* IgG, IgA antikorlarını araştırmak amacıyla ise ELISA yöntemleri kullanıldı.

Bulgular: Bu tanı yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllükleri kültür sonuçlarına göre değerlendirildi. *H. Pylori* IgG için, duyarlılık %54.5, özgüllük %51; *H. pylori* IgA için, duyarlılık %27, özgüllük %89; üreaz testi için duyarlılık %90, özgüllük ise %41; ELISA HpSA testi için, duyarlılık %72, özgüllük %20 ve ImmunoCard HpSA için duyarlılık %81, özgüllük %3 olarak tespit edildi.

Sonuç: *H. pylori* kültürü, zor, zaman alıcı ve tecrübeli personel gerektiren, duyarlılığı üreaz testine göre düşük bir tanı yöntemidir. Buna karşın üreaz testi hızlı, ucuz, kolay ve duyarlılığı oldukça yüksek bir tanı yöntemidir. Non-invaziv tanı metotlarından ImmunoCard HpSA ve ELISA HpSA testleri; duyarlılıkları birbirine yakın, tanıda ve tedavi takibinde kullanılan etkin testlerdir. ImmunoCard HpSA ve ELISA HpSA testlerinin duyarlılığının üreaz testinin duyarlılığına yakın olması nedeniyle bu testlerin de tanıya yardımcı olabilecekleri düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori*, Gaita kültürü, HpSA, *H. pylori* IgG, Üreaz testi

Evaluation of Diagnostic Methods for *Helicobacter pylori* in Patients with Gastrointestinal Complaints

Objective: The aim of this study was to compare the accuracy of invasive methods including urease and culture with non-invasive methods including serology and stool antigen tests.

Materials and Methods: Various methods were used to determine the prevalence of *Helicobacter pylori* positivity in these patients. Urease test and culture were taken from biopsy specimens, ImmunoCard HpSA and HpSA ELISA were utilized for the detection of antigen in stool and ELISA methods were used to investigate serum *Helicobacter pylori* IgG and IgA *Helicobacter pylori* antibodies.

Results: The sensitivity and specificity of these diagnostic methods were evaluated according to the culture results. For *H. pylori* IgG, sensitivity was 54.5%, specificity was 51%; For *H. pylori* IgA, sensitivity revealed 27% and specificity was 89%; The sensitivity for the urease test was detected as 90% and the specificity revealed 41%; For the ELISA HpSA assay, the sensitivity was 72%, the specificity was 20%, and for the ImmunoCard HpSA, the sensitivity was 81%, the specificity was detected as 3%.

Conclusions: *Helicobacter pylori* culture is a difficult diagnostic method, which is time consuming, requires experienced personnel and its sensitivity is lower than the urease test. However, urease test is a quick, cheap, easy, and remarkably high sensitive diagnostic method. Non-invasive diagnostic methods include ImmunoCard, HpSA and ELISA HpSA tests, which are effective tests with close sensitivities and used in diagnosis and treatment follow-up. Since the sensitivity of ImmunoCard HpSA and ELISA HpSA tests are close to the sensitivity of urease test, it is considered, that these tests may be helpful in diagnosis.

Key Words: *Helicobacter pylori*, Fecal culture, HpSA, *H. pylori* IgG, Urease test

Geliş Tarihi : 19.12.2023
Kabul Tarihi : 06.06.2024

Yazışma Adresi Correspondence

İrfan GÜLER
Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji
Laboratuvarı,
Elazığ - TÜRKİYE

drirfanguler@hotmail.com

Giriş

Helicobacter pylori (*H. pylori*) spiral, kıvrık veya u şekilli, 4–6 flajellasıyla oldukça hareketli, Gram negatif bir mikroorganizmadır. Mide mukusuna affinitesi oldukça yüksek olan bu bakterinin katalaz, oksidaz ve üreaz reaksiyonları pozitifdir. *H. pylori*, mide mukus tabakası içinde ve gastrik epitel hücre yüzeyinde invazyon yapmadan, özofagus ve duodenumda ise nadiren kolonize olarak yaşar (1). Günümüzde gastrik ülser, duodenal ülser, mide kanseri ve mide mukozası ile ilişkili lenfoid doku lenfoma (MALT lenfoma) başta olmak üzere birçok hastalığın etyolojisinde *H. pylori*'nin rol aldığı kabul edilmektedir. İlaveten bu bakteri 1994 yılında, WHO tarafından birinci sınıf kanserojen ajanlar içine alınmıştır. Bunların yanısıra anemiler, arterit, ateroskleroz ve immün trombositopenik purpura gibi gastrointestinal dışı bazı hastalıklarla ilişkisine de dikkat çekilmektedir (2, 3). Dünya nüfusunun yaklaşık yarısının *H. pylori* ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde *H. pylori* enfeksiyonu sıklığı %70-90'ı bulmaktadır. Günümüzde halen *H. pylori* enfeksiyonu neden olduğu hastalıklar

dolayısıyla tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Bu yüzden bu infeksiyonun dispepsi yakınması olan bireylerde tanısının konulup etkin tedavinin yapılması, mortalite ve morbiditesinin azaltılması açısından çok önemlidir (2). Günümüzde *H. pylori* infeksiyonu tanısında kullanılan çok sayıda invaziv ve non-invaziv test bulunmaktadır. Tanı testlerinin her birinin kendine özgü avantaj ve dezavantajlarının olmasından dolayı *H. pylori* infeksiyonu tanısında sıklıkla birkaç test birlikte kullanılabilir (4). Histoloji, hızlı üreaz testi, kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gibi invaziv tanı testleri, endoskopik girişimle biopsi alınmasını gerektiren, zor, pahalı, zaman alıcı, tanı ve tedaviyi geciktiren testlerdir (5). Fakat non-invaziv tanı testlerinin yetersiz kaldığı veya iki defa *H. pylori* eradikasyon tedavisi almasına rağmen fayda görmemiş bireylerde antibiyotik duyarlılığı araştırılması gerektiğinde invaziv testlere başvurulabilmektedir (6). *H. pylori* tanısında kullanılan dışkı antijen testi, seroloji, üre nefes testi gibi non-invaziv testler girişim gerektirmeyen, basit, hızlı, ucuz ve materyal elde edilmesi kolay testler olup tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde de başvurulan pratik testlerdir (5, 7).

Bu çalışmanın amacı, dispepsi yakınmalı hastalarda *H. pylori* pozitifliği sıklığını, alınan biyopsi örneklerinden üreaz ve kültür, dışkıda antijen tespiti için ImmunoCard HpSA ve ELISA HpSA ve serumda *H. pylori* IgG, *H. pylori* IgA antikorlarını ELISA yöntemi ile araştırmak ve bu tanı yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllüklerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Araştırma ve Yayın Etiği: Çalışma için, her bir hastadan onam ve Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı. (Etik Kurul No: 2004 / 5-2).

Bu çalışmada, gastrointestinal (GİS) yakınma şikayetiyle, Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve özofagogastroduodenoskopi uygulanan 50 hasta değerlendirildi. Üst GİS endoskopisi yapılmadan önce, her hastanın cinsiyeti, yaşı, şikâyeti, *H. pylori* eradikasyon tedavisi, antasit veya non-steroid anti inflamatuvar (NSAI) ilaç alıp almadığı ve endoskopik tanısı düzenlenen formlara kaydedildi. Hastaların 16'sı erkek, 34'ü kadındı. Çalışmaya alınan hastaların, son iki ay içerisinde H₂ reseptör blokörü, proton pompa inhibitörleri (PPI), bizmut bileşikler ve herhangi bir antibiyotik ilaç tedavisi almamış olmalarına dikkat edildi. Kortikosteroid, NSAI ilaç kullanan ve mide operasyonu geçirmiş hastalar çalışma dışı bırakıldı. Endoskopik incelemelerde fiberoptik gastroskopi aleti (Pentax E6 2949K) kullanıldı. Her endoskopiden sonra, endoskopi aleti %2'lik glutaraldehit solüsyonu içerisinde 15 dakika bekletilmek suretiyle dezenfekte edildi. Hastaların endoskopik incelemeleri ve biyopsi alma işlemleri gastroenteroloji uzmanı tarafından gerçekleştirildi. Endoskopi yapılan her hastanın mide antrumundan, iki adet biyopsi örneği steril biyopsi iğnesi kullanılarak alındı. Alınan biyopsi örnekleri, beyin-kalp özlü sıvı besiyeri (BBL Becton Dickinson, ABD) konarak, kültür ve üreaz incelemesi için Tıbbi Mikrobiyoloji

laboratuvarına getirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların, serumda ELISA *H. pylori* IgG (EUROIMMUN Lübeck, Almanya) ve ELISA *H. pylori* IgA antikorlarını (EUROIMMUN Lübeck, Almanya) araştırmak için endoskopiden önce alınan kan örnekleri 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumları daha sonra çalışılmak üzere -20°C'de saklandı. Dışkıda *H. pylori* antijeninin tespiti için hastalardan alınan dışkı örnekleri, daha sonra ImmunoCard HpSA (Meridian Bioscience Inc. Cincinnati, ABD) ve ELISA HpSA (Connex, Almanya) yöntemleriyle araştırılmak üzere -80°C'de saklandı. Mikrobiyoloji laboratuvarına ulaşan biyopsi örneklerinden biri, hemen *H. pylori* selektif supplement, Brain Heart Infusion Agar (BHI Becton Dickinson, ABD) besiyerine steril öze yardımıyla besiyerine her alana yayılmak suretiyle ekildi. Ekim plakları 37°C'de Gaspak kitleri (Oxoid, England) kullanılarak sağlanan mikroaerofilik ortamda ve 3-7 gün inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası üreyen; makroskopik olarak 1-2 mm çaplı, şeffaf, toplu iğne başı büyüklüğündeki yuvarlak koloniler incelenerek Gram negatif, spiral ya da martı kanadı görünümü oluşturan, katalaz ve oksidaz testleri pozitif saptananlar *H. pylori* olarak tanımlandı. Alınan biyopsi örneklerinden biri, jeloz üre agar (ROSTUB Üre Agar GBL, Türkiye) besiyerine, iğne öze yardımıyla ekilerek 37°C'de 6-12 saat inkübe edildi. Yapılan incelemelerde besiyeri renginde, 0-12 saat arasında pembeleşme olan örnekler üreaz pozitif olarak değerlendirildi.

Araştırmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Science for Windows (SPSS) 9.0 paket programı kullanıldı. Her tanı testinin kültüre göre duyarlılık ve özgüllük hesaplamaları yapıldı. Ayrıca tanı yöntemlerinin birbirleriyle olan uyumu, Kappa istatistiksel analiz metoduyla incelendi. Kappa<0.00: Kötü uyum, kappa=0.00-0.20: Zayıf uyum, kappa=0.21-0.40: Ortanın altı uyum, kappa=0.41-0.60: Orta düzeyde uyum, kappa=0.61-0.80: Önemli düzeyde uyum, kappa=0.81-1.00: Mükemmel uyum olarak kabul edildi. Sonuçlar, %95 ($p<0.05$) güven düzeyinde anlamlı kabul edildi.

Çalışmanın İstatistiksel gücünün daha fazla olması için örneklem sayısının 30'dan fazla olması hedeflendi. Örneklem büyüklüğü çalışmanın yapıldığı süre içerisinde polikliniğe gastrointestinal yakınma şikayetiyle başvuran; son iki ayda *H. pylori* eradikasyon tedavisi, antasit veya non-steroid anti inflamatuvar (NSAI) ilaç almamış 250 hastanın 1/5 oranına denk gelecek şekilde 50 hasta olarak belirlendi.

Bulgular

Bu çalışma Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine üst gastrointestinal yakınma şikâyeti ile başvuran 50 hastadan alınan antral biyopsi, serum ve dışkı örnekleriyle yapıldı. Bu çalışmada farklı tanı yöntemlerine göre *H. pylori* saptama oranları; kültürde %22, hızlı üreaz testinde %66, serum *H. pylori* IgA ve IgG için sırasıyla %12 ve %46, Immunocard HpSA ve ELISA HpSA için sırasıyla %74 ve %82 olarak bulunmuştur. Hastalarda kullanılan tanı yöntemlerinin *H.*

pylori saptama oranları Tablo 1'de gösterilmiştir. Yaşları 20 ile 67 arasında değişen hastaların yaş ortalaması 37.8 bulundu. Kadın hastaların yaş aralığı 20-62 arasında olup; yaş ortalaması 36; erkek hastaların yaş aralığı 24-67 arasında olup, yaş ortalaması 41.8 idi.

Bu çalışmada tanı yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllük değerleri kültür sonuçlarına göre değerlendirildiğinde: *H. pylori* IgG için duyarlılık %54.5, özgüllük %51; *H. pylori* IgA için duyarlılık %27, özgüllük %89; üreaz testi için duyarlılık %90, özgüllük ise %41; ELISA HpSA testi için duyarlılık %72, özgüllük %20 ve ImmunoCard HpSA için duyarlılık %81, özgüllük %33 olarak tespit edilmiştir (Tablo 2).

Bu çalışmada vakalar, Avrupa *H. pylori* çalışma grubunun kriterlerine göre kültür testi sonucu pozitif ve kültür testi sonucu negatif olarak iki gruba ayrıldı (8). Elli olgunun biyopsi kültürü sonucuna göre; 11 olguda *H. pylori* üremesi gözlemlendi ve kültür yönteminin mutlak özgüllüğünden dolayı bu 11 olgu *H. pylori* enfeksiyonu pozitif kabul edildi. 11 olguda ise kültür negatif fakat üreaz pozitifliği yanında iki veya daha fazla non-invaziv testte pozitiflik bulunduğundan toplam 22 olgu *H. pylori* enfeksiyonu pozitif kabul edildi. *H. pylori* enfeksiyonu pozitif olguların üçü erkek, 19'u ise kadın olup yaşları 23-62 arasında değişmekteydi. Çalışmamızda 28 olguda *H. pylori* enfeksiyonu negatif bulundu. Bu olguların ya kültür sonuçları negatif ya da üreaz testleri negatif sonuç verdi. *H. pylori* enfeksiyonu negatif 28 hastanın 14'ü kadın, 14'ü erkek cinsiyetinde olup yaş aralığı 20-67 olarak tespit edildi.

Bu çalışmada tüm tanı testlerinin birbirleriyle olan uyumu Kappa analizi ile değerlendirildi. Buna göre invaziv tanı yöntemlerinden hızlı üreaz testinin *H. pylori* pozitifliğini tespit etmede kültüre göre daha etkin olduğu bulundu ($p=0.048$ ve $kappa=0.186$). Üreaz testi ile serum *H. pylori* IgA karşılaştırılmasında üreaz testinin etkinlik yönünden üstünlüğü bulunamadı ($p>0.05$ ve

$kappa=0.744$). Hızlı üreaz testinin; serum *H. pylori* IgG, immünoCard HpSA, ELISA HpSA ile ayrı ayrı *H. pylori* pozitifliği saptamadaki etkinlikleri arasında fark bulunamadı ($p>0.05$ ve $kappa<0$) (Tablo 3). Aynı şekilde sadece non-invaziv testlerin kendi aralarındaki uyuma kappa analizi ile bakıldı. Dışkı ImmunoCard HpSA ile dışkı ELISA HpSA tanı yöntemleri karşılaştırıldığında *H. pylori* pozitifliği saptamada dışkı ImmunoCard HpSA tanı yönteminin, dışkı ELISA HpSA testine göre daha etkin olduğu bulundu ($p<0.001$ ve $kappa= 0.485$). Diğer kalan non-invaziv testlerin kendi aralarında etkinlik yönünden bir üstünlük bulunamadı (Tablo 4).

Tablo 1. Araştırılan tanı yöntemlerinin sonuçlarının dağılımı

	<i>H. pylori</i> Pozitif n(%)	<i>H. pylori</i> Negatif n(%)
Kültür	11(22)	39 (78)
Hızlı üreaz testi	33(66)	17(34)
Serum <i>H. pylori</i> spesifik IgA	6(12)	44(88)
Serum <i>H. pylori</i> spesifik IgG	23(46)	27(54)
ImmunoCard HpSA	37(74)	13(26)
ELISA HpSA	41(82)	9(18)

Tablo 2. Kültüre göre tanı yöntemlerinin özgüllük ve duyarlılıkları

	Duyarlılık	Özgüllük
Hızlı üreaz testi	%90	%41
ImmunoCard HpSA	%81	%33
ELISA HpSA	%72	%20
Serum <i>H. pylori</i> spesifik IgG	%54.5	%51
Serum <i>H. pylori</i> spesifik IgA	%27	%89

Tablo 3. Serolojik yöntemler, HpSA ve kültürün üreaz testi ile karşılaştırılması

Tanı Yöntemleri	Üreaz Testi	Kappa	p
Kültür (+)	11	0.186	$p=0.048$
Serum <i>H.pylori</i> IgA (+)	6	0.025	$p=0.744$
Serum <i>H.pylori</i> IgG (+)	23	0.200	$p=0.136$
ImmunoCard HpSA (+)	37	0.009	$p=0.948$
ELISA HpSA (+)	41	0.072	$p=0.594$

Tablo 4. Non-invaziv testlerin birbirleriyle karşılaştırılması

Tanı Yöntemleri	Kappa	p
ImmunoCard HpSA / ELISA HpSA	0.485	$p<0.001$
ImmunoCard HpSA / Serum <i>H.pylori</i> IgG	0.040	$p=0.758$
ImmunoCard HpSA / Serum <i>H.pylori</i> IgA	0.056	$p=0.423$
ELISA HpSA / Serum <i>H.pylori</i> IgA	0.026	$p=0.651$
Serum <i>H.pylori</i> IgG / Serum <i>H.pylori</i> IgA	0.120	$p=0.221$
Serum <i>H.pylori</i> IgG /ELISA HpSA	0.040	$p=0.733$

Tartışma

H. pylori tüm dünya nüfusunun yaklaşık yarısında kolonize olan bir bakteri olup dünyadaki en yaygın infeksiyon etkeni olarak kabul edilmektedir. Ayrıca bizim gibi gelişmekte olan ülkelerde, *H. pylori* infeksiyonu, gelişmiş ülkelere göre daha sık ve daha erken yaşlarda saptanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde 1-2 yaş aralığında %10 civarında olan *H. pylori* pozitiflik prevalansı yetişkinlerde %70 civarlarına yükseldiği gözlemlenmektedir. *H. pylori*'nin önemi; gastrit, duodenum ülseri, mide ülseri, MALT lenfoma ve mide kanseri gibi GİS hastalıklarıyla ilişkisinin ispatlanması yanında koroner kalp hastalığı, gelişme geriliği, Reynaud fenomeni, anemiler, arterit, skleroderma ve immün trombositopenik purpura gibi birçok GİS dışı hastalıkla da ilişkisi olabileceği gösterilmesiyle daha da artmıştır (2, 3). Bu nedenle infeksiyonun prevalans ve insidansının azaltılması dolayısıyla neden olduğu hastalıkların morbidite ve mortalitelerinin azaltılması açısından önemlidir (9, 10).

H. pylori infeksiyonunun yüksek prevalansı ve mide kanseri gibi GİS hastalıklarına yol açması, tanı metodlarının hızla gelişmesine yol açmıştır. *H. pylori* tanısı en iyi nasıl konulur? Kaç test gerekir? Hangi tür testler en güvenilirdir? Birçok test olduğunu ve bu testler konusunda bir standardizasyon olmadığı düşünülürse bu sorular her zaman tartışmaya açıktır ve öyle olmaya devam edecektir. Tanı testlerinin; sıklıkla yeterli değerlendirme yapılmadan, farklı prensiplere dayanan yeterli sayıda test seçilmeden, iyi tanımlanmış lokal popülasyonlarda yapılması da tanı zorluğuna yol açan engellerdir. Uygun tanı testinin belirlenmesi; testin duyarlılık, özgüllük, maliyet, kolaylık ve süre gibi özelliklerine ve hastanın klinik durumuna, teste uygunluğuna bağlı olarak değişebilmektedir (5, 9, 11). *H. pylori* infeksiyonlarının tanısında çok sayıda invaziv ve non-invaziv tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Invaziv ve non-invaziv yöntemlerin duyarlılık ve özgüllükleri birbirine yakın değerlerde olup %90-100 arasında değişmektedir (11, 12). Bakterinin izole edilmesine gereksinim duyulduğu durumlarda invaziv yöntemlere başvurulur. Invaziv yöntemler; mide biyopsi örneklerinde histopatoloji ve boyalı inceleme, doku üreaz testleri ve kültür ile bakterinin direkt saptanması temeline dayanır. Non-invaziv yöntemlerle ise endoskopiye gereksinim duyulmadan serolojik testler, dışkı antijen testleri, idrar antikor testi, tükürük antikor testi ve üre solunum testleri yardımıyla bakterinin dolaylı yoldan saptanması amaçlanır. Tüm bu tanı yöntemleri içinde günümüzde *H. pylori* tanısında altın standart kabul edilmiş bir yöntem yoktur (4, 10).

Invaziv tanı testleri için endoskopik girişim gerektiğinden, yüksek maliyet ve hasta için uygulanması zor olduğundan ilk tercih olarak seçilmeleri uygun olmayabilir. Bunun yanında *H. pylori* midede genellikle diffüz tarzda kolonize olmayıp, yama tarzında kolonize olur. Dolayısıyla invaziv testler tüm mide mukozasında *H. pylori* taramasını tam olarak yansıtmayabilir. Altın standart kabul edilen bir tanı testi araştırılan antijenin varlığı kadar yokluğunu da gösterebilmelidir yani duyarlılık ve özgüllük değerlerinin %95'ten büyük olması istenen sonuçtur (1). Ancak kültür, hızlı üreaz testi,

histolojik inceleme gibi invaziv testlerde yalancı negatiflik görülebilmektedir. Invaziv tanı testlerinin avantajları ise, etkenin kültürde üretilmesi ile kesin tanı konulmasının yanı sıra, üretilen bakterinin antibiyotiklere karşı in-vitro duyarlılığı ve izole edilen bakteriden moleküler yöntemlerin uygulanabilmesine olanak tanınmasıdır. Dispepsi şikayeti yanı sıra; 40 yaşın üstünde olan, ciddi-ağır semptomlar, ülser ve kanser şüphesi olan veya *H. pylori* eradikasyon tedavisine cevapsız vakalarda; invaziv tanı yönteminin bu avantajından yararlanmak için bu testler, sıklıkla ilk tercih olarak seçilebilmektedirler (13, 14).

Kültür, *H. pylori* tanısı için en özgül (%100) yöntem olmakla birlikte duyarlılığı %77-95 arasında değişmektedir. *H. pylori* infeksiyonlarının kültür ile tanısında bazı sorunlarla karşılaşmaktadır. Bunlar; *H. pylori*'nin, midede yama tarzında bulunması, güç üretmesi, izolasyon ve tanımlama işlemlerinin zor olması, tecrübeli personel ve uzun zaman gerektirmesi ve örnek alınması sırasındaki hatalardan kaynaklanan yalancı negatiflik olasılığıdır (4, 13, 15). Mide biyopsi örneklerinde kültürde *H. pylori* izolasyon sıklığı ile ilgili çalışmalarda farklı oranlar bildirilmiştir. Uygun kültür teknikleriyle *H. pylori* %80-90 üretilmektedir (13, 16, 17). Ülkemizde yapılan son yıllardaki *H. pylori* kültür çalışmalarında, Keşli ve ark. (18) 2022 yılında yaptıkları çalışmada 278 vakanın mide biyopsi örneğini değerlendirmişler 140 (%50,3) hastada kültürde üreme bulmuşlar ve kültürün duyarlılık ve özgüllüğünü sırasıyla; %76,5 ve %88 tespit etmişlerdir.

Aladağ ve ark. (16) 100 vakalık çalışmalarında 34 (%34) vakada kültürde üreme gözlemlenmişlerdir. %34'lük üreme oranını teknik yetersizlik ve kültürün yalancı negatiflik oranının yüksekliğiyle açıklamışlardır. Bir başka çalışmada ise, Kaya ve ark. (13) 22 vakanın 13'ünde (%59) kültür pozitifliği bildirmişlerdir. Yurt dışında yapılan buna benzer çalışmalarda kültür pozitifliği; kronik antral gastritte %89-92, duodenal ülserde %88-93 olarak bildirilmiştir. Değişik serilerde kültür duyarlılığının %70-90 arasında özgüllüğünün ise %100 olduğu bildirilmektedir (18-20).

Çalışmada saptanan %22'lik *H. pylori* izolasyon oranı düşük düzeyde kabul edilebilir. Örneğin taşınması, kültür için seçilen besiyeri, inkübasyon koşulları ve süresi yönünden önerilen standartlara uyulmuş olmasına karşın, bu düşük oranın olası nedenleri; kontaminasyon nedeniyle kolonilerin ayırt edilememesinden, örnek alımından kaynaklanan hatalardan, bakterinin midede diffüz dağılım göstermemesinden kaynaklanabilir. Çalışmamızda kültür ile *H. pylori* değerlendirilmesinde duyarlılık %34, özgüllük %94,1 olarak bulundu. *H. pylori* kültürü, *H. pylori* tanısı için özgüllüğü en yüksek yöntem olmasına karşın hem uygulama zorluğunun bulunması hem de değişik çalışmalarda duyarlılığının diğer yöntemlere göre düşük olması ve yalancı negatiflik oranının yüksek olması sonucu epidemiyolojik çalışmalarda tercih edilmemektedir.

H. pylori tanısında kullanılan üreaz testi, hızlı sonuç vermesi, kolay uygulanması, ucuz olması ve yapılan çalışmalarda kültür ile uyum göstermesi gibi nedenlerle tercih edilmektedir. Üreaz testinin en önemli engeli,

materyalin başka üreaz pozitif bakterilerle kontamine olarak yalancı pozitif sonuçlar verebilmesi ve ilaç tedavilerinden etkilenmesidir. Westblom ve ark. (21) üreaz testinin bir saatte okunması ile alınacak sonuçların başka üreaz-pozitif bakteri kontaminasyonlarının oluşturacağı yalancı pozitif sonuçları önleyeceğini söylemiştir. Bu çalışmada üreaz testi tüm olgularda ilk bir saat içinde incelenmesi sonucunda pozitif ya da negatif olarak değerlendirildi. Velai ve ark. (22) yaptıkları çalışmada üreaz pozitifliğini %83, Buke ve ark. (17) 150 hastada uyguladıkları üreaz testinde %79 pozitiflik oranı bildirmişlerdir. 2019 yılında yapılan bir çalışmada Utku ve ark. (23) 99 vakadan 75 (%75,7) tanesinde üreazı pozitif ve duyarlılığını %100 özgüllüğünü ise %66.6 bulmuşlardır.

Bu araştırmada üreaz pozitifliği %66 olarak bulunurken, kültüre göre duyarlılığı %90, özgüllüğü ise %41 olarak bulundu.

Non-invaziv test ve tedavi stratejileri birinci basamakta yaygın olarak önerilmektedir (2, 3). Non-invaziv testlerden; üre nefes testleri ve dışkı antijen testleri, aktif infeksiyonu gösterirken, serolojik testler *H. pylori* ile bulaş olduğunu gösterir fakat şu anda mevcut aktif infeksiyon olduğunu göstermez. Non-invaziv tanı yöntemleriyle; bakterinin direkt izolasyonu ve acil endoskopik tanı gerektirecek alarm faktörlerine sahip vakalar dışındaki durumlarda; *H. pylori*'nin antijen veya antikorları araştırılarak indirekt tanısı konmaya çalışılır. *H. pylori* tanısında Non-invaziv *H. pylori* tanı yöntemleri endoskopik girişim gerektirmeyen, örnek eldesi ve çalışılması kolay, hızlı ve ucuzdur. Özellikle endoskopik incelemeye koopere olamayacak veya tolere edemeyecek çocuklar, psikiyatrik problemi olanlar, hepatik ensefalopatililer ve miyokart infarktüsü geçirmiş hastalarda tercih edilmektedirler. En sık kullanılan non-invaziv tanı testleri; serum antikor testleri, üre-nefes testleri ve dışkı antijen testleridir. Tüm bu özelliklerine rağmen tek başına non-invaziv bir test *H. pylori* tanısında yeterli kabul edilmemektedir.

H. pylori infeksiyonu çok güçlü mukozal ve hümmoral immün yanıt oluşturan bir mikroorganizmadır ve IgM, IgA, IgG tipi antikor yanıtları oluşturur. İnfeksiyonun ilk haftalarında yükselen ve ortalama iki ay içinde düşen IgM tipi antikorlar ve mukozal immün yanıtı yansıtan IgA tipi antikorların yapılan araştırmalarda duyarlılık ve özgüllükleri en düşük olan testler oldukları tespit edildiğinden dolayı *H. pylori* enfeksiyonunu göstermede yeterli olamayacakları kabul edilmektedir. Serumda IgG tipi antikorların araştırılması ise genellikle hiç *H. pylori* tedavisi almamış hastalarda ve epidemiyolojik çalışmalarda tercih edilmektedir. Bir hastada *H. pylori* IgG'nin negatif bulunması genellikle *H. pylori* infeksiyonunun olmadığı yönünde değerlendirilir. Bir kez oluştuktan sonra, IgG tipi antikorların dolaşımında ne kadar süre kaldıkları belirsizdir. Uzun süre veya hayat boyu pozitif kalabilmektedir. Bu nedenle, eradikasyon tedavisi takibinde kullanışlı bir test olmadığı kabul edilmektedir. Serolojik testlerin avantajları, hiçbir özel ekipman ya da teknik gerektirmemeleri, ucuz olmaları ve birçok hastane veya klinik laboratuvarlarında yapılabilmeleridir. Bazı araştırmacılar *H. pylori*'ye karşı

oluşan IgG antikorlarının duyarlılık ve özgüllüğünün %93'ten fazla olduğunu bildirmekteyiz (19). Çalışmada IgG antikor pozitifliği %46, duyarlılığı %55, özgüllüğü %51 bulunurken, IgA antikor pozitifliği %12, bu yöntemin duyarlılığı %27, özgüllüğü %89 olarak bulundu. Bu çalışmada IgG antikorlarının diğer çalışmalara oranla daha düşük oranlarda saptanmasının nedeni olgu sayımızın yetersiz olmasıyla açıklanabilir. IgA antikorlarının, bu çalışmada IgG antikorlarından daha düşük çıkması, bu antikorların salgısal antikor olmaları nedeniyle daha çok gastrik sıvıda bulunmasından ve serum düzeylerinin düşük olması sonucu yeterli duyarlılıkta saptanamamış olmasından kaynaklanabilir.

H. pylori tanısında kullanılan diğer bir tanı yöntemi ise bakteri antijenlerinin dışkıda araştırılmasıdır. Antijenler; ELISA HpSA ve immünokart HpSA yöntemleriyle araştırılabilir. Her iki test de ucuz, kolay uygulanabilir olmaları, aktif infeksiyonu göstermeleri, ilaçlardan etkilenmemeleri ve eradikasyon tedavisi takibinde kullanılabilmeleri gibi özellikleri nedeniyle etkin tanı testleri olarak kabul edilmektedir. Bu testlerin üre nefes testi ve üreaz testine üstünlüğü, ilaçlardan etkilenmemeleridir (7, 25, 26). Vaira ve ark. (27) eradikasyon tedavisinin tamamlanmasından 7 gün sonra gaita antijen testinde pozitif sonuç alınmasının eradikasyonun başarısız olduğunu gösterdiği kararına varmışlardır. Wu ve ark. (26) yaptıkları bir araştırmada bu iki *H. pylori* dışkı antijeni tespit metodunun güvenilirlik oranları yönünden farklı olmadığını bildirmişlerdir. Türkiye'de yapılan son yıllardaki HpSA çalışmalarında Gür ve ark. (28) 2022 yılında çalışmaya aldıkları 3349 gaita örneğinin 569 (%16,9) tanesinde *H. pylori* antijeni pozitif saptamışlardır.

Yine başka bir çalışmada 54 hastadan 28 (%51) tanesi HpSA pozitif bulunmuş duyarlılık ve özgüllükleri de sırasıyla %96-%93 olarak belirlenmiştir (24). Çalışmamızda biz ImmunoCard HpSA'nın duyarlılığı %81, ELISA HpSA testinin duyarlılığını %72 olarak bulduk

H. pylori infeksiyonu tanısının; hızlı, etkin ve güvenilir testlerle konularak, gerçek hastaların toplumda saptanması ve tedavilerinin yapılması önemlidir. *H. pylori* infeksiyonu tanısında kullanılan invaziv ve non-invaziv pek çok test bulunmakta ve bunların birbirlerine karşı avantaj ve dezavantajlarının bulunması tanı için uygun testin seçilmesinde belirleyici olmaktadır. Epidemiyolojik araştırmalar ve hiç eradikasyon tedavisi almamış dispepsi yakınmalı hastalarda serolojik test, dışkı antijen testi, üre nefes testi gibi non-invaziv testler ilk tercih olarak kabul edilebilirken, eradikasyon tedavilerinden yarar görmemiş veya endoskopik girişim gerektiren kliniği olan vakalarda; kültür, hızlı üreaz testi veya histolojik inceleme metodunun non-invaziv bir metotla kombinasyonu uygun olabilir.

H. pylori kültürü; zor, zaman alıcı ve tecrübeli personel gerektiren, duyarlılığı üreaz testine göre düşük bir tanı yöntemidir. Buna karşın üreaz testi hızlı, ucuz, kolay ve duyarlılığı oldukça yüksek bir tanı yöntemidir. Üreaz testinin, kültüre göre daha kolay uygulanabilir olması nedeniyle invaziv yöntem olsa da tanıda

kullanılabileceği düşüncesindeyiz. Non-invaziv tanı metotlarından ImmunoCard HpSA ve ELISA HpSA testleri; örnek eldesi kolay, duyarlılıkları birbirine yakın, tanı ve tedavi takibinde kullanılan etkin testlerdir. Non-invaziv birer test olan ImmunoCard HpSA ve ELISA HpSA testlerinin duyarlılığının üreaz testinin duyarlılığına yakın olması nedeniyle bu testlerin de tanıya yardımcı olabilecekleri düşünüldü. Bununla beraber ImmunoCard

HpSA testinin ELISA HpSA'dan daha hızlı sonuç verdiği de akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak; *H. pylori* infeksiyonu tanısında üreaz testinin yapılamayacağı endoskopi uygulanma zorluğu olan vakalarda ImmunoCard HpSA ve ELISA HpSA gibi non-invaziv testlerin de uygulanmasının etkin bir tanı prosedürü olabileceği kanaatine varıldı.

Kaynaklar

- Koçak F. *Helicobacter pylori* İnfeksiyonunda Yeni Bir Tanı Yöntemi Olan Stool Antijen Testinin Değerlendirilmesi. Yandal Uzmalık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2002.
- Malfetheriner P, Selgrad M, Bornschein J. *Helicobacter pylori*: Clinical management. Curr Opin Gastroenterol 2012; 28: 608-614.
- Lehours P, Yılmaz O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2007; 12: 1-3.
- Wright CL, Kelly JK. The use of routine special stains for upper gastrointestinal biopsies. Am J Surg Pathol 2006; 30: 357-361.
- Hirschl AM, Makristathis A. Non-invasive *Helicobacter pylori* diagnosis: Stool or breath tests? Dig Liver Dis 2005; 37: 732-734.
- Zambon CF, Basso D, Navaglia F, et al. Non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Simplified 13C-urea breath test, stool antigen testing, or DNA PCR in human feces in a clinical laboratory setting? Clin Biochem 2004; 37: 261-267.
- 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.
- Technical annex: Tests used to assess *Helicobacter pylori* infection in: Guidelines for clinical trials in *Helicobacter pylori* infection; Working party of the European *Helicobacter pylori* Study Group, Gut 1997; 41: 10-18.
- Brandi G, Biavati B, Calabrese C et al. Urease-positive bacteria other than *Helicobacter pylori* in human gastric juice and mucosa. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1756-1761.
- Koneman EW, Allen SD, Janda VM, Schreckenberger PC, Winn WC. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5th Edition, Philadelphia: Lippincott, 1997.
- Zeyrek FY. *Helicobacter pylori*'nin izolasyonu, tanı metodlarının karşılaştırılması ve antibiyotik direnci. Uzmanlık Tezi, Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1999.
- Ozturk H, Senocak ME, Uzunalioglu B, et al. *Helicobacter pylori* infection in symptomatic and asymptomatic children: A prospective clinical study. Eur J Pediatr Surg 1996; 6: 265-269.
- Kaya N, Ovalı E, Savran F, et al. *Helicobacter pylori* saptanmasında Kültür, Gram boyama, üreaz ve histolojik değerlendirilmenin geçerliliği. Türk Klin Gastroenterolhepatol 1991; 2: 84.
- Vahapoğlu H, Arıkan E, Mülazımoğlu LG, Yenen OŞ. *Helicobacter pylori* infeksiyonunun tanısında üreaz testinin güvenilirliği. Klimik Derg 1992; 5: 17-18.
- Nakayama Y, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection: Diagnosis and treatment. Review. Expert Rev Anti Infect Ther 2004; 2: 599-610.
- Aladağ A, Akgün Y, Şahintürk V, Gürer F, Sarıçam T. *Helicobacter pylori* saptanmasında modifiye Brown-Brenn Gram boyama yönteminin yeri. Mikrobiyol Bül 1996; 31: 1-11.
- Büke AÇ, Günhan C, Günşar F, Aydın A, Özütemiz Ö. Mide ve duodenum hastalıklarında *Helicobacter pylori*'nin doku üreaz, kültür ve histopatoloji yöntemleri ile araştırılması. İnfeksiyon Derg 1998; 12: 61-64.
- Keşli R, Bilgin H, Ünlü Y, Güngör G. Evaluation of diagnostic performance of culture, rapid urease test and histopathology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection, and in vitro activity of various antimicrobials against *Helicobacter pylori*. Klimik Derg 2022; 35: 36-39.
- Reilly TG, Poxon V, Sanders DS, Elliott TS, Walt RP. Comparison of serum, salivary, and rapid whole blood diagnostic tests for *Helicobacter pylori* and their validation against endoscopy based tests. Gut 1997; 40: 454-458.
- Smoot DT, Resau JH, Earlington MH, Simpson M, Cover TL. Effects of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin on primary cultures of human gastric epithelial cells. Gut 1996; 39: 795-799.
- Westblom TU, Madan E, Kemp J, Subik MA. Evaluation of a rapid urease test to detect *Campylobacter pylori* infection. J Clin Microbiol 1998; 26: 1393-1394.
- Velai F, Bozkaya E, Özdiş S, Badur S, Arıcı S. *Helicobacter pylori* infeksiyonları tanısında kullanılan hızlı üreaz deneyi, bakteri izolasyonu ve ELISA yöntemlerinin değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cemiyet Derg 1994; 24: 37-40.
- Utku ÖG, Ergül B, Kaçmaz B, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of invasive methods used in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020; 19: 1-4.
- İlkaç M, Öngen B, Pınarbaşı B, Mungan Z. *Helicobacter pylori* varlığının kültür, hızlı üreaz testi, PCR ve ELISA yöntemleriyle saptanması ve proton pompası inhibitörü kullanımının testler üzerine etkisinin araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2011; 41: 22-28.

25. Odaka T, Yamaguchi T, Koyama H, Saisho H, Nomura F. Evaluation of the *Helicobacter pylori* stool antigen test for monitoring eradication therapy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 594-599.
26. Wu I-Chen, Ke Hung-Lung, Lo Yi-Ching et al. Evaluation of a newly developed office-based stool test for detecting *Helicobacter pylori*: An extensive Pilot study. *Hepato-Gastroenterol* 2003; 50: 1761-1765.
27. Vaira D, Holton J, Cairns SR. Antibody titers to *Campylobacter pylori* after treatment for gastritis. *Br Med J* 1988; 297: 397.
28. Gür VD, Karacan G, Tanrıverdi ÇY, Bilgin K, Birinci A. *Helicobacter pylori* Enfeksiyonu Tanısında Gaitada Antijen Arama Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *SABD* 2022; 12: 246-249.