

# Helicobacter Pylori Taramasında Gaitada Bakılan Antijenin Güvenilirliği

## Reliability of Helicobacter Antigen in Stool For Screening

Enver Balcılar, Tamer Karşıdağ\*, Sefa Tüzün\*

Beşikdüzü Aile Sağlığı Merkezi, Aile Sağlığı, Trabzon, Türkiye

\*Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, öncesinde midede Helicobacter Pylori (HP) enfeksiyonu varlığı kanıtlanmış olan hastalarda, medikal tedavi sonrası bakılan gaitada HP antijen testinin güvenilirliğini araştırmaktır.

**Yöntem:** Cerrahi endoskopi laboratuvarında tamamlanan bu çalışmaya, HP enfeksiyonu olduğu bilinen ve eradikasyon tedavisi almış toplam 40 hasta dahil edildi. Yandaş hastalığı olanlar seçim dışı bırakıldı. İlk endoskopilerinden en erken dört hafta en geç üç ay sonra kontrol gastroskopileri ve gastroskopik biyopsileri tekrarlanan hastalara eş zamanlı olarak gaitada HP antijeni bakıldı. Karşılaştırmalı değerlendirmeler bu aşamada yapıldı.

**Bulgular:** Hastaların 23'ü (%56) erkek, 17'si (%42) kadındır. Yaş ortalaması 46 olan grubun yaşları 30 ile 64 arasında değişmekte olup, standart sapması 8.86'dır. Gastroskopik biyopsi sonuçları ile gaitada antijen sonuçlarını istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve fark anlamlı bulundu ( $p=0.003$ ). Bu karşılaştırmada Fisher's Exact Chi-Square Testi ve Kappa değeri kullanıldı. Eradikasyon tedavisi sonrası Gaitada HP antijeninin araştırıldığı non-invaziv ve hızlı testlerin güvenilirliği istatistiksel olarak duyarlılığı %79 ve özgünlüğü %86 bulundu.

**Sonuç:** Gastroskopik biyopsi sonuçları ile gaitada antijen sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklı bir ilişki sergilemekle birlikte, bu ilişki orta derecede güvenilir bulundu. Gaitada bakılan HP antijeni literatürdeki tedavi öncesi bakılan oranlar göre daha düşük duyarlılık ve özgünlükte bulundu. (*Haseki Tıp Bülteni* 2012; 50: 89-92)

**Anahtar Kelimeler:** Helicobacter pylori, Antijen

### Abstract

**Aim:** The purpose of this study was to investigate the reliability of the Helicobacter Pylori (HP) stool antigen test after eradication treatment in patients with evidence of HP colonization.

**Methods:** This study was completed in our surgical endoscopy unite. A total of 40 patients who were given eradication treatment for HP colonization were included in the study. Gastric biopsies, gastroscopy and HP stool antigen tests were performed between four weeks and three months after the initial endoscopies. Comparative evaluations were done at this stage.

**Results:** Twenty-three patients (56%) were male and 17 (42%) were female. The mean age of the subjects was 46 (range: 30-64) and standard deviation was 8.86. Gastric biopsy results were compared with the stool antigen test results and the difference was statistically significant ( $p=0.003$ ). In this comparison, Fisher's Exact Chi-Square Test and Kappa values were used. After eradication therapy, the sensitivity and specificity of the HP stool antigen test were 79% and 86%, respectively.

**Conclusion:** When the gastric biopsy results compared with the results of stool antigen test, the findings were statistically significant with moderate reliability. Unlike the literature, HP stool antigen test has lower sensitivity and specificity. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2012; 50: 89-92)

**Key Words:** Helicobacter pylori, Antigen

### Giriş

Helicobacter Pylori (HP) insanlarda midenin özellikle antrum ve korpus bölgeleri başta olmak üzere, gastrik hücre metaplazisi görülen bütün bölgelerinde kolonize olabilen konak ve doku tropizmi gösteren bir mikroorganizmadır. Bütün dünyada insanların ortalama %50'sinin midesinde kolonize olduğu tahmin edilen H.pylori'nin prevalansı semptomatik ve asemptomatik gruplar arasında farklılıklar

gösterse de, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %60-85 arasında değişmektedir (1).

HP ile enfekte tüm bireylerde kronik gastrit gelişirken, yaklaşık %15-20'sinde midenin daha ciddi hastalıkları: peptik ülser, mukozaya eşlik eden lenfoid doku lenfoması ve karsinoma gelişmektedir (2). Uemura ve arkadaşlarının sekiz yıllık bir takip sırasında HP ile enfekte hastaların %3'ünde mide kanseri geliştiğini bildirmişlerdir (3). HP'ye bağlı oluşan esas hasar gastrittir. Artık gastritin yaygınlığı ve

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Enver Balcılar

Beşikdüzü Aile Sağlığı Merkezi, Aile Sağlığı, Trabzon, Türkiye

E-posta: tkhaseki@yahoo.com

**Geliş Tarihi/Received:** 19 Nisan 2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24 Nisan 2012

Haseki Tıp Bülteni,  
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

*The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,  
published by Galenos Publishing.*

dağılımının farklı klinik tablolar oluşumunda etkili olduğu bilinmektedir.

HP infeksiyonu klinikte üç şekilde karşımıza çıkar. Basit veya benign gastrit: Mide asit sekresyonunda minimal azalma mevcut olup, hastalar genellikle semptomsuzdurlar ve ciddi bir gastrointestinal hastalık gelişmez. Duodenal ülser fenotipi: Enfekte kişilerin %15'inde gelişir. Gastrit antrumda belirgin olup, korpus mukozasında asit yapımı devam etmektedir. Bu hastalarda yüksek asit yapımı ve gastrin seviyesi mevcuttur. Bu hastalarda peptik ülser gözlenmektedir. En ciddi tip olarak mide kanseri fenotipi: Midede korpusta gastrit belirgindir. Hipo veya aklorhidri mevcuttur (4).

HP'ye ait virulans faktörlerinden; özellikle sitotoksin ilgilili gen A (CagA)'nın daha ciddi doku hasarına neden olduğu, artmış duodenal ülser ve mide kanser riski oluşturduğu epidemiyolojik çalışmalar ile gösterilmiştir (5,6). HP'ye karşı konakçının yanıtında doğal bağışıklık sisteminin önemi aşikardır. Konakçının genetik yatkınlığı ile ilgili yapılan çalışmalarda; IL-1, IL8 ve metalloproteinazlar gibi inflamasyonun başlamasından sonra devreye giren sitokinler çalışılmış ve bunlar ile hastalığın şiddeti arasında ilgi kurulmuştur (7).

HP infeksiyonunun saptanmasında altın standart "histolojik tanı yöntemi" olarak kabul edilmiş olsa da, işlem üst gastrointestinal sistem endoskopisi girişimi gerektirmektedir. Bu durum araştırmacıları, daha non-invaziv tanı yöntemlerinin keşfine ve denenmesine doğru sürüklemektedir. Temel olarak bu yöntemler üç ana başlık altında toplanır: 13C-üre solunum testi, gaita antijen testleri, immunolojik testler. Üre solunum testinin doğruluğu %95'den fazladır. Serolojik testler ucuz olsa da tanı değerleri düşüktür (%80-84). Yapılmış olan çalışmalarda gaita antijen testlerinin sensitivitesi %91, spesifitesi %93 olarak gösterilmektedir (8-10).

Bu çalışmanın amacı, öncesinde HP infeksiyonu varlığı kanıtlanmış olan hastalarda, medikal tedavi sonrası bakılan gaita testinin güvenilirliğini araştırmaktır.

## Yöntemler

2008 yılında etik çalışma onayı alınmasının ardından, cerrahi endoskopi laboratuvarında tamamlanan bu prospektif çalışmaya, midede ekşime, yanma, ağrı gibi dispeptik şikayetleri olan, toplam 40 hasta dahil edildi. Yandaş hastalığı olanlar seçim dışı bırakıldı.

Aynı yıl içinde ilk gastroskopileri ve gastrik mukoza biyopsi yapılan hastaların hepsinde, kronik gastrit ile birlikte değişik yoğunlukta HP infeksiyonu bulunmakta idi. Bu hastalarının hepsine standart kullanılan antibiyotik ve proton pompa inhibitörü seçimi ve dozları aşağıdaki formüle göre yapıldı:

Klaritromisin 500 mg (2x1) + Lansoprazol 30mg (2x1) + Amoksisilin 1000mg (2x1)

İki hafta antibiyotik ve proton pompa inhibitörü ile tedavileri tamamlanmış olan hastalar, tedavi sonrasında çağrılarak şikayetlerinin olup olmadığı soruldu ve kaydedildi.

İlk endoskopilerinden en erken dört hafta en geç üç ay sonra kontrol gastroskopileri ve gastroskopik biyopsileri tekrarlanan hastalara eş zamanlı olarak gaitada HP antijeni bakıldı. Karşılaştırmalı değerlendirmeler bu aşamada yapıldı.

Tedavileri tamamlanmış hastaların gastroskopik biyopsilerinde HP varlığı ile gaitada bakılan bu mikroorganizmanın antijen sonuçları karşılaştırıldı. Bu sonuçlara göre hastalara tekrar medikal tedavi alıp almamasına karar verildi.

Gaita örnekleri 30 dakikadan kısa sürede laboratuvara iletildi. Gaitada HP antijeninin saptanmasında kalitatif tespit yapan, tek basamaklı kromatografik immünoassay test olan HP Blister testi (H&R, İspanya) kullanıldı. Bu test hızlı kalitatif immüno-kromatografi esaslı immünoassay yöntemiyle gaitada HP proteinlerini tesbit etmektedir. Bu yöntemle HP tayini için anti-human IgG, işaretli konjugat ve monoklonal antikorlar kullanılmaktadır.

İstatistiksel Değerlendirme: Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Packages of Social Sciences, SPSS for Windows, Version 16.0, Chicago, IC, USA) paket programı kullanıldı. Cinsiyet gibi kesikli değişkenler sayı, yaş gibi sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Gruplar arasındaki nitel değerlerin karşılaştırmasında analiz için ki-kare testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 (p<0.05) olarak alındı.

## Bulgular

Çalışma grubundaki hastaların hepsinde, kliniğimize ilk başvurduklarında, belirgin dispeptik yakınmalar vardı. Hiçbir hastada bilinen bir yandaş hastalık saptanmadı.

Hastaların 23'ü (%56) erkek, 17'si (%42) kadındır. Yaş ortalaması 46 olan grubun yaşları 30 ile 64 arasında değişmekte olup, standart sapması 8,86'dır. Cinsiyet ve yaş açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Başlangıçta yapılan gastroskopik biyopsi sonuçlarına göre hastaların hepsinde kronik gastrit ile birlikte, değişik yoğunluklarda HP infeksiyonu saptanmıştır. Buna göre hastaların %27.5'inde (11 hasta) HP infeksiyonu hafif seyrederken, %57.5'inde (23 hasta) orta, %15'inde ağır (altı hasta) bulundu.

Uygulanan antibiyotik ve proton pompası inhibitörü tedavisinden ortalama üç ay sonra yapılan kontrollerde hastaların %50'sinde dispeptik şikayetlerin gerilediği, diğer yarısında ise değişmediği görüldü.

Hastaların hepsinde gastroskopik biyopsi uygulaması tekrarlandı ve biyopsi sonuçları listelendi. Eş zamanlı olarak

bu hastalardan alınan gaita örneklerinde HP antijeni varlığı araştırıldı. Buna göre hastaların %17.5'inde (yedi hasta) gastrik mukozada *Helicobacter Pylori* infeksiyonu tamamen gözden kaybolmuş iken, %52.5'inde (21 hasta) hafif ve %30'unda (12 hasta) orta düzeyde infeksiyon tedaviye rağmen devam etmekte idi.

Gaitada HP varlığını araştıran test sonuçlarına göre 27 hastada (%67.5) antijen varlığı saptanırken, 13 hastada (%32.5) sonuç negatif bulundu.

Gastroskopik biyopsi sonuçları ile gaitada antijen sonuçlarını istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmada Fisher's Exact Chi-Square Testi ve Kappa değeri kullanıldı. Fisher's Exact Chi-Square Testi'nde anlamlılık düzeyini gösterir p değeri 0,003 bulundu (Grafik 1). İki grup arasındaki uyumu gösterir Kappa değeri 0.482 ve buna bağlı anlamlılık 0.001 bulundu.

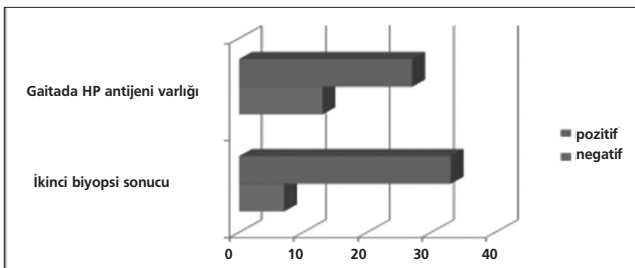
Sekonder gastroskopik biyopsi sonucunu destek olarak kullanarak Gaitada *Helicobacter Pylori* varlığının araştırıldığı non-invaziv ve hızlı testlerin güvenilirliği istatistiksel olarak duyarlılığı ve özgünlüğü incelenirken elde edilen verilere göre, gerçek pozitiflik %65, gerçek negatiflik %15, yalancı pozitiflik %2,5, yalancı negatiflik %17,5 bulundu. Buna göre çalışmanın duyarlılığı %79 ve özgünlüğü %86'dır.

## Tartışma

HP infeksiyonu dünya nüfusunun yarısında, midede kolonize olup, gastroduodenal hastalıkların bir çoğunun patogeneğinde rol oynamaktadır (11). Ancak bu kolonizasyon her zaman bir hastalığı işaret etmese de, üst gastrointestinal sistemin hastalıklarının bir risk faktörüdür (12). Gastrik kanser de dahil olmak üzere bir çok gastrointestinal sistem hastalıklarında ve gastrointestinal sistem dışında eradikasyon tedavinin yararının olabileceğini gösterir yayınlar literatürde yer almaktadır (13-15).

HP pozitif non-ülser dispepside, HP eradikasyon tedavisi, istatistik olarak küçük fakat anlamlı bir etkiye sahiptir. Tedavi semptomların azalmasına neden olur. Tedavi sonrasında bir çok hastada semptom devam etse de, maliyet açısından uygun bulunmuş olan bir yöntemdir (16).

HP infeksiyonunun saptanmasında altın standart "histolojik tanı yöntemi" olarak kabul edilmiştir ancak işlem



**Grafik 1.** İkinci biyopsi sonucu ile Gaitada HP varlığının nitel olarak karşılaştırılması

üst gastrointestinal sistem endoskopisi girişimi gerektirmektedir. Günümüzde, bu mikroorganizmanın kesin tanısında kullanılan ve invaziv bir yöntem olan gastroskopik biyopsi örnekleme yanında, daha hızlı, non-invaziv, ucuz ve güvenilir bir yöntem olan ihtiyaç gittikçe artmaktadır. Geliştirilmiş olan bir çok test mevcuttur (17,18). Ancak bu yöntemlerin en önemli sorunu güvenilirlikleridir.

Hastalarda HP infeksiyonu olduğunu kanıtlamak için yapılan bazal gastroskopilerinde alınmış olan biyopsiler sonucunda değişik yoğunluklarda infeksiyon saptandı. İnfeksiyon derecesi hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırıldı. Hastaların hepsi enfekte (pozitif) kabul edildi. İnfeksiyonu kanıtlanmış hastalar medikal tedaviye alındı. HP tedavisi için yayınlanan, bir çok çalışma ve özellikle Maastricht konsensus raporları göz önüne alınarak, hastalara "Klaritromisin 500 mg (2x1) + Lansoprazol 30mg (2x1) + Amoksisilin 1000mg (2x1)" kombinasyon tedavisi başlandı (19-22). Yine aynı konsensusun 2007 yılı raporuna göre tedavi sonrası değerlendirmeler için dört hafta beklemek gerekir. Çalışmada tedavi sonrası yapılan uygulamalar için en az dört hafta, en fazla üç ay ara verildi. Bu süre sonunda kontrole alınan hastaların yarısında şikayetlerin halen devam ettiği saptandı.

Medikal tedavileri tamamlanmış bu hastalarda, gaitada HP antijeninin varlığını gösteren testlerin güvenilirliğini sınamak için gastroskopik biyopsi tekrar edildi. Görüldü ki, hastaların %17.5'inde (yedi hasta) gastrik mukozada HP infeksiyonu tamamen gözden kaybolmuş iken, %52.5'inde (21 hasta) hafif ve %30'unda (12 hasta) orta düzeyde infeksiyon tedaviye rağmen devam etmekte idi. Eş zamanlı alınan Gaitada HP antijeni varlığını araştıran test sonuçlarına göre 27 hastada (%67.5) antijen varlığı saptanırken, 13 hastada (%32.5) sonuç negatif idi.

Sekonder gastroskopik biyopsi sonuçları ile gaitada HP antijeni varlığının sınındığı sonuçlar, nitel değerler ki-kare testi kullanılarak analiz edildiğinde sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.003). Ancak iki grup arasındaki uyumu gösterir Kappa değeri 0.482 ve buna bağlı anlamlılık 0.001 bulundu. Bunun anlamı: gastroskopik biyopsi sonuçları ile gaitada antijen sonuçları istatistiksel olarak ki-kare testine göre anlamlı olarak farklı bir ilişki sergilemekle birlikte, bu ilişki kappa değerine göre orta derecede güvenilirdir.

Bu iki grup karşılaştırıldığında gerçek pozitiflik %65, gerçek negatiflik %15, yalancı pozitiflik %2,5, yalancı negatiflik %17,5 bulundu. Buna göre çalışmanın duyarlılığı %79 ve özgünlüğü %86'dır. Gisbert'in 2006 yılında yaptığı ve 2499 olguyla birlikte 26 çalışmayı içeren meta analizinde özellikle monoklonal antikorlar içeren gaitada HP antijeni tarayan hızlı testlerin güvenilirliğini incelenmiştir (23). Bu çalışmasında Gisbert sonuç olarak, monoklonal testlerde duyarlılığı %94 ve özgünlüğü %97 bulmuştur. Nguyen bu oranın çocuklarda sırası ile, %96.6 ve %94.9 olduğunu

göstermiştir (24). Bu çalışmalarda belirtilen oranlar eradikasyon tedavisi öncesi belirtilen değerlerdir. Tedavi sonrasında bu oranların değişebileceği göz önüne alındığında, vardığımız sonuçlardaki farklılıklar anlaşılabilir.

Sonuç olarak, HP infeksiyonunun kesin tanısında kullanılan ve invaziv bir yöntem olan gastroskopik biyopsi örneklemesinin yanında, daha hızlı, non-invaziv, ucuz ve güvenilir bir yöntem olan ihtiyaç vardır. Bu durum araştırmacıları, non-invaziv ve güvenilir tanı yöntemlerinin keşfine ve denenmesine doğru sürüklemektedir. Bu çalışmada HP eradikasyonu tedavisi verdikten en az dört hafta sonra gastroskopi ve eş zamanlı, gaita da HP antijeni bakıldı. Gastroskopik biyopsi sonuçları ile gaitada antijen sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklı bir ilişki sergilemekle birlikte, bu ilişki orta derecede güvenilir bulundu. Gaitada bu yöntemle HP aranmasında duyarlılığın %79 ve özgünlüğün %86 olduğu görüldü. Bu değerler literatürdeki tedavi öncesi bakılan oranlara göre daha düşük bulundu.

## Kaynaklar

- Kandulski A, Selgrad M, Malfertheiner P. Helicobacter pylori infection: a clinical overview. *Dig Liver Dis* 2008;40:619-26.
- Salehi Z, Jelodar MH, Rassa M, Ahaki M, Mollasalehi H, Mashayekhi F. Helicobacter pylori cagA status and peptic ulcer disease in Iran. *Dig Dis Sci* 2009;54:608-13.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-9.
- Amieva MR, El-Omar EM. Host bacterial interactions in Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 2008;134:306-23.
- Demirtürk L, Melih A M, Yazgan Y et al. CagA status in dyspeptic patients with and without peptic ulcer disease in Turkey: Association with histopathologic findings. *Helicobacter* 2001;6:163-8.
- Lochhead P, El-Omar E M. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:281-97.
- Lai L H, Sung J J Y. Helicobacter pylori and benign upper digestive disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterology* 2007;21:261-79.
- Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection- a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1001-17.
- Laheij RJ, Straatman H, Jansen JB, Verbeek AL. Evaluation of commercially available Helicobacter pylori serology kits: a review. *J Clin Microbiol* 1998;36:2803-9.
- Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection: a systematic review. *Helicobacter* 2004;9:347-68.
- Kandulski A, Selgrad M, Malfertheiner P. Helicobacter pylori infection: a clinical overview. *Dig Liver Dis* 2008;40:619-26.
- Kuipers EJ, Janssen MJ, de Boer WA. Good bugs and bad bugs: indications and therapies for Helicobacter pylori eradication. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:480-5.
- Blaser MJ. Helicobacter Pylori and gastric diseases science, medicine and the future. *BMJ* 1998;316:1507-10.
- Blaser MJ, Kobayashi K, Cover TL, Cao P, Feurer ID, Pérez-Pérez GI. Helicobacter pylori infection in Japanese patients with adenocarcinoma of the stomach. *Int J Cancer* 1993;55: 702-802.
- Chey WD, Murthy U, Toskes P, Carpenter S, Laine L. The 13C-Urea blood test accurately detects Helicobacter Pylori infection: a United States, multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1522-4.
- Moayyedi P, Soo S, Deeks JJ et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011;2:CD002096.
- Kuloğlu Z, Kansu A, Kırşacıoğlu CT, et al. A rapid lateral flow stool antigen immunoassay and (14)C-urea breath test for the diagnosis and eradication of Helicobacter pylori infection in children. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;62:351-6.
- Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection: a systematic review. *Helicobacter* 2004;9:347-68.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-81.
- Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
- Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. *European Helicobacter Pylori Study Group. Gut* 1997;41:8-13.
- Nguyen TV, Bengtsson C, Nguyen GK et al. Evaluation of two triple-therapy regimens with metronidazole or clarithromycin for the eradication of H. pylori infection in Vietnamese children: a randomized, double-blind clinical trial. *Helicobacter* 2008;13:550-6.
- Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of H. pylori infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1921-30.
- Nguyen TV, Bengtsson C, Nguyen GK, Granström M. Evaluation of a novel monoclonal-based antigen-in-stool enzyme immunoassay (Premier Platinum HpSA PLUS) for diagnosis of Helicobacter pylori infection in Vietnamese children. *Helicobacter* 2008;13:269-73.