



TC
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**MİDE KANSERİ NEDENİYLE SUBTOTAL GASTREKTOMİ
UYGULANMIŞ OLGULARDA C-14 ÜRE NEFES TESTİ İLE
HELİKOBAKTER PİLORİ VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI VE
OPTİMUM ÖRNEKLEME ZAMANI**

DR.HÜSEYİN ÇİVEN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2008



TC
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**MİDE KANSERİ NEDENİYLE SUBTOTAL GASTREKTOMİ
UYGULANMIŞ OLGULARDA C-14 ÜRE NEFES TESTİ İLE
HELİKOBAKTER PİLORİ VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI VE
OPTİMUM ÖRNEKLEME ZAMANI**

DR.HÜSEYİN ÇİVEN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. SABAHAT İNANIR

İSTANBUL, 2008

İÇİNDEKİLER	Sayfa
Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce Özet (Abstract)	iv
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Helikobakter Piloni	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Patogenez	6
2.1.3.1. Cag A ve Cag PAI Tip IV sekresyon sistemi	6
2.1.3.2. VacA Sitotoksin	7
2.1.3.3. Dış Membran Proteinleri (OMP)	7
2.1.4. Gastrik kanserler ve <i>H. pilori</i> enfeksiyonu	7
2.1.5. Yaşlılarda <i>H. pilori</i> enfeksiyonu ve tanısı	8
2.1.6 <i>H. pilori</i> enfeksiyonu tanı yöntemleri	9
2.1.7 İnvazif olmayan tanı yöntemleri	11
2.1.7.1. Üre nefes testi	11
2.1.7.1.1. C-13 üre nefes testi	12
2.1.7.1.2. C-14 üre nefes testi	13
2.1.7.2. Dışkı antijen testleri (DAT)	19
2.1.7.3. Serolojik Testler	20
2.1.7.4. Kan veya idrarda C-13 ölçümü	21
2.1.8 İnvazif testler	21
2.1.8.1. Kültür	22
2.1.8.2. Moleküler tanı yöntemleri	23
2.1.8.3. Histopatoloji	23
2.1.8.4. Üreaz testi	24
2.2. Mide Kanserinde Subtotal Gastrektomi	25
3. MATERYAL VE METOD	27
3.1. Hasta Seçimi Ve Hazırlığı	27

3.2. Üre Nefes Testi Prosedürü	27
3.3. Dışkı Antijen Testi (DAT)	27
3.4. İstatistik Analiz	29
5. BULGULAR	30
5.1. Heliprobe™ ÜNT Sonuçları	32
5.2. ÜNT Radyaktivite Sayımları	32
5.3. <i>H. pylori</i> Tamsında Eşik Sayım Değeri	35
5.4. Dışkı Antijen Testi (DAT) Sonuçları	37
5.5. Operasyon Süresi	38
6. TARTIŞMA	39
7. KAYNAKLAR	44

TEŞEKKÜR

Yaklaşık beş yıl süren uzmanlık eğitimim süresince, maddi manevi her türlü sorunumda yanımda olan, mantıklı çözüm önerileri üreten, hayat ve mesleki deneyimlerini devamlı olarak örnek aldığım sayın hocam Prof. Dr. Halil Turgut Turoğlu'na

Her türlü sorunumu arkadaşçasına konuşabildiğim, pratik zekasıyla her türlü sorunu anında çözebilen, sorunları çözerken de karşıdakini düşünmeye ve eyleme yönlendiren mütevazî hocam Prof. Dr. Tanju Yusuf Erdil'e

Tezimin her aşamasında her türlü yardımı esirgemeyen, uzmanlık eğitimim süresince takıldığım her konuda yardımına başvurabildiğim, yaptığı işin sürekli en iyisini yapan ve yaptığı işte devamlı zirveyi hedefleyen sevgili hocam Prof. Dr. Sabahat İnanır'a

Asistanlığım süresince her zaman yardımına koşan ve bizimle birlikte özverili bir şekilde çalışan, zaman zaman ufak tartışmalarımızın olduğu ve hemen de tartışmalarımızın tatlıya bağlandığı Uzm. Dr. Tunç Öneş'e

İçinden çıkamadığım her türlü soruyu çekinmeden sorabildiğim ve tatmin edici cevaplar aldığım, tezimin hazırlanmasında emeği geçen, mesleki yaşamını örnek aldığım Uzm. Dr. Fuat Dede'ye

Tezimdeki hastaların sağlanmasında her türlü desteği karşılıksız olarak ve içtenlikle veren Medikal Onkolog doktorlar Uzm. Dr. Faysal Dane ve Uzm. Dr. Mehmet Ali Ustaoglu'na

Eğitimim süresince nükleer fiziğin inceliklerini öğrendiğim, seminerlerini ayrı bir dikkatle dinlediğim, sıcak sohbetleriyle bölümümüze ayrı bir renk katan Fiz. Yük. Müh. Meral Değer'e

Asistanlığım süresince sürekli dayanışma içinde olduğum, maddi manevi her şeyi paylaştığım ve zor durumlarımda her türlü desteği gördüğüm doktor arkadaşlarım; L. Gül Ege Aktaş, Hatice Memiş, Sinem Candemir ve Fuad Norvuzov'a

Tezimin yazılım aşamasında bana yardımlarını esirgemeyen sevgili kız kardeşlerim Selma ve Okşan'a ve aileme teşekkür ederim.

ÖZET

AMAÇ: Benign ya da malign nedenlerle yapılan mide cerrahisi sonrası, kalan rezidüel mide dokusunda helicobakter pilori (HP) varlığıyla birlikte mide kanseri gelişme sıklığı normal popülasyona göre yüksektir. Cerrahi yapılmamış olgularda HP varlığını göstermede invazif olmayan ve etkin bir test olarak gerek tanı gerekse eradikasyon tedavisi sonrası takipte kullanılan C-14 Üre Nefes Testi'nin (ÜNT) parsiyel gastrektomili olgulardaki kullanımını hakkında maalesef yeterli deneyim bulunmamaktadır. Bu çalışmada mide kanseri nedeniyle parsiyel gastrektomi operasyonu geçirmiş olgularda; çok zaman örnekli C-14 ÜNT ile dışkı antijen testi (DAT) sonuçları endoskopi bulguları ile karşılaştırılmıştır. **METOD:** ÜNT için standart hasta hazırlığı yapılmış hastalara, 1µCi C-14-üre içeren kapsül p.o. verilmesini takiben 10, 20 ve 30 dk.'lara ait nefes örnekleri toplandı. ÜNT sonuçları standart derecelendirme (0: negatif, 1: şüpheli, 2:pozitif) ve sayım (cpm) olarak kaydedildi. Aynı gün hastalarda DAT incelemesi yapıldı. ÜNT için optimum sonuç endoskopi bulguları kullanılarak, ROC analizi ile belirlendi. **BULGULAR:** Çalışmaya, yaş ortalaması 55±11 yıl olan, parsiyel gastrektomili 30 hasta (Billroth II %87, Roux-Y %10, wedge rezeksiyon %3) alındı. Standart derecelendirme ile 10, 20 ve 30. dakikalar için bulunan sensitivite değerleri %29, %57, ve %71, spesifisite değerleri ise tümü için %100 olarak bulundu. DAT ile sensitivite %71, spesifisite %96 idi. ROC analizinde (Grafik 1); 10. dakika için sayım eşik değeri >23 tutulduğunda; sensitivite %86, spesifisite %87, 20. dk. için eşik değer >35 olduğunda; sensitivite %86, spesifisite %100, 30. dk içinse eşik değer >29 olduğunda; sensitivite %71, spesifisite %100 olarak bulundu. **TARTIŞMA:** Standart ÜNT tanı kriterlerinin gastrektomili olgulardaki sensitivitesi oldukça düşüktür (%29). Optimum sensitivite değerine (%86) 20 dk. nefes örnekleme ve eşik radyoaktivite sayım değeri >35 seçildiğinde ulaşılmıştır. DAT'ın bu hastalardaki sonuçları standart derecelendirme yöntemleri kullanılan ÜNT'ye göre yüksektir ancak DAT tanımladığımız modifiye yöntem kullanıldığında ÜNT'ye ek bir katkı sağlamamaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: C-14 Üre nefes testi, dışkı antijen testi, parsiyel gastrektomi, gastrik kanser, Helikobakter pilori.

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

AIM: Gastric cancer prevalence is higher in the partial gastrectomised patients with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection. Although the C-14 urea breath test (UBT) is useful, non-invasive test for the diagnosis of *H. pylori* infection and in the evaluation of response to the eradication therapy, the efficacy of the C-14 UBT in patients partial gastric resection (PGR) is not evaluated yet. In this study, the results of the C-14 UBT (in three time points) and *H. pylori* stool antigen test (HpSA) in gastric cancer patients with PGR were investigated and compared with the endoscopic findings. **METHODS:** Three breath samples in 10th, 20th and 30th minutes were taken after the ingestion of 11Ci of C-14 urea capsule in all patients. Both standard Heliprobe grades and radioactivity counts (cpm) were recorded. HpSA test was performed at the same day. ROC analysis was performed to find the optimum UBT parameters when endoscopy was accepted as a reference. **RESULTS:** A total of 30 patients (mean age: 55±11year) with PGR (Billroth II:87%, Roux-Y: 10% and wedge resection: 3%) participated in the study. C-14 UBT with standard radioactivity cut-off value (counts >50 cpm) demonstrated sensitivity of %29, %57 and %71, for 10, 20 and 30 minutes, respectively. Specificity of the standard UBT was 100% for all time points. According to ROC analysis, different radioactivity count levels were selected. With this modification sensitivity and specificity values were as follows: 86% - 87% (10 min., >23 cpm), 86% - 100% (20 min., >35 cpm) and 71% - 100% (30 min., >29 cpm), respectively. The specificity and sensitivity of the HpSA test were 71% and 96%. **CONCLUSION:** The sensitivity of the standard diagnostic criteria (counts >50 cpm in 10th minute) of the C-14 UBT was poor (only 29%) in gastric cancer patients with PGR. 20th minute and a cut-off radioactivity level of 35 cpm were found to be a optimal for the C-14 UBT. Although the results of HpSA were superior than the conventional UBT, it did not provide any added benefit over the modified C-14 UBT.

Key words: C-14 Urea breath test, stool antigen test, partial gastrectomy, gastric cancer, *Helicobacter pylori*.

KISALTMALAR

HP:Helikobakter Piloni

ÜNT:Üre Nefes Testi

DAT:Dışkı Antijen Testi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

H. pilori'nin 1984 yılında keşfini takiben; epidemiyolojik incelemeler bakterinin toplumda, sosyoekonomik statü, yaş, yaşam tarzı, coğrafya ya da medeni duruma göre farklılık göstermekle birlikte yaygın olarak bulunduğunu göstermiştir. *H. pilori* insanda özellikle; duodenal ülser, atrofik gastrit ve gastrik kanser gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bu risk bakterinin sahip olduğu virülans faktörleri (*cagA*, *cag PAI*, *vacA vb.*) ile yakın ilişki göstermektedir. İlk tanı genellikle endoskopi ile birlikte yapılmakta ve histopatoloji ile doğrulanmaktadır. *H. pilori* varlığının araştırılmasında; endoskopik kültür/boyama ve üreaz testi gibi invazif yöntemlere alternatif olarak C-14/C-13 Üre Nefes Testi (ÜNT), dışkı antijen testi (*HpSA*) gibi non-invazif yöntemler de kullanılmaktadır.

ÜNT, *H. pilori* tanısında oldukça başarılı bir tanı yöntemidir. ÜNT; test kapsülünde bulunan C-13 ya da C-14 ile işaretli ürenin mide mukozasındaki *H. pilori* tarafından sentezlenen üreaz enzimi ile CO₂'ye parçalanması, mide mukozası tarafından işaretli CO₂'in absorblanması ve solunumla atılması prensibine dayanmaktadır. Hastanın soluduğu havada C-14 ve C-13 işaretli CO₂ bulunması ile bakteri varlığı gösterilmiş olur.

Benign ya da malign nedenlere bağlı olarak yapılan mide cerrahisi sonrası kalan rezidüel mide dokusunda mide kanseri gelişme sıklığı normal popülasyona göre çok daha yüksektir. Parsiyel gastrektomili olgularda, *H. pilori* pozitifliği ile atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi gelişimi arasında da sıkı bir ilişki vardır. Bu nedenle, risk altındaki bu grupta *H. pilori* varlığı öncelikle araştırılmalı ve pozitif olgularda eradikasyon tedavisi yapılmalıdır.

ÜNT, cerrahi öyküsü olmayanlarda *H. pilori* tanısında neredeyse "altın standart" olarak kullanılabilirken, mide cerrahisi sonrası testin performansında teorik olarak bir düşüş beklenmektedir. Bu düşünce, hızlanmış mide boşalımı (operasyon tipine göre değişiklik gösterir) ve daha az mukozal yüzeye (dolayısıyla da azalmış bakteri yükü) bağlı olarak enzimatik reaksiyondaki azalma ile açıklanmaktadır. Bu olgu grubunda ÜNT'nin performansı bir kaç çalışmada ve genellikle C-13 Üre Nefes Testi yöntemi ile incelenmiştir. Yöntemin hassasiyetinin, ölçümde kullanılan alt-eşik

değerinin daha da aşağı çekilmesi ile arttırılabileceği gösterilmiştir. Ancak mevcut literatürde hala bu konuyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

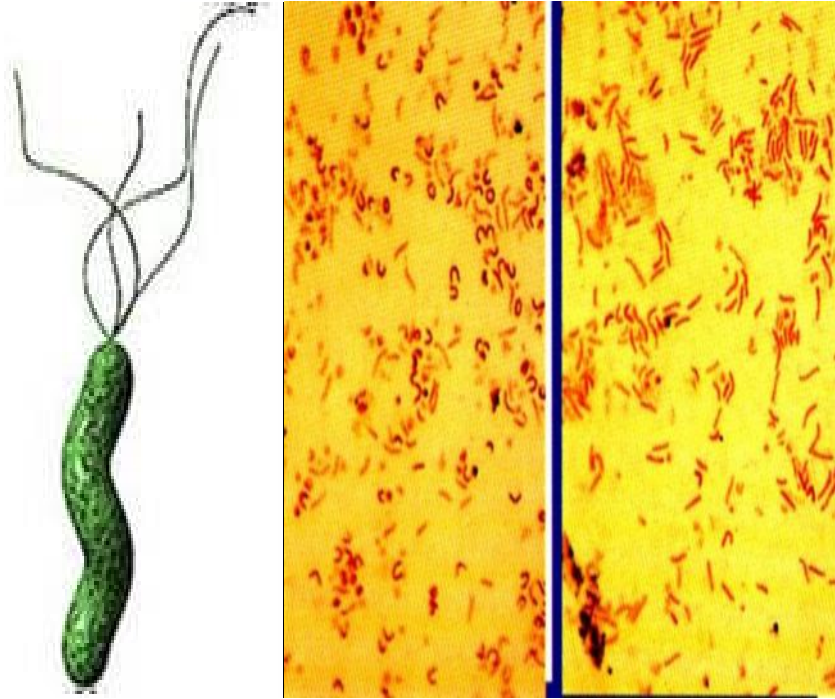
Mide Kanseri nedeniyle parsiyel gastrektomi uygulanmış olgularda, rezidüel mide dokusunda *H. pylori* enfeksiyonuyla ilişkili yeni kanser gelişimi riski yüksek olduğundan, *H. pylori* pozitif parsiyel gastrektomili olgularda da eradikasyon tedavisi gerekmektedir (1-3). Cerrahi yapılmamış grupta bakteri varlığını göstermede noninvazif ve etkin bir test olarak kullanılan ÜNT'nin parsiyel gastrektomili olgulardaki kullanımı hakkında ise henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmada, mide malignitesi nedeniyle parsiyel gastrektomi operasyonu geçirmiş olgularda C-14 ÜNT yapılarak; standart test sonuçları ile 20. ve 30. dakika ölçümleri karşılaştırılarak, bu hasta grubu için optimum test zamanı ve en uygun eşik radyoaktivite değeri araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Helikobakter Piloni:

H. pylori, insanda en sık midede yerleşen spiral şeklinde, gram-negatif, mikroaerofilik bir bakteridir.

Resim 1. Helikobakter pilori'nin elektron mikroskobundaki görünümü.



H. pylori'nin insan dışında rezervuarı bulunmamaktadır. Konak dışındaki yaşamı sınırlıdır. Çevre koşulları uygun olmadığında *H. pylori* basil formundan metabolik olarak aktif ancak kültürde üretilmeyen kokoid forma döner. Bu bakteriyi vücuda girdikten sonra tedavi edilmezse ömür boyu varlığını devam ettirir (4). Resim 1'de *H. pylori*'nin elektron mikroskobundaki görünümü izlenmektedir.

2.1.1. Tarihçe

1979 yılında Avustralya'da Robin Warren isimli patolojik inceleme için gönderilen gastrik biyopsi örneklerinde spiral şekilli bakterileri tespit etmiştir.

Bu bakteriler gastrik mukozada olmayıp, dokuyu örten mukus tabakası içindeydiler (5). 1981 yılında Barry Marshall, Robin Warren ile birlikte izolasyon çalışmalarına başlamıştır. Bu mikroorganizma spiral şeklinde ve gram-negatif olduğu için başlangıçta *Campylobacter* grubuna sokulmuş ve bakteriye *Campylobacter piloridis* denmiştir (6). Bundan sonra bu konudaki çalışmalar yoğunlaşmış, yapılan mikrobiyolojik çalışmalarda bakteri bazı özellikleri nedeni ile "*Helicobacter pilori*" olarak adlandırılmıştır.

1994 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health), *H. pilori*'nin peptik ülser hastalığının başlıca nedeni olduğunu ve enfekte olan bireylerin organizmanın eradikasyonu için tedavi edilmesi gerektiğini bildirmiştir (7).

1991 yılında *H. pilori* enfeksiyonu ile gastrik kanser ilişkisi olduğu yönünde çalışmalar yayınlanmıştır ve 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)'nün bir dalı olan Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Cancer Research) *H. pilori*'nin insanlarda karsinojen olduğunu bildirmiştir (8).

H. Pilori'nin, akut ve kronik aktif gastrit, atrofik gastrit, duodonal ülser ve gastrik kanser gelişiminde rolü vardır. Gastrik mukozada gelişen lenfoid doku lenfomasının (MALToma) *H. pilori* eradikasyonu ile gerilediği bilinmektedir (9,10,11).

2.1.2. Epidemiyoloji

H. pilori enfeksiyonları dünyada oldukça yaygındır. Sosyoekonomik koşullar bozuk, aile birey sayısı fazla olan, gelişmekte olan ülkelerde populasyonun %70-90'ı *H.pilori* taşımakta ve hemen hemen hepsi enfeksiyonu 10 yaşından önce almaktadır. Gelişmiş ülkelerde enfeksiyon prevalansı %25-50'dir. Ülkemizde asemptomatik bireylerde *H.pilori* seroprevalansı, 0-5 yaş grubunda %28, 6-10 yaş grubunda %44, 11-15 yaş grubunda %69, 16-20 yaş grubunda %68, 21-30 yaş grubunda %72 olarak bulunmuştur. Türk toplumunda *H. pilori* enfeksiyonunun erken yaşlardaki prevalansının yüksek oluşu, sosyoekonomik durum ve geleneksel yaşam koşullarına bağlanmıştır (12).

Kişiden kişiye bulaş, fekal-oral, ve oral-oral yolla gerçekleşmektedir. *H. pilori* enfeksiyonunun önlenmesinin en etkili yolu, neden olan faktörlerin kontrol altına alınmasıdır. Dental plaktan PCR ile *H. pilori* tespit edilmiş olması, Afrikalı annelerin çiğnedikleri besinleri çocuklarına vererek *H. pilori* bulaştırması, oral-oral yolu desteklerken; Hepatit A virüs prevalans eğrisinin *H. pilori* ile paralel olması, fekal-oral yol ile olan bulaş desteklemektedir. Fekal–oral yol ile bulaş gelişmekte olan ülkelerde daha fazla iken, gelişmiş ülkelerde oral bulaş daha sıktır. İkinci bulaş şekli olan iyatrojenik bulaş ise endoskopik aletler veya gastrik mukoza örnekleri ile temas sonucunda oluşmaktadır. Gastroendoskopi ünitesinde çalışan sağlık personelinde *H.pilori* prevalansı %32.9 iken diğer sağlık çalışanlarında %11.3 olarak tespit edilmiştir (12).

H. pilori enfeksiyonu prevalansı coğrafi konuma göre değişiklik gösterir. Bir çalışmada Japonya’da dört tane nehrin orta ve alt kesimlerinde *H. pilori* spesifik DNA tespit edilirken, nehirlerin üst kesimlerinde *H. pilori* spesifik DNA’nın tespit edilemediği gösterilmiştir. Aynı çalışmada *H. pilori* gaita antijeninin prevalansı nehirlerin orta bölgelerinde %10 (6/61), aşağı bölgelerinde %24 (24/101), ama nehirlerden uzak bölgelerde %0 (0/62) olarak bulunmuştur. Bu nedenle, nehir sularının *H. Pilori* enfeksiyonu için kaynak olabileceği gösterilmiştir (13).

Diğer yandan *H. Pilori* enfeksiyonlarının bazı enfeksiyonlarla sıkı bir ilişkisi olduğu da bilinmektedir. Örneğin, *H. Pilori* enfeksiyonu şigeloz ve salmonelloz vakalarında daha sık olarak tespit edilmektedir. Bir çalışmada *H. pilori* gaita antijeni 76 Shigeloz vakasının %33’ünde ve 78 Salmonelloz vakasının %14’ün de pozitif bulunurken ve 65 sağlıklı olguda bu oran %12 düzeyindedir (14).

H. Pilori gaita antijeni prevalansının artışı yaş arttıkça artış eğilimi göstermektedir. Kamerun’lu 176 çocukta 0-2 yaş arası gaita antijeni pozitifliği %38 iken, 7-10 yaş arası bu oran %71’e çıkmıştır. Ayrıca düşük sosyoekonomik durum, parmak emme, aynı suda banyo yapma ve uzun süre emzirme enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Yaşları 1-82 arasında değişen 185’i erkek 309 Türk’te, *H. Pilori* IgG antikorları serum örneklerinde ölçülmüş, prevalansın yaşla birlikte önce arttığı ve 70 yaşından sonra azaldığı gösterilmiştir (1-9 yaş:% 42,60-69 yaş : %100 ve 70 yaş ve üstü: %80 >) (15).

Prevalans yüksekliği, düşük sosyoekonomik durum ve medeni durum ile ilgili olup, evli olanlarda prevalans daha yüksektir. Sosyoekonomik durumun incelendiği bir araştırmada, yaşları 11 ile 20 arasında değişen 5861 Meksikalı olgunun serum örnekleri incelendiğinde; *H. Pilon* IgG antikor pozitifliği 11-14 yaş arası %41, 18-24 yaş arası ise %60 bulunmuştur (16). Pozitifliğin deniz seviyesinde yaşama, caddelerdeki lağımlar, septik çukurlar depolar ve süt ve yağ tüketimi ile ilgili olduğu saptanmıştır (16). 50 yaşlarındaki 334 İngiliz olguda diş kaybı ve *H. Pilon* seroprevalansı arasındaki ilişki incelenmiş, diş kaybı olanlarda seroprevalansın daha yüksek olduğu bulunmuştur. Alafranga tuvalet kullanımı ile prevalans arasında da negatif ilişki vardır (17,18).

Bu konudaki bir başka araştırmada duedonal ülseri olan ve alkol kullananlarda da eradikasyon sonrası re-enfeksiyonun daha sık olduğu saptanmıştır (12).

Böceklerin hastalık yayılımında vektör olup olmadığının araştırıldığı bir çalışmada ise ensektisit kullanımı ile Trahom enfeksiyonu önlendiği; ancak, *H. Pilon* enfeksiyonunun önlenemediği gösterilmiştir (19).

2.1.3. Patogenez

Birçok enfeksiyon hastalığında olduğu gibi, *H. pilori* ile enfekte olan insanların sadece bir kısmında klinik hastalık gelişmektedir. Burada kişinin genetiği, immün cevabı ile bakteriye ait virülans faktörler kritik rol oynarlar ve bakteriyel virülans faktörleri ile patogenez arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır. Birçok bakteriyel virülans faktörü tanımlanmıştır; ancak, patogenezle ilişkileri, tümü için açıklanamamıştır. Hastalıkla ilişkili faktörler *PAI* (intact *cag* pathogenicity island), *vacA* (*vacA cytotoxin*) ve diş membran proteinlerini (outer membrane proteins) kodlayan genlerdir (20).

2.1.3.1. Cag A ve Cag PAI Tip IV sekresyon sistemi

H. pilori suşları, sağlam bir *cag* patojenite adasını (*PAI*) içermekte olup *cag* PAI içermeyen suşlara göre daha yüksek bir inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir (20).

VirB4 homolog ATP'azlar, tip IV sekresyon sisteminin temel bileşenleridir. Yakın dönemde, bu homologlardan birini kodlayan yeni bir virülans faktörü olan *DupA* (duedonal ülser tetikleyici gen A) tespit edilmiştir. *DupA* varlığının artmış duedonal ülser riski ve azalmış gastrik atrofi ve kanser riski ile ilişkili olduğu da bilinmektedir (21).

2.1.3.2. VacA Sitotoksin

VacA, peptik ülser ve gastrik kanser patogeneğinde önemli bir virülans faktörüdür. Bu toksini vakuolizasyon, membran kanalı oluşumu, endozomal/lizozomal fonksiyonun kesintiye uğraması, apoptozis ve immünomodülasyon gibi çok sayıda hücrel aktiviteyi indükleyebilmektedir (22).

Yakın dönemde *VacA*'nın T hücresi proliferasyonunu inhibe ettiği de gösterilmiştir (23).

2.1.3.3. Dış Membran Proteinleri (OMP)

BabA, *SabA*, *AlpAB* ve *OipA* gibi OMP'leri kodlayan çeşitli genler de virülans faktörü olarak bildirilmişlerdir. Bakteriyel tutunma da (adherence) virülansa yardım eden diğer bir önemli faktördür. *BabA*, *SabA* ve *AlpAB* iyi bilinen tutunma faktörlerindedir (24).

2.1.4. Gastrik kanserler ve *H. pilori* enfeksiyonu:

Prospektif epidemiyolojik çalışmalar *H. pilori* enfeksiyonu ile gastrik kanser arasındaki ilişkiyi açıkça ortaya koymuştur. Deneysel çalışmalar ise, *H. pilori* virülans faktörleri ve gastrik epitelyal hücre sinyalleri arasındaki etkileşimin karsinogenez ile ilişkili olduğunu göstermiştir (25,26).

H. pilori cagA geninin varlığı, gastrik kanser, gastrik atrofi ve duedonal ülser ile ilişkilidir. Ayrıca *cagA* pozitifliği, atrofik metaplastik lezyonların varlığı ile de ilişkilidir (25).

H. pylori enfeksiyonunun MALToma'nın bir alt tipi olan ektranodal gastrik marjinal zon B hücreli lenfoma gelişimindeki rolü şüphesizdir. Bakterinin antibiyotik ile eradike edilmesi erken evre bu tümörlerde %80 iyileşme sağlamaktadır (27).

H. pylori enfeksiyonundan mide karsinomasına giden süreçle ilgili olarak, öne sürülen 3 mekanizma vardır (28,29,30).

1. *H. pylori* mukozal hücre proliferasyonunu arttırmaktadır. Bu proliferasyon, *H. pylori* ile enfekte mukozada, nükleoler organize edici bölgeler (NOR) ve proliferen hücre nükleer antijeninin (PCNA) yüksek oranda eksprese edilmesi ile gösterilmiştir. *H. pylori* eradike edildiğinde hücre proliferasyon belirleyicileri gerilemektedir. Bu mitojenik etki, intraluminal amonyaktan kaynaklanan ve hücre proliferasyonunu uyaran bir bileşik olan üreaz üretimine bağlıdır. Artmış hücre proliferasyonu, karsinojenik ajanlar tarafından oluşturulan mutasyon riskinde artışa sebep olur.

2. C vitamini normal koşullarda midede bulunan bir vitamindir. *H. pylori* enfeksiyonu gastrik luminal C vitamini konsantrasyonunda düşüşe yol açar. Bu durum *H. pylori* eradike edildiğinde düzelir. C vitamini, midedeki nitritlerin karsinojenik ‘nitrozo’ bileşiklerine dönüşmesini azaltan bir antioksidandır. Antioksidanlar aynı zamanda DNA’da oksidatif hasar oluşmasını da engellerler.

3. *H. pylori* enfeksiyonunda mukoza ve gastrik lümende nötrofil artışı olur. Nötrofiller, karsinogenezde rolü olan oksijen bazlı serbest radikallerin bilinen bir kaynağıdır. *H. pylori* enfeksiyonu, gastrik mukozada uzamış nötrofil infiltrasyonunun en sık görülen sebebidir.

2.1.5. Yaşlılarda *H. pylori* enfeksiyonu ve tanısı

H. pylori enfeksiyonunun prevalansı, yaşla birlikte tüm dünyada giderek artmaktadır. Günümüzde, yaşlılarda ciddi kronik gastrit ve *H. pylori* ilişkili peptik ülseri tedavi etmenin faydası gösterilmiştir. Ek olarak *H. pylori* tedavisi intestinal metaplazi ve gastrik atrofiyi de engelleyebilir (31).

H. pylori enfeksiyonu histolojik olarak hızlı üreaz testi ya da endoskopi esnasında alınan gastrik biyopsilerle kolaylıkla tanınır. Bununla beraber yaşlı hastalarda biyopsi bölgesi dikkatlice seçilmelidir. Yaşlılarda *H. Pylori*'nin tedavi

sonrası teşhisinde, noninvazif testlerden C-13 ÜNT testi'nin doğruluğu serolojiden daha yüksektir. *H. pilori* dışkı antijen testinin ise yaşlılardaki rolü kesin belli değildir (31).

Yaşlılarda, *H. pilori* enfeksiyonunun tanısı, bu popülasyonun karakteristik özellikleri nedeniyle zordur (32). Bu hastalar çoklu tedavi almaları nedeni ile yüksek riskli hastalardır. Pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonu için tekrarlanan monoantibiyotik tedaviler yanlış negatif sonuçlara neden olabilirler. Dahası atrofik gastrit oluşumu bakteri için kirli bir çevre oluşturur ve teşhis gözden kaçabilir.

Yakın zamanda, yatan yaşlı hastalarda *H. pilori* enfeksiyonu tanısı için 5 farklı testi karşılaştıran bir çalışma yapılmıştır (33). İlginç olarak ÜNT yapıldığında *H. pilori* enfeksiyonu oranı serolojiden daha yüksek çıkmıştır. (Sırasıyla %98 ve %67;p<.001) (33).

Araştırmacılar, hastanede yatan hastalardaki yüksek kronik konstipasyon nedeni ile dışkı antijen testi ile daha fazla yalancı negatif sonuçlar olabileceğini bildirmişlerdir. Kolonda bakteri pasajının uzun olması *H. pilori* antijenlerinin parçalanmasına (degradation), böylelikle de dışkı antijen testinde negatifliğe neden olmaktadır (31).

2.1.7 H. pilori enfeksiyonu tanı yöntemleri

Günümüzde *H. pilori* enfeksiyonunun tanısı için tek başına yeterli bir test bulunmamakta olup, çok sayıda invazif ve invazif olmayan yöntem bu amaçla kullanılabilir. İdeal tanı yöntemi, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, ucuz ve kolay uygulanabilen, hemen sonuç veren ve minimal invazif olan yöntemdir (4,34,35). Henüz böylesine ideal bir test bulunamamakla birlikte, bilinen mevcut tanı yöntemleri ile *H. pilori* enfeksiyonu tanısında önemli yollar katedilmiştir. Şu an için en iyi yol iki testin kombinasyonu şeklindedir. Testlerin seçimi; klinik durum, pozitif ve negatif test olasılık oranı, test fiyatı ve o ülkede mevcut olup olmadığına bağlıdır. Tablo 1'de tanı amacıyla kullanılan testler karşılaştırılarak, duyarlılık ve hassasiyetleri ile avantaj ve dezavantajları özetlenmiştir.

Tablo 1. Helikobakter pilori'nin Tanısında Kullanılan Testler (4)

Test	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Endoskopi Gerekliliği	Yorum
Histoloji	93-98	95-98	Evet	Çok sayıda antral biyopsi örneği gerekir, özel boyalar duyarlılığı artırır.
Kültür	77-95	100	Evet	Antibiyotik duyarlılık testleri ve ayrıntılı tipendirme için gerekir.
Hızlı üreaz Testi	89-98	93-98	Evet	Endoskopik işlem sırasında tanı için kullanılır.
13C-ÜNT	90-95	90-95	Hayır	Canlı bakteri ve enfeksiyon varlığını gösterir, tedavi takibinde yararlıdır.
14C-ÜNT	90-95	90-95	Hayır	13C-ÜNT ile benzer mekanizma, düşük dozda radyoaktif madde alınımı var, kısa dönemde antibiyotik tedavisinin takibinde kullanılmaz, epidemiyolojik çalışmalar için idealdir.
Seroloji	88-95	86-95	Hayır	Kısa dönemde antibiyotik tedavisinin takibinde kullanılmaz, epidemiyolojik çalışmalar için idealdir.
PCR yöntemleri	85-96	90-100	Evet (biyopsi) Hayır (tükrük)	<i>H.pilori</i> DNA'sının varlığını gösterir, ancak ölü bakterilerde pozitif sonuç verir. <i>H. pilori</i> suşların farklılığını belirlemede kullanılır.
DAT	90-94	98-99		İnvazif olmaması bir avantajdır.

Tanımda kullanılan testler iki ana grupta toplanmaktadır:

İnvazif olmayan testler:

- Üre nefes testi
- Dışkı antijen testi
- Serolojik testler
- İdrarda veya kanda C-13 ölçümü

İnvazif Testler:

- Kültür
- Moleküler yöntemler
- Histolojik İnceleme
- Üreaz Testi

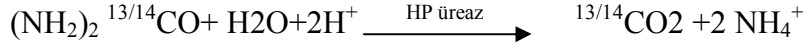
2.1.8 İnvazif olmayan tanı yöntemleri

İnvazif olmayan testler, bakterinin indirekt olarak saptanması temeline dayanan ve tüm gastrik mukozayı değerlendirme imkanı sunan global metodlar olarak tanımlanmaktadır. Sensitif ve spesifik olup, enfeksiyonun takibine olanak tanır. En büyük dezavantajı, indirekt metot olmasına bağlı olarak bakterinin izole edilmesine ve antibiyotik duyarlılık testlerine izin vermemesidir. Bundan dolayı başlangıç tanı için invazif bir test ile kullanılması tavsiye edilir. Noninvazif testler ülser benzeri dispepsi veya diğer gastrointestinal bulguları olan ve *H. pilori* veya peptik ülser düşünülen hastalar için uygundur.

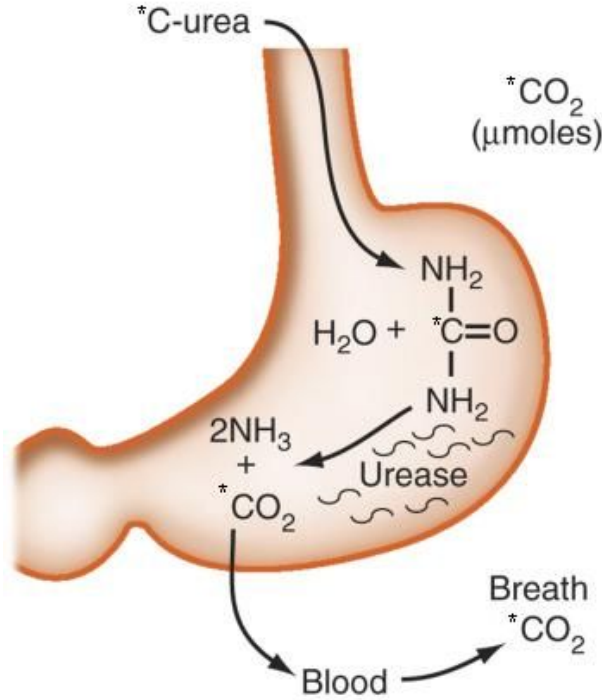
2.1.8.1. Üre nefes testi

Üre nefes testleri invazif olmayan testler içerisinde altın standart olarak kabul edilmektedir (34). Tedavi almamış hastalarda aktif enfeksiyonun başlangıç tanısı ve tedaviden 6 hafta sonra tedavi takibi için kullanılır. *H.pilori*'nin işaretli üreyi üreaz enzimi yardımıyla hidroliz etmesi özelliğine dayanan testte işaretleme karbon atomu kullanılarak yapılır. Bu amaçla yarılanma ömrü uzun C-14 radyoizotopu veya radyoaktif olmayan stabil C-13 izotopu kullanılır. Test C-13 veya C-14 işaretli ürenin *H.pilori* tarafından sentezlenen üreaz enzimi ile aşağıda formülde gösterildiği

gibi parçalanması sonucu açığa çıkan CO₂'in ekspiryum havasında saptanması esasına dayanır(35).



Resim 2: ÜNT çalışma prensibi



*C-14 ve C-13 izotopları

Klasik üre nefes testinde; oral yoldan C-13 veya C-14 ile işaretli ürenin alımını takiben; seçilen metoda göre 10, 20 veya 30 dakika sonra solunan hava örnekleri toplanmakta ve bunlar daha sonra spektrometrik olarak veya sintilasyon cihazlarında sayılmaktadır. Duyarlılığı ve özgüllüğü çok yüksektir. Test, yalancı negatif sonuçlardan kaçınmak için antibiyotik veya omeprazol tedavisi sırasında uygulanmamalı, tedavi bitiminden en az bir ay sonra test yapılmalıdır (36).

2.1.8.1.1. C-13 üre nefes testi

Hastalar 6 saat süreyle aç bırakılarak testten önce bazal nefes örneği bir tüp içerisine alınır ve midenin erken boşalmasını önlemek için hastaya yüksek kalorili

yiyecek verilir. Daha sonra C-13 ile işaretli üre içeren solüsyon içirilerek 20, 40 ve 60 dakikalarda alınan ekspiryum havasında C-13 araştırılır. C-13 radyoaktif olmayan bir izotoptur ve normal ekspiryum havasındaki CO₂'nin %1.11'ini oluşturur. Test sonrası ekspiryum havasında işaretli ¹³CO₂ düzeyinde %0.11 oranındaki bir artışın gösterilmesi ile *H. pilori* tanısı konulur. "Delta over baseline (DOB)" değeri olarak da bilinen bu tanı kriteri; bazal nefes örneğindeki ¹³CO₂/¹²CO₂ oranı ile test sonrası ölçülen ¹³CO₂/¹²CO₂ oranı arasındaki farkın hesaplanması ile bulunur (35).

2.1.8.1.2. C-14 üre nefes testi

C-14 üre kapsülünde 1 µCi C-14 vardır. Saf beta radyasyonu salan C-14'ün fiziksel yarı ömrü 5730 yıl ve maksimum enerjisi 160 keV'dir.

Gece yarısından sonra (yaklaşık 6 saat) oral beslenmesi kesilen hastaya 1 µCi dozunda C-14 işaretli üre içeren kapsül p.o. olarak verilir. 10-20 dakika sonra, soluma kartuşu veya küçük bir şişeye ekspiryum havası vererek bu örnekte C-14 araştırılır. C-14 radyoaktif izotop test sırasında az miktarda kullanıldığından maruz kalınan radyoaktivite bir günde doğadan alınan doğal radyasyon dozundan azdır. C-14 sintilasyon sayıcısı ile kolaylıkla ölçülür. Her ne kadar çocuklarda C-14 kullanımından çekinilse de, C-14 tüm yaşlarda güvenle kullanılabilir ve yaş sınırlayıcı bir faktör değildir (37). C-14 ÜNT, hızlı (test süresi 10 dakika), kolay , doğru ve güvenli bir tanı yöntemidir. Hamile ve emziren bayanlar dışında tüm hastalarda ve aile bireylerinde kullanılabilir (37,38).

ÜNT'de başlıca yanlış negatif sonuç nedenleri (34,35,38);

- 1- Antibiyotikler (Testten 30 gün öncesine kadar alınmaları halinde)
- 2- Bizmut (Testten 30 gün öncesine kadar alınmaları halinde)
- 3- Sükralfat (Testten 14 gün öncesine kadar alınmaları halinde)
- 4- Proton pompa inhibitörleri (Testten 30 gün öncesine kadar alınmaları halinde)
- 5- Tokluk
- 6- Rezektif gastrik cerrahi

7- Test kapsülünü yutmada zorluk (doz sonrası 15 yada 20. dakikada ilave nefes örneklerinin toplanması yardımcı olabilir.

ÜNT’de başlıca potansiyel yanlış pozitif sonuç nedenleri (38);

- 1- Potansiyel bakteriyel büyümeye neden olan rezektif gastrik cerrahi (non-H. pilor üreaz)
- 2- Aklorhidri

C-14 ÜNT ile etkileşen bu ilaçların testten önce kesilmesi gerekmektedir.Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. C-14 Üre Nefes Testi ile etkileşen ilaçlar ve kesilme süreleri

Sınıf	İlaçlar	Etki mekanizması	Kesilme Süresi
Antibiyotikler	Vankomisin,Nalidiksik asit, Trimetoprim, Amfoterisin B dışındaki tüm antibiyotikler	Bakterisidal etki	30 gün
Sitoprotektifler	Bizmut tuzları (De-nol tablet)	Bakterisidal etki	30 gün
Proton pompa inhibitörleri	Omeprozole, Lansoprazol Pantoprazol	Bakterisidal etki Bakteriostatik etki	14 gün
H2 reseptör antagonistleri	Simetidin, Famotidin, Nizatidin, Ranitidin vb.	Oral florada üreaz üretimini yada HP proliferasyonunu arttırabilir.	24 saat
Sukralfat	Antepsin, Peptiliz		14 gün
Antiasitler	Tüm ürünler	Üreazi aktivitesini azaltabilir.	2 gün

C-14 ÜNT sırasında *H. Piloni* pozitifliği ve negatifliğine göre maruz kalınan radyasyon dozları her iki cinsiyet için de Tablo 3’de sunulmuştur.

Tablo 3. C-14 Üre için Radyasyon Dozimetresi (38).

Hasta	Verilen aktivite KBq (μ Ci)	En büyük radyasyon dozu alan organ* mGy (rad)	Ekivalan* mSv(rem)
HP (+) kadın	37 p.o. (1)	0.14 mesane duvarı (0.5) 0.19	0.08 (0.3)
HP (-) kadın	37 p.o. (1)	mesane duvarı (0.69) 0.10	0.049 (0.18)
HP (+) erkek	37 p.o. (1)	mesane duvarı (0.38) 0.14	0.062 (0.23)
HP (-) erkek	37 p.o. (1)	mesane duvarı (0.52)	0.038 (0.14)

* MBq’e karşılık mCi

HP: Helikobakter pilori; p.o.: ağız yoluyla

C-13 ve C-14 ile yapılan ÜNT’leri sonuçları arasında anlamlı bir farklılık yoktur. C-14 üre nefes testinin daha hızlı sonuç vermesi ya da C-13 üre nefes testinin ise radyasyon içermemesi gibi nedenler bu iki test arasında tercih nedeni olabilir. C-13 izotopunun radyoaktif olmaması avantaj olmakla birlikte dezavantajı, temini güç ve pahalı “mass spectrophotometer”e gereksinim duymasındır.

Üreaz pozitif başka mikroorganizmaların varlığında veya aklorhidride ÜNT’de yalancı pozitif sonuçlar alınabilmektedir. Biyopsi sırasında yapılan invazif tanı yöntemlerinde ise “örnekleme hatası” potansiyel bir sorundur. Oysa tüm mide yüzeyinin değerlendirilebildiği ÜNT testlerinde ise böyle bir sınırlılık bulunmamaktadır.

C-13 üre nefes testinin duyarlılık ve özgüllüğü %90’nın üzerindedir ve C-14 ÜNT’de buna yakın değerlere sahiptir. Serolojik ve fekal antijen testlerinden daha pahalı fakat invazif testlerden ucuzdur.

ÜNT, sıvı test materyali kullanılarak gerçekleştirildiğinde, mükemmel non-invazif bir test olarak tanınsa da teorik olarak oral kavitede üreaz (+) bakterilerin

varlığı yanlış pozitif sonuçlara neden olmaktadır. Bir Japon çalışması, orofarenkste üreaz pozitif bakteriler bulunduğu için ağızla beraber orofarenks gargarası yapmayı da temizlik açısından önermektedir (39). Bir başka çalışma da, ağız yerine burun delikleri (nazogastrik yol) kullanılarak test materyalinin uygulanmasıyla yalancı pozitif sonuçları hafifçe düzelttiği gösterilmiştir (40). Günümüzde yeni test materyalleri işaretli ürenin, oral ve farengial bölgeye bulaşmasının önlenmesi için kapsül veya film tablet şeklinde üretilmektedir. 'İsotope ratio mass spectrometry =(IRMS)' en yaygın kullanılan metod olsa da, az bulunan ve pahalı cihazlardır. Daha ucuz ve analitik donanımı daha kolay olan non-dispersive izotope-selective infrared spectrophotometer (UBiT-IR30) ile yapılan testler de aynı sonuçları vermiştir (41). Üre nefes testi yaparken yüksek doz (4gr) sitrik asit kullanımı ise testin sensitivitesini arttıran bir uygulamadır (42). Levine ve ark. Proton pompa inhibitörleri arasında yanlış pozitiflik oranını kıyaslayan bir çalışma yapmışlar, omeprazol ve pantaprazol daha düşük (%4) "yanlış pozitifliğe" neden olurken, lansaprazol ve Esomeprazol'de bu oran çok daha yüksek bulunmuştur (%16.6 ve %13.6) (42).

HELIPROBE™ sistemi ile C-14 ÜNT

Marmara Üniversitesi Nükleer Tıp A.D'da *H.pilori* tanısı HELIPROBE™ sistemi (Noster System, İsveç, www.noster.com) ile yapılmaktadır. (Resim 3). HELIPROBE™ C-14 üre nefes testi 3 parçadan oluşmaktadır.

1. Kapsül (film tablet) 1µCi C-14- üre içerir. Hasta 50 ml su ile birlikte içer.
2. C-14 işaretli CO₂ tutucu ped (soluma kartuşu) hasta tarafından solunan C-14 işaretli CO₂ in bağlanmasında görev yapar. Pedin iç yüzeyi C-14 bağlama özellikli LiOH ile kaplıdır.
3. Beta sayıcı ölçülmeye hazır pedlerin okunarak sonuçların alınmasında kullanılır.

Resim 3. HELIPROBE™ ÜNT Sistemi (Beta sayıcı, test kapsülü ve soluma kartuşu).



Testin üreticisi tarafından önerilen yapılışı şu şekildedir; 1 μCi C-14 üre kapsülü 50 ml su ile içirilir, 10 dakika beklenir ve 10 dakika sonunda kartuşun rengi turuncudan sarıya dönene kadar kartuşa solutulur. Üfleme işlemi bittikten sonra kartuş beta sayacına yerleştirilerek, 250 saniye sayım yapılır ve sonuç kaydedilir. Sonuçlar elde edilen sayılara göre aşağıdaki şekilde derecelendirilir.

Tablo 4. HELIPROBE™ C-14 üre nefes testi değerlendirme sistemi

Heliprobe Grade	Sonuç	Sayım (cpm)
0	HP yok	0-25
1	HP şüpheli	25-50
2	HP var	50 ve üzeri

cpm: counts per minute

HP: *H. pilori*

HELIPROBE™ C-14 üre nefes testinin gösterilmiş başlıca avantajları şunlardır: Helicap™ nin kapsül formunda olması nedeni ile sadece mideye ait flora değerlendirilir. Ağız florası kontaminasyonu böylelikle engellenmiş olur. Kapsülün içerdiği 1 µCi radyasyon miktarı, 1 saatlik uçak yolculuğundan alınan radyasyona, birkaç bardak portakal suyundan alınan radyasyona, akciğer grafisinde alınan radyasyonun 1/7'sine, baryumlu çekimlerin 1/1000'ine mamografinin 1/250'sine eşdeğerdedir. C-13 üre nefes testinde hastaya 30000 kat daha fazla üre verilmekte ve bu kadar yüksek miktarda ürenin güvenilirliği hakkında yeterli veri bulunmamaktadır.

Heliprobe Breathcard™ nefes toplama kartuş seviyesinde C-14-CO₂ tutulur. Oysa diğer nefes testlerinde hasta günlük olarak hazırlanmış solüsyonlara piped vasıtasıyla üfletilmektedir. Koroziv olan bu solüsyonların hasta tarafından yanlışlıkla içilebilmesi söz konusudur.

Kartuşta tutulan hasta nefesleri yıllarca stabil kalmakta, bu da kartuşların tekrar ölçülebilmelerine ya da saklanarak bir başka merkezde de değerlendirilebilmelerine olanak tanır.

C-13 üre nefes testinde ölçme işinde kullanılan mass-spectrophotometer pahalı ve sürekli kalibrasyon yapılması gerekmektedir. Bu da uzman eleman gerektirmektedir. Oysa C-14 üre nefes testinde kullanılan beta sayacının kullanımı sadece üfleme kartuşunu cihaza yerleştirilmesi ve okuma tuşuna basılmasından ibarettir. Kısacası HELIPROBE™ sistemi ile C-14 üre nefes testi kolay, hızlı ve güvenilirliği ile *H. pilori* tanısında ve terapinin takibinde kullanılan mükemmel bir test yöntemi olarak sunulmuştur (43).

2.1.8.2. Dışkı antijen testleri (DAT)

Dışkı örneğinde *H. pylori* antijenini ELISA yöntemi ile saptayan bir tanı testidir. Basit ve invazif olmayan bir testtir. Dışkı antijen testi, ÜNT kadar elverişli biçimde aktif enfeksiyonu saptar. Hem tarama testi olarak epidemiyolojik çalışmalarda asemptomatik kişilerde *H. pylori* enfeksiyon prevalansının saptanmasında, hem de tedavi sonu kontrol amacı ile kullanılabilir. Eradikasyonun doğrulanması için kullanılacaksa, tedavinin sonlandırılmasından 4 hafta sonra yapılmalıdır. Özellikle çocuk ve koperasyonu bozuk hastalarda olduğu gibi ÜNT uygulaması zor olduğundan DAT tercih edilmelidir. Taze veya dondurulmuş, dışkı örneği test için kullanılabilir (34, 35, 36).

Ticari olarak hazırlanmış poliklonal ve monoklonal antikor testleri bulunmaktadır. Poliklonal testlerin özgüllüğü oldukça yüksekken, duyarlılığı değişken olarak saptanmıştır (44, 45, 46). Monoklonal testler yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermiştir (47). Hasta başı test olarak geliştirilen monoklonal antikor test sonuçları oldukça duyarlı ve özgül olarak saptanmıştır (48).

Bu testler heterojen duyarlılık oranlarına sahip olup, duyarlılık oranı %58 ile %96 arasında değişmektedir. Konu ile ilgili 9 çalışmanın sadece ikisinde %98 duyarlılığa ulaşılmıştır. Buna karşın özgüllük 9 çalışmanın 2 sinde %90 'ın altındadır. Bu değişkenlik eşit kalitede poliklonal antikor üretme zorluğundan kaynaklanıyor olabilir.

Üst GİS kanamalarında Premier Platinum HpSA ve Immuno Card STAT adlı dışkı antijen testlerinin performansı azalmaktadır. Bu gibi durumlarda, sadece HpStAR adlı dışkı antijen testi kullanılabilir (49).

Testlerde monoklonal antikor kullanılması, poliklonal antikor kullanılmasından daha iyi duyarlılık ve özgüllük oranları sağlamaktadır. (%96'ya karşı %91 ve %97'ye karşı %93). Tedavinin izlenmesi içinse dışkı antijen testi yeterince doğru değildir (duyarlılık %86, özgüllük %92)(50).

Bu çalışmaya alınan hastalarda DAT; Rapid Strip HpSA testi kullanarak değerlendirildi. Rapid Strip HpSA dışkı antijen testi, insan dışkıсында *H.pylori* antijenini saptamaya yarar. Aktif enfeksiyonu ve eradikasyon sonrası tedavinin etkinliğini saptamada kullanılabilir. Eradikasyon sonrası en az 4 haftalık bir süreden

sonra uygulanmalıdır. Bu test immunokromatografik temelli bir tarama testi olup dışkı örneklerinde *H.pilori* antijeninin tanısı amacıyla kullanılır. Bu test anti-*H.pilori* antikoru içeren monoklonal bir testtir. Alınan dışkı örneğinin reaksiyon kasetine dilüe edilmiş hasta örnekleri uygulanmakta ve oda sıcaklığında 5 dakikalık inkübasyon sonrası okuma alanında pembe-kırmızı bir çizginin oluşması pozitif sonucu göstermektedir.

Dışkı örneğinin hava geçirmez bir transport kabında alınması ve test edilene kadar 2-8 °C'de saklanması gereklidir. Mümkün olan en kısa zamanda örnek test edilmelidir. Fakat test öncesi 2-8 °C'de 72 saate kadar da saklanabilir. Testin bu süre içinde yapılamaması durumunda örnek derhal dondurulmalı ve test edilene kadar bu şekilde saklanmalıdır (-20 ile-80). Örnekler en fazla iki defa dondurulup çözülebilir. Transport besiyerleri, swab ya da koruyucu madde ile karıştırılmış örnekler test için uygun değildir. Ayrıca sulu dışkı örnekleri de test için uygun değildir. Çünkü sulu dışkı örneğinde olması gerekenden daha az miktarda dışkı örneği alınması yalancı negatif sonuçlara sebep olabilir (51).

2.1.8.3. Serolojik Testler

Serolojik yöntemler *H. pilori* tanısında yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biridir. Özellikle epidemiyolojik çalışmalarda yararlıdır (36). Serolojik tanıda lateks aglütinasyon, kompleman fiksasyon, enzim-linked immünosorbent assay (ELİSA), western-blot ve immünofloresan yöntemler kullanılmaktadır. Enzim işaretli katı faz immünassay (ELİSA) yöntemi en sık kullanılan serolojik yöntemdir (52). *H. pilori* enfeksiyonu sistematik ve lokal antikor yanıtına neden olur. Özgül IgG ve IgA enfeksiyon süresince artar ve tedavi edilmedikçe yüksek kalır. Tedaviyi izleyen aylarda eradikasyon sağlandıysa IgG ve IgA düzeyleri düşer ancak IgG düzeyi hiçbir zaman tamamen negatifleşmez. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, tedavi öncesi ve tedavi bitiminden itibaren üç-altı ay sonra olacak şekilde iki titrasyonun karşılaştırılması gereklidir (53). Bu testlerde kullanılacak antijenler çok önemlidir (53). Genellikle üç tip antijen kullanılmaktadır (36);

1. Tam hücreler ve tam hücre parçaları gibi ham antijenler,

2. Glisin ekstraktları ve ısı değişken olmayan antijenler gibi hücre parçacıkları,
3. Üreaz ve 120 kDa antijen gibi zenginleştirilmiş antijenler

Kullanılan antijene göre duyarlılık ve özgüllük %80-100 arasında değişmektedir. Virülans genlerini saptamaya yönelik serolojik kitler de geliştirilmiştir (54). Western Blot, immüno blotlama, bakterinin çeşitli bölümlerine karşı oluşan sıvısal bağışık yanıtı saptamada kullanılan oldukça duyarlı ve özgül bir yöntemdir (55).

Serolojik olarak; hasta başı testleri, bir damla kan ya da serum ile uygulanabilen veya idrarda IgG saptayan testler geliştirilmiştir; ama bunların duyarlılık ve özgüllükleri düşüktür (54, 56, 57).

Ayrıca lateks tabanlı serolojik testler de geliştirilmiştir. Bu testlerin temeli immobilize *H. pilori* antijenleri ile mikrosferlerin mobilitesinin ölçümüne dayanmaktadır. Test sonuçları antikor konsantrasyonu ile ilişkilidir (58).

2.1.8.4. Kan veya idrarda C-13 ölçümü

H.pilori'nin substrat metobolizmasının kan veya idrarda gösterilmesi prensibiyle çalışır. Hastaya C-13 işaretli üre verildikten 30 dakika sonra kan örneği alınır. ÜNT'inde olduğu gibi işaretli serum bikarbonat konsantrasyonu hastaların *H.pilori* durumunu yansıtır. Örnek analizleri mass spectrophotometer gerektirir. Sensitivite ve spesifite yüksek olup, ÜNT ile kıyaslandığında yanlış pozitif sonuçlar nadirdir (34).

2.1.9 İnvazif testler

İnvazif testler endoskopi ve biyopsi üzerine kurulmuştur. İnvazif testler gastrik kanser, tedaviye rağmen anoreksi, disfaji, gastrointestinal kanama, açıklanamayan anemi, kilo kaybı ve ciddi kusma gibi persistant semptomları olan hastalarda öncelikle kullanılır. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi ile, farklı alanlardan birden çok biyopsi örneği alınmalıdır. Toplam mide yüzey alanının 800 cm² olduğu düşünöldüğünde, invazif testler mide mukozasının çok küçük bir alanını inceleyebilmektedir. *H.pilori*'nin gastrik antrumdaki yamasal dağılımı biyopsiye

dayalı tanı yöntemlerinde örnekleme hatalarından kaynaklanan yalancı negatifliklere sebep olduğundan, antrum ve korpustan en az ikişer biyopsi örneği alınmasını gerektirir.

2.1.9.1. Kültür

H. pilori kültürde üretilmekte ve bu tanı için altın standart sayılmaktadır. Bu yöntem en standart, en özgül ve genellikle oldukça duyarlı bir yöntem olarak tanımlanmaktadır. Deneyimli laboratuvarlarda kültürün duyarlılığı %95'ten fazladır. Oksijene duyarlı olan bu bakterinin laboratuvara ulaştırılması ve ekimi uygun koşullarda ve hızlı olmalıdır. Taşıyıcı besiyeri olarak serum fizyolojik ve ticari olarak hazırlanmış besiyerleri kullanılmaktadır. *H. pilori* kültürünün başarısı biyopsi örneğinin alımıyla ekimi arasındaki süreye ve oksijenle temasına bağlıdır. Bu nedenle örnekler en fazla dört saat içinde ekilmeli, bu süre boyunca +4 °C'de bekletilmelidir. Örnek hemen ekilemeyecekse -70 °C'de saklanabilirse de bu işlem kültürde üretmeyi %40 azaltmaktadır. *H. pilori* seçici (antibiyotik içeren) ve seçici olmayan besiyerlerinde, mikroaerofilik ortamda 3-10 günde üretilmektedir. %5-10 yalancı negatif sonuç alınmaktadır (36). Kullanılacak besiyeri beyin-kalp-infüzyon agar [Brain Heart Infusion (BHI)], Columbia agar, Brucella agar gibi zengin besiyerleri olmalı ve kan ya da serumla zenginleştirilmelidir. Mikroaerofil ortam çeşitli ticari kitler kullanılarak, anaerop kavanozda sağlanabilir. Üreyen suşlar, Gram boyama, üreaz, katalaz, oksidaz reaksiyonlarına göre konvansiyonel yöntemlerle değerlendirilerek tanı konur. Kültürde üretilen *H. Piloni*'ye antibiyotik duyarlılık testi uygulanabilir, tiplendirme yapılabilir, bu suşlar -70°C'de skim-milk ya da %15-20 gliserol içeren BHI sıvı besiyerinde saklanabilir (4, 34, 35).

Kültür özellikle *cag A* ve *vac A* gibi virülans faktörleri hakkında bilgi sahibi olunmak istendiğinde tercih edilmelidir.

Kültür, suşların antibiyotik duyarlılığını kavramada da önemlidir. Bir çalışmada bakteri eradikasyon oranı, antibiyotiğe duyarlı suşlar için %72 bulunurken, dirençli suşlar için bu oran %36.4'lere düşmektedir (59).

2.1.9.2. Moleküler tanı yöntemleri

Moleküler yöntemler, özellikle son yıllarda *H. pilori* ve diğer *Helicobacter* türlerinin saptanmasında sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (60). Teşhiste, moleküler metodların gelişmesiyle, organizmanın kültüründeki problemlerin üstesinden gelinmiştir. Bu yöntemler, tiplendirmede, antibiyotik duyarlılık ve virülans faktörlerin belirlenmesinde önem kazanmışlardır. Moleküler yöntemler mide biyopsi örnekleri dışındaki örneklerden de *H. pilori* ve/veya diğer *Helicobacter* türlerini saptamak için kullanılabilir. Moleküler bir yöntemle gösterilen *Helicobacter* 'in canlı olup olmadığı saptanamaz. Seçilecek DNA ekstraksiyon yöntemi bu testlerin duyarlılığında çok önem taşır. DNA ekstraksiyonunda inhibitörlerin uzaklaştırılması gerekmektedir, doğru yöntem seçilmezse yanlış negatif sonuçlar alınır.

H. pilori kültürü titiz bir çalışma olduğundan, laboratuvarlar ve hastaneler uygun ortamı ve üreme şartlarını sağlamada zorluk çekmektedir. Bu nedenle de Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) önemli bir tanı aracı haline gelmiştir.

Ancak yüksek duyarlılığına rağmen PCR yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir. Bunun başlıca nedenleri, yetersiz bakteri sayısı olan numune veya spesimendeki bileşikler tarafından inhibisyonudur. PCR, üre nefes testinde ve histolojide yanlış negatif bulunan MALToma' lı hastalarda *H. Pilori* 'yi teşhis etmede başarıyla kullanılmıştır (61). Bununla birlikte PCR, kanamalı peptik ülserli vakalarda, gastrit vakalarına oranla, anlamlı olarak daha düşük sonuçlar vermektedir (62). Bir çalışmada; konjoktival MALT lenfomalı 5 olgunun 4'ünde mikrodiseksiyon ile elde edilen konjoktival hücrelerde *H. pilori* varlığı PCR ile gösterilebilmiştir (63).

H. pilori 'de makrolid rezistansını saptayan en etkili metod biprobe FRET gerçek zamanlı PCR'dır. Bu metod biyopsi örneklerinde kullanılmıştır (64). Ancak daha ilginç direkt dışkıda uygulanabilmesidir (duyarlılık ve özgüllük %98) (65).

2.1.9.3. Histopatoloji

Bu yöntemin en büyük avantajı, hem gastrik patolojinin tipini, hem de *H. Pilori* 'nin histolojik varlığını tespit edebilmesidir. Histolojinin başarısı %80-90,

özgüllüğü %95-100'dür. Histolojinin başarısı biyopsi örneğinin uygunluğu, patoloğun deneyimi, bakteri yoğunluğu ve boya türüne bağlıdır. *H. pilori* 3 çeşit boyama ile saptanır. Bu boyalar giemsa, geliştirilmiş toluidin mavisi ve immün boyamalardır. Antral biyopsi örneklerinin bu boyalarla boyandıktan sonra histopatolojik değerlendirilmesi oldukça iyi sonuçlar vermektedir. PCR, diğer bir boyama tekniği olan Warthin-Starry boyama ile karşılaştırıldığında daha sensitif bulunmuştur. Kansere komşu normal dokularda, kanser dokusundan daha fazla *H. pilori* bulunduğu gösterilmiştir (66). Monoklonol veya poliklonal floresan anti-*H. pilori* antikorlarının kullanıldığı immünohistokimyasal boyama tanıda daha özgül ve duyarlı bir yöntemdir, ancak maliyeti yüksektir.

2.1.9.4. Üreaz testi

Endoskopi sırasında alınan antral biyopsi örneklerine uygulanan üreaz testi, basit, güvenilir, ucuz ve hızlı sonuç veren bir tekniktir. *H. pilori* üreaz aktivitesi ile ortamdaki üreyi amonyak ve bikarbonata parçalar ve ortamın pH'sını yükselterek pH indikatörü ile ortamın rengini değiştirir. Pozitif sonuçların %90'ı ilk yarım saatte görülür, negatif olan olgulardaysa ertesi gün okuma gereklidir (36). Biopsi üreaz testinin duyarlılığı ve özgüllüğü değerlendirme süresine bağlıdır. Değerlendirme 1 saatten az bir süreden yapıldığında özgüllük yüksek iken, duyarlılık optimal değildir. Artmış inkübasyon süresi sensitiviteyi artırır ancak üreaz enzimine sahip diğer kontaminant bakteriler yalancı pozitiflik oluşturacağından testin özgüllüğünü azaltır. Üreaz testinin duyarlılığı biyopsi örneğindeki bakteri sayısına bağlıdır. Pozitiflik 10^4 bakteri varlığında görülür. Tedavi izleminde kullanılmak için uygun bir test değildir. Yöntemin dezavantajı endoskopi gerektirmesidir.

ProntoDry ve HpONE adlı yeni 2 hızlı üreaz testi, CLO (Campylobacter Like Organism) testi ile aynı duyarlılığa sahiptirler. Ancak yeni testler daha hızlı sonuç vermektedirler (67, 68). *H. Pilori*'ye karşı monoklonal antikorlar kullanan bir üreaz testi hem sensitivite hem de özgüllüğü yükseltmiştir (69).

2.2. Mide Kanserinde Subtotal Gastrektomi

Subtotal gastrektomi operasyonu; mide kanseri, duodenal ülser komplikasyonları ve Zollinger–Ellison sendromunda uygulanır (70).

Mide kanserinin primer tedavisi halen cerrahi rezeksiyonudur. Lokalize kalmış mide kanserleri için cerrahi ile şifa şansı vardır. Ancak ileri hastalık için de cerrahi girişim zorunluluğu seyrek değildir. Mide kanseri için uygulanacak cerrahide hastalığın doğal seyri, biyolojik davranışı, anatomik lokalizasyonu ve evresinin göz önünde tutulması ve cerrahi tedavinin ne amaca yönelik olduğunun iyi belirlenmesi gerekir.

Mide kanseri gibi cerrahi-dışı tedavi yöntemlerinin şifa sağlamadığı malignitelerde tedavide radikal cerrahinin rolü halen tartışılmazdır. Cerrahi tedaviden ilk beklenen ise geride makroskobik ve mikroskobik tümör artığı bırakmamasıdır. Bunun en temel şartı da hastalığın midede ve bölgesel lenf nodüllerinde sınırlı olmasıdır. Kanserin midede lokalize olduğu bölüm rezeksiyonun şeklini değiştirmekle birlikte günümüzde en sık uygulanan mide kanseri ameliyatları radikal subtotal veya total gastrektomidir. Proksimal yerleşimli tümörler için uygulanabilecek proksimal gastrektomi yeterince radikal olmadığı ve total gastrektomiye göre sekelleri daha az olmadığı için pek uygulanmamaktadır. Radikal subtotal gastrektomiden sonra Billroth I (gastroduodostomi) ve Billroth II (gastrojejunostomi) rekonstrüksiyon şekilleri uygulanır (71) (Resim 4). Aşağıda Tablo 5’te malignite nedeniyle subtotal gastrektominin endikasyonları sunulmuştur.

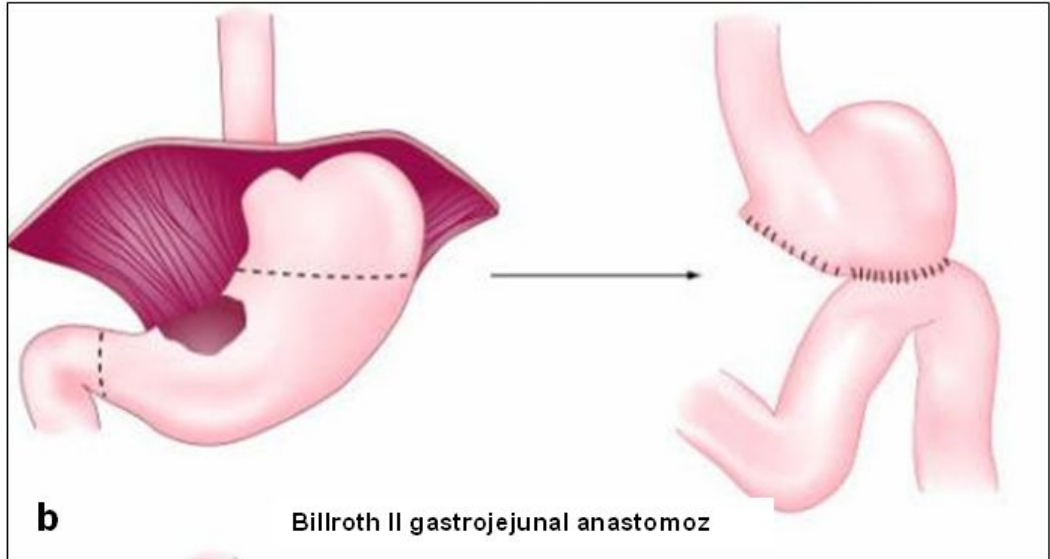
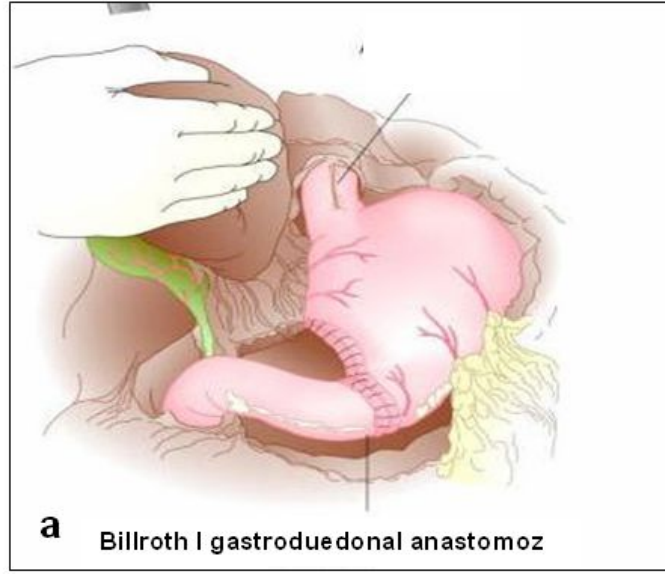
Tablo 5. Subtotal gastrektomi endikasyonları (72).

-
- T1 tümör (1cm’den daha fazla temiz cerrahi sınır elde etmek koşulu ile)
 - Sınırları belirgin T2 ve T3 tümör (3 cm’den daha fazla temiz cerrahi sınır elde etmek koşulu ile)
 - İntermediate veya infiltratif T2 ve T3 tümör (5 cm’den daha fazla temiz cerrahi sınır elde etmek koşulu ile)
-

Mide kanseri nedeni ile opere edilmiş hastalarda cerrahi sonrası kalan rezidüel mide dokusunda mide kanseri gelişme sıklığı normal popülasyona göre çok

daha yüksektir. Parsiyel gastrektomili olgularda *H.pilori* pozitifliği ile atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi gelişimi arasında da sıkı bir ilişki vardır. Bu nedenle sebebi her ne olursa olsun, risk altındaki bu grupta *H.pilori* varlığı öncelikle araştırılmalı ve pozitif olgularda eradikasyon tedavisi yapılmalıdır.

Resim 4. Subtotal gastrektomide yapılan Billroth I (a) ve Billroth II (b) rekonstrüksiyon teknikleri.



3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi ve Hazırlığı :

Marmara Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları A.D. Tıbbi Onkoloji B.D ile Haydarpaşa Numune Hastanesi Tıbbi Onkoloji servisleri tarafından mide kanseri nedeniyle takip edilen subtotal gastrektomi operasyonu geçirmiş hastalar çalışmaya alındı.

Tüm hastaların tıbbi kayıtları incelenerek varolan preoperatif endoskopi sonuçları, operasyon zamanı ve tipi, postoperatif patoloji sonuçları ile takip endoskopi sonuçları kaydedildi. Hastalara C-14 ÜNT ile aynı gün dışkı antijen testleri yapıldı.

3.2. Üre Nefes Testi Prosedürü

Marmara Üniversitesi Nükleer Tıp A.D'na başvuran subtotal gastrektomili 30 hastaya, gerekli ön hazırlıklar (Tablo 2'deki ilaçlar belirtilen sürelerde kesilerek) yapıldıktan ve en az 6 saat açlıktan sonra HELIPROBE™ C-14 ÜNT uygulandı.

HELIPROBE™ C-14 ÜNT'inde ;

1. Hastaya 1 µCi C-14 üre kapsül (film tablet) 50 ml su ile yutturuldu.
2. Hastalar daha sonra sol yanlarına 10 dakika süresince yatırıldı.
3. 10 dakika sonunda oturtularak 10, 20 ve 30. dakikalarda olmak üzere 3 kez soluma kartuşuna solutuldu.(turuncu renk sarıya dönene kadar)
4. 10., 20. ve 30. dakikaya ait soluma örnekleri beta sayacısına konarak 250 sn saydırıldı ve sonuçlar standart Heliprobe™ derecelendirmesi (0,1,2) ve total sayım şeklinde kaydedildi.

3.3. Dışkı Antijen Testi (DAT)

Marmara Üniversitesi Nükleer Tıp A.D.'na başvuran subtotal gastrektomili her hastaya, C-14 ÜNT ile aynı gün olmak üzere DAT yapıldı. Bu çalışmaya alınan C-14 ÜNT içinde geçerli olan hazırlığı yapmış hastalarda DAT, standart Rapid Strip

HpSA testi kullanarak değerlendirildi. Dışkı örnekleri Marmara Üniversitesi Klinik Mikrobiyoloji A.D'na gönderildi. Aşağıda açıklandığı gibi Rapid Strip HpSA testi yapıldı ve sonuçlar pozitif ve negatif olarak kaydedildi. Test, *H.pilori*'ye özgül antikorların reaktif bir membrana emdirilmesi temeline dayanmaktadır. Örnekte *H.pilori* antijeni olması durumunda, özgül antijen koloidal altın partikülleri ile konjuge edilmiş ikincil bir antikor ile belirlenir. Reaktif membran üzerine bant şeklinde bağlanmış olan jenerik antikorun konjugat antikor ile birleşmesi sonucunda görüntüleme gerçekleşir ve böylece testin performansı da belirlenmiş olur.

Rapid Strip HpSA dışkı testi şöyle yapılır:

1. Örnek sulandırma şişesine 1 ml (yaklaşık 20 damla) örnek sulandırıcısı koyulur.
2. Dışkıdaki 3 farklı alana toplama probu daldırılarak dışkı örnekleri toplanır. (Dışkı örneğinin çapı 5-6 mm olmalıdır) ve dışkı örneği ile dolu toplama probu örnek sulandırma şişesine yerleştirilerek kuvvetli bir şekilde döndürülür.
3. Örneğin uygun bir şekilde karışmasını sağlamak için sulandırıcı şişe iyice sallanır.
4. Torbadan strip çıkarılır .
5. Örnek sulandırıcı şişesinin kapağı açılır ve 4 damla test kasetine ilave edilir.
6. 5 dakika sonra sonuçlar okunur.

HpSA stripinin merkezindeki beyaz alanda sadece bir mavi bandın (kontrol çizgisi) görülmesi durumunda *H.pilori* antijenleri bulunmamakta ya da ölçülebilir seviyenin altındadır; bu durumda sonuç negatiftir. Mavi bandın (kontrol çizgisi) yanı sıra pembe-kırmızı bir bandın (test çizgisi) görülmesi örnekte tespit edilebilir. *H.pilori* antijenlerinin olduğunu gösterir; bu durumda sonuç pozitifdir. Ancak, 10 dakikadan sonra görülen herhangi bir çizgi ya da rengin tanısız değeri yoktur. Test bölgesinde hiçbir bant oluşmaması veya sadece test çizgisinde bant oluşması sonuçların geçersiz olduğunu gösterir. Bu durumda test tekrar edilmelidir.

Antibiyotikler, proton pompa inhibitörleri ve bizmut preparatları testten en az 2 hafta önce kesilmelidir. Bu ilaçların kullanımı yalancı negatif sonuçlara neden

olabilir. Rapid Strip HpSA testinden 2 hafta öncesine kadar bu bileşikleri alan bir hastada negatif bir sonucun elde edilmesi yanlış negatif bir sonucu akla getirir ve tedavinin kesilmesinden 2 hafta sonra alınan yeni bir örnekte testin tekrar edilmesi gereklidir.

3.4. İstatistik Analiz

İstatistik analiz; GraphPad InStat Version 3.00 ve MedCalc Version 9.4.1.0 yazılımları kullanılarak yapıldı. 10, 20 ve 30. dk. ÜNT sayımlarının karşılaştırılması Kruskal-Wallis testi ile, *H.pilori* pozitif ve negatif olgulara ait ÜNT sayım sonuçlarının karşılaştırılması Mann Whitney U testi yapıldı. Her bir zaman için en iyi duyarlılık ve özgüllüğü gösteren eşik sayım değeri de ROC analizi kullanılarak saptandı. *H.pilori* pozitifliği ile operasyon sonrası geçen süre arasındaki ilişki ise spearman-nonparametrik korelasyon testi ile değerlendirildi (sayfa 38).

5. BULGULAR

Çalışmaya, mide kanseri nedeniyle subtotal gastrektomi operasyonu geçirmiş, sekizi kadın, 22'si erkek olmak üzere toplam 30 hasta dahil edildi. Yaşları 30 ile 74 arasında değişen olguların ortalama yaşı 54.6 ± 11 yıl'dır.

Distal subtotal gastrektomili olguların %87'sinde Billroth II (26 hasta), %10'unda ise Roux-Y anastomozu (3 hasta) ve %3'ünde (1 hasta) wedge rezeksiyon yapılmıştır. İki olgu dışında tüm hastalarda tümörün patolojik tipi adenokarsinom olarak raporlanmıştır. Bir olguda patoloji gastrointestinal stromal tümör, diğerinde ise Maltoma'dır. Cerrahi ile ÜNT arasında geçen süre 27 gün – 21 yıl (ortalama: $27,7 \pm 47$ ay, ortanca: 14 ay) arasında değişmektedir.

Postop. tedavi alma anamnezi olan 15 hasta için alınan tedavi ile ÜNT arasında geçen süre ise 0-56,6 aydır (ortalama: $18,3 \pm 16,8$ ay, ortanca: 15,1 ay).

Hastaların operasyon öncesi ve sonrasında yapılan endoskopi sonuçları yukarıdaki diğer veriler ile birlikte Tablo 6'da detaylarıyla sunulmuştur. ÜNT ile postoperatif takip endoskopiler arasında geçen süre yaklaşık 2,5 aydır (0,5 – 4,5 ay). Hastalar bu süre içinde *H.pilori* üzerine etkili herhangi bir medikal tedavi almamıştır.

Otuz hastanın 7'si takip endoskopiler ile son tanı olarak *H.pilori* pozitif tanısı almıştır (*H. pilori* prevalans: %23). *H.pilori* (+) ve (-) hastaların yaş ortalamaları sırasıyla 53 ± 7 ve 55 ± 23 olup iki grup arasında yaşları açısından anlamlı fark gösterilememiştir (Mann-Whitney test, $p= 0,68$).

Tablo 6. Çalışma grubu demografik verileri, cerrahi bulguları ve takip sonuçları

HASTA	Δt^*	CERRAHI TİPİ	PATOLOJİ	Δt^{**}	Preop. endoskopi	Takip Endoskopi
AI	389	DSG + BII	Adeno Ca. (T2N0)	tedavi almamış	HP(+), eradikasyon tedavisi	HP (-)
AD	685	DSG + BII	Adeno Ca. (T3N1)	616	HP(+)	HP (+), Ödem, Kr. gastrit
BA	135	DSG + BII	Adeno Ca (T3N2)	34	HP(-)	Gastrit, alkali reflü, (+) HP (-)
CK	644	DSG + BII	Adeno Ca. (T2N1)	526	yok	HP (-)
DG	417	DSG + BII	Adeno Ca. (T2N2)	311	yok	HP (-)
DK	1205	DSG + BII	Adeno Ca. (T2N1)	bilinmiyor	HP(+)	HP (+)
EY	171	DSG + BII	Adeno Ca. (T2N1)	bilinmiyor	yok	HP (-)
EP	423	DSG + BII	Adeno Ca. (T3N1), HP (-)	267	Antrumda dev ülser	HP (-), Ödem, Özefajit
GS	35	DSG + BII	Adeno Ca. (T2N0)	tedavi almamış	HP(+)	HP (-)
HÇ	33	DSG + BII	Adeno Ca. (T2N2)	bilinmiyor	yok	HP (+)
HÖ	1641	DSG + BII	Adeno Ca. (T3N0), HP (+)	1522	Aktif kronik/atrofik gastrit HP(+)	Anastomozda ülser, HP(-)
HT	7759	DSG + BII	Adeno Ca.	bilinmiyor	HP(-)	HP (-)
HÜ	530	SG + RY	Adeno Ca. (T1N0)	tedavi almamış	yok	HP (+)
İHT	340	SG + RY	Adeno Ca. (T2N1)	bilinmiyor	yok	HP (-)
İD	2103	DSG + BII	Adeno Ca. (T2N1)	2010	HP(+), eradikasyon tedavisi	HP (-), Normal
KK	630	DSG + BII	Adeno Ca. (T2N1)	bilinmiyor	yok	HP (-)
MBu	294	DSG + BII	Adeno Ca. (T2N2)	bilinmiyor	yok	HP (-)
MAAğ	362	DSG + BII	Adeno Ca. (T3N1)	bilinmiyor	yok	HP (-)
MAAy	814	DSG + BII	Adeno Ca. (T2N0)	696	yok	HP (-)
MBa	862	DSG + BII	Adeno Ca. (T2N1)	648	yok	HP (-)
MO	222	DSG + BII	Adeno Ca. (T2N2),HP (+)	90	yok	HP (-)
NŞ	1869	DSG + BII	Adeno Ca. (T3N1)	1698	HP(+), eradikasyon tedavisi	HP (+)
OA	329	DSG + BII	Adeno Ca. (T2N1)	380	HP(-)	HP (-)
RP	268	SG + RY	Adeno Ca. (T2N1)	bilinmiyor	yok	HP (-)
SKa	1002	WR	GIST, HP (+)	bilinmiyor	HP(+), eradikasyon tedavisi	HP (-), Kr.gastrit
SE	275	DSG + BII	Maltoma	bilinmiyor	yok	HP (-)
SKe	27	DSG + BII	Adeno Ca. (T2N0)	devam ediyor	yok	HP (+)
TS	281	DSG + BII	?	bilinmiyor	yok	HP (-)
ÜU	461	DSG + BII	Adeno Ca. (T2N1), HP (-)	294	Kardia Tm, pangastrit (HP (-))	HP (-)
YÖ	757	DSG + BII	Adeno Ca. (T3N2)	605	HP(-)	HP (+), Kr. aktif gastrit

*Cerrahi ile ÜNT arasında geçen süre (gün), **Kemo/radyoterapi ile ÜNT arasında geçen süre (gün)

DSG: DİSTAL SUBTOTAL GASTREKTOMİ

BII: BILLROTH II

SG: SUBTOTAL GASTREKTOMİ

RY: ROUX-Y ANASTOMOZU

WR: WEDGE REZEKSİYON.

HP: Helikobakter pilori

5.1. Heliprobe™ ÜNT Sonuçları

Heliprobe ÜNT sisteminin standart değerlendirme sistemi (0, 1 ve 2) ile; 10. dakikada 2, 20. dakikada 4 ve 30. dakikada 5 hastada *H. pilori* pozitif sonuç alınmıştır. Standart değerlendirme sistemi ile 10, 20 ve 30. dakikalar için bulunan duyarlılık değerleri sırasıyla % 29, % 57, ve %71'dir. Heliprobe değerlendirme sisteminin; 10, 20 ve 30. dakikalara ait özgüllük değerleri ise %100'dür. Bu bulgular Tablo 7'de özetlenmiştir.

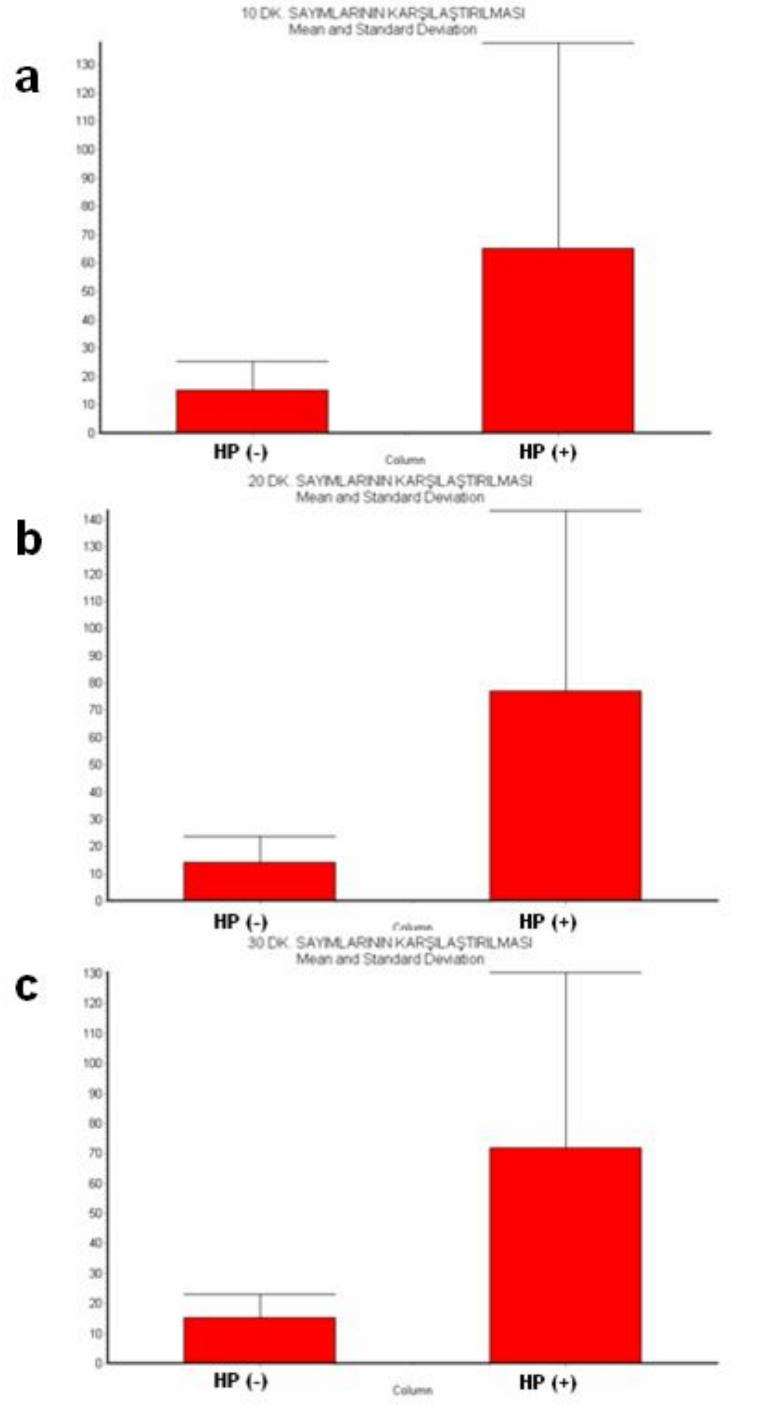
Tablo 7. Standart Heliprobe değerlendirme sistemi (eşik değer 50 cpm) ile 10, 20 ve 30. dk. nefes örneklerine sonuçlar ile ve dışkı antijen testi (DAT) sonuçları.

n:30	HP (+) n:7	HP (-) n:23
ÜNT 10 (+)	2	0
ÜNT 10 (-)	5	23
ÜNT 20 (+)	4	0
ÜNT 20 (-)	3	23
ÜNT 30 (+)	5	0
ÜNT 30 (-)	2	23
DAT (+)	5	1
DAT (-)	2	22

5.2. ÜNT Radyaktivite Sayımları

Son tanı olarak *H.pilori* pozitif bulunan olgularda, radyoaktivite sayımları her üç zaman (10, 20 ve 30. dk) için de *H.pilori* negatif olgulara göre istatistiksel olarak çok daha yüksek bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 1). Ancak *H.pilori* pozitif ya da negatif olguları kendi içinde analiz ettiğimizde farklı zaman örnekleminin sayımlar üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmamıştır. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlılığı gösterilememişse de 20 dk. ölçümleri ile göreceli olarak *H.pilori* pozitif olgularda daha yüksek, *H.pilori* negatif olgularda ise daha düşük sayımlar saptanmıştır (Grafik 2). Sayımların zamana ve *H.pilori* varlığı/yokluğuna göre dağılımları Tablo 8'de özetlenmiştir.

Grafik 1. *H. Piloni* negatif (ilk sütünlar) ve pozitif (ikinci sütünlar) olgular için 10 (a), 20 (b) ve 30. dakikalardaki (c) radyoaktivite sayımlarının karşılaştırıldığı grafikler.



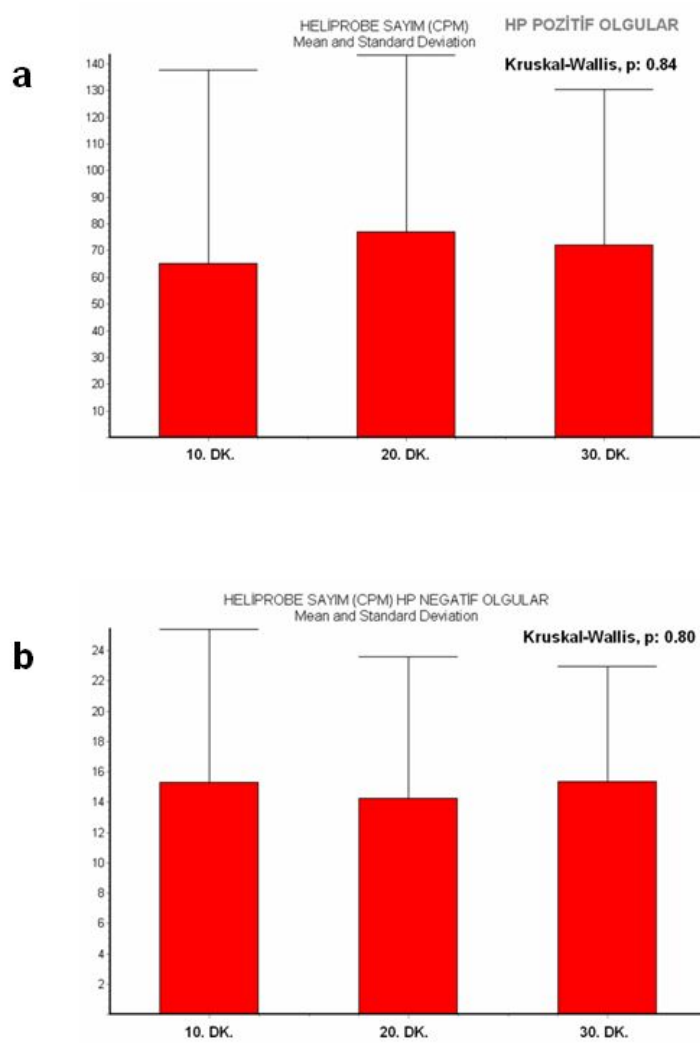
Tablo 8. *H. Piloni* negatif (ilk sütunlar) ve pozitif (ikinci sütunlar) olgular için 10 (a), 20 (b) ve 30. dakikalardaki (c) radyoaktivite sayımlarının karşılaştırılması.

	10. dk	20. dk	30. dk	<i>p</i> :*
HP + (n:7)	65.1±72	77±66	72±58	0.84
HP – (n:23)	15.3±10	14.3±9	15.4±8	0.80
<i>p</i> :**	0.0011	<0.0001	0.0174	

*Kruskal Wallis Test

**Mann-Whitney Testi

Grafik 2. *H. Piloni* negatif (a) ve pozitif (b) hasta grupları için 10, 20 ve 30. dakikalardaki radyoaktivite sayımlarının karşılaştırıldığı grafikler.



Tablo 9. ÜNT ve DAT toplu sonuçları.

HASTA	YAŞ	CİNS	10. DK.		20 DK.		30. DK.		DAT	TANI**
			GRADE	SAYIM*	GRADE	SAYIM	GRADE	SAYIM		
AI	65	K	0	21	0	12	0	22	Negatif	Negatif
AD	55	E	0	24	2	51	2	71	Pozitif	Pozitif
BA	45	E	0	15	1	35	0	0	Negatif	Negatif
CK	51	E	0	23	0	22	0	12	Pozitif	Negatif
DG	38	E	0	11	0	16	0	23	Negatif	Negatif
DK	57	K	1	37	1	42	2	61	Pozitif	Pozitif
EY	56	E	0	0	0	7	0	2	Negatif	Negatif
EP	32	E	0	17	0	11	0	11	Negatif	Negatif
GS	74	K	1	31	1	25	0	17	Negatif	Negatif
HÇ	63	K	1	39	2	54	2	51	Pozitif	Pozitif
HÖ	53	K	0	6	0	8	0	8	Negatif	Negatif
HT	67	E	0	8	0	18	1	25	Negatif	Negatif
HÜ	55	E	0	19	0	19	0	4	Negatif	Pozitif
İHT	45	E	1	34	1	25	0	15	Negatif	Negatif
İD	58	E	0	14	0	10	0	15	Negatif	Negatif
KK	40	E	0	0	0	0	0	9	Negatif	Negatif
MBu	43	E	1	28	1	30	0	20	Negatif	Negatif
MAAğ	59	E	0	0	0	0	0	13	Negatif	Negatif
MAAy	44	E	0	0	0	14	0	5	Negatif	Negatif
MBa	70	E	0	20	0	9	0	11	Negatif	Negatif
MO	54	K	0	20	0	10	0	18	Negatif	Negatif
NŞ	62	E	2	77	2	136	2	146	Negatif	Pozitif
OA	57	E	0	19	0	23	0	20	Negatif	Negatif
RP	66	E	0	18	0	17	0	23	Negatif	Negatif
SKa	62	K	0	23	0	13	0	11	Negatif	Negatif
SKe	30	K	2	224	2	201	2	154	Pozitif	Pozitif
SE	65	E	0	20	0	0	0	21	Negatif	Negatif
TS	64	E	0	4	0	6	0	23	Negatif	Negatif
ÜU	57	E	0	20	0	17	1	29	Negatif	Negatif
YÖ	52	E	1	36	1	36	0	17	Pozitif	Pozitif

DAT: Dışkı Antijen Testi.

*Sayım: Counts per minute (cpm),

**Endoskopiyle

5.3. *H. pilori* Tanısında Eşik Sayım Değeri

10, 20 ve 30. dakikalara ait sayımlar ile hastaların son tanımlar kullanılarak yapılan ROC analizi sonuçları ile eğrileri aşağıda sunulmuştur (Tablo 10., Grafik 3). Bu verilere göre en uygun sayım eşik değerleri (CPM) ile bu değerlerdeki sensitivite ve spesifisite değerleri şöyledir:

10. dakika için sayım eşik değeri > 23 tutulduğunda sensitivite %85.7, spesifisite %87,

20. dakika için sayım eşik değeri > 35 tutulduğunda sensitivite %85.7, spesifisite %100,

30. dakika için sayım eşik değeri > 29 tutulduğunda sensitivite %71.4, spesifisite %100,

Tablo 10. ÜNT sayımları kullanılarak, farklı zamanlarda alınan nefes örneklerine ait ROC analizi sonuçları aşağıda sunulmuştur.

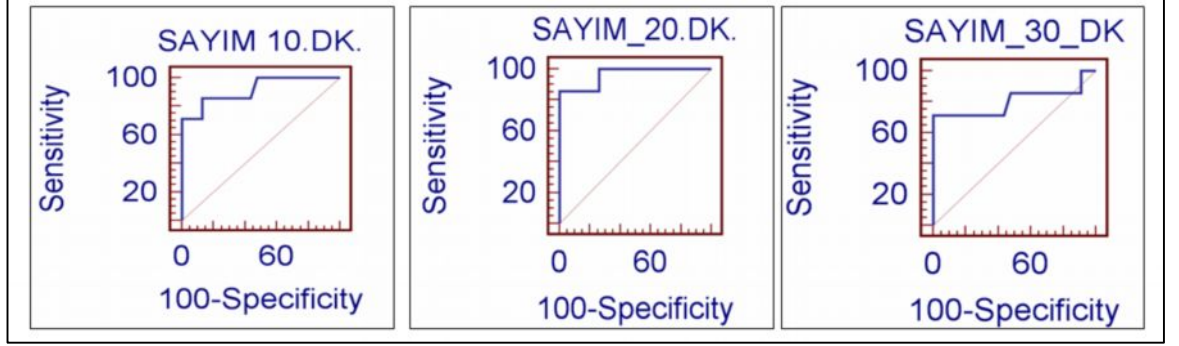
10. Dakika						
Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
>=0	100,00	58,9 - 100,0	0,00	0,0 - 15,0	1,00	
>18	100,00	58,9 - 100,0	52,17	30,6 - 73,2	2,09	0,00
>19	85,71	42,2 - 97,6	56,52	34,5 - 76,8	1,97	0,25
>23 *	85,71	42,2 - 97,6	86,96	66,4 - 97,1	6,57	0,16
>24	71,43	29,3 - 95,5	86,96	66,4 - 97,1	5,48	0,33
>34	71,43	29,3 - 95,5	100,00	85,0 - 100,0		0,29
>224	0,00	0,0 - 41,1	100,00	85,0 - 100,0		1,00

20. Dakika						
Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
>=0	100,00	58,9 - 100,0	0,00	0,0 - 15,0	1,00	
>18	100,00	58,9 - 100,0	73,91	51,6 - 89,7	3,83	0,00
>19	85,71	42,2 - 97,6	73,91	51,6 - 89,7	3,29	0,19
>35 *	85,71	42,2 - 97,6	100,00	85,0 - 100,0		0,14
>201	0,00	0,0 - 41,1	100,00	85,0 - 100,0		1,00

30. Dakika						
Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
>=0	100,00	58,9 - 100,0	0,00	0,0 - 15,0	1,00	
>2	100,00	58,9 - 100,0	8,70	1,3 - 28,1	1,10	0,00
>4	85,71	42,2 - 97,6	8,70	1,3 - 28,1	0,94	1,64
>15	85,71	42,2 - 97,6	52,17	30,6 - 73,2	1,79	0,27
>17	71,43	29,3 - 95,5	56,52	34,5 - 76,8	1,64	0,51
>29 *	71,43	29,3 - 95,5	100,00	85,0 - 100,0		0,29
>154	0,00	0,0 - 41,1	100,00	85,0 - 100,0		1,00

+LR : Positive likelihood ratio
-LR : Negative likelihood ratio

Grafik 3. ÜNT sayımları kullanılarak, farklı zamanlarda alınan nefes örneklerine ait ROC analizi sonuçları aşağıda sunulmuştur.



5.4. Dışkı Antijen Testi (DAT) Sonuçları

ÜNT ile aynı gün yapılan DAT incelemesi; *H.pilori* pozitif yedi hastanın 5'inde doğru pozitif sonuç verirken, *H.pilori* negatif bir olguda ise yanlış pozitif sonuç verdi (Tablo 7). Bu verilere göre DAT'ın duyarlılığı %71, özgüllüğü ise % 96 olarak hesaplandı.

ÜNT'nin standart tanı kriterleri (10. dakika nefes örneği, eşik radyoaktivite değeri >50 cpm) ve farklı zaman ve eşik radyoaktivite değerleri kullanıldığında duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değerleri ile DAT'ne ait toplu sonuçlar Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. C-14 ÜNT testi ile DAT toplu sonuçları.

Test	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Doğruluk (%)
C-14 ÜNT			
t*	Eşik değer**		
10	>50	29	100
20	>50	57	100
30	>50	71	100
10	>23	86	87
20	>35	86	97
30	>29	71	100
DAT		71	96

*nefes örnekleme zamanı, **cpm

5.5. Operasyon Süresi

Operasyon sonrası geçen süre ile *H.pilori* izlenme sıklığı Tablo 12' de özetlenmiştir. Geçen süre ile *H. pilori* pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (Spearman non-parametrik korelasyon testi, $r: 0,08$).

Tablo 12. Operasyon sonrası geçen süreye göre *H. pilori* pozitifliği saptanma sıklığı.

Operasyon sonrası geçen süre (yıl)	Hp (+)	Hp (-)
1 (n: 13)	2	11
2 (n: 8)	2	6
3 (n: 4)	1	3
4 (n: 1)	1	0
5 (n: 1)	0	1
6 (n: 2)	1	1
21 (n: 1)	0	1

6. TARTIŞMA

Mide kanseri nedeniyle distal subtotal gastrektomi operasyonu uygulanmış hastalarda çok nefes örnekli C-14 üre nefes testinin sonuçlarının araştırıldığı bu çalışmada; 30 olgunun 7'sinde (%23) referans tanı yöntemi olarak seçilen endoskopi ile *H. pilori* pozitifliği saptanmıştır. C-14 ÜNT'nin bu hasta grubundaki duyarlılığı standart tanı kriterleri (10. dakika soluk örneği ve radyoaktivite sayım eşiği >50 cpm) ile %29 bulunurken; test protokolünde yapılan bazı modifikasyonlarla (20. dakika nefes örneği ve radyoaktivite sayım eşiği >35 cpm) bu değer %86 düzeyine ulaşmıştır. Gerek standart gerekse modifiye teknik ile ÜNT'nin özgüllüğü %100'dür. Standart dışı antijen testinin (DAT) ise bu gruptaki duyarlılığı %71, özgüllüğü ise %96'dır.

Eşik radyoaktivite değeri >50 cpm seçildiğinde, soluk örnekleme zamanı uzatıldığında; ÜNT'nin özgüllüğünde herhangi bir azalma olmaksızın; duyarlılık değeri 20.dk için %57, 30. dk içinse % 71'e ulaşmıştır.

Radyoaktivite sayımları ile ilgili yapılan karşılaştırmada; *H.pilori* pozitif olguların nefes örneklerindeki radyoaktivite sayım düzeyi negatif olgulardan anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu fark Tablo 8'de de izlendiği gibi en belirgin 20. dk'da oluşmuştur. Bununla birlikte gerek *H.pilori* pozitif, gerekse negatif olgularda 10, 20 ve 30. dk. nefes örneklerinde, radyoaktivite sayımları arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir (Tablo 8).

10, 20 ve 30. dakikalardaki nefes örneklerinin sayımları kullanılarak yapılan ROC analiziyle, referans testi olan endoskopi sonuçları ile en yakın değerlere ulaşmamızı sağlayan radyoaktivite sayım eşik değerleri araştırılmıştır. Analiz sonuçlarına göre; en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe 20. dakika nefes örneği kullanıldığında ve radyoaktivite eşik değeri > 35 cpm olarak seçildiğinde ulaşılmıştır (Tablo 10), (Grafik 3).

H. pilori; mide operasyonu geçirmemiş olgularda; kronik gastrit, peptik ulkus, intestinal metaplazi ve mide kanseri gibi bir çok premalign ve malign lezyonun etyolojisinde önemli bir rol oynar (73, 74). *H pilori* enfeksiyonu varlığının gösterilmesi beraberinde çoklu eradikasyon tedavisini gerektirmektedir. Opere olmamış olgularda genellikle ilk tanı endoskopi ile birlikte yapılan invazif

yöntemlerle olmaktadır. Takipte ise yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip non-invazif testler kullanılmaktadır. Non-invazif bir test olan ÜNT (C-13 yada C-14 işaretli üre kullanılarak) , bu anlamda “altın standart” olarak gösterilmekte ve invazif metodlara göre daha başarılı sonuçlar vermektedir (4, 75-78). Gerek C-13 non-radyoaktif izotop, gerekse C-14 radyoaktif izotop ile işaretli üre kullanılarak yapılan ÜNT’ler arasında duyarlılık ve özgüllük açısından anlamlı bir fark yoktur (34). Ancak günümüzde mikrodoz radyasyon seviyesine inilmesi, kapsül formunda test ajanının hazırlanmış olması, sonuçlarının histoloji ve diğer invazif testlerle olan uyumu, düşük maliyetli ve ofis içi kullanıma izin veren basit bir ölçüm cihazının bulunması, tek nefes örneği ile doğru ve hızlı sonuç verebilmesi, C-14 ÜNT’nin C-13’e göre başlıca avantajlarıdır (4, 34, 43, 76, 79, 80).

Operasyon tipi ve nedeni her ne olursa olsun, insidansı değişiklik göstermekle beraber, parsiyel mide rezeksiyonu yapılmış hastalarda, rezidüel mide dokusunda yeni mide kanseri gelişme riski, operasyon geçirmemişlere göre daha yüksektir (1-3). Enterogastrik reflü ve rezidüel mide mukozasındaki *H. pylori* varlığı, parsiyel gastrektomili hastalarda malignite gelişmesindeki başlıca risk faktörleridir (1, 81-84). Rezidüel mide mukozasındaki *H. pylori* varlığının saptanması, neden olabileceği kötü sonuçların erken dönemde engellenebilmesi nedeniyle önemlidir. Bu nedenle mide rezeksiyonu geçirmiş hastalarda *H.pylori* pozitifliği saptanmasını takiben eradikasyon tedavisi önerilmektedir (81, 82). Operasyonunun erken dönemlerinde olgulardaki *H.pylori* pozitifliği normal popülasyondaki ile benzer oranlara sahiptir. Bu oran zamanla bakteri kolonizasyonu ve canlılığına uygun olmayan yeni mide vasatına bağlı olarak azalmaktadır. Mide rezeksiyonlu hastalarda “altın standart” yöntem olarak invazif bir metod olan endoskopik teknikler önerilmektedir (85, 86).

Mide cerrahisi geçirmemiş olgularda yüksek duyarlılık ve özgüllük ile kendini ispatlamış bir yöntem olan ÜNT’nin subtotal gastrektomi operasyonu geçirmiş hastalarda kullanımı halen tartışmalıdır. ÜNT’nin bu grup hastadaki verilerinin tamamı ise C-13 ile işaretli ürenin kullanıldığı çalışmalardan gelmektedir (1, 84, 85, 87-95). C-14 ÜNT’nin bu grup hastalardaki kesin sonuçları ise henüz bilinmemektedir. Mevcut literatür özet olarak C-13 ÜNT testinin subtotal gastrektomili (her ne sebeple yapılmış olursa olsun) olgularda, düşük duyarlılık

değerlerine sahip olduğu yönündedir (1, 84, 85, 87-95). Düşük sensitivite sebebi olarak gösterilen başlıca faktörler şunlardır (1, 85, 87-92).

- azalmış mide volümü (HP'nin kolonizasyonu ve yaşaması için elzem olan gastrik tip mukoza azalması)
- azalmış bakteri yükü (diğer faktörlere bağlı)
- artmış mide boşalım hızı (kısalmış üreaz reaksiyon periyodu)
- mide içi pH'da artış (alkalen reflüye bağlı, üreaz aktivitesinin nötralizasyonu, aşırı alkalinizasyonda ise bakteri ölümü)

Sayılan tüm bu faktörler sonuç olarak üreaz reaksiyonunu negatif etkileyerek, beklenenden daha düşük düzeyde işaretli CO₂ üretimiyle sonuçlanır. Cerrahi geçirmemiş hastalardan elde edilen standart tanı kriterlerinin subtotal gastrektomili olgularda uygulanıyor olmasıyla elde edilen yanlış negatif sonuçların sürpriz bir sonuç olmadığını göstermektedir. C-13 ÜNT sonuçlarının iyileştirilmesi amacıyla bazı prosedürel modifikasyonlar önerilmiştir. Öneriler genellikle suçlu faktörleri ortadan kaldıracak ya da en azından minimize edecek türdendir. Başlıca öneriler; 1- test içeriğinin midedeki transitini yavaşlatmak, üreaz reaksiyon periyodunu arttırmak ve üreaz aktivitesini arttırmak amacıyla hastanın sol yan üzeri yada sırt üstü yatırılarak bekletilmesi, sitrik asit ya da motiliteyi inhibe eden ilaçların verilmesi, endoskopik olarak C-13 ürenin mide yüzeyine spreyleneceği; ve 2- azalmış bakteri yüküne karşılık C-13 ÜNT'de DOB ("delta over baseline") eşik değerinin aşağıya çekilmesi, daha geç dönemlerde de nefes örneklerinin alınmasıdır (87-89, 90, 93, 96-98). Bazı çalışmalarla bu modifikasyonlardan biri ya da birkaçını kullanarak testin hassasiyetinin opere olmamış hastaların düzeyine çıkarılabildiği gösterilmiştir (87-89, 90, 96, 97). Bununla birlikte ÜNT'nin opere hastalardaki duyarlılığının beklenenden düşük kaldığını gösteren yayınlar da bulunmaktadır (85, 91, 96-98).

C-14 ÜNT'nin kullanıldığı mevcut çalışmada, C-13 kullanılarak yapılan eski sonuçlar ile benzer şekilde standart tanı kriterleri kullanılmasıyla parsiyel gastrektomili hastalar için testin hassasiyetinin çok düşük (%29) olduğu görülmüştür. Bu kötü performansın hasta pozisyonundaki modifikasyona (ilk on dakika sol yan üstü yatar pozisyonda bekleme) rağmen gelişmesi, test pozisyonunun tek başına sorun çözücü olmaktan uzak olduğunu göstermektedir.

İşaretleli ürenin oral alımı sonrası geçen sürenin uzatılmasıyla (20 yada 30 dakikalarda nefes örneği alarak) test duyarlılığında iki katın üstünde bir artış sağlanmıştır. Bu sonuç C-13 ÜNT ile elde edilen daha önceki verileri desteklemektedir.

Mevcut çalışmada, standart radyoaktivite eşik değerinin parsiyel gastrektomili hastalar için duyarlılığının çok düşük olduğu görülmüştür. C-13 ÜNT'deki sonuçlarla paralel olarak, eşik değerin aşağı çekilmesiyle, standart 10. dk nefes örnekleme zamanı kullanıldığı durumda bile özgüllükte anlamlı bir düşüş olmaksızın (%100→%87) duyarlılıkta belirgin iyileşme (%29→%86) gösterilmiştir.

Sıvı formdaki test materyallerinin kullanıldığı ÜNT uygulamalarında; oro-farengeal floradaki üreaz pozitif, non-patojen bakteriler ile yalancı pozitif sonuçlar sık olarak izlenmektedir. Testin özgüllüğünün artırılması amacıyla, sıvı formdaki test örneği içirilmesi öncesinde özel ağız temizliği önerilmektedir. Bu uygulamaya alternatif diğer bir uygulama ise nazogastrik tüp yoluyla sıvı örneğin mideye gönderilmesidir (40). Bu özgüllük sorununun giderilmesi amacıyla midede açılan kapsül formundaki test örnekleri geliştirilmiştir. Bu çalışmada da, kapsül formundaki test materyali kullanılmış ve standart test protokolüyle yalancı pozitif sonuç izlenmemiştir.

Mevcut bilgiler ışığında şu an önerilen non-opere olgularda *H. pilori* tanısında en az iki ayrı testin kullanılmasıdır. Bu amaçla mevcut çalışmada invazif referans tanı yöntemi ile karşılaştırmada; ÜNT ve DAT birlikte kullanılmışlardır. Standart tanı kriterleri kullanıldığında DAT'ın sonuçları ÜNT'ye oranla oldukça yüksek bulunurken (duyarlılık %71, özgüllük %96), ÜNT'de gerekli modifikasyonlar yapıldığında bu değer ÜNT lehine değişmiştir (duyarlılık %86, özgüllük %100). DAT ile bir olguda yalancı pozitif sonuç elde edilirken, düşük duyarlılıklı standart ÜNT'nin bile kuvvetli pozitif olduğu diğer bir olguda ise yalancı negatif sonuç bulunması dikkati çekmiştir. Kalitatif bir tanı yöntemi olan DAT'nin her ne kadar bir eşik değeri ayarlamasına ihtiyaç duymaması, testin ÜNT'ye olan üstünlüğüne de; kabızlık (uzamış barsak transitisi nedeni ile antijenik yapıların parçalanmasına bağlı), diyare (sıvı dışkıda dilüsyona bağlı antijen konsantrasyonunda azalma) gibi bu grup hastalarda sık olarak izlenebilecek motilite değişikliklerinde yüksek yalancı negatif sonuçlar vermesi (99), GİS kanaması

varlığında (kan içeriğiyle kros-reaksiyon) ise yüksek yalancı pozitiflik izlenmesi (100). DAT' ın başlıca limitasyonlarıdır. Bu faktörlerden hiçbirisi kantitatif analize imkan vererek bakteri yükünü de gösterebilen ÜNT'nin performansını kısıtlayıcı bir rol oynamamaktadır.

Hasta popülasyonu 30 parsiyel gastrektomili olgu ile sınırlı olup, olgulardan yalnızca 7'sinde referans tanı yöntemi olan endoskopi ile *H. pylori* tanısı konmuştur. Mevcut sonuçlar; gerek örnek sayısının kısıtlı olması, gerekse ağırlıklı olarak Billroth II tipi rekonstrüksiyon uygulanmış olan mide kanserli hastalar olması nedeniyle tüm mide operasyonu geçiren hastaları yansıtmayabilir. Bununla birlikte C-14 ÜNT'nin bu hasta grubundaki performansı hakkında ilk verileri sunulmuş ve bu hasta grubundaki düşük duyarlılığın belirli modifikasyonlar ile düzeltilebileceği gösterilmiştir.

Sonuç olarak; mide kanseri nedeniyle subtotal gastrektomili hastalarda *H.pylori* tanısı koymada standart C-14 ÜNT değerlendirme kriterleri beklenenden daha düşük duyarlılıktadır. Nefes örneği toplama süresinin 20. dk'ya çekilmesi ve eşik radyoaktivite düzeyinin 35 cpm'e indirilmesi ile C-14 ÜNT duyarlılığı maksimum düzeye çıkarılmıştır. Modifiye C-14 ÜNT'nin performansına ek bir değer getirmeyen standart DAT ise yüksek duyarlılık ve özgüllüğü ile tamamlayıcı non-invaziv bir test olarak kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Takeno S, Noguchi T, Kimura Y, Fujiwara S, Kubo N, Kawahara K. Early and late gastric cancer arising in the remnant stomach after distal gastrectomy. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:1191-1194.
2. Kaminishi M, Shimizu N, Hashimoto M, Sakai S, Oohara T. Different carcinogenesis in the gastric remnant after gastrectomy for gastric cancer. *Cancer* 1996; 77(Suppl.):1646-1653.
3. Miwa K, Kamata T, Miyazaki I, Hattori T. Kinetic changes and experimental carcinogenesis after Billroth I and II gastrectomy. *Br J Surg* 1993; 80:893-896.
4. Akyön YY. Helicobakter pilori: mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35:182-186.
5. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 15:1273-1275.
6. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 16:1311-1315
7. NIH Consensus Conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994;272:65-69.
8. Anonymous. Shistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. *Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61:1-241.
9. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelman JH, Friedman GD. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330:1267-1271.
10. Eidt S, Stolte M, Fischer R. Helicobacter pylori gastritis and primary non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Pathol* 1994;47:436-439.
11. Bayerdoffer E, Ritter MM, Hatz R. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection. *Lancet* 1995; 345:1591-1594.
12. Shogo Kikuchi and Maria P. Dore. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2005; 10(Suppl): 1-4.

13. Fujimura S, Kato S, Kawamura T. *Helicobacter pylori* infection in Japanese river water and its prevalence in Japanese children. *Lett Appl Microbiol* 2004; 38:517-521.
14. Shmueli H, Sarma Z, Ashkenazi S, Dinari G, Chodick G, Yahav J. Association of *Helicobacter pylori* infection with *Shigella* gastroenteritis in young children. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2041-2045.
15. Abasiyanik MF, Tunc M, Salih BA. Enzyme immunoassay and immunoblotting analysis of *Helicobacter pylori* infection in Turkish asymptomatic subjects. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 50:173-177.
16. Constanza CM, Eduardo LP, Javier T, Eduardo VM, Manuel Q, Pelayo C. Determinants of *Helicobacter pylori* seroprevalence in Mexican adolescents. *Helicobacter* 2004; 9:106-114.
17. Pearce MS, Steele JG, Campbell DI, Thomas JE. Tooth loss and *Helicobacter pylori* seropositivity: The newcastle Thousand Families Cohort Study at age 49-51 years. *Helicobacter* 2005;10:90-94.
18. Huang SS, Hassan AK, Choo KE, Ibrahim MI, Davis TM. Prevalence and predictors of *Helicobacter pylori* infection in children and adults from the Penan ethnic minority of Malaysian Borneo. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71:444-450.
19. Allen SJ, Thomas JE, Alexander ND, Bailey R, Emerson PM. Flies and *Helicobacter pylori* infection. *Arch Dis Child* 2004; 89:1037-1038.
20. Figueiredo C, Machado JC, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. 2005 *Helicobacter*; 10(Suppl. I):14-20.
21. Lu H, Hsu PI, Graham DY, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2005;128:833-848.
22. Cover TL, Blanke SR. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3:320-332.
23. Sundrud MS, Torres VJ, Unutmaz D, Cover TL. Inhibition of primary human T-cell proliferation by *Helicobacter pylori* vacuolating toxin (VacA) is independent of VacA effects on IL-2 secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:7727-7732.
24. Aspholm-Hurtig M, Dailide G, Lahmann M, Kalia A, Ilver D, Roche N, Vikström S, Sjöström R, Lindén S, Bäckström A, Lundberg C, Arnqvist A, Mahdavi

J, Nilsson UJ, Velapatiño B, Gilman RH, Gerhard M, Alarcon T, López-Brea M, Nakazawa T, Fox JG, Correa P, Dominguez-Bello MG, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Normark S, Carlstedt I, Oscarson S, Teneberg S, Berg DE, Borén T. Functional adaptation of BabA, *Helicobacter pylori* ABO blood group antigen binding adhesin. *Science* 2004; 305:519-22.

25. Asaka M, Dragosics BA. *Helicobacter pylori* and Gastric Malignancies. *Helicobacter* 2005; 9(Suppl. I):35-41.

26. Fischbach W, Chan AO, Wong BC. *Helicobacter pylori* and Gastric Malignancy. *Helicobacter* 2005; 10(Suppl. I):34-39.

27. Lehours P, Ménard A, Dupouy S, Bergey B, Richy F, Zerbib F, Ruskoné-Fourmestreaux A, Delchier JC, Mégraud F. Evaluation of the association of nine *Helicobacter pylori* virulence factors with strains involved in low-grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *Infect Immun* 2004; 72:880-888.

28. Karasu Z, Akarca US. *Helicobacter pylori* ve gastrik kanser patogenezindeki rolü. *Güncel Gastroenteroloji* 2000;1:8-21.

29. Rood JC, Ruiz B, Fontham ETH. *Helicobacter pylori* associated gastritis and the ascorbic acid concentration in gastric juice. *Nutrition and Cancer* 1994; 22:65-72.

30. Correa P. *Helicobacter pylori* and carcinogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1995;19:37-43.

31. Pilotto A, Salles N. *Helicobacter pylori* infection in geriatrics. *Helicobacter* 2002; 7:56-62.

32. Salles-Montaudon N, Dertheil S, Broutet N, Monteiro L, Gras N, Pereira E, de Mascarel A, Mégraud F, Rainfray M, Emeriau JP. How should *Helicobacter pylori* infection be diagnosed in the elderly? *Rev Med Int* 2001; 22:339-347.

33. Salles-Montaudon N, Dertheil S, Broutet N, Gras N, Monteiro L, De Mascarel A, Megraud F, Emeriau JP Detecting *Helicobacter pylori* infection in hospitalized frail elderly patients:the challenge. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:1674-1680.

34. Sönmez C. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tanısında yeni yaklaşımlar. *Güncel Gastroenteroloji* 2002; 6:137-146.

35. Krogfelt KA, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2005,10(Suppl. I):5-13.
36. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10:720-741.
37. Gunnarsson M, Leide-Svegborn S, Stenström K, Skog G, Nilsson LE, Hellborg R, Mattsson S. No radiation protection reasons for restrictions on ¹⁴C urea breath tests in children. *British J Radiol* 2002; 75:982-986.
38. Balon H, Gold CA, Dowrkin HJ, McCormick VC, Freitas JE. Procedure Guideline for Carbon-14-Urea Breath Test. *J Nucl Med* 1998; 39: 2012-2014.
39. Sano N, Ohara S, Koike T, Sekine H, Imatani A, Kitagawa Y, Dairaku N, Iijima K, Kato K, Shimosegawa T. Influence of urease activity of the oral cavity and oropharynx on ¹³C-urea breath test. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2004; 101:1302-1308.
40. Urita Y, Hike K, Torii N, Kikuchi Y, Kanda E, Kurakata H, Sasajima M, Miki K. Breath sample collection through the nostril reduces false-positive results of ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 2004; 36:661-665.
41. Kato M, Saito M, Fukuda S, Kato C, Ohara S, Hamada S, Nagashima R, Obara K, Suzuki M, Honda H, Asaka M, Toyota T. ¹³C-urea breath test, using a new compact nondispersive isotopeselective infrared spectrophotometer: comparison with mass spectrometry. *J Gastroenterol* 2004; 39:629-634.
42. Levine A, Shevah O, Shabat-Shayek V, Aeed H, Boaz M, Moss SF, Niv Y, Avni Y, Shirin H. Masking of ¹³C-urea breath test by proton pump inhibitors is dependent on type of medication: comparison between omeprazole, pantoprazole, lansoprazole and esomeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 37:28-32.
43. Jonaitis LV, Kiudelis G, Kupcinkas L. Evaluation of a novel ¹⁴C-urea breath test “Heliprobe” in diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Medicina (Kaunas)* 2007; 43:32-35.
44. de Carvalho Costa Cardinali L, Rocha GA, Rocha AM, de Moura SB, de Figueiredo Soares T, Esteves AM, Nogueira AM, Cabral MM, de Carvalho AS, Bitencourt P, Ferreira A, Queiroz DM. Evaluation of [¹³C] urea breath test and

Helicobacter pylori stool antigen test for diagnosis of H. Pylori infection in children from a developing country. *J Clin Microbiol* 2003; 41:3334-3335.

45. El-Nasr MS, Elibiary SA, Bastawi MB, Hassan A, Shahin Y, Hassan L, Hamza MM, Mahfuz M. Evaluation of a new enzyme immunoassay for the detection of Helicobacter pylori in stool specimens. *J Egypt Soc Parasitol* 2003;33:905-915.

46. Zambon CF, Basso D, Navaglia F, Mazza S, Razetti M, Fogar P, Greco E, Gallo N, Farinati F, Rugge M, Plebani M. 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.

47. Koletzko S, Konstantopoulos N, Bosman D, Feydt-Schmidt A, van der Ende A, Kalach N, Raymond J, Rüssmann H. Evaluation of a novel monoclonal enzyme immunoassay for detection of Helicobacter pylori antigen in stool from children. *Gut* 2003; 25:804-806.

48. Wu IC, Ke HL, Lo YC, Yang YC, Chuang CH, Yu FJ, Lee YC, Jan CM, Wang WM, Wu DC. Evaluation of a newly developed office-based stool test for detecting Helicobacter pylori: an extensive pilot study. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1761-1765.

49. Gisbert JP, Trapero M, Calvet X, Mendoza J, Quesada M, Guell M, Pajares JM. Evaluation of three different tests for the detection of stool antigens to diagnose Helicobacter pylori infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:923-929.

50. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection: a systematic review. *Helicobacter* 2004; 9:347-368.

51. www.mdeur.com/bacter1.htm

52. Taylor D, Parsonnet J. Epidemiology and natural history of H. pylori infections. In: Blaser MJ, Smith PF, Ravdin J, Greenberg H, Guerrant RL (eds). *Infections of the gastrointestinal tract*. New York: Raven Press; 1995; p.551-564.

53. Hirschl AM, Rotter ML. Serological tests for monitoring Helicobacter pylori eradication treatment. *J Gastroenterol* 1996; 31:33-6.

54. Vaira D, Gatta L, Ricci C, Miglioli M. Review article: diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(Suppl. 1):16-23.

55. Herbrink P, vanDoorn LJ. Serological methods for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and monitoring of eradication therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:164-173.
56. Leodolter A, Vaira D, Bazzoli F, Schütze K, Hirschl A, Mégraud F, Malfertheiner P. European multicentre validation of two new non-invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* antibodies: urine-based ELISA and rapid urine test. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:927-931.
57. Gatta L, Ricci C, Tampieri A, Vaira D. Non-invasive techniques for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:489-496.
58. Basinska T, Wisniewska M, Chmiela M. Principle of a new immunoassay based on electrophoretic mobility of poly (styrene/alpha-tert-butoxy-omega-vinylbenzyl-polyglycidol) microspheres: application for the determination of *Helicobacter pylori* IgG in blood serum. *Macromol Biosci* 2005; 5:70-77.
59. Masuda H, Hiyama T, Yoshihara M, Tanaka S, Haruma K, Chayama K. Characteristics and trends of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* isolates in Japan over decade. *Pathobiology* 2004; 71:159-163.
60. Makristathis A, Hirschl AM, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2004;9 Suppl 1:7-14.
61. Franco M, D'Andrea E, Mescoli C, Menin C, Farinati F. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori*: scratch and win. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40:115-119.
62. Lin HJ, Lo WC, Perng CL, Tseng GY, Li AF, Ou YH. Mucosal polymerase chain reaction for diagnosing *Helicobacter pylori* infection with bleeding peptic ulcers. *World J Gastroenterol* 2005;11:382-385.
63. Chan CC, Smith JA, Shen DF, Ursea R, LeHoang P, Grossniklaus HE. *Helicobacter pylori* (H.pylori) molecular signature in conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Histol Histopathol* 2004; 19:1219-1226.
64. Regnath T, Enninger A, Schalasta G. Real-time PCR assay for rapid detection of clarithromycin resistant *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens. *Z Gastroenterol* 2004; 42:1371-1375.
65. Schabereiter-Gurtner C, Hirschl AM, Dragosics B, Hufnagl P, Puz S, Kovach Z, Rotter M, Makristathis A. Novel real-time PCR assay for detection of

Helicobacter pylori infection and simultaneous clarithromycin susceptibility testing of stool and biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4512-4518.

66. Tang YL, Gan RL, Dong BH, Jiang RC, Tang RJ. Detection and location of *Helicobacter pylori* in human gastric carcinomas. *World Gastroenterol* 2005; 11:1387-1391.

67. Tseng CA, Wang WM, Wu DC. Comparison of the clinical feasibility of three rapid urease tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2005; 50:449-452.

68. Said RM, Cheah PL, Chin SC, Goh KL. Evaluation of a new biopsy urease test: Pronto Dry, for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:195-199.

69. Nakata H, Itoh H, Ishiguchi T, Iwata T, Sato H, Higashimoto Y, Fujimoto H, Ichinose M,. Immunological rapid urease test using monoclonal antibody for *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:970-974.

70. Sayek İ. *Temel Cerrahi*. s.1031-1044. 1. Cilt, 2. Basım. Güneş Kitapevi, Ankara, 1996.

71. Ceylan İ, Uysal S, Törüner A, Baksan S, Akgül H, Aydınтуğ S. *Cerrahi*. s. 357-373, 1. Basım, Türkiye Klinikleri, Ankara, 1996.

72. Mihmanlı M. *Mide Kanseri ve Cerrahi Tedavisi*. s.175-204. 2. Basım Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 2007.

73. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991; 324:1043-1048.

74. Parsonnet J, Friedman GF, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelmann JH, Orentreich N. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325:1127-1131.

75. Catherton J, Spiller RC. The urea breath test for *Helicobacter pylori*. *Gut* 1994; 35:723-725

76. Sheu BS, Lee SC, Yang HB, Lin XZ. Quantitative result of ¹³C-urea breath test as early in 15 minutes may correlate well with the bacterial load of *Helicobacter pylori*. *Gut* 1997; 41(suppl 2):A84.

77. Kawakita N, Nagajata Y, Azumi Y, Wada T, Numata N, Saitoh Y. Residual gastritis after gastrectomy and Helicobacter pylori: its clinical role significance. *Jpn J Gastroenterol* 1995; 92:862-869.
78. Sharma TK, Prasad VM, Cutler AF. Quantitative noninvasive testing for Helicobacter pylori does not predict gastroduodenal ulcer disease. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:679-682.
79. Rasool S, Abid, S, Jafri W, Validity and cost comparison of 14carbon urea breath test for diagnosis of H Pylori dyspeptic patients. *World J Gastroenterol* 2007;13: 925-929.
80. Gomes AT, Coelho LK, Secaf M, Modena JL, Toroncon LE, Oliveira RB, Accuracy of the 14C-urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori. *Sao Paulo Med J* 2002;120:68-71.
81. European Helicobacter pylori Study Group. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41:8-13.
82. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, Taniyama K, Sasaki N, Haruma K, Sumii K, Kajiyama G. Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6:639-642.
83. Fukuhara K, Osugi H, Takemura M, Lee S, Nishikawa T, Iwasaki H. The role of helicobacter pylori infection carcinogenesis in the gastric remnant after distal gastrectomy for cancer. *Eur Surg Res* 2006;38(suppl 1):1-152.
84. Kato S, Matsukura N, Matsuda N, Tsukada K, Naito Z, Tajiri T. Helicobacter pylori eradication therapy modulates acidity and interleukin-1 β mRNA levels in un-operated stomach and in remnant stomach after gastrectomy in gastric cancer patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(Suppl. 4):1365-2036.
85. Sheu BS, Lee SC, Lin PW, Wang SH, Chang YC, Yang HB, Chuang CH, Lin XZ. 13Carbon urea breath test is not as accurate as endoscopy to detect Helicobacter pylori after gastrectomy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2000; 51:670-675.
86. Urita Y, Maeda T, Ishihara S, Sugimoto M, Watanabe T, Domon K, Miki K. Endoscopic 13 C-urea breath test for detection of Helicobacter pylori infection after partial gastrectomy. *Hepatogastroenterology* 2007; 54:1891-1894.

87. Kubota K, Hiki N, Shimoyama S, Noguchi C, Tange T, Mafune K, Kaminishi M. Utility of ¹³C urea breath test for *Helicobacter pylori* detection in partial gastrectomy patients. *Dig Dis Sci*. 2003; 48:2135-2138.
88. Kubota K, Shimoyama S, Shimizu N, Noguchi C, Mafune K, Kaminishi M, Tange T. Studies of ¹³C-urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients after partial gastrectomy. *Digestion* 2002; 65:82-86.
89. Togashi A, Matsukura N, Kato S, Masuda G, Ohkawa K, Takunaga A, Yamada N, Tajiri T. Simple and accurate (¹³C)-urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* in the remnant stomach after surgery. *J Gastroenterol*. 2006; 41:127-132.
90. Lotterer E, Lüdtke FE, Tegeler R, Lepsien G, Bauer FE. The ¹³C-urea breath test-detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastrectomy. *Z Gastroenterol*. 1993; 31:115-119.
91. Schilling D, Jakobs R, Peitz U, Sulliga M, Riemann J, Labenz J. Diagnostic accuracy of (¹³C)-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastric resection due to peptic ulcer disease: a prospective multicenter study. *Digestion* 2001; 63:8-13.
92. Katsube T, Ogawa K, Hamaguchi K, Murayama M, Konno S, Shimakawa T, Naritaka Y, Yagawa H, Kajiwara T, Aiba M. Prevalence of *Helicobacter pylori* in the residual stomach after gastrectomy for gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2002; 49:128-132.
93. Lombardo L, Masoero G, Della Monica P, Crocella LO, Ravarino N, Motta M, Ramella A, Pera A. Multiple sampling ¹³C urea breath test: improvement of diagnosis in postgastrectomy patients. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2003; 49:181-186.
94. Rino Y, Takanashi Y, Hasuo K, Ashida A, Harada H, Kawamoto M, Hatori S, Yamada R, Inagaki D, Imada T. ¹³C-urea breath test in patients having undergone total gastrectomy. *Hepatogastroenterology*. 2007; 54:1601-1603.
95. Kim ES, Park DK, Hong SH, Chung MG, Kwon OS, Kim SS, Koo YS, Kim YK, Kang DH, Choi DJ, Park HC, Lee WG, Kim JH. *Helicobacter pylori* infection in the remnant stomach after radical subtotal gastrectomy. *Korean J Gastroenterol*. 2003; 42:108-114.

96. Urita Y, Maeda T, Ishihara S, Sugimoto M, Watanebe T, Domon K, Miki K. Endoscopic ¹³C-urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* infection after partial gastrectomy. *Hepatogastroenterology*. 2007;54:1891-1894.
97. Dominguez-Munoz JE, Leodolter A, Sauerbruch T, Malfertheiner P. A citric acid solution is an optimal test drink in the ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40: 459-462.
98. Casellas F, Lopez J, Borruel N, Saperas E, Vergara M, de Torres I, Armengol JR, Malagelada JR. The impact of delaying gastric emptying by either meal substrate or drug on the ¹³C-urea breath test. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(2):369-373.
99. Skellenger ME, Jordon PH Jr. Complications of vagotomy and pyloroplasty. *Surg Clin* 1983;63:1167-1180.
100. van Leerdam ME, van der Ende A, ten Kate FJ, Rauws EA, Tytgat GN. Lack of accuracy of the noninvasive *Helicobacter pylori* stool antigen test in patients with gastroduodenal ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:798-801.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ARAŞTIRMA ETİK KURULU

Sayı : B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/1043
Konu :

Sayın Doç.Dr. Sabahat İNANIR

MAR-YÇ-2007-0168 protokol nolu "Mide kanseri nedeniyle parsiyel gastrektomi uygulanmış olgularda C-14 üre nefes testi (ÜNT) ile Helicobacter pylori varlığının araştırılması ve optimum örnekleme zamanı" isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Haner DİRESKENELİ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araştırma Etik Kurul Başkanı