

Endoskopi Hastalarında Helicobacter pylori Enfeksiyonu Teşhis Metodlarının Maliyet-Yarar Analizi

DETECTION METHODS OF HELICOBACTER PYLORI IN UPPER GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY PATIENTS: ACCURACY AND COSTS

Yaşar NAZLIGÜL*, H. İlyas ÖZARDALI**, Muharrem BİTİREN***, Hüseyin USLUSOY****, Nevin YILMAZ*, Muştala ULUKANLIGİL*****

* Yrd.Doe.Dr.,Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi İle Hastalıkları AD,
** Yrd.Doe.Dr.,Harran (üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,
*** Uz.Dr.,Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Öğr. Gör.,
**** Uz.Dr.,Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD. Öğr. Gör.,
***** Yrd.Doe.Dr.,Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, ŞANLIURFA

Özet

Helicobacter pylori enfeksiyonunun teşhisinde kullanılan endoskopik biyopsilerden hızlı üreaz (CLOtest), yayma (touch cytology) ve histolojinin (Hematoxilen-Eozin) *Helicobacter pylori*'vi teşhis kapasitesi ve maliyeti değerlendirildi. Üst gastrointestinal endoskopi uygulanan 105 hastada yukarıda belirlenen her üç test birlikte kullanılarak *Helicobacter pylori* araştırıldı. En az iki testin pozitifliği ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonu teşhis edildi. Testlerin maliyetleri, sensitivite ve spesifite belirlendi. En ucuz test CLOtest, en pahalısı histolojik inceleme oldu. Yaymanın sensitivitesi ve spesifitesi CLOtest'ten yüksek ($p < 0.05$), histoloji ile benzer ($p > 0.05$) bulundu. Sonuç olarak üst gastrointestinal endoskopi yapılan hastalarda *Helicobacter pylori* için maliyet-ayar stratejisine göre en uygun testin yayma olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori*, CLOtest, Histoloji, Yayma

T Klin Gastroenterohepatoloji 1998, 9:1 17-120

Gram negatif, spiral biçiminde ve hareketli bir bakteri olan *Helicobacter pylori* (Hp) (1,2) mide mukozasına yerleşince bir kaç hafta içinde kronikleşen enflamasyona neden olur; kronik enflamasyon tedavi edilmezse yıllarca devam ederek duodenal ülser, gastrik ülser, gastrik kanser veya MALT lenfomaya kadar varan değişikliklere yol

Geliş Tarihi: 29.06.1998

Yazışma Adresi: Dr.Yaşar NAZLIGÜL
Harran Üniversitesi Araştırma ve
Tıbbi Hastanesi
63100 ŞANLIURFA

T Klin J Gastroenterohepatol 1998, 9:117-120

Summary

A variety of methods exist for detecting *Helicobacter pylori* infection during upper gastrointestinal endoscopy. We evaluated the clinical utility and cost-effectiveness of CLOtest, touch cytology and histology. One hundred five consecutive patients undergoing endoscopy were tested for *Helicobacter pylori* infection by rapid urease test (CLOtest), touch cytology, histology (H&E stain), *Helicobacter pylori* positive for each patient was established by the concordance of at least two tests. Cost, sensitivity, specificity were determined for each method. CLOtest resulted the cheapest method and Histology the most expensive. The sensitivity and specificity of touch cytology were significantly higher than those of CLOtest, similar to those of histology. The study show that touch cytology is the most cost-effective method for diagnosis *Helicobacter pylori* infection in patients undergoing endoscopy.

Key Words: *Helicobacter pylori*, CLOtest, Histology, Touch cytology

T Klin J Gastroenterohepatol 1998, 9:117-120

açabilir (2-11). Hp'nin mide mukozasından eradikasyonunun peptik ülser nükslerini önlediği aşikar bir gerçek olup MALT lenfomayı geriletmediği, hatta intestinal tip erken mide kanserlerinin büyümesini inhibe ettiği bildirilmektedir (9,11,12). Bu sebeplerle üst gastrointestinal endoskopi yapılan hastalarda giderek artan sıklıkta Hp araştırılmakta ve teşhisin doğruluğunu arttırmak için iki veya daha çok test kullanılmaktadır. Ancak daha çok test, daha fazla mali külfet demektir (13).

Bu çalışma ile üst gastrointestinal endoskopi uygulanan hastalarda hızlı üreaz test (CLOtest), yayma (touch cytology) ve histolojik yöntemlerle

T Klin J Gastroenterohepatol 1998, 9:117-120

117

Hp araştırıldı, testler maliyet-yarar yönünden karşılaştırıldı.

Materyel ve Metod

Çalışma grubu, değişik sebeplerle üst gastrointestinal endoskopi uygulanan 47 erkek, 58 kadın, toplam 105 hastadan oluşturuldu. Hastaların yaşları 14-84 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 43.3 idi. Daha önceden mide ameliyatı geçirenler, son 1 ay içinde antibiyotik ya da bizmut bileşiği kullananlar çalışmaya alınmadı.

Endoskopi esnasında antrumdan pilorun 3-4 cm proksimalinden 4 adet biyopsi örneği alındı. İlk numune iki lam arasında ezilerek yayma yapıldı. Havada kurutulan örnekler May-Cirünvald Gramsa yöntemi ile boyandı.

İkinci biyopsi örneği CLOtest (Delta West, Bentley, Australia) için kullanıldı. 24 saat içinde rengi sarıdan kırmızıya dönmesi pozitif kabul edildi.

Kalan iki biyopsi örneği histolojik inceleme (hematoksilen-eozin boya) için kullanıldı. Herhangi bir spesifik lezyondan alınan biyopsi materyelleri çalışma kapsamına alınmadı.

ÇLOtesti endoskopist değerlendirdi. Doku kesitlerini ve yayma örneklerini ayrı patoloğlar değerlendirdi. Patoloğlara endoskopik teşhis ve CLOtest sonuçları hakkında önceden bilgi verilmedi ve birbirlerinden habersiz çalıştılar. Değerlendirme ışık mikroskopunda yapıldı. Doku kesitleri ve yaymalarda spiral veya "S" biçiminde bakterilerin görülmesi. Hp enfeksiyonu tanısını sağladı.

Histolojik değerlendirme Sydney sistemine göre yapıldı (14). Kronik gastrit lamina propria lenfositlerin ve plazma hücrelerinin artışına, kronik gastritin aktivasyonu da lamina propria, gasrik piller ve yüzey epitelinde nötrofil polimorfların yoğunluğuna göre yapıldı. Hp'nin miktarı gözönüne alınmadı.

Hiç bir test tek başına altın standart olarak alınmadı. Her bir testin sensitivite ve spesifitesinin belirlenmesinde, hastanın Hp pozitifliğinin saptanmasında üç testten en az ikisinin pozitif olması kriter olarak alındı.

Maliyet analizinde T.C. Sağlık Bakanlığının 1998 fiyatları kullanıldı. Her üç test için de endoskopi gerektiğinden endoskopi ücreti hesaplamalara dahil edilmedi.

İstatistik analizlerinde ki-kare, Mc-Nemar testleri kullanıldı.

Bulgular

CLOtest, histoloji ve yayma sonuçlarının bir karşılaştırması Tablo 1'de verildi. Hp'nin ortaya çıkarılmasında her üç test anlamlı farklılık göstermedi. Her üç testle de kadın erkek arasında Hp enfeksiyonu prevalansı istatistiki olarak farklı değildi. Üç testin birlikte pozitifliği 57 hastada (% 54.4), iki testin birlikte pozitifliği 71 hastada (%67.6) görüldü. Yalnızca bir testte pozitif sonuç sayısı yaymada 0, histolojide 1, CLOtestte 12 bulundu; bunlar yalancı pozitiflik olarak kabul edildi. Yalnızca bir testte negatif sonuç yani yalancı negatiflik sayısı sitolojide 0, histolojide 4, CLOtestte 9 bulundu.

Testlerin Hp enfeksiyonunu belirlemedeki sensitivite ve spesifitesileri ile hasta başına maliyetleri Tablo 2'de gösterilmiştir. En ucuz olanı CLOtest, aynı zamanda en kolay olanıdır; ancak sensitivitesi yaymadan, spesifitesi hem histoloji hem de yaymadan düşüktür ($p < 0.05$). Histolojinin sensitivitesi CLOtestten istatistiki olarak farksız olmasına karşın spesifitesi CLOtestten fazla bulundu ($p < 0.05$); ancak sensitivite ve spesifitesi benzer olduğu ($p > 0.05$) yaymadan daha pahalıdır. Yaymanın hem sensitivitesi, hem de spesifitesi %100 bulunmuş olup her iki parametresi de CLOtestle anlamlı, histoloji ile anlamsız farklılık göstermektedir. Yaymanın maliyeti CLOtestten fazla, histolojiden düşüktür (Tablo 2).

Table 1. Çalışma grubumuzda CLOtest, histoloji ve yaymanın ortaya çıkardığı Helicobacter pylori pozitiflikleri (it. %)

CLOtest	Histoloji	Yayma
74, % 70.5	67, %63.2	71, % 67.6

Tablo 2. 105 hastada Helicobacter pylori'nin ortaya çıkarılmasında CLOtest, histoloji ve yaymanın sensitivite ve spesifitesileri ile hasta başına maliyetleri

* $p < 0.05$ CLOteste karşı, ** - *** $p < 0.05$ CLOtestte karşı

Test	Sensitivite(%)	Spesifite(%)	Maliyet(TL)
CLOtest	91.5	83.1	1.100.000
Histoloji	93	98.6**	14.000.000
Yayma	100*	100***	1.600.000

Artışına

İlpin endoskopik teşhisinde kullanılan başlıca metodlar kültür, histoloji (Hemaloksilen & Eozin, Warthin-Starry gümüş, Giemsa vd.), sitoloji ve hızlı üreaz testleridir (2,15,16). Mikrobiyolojik kültür ve histolojik incelemede gümüşleme boyaları altın standart olarak kullanılmıştır (15,16). *Helicobacter pylori*'nin mide mukozasında "yapısal" tutulum gösterebilmesi, kültürün yalnızca negatifliğinin fazla oluşu nedeniyle bugün için universal kabul görmüş bir altın standart yoktur (2,16). Andersen ve ark.(2) Hp enfeksiyonunun teşhisinde farklı esaslara dayalı asgari beş test uygulanmasını, bunlardan en az ikisinin pozitifliğinin altın standart olarak kabul edilmesini önermektedir. Trivestani ve ark. (16) üst gastrointestinal endoskopi uygulanan 238 hastada hızlı üreaz test, histoloji ve yayma (touch cytology) ile Hp enfeksiyonu araştırmışlar, üç testten ikisinin pozitifliğini altın standart olarak almışlardır.

Trivestani ve ark. yukarıdaki çalışmada hızlı üreaz testin sensitivitesini %68.8 spesifitesini %100, histolojinin sensitivitesini %94.9 spesifitesini %95.6, sitolojinin sensitivitesini %100 spesifitesini %96.4 bulmuşlar; maliyet-yarar stratejisi gereği iki antral biyopsi alınmasını, ilkinin hızlı üreaz test için ikincinin yayma (sitoloji) için kullanılmasının uygun olacağını bildirmişlerdir.

Misra ve ark. (17) 239 hastada gerçekleştirdikleri çalışmalarında, sitolojinin sensitivite ve spesifitesinin hızlı üreaz testten fazla, histolojik incelemeinkine eşit olduğunu, alman tek biyopsiden hem imprint hem de histopatolojik inceleme yapılabileceğini bildirmektedirler.

Debonie ve ark. (18) endoskopi kayıtlarını ve sitoloji raporlarını tarayarak gastrointestinal kanalın mukoza enfeksiyonlarında imprint sitolojinin histolojik incelemeden daha sensitif olduğunu göstermişlerdir.

Kolts ve ark. (19) 94 hastada hızlı üreaz test ve hemaloksilen-eozin, Warthin-Starry gümüş, giemsa boyalarını kullanarak histolojik yöntemle Hp araştırmışlar, maliyet-yarar stratejisi gereği Hp enfeksiyonunun teşhisinde hızlı üreaz testi (CLOtest) tercih edilmesi sonucuna varmışlardır.

Vakaların tamamına yakınında Hp enfeksiyonu bulunduğu duodenal ülserlilerde Hp

araştırmanın yönelik bir işlemin hem mali yük olacağı hem de olabilecek bir yalnızca negatifliğin klinisyeni yanıltabileceği belirtilmektedir (20).

Çalışmamızda ve literatürde sitolojinin sensitivite ve spesifitesinin hızlı üreaz testten fazla, histolojiye benzer olduğu görülmektedir. Sonuç olarak CLOtest ucuz ve pratik, sadece Hp araştırmak için yapılacak histolojik inceleme çok pahalı, yayma ideal bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1:1311-15.
2. Andersen LP, Kiilcrick S, Pedersen G, Thoreson AC, Jorgensen F, Rath J, Larsen N-E, Borap O, Krogfelt K, Scheibel J, Rune S. An analysis of seven different methods to diagnose *Helicobacter pylori* infections. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 24-30.
3. Faigel DO, Furth EE, Childs M, Going J, Metz DC. Histological predictors of active *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 1996; 41(5): 937-43.
4. Sheu BS, Shieh SC, Yang FIB, Su IJ, Chen CY, Lin XZ. Implications of *Helicobacter pylori* serological titer for the histological severity of antral gastritis. *Endoscopy* 1996; 28: 27-30.
5. Başaran G, Başaran Ş, Mert A, Algün Z, Şentürk II. Noneroziv antral gastritte inflamatuvar aktivite ve *Helicobacter pylori* yoğunluğunun araştırılması. *Türk J Gastroenterol* 1997; 8:78-81.
6. Rudelli A, Vialette G, Brazier F, Seurat PL, Capron D, Dupas JL. *Helicobacter pylori* et lesions gastro-duodénales chez 547 jeunes adultes symptomatiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20(4): 367-73.
7. Göral V, Dursun M, Canoruç F, Karaaslan H, Doğan Y. Peptik ülserlerin epidemiyolojik özellikleri (1287 vaka). *Türk J Gastroenteropatoloji* 1997; 8(1): 1-4.
8. Hunt RH. The role of *Helicobacter pylori* in pathogenesis: the spectrum of clinical outcomes. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(suppl 220): 3-9.
9. McColl KE, El-Omar EM, Gülen D. The role of *H. pylori* infection in the pathophysiology of duodenal ulcer disease. *J Physiol Pharmacol* 1997; 48(3): 287-95.
10. The Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341(8859): 1359-62.
11. Bayerdorffer E, Neubauer A, Morgner A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, et al. Regression of primary gastric low grade malt lymphoma after cure of *Helicobacter pylori* infection - German malt lymphoma trial. *Gastroenterology* 1996; 110(4): A490.

12. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, Yaniaguchi S, Mashiba H, Tanivama K, et al. Helicobacter pylori eradication inhibits the growth of intestinal type of gastric cancer in initial stage. *Gastroenterology* 1990; 110(4): A282.
13. Onders PR. Detection methods of Helicobacter pylori: accuracy and costs. *Am Surg* 1907; 63(8): 665-8.
14. Price AB. The Sydney system: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6:209-22.
15. Cohen H, Laine I. Endoscopic methods for diagnosis of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(Suppl. 1): 3-9.
16. Trivesiani L, Sartori S, Ruina M, Caselli M, Abbasciano V, Cirandi E, Forini E. Touch cytology - a reliable and cost-effective method for diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Digest Dis Sci* 1997; 42(11): 2299-2303.
17. Misra SP, Dwivedi M, Misra V, Gupta SC. Imprint cytology - a cheap, rapid and effective method for diagnosing Helicobacter pylori. *Postgrad Med J* 1993; 69: 291-5.
18. Debongnie JC, Mairesse J, Donnay M, Dekoninck X. Touch cytology - a quick, simple, sensitive screening test in diagnosis of infections of the gastrointestinal mucosa. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118:1115-18.
19. Kolts BE, Joseph B, Achem SR, Bianchi 47 Monteiro C. Helicobacter pylori detection: a quality and cost analysis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(5): 650-5.
20. Greenberg PD, Koch J, Cello CP. Clinical utility and cost effectiveness of Helicobacter pylori testing for patients with duodenal and gastric ulcers. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 228-32.