

Kronik Ürtikerde Otolog Serum Deri Testi ve Helicobacter Pylori IgG Antikoru Arasındaki Korelasyon

CORRELATION BETWEEN AUTOLOG SERUM SKIN TEST AND HELICOBACTER PYLORI IgG ANTIBODY IN CHRONIC URTICARIA

Binnur TÜZÜN*, Dilek HASMAN**

* Prof.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,
** Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, EDİRNE

Özet

Amaç: Kronik ürtikerde etkili faktörlerden otoimmünite ve "Helicobacter pylori" (HP) arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla, otolog serum deri testi (OSDT) ve HP IgG antikoru titrasyonları ve bu titrasyonlarda elde edilen kantitatif değerler arasındaki korelasyonu hesaplamak amacıyla bu çalışmayı yaptık.

Materyel ve Metod: Hastalar: 40 kronik ürtikerli hasta (26 kadın,14 erkek) bu çalışmaya alındı.

OSDT: Hasta serumu ayırdıktan sonra 1/1,1/2,1/8,1/32 oranlarında serum fizyolojik ile sulandırıldı ve her iki kol volar yüzlerine 0,1'er ml intradermal olarak injekte edildi. 30 dakika sonra oluşan papülün en uzun çapı cetvelle ölçüldü.

HP IgG antikoru: ELISA yöntemi ile 1/1,1/2,1/8,1/32 dilüsyonlardaki hasta serumunda bulunan HP IgG antikoru miktarı kantitatif olarak saptandı.

OSDT ve HP IgG antikoru pozitiflik oranları Mc Nemar kıkare testiyle karşılaştırıldı.

OSDT ve HP IgG antikorumun her ikisi de pozitif olan hastalarda bu testlerin dilüsyonları ve kantitatif değerleri arasındaki korelasyon hesaplandı.

Bulgular: OSDT (+) olan hastalarda HP IgG antikoru pozitifliği anlamlı derecede yüksekti (Mc Nemar kıkare $p=0,007$). OSDT ile HP IgG antikoru titrasyonu arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (Korelasyon ana-lizi $r=0,31$ $p=0,22$).

Sonuç: HP infeksiyonu olanlarda OSDT daha yüksek oranda pozitif saptanmaktadır. Bu durum ikisi arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Fakat HP IgG ile OSDT testi titrasyonu arasında anlamlı bir korelasyon olmayışı HP IgG'nin IgE veya Fc ϵ RI ile çapraz reaksiyona girmediğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Helicobacter Pylori,
Otolog Serum Deri Testi, Kronik Ürtiker

T Klin Allerji Astım 2001, 3:113-117

Geliş Tarihi: 15.08.2001

Yazışma Adresi: Dr.Binnur TÜZÜN
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, EDİRNE

T Klin J Allergy-Asthma 2001, 3

Summary

Objective: We aimed to investigate relationship between the efficient factors in chronic urticaria as autoimmunity and Helicobacter pylori. We calculated the correlation between the titers and quantitative measurements of autolog serum skin test (OSST) and Helicobacter pylori (HP) IgG antibody.

Materials and Methods: Patients: 40 chronic urticaria patients (26 females, 14 males) were accepted to this study. OSST: Patients' sera were diluted by serum physiologique in the rates of 1/1,1/2,1/8,1/32 and injected intradermally (0,1 ml) to volar aspects of the arms. The larger diameter of the papule, on the test area was measured by a ruler after 30 minutes.

HP IgG antibody: HP IgG antibody was quantitated by ELISA method in the patients' sera, diluted in the rates of 1/1,1/2,1/8,1/32.

OSST and HP IgG antibody positivity rates were compared by Mc Nemar chi-square test.

In the patients, showed the both of OSST and HP IgG antibody positivity, correlation between dilutions and quantitative measurement was calculated.

Results: HP IgG antibody positivity was significantly high in OSST positive patients (Mc Nemar chi-square $p=0,007$). Any significant correlation was not identified between OSST and HP IgG antibody titration (Correlation analysis, $r=0,31$ $p=0,22$).

Discussion: OSST positivity was significantly high in the patients with HP infection. This finding was suggested that the existence of the relationship between two parameters. But, nonexistence of significant correlation between OSST and HP IgG antibody titration was suggested that HP IgG antibody did not cross-reacted by IgE or Fc ϵ RI.

Key Words: Helicobacter Pylori,
Autolog Serum Skin Test, Chronic Urticaria

T Klin J Allergy-Asthma 2001, 3:113-117

Ürtiker, toplumda en sık görülen deri hastalıklarından biridir. Şiddetli kaşıntı, zaman zaman yaşamı tehdit edebilen angioödem gelişimi gösteren ve kişileri oldukça rahatsız eden bir tablo

olan ürtiker 4-6 haftadan uzun sürerse kronik ürtiker adını alır. Kronik ürtikerin etyolojisinde ilaçlar, gıdalar, solunum yoluyla alınan allerjenler, endojen etkenler yer alabilir. Hastaların %30-50'sinde sebep bulunamaz ve kronik idiopatik ürtiker olarak adlandırılır (1).

Kronik ürtikerli hastaların %50-60'ında lezyonlar histamin salgılatan faktörlere bağlı olarak oluşmaktadır. Bu olguların yarısında IgE veya IgE'nin FcεRI reseptörlerine karşı IgG otoantikoları meydana gelmektedir. Bu otoantikolar, intradermal injekte edildiğinde mast hücreleri ve bazofillerden histamin salgılanmasına sebep olmakta, bu şekilde meydana gelen ürtiker otoimmün kronik ürtiker olarak isimlendirilmektedir (2). Kronik ürtiker ve otoimmün hastalıklar birlikte görülebilir. Diabetes mellitus, hipertiroidizm, pernisiyöz anemi, otoimmün tiroid hastalıkları kronik ürtiker nedeni olabilir (3,4).

İlk kez 1874 yılında insan ve çeşitli hayvanların midelerinde spiral mikroorganizmalar saptanmıştır (5,6). "Helicobacter pylori" (HP); insan mide biyopsi örneklerinde mukus tabakası altına yerleşen, kıvrık veya ince spiral biçimli, yuvarlak uçlu, hareketli gram negatif bakteridir (7-9). HP enfeksiyonunun tanı yöntemleri; histolojik inceleme (10), kültür (9), üreaz testi (7,10), solunum testleri (10,11) ve serolojidir (10,12,13). Bakteriye karşı oluşmuş spesifik antikoların saptanması; noninvaziv, güvenilir, hızlı ve ucuz bir tanı yöntemidir (10,12-14). Spesifik antikolar; aglütinasyon, kompleman fiksasyon ve ELISA ile saptanabilir (10).

Kronik ürtikerli hastalarda HP enfeksiyonu sıklığı artmıştır (15,20-22) ve HP'ye yönelik üçlü tedavi ile lezyonlar düzelmektedir (15,16-22). Kronik idiopatik ürtikerde otolog serum deri testi (OSDT) ve Helicobacter pylori IgG antikoru arasındaki ilişkiyi saptamak üzere bu çalışmayı planladık.

Materyel ve Metod

Ocak 2001-Eylül 2001 tarihleri arasında 40 kronik ürtikerli hasta çalışmaya alındı. Hastalardan steril şartlarda alınan 5 cc venöz kan, steril cam tüp içerisinde 30 dakika bekletildi. Hasta serumu Nüve marka NF 815 santrifüj cihazında 1050 devirde, 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Hasta

serumu 1/2,1/8,1/32 oranlarında serum fizyolojik ile sulandırılmış serumlar, 0,1 ml hasta serumu (1/1) ve 0,1 ml serum fizyolojik sağ ve sol ön kol volar yüzlerine enjeksiyon bölgeleri arası en az 5 cm olacak şekilde intradermal olarak enjekte edildi ve test yeri 30 dakika gözlemlendi. Eritemli-ödemli papül gelişimi olduğunda, papülün en uzun eksenini cetvelle ölçüldü. Kontrol olarak 0,1 ml serum fizyolojik intradermal olarak injekte edildi. Kontrol enjeksiyonundan 0,5 cm daha büyük çaplar pozitif kabul edildi. OSDT sonuçları 1/1,1/2, 1/8, 1/32 dilüsyonlarda oluşan ürtiker papülünün en uzun çapı ölçülerek cm cinsinden kaydedildi.

Aynı yöntemle hasta serumunda ELISA yöntemiyle HP IgG antikoru saptandı. 1/1, 1/2, 1/8, 1/32 dilüsyonlarda pozitiflik olup olmadığı ve ekivalan kantitatif değerler belirlendi. ELISA yöntemi kısaca şöyle özetlenebilir: Tüm serum, kalibratör ve kontrol serum 1/21 oranında serum dilüenti ile sulandırıldı. Her çukura bu karışımdan 100 mikrolitre hasta serumları ve kalibratör kondu. Renk körü için bir çukura sadece serum dilüenti kondu. Oda ısısında 20+/-2 dakika tüm çukurlar inkübe edildi. Çukur içerikleri boşaltıldı. 250-300 mikrolitre yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı, tamamen içeriği boşaltıldı. 100 mikrolitre konjugat her çukura ilave edildi. 20 dakika oda ısısında inkübasyondan sonra, tekrar 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. İçerik boşaltıldıktan sonra 100 mikrolitre kromojen substrat solüsyonu ilave edildi, 10 dakika oda ısısında inkübasyon yapıldı. 100 mikrolitre stop solüsyonu 1 N H₂SO₄ ilave edildi, minimum 5 dakika bekletildikten sonra ELISA okuyucusuyla örnek körüne karşı tüp çukurların absorbansları okundu.

1/1, 1/2, 1/8, 1/32 dilüsyonlarda hasta serumunda saptanan HP antikoru kantitatif değerleri kaydedildi. Dilüsyon ve kantitatif değerler arasında korelasyon analizi yapıldı.

Bulgular

Kırk kronik ürtikerli hastanın (26 kadın, 14 erkek) yaş ortalaması 35.10 +/- 13.47 (19-70, ortalama yaş:20) idi. Hastaların 19'ünde (%45) Helicobacter pylori IgG antikoru pozitif bulundu. Otolog serum deri testi (+) olan hasta sayısı ise 30 idi (% 75).

Tablo 1. OSDT (+) ve (-) hastalarda "Helicobacter pylori" IgG antikor pozitifliği

	HP(+)	HP(-)	Toplam
OSDT(+)	17	13	30
OSDT(-)	2	8	10
Toplam	19	21	40

Bağımlı gruplarda ki kare testi (McNemar) $p=0,007$ $p<0.05$

Tablo 2. Ototolog serum deri testi ve Helicobacter pylori IgG antikorundan, her ikisi de pozitiflik gösteren hasta grubunda bu testlerin titrasyonları arasındaki ilişki.

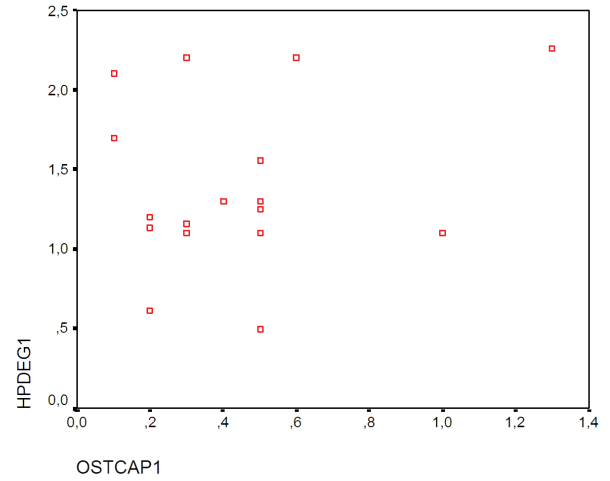
Hasta	OSDT titrasyon	OSDT çap (cm)	HP titrasyon	HP kantitatif değer
1	1/8	0,2	1/2	1,2
2	1/8	0,5	1/2	1,25
3	1/32	0,2	1/8	0,61
4	1/8	0,5	1/32	0,5
5	1/8	1	1/8	1,1
6	1/32	0,1	1/32	2,1
7	1/8	0,1	1/8	1,7
8	1/2	0,3	1/1	2,2
9	1/8	0,5	1/8	1,56
10	1/2	0,5	1/8	1,3
11	1/8	0,2	1/2	1,13
12	1/1	1,3	1/8	2,26
13	1/8	0,6	1/8	2,2
14	1/8	0,4	1/8	1,3
15	1/2	0,5	1/1	1,1
16	1/32	0,3	1/2	1,16
17	1/8	0,3	1/8	1,1

(Korelasyon Analizi $P=0,22$ $p>0.05$ $r=0,31$)

OSDT (+) olan hastalarda Helicobacter pylori IgG antikor pozitifliği anlamlı derecede yüksekti. [Bağımlı gruplarda ki kare testi (McNemar) $p=0,007$ $p<0.05$]

Ototolog serum deri testi ile Helicobacter pylori IgG antikor titrasyonu arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. (Korelasyon Analizi $P=0,22$ $p>0.05$ $r=0,31$)

Ototolog serum deri testi ile Helicobacter pylori IgG antikor titrasyonu arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. (Korelasyon analizi $p=0.42$ $p>0.05$ $r=0.20$)

**Grafik 1.** Ototolog serum deri testi çaplarının ve Helicobacter pylori IgG değerlerinin farklı titrasyonlardaki saçılım diyagramı (n=17).

(Korelasyon analizi $p=0.42$ $p>0.05$ $r=0.20$)

OSTCAP1= Ototolog serum deri testi çapı 1

HPDEG1= Helicobacter pylori değeri 1

Tartışma

Gastrointestinal kanalın üst kısımlarındaki HP infeksiyonunun kronik ürtikerdeki rolü halen tartışmalıdır. Birçok yazar, ürtikerli hastalarda HP infeksiyon prevalansının anlamlı derecede yüksek olduğunu (15,16-22) diğerleri ise bu ilişkinin anlamsız olduğunu (19,23-25) ileri sürmüşlerdir. Daha da ötesi, birçok yazar HP eradikasyonu ile ürtikerde remisyona sağlandığını bildirmektedir (15,20-22). Tedavi ile remisyona oranı arasında korelasyon olmadığını bildiren yazarlar da bulunmaktadır (18,19,24-26).

Kronik ürtikerli hastaların 1/3'ünde, dolaşımda IgE veya IgE'nin FcεRI reseptörüne karşı yüksek affiniteli fonksiyonel otoantikolar bulunmaktadır (27-29). Şiddetli kronik ürtiker olgularının çoğunda, intradermal otolog serum enjeksiyonlarının, ani tipte eritem ve ödem yanıtına neden olduğu gösterilmiştir (30-35). Kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda OSDT pozitifliği %50-%58 arasında değişmektedir (30,31,36). Kronik ürtikerli hastalarda ise oran %80'e çıkabilmektedir (33). OSDT; çeşitli çalışmalarda farklı kriterlere göre pozitif kabul edilmiştir. Grattan ve ark. (30,36), papül çapının maksimum ve minimum ortalaması serum kontrol enjeksiyonuna göre 5 mm'den fazla ve çevreleyen eritemin maksimum ve minimum çap

ortalaması serum kontrol injeksiyonuna göre 10 mm'den fazla ise, Niimi ve ark. (31) ile O'Donnell ve ark. (35) papül çap ortalaması serum kontrol injeksiyonuna göre 2 mm'den fazla ise, Grattan ve ark. (33), papül hacmi kontrol grubuna göre 10 mm³'den fazla ise, Hide ve ark. (34), papül hacmi kontrol grubuna göre 9 mm³'den fazla ise, Sabroe ve ark. (29) ile Harmanyeri ve ark. (37), eritemli papül çap ortalaması serum kontrol injeksiyonuna göre 1.5 mm'den fazla ise OSDT'ni pozitif kabul etmiştir.

Bir çalışmamızda, hasta serumu injekte edilen bölgedeki eritemli papül çap ortalaması, serum fizyolojik bölgesine göre 2 mm'den fazla; 5 mm'den fazla ve eritemli papül alanı 50 mm²'den fazla olduğunda pozitiflik kriterlerinin farklı olup olmadığını araştırdık. Bu üç farklı kritere göre pozitiflik oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (38). Papül çapı ölçümü basit, direkt bir ölçümdür. Lezyon hacminin ölçümü deri tabakasının kalınlığının ölçümünü gerektirir ve bazı vakalarda özellikle obez bireylerde ölçüm için derinin kaldırılması güç olabilir. Deri tabakasının kalınlığının ölçümü için tekrarlayan girişimler, interstisyel ya da ödem sıvısının kaybına yol açarak papül hacmini azaltabileceğinden kaçınılmalıdır. Papül eriteminin ölçümü basit fakat yanıltıcıdır. Papülü çevreleyen eritemli alanın ölçümü dışarıya uzanan maküllerden dolayı güç olmaktadır. Papül çapı ve papül eritemi, yapılacak en erken ölçümlerdir ve özel aletlere ihtiyaç duyulmaz (29).

Daha önceki çalışmamızda kronik ürtikerde, sağlıklı kontrol ve otoimmün hastalık olarak tip 1 Diabetes Mellitusa kıyasla OSDT'nin pozitiflik oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (38). Çalışmamızda HP IgG antikorlu hastaların %56,6'sında, HP IgG antikorlu olmayan hastaların ise %20'sinde otolog serum deri testi pozitif saptanmıştır. İki grup kıyaslandığında aradaki fark anlamlı bulunmuştur. Bu bulgular HP varlığında hastaların otoimmün fenomen geliştirme eğilimi olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda ayrıca HP IgG antikor titrasyonu ile otolog serum deri testi titrasyonu arasındaki korelasyon incelenmiş, bu iki kriter arasındaki korelasyonun anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bu durum da belki HP IgG antikorunun FcεRI veya IgE ile çapraz reaksiyon göster-

mediğini düşündürebilir. Fakat HP infeksiyonu ile otoimmün ürtikerin birliktelik gösterdiği açıktır.

KAYNAKLAR

1. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1003-8.
2. Greaves MW, Sabroe RA. Allergy and the skin. I-Urticaria. *BMJ* 1998; 316: 1147-50.
3. Collet E, Petit JM, Lacroix M, Bensa AF ve ark. Chronic urticaria and autoimmune thyroid diseases. *Ann Dermatol Venereol* 1995; 122: 413-6.
4. Peltz S, Barchuk W, Oppenheimer J, Druce H ve ark. Chronic angio-oedema of the tongue associated with pernicious anaemia and Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 351-2.
5. Dooley PC. Background and historical considerations of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 1-4.
6. Goodwin SC. *Helicobacter pylori*: 10 th anniversary of its culture in april 1982. *Gutt* 1993; 34: 293-4.
7. Küçük M, Özmutlu Ö. *Helicobacter pylori*'nin morfolojik, biyokimyasal ve kültür özellikleri. *KLİMİK Dergisi* 1992; 1: 3-5.
8. Dunn B. Pathogenic mechanism of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 43-57.
9. Croodwin SC, ve ark. Microbiology of *H. Pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 5-19.
10. Brown EK, Peura AD. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 106-15.
11. Drumm B. *Helicobacter pylori*, regular review. *Arch Dis Child* 1993;65: 1278-82.
12. Clearfield RH. *Helicobacter pylori*: Agressor or innocent bystander?. *Med Clin North Am* 1991; 75: 815-29.
13. Drumm B. *Helicobacter pylori* in the pediatric patients. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 69-181.
14. Goossens H, Glupczynski Y, Buretta A. Evaluation of a commercially available second generation Ig G ELISA for detection of *H. Pylori* infection. *J Clin Microbiol* 1993; 30: 176-80.
15. Wedi B, Wagner S, Werfel T, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori*-associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116: 288-94.
16. Kolibasova K, Cervenkova D, Hegyi E, et al. *Helicobacter pylori*: ein möglicher aetiologischer Faktor der chronischen Urtikaria. *Dermatosen* 1994; 42: 235-6.
17. Pounder R. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (Suppl.): 33-9.
18. Valsecchi R, Pigatto P. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 440-2.
19. Becker H, Meyer M, Paul E. Remission ratio of chronic urticaria- spontaneous healing or result of eradication of *Helicobacter pylori* infection? *Hautarzt* 1998; 49: 907-11.

20. Di Campi C, Gasbarrini A, Nucera E, et al. Beneficial effects of Helicobacter pylori eradication on idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1226-9.
21. Bohmeyer J, Heller A, Hartig C, et al. Association of chronic urticaria with Helicobacter pylori-induced antrum gastritis. *Hautarzt* 1996; 47: 106-8.
22. Tebbe B, Geilen C, Shulzke J, et al. Helicobacter pylori infection and chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 685-6.
23. Howden C. No evidence for an association between H. pylori and idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 485-6.
24. Ozkaya Bayazit E, Demir K, Ozguroglu E, et al. Helicobacter pylori eradication in patients with chronic urticaria. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1165-6.
25. Schnyder B, Helbling A, Pichler W. Chronic idiopathic urticaria: natural course and association with Helicobacter pylori infection. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119: 60-3.
26. Kalas D, Pronai L, Ferenczi K, et al. Connection between Helicobacter pylori infection and chronic gastrointestinal urticaria. *Orv Hetil* 1996; 137: 1969-72.
27. Hide M, Francis D, Grattan, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328: 1599-604.
28. Gruber B, Baeza M, Marchese M, et al. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 1988; 90: 213-7.
29. Sabroe R, Grattan C, Francis D, et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140: 446-52.
30. Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CTC, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986; 114: 583-90.
31. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza Black A. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity Ig E receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 901-5.
32. Grattan CEH, Boon AP, Eady RAJ, Winkelmann RK. The pathology of the autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles Ig-E mediated late-phase reactions. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; 93: 198-204.
33. Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 695-704.
34. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328: 1599-604.
35. O'Donnell BF, Barr RM, Kobza Black A, Francis DM, Kermani F, Niimi N. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998; 138: 101-6.
36. Grattan CEH, Hamon CGB, Cowan MA, Leeming RJ. Preliminary identification of low molecular weight serological mediator in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1988; 119: 179-84.
37. Harmaneri Y, Doğan B, Taşkapan MO, Öz M. Otolog serum deri testi: kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda prevalans çalışması. *Türkderm* 2000; 34: 93-94.
38. Hızal M. Kronik ürtikerde otolog serum deri testinin tanıdaki önemi (tez). Edirne: T.Ü. Tıp Fak, 2000.