

## Helicobacter pylori enfeksiyonu tanısında kullanılan invaziv yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin değerlendirilmesi

Evaluation of the sensitivity and specificity of invasive methods used in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection

Özlem Gül UTKU<sup>1</sup>, Bilal ERGÜL<sup>1</sup>, Birgül KAÇMAZ<sup>2</sup>, Dilek OĞUZ<sup>1</sup>

Kırıkkale Üniversitesi <sup>1</sup>Ç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bölümü <sup>2</sup>Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Anabilim Dalı, Kırıkkale

**Giriş ve Amaç:** *Helicobacter pylori* yaklaşık 3.5 mikron uzunluğunda ve 0.5 mikron genişliğinde, spiral şekilli, mikroaerofilik, gram negatif bir bakteridir. Dünya popülasyonunun yaklaşık yarısı *Helicobacter pylori* ile enfektedir. *Helicobacter pylori*, gastrit, gastrik ve duodenal ülser, gastrik adenokarsinoma ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfomasında birincil patojen olarak bildirilmektedir. Bu bakteri gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. *Helicobacter pylori* tanısında endoskopi gerektiren invaziv ve gerektirmeyen noninvaziv tanı testleri mevcuttur. Bunlar; hızlı üreaz testi, histopatolojik inceleme ve kültür invaziv yöntemlerdir. Bu çalışmada amacımız *Helicobacter pylori* enfeksiyonu için daha önce tedavi almamış hasta grubunda hızlı üreaz testi, histopatolojik değerlendirme ve kültür sonuçlarının karşılaştırılması ve bu yöntemlerin kültür altın standart yöntem olarak değerlendirildiğinde sensitivite ve spesifitelerini belirlemektir. **Gereç ve Yöntem:** Hastanemiz gastroenteroloji kliniğinde dispepsi ön tanısı ile endoskopi yapılan 18-65 yaş arası 55'i (%55.6) kadın, 44'ü (%44.4) erkek toplam 99 hasta çalışmaya alınmıştır. Endoskopide antrumdan kültür, dokuda üreaz ve histopatolojik inceleme için toplam dört biyopsi örneği alınmıştır. Bu örneklerin iki tanesi kültür için kullanılmıştır. Enfeksiyon tanısında altın standart olarak; tek başına kültürün pozitif olması ya da kültürün negatif olduğu durumlarda kullanılan iki testin (histopatolojik inceleme ve hızlı üreaz testi) pozitif olması kabul edilmiştir. **Bulgular:** Çalışmada 18-65 yaş arası (yaş ortalaması 44.42±12.53), 55'i (%55.6) kadın, 44'ü (%44.4) erkek toplam 99 hasta değerlendirilmiştir. Endoskopik olarak 91 (%92) hastada gastrit, 8 (%8) hastada gastrik ülser tespit edildi. 38 (%38.3) hastada kültürde üreaz, 75 (%75.7) hastada hızlı üreaz testi pozitifliği ve 71 (%71.7) hastada histopatolojik inceleme pozitifliği bulunmuştur. Buna göre 99 hastanın 63 (%63.6) tanesinde altın standart kriterlerine göre *Helicobacter pylori* pozitif bulunmuştur. Hastaların kültür, hızlı üreaz testi ve histopatolojik inceleme yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %60.3 ve %100, %100 ve %66.6, %98.4 ve %75.0 olarak saptanmıştır. **Sonuç:** *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tanısında kullanılan farklı özgüllük ve duyarlılığa sahip birçok yöntem mevcuttur. Ancak bu yöntemler arasından yapılacak olan seçim, amaca ve klinik şartlarına göre değişiklik göstermektedir. Çalışmamızın bulguları, endoskopik yöntemlerin uygulanabildiği durumlarda, erken tanı ve tedavi kararı için hızlı üreaz testi kullanılarak hastalığın tedavisinin planlanabileceğini destekler niteliktedir.

**Anahtar kelimeler:** Bakteriye kültür, *Helicobacter pylori*, hızlı üreaz, histopatoloji

**Background and Aims:** *Helicobacter pylori* is a helical Gram-negative microorganism frequently detected in people worldwide. It is the cause of 90% of duodenal ulcer cases and 60%-70% of peptic ulcer cases. The World Health Organization also indicated that *Helicobacter pylori* is the most common reason of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and gastric malignancies. *Helicobacter pylori* infection is diagnosed by using various methods, such as endoscopy to obtain tissue samples, histopathological evaluation, bacterial culture, rapid urease test, and polymerase chain reaction, but they are invasive methods for the direct detection of pathogens. Our study aimed to compare the diagnostic value of histological examination, bacterial culture, and rapid urease test for detecting *Helicobacter pylori* infection in untreated patients and to determine the sensitivity, specificity, and negative and positive predictive values of these tests. **Materials and Methods:** Ninety-nine patients who were examined because of dyspeptic complaints and scheduled for an upper gastrointestinal endoscopic examination were included in this study. Four biopsies (antrum) were obtained from each patient and examined via a rapid urease test, a histopathological evaluation, and a bacterial culture. As the gold standard in the diagnosis of infection, it was accepted that either the culture was positive, if the culture was negative, or the two other tests were both positive. The specificity and sensitivity of these methods were compared. **Results:** Of the 99 biopsy specimens obtained from the patients with dyspeptic complaints, 71 (71.7%) were positive for *Helicobacter pylori* during histopathological evaluation, 75 (75.7%) were positive for *Helicobacter pylori* during rapid urease test, and 38 (38.3%) were positive for *Helicobacter pylori* during bacterial culture. The sensitivity and specificity of the tests were as follows: rapid urease test, 100% and 66.6%; histopathological evaluation, 98.4% and 75.0%; and bacterial culture, 60.3% and 100%. **Conclusion:** The diagnostic methods used to identify *Helicobacter pylori* infection were compared, and results indicated that in comparison with bacterial culturing as the gold standard for the detection of *Helicobacter pylori* infection. This study showed that disease treatments could be planned by conducting a rapid urease test for early diagnosis, and treatment decision could be made through endoscopic methods.

**Keywords:** Bacterial culture, *Helicobacter pylori*, histopathology, rapid urease test

"Bu yayın 7. EKMUD Uluslararası Bilimsel Kongresi, 8-13 Mayıs 2018, Antalya'da poster olarak sunulmuştur."

**İletişim:** Özlem GÜL UTKU  
Göksu Mah. Erzurum Kongre Cad., Göksu Metrokent sitesi A4/24,  
Ankara, Türkiye  
E-mail: ozlemgulx@yahoo.com

Utku ÖG, Ergül B, Kaçmaz B, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of invasive methods used in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19(1):1-4. DOI: 10.17941/agd.705695

Geliş Tarihi: 26.10.2018 • Kabul Tarihi: 20.12.2019

## GİRİŞ

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*), yaklaşık 3.5 mikron uzunluğunda ve 0.5 mikron genişliğinde, spiral şekilli, mikroaerofilik, gram negatif bir bakteridir. İn vitro olarak yavaş büyüyen bir mikroorganizmadır. Kanlı agar veya Skirrow's agar gibi özel besi yerlerinde 37 °C'de %5 oksijenli hava ortamında üç ile yedi gün arasında inkübe edilerek kültürü yapılabilir. Küçük, eşit boyutlu, yarı saydam bakteri kolonileri oluşturur. Organizmalar morfolojik olarak Gram boyası ile tipik spiral veya çubuk şeklinde görülür. Elektron mikroskopunda iki ile yedi arasında hareketli flajellaya sahip olduğu görülür. İnsanda en fazla enfeksiyon oluşturan mikroorganizmadır ve dünya nüfusunun %50'den fazlası bu bakteri ile enfektedir (1). Gelişmekte olan ülkelerde %60-85 arasında değişen prevalans, gelişmiş ülkelerde kişisel hijyene verilen önem ve yapılan başarılı eradikasyon çalışmalarıyla %10-30'lara kadar geriletilmiştir. Kronik gastritis, peptik ülser, mide kanseri, MALToma (Mucosa Associated Lymphoid Tumor/Gastrik Lenfoma) gibi patolojilere neden olmaktadır. Ayrıca anemiler, arterit, ateroskleroz ve immün trombositopenik purpura gibi önemli hastalıklarla etiyolojik ilişkisi tartışılmaktadır (2). *Helicobacter pylori* tanısında kullanılan testler invaziv testler ve non-invaziv testler olmak üzere ikiye ayrılır. İnvaziv yöntemler; üst gastrointestinal endoskopi ile antrum ve korpustan alınan biyopsi örneklerinden üreaz aktivitesi, histopatolojik inceleme (HPI), kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction; PCR) yöntemleri ile bakterinin tespitini sağlayan testlerdir. Non-invaziv testler ise seroloji, <sup>13</sup>C ve <sup>14</sup>C üre nefes testleri (ÜNT), "*Helicobacter pylori* Stool antigen test" (HpSA)'dan oluşmaktadır (3).

Bu çalışmada; dispepsi ön tanısı ile endoskopi yapılan hastaların biyopsi örneklerinde *H. pylori* varlığının üreaz, HPI ve kültür yöntemleri ile değerlendirilmesi ve bu yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz gastroenteroloji kliniğinde dispepsi ön tanısı ile endoskopi yapılan 18-65 yaş arası 55'i (%55.6) kadın, 44'ü (%44.4) erkek toplam 99 hasta çalışmaya alınmıştır. Endoskopi işleminden bir ay öncesi herhangi bir antibiyotik tedavisi alanlar, önceden *H. pylori* eradikasyon tedavisi almış olanlar, bizmut içeren bileşiklerle veya 1 hafta öncesine kadar proton pompa inhibitörü ile tedavi gören olgular çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca gebe, laktasyonda olan ve ciddi sistemik enfeksiyonlu hastalar çalışmaya alınmamıştır. Endoskopide, antrumdan ikisi kültür bir ta-

nesi dokuda üreaz ve bir tanesi HPI için olmak üzere dört biyopsi örneği alınmıştır. HPI ve hızlı üreaz testinin birlikte pozitif olması ya da tek başına kültürün pozitif olması *H. pylori* enfeksiyonu tanısı için altın standart olarak kabul edilmiştir.

## Kültür

Kültür için kullanılacak biyopsi örnekleri en geç 1 saat içinde laboratuvara ulaştırıldı. Biyopsi örnekleri; selektif (%10 steril at kanı+vankomisin+nalidiksik asit+trimetoprim ilaveli Columbia agar Oxoid) ve non-spesifik (kanlı agar ve endo agar) agar plaklarına steril koşullarda ekim yapılmıştır ve 37 °C'de mikro-aerofilik (%5-10 CO<sub>2</sub>) ortamda beş-yedi gün tutulmuşlardır. Üçüncü günden sonra her gün üreme olup olmadığı kontrol edildi. Yedinci gün sonunda halen üreme olmadıysa negatif olarak kabul edildi. Besi yerinde su damlası şeklinde, 0.5-1 mm çapında, şeffaf ve düzgün kenarlı olarak üreyen koloniler değerlendirildi. Bu kolonilerden yapılan Gram boyama sonunda, gram-negatif kıvrık basillerin görülmesi *H. pylori* varlığını düşündürdü.

## Histopatoloji

Biyopsi örneklerinden hematoksilen-eozin (HE) boyanması ile Giemsa boyanması yapılarak *H. pylori* saptama amaçlanmıştır. Bu çalışmada Sydney sınıflaması temel alınmıştır.

## Dokuda Üreaz Saptama

Biyopsi örneklerindeki *H. pylori*'nin üreaz aktivasyonunun saptanması için üreaz test kiti kullanılmıştır. Beş dakikada sarı renkten kırmızıya dönüşüm *H. pylori* için pozitif olarak değerlendirilmiştir. Eğer negatiflik varsa, 24 saat beklenerek tekrar değerlendirilmiştir.

## Olgularda *H. pylori* Enfeksiyonu Varlığı

Olgularda *H. pylori* enfeksiyonu varlığı; (a) tek başına kültür pozitifliği ve/veya (b) histopatolojik inceleme ve hızlı üreaz testinin her ikisinin pozitif olması durumunda kabul edildi. Kültür, altın standart yöntem olarak alınarak histopatoloji ve hızlı üreaz testi testinin duyarlılık ve özgüllük değerleri belirlendi

Verilerde örnek sayısı n olarak gösterildi ve yüzde olarak hesaplandı. İstatistik testler için SPSS Windows 16 programı kullanıldı. Duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif prediktif değerleri excell-2010 programında hesaplandı.

## BULGULAR

Çalışmada 18-65 yaş arası (yaş ortalaması 44.42±12.53) 55'i (%55.6) kadın, 44'ü (%44.4) erkek toplam 99 hasta

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

Değişkenler	Total
Yaş ort±std*	44.42±12.53
Cinsiyet n (%)	
Kadın	55 (%55.6)
Erkek	44 (%44.4)
Endoskopik tanı n (%)	
Gastrit	91 (%92)
Gastrit + Gastrik Ülser	8 (%8)

\*ort±std: Ortalama±standart sapma

değerlendirilmiştir. Endoskopik olarak 91 (%92) hastada yalnızca gastrit, 8 (%8) hastada gastrit ve gastrik ülser tespit edildi (Tablo 1). 38 (%38.3) hastada kültürde üreme, 75 (%75.7) hastada hızlı üreaz testi pozitifliği ve 71 (%71.7) hastada HPI ile *H. pylori* pozitifliği bulunmuştur. Enfeksiyon tanısında; tek başına kültürün pozitif olması ya da kültürün negatif olduğu durumlarda kullanılan iki testin (HPI ve hızlı üreaz testi) pozitif olması altın standart olarak kabul edilmiştir. Buna göre 99 hastanın 63 (%63.6) tanesinde altın standart kriterlerine göre *H. pylori* pozitif bulunmuştur. Hastaların kültür, hızlı üreaz testi ve HPI yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %60.3 ve %100, %100 ve %66.6, %98.4 ve %75.0 olarak saptanmıştır (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Dünya popülasyonunun yaklaşık yarısı *H. pylori* ile enfekte olup gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. *H. pylori* tanısında endoskopi gerektiren invaziv ve gerektirmeyen non-invaziv tanı testleri mevcuttur. Her iki grup yönteminin de avantaj ve dezavantajları vardır (4). Hızlı üreaz testi; ucuz ve bakterinin tespitinde erken sonuç almamızı sağlayan bir yöntemdir. Bakterinin gastrik mukozada heterojen dağılımı nedeniyle veya hasta yakın zamanda antibiyotik, bizmut içeren ilaçlar, proton pompa inhibitörü kullandıysa bu test yalancı negatif sonuç verebilir. Ayrıca alınan biyopsi örneğinin tükrük ile teması sonucu diğer üreaz içeren bakteriler ile kontamine olursa yalancı pozitiflik durumu ortaya çıkabilir (5-7).

Bu testin duyarlılığı, özgüllüğü ve pozitif prediktif değerleri sırasıyla %98, %99 ve %99 olarak tespit edilmiştir (8). Tseng ve ark. üreaz testi duyarlılığını %95-%100, özgüllüğünü ise %85-%95 olarak bulmuşlardır (9). Kültür pozitifliği veya kültürün negatif olduğu durumlarda hızlı üreaz testi ve histolojik incelemenin birlikte pozitifliğin altın standardı olarak kabul edildiği bir çalışmada, hızlı üreaz testinin duyarlılık ve özgüllüğü %90 ve %97 tespit edilmiştir (10). Bizim çalışmamızda hızlı üreaz testi pozitiflik oranı %75, duyarlılığı %100, özgüllüğü %66, pozitif prediktif değeri %84, negatif prediktif değeri 100 olarak tespit edildi. Bulgularımız literatür ile uyumluydu. Hızlı üreaz testi için saptadığımız duyarlılık değeri, diğer çalışmalarla uyumlu olmasına rağmen özgüllüğün çok düşük bulunması; üreaz enzimi oluşturan diğer bakterilerin kontaminasyonu sonucu ortaya çıkan yalancı pozitifliklere bağlandı.

*H. pylori*'nin histopatolojik değerlendirmesinde değişik boyalar kullanılabilir. Her birinin duyarlılığı ve özgüllüğü farklıdır. HE boyamasında spiral şeklinde bir görüntüsü vardır. HE boyasının duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %69-93 ve %87-90 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, modifiye Giemsa boyası, Warthin Yıldızlı gümüş rengi boya, Genta boyası ve immünohistokimyasal boyalar gibi özel boyama yöntemleri kullanılarak spesifite %90-100 oranında iyileştirilebilir (11). Laine ve ark. HE boyası ile duyarlılığı %70, özgüllüğü ise %90'ın altında bulmuşlar (12). Bizim çalışmamızda HPI %71.7 (n: 71) oranında *H. pylori* pozitif bulundu. Kültürü altın standart olarak aldığımızda HPI'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %98.4 ve %75.0 olarak tespit edildi.

*H. pylori* tespitinde altın standart olarak kabul gören test kültürdür. *H. pylori* gastrik mukozada heterojen yerleştiği için birden fazla biyopsi almak gerekir. Kültür sonucunu etkileyen birçok faktör vardır; kanamalı hastalarda kanaması olmayanlara göre kültür sensitivitesi düşüktür, gastrit aktivitesinin yüksek olması, düşük bakteriyel yük, alkol kullanımı, H<sub>2</sub> reseptör blokörü kullanımı, enfeksiyonun yeni kazanılmış olması, bakterinin üretilme zorluğunun dışında yanlış negatif sonuçlara neden olabilir (4). Çalışmalarda, biyopsi örneklerinde kültür pozitifliğinin yaklaşık %30 oranında olduğu belirtilmekte; kültürün duyarlılığı %45-89,

Tablo 2. Mide biyopsi örneklerinde *H. pylori* tanısında kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması

Yöntem	Pozitiflik (%)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
Kültür	38.3	60.3	100	100	59.0
Hızlı üreaz testi	75.7	100	66.6	84.0	100
HPI	71.7	98.4	75.0	87.3	96.4

HPI: Histopatolojik inceleme, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer

özgüllüğü %97-100 olarak verilmektedir (13-16). Aktepe ve ark. histopatolojiyi altın standart olarak kabul edip, kültür yönteminin duyarlılık ve özgüllüğünü sırasıyla %61 ve %91 oranında rapor etmişlerdir (17). Ülkemizde çocuk vakalar ile yapılan bir çalışmada histoloji altın standart olarak kabul edildiğinde kültürün duyarlılığı %54.9, hızlı üreaz testinin duyarlılığı %89.2 olarak bildirilmiştir (18). Kalem ve ark. kültür yöntemini altın standart olarak aldıklarında, üreaz testinin ve histolojik inceleme yönteminin duyarlılık ve özgüllüklerini sırasıyla; %97.5 ve %20.7, %72.5 ve %100 olarak bulmuştur (19). Storskrub ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada biyopsi örneklerinde *H. pylori* izolasyon oranı %33 (336/1000) olarak tespit edilmiştir (13). Bizim çalışmamızda kültürde üreme %38.3 (n: 38), duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %60.3 ve %100 olarak tespit edildi. Bizim çalışmamızda kültürün özgüllüğünün yüksek, duyarlılığının ise diğer yöntemlere göre düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum; *H. pylori*'nin oksijene duyarlı nazlı, güç üreyen bakteri olması, biyopsinin alındığı yer ve taşınma koşulları gibi faktörlerden kaynaklanmış olabilir.

*H. pylori* tanısında kültür tek başına altın standart yöntem olarak kabul edilebilmesine rağmen, tanının doğruluğunun artırılması için, kültür ile birlikte üreaz testi ve/veya histoloji ve/veya dışkı antijen testleri ve/veya moleküler yöntemler gibi birden fazla yöntemin kullanılması önerilmektedir. *H. pylori* enfeksiyonlarının tanısında kullanılan farklı özgüllük ve duyarlılığa sahip birçok yöntem arasından yapılacak olan seçim, amaca ve klinik şartlarına göre değişiklik göstermektedir. Malignite düşünülen hastada histopatoloji ön plana çıkarken, tedavinin başarısız olduğu durumlarda suşların tiplendirilmesi ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılabilmesi için kültür yöntemleri ön plana çıkmaktadır. Sonuç olarak çalışmamızın bulguları, endoskopik yöntemlerin uygulanabildiği durumlarda, erken tanı ve tedavi kararı için hızlı üreaz testi kullanılarak hastalığın tedavisinin planlanabileceğini destekler niteliktedir.

**“Tüm yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını kabul ederler.”**

## KAYNAKLAR

1. Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007;445:915-8.
2. Malfertheiner P, Selgrad M, Bornschein J. *Helicobacter pylori*: clinical management. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:608-14.
3. Wright CL, Kelly JK. The use of routine special stains for upper gastrointestinal biopsies. *Am J Surg Pathol* 2006;30:357-61.
4. Lopes AI, Vale FF, Oleastro M. *Helicobacter pylori* infection - recent developments in diagnosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:9299-313.
5. Pourakbari B, Ghazi M, Mahmoudi S, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by invasive and noninvasive tests. *Braz J Microbiol* 2013;44:795-8.
6. Di Rienzo TA, D'Angelo G, Ojetti V, et al. 13C-Urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(Suppl 2):51-8.
7. Skrebinska S, Megraud F, Bessedé E. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2018;23(Suppl 1):e12515.
8. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, et al; World Gastroenterology Organization. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis* 2011;20:299-304.
9. 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;50:449-52.
10. Lage AP, Godfroid E, Fauconnier A, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by PCR: comparison with other invasive techniques and detection of *cagA* gene in gastric biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 1995;33:2752-6.
11. Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. *Ann Transl Med* 2015;3:10.
12. Laine L, Lewin DN, Naritoku W, Cohen H. Prospective comparison of H&E, Giemsa, and Genta stains for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc* 1997;45:463-7.
13. Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, et al. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* strains in a random adult Swedish population. *Helicobacter* 2006;11:224-30.
14. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:848-63.
15. Tankovic J, Chaumette-Planckaert MT, Deforges L, et al. Routine use of real-time PCR for detection of *Helicobacter pylori* and of clarithromycin resistance mutations. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:792-5.
16. Shin CM, Kim N, Lee HS, et al. Validation of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* with regard to grade of atrophic gastritis and/or intestinal metaplasia. *Helicobacter* 2009;14:512-9.
17. Aktepe OC, Ciftci IH, Safak B, Uslan I, Dilek FH. Five methods for detection of *Helicobacter pylori* in the Turkish population. *World J Gastroenterol* 2011;17:5172-6.
18. Ozcay F, Kocak N, Temizel IN, et al. *Helicobacter pylori* infection in Turkish children: comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication. *Helicobacter* 2004;9:242-8.
19. Kalem F, Ozdemir M, Baysal B. [Investigation of the presence of *Helicobacter pylori* by different methods in patients with dyspeptic complaints]. *Mikrobiyol Bul* 2010;44:29-34.