

**HELICOBACTER PYLORİ ve TANISI**  
*HELICOBACTER PYLORI and DIAGNOSIS*  
**Mustafa ALTINDIŞ<sup>1</sup>, Müjgan ÖZDEMİR<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji AD, AFYON

**ÖZET:** *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), kronik gastritin ana nedeni olup gastrik ve duodenal ülser gelişmesinde de rolü vardır. *H.pylori* tanısında histopatolojik muayene, gastrik biopsi örneklerinde kültür, hızlı üreaz testleri, üre solunum testi, serolojik ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır. [Anahtar kelimeler: *Helicobacter pylori*, tanı.]

**ABSTRACT:** *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) causes chronic gastritis and also has a role in development of gastric and duodenal ulcer. Several diagnostic tests are available for evaluating *H.pylori* infection: histological examination, culture of gastric biopsy specimens, rapid urease test, urea breath test, serology and molecular methods. [Key words: *Helicobacter pylori*, diagnosis.]

**TARİHÇE**

*Helicobacter pylori* (*H.pylori*), yüzyılımızın başından beri insan mide salgıları içinde görülmesine karşın, kronik aktif gastrit ve peptik ülserler ile midenin adenokarsinomu arasındaki ilişkisi 1983 yılında anlaşılmıştır. 1893 yılında Bizzozero köpek midesinde spiral bir mikroorganizma gözlemiş, 1906'da Krienitz benzer bir bakteriyi mide kanserli bir hastanın midesinden izole etmiş, buna rağmen bilim 1982 yılına kadar mideyi asitli ortamından dolayı steril kabul etmiştir. *H.pylori* ilk kez 1983'de Warren ve Marshall'ın Avustralya'da *Campylobacter* benzeri spiral mikroorganizmaların insan midesinde kolonize olduğunu göstermesiyle dikkatleri çekmiştir. 1989 yılında Goodwin ve ark. bu mikroorganizmayı *Campylobacter* genusundan tamamen ayırmış; helikal yapısı ve sıklıkla midenin pilor bölgesinden izole edildiği için *Helicobacter pylori* adını vermişlerdir. Fiberoptik gastroskopi teknolojisinin gelişmesi, bu yöntemin gastrit ve peptik ülserli hastalara kolaylıkla uygulanabilmesi, günümüzde *H.pylori*'nin bu hastalıkların etiolojisinde

%30-50 oranında rol oynadığı göstermiştir. Peptik ülser etiolojisinde genetik yatkınlık, çevresel ve stres faktörleri, asit sekresyonu, mukozal direnç bozukluğu gibi zemin hazırlayıcı faktörler yanı sıra mide mukozasında *H.pylori* varlığı da sayılabilir. Ancak, hastalar kadar asemptomatik bireylerin kanlarında da anti-*H.pylori* antikorlarının bulunması, bu mikroorganizmanın varlığında her zaman peptik ülserin de bulunabileceği düşüncesine uymamaktadır (1,2).

**MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER**

*H.pylori*, kısa sarmallı ve S harfi şeklinde (bazen kokoid formunda), katalaz, oksidaz ve üreaz pozitif, 0.5-0.9x3 µm boyutlarında, gram (-) bir mikroorganizmadır. Tek uçtan çıkan 4-7 flajeli ile lofotriköz görünümdeki bu bakteri hareketlidir. Bakterinin dış membranı örtü şeklinde devam ederek flajelleri de kaplar (3).

*H.pylori* midede antrumda yerleşerek yaşar ve mukus içerisinde koloniler yapar. Üreaz enzimi ile üreyi amonyağa çevirip, çevresinde bazik bir ortam oluşturmak suretiyle kendisini mide asidinin zararlı etkisinden

korur. *Helicobacter* generusu içinde sadece *H.pylori*'nin konakçısı insandır. *H.pylori* midede antrumda mukus tabakası içinde serbest olarak yer almakla birlikte, adhezin aracılığı ile endotel hücrelerine yapışma ve hücre içi endositozu da söz konusudur. *H.pylori*'nin kronik aktif gastrit, peptik ülser (mide, duodenal), mide kansinomu ve *Mucosal Associated Lenfoid Tissue* (MALT) lenfoma ile ilişkisi değişik çalışmalarla ortaya konmuştur (4).

### KÜLTÜR VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLER

Zorunlu mikroaerofilik bir mikroorganizma olup %5-10'luk CO<sub>2</sub>'li ortamlara gereksinim duyar. Yüzeyi kurumuş besiyerlerinde üreyemez. *H.pylori*, %5-7 at kanlı agarda zayıf da olsa bir hemoliz oluşturur. Üremesi için uygun diğer besiyeri *Brucella*, çikolata, Colombia ve Skirrow agarlardır (1,2,4,5).

Kan, hemin, serum, nişasta, kömür içeren besiyerlerini daha çok sever. Katı besiyerlerinde ise hareket yeteneğini yitirir. En iyi üreme ortamlarından biri de nemlendirilmiş çikolata agardır. İdeal olarak 37°C'de, %98 nemli ve %5-15 CO<sub>2</sub>'li ortamlarda 4-7 günde yaklaşık 1-15 mm çapında, yuvarlak, dışbükey, şeffaf koloniler yapar (1,2,6,7). *H.pylori* üreaz, katalaz, DNAase, alkalen fosfataz, lösinaminopeptidaz, gamaglutamil aminopeptidaz enzimleri salgılayabilir. Bunlardan, özellikle 'üreaz testi'nin olumluluğuna yol açan üreaz enzimi, mide örneklerinden bakterinin doğrudan tanımlanmasında kullanılmaktadır. *H.pylori*, antibiyotiklere duyarlılık bakımından da *Campylobacter fetus*'e benzer. Penisilinler, sefalosporinler, tetrasiklinler, eritromisin, rifampisin, aminoglikozoidler, metronidazol ve bizmut bileşiklerine duyarlıdır. Kotrimoksazol, sefsulodin ve polimiksin dirençlidir. Ayrıca, safra tuzlarına duyarlılığı nedeni ile bağırsaklarda üremesi de olanaksızdır (1,2,8-10).

**Tablo 1:** *H.pylori*'nin bazı temel özellikleri

Özellik	Etki
Spiral şekil	Mukus içinde motiliteyi sağlar.
Flagella	Hareketin etkin oluşunu sağlar.
Lipopolisakaritler; GM3 gangliozid ve Lewis B antijenlerine özgül bağlanmayı sağlar.	Gastrik mukus sekrete eden hücrelere selektif kolonizasyon
Üreaz A ve B	Gastrik ortamda yaşam sürdürme (bazı deneysel çalışmalarda amonyağın epitel hücrelerine toksik etkisi gösterilmiş)
Katalaz	Gasrik ortamda ve muhtemelen de fagositik vakuollerde (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 'den korunarak) yaşama
Fosfolipaz A ve B	Mukusun epitelial hücre membranının sindirimi, mukus ıslaklığının artışı
Proteaz	Mukusun ve epitelial hücre membranının sindirimi, mukusun eriyebilirliğinin artışı.
Vakuol yapıcı sitotoksin (Vac A)	Epitel hücresi zararlanması
Düşük molekül ağırlıklı kemoatraktif proteinler(porinler)	Nötrofil ve mononükleer hücreleri kendine çekerek reaktif oksijen bileşikleri ve interlökinlerin salınması
Cag A (Cytotoxin Associated gen A)	Sitotoksin oluşumu ve peptik ülserle ilişkili olduğu düşünülüyor.
Isı şok proteinleri (Hsp A ve B)	Otoimmünitede rol oynar.

*Antijenik yapı, virulans ve patojenite:* Tablo-1’de gösterilen özellikler bu mikroorganizmanın virulans ve patojenitesinde çok önemli rol oynar. Fenotipik düzeyde tüm *H.pylori*’ler aynı olmakla birlikte genotiplerinde bazı farklılıklar vardır ve bu farklılığın ülser yapıcı etki ile de ilgisinin olduğu düşünülmektedir. *H.pylori*’lerin; lipopolisakkarit yapısı, Vakuol yapıcı sitotoksin (*vacA*), Citotoxin associated gen A (*cagA*) ve nötrofil aktivasyonu bakımından farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Bakteri, lipopolisakkarit antijenlerine dayanılarak tiplendirilebilir. Flajeller antijenleri ise hem *Campylobacter*’lerle hem de tür içinde ortak yapıdadır. Ayrıca ‘vakuol yapıcı sitotoksin’ *H.pylori*’lerin %65’inde vardır ve epitel hücrelerinde vakuol oluşumu ile karakterli bir zararlanmaya yol açmaktadır (3,11).

## H. PYLORİ EPİDEMİYOLOJİSİ

*H.pylori* enfeksiyonları dünya da oldukça yaygındır. Kalabalık yaşam, kötü hijyen koşulları ve düşük sosyoekonomik koşullar, enfeksiyon oranını arttırmaktadır. Enfeksiyona yakalanma oranları yaşla giderek artmaktadır. Etkenin bulaşma yolları tam olarak bilinmemekle birlikte, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, kontamine sular sorumlu tutulmaktadır. Diğer olası bulaşma yolları tükürük, mide salgıları, kontamine yiyecekler ve dışkı olabilir. *H.pylori*’nin kedilerde de saptanmış olması, bulaşta en azından evcil hayvanların da rolünün olabileceği fikrini uyandırmaktadır (2).

Enfeksiyon, gelişmekte olan ülkelerde 20 yaş altı bireylerde %75’ten fazla pozitif bulunmaktadır. Burada 0-8 yaş çocukların enfekte oluş hızı yıllık %10 civarında olup enfeksiyon çocukluk çağında hızla kazanılmakta ve adolosan çağa gelmeden toplumun büyük kısmı enfekte olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde durum tam tersi olup çocuk ve gençlerde enfeksiyon oranı düşük, erişkinlerde yüksektir (60 yaş üzerinde %50) ve bu yükseklik çocukluk çağında kazanılan enfeksiyonların ileri yaşlara yansımaları

‘taşıyıcılık’ şeklindedir. Buna gerekçe olarak düzelen sağlıklı yaşam koşulları sayılabilir. Bu ülkelerde tekrarlayan enfeksiyonlar da nadir görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde yaşa bağlı olarak enfeksiyon oranı artmakla birlikte yaşamın ileri yıllarında enfeksiyon etkileri de azalmaktadır. Çocuklarda görülen akut enfeksiyonlar pangastrite, daha az olarak da mide ülseri ve kanserine yol açabilmektedir. Yaşamın ileri yıllarında görülen akut enfeksiyon ise antral mukozada oluşan peptik ülserle ilişkilidir. Bakteri haftalarca suda aktivitesini korur, akarsuda canlılığı devam eder. Sporadik vakalar hipoklorhidri ile alakalıdır. Mide entübasyon çalışmaları, hastalarda akut nötrofilik gastrit gelişebildiğini göstermiş, buna sebep olarak da *H.pylori* bulunmuştur (3,4).

## BULAŞMA YOLLARI

*H.pylori* enfeksiyonunda genetik yatkınlık söz konusudur. *H.pylori* eşler arasında ve aile içi yakın temasla bulaşabilir. Ancak seksüel aktivite bir risk faktörü değildir. Enfeksiyon etnik azınlıklarda geniş aile fertlerinde düşük sosyoekonomik gelir seviyesine sahip ailelerde, aşırı kalabalık ortamlarda yaşayan çocuklarda sık görülür. *H.pylori* bazı çalışmalarda dental plak ve tükürükten de izole edilmiştir. İçme ve kullanma sularında kontamine gıdalarla bulaş söz konusudur. Kedi ve evcil kümes hayvanlarıyla da bulaş söz konusu olabilir. *H.pylori*’nin su kaynaklı enfeksiyonlarda görülmesi ve feçesten izole edilmesi fekal-oral bulaş da doğrular. Üst gastrointestinal endoskopilerde %1-3 oranında geçiş rapor edilmiştir. Mesleki risk grupları olarak da gastroenterolojistler, endoskopistler ve son yıllarda diş hekimleri de sayılmaktadır (2-4).

## PATOGENEZ

*H.pylori*’nin insan organizmasında tek yaşayabildiği yer mide mukozasıdır. Mukoza biyopsi örneklerinde bu bakteriye genellikle rastlanır; mide salgıları ile tükürük ve safrada da bulunabilir. Etkenin prevalansı gençlik

çağlarında yaklaşık %20 iken, yaşla birlikte artarak %50'lere çıkar. Bakterinin en sevdiği yer midenin antrum mukozasıdır. Bunun nedeni, bakterinin mukus salgısı yapan yerlerde daha kolay üreyebilmesidir. Burada doku invazyonu yapmadan yüzeye tutunarak çoğalır ve yaşar. Mide mukozasını örten mukus tabakasındaki nötrale yakın pH, mikroorganizmanın yaşamasını olanaklı kılar. Ancak özellikle intestinal mukozada üreyebilme yeteneği yoktur. Mide salgı bezlerinin derinliklerinde de üreyebilir. Bulunduğu yerde mukozalarda üreyerek mukozal değişikliklere ve kronik aktif gastrit ve peptik ülserle neden olur. Etkenin epidemik karakterlerde hipoklorhidri ve akut gastrit yaptığı da bildirilmiştir (12, 13). *H.pylori*'nin oluşturduğu kronik aktif gastritte mukoza yüzeyinde bakteri kolonizasyonunun neden olduğu polimorf çekirdekli lökosit infiltrasyonu vardır. Bakteriye nötrofiller içinde fagosite edilmiş şekilde de rastlamak olasıdır (14-16).

*H.pylori*, salgıladığı üreaz enzimiyle CO<sub>2</sub> ve NH<sub>4</sub> oluşturur. Bu, bakteriyi mide sıvısı içindeki düşük pH'dan korur. Öte yandan NH<sub>4</sub>, mide epitel hücreleri için toksiktir; hücreler arası tutunmayı azaltır ve etkenin salgıladığı sitotoksinlerin etkisini artırır. Gastrit oluşumu, özellikle de bu oluşumun kronikleşmesi, ülser oluşumunu provoke eder. Duodenal ülserlerde de, duodenumdaki antral hücrelerin metaplazileri, bu ülserlerin oluşum yeridir. Öte yandan, mukus salgılayan hücreler üzerindeki sitotoksik etki, koruyucu mukus salınımını azaltır. Bunda bakterinin ürettiği müsinaz enziminin de doğrudan etkisi vardır. Böylece,

sindirim enzimleri doğrudan mukoza üzerine etki etme olanağı bulurlar. *H.pylori*'nin duodenumda nasıl ülser yaptığı tam açıklık kazanmamıştır. Antrum mukozasında yerleşen mikroorganizmanın duodenal bikarbonat salınımını engellediği, salgıladığı mediyatörler aracılığı ile de mukoza kayıplarına yol açtığı kabul edilmektedir (17-19).

### ***H.PYLORI*'NİN DUODENAL ÜLSER PATOGENEZİNDEKİ ROLÜ**

*H.pylori* önce mukozada akut bir gastrit yapmakta, gastrit 20-40 yıllık yavaş bir süreç içinde kronik gastrit ve gastrik atrofiye dönüşmektedir. *H.pylori*'nin organizmaya alınmasını takiben, bazen semptomatik, fakat genelde asemptomatik seyreden 7-10 günlük bir akut nötrofilik gastrit oluşur. Daha sonra mikroorganizma visköz mukus tabakayı delerek yüzey epitel hücrelerinin apikal membranına yerleşir. Burada hücreye yapışarak çoğalır, hastaların büyük çoğunluğunun immun yanıtı *H.pylori*'yi ortadan kaldırmaya yeterli olmaz ve kişide ömür boyu devam eden ve ancak antimikrobiyal tedavi ile düzelebilen bir aktif kronik gastrit gelişir. *H.pylori* gastriti öncelikle mide antrumunda yerleşir, zamanla korpusa da geçerek pangastrit yapar. İleriki dönemlerde mukozada multifokal atrofi ve intestinal metaplaziye yol açar. *H.pylori* gastritinin temel histopatolojik özellikleri, yüzey epitelinde dejenerasyon, glandüler atrofi ve intestinal metaplazi ile birlikte plazma hücreleri, monosit ve lenfositlerden oluşan enflamatuar hücre infiltrasyonudur (Tablo-2) (13, 19, 20).

**Tablo 2.** *H.pylori*'nin peptik ülser oluşturma mekanizması.

<i>H.pylori</i> enfeksiyonuna genetik yatkınlık > Antrumun <i>H.pylori</i> ile enfeksiyonu > <b>GASTRİT</b>
GASTRİT + artmış asit yükü > Duodenumda gastrik metaplazi > Duodenuma <i>H.pylori</i> kolonizasyonu > <b>DUODENİT</b>
DUODENİT > Kolaylaştırıcı faktörler (ülserle yatkınlık, immun ve enflamatuar yanıtlar, çevresel faktörler) + virulansı artmış <i>H.pylori</i> suşları > <b>DUODENAL ÜLSER</b>

## NON-ÜLSER DİSPEPSİ (FONKSİYONEL DİSPEPSİ-FD)

Üç hafta ya da daha uzun süre ile dispeptik semptomlar olmasına rağmen endoskopik, radyolojik ve biyokimyasal olarak herhangi bir patolojinin bulunmaması halidir. Fonksiyonel dispepside tipik olarak gündüzleri görülen ve üst abdomende sınırlı çeşitli rahatsızlıklardan (abdominal ağrı ve rahatsızlık, post prandiyal dolgunluk, gaz, geğirti, erken doyunluk, bulantı, kusma, retrosternal yanma, regürjitasyon) bir veya birkaçı birlikte görülebilir. FD'nin toplumdaki nokta prevalansı %7-41 oranında verilmektedir. Tüm toplumun %1'i yılda en az bir kez FD nedeniyle doktora başvurmakta ve bunların %98'i reçete almaktadır.

Fonksiyonel dispepsili vakalarda *H.pylori* sıklığı *H.pylori*'nin etken olduğu bilinen hastalıklardan daha yüksek oranda pozitif bulunmuştur. Birçok klinikte FD'li gruplara doğrudan '*H.pylori* pozitif hastalar' gözüyle bakılmaktadır. Bu tür gruplarda tedavinin etkinliğini belirlemek de oldukça zor olup kemoterapinin 6. haftasında etkenin direnci kırılırken, 8. hafta sonunda semptomların gerilediği gözlenebilmektedir. FD'li hastaların %40-70'inde katı gıdaların boşaltılmasında ciddi gecikmeler saptanırken, *H.pylori* (+) hastalarda gastrik boşalmada gecikme sık görülmemektedir (21).

## H.PYLORI İLE ASİT, GASTRİN, PEPSİNOJEN VE SOMATOSTANİN İLİŞKİSİ

Antrumda lokalize olan *H.pylori*'nin uyarıcı etkisi ile G hücrelerinden gastrin sekresyonu artmakta ve hipergastrinemi oluşmaktadır. Pepsin midenin fundus bölümü ve duodenumun Brunner bezlerinden salgılanan güçlü bir sindirim enzimidir. Serumda da geçebilir ve kanda pepsinojen 1 ve pepsinojen 2 olarak bulunur. *H.pylori* enfeksiyonu ve duodenal ülseri olan hastalarda pepsinojen 1 ve 2 düzeyleri artmaktadır. *H.pylori*'nin başarılı eradikasyonundan sonra pepsinojen 1 ve 2 düzeyleri azalmakta fakat pepsinojen 1 / pepsinojen 2 oranı artmaktadır (4,11,17-19,22).

## MİDE KARSİNOMU

Günümüzde epidemiyolojik, histolojik ve laboratuvar bulgularıyla da doğrulandığı üzere *H.pylori* ile gastrik adenokarsinoma arasında kesin bir ilişki vardır. Gerekçe olarak gastrik kanser ile düşük vitamin C alımı arasındaki korelasyon düşünülmektedir. *H.pylori* ile enfekte olan bireylerde mide suyunda C-vitaminin belirgin azalması, *H.pylori*'nin tedavi ile eradike edildiği bireylerde C-vitamininin normal seviyelere çıkması anlamlı bulunmuştur. Hücre proliferasyonunun artması adenokarsinom gelişme riskini artırmaktadır. *H.pylori* enfeksiyonu varlığında mide epitel hücre proliferasyonunun belirgin arttığı, *H.pylori* eradikasyonu sonrasında ise mide hücre artımının normale döndüğü gözlenmiştir.

*H.pylori* enfeksiyonu ile akut gastrit gelişiminin ilişkisi kesindir. Bu enfeksiyon üzerine beslenme yetersizliği, iritanlar ve nitritlerin etkisi ile gastrik mukozada histolojik değişimler sonrası kronik aktif gastrit atrofik gastrite dönüşür ve mide kanser gelişimine yol açar.

Son çalışmalar, *H.pylori* enfeksiyonunun mide *Mukosa-Associated Lymphoid Tissue* (MALT) lenfoması için ciddi risk faktörü olduğunu göstermiştir. MALT lenfoma öncelikle düşük dereceli B-cell lenfoma olup tüm mide lenfomalarının %10'unu oluşturur. Normal mide MALT içermez, yalnız kronik *H.pylori* enfeksiyonundan sonra bulunur. Mide dokusundaki lenfoid infiltrasyon derecesi ile enfeksiyonun şiddeti ilişkilidir. Mide MALT lenfomalı 164 olguluk seride hastalardan alınan biopsi örneklerinin tamamında *H.pylori* enfeksiyonu pozitif bulunmuştur. Mide epitelindeki kronik enfeksiyon sitokin indüksiyonuna yol açmış, IL<sub>2</sub>, IL<sub>8</sub>, T lenfositleri sitümüle ederek IL<sub>6</sub>, IL<sub>10</sub> ve Tümör Büyüme Faktörü salınmasını, sonuçta lenfositlerin uyarılması ile IgA yapılmasını sağlamıştır. Kronik enfeksiyonun devam etmesi, B lenfositlerin sürekli uyarılması mide MALT lenfomasını geliştirmektedir. Birçok çalışma *H.pylori* eradikasyonunun MALT lenfoma gerilemesine yol açtığını göstermiştir (18).

*H.pylori* bugün, asitle birlikte, peptik ülser etiopatogenezinde rol oynayan en önemli faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Duodenal ülser hastalarının %90'ından fazlası *H.pylori* ile enfektidir. Sandıkçı ve ark. yaptığı çalışmada 500 kişilik bir endoskopi grubunda *H.pylori* pozitifliği genelde %86, duodenal ülserde %91, gastritte %87, mide malignitelerinde %85 olarak bildirmişlerdir (2).

*H.pylori*'de var olan bazı özellikler, oluşturduğu immunolojik yanıt ve yaptığı kronik enflamasyon, mukozanın koruyucu mekanizmalarını zayıflatarak asit ve diğer zararlı etkenlerinin saldırısına açık hale gelmesine yol açar. *H.pylori*'nin postprandial gastrin düzeyini artırarak ve antral somatostatin düzeyini azaltarak mide asit sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir. Duodenum mukozasının devamlı fazla asit salgısı ile karşılaşması burada gastrik metaplazi oluşmasına yol açmakta, daha sonra *H.pylori* mideden duodenuma geçip bu metaplazik adacıklarda kolonize olarak duodenit oluşturmakta, bu da asidin mukozayı daha kolay ve çabuk tahrip etmesine yol açarak sonuçta ülser oluşturmaktadır (4).

*H.pylori*'nin mide kanseri ile ilişkisi tartışmalı olmakla birlikte zaman içinde gastritin gastrik atrofide prekanseröz bir lezyon olmasından dolayı *H.pylori* bugün Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1.derece kanserojen mikroorganizma olarak kabul edilmektedir. Lancet'te 1993'de yayımlanan bir çalışmada *H.pylori* varlığının mide kanseri riskini 6 misli artırdığı gösterilmiştir. MALT lenfoma isimli mide kanserinin %90 oranında *H.pylori* ile ilişkili olduğu saptanmıştır ve *H.pylori* eradike edilenlerin %50'sinde lenfomanın düzeldiği rapor edilmiştir (19).

### **H.PYLORİ'YE İMMUNOLOJİK YANIT**

*H.pylori* enfeksiyonu konakta sistemik spesifik ve nonspesifik bir dizi yanıt oluşmasına neden olur. Bakteriye karşı nonspesifik savunma mekanizmaları mukus, sindirim enzimleri, lizozim, laktoferrin ve oral kavite ile midedeki diğer antimikrobial komponentlerdir. *H.pylori* midenin mukus bariyerini, spiral yapısı ve flagellası ile geçerek mide mukozasına ulaşmayı başarır. *H.pylori* mide mukozasına ulaştınca,

epitel hücrelerinin birbirlerine temas ettikleri yerlere yapışır. Serbest kalan bakteriyel antijenler, kemotaksinler ve diğer komponentler özellikle PMNL ve makrofajları aktive eder. Daha sonra IL<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub>, IL<sub>8</sub> ve TNF beta salgılanır. *H.pylori* antijenleri olgunlaşmamış B lenfositlerine sunulur ilk antikor yanıtı IgM şeklindedir. Daha sonra IgA ve IgG antikorları salgılanır. IgM birkaç ay içinde kaybolur, IgA ise mide mukozasındaki lokal yanıtın bir parçasıdır ve daha uzun süreli kalır. Histamin midenin asit salgısını sitümlü eder. Sistemik antikor yanıtının en önemli komponenti IgG özellikle de IgG<sub>1</sub>'dir. IgA'nın ise alt sınıfı IgA<sub>1</sub>'dir. Bunlardan IgA antikorları *H.pylori*'nin mide epiteline yapışmasını engellerken IgG, kompleman fiksasyon ve aktivasyonda yol oynar. Kısa ömürlü olan IgG<sub>2</sub> ve IgG<sub>4</sub> yanıtları yeni bir enfeksiyon lehine değerli bir bulgudur (2,3).

### **HÜCRESEL İMMUN YANIT**

Lamina propriada dağınık T lenfositler ve epitelde birkaç intraepitelyal T lenfosit bulunur. *H.pylori* enfeksiyonunda T lenfositler artar. Aktive edilen T lenfositleri kronik enflamasyonun genişlemesine neden olur. Enflamasyon kontrol altına alınamazsa devamlı epitel hasarı ile atrofik gastrik gelişir. Atrofik gastrik baskılayıcı mekanizmaların yetersiz çalışmasının göstergesidir. *H.pylori*'ye karşı antibiyotik tedavisi sonucu eradikasyon sağlanırsa hem IgG hem de IgA düzeylerinde, eradikasyon sağlanmasa bile antijen yükü ile alakalı olarak IgA düzeylerinde düşüş gözlenir (1,3).

### **TANI**

*H.pylori* tanısında *invaziv* (histoloji, kültür, hızlı üreaz testi) ve *non-invaziv* (üre nefes testi, serolojik testler, *H.pylori* Gaita Antijen Testi, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) testler kullanılmaktadır (Tablo-3). Serolojik testler daha çok kitle taramalarında ve geçmişteki *H.pylori* enfeksiyonu ile temasın varlığının araştırılmasında kullanılır. Dispeptik hastalarda önce serolojik araştırma yapılır. Tedavi öncesi histoloji ve kültür, tedavi takibinde ise üre solunum testi daha yararlıdır.

**Tablo 3:** *H.pylori*'nin tanısı.

Metod	Örnek	D (%)	Ö (%)	PPD (%)	NPD (%)	Yorum
Hızlı serolojik	Serum	95	85	91	98	Var ya da yok şeklinde 10 dk. da sonuç
Laboratuarda yapılan serolojik testler (ELISA)	Serum Mide sıvısı dışkı	95 95 95	95 100 95	96.8	100	Antikor titrasyonunu gösterir, tedavi sonrası her zaman Ak düşüşü çabuk olmaz (12-18 ay) ve bu devam eden enfeksiyonu da gösterebilir.
Üre nefes testi	Nefes	95-98	95-98	100	100	C <sub>13</sub> 'de radyasyon yok, pahalı. C <sub>14</sub> daha ucuz, daha basit.
Biyopside üreaz testi (CLOtest)	Mide	90-95	98	100	87.5	20 dk.da sonuç alınabilir ama biyopsi gerekir.
Histoloji (Giemsa, HE)	Mide mukozası	98	98	99.2	94.5	Basit ve oldukça kesin, tekrarlanabilir.
Kültür (biyopsi)	Mide mukozası	90-95	100	100	97.7	Uzun sürer, pahalı.
Kültür (dışkı)	Dışkı	30-50	100	100	96	Antibiyotik duyarlılık testleri için araştırma amaçlı yapılıyor.
PCR	Dışkı, mide bx örneği, mide suyu, diş taşları..	95	95	100	97.7	Araştırma amaçlıdır, yalancı pozitiflikler göz önüne alınmalı.
HpSA ( <i>H.pylori</i> stool antigen)	Dışkı	97	99	100	96	Dışkıda <i>H.pylori</i> antijenini saptayan ELISA testidir.

(D: Duyarlılık, Ö: Özgüllük, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer)

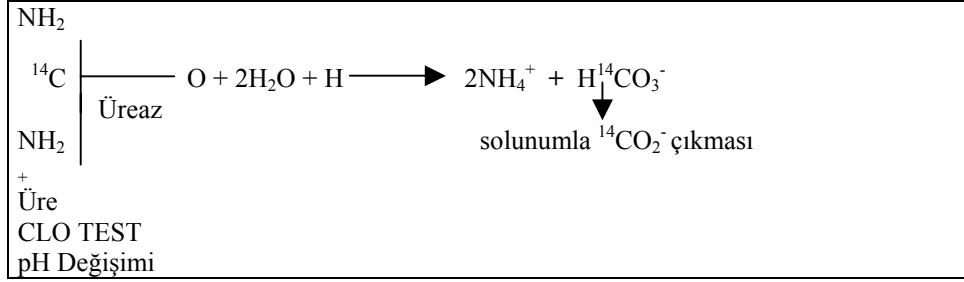
**1. Kültür ve Histolojik İnceleme:** *H.pylori* enfeksiyonlarının tanısında etken yöneltik bakteriyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Endoskopi sırasında alınan örneklerin mikroaerobik koşullarda (%90 azot, %5 oksijen, %5 karbondioksit) kültürü yapılabilir. Üreyen tipik bakterilerde üreaz, katalaz ve oksidaz enzimlerinin varlığı tanı koydurucudur. Ayrıca, bu kolonilerden Gram, Giemsa ya da Warthin-Stuart yöntemiyle boyanmış preparatlar hazırlanır. Mikroskopik incelemelerde tipik bakteriler görülür. Ancak burada dikkat edilmesi gereken konu, etkenin genellikle yaygın değil de fokal şekilde ürettiği için, biyopsi örneklerinde saptanamaması, her

zaman için negatif olarak değerlendirilmemeli, doğrulanmalıdır (2,3,7).

Standart mide biyopsisi, histolojik tanıda bir başka invaziv seçenektir. *H.pylori* araştırılmasında biyopsi materyali ve epitelyal tabakalar rutin olarak boyanır. HE boyası ile *H.pylori*'nin tanımlanması güçtür. Fakat etrafında PMNL artması *H.pylori* enfeksiyonu lehine bir göstergedir. Giemsa boyası ile *H.pylori* kolayca boyanır ve araştırılır. Histolojik incelemeye alternatif duyarlılığı ve özgürlüğü daha yüksek olan hızlı üreaz test'leridir.

**2. Hızlı Üreaz Testi (CLOtest):** CLO (*Campylobacter Like Organism*) test, geliştirilen

Şekil 1: Üreaz oluşma mekanizması



ilk ticari üreaz testidir. Bu test, fenol red ve üre içeren bir agar jelden oluşur (23). CLO Test, %90'dan fazla duyarlılığı ve özgüllüğü olan ve yaygın kullanılan bir testtir. Bu testte; mide biyopsi örneklerindeki *H.pylori*'lerin, çıkardıkları üreaz enziminin aktivitesi araştırılmaktadır. Biyopsi örneklerindeki üreaz enzimleri, üre ve pH değişikliğine duyarlı boya içeren bir ortamda üreyi parçalar ve açığa çıkan OH iyonları ortamda renk değişikliğine neden olur. *Yersinia enterocolitica* ve *Proteus vulgaris* gibi üreazı pozitif olan bakterilerin varlığında karışıklık doğabilir. Fakat *H.pylori* varlığında üreaz testi 1 saat içinde olumlu sonuç verir, diğer bakterilerde ise 12 saat gerekir. Bu test invaziv (endoskopi ve mide biyopsisi ile) bir yöntem olmasına karşın, duyarlı ve özgüldür (24).

**3. Üre solunum testi:** Noninvaziv ve ürenin hidrolize prensibine dayanan bir testtir. Midede *H.pylori*'nin varlığında üre hidrolize olur, solunumla açığa çıkar. Bu testte radyoaktif karbon ( $\text{C}_{14}$  veya  $\text{C}_{13}$ ) ile işaretlenmiş ürenin ağızdan alımı, bunun bakteri tarafından parçalanması ve sonuçta ortaya çıkan işaretli  $\text{CO}_2$ 'nin ekspirasyon havasında saptanması esasına dayanır (Şekil-1). Ancak bu test duyarlı olmasına karşın(%95), çok özgül değildir, daha çok eradikasyonun doğrulanmasında kullanılır. Tedaviden hemen sonraki dönemlerde yalancı negatiflikler gözlemlenebilir.

**4. Serolojik testler:** *H.pylori* ile gastrik mukozanın enfeksiyonu lokal immun yanıt yanında sistemik yanıtla da sonuçlanır. Serumda spesifik IgG ve IgA; midede salgısal IgM ve IgA düzeyinin artışına neden olur.

Antikorlar enfeksiyona karşı koruyucu olmaktan çok tanı değeri taşımaktadır (23). Bireyin geçmişte *H.pylori* enfeksiyonu ile ilişkisinin araştırılmasında kanda anti *H.pylori* IgG, M ya da IgA antikorlarının aranması yararlı, ucuz ve hızlı testlerdendir. Ayrıca immünoblot, kompleman birleşmesi, pasif hemaglutinasyon ve benzeri yöntemler de, başarı oranları yüksek olmamakla birlikte, anti *H.pylori* antikorlarının varlığını saptamaya yönelik ikincil testler olarak kullanılmaktadır. Serolojik yöntemler, özellikle epidemiyolojik çalışmalarda ve tedavinin izlenmesinde yararlıdır. Başarılı tedavi edilen olgularda IgG cevabı azalırken, nökslerde tekrar yükselir. Piyasadaki son dönem ELISA testlerinin çoğunun duyarlılığı %100'e, özgüllüğü ise %95'e ulaşmaktadır (23, 24).

**4.a. cagA (Citotoxin associated gen A):** *cagA*, *H.pylori* inflamasyonunda bakterinin mide mukozasına yapışmasında katkısı olan bir proteindir (4). *cagA* (+) *H.pylori* ile enfeksiyonda, mide distalinde adenokanser ve duodenum ülseri gelişim riski artmaktadır. Bu nedenle, *cagA* (+) suşla enfeksiyonun spesifik olarak saptanması büyük önem taşımaktadır. *cagA* (+) suşların saptanmasında serolojik testler ve PCR kullanılabilir (23).

**4.b. vacA (Vakuol yapıcı sitotoksin):** *vacA* geni, *H.pylori* suşlarının değişik ökaryotik hücrelerde vakuolizasyona neden olan toksik bir proteinini kodlamaktadır (23).

**4.c. Lewis antijeni (LewisAg):** Lewis antijeni en iyi eritrosit yüzeyinde



tanımlanmıştır ama gastirik mukozayı da içeren çeşitli tip epitelyal hücre üzerinde de bulunur. Lewis kan grup antijenleri *H.pylori* LPS'inin antijenik epitoplardır. Bu antijenler serolojik tiplendirme için uygun olduğundan epidemiyolojik çalışmalarda kullanılabilir (23).

**5. *H.pylori* Gaita Antijen Testi:** Bu yöntem, dışkı örneğindeki *H.pylori* antijeninin bu antijene spesifik monoklonal bir antikorla kaplı koloidal lateks partikülleri ile reaksiyona girmesi ve oluşan kompleksin reaksiyon bölgesine kromotografik göçüne dayanır. Örneğin; Simple *H.pylori* Rapid Test'inde reaksiyon bölgesine gelen bu kompleks, reaksiyon bölgesinde bulunan *H.pylori* antijenine spesifik bir antikorla reaksiyona girerek pembe renkli bir bant oluşturur. *H.pylori* olmayan örneklerde sadece mavi renkli kontrol bantı oluşurken, pozitif örneklerde pembe ve mavi (kontrol) bantlar oluşur (25).

**6. PCR:** Bakteriye özgü 16S ribozomal RNA'nın amplifiye edilmesine dayanan polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ise yaygın şekilde kullanılmaktadır. PCR, *H.pylori*'nin tanısında çok duyarlı ve özgül bir test olarak büyük ümitler sunmaktadır (23).

Yapılan bir çalışmada, gastrik biyopsi örneklerine 16SrRNA, ureA ve cagA primerleri kullanılarak PCR yöntemi uygulanmış, 16SrRNA primerinin araştırılmasının daha duyarlı olduğu saptanmıştır. cagA primerinin ise *H.pylori* identifikasyonunda yararlı olduğu belirtilmiştir (23). Yapılan diğer bir çalışmada 85 klinik biopsi örneği kantitatif Real-Time PCR kültür ve histopatolojik incelemeye tabi tutulmuştur. *H.pylori* varlığı açısından, Real-Time PCR sonuçları ile kültür ve histopatoloji kıyaslandığında Real-Time PCR lehine anlamlı bir fark bulunmuştur. *H.pylori* tanısı için Real-Time PCR'in diğer yöntemlerden çok daha duyarlı ve hızlı olduğu gösterilmiştir (26).

Gastrik mukozada *H.pylori* varlığı ve yoğunluğunun saptanması için histolojik inceleme, üre nefes testi (UBT), biopsi örneklerinden kültür, hızlı üreaz testi ve *H.pylori* genomunun Real-Time PCR ile araştırılması yöntemleri kullanılmış, Real-Time PCR sonuçları, Sydney sistemi ile yapılan

histolojik grade ve UBT ile kıyaslanmıştır. Test edilen bu beş metot içinde Real-Time PCR'in *H.pylori* enfeksiyonu tanısında %100 duyarlı ve özgül olduğu belirtilmiştir (27). Bir başka çalışmada da, mukozal hasarda önemli rol oynayan *H.pylori*'nin Real-Time PCR yöntemi kullanılarak cagA ve vacA genleri ile genotipleri araştırılmış, intestinal metaplazi ile vacA geni arasında(p=0.045) ve cagA geni varlığı ile gastrit sıklığı arasında anlamlı (p=0.003) bir ilişki olduğu bildirilmiştir (28).

Ayrıca gastrik biopsi örneklerinde vacA geni amplifiye edilerek *H.pylori* tayini ve Real-Time PCR yöntemi ile bu örneklerde klaritromisin direnci araştırılabilmektedir. Kültür pozitif gastrik biopsi örneklerinin %92.3'ünde klaritromisin duyarlılığı, 4 örnekte ise klaritromisin direncini gösteren A-G veya A-C mutasyonları saptanmıştır (29).

PCR'in üstünlüğü, tükürük gibi nongastrik sıvılarda *H.pylori* DNA'sının saptanması ile non-invaziv olarak *H.pylori* tanısını yapabilmektedir. Çalışmalarda, bazı bireylerin tükürüklerinde PCR'in midede bakteri saptanamadığı durumlarda pozitif olduğu açıklanmıştır. Tüm bunlara karşın PCR ile yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçların olabileceği unutulmamalıdır (23).

## TEDAVİ

*H.pylori* penisilin (P), ampicilin (AMP), amoksisilin (AMX), eritromisin (E), gentamisin (CN), sefalosporinler, tetrasiklin (TE), florokinolonlar, imipenem (İPM) ve metronidazole (MET) duyarlıdır. Ayrıca, koloidal bizmut substrat ve bizmut subsalisilat da bakteri üzerinde etkilidir. Ülser sağılıtmında kullanılan histamin<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri (H<sub>2</sub>RA), sukralfat ve benzerlerinin antibakteriyel etkileri yoktur (30,31). Eradikasyon olasılığı tekli antibiyotiklerde %50-70, ikili antibiyotik kullanımında ise %90 civarındadır. Temelde ikili ve üçlü kombinasyon tedavileri olmak üzere iki ana rejim vardır. Pratikte kullanılan tedavi kombinasyonları; 1.Klasik bizmut üçlü tedavisi 2.*H.pylori* üçlü tedavisi 3.Ranitidin-bizmut citrate (RBC) tedavisi 4. Bizmut dördümlü tedavi şeklindedir.

**Tablo 4.** *H.pylori* tedavisinde güncel seçenekler.

	Kombinasyonlar	Süre	Eradikasyon(%)
1	RBC 4x1 tab. AMX 4x500 mg + MET 4x250 mg	2 hafta	80
2	RBC 4x1 tab. TE 4x500 mg + MET 4x250 mg	2 hafta	80+
3	Omeprazole 2x20 mg.+ AMX 4x500 mg	2 hafta	70
4	Omeprazole 2x20 mg. AMX 4x500 mg + MET 4x250 mg	2 hafta	80+
5	Omeprazole 2x20 mg. KLA 4x250 mg + MET 4x250 mg	1 hafta	90
6	Omeprazole 2x20 mg. KLA 4x250 mg + AMX 4x500 mg	2 hafta	90
7	AMX 4x500 mg.+ MET 4x250 mg+H2SA 2x150mg	2 hafta	70
8	KLA 4x250 mg + AMX 4x500 mg	2 hafta	80+

Proton pompa inhibitörü(PPI) ve RBC köklü tedaviler günde iki kere ilaç kombinasyonu ile yapılmaktadır. Burada klaritromisin (KLA) 500 mg günde 2 kere, metronidazol (MET) 500 mg günde 2 kere veya AMX 1 g. günde 2 kere şeklindedir. PPI ve RBC'nin başarı oranları benzerdir. Tedavi süreleri 10-14 gün kadar sürer. *H.pylori* için antibiyotik duyarlılık testi yapılmış ise kür oranı %95-99 olarak beklenir. KLA+MET kombinasyonu KLA+AMX kombinasyonuna göre daha başarılıdır. Bizmut ilaveli dörtlü tedavi (daha çok Birleşik Devletler'de tercih ediliyor) TE (500 mg), MET (250-500 mg), sekresyon azaltıcı ilaç olarak kullanılmaktadır. MET dirençli olgularda günde 3 kez 500 mg MET+PPI tedavisi ile iyi sonuçlar alınmaktadır. Lansoprazole monoterapisi de antibiyotiklerle yapılan kombine tedaviler kadar etkin bulunmuştur.

#### **Kriterler:**

A. 14 günlük kombine kür tedavisine rağmen ülserin tam olarak geçmemiş olması *H.pylori*'nin tedaviye dirençli olduğu gösterir.

B. Tedavi yetersizliklerinde antibiyotik kombinasyonu tekrarlanmamalı, invitro duyarlı ve daha özgül kemoterapotikler araştırılmalıdır.

C. Duyarlılık testlerinin yapılamadığı başarısız tedavi durumlarında MET ve KLA'de kullanılmamalıdır.

D. KLA için Birleşik Devletler'de %11 civarında direnç bildirilmiştir. Bu durumda PPI

veya RBC üçlü tedavisi yada PPI dörtlü tedavisi önerilmektedir (Tablo-4).

1) Günde iki kere PPI yada RBC üçlü tedaviye ilaveten; AMX 1g + CLA 500 mg ya da MET 500 mg.

2) Dörtlü tedavi; günde iki kere PPI'e ilaveten TE 500 mg, Bismut subsalisilat (ya da subcitrate) günde 4 defa + MET 500 mg günde 3 defa.

Tablo 4'de anılan tedaviler 7-14 gün arasında kullanılır. *H.pylori* dirençli vakalarda RBC üçlü tedavisinin az da olsa diğer tedavilere göre avantajlı olduğu bildirilmiştir.

#### ***H.pylori enfeksiyonlarında ilaç direnci***

Birçok çalışma mide asidinin *H.pylori*'yi antibiyotik etkisinden koruduğunu doğrulamaktadır. Pernisiyöz anemili hastalarda görülen aklorhidri durumunda *H.pylori* sayısı diğer mikroorganizmalara göre daha azdır. Bu olay mukozal immunitenin daha etkin çalışması, mikroorganizmanın virulansında azalma ve floraya yerleşen diğer bakterilerle etkileşim ile açıklanmaktadır. Asidin yokluğunda antibakteriyeller daha etkin olmaktadır. AMX tek başına %20 eradikasyon sağlarken omeprazole birlikte kullanılmasında bu oran %60-70'lere çıkmaktadır. Gene gastrik metaplazide, özofagus alt kısmındaki Barrett epiteline ve dental plağa yerleşmiş mikroorganizma için antibiyotikler etkisiz kalabilmektedir (30).

Duyarlılık testlerinde *H.pylori*'nin üreyebildiği optimize edilmiş besiyerleri kullanılır. Ancak laboratuvarlar arasında

üzerinde uzlaşmış bir metod yoktur. Bunun sebebi de *H.pylori*'ye bağlı üreme zorluğu ve atmosfer şartlarındandır. Yapılan deneylerde sorulması gereken bir diğer soruda invitro test sonuçlarının invivo etkiyi ne oranda gösterebildiğidir. Birçok antibiyotik invivo olarak etkisiz bulunurken invitro deneylerde Minimal İnhibisyon Konsantrasyonunun (MIC) üzerinde değerler bulunmuştur. Burada bakteri mukus içerisinde sessiz kalır ve mikroorganizma üzerindeki etki kalkınca relaps olur. *H.pylori* oluşturduğu katalaz enzimi yardımıyla fagositozdan kurtulabilir (30,31).

Makrolid antibiyotiklere karşı da spontan direnç gelişimi de söz konusudur. Dolayısıyla bu ilaçlar bir defa kullanılmalı, ikinci defa kullanılacaksa duyarlılık testine göre karar verilmesi önerilmektedir. Antibiyotiklerin etkisiz olmasında önemli bir faktör de *H.pylori*'nin mukozal hücrelere yapışmasından sonra glikoprotein yapıda bir salgı ile kaplanması ve bu maddenin de antibiyotiklerin (özellikle AMX için) hücreye ulaşmasını engellediği gösterilmiştir.

### AŞI

*H.pylori* eradikasyonu için gelecekte üzerinde en çok durulacak konu aşısıdır. Hayvan deneyleri tamamlanmak üzere olup aşının çok yakın zamanda kullanımda olacağı bildirilmektedir. Aşı geliştirilirse risk grupların tam olarak tanımlanması ve kimlerin aşılanacağı üzerinde durulması gereken önemli araştırma konuları olacaktır. İlk tanımlanan protektif antijenler HspA, vacA'dır (2,4).

### KORUNMA VE KONTROL

*H.pylori*'nin karın ağrısı, bulantı ve kusma ile seyreden iki akut gastrit epidemisine neden olduğu ve epidemilerde hastalanan kişilerde hipoklorhidri saptandığı bildirilmiştir. Bu hastaların etkeni gastroskopi sırasında aldıkları saptanmıştır. Bu nedenle, gastroskopi sırasında kullanılan aletlerin sterilize edilmesine özen göstermenin gerekliliği açıktır. *H.pylori*'den korunma ve hastalığın kontrol yöntemleri tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (1-4).

### KAYNAKLAR

1. Marshall BJ. Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol, 89 (supp): 116-9, 1994.
2. Sandıkçı MÜ, Köksal F: Helikobakter enfeksiyonları.. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (Eds.), Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s:1005-9, 1996.
3. Brooks GF, Janet SB, Stephen AM. Jawetz M. Melnick&Adelberg's Medical Microbiology, 21. Baskı, Appleton & Lange, Connecticut, s:242-3, 1995.
4. Graham DY. Therapy of Helicobacter pylori: Current status and issues. Gastroenterology, 118: 2-5, 2000.
5. Breuer T, Graham DY. Costs of diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection: When does choosing the treatment regimen based on susceptibility testing become cost effective? Am J Gastroenterol, 94: 725-9, 1999.
6. Göral V. Helicobacter pylori'de tanı yöntemleri. Aktuel Tıp Derg., 5:7-10, 2000.
7. Taviloğlu K, Türkoğlu S, Küçük MA, Küçük MA, Akyüz A, Buğra D, Büyükuncu Y, Ang A. Helicobacter pylori tanısında serolojik yöntemin Histolojik ve mikrobiyolojik yöntemlerle karşılaştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg., 24: 179-183, 1994.
8. Michlke S, Graham DY. Antimicrobial therapy of peptic ulcer. Int J Antimicrob Agents, 8: 171-4, 1997.
9. Kung NN, Sung JJ, Yuen NW. One-week ranitidine bismuth citrate versus colloidal bismuth subcitrate-based anti-Helicobacter triple therapy: A prospective randomized controlled trial. Am J Gastroenterol, 94: 721-5, 1999.
10. Bazzoli F. My approach to Helicobacter pylori eradication. Eur J Gastroenterol Hepatol, 11 (suppl 1): 37-40, 1999.
11. Covacci A, Telford JL, Del Giudice G. Helicobacter pylori virulence and genetic geography. Science, 284: 1328-30, 1999.

12. Nichols RL and Smith JW. Intra gastric microbial colonization in common disease states of the stomach and duodenum. *Ann Surg*, 182: 57-561, 1973.
13. O'Connor HJ. Review article: Helicobacter pylori and gastro-oesophageal reflux disease-clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther*, 13: 117-120, 1999.
14. Anand BS, Graham DY. Ulcer and gastritis. *Endoscopy*, 31: 215, 218, 1999.
15. Blaser MJ. Not all Helicobacter pylori strains are created equal: Should all be eliminated? *Lancet*, 349: 1020, 1997.
16. Blaser MJ. Hypothesis: The changing relationships of Helicobacter pylori and humans: Implications for health and disease. *J Infect Dis*, 179: 1523-5, 1999.
17. El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A. Helicobacter pylori infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology*, 113: 15-19, 1997.
18. Graham DY. Benefits from elimination of Helicobacter pylori infection include major reduction in the incidence of peptic ulcer disease, gastric cancer, and primary gastric lymphoma. *Prev Med*, 23: 712-6, 1994.
19. Graham DY. Helicobacter pylori infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: A model. *Gastroenterology*, 113: 1983-6, 1997.
20. Labenz J, Malfertheiner P. Helicobacter pylori in gastro-oesophageal reflux disease: Causal agent, independent or protective factor? *Gut*, 41: 277-300, 1997.
21. Houben MHG, Koops HWS, Rauws EAJ. Efficacy of PPI-triple therapy in H. pylori (HP) positive patients with peptic ulcer versus patients with functional dyspepsia [abstract]. *Gastroenterology*, 116: 190-5, 1999.
22. Al-Assi MT, Miki K, Walsh JH. Noninvasive evaluation of Helicobacter pylori therapy: Role of fasting or postprandial gastrin, pepsinogen I, pepsinogen II, or serum IgG antibodies. *Am J Gastroenterol*, 94: 2367-2371, 1999.
23. Fidan, I., Türet, S.: Helicobacter Pylori Enfeksiyonunda Patogenez ve Tanı, *Enfeksiyon Dergisi*, 13: 455-460, 1999.
24. Ustaçelebi, Ş. (ed.): Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi/Ankara, 536-40, 1999.
25. Helicobacter pylori Ag one step (Ürün monogramı), Linear Chemicals, www.linear.com
26. He Q, Wang JP, Osato M, Lachman LB.: Real-time quantitative PCR for detection of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 40: 3720, 2002. Kobayashi D, Eishi Y, Ohkusa T, Ishige, Suzuki T, Minami J, Yamada T, Takizawa T, Koike M.: Gastric mucosal density of *Helicobacter pylori* estimated by real-time PCR compared with results of urea breath test and histological grading. *Med Microbiol* 51: 305-11, 2002.
28. Ruzsovcics A, Molnar B, Unger Z, Tulassay Z, Pronai L.: Determination of Helicobacter pylori cagA, vacA genotypes with real-time PCR melting curve analysis. *J Physiol Paris* 95: 369, 2001.
29. Chisholm SA, Owen RJ, Teare EL, Saverymuttu S.: PCR-Based Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection and Real-Time Determination of Clarithromycin Resistance Directly from Human Gastric Biopsy Samples. *J Clin Microbiol* 39: 1217-20, 2001.
30. Chiba N, Rao BV, Rademaker JW, Hunt RH.: Meta-analysis of efficacy of antibiotic therapy in eradicating H.pylori. *Am J Gastroenterol* 87: 1716-27, 1992.
31. Aydın Y, Aydın L, Ceran F, Ateş Y, Yıldız M.: Helikobakter pylori enfeksiyonu. *İç Hastalıkları Progress* 4: 124-27, 2003.

**Yazışma Adresi:**

Yrd. Doç Dr. Mustafa ALTINDİŞ  
 AKÜ, ANS Uygulama ve Araştırma Hastanesi,  
 İnönü Bulvarı, 03200, AFYON  
 E-mail: maltindis@hotmail.com