

HELICOBACTER PYLORI İNFEKSİYONLARI

HELICOBACTER PYLORI INFECTIONS

Özlem TÜNGER

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa

Anahtar Sözcükler: *Helicobacter pylori*, gastrit, kanser

Keywords: *Helicobacter pylori*, gastritis, cancer

Geliş: 14 Ocak 2008

Kabul: 28 Ocak 2008

ÖZET

Helicobacter pylori, karsinojen olduğu saptanan ilk bakteri olup dünya nüfusunun yarısından fazlasında midede kolonize olan bir patojendir. Gastrit ve gastrik ülser, duodenal ülser, kanser, primer gastrik B-hücreli lenfoma (MALT lenfoma) gibi gastritle ilişkili hastalıkların en önemli nedenidir. *Helicobacter pylori* infeksiyonunun tedavisi ülser iyileşmesi ve gastrik kanser gelişim riskinin azalmasıyla sonuçlanmaktadır. Birçok tedavi edilemeyen gastroduodenal hastalık *H. pylori*'nin eradikasyonu sonucu önlenebildiği için, *H. pylori* tanısı gastro-enterolojik yaklaşımda önemlidir. Bu derlemede *H. pylori* infeksiyonunun epidemiyolojik ve klinik özellikleri, patogeneizde rol oynayan mekanizmaları, tanı ve tedavisi irdelenmiştir.

SUMMARY

Helicobacter pylori is the first formally recognized bacterial carcinogen and is an important human pathogen that colonises the stomach of about half of the world's population. *Helicobacter pylori* is the major cause of gastritis and gastritis-associated diseases: gastric ulcer, duodenal ulcer, gastric cancer, and primary gastric B-cell lymphoma (MALT lymphoma). Treatment of *H. pylori* infection results in ulcer healing and can reduce the risk of gastric cancer development. The recognition of *H. pylori* has had a substantial effect on gastroenterological practice, since many untreatable gastroduodenal disorders resolved with the eradication of *H. pylori*. In this review, we focus on the epidemiological and clinical features, mechanisms of pathogenesis, diagnosis and on the treatment of *H. pylori* infection.

Helicobacter pylori gastrit, peptik ülser ve gastrik malignite ile olan ilişkisi kanıtlanmış, özellikle son yıllarda pek çok klinik ve mikrobiyolojik araştırmanın odak noktası olmuştur. İlk kez 1982'de iki patolog Marshall ve Warren (1) kronik gastritli bir hastanın gastrik mukozasından spiral bir mikro-organizma soyutlamışlar, böylece bakteri ve peptik ülser ilişkisini gün ışığına çıkarmışlardır. Bu mikro-organizmaya başlangıçta *Campylobacter* cinsine olan benzerliğinden dolayı "Campylobacter-like organism" adı verilmiş, daha sonra sırasıyla *Campylobacter pyloridis* ve *Campylobacter pylori* olarak adlandırılmış, yapılan genotipik ve fenotipik araştırmalarla 1989'da ayrı bir cins olduğu kabul edilerek *Helicobacter pylori* adını almıştır (2-4).

Mikrobiyoloji

Helicobacter cinsi içinde hayvanlardan soyutlanan birkaç türün yanı sıra *Helicobacter fennelliae* ve *H. cinaedi* gibi nadiren insanda diyareye yol açan türler bulunmakla birlikte, insanlar için en önemli patojen olan *H. pylori*'dir. Şimdiye kadar yalnız insan midesinde ve bazı maymun türlerinde saptanmıştır. Esas olarak kedi, köpek ve insan dışındaki primatlar için patojen olan *H. heilmannii*'nin de %0.05 gibi çok düşük oranda bile olsa insanları infekte edebileceği gösterilmiş, ancak *H. pylori*'nin aksine *in vitro* üretilmemiş ve klinik önemi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (3, 5).

Helicobacter pylori küçük (0.5-3 µm), gram-negatif, spiral, kıvrımlı, 4-6 flagellalı olan hareketli bir bakteridir. Mikro-aerofilik ortamda 37° C'de ürer. Kültürde üreyen bakteriler uyku (dormant) formu olarak da adlandırılan kokoit formdadır. Üreaz, katalaz ve oksidaz pozitifdir. Bakterinin biyokim-yasal özellikleri değişmez olmakla birlikte, gelişen nokta mutasyonlar nedeniyle genetik olarak oldukça polimorfiktirler. Yapılan çalışmalarda bir kişinin farklı *H. pylori* suşları ile infekte olabileceği gösterilmiştir (6).

Helicobacter pylori suşlarının çoğu inflamasyon ve klinik ile ilişkisi kesin olarak gösterilmiş bazı sitokinler salgırlar. VacA (vacuolating cytotoxin), Cag-PAI (Cytotoxin associated gene pathogenicity Island) ve IceA gibi virülansla ilgili patojenite adacıklarına sahip oldukları belirlenmiştir (7).

Epidemiyoloji

Helicobacter pylori'nin prevalansı, geçiş yolları ve risk faktörlerine ilişkin yapılmış pek çok çalışma vardır. Yaş ve ülkelere göre prevalans değişiklik göstermektedir. Bakterilerin kolonizasyon oranlarının kadın ve erkeklerde benzer olduğu bildirilmiştir. Bazı ırk ve etnik gruplarda prevalansın daha fazla saptanması genetik yatkınlık olabileceğini düşündürmüştür, ancak nedeni kesin olarak anlaşılamamıştır (8).

Bugün dünya nüfusunun yaklaşık yarısının *H. pylori* ile infekte olduğu kabul edilmektedir. Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde çocukluk çağındakilerin %0-5'i, 20 yaş civarındakilerin %10-20'si, yetişkinlerin ise %30-50'sinin bu bakteri ile infekte olduğu bildirilmiştir. Prevalans ile bakterinin alındığı çocukluk dönemindeki sosyo-ekonomik koşullar arasında kesin bir ilişki vardır (9, 10). Özellikle İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra batı toplumlarındaki sosyo-ekonomik gelişmeye bağlı olarak *H. pylori* görülme sıklığı giderek azalmış, bu azalma peptik ülser ve mide kansinomlarında da izlenmiştir. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde sosyo-ekonomik koşulların yetersizliği ve sağlıklı yaşam koşullarının sağlanamaması nedeniyle 5-10 yaş arasında prevalans %60-70, yetişkinlerde ise bu oran %85-90'dır. Gelişmiş toplumlarda *H. pylori* prevalansında görülen azalma ne yazık ki ülkemizde izlenememektedir. Ülkemizde 10 yıl önce 14 yaş altı çocuklarda oran %78 iken 2000 yılında %62 olarak bildirilmiştir (2, 3, 8-10).

Cag+ sitotoksik suşların prevalansında da ülkeler arası farklılıklar vardır. Gelişmemiş ülkelerde *H. pylori* suşlarının çoğu Cag+ iken, gelişmiş batı ülkelerinde

suşların çoğu Cag-'dir. Hem duodenal ülser hem de mide kanserinde Cag+'liğin riski artırıcı faktör olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda gelişmiş Cag+ suşların Cag- suşlardan daha hızlı bir düşüş gösterdiği bildirilmektedir. Bunun en önemli nedeninin de Cag+ suşların eradikasyon tedavisine diğer suşlardan daha iyi yanıt vermesi olduğu vurgulanmaktadır (7).

Helicobacter pylori ile infekte kişilerin hemen hepsinde gastrit ve midede fonksiyonel değişiklik, %15-20'sinde peptik ülser, %2-12'sinde ülser komplikasyonu, %1-3'ünde mide kanseri, %0.1'inde primer gastrik lenfoma, az oranda da fonksiyonel dispepsi gelişme riski vardır. Sonuç olarak, infekte kişilerin %20-30'unda yaşamı tehdit edebilen duodenal ülser, gastrik ülser, mide karsinomu ve maltoma gibi hastalıklar gelişebilmektedir (11).

Helicobacter pylori'nin bazı primatlarda da varlığı gösterilmiş olmakla birlikte, esas rezervuarı insandır. Bu bakterinin bulaş yolu kesin olarak ortaya konamamıştır. Ağız yoluyla bulaştığı düşünülmektedir. Hijyenik koşulların kötü olduğu yerlerde ve bakım evleri, rehabilitasyon merkezleri gibi kalabalık yaşam koşullarında prevalansın yüksek olması fekal-oral yolla bulaştığını düşündürmektedir. Dental plaklardan soyutlanması, tükürükte polimeraz zincir reaksiyonu ile genetik materyalin gösterilmesi oral-oral yolla da bulaşabildiğini düşündürmüştür. İnsandan insana nadiren de olsa iatrojenik yolla iyi temizlenmemiş endoskoplarla da bulaşabilmektedir. Öpüşme ve cinsel ilişki ile bulaşması muhtemel görünmekle birlikte çalışmalarla kanıtlanmamıştır. Kedi ve köpek gibi evcil hayvanlarda da infeksiyon gelişebilmekle birlikte, bu hayvanları besleyen kişilerde *H. pylori* sıklığında artış görülmemektedir. Bu nedenle *H. pylori* infeksiyonunun zoonotik bir infeksiyon olmadığı kabul edilmektedir (8-10, 12, 13).

Patogenez ve Patoloji

Helicobacter pylori ile infekte kişilerin tümünde gastrit gelişirken, neden sadece %20-30'unda peptik ülser, mide kanseri, MALT (mucosa-associated lymphoid tumor) gibi patolojilerin geliştiği tam olarak bilinmemekle birlikte, kişiye ait genetik, immünolojik özellikler, sigara, alkol gibi alışkanlıklar, tuzlu diyet, tütsülenmiş besinlerin alınması gibi diyete ait faktörler, çinko, selenyum gibi element eksiklikleri, C, A ve E vitamin eksiklikleri ve çevresel faktörlerin yanı sıra, bakteriye ait patojenik özelliklerin rolü olduğu kabul edilmektedir (14, 15).

Bakterinin esas olarak yerleştiği yer midedir ve burada kronik bir infeksiyona yol açar. Fakat ektoptik gastrik

mukoza, gastrik metaplazi gibi gastrik tip epitel hücrelerinin bulunduğu duodenum, özofagus gibi gastro-intestinal sistemin herhangi bir bölgesine de yerleşebilir (11). Normalde mide mukozası bakteri infeksiyonlarına karşı çok iyi korunmuştur. Yoğun asidik ortam bunda önemli bir rol oynamaktadır. *Helicobacter pylori*'nin mideye yerleşebilmesi nedeniyle yanlılıkla aside dayanıklı olarak yorumlanmaması gerekir, aside tam tersine duyarlı bir bakteridir. Midenin korpus ve fundus bölümünde asidite daha yüksek olduğundan, asiditenin düşük olduğu antrum bölgesine daha kolay yerleşir. Bunun yanı sıra mide asiditesinin düşük olduğu viral infeksiyon, ateşli hastalıklar ve asit sekresyonunun azaldığı durumlarda bakterinin mideye yerleşmesi daha kolay olmaktadır. Ayrıca, *H. pylori* kendi virülans faktörleri nedeniyle midedeki asidik ortama uyum sağlayabilmektedir. Midenin asidik olan bakterisidal ortamından hareketli olması ve en önemlisi de üreaz aktivitesi olması sayesinde kurtulabilir. Üreaz enzimi üreyi parçalayarak amonyak ve karbondioksite dönüştürür. Amonyak da asit ortamda amonyuma dönüşür. Oluşan bu amonyum mukus tabakası içinde bakterinin canlılığını sürdürmesinde önemli rol oynar. Böylece bakteri, infeksiyonun ilk adımı olan mukus tabakasına geçebilmektedir. Spiral yapıda olması ve kamçıları sayesinde mukus tabakası içinde yüzebilir ve mide epiteline tutunabilir. Kolonize olan bakterilerin %90'ı mukus içinde yüzer durumda, %10'u ise epitele yapışmış durumdadır. İnvazif bir bakteri olmadığından epitel altına geçmez, ekstrasellüler bir bakteridir (2, 3, 5, 6).

Helicobacter pylori'nin mide epitel hücrelerine yapışmasında rol oynayan bir takım adezin molekülleri tanımlanmıştır. Tanımlanmış en önemli adezini olan Bab-A proteini (Blood Group Antigen-Binding Adhesin), epiteldeki Lewis B kan grubu antijenlerine bağlanır. Bunun dışında, bakterinin ürettiği müsinaz enzimi mukus tabakasını eriterek, doku hasarından dolayı açığa çıkan fosfolipaz A2 de mukus tabakasının altındaki fosfolipit yapıyı hasara uğratarak bakterinin epitel ile daha yakın temasına neden olurlar. Bakteri yüzeyindeki lipit, karbonhidrat ve gangliyozitlerin de yapışmada rolü olabileceği düşünülmüş, ancak kesin olarak kanıtlanamamıştır (16).

Yapışma sonrası bu bölgede mikrovilluslar kaybolmakta, bakteriyel sitotoksik faktörler (VacA, CagA, IceA gibi) epitel yıkımına yol açmakta, açığa çıkan ürünler lamina propriada inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olmaktadır (7). Epitel hasarı oluşmasında amonyum da

rol oynamaktadır. Amonyum epitelial hücrenin solunumu ve enerji metabolizmasını bozarak vakuolizasyona yol açmaktadır. Bunun yanı sıra, inflamasyon bölgesine gelen nötrofillerin myeloperoksidaz aktivitesinden dolayı açığa çıkan hipoklorik asit de epitele toksik etkili monokloramin oluşumuna neden olmaktadır (17).

Hasarlanmış epitel bölgesine nötrofillerin yanı sıra, T ve B lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar göç eder. İnterlökin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interferon- γ (IF- γ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyi artar. IL-8'in epitelial kaynaklı nötrofil aktive edici kemokin aktivitesi vardır. CagA+ suşlarda negatif olanlara göre daha güçlü bir IL-8 yanıtı vardır (17, 18). Sonuçta hem mikro-organizmanın virülans faktörleri hem de epitelial faktörler aracılığıyla mukozada lokal immünolojik yanıt ve sistemik inflamatuvar yanıt meydana gelir. Yine de mukus tabakası içindeki bakteriler eradike edilemez, fakat belirgin bir doku hasarı meydana gelir. Oluşan kronik inflamasyon hücre yenilenmesini ve apoptozizi de artırmaktadır. VacA ekzotoksininin de mitokondrial membrana etki ederek apoptozizi indüklemeye özelliği vardır (16).

Tüm *H. pylori* suşlarında bulunan VacA toksininin patogeneizde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Epitelde vakuolizasyon yapması, apoptozu indüklemesinin dışında, asit sekresyonunu inhibe edici, pepsinojen salgısını artırıcı, hücre proliferasyonunu inhibe edici, parasellüler permeabilityi artırıcı, mitekondriyal hasar yapıcı etkisi vardır. Ayrıca epitelin apikal plazma membranında porların oluşmasına yol açarak, çeşitli anyonların lümenine geçişine neden olmakta, böylece bakterinin besin sağlamlasında önemli bir rol oynamaktadır (7).

Bazı *H. pylori* suşlarının Lewis X ve Lewis Y antijenleriyle yapısal benzerlik gösterdikleri, *H. pylori* antikollarının bu yapısal benzerlik nedeniyle mide epitel hücrelerini hasara uğrattığı, yani patogeneizde otoimmün mekanizmaların da rolü olabileceği bildirilmiştir.

Doku hasarının oluşmasında nötrofiller tarafından meydana getirilen reaktif oksijen ve nitrojen metabolitlerinin de rolü vardır. Bu metabolitler endojen ve diyetle alınan ekzojen (C, E, β -karoten) antioksidan maddeleri kullanırlar ve mukozada oksidatif strese neden olurlar. DNA hasarına ve gen mutasyonuna yol açarlar (19).

Gastrik karsinogeneizde bu oksidatif stresin ve *H. pylori*'ye bağlı gelişen kronik atrofik gastritin önemli rol oynadığı kanıtlanmış olmakla birlikte, yaş, otoimmün faktörler, malnütrisyon, kronik inflamasyon, safra reflüsü,

alkol, aspirin, tuz gibi birçok faktörün de içinde yer alabileceği, multifaktöriyel, kompleks bir süreçtir (20, 21).

Helicobacter pylori ile ilişkili klinik tablolar

Helicobacter pylori enfeksiyonuyla ilişkili klinik tablolar asemptomatik kolonizasyondan, mide kanseri ve MALT'a kadar değişen geniş bir yelpaze sergilemektedir (11, 14).

Akut enfeksiyon: Çoğunlukla akut dönem asemptomatiktir. Bazı hastalarda bulantı, kusma, üst karın bölgesinde ağrı, şişkinlik, ağrı gibi semptomlarla karakterize üst gastro-intestinal sistem hastalığı gelişebilir. Semptomlar 3-14 gün, genellikle bir haftadan az sürer. Besin zehirlenmesi tablosuna benzetilebilir. Alındıktan sonra bakteri yıllarca midede kalır, kolonizasyona karşı doku ve serolojik yanıt oluşur (3, 22).

Gastrit: *Helicobacter pylori* ile enfekte kişilerin hepsinde gastrit gelişir. Gastritin olduğu bölgeye ve meydana gelen hasarın şiddetine göre duodenum ülseri, gastrik ülser, atrofik gastrit, mide kanseri, MALT gibi patolojiler meydana gelir. *Helicobacter pylori* alımıyla gastrit geliştiğine dair şimdye kadar gösterilmiş pek çok kanıt vardır. Bakteri genellikle korpuse göre asiditenin daha düşük olduğu antrum bölgesine yerleşir. Asit sekresyonunun fazla olması nedeniyle antral gastritte duodenal ülser gelişme riski vardır. Midenin korpus bölgesinde gelişen gastritte ise gastrik atrofi, intestinal metaplazi ve gastrik kanser gelişme riski söz konusudur (2, 3, 11).

Gastrik ülser: Gastrik ülserli hastalar duodenal ülserli hastalardan daha az oranda *H. pylori* ile kolonizedirler. Gastrik ülserlerin en önemli nedeni nonsteroid ilaç veya aspirin kullanımudur. Bunun dışındaki hastalarda en sık neden *H. pylori* olarak belirlenmiştir. Antimikrobiyal tedavi sonuçları duodenal ülserdekine benzerdir.

Duodenal ülser: Genellikle başlangıç bölgesi olan bulbusda yerleşim söz konusudur. *H. pylori* ile ilişkisi daha fazladır. Duodenal ülserli hastaların %90'dan fazlası *Helicobacter pylori* ile kolonizedir. Bakteri duodenumda gastrik epitelin olduğu metaplazi adacıklarında kolonize olur. Kolonizasyon ve gastrik metaplazi sonrasında ülserin öncü lezyonu olan aktif duodenit gelişir (23).

Gastrik ve duodenal ülser genel olarak peptik ülser olarak da adlandırılır. Peptik ülser uzun yıllar ataklar şeklinde seyreden kronik bir hastalıktır. Mide bölgesindeki ağrı en karakteristik semptomdur. Çoğunlukla açlık ağrıları şeklindedir, uykudan uyandıran gece ağrıları da görülebilir. Bir şey yemek, içmekle, anti-asitlerle ağrı

geçer. Kanama ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Özellikle yaşlılarda bu komplikasyonlar ölümlü sonuçlanabilir (24, 25).

Gastrik karsinoma: Dünya genelinde mide karsinomu en çok görülen solit tümörler arasında ikinci sırada yer almaktadır. Uluslararası Kanser Çalışma Grubu 1994'de *H. pylori*'yi grup 1 karsinojenik olarak bildirmiştir. Üç prospektif epidemiyolojik çalışmanın meta-analiz sonuçları *H. pylori* pozitif hastaların normallere göre dört kat daha fazla kanser gelişme riski taşıdığını göstermiştir. Değişik çalışmalarda farklı yöntemler kullanılarak farklı sonuçlar çıkmasına rağmen en iyimser tahminle, mide kanserlilerin ortalama üçte birinin nedeni *H. pylori* enfeksiyonudur, denilebilir. Atrofik gastrit ve intestinal metaplazi kansere zemin hazırlayan öncül değişikliklerdir. Özellikle son yıllarda antrum ve mide korpus kanseri oranlarındaki düşüş *H. pylori* prevalansındaki azalma ile paraleldir (20, 21).

Gastrik lenfoma; MALT (mucosa-associated lymphoid tumors): *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile direkt ilişkilendirilen ikinci tümöral oluşum mide lenfoması yani mukoza ile ilişkili lenfoit doku tümörüdür. MALT'ın *H. pylori* ile ilişkisi mide kanserinden çok daha belirgindir. MALT olan hastaların %72-98'inde *H. pylori* pozitifliği, ortalama % 70'inde ise CagA+'lığı saptanmış, *H. pylori* eradikasyonundan sonra da olguların %70-80'inde gerileme olduğu gözlenmiştir. Patogenezi *H. pylori*'nin neden olduğu kronik antijenik stimülasyonun rol oynadığı, buna bağlı olarak poliklonal lenfoit yanıtın uyarıldığı, sonrasında neoplastik transformasyonun geliştiği ileri sürülmektedir (26).

Gastro-özofageal reflü hastalığı: Son yüzyılda *H. pylori* prevalansında azalma söz konusu olmakla birlikte, gastro-özofageal reflü hastalığı, Barrett özofagusu, özofagus adenokarsinomu oranlarında giderek artış olduğu gözlenmiştir. Bu durum da toplumdan *H. pylori*'nin kayboluşunun bu hastalıkların patogenezini bir şekilde kolaylaştırıyor mu sorusunu gündeme getirmiştir. Yapılan çalışmalarda Cag+ suşlar ile Barrett özofagusu ve özofageal adenokarsinoma arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise duodenal ülserli hastalarda *H. pylori* eradikasyonundan sonra gastro-özofageal reflü görülme oranının iki kat arttığı, gastro-özofageal hastaların kontrol grubuna göre daha az oranda *H. pylori* ile kolonize oldukları gösterilmiştir. Bu konuda ileri çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır (3, 11, 22).

Fonksiyonel dispepsi: Dispepside epigastrik şişkinlik, dolgunluk, sıkıntı, yanma, çabuk doyma, bulantı gibi yakınmalar söz konusudur. Ülseri olmayan, ancak dispepsi yakınmaları olan hastaların %4-21'inde bir yıl içinde ülser geliştiği gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda fonksiyonel dispepsili olguların bir kısmında *H. pylori* eradikasyonunun semptomlarda azalmaya yol açtığı ve bunun plasebodan %10 daha etkili olduğu gösterilmiştir (27).

Mide dışı hastalıklar: *Helicobacter pylori*'nin diğer hastalıklarla ilişkisine yönelik yapılmış pek çok çalışma olmakla birlikte, kesin kanıtlar bulunamamıştır. Koroner kalp hastalığı, demir eksikliği anemisi, pernisiyöz anemi, oto-immün trombositopenik anemi, ürtiker, skleroderma, rozasea, Raynaud fenomeni, migren, gıda allerjisi, Diabetes mellitus, tirodit *H. pylori* ile ilişkili olduğu ileri sürülen, ancak aralarındaki ilişki tam olarak açıklanamamış hastalıklardır (3, 11, 28).

Tanı

İnvazif yöntemler: Bu testler içinde endoskopik olarak alınan materyalin kültürü, histopatolojik incelemesi, PZR (polimeraz zincir reaksiyonu), üreaz testi yer almaktadır (29).

Kültür: "Altın standart" olarak kabul edilmektedir. Biyopsi örneğinin hem Skirrow besiyeri gibi antibiyotik içeren selektif bir besiyerine hem de çukolata agar gibi selektif olmayan bir besiyerine çift ekimi yapılır. Nemli mikro-aerofilik (%5 oksijenli) bir ortamda, 35-37° C'de, 2-5 gün inkübe edilir. Virgül veya S şeklindeki, oksidaz, katalaz ve üreaz aktivitesi olan bakteriler *H. pylori* olarak tanımlanır. Aynı zamanda antimikrobiyal duyarlılık testinin yapılmasına, bakterinin patogenetik ve büyüme faktörlerinin, metabolik ürünlerinin araştırılmasına olanak sağlar (3, 29). Ancak izolasyon için birkaç gün gerektirmesi, çok zahmetli ve pahalı olması ve laboratuvarlar arasında optimal duyarlılığın sağlanmasında zorluklar olması en önemli dezavantajlarıdır.

Histopatolojik inceleme: Midenin farklı bölgelerinden alınan doku örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesi hem bakteri hem de oluşan doku hasarı konusunda önemli bilgiler verir. İnflamasyon ve metaplazinin derecesi, MALT ve gastrik kanser varlığı araştırılır. Genellikle hematoksilen-eozin boyama kullanılmaktadır. Bununla kesin sonuç alınmazsa Giemsa gibi özel bir boyama önerilmektedir. Wright, akridin oranj, gümüş, Giemsa, immünfloresan ve immünperoksidaz boyama

yöntemlerinin duyarlılığı hematoksilen-eozine göre daha fazla bulunmuştur (3, 29). Kültüre göre duyarlılığı daha fazladır. Ancak çok az bakteri varlığında veya gastritin yama tarzında olması ve biyopsinin yanlış bölgeden alınması nedeniyle yalancı negatiflik olabilmesi ve zaman alıcı bir yöntem olması gibi dezavantajları vardır.

Üreaz testi: Hızlı, kolay, ucuz ve her yerde yapılabilecek bir testtir. Biyopsi örneği üre içeren besiyerine alınır ve 37° C'de inkübe edilir. Bakterinin üreaz aktivitesi ile ortamdaki üre karbondiyoksit ve amonyağa dönüştürülür. Besiyerinin pH'ı artar, pH indikatörü ile renk değişikliği (sarıdan kırmızıya doğru) araştırılır. Genellikle iki saat içinde sonuç alınır. Duyarlılığı artırmak için inkübasyon süresini uzatmak gerekir. Bu testin duyarlılığı bir saat içinde %60 iken, 24 saatte duyarlılık %90'dan fazladır. En önemli dezavantajı ise yalancı pozitif sonuçlarla karşılaşılabilmesidir. Aşırı bakteri üremesinin olduğu uzun inkübasyon ve yaşlılık durumunda yalancı pozitiflik olabilir. Ayrıca yakın zamanda antibiyotik, bizmut tuzları, proton pompa inhibitörleri ve sükralfat kullanımı veya safra reflüsü durumunda üreaz aktivitesi değişikliğe uğrayacağından yanlış sonuçlarla karşılaşılabilir (3, 22, 29).

Polimeraz zincir reaksiyonu: Özellikle çok küçük matelyelde çok az sayıda bakterinin bile saptanmasına olanak sağlar. Yapılacak teknik işlem ve transport için özel koşullar gerektirmez. Kolay ve hızlı bir yöntemdir. Diğer testlerle karşılaştırıldığında çok pahalı değildir. Aynı kişide virülanları ve antijenik yapıları farklı suşlar kolonize olabileceğinden, patojenik ve epidemiyolojik çalışmalarda bu farklı suşları tanımlamak için PZR kullanılabilir (2, 3, 29). Klinik olarak herhangi bir anlamı yoksa genotipleme yapılmasına gerek yoktur. Bu yöntem tükürük, dental plak, dışkı gibi kolay elde edilebilen matelyaller için de kullanılabilir. Ancak her laboratuvarında uygulanamayan bir yöntemdir. Ayrıca daha önce tedavi olmuş hastaların gastrik mukozasından DNA segmentlerinin saptanması yalancı pozitifliğe neden olabilir. Aynı şekilde elektroforetik jel üzerindeki bantların yorumlanmasında yapılan hatalar yalancı negatif sonuçlara yol açabilir.

Noninvazif yöntemler

Üre nefes testi: Üreaz aktivitesini saptamaya yönelik noninvazif bir yöntemdir. Aç olarak gelen hastaya C13 veya C14 ile işaretli üre içeren standart bir kapsül verilir. Üreaz aktivitesi varlığında üre, amonyak ve karbondiyoksit ayrışır. Açığa çıkan karbondiyoksit kana absorbe

edilir ve solunumla atılır. Nefesteki işaretli karbondiyoksit 10-20 dakika sonra spektrometrik veya radyoaktif olarak ölçülür. Aktif infeksiyonu göstermede oldukça yararlı olmasının yanı sıra noninvazif, kantitatif, hızlı ve tedaviye yanıtı erken dönemde değerlendirmede önemli bir testtir (22, 29). Ancak özel bir ekipman ve radyoizotop kullanılması nedeniyle pahalıdır. Aynı merkezde yapılamıyorsa, örneklerin transportu ve incelenmesi birkaç günü gerektirebilir. Yakın zamanda antibiyotik, proton pompa inhibitörü ve bizmut bileşikleri kullanan hastalarda tanı değeri sınırlıdır. Antisekretuar ilaç alanlarda en az bir hafta sonra test yapılmalıdır. Tedaviden 1-3 ay sonra yapılan üre nefes testinde negatiflik olması eradikasyonun sağlandığını gösterir. Serolojiye göre daha invazif ve daha az kullanışlıdır.

Serolojik testler: *Helicobacter pylori* infeksiyonunda immün sistem antikor yapımı ile de yanıt verir. Serum dışında tükürükte de antikor aranabilir. Kolonize kişilerde sabit bir IgG yanıtı, daha az oranda da IgA yanıtı görülür. Akut dönemde IgM serokonversiyonu olur, daha sonra düşer. Uygunsuz tedavi ile rekürrens olursa tekrar IgM artabilir. Serolojik testler hızlı, basit, kolay ulaşılabilir, ucuz ve kantitatif testlerdir. Virülans faktörlerine karşı gelişen antikorları saptamaya yönelik olan serolojik testler ağır, komplikasyonlu infeksiyonlara yol açan virülan *Helicobacter pylori* suşlarının araştırılmasında kullanılabilir. Hastanın yakın zamanda kullandığı antibiyotik, proton pompa inhibitörleri, bizmut bileşikleri gibi ilaçlara bağlı olarak yalancı negatiflik olması söz konusu değildir. Ancak tedavi sonrası eradikasyonun değerlendirilmesinde yetersiz olabilirler. Birkaç serum örneği alarak titre değişikliğinin gösterilmesi gerekir. Tedavinin etkinliğinin gösterilmesi için 3-6 aylık zamana ihtiyaç vardır. Tedaviye yanıt alınan hastaların ancak çok az bir kısmında tamamen antikorlarda negatifleşme olur. Yanıt alınamayan hastalarda ise antikor düzeyinin değişmediği gözlenir. *H. pylori* prevalansı düşük olan toplumlarda serolojik testler, pozitif prediktif değerleri düşük olduğu için ikinci seçenek olmalıdır (29, 30, 31).

Dışkıda antijen arama: Son yıllarda ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle dışkıda *H. pylori* antijeninin aranması gündeme gelmiştir. Oldukça kolay ve ucuzdur. Diğer invazif olmayan yöntemlerle karşılaştırıldığında tedavi eradikasyonunun değerlendirilmesinde duyarlı ve özgül bir yöntem olarak bildirilmiştir. Ancak bağırsakta bulunan diğer *Helicobacter* türleri ile çapraz reaksiyon gelişmesi söz konusu olabilir (32).

Tanıda kullanılacak testlerin duyarlılık ve özgüllükleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hangi testin kullanılacağına karar verirken, eldeki olanaklar, testin maliyeti, hastanın tercihi ve testlerin pozitif ve negatif prediktif değerleri (toplumdaki *H. pylori* prevalansına göre değişiklik gösterir) göz önüne alınmalıdır. Tedavi alması planlanan aktif veya öncesinde peptik ülser hastalığı kanıtlanmış kişiler, MALT lenfomalı kişiler veya ailesinde gastrik kanser öyküsü olanlarda *H. pylori*'nin varlığı açıklığa kavuşturulmalıdır. Basit dispeptik yakınmaları olan hastaların tedavi edilmesi konusunda kesin bir görüş birliği olmasının yanı sıra, peptik ülser öyküsü olmayan asemptomatik kişilerin test edilmesi de önerilmemektedir.

Tedavi

Tedavi indikasyonu: Kolonize olan kişilerin tümünde gastrit gelişirken, sadece %20'sinde peptik ülser, mide kanseri ve MALT lenfoma gibi bir patoloji gelişmesi ve özellikle gelişmemiş ülkelerde %80 gibi yüksek oranlara varan taşıyıcı kişilerin hepsinin tedavisinin olanak dışı olması gibi nedenlerle *H. pylori* pozitif tüm kişilerin tedavi edilmesine gerek yoktur. Sadece mideye ait yakınmalarla hekime başvuran hastalar tedavi edilmelidir. Asemptomatik kişilerin ise, ailesinde gastrik kanser öyküsü olanlar dışında tedavi edilmesi önerilmemektedir (33).

Helicobacter pylori ile ilişkisi kesin olarak kanıtlanmış hastalıklarda eradikasyon tedavisinin yapılması konusunda herhangi bir kuşku söz konusu değildir. Aktif *H. pylori* infeksiyonu olan kişilerde mide asit sekresyonunu azaltan proton pompa inhibitörleri, antasit gibi ilaçların kullanımı, antrumdaki *H. pylori*'nin korpuse yer

Tablo 1. *Helicobacter pylori* tanı testlerinin duyarlılık ve özgüllükleri

Yöntem	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Maliyet
Kültür	60-95	100	++++
Histoloji	80-95	100	++++
Üreaz testi	90-95	98-100	+++
Üre nefes testi	95-100	98-100	++
Seroloji	85-98	90-100	+

değiştirmesine veya daha önce korpusda lokalize olan infeksiyonun ciddiyetinin artmasına, böylece kronik atrofik gastrit, mide kanseri riskinin artmasına neden olur. Bu nedenle uzun süre anti sekreter ilaç alan kişilerde *H. pylori* eradikasyonu yapılmalıdır (11, 22, 33).

Mide ülseri, duodenal ülser, endoskopik ve histopatolojik olarak kanıtlanmış atrofik gastrit, MALT lenfoma, mide kanseri veya başka nedenlerle mide ameliyatı olanlar, ailesinde mide kanseri öyküsü olanlar, gastro-özofageal reflü gibi uzun süre proton pompa inhibitörü alması gerekenler ve uzun süre nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç alan hastalara *H. pylori* eradikasyonu yapılması gerekmektedir (22, 23, 34).

Fonksiyonel dispepsili olgularda eradikasyon tedavisi konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Aslında en ideal yaklaşım, dispepsi yakınması olan kişilere üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmasıdır. Ancak her hastada bu mümkün olmayacağı için hastanın yaşı ve herhangi bir organik hastalığın varlığını düşündürecek semptom ve bulgularının varlığına göre hastanın değerlendirilmesi ve izlenmesi önerilmektedir (27).

Tedavide kullanılan ilaçlar: Bakterinin ilaçlar ile ulaşılması güç olan bölgelerde canlılığını sürdürebilmesi ve ilaçlara direnç geliştirebilmesi gibi nedenlerle *H. pylori* infeksiyonunun en iyi tedavi şeklini belirlemek zordur. *Helicobacter pylori* infeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlar başlıca üç grup altında toplanabilir (33-35):

Bizmut tuzları: Bu grupta ranitidin bizmut sitrat, bizmut subsalisilat, koloidal bizmut subsitrat yer alır. Direkt bakterisidal etkilidirler. Bizmut, bakteri duvarına presipite olarak bakteriyi tutunduğu epitelden ayırır. Bizmut tuzlarına karşı direnç gelişemez, ayrıca antibiyotiklere karşı direnç gelişmesini önlerler. Gastro-intestinal rahatsızlık, deride döküntü, baş ağrısı gibi yan etkilerinin yanı sıra dışkı rengini siyaha boyama, dil-diş etinde geçici siyahlaşmaya neden olurlar.

Proton-pompa inhibitörleri (PPI): Parietal hücrelerden asit sekresyonunda rol oynayan asit pompası veya proton pompası olarak da isimlendirilen H⁺/K⁺ ATPaz enzimini inhibe ederler. Ancak PPI alanların %70'inde geceleri ilacın yetersiz kaldığı, pH'ın asidik olduğu (<4) bilinmektedir. Buna "nocturnal acid breakthrough" adı verilmektedir. Böyle bir durumda tedaviye geceleri H₂ reseptör antagonistleri (H₂RA) eklenmelidir. Proton pompa inhibitörlerinin *H. pylori* pozitiflerde negatifle göre daha etkili oldukları ve asiditeyi geceleri daha iyi kontrol ettikleri gösterilmiştir. *Helicobacter pylori* üreaz

aktivitesi ile oluşan amonyum PPI'lerin gastrik pH'ı artırma yeteneğine yardımcı olur. Başlıca PPI'ler omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantaprazol, rabeprazoldür.

Antibiyotikler: *Helicobacter pylori* amoksisilin, makrolit, nitrofurantoin, tetrasiklinler ve aminoglikozitler gibi pek çok antimikrobiyale *in vitro* duyarlı olmakla birlikte, bu ilaçların *in vivo* etkili olacağı anlamına gelmez (35). Bunun en önemli nedenlerinden biri de antibiyotik asidik pH'ya dayanıksız olması gelmektedir. Antibiyotikler ilk kez kullananlarda bile direnç (primer direnç) söz konusu olabilir. Özellikle metronidazol için primer direnç oranları %30-40 arasında bildirilmiştir. Bu oranlar ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile ilişkili olarak değişebilmektedir. Afrika ve Asya'daki gelişmemiş ülkelerde %70-90 gibi yüksek oranlar bildirilmektedir. Jinekolojik veya parazitik infeksiyonlarda en sık kullanılan ilaçlardan biri olan metronidazollerin daha önce kullanımına bağlı olarak da sekonder direnç gelişebilir. Klaritromisine karşı %2-10, amoksisiline karşı ise nadiren primer direnç gelişebilir (36, 37). Tedavide en fazla kullanılan antibiyotikler (35):

Klaritromisin: Etkinliğini kanıtlamış bir ilaçtır. Asit ortamda en stabil makrolittir. Proton-pompa inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında antral mukoza ve mukus tabakasına daha iyi konsantre olur. Eritromisin ve azitromisin daha az etkili oldukları için tedavide önerilmezler.

Metronidazol: Mikro-aerofilik mikro-organizmalara karşı selektif toksisite gösterir. İndirgenmiş formu *H. pylori*'ye karşı sitotoksiktir. Asidik pH'ya bağımlı değildir.

Amoksisilin: Bakterisidal etkili, aside dayanıklı semisentetik bir penisilindir. Etkinliği pH'ya bağımlıdır. Alkali ortamda minimal inhibitör konsantrasyonu düşer, yani etkinliği artar.

Tetrasiklin: Aktivitesi asiditeden etkilenmez. Ucuz bir ilaçtır. Direnç gelişimi nadirdir.

Tedavi şeması: Bakterinin midede mukus tabakası altında canlı kalabilme yeteneği ve ilaçlara karşı direnç geliştirebilmesi gibi nedenlerle tek bir ilaçla tedavi günümüzde artık önerilmemektedir. Daha önceleri klaritromisin ile yapılan monoterapide eradikasyon oranları %40-50 arasında bildirilmiştir. Antibiyotiğe bir PPI veya bizmut tuzu eklenerek yapılan ikili tedaviyle de başarı oranı düşüktür (%20-60) ve sıklıkla nüks görülür. Günümüzde artık eradikasyon için iki antibiyotiğe bir PPI veya bizmut tuzu eklenerek yapılan üçlü tedavi

Tablo 2. *Helicobacter pylori* infeksiyonunda önerilen tedavi şemaları

1.	2.	3.
Lansoprazol (2x30 mg) veya omeprazol (2x20 mg)	Klaritromisin (2x500 mg)	Amoksisilin (2x1 g) veya metronidazol (2x500 mg)
Ranitidin bizmut sitrat (2x400 mg)	Klaritromisin (2x500 mg) veya metronidazol(2x500 mg)	Amoksisilin (2x1 g) veya tetrasiklin (4x500 mg)

önerilmektedir (33, 34, 38) (Tablo 2). Üçlü tedavi ile %90'nın üzerinde eradikasyon sağlanabilmektedir. Tedavi süresi olarak yapılan çalışmalarda 14 günlük sürenin yeterli olduğu gösterilmiştir.

Tedaviye yanıt alınamamasının belli başlı nedenleri ilaç yan etkileri veya hasta uyumsuzluğu nedeniyle ilaçların uygun bir şekilde alınmaması ve ilaca karşı direnç gelişmesidir. Yanıt alınamayan durumlarda direnç gelişimi göz önüne alınarak tedavi modifikasyonu yapılırken farklı bir antibiyotik seçilmesine dikkat edilmelidir. Yanıt vermeyen olgularda dörtlü tedavi önerilmektedir. Bunun için bizmut subsalisilat + klaritromisin (veya tetrasiklin) + amoksisilin (veya metronidazol) + PPI (veya H2RA) kullanılır. Proton-pompa inhibitörlü kombinasyon 14 gün, H2RA'li kombinasyon ise 28 gün uygulanır (33, 39).

Tedavi sonrası izlem: *Helicobacter pylori* eradikasyonu kararını vermede pek çok faktör dikkate alınmalı, hasta

tedaviden sonra da bazı riskli hastalıklar açısından takibe alınmalıdır. Daha önce peptik ülser tanısı almış olan kişilerde, ülser komplikasyonu geçirenlerde, MALT lenfomalarında, eradikasyondan sonra dispeptik yakınmaları tekrarlayanlarda ve mide kanserli kişilerin aile üyelerinde tedaviden sonra tedavinin başarılı olup olmadığı *H. pylori* testi ile kontrol edilmelidir. Tedaviden bir ay sonra yapılan incelemelerde bakterinin gösterilememesi eradikasyon olarak tanımlanır. Ancak bazı olgularda tam eradikasyon sağlanamayıp, bakterinin suprese olduğu ve kokoit forma dönüştüğü, daha sonra bu formların da normal spiral forma dönüşerek nüklere yol açabileceğinden, tedaviden 3-6 ay sonra da kontrollerin yapılması gerekliliğini önerenler vardır (33, 34). Bakteriye karşı hem korumayı sağlayabilen hem de bakteriyi eradike edebilen, ucuz, etkili, güvenilir bir aşı elde etme çalışmaları halen devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-3.
2. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 720-41.
3. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and other gastric *Helicobacter* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles of Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 2557-67.
4. Blaser MJ. The changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: Implications for health and disease. *J Infect Dis* 1999; 179: 1523-30.
5. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 321-61.
6. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. *Jawetz Melnick and Adelberg's Medical Microbiology*. 21st ed. Connecticut: Appleton and Lange, 1998: 543-65.
7. Van-Doorn L-J, Figueiredo C, Sanna R, et al. Clinical relevance of the cagA, vacA, and iceA status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998; 115: 58-66.
8. Taylor DN, Blaser MJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infections. *Epidemiol Rev* 1991; 13: 42-59.
9. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr., Klein PD, Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-501.
10. Lehours P, Yilmaz O. Epidemiology *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007; 12 (Suppl 1): 1-3.
11. Makola Di Peura DA, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 548-58.
12. De Schryver A, Van Winckel M, Cornelis K, Moens G, Devlies G, De Backer G. *Helicobacter pylori* infection: further evidence for the role of feco-oral transmission. *Helicobacter* 2006; 11: 523-8.
13. Azevedo NF, Guimaraes N, Figueiredo C, Keevil CW, Vieira MJ. A new model for the transmission of *Helicobacter pylori*: role of environmental reservoirs as gene pools to increase strain diversity. *Crit Rev Microbiol* 2007; 33: 157-69.

14. **Graham JR.** *Helicobacter pylori*: human pathogen or simply an opportunist? *Lancet* **1995**; 345:1095-7.
15. **Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al.** *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* **1991**; 325: 1127-31.
16. **Das JC, Paul N.** Epidemiology and pathophysiology of *Helicobacter*. *Indian J Pediatr* **2007**; 74: 287-90.
17. **Blaser MJ.** Hypotheses on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* **1992**; 102: 720-7.
18. **Nomura AMY, Perez-Perez GI, Lee J, et al.** Relationship between *H. pylori* *cagA* status and risk of peptic ulcer disease. *Am J Epidemiol* **2002**; 155: 1054-9.
19. **Farinati F, Della Libera G, Cardin R, et al.** Gastric antioxidant, nitrites, and mucosal lipoperoxidation in chronic gastritis and *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Gastroenterol* **1996**; 22: 275-81.
20. **Eslick GD.** *Helicobacter pylori* infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World J Gastroenterol* **2006**; 12: 2991-9.
21. **Yang KC, Chu A, Liao CS, Lin YM, Wang GM.** Evaluation of the role of *H. pylori* infection in pathogenesis of gastric cancer by immunoblot assay. *World J Gastroenterol* **2006**; 12: 7029-32.
22. **Sandıkçı M.** Gastrit, peptik ülser ve *H. pylori*. Willke AT, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2002**: 787-92.
23. **Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJ, et al.** Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow-up. *Lancet* **1994**; 343: 258-60.
24. **Peterson WL.** *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* **1991**; 324: 1043-8.
25. **Guslandi M.** *Helicobacter pylori* and peptic ulcer recurrence. *Gut* **1992**; 33: 1293.
26. **Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al.** *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* **1994**; 330: 1267-71.
27. **Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, et al.** Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* **1998**; 339: 1875-81.
28. **Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al.** Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* **1994**; 71: 437-9.
29. **Megraud F.** How should *Helicobacter pylori* infection be diagnosed? *Gastroenterology* **1997**; 113 (Suppl 6): S93-8.
30. **Pérez-Pérez GI, Cutler AF, Blaser MJ.** Value of serology as a non-invasive method to evaluate the efficacy of treatment in *Helicobacter pylori* infection. *Clin Infect Dis* **1997**; 25: 1038-43.
31. **Erzin Y, Altun S, Dobrucali A, et al.** Analysis of serum antibody profile against *H. pylori* VacA and CagA antigens in Turkish patients with duodenal ulcer. *World J Gastroenterol* **2006**; 12: 6869-73.
32. **Stray-Pedersen A, Gaustad P, Stray-Pedersen B, Rognum TO.** Detection rate of *Helicobacter pylori* stool antigen in newborn infants and small children. *J Perinat Med* **2007**; 35: 155-8.
33. **Howden CW, Hunt RH.** Recommendation based on "Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* Infection". *Am J Gastroenterol* **1998**; 93: 2330-8.
34. **Vakil N, Megraud F.** Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* **2007**; 133: 985-1001.
35. **Miehke S.** Antimicrobial therapy of peptic ulcer. *Int J Antimicrob Agents* **1997**; 8: 171-8.
36. **Megraud F.** Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics: the main limitation of current proton-pump inhibitor triple therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **1999**; 11 (Suppl 2): S35-7.
37. **Onder G, Aydin A, Akarca U, Tekin F, Ozutemiz O, Ilter T.** High *Helicobacter pylori* resistance rate to clarithromycin in Turkey. *J Clin Microbiol* **2007**; 41: 747-50.
38. **Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al.** Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* **1992**; 102: 493-6.

İLETİŞİM

Doç. Dr. Özlem TÜNGER
 Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
 İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
 MANİSA
 e-posta: otunger@hotmail.com