

**ÜST GASTROİNTESTİNAL YAKINMALI  
HASTALARDAN ALINAN DIŞKI ÖRNEKLERİNDE  
*Helicobacter pylori* ANTİJENİ ARAŞTIRILMASI**

**Murat KARAMEŞE**  
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Halil YAZGI**

**Yüksek Lisans Tezi - 2010**

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi

ÜST GASTROİNTESTİNAL YAKINMALI HASTALARDAN ALINAN DIŞKI  
ÖRNEKLERİNDE *Helicobacter pylori* ANTİJENİ ARAŞTIRILMASI

Murat KARAMEŞE

Tez Savunma Tarihi: 16.08.2010

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Halil Yazgı

Jüri Üyesi: Prof. Dr. Ahmet Ayyıldız

Jüri Üyesi: Prof. Dr. Selahattin Aktaş

Jüri Üyesi: Prof. Dr. A. Esin Aktaş

Jüri Üyesi: Doç. Dr. Ahmet Özbek

The image shows five handwritten signatures, each written over a horizontal dotted line. From top to bottom, the signatures correspond to the names listed in the text: Murat KARAMEŞE, Prof. Dr. Halil Yazgı, Prof. Dr. Ahmet Ayyıldız, Prof. Dr. Selahattin Aktaş, and Prof. Dr. A. Esin Aktaş. The signature of Prof. Dr. A. Esin Aktaş is the largest and most prominent.

Prof. Dr. İsmail CEYLAN  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

**İÇİNDEKİLER**

İÇİNDEKİLER .....	I
TEŞEKKÜR .....	III
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....	IV
TABLO DİZİNİ .....	V
ŞEKİL DİZİNİ .....	VI
ÖZGEÇMİŞ .....	VII
ÖZET .....	VIII
ABSTRACT .....	IX
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 Tarihçe .....	2
2.2. Sınıflandırma ve Diğer <i>Helicobacter</i> Türleri .....	4
2.3. Epidemiyoloji .....	6
2.3.1. Prevalans .....	7
2.3.2. İnfeksiyonun Bulaşması .....	7
2.4. Morfolojik ve Fizyolojik Özellikler .....	9
2.4.1. Görünüm ve Boyanma .....	9
2.4.2. Hücre Duvarı Yapısı ve Antijenik Özellikleri .....	10
2.4.3. Hareket .....	11
2.5. Üreme ve Kültür Özellikleri .....	11
2.6. Biyokimyasal Özellikler .....	12
2.7. Patogenez .....	13
2.8. <i>Helicobacter pylori</i> İle İlişkili Gastrik Hastalıklar .....	14
2.8.1. Gastroözefajial Reflü Hastalığı .....	15
2.8.2. Gastrit .....	16
2.8.3. Duedonal Ülser .....	17
2.8.4. Gastrik Ülser .....	19
2.8.5. Non Ülser Dispepsi .....	19
2.8.6. Mide Kanseri .....	19
2.8.7 MALT Lenfoma .....	19
2.9. <i>Helicobacter pylori</i> Enfeksiyonlarında Tanı .....	20
2.9.1 Endoskopik Tanı .....	21
2.9.2. Mikrobiyolojik Tanı .....	21

2.9.2.1. Noninvazif Testler .....	21
2.9.2.1.1. Serolojik Testler .....	21
2.9.2.1.2. Üre Nefes Testi.....	22
2.9.2.1.3. Dışkıda Antijen Arayan Testler .....	24
2.9.2.1.4. Dışkıda Moleküler Bazlı Testler .....	24
2.9.2.2. İnvazif Testler .....	25
2.9.2.2.1. Histopatolojik Testler. ....	25
2.9.2.2.2. Kültürde İzolasyon. ....	26
2.9.2.2.3. Hızlı Üreaz Testi (CLO Test).....	27
2.9.2.2.4. Moleküler Tanı Yöntemleri.....	27
2.10. <i>Helicobacter pylori</i> İnfeksiyonlarının Tedavisi .....	28
2.10.1. Genel Tedavi Yaklaşımları.....	28
2.10.2. Antibiyotik Direnci .....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Hasta Seçimi ve Örneklerin Toplanması.....	31
3.2. Çalışmada Dışlama Kriterleri.....	31
3.3. Yöntem.....	31
3.4. İstatistiksel Analiz .....	35
4. BULGULAR .....	36
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	40
6. KAYNAKLAR.....	44

**TEŞEKKÜR**

Öncelikle bu tezin belirlenip hazırlanmasında destek olan tez danışmanım Prof. Dr. Halil Yazgı hocama, bu süreçteki hoşgörülerinden ötürü Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Ayyıldız hocama ve bilgi birikimini benimle paylaşan Prof. Dr. Selahattin Çelebi, Prof. Dr. Osman Aktaş ve Prof. Dr. Esin Aktaş hocalarıma teşekkür ederim.

Tezin hazırlık aşamasındaki desteklerinden dolayı Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Ahmet Özbek, Doç. Dr. Hakan Uslu, Yard. Doç. Dr. M. Hamidullah Uyanık hocalarıma, ayrıca örneklerin toplanmasındaki katkılarından dolayı Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyelerinden Uz. Dr. Fatih Albayrak hocama ve Gastroenteroloji Bilim Dalı'nın diğer öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmanın her aşamasında bilgi birikimini benimle paylaşan, ilgisini ve desteğini her zaman hissettiğim Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden kıymetli hocam Doç.Dr. Bünyami Ünal'a,

Ve son olarak da tezimin çalışma ve yazım aşamasında yardımını benden esirgemeyen, desteğini her zaman hissettiğim Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Selina Aksak'a

**TEŞEKKÜR EDERİM.**

**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

<b>Kısaltma</b>	<b>Açılımı</b>
cag-A	Cytotoxin Associated Gene-A
CLO	<i>Campylobacter</i> -like Microorganism
DÜ	Duodenal Ülser
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbant Assay
FISH	Floresan Insitu Hibridizasyon
Gİ	Gastrointestinal
GİS	Gastrointestinal Sistem
GÖRH	Gastroözefajial Reflü Hastalığı
GÜ	Gastrik Ülser
Hp	<i>Helicobacter pylori</i>
HpSA	<i>Helicobacter pylori</i> Stool Antigen Test
IARC	International Agency for Research on Cancer Working Group
IFN	İnterferon
IL-8	İnterlökin-8
kDa	Kilodalton
LPS	Lipopolisakkarid
MALT	Mucosa Associated Lenfoid Tissue
NAAT	Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
NHL	Non-Hodgkin Lenfoma
NPD	Negatif Prediktif Değer
PCR	Polymerase Chain Reaction
PPD	Pozitif Prediktif Değer
PPI	Proton Pompa İnhibitörü
TNF	Tümör Nekroz Faktör
ÜNT	Üre Nefes Testi
WHO	World Health Organization
vag-A	Vacuolating Cytotoxin Gen-a

## TABLO DİZİNİ

Konum	Tablo No	Sayfa
GENEL BİLGİLER	Tablo 1. <i>Helicobacter</i> 'lerin sınıflandırılması	5
GENEL BİLGİLER	Tablo 2. Bazı enterohepatik ve gastrik <i>Helicobacter</i> türleri ve konakları	6
GENEL BİLGİLER	Tablo 3. <i>H.pylori</i> Hsp ile insan hücre Hsp benzerliği	11
GENEL BİLGİLER	Tablo 4. <i>H.pylori</i> 'nin tanımlayıcı özellikleri	13
GENEL BİLGİLER	Tablo 5. <i>H.pylori</i> 'nin bazı patolojik özellikleri	15
GENEL BİLGİLER	Tablo 6. <i>H.pylori</i> 'nin tanısında kullanılan yöntemler	23
BULGULAR	Tablo 7. İki yöntemin istatistiki değerlendirilmesi	35
BULGULAR	Tablo 8. Endoskopik bulgular ile hızlı üreaz testi verilerinin karşılaştırılması	37
BULGULAR	Tablo 9. Çalışmadan elde edilen tüm veriler	38
BULGULAR	Tablo 10. Hızlı üreaz testi ve <i>H.pylori</i> kaset testin istatistiki değerlendirilmesi	38

**ŞEKİL DİZİNİ**

<b>Konum</b>	<b>Şekil No</b>	<b>Sayfa</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>Şekil 1.</b> <i>Helicobacter pylori</i> 'nin üç boyutlu görünümü	<b>9</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>Şekil 2.</b> <i>H.pylori</i> 'nin gastrik kolonizasyonunun potansiyel sonuçları	<b>18</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>Şekil 3.</b> <i>H.pylori</i> kaset testinin kullanımı	<b>32</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>Şekil 4.</b> <i>H.pylori</i> kaset testinin işleyiş mekanizması	<b>33</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>Şekil 5.</b> Sonuçların değerlendirilmesi	<b>34</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>Şekil 6.</b> Çalışmamızdan elde edilen pozitif ve negatif test sonuçları	<b>34</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>Şekil 7.</b> Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı	<b>36</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>Şekil 8.</b> Yaş gruplarına göre hastaların oranları	<b>37</b>

**ÖZGEÇMİŞ**

16 Ekim 1985 yılında İstanbul'un Eminönü ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise eğitimlerimi İstanbul'da tamamladıktan sonra 2003 yılında Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümünü kazanarak Erzurum'a geldim. 2007 yılında bu bölümden mezun oldum ve aynı yıl Atatürk Üniversitesi Yabancı Diller Yüksekokulu'nda 1 yıl İngilizce hazırlık eğitimi aldım. 2008 yılından beri Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü bünyesindeki Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimime devam ediyorum.

Murat KARAMEŞE

**Üst Gastrointestinal Yakınmalı Hastalardan Alınan Dışkı Örneklerinde  
*Helicobacter pylori* Antijeni Araştırılması**

**ÖZET**

Dünyada en sık görülen bakteriyal enfeksiyonlardan bir tanesi olan *H.pylori* enfeksiyonu; gastrit, gastrik ve peptik ülser, gastrik adenokarsinom ve MALT lenfoma için risk faktörüdür. Tanısında invaziv testler (kültür, histopatoloji ve hızlı üreaz testi) ve noninvaziv testler (üre soluk testi, HpSA, hızlı antijen testleri ve serolojik metotlar) kullanılmaktadır. Bu çalışmada, üst gastrointestinal yakınması olan hastalardan endoskopi esnasında alınan biyopsi örneklerine uygulanan hızlı üreaz testi ile endoskopi sonrasında hastalardan alınan dışkı örneklerine uygulanan tek adımlık *H.pylori* kaset testinin sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Üst gastrointestinal yakınmalar ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine Ocak 2010 - Mayıs 2010 tarihleri arasında başvuran 122 olguya endoskopi uygulanarak biyopsi materyali alındı ve endoskopi sonrasında gaita örnekleri toplandı. *H.pylori* enfeksiyonu; üst GİS yakınmalı hastalarda altın standart olarak kabul edilen hızlı üreaz testi (Salubris Helicheck) ile tespit edildi. Tüm hastalardan alınan gaita örneklerine hızlı, tek adımlık *Helicobacter pylori* kaset testi (H&R *H. pylori* CARD, VEGAL Farmaceútica, Madrid, Spain) uygulandı.

Hızlı tek adımlık *H.pylori* kaset testinden elde edilen veriler ile altın standart testin (hızlı üreaz) verileri karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan 122 hastanın 16'sı (%13.2) *H.pylori* enfeksiyonu yönünden negatif bulunurken, 106'sı (%86.8) pozitif bulundu. *H.pylori* kaset testi, pozitif olması gereken 106 testten 98'ini pozitif olarak bulurken, negatif olarak beklenen 16 testten 13'ünü negatif buldu. *H.pylori* kaset testinin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %92.45, %81.25, %97.02 ve %61.90 bulunmuştur.

Sonuç olarak *H.pylori* kaset testi, noninvazif, *H.pylori* enfeksiyonunun tanısında kullanması kolay ve ucuzdur. Serolojik antikor testleri ve bazı invazif testler yerine kullanılması önerilebilir.

**Anahtar sözcükler:** *Helicobacter pylori*, üst gastrointestinal yakınma, hızlı üreaz testi, *H.pylori* kaset testi,

## **Investigation of *Helicobacter pylori* Antigen in Stool Samples of Patients With Upper Gastrointestinal Complaints**

### **ABSTRACT**

*H.pylori* infection which is one of the most common bacterial infections all over the world is a risk factor for gastritis, gastric and duodenal ulcers, gastric adenocarcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Invasive methods (culture, histopathology and rapid urea test) and noninvasive methods (urea breath test, stool antigen test, rapid antigen tests and serological methods) are used in diagnosis of *H.pylori*. The aim of this study was determined that compare the results between rapid urease test, is applied to biopsy specimens which are taken during the endoscopy, and *H.pylori* cassette test, is applied to stool specimens which are collected after the endoscopy.

Endoscopy was performed, biopsy specimens were taken and stool specimens were collected after endoscopy in 122 patients with upper gastrointestinal complaints referred to Ataturk University, Medical Faculty, Gastroenterology Department between January 2010 - May 2010. *H.pylori* infection was detected with rapid urease test (Salubris Helicheck) that is accepted gold standart test. Rapid, one step *H.pylori* card test (H&R *H. pylori* CARD, VEGAL Farmaceutica, Madrid, Spain) was applied to all patients stool specimens.

The datas that were obtained from rapid one step *H.pylori* card test and the gold standart test (rapid urease test) were compared. In this study 106 of 122 patients (86.8%) were positive for *H.pylori* infectious, while 16 of 122 patients (13.2%) were negative. *H.pylori* card test was negative in 13 of 16 patients and was positive in 98 of 106 and. The sensitivity, specifity, positive predictive value and negative predictive value of the methods of *H.pylori* card test were 92.45%, 81.25%, 97.02% and 61.90% respectively.

In conclusion, *H.pylori* card test is cheap, easy and noninvasive test that is advisable for using instead of serological antibody tests and some invasive tests.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, upper gastrointestinal complaint, rapid urease test, *H.pylori* card test

## 1. GİRİŞ:

*Helicobacter pylori* (Hp), Marshall ve Warren tarafından ilk olarak 1983 yılında kültürde üretilerek tanımlanmış, küçük, kıvrık, oldukça hareketli Gram negatif bir basildir<sup>1</sup>. Dünya nüfusunun en az % 50'sinin mide mukozasını enfekte ederek, gastrik ülserler, gastrik adenokarsinomalar, mukoza ile ilişkili lenfoid dokuda B hücre lenfomaları ve otoimmün gastrit gibi gastroduodenal patolojilere yol açan önemli bir bakteriyel patojendir<sup>2</sup>. Temmuz 1994'te International Agency for Research on Cancer Group of the World Health Organization tarafından Grup 1 insan karsinojeni olarak tanımlanmıştır<sup>3</sup>.

*H.pylori*'nin serolojik olarak sıklığı; çocukluk çağında % 5 ile 27 arasında iken 50 yaş üstünde % 70, hatta gelişmekte olan ülkelerde % 80-90'lara kadar ulaşmaktadır. Yaygınlığı ve sebep olduğu hastalıkların ciddiyeti düşünüldüğünde *H.pylori*'nin önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu söylemek mümkündür. Marshall ve Warren<sup>4</sup> *H.pylori* varlığı ile gastrik dokuda gelişen inflamasyon arasında güçlü bir ilişkinin olduğunu göstermesinden sonra dünyanın pek çok yerinde bu konu ile ilgili çalışmalar büyük bir yoğunluk kazanmış ve bu bakteri hakkında ayrıntılı bilgiler elde edilmiştir<sup>4</sup>.

*H.pylori* enfeksiyonunu tanımlamada invaziv girişim gerektiren hızlı üreaz testi, histoloji, kültür, PCR'a dayanan testler ve invaziv girişim gerektirmeyen seroloji, <sup>13</sup>C ve <sup>14</sup>C üre nefes testleri (ÜNT), "*Helicobacter pylori* Stool antigen test (HpSA)" gibi çeşitli yöntemlerden yararlanılmaktadır<sup>5</sup>.

Bu çalışmada ilk olarak üst gastrointestinal yakınması olan hastalardan, endoskopi esnasında alınan mide biyopsi örneklerine hızlı üreaz testi uygulanarak *H.pylori* pozitifliği araştırılmıştır. Aynı hastalardan endoskopi sonrasında alınan dışkı örneklerinde ise tek adımlık *H.pylori* kaset testi ile *H.pylori* pozitifliği araştırılmış ve bu iki testten elde edilen sonuçlar karşılaştırılarak *H.pylori* kaset testinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER:

### 2.1. Tarihçe:

Gastroduodenal hastalıklar ve etiyolojisi, yazılı tıbbın ilk günlerine kadar uzanmaktadır. Hipokrat'ın "epigastrik yanma ve şişlik" olarak tanımladığı gastroduodenal hastalıkların etiyolojisini, İbni Sina (980–1037) "yemek-gastrik ağrı" olarak tanımlamış ve Donati M. (1586) ülserli hastalarda mide asidine dikkat çekmiştir. Bir bakteri ile gastrik yakınmaların arasındaki muhtemel ilişki, ilk defa Alman bakteriyolog Bottcher G. ve arkadaşı Fransız Letulla M. tarafından ileri sürülmüştür. (1875) Bu araştırmacılar, ülser tabanında ve kenarında bakteri kolonilerini göstermekle beraber kültür ortamında üretemedikleri bu bakterilerin ülseri neden olduğunu ileri sürmüşlerdir<sup>4</sup>. Patolog Klebs C. 1881'de basil benzeri organizmaların midede varlığını bildirmesine rağmen, o dönemde bu konu çok fazla ilgi çekmemiştir. Bottcher ise hayvanların gastrointestinal sisteminde spiral bakterinin varlığını bilimsel olarak açıklamıştır. Dr. Jarowski W. (1889) insandan aldığı mide yıkama suyu sedimentlerini incelemiş, sıvı içerisinde çomak şeklindeki bakterilerin yanı sıra, spiral şekilli basillerin varlığını göstermiş ve bunlara "*Vibrio regula*" adını vermiştir. Bu araştırmacı tarihe "spiral bakteriler gastrit etkenidir" iddiasını ilk ileri süren araştırmacı olarak geçmiştir. İtalyan araştırmacı Bizzozero G. (1892) köpeklerin ülseratif lezyonlu mide biyopsi örneklerinde, spiral şeklindeki bakterileri ve bu bakterilerin artmış üreaz aktivitelerini göstererek, gastrit ve ülserin hem etiyolojisi, hem de patofizyolojisi hakkında önemli bilgiler sunmuştur<sup>5-7</sup>. Krienitz (1906) mide kanserinde benzer mikroorganizmaların varlığını gösterdikten sonra, Muhlens, Luger, Neuberger de ülseratif özellikteki mide kanserlerinde bu yapıları göstermişlerdir<sup>8</sup>.

Sir Berkeley Moynihan, aşırı mide asidinin duodenum mukozasını hasara uğratarak ülser oluşturduğunu ileri sürmüştür. Schwartz K. (1910) "No acid, no ulcer" teorisini ortaya atarak ülser ve asit arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Bu hipoteze bağlı olarak gastrit tedavisinde 1915 yılından itibaren anti-asitler kullanılmaya başlanmıştır. Penisilinin keşfi ile gastroduodenal hastalıklarda mikroorganizmaların rolü olduğunu düşünerek, Lieber C. ve Lefevre A. (1957) antibiyotiklerin gastrik ürenin amonyağa dönüşümünü engellediğini ve bu sebeple tedavide kullanılabileceklerini ileri sürmüşlerdir. Bu bildirden hemen sonra Yunanlı gastroenterolog Lykoudis J. (1957) önce kendisindeki peptik ülseri tedavi etmek için antibiyotik kullanmış, hastalığını tedavi edince 22.453 peptik ülserli hastanın tedavisinde antibiyotik kullanmaya başlamış ve sonuçların başarılı olduğunu bildirmiştir. Steer H.W. ve Colin Jones 1975 yılında gastrik biyopsi örneklerinde epitele yakın konumda bakterilerin varlığını tespit etmişlerdir.

Ancak midenin yüksek asiditesi nedeniyle burada bir mikroorganizmanın yaşayabilmesine ve hastalık yapabilmesine ihtimal vermemişlerdir<sup>4,6,7,9</sup>.

İnsan mide biyopsi örneklerini histopatolojik yönden değerlendiren patolog Robin Warren ve Perth'in (1979) doku yüzeyindeki mukus katmanları arasında spiral şeklindeki bakterileri fark etmiş ve hemen ardından R.Warren ile aynı hastanede çalışan iç hastalıkları uzmanı olan Barry Marshall'in in-vitro şartlarda ürettikleri bu bakterilerle gastrik ülser arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla klinik ve histopatolojik çalışmalar yapmışlardır. Bu çalışmalardan elde edilen bilgileri 1983 yılında "Lancet" dergisinde yayınlarak *Helicobacter*'leri tıp ve bilim dünyasına tanıtmışlardır<sup>10</sup>. Gastroduodenal hastalıklarla, daha sonra *H.pylori* olarak adlandırılacak olan "spiral şekilli" mikroorganizma arasındaki ilişkinin gösterilmesi 20. yy. da tıp dünyasına damgasını vuran önemli gelişmelerden birisi olmuştur<sup>4,11</sup>.

Barry Marshall ve R. Warren gastrik biyopsi örneklerinin histolojik incelemesi esnasında gördükleri basillerin, gram negatif kıvrımlı vibriolara benzemeleri sebebi ile bakteri izole etmek için *Campylobacter* türlerinin izolasyonunda kullanılan yöntemleri kullanmışlardır. Selektif besiyerlerine ekilen biyopsi örneklerini mikroaerofilik şartlarda, *Campylobacter* türleri için geçerli olan 48 saat inkübasyona bırakmışlardır. İlk yaptıkları 30 kültür denemesinde *Helicobacter* izole etmeyi başaramamışlardır. Ancak şans eseri, Paskalya tatili nedeniyle, kültürlerden birisi 5 gün süre ile inkübe edilmek zorunda kalmış ve bu süre sonunda besiyerinin yüzeyinde spiral şekilli mikroorganizmalara ait gözle görünür koloniler oluşmuştur<sup>4</sup>. Bu keşiften sonra 11 hastanın daha biyopsi örneklerinde spiral mikroorganizmaları üreten araştırmacılar, bu bakterilerle gastroduodenal patoloji arasında bir ilişkili olduğunu açıkça ortaya koymuşlardır. Biyopsi örneklerinden elde ettikleri histopatolojik verilerle de yetinmeyen Marshall ve arkadaşları<sup>12</sup> (1985) ile Morris ve Nicholson<sup>13</sup> (1987), kültür ortamında ürettikleri *H.pylori* suşlarını sıvı gıdalar ile yutup, Koch postülatını gerçekleştirmek suretiyle gönüllü olarak kendilerini infekte etmişlerdir. Her iki araştırmacıda da 15 gün içerisinde gastrik ağrı ve yanma şikâyetlerinin arttığı tespit edilmiştir. Klinik ve histopatolojik bulgular her iki araştırmacıda da gastrit ile uyumlu tablonun geliştiğini göstermiştir. Bu çalışmalar Marshall ve Warren'e 2005 yılında "Nobel Tıp Ödülü" kazandırmıştır<sup>14</sup>.

*H.pylori*'nin invitro şartlarda üretilmesi ile birlikte ilk çalışmalar bakterinin biyolojik özellikleri ve taksonomisine yönelik olarak yoğunlaşmıştır. Bakteri, yapısal olarak *Campylobacter*'lere benzemesi nedeni ile önce "*Campylobacter*-like microorganism (CLO)" olarak adlandırılmıştır<sup>10</sup>. Fakat yapılan çalışmalar sonucunda 16S rRNA (Ribozomal RNA) yapısı, DNA zincir yapısı, yağ asitleri kompozisyonu ve

enzimlerinde birçok farklılıklar olduğu anlaşılmış ve 1989'da Goodwin, bu bakterilerin benzer fenotipik özelliklere sahip *Campylobacter*, *Flexispira* ve *Wolinella* cinslerine ait olmadığını bildirmiştir. İn-vivo şartlardaki helikal görüntüsü ve sıklıkla midenin pilor bölgesinden izole edilmesinden dolayı bu bakteriye "*Helicobacter*" olarak tanımlanan yeni bir cins içerisinde yer verilmiş ve "*Helicobacter pylori*" olarak isimlendirilmiştir<sup>20</sup>. Daha sonra McNulty ve arkadaşları<sup>15</sup> (1989), gastrik inflamasyonu olan hastalarda spiral şekilli bakteri yoğunluğunun eritromisin ve bizmut sitrat gibi antimikrobiyallerle tedavi sonrasında düşürüldüğü bildirerek, gastroduodenal hastalıkların tedavisinde antimikrobiyal kullanımının önemini vurgulamıştır<sup>15</sup>.

*H.pylori* biyolojisine ışık tutan tüm genomunun dizi analizi 1994 yılında yapılmış, elde edilen bilgiler hem sınıflandırma çalışmaları hemde virulansın tespitine yönelik ileri moleküler çalışmaların önünü açmıştır. Genomik bilgilerin ışığında yapılan 16S RNA-DNA hibridizasyon çalışmaları ile *Helicobacter*, *Campylobacter*, *Arcobacter* ve *Wolinella*'ların rRNA süperfamiliya IV'e ait oldukları gösterilmiş, 16S rDNA bazlı filogenik analizler ile *Helicobacter* ve diğer cinsler *Proteobacteria*'lar (Tablo 1) epsilon alt sınıfına yerleştirilmişlerdir<sup>16</sup>.

*H.pylori* enfeksiyonlarının öneminin anlaşılması amacıyla, ilk olarak 1987 yılında "Avrupa *Helicobacter pylori* Çalışma Grubu" oluşturulmuştur. 1991 yılında bakterinin gastrik kanser ile ilişkisinin birkaç çalışma ile ispatlanmasından sonra da, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO - World Health Organization) bir kolu olan Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC-International Agency for Research on Cancer Working Group) mevcut verileri yeniden gözden geçirerek 1994 yılında *H.pylori*'yi insanlarda birinci sınıf karsinojen olarak ilan etmiştir. Yine aynı yılda NIH (National Institute of Health) konsensusunda *H.pylori*'nin peptik ülser hastalığının en önemli nedeni olduğu ve ülserli hastaların bu mikroorganizmanın eradikasyonu için tedavi olmaları gerektiği kabul edilmiştir. *H.pylori* enfeksiyonunun gastrik Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), diğer lenfoproliferatif hastalıklar ve MALT lenfoma gelişmesiyle de ilişkisi bulunmuştur<sup>6,17-21</sup>.

## 2.2. Sınıflandırma ve Diğer *Helicobacter* Türleri:

Başlangıçta memeli gastrointestinal kanalından izole edilen birçok spiral gram negatif bakteri, *Campylobacter* cinsi içerisinde incelenmiştir. Bakterilerin bu cinse dahil edilmesinde gram boyanma özellikleri, çoğalmalarında mikroaerofilik bir ortama ihtiyaç duymaları ve benzer ekolojik ortandan izole edilmeleri gibi temel ortak özellikler esas alınmıştır. Fakat 16S rRNA'daki genlerin dizi özellikleri ve kılıflı flagellaya sahip olmaları *Campylobacter pylori*'nin farklı bir cinse ait olduğunu göstermiştir. *Helicobacter*

cinsinin *Campylobacter* gibi diğer gram negatif kıvrımlı basillerden ayrımı, enzimatik aktivitelerinin kapsamlı analizleri, yağ asit profilleri, çoğalma özellikleri, nükleik asit hibridizasyon profilleri ve 16S rRNA dizi analizleri yardımı ile yapılabilmektedir<sup>22</sup>. *H.pylori* günümüzde, yukarıda sayılan fenotipik ve genotipik özellikleri dikkate alınarak yapılan sınıflandırmada *Helicobacteriaceae* familyasının *Helicobacter* cinsi içine dahil edilmiştir<sup>3,23</sup>. Bu familyada *Helicobacter* cinsinden başka *Flexipira*, *Sulfurimonas*, *Thiromicrospira*, *Thiovulum* ve *Wolinella* olmak üzere 5 ayrı cins daha bulunmaktadır. On ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınladıkları makalelerinde otuzun üzerinde *Helicobacter* türü bildirilmektedir<sup>24</sup>.

**Tablo 1.** *Helicobacter*'lerin sınıflandırılması

<b>Alem, (Domain / empire):</b>	" <i>Bacteria</i> "
<b>Şube, (Division / phylum)</b>	" <i>Proteobacteria</i> "
<b>Sınıf, (Class):</b>	" <i>Epsilon proteobacteria</i> "
<b>Takım, (Order):</b>	" <i>Campylobacterales</i> "
<b>Aile, (Family):</b>	" <i>Helicobacteriaceae</i> "
<b>Cins, (Genus):</b>	" <i>Helicobacter</i> "

*Helicobacter*'ler, GİS'de kolonize oldukları yerlere göre gastrik (mideden izole edilen) ve enterohepatik (bağırsak ve KC/safradan izole edilen) *Helicobacter*'ler diye 2 gruba ayrılmıştır<sup>25</sup>. Bazı enterohepatik ve gastrik *Helicobacter* türleri ve konakları Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Bazı enterohepatik ve gastrik *Helicobacter* türleri ve konakları.

<b>Gastrik Türler</b>	<b>Konak</b>	<b>Enterohepatik Türler</b>	<b>Konak</b>
<i>H. pylori</i>	İnsan, maymun	<i>H. canadensis</i>	İnsan
<i>H. heilmannii</i>	İnsan, primat	<i>H. cinaedi</i>	İnsan, maymun
<i>H. acinoncyhis</i>	Çita	<i>H. fennelliae</i>	İnsan
<i>H. felis</i>	Kedi, köpek	<i>H. pullorum</i>	İnsan, tavuk
<i>H. mustelae</i>	Ferret, mink	<i>H. canis</i>	İnsan, kedi, köpek
<i>H. salomonis</i>	Köpek	<i>H. winghamensis</i>	İnsan
<i>H. bovis</i>	Sığır	<i>H. flexispira</i> (taxon 8)	İnsan, köpek, koyun
<i>H. suis</i>	Domuz	<i>H. bilis</i>	Maymun, köpek
		<i>H. cholecystus</i>	Hamster
		<i>H. hepaticus</i>	Fare
		<i>H. mesocricetorum</i>	Hamster
		<i>H. muridarum</i>	Fare, sıçan
		<i>H. pamntensis</i>	Kuş, domuz
		<i>H. rodentium</i>	Fare
		<i>H. trogontum</i>	Sıçan
		<i>H. typhlonicus</i>	Fare
		<i>H. mainz</i>	İnsan
		<i>H. westmeadii</i>	İnsan

### 2.3. Epidemiyoloji:

*H.pylori* ve diğer gastrointestinal ve enterohepatik *Helicobacter*'lerin ilk mikroorganizmalar kadar eski oldukları (yaklaşık 100 Milyon yıl), ilk primatlarda ve büyük memelilerin mide mukozasında yerleşerek ve florayı oluşturan temel bakterilerden olduğu tahmin edilmektedir. Güney Amerika yerlilerinde yapılan mide biyopsi çalışmalarında, Asya kökenli genotipe uygun *H.pylori* suşlarının gösterilmiştir. *H.pylori*'nin muhtemelen insanların Afrika'dan Asya'ya oradan da dünyaya dağıldığı ilk göçten beri, mide mukozasında yerleşik olarak bulunduğu düşünülmektedir<sup>26</sup>.

### 2.3.1. Prevalans:

Midenin asit sekresyonuna ve sindirimle ilgili yapısal ve fizyolojik özelliklerine uyum sağlamak üzere, farklı coğrafik bölgelerde genetik yapısında değişimler gösteren *H.pylori* hala tüm dünyada, insanların ortalama %50'sinin midesinde kolonizasyon göstermektedir. *H.pylori*'nin mide mukozasındaki prevalansı ve insidansı gelişmişlik oranlarına ve yaşa göre ülkeler arasında farklılıklar oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde % 65–85 arasında değişen prevalans, gelişmiş ülkelerde gerek kişisel hijyene verilen önem gerekse yapılan başarılı eradikasyon çalışmaları ile % 10-30'lara kadar düşürülmüştür. Bu oran; Asya'da % 70- 80, Afrika'da % 70-90, Kuzey Amerika'da % 30-40, Güney Amerika'da % 80-90, Batı Avrupa'da % 30-50 ve Doğu Avrupa'da % 70 olarak bildirilmiştir<sup>27-29</sup>. Ülkemizde, *H.pylori* prevalansının ortalama olarak % 85 olduğu bilinmektedir<sup>8,30-34</sup>.

*H.pylori*'nin yaş gruplarına göre dağılımı da gelişmekte olan ülkeler ile gelişmiş batı ülkeleri arasında farklılıklar göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde infeksiyon çocukluk çağında hızla kazanılmakta ve adölesan çağa gelmeden toplumun büyük bir kısmı infekte olmaktadır. Batı ülkelerinde ise erişkinlerin % 80-90'ı infekte durumdayken, çocuklarda bu oran % 5-10 civarındadır<sup>35-37</sup>.

*H.pylori*, konağın immün cevabı tarafından eradike edilemediği için yaşam boyu devam eden kronik kolonizasyon oluşturmaktadır. Ancak, uygun antibiyotik kombinasyonları ile eradikasyon sağlanabilmektedir. Her ne kadar 1990'lı yıllarda tanı almış hastalarda birinci seçenek antibiyotiklerin yer aldığı kombine tedavilerle yüksek eradikasyon sağlanabilmişse de, 2000'li yılların başından itibaren özellikle endemik ülkelerde bu antibiyotiklere karşı direnç gelişmiş ve tedavide başarısızlık oranları artmıştır. Gelişmiş ülkelerde eradikasyon sonrası tekrar infeksiyon gelişimi oranı yıllık % 1'den daha az olmasına rağmen gelişmekte olan ülkelerde bu oran % 15-40'a kadar çıkmaktadır. İlk seçenek tedavi protokolleri ile başarısızlık olması durumunda ikinci seçenek tedavi protokolleri uygulanmış, ikinci seçenikle başarısızlık halinde ise üçüncü seçenek ilaçlarla başarı şansı % 30'a kadar düşmüştür. Bu veriler *H.pylori* infeksiyonlarının, gelişmiş ülkelere çok, hastalığın epidemiler şeklinde seyrettiği gelişmekte olan ülkelerin problemi olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır<sup>38,39</sup>.

### 2.3.2. İnfeksiyonun Bulaşması:

*H.pylori* infeksiyonlarında, düşük sosyo-ekonomik şartlar, sanitasyon yetersizliği, kalabalık aile ortamı, anne ve babanın bu bakteri ile infekte olması gibi ailesel faktörlerin etkili olduğu ortaya konulmuştur. *H.pylori*'nin insan dışında doğal

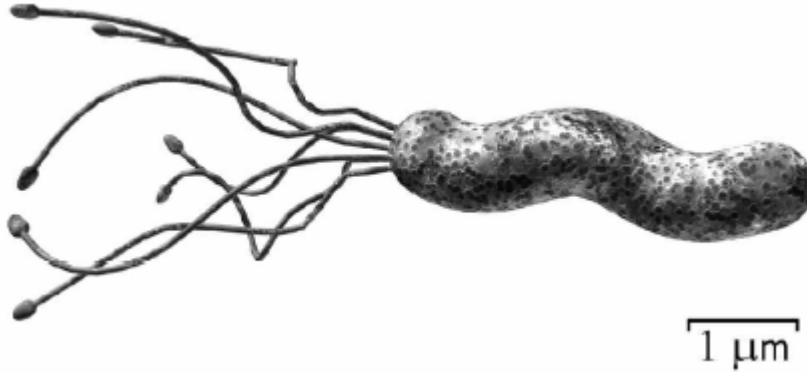
kaynağı veya taşıyıcısı bulunmamaktadır<sup>29,40</sup>. Buna karşılık, Dore ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; çoban köpekleri ve koyunlarla direkt temas eden çobanlarda *H.pylori* pozitifliğini % 98 oranında bulmuşlar, aynı bölgede yaşayan, fakat direkt hayvan teması olmayan kontrol grubunda ise bu oranı % 43 olarak saptamışlardır<sup>41</sup>. İnsanlar arasında bulaşmada fekal-oral ve oral-oral yol ile kontamine endoskoplardan kullanımı önemlidir.

*H.pylori* enfeksiyonu sıklıkla çocukluk döneminde kazanılır ve çocuklar yetişkinler arasında enfeksiyon için bir vektör olarak da rol oynarlar. Çocuklar arasındaki enfeksiyon sıklığı, özellikle diğer aile bireyleri infekteyse, daha yüksek bulunmuştur. *H.pylori* enfeksiyonu infekte annelerin çocuklarında, infekte olmayanlara göre beş kat daha fazla olarak tespit edilmiştir<sup>42,43</sup>. Çocukluk döneminde birden fazla suş mideye kolonize olabilir, ancak mide mukozasına ve konağın immün sistemine direnç gösterebilen genotip konakta kalıcı kolonizasyon oluşturabilir. Baskın genotip aileseldir ve bu baskın yerleşim diğer suşlarla bir yarış sonu kazanılan bir kalıcılık olmayıp, ailenin şartlarına uyum sağlamış mide kolonizasyonuna adaptasyonun sonucudur. Rhesus maymunlarında 7 farklı suşun birlikte verildiği deneysel enfeksiyonlarda da uzun süreli kalıcı kolonizasyonu sadece bir suşun başardığı gösterilmiştir. Kişisel ve çevresel hijyeni bozuk toplumlarda hayatın her döneminde yeniden enfeksiyon riski karma enfeksiyon ihtimalini doğurmaktadır<sup>44,45</sup>. *H.pylori*'nin insanlar arasında oral-oral yolla geçebildiği, öpüşmenin bir bulaş yolu olabileceği gibi oral kavitede kolonize olan suşlarla mideye bakteri geçişinin sürekli olabileceği de ileri sürülmüştür<sup>29,46</sup>. Diş etlerinde ve diş plaklarında kolonize olan *H.pylori*'nin, özefagus ve üst gastrointestinal sistem kanserleri ile ilişkisi epidemiyolojik araştırmalarla gösterilmiştir. Mide kanserleri, yılda yaklaşık 700 bin ölüm ile dünyada kansere bağlı ölümler arasında üçüncü sırada yer almaktadır<sup>33,46-48</sup>.

*H.pylori* ile infekte hastalarda kullanılan ve yeterli dezenfeksiyon işlemi uygulanmamış endoskoplardan kullanılması ile görülen bulaşda oral-oral geçiş örnek olarak gösterilmektedir. Fare modeli çalışmalarda dışkıda görülen *H.pylori* suşlarının spiral ve dormant formları ile fekal-oral bulaşın mümkün olduğunun gösterilmesi, özellikle gelişmekte olan ülkelerde insanlarda da fekal-oral bulaşmanın önemli olabileceğini düşündürmektedir<sup>40,46</sup>. Bu şekilde bulaşda dışkı ile kontamine suların, kontamine sebze ve meyvelerin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür<sup>8,40,49</sup>. Peru'da yapılan bir çalışmada evin dışından taşınan içme suyunu içen çocuklarda, ev içi su kaynağını kullanan çocuklara göre üç kat daha fazla *H.pylori* enfeksiyonu riski görülmüştür<sup>50,51</sup>.

#### 2.4. Morfolojik ve Fizyolojik Özellikleri:

*H.pylori*; virgül, martı, “S” veya spiral şeklinde görülebilen, 2,5-5,0  $\mu\text{m}$  uzunluğunda, 0.5-1.0  $\mu\text{m}$  genişliğinde, bir uçta bulunan 1-6 adet arasında değişen sayıdaki kılıflı flagellaları ile son derece hareketli, sporsuz ve kapsülsüz, mikroaerofilik, gram negatif çomaktır (Şekil 1). Hücre duvarına somatik antijenik özellik veren lipopolisakkarid (LPS) deki karbon yan zincirleri sayı ve yapısı ile diğer gram negatif bakterilerden farklıdır<sup>22</sup>. *H.pylori* genomu, 1.67 Mb uzunluğunda ve sirküler yapıda olup, *E.coli* genomunun 1/3'ü kadardır. Genomda insersiyon fragmentleri hariç G+C oranı ortalama olarak % 39'dur<sup>6,52,53</sup>.



Şekil 1. *H.pylori*'nin üç boyutlu görünümü.

*Helicobacter*'leri, *Campylobacter*'lerden ayıran en önemli morfolojik özellikleri; kılıflı polar demetler halindeki sayısı 1-6 arasında olan flagellar yapısı, aksiyal flamanının olmaması, visköz bir ortamdaki optimal hareket yeteneği, düzgün hücre duvarı ve sahip olduğu güçlü üreaz ve katalaz enzimleridir<sup>54-56</sup>.

##### 2.4.1. Görünüm ve Boyanma:

*H.pylori* dokuda oksintik kanalların içerisinde, epitel hücre yüzeyinde ve lümende görülebilirler. Gerek dokudan hazırlanmış kesit veya yaymalar, gerekse besiyerindeki kolonilerden hazırlanan preparatlar, Gram boyasının yanı sıra, karşıt boya olarak karbol fuksinin kullanıldığı Gram boyası, giemza ile veya sadece sulu fuksin ile 1-2 dakika muamele edilerek de boyanabilirler. Histopatolojik incelemeler için

biyopsi kesitleri Warthin-Stary gümüşleme yöntemi ile boyanabilir<sup>55</sup>. *H.pylori*'nin karakteristik morfolojik özellikleri dokudan hazırlanmış preparatlarda daha bariz görünürken, besiyerinden hazırlanmış yayma preparatlarda kıvrımları nispeten kaybolmuş, ince çomaklar şeklindedir. Ayrıca, mikroorganizmanın antibiyotikler veya dezenfektanlar gibi kimyasal, oksijen veya ısı farkı gibi fiziksel olumsuzluklarla karşılaşması halinde, tedavi başarısızlıklarından sonraki reaktivasyonlardan sorumlu olan, canlı ve metabolik yönden aktif oldukları halde kültür ortamlarında üretilmeyen, hücre duvarları defektli "dormant form" olarak adlandırılan kokoid formda da görülebilirler. Elektron mikroskobu ile yapılan ultrastrüktürel çalışmalarda kokoid formlarda U şeklinde kıvrılmış basilin uç kısımlarının membrana ait bir uzantı ile bağlanmış olduğu gösterilmiştir. Bu formların boyalı preparatlarda görülmesi *H.pylori* için prediktif bir bulgu olarak algılanmalı ve histolojik veya histopatolojik bir yöntemle tanı konuyorsa, negatif sonuç verilmeden önce preparatlar daha dikkatli incelenmelidir<sup>45</sup>.

#### 2.4.2. Hücre Duvarı Yapısı ve Antijenik Özellikleri:

*H.pylori* hücre duvarı gram negatif bakteri hücre duvarı özelliklerine sahiptir. Yapı en dışta LPS bakımından zengin, büyüklüğü 31-80 kDa (kilodalton) arasında değişen dış membran, periplazmik alan ve 3 katmanlı iç membrandan oluşur. *H.pylori* suşlarındaki LPS, özellikle 3-hidroksi yağ asitlerinin yapısı ile diğer enterik bakterilerin LPS'lerinden yapısal ve antijenik olarak farklılıklar gösterir. *H.pylori* LPS'inde O-spesifik karbon zincirlerinde dal sayısı 6'dan 5'e düşmüş, buna karşılık, zincirlerdeki karbon sayısı artmıştır. Bu yapısal değişim LPS'nin biyolojik aktivite ve antijenik özelliğini *E.coli* ve *Salmonella*'ların LPS'sinden 1000 kat daha düşük olmasına neden olmakta ve bu duruma bağlı olarak bakterinin immün sistemden kaçışını sağlamaktadır. Ayrıca, bu yüzey glikolipidlerinin çoğu kısmen fukozillenmiş, glikozillenmiş veya galaktozillenmiş N-acetyllactosamine (LacNAc) O-polisakkarid yan zincirler halindedir ve insanlardaki normal hücre yüzey glikolipidler/konjugatları olan Lewis<sup>a</sup>, Lewis<sup>b</sup> ve kan grubu antijenleri ile homoloji gösteren Lewis<sup>x</sup> (Le<sup>x</sup>), Lewis<sup>y</sup> (Le<sup>y</sup>) ve Bab antijenlerini oluştururlar. Bu benzerlik de bakteriyi konağın immün cevabına karşı korumakta veya otoimmün cevaba yol açarak patolojik olayları başlamasına neden olmaktadır<sup>45,57,58</sup>.

*H.pylori* yüzeyinde eksprese edilen GroEl ve DNAk ailesine mensup stres cevap proteinleri veya ısı şok proteinleri (Hsp - Heat Shock Proteins) büyük moleküler ağırlığa sahip şeparon proteinlerdir. Bu proteinler insanlardaki birçok hücre Hsp'leri ile homolog olmaları nedeni ile konak immün sistemi tarafından algılanmazlar (Tablo 3). Ancak, kronik infeksiyonlarda konak immün sistemi tarafından algılanırlar ve böylece patolojik

otoimmün cevap ortaya çıkar. Sonuç olarak, gastrik karsinomalara kadar giden irreversibl doku hasarı tetiklenir<sup>59,60</sup>.

**Tablo 3.** *H.pylori* Hsp ile insan hücre Hsp benzerliği

<i>H.pylori</i>	Konak
HpCopA ve HpCopB	H <sup>+</sup> K <sup>+</sup> ATPaz
686 Aminoasit P-tipi ATPaz	H <sup>+</sup> K <sup>+</sup> ATPaz
VacA	H <sup>+</sup> K <sup>+</sup> ATPaz
Üreaz β zinciri	H <sup>+</sup> K <sup>+</sup> ATPaz
HspB, Hsp 60	Hsp 60
Hemaglutinin proteazlar	Karbonik anhidraz

#### 2.4.3. Hareket:

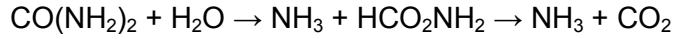
Spiral şekil, son derece düzgün hücre yüzeyi ve sayıları 1–6 arasında değişen polar flagellaları, mikroorganizmanın mide içerisinde yaşaması ve hastalık oluşturmasını sağlamak üzere mukus içerisinde hızlı harekete uygun şekilde düzenlenmiştir. Birçok flagellalı bakterinin hızı, ortamın vizkozitesi su vizkozitesine eşit olduğunda, en yüksek düzeyde devam eder. Viskozitenin 2-3 centripois'e artması halinde hız süratle düşmektedir. *E.coli* gibi peritriş flagellalı ve hızlı hareket eden bakteriler 20 centripois'e kadar hareketlerini sürdürebilirken, *H.pylori* 200 centripois de hareketliliğini korumakta, bu yoğunlukta pH>4 iken 60-70 µm/saniye hız yapabilmektedir. *H.pylori* flagellası, *Salmonella* ve *E.coli*'de olduğu gibi, sitoplazmik membrandaki FliF, FliM ve FliS protein polimerlerinden oluşan bazal cisimcikten çıkar, dış membrana gömülü olan diski geçtikten sonra FlaE protein polimerinden oluşan, hücre duvarına bağlı dirsekten geçerek hücre dışına salınır. Flagella; 56 kDa büyüklüğünde bir majör flagellin, FlaA ve 57 kDa büyüklüğündeki bir minör flagellin, FlaB, protein iplikçiklerinden oluşan, uçları topaç görünümlü sarmal yapıda kamçıdır. Kamçının uzunluğu yaklaşık olarak 30µm (mikrometre), kalınlığı ise 2,5 nm (nanometre) kadardır<sup>61-63</sup>.

#### 2.5. Üreme ve Kültür Özellikleri:

*H.pylori* müşkülpesent bir mikroorganizmadır. Optimize edilmiş besiyerlerinde bile son derece yavaş ürer. *Helicobacter*'ler mikroaerofilik mikroorganizmalar olup, metabolizmaları için oksijene ihtiyaç duyarlar. İnvitro koşullarda üretilmeleri için %5 oksijen (O<sub>2</sub>), %75 nitrojen (N<sub>2</sub>), %10 hidrojen (H<sub>2</sub>) ve %5-10 karbondioksit (CO<sub>2</sub>) içeren

nemli atmosfer (%98) gereklidir. Bekletilmiş at, koyun veya insan kanı ilaveli (%5'lik) Beyin-Kalp İnfüzyon Agar (BHIA), Brucella agar, Columbia agar ve Skirrow agar gibi zenginleştirilmiş besiyerleri *H.pylori* için ideal besiyeridir. Son yıllarda kan içermeyen zenginleştirilmiş besiyerlerinde de ürediği gösterilmiştir<sup>64,65</sup>. Besiyerlerine vankomisin, amfoterisin-B, trimetoprim ve kolistin gibi antibiyotikler eklenerek seçicilik özelliği sağlanır. Mezofilik bir bakteri olan *H.pylori* 30°C ve 37°C ısıda ve 7-10 günlük inkübasyon süresinden sonra üreyebilirken, oda sıcaklığında (25°C) üreyemez. İnkübasyon süresinin 7 günden az tutulmaması ve transport şartlarına dikkat edilmesi halinde optimal üreme sonuçları elde edilebilir. İnkübasyon süresi sonunda 0.5-2mm çapında renksiz veya gri renkli, saydam görünümlü koloniler oluşmaktadır. *H.pylori* midenin asit ortamında üremesine rağmen asidofilik bakterilerden değildir. Buna karşılık pH aralığı oldukça geniştir (5,5-8,5). Fakat optimal üreme 6.9-8.0 pH aralığında gerçekleşir. *H.pylori* uzamış inkübasyon süresi, düşük pH derecesi ve oksijen ile temas gibi çevresel faktörlere son derece duyarlıdır. Safı ortamlardan olumsuz etkilenir. Subkültürlerinde üretilmesi zor olan bir bakteridir. Metabolizmaları için gerekli enerjiyi aminoasitlerden, üreden ve CO<sub>2</sub>'den sağlarlar. Klasik besiyerlerinde genellikle dört pasajdan sonra canlılığını kaybederler<sup>6,65</sup>.

*H.pylori*'nin üreaz aktivitesi aşağıdaki formülde görüldüğü gibidir.



## 2.6. Biyokimyasal Özellikleri:

*H.pylori* laboratuvarında; oksidaz, katalaz ve güçlü üreaz aktivitesi, nitratı redükte edememesi, sülfürlü bileşikler kullanarak H<sub>2</sub>S oluşturabilmesi, hippuratu hidrolize edememesi, nalidiksik aside dirençli, sefalotine duyarlı olması ile ayırt edilebilir. Bazı *H.pylori* suşlarının üreaz ve katalaz bakımından negatif olduğu bildirilmişse de, bu suşların klinik izolat olmadığı bildirilmektedir (Tablo 4)<sup>6,45,55</sup>. *H.pylori* suşları her ne kadar invitro şartlarda majör karbonhidratları katabolize edemeseler de, nükleer manyetik rezonans spektroskopisi ile bu bakterilerde monosakkarit kinaz aktivitesinin olduğu gösterilmiştir<sup>6</sup>. Bu bakteriler invivo şartlarda vücutta bol miktarda bulunan glukozu fermente etmekten çok, enerji dönüşümünde fosfat alıcı substrat olarak kullanılmaktadır<sup>45</sup>. Metabolizmaları için gerekli enerjiyi aminoasitlerden, üreden ve CO<sub>2</sub>'den sağlarlar<sup>37</sup>.

**Tablo 4.** *H.pylori*'nin tanımlayıcı özellikleri

Özellik	Sonuç
Üreaz	+
Katalaz	+
Oksidaz	+
H <sub>2</sub> S üretimi	-
Guanozin+Sitozin içeriği	35-38
Hippurat hidrolizi	-
Nitrat redüksiyonu	-
Nalidiksik asite direnç (30 µg disk)	+
Sefalotine direnç	-
42°C'de üreme	-
37°C'de üreme	+
25°C'de üreme	-

(+): Pozitif, (-): Negatif

## 2.7. Patogenez:

Gastrik kanserler 1990 yılında dünya genelinde 628.000 kişinin ölümüne sebep olan ikinci en yaygın kanser çeşidi olarak bildirilmiştir<sup>7</sup>. *H.pylori* ile infekte hastalarda başlangıçta IgM sınıfı antikorlar meydana gelir, daha sonra da hem sistemik olarak hem de mide mukozasında lokal olarak IgG ve IgA antikorları oluşur. Uygun tedaviye rağmen IgG pozitifliği 3 sene kadar sürebilir. Uygun antibiyotik kullanılmadığı takdirde, IgA ve IgG yapısındaki antikorlar hücre yüzeyindeki bakteri antijenleri ile reaksiyona girerek otoimmün bir cevap ve doku zedelenmesi yapar. Mikroorganizma önce mukozada bir iltihap yapmakta, gastrit 20-40 yıllık yavaş bir süreç içerisinde kronik gastrit ve gastrik atrofiye ilerlemektedir<sup>66,67</sup>. *H.pylori* sitotoksini; cytotoxin associated gene-A (cag-A) ve vacuolating cytotoxin gene-A (vac-A) genlerine sahiptir ve bu genler bakterinin patojenitesinde önemli yer tutmaktadır. Kantarçeken ve arkadaşları<sup>68</sup> Malatya'da yaptıkları çalışmada ülser varlığında ve yokluğundaki dispepside vac-A ve cag-A genlerini araştırmışlardır. Bu araştırma sonucunda, hastaların %75,4'ünde *H.pylori* pozitif bulunurken, cag-A %61,7'sinde vac-A ise %76,6'sında pozitif bulunmuştur. Cag-A pozitifliği genellikle gastrik ülser ve duodenal ülser ile beraber bulunmuş, vac-A geninin varlığı ise duodenal, gastrik ülser ve non-ülser dispepside önemli bir markır olarak bildirilmemiştir<sup>68</sup>. *H.pylori*'nin, asitle birlikte ülser oluşumunda rol oynayan en güçlü etken olduğu bilinmektedir. *H.pylori* hem koruyucu faktörleri

azaltarak, hem de mide asitinin gücünü artırarak, gastrik ülser neden olmaktadır. Ağız yoluyla alınan mikroorganizma mukus tabakayı geçerek epitel hücrelerinin uç kısımlarına yerleşir ve hücrelere yapışarak çoğalır. *H.pylori* mukus tabaka içinde sekrete ettiği üreaz enzimi sayesinde doku aralıklarından sızan bikarbonat ve üreyi kullanarak amonyak açığa çıkartır. Oluşan amonyak bakteriyi hem pH'a karşı, hem de antikorlara karşı korur. Amonyak, etkili bir sitotoksin olup mide epitel dokusunda vakualizasyon yaparak hasara neden olur<sup>69</sup>. *H.pylori*'nin epitele yapışması ile interlökin-8 ve diğer sitokinler salgılanır. Bakterinin lökositleri uyarması ile interferon, tümör nekroz faktörü ve IF-1, 6 ve 8 salgılandığı bildirilmiştir<sup>70</sup>.

Bu maddeler ve bakteriden salınan kemotaktik faktörler, nötrofillerin ve diğer inflamatuvar hücrelerin migrasyonuna ve aktivasyona neden olur. Ayrıca epitel hücrelerin membranındaki mikroorganizma antijenleri MHC sınıf II yardımıyla, yardımcı T hücreleri ve sitotoksik T hücreleri tarafından tanımlanır. Böylece ortama daha fazla sitokin salınır ve B lenfositleri spesifik antikor üreten plazma hücreleri haline dönüşür. IgG ve IgA yapısındaki antikorlar, antijenlerle reaksiyona girerek otoimmün bir cevap ve doku yıkımı başlar. Diğer yandan aktif nötrofillerden salınan reaktif O<sub>2</sub> metabolitleri ve proteazlar gibi sitotoksik maddeler, epitel yıkımına yardım eder. Ayrıca sitotoksik T hücreleri doğrudan epitel hücrelerine zarar verir. Sonuçta epitel hücre erozyonu ve ülserasyon meydana gelir. *H.pylori*'nin bazı patojenik özellikleri Tablo 5'de gösterilmiştir<sup>70</sup>.

### **2.8. *Helicobacter Pylori* İle İlişkili Gastrik Hastalıklar:**

*H.pylori* insanlarda gastrik kolonizasyonuna bağlı olarak asemptomatik taşıyıcılıktan non-ülser dispepsiye, kronik gastritten, aktif akut atrofik gastrite, peptik ülserden MALT lenfoma ve gastrik karsinomaya kadar değişen spektrumda gastroduodenal patolojilerden sorumlu bulunmuştur<sup>55</sup>. Ayrıca, fundusdaki lokalizasyonları ile mide-özefagus reflü ve üst gastrointestinal sistem karsinomaları ile de ilişkisi gösterilmiştir<sup>71</sup>.

**Tablo 5.** *H.pylori*'nin bazı patojenik özellikleri.

Özellik	Etki
Spiral şekli	Mukus içinde motiliteyi sağlar.
Flagella	Hareketin etkin oluşunu sağlar.
Lipopolisakkaridler (BabA)	GM3 gangliozid ve Lewis B antijenlerine bağlanarak gastrik mukus sekrete eden hücrelerde selektif kolonizasyonu sağlar.
Üreaz A ve B	Gastrik ortamda yaşam sürdürme
Katalaz	Gastrik ortamda ve muhtemelen fagositik vakuollerde H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 'den korunarak yaşama.
Fosfolipaz A ve B	Mukusun ve epitelyal hücre membranının sindirimi, mukus ıslaklığının artışı
Proteaz	Mukusun ve epitelyal hücre membranının sindirimi, mukusun eriyebilirliğinin artışı.
Vakuol yapıcı sitotoksin (vac-A)	Epitel hücrelerinin hasarı
Düşük molekül ağırlıklı kemoatraktif proteinler (porinler)	Nötrofil ve mononükleer hücreleri <i>H.pylori</i> 'ye çekerek reaktif oksijen bileşikleri ve interlökinlerin salınması
Sitotoksin ile ilişkili gen (cag-A)	Sitotoksin oluşumu ve peptik ülserle ilişkili olduğu düşünülüyor.
Isı şok proteinleri	Otoimmünitede rol oynar.

### 2.8.1. Gastroözefajial Reflü Hastalığı (GÖRH):

*H.pylori* enfeksiyonu ve gastroözefajial reflü hastalığı (GÖRH) arasındaki ilişkiyi inceleyen retrospektif ve prospektif birçok araştırma yayınlanmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında *H.pylori* enfeksiyonunun GÖRH'e karşı koruyucu bir rolü olmadığı gösterilirken, bazı çalışmalarda ise bu organizmaya bağlı enfeksiyonun reflü hastalığını ortaya çıkarabileceği veya daha önce var olan reflü hastalığını alevlendirebileceği vurgulanmıştır. Batı toplumunda *H.pylori* enfeksiyonu sıklığındaki azalmayla birlikte GÖRH insidansının artması, *H.pylori* enfeksiyonunu GÖRH gelişimine karşı koruyucu rol oynayabileceği şeklinde bir düşüncenin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Sonuç olarak bugün için genelde kabul gören bir görüş GÖRH'ün şiddeti ile *H.pylori* varlığı arasında tersine bir ilişki olduğu şeklindedir<sup>72,73</sup>.

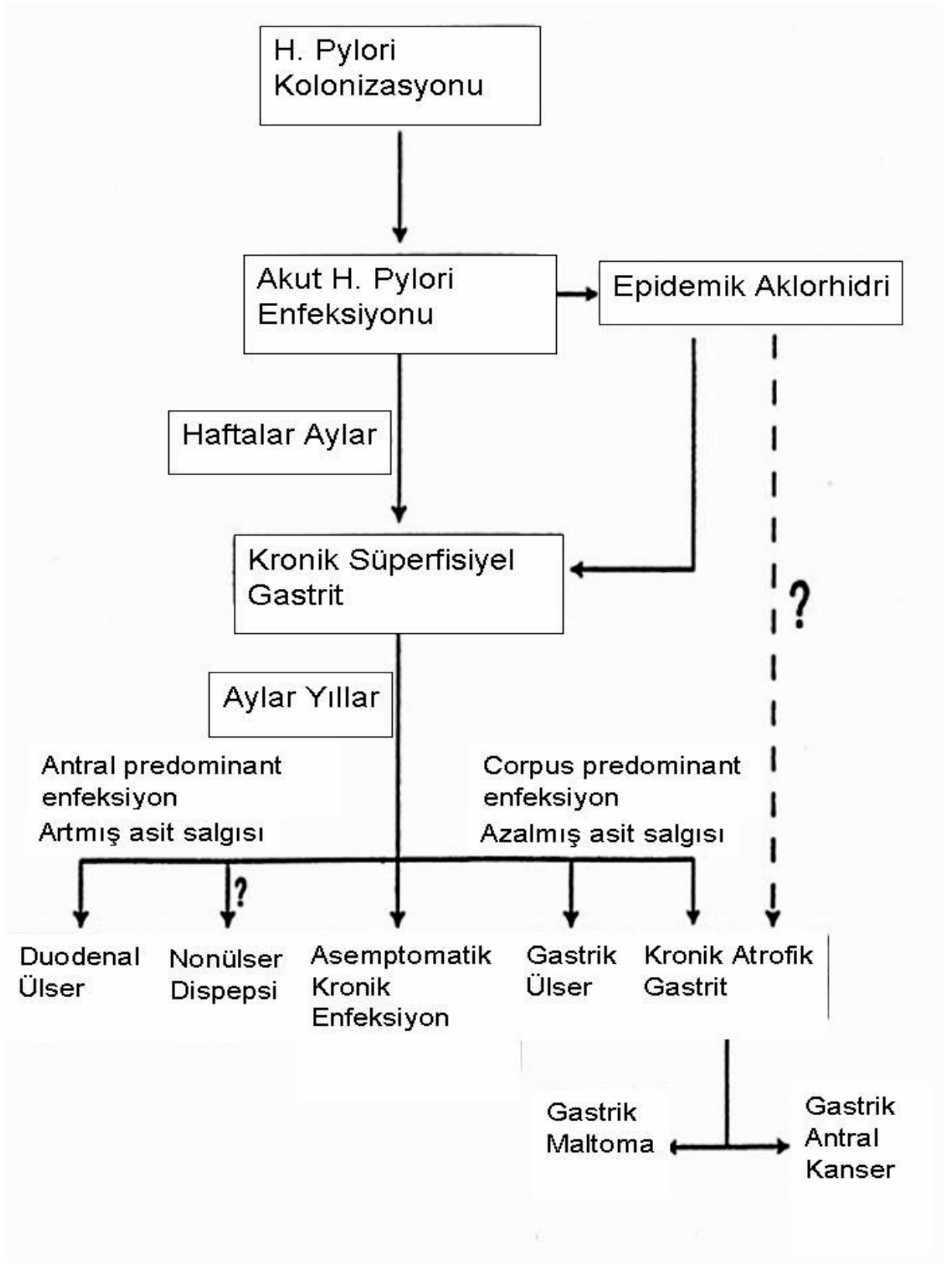
### 2.8.2. Gastrit:

Gastrik veya duodenal ülserli hastalarda genellikle gastrit de bulunur. Gastrit en iyi gastrik mukozanın kronik inflamasyonu olarak tanımlanır. Bu yüzden histolojik bir teşhistir. Akut gastrit, bazı zararlı maddelerce (NSAI, alkol, safra vs.) gastrik mukozanın irritasyonunun sonucu olarak ortaya çıkar ve histolojik olarak ılımlıdır. Ancak *H.pylori*'nin akut enfeksiyonunda histolojik olarak belirgin bir inflamasyon vardır ve klinik olarak nadiren tanınabilir<sup>74</sup>. Semptomlar genellikle 3-14 gün sürer. Karın ağrısı, bulantı, kusma, ateş, ishal gibi semptomların varlığı nedeniyle çoğu hasta besin zehirlenmesi olarak değerlendirilir. Enfeksiyonu takip eden günlerde şiddetli akut nötrofilik gastrit gelişir, bakteri visköz mukus tabakayı delerek epitel hücrelerinin membranına yerleşir ve çoğalır. Marshall ve arkadaşları, gönüllü denek bulamayınca *H.pylori* kültürünü içerek kendi kendini infekte etmiş ve beş gün kadar kendini iyi hissetmiştir. Sonrasında bulantı ve kusma semptomları gelişmiş, 15 gün sonra hastalık kendiliğinden düzelmiştir fakat 8. gün yapılan kültür ve histolojik incelemede ağır akut gastrit ve çok sayıda *H.pylori* saptanmıştır. İmmün yanıt hastaların çoğunda akut evrenin devamında *H.pylori*'yi ortadan kaldırmaya yeterli olmaz. Artık gastrit kronik hale geçmiştir, bu durum genellikle ömür boyu devam eder ve genellikle asemptomatiktir<sup>52,75</sup>. Kronik gastritin nedeni hemen her zaman *H.pylori* enfeksiyonudur ve tedavi ile kaybolur<sup>74</sup>.

*H.pylori* gastriti öncelikle midenin antrum bölümünde yerleşir. Zamanla korpus bölümüne ilerler ve pangastrit yapar. *H.pylori* ile ilişkili kronik gastritin temel histopatolojik özellikleri; yüzey epitelinde dejenerasyon, glandüler atrofi, plazma hücreleri, monosit ve lenfositlerden oluşan enflamatuvar hücre infiltrasyonudur<sup>52,76</sup>. Kronik *H.pylori* enfeksiyonunun gastrik asit sekresyonu üzerindeki sonuçları değişkendir. Enfeksiyon, bir uçta hipergastrinemi ve gastrik asit hipersekresyonundan, diğer uçta hipoklorhidri veya aklorhidriye kadar uzanan bir dizi değişikliğe neden olabilir. Antral gastritte en fazla etki somatostatin salgılayan D hücreleri üzerindedir, luminal asidin antral gastrin salınımı üzerindeki feedback inhibisyonu azalır. Oluşan hipergastrinemi, parietal hücrelerin aşırı uyarılmasına ve ılımlı asit hipersekresyonuna neden olur. Kronik *H.pylori* enfeksiyonu olan hastalarda yemeye uyarılan gastrin salınımı da fazladır. Sonuç olarak kronik antral gastrit; antral G hücrelerinin hiperfonksiyonuna, uygun olmayan hipergastrinemiye, asit hipersekresyonuna ve potansiyel duodenal ülser hastalığına neden olur. Pangastrit veya korpus gastritinde ise *H.pylori* enfeksiyonu asit sekresyonu yapan bölgeleri etkileyerek sonunda hipo veya aklorhidri ve gastrik atrofi oluşturur (Şekil 3)<sup>74</sup>.

### 2.8.3. Duodenal Ülser (DÜ, peptik ülser):

Duodenal ülser hastalarının %90'ından fazlasında *H.pylori* enfeksiyonu vardır. *H.pylori* ile ilişkili olan duodenal ülser patogenezinde sırasıyla; *H.pylori*'nin uyarıcı etkisiyle G hücrelerinden gastrin sekresyonu artar ve hipergastrinemi gelişir. Midenin fundus bölümünden ve duodenumun Brunner bezlerinden salgılanan pepsin ve kandaki elemanları olan pepsinojen 1 ve pepsinojen 2 düzeyleri artar. Gastrinin ve pepsinojenin artışı mide asit sekresyonunu artırır. Mide asidi artınca duodenumda aşırı asit yükü oluşur. Bu durum duodenumda gastrik metaplazi odakları oluşturur. *H.pylori*'nin bu odaklara yerleşerek kolonize olması ile duodenit gelişir. Duodenit geliştikten sonra genetik faktörler, çevresel faktörler ve konağın immün yanıtı gibi kolaylaştırıcı faktörlerle duodenal ülser gelişir. Araştırmalarda asit baskılayıcı tedavilere antibiyotik eklenmesinin ülser iyileşmesini hızlandırdığı ve *H.pylori* eradikasyonu sağlandığında daha az nüks görüldüğü bulunmuştur. Bu durumda *H.pylori*'nin duodenal ülser patogenezinde ki rolünü kesin olarak açıklamaktadır (Şekil 3)<sup>52,75,76</sup>.



Şekil 2. *H.pylori*'nin gastrik kolonizasyonunun potansiyel sonuçları

#### 2.8.4. Gastrik Ülser (GÜ):

*H.pylori*, GÜ'lü hastaların % 70'inde gastrik mukozada pozitif bulunmuştur. Gastrik ülserlerinin geri kalan % 25'inde non-steroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımı, %3'ünde Zollinger-Ellison sendromu, %2 vakada çeşitli faktörler suçlanmıştır. Enfeksiyonun kaldırıldığı olgularda ülser nüksü oranında belirgin bir azalma görülmüştür<sup>77</sup>.

#### 2.8.5. Non Ülser Dispepsi (fonksiyonel dispepsi):

Üç hafta veya daha uzun süreli dispeptik semptomlar olmasına rağmen endoskopik, radyolojik veya biyokimyasal olarak herhangi bir patolojinin bulunmaması halidir. Abdominal ağrı, yemek sonrası dolgunluk, gaz, bulantı ve kusma, retrosternal yanma semptomlarından biri veya birkaçı birlikte görülebilir. *H.pylori* sıklığı yüksek oranda pozitif bulunmuştur<sup>56</sup>. Bu hastalık en az peptik ülser kadar yaygın olup hastanın hikâyesine göre ayırt edilemez. Sebebi tam olarak bilinmemektedir. Hastaların %50'den fazlasının gastrik boşalma zamanı uzamıştır. Sıklıkla antiasit ilaçlara veya H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerine yanıt verir (Şekil 3)<sup>75</sup>.

#### 2.8.6. Mide Kanseri:

Gastrik adenokarsinomun yüksek oranda gözlendiği bölgelerde *H.pylori* insidansının yüksek olduğu gözlenmiştir. Birkaç araştırmacı özellikle çocuklukta kazanılmış enfeksiyona sekonder gelişen uzun süreli gastrik inflamasyonun gastrik mukozayı çevresel karsinojenlerin etkilerine açık hale getirdiği fikrini savunmuşlardır<sup>76</sup>. Kronik *H.pylori* enfeksiyonu midede asit salgılayan bölgeleri etkileyerek hipo veya aklorhidri ve gastrik atrofi oluşturur. Mukozal koruyucu faktörlerin kaybına bağlı olarak gastrik ülserasyon gelişir. Uzun süreli gastrik atrofi midede intestinal metaplazi ve mide kanserine yol açabilir<sup>74</sup>. *H.pylori* enfeksiyonunun mide epitel hücrelerinin proliferasyonunu belirgin olarak artırdığı, *H.pylori* eradikasyonu sonrasında ise bu proliferasyonun normale döndüğü gözlenmiştir. Mide kanseri oluşumunda *H.pylori* kadar çevresel iritan maddeler, nitritler ve beslenme yetersizliğinin de rolü vardır<sup>52</sup>.

#### 2.8.7. MALT Lenfoma:

Mide lenfomalarının çoğu B lenfositlerinden kaynaklanır ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması olarak adlandırılır. *H.pylori* enfeksiyonunun bu tümör tipiyle yakın ilişkisi vardır. Enfeksiyonun neden olduğu kronik T hücresi stimülasyonu, B lenfosit kaynaklı tümörleri oluşturan sitokin üretimine neden olur. Retrospektif biyopsi

araştırmalarında MALT lenfomasının %90'ının *H.pylori* ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Klinik olarak mide ülserine benzer. Semptomlar dispepsiden kusma ve gastrointestinal kanamaya kadar değişebilir. Kilo kaybı ve abdominal kitle daha çok yüksek dereceli tiplerinde gözlenir. Son araştırmalarda, ileri olmayan evrelerde *H.pylori* eradikasyonunun tümör histolojisinde düzelme sağladığı gösterilmiştir (şekil 3)<sup>75,76,78</sup>.

### 2.9. *Helicobacter pylori* İnfeksiyonlarında Tanı:

*H.pylori* infeksiyonlarında tanı klinik bulgular, klinik materyalde mikroorganizmanın kendisinin, genomuna ait spesifik dizilerinin, antijenlerinin veya antijenlerine karşı konakta gelişen antikor cevabının gösterildiği mikrobiyolojik yöntemler ve histopatolojik incelemelerle konur<sup>79</sup>. *H.pylori* gastroduodenal hastalıklarında tanı, klinik ve laboratuvar bulgulara dayanır. Her yıl düzenli olarak toplanan "Avrupa *Helicobacter pylori* Çalışma Grubu" güncel bilgilerin ışığında tanı ve tedavi protokollerini tespit ederek bir konsensüs raporu olarak duyurur. İliki 2000 yılında Hollanda'nın Maastricht kentindeki toplantısında kaydedilen bu raporlar, Maastricht raporları adı altında yenilenecek yayınlanır. Bu raporlara göre *H.pylori* tanısında uygulanacak yöntem veya yöntemler bölgedeki hasta sıklığı, hastadaki alarm semptomlar olarak kabul edilen; kanama, kilo kaybı, ileri yaş, tedaviye cevapsızlık gibi kriterler dikkate alınarak belirlenir<sup>27,80</sup>. şayet hastada alarm semptomlar yoksa ve bölge endemik bir bölge ise tanı sadece klinik bulgulara göre yapılır. şayet, gerekirse ve imkân dâhilinde ise Üre Nefes Testi (ÜNT) ve/veya Dışkıda Antijen Arama Testi (HpSA) gibi bir non-invaziv yöntemle tanı desteklenebilir. Ancak bölge, sporadik bir bölge ise veya hasta 45 yaş üzerinde ve/veya alarm semptomlara sahip ise o zaman invaziv tanı, yani; endoskopik girişim, biyopsi alınması ve alınan örnekte *H.pylori* varlığını gösterir hızlı üre testi (CLO test), kültürde izolasyon veya Nükleik Asit Amplifikasyon Testlerinden (NAAT) birisinin uygulanması önerilmektedir. Bu protokol 'Test ve Tedavi' olarak tanımlanmaktadır<sup>27,81,82</sup>.

Son Maastricht konsensüs raporunda özellikle gelişmekte olan ülkelerde endoskopik girişimlerin maliyet ve zaman kaybı gibi ciddi tanı problemleri yaratacağı ve bu tür gecikmelerin prognozu olumsuz yönde etkileyeceği tekrar vurgulanarak, Test ve Tedavi yönteminin kullanımı non-ülser dispepsi ile sınırlandırılmıştır<sup>27,82</sup>. Ancak, *H.pylori* suşlarında konsensüs raporlarında önerilen ilk sečenek antibiyotiklere karşı artan direnç, *H.pylori* infeksiyonlarının endemik olarak görüldüğu ülkelerde etiyolojik ajanı tespitte yönelik tanıyı zorunlu hale getirmektedir<sup>27</sup>. *H.pylori* infeksiyonunun tedavisindeki başarı, tanıdaki başarıya bağlıdır. Bu nedenle, tanıda verilecek doğru

kararlar tedaviyi etkileyecektir. *H.pylori* tanısında kullanılan laboratuvar yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları Tablo 6'daki gibidir.

### 2.9.1. Endoskopik tanı:

Pahalı ve zaman alıcı olması nedeni ile endemik bölgelerde normal hastalarda önerilmeyen endoskopik muayene ve buna bağlı olarak uygulanan invaziv testlerin son derece önemli avantajları bulunmaktadır. Endoskopik muayenede mukozanın görünüşü, gastritin formu, lezyonun lokalizasyonu ve hangi laboratuvar tanı yönteminin kullanılması gerektiği gibi prognozu etkileyecek önemli bulgular elde edilir. Antrumdaki lezyon daha çok duodenal ülserle işaret ederken, korpustaki lezyon atrofik gastrit, gastrik ülser ve gastrik karsinomalar için önemli bir bulgudur. Fokal, granülomatöz veya lenfositik gastrit endoskopik bakı ile tespit edilebilir. Endoskopi esnasında biyopsi alınmasının gerekliliği ve biyopside tanı için yapılması gerekli işlemlerde kararlaştırılır<sup>83</sup>.

### 2.9.2. Mikrobiyolojik tanı:

*H.pylori* infeksiyonlarının tanısında; HpSA, ÜNT ve serolojik testler gibi invaziv olmayan yöntemlerle, kültürde izolasyon, hızlı üre testi (CLO test) ve NAAT'leri gibi invaziv tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Tanı yönteminin seçiminde testin sensitivitesi, spesifitesi, maliyeti, kolay uygulanabilirliği ve hasta tarafından tolere edilebilirliği gibi kriterler dikkate alınır. Bu testlerin özellikleri, avantaj ve dezavantajları Tablo 6'da özetlenmiştir<sup>83</sup>.

#### 2.9.2.1. Noninvazif testler

Bu grup testler arasında serolojik testler, üre nefes testi, dışkıda antijen arayan testler, moleküler bazlı testler yer almaktadır<sup>22</sup>.

##### 2.9.2.1.1. Serolojik Testler:

*H.pylori* enfeksiyonu, serumda spesifik IgG, IgA, sekreatuar IgA ve düşük düzeyde IgM cevabı ile karakterize sistemik ve lokal immün cevaba yol açar. Hücre sonikatları, asit-glisin ekstraktları, ısı-stabil antijenler, cagA antijenleri ve üreaz benzeri saflaştırılmış proteinler gibi çok çeşitli antijenler *H.pylori* spesifik antikörlerin tespiti için kullanılmıştır. Saflaştırılmış antijen preparasyonları genellikle tam hücre ve sonike edilmiş ekstraktlardan daha sensitif ve spesifiktir. Ticari olarak geliştirilen serolojik testler genellikle ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbant Assay) bazlı testlerdir. *H.pylori* spesifik üreaz testleriyle kıyaslandığında serum ELISA testlerinin sensitivite ve

spesifitesi % 85 ve 79 civarında değişmektedir<sup>84</sup>. Ancak, antibiyotik ve/veya bizmut tuzları veya proton pompa inhibitörlerinin kullanımına bağlı olarak infekte şahısların % 20-30'unda yalancı negatiflik görülebilir. Tedavi edilmiş kişilerde serum IgG düzeylerinin yıllar boyu devam etmesi nedeniyle IgG düzeylerinin belirlenmesi epidemiyolojik çalışmalarda ve endoskopi öncesi dispeptik hastaların taranmasında oldukça kullanışlı bir yöntemdir. Başarılı bir bakteriyel eradikasyondan sonra antikor titreleri 6 ay içerisinde % 50 oranında azalma eğilimi göstermektedir. Bununla birlikte başarılı bir tedaviden sonra kişiden kişiye değişebilen geniş varyasyonlar vardır ve bazı kişilerde eradikasyondan sonra düşük düzey IgG seviyeleri yıllar boyu kalmaya devam eder. Serolojik testlerin tanısal doğruluğu düşüktür ve sadece *H.pylori* tarama testi olarak kullanılmaları önerilmektedir. Serolojik testlerin antimikrobiyal tedavilerin kısa dönem takibinde oldukça sınırlı değerleri vardır. Bu tür durumlarda üre nefes testleri daha uygun testlerdir<sup>85,86</sup>.

### 2.9.2.1.3. Üre Nefes Testi

Üre nefes testi, hem tedavi öncesinde hem de sonrasında yüksek duyarlılığa sahip standardizasyonu yapılmış noninvaziv bir testtir. Oral olarak verilen karbon izotopuyla işaretlenen ürenin midede *H.pylori* varlığında hidrolizi prensibine dayanmaktadır. Hidroliz sonucu amonyak ve bikarbonat oluşur ve oluşan karbondioksit akciğerler yoluyla dışarı atılır. Nefesteki işaretli karbondioksit miktarı üreaz aktivitesini yansıtmaktadır ve aktif enfeksiyonun bir belirteci olarak kullanılmaktadır. İzotop olarak işaretli 2 tip üre geliştirilmiştir (<sup>13</sup>C ve <sup>14</sup>C). Her iki testinde noninvazif olmaları ve aktif enfeksiyonu belirleyebilmeleri, primer tanı ve tedaviye cevabı izlemeleriyle çeşitli avantajlar sağlamaktadır<sup>65</sup>. <sup>13</sup>C üre nefes testi yaygın olarak kullanılmasına rağmen non-radyoaktif <sup>13</sup>C miktarını ölçmede kütle spektrofotometresini gerektirmesi nedeniyle daha pahalıdır. Diğer taraftan <sup>14</sup>C üre nefes testinin uygulanması <sup>13</sup>C testinden daha basittir. <sup>14</sup>C testi ise daha ucuzdur fakat çok düşük dozda da olsa uzun ömürlü radyoizotoplara maruziyet vardır. Bu nedenle çocuk ve hamile hastalarda <sup>13</sup>C üre nefes testi tercih edilmelidir. Testin duyarlılığı % 90-100, özgüllüğü % 86-100 arasında değişmektedir. <sup>13</sup>C üre nefes testi hastanın yaşından bağımsız olarak oldukça yüksek sensitiviteye sahiptir. Fakat bu spesifite yeni doğan ve küçük çocuklarda düşmektedir. Her iki testinde bir ay antibiyotik tedavisi sonrası tedavinin başarısını değerlendirmede oldukça güvenilir olduğu bilinmektedir. Önceden antibiyotik, bizmut tuzları veya PPI tedavisi alan hastalarda yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir. Bu nedenle test öncesinde ilaç alımı sınırlandırılmalıdır<sup>87</sup>.

**Tablo 6.** *H. pylori*'nin tanısında kullanılan yöntemler

Test	Örnek	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD* (%)	NPD** (%)	Yorum
<b>Seroloji</b>	Serum	88-95	86-95	91	98	Antikor titrasyonunu gösterir. Epidemiyolojik çalışmalar için idealdir.
<b>Dışkı Antijen Testi</b>	Dışkı	97	99	100	96	İnvaziv olmaması bir avantajdır. Pahalı
<b>Üre Nefes Testi</b> <sup>14</sup> C – <sup>13</sup> C	Nefes	90-95	90-95	100	100	Canlı bakteri ve infeksiyon varlığını gösterir, tedavi takibinde yararlıdır. <sup>13</sup> C-ÜNT ile benzer mekanizma, düşük dozda radyoaktif madde alınımı var, epidemiyolojik çalışmalar için idealdir.
<b>İNVAZİF TESTLER</b>						
<b>Hızlı Üreaz Testi</b>	Mide Biyopsi Örneği	90-95	98	100	87,5	Endoskopik işlem sırasında tanı için kullanılır.
<b>Histoloji</b>	Mide Biyopsi Örneği	98	98	99,2	94,5	Basit ve oldukça kesin. Çok sayıda antral biyopsi örneği gerekir, özel boyalar duyarlılığı artırır.
<b>PCR</b>	Mide Biyopsi Örneği, Dışkı	85-96	90-100	100	97,7	<i>H. pylori</i> DNA'sının varlığını gösterir, <i>H. pylori</i> suşlarının farklılığını belirlemede de kullanılır.
	Mide suyu, Diş taşları	93,7	100	100	90,2	

\* Pozitif prediktif değer, \*\* Negatif prediktif değer

#### 2.9.2.1.4. Dışkıda Antijen Arayan Testler

Son zamanlarda geliştirilmiş dışkı antijen testleri, *H.pylori* spesifik antijenlerin dışkıda tespitine dayalı immünolojik testlerdir. Dışkı örneklerinde *H.pylori* spesifik antijenleri tespit eden ELISA temelli test kitleri noninvazif olması, özel ekipman gerektirmemesi ve serolojiden farklı olarak aktif enfeksiyonu da göstermesiyle büyük ilgi görmüştür. Bununla birlikte pediatrik hasta grubunda seroloji ve invazif yöntemlerden daha uygundur. Yapılan birçok çalışma ile dışkı antijen testlerinin primer enfeksiyonu belirleme ve eradikasyon sonrası takipte kullanımı incelenmiştir. Tedavi edilmemiş 4769 hastayı kapsayan 43 çalışmanın özetlendiği bir çalışmada *H.pylori* Stool Antigen'in (HpSA) yüksek sensitivitede (% 92,4) ve spesifitede (% 91,9) olduğu gösterilmiştir. Pediatrik popülasyonda primer enfeksiyon tanısında IDEIA-HpStAR *H.pylori* kaset testinin daha sensitif (% 98) olduğu ve bu kitin çocuklarda tedavi sonrası eradikasyonu takip etmede daha spesifik olduğu bulunmuştur. Dispeptik 148 erişkin hasta üzerinde yapılmış başka bir çalışmada eradikasyon tedavisinin izlenmesinde IDEIA HpStA kitinin (% 88,6) HpSA kitinden (% 80) daha duyarlı olduğu gösterilmiştir<sup>88</sup>. Tüm bu özellikler dışkı testlerinin erişkinlerde ve pediatrik hastalarda, hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında daha sensitif ve spesifik olduğunu göstermiştir. Gaitada *H.pylori* antijenlerini tespiti yönelik testler, non-invaziv testler arasında yer alan üre nefes testine en iyi alternatif olarak görülmektedir<sup>89,90</sup>.

#### 2.9.2.1.5. Dışkıda Moleküler Bazlı Testler

Gaitada *H.pylori* spesifik genomunun moleküler yöntemlerle (PCR-Polimeraz zincir reaksiyonu) gösterilmesi noninvazif olması ve yüksek duyarlılıkta ve özgüllükte olması nedeniyle giderek artan bir ilgiye sahiptir. Fakat özel laboratuvar ekipmanı ve deneyimli personel gerektirmesi, kısmen maliyeti yüksek olması nedeniyle rutin tanıda kullanılmamaktadır. Seçilecek DNA ekstraksiyon yöntemi bu testlerin duyarlılığında belirleyici noktadır. DNA ekstraksiyonunda inhibitörlerin uzaklaştırılması gerekmektedir ve doğru yöntem seçilmemesi yanlış negatif sonuçlara yol açabilmektedir. Standardize edilmiş ticari dışkı DNA izolasyon kitlerinin kullanılması önerilmektedir. Yine, moleküler testlerde metodun duyarlılığını ve özgüllüğünü belirleyen en önemli parametrelerden birisi metodta kullanılan seçilmiş primer çiftleridir. *H.pylori*'nin PCR ile tespitinde ureA, glmM, 16S rRNA, 23S rRNA ve Hsp65 genlerini hedef alan çeşitli primerlerin kullanıldığı moleküler yöntemler uygulanmaktadır<sup>22</sup>.

### 2.9.2.2. İnvaziv Testler:

Testin yapılabilmesi için endoskopik mide biyopsi örneğine gereksinim duyan histopatolojik inceleme, hızlı üreaz testi, kültür, moleküler temelli testler bu grupta toplanmıştır.

#### 2.9.2.2.1. Histopatolojik inceleme:

*H.pylori*'nin özgün morfolojisi ışık mikroskobu ile başarılı bir şekilde ayırt edilebilmektedir. Çoğu araştırmacı histopatolojik incelemenin *H.pylori* infeksiyonunun tanısında altın standart olduğunu kabul etmektedir. Birçok olguda organizma sayısının düşük olduğu durumlar dışında enfeksiyon Hematoksilen-Eozin boyama ile yüksek oranda tespit edilebilmektedir. Organizma en iyi luminal bölgede musin yakınında veya içinde görülebilmektedir. Modifiye Giemsa ve Warthin-Starry gümüş boyası daha fazla sensitiviteye sahiptir. Warthin-Starry gümüş boyası ilk olarak 1983 yılında Warren tarafından kullanılmış olup oldukça iyi sonuç vermekle beraber yoğun laboratuvar işi isteyen pahalı ve deneyimli teknisyenlere ihtiyaç duyulan bir boyama yöntemidir. Modifiye Giemsa boyası ise daha basittir ve daha az laboratuvar işi gerektirir. *H.pylori* için önerilen diğer boyalar; Akridin oranj (floresan boya), Cresil-fast Moru, Gimenez ve Brown-Hopps moru boyalarıdır. Zedelenmiş dokunun faz kontrast mikroskobisi hızlı ve uygun bir yöntemdir<sup>91,92</sup>.

Mucus sürüntülerinin veya biyopsi örneklerinin Gram boyaması da kullanılabilir de diğer boyalara göre daha az sensitiviteye sahiptir. Çoklu gastrik biyopsi temin edildiğinde histolojinin sensitivite ve spesifitesi % 95'in üzerindedir. Histolojinin bir başka avantajı da inflamasyon derecesini ve diğer ilişkili patolojilerin tespitine izin vermesidir. Yeni fakat yaygın olarak kullanılmayan bir başka test ise Floresan Insitu Hibridizasyon (FISH) testidir<sup>93</sup>. Bu testle bakterinin varlığının yanı sıra antimikrobiyal direnç genlerinin varlığı da araştırılabilmektedir. *H.pylori* tarafından midenin kolonizasyonu değişmez bir şekilde kronik aktif gastrit veya antral tip-B gastriti ile ilişkilidir<sup>94</sup>. Bu patern genellikle epitelyumun yüzeysel polimorfonükleer lökosit inflamasyonu ile karakterizedir<sup>95</sup>. İnflamasyonun derecesi yüksek orana değişkendir ve lamina proprianın minimal inflamatuvar infiltrasyonundan mikroabse formasyonu, reaktif epitel atipisi ve intraepitelyal nötrofillerle karakterize yoğun inflamasyon gibi ağır olabilir. Genellikle *H.pylori* sayısı ile polimorf infiltrasyonun derecesi arasında bir korelasyon vardır. Histolojisi normal biyopsi örneklerinin yaklaşık % 5'inden azında bakteri bulunmaktadır ve bulduklarında da genellikle mide gövdesine

yerleşmektedirler. Bakterinin midede yerleşiminin uniform olmaması nedeniyle nötrofil aktivitesi görülen bazı kronik yüzeysel gastrit olgularında, örnekleme hatası nedeniyle *H.pylori* varlığı gösterilememektedir<sup>96</sup>. Eğer enfeksiyon tedavi edilmeden bırakılırsa spontan iyileşme olmamakta ve sıklıkla enfeksiyon ömür boyu devam etmektedir. Hayatın ilerleyen yıllarında inflamatuvar proses mukozanın derinlerine doğru ilerlemekte, antrumun pilorik glandlarında ve endokrin hücrelerinde kısmı kayıplar gelişmekte (atrofi), ve mukozanın intestinal metaplaziye doğru değiştiği gözlenmektedir<sup>97</sup>.

#### **2.9.2.2.2. Kültürde İzolasyon:**

Enfeksiyon tanısında en spesifik yöntem ve altın standart direkt gastrik biyopsiden yapılan *H.pylori* kültürüdür<sup>91,92</sup>. Fakat sensitivitesi hem biyopsinin transport şartlarına hem de laboratuardaki uzman durumuna göre değişmektedir. Bununla birlikte *H.pylori* özel kültür ortamına ihtiyaç duyan yavaş ve zor üreyen bir mikroorganizmadır. Bu yüzden sadece kültür sonuçlarına güvenmek bazı enfekte olguların gözden kaçmasına yol açabilir. Örneğin yanlış kültür teknikleri, kültürde kontaminant bakterilerin üremesiyle *H.pylori* kolonilerinin baskılaması veya mide biyopsi örneğin düşük bakteri yüküne sahip bölgelerden alınmış olması gibi durumlar yanlış negatif sonuçlara yol açabilmektedir. Pahalı bir yöntem olmasına rağmen bakterinin kültürde üretilmesiyle kesin tanının konmasının yanı sıra, üretilen bakterinin antibiyotiklere karşı invitro duyarlılığı, moleküler tiplendirme yöntemleri ile virulans faktörleri araştırılabilir ve reinfeksiyon, relaps veya karma enfeksiyon ayrımı yapılabilir. Biyopsinin transport şartlarına azami önem göstermek kültürün başarısını artırmaktadır. Alınan biyopsi materyali soğuk zincirde taşınmalı ve 4-6 saat içerisinde kültürü yapılmalıdır. Laboratuarda hazırlanan Beyin-Kalp İnfüzyon Agar (% 3,5), maya özütü (% 2,4), at serumu (% 5) ve Dents antibiyotik suplamanti (vancomycin / trimetopurin / sefsolidin / amfoterisin) içeren besiyerleri hem transport hem de kültür için başarılı bir şekilde kullanılmıştır<sup>98</sup>.

Ticari olarak elde edilen selektif besiyerleri, nazofaringeal ve diğer potansiyel kontaminantları baskılayabilmektedir. Fakat bu besiyerleri ile birlikte % 10 taze at kanı içeren Colombiya agara da ekim yapılması önerilmektedir. Kültür, selektif ve non-selektif besiyerleri kullanılarak mikroaerofilik atmosferde, 37°C'de, 5-7 gün inkübasyonla gerçekleştirilir. Koloniler 3-5 gün inkübasyon sonrası gözle görülebilir boyuta ulaşabilir fakat primer izolasyonunda bu süre biraz daha uzayabilir. Koloniler küçük, şeffaf, hafif bombelidir ve bazen zayıf hemolitik aktivite gözlenebilir. Kültürün duyarlılığı uzman ellerde dahi % 75-90 arasında değişmektedir. İdentifikasyon için

Gram boyama, katalaz, oksidaz ve üreaz testi gibi birkaç basit test yeterli olmaktadır. Kültürün gastrik biyopsi gerektirmesi, 7 gün kadar uzun sürmesi, özel laboratuvar yöntemlerine ihtiyaç duyulması ve maliyeti artırması gibi dezavantajları da vardır. Özelleşmiş laboratuvarlarda sensitivite % 90'ı aşabilir fakat bu oran eğer hasta önceden antibiyotik veya proton pompa inhibitörü almışsa flora elemanlarının kontaminasyonu olabilmekte veya üreme inhibe olabilmektedir. Kültürün sağladığı en önemli avantajlardan biri de günümüzde giderek artan bir sorun olan antibiyotik direncini belirlemeye olanak sağlamasıdır. *H.cinaedi*, *H.fennelliae*, *H.pullorum* gibi intestinal *Helicobacter*'ler *Campylobacter* selektif besiyerlerinde izole edilebilmektedirler<sup>99</sup>.

#### 2.9.2.2.3. Hızlı Üre Testi:

Enfekte gastrik mukoza fenol kırmızısı içeren bir üre solüsyonuna koyulduğunda *H.pylori* indikatörün rengini değiştirecek düzeyde yoğun üreaz enzimine sahiptir. Ürenin parçalanması ile oluşan amonyak ortamın pH'sını artırmakta ve indikatörde renk değişikliği olmaktadır. İlk testlerde Christensens Broth testi kullanılmış fakat sonra sıvı ortam yerine jellerin kullanılması ile daha hızlı sonuç alındığı görülmüştür. Bu testle ilgili çok çeşitli modifikasyonlar tanımlanmıştır ve yaygın olarak bir ticari test olan CLO testi (*Campylobacter*-like Microorganism) kullanılmaktadır. Bir saat içerisinde pozitiflik veren olgularda % 100'e ulaşan özgüllüğe ve en az % 80 sensitiviteye sahiptir. Yapılan kantitatif çalışmalarda örnekte en az 104 bakteri olması halinde pozitif sonuç alınabilmektedir. Çoklu biyopsi örneklerinin alınması duyarlılığı artırmaktadır<sup>92</sup>. Oral kaviteden üreaz üreten bakterilerin kontaminasyonu ile yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir. Pratikte üreaz test sonuçlarının 24 saat içerisinde değerlendirilmesi gerekmektedir. Birçok olguda endoskopi sırasında tanının koyulması tedavinin planlanması için daha avantajlı olmaktadır. Kullanılan test kitleri histolojik yöntemler ve kültürden daha ucuzdur<sup>100,101</sup>.

#### 2.9.2.2.4. Moleküler Tanı Yöntemleri:

Fenotipik tanı yöntemlerinin zaman alıcı olması, değişen oranlarda sensitivite ve spesifitelere sahip olması nedeniyle son yıllarda moleküler tekniklere eğilim artmıştır. Moleküler tanı yöntemleri, değişik klinik örneklerde *H.pylori* varlığının belirlenmesine ek olarak virulans faktörlerinin tayini, konakta ortaya çıkan farklı kliniklerin genetik temeli ve doku polimorfizmi, antibiyotik direncine neden olan mutasyonların belirlenmesi, eradikasyon tedavisinden sonraki reenfeksiyonlarının tespit edilmesi ve kültürde üretilmeyen kokoid formların tanımlanması gibi amaçlarla kullanılmaktadır. Potansiyel

olarak en yüksek sensitiviteye sahip test *H.pylori* spesifik DNA'nın PCR ile belirlenmesidir. Moleküler yöntemlerin başarısı, seçilecek DNA ekstraksiyon yöntemi, hedef gen bölgeleri ve bu bölgeleri tanıyan primerlerin seçimi ve uygulama şartları gibi birçok değişkenin ortak başarısına bağlıdır. Moleküler testler, standart kitlerden daha kompleks olmalarından ötürü genellikle özelleşmiş laboratuvarlarda kullanılmaktadırlar. Örneğin ÜNT veya CLO test pozitif fakat kültür negatif olgularda bu tür beklenilmeyen sonuçları açığa kavuşturmada faydalı olabilirler<sup>102</sup>.

*H.pylori*'nin tespiti ve/veya genotipik analizi için In-house-PCR, realtime-PCR, multipleks PCR, PCR-AFLP, PCR-RFLP, RAPD gibi nükleik asit amplifikasyon yöntemleri, FISH, DNA dizi analizi ve DNA mikroarray teknikleri kullanılmıştır. Testlerin birbirlerine olan üstünlüğü, sensitivite ve spesifiteleri, seçilen DNA izolasyon yöntemi, kullanılan primerler, örneğin türü (kültürden izolasyon, gaita veya doku) ve sonuçların yorumlanması için kullanılan metottan ve araştırmacının deneyiminden etkilenmektedir<sup>103</sup>.

## **2.10. *Helicobacter pylori* İnfeksiyonlarının Tedavisi:**

### **2.10.1. Genel Tedavi Yaklaşımları**

Günümüzde peptik ülser hastalarında *H.pylori*'nin uzun dönem eradikasyonu çeşitli antibiyotik kombinasyonları ile gerçekleştirilebilmektedir. Antisekretuar ilaçlara dirençli gastrik ve duodenal ülserde enfeksiyonun tedavisiyle ülserin iyileşmesi hızlanmakta, gastrik asit süpresyonuna gereksinimi azalmakta ve en önemlisi rekürrenslere ve ülser şikâyetlerine karşı koruma sağlanmaktadır. *H.pylori*, başarılı bir şekilde eradike edildiğinde gastrik ve duodenal ülser rekürrensi 1 yıl içerisinde % 10'un altına düşmektedir<sup>104</sup>. 1994 yılında "US National Institutes of Health Consensus Conference", "Avrupa Çalışma Grubu" ve "Avrupa Gastroenteroloji Primer Tedavi Birliği" tarafından *H.pylori* ile enfekte tüm ülserli hastaların antimikrobiyallerle tedavisini önermiştir ve bunun oldukça maliyet etkinliği yönünden faydalı olduğu tanımlanmıştır. Bununla birlikte birçok ülkede ulusal tedavi rehberleri hazırlanmamıştır. İlk olarak 1997 yılında Maastricht konsensüs raporuyla çeşitli öneriler getirilmiş ve bu öneriler Maastricht 2-2000 konsensüs raporuyla yeniden düzenlenmiş ve güncellenmiştir. Bu rehberlerde kimlerin nasıl tedavi edileceği tanımlanmaktadır<sup>27</sup>.

Hastaların tedavisi için önerilen anahtar strateji "test et, tedavi et" yaklaşımıdır ve tedavi, alarm sendromu olmayan, NSAII kullanmamış, persistan dispepsisi olan 45 yaş altı hastalarda önerilmektedir. Bu yaş, bölgesel gastrik kanser görülme yaşına göre değişebilmektedir. Bununla birlikte fonksiyonel dispepsisi olan hastalarda *H.pylori*'nin rolü ve tedavi ile ilgili tartışmalar hala devam etmektedir<sup>27</sup>.

**1.Basamak tedavi:** *H.pylori*'nin gastrik mukoza ve mukus tabakasına benzersiz yerleşimi nedeniyle tedavisinde çeşitli zorluklarla karşılaşmaktadır. Birçok antibiyotik gastrik mukozadan çok zayıf sekrete edilmekte veya midenin asit pH'sında inaktive olmaktadır. Bu nedenle invitrodaki aktivite bazı durumlarda invivo'da görülmemektedir. Son 15 yıl boyunca antibiyotik, PPI ve bizmut içeren çeşitli ilaçların birçok kombinasyonu denenmiştir. Birçok durumda da olduğu gibi ideal tedavinin, uygulaması kolay, ucuz, minimum yan etkiye ve yüksek eradikasyon oranına sahip olması arzu edilmektedir. Bu kriterlere dayanarak Maastricht 2-2000 konsensüs raporunda antibiyotiklerle beraber PPI ve ranitidin bizmut sitratın kullanıldığı çeşitli kombinasyon tedavileri önerilmiştir. Bu tedavinin potansiyel yan etkileri ise mide bulantısı, ishal ve çeşitli tat anormallikleridir. 1 hafta süren 3'lü tedavide omeprazol benzeri PPI ile düşük doz 2 antibiyotiğin (metrandazol veya amoksisilin + klaritromisin) kullanıldığı eradikasyon tedavilerinde eradikasyon oranı % 90 civarındadır. Fakat bu oran direnç nedeniyle günümüzde daha azdır. Omeprazol, pantepazol ve lanseprazol *H.pylori* eradikasyonunda kullanılan ilk kuşak referans PPI'lardır. Ayrıca ranitidin bizmut sitrat alternatif olarak kullanılabilir. Metranidazol direncinin yüksek oranda görüldüğü bölgelerde amoksisilin alternatif antibiyotik olarak kullanılmalıdır<sup>105,106</sup>.

**2.Basamak tedavi:** Günümüzdeki etkin tedavi rejimlerine rağmen hastaların % 10-20 sinde *H.pylori* eradikasyonu başarısız olmakta ve bakteri 4 hafta veya daha uzun bir süre pozitif kalmaktadır. Başarısızlık genellikle bakteriyel direnç veya hastanın tedaviye zayıf uyumu nedeniyle olmaktadır. Birinci kuşak tedavinin başarısız olduğu durumlarda kullanılacak tedavi şekli şu an kesinlik kazanmamıştır fakat Maastricht 2 2-2000 raporunda PPI ve bizmut, metranidazol ve tetrasiklin içeren 4'lü tedavi önerilmektedir. Yine bu tür durumlarda tedavi öncesi bakterinin antibiyotik duyarlılık profilinin tespit edilmesi önerilmektedir. Hem klaritromisin hem de metronidazole direnç varlığı ikincil tedavideki en büyük sorundur. Ranitidin bizmut sitrat içeren 3'lü tedavi ikincil tedavide bir başka alternatiftir. Sonradan ortaya çıkan başarısızlıklar olgu değerlendirilmesi önerilmektedir. İlginç olarak rifabutin temelli yapılan bazı çalışmalarda umut verici sonuçlara ulaşılmıştır. Probiyotiklerin *H.pylori* tedavisine alternatif olarak kullanıldığı birçok çalışma yapılmış fakat yeterli düzeyde başarılı bulunmamıştır<sup>107</sup>.

### 2.10.2. Antibiyotik Direnci

Gelişmekte olan ülkelerdeki antibiyotik direnci belirgin bir şekilde gelişmiş ülkelerdeki direnç oranından daha yüksektir. Özellikle klaritromisin direnci hızla

artmaktadır. In-vitro antimikrobiyal direncin belirlenmesinde agar dilüsyon, disk difüzyon ve E-test yöntemlerinin kullanıldığı birçok fenotipik metot kullanılmıştır<sup>108</sup>.

MIC tespitinde E-test kullanım kolaylığıyla agar dilüsyona alternatif yöntem olarak görülmektedir. 1999 yılında "NCCLS" tarafından agar dilüsyon metodu için, 2001 yılında "British Society of Antimicrobial Chemotherapy" tarafından E-test uygulamalarına rehber hazırlanmıştır. Disk difüzyon testi için ise uluslararası kabul edilmiş standart test prosedürü henüz yoktur. "PHLS Helicobacter Working Group" tarafından E-test ve agar dilüsyon testlerine çeşitli öneriler getirilmiştir. Metranidazol duyarlılık testinde ve nadiren klaritromisin duyarlılık testinde gözlenen uyumsuzluklara besiyeri, kültür yaşı, inokülüm miktarı, anaerobik preinkübasyon, disk içeriği, sınır zon büyüklüğü ve karışık kültürlerin yol açtığı düşünülmektedir. Fenotipik metotlara ek olarak klaritromisin direnciyle ilişkili 23S rRNA gen mutasyonlarını tespit eden RT-PCR ve PCR-RFLP temelli moleküler testler geliştirilmiştir. Ekstrakte mide biyopsi örneklerinden direkt olarak yapılan real-time PCR ile kültüre gerek kalmadan aynı gün içerisinde direnç sonuçları öğrenilebilmektedir. Buna karşın direnç durumu klasik yöntemlerle 7-12 günde ancak sonuçlandırılabilir. Günümüzde metranidazole direnci tam manasıyla açıklayan bir moleküler test yoktur<sup>109</sup>.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM:

Üst Gastrointestinal Yakınmalı Hastalardan Alınan Dışkı Örneklerinde *Helicobacter pylori* Antijeni Araştırılması” adlı çalışmanın Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulu Başkanlığının 2010-1466 sayılı kararıyla etik kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir.

#### 3.1. Hasta Seçimi ve Örneklerin Toplanması:

Çalışmamızda; Ocak 2010 – Mayıs 2010 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Servisi Polikliniğine üst gastrointestinal yakınma şikâyeti ile başvuran ve gastroduodenoskopi uygulaması sonucu olarak gastrit ve/veya ülser tanısı alan ve klinik olarak *Helicobacter pylori* tanısı konulan hastalar yer almaktadır. Yaşları 18 ile 84 arasında değişen 122 hastadan endoskobinin hemen sonrasındaki ilk gaita örnekleri toplanmıştır. Çalışmamızda yer alan 122 hastanın yaş ortalamaları 45.02’dir. Bazı hastalar, aşağıda açıklanan dışlama kriterlerinden birini içermesi veya yetersiz materyal alımı gibi nedenlerle çalışma dışında tutulmuştur. Bu hastaların kliniğe başvuru sebebi olan şikâyetleri sorgulanmış, yaş ve cinsiyetleri kaydedilmiştir.

#### 3.2. Çalışmada Dışlama Kriterleri:

- a) Son bir ayda bizmut preparatı, proton pompa inhibitörü, Histamin-2 reseptör bloker veya antibiyotik kullananlar
- b) Son iki gündür antiasit kullanan hastalar
- c) Endoskopiye uyum sağlamayan hastalar
- d) Gastrit veya ülser dışında bir başka tanı alanlar

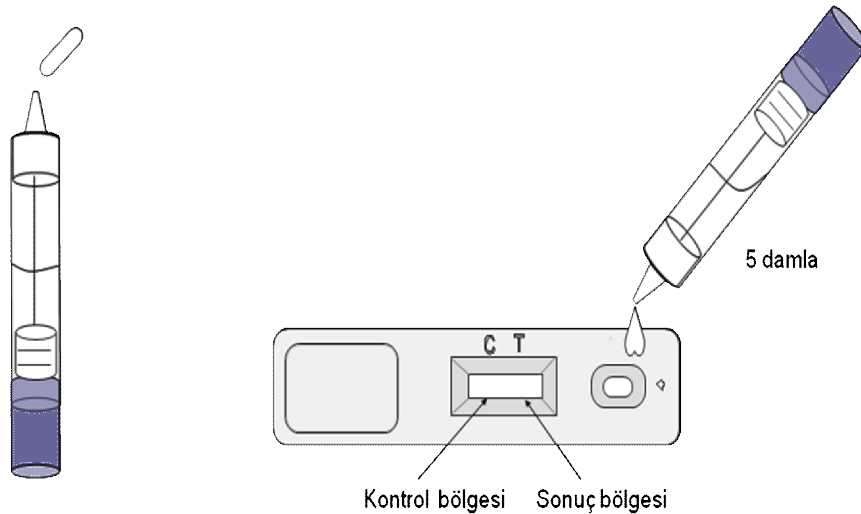
#### 3.3. Yöntem:

Çalışmaya dahil edilen ve işlem sabahı aç kalmaları önerilen tüm hastalara Lidokain oral sprej (Xylocain® sprej) ile lokal faringeal anestezi yapıldıktan sonra Olympus CLV-U400 videogastroskop ile özofagogastroduodenoskopi uygulandı. Endoskopi esnasında hastalardan alınan biyopsi örnekleri Salibus Helicheck isimli hızlı üreaz testine ekilmiş ve yarım saat içinde hızlı üreaz testindeki renk değişikliğine göre klinik olarak *Helicobacter pylori* tanısı konulmuştur. Son olarak gastroskopik tanı kaydedilmiştir. Her vakada endoskopik incelemeden önce endoskop, dezenfeksiyon işlemi için Soluian antikorozif alet dezenfektanın konulduğu CHOYANG CYW-50 Endoscope washer & disinfection markalı endoskopi yıkama ve dezenfeksiyon

makinesinde A yıkama programında (Yıkama-Deterjan-Durulama-Dezenfektan-Durulama-Hava vererek yıkama) steril edilmiştir. Hastalardan, endoskopiden sonraki ilk dışkıları alınmıştır.

Klinik olarak hızlı üreaz testi ile *Helicobacter pylori* varlığı tespit edilen hastaların bulunduğu çalışmamızda, hızlı bir test olan tek adımlık *Helicobacter pylori* kaset testi (H&R *H. pylori* CARD, VEGAL Farmaceutica, Madrid, İspanya) kullanılmıştır. Bu test hızlı kalitatif immunokromatografik esaslı immunoassay yöntemiyle gaitada *Helicobacter pylori* proteinlerini tespit etmektedir. Bu yöntemde *H. pylori* tayini için hareketli renklendirilmiş konjugatlar (anti-*H. pylori* monoklonal antikorlu & kırmızı mikro kürecikler) kullanılmaktadır.

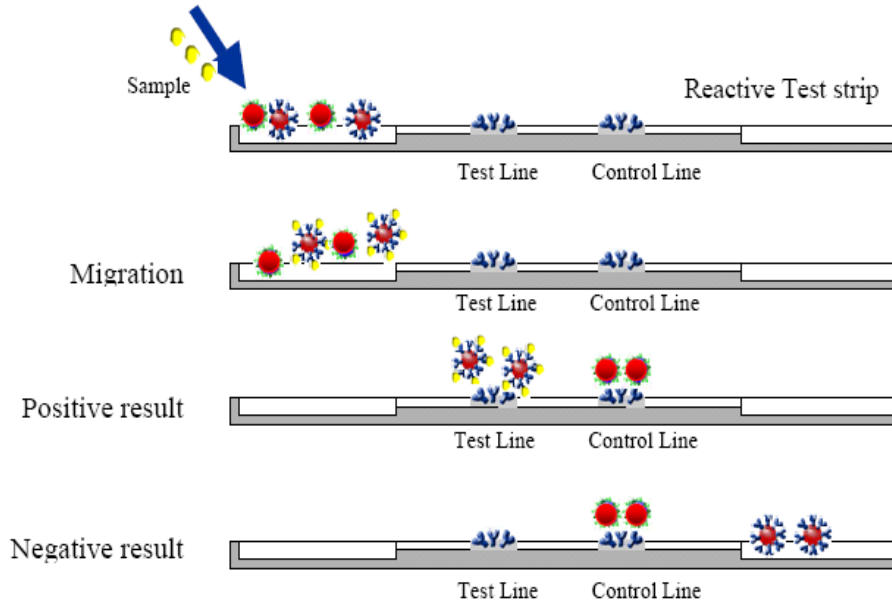
Hastadan alınan gaita örneklerinin hemen çalışılmasına özen gösterildi, fakat hemen çalışılmayan durumlarda gaita örnekleri 4°C' de buzdolabında saklandı. Gaita örnekleri ve test kasetleri teste başlanmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Bu test prosedüründe, içinde tampon solüsyonu bulunan bir plastik şişe (flakon) ve reaksiyonun izlendiği bir test kartı bulunur. Hastadan alınan gaita örnekleri, plastik şişenin vidalı kısmından açılıp, gaitanın 4 farklı yerine batırılarak 250 mg civarında bir miktarın plastik şişe içine alınması sağlandı. Vidalı plastik şişe sıkıca kapatıldı. Şişe, içinde bulunan ve içeriğinde biyolojik tampon, sodyum hidroksit (NaCl), proteinler, yüzey aktif maddeleri ve koruyucu olarak % 0.095'lik sodyum asit bulunan tampon solüsyonunun gaita örneği ile karışması için iyice çalkalandı ve 15 saniye vortekslendi. Test kartı poşetinden çıkartıldı. Plastik şişenin uç kısmındaki plastik çıkıntı kırılarak, 5 damla yada yaklaşık 150 µL test kartının ucunda ok ile gösterilen (Şekil 3) boşluğa damlatıldı. Sonuçlar 10 dakika içinde okundu.



**Şekil 3.** *H.pylori* kaset testinin kullanımı

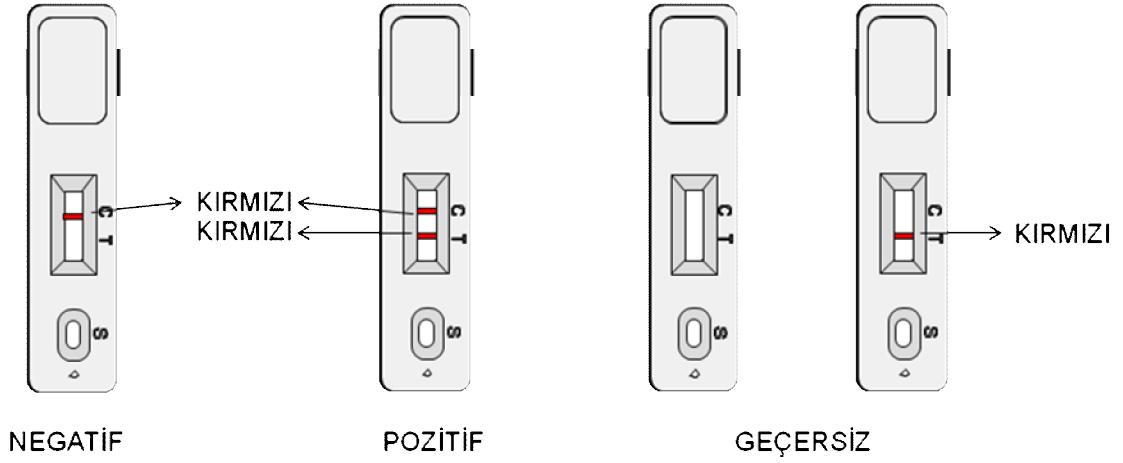
Test bandı bölgesindeki membran *H.pylori* antijenine karşı monoklonal antikolarla kaplanmıştır. Test işlemi sırasında, test kasedi üzerinde önceden kurutulmuş olan renklendirilmiş konjugat ile (anti-*H.pylori* monoklonal antikoru - kırmızı mikro kürecikler) numunenin tepkimeye girmesi sağlanır. Karışım daha sonra kapiller hareket ile membranın üzerinde ileriye doğru ilerler. Numune, test membranı üzerinde hareket ettikçe renkli partiküller yer değiştirirler. Pozitif sonuç durumunda membranın üzerinde bulunan spesifik antikolar renklendirilmiş konjugatları yakalarlar. Karışım, kontrol bandı bölgesinde yerleştirilmiş hareketsiz antikora doğru membranın üzerinde ilerlemeye devam eder, kırmızı renklendirilmiş bant belirir (Şekil 4). Kırmızı bant;

- 1) Yeterli miktarın eklendiğini doğrulayan,
- 2) Uygun akışın elde edildiğini ve
- 3) Reaktifler için dahili kontrol olarak çalıştığını gösteren işarettir.



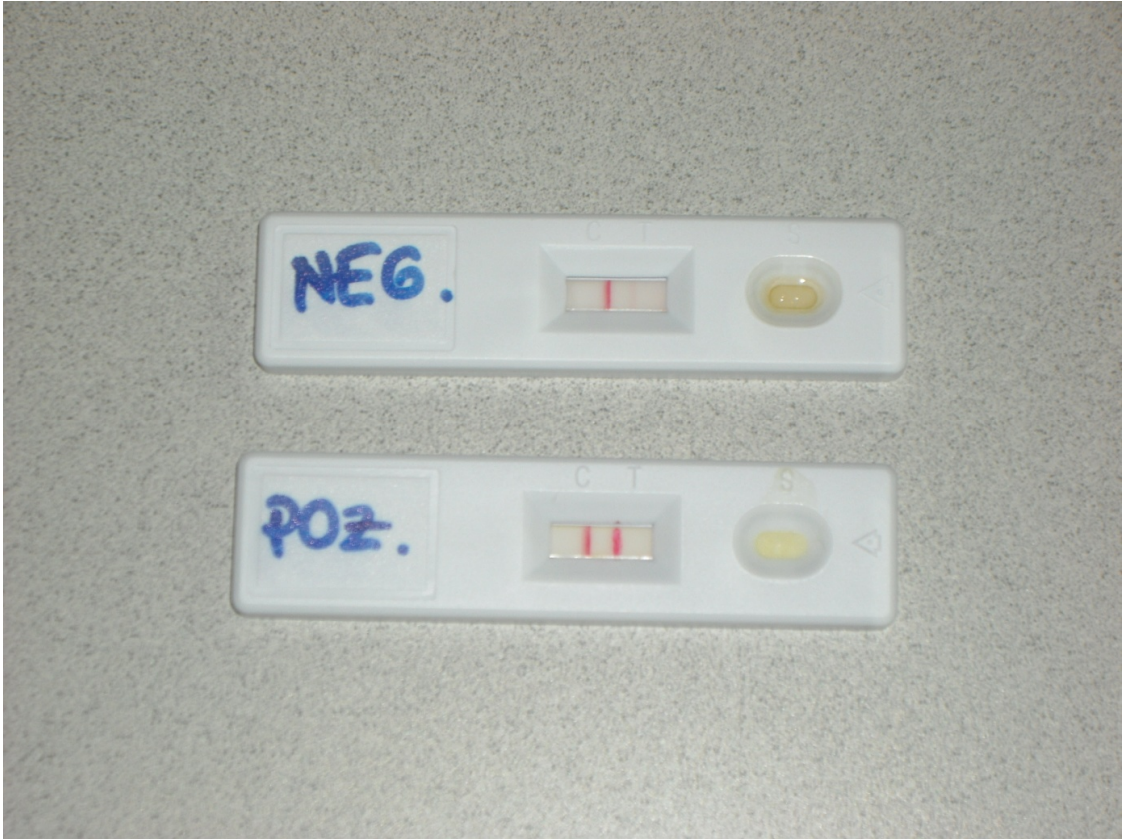
**Şekil 4.** *H.pylori* kaset testinin işleyiş mekanizması

Eğer 'C' (kontrol) çizgisi hizasında sadece kırmızı bir çizgi bant şeklinde gözlenirse test negatif olarak değerlendirildi. 'C' bölgesindeki kırmızı çizgiye ilaveten 'T' (test) bölgesinde de bir kırmızı çizgi gözlenirse test pozitif olarak değerlendirildi (Şekil-5).



**Şekil 5.** Sonuçların değerlendirilmesi

'T' bölgesinde ortaya çıkan kırmızı çizgi olsun veya olmasın 'C' bölgesindeki kırmızı çizgi görülmezse testin geçersiz olarak kabul edilmesi öngörüldü. Ancak, yetersiz numune miktarı, uygun olmayan prosedürel teknikler veya reaktiflerin bozulması kontrol çizgisinin belirlenmesindeki en etkili etkenler olabileceğinden dolayı, bu gibi durumlarda test tekrarlandı ve aynı sonuçla tekrar karşılaşıldığında, test geçersiz kabul edildi (Şekil 6).



**Şekil 6.** Çalışmamızdan elde edilen pozitif ve negatif test sonuçları

### 3.4. İstatistiksel Analiz:

Tüm veriler kodlanarak bilgisayara aktarıldı. SPSS 17.0 (Statistical Package for Social Sciences version 17.0) paket programı yardımı ile istatistiksel analizler yapıldı.

Etkinliğini ölçmek istediğimiz testimizin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri gibi özelliklerini tespit etmek amacıyla Tablo 7'deki formüller doğrultusunda hesaplama yapılmıştır.

**Duyarlılık:** Belirli bir hastalığı olan kişilerde, irdelenen testin pozitif sonuç verme oranı

**Özgüllük:** Belirli bir hastalığı olan kişilerde, irdelenen testin negatif sonuç verme oranı

**Pozitif prediktif değer (PPD):** Bir popülasyonda belirli bir hastalığın prevalansına dayanan gerçek pozitif sonuç yüzdesi

**Negatif prediktif değer (NPD):** Bir popülasyonda belirli bir hastalığın prevalansına dayanan gerçek negatif sonuç yüzdesi

**Tablo 7.** İki yöntemin istatistiki değerlendirilmesi

İrdelenen Yöntem	Altın Standart Yöntem		
	Pozitif	Negatif	Toplam
Pozitif	a (Gerçek pozitif)	b (Yalancı pozitif)	a+b
Negatif	c (Yalancı negatif)	d (Gerçek negatif)	c+d
Toplam	a+c (Pozitif hasta sayısı)	b+d (Hasta olmayan sayısı)	a+b+c+d

Buna göre;

**Duyarlılık:**  $a / (a+c) \times 100$

**Özgüllük:**  $d / (b+d) \times 100$

**PPD:**  $a / (a+b) \times 100$

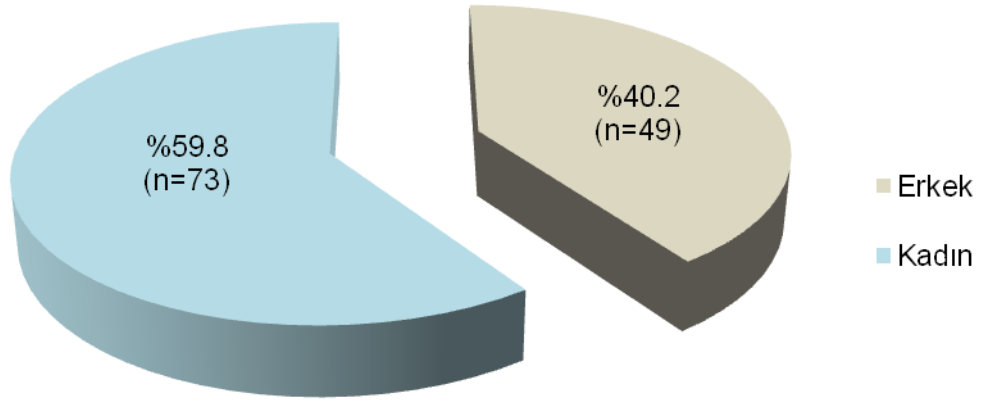
**NPD:**  $d / (c+d) \times 100$

**Yanlış pozitiflik hızı:** 1- özgüllük

**Yanlış negatiflik hızı:** 1- duyarlılık olarak hesaplandı.

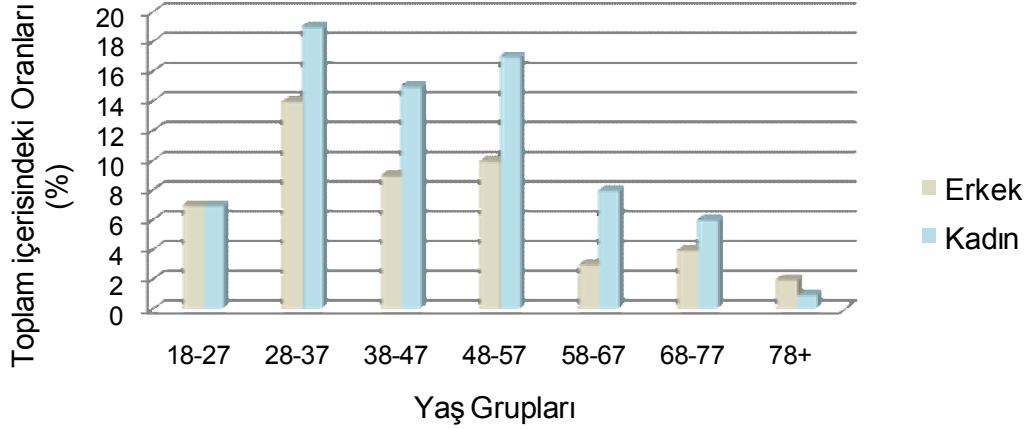
#### 4.BULGULAR:

İmmunokromatografik esaslı immünoassay yöntemiyle işleyen *H.pylori* Card testinin hızlı ve doğru tanı etkinliğinin araştırılmasını amaçladığımız bu çalışmada %59.8'i (n=73) kadın, %40.2'si (n=49) erkek olmak üzere toplam 122 hastadan alınan gaita örnekleri değerlendirildi. Olguların cinsiyete göre dağılımı Şekil 7'de görülmektedir.



**Şekil 7.** Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı

Üst Gİ yakınmalı hızlı üreaz testi pozitif olan hastaların %59.4'ü (n=63) kadın, %40.6'sı (n=43) ise erkekti. Üst Gİ yakınmalı hızlı üreaz testi negatif olanların %62.5'i (n=10) kadın iken %37.5'i (n=6) erkek hastalardı. Üst Gİ yakınmalı hastaların yaş ortalaması 45.02 yıl (SD 15.134). Erkek hastalar 18-84 yaşları arasında ve yaş ortalamaları 44.41 yıl (SD 16.075) iken kadın hastalar 18-80 yaşları arasında ve yaş ortalamaları 45.42 yıl (SD 14.568) olarak bulunmuştur. Toplam 122 hastanın yaş ortalaması ise 45.02 yıl olarak hesaplanmıştır. Üst Gİ yakınmalı hızlı üreaz testi pozitif olan hastaların yaş ortalaması 45.21 yıl (SD 15.641) iken üst Gİ yakınmalı hızlı üreaz testi negatif olan hastaların yaş ortalaması 43.75 yıl (SD 11.538) olarak hesaplanmıştır. Üst Gİ yakınmalı hastaların sayısı ile yaş grupları arasındaki ilişki Şekil 8'da gösterilmiştir.



Şekil 8. Yaş gruplarına göre hastaların oranları

Çalışmada ele alınan 122 hasta bireyin 106'sı (%86.8) yapılan endoskopi sonucu gastrit tanısı alırken, diğer 16'sı (%13.2) ise ülser tanısı almıştır. Yaptığımız çalışmada 122 örnekten hızlı üreaz testi ile 106 tanesi *Helicobacter pylori* yönünden pozitif bulunmuştur. Hızlı üreaz testi ile *H.pylori* pozitif kabul edilen 106 hastanın % 85.8'ini (n=91) gastrit tanısı konulmuş hastalar oluştururken, % 14.2'sini (n=15) ülser tanısı konulmuş hastalar oluşturmaktadır. Gastrit tanısı konulan 106 hastanın % 85.8'i (n=91) hızlı üreaz testi ile *H.pylori* yönünden pozitif olarak tespit edilmiş olup, % 14.2'si (n=15) referans test ile *H.pylori* yönünden negatif olarak değerlendirilmiştir. Ülser tanısı konulan 16 hastanın % 93.75'i (n=15) *H.pylori* pozitif olarak tespit edilirken, % 6.25'i (n=1) *H.pylori* negatif olarak değerlendirilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Endoskopik bulgular ile hızlı üreaz testi verilerinin karşılaştırılması

Tanı	Hızlı Üreaz Testi Pozitif	Hızlı Üreaz Testi Negatif	Toplam
Gastrit	91	15	106
Ülser	15	1	16
Toplam	106	16	122

Hızlı üreaz testinin referans kabul edilmesiyle elde edilen üst gastrointestinal yakınmalı *H.pylori* pozitif 106 hasta bireyden alınan gaita örneklerinde uygulanan *Helicobacter pylori* antijeni bulmaya yönelik kullandığımız immunokromatografik immünoassay yöntem ile 98 (%93.75) tanesinden pozitif sonuç elde edilmiş ve 8 (%7.25) hasta bireyin gaitasında *H.pylori* antijenine ulaşamamıştır (yanlış negatiflik). Referans testin negatif olarak değerlendirdiği 16 hastanın %81.25'i (n=13) negatif

olarak bulunmuş, ancak %18.75'i (n=3) referans test negatif olmasına rağmen pozitif sonuç elde edilmiştir (yanlış pozitiflik). Bu durumda, *H.pylori* kaset testi endoskopik olarak gastrit tanısı konulan *H.pylori* pozitif 91 hastanın 85 (%93.4) tanesinde pozitif sonucu yakalarken, 6 (%16.6) tanesinde ise referans test ile zıt sonuç bulunmuştur. Ülser tanısı konulan *H.pylori* pozitif 15 hastanın 13 (%86.6) tanesinde pozitif sonuç bulunmuş ve 2 (%13.4) pozitif hasta *H.pylori* kaset test tarafından negatif olarak değerlendirilmiştir.

*H.pylori* kaset testi endoskopik olarak gastrit tanısı konulan *H.pylori* negatif 15 hastanın 12 (%80) tanesinde negatif sonucu bulunmasına rağmen, 2 (%20) tanesinde ise pozitif sonuç bulunmuştur. Ülser tanısı konulan *H.pylori* negatif 1 hasta da *H.pylori* kaset test tarafından negatif olarak değerlendirilmiştir (Tablo 9).

**Tablo 9.** Çalışmadan elde edilen tüm veriler

Tanı	Referans Test	<i>H.pylori</i> kaset test pozitif	<i>H.pylori</i> kaset test negatif	Toplam
Gastrit	CLO pozitif	85	6	91
	CLO negatif	3	12	15
Ülser	CLO pozitif	13	2	15
	CLO negatif	0	1	1
Toplam		101	21	122

Tek adımlık hızlı *H.pylori* kaset testinin (H&R *H.pylori* CARD, VEGAL Farmaceutica, Madrid, İspanya) uygulandığı örneklerden elde edilen veriler, altın standart test olarak kabul edilen hızlı üreaz testinin uygulandığı örneklerden elde edilen veriler ile karşılaştırılmış ve Tablo 7'de uygulanan hesaplama yöntemleri doğrultusunda tek adımlık hızlı *H.pylori* kaset testinin duyarlılığı, özgüllüğü, PPD'i (pozitif prediktif değer) ve NPD'i (negatif prediktif değer) hesaplanmıştır (Tablo 10).

**Tablo 10.** CLO ve *H.pylori* kaset testin istatistiki değerlendirilmesi

<i>H.pylori</i> Kaset Test	CLO test		
	Pozitif	Negatif	Toplam
Pozitif	98	3	101
Negatif	8	13	21
Toplam	106	16	122

**Duyarlılık:**  $98 / (98+8) \times 100 = \%92.45$

**Özgüllük:**  $13 / (3+13) \times 100 = \%81.25$

**PPD:**  $98 / (98+3) \times 100 = \%97.02$

**NPD:**  $13 / (8+13) \times 100 = \%61.90$

**Yanlış pozitiflik hızı:**  $1 - 0,812 = 0,188 = \%18,8$

**Yanlış negatiflik hızı:**  $1 - 0,924 = 0,076 = \%7$

## 5.TARTIŞMA:

Dünyadaki en yaygın enfeksiyon etkenlerinden birisi olan *H.pylori*, Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde yaşamın ilk yıllarında alınmakta ve hayat boyu devam etmektedir. Kalabalık yaşam, düşük sosyoekonomik koşullar ve kötü hijyen koşullar enfeksiyon oranını artırmaktadır. Etkenin bulaşma yolları tam olarak bilinmemekle beraber, özellikle gelişmekte olan ülkelerde kontamine sular, kontamine yiyecekler, mide salgısı, tükürük ve dışkı olası bulaş yollarıdır<sup>110,111</sup>.

*H.pylori*'nin patojenik önemi, gastrit oluşumundaki nedensel rolünden, peptik ülser hastalığı ile olan ilişkisi ve gerek mide kanseri gerekse MALT lenfoma gelişiminde bir kofaktör oluşu şeklinde sıralanmaktadır. Kolonize olan kişilerin en az %10-20'sinde kolonizasyonu takip eden 10 yıl içerisinde bir patolojik atak görülmekte ve bu atakların tekrarlanmasıyla patolojik doku hasarı artmaktadır. Bu hastalıkların tedavisinde *H.pylori* eradikasyonunun önemi iyi bilinmektedir. Dolayısıyla tedavi sonrası *H.pylori*'nin eradike olup olmadığı iyi tespit edilmelidir<sup>111</sup>.

*H.pylori*'nin etken olduğu enfeksiyonların tanısında bazı yöntemlerden yararlanılmaktadır. Uygulanan bu yöntemler biyopsi örneğine gereksinim duyulup duyulmamasına bağlı olarak hastaya uygulanacak olan tıbbi girişim nedeniyle invazif ve noninvazif olarak isimlendirilmektedir. İnvazif yöntemlerin hepsinde (histopatoloji, kültür, sitoloji, üreaz testi, PCR) endoskopi ve endoskopik biyopsi gerekmektedir. Noninvazif yöntemler arasında ise işaretli karbon ile yapılan üre nefes testi, serolojik testler ve antijen testi sayılabilir. Her iki grup tanı yönteminin her birinin uygulama, hasta seçimi, sonuç alma süresi ve maliyetleri açısından avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Ancak, noninvazif testlerin tanıda kullanılmasının, endoskopi maliyetini azalttığı, kolay uygulanabilir olması sebebiyle hastalar tarafından daha tolere edilebilir olduğu gözlemlenmektedir<sup>110-111</sup>.

Bununla birlikte bu yaygın ve kronik seyirli enfeksiyonun kolayca saptanabilmesi amacıyla son yıllarda daha pratik ve ekonomik yönden daha avantajlı olan tanı yöntemleri geliştirilmeye devam etmektedir<sup>112</sup>. Bunlar arasında yeni bir noninvazif yöntem olan kalitatif immünokromatografi esaslı immünoassay yöntemiyle gaitada *H.pylori* proteinlerini tespit etmeye yönelik olan tek adımlık *Helicobacter pylori* kaset testi (H&R *H.pylori* CARD, VEGAL Farmaceutica, Madrid, İspanya) kullanılmaya başlanmıştır. Özdemir ve ark. yaptıkları bir çalışmada üst Gİ yakınması olan 103 hastanın endoskopilerinde 84 olguya (%81.5) gastrit ve 19 olguya (%18.5) ülser tanısı koymuşlardır. Bizim çalışmamızda ise alınan hastaların endoskopik bulgularına göre 107 hasta (%87) gastrit ve 16 hasta (%13) ülser tanısı almıştır<sup>113</sup>.

Trevisani ve ark.<sup>114</sup> çalışmalarındaki hastaların cinsiyetleri 55 erkek, 50 kadın ve Krausse ve ark.<sup>115</sup> 35 erkek, 37 kadın şeklindeydi. Bizim çalışmamızda ise 50 erkek, 73 kadın hasta bulunmaktaydı. *H.pylori*'nin etken olduğu enfeksiyonlar en çok erişkin yaş grubunu etkiler. Birçok çalışmada ve bizim çalışmamızda da hasta grubunu erişkin yaş grubu oluşturmuştur. Trevisani ve ark.<sup>114</sup> çalışmalarına aldıkları hasta yaşları 23-87, Krausse ve ark.<sup>115</sup> 24-88, Chisholm ve ark.<sup>88</sup> 23-89, bizim çalışmamızda ise 18-84 şeklindeydi. *H.pylori* enfeksiyonlarında antijen testinin değerini araştırmak, noninvazif testlerden ÜNT, invazif testlerden ise histopatoloji, kültür ve hızlı üreaz testi referans yöntem olarak kabul edilerek yapılan birçok çalışma mevcuttur. Gatta ve ark.<sup>116</sup> çalışmalarında yer alan 303 hastanın 149'u referans test tarafından pozitif olarak bulunmuştur. Antijen testi referans test ile karşılaştırılınca sensitivitesi %91.3 (85.6-94.8 güven aralığında), spesifitesi %93.5 (88.5-96.4 güven aralığında) olarak saptanmıştır. *H.pylori* eradikasyon tedavisinde üçlü veya dördü tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Bunlar; proton pompa inhibitörü ve iki antibiyotik veya bizmut tuzları ve iki antibiyotikten oluşan üçlü tedavi şeklinde olabileceği gibi, proton pompa inhibitörü, bizmut tuzları ve iki antibiyotikten oluşan dördü tedavi şeklinde de olabilir. Veijola ve ark.<sup>117</sup> yaptıkları çalışmada endoskopi yapılan 282 hastadan ÜNT ve serolojik inceleme sonuçları pozitif olan 185 hastaya eradikasyon tedavisi verilmiş, 6 hafta sonra Immunocard testi (tek adımlık *H.pylori* testi) ile değerlendirilmiş. Tedavi öncesi referans testler tarafından *H.pylori* tanısı konulan 185 hastaya uygulanan immunokart testi referans testlerde karşılaştırıldığında sensitivitesi %93, spesifitesi %88.7 olarak değerlendirilmiştir. Altı haftalık tedavi sonrasında ise tedavi öncesinde tespit edilen 185 hastanın 16 tanesi *H.pylori* yönünden pozitif bulunmuş ve immunokart testinin tedavi sonrası pozitif olan hastalara uygulanması sonucu elde edilen sensitivite %93.8, spesifite ise %97 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada tek adımlık *Helicobacter pylori* kart testinin tedavi sonrası kontrolde güvenilir bir test olacağı gözlemlenmiştir.

Chen Wu ve ark.<sup>118</sup> tarafından yapılan bir çalışmada yaşları 19-89 arasında değişen üst GI yakınmalı 159 erkek ve 95 kadın olmak üzere toplam 254 hastadan alınan biyopsi örneklerine hızlı üreaz testi, Hp kültürü ve histopatolojik incelemeler yapıldıktan sonra immunokart testi uygulanmıştır. Sonuç olarak ortaya çıkan sensitivite değeri %96.3, spesifite %87.6, pozitif prediktif değeri %85.4 ve negatif prediktif değeri ise %96.9 olarak tespit edilmiştir.

Chisholm ve ark.<sup>88</sup> tarafından İngiltere'de yürütülen çalışmada 2 ay öncesinden antiasit ve antibiyotik tedavisi almayan yaşları 23-89 arası değişen toplam 112 hastadan alınan biyopsi örnekleri alınarak kültür ve histopatolojik yöntemlerle 64

tanesine *H.pylori* tanısı konulmuş, 48 tanesi *H.pylori* yönünden negatif olarak değerlendirilmiştir. İmmunokart yöntemiyle bu 64 pozitif hastanın 60 tanesi tespit edilebilmiş ve 48 negatif hastanın hiçbirini pozitif olarak göstermemiştir. Bu durumda sensitivite %93.8, spesifite ise %100 olarak hesaplanmıştır. Ülkemizde ise Özdemir ve Baykan'ın yaptığı bir çalışmada endoskopik olarak gastrit, duodonit ve ülser tanısı almış 120 hastadan son 1 hafta içinde proton pompa inhibitörleri, antiasit, bizmut içeren bileşikler ve antibiyotik alan yaptırmayan 17 hasta çalışma dışı bırakılmıştır<sup>119</sup>. Histopatoloji ve hızlı üreaz testi ile *H.pylori* tanısı konulan 66 hastada immunokart yöntemi referans yöntemlerle karşılaştırıldığında sensitivitesi %87.9, spesifitesi %94.6, PPD'i %96.7 ve NPD'i %100 olarak bulunmuştur<sup>119</sup>.

Hui Li ve ark.<sup>120</sup> Çin'de yaptıkları çalışmada 56 hastadan alınan biyopsi örneklerinde kültür, histopatoloji ve hızlı üreaz testi ile *H.pylori* yönünden pozitif 27 hasta tespit etmişlerdir. Bu hastalara uygulanan tek adımlık *H.pylori* testi sonucu ortaya çıkan testin sensitivitesi %92.6, spesifitesi %88.5, PPD'i %89,3 ve NPD'i ise %92 olarak bulunmuştur<sup>120</sup>.

Bizim çalışmamızda ise endoskopik olarak gastrit ve ülser tanısı konula 122 hastaya endoskopi sırasında alınan biyopsi örneklerine hızlı üreaz testi uygulanmıştır. Referans test olarak değerlendirdiğimiz hızlı üreaz testi sonuçlarına göre 106 hasta *H.pylori* bakımından pozitif olarak değerlendirilmiş ve hastalardan alınan dışkı örneklerine tek adımlık *Helicobacter pylori* kaset testi uygulanmıştır. Ölçümler sonrasında elde ettiğimiz sonuçlarımıza göre testimizin sensitivitesi %92.45, spesifitesi %81.25, PPD'i %97.02 ve NPD'i %61.90 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda hızlı üreaz testi ile *H.pylori* pozitifliği saptanan 106 olgunun 98'inde *H.pylori* kaset testi ile de pozitiflik saptanmış olup, enfeksiyon olmadığı kabul edilen 16 olgunun ise 3'ünde pozitiflik saptanmıştır. Antrumda yamalı bir dağılım gösteren *H.pylori*'ye, yapılan biyopsilerle rastlanamamış olması, *H.pylori* kaset testi ile elde edilen 3 şüpheli yalancı pozitif sonucun nedeni olabilir<sup>121</sup>. Yukarıda verilen *H.pylori* antijen testi sensitivite ve spesifite oranları çalışmamızda bulunan sonuçlarla benzerlik göstermektedirler. Adı geçen çalışmalardan elde edilen ve çalışmamızla uyumlu bulunan sonuçlara göre tek adımlık *H. pylori* kaset testi sensitivite ve spesifitesi yüksek, kullanımı kolay ve invazif olmayan güvenilir bir testtir.

Antos ve ark.<sup>122</sup> yaptığı iki merkezli (Münih ve Viyana) çalışmada yaş ortalamaları  $9.7 \pm 5.0$  olan 159 çocuk hasta (79 erkek, 59 kız) ele alınmıştır. Referans test olarak kültür ve ÜNT'nin uygulandığı çalışmada hastaların 86'dı *H.pylori* yönünden pozitif bulunmuştur. Tedaviden önce *H.pylori* kaset testin sensitivitesi ve spesifitesinin

her ikisi de %88.1 olarak hesaplanmıştır. 6-8 haftalık bir tedavi sürecinden sonra aynı prosedürün tekrarlanmasıyla elde edilen sensitivite oranı %88.9'a, spesifite oranı ise %93.9'a yükselmiştir<sup>122</sup>.

Kuloğlu ve ark.<sup>123</sup> yaşları 5-17 arasında değişen 109 çocuk ÜNT'ne tabi tutulmuş ve bunların 40 tanesi *H.pylori* yönünden pozitif olarak değerlendirilmiştir. *H.pylori* kaset testinin değerlendirilmesi ÜNT ile karşılaştırıldığında testin sensitivitesi %92.5 ve spesifitesi %85.5 olarak bulunmuştur<sup>123</sup>.

Yukarıdaki iki çalışmada, *H.pylori* kaset testinin yalnızca erişkinlerde değil, aynı zamanda çocuklardan alınan örneklerde de iyi bir performans ortaya koyduğunu göstermektedir. Yaptığımız çalışma ve irdediğimiz kaynaklar ışığında şu çıkarımlarda bulunabiliriz:

- *Helicobacter pylori* tanısında tek adımlık *H.pylori* kaset testi, hızlı, basit, noninvazif, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek bir testtir. Çalışmamızda kullandığımız *H.pylori* kaset testi ile referans test olarak kullanılan hızlı üreaz testi arasında sensitivite ve spesifite değerleri bakımından anlamlı bir fark yoktur.
- Elde edilen veriler ve bu konuda yapılan diğer çalışmalar ile paralel olarak, *H.pylori* kaset testinin, sensitivitesi ve spesifitesinin yüksek bulunması nedeniyle endoskopinin olmadığı veya uygulanamadığı durumlarda ve tedavi sonrası takipte yararlı olacağı düşünülmektedir.
- *H.pylori* kaset testinin, prevalans çalışmaları içinde uygun bir test olduğu düşünülmektedir.
- Sadece *H.pylori* tanısı için endoskopi gibi invazif tanı yöntemleri kullanılmamalıdır. İnvazif yöntemler malinite şüphesi olan hastalara saklanmalıdır.
- *H.pylori* kaset testinin uygulama kolaylığı nedeniyle invazif testlerin yerini almasının, teknik ve ekonomik açıdan da yarar sağlayacağı düşünülmektedir.
- *H.pylori* kaset testi erişkin hastalarda olduğu kadar, pediatrik yaş grubunda da etkin olduğu yapılan çalışmalar tarafından gösterilmiştir..

## 6. KAYNAKLAR:

1. Logan RP, Walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. BMJ 2001; 323(7318): 920-2.
2. Baltrus DA, Amieva MR, Covacci A, et al. The complete genome sequence of *Helicobacter pylori* strain G27. J Bacteriol 2009; 191(1): 447-8.
3. Versalovic J, Fox JG. *Helicobacter*. Manual of Clinical Microbiolog. ASM Press, Washington: Ed Murray PR, 8th Edition, 2003: 915-928.
4. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984; 1: 1311-5.
5. Gramley WA, Asghar A, Frierson HF Jr, Powell SM. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in fecal samples from infected individuals. J Clin Microbiol 1999; 37(7): 2236-40.
6. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. Clin Microbiol Rev. 1997; 10(4): 720-41.
7. Kidd M, Modlin IM. A century of *Helicobacter pylori*: paradigms lost-paradigms regained. Digestion 1998; 59(1): 1-15.
8. Özden A. Midenizdeki Yabancı. Türk Gastroenteroloji Vakfı yayınları, 2003; 1-160.
9. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* phenotypes associated with peptic ulceration. Scand J Gastroenterol Suppl 1994; 205:1-5.
10. Peter Borriello, Patrick R Murray and Guido Funke. Bacteriology: Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. New York: ASM Press: (10th Edition), 2006: 1563-1590.
11. Marshall BJ. History of the discovery of *Campylobacter pylori*, In Blaser MJ, ed. *Campylobacter pylori* in gastritis and peptic ulcer disease. New York, Igaku Shoin Medical Publishers, 1989; 7-24.
12. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. Med J Aust 1985;142(8): 436-9.
13. Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. Am J Gastroenterol 1987; 82(3): 192-9.
14. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. J Infect Dis 1990; 161(4): 626-33.
15. McNulty CA, Dent JC, Curry A, Uff JS, Ford GA, Gear MW, Wilkinson SP. New spiral bacterium in gastric mucosa. J Clin Pathol 1989; 42(6): 585-91.

16. Vandamme P, Falsen E, Rossau R, et al. Revision of *Campylobacter*, *Helicobacter*, and *Wolinella* taxonomy: emendation of generic descriptions and proposal of *Arcobacter* gen. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1991; 41(1): 88-103.
17. Forman D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2: 71-6.
18. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330(18): 1267-71.
19. Ahmed N, Sechi LA. *Helicobacter pylori* and gastroduodenal pathology: new threats of the old friend. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2005; 4:1.
20. Zhang ZF, Kurtz RC, Klimstra DS, Yu GP, Sun M, Harlap S, Marshall JR. *Helicobacter pylori* infection on the risk of stomach cancer and chronic atrophic gastritis. *Cancer Detect Prev* 1999; 23(5): 357-67.
21. van Duynhoven YT, de Jonge R. Transmission of *Helicobacter pylori*: a role for food? *Bull World Health Organ* 2001; 79(5): 455-60.
22. Yula E. Bölgemizden izole edilen *Helicobacter pylori* suşlarının moleküler epidemiyolojik özelliklerinin tespiti. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi Adana, 2009
23. Dubois A. Spiral bacteria in the human stomach: the gastric helicobacters. *Emerg Infect Dis* 1995; 1(3): 79-85.
24. On SL, Hynes S, Wadström T. Extragastric *Helicobacter* species. *Helicobacter*. 2002;7 Suppl 1: 63-7.
25. Melito PL, Munro C, Chipman PR, Woodward DL, Booth TF, Rodgers FG. *Helicobacter winghamensis* sp. nov., a novel *Helicobacter* sp. isolated from patients with gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 2001; 39(7): 2412-7.
26. Yamaoka Y, Orito E, Mizokami M, et al. *Helicobacter pylori* in North and South America before Columbus. *FEBS Lett* 2002; 517(1-3): 180-4.
27. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, et al. European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPHG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(2): 167-80.
28. Kauser F, Khan AA, Hussain MA, et al. The *cag* pathogenicity island of *Helicobacter pylori* is disrupted in the majority of patient isolates from different human populations. *J Clin Microbiol* 2004; 42(11): 5302-8.
29. Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *Lancet* 2000; 355(9201): 358-62

30. Oğuz D, Eskioğlu E, Köseoğlu T, Unver E, et al. Üst Gastrointestinal Sistem Hastalıklarında *Helicobacter pylori*. Türk Gastroenterol Derg 1995; 6: 440-446.
31. Sandikci MU, Doran F, Koksall F, Sandikci S, Uluhan R, Varinli S, Akan E. *Helicobacter pylori* prevalence in a routine upper gastrointestinal endoscopy population. Br J Clin Pract 1993; 47(4): 187-9.
32. Erkisi M, Colakoglu S, Köksal F, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* infection to several malignant and non-malignant gastrointestinal diseases. J Exp Clin Cancer Res 1997; 16(3): 289-93.
33. Us D, Haşçelik G. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in an Asymptomatic Turkish population. J Infect 1998; 37(2): 148-50.
34. Durmaz-Çetin B, Gündüz A, Erdem L, Seber E, Sökmen M. Helicobacter pylori Enfeksiyonları ve Dışkı Antijen Testinin Tanıdaki Değeri. Klimik Dergisi 2004; 17(3): 177-180.
35. Torres J, Camorlinga-Ponce M, Pérez-Pérez G, et al. Increasing multidrug resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated from children and adults in Mexico. J Clin Microbiol 2001; 39(7): 2677-80.
36. Alborzi A, Soltani J, Pourabbas B, Oboodi B, Haghghat M, Hayati M, Rashidi M. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children (south of Iran). Diagn Microbiol Infect Dis 2006; 54(4): 259-61.
37. Köksal F. Helicobacter pylori. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1643-7.
38. Malizia T, Tejada M, Marchetti F, et al. Synergic interactions of macrolides and proton-pump inhibitors against *Helicobacter pylori*: a comparative in-vitro study. J Antimicrob Chemother 1998; 41 Suppl B: 29-35.
39. Heep M, Kist M, Strobel S, Beck D, Lehn N. Secondary resistance among 554 isolates of *Helicobacter pylori* after failure of therapy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19(7): 538-41.
40. Gomes BC and Martinis ECP. The significance of *Helicobacter pylori* in water, food and environmental samples Food Control 2004; 15: 397-403.
41. Dore MP, Bilotta M, Vaira D, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in shepherds. Dig Dis Sci 1999; 44(6): 1161-4.
42. Kato S, Fujimura S, Udagawa H, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Japanese children. J Clin Microbiol 2002; 40(2): 649-53.

43. Malaty HM, Kumagai T, Tanaka E, et al. Evidence from a nine-year birth cohort study in Japan of transmission pathways of *Helicobacter pylori* infection. J Clin Microbiol 2000; 38(5): 1971-3.
44. Kalach N, Bergeret M, Benhamou PH, Dupont C, Raymond J. High levels of resistance to metronidazole and clarithromycin in *Helicobacter pylori* strains in children. J Clin Microbiol 2001; 39(1): 394-7.
45. Köksal F. Helicobacter pylori Tanısında Kullanılan 11.Moleküler Yöntemler. 3. Ulusal Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi, 28 Haziran-01 Temmuz, Ankara, Program ve Bildiri Özet Kitabı, 2004; 99-1
46. Rowland M, Daly L, Vaughan M, Higgins A, Bourke B, Drumm B. Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 2006; 130(1): 65-72.
47. Watabe K, Nishi M, Miyake H, Hirata K. Lifestyle and gastric cancer: a case-control study. Oncol Rep 1998; 5(5): 1191-4.
48. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. Eur J Cancer 2001;37 Suppl 8: 4-66.
49. Vaira D, Miglioli M, Mulè P, et al. Prevalence of peptic ulcer in *Helicobacter pylori* positive blood donors. Gut 1994; 35(3): 309-12.
50. Klein PD, Graham DY, Gaillour A, Opekun AR, Smith EO. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. Gastrointestinal Physiology Working Group. Lancet 1991; 337(8756): 1503-6.
51. Hulten K, Han SW, Enroth H, et al. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. Gastroenterology 1996; 110(4): 1031-5.
52. Altındış M, Özdemir M. Helicobacter pylori ve Tanısı. Kocatepe Tıp Dergisi 2003; 2: 1-12.
53. Briedé JJ, Pot RG, Kuipers EJ, van Vliet AH, Kleinjans JC, Kusters JG. The presence of the cag pathogenicity island is associated with increased superoxide anion radical scavenging activity by *Helicobacter pylori*. FEMS Immunol Med Microbiol 2005; 44(2): 227-32.
54. Marshall B. *Helicobacter pylori*: 20 years on. Clin Med 2002; 2(2):147-52.
55. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22(1): 5-19.
56. Matsukura N, Onda M, Tokunaga A, et al. Detection of serum IgG antibody against *Helicobacter pylori* from childhood in a Japanese population. J Gastroenterol 1994; 29(4): 403-5.

57. Thoreson AC, Hamlet A, Celik J, et al. Differences in surface-exposed antigen expression between *Helicobacter pylori* strains isolated from duodenal ulcer patients and from asymptomatic subjects. *J Clin Microbiol* 2000; 38(9): 3436-41.
58. Wirth HP, Yang M, Peek RM Jr, Tham KT, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* Lewis expression is related to the host Lewis phenotype. *Gastroenterology* 1997; 113(4): 1091-8.
59. Todoroki I, Joh T, Watanabe K, et al. Suppressing effects of DNA vaccines encoding heat shock protein on *Helicobacter pylori*-induced gastritis in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 277(1): 159-63.
60. Spohn G, Delany I, Rappuoli R, Scarlato V. Characterization of the HspR-mediated stress response in *Helicobacter pylori*. *J Bacteriol* 2002; 184(11): 2925-30.
61. Kostrzynska M, Betts JD, Austin JW, Trust TJ. Identification, characterization, and spatial localization of two flagellin species in *Helicobacter pylori* flagella. *J Bacteriol* 1991; 173(3): 937-46.
62. Josenhans C, Labigne A, Suerbaum S. Comparative ultrastructural and functional studies of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae* flagellin mutants: both flagellin subunits, FlaA and FlaB, are necessary for full motility in *Helicobacter* species. *J Bacteriol* 1995; 177(11): 3010-20.
63. Eaton KA, Suerbaum S, Josenhans C, Krakowka S. Colonization of gnotobiotic piglets by *Helicobacter pylori* deficient in two flagellin genes. *Infect Immun* 1996; 64(7): 2445-8.
64. The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG). Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41: 8-13.
65. Dzierzanowska-Fangrat K, Rozynek E, Celińska-Cedro D, et al. Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Poland: a multicentre study. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26(3): 230-4.
66. Alim A, Atas A, Günes T. Sivas İl Merkezinde, Semptomatik ve Asemptomatik Yetişkin Bireylerde *H.pylori* seroprevalansı. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 26 (2): 75-80.
67. Bingöl R. *Helicobacter pylori*: Genetik yapı ve moleküler epidemiyoloji. 31.Türk Mikrobiyoloji Kongresi Program ve Bildiri Özet Kitabı 2004; 104-5.

68. Bülent K, Murat A, Esin A, et al. Association of CagA and VacA presence with ulcer and non-ulcer dyspepsia in a Turkish population. *World J Gastroenterol* 2003; 9(7): 1580-3.
69. Dağlıoğlu K. Mide kanserlerinde tespit edilen *H.pylori* suslarında cag A ve vac A insidansı ile antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. Çukurava Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi Adana, 2002.
70. Erdem B. *Campylobacter* ve *Helicobacter*. In: Ustaçelebi S, Mutlu G, İmir T, Cengiz A T, Tümbay E, Mete Ö. Editors. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Ankara: Günes kitabevi 1999; 531-547.
71. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347(15): 1175-86.
72. Labenz J, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* in gastro-oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? *Gut* 1997; 41(3): 277-80.
73. Vicari J, Falk GW, Richter JE. *Helicobacter pylori* and acid peptic disorders of the esophagus: is it conceivable? *Am J Gastroenterol* 1997; 92(7): 1097-102.
74. Metz CD, Walsh HJ. Gastroduodenal ulcer disease and gastritis. In; Humes HD, DuPont HL, Gardner LB, eds. *Kelley's Textbook of Internal Medicine*, 4th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins 2000; 107: 824-44
75. Kadanalı A, Özkurt Z. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu: Epidemiyoloji, patogenez ve ilişkili hastalıkları. *Klimik Dergisi* 2004; 17 (3): 146-50.
76. Marshall BJ, Windsor HM. The relation of *Helicobacter pylori* to gastric adenocarcinoma and lymphoma: pathophysiology, epidemiology, screening, clinical presentation, treatment, and prevention. *Med Clin North Am* 2005; 89(2): 313-44.
77. Özkaya İA. Hemodiyaliz Hastalarında *H.pylori* Enfeksiyonu Sıklığı ve Bunun Dispeptik yakınmalarla ilişkisi. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık tezi İstanbul, 2005.
78. Del Valle J: Peptic Ulcer Disease and Related Disorders. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, eds.: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th edition, New York: Mc Graw Hill 2005; 274: 1746-807.
79. Yılmaz YA. *Helicobacter pylori*: mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2004; 35: 182-186.
80. Bazzoli F, Bianchi Porro G, Bianchi MG, Molteni M, Pazzato P, Zagari RM. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. Indications and regimens: an update. *Dig Liver Dis* 2002; 34(1): 70-83.

81. Gisbert JP, Pajares JM. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen determination: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(10): 2829-38.
82. Wolle K, Nilius M, Leodolter A, Müller WA, Malfertheiner P, König W. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to several antimicrobial agents in a region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17(7): 519-21.
83. Singh M, Prasad KN, Yachha SK, Saxena A, Krishnani N. *Helicobacter pylori* infection in children: prevalence, diagnosis and treatment outcome. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100(3): 227-33.
84. Weiss J, Mecca J, da Silva E, Gassner D. Comparison of PCR and other diagnostic techniques for detection of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients. *J Clin Microbiol* 1994; 32(7): 1663-8.
85. Granberg C, Mansikka A, Lehtonen OP, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by using pyloriset EIA-G and EIA-A for detection of serum immunoglobulin G (IgG) and IgA antibodies. *J Clin Microbiol* 1993; 31(6):1450-3. Erratum in: *J Clin Microbiol* 1993; 31(9): 2556.
86. Fanti L, Ieri R, Mezzi G, Testoni PA, Passaretti S, Guslandi M. Long-term follow-up and serologic assessment after triple therapy with omeprazole or lansoprazole of *Helicobacter*-associated duodenal ulcer. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32(1): 45-8.
87. Vaira D, Vakil N. Blood, urine, stool, breath, money, and *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001; 48(3): 287-9.
88. Chisholm SA, Watson CL, Teare EL, Saverymuttu S, Owen RJ. Non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in adult dyspeptic patients by stool antigen detection: does the rapid immunochromatography test provide a reliable alternative to conventional ELISA kits? *J Med Microbiol* 2004; 53(7): 623-7.
89. Koletzko S, Konstantopoulos N, Bosman D, et al. Evaluation of a novel monoclonal enzyme immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* antigen in stool from children. *Gut* 2003; 52(6): 804-6.
90. Leodolter A, Vaira D, Bazzoli F, et al. European multicentre validation trial of two new non-invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* antibodies: urine-based ELISA and rapid urine test. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(9): 927-31.
91. Zúñiga-Noriega JR, Bosques-Padilla FJ, Pérez-Pérez GI, et al. Diagnostic utility of invasive tests and serology for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in different clinical presentations. *Arch Med Res* 2006; 37(1): 123-8

92. Gomollón F, Ducons JA, Santolaria S, et al. Breath test is very reliable for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in real clinical practice. *Dig Liver Dis* 2003; 35(9): 612-8.
93. Trebesius K, Panthel K, Strobel S, et al. Rapid and specific detection of *Helicobacter pylori* macrolide resistance in gastric tissue by fluorescent in situ hybridisation. *Gut* 2000; 46(5): 608-14.
94. Price AB. The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6(3): 209-22.
95. Robert ME, Weinstein WM. *Helicobacter pylori*-associated gastric pathology. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22(1): 59-72.
96. Bayerdörffer E, Oertel H, Lehn N, Kasper G, Mannes GA, Sauerbruch T, Stolte M. Topographic association between active gastritis and *Campylobacter pylori* colonisation. *J Clin Pathol* 1989; 42(8): 834-9.
97. Sipponen P, Kekki M, Siurala M. The Sydney System: epidemiology and natural history of chronic gastritis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6(3): 244-51.
98. Dent JC, McNulty CA. Evaluation of a new selective medium for *Campylobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7(4): 555-8.
99. Kiehlbauch JA, Brenner DJ, Cameron DN, et al. Genotypic and phenotypic characterization of *Helicobacter cinaedi* and *Helicobacter fennelliae* strains isolated from humans and animals. *J Clin Microbiol* 1995; 33(11): 2940-7.
100. Leodolter A, Wolle K, Malfertheiner P. Current standards in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis* 2001; 19(2): 116-22.
101. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008; 57(10): 1354-9.
102. Lu JJ, Perng CL, Shyu RY, et al. Comparison of five PCR methods for detection of *Helicobacter pylori* DNA in gastric tissues. *J Clin Microbiol* 1999; 37(3): 772-4.
103. 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(10): 2752-6.
104. Tytgat GN. Treatments that impact favourably upon the eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8(4): 359-68.
105. Harris A, Misiewicz JJ. ABC of the upper gastrointestinal tract. Management of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2001; 323(7320): 1047-50.

106. Ulmer HJ, Beckerling A, Gatz G. Recent use of proton pump inhibitor-based triple therapies for the eradication of *H pylori*: a broad data review. *Helicobacter* 2003; 8(2): 95-104.
107. Cremonini F, Canducci F, Di Caro S, et al. *Helicobacter pylori* treatment: a role for probiotics? *Dig Dis* 2001;19(2): 144-7.
108. Megraud F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *Gut* 2007; 56(11): 1502.
109. Booka M, Okuda M, Shin K, et al. Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* infection in children using stool sample. *Helicobacter* 2005; 10(3) :205-13.
110. Uyanık MH, Aktaş O, Özbek A, Yılmaz Ö, Ayyıldız A. *Helicobacter pylori* tanısında çeşitli yöntemlerin karşılaştırılması. *Turkish Journal of Infection* 2008; 22(4): 197-202.
111. Özdemir R. Gastroskopi yapılan hastaların dışkı örneklerinde tedavi öncesi ve sonrası *H.pylori* antijeninin ELISA yöntemi ile araştırılması. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık tezi İstanbul, 2006
112. Cutler AF, Prasad VM. Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* serology after successful eradication. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(1): 85-8.
113. Özdemir M. Dispeptik hastalarda *Helicobacter pylori* infeksiyonu tanısında *Helicobacter pylori* gaita antijeninin tanı değerinin diğer yöntemlerle karşılaştırılarak incelenmesi. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi Konya, 2004.
114. Trevisani L, Sartori S, Rossi MR, Ruina M, Matarese V, Gullini S, Abbasciano V. Evaluation of a new rapid immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* in faeces: a prospective pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(4): 485-9.
115. Krausse R, Müller G, Doniec M. Evaluation of a rapid new stool antigen test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in adult patients. *J Clin Microbiol* 2008; 46(6): 2062-5.
116. Gatta L, Perna F, Ricci C, et al. A rapid immunochromatographic assay for *Helicobacter pylori* in stool before and after treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(4): 469-74.
117. Veijola L, Myllyluoma E, Korpela R, Rautelin H. Stool antigen tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before and after eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2005; 11(46): 7340-4.

118. Wu C, Wang SW, Yang YC et al. Comparison of a new office-based stool immunoassay and <sup>13</sup>C-UBT in the diagnosis of current *Helicobacter pylori* infection. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine 2006; 147(3): 145-149.
119. Özdemir M, Baykan M. Dispeptik hastalarda *H.pylori* infeksiyonu tanısında *H.pylori* gaita antijeninin tanı değerinin incelenmesi. Genel Tıp Derg 2005; 15(2): 65-70.
120. Li YH, Guo H, Zhang PB, Zhao XY, Da SP. Clinical value of *Helicobacter pylori* stool antigen test, ImmunoCard STAT HpSA, for detecting H pylori infection. World J Gastroenterol 2004; 10(6) :913-4.
121. Tucer D. *Helicobacter pylori* infeksiyonu tanısında HpSA (*Helicobacter pylori* Stool Antigen)'nin tanısal değeri. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi Edirne, 2003.
122. Antos D, Crone J, Konstantopoulos N, Koletzko S. Evaluation of a novel rapid one-step immunochromatographic assay for detection of monoclonal *Helicobacter pylori* antigen in stool samples from children. J Clin Microbiol 2005; 43(6): 2598-601.
123. Kuloğlu Z, Kansu A, Tuna Kırsaçlıoğlu C et al. A rapid lateral flow stool antigen immunoassay and <sup>14</sup>C-urea breath test for the diagnosis and eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2008; 62(4): 351-356.



T.C.  
**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ**  
**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü**

Servisi : Enstitü Müdürlüğü  
Sayı : B.30.2.ATA.O.A1./00/00/ 1466

09 TEM 2010

Sayın: Murat KARAMEŞE

Etik Kurul Bilimsel Araştırma ve Tez Başvuru Formunuz hakkında Enstitümüz Etik Kurulunun almış olduğu 07.07.2010 tarih ve 2010.3.1/3" numaralı kararı ektedir.  
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

**Prof. Dr. Türkan PASINLIOĞLU**  
**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik**  
**Kurul Başkanı**


EK: 1 Adet Karar

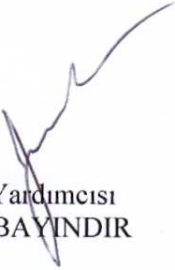
---

**Dahili TLF** : 0-442-231 4885-4886-4887-4891-4894-4895  
**HARİCİ TLF** : 0 442 - 236 09 70  
**FAX** : 0-442 - 236 09 69  
**E-mail:** [sagbilenst@atauni.edu.tr](mailto:sagbilenst@atauni.edu.tr)  
Enstitüler Binası Kat: 1 25240 ERZURUM


2010 .3.1/3 "SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURUL KARARI 07.07.2010

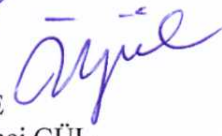
**3-1/3-** Enstitümüz **Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji** Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi **Murat KARAMEŞE**'nin "**Üst Gastrointestinal Yakınlı Hastalardan Alınan Dışkı Örneklerinde Helicobakter Pylori Antijeninin Araştırılması**" isimli tez konusu görüşüldü; İlgilinin tez konusunun etik değerlere uygun olduğu mevcudun oybirliği ile karar verildi.

  
Prof. Dr. Türkan PASİNLİOĞLU  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Başkanı

  
Başkan Yardımcısı  
Prof. Dr. Funda BAYINDIR

  
ÜYE  
Prof. Dr. İsmail CEYLAN

  
ÜYE  
Prof. Dr. Mustafa ATASEVER

  
ÜYE  
Prof. Dr. H.İnci GÜL

ÜYE  
(Katılmadı)  
Prof. Dr. Zekeriya AKTÜRK

ÜYE  
(Katılmadı)  
Doç. Dr. Hakan USLU,

ÜYE  
(Katılmadı)  
Doç. Dr. Abdülkerim YILDIRIM

ÜYE  
KATILMADI  
Yrd.Doç.Dr.İlhan ŞEN (Raportör)

