

T.C.
Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Yönetmeni:
Prof.Dr.Gülbin DÖKMECİ

DUODENAL ULSERLİLERDE HELICOBACTER PYLORI İNFEKSİYONU
VE TANI YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Sedat ÖZDEMİR

EDİRNE-1994

Uzmanlık eğitimim ve tezimin hazırlanmasında katkısı olan hocam Sayın Prof. Dr. Gülbin DÖKMECİ' ye, uzmanlık eğitimim sırasında katkıları olan hocalarım Sayın Prof.Dr. Özden VURAL, Sayın Prof.Dr.Gültaç ÖZBAY, Sayın Doç.Dr.Armağan TUĞRUL ve tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr.Murat TUĞRUL'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda yardımcı olan arkadaşlarım Uzm.Dr.Selçuk BILGI ve Dr.Cengiz UZUN'a, eşim Dr.Ferda ÖZDEMİR'e teşekkür ederim.

Dr.Sedat ÖZDEMİR

İÇİNDEKİLER :

Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	3
Materyal ve Metod	26
Sonuçlar	30
Tartışma	37
Özet	45
Kaynaklar	47

GİRİŞ VE AMAÇ:

Peptik ülser her toplumda en sık görülen hastalıkların başında gelmektedir. Hastalık sıklıkla duodenumda bulbusta ve daha az olarak da midede görülmektedir.

Duodenal ülser "DU" etyopatogenezi çok eski zamanlardan beri asit-peptik aktivite ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Ancak tek başına asit-peptik aktivitenin ülser neden olmadığı bilinmektedir. Özellikle NSAID ve bazı ilaçlar akut ülser gelişimine neden olmaktadır. Son yıllarda bir grup bakterinin ülser ve gastrit gelişimine neden olduğu veya iyileşmesini geciktirdiği ileri sürülmektedir.

İnsan midesinde mukus tabakası altına yerleşmiş olan mikroorganizmalar, ilk kez 1874 yılında fark edilmişlerdir (19, 30). Bu durum, alınan gıdalar ile oluşan kontaminasyonla açıklanmaya çalışılmış ve üzerinde fazla durulmamıştır (19). 1975 yılından sonra gastrik mikroorganizmalar ile ilgili çalışmalar hızlanmış, bu bakterilerin kültürde üretilebilmesi ise ancak 1982 yılında başarılmıştır (103).

Önceleri *Campylobacter pyloridis* daha sonra latince kuralları gereği *Campylobacter pylori* olarak adlandırılmış ileri biyokimyasal ve mikrobiyolojik tetkikler sonucunda, 1989 yılından itibaren farklı bir grup oldukları anlaşılacak, spiral anlamına gelen *Helicobacter* cinsi altına alınmasına karar verilmiştir (6, 15, 21, 30, 33, 34, 44, 53).

İnsan mide ve duodenumunda bulunabilen bu bakteriler; endoskopik biopsi örneklerinde direkt boyama, kültür ve üreaz aktivitesi ile invaziv olarak ya da seroloji ve solunum

testleri gibi noninvaziv tekniklerle saptanabilmektedir. Son yıllardaki epidemiyolojik çalışmalar bu testlerin duyarlılıkları, özgüllükleri, maliyetleri ve bakteriyi saptama süreleri değerlendirilerek yapılmaktadır.

Çeşitli üst gastrointestinal sistem hastalıklarında *Helicobacter pylori* "HP" enfeksiyonu araştırıldığında, en güçlü ilişki Antral (B tipi) gastrit ve duodenal ülserde görülmektedir. Bununla beraber yakınmasız kişilerde de enfeksiyonun var olması, bakterinin olası etkilerinin araştırılması gerektiğini vurgulamaktadır. Bu nedenle gerek epidemiyolojik gerekse küçük gruplarda enfeksiyon duyarlı, ucuz ve pratik tanı yöntemleri ile saptanmaya çalışılmaktadır.

Bu çalışmada; duodenal ülserli olgularda endoskopik olarak değişik yöntemlerle HP insidansı ve bunların birbirine olan üstünlüğü araştırıldı. Serolojik araştırma yöntemleri pratik olmasına karşın maliyetinin yüksek olması nedeniyle uygulanamadı.

GENEL BİLGİLER

PEPTİK ÜLSER ve HELICOBACTER PYLORI

Peptik Ülser "PÜ", sindirici asit-pepsin aktivitesi ile koruyucu mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması sonucu, mide suyunun temas ettiği mukozada gelişen, muskularis mukozaya kadar uzanan doku kaybıdır. Sıklıkla bulbus duodeni, daha az olarak mide ve çok seyrek olarak da gastrointestinal kanalın diğer kısımlarında görülür (70, 86, 99).

PÜ hastalığı çok eski çağlardan beri bilinmesine ve o zamandan beri antiasid ve antikolinergiklerle tedavi edilmesine rağmen etyolojide tek bir ajanı sorumlu tutmak mümkün olamamıştır. PÜ gelişiminde midenin asit-pepsin aktivitesinin önemi, ilk kez Schwartz tarafından "No acid no ulcer" olarak belirtilmiştir. Bu görüş bugün için de geçerliliğini hâlâ korumakla birlikte, diğer bazı koruyucu ve saldırgan etkenlerin ülser gelişimindeki rolleri de araştırılmaktadır. Saldırgan etkenler arasında asit-pepsin aktivitesi ve ülserojen ilaçların yanısıra son senelerde bazı bakteriler, özellikle Helicobacter pylori "HP" de sorumlu tutulmaktadır (5, 8, 11, 13, 21, 22, 30, 36, 40, 44, 53, 54, 58, 65, 68, 76, 80, 81, 99, 100, 101).

PÜ'ü etyolojik olarak üç gruba ayırmak mümkündür:

- 1-Aşırı peptik asit salınımıyla karakterize Zollinger Ellison Sendromu,
- 2-Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlara bağlı,
- 3-HP'nin eşlik ettiği grup (70).

Mide veya duodenumdaki lokalizasyonuna göre ülser oluşumunda belirgin farklılıklar vardır. Duodenal ülser hastalığı genç yaşlarda başlar, ortalama parietal hücre kitlesi ve asit salınımı artmıştır (5, 6, 70). Mide ülseri daha çok ileri yaşlarda görülür (52). Johnson Sınıflaması'na göre Tip 1 mide ülserli hastalarda asit salınımı normal veya azdır. Tip 2'de ise mide ülseri duodenum ülseriyle beraber görülür ve tipik olarak duodenal ülser hastalığının artmış asit salınımına sahiptir (4, 70). Bu ülserler midede genellikle antrumun distalinde veya pilor kanalında bulunur. Tip 3 mide ülseri ise sadece mideye lokalizedir ve artmış asit salınımı ile karakterizedir (4).

KORUYUCU FAKTÖRLER	SALDIRGAN FAKTÖRLER
<ul style="list-style-type: none"> - Mukus Tabakası - Mukozal Bikarbonat Salınımı - Hücreler Arası Sıkı Bağlantılar - Epitel Hücrelerin Apikal Direnci - Mukozal Kan Akımı 	<ul style="list-style-type: none"> - Asit - Pepsin - Ülserojen ilaçlar - Helicobacter pylori

Tablo I: Koruyucu ve saldırgan faktörler (70).

KORUYUCU FAKTÖRLER: Mukozanın asit-pepsin etkisinden korunmasında ilk bariyeri mukus tabakası oluşturur. Glikoprotein yapısında olan ve suyla temas edince jel formunu alan mukus, gastrik ve duodenal mukozayı kaplar. Mukus tabakası mide ve duodenum mukozasından salgılanan bikarbonatla birlikte, lümen içi pH 1.5'e kadar düşse de mukozal yüzeyde pH 6'nın üzerinde olmasını sağlar. Epitel hücreleri arasındaki sıkı bileşke, apikal yüzeylerinin aside karşı önemli ölçüde dirençli olma-

sını sağlayan diğer bir koruyucu etkendir (70). Duodenal lü-
mene gelen mide içeriğin nötralizasyonunda pankreatik
bikarbonat salınımı önemli rol oynar (1, 6, 70). Tüm bu
koruyucu mekanizmaların çalışması yeterli kanlanma ile sağla-
nabilir. Duodenuma göre mide mukozasının iskemiye daha daya-
nıklı olduğu ve mezenter iskemisi olan hastalarda, cerrahi
reperfüzyon ile kronik ülserlerin hızla iyileştiği belirtil-
mektedir (48, 70).

SALDIRGAN FAKTÖRLER: Özellikle duodenal ülserde asit sekres-
yonunun yüksekliği, gastrinoma modeli ve H2 blokerlerine ül-
serin cevabı, asit-peptik aktivitenin gastrointestinal mukoza
için güçlü hasar verici olduğunu göstermektedir (6, 61, 70).

Mide asit-pepsin salınımı endokrin (gastrin), nöral
(vagal), parakrin (histamin) uyarılarla düzenlenmektedir.
Sefalik uyarıların vagal yolla iletilmesi ve gıdaların antral
gastrin salınımını uyarması ile parietal hücrelerden asit,
esas hücrelerden pepsinojen salınımı artar. Mide ve duodenum
pH'sı düşünce, gastrin salınımı durur, asit sekresyonu bazal
değerine döner. pH 4'ün altındayken pepsinojen aktif şekli
olan pepsine dönüşür.

Duodenal ülserlilerin çoğunda hızlı gastrik boşalma göz-
lenmektedir. Bu durum duodenumdaki asit nötralizasyon kapasite-
sinin aşılmasına neden olabilmektedir (6, 67, 70).

Genetik yatkınlık, özellikle gençlerde duodenal ülser
sıklığını 2-3 kez arttırır. Genetik geçiş; asit salgılayan
parietal hücre yoğunluğu, mukozayı örten mukus yapısındaki
farklılıklar, bikarbonat ve prostaglandin salınımındaki deği-

şiklikler (52), artmış gastrin duyarlılığı, hipergastrinemi ve fazla pepsinojen I salgılanması gibi nedenlerle açıklanmaya çalışılmaktadır (5, 6, 67, 100).

Emosyonel gerginlik PU hastalığının etyopatogenezinden ziyade seyrinde etkili olabilir. PU hastalığı; kr.akciğer hastalığı, kr.renal yetmezlik ve sirozla birlikte sık görülmektedir. Bu durum gastrin ve histaminin inaktivasyonundaki yetersizlik, aşırı analjezik ve alkol kullanımına bağlanır. Romatoid artritli hastalar analjezik kullanımından bağımsız, muhtemelen vaskülite bağlı olarak özellikle gastrik ülser eğilimlidirler. Polisitemia vera, Cushing hastalığı, hiperparatiroidizm, sistemik mastositosis, ülser-tremor-nistagmus sendromu'nda da peptik ülser sıklığı artmıştır (52).

Sigara içimi; prostoglandin sentezini inhibe ederek, mukozal kan akımını ve pankreatik bikarbonat sekresyonunu azaltarak, mukus yapısını bozarak, belki de asit-peptik aktiviteyi arttırarak peptik ülser oluşumunu kolaylaştırır (52, 57, 92). Bu etkilerinin doza bağımlı olduğu ileri sürülmektedir. Sigara içenlerde gastrin analogları ile uyarımı takiben, içmeyenlere göre asit salınımının daha fazla olduğu ve aynı zamanda nikotinin laboratuvar hayvanlarında kenar hücre yoğunluğunu arttırdığı gösterilmiştir (52). Ayrıca; sigaranın onarıcı rolü olan ve ilk kez fare tükrük bezlerinden izole edilen epidermal growth faktör salınımını azalttığı da bildirilmektedir (26, 28, 42, 55).

PU hastalığının etyopatogenezi ve tedavisinde diyetin önemi tartışmalıdır. Eskiden ülser tedavisinde uygulanan sıkı

diet tedavisi son senelerde yerini normal beslenmeye bırakmış gözükmektedir. Dietin PU'den ziyade gastroözafajial reflüde önemli olduğu görüşünde birleşilmekte olup; direkt özafajial mukoza irritasyonu, özafagus alt sfinkter basıncını azaltarak veya mide boşalmasını geciktirerek hastalığa katkıda bulunduğu belirtilmektedir (52).

Özellikle akut PU gelişiminde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların önemi çok fazladır. Ülserojen olarak adlandırılan bu ilaçlar; prostaglandin ve mukozal bikarbonat sekresyonunu azaltarak, mukus yoğunluk ve içeriğini değiştirerek savunma mekanizmasını bozmaktadırlar (42, 52, 57, 92).

Günümüzde saldırgan faktörler arasında gastrik bakterilere de yer verilmektedir. İlk kez 1874 yılında insan ve çeşitli hayvanların midelerinde spiral mikroorganizmalar saptanmış olmakla birlikte teknik nedenlerle ileri araştırmalar yapılamamıştır (19, 30). Araştırmacılar daha sonraki yıllarda midede bakterilerin görülmesini, oral içeriğin yutulması sonucu oluşan kontaminasyona bağladıklarından gastrik bakteriyle uzun süre ilgilenmediler (19).

1924 yılında Luck ve Seth midenin bazı kısımlarında üreaz aktivitesi saptadılar. 1955 yılında Kornberg ve Davies üreaz aktivitesinin bakteriyal kaynaklı olduğunu ileri sürdüler (19).

1983 yılına değin araştırmacılar tarafından izole edilemeyen gastrik bakterilerin kültürü, ilk kez Warren ve Marshall tarafından yapılabılmış; fakat tanımlanamamıştır (103). Bu yayından sonra çeşitli üst gastrointestinal sistem hastalıklarında

larında bakteri aranmıştır. Günümüze kadar *Campylobacter pyloridis*, daha sonra latince kuralları gereği *Campylobacter pylori* olarak adlandırılmış, 1989 yılından itibaren farklı bir grup oldukları anlaşılacak, spiral anlamına gelen *Helicobacter* cinsi içine alınarak *Helicobacter pylori* adını almıştır. HP ile en güçlü ilişki B tipi (antral) gastrit (2, 9, 18, 58, 65, 68, 75, 88, 93, 98) ve duodenal ülser arasında bulunmuştur (5, 8, 11, 13, 21, 22, 30, 36, 40, 44, 53, 54, 58, 65, 68, 76, 80, 81, 99, 100, 101).

HP; insan mide biopsi örneklerinde gastrik mukoza üzerindeki mukus tabakası altına yerleşen, kıvrık veya ince spiral biçimli, 0.5-1 mikrometre/2.5-4 mikrometre boyutlarında, yuvarlak uçlu, çok flagellumlu, hareketli gram negatif bakteridir. Kültür ortamında üretilen bakterinin kıvrımları azalmakta hatta kaybolup çomak biçimini alabilmektedir. Dört ile altı arasında değişen kılıflı flagellumlar bir uçtan çıkmakta ve herbiri yaklaşık 2.5 mikrometre boyunda, 30 nanometre enindedir (6, 23, 34). Hücre yüzeyi 40 nm.kalınlığında glikokaliks ile kaplıdır. Biopsi örneklerinde bakterinin yüzey glikokaliksleri ve gastrik epitel mikrovillusları sıklıkla birbirine iplikli köprüler ile bağlı veya bakteri ile epitel hücresi arası, duvarın tuğlalarını birbirine yapıştıran çimento gibi glikokaliksle doldurulmaktadır (6, 34).

HP, kılıflı kamçıları ve spiral yapısı ile hızlı hareket yeteneğine sahiptir. Methylcellulose ile yaratılan visköz ortamda diğer hareketli bakteriler, örneğin E.Coli, 20 cp'de (centipoise) hareket yeteneğini yitirirken HP 200 cp'de halâ

hareketlidir. Viskozite arttıkça bakterinin spiralligi artmaktadır (6, 23, 34, 53).

Bakterinin hızlı hareket edebilme yeteneği, mukus tabakasının en kalın olduğu antral bölgeye hızla ulaşmasını ve epitel ile mukus tabakası arasına yerleşip mide asidinin zararlı etkisinden korunmasını sağlar (15, 23). Bir çok HP suşunda tavşan parietal hücrelerinden asit sekresyonunu azaltan, ısıya duyarlı, pronase ile inhibe edilen, 12-14 kilodalton ağırlığındaki bir protein saptanmıştır. Bu protein bakterinin ilk alımında midede geçici hipokloridri yaparak bakterinin kolonizasyonu için uygun ortam yaratır (23). HP midede antral bölgede kolonize olmakta, gastrointestinal kanalın diğer kısımlarında ise sadece gastrik metaplazi varlığında saptanabilmektedir (5, 6, 15, 21, 22, 23, 68, 76, 80, 100). HP spesifik olarak gastrik mukus salgılayan hücrelerle ilgilidir. Bu durum bakteriel adhesinler ve epitel hücrelerinin reseptörleriyle ilgilidir. Bakterilerin en azından %20'si epitelyal hücrelere adheredir (68).

Bakteri salgıladığı üreaz enzimi ile çevresinde alkali bir ortam yaratarak mide asidinden (6, 23, 53), katalaz enzimiyle de nötrofillerden salınan reaktif oksijen metabolitlerinin toksik etkisinden korunmaktadır (23).

HP'de saptanan enzimler; katalaz, oksidaz, proteaz, üreaz, alkalin fosfataz, asit fosfataz ve glutamil transpeptidazdır. HP; esteraz, fosfohidrolaz, lösinarilamidaz varlığına göre biyotiplerine ayrılır (6, 34).

Biyotipleri	Esteraz	Fosfohidrolaz	Lösinarilamidaz
Biyotip 1	+	+	+
Biyotip 2	-	+	+
Biyotip 3	-	-	+
Biyotip 4	-	-	-

Tablo II: HP suşlarının biokimyasal sınıflanması (6).

Ancak bakterilerin % 87'si biyotip 2 grubuna girdiğinden bu sınıflama HP suşlarını ayırmada yetersizdir (34, 68). Bu nedenle moleküler teknikler kullanıma girmiştir. Bu yönde kullanılan ilk teknik "restriction endonülease DNA analysis" dir. Daha sonra geliştirilen PCR (Polimerase zincir reaction) üstün bir tekniktir (14, 27, 41, 68). Bu teknikle Coux ve arkadaşları 38 suş tanımlamıştır. Ayırmada kullanılan diğer teknikler "pulse field gel electrophoresis" ve "multilocus enzyme electrophoresis" dir (68).

HP'nin yüzey proteinleri ve lipopolisakkaridleri (LPS) monosit ve makrofajları yüzey HLA-DR ve IL-2 reseptörleri vasıtasıyla uyarır. HP yüzey protein ve LPS'leri türe ve suşa özgü bulunmaktadır (34).

HP'nin metabolizması çok iyi bilinmemektedir. Enerji temini için karbonhidratları kullanamaz; ancak aminoasit ve yağ asitlerini kreps siklüsünden geçirerek kullanabilir. Nükleer mağnetik rezonans ile yapılan bir çalışmada, pentoz fosfat yolunun nonoksidatif fazı ve oksidatif enzimlerinin var olduğunu ortaya çıkarılmıştır. Bizmut tuzları elektron akımında belirgin azalmaya neden olmaktadır. Bu durum, bizmut tuzlarının HP'ye karşı solunum zincirini bozarak etkili olabileceğini gösterir (34).

HELICOBACTER PYLORI İNFEKSİYONUN TANI YÖNTEMLERİ:

A-HİSTOLOJİ: Rutin olarak kullanılan hematoksilen eozin gibi basit boyama yöntemleri ile HP görülebilir, ancak bakteri yoğunluğu az olduğunda gözden kaçabilir. Böyle durumlarda bakteri olduğundan daha büyük görüldüğü için, Warthin-Starry gümüş boyası ile saptanması daha kolaydır. Giemsa boyası bakteriyi göstermede Warthin-Starry ile eş değerde bulunmuştur (12, 13, 50, 53). Organizma gram negatiftir, gram boyama yoğun kolonizasyonun olduğu vakalarda hızlı tanı koydurucu bir yöntemdir. Diğer hassas histolojik boyama yöntemleri; acridine orange ile fluoresan boyama, Hopps-Brown boyaması, faz-kontrast mikroskopisi, ethidium bromide, Gimenez, fluoresan antikorlarla immunohistolojik boyamalar gibi rutinde az kullanılan yöntemlerdir (12).

HP antrumda yoğunlaşmakta ve genelde yamalı dağılım göstermektedir. Bu nedenle pilora en fazla 5 cm. mesafedeki bölgeden en az 2 biopsi alınması, bakterinin büyük oranda saptanmasını sağlar (12,94).

B-KULTURDE ÜRETİLMESİ:Endoskopik muayeneden önce alınan ilaçlar ve endoskopi esnasında kullanılan kimyasal ajanlar bakteri için toksik olabilir. Örneğin yüksek dozda kullanılan simetidin ve simetikon, endoskopun sterilizasyonunda kullanılan gluteraldehitle, orofarinks anesteziinde kullanılan benzokain inhibitör etki gösterir. Lidokainin böyle bir etkisi görülmemiştir (34).

Mide asidinin de bakteri üzerine öldürücü etkisi görülmekte ve mide suyu örneğinden bakteri üretilmemektedir (9, 11). Buna karşın distile su ve serum fizyolojikte, 7° C' de canlılığını günlerce sürdürmekte, oda sıcaklığında ise canlılığını hızla kaybetmektedir. Bu durum biopsi örneklerinin taşınmasında önemlidir. %20 glükoz kullanıldığında 4° C' de 5 saat süreyle canlılığını hiç yitirmez (53, 34). Taşıma besiyeri olarak, Thioglycolate buyyon, Nutrient buyyon, Brucella buyyon, Stuart's transport medium da kullanılmaktadır (34).

Besiyerine tam kan veya serum (%1-5) ilave edilmesi bakterinin üremesini kolaylaştırmaktadır (17, 34, 53). Zorunlu olmamakla birlikte besiyerine hem ilavesi, serbest oksijen radikallerinden bakterinin korunmasını sağlayarak çoğalmayı arttırır. Tam kana göre serum ilavesiyle elde edilen çoğalmanın daha fazla olması, toksik yağ asidlerinin olumsuz etkisini gösterir. Besiyerine katalaz, yumurta sarısı emülsiyonu, peynir özü, %1 nişasta, %0.2 mangal kömürünün katılması da çoğalmayı arttırır (34).

Bakterinin sıvı besiyerlerinde daha çabuk ve daha yoğun ürediği ileri sürülmektedir (64, 85).

HP mikroaerofilik bir bakteridir. Maksimum üremesi için %2-8 arası O₂, %5-10 arasında CO₂ konsantrasyonu gereklidir (15, 34, 53, 72). HP'nin üre ilave edilmiş sıvı besiyerinde atmosferik CO₂ yokluğunda üremeyi başarması, muhtemelen bakterinin güçlü ureaz aktivitesi ile üreden CO₂ elde etmesiyle sağlanmaktadır (34). HP beyin kalp infüzyon agarı ile hazırlanan %10 at serumu, %0.25 maya özü içeren besiyerinde

sadece pH 6.6-8.4 arasında 33-40° C arasında üremektedir. 5 ile 10 mmol/L üre varlığında başlangıç pH 3.5 olan ortamda üremekte ve canlılığını pH 1.5-2'ye kadar koruyabilmektedir (34). Bakterinin ağızda, gaitada, uzamış besiyeri ve oksijenle temas gibi uygunsuz ortamlarda canlı; fakat kültürü yapılamayan dormant kokkoidal forma döndüğü (34, 68) ve standart kültürlerde üretilmediği bildirilmektedir (34, 56, 68).

Besiyerine HP'nin dirençli olduğu antibiotiklerin; vankomisin(3-6 mg/L), amfoterisin B (2-6 mg/L), trimetoprim (5-20 mg/L), nalidiksik asit (%2 mg) ve colistin (25000 U/L) veya sefsulodin(5 mg/L) katılmasıyla, HP'yi saf olarak üretme olasılığı artmaktadır (34, 53, 96).

İlk izolasyonda; 5-7 gün içerisinde besiyeri yüzeyinde 1-2 mm çapında, transparan, düzgün yüzeyli ve kenarlı koloniler şeklinde üreyen, üreaz, oksidaz ve katalaz aktivitesi olan, gram negatif bakteriler HP olarak tanımlanır (6, 34, 44, 49, 94).

Kültürde bakterinin üretilmesi, diğer testlerle karşılaştırmada "temel yöntem" olarak kabul edilir (15, 21).

C-UREAZ TESTİ:Bakterinin en karakteristik özelliklerinden biri, aşırı miktarda ve aktivitesi yüksek üreaz enzimi yapabilmesidir. Mide mukozasını döşeyen mukus tabakası altına yerleşerek mide asidinin öldürücü etkisinden kaçan HP salgıladığı üreaz enzimi etkisiyle aşırı miktarda üreyi parçalar, amonyak açığa çıkar. Buda bakteri etrafında lokal pH yükselmesi sağlayarak, uygun bir ortam yaratır (6, 12, 23, 53).

Yapılan DNA çalışmaları ile farklı 2 üreaz enzimi saptanmıştır (6, 34, 43). HP'nin diğer üreaz pozitif bakterilerden çok daha güçlü olan üreaz etkinliğinden yola çıkarak, mide biopsi örneklerinde bakterinin varlığını saptamak için çeşitli tanı yöntemleri geliştirilmiştir (6, 12, 15, 17, 29, 44, 53, 102). CLO test "Campylobacter like test" fenol kırmızısı içeren üre eriyiğidir. Bakterinin üreyi parçalaması ile ortam alkalileşmekte, 15-20 dakikada sarı renkten vişne kırmızısı rengine dönüşmektedir. Hızlı, pratik, ucuz, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir tanı yöntemidir (12, 15, 17, 44, 53).

CLO Test'in benzerinin, pratik olarak bir ml %10 üre eriyiği içerisine 2 damla %1 fenol kırmızısı ilavesiyle yapılabileceği bildirilmiştir (44, 53).

Christensen sıvı üre besiyeri (12, 50, 53, 102) ve Stuart üreaz test besiyeri (12, 53) bakterinin üreaz aktivitesini saptamada kullanılan diğer duyarlı yöntemlerdir. **D-SOLUNUM TESTLERİ:** Bakterinin hızlı üreaz aktivitesinin dolaylı yolla ölçümüne dayanan, noninvaziv yöntemlerdir (12, 50, 53, 38). 13C ve 14C işaretli üre oral yolla verildikten sonra yirmi-otuz dakika içerisinde solunumla atılan işaretli CO₂ düzeyi ölçülür. Solunumla atılan 14C miktarı ışınım sayıcı ile ölçülür. 13C ise radyoaktif olmadığı için solunumla atılan miktar gaz izotop spektrometresi ile ölçülmekte, çocuklar ve hamilelerde güvenle kullanılmaktadır (12, 21, 22, 71).

Solunum testleri, HP'nin varlığını ve antibakteriyal tedaviden kısa bir süre sonra eradikasyonun sağlanıp, sağla-

namadığı göstermede üstündür. Fakat teknik ve ekonomik nedenlerle yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Oral radyoaktif azot işaretli üre verildikten sonra idrarda atılan NH_4 düzeyinin ölçüldüğü, bakterinin üreaz aktivitesini dolaylı yoldan gösteren, noninvaziv bir yöntem daha tanımlanmıştır (49).

E-SEROLOJİ: HP ile oluşan kronik gastrit, lokal ve sistemik immun cevaba yol açar. Bakteriye karşı oluşmuş spesifik antikorların saptanması; noninvaziv, güvenilir, hızlı ve ucuz bir tanı yöntemidir (12, 15, 22, 35, 37, 50, 53, 84, 90, 91, 97).

Antikor pozitifliği; konağın bakteriyle karşılaşmasına, süreye, konağın yaşı ve immun durumuna bağlıdır. Spesifik antikorlar; aglutinasyon, kompleman fiksasyon ve ELİZA ile saptanabilir (9, 12, 50, 53, 91, 104).

Daha önceleri C.jejuni antijenleri ile olan çarpaz reaksiyon nedeniyle düşük olan hassasiyet, HP'ye özgü proteinlerin izolasyonu (12, 21, 37), üreazın da antijenik olması ve buna karşı oluşmuş antikorların da saptanabilmesi nedeniyle testin duyarlılık ve özgüllüğü %98.7-%100'e yükselmiştir (12).

Tükürükte de antikorları saptamak mümkünse de, teknik zorluklar ve kontamine olmamış sıvı toplamadaki güçlükler yaygın kullanımını engellemektedir (12).

Antikor titresi, HP'nin varlığıyla orantılıdır. Bakteri eradike edildikten sonra, zamanla azalmakla beraber, ömür boyu kalabilmektedir. Bu nedenle antibakteriyal tedaviden

kısa süre sonra, eradikasyonu seroloji ile değerlendirmek olası değildir (12).

TEST	DUYARLILIK (%)	ÖZGÜLLÜK (%)	ENDOSKOPIYE BAĞIMLILIK
Histoloji	93-99	95-99	+
Kültür	77-92	100	+
Ureaz	89-98	93-98	+
Solunum Testi	90-100	89-100	-
Seroloji	88-99	86-95	-

Tablo III: HP infeksiyonunu saptama yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllüklerinin karşılaştırılması (12).

HP infeksiyonu için ana risk faktörünü sosyoekonomik durum belirlemektedir. Gelişmekte olan ülkelerde çocukların çoğu on yaşından itibaren infekte olmakta, gelişmiş ülkelerde ise alt sosyoekonomik kesimde daha sık görülmektedir (8, 16, 21, 22, 62, 68, 69, 77).

HP infeksiyonu ile sosyoekonomik ilişkinin en iyi gözlemlendiği ülkelerden biri Japonya'dır. İkinci Dünya Savaşı ve öncesinde doğarlarda HP sıklığı, Afrika ve Asya ülkelerindeki gibi fazla iken, savaştan sonra hızlı ekonomik ve sosyal gelişim ile, ilk dört dekadaki HP sıklığının Avrupa ve ABD. seviyesine indiği görülmektedir (68).

KITA/ULKE	YAŞ İLE H.PYLORI GÖRÜLME ORANI (YAŞ/YUZDE)							
	* <20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81<
AVRUPA								
Avusturya	18	22	37	47	60			
İngiltere	6	19	19	16	40	49	49	41
Fransa	16	25	26	33	37	33		
Polonya	20	49	84	96	94	84	100	93
OKYANUSYA								
Avustralya	10.5	0	12.5	7	30			
K.AMERİKA								
Amerika	12	14	12	38	45	52	65	
ASYA								
Japonya	11	25	40	78	70	80	80	75
** 0-10 11-20 21-30 31-40 41-50 51-60 61-70 70<								
S.Arabistan	40	50	75	73	75	85	80	80
Tayland	10	50	60	80	90	80	70	
Vietnam	13.1	46.5	74	77.7	86	52	57	
AFRİKA								
Cezayir	45	73	84	88	96	88		
Fildişi	55	75	75	75	75	82	77	
Zaire	79	73	81	82	87	66		
G.AMERİKA								
Peru	40	71	70		75		95	

* IgG yapısındaki antikorlar ölçülerek,

** IgG yapısındaki antikorlar ve üre solunum testi kullanılarak saptanmıştır.

Tablo IV: Çeşitli ülkelerde değişik yaş gruplarında HP infeksiyonunun görülme sıklığı (68).

HP sadece insan midesinde yaşama olasılığı olan bir bakteridir. Gastrointestinal kanalın diğer kısımlarında, ancak gastrik metaplazi zemininde yerleşebilir (5, 6, 23, 68, 80, 81, 100). Son zamanlarda domuzların da HP için kaynak olabileceğini ileri süren yayınlar vardır (68, 81).

Diğer canlıların da midelerinde Helicobacter cinsinden bakteriler görülmektedir (60, 68). Fakat bu bakterilerin insanlarda hastalık yapmaları nadirdir. Kedi ve köpeklerde gö-

rülen daha önceleri *Gastrospirillum hominis* olarak adlandırılan *Helicobacter heilmanii*, ilk kez 1300 insan mide biopsisi içeren bir seride 3 hastada bulunmuştur. Bu hastalar hayvanlarla yakın ilişkide olan kişilerdi (60).

HP infeksiyonu aile içi bireylerde yaygın görülmektedir (15, 68). DNA çalışmaları ile aile fertlerinin aynı suş tarafından infekte edildikleri anlaşılmıştır. Aile içi bulaşımında infeksiyonun anneden çocuğa geçtiği ileri sürülmektedir (68).

Bakterinin gaita ile atıldığı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) çalışmaları ile saptanmış, fakat canlı organizmalar olduğu gösterilememiştir. Bakterinin aşırı normal floranın olduğu, uzamış kültür ve oksijenle temas gibi uygun olmayan ortamlarda canlı; fakat kültürü yapılamayan kokkoidal forma geçtiği, standart kültür ile üretilemediği ileri sürülmektedir (34, 68). HP safra tuzlarına hassastır (34, 66). Bununla beraber %5 safra içeren sıvı besiyerinde bakterilerin ancak %25'inin otuz dakikada canlılığını yitirmesi, ince barsağı geçebileceğini göstermektedir (34). Enfeksiyonun barsak kapsamı ile kirlenen sularla yayıldığı düşünülmektedir. Nitekim sosyoekonomik durum ve sanitasyonun kötü olduğu Peru'da, şehir şebeke suyu kullanan ailelerde HP infeksiyonu yüksek oranda saptanmıştır. Hayvanlar üzerine yapılan çalışmalar, bulaşımının fecal-oral ve oral-oral olabileceğini göstermektedir (68).

Enfeksiyonun beslenme şekilleriyle olan ilişkisi araştırılmış, ancak değişik beslenme alışkanlığı olan gruplar arasında fark bulunmamıştır (46).

Midelerinde HP varolan kişilerin, PCR ile dental plak örneklerinin tetkikinde %7 (12/170) pozitiflik, az örnekli bir diğer çalışmada ise tükürükte %47 (9/19) saptanmıştır. Endoskopistlerin büyük risk altında olduğu, tükürük ile yakın temasta olan diş hekimleri içinse böyle bir riskin olmadığı epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (68). Restriction endonükleaz DNA analysis'in kullanıldığı bir çalışmada, endoskopi uygulanan hastaların temizleyici işlemlerin uygulanmasına rağmen, %1.1 oranında bulaşım riski taşıdığı saptanmıştır (59, 68).

HP ile çeşitli üst gastrointestinal sistem hastalıkları arasındaki ilişki araştırılarak, en güçlü birliktelik B tipi (antral) gastritte %70-100 (9, 18, 65, 75, 88, 93, 98) ve duodenal ülserde % 60-100 (5, 8, 11, 13, 21, 30, 36, 40, 44, 53, 54, 58, 65, 68, 76, 80, 81, 99, 100, 101) arasında görülmektedir. HP infeksiyonu bunların dışında mide ülseri (32, 36, 44, 57, 101) nonülser dispepsi (93, 40, 58) ve mide malignitelerinde (16, 36, 68, 77) ise %30-70 oranında saptanmaktadır. HP ile infekte kişilerin %10 kadarında duodenal ülser geliştiği bildirilmektedir (100).

HP' nin peptik ülser hastalığındaki rolünü açıklamaya çalışan çeşitli hipotezler ileri sürülmektedir. Levi HP' nin antral gastrin salınımını arttırdığını ve hiperasidite sonucunda hasar oluştuğunu savunan "gastrin-link" tezini (22,23), Goodwin ise; HP'nin lokal mukozal defansı bozarak gastrointestinal hasara yol açtığını savunan "leaking roof" tezini öne sürmektedir (23, 31).

"GASTRİN-LİNK" HİPOTEZİ:

Levi ve arkadaşları ilk yayınlarında, duodenal ülserli ve antral HP infeksiyonu olan kişilerde, duodenal ülserli fakat HP infeksiyonu olmayan kişilere göre, bazal ve gıda alımıyla uyarılmış gastrin salınımı ve uyarılmış asit salınımında belirgin artış olduğunu gösterdiler. Enfeksiyonun eradikasyonu ile gıda ile uyarılmış gastrin salınımının normale döndüğünü ileri sürdüler (22, 23).

HP infeksiyonunun eradikasyonu ile, bazal ve maksimum asit sekresyonuna etkisi olmaksızın, karakteristik olarak bazal ve gıda ile uyarılmış gastrin salınımı azalmaktadır. İlk bakışta HP infeksiyonunu eradikasyonuna rağmen, bazal ve maksimum asit salınımının normale dönmemesi şüphe uyandırmaktadır. Fakat bu durum uzun süren hipergastrinemi uyarının kenar hücre kitlesini arttırmasına bağlanmakta ve gastrin seviyesinin normale gelmesi ile zamanla parietal hücre kitlesi ve asit salınımında azalma beklenmektedir (23, 73, 74).

HP infeksiyonu gastrin-HCl asit dengesini sağlayan fizyolojik mekanizmaları bozabilir:

1- Ureaz aktivitesi ile oluşan amonyak, antral mukus tabakası altında lokal alkali pH oluşturur. Bu durum mide asiditesinin antral G hücrelerine yaptığı negatif feedback etkiyi engelleyerek hipergastrinemiye yol açabilir (100, 23).

2- Antral bölgedeki inflamatuvar hücrelerden salınan mediatörler (IL-1 ve TNF vb.) hipergastrinemiye uyarabilir (10, 100).

3- HP infeksiyonunun parietal hücre fonksiyonlarını de-
ğiştirmesi sonucu, sekonder olarak hipergastrinemi gelişebil-
mektedir (15, 23, 100). Yapılan bir çalışmada, HP suşlarının
oğunda 12-14 k.dalton ağırlığında, ısıya hassas, pronase ile
inhibe olan,gastrik epitel hücrelerine toksik olmayan, tavşan
parietal hücrelerinden asit salınımını inhibe eden bir faktör
salgılandığı saptanmıştır (23).

4- Antral G hücre kitlesinin HP varlığında arttığı
belirtilmektedir (83).

Hipergastrinemi ile artan asit sekresyonu, gastrinin
parietal hücreler üzerine olan direkt sekretuvar ve trofik
etkisiyle açıklanmaktadır (23).

Hipergastrineminin yanısıra bir çalışmada HP ile infekte
Çocukların mide mukozasında, histamin konsantrasyonu anlamlı
olarak düşük bulunmuştur.Bu durum iyi açıklanamamakla birlik-
te, histamin depolarının artmış mobilizasyonuna bağlanarak,
hiperasiditeyi oluşturmada rol oynayabileceği ileri sürülmüş-
tür (23).

Ayrıca bir diğer çalışmada, tavşan midesinden pepsinojen
salınımını arttıran,protein yapısında,ısıya dayanıklı,pronase
ile inaktive edilen bir faktörün varlığından bahsedilmektedir
(23). Bu görüşe uygun olarak HP infeksiyonu olan kişilerde
serum pepsinojen düzeyleri yüksek bulunmuştur (7, 74).

"LEAKING ROOF" HİPOTEZİ:

Mide mukozasının asiditeden ve diğer olumsuz etkenlerden
korunmasını öncelikle mukus tabakası ve yüzey epitel hücrele-

ri sağlar. Mukus tabakası ve yzey epitel hcrelerindeki bozulma, hidrojen iyonlarının geriye doğru diffzyonuna yol aar. Bu durum mukoza ve submukozada erezyon ve lserasyonla sonuulanır (23, 31). Midede HP ile oluşan bakteriyel infeksiyon iki ana mekanizmayla defansı bozabilir:

A-Bakteriyel toksinlerle,

B-Mukozal inflamasyonun etkileriyle (23).

A- BAKTERİYEL TOKSİNLER:

1- Sitotoksinler: HP kltürlerinin %50-60'ında, birçok hücrede vakuolizasyona yol ayan, 82-120 kd ağırlığında, ısıya ve proteazlara duyarlı proteinler saptanmıştır. Çok hareketli suşlarda bu toksik proteinler daha yüksek oranda bulunmaktadır (23, 100).

2- Ureaz: Bakteriden salgılanan ureaz enzimi, hem direkt, hemde ortaya ııkardığı amonyağın etkisiyle mukozal direnci bozabilir (6, 23, 95).

3- Musinaz: Musinaz enzimi mukus tabakasını bozarak, hidrojen iyonlarının geri diffzyonuna yol aar (6, 9, 23). Bu enzimin etkisiyle bakteriler mukozaya penetre olup, kendileri için gerekli olan besin maddelerini temin edebilirler (6, 23, 45, 95).

4- Lipopolisakkarid: Bakterilerin salgıladığı lipopolisakkaridler, epitelyal bütünlüğü sağlayan ve ekstrasellüler matriks proteini olan lamininin fonksiyonunu inhibe edebilirler (23).

5- Lipaz ve fosfolipaz A: Mukozal lipidler ve fosfoli-

pidler gastrik mukus viskozitesinde önemli rol alırlar. Bakterinin lipaz ve fosfolipaz A enzimleri mukus viskozitesini değiştirerek defansı bozabilir (23).

6- Hemolizin: Sıvı besiyerlerinde üreyen bakteriler, eritrositlerde hemoliz yapan bir faktör salgılar. Bu gastrik mukozal engele olumsuz etki yapan sitotoksik bir enzimdir (23).

B-MUKOZAL INFLAMASYON:

Inflamasyonun mukozal engelin bütünlüğünü bozduğu düşünülmektedir. Genel olarak HP'nin gastrik biopsilerde epiteli döşeyen mukus tabakası altına yerleştiği görülmektedir. Ancak bazı çalışmalarda, bir kaç bakterinin epitel hücreleri arasında, lamina propriada bulunabildiği gösterilmiştir (6, 23, 25).

HP ile infekte kişilerin gastrik mukozalarında lökotrien B4 düzeyi yüksek bulunmuştur. Lökotrienler arasıdonik asit metabolitleri olup, nötrofiller dahil bir çok hücrede sentez edilir. Gastrik mukozada sitotoksik ve kemotaktik özellik gösterir (23).

HP antijenlerinin lökosit göçünü inhibe ettiği, antral gastrik hücreler ile çarpaz reaksiyon veren antikor oluşumuna neden olduğu, böylece otoimmün cevabı tetiklediği gösterilmiştir. Aynı zamanda IgE tipinde antikorlar oluşup plazmada serbest halde dolanabilmekte, bazofil ve mast hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak histamin boşalmasına neden olabilmektedir (23).

Bakterinin gastrik prostaglandin seviyelerine olan etkileri tartışmalıdır (47, 92).

HP infeksiyonunu varlığında hipergastrinemi, hiperpepsinojenemi ve kronik inflamasyon, B tipi (Antral) gastrit ve peptik ülser gelişiminde ana rolü oynamaktadır (15, 74, 100). HP eradikasyonun duodenal ülserde bir yılda %70'in üzerinde görülen nüks oranını %0-12'ye düşürmesi infeksiyonun önemini göstermektedir (5, 15, 21, 24, 32, 87, 100, 105).

İnsanlardan elde edilen bulgular ve deneysel çalışmalar bulbus duodeni hiperasiditesinin, kronik duodenitis ve gastrik metaplazi gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Kronik duodenit ile ülser gelişimi arasında da yakın bir ilişki olduğu belirtilmektedir (100).

HP sadece gastrik epitel hücrelerin var olduğu ortamlarda yaşayabilir. Duodenumda gelişen gastrik metaplazi odaklarına yerleşerek, kronik inflamasyonla mukozal direnci bozulmasına neden olur. Bunun yanı sıra asit-peptik etki ile zayıflamış mukozada eroziv duodenit ve ülser gelişebilir (22, 100).

HP ile infekte antral gastriti olan her olguda duodenal ülser gelişmemektedir. Ancak bazı HP suşlarının şiddetli gastrit ve duodenal ülserle neden olduğu ileri sürülmektedir. Nitekim DNA/DNA hibridizasyonunun kullanıldığı genetik çalışmalarda, asemptomatik gastritli gönüllülerden elde edilen HP suşları ile duodenal ülserli hastalardan elde edilen HP suşlarının farklı oldukları saptanmıştır. Duodenal ülserlilerden elde edilen HP suşlarının epitel hücrelerinde vakuolizasyona

yol açan, 120 kd protein yapısında sitotoksin salgıladığı saptanmıştır. Bu proteinin ciddi gastrit ve ülser oluşumunda "marker" olarak kullanılabilereği ileri sürölmektedir (100).



MATERYAL VE METOD:

Mart 1993 - Kasım 1993 tarihleri arasında, T. U. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi Laboratuvarı'nda özofagogastroduodenoskopi yapılarak aktif duodenal ülser saptanan, 21'i poliklinikten takip edilen, 9' u yatan 30 olgu çalışmaya alındı. Olgular son 10 gün içerisinde antibiotik kullanmayan, gastrointestinal sistem ameliyatı geçirmemiş, akut ülser oluşturabilecek glukokortikosteroid ve analjezik v.b. alımı olmayanlar arasından seçildi.

Endoskopi öncesi antiülser ilaç kullanan hastalarda H2 reseptör blokerleri bir gün, antiasidler en azından 6 saat öncesinden kesildi. Hastaların *Helicobacter pylori* "HP" yi inhibe edebilecek simethikon ve simetidin kullanmamalarına dikkat edildi. Boğaz anesteziinde %1' lik pantokain kullanıldı, ilacın yutulmamasına dikkat edildi.

Endoskopik muayeneler Olympus Type GIF 1T201 ile yapıldı. Endoskoplar bir gün önce en az 12 saat ve her muayene arasında en az 15 dakika %3 gigasept ile sterilize edildi. Kullanımdan önce biopsi kanalı steril distile su ile yıkandı. Biopsi forsepsi de aynı şekilde sterilize edilip, steril distile su ile durulandı, asılıp kurumaya bırakıldı.

Besiyeri olarak brain heart infusion agar-Oxoid 47 gr. bir litre distile suda ısıtılarak eritildi, otoklavda 121° C' de 15 dakikada sterilize edildi. 50° C'ye soğutulduktan sonra %10 defibrine koyun kanı konarak zenginleştirildi, seçici besiyeri oluşturmak amacıyla vankomisin 6 mg/L, nalidiksik asit 20 mg/L, amfoterasin B 2mg/L ilave edildi (8, 53).

10 cm çaplı steril petrilere dökülerek ağzı kapalı bir kutuda buzdolabında saklandı. Yapıldıktan sonra bir ay içinde kullanıldı.

Hızlı üreaz tetkiki için 10 gr. üre 100 ml. steril distile suda eritilip, içine steril distile suda eritilmiş 10 ml %1 fenol kırmızısı ilave edildi (44, 53). Sartorius Membran Filtresi ile ultrafiltrasyon yapılarak, bakterial bulaşım engellendi. 10'ar ml' lik tüplere paylaştırılarak buzdolabında saklandı.

Endoskopi esnasında mide sıvısı aspire edilerek pH Universalindikatorpapier pH 1-10/Merck ile ölçüldü.

5 ml'lik ilaç flakonları sabunlu su ile yıkandıktan sonra, distile su ile iyice durulandı, kurumaya bırakıldı. Ağızları kalaycı pamuğu ile kapatılarak pastör fırınında 180° C' de bir saatte steril edildi. Endoskopi günü her bir hasta için, buzdolabı kapağında +4° C' de soğutulmuş 4 ml serum fizyolojik ve %20 dekstroza, iki ayrı şişeye konarak taşıma besiyeri olarak kullanıldı (53, 34).

H.pylorinin yamalı dağılım gösterdiği için, bakteriyi elde etme şansını yükseltmek amacıyla iki antral biopsi örneği 4° C' de soğutulmuş %20 dekstroza; bir antral biopsi örneği, gram boyama ile direkt tetkik edilmek üzere, yine 4° C' de soğutulmuş serum fizyolojik içine alındı. En son bir antral ve bir korpus biopsi örneği gastrit tiplemesi amacıyla iki ayrı şişeye %10 formalin içine konarak T.U. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı' na değerlendirmek üzere yollandı. Tüm antral biopsiler pilora en çok 3cm uzaklıktan alındı (12,94).

Mikrobiolojik tetkik amacıyla alınan örnekler en kısa sürede T.U. Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarı' na götürüldü. %20 dekstroz içerisinde bulunan iki antral biopsi örneği, ekim yapılana kadar buzdolabı kapağında saklandı (53, 34).

Serum fizyolojik içerisindeki bir adet antral biopsi örneği, iki lam arasında ezilerek yayıldı. Kuruduktan sonra üç kez alevden geçirilerek fikse edildi, gram yöntemi ile boyandı.

Ekim öncesi besiyerleri buzdolabından alınıp 37° C'lik etüvde 15 dk tutularak ısıtıldı. Buzdolabının kapağında %20 dekstroz içerisinde bekletilen iki antral biopsi örneği, steril cam bagetle ezilerek homojenize edildi. Yaklaşık yarısı besiyerine ekimde kullanıldı. Bakterinin mikroaerofilik ortamda üreyebilmesi nedeniyle, BBL GasPak System kullanıldı. Catalyst pelletler her kullanım öncesi pastör fırınında 180°C de 1 saat aktive edildi. Ekim yapılan besiyerleri BBL GasPak System kavanozuna konuldu, mikroaerofilik ortam BBL CampyPak gaz üretim kiti kullanılarak sağlandı. 37° C etüvde bir hafta bekletildikten sonra 1-2 mm çapında transparan, düzgün kenarlı ve yüzeyli koloniler yapan, gram negatif; üreaz, katalaz ve oksidaz aktivitesi olan bakteriler *Helicobacter pylori* olarak tanımlandı (6, 34, 44, 49, 94).

0.5 ml %20 dekstroz içerisinde homojenize edilen iki antral biopsi örneğinin diğer yarısı, etüvde 15 dakika bekletilerek ısısı 37° C'ye çıkarılmış 1 ml hızlı üreaz solüsyonu içerisine atıldı. Başlangıçta sarı olan solüsyon renginin,

biopsi örneğinin ortama katılması ile doku etrafında hızla kırmızılık oluşması, 5 dk. içerisinde tümünün vişne kırmızısı rengine dönmesi halinde hızlı üreaz aktivitesinin var olduğu kabul edildi (44, 53).



SONUÇLAR:

Çalışmaya alınan 30 duodenal ülserli hastanın 22'si (%73) erkek, 8'i (%27) kadındı. Olgular 20 ile 62 yaş arasındaydı, yaş ortalaması erkeklerde 36, kadınlarda 32 olarak bulundu. Mesleklere göre dağılım; fakültemiz personeli 4 kişi (%13), öğrenci 5 kişi (%17), memur 9 kişi (%30), çiftçi 3 kişi (%10), ev hanımı 7 kişi (%23), serbest 2 kişi (%7) idi. Başvuru yakınması 21 kişide (%70) ağrı, yanma, şişkinlik gibi epigastrik rahatsızlık hissi, 9 kişide (%30) gastrointestinal kanamaydı.

Peptik ülserle ait semptomatik yakınmalar ortalama 10.6 (en az 2, en çok 30) yıldan beri devam etmekteydi. Gruptaki 22 hastaya (%73), en azından bir kez üst gastrointestinal sistem radyolojik tetkiki yapılmıştı. Bu süre içinde 10 hastada (%33) kanama, 2 hastada (%6) stenoz gelişmişti.

Olguların hiçbirinde sistematik ve peptik ülser ile sık görülen bir hastalık yoktu. Kan grupları; 14 kişinin A (%47), 4 kişinin B (%13), 1 kişinin AB (%3), 11 kişinin 0 (%37) olarak bulundu. 13 hastanın (%43) sigara, 6 hastanın (%20) hem sigara hem de alkol kullanma alışkanlığı vardı.

Duodenal ülser gelişimindeki genetik yatkınlık nedeniyle olgularda aile hikayesi sorgulandı. Yakınlarında duodenal ülser tanısı semptomatik ve radyolojik olarak konulmuş hasta sayısı 11 (%37) idi.

Olgulara ait protokol ve diğer özellikler tablo VI' da gösterildi.

HASTA	PROT.NO	YAŞ	CİNS	İŞİ	BAŞVURU YAKINMASI	SURE (YIL)	KAN GRUBU	AİLE HİKAYESİ
01-M.A.	917	29	E	P	ERH	4	B Rh +	-
02-M.A.	918	33	E	P	ERH	3	A Rh +	-
03-A.G.	922	20	E	Ö	ERH	6	O Rh +	+
04-M.Y.	927	45	E	Ç	ERH	10	A Rh +	-
05-O.Ş.	933	29	E	P	ERH	7	O Rh +	+
06-H.D.	935	23	K	E	ERH	10	A Rh +	-
07-A.Ö.	942	50	K	E	Kanama	30	A Rh +	-
08-M.T.	943	20	E	Ö	ERH	4	A Rh +	+
09-M.A.	945	48	E	S	ERH	25	A Rh +	-
10-E.Ç.	947	26	K	E	ERH	4	AB Rh +	+
11-Z.B.	950	25	K	E	Kanama	5	O Rh +	+
12-Z.A.	952	20	K	Ö	Kanama	6	A Rh +	+
13-C.Ö.	958 *	46	E	M	ERH	20	B Rh +	-
14-A.A.	991	43	E	M	ERH	10	O Rh +	-
15-E.Ş.	992	22	E	Ö	ERH	5	O Rh +	-
16-Z.S.	1011	40	K	E	ERH	10	A Rh -	+
17-S.A.	1012	40	E	M	ERH	8	O Rh +	+
18-F.A.	1016 *	44	E	M	ERH	21	O Rh -	+
19-M.T.	1025	24	E	Ö	ERH	3	B Rh +	-
20-D.G.	1034	41	E	M	ERH	4	A Rh +	-
21-A.C.	1035	42	K	E	ERH	2	O Rh +	-
22-H.K.	1037	36	E	M	Kanama	20	O Rh +	-
23-S.E.	1044	20	E	S	ERH	9	A Rh +	-
24-R.K.	1045 **	40	E	M	ERH	30	A Rh +	+
25-M.I.	1051	26	K	E	Kanama	9	A Rh +	+
26-A.Ö.	1056	41	E	Ç	Kanama	4	A Rh -	-
27-F.K.	1057	40	E	M	Kanama	20	A Rh +	-
28-R.T.	1069	62	E	M	Kanama	25	B Rh +	-
29-K.Ş.	1076	32	E	P	ERH	4	O Rh +	-
30-H.K.	1081	33	E	Ç	Kanama	2	O Rh +	-

* Pilor stenozu gelişen olgular.

** 20 sene önce üst gastrointestinal sistem kanaması geçirmiş olan olgu.

ERH: ağrı, yanma, şişkinlik gibi epigastrik rahatsızlık hissi
 Ö: öğrenci P: personel M: memur Ç: çiftçi E: ev hanımı
 S: serbest E: erkek K: kadın

TABLO VI: Olguların protokol numarası, yaş, cinsiyet, iş, yakınması, gelişmiş komplikasyonlar, semptomların süresi, kan grubu ve birinci derece yakınlarında peptik ülser varlığını gösterir tablo.

H2 reseptör blokeri ve proton pompası inhibitörü gibi, asit azaltıcı ilaç kullanan olgulardan, ilaçlarını bir gün önceden kesmeleri istenildi. Endoskopi 12 saatlik açlığı takiben yapıldı. Son 24 saat içerisinde H2 reseptör blokerini kesmediği için değerlendirmeye alınmayan 3 olgu dışında, ortalama mide suyu açlık pH'sı 1.3 bulundu.

Endoskopi ile alınan antral biopsi örneklerinin mikrobiyolojik tetkiki sonucu, kültür temel yöntem olarak ele alındığında toplam 30 olgunun 23'ünde (%77) *Helicobacter pylori* "HP" antral biopsi örneklerinde saptandı.

Antral biopsi örneklerinin gram yöntemi ile boyanarak direkt bakısı sonucu, antral biopsi örneklerinin kültürü pozitif (+) olan 23 olgunun 22'sinde bakteri görüldü. Kültürde üreme olmayan bir olgunun direkt bakısında ise bakteri yoğun bir şekilde görüldü. Bu sonuçlara göre antral biopsi örneklerini gram yöntemi ile boyayarak, direkt mikroskopik değerlendirmenin duyarlılığı %96, özgüllüğü %86 bulundu.

		KULTÜR		TOPLAM
		+	-	
GRAM BOYAMA İLE	+	22	1	23
DİREKT BAKI	-	1	6	7
		23	7	30

Duyarlılığı: $22/23 * 100 = \%96$ Özgüllüğü: $6/7 * 100 = \%86$

Tablo VII: Antral biopsiden yapılan kültüre göre, antral biopsi örneklerinin gram boyası ile direkt mikroskopik değerlendirmesinin duyarlılık ve özgüllüğü.

Antral biopsi örneklerinin hızlı üreaz testi ile değerlendirilmesi sonucu, antral biopsi kültüründe HP üreyen 23 olgunun 21' inde test pozitif bulundu. Antral biopsi kültüründe HP üremeyen 7 olgunun hiçbirinde üreaz testi pozitif bulunmadı. Bu sonuçlara göre hızlı üreaz testinin duyarlılığı %91, özgüllüğü %100 olarak değerlendirildi.

		KULTUR		TOPLAM
		+	-	
HIZLI UREAZ	+	21	0	21
TESTİ	-	2	7	9
		23	7	30

Duyarlılığı: $21/23 * 100 = \%91$ Özgüllüğü: $7/7 * 100 = \%100$

Tablo VIII: Antral biopsiden yapılan kültüre göre, antral biopsi örneklerinin hızlı üreaz testi ile değerlendirmesinin duyarlılık ve özgüllüğü.

Yukarıda da belirtildiği gibi, bir olguda gram yöntemi ile direkt bakıda yoğun gram negatif bakteri kolonizasyonu görülmesine rağmen, kültürde üreme olmadı. Hızlı üreaz aktivitesi de antral biopsi örneğinde saptanmadı. Bu olgu ilaçlarını kesmesi söylendiği halde bir haftadır omeprazol almaktaydı.

Endoskopi ile aktif duodenal ülser saptanan 30 olguda histopatolojik olarak da korpus ve antral biopsi örnekleri incelendi. İki olgunun antral, bir olgunun ise hem antral hem de korpus biopsi örnekleri yetersizdi. Bu üç olgu dışında, tüm olgularda midede antral enflamasyon (B tipi gastrit); 13

olguda ise hem antrumda hem de korpusda enflamasyon (A+B tipi gastrit) saptandı. A+B tipi gastrit saptanan 13 olgunun 10'u (%77), B tipi gastrit saptanan 27 olgunun ise 23'ü (%85) HP ile infekte idi.

Olguların endoskopik biopsi örneklerinin mikrobiolojik ve patolojik tetkiklerinin sonucu tablo IX'da gösterilmiştir.

HASTA	PROT.NO	KULTUR	GRAM BOYAMA	UREAZ	HİSTOPATOLOJİK TETKİK
01-M.A.	917	+	+	+	B
02-M.A.	918	+	+	+	A+B
03-A.G.	922	+	+	+	A+B
04-M.Y.	927	+	+	+	B
05-O.S.	933	+	+	+	B
06-H.D.	935	+	+	+	A+B
07-A.Ö.	942	-	-	-	B
08-M.T.	943	-	-	-	A+B
09-M.A.	945	-	-	-	A+?
10-E.Ç.	947	-	-	-	A+B
11-Z.B.	950	+	+	-	A+B
12-Z.A.	952	+	+	-	A+?
13-C.Ö.	958	+	+	+	A+B
14-A.A.	991	+	+	+	?+?
15-E.S.	992	+	+	+	A+B
16-Z.S.	1011	+	+	+	A+B
17-Ş.A.	1012	+	+	+	B
18-F.A.	1016	+	+	+	A+B
19-M.T.	1025	+	+	+	B
20-D.G.	1034	+	+	+	B
21-A.Ç.	1035	+	-	+	A+B
22-H.K.	1037	+	+	+	B
23-S.E.	1044	-	-	-	B
24-R.K.	1045	+	+	+	B
25-M.I.	1051	+	+	+	B
26-A.Ö.	1056	-	-	-	B
27-F.K.	1057	+	+	+	B
28-R.T.	1069 (*)	-	+	-	A+B
29-K.S.	1076	+	+	+	A+B
30-H.K.	1081	+	+	+	B

B: Antral gastrit

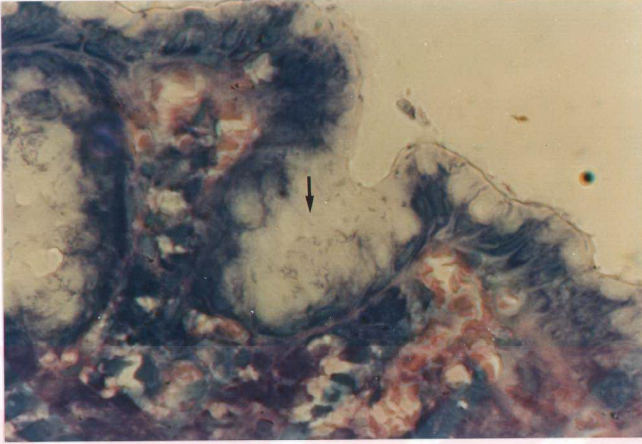
A+B: Korus ve antrumda gastrit

A+?: A tipi gastrit, antral biopsi örneği yetersiz

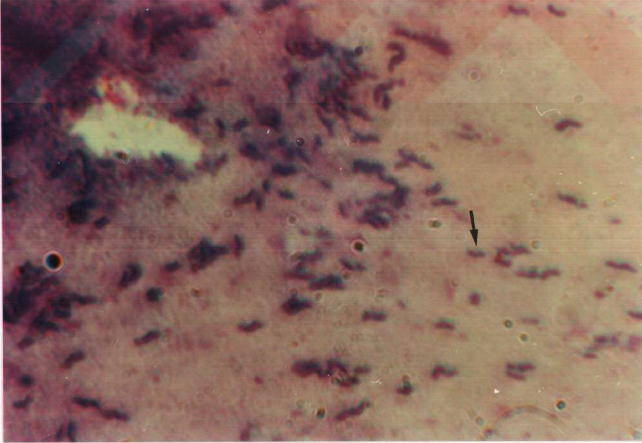
?+?: Antrum ve korus biopsi örnekleri yetersiz.

(*) Omeprazol alan hasta.

TABLO IX: Mide antral biopsi örneklerinde kültür, gram yöntemi ile boyayarak direk bakı ve hızlı üreaz aktivitesi ile HP' nin mikrobiyolojik saptanması ve gastrik enflamasyonun tipini gösterir karşılaştırmalı tablo.



Resim I: Antral biopsi örneğinde yüzey epiteli üzerinde, mukus tabakası ve foveola içinde çomak seklinde basiller görülmektedir (Giemsa, 160X).



Resim II: Antral biopsi örneğinin iki lam arasında ezilerek boyanmasıyla bakteriler görülmektedir (Gram, 1000X).

TARTIŞMA:

Duodenal ülser etiopatogenezinde asit-peptik aktivitenin önemi çok eski yıllardan beri bilinmektedir. Ancak bunun yanı sıra, peptik ülser gelişiminde sorumlu olabilecek başka etkenler de söz konusudur. Bunlar arasında ülserojen ilaçlar, safra tuzları, genetik yatkınlık, mukus ve mukoza yapısındaki yetersizlikler ve çeşitli ajanlarla oluşan infeksiyonlar sayılabilir. Bu infeksiyöz ajanların arasında *Helicobacter pylori* (HP) başta gelmektedir ve yaklaşık olarak son 10 sene içinde yapılan çalışmalarda, antral gastritte %70-100 (9, 18, 65, 75, 88, 93, 98), duodenal ülserde % 60-100 (5, 8, 11, 13, 21, 30, 36, 40, 44, 53, 54, 58, 65, 68, 76, 80, 81, 99, 100, 101) oranında bildirilmiştir. HP infeksiyonu mide ülseri (32, 36, 44, 57, 101), nonülser dispepsi (93, 40, 58) ve mide kanserlerinde (16, 36, 68, 77) ise %30-70 oranında saptanmaktadır.

HP infeksiyonu, asemptomatik ve makroskopik olarak üst gastrointestinal sistem patolojisi olmayan olgularda da, sosyoekonomik seviye ve yaşla ilişkili olarak, %10 ile %90 arasında değişen oranlarda görülmektedir (8, 16, 21, 22, 62, 68, 69, 77). Ancak HP ile infekte, antral gastriti olan her olguda duodenal ülser gelişmediği, yaklaşık %10' nunda duodenal ülser geliştiği, Tytgat ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (100). Bu durum bazı HP suşlarının şiddetli gastrit ve duodenal ülsere neden olduğu ileri sürülerek açıklanmaya çalışılmaktadır. Nitekim DNA/DNA hibridizasyonunun kullanıldığı genetik çalışmalarda, asemptomatik gastritli gönüllülerden elde edilen HP suşları ile duodenal ülserli

hastalardan elde edilen HP suşlarının farklı oldukları saptanmıştır. Duodenal ülserlilerden elde edilen HP suşlarının, epitel hücrelerinde vakuolizasyona yol açan 120 kilodalton ağırlığında protein yapısında sitotoksin salgıladığı saptanmıştır (23, 100). Bu proteinin ciddi gastrit ve ülser oluşumunda "marker" olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir (100).

Bu çalışmada endoskopik olarak tanı konulmuş 30 duodenal ülserli olgunun, etiolojiye yönelik özellikleri ve HP infeksiyonu değişik tanı yöntemleri ile araştırıldı.

Duodenal ülser hastalığının daha çok erkeklerde ve orta yaşta görüldüğünü (52, 86) destekler şekilde, olgularımızın %73'ünün erkek ve yaş ortalamasının 35 olduğu bulundu.

Çalışmamızda Schwartz'ın "No acid, no ulcer" teorisi ile uyumlu olarak, açlık mide suyu ortalama pH'sının 1.3 bulunması, duodenal ülserde hiperasiditenin önemini göstermektedir (15, 51, 86).

Epidemiyolojik çalışmalarda O kan grubu kişilerde duodenal ülser gelişimi olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (86). Oysa çalışmamızda olguların %47' si A kan grubunda, %37'si O kan grubunda saptandı. Bu sonuç çalışma grubunun az olması ile açıklanabilir.

Hastalığın seyri esnasında olguların %33' ünde kanama komplikasyonu, %6' sında stenoz komplikasyonu gelişmesi literatüre göre yüksek bulundu (52). Bu yüksek komplikasyon gelişme oranları, muhtemelen, grubumuzun hastaneye başvuran komplikasyon gelişmiş hastalardan oluşmasından dolayıdır.

Peptik ülser hastalığı nüks ve iyileşmeler ile seyreden, hem tedavi giderleri hem de hastanın üretkenliğini azaltmak suretiyle ekonomik yükü fazla olan bir hastalıktır. Nitekim olgularımızda semptomatik olarak hastalığın ortalama 10.6 yıldan beri devam etmesi, % 73' üne en az bir kez üst gastro-intestinal sistem radyolojik tetkikinin yapılması bunu desteklemektedir.

Son yıllarda özellikle duodenal ülser etiopatogenezinde önemi araştırılan HP infeksiyonu, endoskopik olarak duodenal ülser saptanan olgularda, mide antral biopsi örneklerinde gram yöntemi ile boyayarak direkt bakı, hızlı üreaz testi ve kültür ile araştırıldı. HP infeksiyonunu, antral biopsi örneklerinden yapılan kültür temel yöntem olarak ele alındığında, duodenal ülserli olguların %77' sinde pozitif bulundu. Literatürde duodenal ülserli olgularda HP' nin %60-100 oranında görüldüğü bildirilmektedir (5, 8, 11, 13, 21, 22, 30, 36, 40, 44, 53, 54, 58, 65, 68, 76, 80, 81, 99, 100, 101).

Duodenal ülserli olgularda HP sıklığı, yurdumuzda çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda; İ.U. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi' nde Uzunismail ve arkadaşları tarafından %100 (101), Uludağ Ü. Tıp Fakültesi' nde Helvacı ve arkadaşları tarafından %78.2 (44), Dicle Ü. Tıp Fakültesi' nde Ayaz ve arkadaşları tarafından %84.2 (8), Turhanoğlu ve arkadaşları tarafından %80 (99) oranında belirtilmektedir. Duodenal ülserli olgularda saptadığımız pozitiflik oranı, yurdumuzda yapılan diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Endoskopik antral biopsi örneklerinden yapılan kültür

sonuçları, ekim yapıldıktan bir hafta sonra değerlendirildi. Kültürde bakterinin üretilebilmesi için uzun zamana gerek olduğundan, HP infeksiyonunun saptanmasında hızlı, güvenilir ve pratik yöntemleri bulmayı amaçlayan çalışmamızda, kısa sürede bakterinin varlığını ortaya koyan gram boyama ile direkt bakı ve hızlı üreaz teknikleri, kültür temel yöntem olarak kabul edilerek incelendi. Antral biopsiden yapılan kültürde HP üreyen 23 olgunun 22' sinde, gram yöntemi ile boyayarak direkt bakıda bakteri pozitif bulundu. Bu sonuçlara göre gram yöntemi ile direkt bakının duyarlılığı %96, özgüllüğü %86 bulundu. Bu değerler literatürde belirtilenlere yakın bulunmuştur. Eger direkt bakıda görüldüğü halde, kültürde üreme olmayan olguda dahil edilse idi, sonuç hemen hemen literatürle aynı olabilir. Literatürde direkt bakının duyarlılığı %93-99, özgüllüğü: %95-99 olarak belirtilmektedir (12, 13, 50, 53).

Direkt bakıda Warthin Starry, acridine orange ile fluoressan boyama, ethidium bromide, Gimenez, Hopps-Brown boyaması, faz-kontrast mikroskopisi, fluoressan antikorlarla immunohistolojik boyamalar gibi, rutinde az kullanılan yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğünün daha fazla olduğu belirtilmektedir (12,13,50,53,94). Fakat elde ettiğimiz sonuçlar; ucuz, kolay yapılabilirliği ve her laboratuvarında rutinde kullanılması da göz önüne alınınca, gram yöntemi ile boyayarak direkt bakının tercih edilebileceğini gösterdi.

Endoskopik antral biopsi örneklerinin hızlı üreaz testi ile değerlendirilmesi sonucu, antral biopsi kültüründe HP üreyen 23 olgunun 21' inde test pozitif bulundu. Antral biopsi

kültüründe HP üremeyen 7 olgunun hiçbirinde üreaz testi pozitif bulunmadı. Bu sonuçlara göre hızlı üreaz testinin duyarlılığı %91, özgüllüğü %100 olarak değerlendirildi. Literatürde hızlı üreaz testinin duyarlılığı CLO Test (Campylobacter Like Organizm Test) adı ile piyasada satılan hazır kit ile değerlendirilerek yapılmaktadır. Bu teste göre duyarlılık %89-98, özgüllük %93-100 olarak belirtilmektedir (12, 15, 17, 44, 53). CLO Test adlı kit, bakterinin üreaz aktivitesine bağlı olarak, renk değişimi ile bakterinin varlığını göstermektedir (6, 12, 13, 15, 17, 29, 44, 50, 53, 54, 102). CLO Test' in literatürde belirtilen özgüllük ve duyarlılığı ile karşılaştırıldığında, kendi laboratuvarımızda hazırladığımız hızlı üreaz test eriyiği (44, 53), ucuz olması yanında, aynı duyarlılık ve özgüllükte bulundu. 5 dakika içerisinde sonuç vermesi ve endoskopi laboratuvarında hasta başında bile yapılabilmesi sağladığı diğer avantajlardır.

Çalışmamızda endoskopi öncesi bir haftadır omeprazol kullanan bir hastada, antral biopsi örneğinin gram yöntemi ile boyanarak direkt bakısında yoğun bakteri kolonizasyonu görülmemesine karşın, hızlı üreaz aktivitesi saptanmadı, kültürde de üreme olmadı. Bu durum omeprazolün inhibe edici etkisiyle açıklanabilir. Omeprazolün; mide asiditesini çok azaltarak fizyolojik ortamı bozması (5), antibiyotiklerin midedeki konsantrasyonunu arttırması, antibiyotiklerin asitten zarar görmelerini engellemesi ve aynı zamanda ilacın kendisinde antimikrobik özelliği (100) ile, eradikasyon oranını arttırdığı belirtilmektedir.

Genetik yatkınlığın özellikle gençlerde duodenal ülser sıklığını 2 ilâ 3 kez arttırdığı bilinmektedir. Genetik geçiş; asit salgılayan parietal hücre yoğunluğu, mukozayı örten mukus yapısındaki farklılıklar, bikarbonat ve prostaglandin salınımındaki değişiklikler (52), artmış gastrin duyarlılığı, hiper gastrinemi fazla pepsinojen I salgılanması gibi nedenlere açıklanmaya çalışılmaktadır (5, 6, 67, 100).

Aile bireylerinde HP infeksiyonunun sık görülmesi Drumm tarafından detaylı olarak incelenerek, infeksiyonun anneden çocuğa geçtiği bildirilmiştir (68). DNA subtiplemesi ile aynı HP suşları ile infekte olunduğunun saptanması; bu kişilere aynı kaynaktan bulaşımı ve duodenal ülser oluşumunda ailevi yatkınlığı açıklamada yardımcı olabilir (21, 22, 100). Çalışmamızda aile hikayesi 11 hastamızda (%37) vardı, bu 11 olgunun 9' unda (%82) HP infeksiyonu saptandı.

HP' nin peptik ülser hastalığındaki rolünü açıklamaya çalışan çeşitli hipotezler ileri sürülmektedir. Levi, HP' nin antral gastrin salınımını arttırdığı ve bunun sonucunda hiper asidite nedeniyle hasar oluştuğunu savunan, "gastrin-link" tezini (22, 23); Goodwin ise, HP' nin lokal mukozal defansı bozarak gastrointestinal hasara yol açtığını savunan, "leaking roof" tezini öne sürmektedir (23, 31).

Antral gastrit nedeni olarak HP' nin %70-100 oranında saptandığı (5, 9, 18, 65, 75, 88, 93, 98, 100) antral gastritli olgularda HP' nin varlığında enflamasyonun daha şiddetli olduğu bildirilmektedir (105, 75, 21). Çalışmamızda 30 duodenal ülserli olgudan alınan antral biopsi örnekleri

histopatolojik olarak da değerlendirildi. Teknik olarak incelemeye uygun 27 antral biopsi örneğinin hepsinde enflamasyon saptandı, bunların 23' ünde HP pozitif idi. Ancak grubun küçük olması nedeniyle HP pozitif ve negatif gastritliler arasında enflamasyonun şiddetinin farklı olup olmadığı incelenemedi. HP eradikasyonun, duodenal ülserde bir yılda %70' in üzerinde görülen nüks oranını, %0-12' ye düşürmesi hastalığın seyrinde infeksiyonun önemini vurgulamaktadır (5, 15, 21, 24, 32, 87, 100, 105). Ancak duodenal ülser hastalığı nüks ve iyileşmelerle seyreden bir hastalıktır. HP infeksiyonu ve artmış asid salınımının devamına rağmen hastalığın kendiliğinden remisyona girebilmesi (100), peptik ülser etiopatogenezinde HP rolünün çok açık olmadığını, diğer etkenler ile birlikte araştırılması gerekliliğini vurgulamaktadır.

Bu nedenle HP eradikasyonu; tek başına asit azaltıcı tedaviyle cevap alınamayan, sık nüks görülen ve komplikasyon beklenen olgularda amaçlanmalıdır (20, 100).

Epidemiyolojik çalışmalar, HP infeksiyonu sıklığının sosyoekonomik etkenlere bağlı olduğunu göstermektedir. (8, 16, 21, 22, 62, 68, 69, 77). Gelişmiş ülkelerdeki duodenal ülserli olgularda, bakterial eradikasyondan sonra reenfeksiyonun %1 oranında geliştiği bildirilmektedir (100). Ülkemizde asemptomatik kişilerde epidemiyolojik çalışma olmamasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerden biri olmamız HP prevalansının yüksek olduğunu düşündürmektedir. Reenfeksiyon olasılığının fazla olacağı göz önüne alınınca, antibakteriyal tedavinin duodenal ülser tedavisinde ülkemiz şartlarında sağlaya-

cağı yararlar tartışmalıdır. Bu konunun açıklığa kavuşması için değişik kesimlerde ve yaş gruplarında epidemiyolojik çalışmalara gereksinim vardır.



ÖZET:

Günümüzde duodenal ülser etyopatogenezinde asit-peptik aktivitenin yanısıra ,sorumlu olabilecek çeşitli etkenler, bunlar arasında da bazı enfeksiyöz ajanlar belirtilmektedir. Bu enfeksiyöz ajanların başında, ilk kez 1982 yılında kültürü yapılabilen *Helicobacter pylori* "HP" başta gelmektedir.

HP infeksiyonu dünyanın çeşitli bölgelerinde, sosyoekonomik düzeyle ilişkili olarak sık görülmektedir. Son yıllarda HP' nin özellikle B tipi gastrite neden olduğu, ayrıca duodenal ülser, nonülser dispepsi ve mide kanserinin oluşmasında da rol oynadığı ileri sürülmektedir.

Bu çalışmada endoskopik olarak tanı konulmuş 30 duodenal ülserli olguda, hastalığa ait çeşitli özellikler ve HP' nin varlığı, endoskopik antral biopsi örneklerinde gram yöntemi ile boyayarak direkt bakı, hızlı üreaz testi ve kültür ile araştırıldı.

HP olguların antral biopsi örneğinde; kültür ile %77 (23/30), gram yöntemi ile boyayarak direkt bakıda %77 (23/30), hızlı üreaz testi ile %70 (21/30) oranında saptandı.

Kültürde bakterinin üretilebilmesi için uzun zamana gerek olduğundan, HP infeksiyonunun saptanmasında hızlı, güvenilir ve pratik yöntemleri bulmayı amaçlayan çalışmamızda, kısa sürede bakterinin varlığını ortaya koyan gram boyama ile direkt bakı ve hızlı üreaz teknikleri, kültür temel yöntem olarak kabul edilerek incelendi. Antral biopsiden yapılan kültürde HP üreyen 23 olgunun 22'si nde, gram yöntemi ile boyayarak direkt bakıda bakteri pozitif bulundu. Bu sonuçlara göre

gram yöntemi ile direkt bakının duyarlılığı %96, özgüllüğü %86 bulundu.

Endoskopik antral biopsi örneklerinin hızlı üreaz testi ile değerlendirilmesi sonucu, antral biopsi kültüründe HP üreyen 23 olgunun 21' inde test pozitif bulundu. Antral biopsi kültüründe HP üremeyen 7 olgunun hiçbirinde üreaz testi pozitif bulunmadı. Bu sonuçlara göre hızlı üreaz testinin duyarlılığı %91, özgüllüğü %100 olarak değerlendirildi.

Serolojik tetkik ve solunum testleri teknik ve ekonomik nedenlerle araştırılmadı.

Sonuç olarak; endoskopi yapılarak çeşitli üst gastrointestinal sistem patolojisi saptanan veya saptanmayan olgularda, HP' nin varlığını göstermede hızlı üreaz testi ve gram yöntemiyle boyayarak direkt bakı güvenilir, çabuk sonuç veren, ucuz yöntemlerdir. Hasta başında uygulanabilmesi, çok çabuk sonuç vermesi, duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması göz önüne alınınca, rutin çalışmalarda hızlı üreaz testinin yeterli olacağı, laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılan gram yöntemi ile boyayarak direkt bakı ile kombine kullanılması halinde daha iyi sonuç elde edilebileceği görüldü.

KAYNAKLAR:

- 1- Ainsworth A.M, Kjeldsen J, Olsen O, et al: Duodenal Disappearance Rate of Acid During Inhibition of Mukozal Bicarbonat Secretion. Digestion 1990; 47: 121-129.
- 2- Aktan H: Campylobacter pylori gastritisi. Gastroenteroloji 1988; 71.
- 3- Aktas O, Ayyıldız A, Yılmaz A: Mide Biopsi Örneklerinden izole Edilen Helicobacter pylori Suşlarının Çeşitli Antimikrobiklere Duyarlılıkları. Klimik Dergisi 1992; 1: 24-26.
- 4- Albillos A, Alverez-Mon M, M.D, et al: Different HCl and Pepsinojen I Secretion Patterns in Anatomically Defined Gastric Ulcer Subsets. The American Journal of Gastroenterology 1990; 5: 535-538.
- 5- Altın M: Helicobacter pylori ve Peptik Ülser Hastalığında rolü. Klimik dergisi 1992; 1: 3-5.
- 6- Arıg-Küçüker M, Özmutlu Ö: Helicobacter pylori' nin Morfolojik, Biyokimyasal ve Kültür Özellikleri. Klimik Dergisi 1992; 1: 6-10.
- 7- Asaka M, Kimurata T, Kudo M, et al: Relationship of Helicobacter pylori to Serum Pepsinojens in an Asymptomatic Japanese Population. Gastroenterology 1992; 102: 760-766.
- 8- Ayaz C, Gül K, Helvacı H, Yenice N: Yukarı Sindirim Sistemi Endoskopilerinde Helicobacter pylori Prevalansı. Klimik Dergisi 1992; 1: 22-23.
- 9- Barthel S.J, M.D, Westblom U.T, et al: Sağlığı Yerinde Asemptomatik Gönüllülerde Gastrit ve Campylobacter pylori. Gelişim Jama 1989; 2: 13-17.
- 10- Blaser J.M: Hypotheses on the Pathogenesis and Natural History of Helicobacter pylori-Induced Inflammation. Gastroenterology 1992; 102: 720-727.
- 11- Britt D.P, Barckat M.H, Tungekar M.F, et al: Helicobacter pylori in Dyspeptic Patients in Kwait. J.Clin.Pathol.1990; 43:987-991.
- 12- Brown E.K, M.D, Peura A.D: Diagnosis of Helicobacter pylori Infection. Gastroenteroloji Clinics of North America 1993; 22: 106-115.
- 13- Buck E.G, Gourley K.W, Lee K.W, et al: Relation Campylobacter Pyloridis to Gastritis and Peptic Ulcer. The Journal of Inf. Diseases 1986; 153: 664-669.

- 14- Clayton L.C, Kleanthous H, Coates J.P, et al: Sensitive Detection of Helicobacter pylori by Using Polymerase Chain Reaction. Journal of Clin. Mic. 1992; 30: 192-200.
- 15- Clearfield R. H, M.D: Helicobacter pylori: Aggressor or Innocent Bystander? Med. Cli. of North Ame. 1991; 75: 815-829.
- 16- Correa P, M.D, Fox J, et al: Helicobacter pylori and Gastric Carcinoma. Cancer 1990; 66: 2569-2574.
- 17- Coudron E.P, Kirby F.D: Comparison of Rapid Urease Test, Staining Techniques, and Growth on Different Solid Media for Detection of C. pylori. J. of Clin. Mic. 1989; 27: 1527-1530.
- 18- Dixon M.F, Wyatt I.J, Burke A.D, et al: Lymphocytic Gastritis Relationship to C. pylori Inf. J. of Path.1988; 154: 125-132.
- 19- Dooley P.C, M.D, MRCPI, FAGG: Background and Historical Considerations of Helicobacter pylori. Gastroenteroloji Cli. of north America 1993; 22: 1-4.
- 20- Helicobacter pylori - When and How to Treat. Drug and Therapeutics Bulletin 1993; 31: 13-14.
- 21- Drumm B: Helicobacter pylori, Regular Review. Archives of Disease in Childhood 1993; 65: 1278-1282.
- 22- Drumm B, M.D, FRCPC: Helicobacter pylori in the Pediatric Patients. Gastro. Cli. of North Ame. 1993; 22: 169-181.
- 23- Dunn E.B, M.D: Pathogenic Mechanism of Helicobacter pylori Gastroenteroloji Clinics of North America 1993; 22:43-57.
- 24- Earnest L.D, M.D: Maintenance Therapy in Peptic Ulcer Disease. Medical Clinics of North America 1991; 75: 1013-1037.
- 25- Evans G.D, Evans J.D, Graham D.Y: Adherence and Internalization of Helicobacter pylori by HEp-2 Cells Gastroenteroloji 1992; 102: 1557-1567.
- 26- Finke U, Rutten M, Murfy R.A, Silen W: Effects of Epidermal Growth Factor on Acid Secretion from Guinea Pig Gastric Mucosa: in Vitro analysis. Gastroenterology 1985; 88: 1175-1182.
- 27- Foxall A.P., Hu T.L, Mobley L.T.H: Use of Polymerase Chain Reaction-Amplified Helicobacter pylori Urease Structural Genes for Differentiation of Isolates. Journal of Clinic Microbiology 1992; 30: 739-741.

- 28- Reduced Saliva Secretion in Smokers Linked to Peptic Ulcer Disease. Gastroenterology Forum 1987; 8.
- 29- Goldie J, Zanten S.J.O, Jalali S, et al: Optimization of Medium for the Rapid Urease Test for Detection of *C. pylori* in Gastric Antral Biopsies. Journal of Clinic Mikrobiology 1989; 27: 2080-2082.
- 30- Goodwin S.C: Helicobacter pylori:10th Anniversary of it's Culture in April 1982. Gutt 1993; 34: 293-294.
- 31- Goodwin S.C: D.Ülseri ve *C. pylori*. Literatür 1989; 9: 73-75.
- 32- Goodwin S.C, Armstrong J.A, Marshall B.J: *C. pyloridis*, Gastritis and Peptic Ulceration.J.Clin.Path.1986; 39: 353-365.
- 33- Goodwin S.C, Gordon A, Burke V: *H. pylori* and Duodenal Ulcer The Medical Journal of Australia 1990; 153: 66.
- 34- Goodwin S.C, M.D, FRC Path, et al: Microbiology of *H. pylori*. Gastroenteroloji Clinics of North America 1993; 22: 5-19.
- 35- Goossens H, Glupczynski Y, Burette A, et al: Evaluation of a Commercially Available Second Generation IgG ELIZA for Detection of *H. pylori* Infection. Journal of Clinic Microbiology 1993; 30: 176-180.
- 36- Göksel S, Filizel F, Çokerler Ö: Helicobacter pylori-Mide Karsinomu ilişkisi. Türk Path. Dergisi 1992; 8-1: 40-43.
- 37- Göral İ, Babacan F: *H. pylori*'ye Bağlı Gastrit Tanısında Serum IgG Düzeylerinin Bir ELIZA Sistemi ile Araştırılması Türk Mikrobioloji Cemiyeti Dergisi 1992; 22: 10-15.
- 38- Graham Y.D, Evans J.D, Alpert C.L, et al: *C. pylori* Detected Noninvasively by the C-Urea Breath Test. The Lancet 1987; 1: 1174.
- 39- Graham Y.D, Lew M.G, Malaty M.H, et al: Factors Influencing the Eradication of *H.pylori* with Triple Therapy. Gastroenteroloji 1992; 102: 493-496.
- 40- Greenberg E.R, M.D, Bank S: Nonülser dispepsilerde *H. pylori* Prevalansı. Gelişim Jama 1991; 4: 468-470.
- 41- Hammar M, Tyszkiewicz T, Wadström T, et al: Rapid Detection of Helicobacter pylori in Gastric Biopsy Material by Polimerase Chain Reaction. Journal of Clinical Microbiology 1992; 3045-3058.

- 42- Hawkey C.J, Rampton S.D: Prostaglandins and the Gastrointestinal Mucosa: are They Important in Its Function. Disease or Treatment? Gastroenterology 1985; 98: 1162-88.
- 43- Hawtin P.R, Stacey A.R, Newel D.G: Investigation of the Structure and Localization of the Urease of Helicobacter pylori Using Monoclonal Antibodies. Journal of General Microbiology 1990; 136: 1995-2000.
- 44- Helvacı S, Gülten M.Yerci Ö, et al: Gastroduodenal Patolojilerde Helicobacter pylori insidansı ve Farklı Tanı Yöntemlerinin Karşılaştırılması. Türk Mikrobioloji Cemiyeti Dergisi 1992; 22: 6-9.
- 45- Hills B. A: Gastric Mucosal Barrier: Evidence for Helicobacter pylori Ingesting Gastric Surfactant and Deriving Protection from it. Gutt 1993; 34: 588-593.
- 46- Hopkins J.R, M.D, M.P, H&T.M, et al: Seroprevalance of Helicobacter pylori in Seventh-Day Adventist and Other Groups in Maryland. Arch. Internal Medicina 1990; 150: 2347-2348.
- 47- Hudson N, Balsitis M, Filipowics F, Hawkey C.J: Effect of H.pylori Colonisation on Gastric Mucosal Eicosanoid Synthesis in Patients Taking Nonsteroidal Antiinflamatuar Drugs. Gutt 1993; 35: 748-751.
- 48- Itoh M, Guth H.P: Role of Oxygen-Derived Free Radicals in Hemorrhagic Shock-Induced Gastric Lesions in the Rat. Gastroenterology 1985; 1988: 1162-1167.
- 49- Jicong W, Gualong L, Zhenhua Z, et al: NH₄ Excretion Test: a New Method for Detection H. pylori Infection. Journal of Clinical Microbiology 1992; 30: 181-184.
- 50- Karabiber N: H.pylori infeksiyonu Tanı Yöntemleri. Klimik Dergisi 1992; 1: 11-15.
- 51- Katz J, M.D: Acid Secretion and Supression. Medical Clinics of North America 1991; 75-4: 877-887.
- 52- Katz J, M.D: The Course of Peptic Ulcer Disease. Medical Clinics of North America 1991; 75-4: 831-839.
- 53- Kocabeyoglu Ömer: Helicobacter pylori infeksiyonlarının Epidemiyolojisi, Patogenezi ve Laboratuvar Tanısı. Klimik Dergisi 1992; 1: 11-14.
- 54- Koch H.K, Baumert B, Koch U, et al: Prevalance of C.pylori as Demonstrated by Histology or CLO-Test in Different Types of Gastritis. Path. Res. Pract. 1990; 186: 154-158.

- 55- Konturek J.S, Radecki T, Brzozowski T, et al: Gastric Cytoprotection by Epidermal Growth Factor. Gastroenterology 1981; 81: 438-443.
- 56- Krajden S, Fuksa M, Anderson J, et al: Examination of Human Stomach Biopsies, Saliva, and Dental Plaque for *Campylobacter pylori* Journal of Clinical Microbiology 1989; 27: 1397-1398.
- 57- Laine L, M.D: *H.pylori*, Gastric Ulcer, and Agents Noxious to the Gastric Mucosa. Gast. Clin. of North Ame. 1993; 22: 117-125.
- 58- Lambert R.J, MBBS, M.Med, et al: The Role of *H. pylori* in non-ulcer dyspepsia. Gast. Clin. of North Ame. 1993; 22: 141-151.
- 59- Langenberg W, Rauws J.A.E, Oudbier H.J, et al: Patient-to-patient Transmission of *C.pylori* Infection by Fiberoptic Gastroduodenoskopi and Biopsy. The Journal of Infection Disease 1990; 161: 507-511.
- 60- Lee A, PhD, O'Rourke J, BSc: Gastric Bacteria Other Than *H.pylori*. Gast. Clin. of North Ame. 1993; 22: 21-39.
- 61- Lonroth H, Rosengren E, Lundell L: The Role The Antrum and the Vagus Nerve in the Metabolism of Histamine in the Human Gastric Mucosa. Scand J. Gastroenteroloji. 1991;26: 827-838.
- 62- Malaty M.H, Evans G.D, Evans J.D, et al: *Helicobacter pylori* in Hispanics Comparison with Blacks and White of Similar Age and Socioeconomic Class. Gastroenterology 1992; 103: 813-816.
- 63- Mandel/Douglas/Benneth: *Campylobacter* Species. Principles and Practise of Infectious Diseases Third Edition:1649-56
- 64- Manotta B.R, M.S, R.D, et al: Diet and Nutrition in Ulcer Disease. Medical Clinics of North America 1991: 75-4: 967-979.
- 65- Marshall J.B, Armstrong A.J, Mc Gechie B.D, Glancy J.R: Attemp to Fulfil Koch's Postulates For Pyloric *Campylobacter* The Medical Journal of Australia 1985;142:436-439.
- 66- Marshall J.B, MD, MBBS, et al: Treatment Strategies for *H.pylori*. Gast. Clin. of North Ame. 1993; 22: 183-197.
- 67- McColl K.E.L, El-Nujumi A.M, Chittajallu R.S, et al: A Study of the Pathogenesis of *H. pylori* Negatif Chronic Duodenal Ulceration. Gut 1993; 34: 762-768.

- 68- Megraud F, MD: Epidemiology of H. pylori Infection. Gastroen-Clinics of North America. 1993; 22: 73-87.
- 69- Megraud F, Brassens-Rabbe M-P, Denis F, et al: Seroepidemiology of C. pylori Infection in Various Population. Journal of Clinical Microbiology 1989; 27: 1870-1873.
- 70- Mertz H.R, MD, JH, et al: Peptic Ulcer Pathophysiology. Medical Clinics of North America 1991: 75: 799-813.
- 71- Meyer Rosberg K, Gustavsson S: C Urea Breath Test for Diagnosis of Experimental H. pylori Infection in Barrier Born Pigs. Gut 1993; 34: 594-598.
- 72- Morgan R.D, Freedman R, Depew E.C, Kraft G.W: Growth of C.pylori in Liquid Media. J. of Clin. Mic. 1987; 25: 2123-2125.
- 73- Moss F.S, Calam J: Acid Secretion and Sensitivity to Gastrin in Patients with Duodenal Ulcer: Effect of Eradication of Helicobacter pylori. Gut 1993; 34: 888-892.
- 74- Mossi S, Meyer-Wyss B, Renner L.E, et al: Influence of H.pylori, Sex, and Age on Serum Gastrin and Pepsinogen Concentration in Subjects Without Symptoms and Patients with Duodenal Ulcer. Gut 1993; 34: 752-756.
- 75- Nedenskov-Sorensen P, Aese S, Bjorneklett A, et al: Sampling Efficiency in the Diagnosis of Helicobac. pylori infection and Chronic Active Gastritis. Journal of Clinical Mikrobiology 1991; 29: 672-675.
- 76- Offerhaus A.J.G, Molyvas N.E, Hoedemaeker P.J: H.pylori Infection of Gastric Mucin Cell Metaplasia: The Duodenum Revisited. Journal of Pathology 1990; 162: 239-243.
- 77- Parsonnet J, Blaser J.M, Perez-Perez G.I: Symptoms and Risk Factors of Helicobacter pylori Inf. in a Cohort of Epidemiologist. Gastroenterology 1992; 102: 41-46.
- 78- Pilchman J, M.D, Lefton H.B, et al: Cytoprotection and Stress Ulceration. Medical Clinics of North America 1991; 75: 853-863.
- 79- Porro G.B, Parente F, Lazzaroni M: Short and Longterm Outcome of Helicobac. pylori Positive Resistant Duodenal Ulcers Treated with Colloidal Bismuth Subcitrate Plus Antibiotics or Sucralfate Alone. Gut 1993; 34: 466-469.
- 80- Robert M.E, M.D, Weinstein W.M: H.pylori Associated Gastric Pathology. Gastroenterology Clinics of North America 1993; 22: 59-71.

- 81- Rosberg K, Hubinette R, Nygart G, et al: Studies of Helicobacter pylori in a Gastric Mucosa in Vitro Animal Model. Scand J.Gastro-enterology 1991; 26: 43-48.
- 82- Rubin W, M.D: Medical Treatment of Peptic Ulcer Disease. Medical Clinics of North America 1991; 75: 981-997.
- 83- Sankey E.A, Helliwell P.A, Dhillon A.P: Immunostaining of Antral Gastrin Cells is Quantitatively Increased in H. pylori Gastritis. Histopathology 1990; 16: 151-155.
- 84- Schaber E, Umlaugt F, Stöffler G, et al: Indirect Immunofluorescence Test and ELIZA for Detection of Campylobacter pylori Journal of Clinical Microbiology 1989; 27: 327-330.
- 85- Shahamat M, Mai U.E.H, Paszko-Kolva C, et al: Evaluation of Liquid Media for Growth of H. pylori. Journal of Clinical Microbiology 1991; 29: 2835-2837.
- 86- Sleisenger-Fortdtran: Duodenal Ulcer. Gastrointestinal Disease, Second Edition: 792-860.
- 87- Sloane R, M.D, Cohen H, et al: Commensense Management of Helicobacter pylori-Associated Gastrointestinal Disease. Gastroenterology Clinics of North America 1993;22:199-204
- 88- Sorensen P.N, Aase S,Bjorneklett A, et al: Sampling Efficiency in the Diagnosis of H. pylori Infection and Chronic Active Gastritis.Journal of Clinical Microbiology 1991; 29: 672-675.
- 89- Spiro H.M, M.D: Some Perspectives on Peptic Ulcer. Medical Clinics of North America 1991; 75: 941-947.
- 90- Steer H.W, Newell D.G: Immunological Identification of C.Pyloridis in Gastric Biopsy Tissue.The Lancet 1985: 38.
- 91- Taha A.S, Reid J, Boothman P.et al: Serological Diagnosis of H. pylori-Evaluation of Four Test in the Presence or Absence of Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs. Gut 1993; 34:461-465.
- 92- Taha A.S, Russell R.I: H. pylori and Non-Steroidal Anti Enflamatory Drugs, Uncomfortable Partners in Peptic Ulcer Disease. Gut 1993; 34: 580-583.
- 93- Talley N.J, MBBS, PhD: The Role of H. pylori in Nonulcer Dyspepsia. Gastroenterology Clinics of North America 1993; 22: 461-465.

- 94- Tatar G, Uzunalioglu B, Kayhan B, et al: C. pylori Saptanan Nonülser Dispepsi Olgularında Colloidal Bismut Subcitrate Tedavisinin Çift Kör Plasebo Değerlendirilmesi GATA Bülteni 1991;33:405-410.
- 95- Taylor D.E, PhD: C.pylori-Isolation, Characterization and association with Chronic Gastritis and Ulcers. Oxoid Culture 1988; 9: 1-4.
- 96- Tee W, Fairley S, Smallwood R, et al: Comparative Evaluation of Three Selective Media and a Nonselective Medium for the Culture of H. pylori from Gastric Biopsies. Journal of Clinical Microbiology 1991; 29: 2587-2589.
- 97- Thomas J.E, Whatmore A.M, Barer M.R, et al: Serodiagnosis of H. pylori Infection in Childhood. Journal of Clinical Microbiology 1990; 28: 2641-2646.
- 98- Tricottet V, Bruneval P, Vire O, Camilleri J.D: CLO and Surface Epitelium Abnormalities in Active Chronic Gastritis in Humans: an Ultrastructural Study. Ultrastructural Pathology 1986; 10: 113-122.
- 99- Turhanoglu M, Göral V, Arıkan E, et al: Çeşitli Üst Gastrointestinal Sistem Hastalıklarında Helicobac. pylori Sıklığı. Klimik Dergisi 1992; 1 :19-21.
- 100-Tytgat G.N.J, M.D, PhD, et al: H.pylori Infection and Duodenal Ulcer Disease. Gastroenterology Clinics of North America 1993; 22: 127-139.
- 101-Uzunismail H, Bal K, Tuncer M, et al: Gastrit, Duodenit ve Peptik Ülserli Vakalarımızda Helicobacter pylori Sıklığı. Endoskopi Dergisi 1991; 3: 26-36.
- 102-Vahaboglu H, Arıkan E, Mülazımoğlu-Gezer L, Yenen O.S: Helicobacter pylori infeksiyonunun Tanısında Ureaz Testinin Güvenilirliği. Klimik Dergisi 1991; 1: 17-18.
- 103-Warren J.R, Marshall B: Unidentified Curved Bacilli on Gastric Epitelium in Active Chronic Gastritis. Lancet 1983: 1273-1275.
- 104-Westblom T.U, Madan E, Gudipati S, et al: Diagnosis of H.pylori Infection in Adult and Pediatric Patients by Using Pyloriset a Rapid Latex Agglutination Test. Journal of Clinical Microbiology 1992; 30: 96-98.
- 105-Yeung C.K, Fu K.H, Yuen K.Y, et al: Helicobacter pylori and Associated Duodenal Ulcer. Archives of Disease in Childhood 1990; 65: 1212-1216