

**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. BÜLENT BAYSAL**

**DİSPEPTİK HASTALARDA FARKLI YÖNTEMLERLE
HELICOBACTER PYLORI VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Fatma KALEM

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Bülent BAYSAL**

**KONYA
2008**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	iii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Bulaşma Yolları	3
2.4. Genel Özellikler	3
2.4.1. Morfoloji ve boyanma özellikleri.....	3
2.4.2. Kültür özellikleri	4
2.4.3. Biyokimyasal özellikleri	4
2.4.3.1. Antijenik yapı	4
2.4.4. Virulans ve patojenite özellikleri	4
2.4.4.1. Lipopolisakkarid yapısı.....	5
2.4.4.2. Vakuol yapıcı sitotoksin A[vacuolating cytotoxin gene (<i>vacA</i>)]	5
2.4.4.3. Sitotoksinle bağlantılı gen A[Cytotoxin associated gen A (<i>cagA</i>)].....	5
2.4.4.4. Nötrofil aktivasyon farklılığı.....	5
2.4.5. Dirençlilik	6
2.4.6. Tanı yöntemleri	7
2.4.6.1. İnvaziv testler	7
2.4.6.1.1. Endoskopi	7
2.4.6.1.2. Histopatoloji	8
2.4.6.1.3. Kültür.....	9
2.4.6.1.4. Üreaz	10
2.4.6.2. Non-invaziv testler.....	11
2.4.6.2.1. Seroloji	11
2.4.6.2.2. Üre nefes testi	11
2.4.6.2.3. Gaita-antijen testi.....	11
2.4.6.2.4. Polimeraz zincir reaksiyonu(PZR).....	12
2.4.8. Patogenez	12
2.4.8.1. <i>H.pylori</i> 'nin rol aldığı hastalıklar	14

2.4.8.1.1. Gastrit	14
2.4.8.1.2. <i>H.pylori</i> infeksiyonu ile mide asit sekresyonu arasındaki ilişki	15
2.4.8.1.3. <i>H.pylori</i> - duodenal ve mide ülseri.....	15
2.4.8.1.4. <i>H. pylori</i> infeksiyonu ve siklo-oksijenaz aktivitesi.....	16
2.4.8.1.5. Mide lenfoması, mide karsinomu ve <i>H.pylori</i>	17
2.4.9. <i>H.pylori</i> ve non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI).....	17
2.4.10. <i>H.pylori</i> ve fonksiyonel dispepsi (non-ulcer dispepsi)	17
2.4.11. Tedavi	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	19
3.1. Gastroözofagoduodenoskopi.....	19
3.2. Üreaz Testi.....	19
3.3. Histopatoloji.....	20
3.3.1. Hematoksilen-Eozin	20
3.4. Kültür.....	20
3.5. <i>H. pylori</i> Gaita Antijeni	21
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	35
6. ÖZET.....	45
7. SUMMARY	46
8. KAYNAKLAR	47
9. TEŞEKKÜR	55

KISALTMALAR

HpSA	: Helicobacter pylori Gaita-antijen testi
vacA	: Vacuolating cytotoxin gene
cagA	: Cytotoxin associated gen A
LPS	: <i>Lipopolisakkarit</i>
CLSI	: <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
ÜST	: <i>Üre Soluk Testi</i>
PZR	: <i>Polimeraz zincir reaksiyonu</i>
CLO	: Campylobacter like organism
MALT	: Mucosa associated lymphoid tissue
NSAI	: Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar

1. GİRİŞ

H. pylori küçük, kıvrık, oldukça hareketli Gram negatif bir basildir (1-3). Midenin sadece mukus tabakasında kolonize olur. Bakterinin 1984'te mide mukozasında tanımlanmasından bu yana peptik ülserin ana sebebi, gastrik kanser gelişiminde de en önemli risk faktörü olduğu anlaşılmıştır (4,5). Bakteri ile kolonize olan hastaların % 70'ten fazlası asemptomatiktir. Bu sebeple infeksiyonun nasıl kazanıldığı, infekte hastaların neden çok az bir kısmında ülser ve kanser geliştiği, bu alt grubun nasıl identifiye ve tedavi edileceğini saptamak önemlidir.

Dünya nüfusunun %60-70'inin bu bakteri ile kolonize olduğu tahmin edilmektedir. Bu sebeple bu bakterinin yol açtığı infeksiyonların önemli bir sağlık sorunu olduğu söylenebilir (6).

H.pylori tanısında invaziv ve noninvaziv metotlar kullanılmaktadır. Üre soluk testi, HpSA, PZR ve serolojik yöntemler kullanılan noninvaziv metotlardandır ve sensitivite ve spesifite değerleri oldukça yüksektir.

İnvaziv yöntemler ise endoskopi bağımlıdır ve alınan biyopsi örneğinde üreaz ve histopatolojiyle bakteri varlığı gösterilebilir. Ayrıca kültür yapılarak bakteri izole edilebilir. Kültürle bakteri izolasyonu oldukça zordur, çünkü bakteri üretmek için özel koşullara ihtiyaç duyulur ve rutinde uygulanabilmesi oldukça zordur.

Ancak diğer bazı bakterilerde olduğu gibi *H.pylori* infeksiyonlarının tedavisinde ilaç direnci önemli bir sorun haline gelmiştir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde tedavi başarısızlığına sebep olacak kadar yüksek direnç oranları bildirilmektedir. Bu nedenle antibiyotik duyarlılıklarının tespit edilmesi doğru ve etkin tedavi için yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızda Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi ünitesine gastrointestinal sistem şikayetleriyle başvuran ve gastroözefagoduodenoskopi yapılan hastalardaki *H.pylori* infeksiyonu tanısında HpSA (*Helicobacter pylori* gaita antijeni) testini; histopatoloji, üreaz ve kültür ile kıyaslayarak tanı değerlerini saptamayı ve kültürde üreyen *H.pylori* suşlarında E-test metoduyla klaritromisin, metronidazol ve amoksisilin direncini araştırmayı amaçladık

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

İlk olarak 1906'da gastrik adenokarsinom ile spiral şeklinde bir bakterinin ilişkisine dikkat çekilmiştir. 1938'de Doenges midede benzer yapıda bakteriler olduğunu bildirmiştir. 1940 yılında peptik ülserli hastaların oral bizmut preparatları ile tedavi edilebildiği rapor edilmiştir. 1960-1970 döneminde araştırmacılarda midenin asit pH'sı etkisiyle steril olduğu düşüncesi hakim olmuştur. Steer ve Glin-Jones 1975'de mide ülserli olguların %80'inde, mukus tabakasının altında, Gram negatif, spiral bir organizma tespit etmişler ancak kültürde mikroaerofilik bir ortam kullanmadıklarından sadece *Pseudomonas aeruginosa* üretebilmişlerdir. *H.pylori*'nin 25 yıl önce Warren ve Marshall tarafından mide mukozasından izole edilmesinden sonra üst gastrointestinal sistem hastalıklarının tanı ve tedavisinde yeni ufuklar açılmıştır. Araştırmacılar ilk olarak bakteriye *Campylobacter pylori* ismini vermişler ancak daha sonra farklı bir tür olduğu anlaşılmış ve 1989'da *H.pylori* adı verilmiştir. Bugün *Campylobacteriaceae* ailesinde, *Helicobacter* cinsi içinde incelenen türlerden, insanlar için en önemli tür, *H.pylori*'dir (2,3,7-10).

2.2. Epidemiyoloji

H.pylori enfeksiyonu dünyada oldukça sık görülmektedir. *H.pylori* prevalansı o bölgedeki yaşam tarzıyla bağlantılıdır (2,3). Bu bakterinin spontan eradikasyonu söz konusu değildir. Dolayısıyla ancak diğer enfeksiyonlarda alınan antibiyotiklerle rastgele eradike edilmiş olabilmekte ya da akut inflamatuvar gastriti artırarak kronik gastrit, atrofik gastrit ve ilerleyen zamanlarda pangastrit gelişmesine sebep olmaktadır (11,12). Ülserin eşlik etmediği dispepside de etken olabileceği bildirilmiştir (13). Seropozitivite yaşla ve düşük sosyo-ekonomik durumla artmaktadır. Enfeksiyonun çocuklukta kazanıldığı bilinmekte, geçiş yolu tam olarak bilinmemektedir. İnsanların tek rezervuar olduğunun anlaşılmasından bu yana *H.pylori*'nin diğer kardeşlerden, anne-babadan ve çoğunlukla oral yoldan alındığı tahmin edilmektedir (2,3).

H.pylori'nin bir suşu ile oluşan ilk enfeksiyon farklı bir suşla ortaya çıkan koinfeksiyona karşı koruyucu değildir. Multipl suşlarla enfeksiyon oldukça sıktır ve daha çok gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkar. Poliklonal enfeksiyon farklı suşlar arasında DNA'nın alışverişine izin verir ve bu, önemli virülans faktörlerinde antibiyotik direncini

kodlayan genlerin yayılımına destek olur. İnfeksiyonun kliniği histolojik gastritin yerleşimi ve ciddiyetine bağlıdır, yaşla da ilişkilidir. Antral gastritle birlikte regülatuar geri itilimin kaybı ortaya çıkar ve duodenuma ulaşan yüksek asit yükü duodenal gastrik metaplazi gelişimine sebep olur. Gastrik metaplazi alanları *H.pylori* ile kolonize olur ve bu olay duodenumda yol açarken, duodenal ülser için de yüksek risk faktörü oluşturur. Gelişmekte olan ülkelerde infeksiyon çok erken yaşlarda alınmakta ve erişkinlerin büyük kısmında infeksiyon saptanmaktadır. Gelişmiş ülkelerde hijyen koşullarının daha iyi olmasına bağlı olarak infeksiyon prevalansı daha düşüktür.

2.3. Bulaşma Yolları

İnsanların *H.pylori* için doğal rezervuar olup olmadığı henüz tartışmalıdır. Hayvanlardan *Helicobacter pylori*'ye benzer mikroorganizmalar elde edildiği de primatlar ve özel şartlarda kediler dışında diğer hayvanlarda da *H.pylori* izole edilmemiştir. Bakterinin insandan insana nasıl bulaştığı tam olarak anlaşılamamıştır. Bakteri gaitadan, içme suyundan ve dış kirinden izole edilebilmektedir. İnvaziv bir işlem olan endoskopiden sonra kullanılan aletlerin yeterli dezenfeksiyonunun yapılmaması; hastadan hastaya bulaşma sebep olabilecektir. Aile içi bulaş özellikle önemlidir. *H.pylori* iki hafta kadar bir süre, soğukta deniz ve nehir suyunda yaşayabilmektedir. Cinsel yolla bulaşmadığı bilinmektedir (14).

2.4. Genel Özellikler

2.4.1. Morfoloji ve boyanma özellikleri

H.pylori doku kesitlerinde Gram, Karbol Fuksin, Akridin Oranj, Giemsa, Hematoksilen-Eozin ve Warthin-Starry Gümüş boyaları ile midede mukus tabakanın altında, epitel hücre yüzeyinde ve lümeninde görülebilir. Dokuda spiral, kültürlerde basil veya kokobasil şeklindedir. *H.pylori*'nin bir ucunda 4-6 adet kılıflı kirpik (flajella) vardır. Hareketi tirbuşona benzer, kendi çevresinde 1-3 kez dönebilir, yüksek motilite hızına sahiptir. Mikroskopik incelemede, S (spiral) şekilli, kılıf ihtiva eden, 0,5-0,9 µm genişlikte, 2-4 µm uzunluktadır. Mikroaerofil olan bu bakteri 3-5 günde üremektedir (15,16).

2.4.2. Kültür özellikleri

Kültür; altın standart olarak kabul edilir. *H.pylori*'nin üretilmesi; mikroaerofilik olmasından ve yavaş üreme özelliğinden dolayı güçtür. Özgüllüğü %100'dür ancak duyarlılığı diğer testlerden düşüktür ve %50-90 arasındadır (2). Üremedeki zorluklar ve kontaminasyon riski kültür yöntemi ile bakteriyi saptamayı daha az sensitif bir metod haline getirmektedir ve yapılması en zor testtir. Sadece birkaç merkez *H.pylori*'nin rutin mikrobiyolojik izolasyonunu önermesine rağmen multidirençli suşların artan prevalansı, kültür ve antibiyotik duyarlılık testlerinin zaman içinde daha gerekli olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle bazı hastalarda tekrarlayan tedavilere rağmen infeksiyonun devam etmesi bu düşünceyi desteklemektedir (17).

2.4.3. Biyokimyasal özellikleri

H.pylori tarafından kullanılan tek karbonhidrat glikozdur. Bakteri glikozu oksidatif ve fermentatif yolla metabolize eder. *H.pylori* aerobik ve anaerobik solunum sistemlerine sahip mikroaerofil bir bakteridir (14). Bakterinin katalaz ve oksidaz reaksiyonu pozitifdir. Çok güçlü bir üreaz enzimi vardır. Üreaz enzimi pH 4-10 arasında aktiftir. İnsan mide mukusunu bozan proteaz enzimi ve fosfolipaz enzimleri de vardır. Hippurat hidrolizi ve nitrat redüksiyonu negatiftir. Sefalotine duyarlıdır (2,3,12).

2.4.3.1. Antijenik yapı

H.pylori'nin hücre duvarında lipopolisakaritlerin(LPS) çok sayıda tekrarlayan yan zinciri vardır. Hücre duvarının kor LPS'i grup antijenlerini, yan zincirler ise tipe özgü antijenlerini taşırlar. *H.pylori* suşlarının taşıdıkları antijenlere göre tiplendirilme çalışmaları henüz başarılı değildir (2,3,12).

2.4.4. Virulans ve patojenite özellikleri

H.pylori, doğal yaşam ortamı olan mide mukozasında mukus içinde asit ortamdan korunarak yaşamını sürdürür. Spiral şekli ve çok sayıda kirpiği ile, mukus içinde hızlı hareket edebilir (12). *H.pylori* dünya üzerinde pek çok kişinin mide mukozasında kolonize olurken, sadece %10 gibi bir oranda hastalığa sebep olmaktadır. *H.pylori*'nin hastalık

oluşturma mekanizmasında; *cagA*, *cagPAI*, *vacA*, *iceA*'nın görevli olduğu düşünölmektedir (14,18-20).

2.4.4.1. Lipopolisakkarid yapısı

Lipopolisakkarid, *H.pylori*'yi de içeren Gram negatif bakterilerin hücre zarında, glikolipidlerin bir üyesi olarak bulunur. Lipopolisakkarit, başlıca lipid A komponenti içeren, endotoksik özelliklere sahip maddelerin ve sitokinlerin salınımını stimüle eder. Lipopolisakkaritin diğer işlevleri, pepsinojen sekresyonunun stimölasyonu ve musin sentezinin inhibisyonuyla mukozal bütönlüğüün kaybına yol açabilen gastrik epitelyal hücre-laminin etkileşimini engellemektir. *H.pylori* suşlarının polisakkarit yan zincirlerinin uzunluk ve antijenik bakımından farklı olduğu saptanmıştır. Bu farklılığın muhtemelen virulans ve nötrofillerle etkileşimde rol oynadığı düşünölmektedir (3).

2.4.4.2. Vakuol yapıcı sitotoksin A[vacuolating cytotoxin gene (*vacA*)]

VacA geni tarafından yapılan 87 kDa ağırlığında olan bu protein hücrelerde vakuolleşmeye neden olmaktadır (14,20). *H.pylori* suşlarının %65'i bu aktiviteye sahiptir.

2.4.4.3. Sitotoksinle bağılantılı gen A[Cytotoxin associated gen A (*cagA*)]

H.pylori'lerin %60'ında bulunan bu genin ürettiği proteinlere karşı oluşan antikolar kronik süperfisiyal gastritlerin %60'ında pozitif bulunurken duodenal ülserli hastaların %100'ünde pozitifdir. Peptik ülser hastalığı ile ilgili fenotipik bir özellik olarak düşünölmekte ve vakuol yapıcı sitotoksin etkisi için bir marker olarak kabul edilmektedir (2,3,12,20).

2.4.4.4. Nötrofil aktivasyon farklılığı

Duodenal ülserli hastalardan elde edilen suşların nötrofilleri daha hızlı aktive ettikleri saptanmıştır. *H.pylori*'nin klinik suşları iki büyük grupta incelenebilir:

1. Tip 1 (Ülserojenik suşlar): Epitel hücrelerinde vakuol oluşturan sitotoksin (*vacA*) ve bu sitotoksinle ilgili antijeni (*cagA*) üreten iki gen içerir ve duodenal ülserli hastalar daima bu tipte enfektelidir (2,3,12,20).

2. Tip 2 (Ülserojenik olmayan suşlar): *cagA* ve *vacA* genini içermeyen ve peptik ülser oluşturmeyen bakterilerdir (2,3,12,20).

2.4.5. Dirençlilik

Kültürlerde oluşan *H.pylori* kolonileri 45 dakikadan fazla oksijen ile temas ederlerse, canlılığını kaybeder. %5 safra içeren sıvı ortamlarda 30 dakikada *H. pylori* suşlarının yaklaşık dörtte biri canlılığını kaybetmektedir. 5-10 mmol/L üre içeren sıvı ortamlarda pH: 1,5-2 gibi asiditede canlı kalabilir, ama pH: 4'ün üzerinde daha iyi yaşadığı bildirilmiştir (21).

Endoskopi sırasında kullanılan kimyasal maddeler *H.pylori* için zararlı olabilir. Lokal anestezi madde olarak kullanılan benzokain *H.pylori*'ye inhibisyon yaparken, lidocaine'in böyle bir etkisi yoktur. Endoskopi'den önce hastanın simetidin preparatı almış olması da, *H.pylori* üzerine, kısmen olumsuz etki eder (21).

Distile su veya fizyolojik tuzlu sudaki *H.pylori* süspansiyonları -70°C'de günlerce canlılığını korur, ama oda ısısında hızla canlılık kaybolur. *H.pylori* % 20'lik glikoz solüsyonu kullanılarak hazırlanan taşıma ortamında, 4°C'de 5 saat canlılığını korumaktadır (21).

Tablo 1. *H. pylori*'nin biyokimyasal ve virulans-patojenite özellikleri (2,3,21)

Spiral şekilde, Bir uçta 4-6 kirpik (lophotrichia)	Mukus içinde etkin hareketi sağlar.
Oksidaz	+
Katalaz	+ (Midede ve fagositler içinde vakuollerde yaşayabilme)
Üreaz	+ (Midede pH'yı alkalileştirerek asitten korunma ve yaşayabilme)
Fosfolipaz	+ (Mukusun sindirilmesi ve ıslaklığının artışı)
Proteaz	+ (Mukusun sindirilmesi ve eriyebilirliğinin artışı)
Hippurat hidrolizi	- (<i>Campylobacter jejuni</i> 'den ayırım)
TSİ agarda H ₂ S yapımı	- (Çeşitli <i>Campylobacter</i> türlerinden ayırım)
γGlutamil transpeptidaz	+ (Diğer <i>Helicobacter</i> türlerinden ayırım)
Nitrat redüksiyonu	- (<i>Campylobacter</i> 'lerden ayırım)
Mikroaerofilik üreme: 25°C de 37°C de 42°C de	- + - (Termofilik <i>Campylobacter</i> 'lerden ayırım)
% 1 Glisinde üreme	-
Nalidiksik asite duyarlılık (30 µg disk) Sefalotin'e duyarlılık (30 ng disk)	R S } (<i>Campylobacter</i> 'lerden ayırım)
Vac A	Epitel hücresinde vakuol oluşturarak hasar oluşturmada rol alır
Cag A	Sitotoksin oluşumu ve mide ülseri ile ilişkilidir
Porinler	Nötrofil ve mononükleer hücreleri çekerek reaktif bileşikler ve interlökin salınması yol açar
Isı şok proteinleri	Otoimmunitede rol oynar

2.4.6. Tanı yöntemleri

2.4.6.1. İnvaziv testler

2.4.6.1.1. Endoskopi

Endoskopi, üst gastrointestinal sistemin vizüel görüntülenmesi için kullanılmaktadır. İnvaziv, uygulanması zor ve hasta için sıkıntılı bir yöntemdir. Sadece infeksiyon varlığını göstermek için endoskopi uygulanmamalıdır. Gastritte, mukozada

kızarıklık olabilir, ancak histoloji ile endoskopik görünüm arasındaki korelasyon genel olarak iyi değildir. *H.pylori*'nin endoskopik gastrit görünümünde; eritematöz/eksüdatif gastrit, atrofik gastrit, kabarık eroziv gastrit, rugal hiperplastik gastrit, enterogastrik reflü gastriti, konjestif gastroenteropati ve normal görünüm olarak sınıflar bulunmaktadır. Ancak endoskopide normal mukoza ile hastalık bulunan bölge her zaman ayrılamaz. Bu metot hem zaman alıcı hem de doğruluk oranı düşük bir metottur. Bu yöntemde, antrumdan en az iki farklı bölgeden biyopsi alınmalıdır. Bazı çalışmalarda korpustan da biyopsi alınması gerektiği bildirilmektedir. Örnek olarak infekte hastaların %14'ünde antral infeksiyon yoktur, fakat eğer özellikle gastrik intestinal metaplazi veya safra reflüsü mevcutsa *H.pylori*'nin midede başka bir yerde yerleşebildiği bildirilmiştir. *H.pylori*, endoskopi sonrası histoloji, kültür ve üreaz testleriyle tespit edilebilir. Ayrıca proton pompa inhibitörlerinin midedeki *H.pylori* kolonizasyon paternini değiştirebildikleri saptanmıştır (2,3,22).

2.4.6.1.2. Histopatoloji

H.pylori infeksiyonunun varlığının gösterilmesinde histopatoloji son yıllarda en güvenilir yöntemlerden biri olarak gösterilmektedir. *H.pylori* infeksiyonunun yol açtığı mukozal hasarı gösteren tek metottur. Biyopsinin uygun yerden alınması gerekir. Çünkü infeksiyon yama tarzında yerleşir. Bakteriler spiraldir ve kıvrılmış ya da "S" şeklinde görülür ve özellikle yoğun olarak midenin antrumunda bulunurlar. Bakterilerin etrafında PMNL artışı dikkat çeker (2,3,22).

Bu bakteriler çoğunlukla epitelyal hücrelerin yüzeyine yakın bulunurlar ve üstünü kaplayan gastrik mukus içinde mevcuttur. *H.pylori* hemotoksilen-eozinle boyanmış kesitlerde tanınabilmesine rağmen düşük seviyedeki infeksiyonun saptanması ve morfolojik özelliklerin gösterilebilmesi için destek boyalara ihtiyaç duyulur. Bu yöntemin önemli bir avantajı ise gastrik atrofi veya intestinal metaplazi aynı anda değerlendirilebilir. Önceleri Warthin-Starry Gümüş boyası kullanılmıştır, ancak bugün bakteriyi Giemsa, Gimenez ve Alcian Sarısı-Toluidine Mavi boyası gibi boyamalarla tanımlamak mümkündür. Hemotoksilen-Eozinle boyanmış alanlar üzerinde *H.pylori*'yi belirlemek mümkün olsa bile yeterli değildir. *H.pylori* dağılımından dolayı tek biyopsi yeterli değildir. İntestinal metaplazi ve atrofik gastrit yokluğunda *H.pylori* bütün gastrik bölgelerde aynı oranlarda tespit edilebilir. Teknik olarak bu boyalar, görülen organizmanın *H.pylori* olduğunu ispat etmemektedir. Histolojik incelemenin spesifitesi monoklonal antikor

kullanan immunokimyasal boyamalarla artırılabilir. Yapılan pek çok çalışmada tanı yöntemleri arasında histopatolojinin sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olarak bildirilmektedir (2,3,22).

H.pylori infeksiyonu, kronik gastrit gelişiminden sonra, atrofi ve intestinal metaplazi gelişimine sebep olabilir (11).

2.4.6.1.3. Kültür

H.pylori tanısı için bakterinin kültürde üretilmesi altın standart sayılmaktadır. Bu yöntem en standart, en özgül ve genellikle oldukça duyarlı bir yöntem olarak tanımlanmaktadır. Oksijene duyarlı olan bu bakterinin laboratuvara ulaştırılması ve ekimi uygun koşullarda ve hızlı olmalıdır. Taşıyıcı besiyeri olarak serum fizyolojik ve ticari olarak hazırlanmış besiyerleri kullanılmaktadır. *H.pylori* kültürünün başarısı biyopsi örneğinin alımıyla ekimi arasındaki süreye ve oksijenle temasına bağlıdır. Bu nedenle alınan örnekler en fazla dört saat içinde ekilmeli, bu süre boyunca +4 °C'de bekletilmelidir. *H.pylori* mikroaerofilik bir bakteridir. En iyi %98 gibi çok nemli ve %5-10 O₂ içeren CO₂'li ortamlarda 37 °C'de ürer. Kan ve serum içeren besiyerlerinde 4-7 günde 0,5 mm çapında düzgün kenarlı, pigmentsiz koloniler yapar. Zenginleştirilmiş Brain-heart infüzyon agarda 33-40°C ve pH 6.6-8.4 arasında iyi ürer. Brain-heart infüzyon agar, Brusella agar, Çukulata agar, Colombiya agar, Skirrow agar gibi zenginleştirilmiş besiyerleri *H.pylori*'nin üremesi için yeterlidir. Ayrıca besiyerinde %0,2 aktif kömür bulunması üremeyi kolaylaştırır. Geçmişte *H.pylori* izolasyonu için kanlı agar kullanılmıştır, saponin içeren % 7 at kanlı agara % 1 isovitale-X ilavesi ile üremenin hızlandığı saptanmıştır (2,3,7,23).

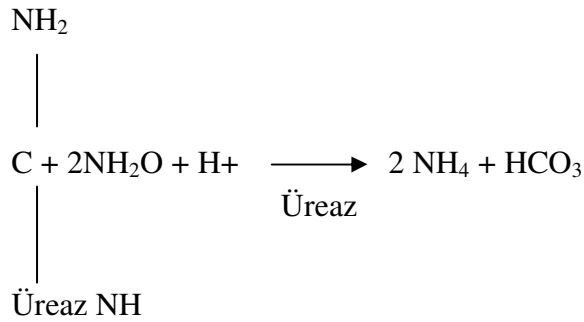
Besiyerlerine çeşitli antibiyotiklerin ilavesiyle seçicilik artar. Bu amaçla Vankomisin (3-6 mg/ml) + Amfoterisin B (2-6 mg/ml) + Trimetoprim (5-20 mg/ml) + Kolistin (25000 U/1) + Sefsulodin (5 mg/ml) kombinasyonunun ilavesi önerilmektedir. Örnek hemen ekilemeyecekse -70 °C'de saklanabilir, bu işlem kültürde üretmeyi %40 azaltacaktır. Mikroaerofil ortam, çeşitli ticari kitler kullanılarak, anaerop kavanozda sağlanabilir. Üreyen suşlar, Gram boyama, üreaz, katalaz, oksidaz reaksiyonlarına göre konvansiyonel yöntemlerle değerlendirilerek tanı konur. Kültürden izole edilen *H.pylori* suşlarına antibiyotik duyarlılık testi uygulanabilir, tiplendirme yapılabilir, bu suşlar -70 °C'de skim-milk ya da %15-20 gliserol içeren BHI sıvı besiyerinde saklanabilir. Uygulanacak antimikrobiyal duyarlılık testleri "CLSI"(Clinical and Laboratory Standards Institute) onaylı olan agar dilüsyon ve E-testtir. Antimikrobiyal duyarlılık testlerinin rutin

olarak uygulanması oldukça zordur bu sebeple belirli aralıklarla o bölgedeki antibiyotik duyarlılık paternini tanımlamak amacıyla yapılmalıdır (2,3,7,23).

Dışkı kültürü: *H.pylori* safraya duyarlı bir bakteridir. Dışkı safra asitlerinin yüksek oranda bulunduğu, anaerop ve fakültatif anaerop bakterilerden oluşan zengin normal floraya sahip bir ortamdır. Bütün bu nedenlerden dolayı dışkı kültüründe *H.pylori* üretmek oldukça zordur. Pasajın çok hızlı olduğu diyareli olgularda dışkıda *H.pylori* üretilebilmiştir (7).

2.4.6.1.4. Üreaz

Sadece infeksiyonun varlığını veya yokluğunu gösterir. CLO (Campylobacter like organism) test ve daha ucuz olan üreaz testleri benzer sensitivite ve spesifiteye sahiptir. *H.pylori*'nin kuvvetli bir üreaz aktivitesinin olması, bu özelliğinin tanı yöntemi olarak kullanılmasına imkan vermiştir. Bu test hızlı ve spesifik olmasına rağmen tedavi sonrası dönemde duyarlılığı azalmaktadır. Bu testin esas üreaz enzimiyle, ürenin parçalanması sonucu amonyak ve bikarbonat meydana gelmesi, ortamın pH'sının yükselmesi, bu değişikliğin pH indikatörleri yardımıyla görünür hale getirilmesinden ibarettir (Şekil 1).



Şekil 1: *H.pylori*'nin üreaz aktivitesi.

Üreaz testinin başlıca avantajı ucuzluğudur, ancak diğer invaziv testlerden daha az duyarlıdır. Bu testin dezavantajları, üreaz yapan başka bakterilerin varlığıdır (*Yersinia enterocolitica* ve *Proteus vulgaris* gibi). Ancak üreaz testi *H.pylori*'de %75 oranında 20 dakika-1 saat arasında müspetleşir, diğer bakterilerde ise 12 saat sonra pozitif sonuç alınır. Bu yöntem %65-95 duyarlılık ve %60-90 özgüllük oranına sahiptir. Diğer direkt testlerde olduğu gibi üreaz testi de bakteri yoğunluğuna bağlıdır, dolayısıyla antral örneklerde sensitivitesi daha yüksektir. Endoskopi gerektirmesi bir dezavantaj olsa da; hızlı üreaz testi en ucuz ve oldukça güvenli bir test olduğundan endoskopi yapıldığında tercih edilen tanısal yöntemdir (12).

2.4.6.2. Non-invaziv testler

2.4.6.2.1. Seroloji

H.pylori infeksiyonuna cevap olarak immunglobulinler oluşmaktadır. Bu antikorlar ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), Hemaglutinasyon, Kompleman Fiksasyon, İndirekt İmmunofloresan, Lateks Aglutinasyon ve Western Blotting testleri ile araştırılabilir. Bu testler basit, ucuz ve depolanmış serum örnekleri ile çalışılabilir. Antikor titresi başarılı bir tedaviden sonra yavaş yavaş düşer, seroloji; *H.pylori* eradikasyon tedavisinin başarısını araştırmada ve reinfeksiyon oranlarının ölçülmesi için kullanılmaz (2,3,14,24).

2.4.6.2.2. Üre soluk (nefes) testi

Üre Soluk Testi (ÜST) non-invaziv, güvenli ve tekrarlanabilir bir testtir. Üre substrat olarak ya ^{13}C ya da ^{14}C üre olarak hastaya verilir. *H.pylori* üreazı; alman üreyi işaretli bikarbonata hidrolize eder. Bu da solunumla dışarı atılan ve toplanarak tayini yapılabilen işaretli CO_2 'e dönüşür. ^{14}C izotopu bir sintilasyon sayacı ile tayin edilirken, ^{13}C çoğunlukla mass spektrometresi yardımı ile tayin edilir. Orofarinkteki bazı mikroorganizmalar üreyi hidrolize edebilir. Eğer üre sıvı şekilde verilirse, bu durumda işaretli karbonda nefes testi sırasında erken bir artış görülür. Testin duyarlılığını etkileyen faktörler; solutulmanın zamanlaması, ürenin veriliş şekli (tablet veya sıvı), mide boşalma zamanıdır. ^{13}C ve ^{14}C testleri performans özellikleri açısından benzerdir (3).

Birçok ticari test sistemleri mevcuttur. Bunlar ^{13}C ve ^{14}C işaretli üreyi kullananlar ve bunların tablet ve sıvı şekilleridir. Bazıları FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır. *H.pylori*'yi baskılayan ilaçlarla tedavi edilmemiş hastalarda testin sensitivitesi %97-100, spesifitesi %95-100 bulunmuştur. Üre soluk testi; tanı ve tedavi sonrası *H.pylori* takibinde uygun bir testtir (2,3).

2.4.6.2.3. Gaita-antijen testi

Ticari olarak hazırlanmış poliklonal ve monoklonal antikor testleri bulunmaktadır. Poliklonal testlerin özgüllüğü oldukça yüksek iken, duyarlılığı değişken olarak saptanmıştır. Hasta başı test olarak geliştirilen monoklonal antikor test sonuçları oldukça duyarlı ve özgül olarak saptanmıştır (7). Gaita antijen testinde basit bir sandviç ELISA yöntemi kullanılmaktadır. Çalışmalarda C Üre soluk testine yakın sensitivite ve spesifite

oranları bildirilmektedir. Tüm hasta gruplarında kullanılabilir (1). Oldukça ucuz, basit ve uygulanması kolay bir testtir. Aktif infeksiyon varlığını gösterir. Eradikasyon tedavisi sonra takipte kullanılabilir (25). İnvaziv metotların kullanılamıyacağı hasta gruplarında tanıda ve tedavi sonrası takipte kullanılmaktadır. Maastricht 2-2000 konsensus bildirisi tedavi sonrası *H.pylori* tespiti için üre soluk testi ya da *H.pylori* gaita antijen testini önermektedir (26).

2.4.6.2.4. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)

Günümüzde PZR yöntemiyle retrospektif olarak doku örneklerinde bakteri tespiti yapılabilmektedir. Bakteri miktarı çok az bile olsa biyopsi örneğinde tespit edilebilmektedir. Yalancı pozitif reaksiyonlar, duyarlılık ve özgüllük yüzdelerini düşürmektedir. Polimeraz zincir reaksiyonu incelemesi, özellikle antibiyotik ile eradikasyon sonrası çok az sayıda mikroorganizmanın var olduğu durumlarda *H.pylori* varlığını değerlendirmede referans test olarak önerilmektedir (2,3). Bu yöntem ile mide sıvısında, ağız sekresyonlarında, diş kirinde, gaita örneklerinde ve hatta safrada *H.pylori* gösterilmiştir. PZR ile infeksiyona neden olan *H.pylori* suşunda ana virulans faktörü olan *cagA* ve *vacA* geni araştırılabilir. PZR yöntemiyle dışkıdan da *H.pylori* tespit edilebilmektedir (7).

H.pylori'de tanı yöntemlerinin sensitivite ve spesifiteleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: *H. pylori*'de tanı yöntemlerinin sensitivite ve spesifiteleri (2,3)

Yöntem	Sensitivite	Spesifite
Kültür	%50-90	%100
Histoloji	%98	%95
Seroloji	%85-95	%75-95
Üre Nefes Testi	%90-100	%89-100
Üreaz (CLO) (<i>Campylobacter like organism</i>)	%65-95	%60-90
PZR	%95-99	%95-99

2.4.8. Patogenezi

Gastrik kanserler 1990 yılında dünya genelinde 628.000 kişinin ölümüne sebep olan ikinci en yaygın kanser çeşidi olarak bildirilmiştir (22). *H.pylori* ile infekte hastalarda başlangıçta Ig M sınıfı antikorlar meydana gelir, daha sonra da hem sistemik olarak hem de

mide mukozasında lokal olarak IgG ve IgA antikoru oluşur. Uygun tedaviye rağmen IgG pozitifliği 3 sene kadar sürebilir. Uygun antibiyotik kullanılmadığı takdirde. IgA ve IgG yapısındaki antikolar 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 (27,28).

H.pylori sitotoksini; cytotoxin associated gene-A (cag A) ve vacuolating cytotoxin gene-A (vac A) genlerine sahiptir ve bunlar bakterinin patojenitesinde önemli yer tutmaktadır. Kantarçeken ve arkadaşları (18) Malatya’da yaptıkları çalışmada ülser varlığında ve yokluğundaki dispepside vac-A ve cag A genlerini araştırmışlar. Hastaların %75.4’ünde *H.pylori* pozitif bulunurken, cag A %61.7’inde vac A ise %76.6’ında 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 (18).

H.pylori’nin, asitle birlikte, ülser oluşumunda rol oynayan en güçlü etken olduğu saptanmıştır. *H.pylori* hem koruyucu faktörleri azaltarak, hem de mide asitinin gücünü artırarak, mide ülserine 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 antikora karşı korur. Amonyak, etkili bir sitotoksin olup mide epitel dokusunda vakualizasyon yaparak hasara neden olur (22).

H.pylori’nin epitele yapışması ile interlekin8(IL 8) ve diğer sitokinler salgılanır. Bakterinin lökositleri uyarması ile interferon (IFN), tümör nekroz faktörü (TNF) ve IF-1, 6, 8 salgılandığı bildirilmiştir (21). Bu maddeler ve bakteriden salınan kemotaktik faktörler, nötrofillerin ve diğer inflamatuvar hücrelerin migrasyonuna ve aktivasyona neden olur. Ayrıca epitel hücreleri 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 antikolar, antijenlerle reaksiyona girerek otoimmün bir cevap ve doku yıkımı başlar. Diğer yandan aktif nötrofillerden salınan reaktif O₂ 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 (21).

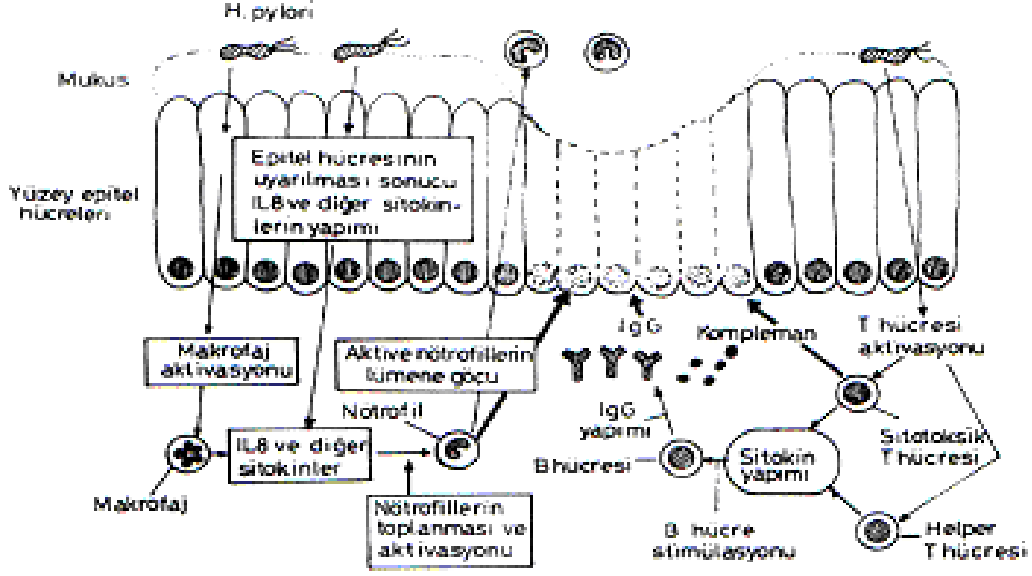
Tablo 3:*H. pylori*'nin patojenitesini sağlayan bazı temel özellikleri (2,3)

Özellik	Etki
Spiral Şekil	Mukus içinde hareketi sağlar
Flagella	Hareket özelliğini sağlar
Fosfatidinetanolamin, GM3 gangliozid ve lewis B antijenlerine bağlanmak	Gastrik mukus sekrete eden hücrelerde selektif kolonizasyon
Ureaz(A ve B)	Gastrik ortamda yaşamı sürdürme
Katalaz	Gastrik ortamda ve muhtemelen de fagositik vakuolde (CH ₂ O ₂ 'den korunarak) yaşamını sürdürme
Fosfolipaz(A ve C)	Mukusun ve epitelyal hücre membranının sindirimi, mukus kayganlığının artışı
Proteaz	Mukusun ve epitelyal hücre membranının sindirimi, mukusun eriyebilirliğinin artışı

2.4.8.1. *H.pylori*'nin rol aldığı hastalıklar

2.4.8.1.1. Gastrit

H.pylori enfeksiyonu genellikle kronikleşir. *H.pylori*'nin kronik gastritin en sık sebebi olduğu gösterilmiştir. Tanı endoskopik, histolojik, radyolojik ya da klinik bulgulara dayanabilir. Persistan *H.pylori* kolonizasyonlarının çoğu asemptomatiktir. *H.pylori* oral yoldan kazanılır, midenin mukus tabakasına yerleşir ve adhezyon molekülleri ile gastrik epitele tutunur. Bu tutunma reseptör-ligand ilişkisi içinde olur ve hemen daima iltihabi yanıt ile beraberdir. Akut faz kısa sürelidir. İnsanların küçük bir kısmında bakteriyel enfeksiyon konakçı tarafından sonlandırılır. Polimorf infiltrasyon çözülür ve mukozal görünüm normale döner. Bununla beraber çoğunlukla konakçının immun cevabı, enfeksiyonun eradikasyonunda başarılı olamaz. Kronik inflamatuvar hücreler 3-4 haftanın üzerinde, aşamalı olarak birikirler ve histolojik görünümün dominant halini alırlar. Sonuçta, akut nötrofilik gastrit, aktif kronik gastrite döner (2,3,12).



Şekil 2: *H.pylori*nin oluşturduğu inflamatuvar-immunolojik mukoza hasarlanması (2,3)

Kronik *H.pylori* gastritinde ise, karakteristik semptomlar ya da özel endoskopik bulgular görülmez. Kronik gastrit sessiz kalabilir veya peptik ülser, bazen mide kanseri, seyrek olarak da MALT(mucosa-associated lymphoid tissue) lenfoma gelişebilir (12).

2.4.8.1.2. *H.pylori* infeksiyonu ile mide asit sekresyonu arasındaki ilişki

H.pylori'ye bağlı gelişen inflamasyon korpus ağırlıklı ise, paryetal hücreler muhtemelen sitokin (IL-1) aracılığıyla inhibe edilir, böylece asit sekresyonu azalır. Eğer antrumdaki inflamasyon yoğun ise gastrointestinal polipeptid hormonların sekresyonu bozulur. Antral somatostatin miktarı ve D-hücre dansitesi azalarak G-hücrelerine fren etkisi ortadan kalkar. Dolayısıyla gastrin sekresyonu artar ve bu olay mide asit sekresyonunun artışına sebep olur. Başarılı bir *H.pylori* eradikasyon tedavisi sonrası asit salınımı normalleşir. Eğer inflamasyon kronikleşirse corpusta kronik atrofik gastrit gelişimine bağlı mide glandlarının progressif kaybı sonucu asit sekresyonu azalır. Antrumda total atrofi olduğu takdirde gastrin sekresyonu da progresif olarak azalır (12).

2.4.8.1.3. *H.pylori* - duodenal ve mide ülseri

Duodenal ülser hastalarının %90'dan fazlasında *H.pylori* infeksiyonu vardır (23). *H.pylori*'ye bağlı antral gastrit (B tipi) olgularında, artan asit salgısı nedeniyle, bulbusa

aşırı asit gelir. Bulbusda aşırı aside bağlı olarak gastrik metaplazi ortaya çıkar. Gastrik metaplazi alanlarında salgılanan mukus, mide mukusuna benzediğinden *H.pylori* antrumdan bulbusa da geçerek yerleşir ve bulbite yol açar. Bu bölgede asidin geriye difüzyonuyla da ülser oluşur. Peptik ülser multifaktoriyel bir hastalıktır. Olmazsa olmazı asittir.

Başarılı *H.pylori* eradikasyonundan sonra ülser nüksü yılda %1-4 oranında bildirilmektedir. *H.pylori* eradike edilmeyenlerde ise nüks yaklaşık %80'dir. Özel ve ark.(29) GATA'da yaptıkları çalışmada; *H.pylori* ile infekte iki hasta grubu oluşturmuşlar; bir grubu sadece Omeprazol ile tedavi ederken, diğer gruba *H.pylori* eradikasyon tedavisi ve omeprazol vermişler. Bu hastalarda; endoskopik ve histopatolojik iyileşmeler *H.pylori* eradikasyon tedavisi alan grupta belirgin olarak yüksek bulunmuştur (29).

Abbas ve ark.(30) *H.pylori* eradikasyonunun dispeptik semptomlara etkisini araştırmışlar ve bu tedaviyle semptomlarda hastaların %81'inde iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. Midenin asit salgılamadığı durumlarda, midede ne *H.pylori* ne de peptik ülser görülür. Anasidite olan olgularda ülser görülürse bu malign bir ülser ya da inflamatuvar ülerdir (Crohn, Tbc vs.). *H.pylori*, duodenum ülseri ve mide kanserinin etiyolojisinde rol almakla birlikte, duodenal ülser gelişen olgularda mide kanseri görülmemektedir (12).

2.4.8.1.4. *H. pylori* infeksiyonu ve siklo-oksijenaz aktivitesi

Siklo-oksijenazın araziidonik asit üzerine etkisi ile prostaglandinler oluşmaktadır. Memelilerin nukleus içeren tüm hücreleri siklo-oksijenaz sentez etme yeteneğine sahiptir. Bu enzimin aktivitesi farklı dokularda ve farklı koşullarda çeşitlilik göstermektedir.

Siklo-oksijenazın iki farklı izo enzimi (COX-1, COX-2) vardır. Genel olarak COX-1 normal fizyolojik işlevlerin yürütülmesinde yer alırken, COX-2 ise genel olarak değişen koşullarda indüklenabilen özelliği ile rol oynamaktadır. COX-2 genellikle inflamatuvar olaylarda çeşitli uyaranlarla aktivitesini 20 kat artırabilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar *H.pylori* infeksiyonu ile COX-2 enzim seviyesi arasında bir ilişkinin olduğunu göstermektedir. Bu bakterinin COX-2'yi arttırarak gastrik karsinogenezisi indüklediği ve gastroduodenal hastalıklarının patogeneğinde rolü olduğu düşünülmektedir (12).

2.4.8.1.5. Mide lenfoması, mide karsinomu ve *H.pylori*

Gastrit ile mide kanseri arasındaki ilişki uzun yıllardan beri bilinmekteydi. *H.pylori*'nin keşfinden sonra bu bakteri ile gastrit arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Glandüler atrofiyi izleyen Gastrik Ca, *H.pylori* ve konakçı cevabının bir sonucu olarak çıkan patolojik antitedir. Olayların düşünülen sıralaması, yıllar içinde gastritin, gastrik atrofiye ve intestinal metaplaziye ve sonunda gastrik kansere yol açtığı şeklinde olmuştur *H.pylori* pozitif olguların %1-3'ünde kanser riski olasıdır.

Dünya Sağlık Örgütü *H.pylori*'yi Sınıf 1 kanserojenler içine almıştır. Zamanla mide mukozasında lenfoid infiltrasyon (mucosa associated lymphoid tissue - MALT) hakim duruma geçebilir. MALTOMA (low grade MALT lenfoma) olgularının %72-98'inde *H.pylori* pozitifliği vardır (2,3,12)

Türkdoğan ve ark.(31) Van'da yaptıkları çalışmada *H.pylori*'nin gastrik karsinomadaki rolü araştırılmış, kanser dokusundan ziyade kanser dokusunun periferinden alınan biyopsi örneklerinde *H.pylori* prevalansı istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. *H.pylori* lenfoid folikül ve intestinal metaplazi gelişiminde de rol oynayabilmektedir. Bunu göstermek için Taşkın ve ark (32) 153 hasta üzerinde araştırma yapmışlar ve sonuç olarak da *H.pylori* ile enfekte olguların çoğunda mide mukozasında lenfoid follikül tespit etmişlerdir ve bu lenfoid folliküllerin kronik aktif gastrit ve *H.pylori* enfeksiyonu tanısında oldukça değerli belirteç olarak kabul edildiğini bildirmişlerdir.

2.4.9. *H.pylori* ve non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI)

Klasik non steroid antiinflamatuvar ilaçlar bağımsız olarak ülserojeniktirler(COX-1 ve COX-2 birlikte inhibe edenler). NSAI ilaçlar duodenal ülserlerin % 5'inden sorumlu iken gastrik ülserlerin %20-25'inde etiyolojik faktördür. *H.pylori* ve NSAI ilaçlar ülser oluşturmada sinerjik etki gösterirler. Bu nedenle uzun süre NSAI ilaç almak zorunda olan hastalarda *H.pylori* araştırılmalı, mevcutsa eradike edilmelidir (2,3,12).

2.4.10. *H.pylori* ve fonksiyonel dispepsi (non-ulcer dispepsi)

Batı toplumlarında fonksiyonel dispepsi olgularında *H.pylori* görülme sıklığı (%30-60), kontrollerden (%20-40) yüksektir. Fonksiyonel dispepsili olguların %20-25'inde semptomlardan *H.pylori*'nin sorumlu olabileceğini ortaya koyan araştırmalar vardır. Bu

grup olgular eradikasyon tedavisinden yararlanmaktadır. *H.pylori* ile fonksiyonel dispepsi konusunda henüz son söz söylenmiş değildir (12).

2.4.11. Tedavi

H.pylori eradikasyon tedavisi aktif ve tekrarlayan peptik ülserli hastalarda önerilmektedir. Bu tedavi genellikle bir proton pompa inhibitörü veya H₂ reseptör blokörü ile iki antibiyotik kombinasyonundan oluşur. Klaritromisin, metronidazol ve amoksisilin direnci bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Tedavideki başarısızlığın bazı sebepleri vardır, bunlar; antibiyotiklerin mukozada yeterli yoğunlukta toplanamamaları ve sekrete edilmemeleri, değişik pH'larda özellikle asidik ortamda stabiliteilerinin sağlanamaması, mukusun lümende ve epitel tarafındaki pH farklılıkları, bakterinin mukusun derin tabakalarına yerleşmesi, bakterinin katalaz aktivitesi ile fagositozdan kurtulması ve *H.pylori*'nin fizik ve kimyasal streslere morfoloji, metabolizma, üreme özelliklerini değiştirmek suretiyle kokoid forma dönüşerek yanıt vermesidir. Ayrıca dirençli suşlar tedavi başarısızlığına sebep olur. *H.pylori*'de primer direnç (doğal direnç) olabilir. Primer direnç her suşun kromozomunda her zaman bulunabilir ve antibiyotik hiçbir zaman bu bakteri infeksiyonunun tedavisi için kullanılmaz. *H.pylori* polimiksinlere, trimetoprim, sulfanomid ve vankomisine doğal dirençlidir (8). Sefsulodin, nalidiksik asit ve antifungal bileşiklere de birçok *H.pylori* suşu dirençlidir. Primer direnç ülkeden ülkeye değişiklik gösterir. Sekonder direnç (kazanılmış direnç) ise suşların antimikrobiyal ajanlara duyarlı iken sonradan antibiyotik ile temasa geçince dirençli hale gelmesidir. Bu direnç kromozomal genlerdeki bir mutasyonla kromozomal dışı DNA kazanımı ya da transformasyonla olabilir. *H.pylori*'yi eradike etmek için piyasada pek çok antibiyotik bulunmaktadır. Bunlardan en çok kullanılan klaritromisine karşı direnç oranı artmaktadır. Zaman içinde artan direnç sebebiyle duyarlılık testleri rutin uygulanır hale gelebilir. Böylece hasta gereksiz ve etkisiz ilaç kullanmayacak, dirençli suş oranı azalacaktır (8). *H.pylori* pozitif non-ülser dispepsik hastalarda eradikasyon tedavisi sonrası semptomları ve endoskopik bulgular düzelmiştir. Bu sonuç non-ülser dispepside *H.pylori*'nin rol oynadığını göstermiştir (13).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, S. Ü. Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Kliniği endoskopi ünitesine, dispeptik şikayetlerle 2005-2006 tarihleri arasında başvurarak gastroduodenoskopi yapılan ve gastrit, duodenit ve ülser tanısı alan 103 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalardan alınan gastrik biyopsi örneklerinden *H.pylori* varlığı üreaz testi, histopatolojik inceleme ve kültür yöntemleri ile araştırıldı. Bu çalışma için Etik kurul onayı alınmıştır. Üreyen suşlarda klaritromisin, amoksisilin, metronidazol direnci incelendi. Ayrıca bu hastalarda *H.pylori* gaita antijen testinin tanı değeri diğer yöntemlerle kıyaslanarak araştırıldı. Son 1 hafta içinde proton pompa inhibitörleri, antiasit, bizmut içeren bileşikler ve/veya antibiyotik alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların hepsinde epigastrik ağrı ve rahatsızlık hissi, meteorizm, pirozis, dolgunluk, şişkinlik hissi, çabuk doyma, bulantı kusma, geğirme, aşırı gaz çıkarma şikayetlerinden bir veya birkaçı mevcuttu. Hastaların tamamından endoskopi uygulanarak antral biyopsi örneği alındı.

3.1. Gastroözofagoduodenoskopi

Bu işlem için hastaların bir gece önceden aç olması sağlandı. Hastalardan işlem öncesi onay alındı. Daha sonra orofaringeal bölgeye lidokain oral sprej (Xylocain sprej) ile lokal anestezi uygulandı. Her işlemden önce endoskop (Pentax LH-150 p II) ve biyopsi forsepsi 15 dakika süreyle Cidex solüsyonu (gluteraldehit) içinde dezenfekte edildi. Daha sonra mide antrum mukozasından üç'er adet biyopsi örneği alındı. Alınan biyopsilerin bir adedi % 10 formol çözeltisi içinde patoloji laboratuvarına gönderildi.

Endoskopik tanımlamada gastrit için mukozal ödem, erozyon, hiperemi ve submukozal hemoraji, duodenit için; mukozal ödem, hiperemi, erozyon, duodenal ülser için çapı 5 mm ve üzerindeki yaraların varlığı, pilor ve bulbusun deformasyonu için de pilorun ve bulbusun belirgin şekil bozukluğu ve deformasyon pililerinin varlığı esas alındı. Endoskopik inceleme sırasında gözlenen hiperemi, ödem, atrofi, erozyon, ülser ve diğer patolojik bulgular rapor edildi.

3.2. Üreaz Testi

Çalışmaya alınan 103 hastanın 5'inde sadece 1 adet biyopsi örneği alınabildiği için bu 5 hastada üreaz testi bakılmadı. Alınan biyopsi örneklerinden biri, üreaz testi için kullanıldı. Bu test için üre tozu (Urea) 1/200 oranında serum fizyolojik ile sulandırıldı.

2'şer cc cam tüplere dağıtıldı. Endoskopik biyopsi ile alınan doku örnekleri bu hazırlanan üre solüsyonu bulunan bulunan tüplere kondu. Daha sonra bir kaç damla fenol kırmızısı ilave edildi. İlk beş dakika içinde rengin pembe- kırmızıya dönüşümü pozitif kabul edildi. Renk değişikliği üreaz enzimiyle, ürenin parçalanması sonucu amonyak ve bikarbonat meydana gelmesi, ortamın pH'sının yükselmesi, bu değişikliğin pH indikatörleri yardımıyla görünür hale getirilmesinden ibaretti (7).

3.3. Histopatoloji

Bazı hastalardan alınan biyopsi sayısının yetersiz olmasından dolayı 27 hastadan histopatolojik araştırma yapılamadı.

3.3.1. Hematoksilen-Eozin

Histolojik olarak, dokunun tanımlanmasında kullanılan Hemotoksilen-Eozin incelemesi amacıyla, kesitler; 1 saat etüvde 180°C, 5 dk sıcak ksilende bekletildi, kurutuldu, 5 dk soğuk ksilende bekletildi. %96, %80, %70'lık alkollerde sırasıyla, 1'er dk bekletildi. Çeşme suyunda yıkandı, hemotoksilende 6 dk bekletildi, tekrar yıkanarak asit alkole birkaç defa batırılıp çıkarıldı, bir defa daha yıkanarak amonyağa batırılıp çıkarıldı, çeşme suyunda tekrar yıkandıktan sonra 3 dk eozinde bekletildi, yıkanıp %70, %80, %96'lık alkolden geçirilerek 5 dk soğuk ksilende bekletildi ve kurutulup kapatıldı. Doku örneklerinde basiller arandı (33).

3.4. Kültür

103 hastanın biyopsi örneklerinden kültür yapıldı. Mide antrumdan alınan biyopsi örnekleri steril endorff tüplerde bulunan 1 ml buyyon içinde laboratuvara ulaştırıldı(en geç 4saat içinde). Biyopsi örneğinden steril şartlarda Pylori Agar'a [(Casein peptone (bovine), Soya peptone, Meat extract (bovine or porcine), NaCl, Agar, Plasma (horse), Antibiotic mixture)] sürüntü şeklinde ekim yapıldı. Biyopsi örneği besiyerinden uzaklaştırıldı. Daha sonra bu plaklar hızlı bir şekilde % 5-10 CO₂ içeren etüve yerleştirildi. 3. günden sonra her gün üreme olup olmadığı kontrol edildi. 7. gün sonunda halen üreme olmadıysa üreme negatif olarak değerlendirildi. Pylori agarda üreyen suşlar; su damlası şeklinde, 0.5-1 mm çapında, şeffaf, düzgün kenarlıydı. Üreyen kolonilerden öncelikle Gram boyama yapıldı. Bunun için besiyerinden alınan bir öze dolusu koloni lam üzerinde

serum fizyolojik içinde ezilerek homojen hale getirilip havada kurutuldu. Daha sonra Gram boyama yapıldı. Mikroskopta 100'lük objektifte yapılan incelemede Gram negatif kıvrık basillerin görülmesi *H.pylori* varlığını düşündürdü.

Sonra besiyerindeki kolonilerden oksidaz testi yapıldı. Bunun için Whatman filtre kağıdına bir damla oksidaz ayracı damlatıldı ve bir öze dolusu koloni bu bölgeye sürüldü. Oluşan mavi-mor renk pozitif olarak kabul edildi. Ayrıca kolonilerden katalaz testi yapıldı.

Daha sonra üreme olan ve yapılan testlerle *H.pylori* olduğu kesinleşen suşlardan E-test yöntemiyle amoksisilin, klaritromisin ve metronidazol duyarlılığı araştırıldı. Duyarlılık testleri için %7 Koyun Kanlı Müller-Hinton (GBL – Gül Biyoloji) besiyeri kullanıldı (Bu besiyeri hazırlanırken 15 gün bekletilmiş koyun kanı kullanılması sağlanmıştır). Kontrol suş olarak *H.pylori* NCTC 11637 kullanıldı. *H.pylori* için antibiyotik duyarlılıkları araştırılırken doğru değerlerin elde edilebilmesi için plakta üreyen suşların %80'den fazlasının basil formda olması gerekmektedir. Çalışmamızda Gram boyamada buna dikkat edildi. Üreyen suşlardan Mac Farland 2'ye ayarlanarak besiyerine sürüntü ekimi yapıldı. Steril şartlarda E-test(Epsilometer-test)(Ab biodisk, İSVEÇ) stripleri 90 mm'lik her plağa tek olmak üzere yerleştirildi. Bunun için plağın kuruması beklendi. GENbag (BioMerieux - France) içine 3'er adet besiyeri yerleştirildi. Poşetlerin ağzı hava almayacak şekilde kapatıldı ve tekrar %5-10 CO₂ içeren etüvde 7. güne kadar bekletildi. Kontaminasyon içeren plaklar çalışmadan çıkartıldı. İnkübasyon sonunda oluşan elips şeklindeki inhibisyon zonunun E-test şeritiyle kesiştiği noktaya karşılık gelen antibiyotik konsantrasyonu MİK değeri olarak kabul edildi. E-test yöntemi henüz standardize edilememiştir. Genellikle çalışmalarda dirençlilik sınırı metronidazol için ≥ 8 µg/ml, klaritromisin için ≥ 1 µg/ml, amoksisilin için ise ≥ 0.5 veya ≥ 1 µg/ml olarak kabul edilmektedir (34). Bu çalışmada metronidazol için ≥ 8 µg/ml, klaritromisin için ≥ 1 µg/ml, amoksisilin için 1 µg/ml değerlerini dirençlilik sınırı olarak kabul edilmiştir.

3.5. *H. pylori* Gaita Antijeni

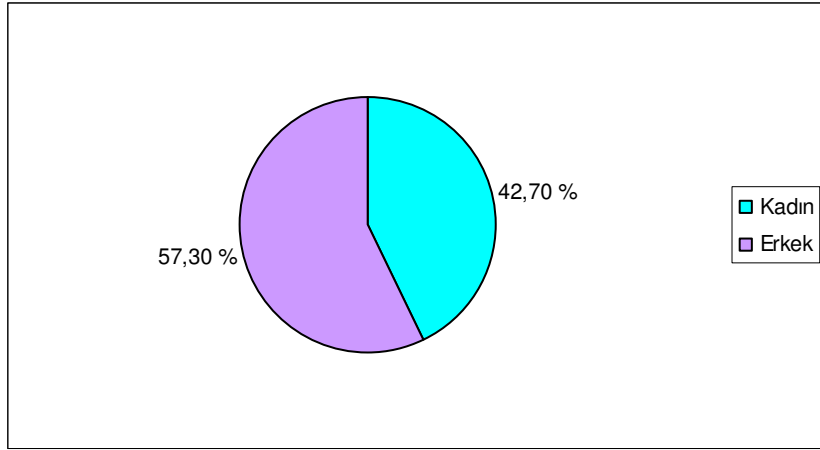
Hastalardan 17'si laboratuvarımıza gaita örneği vermediği için bu hastalarda gaita antijen testi çalışılmadı. Çalışmamızda hızlı bir test olan gaita antijen testi rapid HpSA (Meridian Bioscience Europe, Milano, İtalya) kullanıldı. Test tüpüne öncelikle 1 ml dilüsyon solüsyonu kondu. Aplikatörün yaklaşık 5-6 mm'lik kısmı gaita örneğinin 3 farklı bölgesine batırıldı ve daha sonra aplikatör solüsyona daldırıldı. 15 sn. vortekslandı. Bu

solusyondan bir kaç damla strip üzerine damlatıldı. Sadece mavi renkli bant (Kontrol çizgisi) görülmesi negatif olarak değerlendirildi. İlk 5 dakikada kontrol çizgisiyle birlikte pembe kırmızı bir bant görülmesi ise pozitif olarak değerlendirildi. Daha sonra ortaya çıkan renk değişiklikleri değerlendirilmeye alınmadı.

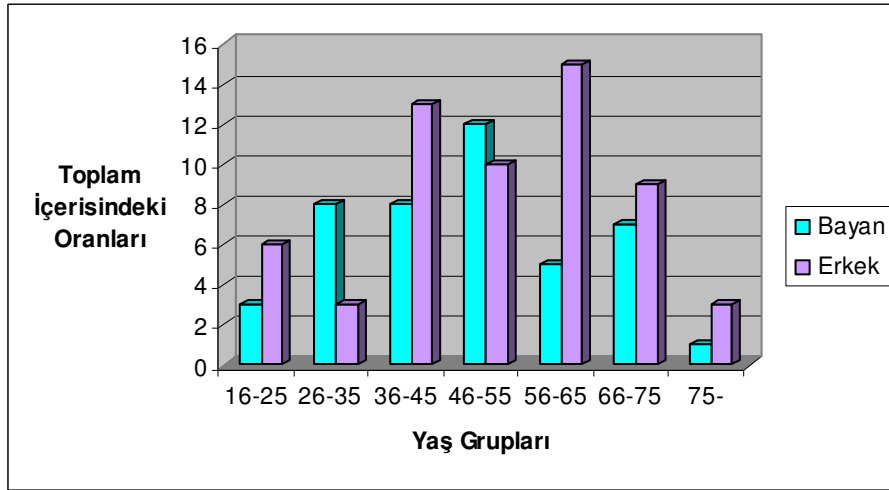
Olguların *H. pylori* açısından pozitif veya negatif olduğuna şu şekilde karar verildi. Bakteri varlığının gösterilmesinde kültür altın standart kabul edildiğinden tek başına kültür pozitifliği *H. pylori* infeksiyonu varlığını gösterdi (7). Ayrıca histopatoloji ile beraber gaita antijeni veya üreaz testlerinden bir tanesinin pozitifliği de *H. pylori* infeksiyonu olarak değerlendirildi. Buna göre kültürde üreme olan olgularda histopatoloji, gaita antijeni ve üreaz testininin doğruluğu; kültür standart test alınarak değerlendirildi. Kültürde üreme olmayan olgularda da histopatoloji ile beraber üreaz veya gaita antijenden birinin pozitifliği standart test olarak alındı.

4. BULGULAR

Toplam 103 hastanın yaş ortalamaları 50.19 idi. Erkek hasta oranı %57.3 (n=59) ve kadın hasta oranı %42.7 (n=44) idi (Grafik 1). Erkek hastalar;18-83 yaşları arasında ve yaş ortalamaları 52.28, kadın hastalar; 18-78 yaşları arasında ve yaş ortalamaları 47.38 idi (Grafik 2).



Grafik 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı



Grafik 2: Yaş gruplarına göre hastaların oranları

Endoskopi yapılan hastaların 2'sine (%0.19) peptik ulcus, 93'üne (%90.2) gastrit tanısı kondu. Hastaların 8'inde (%0.77) üst gastrointestinal sistemin endoskopi ile yapılan muayenesi normaldi. Yaptığımız çalışmada 103 örnekten kültür ortamında 40 örnekte *H. pylori* ürediği tespit edilmiştir (%38.8) (Tablo 4). Elde edilen 40 suştan 28 tanesinde antibiyotik duyarlılığı yapılabildi. Bunlardan 8 tanesinde klaritromisine E-test metoduyla direnç saptanmıştır (%28.5). Bu suşların 11 tanesinde de metronidazole direnç

saptanmıştır (%39.2). Suşlardan hiçbirinde amoksisiline direnç saptanmamıştır (Tablo 5). Tablo 6’da testlerin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değerleri (NPD) görülmektedir.

Tablo 4: Kültürde üreme oranları

	Kültürde üreme pozitif	Kültürde üreme negatif	Toplam
Örnek sayısı	40	63	103
Oran (%)	38.8	61.2	100

Tablo 5: Kültürden izole edilen suşlarda klaritromisin, metronidazol, amoksisilin direnç oranları

	Klaritromisin Sayı (%)	Metronidazol Sayı (%)	Amoksisilin Sayı (%)
Duyarlı	20 (71.5)	17 (60.8)	28 (100)
Dirençli	8 (28.5)	11 (39.2)	0 (0)

Tablo 6: Kullanılan testlerin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değerleri (NPD)

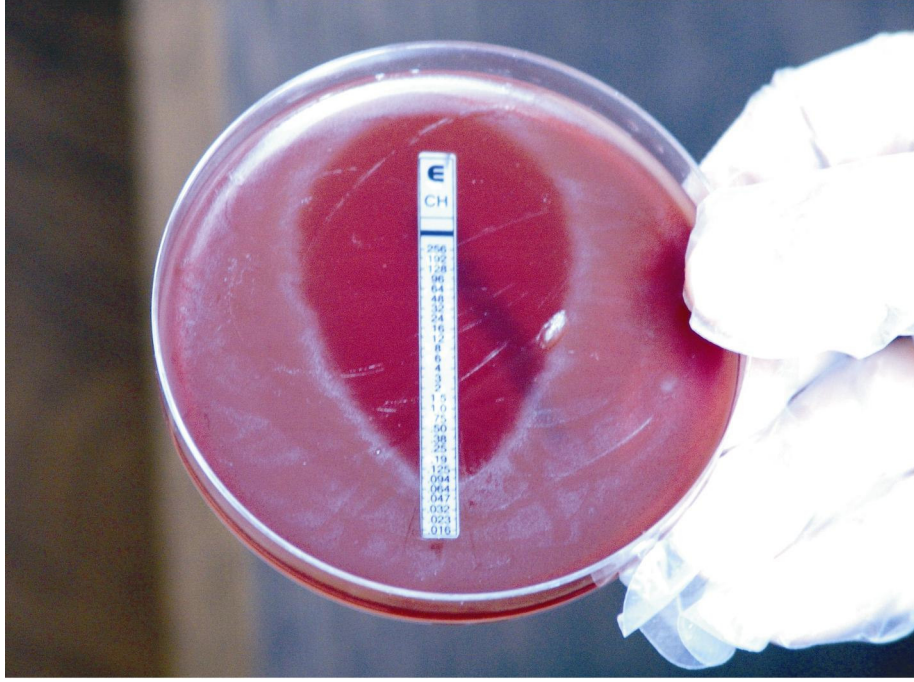
	Kültür (%)	Üreaz (%)	HpSA (%)	Histopatoloji (%)
Sensitivite	76	97.9	74	75
Spesifite	98	24.4	80	95
PPD	97	56.4	76	93
NPD	83	92	79	80



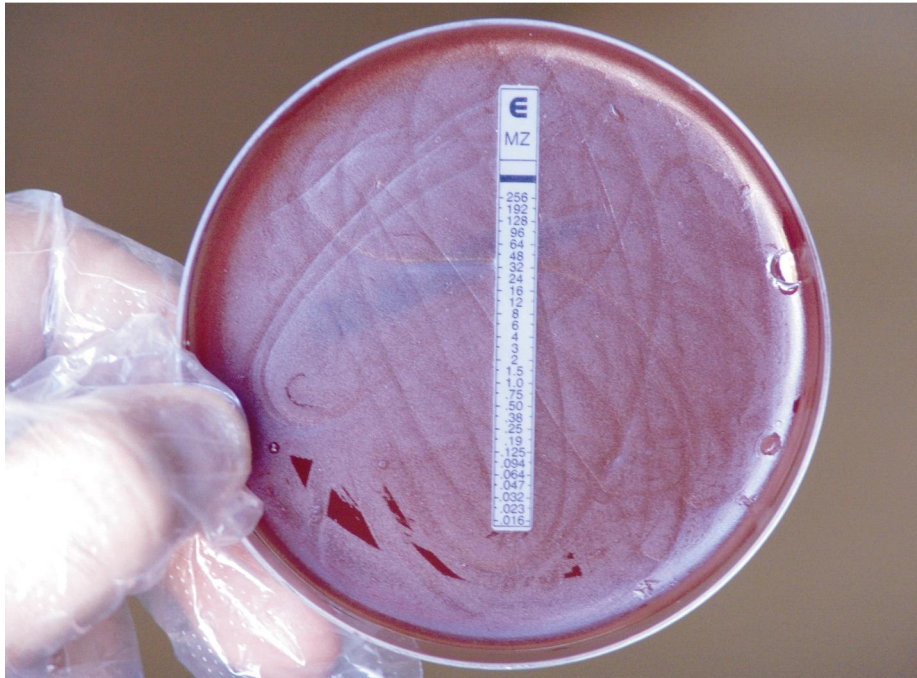
Resim 1: Pylori agarda *H.pylori* kolonileri (Çalışmamızdan)



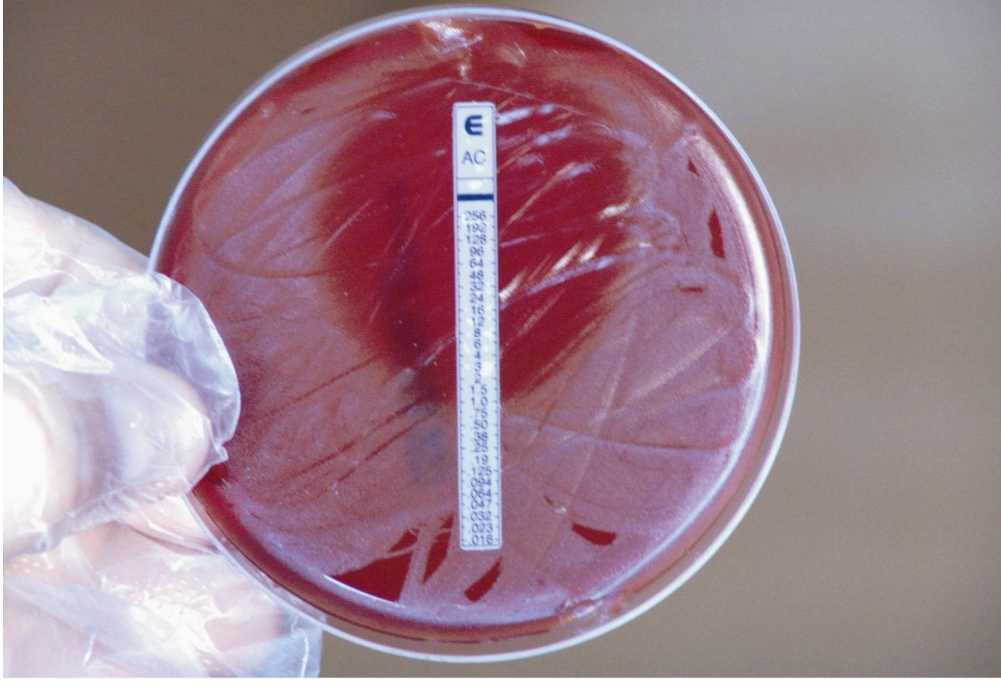
Resim 2: Üreaz pozitifliğinde rengin pembeye değişimi (Çalışmamızdan)



Resim 3: *H. pylori*'nin klaritromisin duyarlılığının E-test yöntemi ile araştırılması
(Çalışmamızdan klaritromisine duyarlı bir suş)



Resim 4: *H. pylori*'nin metronidazol duyarlılığının E-test yöntemi ile araştırılması
(Çalışmamızdan metronidazole dirençli bir suş)



Resim 5: *H pylori*'nin amoksisilin duyarlılığının E-test yöntemi ile araştırılması
(Çalışmamızdan amoksisiline duyarlı bir suş)

Tablo 7: Hastaların klinik tanısı, Üreaz, Histopatoloji, Gaita Ag, Kültür Ve Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları

Sıra No	Hastalık	<i>H.pylori</i> varlığı	Üreaz	Histopatoloji	Gaita Ag	Kültür	Klaritromisin	Amoksisilin	Metranidazol
1.	Gastrit	+	+	-	+	+	Dirençli	Duyarlı	Duyarlı
2.	Gastrit	-	+	-	-	-	*	*	*
3.	Gastrit	+	+	+	-	+	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
4.	Gastrit	+	+	-	+	+	*	*	*
5.	Gastrit	+	+	-	-	+	*	*	*
6.	Gastrit	-	+	-	-	-	*	*	*
7.	Normal Üst GİS	+	+	*	*	+	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
8.	Normal Üst GİS	-	+	*	-	-	*	*	*
9.	Gastrit	+	+	+	+	+	Dirençli	Duyarlı	Duyarlı
10.	Gastrit	+	+	*	+	+	Duyarlı	Duyarlı	Dirençli
11.	Gastrit	+	+	-	+	+	*	*	*
12.	Gastrit	+	+	+	+	-	*	*	*
13.	Gastrit	-	+	-	-	-	*	*	*
14.	Gastrit	+	+	*	*	-	*	*	*
15.	Gastrit	+	+	+	+	+	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
16.	Gastrit	+	+	+	+	+	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
17.	Gastrit	+	+	+	+	+	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı

Sıra No	Hastalık	<i>H.pylori</i> varlığı	Üreaz	Histopatoloji	Gaita Ag	Kültür	Klaritromisin	Amoksisilin	Metranidazol
18.	Gastri	-	+	+	-	+	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
19.	Peptik Ülser	-	+	*	*	-	*	*	*
20.	Gastrit	+	+	+	+	+	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
21.	Gastrit	+	+	+	-	+	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
22.	Gastrit	+	+	+	+	+	Duyarlı	Duyarlı	Dirençli
23.	Gastrit	+	+	+	-	-	*	*	*
24.	Gastrit	+	+	+	+	+	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
25.	Gastrit	+	+	+	-	+	Duyarlı	Duyarlı	Dirençli
26.	Gastrit	-	-	-	-	-	*	*	*
27.	Gastrit	+	+	-	+	+	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
28.	Gastrit	+	+	+	+	+	Dirençli	Duyarlı	Duyarlı
29.	Gastrit	+	+	+	+	+	Duyarlı	Duyarlı	Dirençli
30.	Gastrit	-	+	-	-	-	*	*	*
31.	Gastrit	-	+	-	-	-	*	*	*
32.	Gastrit	+	+	*	+	+	Duyarlı	Duyarlı	Dirençli
33.	Gastrit	+	+	+	-	-	*	*	*
34.	Gastrit	+	+	-	+	+	Duyarlı	Duyarlı	Dirençli
35.	Gastrit	+	+	-	-	+	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
36.	Gastrit	+	+	+	+	+	Duyarlı	Duyarlı	Dirençli

Sıra No	Hastalık	<i>H.pylori</i> varlığı	Üreaz	Histopatoloji	Gaita Ag	Kültür	Klaritromisin	Amoksisilin	Metranidazol
37.	Normal Üst GİS	+	+	*	*	+	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
38.	Gastrit	+	+	*	*	+	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
39.	Gastrit	+	+	*	*	+	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
40.	Gastrit	+	+	*	*	+	Dirençli	Duyarlı	Duyarlı
41.	Gastrit	+	+	*	*	+	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
42.	Gastrit	+	+	*	*	+	*	*	*
43.	Peptik ülser	-	-	-	-	-	*	*	*
44.	Gastrit	-	+	-	-	-	*	*	*
45.	Gastrit	-	+	-	-	-	*	*	*
46.	Gastrit	-	+	-	-	-	*	*	*
47.	Gastrit	-	+	*	-	-	*	*	*
48.	Normal Üst GİS	+	+	+	+	+	Dirençli	Duyarlı	Duyarlı
49.	Gastrit	-	-	*	-	-	*	*	*
50.	Gastrit	-	*	-	-	-	*	*	*
51.	Gastrit	-	-	-	-	-	*	*	*
52.	Gastrit	-	+	-	-	-	*	*	*
53.	Normal Üst GİS	-	+	-	-	-	*	*	*
54.	Gastrit	-	+	-	-	-	*	*	*
55.	Gastrit	+	+	-	+	+	*	*	*

Sıra No	Hastalık	<i>H.pylori</i> varlığı	Üreaz	Histopatoloji	Gaita Ag	Kültür	Klaritromisin	Amoksisilin	Metranidazol
56.	Gastrit	-	+	*	+	-	*	*	*
57.	Gastrit	-	+	-	-	-	*	*	*
58.	Normal Üst GİS	+	+	*	+	+	*	*	*
59.	Gastrit	-	+	-	-	-	*	*	*
60.	Gastrit	-	+	-	-	-	*	*	*
61.	Gastrit	-	-	*	+	-	*	*	*
62.	Normal Üst GİS	-	+	-	-	-	*	*	*
63.	Gastrit	-	+	-	-	-	*	*	*
64.	Gastrit	-	+	-	+	-	*	*	*
65.	Gastrit	+	+	-	-	+	*	*	*
66.	Gastrit	-	+	-	-	-	*	*	*
67.	Gastrit	+	+	+	+	-	*	*	*
68.	Gastrit	+	+	+	+	+	*	*	*
69.	Gastrit	-	+	-	-	-	*	*	*
70.	Gastrit	+	+	+	+	+	*	*	*
71.	Gastrit	-	+	-	-	-	*	*	*
72.	Gastrit	+	+	+	-	+	*	*	*
73.	Gastrit	-	+	-	-	-	*	*	*
74.	Gastrit	+	-	+	+	-	*	*	*

Sıra No	Hastalık	<i>H.pylori</i> varlığı	Üreaz	Histopatoloji	Gaita Ag	Kültür	Klaritromisin	Amoksisilin	Metranidazol
75.	Gastrit	-	-	-	-	-	*	*	*
76.	Gastrit	+	+	+	+	-	*	*	*
77.	Gastrit	-	-	-	-	-	*	*	*
78.	Gastrit	-	-	+	-	-	*	*	*
79.	Gastrit	+	+	+	+	-	*	*	*
80.	Gastrit	+	+	+	+	-	*	*	*
81.	Gastrit	+	+	+	-	-	*	*	*
82.	Gastrit	-	-	-	+	-	*	*	*
83.	Gastrit	-	+	-	-	-	*	*	*
84.	Gastrit	-	+	-	-	-	*	*	*
85.	Gastrit	-	+	-	-	-	*	*	*
86.	Gastrit	-	-	-	+	-	*	*	*
87.	Gastrit	-	+	-	+	-	*	*	*
88.	Gastrit	-	+	-	+	-	*	*	*
89.	Gastrit	-	+	-	-	-	*	*	*
90.	Gastrit	-	-	-	-	-	*	*	*
91.	Gastrit	-	+	-	-	-	*	*	*
92.	Gastrit	-	-	-	-	-	*	*	*
93.	Gastrit	+	+	+	+	+	Duyarlı	Duyarlı	Dirençli

Sıra No	Hastalık	<i>H.pylori</i> varlığı	Üreaz	Histopatoloji	Gaita Ag	Kültür	Klaritromisin	Amoksisilin	Metranidazol
94.	Gastrit	-	+	*	+	-	*	*	*
95.	Gastrit	-	*	*	+	-	*	*	*
96.	Gastrit	-	+	*	*	-	*	*	*
97.	Normal Üst GİS	-	+	*	*	-	*	*	*
98.	Gastrit	-	*	*	*	-	*	*	*
99.	Gastrit	-	*	*	*	-	*	*	*
100.	Gastrit	-	*	*	*	-	*	*	*
101.	Gastrit	+	+	*	*	+	*	*	*
102.	Gastrit	-	+	*	*	-	*	*	*
103.	Gastrit	+	+	*	*	+	*	*	*

- Negatif

+ Pozitif

* Test Yapılmadı

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

H.pylori dünyada en sık görülen infeksiyon etkenlerinden bir tanesidir. Tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı direnç oranlarının gün geçtikçe artması bu bakterinin önemini artırmaktadır. Bu bakteri ile oluşan infeksiyon özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde sık görülmektedir.

İran'da Alborzi ve ark.(35) 2005 yılında *H.pylori* prevalansının %10 ile %80 arasında değiştiğini, gelişmekte olan ülkelerde yüksek prevalans ve kolonizasyon sebebiyle eradikasyon tedavisinin de gün geçtikçe zorlaştığını bildirmişlerdir. Almanya'da 2006 yılında yapılan geniş skalaya sahip epidemiyolojik bir çalışmada çiftler arasındaki infeksiyon dağılımı araştırılmış ve bu araştırma sonucunda diğer kadınlarla kıyaslandığında eşi *H.pylori* ile infekte olan kadınlarda infeksiyon oranı 3 kat fazla saptanmıştır (36). Türkler ise en yüksek infeksiyon prevalansına sahip grup olarak bulunmuştur. Bu da yaşam tarzının, alışkanlıkların infeksiyon yayılımında önemli olabileceğini göstermektedir. Türkiye'nin batısında *H.pylori*'nin seroprevalansı 2002 yılında sağlıklı çocuklarda araştırılmış, serokonversiyon için risk faktörleri ve aile içi infeksiyonun geçişi yaş, cinsiyet, sosyo-ekonomik durum ve yaşam koşulları değerlendirilmeye alınmış, bunların %43.9'unda seropozitiflik elde edilmiş, annenin eğitim seviyesi seroprevalansta fark göstermiş, annesi infekte olan çocuklarda infeksiyon prevalansı daha yüksek bulunmuştur (37). Bu çalışma göstermektedir ki Türkiye'nin batısında da diğer gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi infeksiyon erken ortaya çıkmakta ve yaşla artmaktadır. Alim ve ark. (27) ise serolojik yöntemle 2006 yılında Sivas bölgesinde *H. pylori* seroprevalansını araştırmışlar ve çalışmaya aldıkları 28-69 yaş grubu 620 kişi arasında seroprevalansı %70.1 olarak bulmuşlardır.

Bu çalışmada *H.pylori* varlığını göstermek için kullanılan metotlardan bir tanesi HpSA (*H.pylori* Gaita-Antijen test) idi. Gaita-antijen test; aktif infeksiyon varlığını gösteren, hasta başında uygulanabilen, kullanımı kolay ve ucuz bir testtir. *H.pylori* infeksiyonu tanısında HpSA testinin tanı değerini ortaya koymayı amaçlayan pek çok çalışma yapılmıştır. Ni ve ark. (38) 2000 yılında Tayvan'da yaptıkları çalışmada *H.pylori* infeksiyonunun tanısında kullanılan gaita antijen testinin sensitivitesini %96.2, Falsafi ve ark. (39) %100 bulmuşlardır.

İtalya’da 2005’de yapılan bir çalışmada ise *HpSA* testinin sensitivite, spesifite, PPD (pozitif prediktif değer), ve NPD (negatif prediktif değer)’i sırasıyla %100, %97.4, %91 ve %100 bulunmuştur (40). Gaita antijen testi; yüksek sensitivite ve spesifitesi nedeniyle özellikle çocuklardaki *H.pylori* infeksiyonunun teşhisinde de oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır.

HpSA testinin sensitivite, spesifite, PPD ve NPD’ni; Çetin ve ark (41) %92.2, %91.2, %95.2, %86.1, Gülcan ve ark.(42) %98, %100, %100, %96.5, Özdemir (43) ise %87.9, %94.6, %96.7 ve %81.4 olarak bildirmiştir. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde yapılan başka bir çalışmada ise *HpSA* testinin sensitivitesi %87 olarak bulunmuştur (2). Çalışmamızda ise *HpSA* testinin sensitivite, spesifite, PPD ve NPD’ini; %74, %80, %76, %79 olarak bulduk. Sonuçlarımız Türkiye ve farklı ülkelerden bildirilenlerle benzerdir.

Non invaziv bir test olan *HpSA* testi her hasta grubunda uygulanabilir. Uludağ Üniversitesi’nde 2004 yılında acil servise gastrointestinal sistem şikayetleri ile başvuran ve endoskopi yapılamayacak ve yaptırmayacak hastalarda gaita antijen testinin kullanılabilceği bildirilmiştir (44). Noninvaziv olan bu metot endoskopi yaptıramıyacak, anksiyetesi olan hastalarda uygun bir seçenektir. Ayrıca Japonya (45) ve Almanya’da (46) yapılan çalışmalarda *H. pylori* eradikasyon tedavisinin takibinde gaita antijen testinin etkinliği araştırılmış ve bu çalışma sonuçlarına göre *HpSA*’nın eradikasyon tedavisinin takibinde de kullanılabilceği bildirilmiştir. Dolayısıyla *HpSA* testi; duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması, non-invaziv, kullanımı kolay, hızlı ucuz bir yöntem olması sebebiyle *H.pylori* infeksiyonlarının tanısında ve tedavi sonrası değerlendirmede kullanılabilir.

H.pylori varlığının araştırılmasında kullanılan üreaz testi, histopatoloji ve kültür invaziv metotlardır ve endoskopi gerektirir. Ni ve ark.(38) Tayvan’da yaptıkları çalışmada; *H.pylori* infeksiyonunun tanısında kullanılan üreaz testi, histopatoloji ve kültür için sensitivite değerlerini sırasıyla; %96.2, %98.1, %98.1 olarak bulmuşlardır. Ni ve ark’ın yaptığı bu çalışmada kültür için bildirilen sensitivite değeri literatürdeki diğer çalışmalar ve bizim çalışmamızda saptadığımız orandan oldukça yüksektir. *H.pylori* zor üreyen bir bakteridir ve bu derecede yüksek üreme oranı elde etmek oldukça zordur. Histopatolojinin sensitivite ve spesifitesi çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmektedir. Lehours ve ark. (47) düşük derecedeki gastrik mukoza bağlantılı lenfoid doku lenfomasında hangi testin kullanılması gerektiği konusunda bir araştırma yapmışlar ve testlerin duyarlılıklarını

sırasıyla; histopatoloji için %97.5 ve kültür için %52.5 olarak bulmuşlardır. Bu testlerin doğruluğunu etkileyen çeşitli faktörler mevcuttur. Örneğin mide mukozasında bakteri olsa bile tespit edilemeyebilir. Çünkü infeksiyon mukozada yama tarzında yerleşir ve doğru yerden biyopsi alınmadığı takdirde bakteriyi tespit etmek mümkün olamaz. Ayrıca patoloğun deneyimi de önemlidir. Çalışmamızda histopatolojinin sensitivite, spesifite, PPD ve NPD'ini; %75, %95, %93, %80 olarak bulundu.

Kaklıkkaya ve ark. (48) 2003 yılında *H.pylori* varlığını, üreaz testi ve kültür yöntemleri ile araştırmışlar, bu testlerin sensitivite ve spesifitelerini sırasıyla üreaz testi için %77.2 ve %92, kültür için %87.1 ve %99 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda üreazın sensitivite, spesifite, PPD ve NPD'ini; %97.9, %24.4, %56.4, %92 olarak saptadık. Üreaz için sensitivite değerleri genelde yüksek bildirilmektedir. Ancak üreazı pozitif olan başka bakterilerde vardır. Örneğin *Proteus spp.* üreaz testi çalışılırken kontaminasyonla pozitifleşmesi oldukça kolaydır. Dolayısıyla spesifitesi nispeten düşük bir testtir.

H. pylori kültürde zor üreyen bir bakteridir. İsveç'te Storskrub ve ark. (49) 2006 yılında 1000 biyopsi örneğinden 336 (%33.3)'sında kültürde *H.pylori* üretmişler ve bunların 333 (%99.1) tanesinde de antibiyotik duyarlılıklarını elde etmişlerdir. Dağlıoğlu'nun (22) yaptığı çalışmada 65 biyopsi örneğinin 41'inde (%63.0) kültürde *H. pylori* üretildiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 103 biyopsi örneğinden 40 (%38.8) tanesinde *H. pylori* üremiştir ve bunların 28 (%70) tanesinde antibiyotik duyarlılığı araştırılabilmiştir. Bunun sebebi oksijene tahammülü çok az olan bu bakterinin pasajlarda kolaylıkla canlılığını kaybetmesidir.

H.pylori infeksiyonu tanısında kültür tartışmalı bir konudur. Zullo ve ark. (50) bu konuyu araştırmışlar ve *H. pylori* kültürünün invaziv, zaman gerektiren, düşük sensitivitesi olan, hasta için yüksek maliyete sebep olan bir test olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu test için endoskopik girişim gerekmektedir. Ancak tedavinin başarısız olduğu durumlarda kültür yapmak gerekir. *H.pylori* daha öncede belirtildiği gibi önemli bir morbidite ve hatta mortalite sebebi olabilmektedir. Tedavisi bazı coğrafyalarda zorlaşmaktadır çünkü bakteri ilaçlara direnç kazanmaktadır. *H.pylori* suşlarındaki artmış antibiyotik direnç prevalansı coğrafi olarak değişmektedir. *H.pylori* suşlarındaki klaritromisin direnci *H.pylori* eradikasyon tedavisindeki başarısızlığın ana sebebidir. Ayrıca şu da gösterilmiştir ki klaritromisin haricindeki diğer makrolidlerin örnek olarak eritromisinin sık kullanımıyla

ortaya çıkan çapraz direnç sonucu, *H. pylori* suşları klaritromisinede dirençli hale gelmektedir (49).

Raymond ve ark. (51) 2005'de Fransa'da yaptıkları çalışmada; klaritromisin ve metronidazol direncini E-test metoduyla araştırmışlardır. Çalışmaya 28 hasta alınmış ve 22'sinde (%78.6) metranidazol direnci, 13'ünde (%46.4) klaritromisin direnci saptanmıştır. Ayrıca PZR yöntemiyle bu direnç noktaları araştırılırken; aynı biyopsi örneğinden farklı antimikrobiyal direnç paterni gösteren *H. pylori* suşları izole edilmiştir. Ayrıca direnç saptanan hastaların bir kısmı çocuk olduğu ve bir kısmının da daha önce *H. pylori* eradikasyon tedavisi almadığı ifade edilmiştir. Bu da göstermektedir ki tedavi almadan da dirençli suşlar gelişebilmektedir. Bu da aile içi geçişe bağlı olabilir. Bazı çalışmalarda gösterildiği gibi midede aynı anda hem duyarlı hemde dirençli suşlar birlikte kolonize olabilmektedir. Bir çalışmada (17) 179 biyopsi örneğinden 8 tanesi çift suşlu bulunurken, bir diğer çalışmada 34 biyopsi örneğinden 2 tanesi çift suşlu bulunmuştur

Elvis ve ark.(52) 2005 yılında E-test ve disk diffüzyon metoduyla *H.pylori*'de metronidazol ve klaritromisin direncini araştırmışlar ve metronidazol için %59, klaritromisin için %11 ve %8 oranında da her iki antibiyotiğe direnç saptandığını bildirmişlerdir. Storskrubb ve ark.'nın (49) 2006'da Amerika'da yaptıkları çalışmada *H. pylori* suşlarının %16.2'si metronidazola dirençli iken %1.5'i klaritromisine dirençli bulunmuştur. Amoksiline direnç saptanmamıştır. Ancak bu çalışmada yazarların belirttiği gibi beklenenin altında direnç oranı saptanmıştır. Büyük olasılıkla bu durum o bölgedeki sınırlı antibiyotik politikasından kaynaklanmaktadır.

Doğu Avrupa genelinde; Bulgaristan, Slovenya, Polonya, Yugoslavya, Türkiye, Litvanya ve Yunanistan'ın dahil olduğu bir çalışmada 2340 *H. pylori* suşunda antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır. 1998-2000 yılları arasında yapılan bu çalışmada her bölgede farklı sonuçlar elde edilmekle beraber metronidazol direnci %18.6 - 56.6, klaritromisin direnci ise %0 - 18,7 olarak saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda metronidazol direnci ortalama % 30.5'ten %36.4'e yükselmiş, klaritromisin direnci ise özellikle Moskova'da artış göstermiştir. Çalışmada; Doğu Avrupa'da metronidazol direnci belirgin olarak yüksekken klaritromisin direncinin diğer bazı ülkelerle benzer veya hafifçe yüksek olduğu görülmüştür (53).

İran'da 2005'de Mohammadi ve ark. (54) yaptıkları bir çalışmada; disk difüzyon yöntemi ile amoksisiline %1.6, klaritromisine %16.7 ve metronidazol'a %57.5 direnç

saptamışlardır. Klaritromisin İran ilaç sektörüne henüz girmiş bir ilaç olmasına rağmen %20'lere varan direnç oranı makrolid dirençli suşların sıklığına dikkat çekmektedir. Bu sonuç eritromisinin İran'da yaygın kullanımına bağlı olabilir. İran'da infeksiyon prevalansı %80'e yaklaşmaktadır. Mishra ve ark (55)'nin 2006'da Hindistan'da yaptıkları çalışmada metronidazol, klaritromisin, amoksisilin direnci E-test ve disk difüzyon yöntemi ile araştırılmış, klaritromisine E-test yöntemi ile bir suş (%8), metronidazole 16 suş (%64), amoksisiline ise bir suş (%4) dirençli bulunmuştur (55). Filipinler'de Destura ve ark. (33)'nin yaptığı çalışmada metronidazol, klaritromisin, amoksisilin ve tetrasikline direnç E-test metodu ile araştırılmış, bütün suşlar tüm antibiyotiklere duyarlı bulunmuş; ancak bu çalışmanın sonuçları; literatürdeki pek çok yayınlara uyumlu değildir. Literatürde pek çok çalışmada metronidazole daha fazla olmak üzere klaritromisin ve tetrasikline direnç bildirilmektedir. Genelde amoksisilin duyarlı olarak bulunmaktadır.

İsrail'de 2004'de yapılan bir çalışmada (34) metronidazol direnci %31.4, klaritromisin direnci ise %15 bulunmuş. Crone ve ark. (56) çocuklarda ve adolesanlarda 1997-2000 yılları arasındaki artmış primer klaritromisin direncini göstermek için yaptıkları çalışmada *H.pylori* suşlarının direncinin % 14.3'ten %27.6'ya yükseldiğini saptamışlardır. Metronidazol direnci ise %5-25 arasında değişirken, amoksisilinde direnç saptanmamıştır. Albert ve ark. (57) Kuveyt'te 2006'da yaptıkları çalışmada sadece metronidazole direnç saptamışlardır. Elde ettikleri suşların %70'i metronidazole dirençli bulunmuştur. Amoksisilin, klaritromisin ve tetrasikline E-test metoduyla direnç saptanmamıştır. Ancak klaritromisin için bildirilen bu sonuç tekrar gözden geçirilmesi gereken bir sonuçtur. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran %50'leri bulmaktadır. Pediatrik hasta grubunda yapılan bir çalışmada ise Alarcon ve ark. (58) 96 *H. pylori* suşu elde etmişler ve bunların %29.1'i klaritromisine ve %23.9'u metronidazole dirençli bulunmuş.

İsveç'te 2004 yılında Wheeldan ve ark. (59) yaptıkları çalışmada klaritromisin direnci %1, metronidazol direnci %76 bulunmuş, burada belirtilen klaritromisin direncinin literatürde belirtilen değerlerin çok altında olduğu görülmüş, bu düşük oranın o bölgedeki ilaç kullanma politikası ile ilgili olabileceği kanaatine varılmıştır. Gelişmekte olan, eğitim seviyesi düşük, hijyenik koşulları daha kötü toplumlara bu oran asla genellenemez. Avrupa'da pek çok merkezde daha yüksek direnç oranları bildirilmektedir. 2003'de Hindistan'ın farklı bölgelerinde *H. pylori*'nin metronidazol, klaritromisin, amoksisilin, siproflaksasin ve tetrasiklin direnci E-test metoduyla araştırılmış ve ülke ortalamasında metronidazol direnci %77.9, klaritromisin direnci %44.7, amoksisilin direnci %32.8

bulunmuştur. Ülkenin doğu ve batısında direnç oranlarının farklı olduğu görülmüştür. Dolayısıyla tek bir şehirde bulunan direnç oranları ülkenin tamamı için genellenmemelidir (60).

Janssen ve ark. (61) 2006 yılında Hollanda'da yaptıkları çalışmada, metronidazol direncini %14.4 ve klaritromisin direncini %1 bulmuşlar. Ancak kendilerinin de belirttiği gibi özellikle klaritromisin için bulunan direnç oranı diğer pek çok Avrupa ülkesinden ve Türkiye'den düşüktür. *H. pylori* eradikasyon tedavisinde kullanılan antibiyotikler farklı endikasyonlarda da kullanıldığı için direnç gelişme ihtimali fazladır. Araştırmacılar bu çalışmada disk difüzyon metodunu kullanmışlardır ve E-test metoduyla benzer sonuçlar alındığını bildirmişlerdir. Avrupa'da bazı bölgelerde yapılan antibiyotik duyarlılık testlerinde direnç oranı düşük bulunmakta ve *H. pylori* eradikasyon tedavisinde ampirik olarak klaritromisin, amoksisilin ve bir proton pompa inhibitörünün kullanılabilceği belirtilmekte, metronidazolün kombinasyonlara ilave edilmemesi gerektiği bildirilmektedir. Bunun sebebi gittikçe artan metronidazol direncidir (61). Ancak farklı ülkelerde farklı direnç profilleri bildirilmektedir. Örneğin Japonyada 1995-2001 yılları arasında uzun süreli bir çalışma yapılmış, bu çalışmada; *H.pylori* infeksiyonu amoksisilin, klaritromisin ve bir proton pompa inhibitörü ile tedavi edilmiş. Tedavi başarısız olduğunda klaritromisin yerine metronidazol kullanılmıştır ve bu çalışmada; 1995'ten 2001 yılına kadar klaritromisin dirençli *H.pylori* ile oluşan infeksiyonlarda %6.2'den %22.1'e varan bir artış saptanmıştır (62). Bu hastaların aynı zamanda %39.1'i hem klaritromisin dirençli hem de klaritromisine duyarlı suşlarla infekte olduğu saptanmıştır. Amoksisilin ve metronidazol için bu zaman zarfında direnç profilinde belirgin bir değişiklik olmamıştır. Bu sonuç; Japonya'da klaritromisin dirençli *H. pylori* suşlarının sayısının arttığını göstermiştir. Dolayısıyla, klaritromisinin dahil edildiği tedavi rejimlerinin dikkatli uygulanması önerilmiştir (62).

Türkiye'de farklı bölgelerde *H. pylori* için genel olarak antibiyotiklere farklı ancak genelde yüksek direnç oranları bildirilmektedir. Can ve ark. (63) 2004 yılında Ankara Başkent Üniversitesi'nde yaptıkları çalışmada antral biyopsi örneklerinde klaritromisin direncini E-test ve agar dilüsyon yöntemleri ile araştırmışlar ve iki yöntemde de benzer olmak üzere klaritromisin direncini ortalama %20.5 olarak bulmuşlardır. Kantarçeken ve ark. (64) Malatya'da 2000 yılında yaptıkları çalışmada antral biyopsi örneklerinde amoksisilin, klaritromisin ve metronidazol direncini disk difüzyon yöntemi ile

araştırmışlar; metronidazole %49, klaritromisine %9.8 direnç saptarken, amoksisiline direnç saptamamışlardır.

Klaritromisin kullanımı son dönemlerde, üst ve alt solunum yolları infeksiyonları başta olmak üzere farklı endikasyonlarda kullanımı oldukça artmıştır. Çocuklarda kullanımı da oldukça yaygındır. Ayrıca *H.pylori* eradikasyon tedavisi adı altında klaritromisinin de dahil olduğu kombine preparatlar da sıkça kullanılmaktadır. 1. Basamak Sağlık Kuruluşlarında bile *H.pylori* varlığını gösteren herhangi bir test yapılmadan bu tedavi başlanmaktadır. Tolere edilmesi zor olması sebebiyle hastaların bir kısmı bu tedaviyi yarım bırakmaktadır. Dirençli suşların gelişiminde bu da önemli bir etken olabilir. Özellikle çocuklarda klaritromisin kullanımı kısıtlanmalıdır. Çünkü *H.pylori* tedavisinde kullanabileceğimiz az sayıda antibiyotik mevcuttur. İlerleyen yıllarda ilaç direnci daha büyük bir problem haline gelebilecektir.

Klaritromisin, *H.pylori*'nin in vitro en fazla duyarlı olduğu antibiyotik olması sebebiyle tedavi rejimlerinde sıkça tercih edilmektedir. Oral alımla yüksek serum ve doku konsantrasyonları sağlamaktadır. Asit ortamda stabildir. Klaritromisin direnci bazı otörler tarafından *H. pylori* tedavisindeki en önemli problem olarak görülmektedir. Birkaç sene önceye göre direnç oranları gün geçtikçe artmaktadır. Bu hızla devam edecek olursa ileride önemli bir problem haline gelebilecektir. Dolayısıyla ilaç kombinasyonlarının ne kadar etkili olabileceği araştırılmalı, antibiyotik direnci oluşmaması için çalışılmalıdır (65,72).

Bağlan ve ark. (66)'nın Ankara Üniversitesi'nde 2005 yılında yaptıkları çalışmada; E-test metoduyla klaritromisin direnci %54.5 olarak bulunmuştur. Bu yüksek direnç oranı tedavi başarısızlıklarını açıklamaktadır. 1999'da Ağel ve ark. (67)'nin Malatya'da yaptıkları çalışmada disk difüzyon metodu ile metronidazole direnç %53, klaritromisine %8 bulunmuş, amoksisiline direnç saptanmamıştır. Özellikle o yılda metronidazol için bildirilen bu kadar yüksek direnç oranı ürkütücüdür.

Özçay ve ark. (68) 2003'de Ankara'da yaptıkları çalışmada; pediatrik hasta grubunda *H.pylori* infeksiyon prevalansını araştırmışlar, farklı testlerin tanı değerleri kıyaslanarak eradikasyon oranlarını değerlendirilmişlerdir. Tanı testlerinin sensitivite; üre- nefes testi %100, hızlı üreaz testi %89.2, seroloji %71.9 ve kültür %54.9 olarak bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada mide biyopsi örneklerinde fenotipik yöntemle klaritromisin, metronidazol, amoksisilin ve tetrasiklin direnci araştırılmış, metronidazole direnç %36.4, klaritromisin direnci ise %18.2 olarak bulunmuştur. Amoksisilin ve

tetrasikline direnç saptanmamıştır. İlk tedaviden sonra eradikasyon oranı %75 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada pediatrik hasta grubu kullanılmış ve 3 sene önce sonlandırılmıştır. Şunu bilmekteyiz ki özellikle solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde klaritromisin kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Dolayısıyla farklı endikasyonlarda kullanılan bu ilaç belki de çoğu zaman yetersiz eradikasyona sebep olmakta ve bakterinin ilaca direnç kazanması kolaylaşmaktadır. Engin (14) Hacettepe üniversitesinde 1999-2000 yılları arasında biyopsi örneklerinden kültürde izole edilen 76 *H.pylori* suşunda metronidazol direncini agar dilüsyon metodu ile araştırmış ve 38 suşta (%50) direnç tespit etmiştir. Metronidazol de klaritromisin gibi farklı endikasyonlarda kullanılan bir antibiyotiktir. Çalışmamızda klaritromisine E-test metoduyla 8(%28.5), metronidazole 11(%39.2) suş dirençli bulunmuştur. Amoksisiline ise dirençli suş saptanmamıştır. Bu oran Türkiye'den bildirilen oranlara benzerdir. Dolayısıyla Türkiye içinde *H.pylori* tedavisinde klaritromisin ve metronidazol direnci artık önemli bir sorun haline gelmiştir.

Şimşek ve ark. (69) yaptıkları çalışmada; Türk toplumundaki *H. pylori* suşlarında klaritromisin direncinin Ocak 2001'den sonra %16.7'den %37.5'e yükseldiğini saptamışlardır. Eradikasyon tedavi başarılarının %34-68 arasında olması klaritromisin direncinin artmış olduğunun bir göstergesidir. *H.pylori* eradikasyonunda Aydın ve ark.(70) ranitidin bizmut sitrat, amoksisilin, klaritromisin tedavisinin, klaritromisine dirençli suşlarda etkisini araştırmışlar ve bu grupta bu tedavinin etkili olabileceğini bildirmişlerdir. Ancak bizmut sitratın böbrek yetmezliği olan hastalarda, çocuklarda kullanımı uygun değildir. Ayrıca bu literatürde bahsedildiğinin aksine klaritromisin *H. pylori* eradikasyon tedavisinde en önemli ilaçtır. Bu sebeple klaritromisin'e karşı olan direnç eradikasyon tedavisinin başarısını mutlaka etkiler. Kırıkkale'de 2005 yılında yapılan bir araştırmada Guliter ve ark. (71) lansoprozol, amoksisilin, ve klaritromisinden oluşan *H.pylori* eradikasyon tedavisini 96 hastaya uygulamışlar ve eradikasyon oranını %45.8 olarak bulmuşlardır. Araştırmacılar bu üçlü tedavi rejiminin yeterince etkili olmadığını ve tedavi öncesi duyarlılık testlerinin yapılması gerektiğini vurgulamışlardır. Klaritromisin direnci hastalığın tedavisinde başarısızlığa sebep olmaktadır. Adı geçen çalışmada dirençli suş izole edilen hastalarda tedavide başarısızlığının %100 olduğu bildirilmekteydi. Yüksek seviyedeki direnç; doz artırılması veya tedavi süresinin uzatılması ile engellenememektedir. Bu sebeple 2. basamak tedavi direnç kazanılmamış antibiyotiklerle yapılmalıdır Ancak araştırmacılar antibiyotik duyarlılık testlerinin sadece tedavinin başarısız olduğu durumlarda yapılması gerektiğini belirtmişlerdir. Direncin gittikçe arttığı

günümüzde genel kanı rutin olmasa bile belli aralıklarla direnç profilinin her bölgede araştırılması yönündedir. Çünkü yaşam tarzı ve pek çok faktör *H.pylori* prevalansını ve antibiyotik duyarlılıklarını etkilemektedir (34). *H.pylori*'ye karşı etkili bir aşı olmamasından dolayı; *H.pylori* infeksiyon yayılımının kontrolü için tanı ve hastaların doğru tedavisinin ne kadar önemli olduğu görülmektedir. Kültür en duyarlı tekniktir. Ancak uygulanması zor ve başarı şansı düşüktür.

Sonuç olarak toplum sağlığı açısından *H. pylori* tanı ve tedavisi oldukça önemlidir. Endoskopi, hasta ve doktor açısından zahmetli bir testtir. Sadece bakteri varlığını göstermek için noninvaziv bir test olan HpSA kullanılabilir. Ancak tedavi başarısızlığının arttığı durumlarda kültürde antibiyogram duyarlılığı araştırılmalıdır. Her bölgede belli periyodlarla duyarlılık testleri yapılması tedaviyi planlarken hekimlere yol gösterici olabilecektir.

Tablo 8: Çalışmamızın ve diğer araştırmacıların sonuçları

Araştırmacılar	Klaritromisin direnci	Metronidazol direnci	Amoksisilin direnci
Raymond ve ark. (51)	%46.4	%78.6	*
Elvis ve ark. (52)	%11	%59	*
Storskrubb ve ark. (49)	% 1.5	%16,2	% 0
Boyanova ve ark. (53)	%0 -%18.7	%18.6 - %56.6	*
Mohammadi ve ark. (54)	%16.7	%57.5	%1.6
Mishra ve ark. (55)	%8	%64	%4
Destura ve ark. (33)	% 0	%0	%0
Faber ve ark. (34)	%15	%31.4	*
Crone ve ark. (56)	% 14,3 → % 27,6	% 5 - % 25	% 0
Albert ve ark. (57)	% 0	% 70	% 0
Alarco ve ark. (58)	%29.1	%23.9	*
Wheeldan ve ark. (59)	% 1	% 76	*
Thyagarajoinveark. (60)	% 44.7	% 77.9	% 32.8
Jansen ve ark. (61)	% 1	% 14.4	*
Can ve ark. (63)	%20.5	*	*
Kantarçeken ve ark. (64)	%9.8	%49	% 0
Bağlan ve ark. (66)	% 54.5	*	*
Ağel ve ark. (67)	% 8	% 53	% 0
Özçay ve ark. (68)	%18.2	%36.4	% 0
Engin (14)	*	% 50	*
Şimşek ve ark. (69)	%16.7 →%37.5	*	*
Çalışmamızdan	%28.5	%39.2	% 0

6. ÖZET

Amaç: *H.pylori* infeksiyonu; dünyada en sık görülen infeksiyonlarından bir tanesidir. *H. pylori* infeksiyonu; gastrit, gastrik ve peptik ülser, gastrik adenokarsinom ve MALT lenfoma için risk faktörüdür. Tanısında invaziv (endoskopi gerektiren) kültür, histoloji ve üreaz testleriyle birlikte noninvaziv (endoskopi gerektirmeyen) üre soluk testi, HpSA ve serolojik metotlar kullanılmaktadır. PZR ile farklı klinik örneklerde bakteri varlığı gösterilebilmektedir. Bu infeksiyonun tedavisi gelişen ilaç direnci sebebiyle gittikçe zorlaşmaktadır. Tedavide en çok kullanılan ilaç olan klaritromisin diğer bazı hastalıkların tedavisinde de yaygın kullanımı ile direnç oranları artmaktadır. Çalışmada üreaz testi, gaita antijen testi, histopatolojik inceleme ve kültür yöntemleri ile *H.pylori* varlığı ve üreyen suşlarda klaritromisin, amoksisilin, metronidazol duyarlılığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada S. Ü. Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Kliniği endoskopi ünitesine, dispeptik şikayetlerle 2005-2006 tarihleri arasında başvurarak gastroduodenoskopi yapılan 103 vakadan alınan biyopsi örneklerinde *H. pylori* varlığı; üreaz testi, gaita antijen testi, histopatolojik inceleme ve kültür yöntemleri ile araştırıldı. Üreyen suşlarda klaritromisin, amoksisilin, metronidazol direnci incelendi. Ayrıca bu hastalarda HpSA'nin tanı değeri diğer yöntemlerle kıyaslanarak araştırıldı.

Bulgular: 103 örnekten kültür ortamında 40 örnekte *H.pylori* üremiştir (%38.8). Elde edilen 40 suştan 28 tanesinde antibiyotik duyarlılığı yapılabilmektedir. Bunlardan 8 tanesinde klaritromisine E-test metoduyla direnç saptanmıştır (%28.5). Bu suşların 11(%39.2) tanesinde de metronidazole direnç saptanmıştır. Suşlardan hiçbirinde amoksisiline direnç saptanmamıştır. Kullanılan testlerin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif (PPD), negatif prediktif (NPD) değerleri sırasıyla kültür için; %76, 98, 97, 83, üreaz için; %97.9, 24.4, 56.4, 92, HpSA için; %74, 80, 76, 79, histopatoloji için; %75, 95, 93, 80 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Toplum sağlığı açısından *H.pylori* tanı ve tedavisi oldukça önemlidir. Tedavide başarısızlığı durumunda *H.pylori* suşlarının antimikrobiyal duyarlılığının araştırılması faydalı olacaktır. Ayrıca yeni ilaç kombinasyonları denenebilir.

7. SUMMARY

Objective: Worldwide *H. pylori* infection is one of the most common bacterial infections. *H. pylori* is a risk factor for gastritis, gastric and duodenal ulcers, gastric adenocarcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. For the detection of *H. pylori*; invasive methods (requiring endoscopy) such as culture, histopathology and rapid urea test which need an gastric biopsy specimen and noninvasive methods (not requiring an endoscopy) such as urea breath test, stool antigen test and serology are used. In several clinical specimens such as saliva, urine, stool etc. PZR can be used for detectin of the bacteria. The treatment of this infection is being more difficult because of the drug resistance. Clarithromycin is the most used antibiotic for *H. pylori* infection but it is also widely used for other infections so resistance ratio of *H. pylori* strains for clarithromycin is increasing. The aim of this study was to detect *H. pylori* with urea test, stool antigen test, culture histopathology and the susceptibility of *H. pylori* strains isolated from culture to metronidazole, clarithromycin and amoxicillin.

Materials and Methods: In this study; from gastric biopsy specimens of the 103 patients who had referred to gastroenterology department of Meram Medical Faculty of Selcuk University for routine gastroduedoneal endoscopy with dyspeptic complaints between 2005-2006; *H. pylori* had been detected with urea test, culture and histopathology. The susceptibility of *H. pylori* strains isolated from culture to metronidazole, clarithromycin and amoxicillin had been analyzed and the usefulness of HpSA had been detected.

Results: In this study from 40(38.8%). gastric biopsy specimens; *H. pylori* strains had been isolated from culture. The susceptibility of *H. pylori* strains to metronidazole, clarithromycin and amoxicillin could had been analyzed for 28 strains. Clarithromycin resistance was demonstrated in 8(28.5%) strains while metronidazole resistance was demonstrated in 11(39.2%) strains. All of the strains were susceptible to amoxicillin. The sensitivity, specifity, positive predictive value and negative predictive value of the tests were respectively; for culture ; 76%, 98%, 97%, 83%, for urea test; 97.9%, 24.4%, 56.4%, 92%, for HpSA; 74%, 80%, 76%, 79%, histopathology; 75%, 95%, 93%, 80%.

Conclusion: Detection and treatment of *H. pylori* infection is very important for society health. If treatment is failed, detection of antimicrobial susceptibility of *H. pylori* strains will be usefull. And new drug combinations may be used.

8. KAYNAKLAR

1. Logan R, Walker M. Epidemiology, and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. BMJ 2001;323:920-2.
2. Özdemir M. Dispeptik hastalarda *Helicobacter pylori* infeksiyonu tanısında *Helicobacter pylori* gaita antijeninin tanı değeri diğer yöntemlerle karşılaştırılarak incelenmesi (Uzmanlık tezi). Konya: S.Ü. Meram Tıp Fakültesi, 2004.
3. Karataş A. Özefagogastroduodenoskopi yapılan vakalarda *Helicobacter pylori* prevalansı tanı metodları ve hastalıklarla olan ilişkisi (Uzmanlık tezi). Konya: S.Ü.Tıp Fakültesi, 2001.
4. Singh K, Ghoshai U. Causal role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer : Asian enigma. World J Gastroenterol 2006;12:1346-51.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Mroain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G .The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of . *Helicobacter pylori* infection-The Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:167-80.
6. Azap A. *Helicobacter pylori* antimikrobiyal duyarlılığının belirlenmesinde E-test yönteminin etkinliğinin araştırılması. (Uzmanlık tezi). Ankara: Ankara Üni. Tıp Fakültesi, 2000.
7. Yılmaz Y. *Helicobacter pylori*. Mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35:182-6.
8. Bağlan P, Özden A. *Helicobacter pylori*'nin antibiyotik direnci. *Güncel Gastroenteroloji* 7/3: 220-5.
9. Khurroo M. *Helicobacter pylori*. The Unique Organism. *Annals of Saudi Medicine* 2002;22:3-4.
10. Vairo D, Gatta L, Ricci C, Tempieri A, Cavino M et al. Peptik ülser ve *Helicobacter pylori*. *Sendrom* 2006;18(6):15-20.
11. Topal D, Göral V, Yılmaz F, Kara İ. The relation of *Helicobacter pylori* with intestinal metaplasia, gastric atrophy and BCL-2. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2004;15(3):149-155.

12. Özden A. *Helicobacter pylori*. In: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Sayhan İ. editors. Gastroenteroloji. İstanbul: TGV yayınları, 2002:113-126.
13. Türkay C, Soykan İ, Kır M, Özden A. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on symptoms and gastric emptying in patients with nonulcer dyspepsia. The Turkish Journal of Gastroenterology 2002;13(3):146-153.
14. Engin E. *Helicobacter pylori*' de metronidazol direnci ve virulans faktörleri ile ilişkisi.(Uzmanlık tezi). Ankara: H. Ü. Tıp Fakültesi, 2002.
15. Poddar U. *Helicobacter pylori* infection in children.Indian Pediatrics 2000;37:275-283.
16. Bilgehan H. Klinik mikrobiyoloji Özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları. 10. baskı İzmir: Fakülteler kitabevi, 2000:137-145.
17. Yılmaz Y. *Helicobacter pylori*:Antimikrobiyal Duyarlılık testleri. Hacettepe ders notları.
18. Kantarceken, Aladag, Atik, Koksal F, Harputluoglu M, Harputluoglu H, Karıncaoglu M, Ates et al. Association of *CagA* and *VacA* presence with ulcer and non-ulcer dyspepsia in a Turkish population. World J Gastroenterol 2003;9:1580-3.
19. Dunn B E, Cohen H, Blaser M J. *Helicobacter pylori*. Clin microbiol rev 1997;10:720-741.
20. Çırak M. *Helicobacter pylori* patofizyolojisi.4. Ulusal Sindirim Sistemi ile bulaşan Enfeksiyonlar Simpozyumu.16-20 Mayıs 2005:50-53.
21. Erdem B. *Campylobacter ve Helicobacter*. In: Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İmir T, Cengiz A T, Tümbay E, Mete Ö. Editors.Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş kitabevi 1999:531-547.
22. Dağlıoğlu K.Mide kanserlerinde tespit edilen *H. pylori* suşlarında *cag A* ve *vac A* insidansı ile antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. (Doktora Tezi). Adana: Çukurava Üniversitesi Sağlık bilimleri Enstitüsü, 2002.
23. Kadanalı A, Özkurt Z. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu :Epidemiyoloji, patogenez, ilişkisi Klimik dergisi 2004;17:146-150.

24. Vakil N, Robinson J, Sundararam M, Phadnis S. Prospective blinded trial of a fecal antigen test for the detection of *Helicobacter pylori* infection. The American Journal of Gastroenterology 2000;95:1699-1701.
25. Veijola L, Myllyluoma E, Korpela R, Rautelin H. Gaita antigen tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before and after eradication therapy. World J Gastroenterol 2005;11:7340-4.
26. Ataseven H, Demir A, Keçeci M. Peptik Ülserle Bağlı Üst Gastrointestinal Kanamalı Olgularda *Helicobacter pylori* Eradikasyonunun Fekal Antijen Testi İle Tespiti Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Tıp) 2004;18:199-204.
27. Alim A, Ataş A, Güneş T. Sivas İl Merkezinde, Semptomatik ve Asemptomatik Yetişkin Bireylerde *H.pylori* seroprevalansı. C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2004;26(2):75-80.
28. Bingöl R. *Helicobacter pylori*: Genetik yapı ve moleküler epidemiyoloji. 31.Türk Mikrobiyoloji Kongresi.19-23 Eylül 2004:104-5.
29. Özel M, Yazgan Y, Gürbüz A, Demirtürk L, Yıldırım Ş, Günay A et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on the quality of duodenal ulcer healing. The Turkish Journal of Gastroenterology 2000;11: 202-7.
30. Abbas SZ, English J, Abbas AB, Crawshaw A, Vivian G, Shaw S, McGovern D et al. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on dyspeptic symptoms in the community. Pak J Med Sci. 2003;19(2):95 – 100.
31. Türkdoğan M.K, Alıcı S, İlhan M, Dilek H, Akman E et al. *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinoma in the Van region of Turkey. The Turkish Journal of Gastroenterology 1999;(1):36-9.
32. Taşkın V, Özyılkan E, Aydın A, Çetin F, Eskioğlu E, Köseoğlu T. Can resistant *Helicobacter pylori* infection be estimated histologically: Effects of gastric histology,. on eradication rates of *Helicobacter pylori* infection. The Turkish Journal of Gastroenterology 2001;12(2): 126-9.
33. Destura R, Labio E, Aydemir S et al. Laboratory diagnosis and susceptibility profile of *Helicobacter pylori* infection in the Philippines. <http://www.ann-clinmicrob.com/content/3/1/25>.(Erişim tarihi:14.5.2007)

34. Faber J, Bar-Meir M, Rudensky B, Schlesinger Y, Rachman E et al. Treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection in children : Is in vitro susceptibility testing helpful? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2005;5:571-4.
35. Alborzi A, Soltani J, Pourabbas B, Oboodi B, Haphighat M, Hayati M et al.. Prevalance of *Helicobacter pylori* infection in children (south of Iran) *Diagnostic Microbiology and Infection* 2006;54: 259-261.
36. Brenner H, Weyermann M, Rothenbacher D. Clustering of *Helicobacter pylori* infection in couples, Differences between High and Low-prevalance population groups. *Annals of Epidemiology* 2006;16:516-20.
37. Yılmaz E, Doğan Y, Gürgöze M, Ünal S. Seroprevalance of *Helicobacter pylori* infection among children and their parents in eastern Turkey. *Journal of Pediatrics and child health* 2002;38:183-5.
38. Ni Y, Lin J, Huang S, Yang J, Chang M et al. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by gaita antigen test and 6 other currently available tests in children. *The Journal of Pediatrics* 2000;6:823-7.
39. Falsafi T, Valizadeh N, Sepehr S, Najafi M. Application of a Gaita Antigen Test To Evaluate the Incidence of *Helicobacter pylori* Infection in Children and Adolescents from Tehran, Iran. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005;12:1094–7.
40. Perri F, Quitadamo M, Ricciardo R, Piepoli A, Cotugno R, Gentile A et al. Comparison of Monoclonal antigen gaita test (HpStar) with the 13C - Urea - breath test (UBT) in monitoring *Helicobacter* eradication therapy. *World Journal of Gastorenterology* 2005;13;5878-81.
41. Çetin B, Gündüz A, Erdem L, Seber E, Sökmen M. *Helicobacter pylori* infeksiyonları ve Dışkı Antijen testinin tanıdaki değeri. *Klimik Dergisi* 2004;17(3): 177-180.
42. Gulcan E, Varol A, Kutlu T, Cullu F, Erkan T, Adal E ve ark. *Helicobacter pylori* gaita antigen test. *The Indian Journal of pediatrics* 2005;72:675-8.
43. Özdemir M, Baykan M. Dispeptik hastalarda *H.pylori* infeksiyonu tanısında *H.pylori* gaita antijeninin tanı değerininin incelenmesi. *Genel Tıp Dergisi* 2005;15(2):65 – 70

44. Gürel S.Acil Servise Epigastrik Ağrı Yakınmasıyla Başvuran Hastalarda *Helicobacter pylori* Sıklığı ve Tanıda Kalitatif Serum Ig G Testinin Yeri. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004;30(1):7-10.
45. Ito M, Tanaka S, Kim S, Tahara K, Kawamura Y, Sumii M et al.A combination of the *Helicobacter pylori* gaita antijen test and Urea breath test is useful for clinic evaluation of eradication therapy: A multicenter study. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2005;20:1241-5.
46. Weingart V, Rüssmann H, Koletzko S, Weingart J,Höchter W, Sackmann M. Sensitivity of a Novel Gaita Antigen Test for Detection of *Helicobacter pylori* in Adult Outpatients before and after Eradication. Therapy Journal of Clinical Microbiology, 2004;42:1319-1321.
47. Lehours P, Ruskone A, Lavergne A,Cantet F, Megraud F et al.Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low-grade Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma? The American Journal of Gastroenterology 2003;98:2.
48. Kaklıkkaya N, Çubukçu K, Yazıcı Y, Özgür O, Reis A, Baltaoğlu H, Aydın F. Gastro-intestinal yakınması olan hastalarda Gram boyama, üreaz ve kültür testleri ile *Helicobacter pylori* varlığının belirlenmesi. İnfeksiyon Dergisi 2003;17:329-332.
49. Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, Wreiber K, Nhylin H, Sternavald E et al. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* strains in a Random Adult Swedish Population. Helicobacter 2006;11:224-230.
50. Zullo A, Hassan C, Lorenzetti R, Winn S, Morini S.A clinical practice viewpoint: to culture or not to culture *Helicobacter pylori*? Digestive and liver disease 2003;35: 357-361.
51. Raymond J, Nguyen B, Bergeret M, Dupont C, Kalach M. Heterogeneous susceptibility to Metronidazole and Clarithromycin of *Helicobacter pylori* isolates from a single biopsy in adults is confirmed in children. International Journal of Antimicrobial Agents 2005;26:272-278.

52. Elviss N, Owen R, Breathnach A, Palmer C, Shetty N. Helicobacter antibiotic resistance patterns and risk factors in adult dyspeptic patients from ethnically diverse populations in central and south London during 2000. *J. Med Microbiology*, 2005; 54:567-574.
53. Boyanova L, Mentis A, Gubina M, Rozynek E, Gosciniak G, Kalenic S et al. The status of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in eastern Europe. *Clin. Microbial Infect* 2002;8:388-296.
54. Mohammadi M, Delaram D, Mohajerani N, Massarrat S. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Iran. *World Journal of Gastroenterology*. 2005;11:6009-13.
55. Mishra K, Srivastava S, Garg A, Ayyagari A. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* clinical isolates: Comparative evaluation of disk-diffusion and E-test methods. *Curr Microbiol* 2006;53:329-344.
56. Crone J, Granditsch G, Huber W, Binder C, Innerhofer A, Amann G et al. *Helicobacter pylori* in children and adolescents: Increase of primer Clarithromycin Resistance, 1997-2000. *Journal of Pediatric Gastroenterology, and Nutrition* 2003; 36:368-371.
57. Albert J, Mekhaizeem K, Nel L, Dhar R, Dhar P, AL-ALI M et al. High prevalence and level of resistance to metronidazole but lack of other antimicrobials in *Helicobacter pylori*, isolated from a multiracial population in Kuwait. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1359-1366.
58. Alarcón T, Vega A, Domingo D, Martínez M et al. Clarithromycin Resistance among *Helicobacter pylori* Strains Isolated from Children: Prevalence and Study of Mechanism of Resistance by PZR-Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis *Journal of Clinical Microbiology*, January 2003;41:486-499.
59. Wheeldan T, Granström M, Hoang T, Phuncarg D, Nillson L, Sörberg M. The importance of the level of Metronidazole resistance for the success of *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:1315-1321.
60. Thyagarajom SP, Ray P, Kumar Das B, Ayyagari A, Khan A et al. Resistant *Helicobacter pylori*. Geographical difference in antimicrobial resistance pattern of *Helicobacter pylori* clinical isolates from Indian patients: Multicentric study. *Journal of Gastroenterology, and Hepatology*. 2003;(18):1373-8.

61. Janssen M, Hendrikse L, Boer S, Bosboom R, Boer W, Lahelji R et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in a Dutch region: trends over time. *The Journal of Medicine*, 2006;191:191-194.
62. Rimbara E, Nopuchi N, Tanabe M, Kawai T, Matsumoto Y, Sasatsu M. Susceptibilities to Clarithromycin, Amoxicillin and Metronidazole of *Helicobacter pylori* isolates from the antrum and corpus in Tokyo, Japan, 1995-2001. *Clinical Microbiology and Infection*. 2005;4:307-311.
63. Can F, Demirbilek M, Selçuk H, Arslan H, Boyacıoğlu S. Antral biyopsi örneklerinden izole edilen *Helicobacter pylori* suşlarında klaritromisin direnci. *Mikrobiyoloji Bülteni* 2004;38:353-394.
64. Kantarçeken B, Yıldırım B, Karıncaoğlu M, Aladağ M, Hilmioğlu F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2000; 11:141-5.
65. Aydemir S, Boyacıoğlu S, Gur G, Demirbilek M, Kamber F et al. *Helicobacter pylori* infection in hemodialysis patients: susceptibility to amoxicillin and clarithromycin. *World J Gastroenterol* 2005;11:842-845.
66. Bağlan P, Bozdayı G, Özkan M, Özden A. Klaritromisin dirençli *Helicobacter pylori*'nin saptanmasında E-test ve Agar dilüsyon metodlarının karşılaştırılması. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2005;4(2): 83-87.
67. Ağel E, Durmaz B, Tefvik M, Nergis A. The isolation rate and antibiotic resistant pattern of *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients. *Turk J Med Sci* 2000;30:143-6.
68. Özçay F. Çocuklarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu. (Yan dal uzmanlık tezi). Ankara, H. Ü. Tıp Fakültesi, 2003.
69. Şimşek H, Balaban Y, Güneş D. Alarming Clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* in Turkish population. *Helicobacter* 2005;10:360-1.
70. Aydın A, Önder G, Akarca U, Tekin F, Tunçyürek M, Musoğlu A. The efficacy of two-week therapy with ranitidine bismuth citrate, amoxicillin and clarithromycin on *Helicobacter pylori* eradication in clarithromycin resistant and sensitive cases. *Turk J. Gastroenterology* 2005;16: 203-206.

71. Güliter S, Keleş H, Özkurt Z, Cengiz D, Kolukısa E. Can Lansaprazole, Amoxicillin and Clarithromycin combination still be used as a first-line therapy for eradication of *Helicobacter pylori*? The Turkish Journal of Gastroenterology. 2005;16(1):29-33.
72. Lee J, Shin J, Roe I, Sohn S, Lee J, Kang G et al. Impact of clarithromycin resistance on eradication of *Helicobacter pylori* in infected adults. Antimicrobial agents and chemotherapy 2005;49:1600-3.

9. TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, tez çalışmamda ve her türlü konuda yardımlarını esirgemeyen Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Bülent Baysal'a, pratik ve teorik bilgilerinden faydalandığım Sayın Prof. Dr. Mahmut Baykan'a, Sayın Prof. Dr. İnci Tuncer'e, Sayın Prof. Dr. Duygu Fındık'a, tüm çalışmalarımda emeği geçen Yrd. Doç. Dr. Mehmet Özdemir'e, Uzm. Dr. Uğur Arslan'a, ayrıca tez çalışmalarım ve standart suş temininde yardımcı olan Hacettepe Üniversitesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Yakut Akyön Yılmaz'a, vakaların toplanmasında yardımcı olan Doç. Dr. Ertuğrul Kayaçetin'e, Yrd. Doç. Dr. Metin Başaranoğlu'na, Nükleer Tıp rotasyonunda ki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Oktay Sarı ve Yrd. Doç. Dr. Güngör Taştekin'e, Selçuklu hastanesi gastroenteroloji uzmanı Sayın Uzm. Dr. Ahmet Hamamcı'ya, çalışmalarım her zaman yanımda gördüğüm mesai arkadaşlarıma ve laboratuvar çalışanlarına asistanlık dönemim ve tez çalışmalarım süresince bana destek olan başta eşim Uzm. Dr. Celil Kalem olmak üzere tüm aile fertlerime en içten teşekkürlerimi sunarım.